

## Correlation between QT dispersion after coronary artery bypass graft and major cardiovascular adverse events

Reynold Agustinus, Yoga Yuniadi, Budhi Setianto

**Introduction:** Coronary artery bypass graft (CABG) improves prognosis in patient with coronary artery disease. However, some patients might experience major adverse cardiovascular events. An increase in QT dispersion is predictor of sudden cardiac death and associated with an increased risk of major adverse cardiovascular events (MACE) after successful percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. This study was aimed to evaluate the correlation between QT dispersion and MACE after isolated CABG.

**Methods:** This was a retrospective cohort study of post-CABG patients using medical record analysis in National Cardiovascular Center Harapan Kita Jakarta during period of January until December 2007 with 1 year follow up. QT dispersion was defined as difference between the longest and the shortest QT interval of standard 12-lead ECG on the fifth or the seventh post operative day. It was assessed manually and blinded to clinical data then divided into two groups (QT d  $\leq$  60 and QT d  $>$  60)

**Results:** Of 517 patients who had undergone isolated CABG, 343 were eligible to be analyzed. There are 303 men and 40 women (mean age  $58,0 \pm 7,9$  years) with mean QT dispersion  $55,7 \pm 19,9$  ms. The incidences of MACE were 43 (12.5%) comprised with 19 (5,5%) heart failure, 11 (3,2%) non fatal acute coronary syndrome, 2 (0,6%) stroke and 11 (3,2%) subject died due to cardiac or non cardiac caused. QT dispersion  $>$  60 ms related with total MACE (RR 3.58; [95 % CI 1.93 – 6.65],  $p < 0.01$ ), non fatal acute coronary syndrome (RR 9.41 [95% CI 2,03 – 43,58],  $p = 0.004$ ) and acute heart failure (RR 4.56 (95% CI 1.73 – 12.00,  $p = 0.002$ ).

**Conclusion:** QT dispersion  $>$  60 ms in subject undergone isolated CABG had increased risk of total MACE, acute heart failure, and non fatal acute coronary syndrome during 1 year follow up.

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

(J Kardiol Indones. 2010; 31:72-83)

**Keywords:** QT dispersion, CABG, MACE

## Hubungan antara dispersi QT pasca bedah pintas arteri koroner dengan kejadian kardiovaskular mayor

Reynold Agustinus, Yoga Yuniadi, Budhi Setianto

**Pendahuluan:** Bedah Pintas Arteri Koroner (BPAK) memperbaiki prognosis pasien dengan penyakit jantung koroner (PJK). Namun, beberapa pasien mungkin akan mengalami kejadian kardiovaskular mayor (KKM). Pada subyek pasca infark miokardial akut yang menjalani intervensi koroner perkutan yang berhasil, peningkatan dispersi QT merupakan penanda kematian jantung mendadak dan berkaitan dengan peningkatan risiko terjadinya KKM. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi hubungan antara dispersi QT dengan KKM pasca BPAK.

**Metodologi:** Penelitian kohort retrospektif dilakukan menggunakan analisis rekam medis terhadap subyek pasca tindakan BPAK di PJNHK dari Januari sampai Desember 2007 dengan pemantauan lanjutan 1 tahun. Dispersi QT didefinisikan sebagai perbedaan antara interval QT terpanjang dengan terpendek pada EKG 12 sadapan baku yang diambil saat perawatan antara hari ke 5 sampai hari ke 7 pasca BPAK. Penilaian dilakukan secara manual dan tersamar dengan data klinis, kemudian dibagi menjadi dua kelompok ( $QT d \leq 60$  and  $QT d > 60$ ).

**Hasil :** Dari 517 subyek yang menjalani tindakan BPAK, terdapat 343 subyek dengan data yang dapat lakukan analisis. Subyek terdiri 303 laki-laki dan 40 perempuan (rerata umur  $58,0 \pm 7,9$  tahun). Rerata dispersi QT  $55,7 \pm 19,9$  milidetik. Terdapat 43 (12,5%) subyek mengalami KKM yaitu 19 (5,5%) gagal jantung akut, 11 (3,2%) sindroma koroner akut non fatal, 2 (0,6%) stroke, 11 (3,2%) meninggal oleh penyebab kardiak atau non kardiak. Dispersi QT  $> 60$  milidetik berhubungan dengan keseluruhan KKM (RR 3.58; [IK 95 % 1.93 – 6.65],  $p < 0.01$ ), sindroma koroner akut non fatal (RR 9.41 [IK 95% 2,03 – 43,58],  $p = 0.004$ ) dan gagal jantung akut (RR 4.56 [IK 95% 1.73 – 12.00,  $p = 0.002$ ).

**Kesimpulan:** Dispersi QT  $> 60$  milidetik pada subyek pasca BPAK meningkatkan risiko terjadinya kejadian kardiovaskular mayor, gagal jantung akut dan sindroma koroner akut non fatal dalam pemantauan selama 1 tahun.

(J Kardiol Indones. 2010; 31:72-83)

**Kata Kunci:** Dispersi QT, BPAK, KKM

Bedah pintas arteri koroner (BPAK) merupakan terapi terencana terhadap pasien yang terbukti secara angiografi menderita gangguan aterosklerosis koroner yang

signifikan. Pembedahan ini pertama kali dilakukan oleh Robert H. Goetz dan dua orang asistennya pada awal 1960an,<sup>1</sup> namun berkat kemajuan teknik kateterisasi oleh Sones, Favaloro dan rekan-rekan pada tahun 1967, maka tindakan BPAK ini semakin sering dilakukan.<sup>2</sup> Tindakan BPAK terbukti efektif untuk menghilangkan gejala angina dan memperpanjang harapan hidup pasien dengan penyakit jantung koroner yang berat. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pada pasien dengan

**Alamat korespondensi:**

dr. Reynold Agustinus, SpJP, Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, FKUI dan Pusat Jantung Nasional Harapan Kita, Jakarta.  
E-mail: reynold.agustinus@gmail.co

dua atau lebih penyempitan pembuluh arteri koroner, BPAK memberikan rerata kesintasan jangka panjang yang lebih tinggi dibandingkan dengan intervensi koroner perkutaneous.<sup>3</sup> Penelitian *Bypass Angioplasty Revascularization Investigation* (BARI) menunjukkan bahwa BPAK menurunkan risiko kematian jantung mendadak secara bermakna.<sup>4</sup>

Meskipun teknik pembedahan pada BPAK serta strategi proteksi miokard saat pelaksanaan operasi mengalami kemajuan, namun angka rerata mortalitas pasca BPAK masih tetap tinggi yakni berkisar sekitar 3% sampai 20%, keadaan tersebut bergantung dari faktor risiko preoperatif.<sup>5</sup> Kondisi tersebut mungkin berkaitan dengan semakin banyaknya pasien yang berumur lebih lanjut yang dirujuk untuk tindakan BPAK dilihat dari peningkatan rerata mortalitas pasca pembedahan.<sup>5,6</sup>

Terminologi kejadian kardiovaskular mayor (KKM), merupakan *end point* yang paling sering digunakan dalam penelitian kardiovaskular yang paling sering diperdebatkan. Awalnya, terminologi KKM muncul pertama kali di pertengahan 1990. Penggunaan awalnya hanya ditujukan kepada komplikasi primer yang terjadi pasca tindakan intervensi koroner perkutaneous saat perawatan di rumah sakit. Sampai sekarang, walaupun masih belum terdapat definisi standar mengenai KKM, akan tetapi terminologi tersebut digunakan secara rutin serta disertakan dalam laporan prosedur, evaluasi luaran akhir jangka pendek dan jangka panjang serta mungkin menyertakan penatalaksanaan kardiovaskular lainnya.<sup>7</sup> Di Amerika Serikat, penyakit jantung koroner mengenai 450.000 jiwa setiap tahun terutama pada individu yang berusia > 40 tahun.<sup>8</sup>

Dispersi QT didefinisikan sebagai perbedaan antara interval QT maksimal dan minimal yang didapatkan dari pemeriksaan elektrokardiogram 12 sadapan. Dispersi QT dianggap mencerminkan dispersi pemulihan serta berkaitan dengan risiko terjadinya aritmia, dan dikaitkan dengan peningkatan risiko mortalitas pada beberapa penelitian.<sup>9-12</sup> Dispersi QT sebagai cerminan dari repolarisasi ventrikel telah terbukti sebagai prediktor kematian jantung mendadak pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2, serta prediktor kematian jangka panjang pada penderita infark miokardial akut dengan gejala klinis gagal jantung.<sup>11, 13</sup> Ueda pada tahun 2007 berhasil menghubungkan dispersi QT dengan KKM pada subyek penderita infark miokard akut yang menjalani tindakan pemasangan stent melalui intervensi koroner perkutaneous.<sup>14</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Simova, dan Wozniak pada BPAK, dan Ueda pada subyek implan-tasi stent pasca infark miokard akut menunjukkan penurunan dispersi QT pasca revaskularisasi koroner baik perkutan maupun surgikal (BPAK).<sup>14-16</sup> Meskipun demikian, belum diketahui pasti nilai prognostik perubahan dispersi QT ini terhadap KKM, baik pasca intervensi koroner perkutan maupun BPAK. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui apakah dispersi QT pasca BPAK dapat memprediksi terjadinya KKM.

## Metodologi

Penelitian ini merupakan studi kohort retrospektif yang dilakukan di Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskuler FKUI, Pusat Jantung Nasional Harapan Kita, Jakarta, pada bulan Juli sampai dengan November 2009.

## Populasi penelitian

Populasi yang diteliti dalam penelitian ini adalah semua subyek dengan penyakit jantung koroner yang menjalani tindakan BPAK di Rumah Sakit Jantung dan Pembuluh Darah, Pusat Jantung Nasional Harapan Kita Jakarta pada periode bulan Januari – Desember 2007. Besar sampel dihitung berdasarkan rumus insidens minimal adalah 217 subyek. Subyek akan dieksklusi dari penelitian bila memiliki salah atau lebih dari kriteria berikut:

- Pasien yang menjalani tindakan pembedahan BPAK dan katup
- Pasien dengan irama pacu, irama fibrilasi atrium, kepac atrium dan irama blok berkas cabang
- Pasien yang meninggal dengan penyebab kematian infeksi, gagal pernafasan, perdarahan saat perawatan awal pasca operasi di rumah sakit jantung Harapan Kita.
- Rekaman EKG 12 sadapan yang tidak adekuat untuk interpretasi interval QT: Gelombang T yang terlalu mendatar sehingga gelombang T sulit ditentukan pada 4 sadapan atau lebih.
- Denyut prematur bigemini.

## Pengukuran Dispersi QT

Pada rekaman EKG 12 sadapan antara hari ke 5 atau ke 7 pasca bedah pintas arteri koroner dengan

kecepatan kertas 25 mm/detik dilakukan pengukuran interval QT dengan menggunakan jangka sorong digital (Mitutuyo CD-6 CS) dengan ketepatan 1/100 milimeter. Pengukuran dilakukan pada 2 kompleks QRS berurutan di 12 sadapan. Pengukuran dilakukan oleh pengamat tunggal yang berpengalaman dan buta terhadap data klinis dan luaran pasien.

### Definisi Operasional

1. Penderita BPAK adalah semua penderita yang menjalani operasi BPAK tanpa operasi lain di RS PJNHHK. Data didapatkan dari rekapitulasi pasien yang menjalani BPAK di rumah sakit selama tahun 2007.
2. Interval QT diukur mulai dari awal gelombang Q sampai akhir gelombang T. Interval dibaca pada 2 kompleks berurutan yang paling jelas. Dispersi QT merupakan selisih antara interval QT maksimal dan minimal yang didapatkan pada rekaman EKG 12 sadapan dengan kecepatan kertas 25 mm/detik.
3. Kejadian kardiovaskular mayor (KKM) pada penelitian ini mencakup kematian, sindroma koroner akut non fatal, gagal jantung akut dan stroke. Jika terjadi lebih dari satu kejadian pada satu subyek, maka KKM yang dimasukkan dalam analisis adalah KKM yang terjadi paling dulu.
  - a. Kematian. Pasien digolongkan ke dalam kategori kematian bila terdapat catatan medik yang menyebutkan kematian. Bila pasien tidak dirawat di PJNHHK, konfirmasi kematian ditentukan berdasarkan informasi yang didapat dari wawancara via telepon dengan anggota keluarga. Subyek yang meninggal disebabkan oleh kecelakaan, bencana alam, atau penyakit keganasan tidak termasuk ke dalam kategori kematian.
  - b. Sindroma koroner akut non fatal. Subyek dimasukkan ke dalam kategori KKM ini bila ada catatan perawatan dengan diagnosis sindroma koroner akut yang tidak berakhir dengan kematian. Bagi subyek yang tidak dirawat di PJNHHK, KKM ini ditentukan bila terdapat episode perawatan di ruang rawat intensif akibat nyeri dada dan pada wawancara via telepon keluarga menyebutkan serangan jantung sebagai alasan perawatan.
  - c. Stroke. Disebutkan mengalami stroke bila pasien mengalami perawatan dengan diagnosis

stroke (berdasarkan catatan rekam medik) atau informasi dari anggota keluarga.

- d. Gagal jantung akut. Disebutkan mengalami gagal jantung akut bila pasien dirawat dengan diagnosis serupa di rumah sakit atau dirawat karena sesak yang bertambah berat progresif dalam beberapa hari lalu mengalami perawatan di ruang rawat intensif.
4. *Lost to follow up*. Disebutkan sebagai subyek pasca BPAK yang tidak datang kontrol ke PJNHHK, tidak dapat dikontak via telepon, atau tidak dapat dikontak melalui orang kontak yang tercantum di dalam rekam medis. Selanjutnya, subyek yang *lost to follow up* dimasukkan ke dalam sensor.

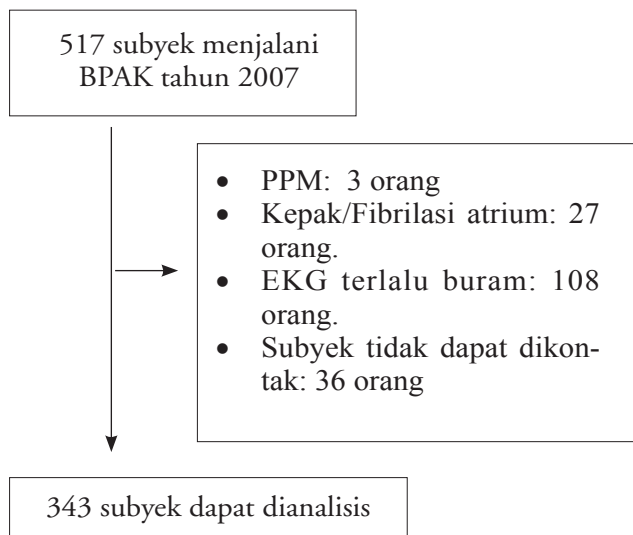
### Analisis Data

Data disajikan dalam bentuk nilai rerata  $\pm$  simpang baku atau nilai median untuk nilai kontinu dan proporsi untuk data kategorik. Untuk variabel kontinu dilakukan uji normalitas menggunakan uji Shapiro-Wilk dengan batas kemaknaan = 0,05. Dilakukan analisis univariat yang dilanjutkan analisis bivariat untuk melihat hubungan antar variabel. Untuk melihat perbedaan nilai tengah variabel kontinu pada masing-masing variabel kategori dilakukan dengan menggunakan *Mann-Whitney* Sedangkan hubungan antara berbagai variabel kategorik dengan dispersi QT dilakukan dengan uji Chi Square bila syarat terpenuhi. Nilai  $p < 0,05$  dianggap bermakna secara statistik. Untuk melihat hubungan antara berbagai faktor dengan KKM dilakukan analisis cox regression dengan batas kemaknaan = 0,05. Analisis kesintasan selama satu tahun dilakukan dengan menggunakan metode Kaplan-Meier dengan batas kemaknaan = 0,05. Analisis dilakukan dengan menggunakan *SPSS 17.0 Windows Package Software*.

### Hasil Penelitian

#### Karakteristik Klinis

Antara bulan Januari – Desember 2007, terdapat 517 kasus BPAK yang dipulangkan dalam keadaan hidup. Tetapi EKG yang layak dibaca hanya pada 343 kasus. Sebanyak 36 kasus mengalami fibrilasi/kepak atrium pasca BPAK, 108 EKG tidak dapat dibaca karena sudah sangat kabur, sedangkan 53 kasus tidak dapat dihubungi saat tindak lanjut (Gambar 1).



**Gambar 1.** Inklusi dan eksklusi subyek penelitian.

Dari seluruh subyek yang dianalisis didapatkan rerata usia  $58,0 \pm 7,9$  tahun. Sebagian besar subyek adalah laki-laki (88,3%). Sebanyak 216 subyek (63%) memiliki faktor risiko hipertensi. Diabetes melitus didapatkan pada lebih 126 subyek (36,7%). Faktor risiko dislipidemia, merokok, dan riwayat keluarga PJK didapatkan masing-masing sebanyak 42,3%, 29,4% dan 12,5%. Riwayat infark miokard didapatkan pada 22,5% subyek, sedangkan riwayat revaskularisasi didapatkan hanya pada 12,0%. Sedangkan dari keseluruhan subyek, hanya 2,2% subyek yang memiliki riwayat gagal jantung (Tabel 1).

Pada tabel 1 juga dapat dilihat sebaran obat yang dikonsumsi pasca BPAK pada subyek penelitian. Hampir semua subyek mendapat aspirin (94,8 %). Konsumsi penyekat reseptor beta didapatkan pada 77,6%. Proporsi yang cukup besar juga didapatkan pada konsumsi statin (53,9%) dan ACEi/ARB (sebanyak 45,2%). Proporsi konsumsi obat jenis lain tidak terlalu besar.

Sebagian besar (sebanyak 69,4%) BPAK dilakukan dengan menggunakan mesin bypass (*on-pump*). Lama waktu bedah pintas dan klem silang aorta masing-masing  $111,0 \pm 34,1$  menit dan  $75,8 \pm 30,2$  menit. Pasca operasi, didapatkan penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri, dari  $54,6 \pm 14,6\%$  menjadi  $48,4 \pm 13,1\%$ . Nilai rerata dispersi QT didapatkan  $55,7 \pm 19,9$  setelah BPAK.

Berdasarkan kepustakaan, nilai dispersi QT dikelompokkan menjadi normal atau tidak normal dengan titik potong 60 milidetik.<sup>17,18</sup> Sebagian besar subyek

pada penelitian ini (210 subyek) tergolong dalam dispersi  $QT \leq 60$  milidetik. Dengan demikian mayoritas subyek memiliki nilai dispersi QT normal pasca BPAK.

Tabel 1. Karakteristik dasar subyek penelitian

| Variabel                      | Deskripsi        |
|-------------------------------|------------------|
| Usia (tahun)                  | $58,0 \pm 7,9$   |
| Jenis kelamin laki-laki       | 303 (88,3)       |
| Faktor risiko                 |                  |
| Hipertensi                    | 216 (63,0)       |
| Diabetes mellitus             | 126 (36,7)       |
| Dislipidemia                  | 145 (42,3)       |
| Merokok                       | 101 (29,4)       |
| Riwayat keluarga              | 43 (12,5)        |
| Riwayat infark                | 77 (22,4)        |
| Riwayat revaskularisasi       | 41 (12,0)        |
| Riwayat CHF                   | 9 (2,6)          |
| Medikamentosa pasca-BPAK      |                  |
| Digoxin                       | 11 (3,2)         |
| Penyekat beta                 | 267 (77,8)       |
| ACEi/ARB                      | 155 (45,2)       |
| Amiodarone                    | 12 (3,5)         |
| Aspirin                       | 325 (94,8)       |
| Diuretik                      | 63 (18,4)        |
| Statin                        | 185 (53,9)       |
| Nitrat                        | 61 (17,8)        |
| CCB                           | 122 (35,6)       |
| BPAK <i>on-pump</i>           | 238 (69,4)       |
| Aritmia intra operatif        | 76 (22,2)        |
| Lama penggunaan CPB           | $111,0 \pm 34,1$ |
| Lama klem silang aorta        | $75,8 \pm 30,2$  |
| Fraksi ejeksi                 |                  |
| Pra BPAK                      | $54,6 \pm 14,6$  |
| Pasca BPAK                    | $48,4 \pm 13,1$  |
| Hasil laboratorium pasca-BPAK |                  |
| Ureum                         | $47,3 \pm 23,4$  |
| Kreatinin                     | $1,2 \pm 0,5$    |
| Kalium                        | $4,2 \pm 0,5$    |
| Dispersi QT                   | $55,7 \pm 19,9$  |
| Jumlah pasien KKM             | 43 (12,5)        |

CHF = congestive heart failure, ACEi = angiotensin converting enzyme inhibitor, ARB = angiotensin reseptor blocker, CCB = calcium channel blocker, BPAK = bedah pintas arteri koroner, CPB = cardio-pulmonary bypass, KKM = kejadian kardiovaskular mayor

Pada tabel 2 disajikan sebaran berbagai variabel yang dinilai berdasarkan kelompok dispersi QT. Dari tabel ini dapat dilihat bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara usia, proporsi jenis kelamin, faktor risiko PJK, obat-obatan, jenis operasi, waktu klem silang aorta dan sirkulasi pintas serta fraksi ejeksi sebelum dan sesudah BPAK dengan normal atau tidaknya dispersi QT.

Dari hasil analisis univariat yang dilakukan antara variabel bebas terhadap faktor-faktor KKM pada penelitian ini, didapatkan hasil bahwa dispersi QT > 60 milidetik secara statistik bermakna berperan terhadap terjadinya KKM pada subyek pasca BPAK, setelah itu dilanjutkan dengan analisis multivariat antara variabel bebas, didapatkan hasil bahwa dispersi QT > 60 milidetik merupakan prediktor terjadinya KKM pada penelitian ini. Hasil yang hampir sama juga didapatkan ketika dilakukan analisis univariat dan multivariat terhadap terjadinya sindroma koroner akut non fatal serta gagal jantung. Namun ketika dilakukan analisis univariat dan multivariat terhadap stroke dan kematian, didapatkan bahwa dispersi QT > 60 milidetik

tidak bermakna secara statistik terhadap ke dua bagian KKM secara terpisah. (Tabel 2)

Dari seluruh subyek yang ditelusuri hingga satu tahun pada penelitian ini, didapatkan 43 tiga (12,5%) subyek yang mengalami KKM. Sebelas (26%) mengalami kematian. Sebaran jenis KKM ditampilkan pada tabel 3. Sebagian besar subyek mengalami dekompen-sasi akut gagal jantung (19 orang, 44%). (Tabel 3)

### Analisis kesintasan pada pengamatan 1 tahun

Pada pengamatan 1 tahun, tampak perbedaan kesintasan kedua kelompok dispersi QT terhadap KKM keseluruhan (Gambar 2A). Subyek dengan dispersi QT ≤ 60 milidetik menunjukkan KKM lebih rendah dibandingkan kelompok dispersi QT > 60 milidetik (p < 0.001).

Gambar 2B menampilkan perbedaan kesintasan kedua kelompok dispersi QT terhadap terjadinya

Tabel 2. Distribusi berbagai variabel berdasarkan dispersi QT

| Variabel                 | QT Dispersi ≤ 60 (N=226) | QT Dispersi > 60 (N=117) | Nilai P |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------|
| Usia (tahun)             | 58,1 ± 8,0               | 57,9 ± 7,9               | 0.519   |
| Jenis kelamin laki-laki  | 202 (89,4)               | 101 (86,3)               | 0.403   |
| Faktor risiko            |                          |                          |         |
| Hipertensi               | 142 (62,8)               | 74 (63,2)                | 0,940   |
| Diabetes mellitus        | 83 (36,7)                | 43 (36,8)                | 0,996   |
| Dislipidemia             | 95 (42,0)                | 50 (42,7)                | 0,901   |
| Merokok                  | 74 (32,7)                | 27 (23,1)                | 0,063   |
| Riwayat keluarga         | 30 (13,3)                | 13 (11,1)                | 0,566   |
| Riwayat infark           | 46 (20,4)                | 31 (26,5)                | 0,196   |
| Riwayat revaskularisasi  | 24 (10,6)                | 17 (14,5)                | 0,290   |
| Medikamentosa pasca-BPAK |                          |                          |         |
| Penyekat beta            | 180 (79,6)               | 87 (74,4)                | 0,264   |
| ACE/ARB                  | 98 (43,4)                | 57 (48,7)                | 0,345   |
| Aspirin                  | 219 (96,9)               | 106 (90,6)               | 0,013*  |
| Statin                   | 126 (55,8)               | 59 (50,4)                | 0,348   |
| BPAK <i>on-pump</i>      | 156 (69,0)               | 82 (70,1)                | 0,840   |
| Aritmia intra operatif   | 51 (22,6)                | 25 (21,4)                | 0,800   |
| Lama penggunaan CPB      | 110,0 ± 32,5             | 112,7 ± 37,3             | 0,778   |
| Lama klem silang aorta   | 74,3 ± 29,0              | 78,8 ± 32,3              | 0,301   |
| Fraksi ejeksi            |                          |                          |         |
| Pra-BPAK                 | 55,2 ± 14,9              | 53,4 ± 14,0              | 0,176   |
| Pasca BPAK               | 49,1 ± 13,7              | 47,1 ± 11,6              | 0,202   |
| Jumlah pasien KKM        | 16 (7,1)                 | 27 (23,1)                | <0,001* |

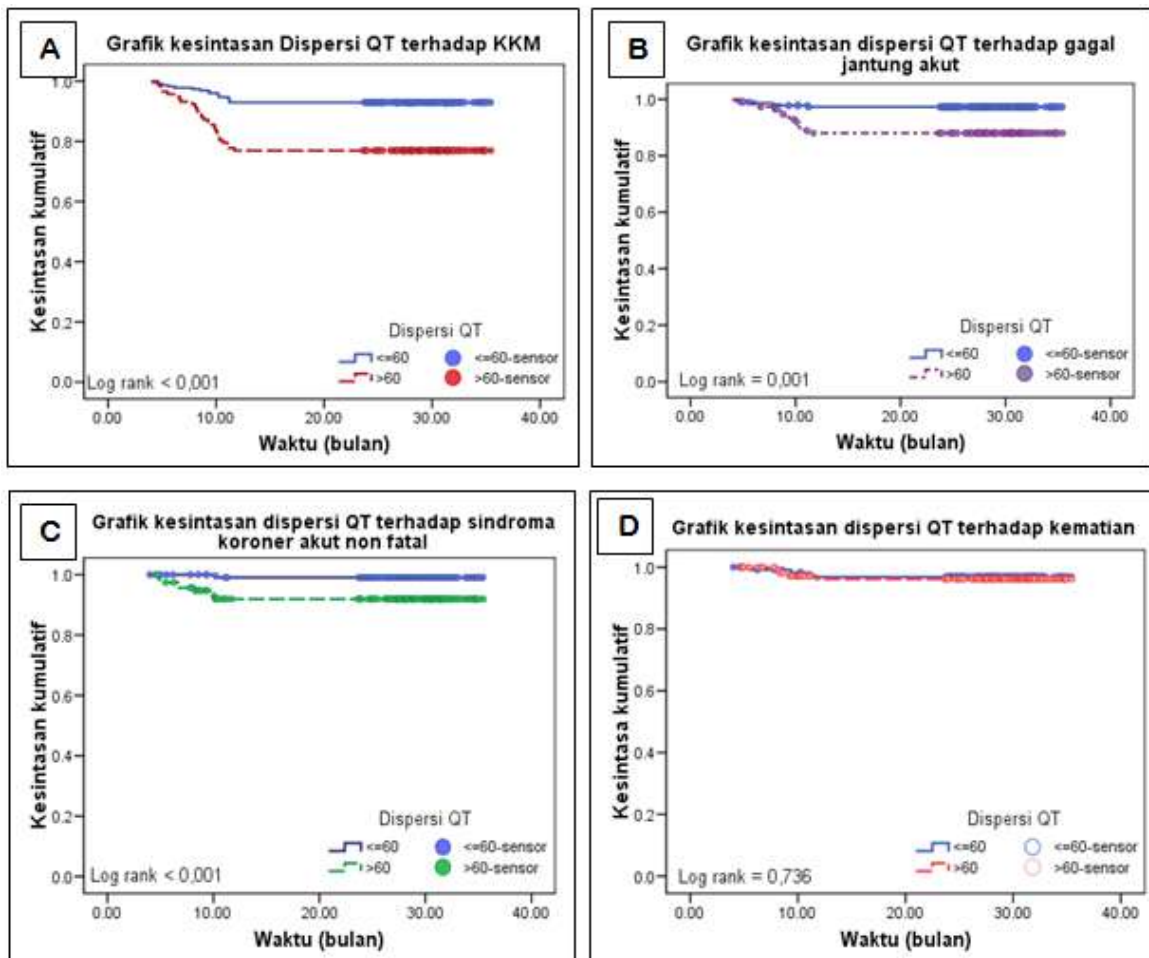
Kepanjangan dari singkatan sama dengan tabel 1.

Tabel 3. Sebaran jenis KKM dan dispersi QT pada subyek penelitian

| Kejadian kardiovaskular mayor  | Total<br>(N=343) | QT Dispersi ≤ 60<br>(N=226) | QT Dispersi > 60<br>(N=117) |
|--------------------------------|------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Sindroma koroner akut nonfatal | 11 (3,2)         | 2 (0,9)                     | 9 (7,7)                     |
| Gagal Jantung Akut             | 19 (5,5)         | 6 (2,7)                     | 13 (11,1)                   |
| Stroke                         | 2 (0,6)          | 1 (0,4)                     | 1 (0,9)                     |
| Meninggal                      | 11 (3,2)         | 7 (3,1)                     | 4 (3,4)                     |
| Kardiak                        | 6 (54,5)         | 3 (42,9)                    | 3 (75,0)                    |
| Non-kardiak                    | 5 (45,5)         | (57,1)                      | 1 (25,0)                    |

episode dekompensasi akut gagal jantung. Kelompok dengan dispersi QT memanjang memiliki kemungkinan lebih tinggi mengalami episode ini ( $p < 0.001$ ). Sindroma koroner akut non fatal juga lebih sering ditemukan pada kelompok dengan dispersi QT memanjang ( $p < 0.001$ , Gambar 2C). Hal ini berbeda dengan kesintasan terhadap stroke ( $p = 0.55$ ) dan kematian ( $p = 0.74$ , Gambar 2D).

Pada tabel 4 dipaparkan nilai risiko relatif KKM sebagai suatu keutuhan dilanjutkan dengan pemaparan masing-masing komponen KKM. Untuk KKM didapatkan RR sebesar 3.58 ( $P < 0.001$ ; 95%CI 1.93-6.65), hasil yang hampir serupa dapat kita lihat pada angina dengan RR 9,41 ( $P=0.04$ ; 95% CI 2.03- 43.58) dan pada gagal jantung akut RR 4,56 ( $P=0.02$ ; 95% CI 1.73- 12.00).



Gambar 2. Grafik kesintasan dispersi QT terhadap total KKM (A), gagal jantung akut (B), sindroma koroner akut non fatal (C), dan kematian (D).

Tabel 4. Nilai risiko relatif KKM dan dispersi QT &gt; 60 pada subyek penelitian

| Variabel                        | Nilai P | RR   | 95% CI       |
|---------------------------------|---------|------|--------------|
| KKM                             | <0,001  | 3.58 | 1,93 - 6,65  |
| Sindroma Koroner Akut Non Fatal | 0.004   | 9.41 | 2,03 - 43,58 |
| Gagal jantung akut              | 0.002   | 4.56 | 1,73 - 12,00 |
| Stroke                          | 0.552   | 1.82 | 0,25 - 13,08 |
| Kematian                        | 0.736   | 1.24 | 0,36 - 4,22  |
| Kematian non-kardiak            | 0.557   | 0.52 | 0,06 - 4,64  |
| Kematian kardiak                | 0.324   | 2.24 | 0,45 - 11,10 |

## Pembahasan

### Dispersi QT pasca Bedah Pintas Arteri Koroner

Sepanjang pengetahuan penulis, penelitian ini merupakan penelitian pertama yang mencoba melihat hubungan antara dispersi QT pasca BPAK dengan terjadinya episode KKM (sindroma koroner akut non fatal, gagal jantung akut, dan kematian) pada pemantauan 12 bulan. Dari penelitian sebelumnya telah diketahui bahwa dispersi QT menurun pada subyek yang menjalani BPAK. Akan tetapi apakah terdapat hubungan antara perubahan dispersi ini dengan kemungkinan terjadinya KKM pada pengamatan jangka panjang tidaklah banyak diketahui. Penelitian ini bertujuan untuk melihat hubungan keduanya secara retrospektif.

Penentuan batas nilai potong dispersi QT  $\leq$  60 milidetik sebagai nilai normal dibuat berdasarkan penelitian dispersi QT berskala besar pada populasi umum yang dilaksanakan di Rotterdam Belanda dan di Amerika Serikat,<sup>17,18</sup> Takasse dkk<sup>19</sup> dan Grygier dkk<sup>20</sup> pada subyek yang menjalani intervensi koroner perkutan, serta Nakamae dkk pada pasien yang mengalami gagal jantung akut pasca transplantasi sel punca<sup>21</sup> dan pemberian siklofosamid dosis tinggi.<sup>22</sup> Penelitian di Rotterdam oleh de Bruyne dkk menunjukkan bahwa orang sehat berusia > 55 tahun dengan nilai dispersi QT > 60 milidetik mempunyai risiko kematian jantung mendadak dua kali lipat lebih tinggi dibanding kelompok dengan dispersi QT lebih rendah. Diduga, temuan ini diakibatkan oleh fibrosis miokard, dilatasi ventrikel dan aktivasi neurohormon yang mengikuti. Hampir serupa dengan laporan sebelumnya, penelitian oleh Okin mendapatkan bahwa nilai dispersi QT > 58 milidetik berhubungan dengan risiko kematian karena semua sebab sebanyak dua kali lipat serta 3,4 kali lipat karena etiologi kardiak.<sup>18</sup>

Takasse dkk melakukan penelitian untuk mengetahui adanya restenosis pada subyek yang telah menjalani intervensi koroner perkutan. Dengan menggunakan nilai potong dispersi QT > 60 milidetik, didapatkan hasil penelitian bahwa dispersi QT memiliki ketepatan diagnostik sama seperti perubahan segmen ST pada pemeriksaan uji latihan biasa. (dispersi QT spesifisitas 54% dan spesifisitas 68%; perubahan segmen ST 50% dan spesifisitas 70%).<sup>19</sup> Hasil penelitian yang tidak jauh berbeda juga didapatkan dari penelitian yang dilakukan oleh Grygier dkk pada subyek yang menjalani intervensi perkutaneous koroner di satu pembuluh darah saja. Pada penelitian ini dispersi QT > 60 milidetik memiliki spesifitas yang tinggi (98% saat istirahat dan 95% saat latihan) untuk mendeteksi suatu restenosis namun sensitifitas yang lebih rendah pada saat istirahat dibandingkan saat latihan (40% banding 80%).<sup>20</sup>

Dari seluruh subyek penelitian ini dengan umur rerata 58 tahun, didapatkan 43 total KKM (12.5%). Kejadian kardiovaskular mayor ini terdiri dari gagal jantung akut pada 19 subyek sebagai kejadian yang paling sering, disusul oleh sindroma koroner akut non fatal pada 11 subyek serta kematian 11 orang dengan penyebaran yang hampir sama antara penyebab kardiak atau non kardiak. Kematian dengan penyebab kardiak sendiri, didapatkan penyebaran yang merata antara kelompok dispersi QT  $\leq$  60 milidetik, dengan kelompok dispersi QT > 60 milidetik.

### Sebaran dispersi QT pasca BPAK

Sebagian besar subyek (66%) pada penelitian ini memiliki dispersi QT normal, sedangkan 34% lain (117 orang) memiliki dispersi QT yang panjang. Hal ini menarik mengingat EKG dievaluasi pada hari ke-5 sampai ke-7 pasca BPAK. Dengan kata lain, 1/3 subyek pasca BPAK pada penelitian ini masih memiliki dispersi QT yang memanjang pada hari ke-5 sampai

ke-7. Di bagian sebelumnya telah diuraikan berbagai penelitian yang mengemukakan kemungkinan terjadinya fibrosis ventrikel, dilatasi ventrikel kiri atau gangguan repolarisasi yang mendasari perubahan ini. Penelitian ini menambahkan bahwa ketidaknormalan dispersi QT bukan tanpa efek jangka panjang.

Meskipun terdapat banyak dugaan dari publikasi ilmiah, pada penelitian ini tidak diketahui pasti mekanisme yang mendasari terjadinya perbedaan dispersi QT. Dari analisis bivariat tidak didapatkan perbedaan kedua kelompok dispersi QT dengan usia, jenis kelamin, ada tidaknya hipertensi, diabetes melitus, dislipidemia, riwayat infark miokard, revaskularisasi maupun gagal jantung. Tidak didapatkan perbedaan pula dalam hal sebaran konsumsi obat-obatan kecuali aspirin. Demikian pula halnya dengan jenis operasi dan fungsi sistolik ventrikel kiri (fraksi ejeksi) antara kedua kelompok.

Hampir serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Bruyne dkk,<sup>17</sup> jenis kelamin tidak memiliki pengaruh yang bermakna secara statistik terhadap kelompok dispersi QT baik yang di bawah 60 milidetik dengan di atas 60 milidetik. Begitu juga dengan faktor risiko seperti merokok, dislipidemia, tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok dengan QT dispersi dibawah 60 milidetik dengan diatas 60 milidetik.

Dari penelitian Rotterdam yang dilakukan Bruyne dkk<sup>17</sup> serta penelitian *Strong Heart Study* yang dilakukan oleh Okin dkk,<sup>18</sup> didapatkan hubungan yang bermakna secara statistik antara hipertensi, diabetes mellitus, dan riwayat keluarga subyek penelitian dengan kelompok dispersi QT, namun pada penelitian ini tidak didapatkan hal serupa, mungkin keadaan ini disebabkan karena pada kedua penelitian tersebut dilakukan pada penyakit jantung iskemia stabil lama yang belum dilakukan tindakan revaskularisasi (BPAK).

Dari analisis yang dilakukan pada penggunaan terapi medikamentosa pasca BPAK, tidak didapatkan hasil analisis yang bermakna pada penggunaan penyekat beta pada kedua kelompok subyek penelitian, berbeda dengan hasil yang didapatkan oleh Bonnar dkk yang melakukan penelitian pengaruh penggunaan penyekat beta lama dapat menurunkan dispersi QT pada penyakit gagal jantung kronik.<sup>23</sup> Namun dari perbandingan yang dilakukan oleh peneliti yang sama antara fraksi ejeksi yang menurun dan *preserved* pada kedua kelompok subyek penelitian, didapatkan hasil yang serupa dengan penelitian ini. (kelompok

dispersi QT  $\leq 60$  milidetik  $49,1 \pm 13,7$  dan dispersi QT  $> 60$  milidetik  $47,1 \pm 11,6$ ). Sedangkan analisis statistik yang dilakukan pada penggunaan amiodaron pasca BPAK tidak memperlihatkan hubungan yang bermakna, sama seperti dengan hasil yang didapat dari penelitian yang dilakukan oleh Grim dkk pada tahun 1997.<sup>24</sup> Sedangkan nilai kalium pasca BPAK pada penelitian ini tidak memiliki hubungan yang bermakna secara statistik dengan dispersi QT. Hal ini serupa dengan hasil penelitian yang dilakukan di Taiwan.<sup>25</sup>

Dari fraksi ejeksi pra dan pasca BPAK, jenis operasi BPAK yang dilakukan, komplikasi pasca BPAK, lamanya waktu klem silang aorta, serta lamanya waktu sirkulasi pintas tidak didapatkan perbedaan bermakna secara statistik antara kelompok subyek dengan dispersi QT  $\leq 60$  milidetik dengan kelompok dispersi QT  $> 60$  milidetik. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Simov dkk di Bulgaria pada tahun 2007.<sup>15</sup>

Perekaman EKG yang baku, dilakukan dalam praktek sehari-hari adalah dengan menggunakan kecepatan kertas 25 mm/detik. Sehingga kecepatan baku yang dilakukan pada penelitian ini diharapkan dapat diterapkan dalam pemakaian sehari-hari. Hal ini berdasarkan berbagai penelitian dispersi QT di luar negeri, menggunakan kecepatan kertas perekaman EKG 25 mm/detik.<sup>10,11,26,27</sup> Walaupun beberapa penelitian seperti yang dilakukan oleh Zabel dkk menggunakan perekaman EKG dengan kecepatan kertas 50 mm/detik,<sup>28</sup> namun dalam hasil akhir pengukuran EKG yang menggunakan kecepatan perekaman 25 mm/detik mendapatkan hasil yang cukup baik.

### Analisis kesintasan dispersi QT terhadap KKM

Dari publikasi terdahulu, dispersi QT diketahui dapat memprediksi terjadinya KKM pada subyek pasca infark miokard akut. Hal ini ditunjukkan antara lain oleh penelitian Yuniadi, Mirvish, dan Woods.<sup>29-31</sup> Sebagai contoh, Yuniadi melaporkan bahwa dispersi QT pada pasien pasca infark dapat memiliki hubungan bermakna dengan terjadinya takiaritmia ventrikel dan KJM kemudian hari.<sup>31</sup> Dispersi waktu pemulihan regional di ventrikel ditengarai menjadi sebuah substrat yang secara elektrofisiologis berperan dalam terbentuknya siklus reentri untuk sebuah takiaritmia ventrikular.

Revaskularisasi koroner telah lama diketahui dapat menurunkan dispersi QT dan diharapkan dapat

menurunkan terjadinya KKM dalam pengamatan kemudian. Moreno dkk melaporkan bahwa fibrinolitik yang berhasil dapat menurunkan dispersi QT. Baik Kell dkk<sup>32</sup> dan Goodhart dkk<sup>33</sup> melaporkan bahwa intervensi koroner perkutan menurunkan dispersi QT. Sebaliknya, di Pusat Jantung Nasional Harapan Kita, Rahasto (tahun 2000) tidak menemukan perbedaan dispersi QT pra dan 1 hari pasca angioplasti pada subyek yang mengalami infark miokard.<sup>34</sup> Bedah pintas arteri koroner juga dilaporkan memperlihatkan efek penurunan dispersi QT seperti yang dilaporkan oleh Kosar dkk.<sup>35</sup> Meskipun demikian, efek jangka panjangnya terhadap KKM masih sangat jarang dilaporkan. Peneliti melaporkan perubahan dispersi QT tanpa melihat nilai prediksinya.

Meskipun bersifat retrospektif, penelitian ini memberikan sebuah sumbangsih pemikiran bahwa dispersi QT pasca BPAK memiliki hubungan dengan terjadinya KKM dalam pengamatan satu tahun. Hal ini terjadi bukan hanya terbukti terhadap KKM secara keseluruhan ( $p < 0.001$ ) melainkan juga terhadap gagal jantung akut ( $p < 0.001$ ) dan sindroma koroner akut non fatal ( $p < 0.001$ ). Hal ini berarti bahwa dispersi QT sampai derajat tertentu memiliki peranan dalam penanda tidak langsung perubahan miokard pasca BPAK. Seperti dilaporkan oleh penelitian-penelitian terdahulu, hal ini kemungkinan berkaitan dengan perbedaan derajat revaskularisasi regional yang dihasilkan oleh BPAK. Tidak komplitnya revaskularisasi pasca BPAK kemungkinan dapat menyebabkan perbedaan proporsi terjadinya angina. Bila berlangsung lama, hal ini dapat menyebabkan disfungsi miokard dengan presentasi gagal jantung akut meskipun fraksi ejeksi ventrikel kiri pasca BPAK tidak berbeda. Selain itu, perlu digarisbawahi perbedaan bermakna konsumsi aspirin pada kedua kelompok dispersi QT. Tidak tertutup kemungkinan perbedaan proporsi ini juga menyebabkan perbedaan kesintasan terhadap KKM, gagal jantung akut atau sindroma koroner akut non fatal.

Peneliti tidak mengetahui pasti mengapa hal ini berhubungan dengan total KKM, gagal jantung akut dan sindroma koroner akut non fatal namun tidak berbeda terhadap stroke dan kematian. Meskipun demikian salah satu alasan yang dapat dipikirkan adalah perbedaan lama pengamatan. Laporan de Bruyne pada populasi umum, dispersi QT dapat memprediksi kematian kardiak dalam rerata pengamatan 4 tahun sedangkan penulis melakukan pengamatan selama 1 tahun.<sup>17</sup>

Dari penelusuran pustaka yang penulis lakukan, belum ada laporan lain yang dapat digunakan sebagai acuan atau pembandingan untuk pokok bahasan serupa. Kita dapat dengan mudah menemukan laporan serupa pada subyek yang menjalani revaskularisasi koroner perkutan. Hal ini berlaku untuk lama pengamatan, nilai QT dispersi maupun KKM. Karena itu, penelitian ini dapat menjadi sumber hipotesis untuk penelitian selanjutnya.

### **Analisis Cox Regresion dispersi QT dan Kejadian Kardiovaskular Mayor**

Temuan penting lain yang menjadi sumbangsih penelitian ini adalah nilai prediksi peningkatan dispersi QT terhadap terjadinya KKM dalam pemantauan 1 tahun, baik total KKM, sindroma koroner akut non fatal maupun gagal jantung akut. Dari analisis Cox regression dapat dilihat bahwa subyek dengan dispersi QT  $> 60$  milidetik memiliki risiko relatif 3.58 kali lipat untuk mengalami KKM total dibanding subyek dengan dispersi QT lebih rendah (95% IK 1,93 - 6,65,  $p < 0.001$ ). Kemungkinan terjadinya sindroma koroner akut non fatal terdapat sebesar 9.41 kali lebih besar bila pasca BPAK dispersi QT masih memanjang 5 - 7 hari pasca operasi (95% IK 2,03 - 43,58,  $p = 0.004$ ). Kemungkinan mengalami perawatan karena gagal jantung akut juga 4.56 kali lebih besar pada kelompok dispersi QT yang tidak normal (95% IK 1.73 - 12.00,  $p = 0.002$ ).

Dari penelusuran pustaka yang dilakukan oleh penulis, belum ada laporan yang dapat digunakan sebagai acuan atau pembandingan pada subyek yang sama. Namun dari penelitian yang dilakukan oleh Spargias dkk<sup>13</sup> pada tahun 1999 yang meneliti pada subyek infark miokard akut menyimpulkan bahwa dispersi QT yang meningkat merupakan prediktor dari kematian oleh sebab apapun (HR 1.05 [95% IK 1.02-1.09]). Dari analisis yang sama, tiap peningkatan dispersi QT 10 milidetik akan meningkatkan 5%-7% risiko relatif kematian oleh sebab apapun.

Penelitian ini memberikan informasi awal mengenai nilai prediksi dispersi QT pasca BPAK terhadap KKM, gagal jantung akut, atau sindroma koroner akut non fatal. Meskipun demikian, alangkah baiknya bila diperoleh nilai prediksi yang bersumber dari data prospektif agar berbagai keterbatasan yang didapatkan pada studi retrospektif terutama berkaitan dengan kelengkapan data dapat diperbaiki. Karena itu, hasil penelitian ini tidak dapat serta merta langsung diap-

likasikan dalam praktek klinis sehari-hari mengingat beberapa kelemahan yang perlu digarisbawahi terkait metodologi penelitian. Setidaknya, penelitian ini telah memberi masukan penting tentang nilai prognostik dispersi QT pada subyek yang menjalani BPAK lalu dilakukan pemantauan selama 1 tahun.

Penelitian ini dilakukan oleh pengamat tunggal yang berpengalaman, dan buta terhadap kelompok kasus dan kontrol. Dengan pengamat tunggal, variasi antar pengamat dapat ditiadakan, lagi pula sudah terbukti variasi intra dan antar pengamat dalam hal pengukuran interval QT baik secara manual maupun otomatis dapat diterima.

### Keterbatasan penelitian

Studi ini bersifat retrospektif, memiliki keterbatasan karena penggunaan rekam medis yang kerap tidak lengkap atau tidak terbaca. Perlu dilakukan penelitian prospektif dengan waktu pengamatan yang lebih panjang untuk melihat pengaruh dispersi QT pasca BPAK terhadap terjadinya stroke dan kematian.

### Kesimpulan

Dispersi QT normal pada 66% pasien yang menjalani BPAK. Subyek dengan dispersi QT pasca BPAK yang memanjang > 60 milidetik memiliki peningkatan risiko terjadinya KKM total, gagal jantung akut dan sindroma koroner akut non fatal pada pemantauan 1 tahun.

### Daftar Pustaka

1. Konstantinov IE, Robert H Goetz: The Surgeon Who Performed the First Successful Clinical Coronary Artery Bypass Operation. *Ann Thorac Surg.* 2000; 69: 1966–72.
2. Lytle BW. Coronary Bypass Surgery. In: Fuster V, Walsh RA, O'Rourke RA, Poole-Wilson P, III SBK, Nash IS, Roberts R, Prystowsky EN, eds. *Hurst The Heart.* Vol 12: Mc Graw-Hill; 2008.
3. Hannan EL, Racz MJ, Walford G, Jones RH, Ryan TJ, Bennett E, Culliford AT, Isom OW, Gold JB, Rose EA. Long-Term Outcomes of Coronary-Artery Bypass Grafting versus Stent Implantation. *N Engl J Med.* 2005; 352: 2174-83.
4. Holmes Jr DR, Kim LJ, Brooks MM, Kip KE, Schaff HV, Detre KM, Frye RL. The effect of coronary artery bypass grafting on specific causes of long-term mortality in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007; 134: 38-46.
5. Hirose H, Amano A, Yoshida S, Takahashi A, Nagano N, Kohmoto T. Coronary artery bypass grafting in the elderly. *Chest.* 2000; 117: 1262-70.
6. Booth JV, Phillips-Bute B, McCants CB, Podgoreanu MV, Smith PK, Mathew JP, Newman MF. Low serum magnesium level predicts major adverse cardiac events after coronary artery bypass graft surgery. *Am Heart J.* 2003; 145: 1108-13.
7. Kip KE, Hollabaugh K, Marroquin OC, Williams DO. Composite End Points in Cardiology Studies. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51: 701-7.
8. Huikuri EV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden Death due to Cardiac Arrhythmias. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1473-82.
9. Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J.* 1990; 63: 342-4.
10. Mänttari M, L. Oikarinen, Manninen V, Viitasalo M. QT dispersion as a risk factor for sudden cardiac death and fatal myocardial infarction in a coronary risk population. *Heart.* 1997 78: 268–72.
11. Naas AO, Davidson NC, Thompson C, Cummings F, Ogston SA, Jung RT, Newton RW, Struthers AD. QT and QTc dispersion are accurate predictors of cardiac death in newly diagnosed non-insulin dependent diabetes: cohort study. *Br Med J.* 1998; 316: 745-6.
12. Statters DJ, Malik M, Ward DE, Camm AJ. QT Dispersion: Problems of Methodology and Clinical Significance. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1994; 5: 672 - 85.
13. Spargias KS, Lindsay SJ, Kawar GI, Greenwood DC, Cowan JC, Ball SG, Hall AS. QT dispersion as a predictor of long-term mortality in patients with acute myocardial infarction and clinical evidence of heart failure. *Eur Heart J.* 1999; 20: 1158 - 65.
14. Ueda H, Hayashi T, Tsumura K, Kaitani K, Yoshimaru K, Nakayama Y, Yoshiyama M. QT dispersion and prognosis after coronary stent placement in acute myocardial infarction. *Clin Cardiol.* 2007; 30: 229-33.
15. Simov D, Simova I, Danov V, Christov I. Effect of coronary artery bypass grafting on QT interval dispersion. *Int J of Thor Cardiovasc Surg.* 2007; 10:1-4
16. Wo niak-Skowerska I, Trusz-Gluza M, Skowerski M, Rybicka-Musialik A, Krauze J, Jaklik A, Myszor J, Cisowski M, Bochenek A. Influence of coronary artery bypass grafting on QT dispersion. *Med Sci Monit.* 2004; 10: 128-131.
17. Bruyne Md, Hoes A, Kors J, Hofman A, Bemmels Jv, Grobbee D. QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study. *Circulation.* 1998; 97: 467–72.
18. Okin PM, Devereux RB, Howard BV, Fabsitz RR, Lee ET, Welty TK. Assessment of QT Interval and QT Dispersion for Prediction of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Ameri-

- can Indians : The Strong Heart Study. *Circulation*. 2000; 101: 61-6.
19. Takase B, Kusama Y, Nishizaki M, Koide Y, Li S, Kawakubo K, Saito S, Tanabe T, Kodama K, Kishida H. Detecting Restenosis after Percutaneous Coronary Intervention Using Exercise-Stress Electrocardiogram Findings Including QT Dispersion. *J Arrhythmia*. 2006; 22: 209-15.
  20. Grygier M, Lesiak M, Podzerek T, Kowal J, Mitkowski P, Pyda M, Skorupski W, Grajek S, Cieslinski A. QT Interval Dispersion as a New Marker of Restenosis after Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty of Isolated Single-Vessel Coronary Artery Stenosis. *Cardiology*. 2006; 106: 89-97.
  21. Nakamae H, Hino M, Akahori M, Terada Y, Yamane T, Ohta K, Hayashi T, Tsumura K. Predictive Value of QT Dispersion for Acute Heart Failure After Autologous and Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Am J Hematol*. 2004; 76: 1-7.
  22. Nakamae H, Tsumura K, Hino M, Hayashi T, Tatsumi N. QT dispersion as a predictor of acute heart failure after high-dose cyclophosphamide. *LANCET* 2000; Vol 355 805-806
  23. Bonnar CE, Davie AP, Caruana L, Fenn L, Ogston SA, McMurray JJV, Struthers AD. QT dispersion in patients with chronic heart failure: Beta blockers are associated with a reduction in QT dispersion. *Heart*. 1999; 81: 297-302.
  24. Malik M, Batchvarov VN. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *Journal of American College Of Cardiology*. 2000; 36: 1749-66.
  25. Yang TY, Cheng NJ, Ko YS, Kuo CT. QT interval is prolonged but QT dispersion is maintained in patients with primary aldosteronism. *Int J Clin Pract*. 2007; 61: 392-6.
  26. Papadopoulos CE, Zaglavara T, Karvounis HI, Haaverstad R, Parharidis GE, Louridas GE, Kenny A. QT dispersion is determined by the relative extent of normal, hibernating, and scarred myocardium in patients with chronic ischemic cardiomyopathy. A dobutamine stress echocardiography study before and after surgical revascularization. *J Electrocard*. 2006; 39: 103-9.
  27. Wozniak-Skowerska I, Trusz-Gluza M, Skowerski M, Rybicka-Musialik A, Krauze J, Jaklik A, Myszor J, Cisowski M, Bochenek A. Influence of coronary artery bypass grafting on QT dispersion. *Med Sci Monit*. 2004; 10: CR128-31.
  28. Zabel M, Klingenhoben T, Franz MR, Hohnloser SH. Assessment of QT Dispersion for Prediction of Mortality or Arrhythmic Events After Myocardial Infarction. *Circulation*. 1998; 97: 2543-50.
  29. Mirvis D. Spatial variation of QT intervals in normal persons and patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1985; 5: 625-631.
  30. Woods KL. QT dispersion in ischaemic heart disease. *Eur Heart J*. 2000; 21: 432-433.
  31. Yuniadi Y, Munawar M, Setianto B, Rachman OJ. Hubungan antara Dispersi QT dengan Takiaritmia Ventrikel dan Kematian Jantung Mendadak Pasca Infark Miokard Akut. *Med J Indones*. 2005; 14: 230-6.
  32. Goodhart DM, Hubacek J, Anderson TJ, Duff H, Barbeau G, Ducas J, Carere RG, Lazzam C, Dzavik V, Buller CE, Traboulsi M. Effect of percutaneous coronary intervention of nonacute total coronary artery occlusions on QT dispersion. *Am Heart J*. 2006; 151: e521-9.
  33. Kelly RF, Parillo JE, Hollenberg SM. Effect of coronary angioplasty on QT dispersion. *Am Heart J*. 1997; 134: 399-405.
  34. Rahasto P. Pengaruh Angioplasti Koroner Terhadap Perubahan Dispersi QT Pasca Infark Miokard Akut. Thesis. Jakarta: Departemen Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah, Universitas Indonesia; 2000.
  35. Kosar F, Nisanoglu V, Aksoy Y, Colak C, Erdil N, Battaloglu B. Effects of coronary revascularization and concomitant aneurysmectomy on QT interval duration and dispersion. *J Electrocardiol*. 2006; 39: 194-8.