



# *Bunga Rampai Aritmia*

RHYTHM REVOLUTION :  
LET'S INDULGE IN THE VAST  
ARRHYTHMIA WORLD

Penyusun:

**Dony Yugo Hermanto**  
**Yoga Yuniadi**  
**Sunu Budhi Raharjo**  
**Rerdin Julario**

# Bunga Rampai Aritmia

## *Rhythm Revolution : Let's Indulge in The Vast Arrhythmia World*

Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI)

2024

# Bunga Rampai Aritmia

## *Rhythm Revolution : Let's Indulge in The Vast Arrhythmia World*

Penyusun:

dr. Dony Yugo Hermanto, SpJP(K), FIHA

Prof. Dr. dr. Yoga Yuniadi, SpJP(K), FIHA

dr. Sunu Budhi Raharjo, SpJP(K), FIHA, PhD

dr. Rerdin Julario, SpJP(K), FIHA

2024

ISBN:

Penerbit

Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia

# KATA PENGANTAR

Puji Syukur kehadiran Allah, atas segala rahmat, nikmat dan karunia yang telah dilimpahkan, juga atas terbitnya buku “Bunga Rampai Aritmia” ada dihadapan para pembaca yang telah diterbitkan oleh kelompok kerja Aritmia Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia tahun 2024.

Buku ini sejatinya merupakan tulisan dari para anggota yang tergabung dalam Perhimpunan Aritmia Indonesia (PERITMI) atau yang lebih dikenal sebagai *Indonesian Heart Rhythm Society* (InaHRS) yang merupakan salah satu Kelompok Kerja dari Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia. Topik yang terdapat di dalam buku meliputi konsep dasar fisiologis hingga aplikasi praktek klinis medis sehari hari dalam bidang aritmia, elektrofisiologi dan alat elektronik kardiovaskular implan (ALEKA). Bidang ini telah berkembang pesat mulai dari konsep fisiologi-patofisiologi aritmia, farmakologi obat anti aritmia, pacu jantung ventrikel fisiologis, penggunaan teknologi ablasi 3D dengan pemetaan *high density* atau *pulse field ablation* hingga penggunaan *artificial intelligence* dalam diagnosis aritmia dan pengelolaan aritmia.

Semoga buku bunga rampai ini dapat memberikan manfaat bagi para pembaca dalam bidang aritmia, elektrofisiologi dan alat elektronik kardiovaskular implan.

Jakarta, 8 Agustus 2024  
Penyusun

# Daftar isi

<i>Contributors</i> .....	iv
Kata Pengantar .....	xi
Daftar isi .....	xii
<b>Atrial Fibrillation</b> .....	1
1 .....	2
AF and Sleep-Disordered Breathing – <i>Reynold Agustinus</i>	
2 .....	11
AF Screening in Patients with Stroke – <i>Mohammad Iqbal</i>	
3 .....	16
A-Fib Screening Tools Are There; Shall We Use It? – <i>Muhammad Muqsith</i>	
4 .....	17
Anticoagulant Use in Atrial Fibrillation – <i>Muhammad Muqsith</i>	
5 .....	29
Artificial Intelligence for Detection, Prediction and Management of Atrial Fibrillation – <i>Muhammad Muqsith</i>	
6 .....	40
Biomarkers Role in Atrial Fibrillation for Ischaemic Stroke Prediction – <i>Benny Mulyanto Setiadi</i>	
7 .....	46
Complications of Anticoagulation, Management of Bleeding and Indication for LAA Closure – <i>Agung Fabian Chandranegara</i>	

8.....	52
Current Evidence for LAA Closure	
- <i>Rerdin Julario</i>	
9.....	62
ECG vs PPG Based Approach in Predicting Atrial Fibrillation	
- <i>Aruman Yudanto</i>	
10.....	68
Electrocardiographic Biosignal to Developing Paroxysmal Atrial Fibrillation	
- <i>Hauda El Rasyid</i>	
11.....	70
Management AF	
- <i>Sunu Budhi Raharjo</i>	
12.....	78
Minimizing the Risk of Bleeding in AF Patients Receiving Dual Antiplatelet	
- <i>Muzakkir</i>	
13.....	86
Practical Guide to Common Clinical Challenges in Patient with DOAC	
- <i>Benny Mulyanto Setiadi</i>	
14.....	95
Rate control in Atrial Fibrillation: Is It Still Relevant?	
- <i>Yoga Waranugraha</i>	
15.....	102
Revolutionary Clinical Trials in Arrhythmia and LLA Management: Results and Impact on Practice	
- <i>Dicky Armein Hanafy</i>	
16.....	109
Rhythm control Therapy: Medical Therapy vs Catheter Ablation	
- <i>Beny Hartono</i>	

17.....	112
Should We Screen Obstructive Sleep Apnoea in AF Patients	
- <i>Dian Andina Munawar</i>	
18.....	115
The Benefit of Ablation Across the AF Spectrum: From Early Intervention to Late Stage Heart Failure	
- <i>Pipin Ardhianto</i>	
19.....	125
Troubleshooting During LAA Closure	
- <i>Faris Basalamah</i>	
20.....	127
Use of Anticoagulant in Perioperative Settings	
- <i>Hauda El Rasyid</i>	
21.....	137
Watchman FLX LAA Closure	
- <i>Beny Hartono</i>	
22.....	139
What Can We Learn from OPTIMA Study: Managing Anticoagulant for Indonesians	
- <i>Yoga Yuniadi</i>	
23.....	141
Current Techniques in Ablation for Non-Paroxysmal AF	
- <i>Hui-Nam Pak</i>	
24.....	143
Atrial Fibrillation: RFA on PVI and Beyond PVI	
- <i>Hongwu Chen</i>	
25.....	144
Pulsed Field Ablation for AF: Where Do We Stand Now?	
- <i>Datuk Azlan Hussin</i>	

26.....	145
PV Isolation on Management of Atrial Fibrillation - <i>Hasbi Ash Shiddieq</i>	
<b>Supraventricular Arrhythmias .....</b>	<b>146</b>
27. ....	147
Anti-Arrhythmia Drugs for Ventricular Arrhythmia - <i>Sebastian Andy Manurung</i>	
28 .....	157
Asymptomatic WPW: How to Handle - <i>Budi Ario Tejo</i>	
29.....	165
Classification & Mechanisms of Ventricular Arrhythmias (VAs): Idiopathic vs Substrate VAs - <i>Agung Fabian Chnadranegara</i>	
30.....	172
Current Mapping and Ablation technique in Patient with Ventricular Arrhythmias - <i>Haikal</i>	
31.....	183
Managing Athlete With Abnormal ECG part 1 (AF, SVT and Ventricular Arrhythmias) - <i>Erika Maharani</i>	
32.....	192
The Timing for Ablation in Children with SVT - <i>Rubiana Sukardi</i>	
33.....	198
Ventricular Arrhythmias in Patients with CAD / CHF - <i>Haikal</i>	



34.....	209
Getting Familiar with Dual AV Node Pathways and AVNRT - <i>Arie Restio Fauzi</i>	
35.....	215
Left Side tachyarrhythmia Ablation: How to Prepare Antegrade vs Retrograde Approach - <i>Catur Wulanningsari</i>	
36.....	223
Focal Atrial Tachycardia (AT) : Diagnosis and Ablation - <i>Sri Sulastri</i>	
<b>Device Therapy and Cardiac Pacing .....</b>	<b>233</b>
37.....	234
Basic EGM ; Unravelling Cardiac Arrhythmia mechanism - <i>Haikal</i>	
38.....	236
Basic Understanding Pacemaker - <i>Fandi Ahmad</i>	
39.....	243
Device Infection: How to Prevent and Mitigate? - <i>Giky Karwiky</i>	
40.....	250
Device Management to Avoid Pacemaker Induced Cardiomyopathy? - <i>Dony Yugo Hermanto</i>	
41.....	255
Invasive EP Procedure: 2D & 3D Mapping - <i>Fera Hidayati</i>	
42.....	261
Pacemaker Setting During MRI and Surgery - <i>Fandi Ahmad</i>	

43.....	267
Patient Selection for Leadless Pacemaker	
- <i>Chaerul Achmad</i>	
44.....	273
Risk Stratification: When to Refer Patient for Ablation or ICD Implantation	
- <i>Sebastian Andy Manurung</i>	
45.....	286
S-ICD : First Implantation Experience	
- <i>Sunu Budhi Raharjo</i>	
46.....	293
The Development of Cardiac Device Implantation in Indonesia	
- <i>Muhammad Munawar</i>	
47.....	295
The Development of Catheter Ablation in Indonesia	
- <i>Yoga Yuniadi</i>	
48.....	300
The Next Era of Pacing: Key Takeaways from HRS/EHRS Updates/Guidelines	
- <i>Muhammad Yamin</i>	
49.....	307
Understanding ECG and PPM Interogation for Troubleshooting	
- <i>Dony Yugo Hermanto</i>	
50.....	314
Experience with Pulsed Field Ablation	
- <i>Datuk Azlan Hussin</i>	
51.....	315
Pulsed Field Ablation 101	
- <i>Suraya Hani Kamsani</i>	
52.....	317
Accessory Pathway Ablation: Targets of The Best Site for Ablation	
- <i>Arie Restio Fauzi</i>	

53.....	320
Principle of Ablation	
- <i>Iyan Solihin</i>	
54.....	326
Isthmus Region for Flutter Ablation	
- <i>Sri Sulastri</i>	
<b>Other .....</b>	<b>339</b>
55.....	340
Advanced ECG Interpretation: Recognizing and Managing Complex Arrhythmias	
- <i>Fera Hidayati</i>	
56.....	345
Anti Arrhythmic Drug	
- <i>Arsha Pramudya</i>	
57.....	357
Anti Arrhythmic Drugs in Patients Unamendable to Ablation	
- <i>Mohammad Iqbal</i>	
58.....	368
Anticoagulant and Its Effect on Renal Function: Choosing the Right Oral Anticoagulant for Kidney Disease	
- <i>Dony Yugo Hermanto</i>	
59.....	375
Arrhythmia-induced Cardiomyopathy vs Cardiomyopathy-induced Arrhythmia: How Do We Differentiate?	
- <i>Irnizarifka</i>	
60.....	379
Brugada Syndrome in Southeast Asia	
- <i>Ardian Rizal</i>	

61.....	384
Diagnostic EP Procedure: Holter, Tilt Table Test & Provocation Test - <i>Sebastian Andy Manurung</i>	
62.....	398
Different Faces of Betablocking Agents - <i>Hermawan</i>	
63.....	407
ECG Suggesting Arrhythmic Syncope - <i>Pipin Ardhiyanto</i>	
64.....	415
Extreme Cases: Do We Need Anticoagulant? - <i>Erika Maharani</i>	
65.....	421
Future Trends in ECG and Holter Monitoring: AI and Machine Learning Applications in Cardiology - <i>Sumarni</i>	
66.....	430
Holter Monitoring in Detecting Silent Ischemia and Asymptomatic Events - <i>Fera Hidayati</i>	
67.....	436
Managing Athlete with Abnormal ECG part 2 (Channelopathies and Cardiomyopathies) - <i>Ragil Nur Rosyadi</i>	
68.....	438
Mechanisms and Risk Factors of Chemotherapy-Induced Arrhythmias in Cancer Patients - <i>Simon Salim</i>	
69.....	456
Normal vs Abnormal ECG In Athletes - <i>Alice Inda Supit</i>	

70.....	473
Pharmacological and Non-Pharmacological Management of Arrhythmias in Cancer Patients Undergoing Therapy	
- <i>Antonia Anna Lukito</i>	
71.....	482
Prevention Of Sudden Cardiac Death in Athletes: Identifying Pathologic Cardiac Conditions and Implementing AED	
- <i>Alice Inda Supit</i>	
72.....	501
Sudden Cardiac Death in Athletes	
- <i>Ignatius Yansen</i>	
73.....	505
The role of SAECG and Late Potential in Syncope	
- <i>Alexander Edo Tondas</i>	
74.....	513
What Do We Know About Warfarin-Related Nephropathy	
- <i>Agus Harsoyo</i>	
75.....	520
Infra His and Supra His Block and It's Prognosis	
- <i>Deni Agustian Muhiddin</i>	
76.....	530
Urgency of Sick Sinus Syndrome: Sinus Arrest vs SA Block	
- <i>Iyan Solihin</i>	
77.....	539
Deep Understanding on Bundle Branch Block and Fascicular Block	
- <i>Rohmad Widyanto</i>	

# PART I

## ATRIAL FIBRILLATION

## CHAPTER 1

### AF and Sleep-Disordered Breathing

*Reynold Agusitnus Hasudungan Manullang*

*Arrhythmia Division, Departement of Cardiology Siloam Heart Institute*

*Siloam Kebon Jeruk Hospital, Jakarta*

#### Abstrak

Fibrilasi Atrium saat ini adalah penyakit dengan prevalensi cukup tinggi serta memiliki resiko seumur hidup pada 1 di antara 3-5 individu setelah melewati usia 45 tahun. Antara tahun 2010 sampai 2019, telah terjadi peningkatan secara bermakna angka prevalensi global dari 33,5 juta individu yang menderita fibrilasi atrium menjadi 59 juta. Deteksi dini fibrilasi atrium serta implementasi pengobatan yang tepat dapat mengurangi frekuensi komplikasi terkait fibrilasi atrium.

Banyak mekanisme patofisiologi yang disebutkan berperan dalam terjadinya fibrilasi atrium. Salah satu mekanisme yang diyakini adalah *cardiac remodeling* terutama di bagian atrium mengakibatkan perubahan struktur dan kelistrikan sebagai penyebab irama yang tidak teratur pada atrial fibrilasi. Penyakit jantung hipertensi, perubahan struktur jantung, penyakit katup jantung dan penyakit jantung iskemik terkait secara tidak langsung berbagai bentuk fibrilasi atrium paroksismal dan persisten, namun patofisiologi sesungguhnya belum dipahami.

Gangguan tidur terkait pernafasan ditandai secara spesifik mekanisme fisiologis terdiri dari patofisiologi gangguan tidur obstruktif serta gangguan tidur sentral yang berdampak pada hampir 1 miliar penduduk di dunia. Gangguan tidur terkait pernafasan juga telah dikenali sebagai salah satu dari sekian banyak penyebab berbagai macam penyakit kardioserebrovaskular. Bukti yang kuat mengarahkan bahwa gangguan tidur terkait pernafasan menyebabkan tercetusnya aritmia jantung. Penelitian kohort memberikan hubungan yang kuat antara gangguan tidur terkait pernafasan dan aritmia dengan bukti bahwa kejadian pernafasan yang nyata mencetuskan aritmia atrial dan ventrikel.

Kata Kunci : Atrial arrhythmia; Sleepoing Disorder Breathing; Ventricular arrhythmia.

## Pendahuluan

Gangguan tidur terkait pernafasan dikenal berdasarkan kejadian berulang henti pernafasan saat sedang tidur. Pembagian jenis gangguan tidur terkait pernafasan menurut AASM (American Academic of Sleeping Medicine) menjadi *Obstructive Sleep Apnea* atau *Hypopnea*, *central sleep apnea*, dan *Mixed Apnea (CSA-Cheyne stokes breathing (CSB))*<sup>1,2</sup>. Gangguan tidur terkait pernafasan secara tidak langsung mempengaruhi fisiologis kardiovaskular dan *neuroendocrine*, kualitas hidup, mood serta yang terpenting adalah permasalahan kesehatan public dan klinis<sup>2</sup>.

Fibrilasi atrium merupakan gangguan aritmia yang paling sering terjadi dan bisa bertahan lama. Kondisi tersebut dikaitkan dengan meningkatnya morbiditas dan mortalitas yang dikarenakan oleh stroke, kejadian tromboemboli serta gagal jantung. Diperhitungkan pada tahun 2050, sekitar 15,9 juta individu akan menderita gangguan ini. Kondisi tersebut meningkatkan pengeluaran biaya kesehatan secara bermakna<sup>3,4</sup>.

Tulisan ini bertujuan untuk meningkatkan pengetahuan serta pemahaman mengenai hubungan gangguan tidur terkait pernafasan dengan aritmia. Pembahasan singkat meliputi definisi, epidemiologi, patofisiologi, pemeriksaan dan penatalaksanaan.

## Definisi dan Epidemiologi

Fibrilasi atrium adalah suatu kondisi jantung dengan denyut nadi yang tidak teratur dan kadang kala dengan denyut nadi yang cepat. Fibrilasi atrium dicirikan dengan aktivasi atrial yang tidak terkontrol, mengakibatkan penurunan fungsi mekanisme atrial. Keadaan ini dapat terjadi tanpa dirasakan oleh pasien sampai kondisi tersebut ditemukan tidak sengaja atau menimbulkan gejala seperti berdebar, hipotensi, lemas, sesak nafas atau kadang sakit dada<sup>5</sup>. Sedangkan episode fibrilasi atrium didefinisikan berdasarkan dokumentasi fibrilasi atrium menggunakan monitor EKG serta berdurasi > 30 detik. Jika durasi < 30 detik, gambaran tersebut terlihat dalam selama rekaman EKG dilakukan.<sup>5</sup>

Gangguan tidur terkait pernafasan adalah suatu kondisi terjadinya kesulitan bernafas atau pernafasan tidak normal yang terjadi saat tidur. an permasalahan pernafasan. Kondisi tersebut mencakup mendengkur kronis serta *sleep apnea*. Sebagian dari gangguan pernafasan ini memberikan dampak ringan pada kesehatan, namun pada kondisi berat dapat



menyebabkan kondisi yang serius karena efek potensi gangguan tidur dan keseimbangan oksigen serta karbon dioksida dalam darah<sup>6</sup>.

Epidemiologi Fibrilasi Atrium semakin meningkat beberapa tahun terakhir ini seiring bertambahnya usia (merupakan faktor resiko yang paling dominan), jenis kelamin, konsumsi alcohol, massa indeks tubuh, hipertensi, penebalan bilik jantung kiri, bising jantung yang bermakna, gagal jantung serta infark miokard.<sup>7</sup> Prevalensi fibrilasi atrium pada penduduk asia (~1 %) saat ini lebih rendah dibandingkan penduduk kulit putih (~2 %). Bila melihat perkembangan data bahwa penduduk asia mengalami beban sakit jantung yang lebih besar karena proporsi usia lanjut semakin meningkat. Diperkirakan pada tahun 2050, populasi di negara cina yang menderita fibrilasi atrium akan meningkat sekitar ~2,3 kali dibandingkan penduduk Amerika serikat. Kondisi ini diperkirakan terjadi karena perubahan gaya hidup urban serta pola makan di kalangan penduduk Cina.<sup>8</sup>

Berdasarkan hasil penelitian Hypnolaus di negara Swiss secara kohort dari tahun 2009 sampau 2013 yang dipublikasikan pada tahun 2015, prevalensi gangguan tidur terkait pernafasan yang didefinisikan dengan indek apnea-hypopnea lebih dari 5 kejadian per jam, diperkirakan antara 6,5-9 % pada perempuan dan 17-31 % pada pria. Angka ini merupakan perubahan dari sekitar 34 % pada pria berumur 30-70 tahun dan 17 % pada perempuan berumur yang sama.<sup>9</sup>

### **Patofisiologi Gangguan tidur terkait pernafasan dan Fibrilasi Atrium**

Gambaran pola gangguan tidur terkait pernafasan baik siang maupun malam hari berhubungan dengan patofisiologi penyerta meliputi fluktuasi otonomik yang berkaitan, hipoksia dan hiperkapnia intermiten, serta perubahan tekanan dalam ruang dinding dada serta tekanan dalam jantung secara kolektif mengakibatkan perubahan substrat struktural dan elektrofisiologi jantung sehingga menciptakan lingkungan yang ideal untuk kecenderungan aritmogenik<sup>10</sup>.

#### *Mekanisme Sistem Syaraf Otonom.*

Penelitian memberikan implikasi bahwa efek otonom sebagai faktor berperan penting dalam terjadinya gangguan irama jantung pada gangguan tidur terkait pernafasan. Sumbatan pernafasan menyebabkan terjadinya aktivasi parasimpatis melewati reflek menyelam yang segera diikuti oleh

peningkatan simpatis yang berasal dari hipoksia, rangsangan serta hambatan regangan pulmoner. Peningkatan usaha inspirasi terhadap faring yang kolaps saat apnea obstruktif memberikan kontribusi terjadinya peningkatan aktifitas saraf simpatis. Pengaruh apnea terinduksi vagal diikuti dengan aktifitas simpatis serta yang paling akhir adalah terminasi apnea dapat mencetuskan dan jika terjadi kondisi berulang dapat memelihara fibrilasi atrium.<sup>11</sup> Mekanisme sistem saraf otonom yang bekerja melalui kanal *Ca/camodulin-dependent protein kinase II-dependent phosphorylation kinase II* di kanal sodium adalah untuk menginduksi aritmogenesis atrium pada gangguan tidur terkait pernafasan. *Ca/camodulin-dependent protein kinase II* merupakan mediator potensial yang berfungsi sebagai jam seluler dan pemersatu perilaku irama antara pagi dan malam.<sup>12</sup>

### Fluktuasi karbondioksida serta hipoksia intermiten.

Hipoksia intermiten kronis meningkatkan kerentanan fibrilasi atrium melalui memendeknya periode refraktori atrium efektif. (peningkatan induksitas fibrilasi atrium) yang sensitif terhadap aktifasi parasimpatis dan potensiasi simpatis. Proses deoksigenasi dan reoksigenasi intermiten mengakibatkan peningkatan oksigen reaktif, peradangan pembuluh darah serta peningkatan tekanan darah, semua hal tersebut berperan terhadap kerusakan miokardial serta remodelling jantung. Beberapa penelitian memberikan hipotesis peran fluktuasi CO<sub>2</sub> terkait dengan pembentukan fibrilasi atrium. Perubahan dari hiperkapnia menjadi eucapnia pada saat periode apnea meningkatkan resiko terjadinya fibrilasi atrium melalui pemanjangan konduksi atrium yang persisten serta kembalinya waktu refraktori atrium efektif ke dasar.<sup>13</sup> *Central sleep apnea* dan Cheyne stokes breathing yang terkait hipokapnia spesifik menyebabkan kecenderungan aritmogenis melalui peningkatan ketidakstabilan listrik.<sup>14</sup>

### Perubahan Tekanan Intratorasik

Apnea obstruksi terjadi akibat tertutupnya saluran nafat, kondisi mengakibatkan perubahan tekanan intratorasik yang tidak stabil, keadaan ini mengakibatkan regangan miokardial dan terjadinya perubahan tekanan transmural intrakardiak. Pada manusia normal, perubahan tekanan intratorasik yang dicetuskan dengan manuver mueller meningkatkan aktifitas saraf simpatis postganglionic lebih dari 200 % disertai peningkatan rerata

tekanan darah sekitar 14 % setelah periode apnea.<sup>15</sup> Ketidakstabilan tekanan intratorasik menyebabkan memendeknya waktu refraktori atrium efektif secara transien dan meningkatkan tercetusnya fibrilasi atrium melalui koaktifasi sympatovagal.<sup>13</sup>

### *Pengaruh Irama Sirkadian serta pola Nyctohemera (pagi-malam)*

Jam sirkadian sentral terbukti secara langsung mempengaruhi sifat elektrofisiologis jantung serta aritmogenesis melalui sistem saraf otonom. Jam kardiak lokal dapat meningkatkan pengaruh terjadinya aritmia melewati ekspresi kanal ion yang memberikan pengaruh terhadap substrat aritmia jantung.<sup>16</sup> Ada satu bukti yang kuat berkaitan dengan pengatur jam gene pada fungsi atrium, sebagai contoh : Kanal-kanal K<sup>+</sup> jantung Kv 1.5 dan 4.2 bersifat sebagai kunci penghubung mekanisme intermedia mengkaitkan gangguan tidur terkait pernafasan dengan mekanisme aritmogenis seperti peradangan, ekspresi ion kanal dan aktifitas otonom jantung.<sup>17</sup>

### *Perubahan Substrat Jantung*

Gangguan tidur terkait pernafasan yang tidak tertangani secara terus menerus dan lama dapat menyebabkan remodeling atrium secara elektrik dan secara struktural terkait terbentuknya substrat dinamik aritmia jantung yang berlangsung hingga menetap.<sup>12</sup> Secara garis besar, jalur mekanisme bersama peradangan sistemik serta stress oksidasi yang terjadi berkaitan dengan efek fisiologis gangguan tidure terkait pernafasan serta berperan terhadap perkembangan fibrilasi atrium, serta juga berperan dalam remodeling jantung secara elektrofisiologis dan struktur jantung.<sup>18</sup>

## **Asesmen dan Penatalaksanaan**

Pemeriksaan polisomnografi yang dilakukan di dalam rumah sakit merupakan pemeriksaan baku emas untuk pemeriksaan gangguan tidur, mengidentifikasi apnea dan hypopnea, tahapan tidur, kuantifikasi fragmentasi tidur serta identifikasi fenomena lain terkait gangguan tidur seperti aritmia serta pergerakan tungkai bawah secara periodik. Pemeriksaan ini dapat dilakukan juga di luar rumah sakit serta tidak didampingin oleh tenaga kesehatan semalam penuh dengan banyak keterbatasan. Poligrapi tidur multi kanal atau home sleep apnea test (HSAT) dengan saturasi oksigen dan pengukuran parameter pernafasan sudah banyak tersedia dan dapat dirancang oleh pasien di rumah sendiri.<sup>19</sup>

Penatalaksanaan yang dapat dilakukan untuk mengatasi gangguan tidur terkait pernafasan antara lain perubahan gaya hidup. Mekanisme keuntungan yang didapat berkaitan masih kurang jelas, namun mungkin berkaitan dengan berkurangnya pergeseran cairan nocturnal secara temporal berkaitan dengan peningkatan aktifitas pompa venomuskular.<sup>20</sup> Penurunan berat badan memiliki efek yang bervariasi terhadap beratnya *Obstructive sleep apnea* (OSA). Pada penelitian *Wisconsin Sleep cohort*, sekitar 10 % peningkatan berat badan akan berkaitan dengan peningkatan 32 % AHI (Apnea Hypopnea Index), sedangkan penurunan berat badan 10 % akan menyebabkan penurunan 26 % AHI. Penurunan berat badan yang sangat bermakna seperti 50 kg berkaitan dengan penurunan angka AHI dari 54 per jam menjadi 19 per jam, namun gangguan tidure masih tetap terjadi pada 70-90 %.<sup>21</sup>CPAP telah ditetapkan menjadi terapi pertama pada pasien dengan OSA sedang berat terkait dengan pengaruh terhadap gejala dan kualitas hidup penderita. Pasien dengan OSA ringan juga mengalami perbaikan semangat hidup dan kualitas hidup.

## Simpulan

Gangguan tidur terkait pernafasan dan Fibrilasi Atrium merupakan dua penyakit epidemi yang sangat meningkat dalam kurun waktu belakangan ini. Kondisi ini mencerminkan pemasalahan kesehatan public karena konsekuensi kardiovaskular yang terjadi pada pasien. Gangguan tidur terkait pernafasan dapat menciptakan lingkungan yang mendukung untuk terbentuknya fibrilasi atrium melalui berbagai macam mekanisme seperti disregulasi tonus otonomis melewati hiperaktifitas simpatetik, stress oksidative, peradangan serta regangan dan remodelling atrium kiri. Kondisi tersebut dapat menjadi predisposisi kejadian aritmia berulang serta mempengaruhi respons terhadap berbagai macam terapi fibrilasi atrium yang tersedia. Sehingga pengenalan secepatnya serta penanganan dini merupakan keharusan untuk memperbaiki pelayanan pada pasien atrial fibrillation

## Daftar Pustaka

1. Khokhrina, A., Andreeva, E. & Degryse, JM. A systematic review on the association of sleep-disordered breathing with cardiovascular pathology in adults. *npj Prim. Care Respir. Med.* **32**, 41 (2022).
2. Benjafield, AV, Ayas, NT, Eastwood, PR, Heinzer, R, Ip, MSM, Morrell, MJ, Nunez, CM, Patel, SR, Penzel, T, Pépin, JL, et al. Estimation of the global

- prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med.* 2019;7:687–698.
3. Martin R.R., Bates M.D. Management of atrial fibrillation and concomitant coronary artery disease. *Continuing Cardiol. Edu.* 2017;3(2):47–55.
  4. Miyasaka Y., Barnes M.E., Bernard J.G. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation.* 2006;114(2):119–125.
  5. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-429.
  6. American Academy of Sleep Medicine. (2014). The International Classification of Sleep Disorders – Third Edition (ICSD-3). Darien, IL
  7. Kornej, J., Borschel, C. S., Benjamin, E. J. & Schnabel, R. B. Epidemiology of atrial fibrillation in the 21st century: novel methods and new insights. *Circ. Res.* 127, 4–20 (2020).
  8. Tse, H. F. et al. Stroke prevention in atrial fibrillation — an Asian stroke perspective. *Heart Rhythm* 10, 1082–1088 (2013).
  9. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med.* 2015; 3: 310-318
  10. Cowie, MR, Linz, D, Redline, S, Somers, VK, Simonds, AK. Sleep disordered breathing and cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78:608–624.
  11. Tavares, L, Lador, A, Valderrábano, M. Sleep apnea and atrial fibrillation: role of the cardiac autonomic nervous system. *Methodist Debaquey Cardiovasc J.* 2021;17:49–52
  12. Linz, D, Nattel, S, Kalman, JM, Sanders, P. Sleep apnea and atrial fibrillation. *Card Electrophysiol Clin.* 2021;13:87–94.
  13. Linz, D, McEvoy, RD, Cowie, MR, Somers, VK, Nattel, S, Lévy, P, Kalman, JM, Sanders, P. Associations of obstructive sleep apnea with atrial fibrillation and continuous positive airway pressure treatment: a review. *JAMA Cardiol.* 2018;3:532–540.

14. Javaheri, S, Corbett, WS. Association of low PaCO<sub>2</sub> with central sleep apnea and ventricular arrhythmias in ambulatory patients with stable heart failure. *Ann Intern Med.* 1998;128:204–207.
15. May, AM, Van Wagoner, DR, Mehra, R. Obstructive sleep apnea and cardiac arrhythmogenesis: mechanistic insights. *Chest.* 2017;151:225–241
16. Black, N, D'Souza, A, Wang, Y, Piggins, H, Dobrzynski, H, Morris, G, Boyett, MR. Circadian rhythm of cardiac electrophysiology, arrhythmogenesis, and the underlying mechanisms. *Heart Rhythm.* 2019;16:298–307
17. Bernardi, J, Aromolaran, KA, Zhu, H, Aromolaran, AS. Circadian mechanisms: cardiac ion channel remodeling and arrhythmias. *Front Physiol.* 2020;11:611860
18. May, AM, Van Wagoner, DR, Mehra, R. Obstructive sleep apnea and cardiac arrhythmogenesis: mechanistic insights. *Chest.* 2017;151:225–241.
19. S.G. Pearse, M.R. Cowie, Sleep disordered breathing in heart failure. *Eur J Heart Fail*, 18 (2016), pp. 353-361
20. S. Redolfi, M. Bettinzoli, N. Venturoli, *et al.* Attenuation of obstructive sleep apnea and overnight rostral fluid shift by physical activity. *Am J Respir Crit Care Med*, 191 (2015), pp. 856-858
21. S.A. Joosten, G.S. Hamilton, M.T. Naughton, Impact of weight loss management in OSA. *Chest*, 152 (2017), pp. 194-203.

## CHAPTER 2

### AF Screening in Patients with Stroke

*Mohammad Iqbal*

*Departement of Cardiology and Vascular Medicine*

*Faculty of Medicine, Padjajaran University*

*Hasan Sadikin General Hospital, Bandung*

### ABSTRACT

Fibrillasi Atrial (FA) merupakan gangguan irama jantung yang dapat menyebabkan terjadinya stroke iskemik. Irama FA dapat menjadi sumber emboli jantung sebagai penyebab stroke. Pemantauan irama jantung, terutama FA yang belum terdeteksi pada pasien yang mengalami stroke iskemik bahkan stroke kriptogenik menjadi sangat penting, mengingat seringkali FA sebagai sumber emboli belum terdeteksi pada pemantauan awal. Beberapa metode pemantauan untuk mendeteksi adanya FA dapat dilakukan, mulai dari yang sederhana berupa pemeriksaan elektrokardiografi standar sampai dengan pemeriksaan yang lebih intensif dan invasif dalam jangka waktu lama yang dilakukan pada populasi tertentu. Pemilihan metode pemantauan yang tepat sangat diperlukan untuk penanganan yang tepat dan optimal.

Key Words : Fibrillasi Atrial, Stroke Iskemik, Pemantauan

### Pendahuluan

Fibrillasi atrial (FA) adalah gangguan irama jantung yang umum dan merupakan faktor risiko signifikan untuk terjadinya stroke iskemik. Screening (pemantauan) FA pada pasien dengan stroke bertujuan untuk mendeteksi adanya FA yang mungkin tidak terdiagnosis sebelumnya, sehingga dapat diberikan terapi antikoagulan yang tepat untuk mencegah stroke berulang. Mendeteksi FA pada pasien dengan stroke iskemik dengan kecurigaan FA sebagai sumber emboli seringkali diperlukan pemantauan yang kontinu. Pemantauan kontinu untuk mendeteksi FA pada pasien dengan stroke iskemik bertujuan untuk mengidentifikasi episode FA yang mungkin tidak terdeteksi melalui metode pemantauan awal standar seperti EKG 12 sandapan atau pemantauan telemetri jangka pendek. FA sering kali bersifat paroksismal,

artinya episode bisa terjadi sebentar-sebentar dan mungkin tidak terdeteksi selama pemeriksaan atau rekaman jantung dengan durasi yang singkat.

### Metode Screening Fibrilasi Atrial pada Stroke

Beberapa metode perekaman irama jantung yang dapat digunakan untuk mendeteksi adanya irama FA pada pasien yang mengalami stroke iskemik atau stroke kriptogenik diantaranya adalah

1. Elektrokardiogram (EKG) 12 Sandapan :  
Merupakan metode standar untuk mendeteksi FA. Pada pasien stroke, EKG dilakukan segera setelah masuk rumah sakit. EKG 12 sandapan adalah langkah awal yang umum dalam deteksi FA pada pasien stroke akut karena dapat mengidentifikasi irama jantung abnormal secara langsung. Namun, pemeriksaan EKG 12 sandapan seringkali tidak mampu untuk mendeteksi FA yang bersifat paroksismal dikarenakan pemeriksaan ini mempunyai durasi yang sangat singkat dan hanya dilakukan pada satu waktu. Pasien yang dicurigai stroke iskemik dengan sumber emboli dari jantung seringkali memerlukan pemantauan irama jantung yang kontinu untuk menegakkan diagnosa FA.
2. Pemantauan Telemetri Jantung:  
Pasien yang dirawat di rumah sakit sering kali dipantau dengan telemetri selama beberapa hari untuk mendeteksi FA paroksismal yang mungkin tidak muncul pada EKG awal. (*American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA)*) merekomendasikan pemantauan jantung selama 24 jam pada pasien dengan stroke iskemik akut dengan kecurigaan FA. Pemantauan FA dapat diperpanjang hingga 72 jam atau selama perawatan bila diperlukan, terutama untuk pasien – pasien yang memiliki profil resiko tinggi untuk memiliki FA, yaitu pasien dengan komorbid yang multiple (darah tinggi, kencing manis, obesitas, riwayat penyakit jantung koroner, usia tua dll).



3. Pemantauan Holter :  
Pemantauan jantung selama 24-48 jam dengan perangkat Holter dapat mendeteksi episode FA yang tidak terdeteksi oleh EKG standar. Studi menunjukkan bahwa pemantauan holter meningkatkan deteksi FA pada pasien dengan stroke iskemik kriptogenik. Pemeriksaan holter dapat mendeteksi episode FA yang mungkin tidak muncul pada EKG 12 sandapan standar. Meskipun bersifat kontinu, keterbatasan pemeriksaan holter adalah durasi pemantauan terbatas sehingga episode FA yang jarang mungkin tidak terdeteksi, misal FA yang muncul 1-2x/ minggu atau yang lebih jarang. Pemantauan holter dapat dilakukan maksimal hingga 3-7 hari.
4. *Event Recorder* dan *Loop Recorder* Implan :  
Untuk deteksi jangka panjang, *event recorder* yang dapat dipakai atau *loop recorder* yang diimplan di bawah kulit dapat digunakan untuk memantau irama jantung selama beberapa minggu, bulan hingga tahun. Keuntungan dari *loop recorder* implan adalah memungkinkan deteksi jangka panjang FA, termasuk episode tanpa gejala (asimptomatik) yang mungkin terlewatkan oleh metode pemantauan lainnya. Penggunaan metode ini saat ini merupakan pemantauan dengan jangka waktu yang paling panjang. Namun, kelemahan dari metode ini adalah prosedur implan yang bersifat invasif rutin serta biaya yang mahal

*European Heart Rhythm Association* (EHRA) maupun *European Society of Cardiology* merekomendasikan penggunaan metode pemantauan kontinu yang dapat dilakukan hingga 72 jam atau dengan penggunaan loop recorder implan pada pasien dengan stroke iskemik tanpa penyebab jelas (stroke kriptogenik). FA pada stroke kriptogenik seringkali terdeteksi dengan pemantauan irama jantung yang intensif

Pemantauan FA pada pasien stroke iskemik dengan dugaan FA sebagai penyebabnya sangat penting karena resiko stroke iskemik berulang sangat tinggi. Dengan terdeteksinya FA, maka manajemen terapi pemberian antikoagulan dengan stratifikasi resikonya dapat dilakukan guna mencegah stroke iskemik berulang.

## Kesimpulan

Pemantauan FA pada pasien stroke iskemik sangat penting untuk mengidentifikasi penyebab kardioembolik dan mengurangi risiko stroke iskemik berulang. Berbagai panduan menganjurkan penggunaan berbagai metode pemantauan untuk deteksi FA yang lebih komprehensif, mulai dari pemantauan irama jantung yang singkat maupun pemantauan yang jangka panjang. Penggunaan metode pemantauan dapat disesuaikan dengan klinis dan profil pasien. Semakin tinggi profil dan kecurigaan pasien untuk mengalami FA yang belum terdeteksi, semakin agresif penggunaan metode pemantauan untuk menangkap adanya FA.

## Daftar Pustaka

1. Powers WJ, et al. "Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke." *Stroke*, 2019 ; Vol 50, number 12.
2. Hindrick et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* (2020) 00, 1-125
3. Sposato LA, et al. "Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis." *The Lancet Neurology*, 2015. Apr;14(4):377-87
4. Chan et al. Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) practice guidance on atrial fibrillation screening. *Journal of Arrhythmia*. 2022 ; 38:31–49.
5. N.R. Jones et al. Screening for atrial fibrillation: a call for evidence. *European Heart Journal* 2020 ; 41, 1075–1085.
6. Nielsen J et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on risk assessment in cardiac arrhythmias: use the right tool for the right outcome, in the right population. *Europace* 2020 Aug 1;22(8):1147-1148
7. Renate B. Schnabel. Searching for Atrial Fibrillation Poststroke. *Circulation*. Volume: 140, Issue: 22, Pages: 1834-1850,

## CHAPTER 3

### A-Fib Screening Tools Are There; Shall We Use It?

*Muhammad Muqsith*

*Departement of Cardiology and Vascular Medicine*

*Faculty of Medicine, Syiah Kuala University*

*Dr. Zainoel Abidin General Hospital, Banda Aceh*

#### Abstrak

Skrining penyakit dimaksudkan untuk memperbaiki tingkat kesehatan populasi. *World Health Organization* (WHO) telah mencanangkan 10 prinsip-prinsip dasar untuk skrining kesehatan. Fibrilasi atrium (FA) telah memenuhi empat prinsipnya, karena FA adalah aritmia paling sering ditemui dan berhubungan dengan luaran buruk, namun masih dapat diberikan antikoagulan oral. Perekaman elektrokardiografi (EKG) sangat mudah dilakukan dan murah, sehingga dapat digunakan sebagai alat skrining FA walaupun daya tangkap diagnostiknya sangat rendah (<2%). Pilihan lainnya adalah implan monitor jantung (IMJ) atau alat implan elektronik lainnya (ALEKA). Penggunaan IMJ sangat meningkatkan sensitivitas tetapi mahal dan relatif sulit dilakukan, termasuk monitoring telemetrinya. Proses implantasi tidak cocok untuk skrining massal. Opsi lainnya adalah fotopletismografi (FPG) berupa *smart watch* atau piranti *wearable* lainnya. Piranti ini dapat mendeteksi iregularitas denyut jantung sugestif FA. Namun selain harga mahal dan serapan pasar yang masih relatif rendah, apalagi bahwa tidak semua irama ireguler adalah FA, penggunaan teknik FPG pun masih sangat terbatas. Aplikasi kecerdasan buatan (AI) juga telah menunjukkan sensitivitas yang cukup menjanjikan, namun kebutuhan akan dataset besar, keperluan piranti keras dan lunak yang cukup mahal, dan perlunya validasi eksternal masih menghambat adopsi sistem ini dalam skrining massal skala besar. Akhirnya, walaupun dengan segala keterbatasannya, rekaman EKG jangka pendek masih menjadi primadona untuk skrining FA massal.

**Keyword:** Fibrilasi atrium, skrining, elektrokardiografi

## CHAPTER 4

### Anticoagulant Use in Atrial Fibrillation

*Muhammad Muqsith*

*Departement of Cardiology and Vascular Medicine*

*Faculty of Medicine, Syiah Kuala University*

*Dr. Zainoel Abidin General Hospital, Banda Aceh*

#### Abstrak

Fibrilasi Atrium (FA) adalah kelainan takiaritmia supraventrikular yang telah lama diketahui meningkatkan risiko emboli serebral dan sistemik. Meskipun banyak perkembangan telah dibuat dalam pencegahan stroke untuk pasien dengan FA, risiko jangka panjang untuk kekambuhan stroke dan komplikasi perdarahan dari pengobatan antitrombotik tetap tinggi.

Pedoman tatalaksana FA dari *European Society of Cardiology* (ESC) terbaru mengintegrasikan panduan holistik *Atrial fibrillation Better Care* (ABC) dan membahas strategi yang digunakan dalam tatalaksana preventif stroke dan komplikasi tromboemboli. Risiko trombotik dan risiko perdarahan dievaluasi menggunakan skor klinis, dan risiko harus diseimbangkan saat menentukan pasien yang cocok untuk terapi antikoagulan. Antikoagulasi dengan antagonis vitamin K (AVK) telah terbukti mengurangi risiko stroke iskemik pada pasien dengan FA. Namun, peningkatan risiko perdarahan tetap sering didokumentasikan. Antikoagulan Oral Baru (AKB) telah muncul baru-baru ini sebagai alternatif AVK untuk pencegahan stroke pada FA. Obat ini memiliki awitan cepat, dan memiliki efek antikoagulan terkait dosis yang dapat diprediksi dan stabil dengan beberapa interaksi obat-obat yang relevan secara klinis. Namun, masing-masing obat ini memiliki sifat farmakologis yang berbeda yang dapat mempengaruhi penggunaan optimal dalam praktik klinis.

Menyeimbangkan peningkatan perlindungan terhadap stroke/emboli sistemik di masa mendatang dan penurunan risiko kejadian perdarahan besar sangat penting. AKB telah terbukti lebih aman dan sama efektifnya dibandingkan dengan warfarin dalam pencegahan stroke untuk pasien dengan FA nonvalvular.

**Kata Kunci: Antagonis Vitamin K; Antikoagulan Oral Baru; Fibrilasi Atrium**

---

## Latar Belakang:

FA adalah aritmia yang paling sering ditemui dalam pasien dewasa di seluruh dunia.<sup>3</sup> Prevalensi FA yang diperkirakan saat ini pada orang dewasa adalah 2 - 4%, dan diperkirakan akan terus meningkat.<sup>3-5</sup> Usia merupakan faktor risiko FA yang signifikan, namun FA juga berkaitan dengan komorbiditas lain termasuk hipertensi, diabetes mellitus, gagal jantung, penyakit jantung koroner, gagal ginjal kronis, obesitas, dan *obstructive sleep apnea* (OSA).<sup>6-11</sup> Fibrilasi atrium menyebabkan peningkatan mortalitas dan morbiditas, termasuk stroke, gagal jantung serta penurunan kualitas hidup. Pasien dengan FA memiliki risiko stroke lima kali lebih tinggi, dengan FA non-paroksismal dikaitkan dengan peningkatan risiko tromboemboli dibandingkan dengan FA paroksismal (*multivariable adjusted HR 1.38; 95% CI 1.19 -1.61; P <0.001*).<sup>6-12</sup>

## Pembahasan:

Kompleksitas FA membutuhkan pendekatan holistik dan multidisiplin untuk pengelolaan pasien. Pedoman *European Society of Cardiology* (ESC) yang mengintegrasikan alur holistik *Atrial fibrillation Better Care* (ABC; 'A' *Anticoagulation/Avoid stroke*; 'B' *Better symptom management*; 'C' *Cardiovascular and Comorbidity optimization*) menyederhanakan perawatan terpadu pasien FA di semua tingkat layanan kesehatan dan di antara berbagai spesialisasi.<sup>1-13</sup>

Panduan stratifikasi risiko stroke pada pasien FA harus mencakup faktor risiko stroke umum sehingga dapat menganalisis seluruh spektrum pasien FA. Peningkatan risiko stroke secara keseluruhan pada FA merupakan indikasi kuat untuk pemberian terapi antikoagulan. Di sisi lain, pemberian antikoagulan harus mempertimbangkan risiko stroke atau fenomena emboli dan risiko perdarahan. Faktor risiko stroke yang umum dirangkum dalam CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score, masing-masing hurufnya merupakan awal dari kata tertentu yaitu *Congestive heart failure*, *Hypertension*, *Age ≥75 years* (skor 2), *Diabetes mellitus*, *Stroke history* (skor 2), *peripheral Vascular disease*, *Age 65 – 74 years*, *Sex Category (female)*.<sup>14</sup> Pemberian antikoagulan oral direkomendasikan untuk pencegahan stroke pada pasien FA dengan skor CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥2 pada pria atau ≥3 pada wanita.

Saat memulai terapi antitrombotik, risiko perdarahan juga perlu dinilai. Skor HAS-BLED yang merupakan kependekan dari *Hypertension*, *Abnormal renal/liver function*, *history of Stroke*, *history of Bleeding*, *Labile INR*

*value*, *Elderly*, dan *antithrombotic Drugs and alcohol* telah divalidasi pada banyak studi dan terbukti memiliki nilai terbaik untuk memprediksi risiko perdarahan (kekuatan bukti sedang) pada *systematic review* dan meta-analisis yang membandingkan metode-metode prediksi risiko perdarahan. Pasien dengan risiko tinggi perdarahan atau skor HASBLED  $\geq 3$  direkomendasikan untuk melakukan evaluasi klinis yang lebih sering. Skor risiko perdarahan yang tinggi bukan indikasi untuk penghentian antikoagulan, karena manfaat klinis pemberian antikoagulan oral tetap lebih besar. Penilaian faktor risiko perdarahan yang dapat dimodifikasi penting dilakukan agar dapat dikelola dan ditinjau ulang pada setiap kontak pasien. Pasien berisiko tinggi dengan faktor risiko perdarahan yang tidak dapat dimodifikasi harus ditinjau lebih awal dan lebih sering.

Beberapa kontraindikasi absolut untuk pemberian antikoagulan termasuk perdarahan berat aktif (di mana sumber perdarahan harus diidentifikasi dan ditangani), komorbiditas terkait (misalnya trombositopenia berat  $< 50.000$ , anemia berat, dll.), atau peristiwa perdarahan berisiko tinggi baru seperti perdarahan intrakranial. Tatalaksana non-medikamentosa dapat di pertimbangkan dalam kasus tersebut.<sup>1</sup>

### **Antagonis Vitamin K (AVK)**

Dibandingkan dengan kontrol atau plasebo, terapi AVK seperti warfarin atau Koumadin, mengurangi risiko stroke sebesar 64% dan mortalitas sebesar 26%, dan masih digunakan pada banyak pasien FA di seluruh dunia. AVK saat ini merupakan satu-satunya pengobatan dengan keamanan yang baik yang dapat diberikan ke pasien FA dengan kelainan katup mitral rematik dan/atau katup jantung buatan. Penggunaan AVK dibatasi oleh interval terapeutik yang sempit dan memerlukan pemantauan *international normalized ratio* (INR) dan penyesuaian dosis secara berkala. *Time in Therapeutic Range* (TTR) adalah proporsi waktu saat INR 2 – 3 tercapai dibandingkan total waktu mengonsumsi AVK. Jika TTR  $> 70\%$ , AVK dapat menjadi obat yang efektif dan relatif aman.<sup>16</sup>

### **Antikoagulan Oral Baru (AKB)**

AKB adalah antikoagulan yang langsung bekerja pada faktor-faktor koagulasi. Contoh AKB adalah dabigatran, rivaroxaban, apixaban, dan edoxaban. Saat ini dabigatran, rivaroxaban, dan apixaban sudah tersedia di Indonesia. Dabigatran bekerja dengan cara menghambat trombin secara langsung sedangkan edoxaban, rivaroxaban dan apixaban bekerja dengan cara

menghambat faktor Xa. Dalam beberapa studi, AKB terbukti non-inferior dibandingkan AVK dalam pencegahan stroke, emboli sistemik, dan komplikasi perdarahan mayor. Efektivitas AKB dianalisis di suatu metaanalisis yang membandingkan efektivitas AKB di lima trial yaitu RE-LY (*Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy*), ROCKET-AF (*Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of rate and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*), J-ROCKET AF, ARISTOTLE (*Apixaban for Reduction In STroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*), dan ENGAGE AF TIMI 48 (*Effective ANticoaGulation with Factor Xa Next GEneration in Atrial Fibrillation - Thrombolysis In Myocardial Infarction 48*). Hasil metaanalisis menunjukkan bahwa AKB dosis standar lebih efektif dan lebih aman dari warfarin pada pasien ras Asia daripada non-Asia.<sup>17</sup> Dosis dan sifat farmakologis dari masing-masing AKB diuraikan dalam Tabel 1 di bawah.

### **Rivaroxaban**

Studi buta ganda ROCKET-AF terhadap 14,264 subjek menganalisis pasien FA risiko tinggi yang diberikan rivaroxaban 20 mg OD (15 mg OD bila klirens kreatinin 30 – 49 ml/menit) dibandingkan dengan warfarin. Studi tersebut membuktikan bahwa rivaroxaban bersifat non-inferior dibanding warfarin untuk mencegah stroke dan emboli sistemik. Studi lain, J-ROCKET-AF, membandingkan keamanan pemberian rivaroxaban dengan warfarin yang diberikan menurut pedoman Jepang pada pasien Jepang dengan FA. Studi ini menunjukkan keamanan pemberian rivaroxaban pada populasi Jepang dan mendukung hasil ROCKET AF global yang dapat diaplikasikan ke dalam praktik klinis Jepang.<sup>20</sup>

### **Dabigatran**

Studi RE-LY merupakan suatu studi acak yang membandingkan 2 jenis dosis dabigatran eteksilat (110 mg BID atau 150 mg BID dengan warfarin *adjusted-dose* (dengan target INR 2 – 3)).<sup>1</sup> Study RE-LY melaporkan bahwa dabigatran 110 mg dan 150 mg menunjukkan efektivitas yang hampir sama dengan warfarin. Namun dabigatran menunjukkan risiko perdarahan intrakranial yang lebih kecil dibandingkan warfarin. Di sisi lain, sediaan dabigatran 150 mg dilaporkan memiliki risiko perdarahan gastrointestinal yang lebih tinggi daripada warfarin, tetapi ini adalah subkategori dari semua jenis perdarahan berat, yang secara umum tidak meningkat dengan pemberian dabigatran.

## Apixaban

Secara keseluruhan, apixaban telah diuji dalam dua studi besar untuk pencegahan stroke pada FA. Apixaban menunjukkan keunggulan dibandingkan warfarin dan aspirin di antara pasien yang gagal atau menolak terapi dengan warfarin. Studi buta ganda acak AVERROES (*Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment*) menunjukkan bahwa apixaban mengurangi risiko stroke atau emboli sistemik sebesar 55% dibandingkan dengan aspirin tanpa peningkatan perdarahan mayor pada pasien FA yang gagal terapi AVK atau diperkirakan tidak cocok dengan terapi AVK. Dari 5599 pasien, di mana 2216 (40%) sebelumnya gagal pengobatan AVK, apixaban mengurangi risiko stroke atau emboli sistemik tanpa meningkatkan risiko perdarahan besar atau perdarahan intrakranial secara signifikan.<sup>22</sup> Studi ARISTOTLE membandingkan apixaban 5 mg BID dengan warfarin (dengan target INR 2 – 3) pada 18,201 pasien dengan FA dan setidaknya satu faktor risiko tambahan untuk stroke. Keluaran utama adalah stroke iskemik atau hemoragik atau emboli sistemik. Pada pasien dengan FA, apixaban lebih unggul daripada warfarin dalam mencegah stroke atau emboli sistemik, menyebabkan lebih sedikit perdarahan, dan menunjukkan angka kematian yang lebih rendah.<sup>23</sup> Analisis lain dari studi ARISTOTLE menunjukkan bahwa apixaban lebih bermanfaat dibandingkan warfarin dalam mengurangi stroke atau emboli sistemik, menyebabkan lebih sedikit perdarahan dan menurunkan mortalitas secara konsisten pada pasien FA tanpa memandang usia. Manfaat tersebut meningkat dengan bertambahnya usia pasien. Berdasarkan data ini, apixaban terbukti sangat baik untuk pencegahan stroke pada FA untuk seluruh spektrum usia, khususnya untuk orang tua.<sup>24</sup>

Keunggulan AKB adalah mengurangi kebutuhan untuk pemantauan koagulasi rutin dan kenyamanan bagi pasien karena menggunakan dosis oral harian yang tetap. Secara umum, kepatuhan terhadap terapi AKB umumnya lebih tinggi daripada AVK. Hal ini disebabkan oleh profil farmakokinetik yang dapat diprediksi dan bioavailabilitas yang absolut, sehingga memiliki efektivitas dan keamanan lebih tinggi, terlepas dari variabel demografis. AKB juga memiliki *therapeutic window* yang luas, dengan kemungkinan komplikasi perdarahan yang berkurang secara eksponensial. Kendati demikian, pemeriksaan laboratorium mungkin berguna dalam situasi tertentu seperti pasien yang mengalami pendarahan, overdosis, atau memerlukan



prosedur invasif. Terapi AKB lebih menguntungkan pasien yang berisiko tinggi termasuk orang tua, pasien dengan penurunan fungsi ginjal atau stroke sebelumnya.

Warfarin dimetabolisme dan diekskresi melalui mekanisme nonrenal, dibandingkan sebagian besar obat AKB yang diekskresikan melalui ginjal. Tingkat ekskresi ginjal bervariasi: 80% dabigatran yang diserap tidak dimetabolisme oleh ginjal, sedangkan 50%, 33%, dan 27% dari edoxaban, rivaroxaban, dan apixaban yang diserap, masing-masing, dikeluarkan tidak berubah melalui rute ginjal. Akibatnya, obat dapat terakumulasi pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal, sehingga berpotensi meningkatkan risiko perdarahan. Untuk menghindari komplikasi ini, AKB harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan klirens kreatinin <30 ml/menit, dan tidak digunakan jika klirens kreatinin <15 ml/menit. Meskipun pasien dengan *end-stage renal dysfunction* dieksklusi dari *trial* sebelumnya, dosis reduksi regimen rivaroxaban, edoxaban, dan apixaban adalah pilihan yang dapat dipertimbangkan untuk gagal ginjal kronik berat dengan klirens kreatinin 15 – 30 ml/menit.

Meskipun AKB menjadi kemajuan besar dalam tatalaksana antikoagulasi, masih ada beberapa tantangan yang perlu dibahas. Tantangan tersebut termasuk biaya pengobatan yang lebih tinggi, risiko perdarahan tanpa adanya antidotum khusus, kekhawatiran mengenai kepatuhan yang terganggu karena terapi antikoagulan relatif tidak perlu dipantau, dan persepsi bahwa pemantauan AKB dapat membantu mengoptimalkan dosis, terutama pada populasi pasien yang rentan seperti orang tua atau pasien dengan penurunan fungsi ginjal. Secara keseluruhan, penggunaan AKB lebih direkomendasikan daripada AVK untuk pencegahan stroke pada pasien FA yang memenuhi syarat untuk terapi antikoagulan oral, kecuali pada pasien dengan katup jantung mekanik atau stenosis mitral sedang hingga berat.<sup>1</sup>

### Kesimpulan:

Salah satu langkah penting dalam tatalaksana antikoagulasi pada pasien FA untuk mencegah stroke adalah pilihan agen antitrombotik. AKB umumnya merupakan pilihan pertama sebagai antikoagulan oral untuk pencegahan stroke pada FA dengan efektivitas, keamanan, dan kenyamanan baik serta kemampuan yang baik untuk mencegah komplikasi tromboembolik.

## Daftar Pustaka

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal* [Internet]. 2021 Feb 1;42(5):373-498. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
2. Steinberg JS, O'Connell H, Li S, Zegler PD. Thirty-Second Gold Standard Definition of Atrial Fibrillation and Its Relationship With Subsequent Arrhythmia Patterns. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* [Internet]. 2018 Jul;11(7). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCEP.118.006274>
3. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2019 Mar 5;139(10). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000659>
4. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GYH, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060.; *European heart journal* [Internet]. 2013 Sep 1;34(35):2746-51. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/eh280>
5. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* [Internet]. 2014 Feb 25;129(8):837-47. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA113.005119>
6. Ganesan AN, Chew DP, Hartshorne T, Selvanayagam JB, Aylward PE, Sanders P, et al. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal* [Internet]. 2016 May 21 37(20):1591-602. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw088>

[://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehw007](https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehw007)

7. Cadby G, McArdle N, Briffa T, Hillman DR, Simpson L, Knuiman M, et al. Severity of OSA is an independent predictor of incident atrial fibrillation hospitalization in a large sleep-clinic cohort. *Chest* [Internet]. 2015 Oct;148(4):945-52. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369215502833>.
8. Nalliah CJ, Sanders P, Kalman JM. The Impact of Diet and lifestyle on Atrial Fibrillation. *Current cardiology reports* [Internet]. 2018 Dec 12;20(12):137. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s11886-018-1082-8>
9. Aune D, Feng T, Schlesinger S, Janszky I, Norat T, Riboli E. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Journal of diabetes and its complications* [Internet]. 2018 May;32(5):501-11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1056872717316033>
10. Boriani G, Savelieva I, Dan G-A, Deharo JC, Ferro C, Israel CW, et al. Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making—a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society. *EP Europace* [internet]. 2015 Aug 1;17(8):1169-96. Available from: <https://academic.oup.com/europace/article/17/8/1169/2398803>
11. Lip GYH, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH. et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana. *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology of the European Society of Cardiology* [Internet]. 2017 Jun 1;19(6):891-911. Available from: <https://academic.oup.com/europace/article/19/6/891/3871445>
12. Pisters R, Lane OA, Marin F, Camm AJ, Lip GYH. Stroke and Thromboembolism In Atrial Fibrillation. *Circulation Journal* [internet]. 2012;76(10):2289-304. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23001018>

13. Lip GYH. The ABC pathway: an integrated approach to Improve AF management. *Nature reviews Cardiology* [internet]. 2017 Nov 29;14(11):627-8. Available from: <http://www.nature.com/artides/nrcardio.2017.153>
14. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* [Internet]. 2010 Feb;137(2):263-72. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369210600670>.
15. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Annals of internal medicine* [internet]. 2007 Jun 19;146(12):857-67. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007>
16. Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Amesen H, Bachmann F, et al. Vitamin K antagonists in heart disease: Current status and perspectives (Section III). *Thrombosis and Haemostasis* [internet]. 2013 Nov 30;110(12):1087-107. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1160/TH13-06-0443>
17. Wang K-U Lip GYH, Lin S-J, Chiang C-E. Non-Vitarrin K Antagonist Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Asian Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Meta-Analysis. *Stroke* [Internet]. 2015 Sep;46(9):2555-61. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.115.009947>
18. Yeh CH, Hogg K, Weitz J. Overview of the New Oral Anticoagulants. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* [Internet]. 2015 May;35(5):1056-65. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATVBAHA.115.303397>
19. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism. *Circulation* [Internet]. 2014 Jul 8;130(2):138-46. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008>

20. Hon M, Matsumoto M, Tanahashi N, Momomura S, Uchiyama S, Goto S, et al. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation – the J-ROCKET AF study. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* [Internet]. 2012;76(9):2104-11. Available from: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/76/9/76\\_CJ-12-0454/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/76/9/76_CJ-12-0454/_article)
21. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2009 Sep 17;361(12):1139-51. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0905561>
22. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H-C, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2011 Mar 3;364(9):806-17. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NBMoa1007432>
23. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2011 Sep 15;365(11):981-92. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1107039>
24. Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *European heart journal* [internet]. 2014 Jul 21;35(28):1864-72. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehu046>
25. Paul C, Baby M, Anthraper AR. NOACs: an emerging class of oral anticoagulants – a review article. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences* [internet]. 2020 Dec 24;6(1):95. Available from: <https://fjps.springeropen.com/artides/10.1186/s43094-020-00114-1>

## CHAPTER 5

### Artificial Intelligence for Detection, Prediction and Management of Atrial Fibrillation

*Muhammad Muqsith*

*Departement of Cardiology and Vascular Medicine*

*Faculty of Medicine, Syiah Kuala University*

*Dr. Zainoel Abidin General Hospital, Banda Aceh*

#### Abstrak

Fibrilasi atrium (FA) adalah aritmia yang secara klinis paling umum terkait dengan berbagai penyakit penyerta, komplikasi kardiovaskular (misalnya stroke), dan peningkatan angka kematian. Saat ini peran kecerdasan buatan (AI, *Artificial Intelligence*) dalam dunia praktik kedokteran semakin nyata. Ulasan ini menyoroti secara spesifik penerapan AI untuk skrining, diagnosis, prediksi, dan pengobatan FA. Perangkat digital dan teknologi diagnostik rutin telah ditingkatkan kekuatannya secara signifikan oleh algoritma AI, sehingga meningkatkan potensi skrining berbasis populasi berskala besar dan peningkatan evaluasi diagnostik. Teknologi-teknologi ini juga berdampak pada alur pengobatan FA, dengan potensi mengidentifikasi pasien yang mungkin mendapat manfaat dari strategi intervensi terapeutik. Penerapan AI pada jalur diagnostik dan terapeutik FA telah sangat berhasil, namun keterbatasan algoritma AI tetap harus dipertimbangkan secara mendalam. Secara keseluruhan, penerapan AI dalam berbagai aspek untuk FA merupakan ciri khas era kedokteran yang sedang berkembang ini.

**Keyword: Fibrilasi atrium, elektrokardiografi, aritmia, machine learning, artificial intelligence**

---

#### Pendahuluan

FA adalah aritmia yang paling sering ditemukan secara klinis. FA diderita oleh lebih dari 30 juta penduduk dunia. Di Amerika pada tahun 2050, lebih dari lima juta penduduk diperkirakan akan menderita FA dengan segala komorbiditasnya, dengan mortalitas yang bermakna. Kendati terapi efektif telah tersedia, banyak orang tidak terobati dikarenakan diagnosisnya bersifat subklinis dan sering tersembunyi.<sup>1-3</sup>

Telah banyak usaha peningkatan kekuatan deteksi AF, terutama dalam hal skrining, deteksi dini dan terapi. Di antara usaha ini, teknologi AI menunjukkan potensi penggunaan klinis. Dalam beberapa tahun terakhir AI telah memungkinkan teknologi *wearable* untuk mendeteksi secara pasif aritmia dan mempertajam kekuatan diagnostik elektrokardiografi (EKG). AI telah meningkatkan proses prediksi dan deteksi FA sehingga dapat membantu terapi.<sup>1,3,4</sup>

### **Prediksi FA berdasarkan karakteristik klinis**

Beberapa karakteristik pasien (misalnya usia, jenis kelamin, penyakit penyerta, dan lain-lain) telah diketahui memprediksi risiko munculnya FA. Model-model prediksi multivariabel yang telah tervalidasi, salah satunya skor CHARGE-AF, adalah contohnya. Model-model tersebut dapat diperhalus dengan implementasi AI dan *machine learning* (ML), terutama jika telah digunakan rekam medis elektronik (RME).<sup>5</sup>

Sebuah studi besar di Colorado yang melibatkan dua juta pasien menggunakan model ML untuk mengevaluasi lebih dari 200 RME yang mencatat karakteristik terasosiasi dengan FA. Dengan proses ini, model deteksi AF menunjukkan *area under the curve* (AUC) mencapai 0.79 untuk deteksi AF dengan *follow-up* (FU) selama enam bulan. Namun kinerjanya masih setara dengan beberapa skoring risiko AF non-AI dengan AUC bervariasi dari 0.71 – 0.78. Di sisi lain, dua studi lebih besar dari Inggris menggunakan teknik ML yang serupa dan menghasilkan model yang melampaui skoring CHARGE-AF (AUC 0.827 versus 0.725). Para penelitiannya memperkirakan bahwa ini dikarenakan dataset yang lebih berkualitas, dengan FU yang lebih panjang, atau karena tambahan analisis lainnya (misalnya mereka tidak hanya ingin memprediksi FA, tapi juga ingin mengetahui perjalanan alamiahnya). Dengan demikian, alat prognostikasi berbasis AI pada RME sangat berpotensi untuk mempertajam skrining dan pemilihan protokol terapi.<sup>2,6-13</sup>

### **Peran AI pada EKG**

EKG dengan penguatan AI (AI-EKG) telah menjadi pilihan baru untuk identifikasi dan prediksi FA, bahkan saat pasien masih dalam irama sinus. Berhubung perubahan struktur jantung yang progresif namun cenderung pelan dan hampir tidak tampak, perubahan pada EKG pun akan tidak mudah

kelihatan bahkan oleh ahli sekalipun. Secara teoretis, AI dapat mengoreksi kelemahan ini.<sup>14,15</sup>

Algoritma AI-EKG pertama kali dikembangkan oleh *Mayo Clinic* dari 650 ribu EKG irama sinus untuk prediksi FA paroksismal. Hanya satu rekaman AI-EKG berhasil mengidentifikasi FA dengan AUC 0.87. Studi ikutan setelahnya membandingkan model AI-EKG ini dengan skoring CHARGE-AF. Jika AI-EKG memprediksi probabilitas FA >50%, insidens kumulatif 2- dan 10-tahun FA adalah 21.5% dan 52.2%, setara dengan kekuatan prediktif CHARGE-AF. Contoh lain adalah model AI-EKG dengan metode *deep learning* (DL) untuk memprediksi kesintasan 5-tahun bebas-FA dengan AUC 0.823 pada sampel lebih dari 80,000 pasien, menggunakan pemetaan derajat ketampakan (*saliency mapping*) gelombang P. Wu dkk menggunakan database 100 pasien (50 menderita FA paroksismal) menggunakan rekaman irama sinus selama 30 menit. Dari dataset tersebut Wu dkk mengembangkan model AI-EKG dengan AUC 0.88 – 0.91, namun ini belum divalidasi eksternal. Studi lain menggunakan probabilitas FA paroksismal via AI-EKG dengan karakteristik pasien via RME untuk menentukan pasien mana yang akan menerima manfaat maksimal dari monitoring EKG jangka panjang (EKG ambulatori, EKGA) untuk deteksi AF. Sampel tidak pernah didiagnosis FA, dengan probabilitas FA meningkat, sedang irama sinus saat menggunakan AI-EKG, dan peningkatan skor CHA2DS2-VASc. Identifikasi data dalam RME menggunakan teknik pemrosesan bahasa alami (*natural language processing*, NLP). Calon potensial penerima EKGA dengan risiko AI-EKG yang meningkat memiliki peluang lima kali lipat untuk diagnosis FA pada EKGA 30-hari dibandingkan kontrol. Studi-studi ini menunjukkan potensi aplikasi AI pada strategi skrining FA. Dengan berbagai kemajuan pesat pada aplikasi klinis AI, tatakelola tradisional dalam praktik klinis sehari-hari dapat diperkuat oleh aplikasi AI-EKG.<sup>14-18</sup>

### Peran AI pada fotoplektismografi (FPG)

Selain melalui pemeriksaan EKG, jaman sekarang sudah banyak pasien yang melaporkan FA berdasarkan piranti *wearable* secara *realtime* di luar klinik. Notifikasi potensi FA dari teknologi FPG didasarkan pada fitur pewaktuan (*temporal*) maupun morfologis untuk membedakan aritmia dari irama sinus.<sup>1,19,20</sup>

Pada studi Apple Watch, pengguna mengunduh aplikasi studi yang akan memonitor denyut nadi via FPG. Pasien dengan denyut ireguler akan



dimonitor secara formal via telemetri. Sebanyak 84% yang menerima notifikasi denyut ireguler dicurigai FA saat diperiksa EKG, dan 34% di antaranya dievaluasi lebih lanjut dan didiagnosis final sebagai FA. Studi Huawei Heart juga menunjukkan hasil yang serupa. Dari subjek yang menerima notifikasi denyut ireguler, 87% terkonfirmasi FA dengan nilai prediktif positif mendekati 92%. Kedua studi ini menunjukkan skalabilitas skrining FA dengan piranti FPG untuk data di luar klinik atau rumah sakit.<sup>21,22</sup>

Kendati menjanjikan, skrining menggunakan data FPG harus dicermati dengan teliti. Potensi artefak dan derajat *noise* yang tinggi dapat menghasilkan positif palsu. Aritmia non-FA seperti takikardia atrium multifokal atau kepac atrium yang secara alami menghasilkan denyut ireguler mungkin tidak akan bisa dibedakan oleh piranti ini. Namun dengan perkembangan teknologi yang semakin cepat, dengan validasi populasi yang relevan secara klinis, tidak tertutup kemungkinan di masa depan algoritma AI ini akan semakin baik hingga suatu saat skrining skala besar FA melalui piranti FPG akan menjadi rutin.<sup>23</sup>

### **Peran AI pada stratifikasi risiko FA**

Pada kondisi diagnosis baru FA, penerapan AI/ML dapat membantu stratifikasi luaran pasien, misalnya risiko stroke atau prediksi keberhasilan kardioversi. Suatu studi di Korea mengumpulkan 65 fitur dari 750,000 pasien FA sebagai basis pengembangan model DL untuk prediksi risiko stroke iskemik. Model tersebut diterapkan pada 150,000 pasien dan menunjukkan AUC 0.73 untuk prediksi stroke iskemik. Ini bahkan lebih baik daripada skoring CHA2DS2-VASc yang hanya menunjukkan AUC 0.65. dalam studi lain, Vinter dkk mengevaluasi jumlah keberhasilan kardioversi elektrik dengan ML dan regresi logistik. Beberapa faktor seperti komorbiditas, data ekokardiografi dan konsumsi obat dimasukkan ke dalam model (n=332 perempuan, n=790 laki-laki). Hasilnya hanya menunjukkan sedikit peningkatan nilai prediktif, dengan AUC antara 0.56 – 0.6. Selanjutnya, pada studi yang lain lagi dengan tujuan yang serupa menggunakan model ML (n=429) dan membandingkannya dengan skoring CHA2DS2-VASc dan HATCH, yang mana keduanya memiliki nilai prediktif untuk kesuksesan kardioversi berdasarkan beberapa studi. Hasilnya walaupun belum divalidasi eksternal menunjukkan prediksi lebih baik untuk rekurensi FA 6-bulan, kontrol irama 6-bulan, dan keberhasilan kardioversi farmakologis lebih baik daripada skoring CHA2DS2-VASc dan

HATCH, namun lebih buruk untuk kardioversi elektrik. Stratifikasi risiko dan keberhasilan terapi berbasis AI/ML dapat menjadi alat penting setelah validasi lebih lanjut sebelum digunakan secara aktif dalam rekomendasi manajemen FA.<sup>2,24-27</sup>

### **Peran AI pada utilisasi sinyal intrakardiak**

Alat implan elektronik kardiovaskuler (ALEKA) seringkali salah mengklasifikasikan kepek atrium, takikardia atrium dan bahkan ekstrasistol atrium sebagai FA berdasarkan regularitas ataupun laju irama sinyal intrakardiak. Rodrigo dkk mengembangkan suatu model DL untuk membedakan FA dari aritmia lain berdasarkan elektrogram (EGM). Kinerja yang dihasilkan menunjukkan AUC 0.95 – 0.97 tergantung EGM unipolar atau bipolar, dibandingkan dengan fitur EGM tunggal tradisional yang menunjukkan AUC hanya 0.67 – 0.75. Hasil ini menjanjikan potensi tinggi aplikasi DL untuk deteksi FA via EGM jika ditanamkan dalam piranti lunak ALEKA. Di bidang lain, pendekatan DL diterapkan pada sinyal unipolar EGM pada otomatisasi deteksi fokus aktivasi untuk target ablasi dengan kinerja setara operator manusia. Selanjutnya, algoritma ML telah diuji untuk memprediksi keberhasilan prosedur ablasi kateter dengan menggunakan EGM dan model fusi yang menggabungkan EGM, EKG dan fitur klinis dengan kinerja kuat (AUC mendekati 0.86). Hal ini menunjukkan integrasi model jaringan neural konvolusional (JNK) dalam praktik elektrofisiologi dapat meningkatkan kualitas pelayanan intervensi maupun terapeutik.<sup>2,28</sup>

### **Peran AI pada FA melalui metode lainnya**

Foto thoraks seringkali digunakan dalam praktik sehari-hari. Fitur patologis yang sering ditemukan adalah kardiomegali yang nonspesifik. Perbesaran atrium dapat terlihat dan berpotensi menjadi penanda pada FA. Namun FA adalah diagnosis EKG sehingga menjadi tantangan tersendiri untuk mendiagnosisnya berdasarkan gambaran radiologis. Pada foto posteroanterior (PA), atrium kiri terletak paling dorsal dan tertutup oleh struktur lain. Namun, fitur ini dapat berguna untuk deteksi FA berbasis AI, karena biasanya FA disebabkan oleh perubahan anatomis atrium kiri dan vena pulmonalis.<sup>2</sup>

Matsumoto dkk mempelajari pasien dengan dan tanpa FA berdasarkan foto thoraks PA (n=13,868). Model AI/DL dikembangkan untuk prediksi FA berdasarkan foto thoraks, yang menunjukkan AUC 0.81. studi

pemetaan derajat ketampakan menunjukkan AI tersebut berfokus pada segmen kiri atas bayangan jantung sesuai area atrium kiri. Namun, AI tersebut tidak sepenuhnya transparan (fenomena 'kotak kaca') dalam artian model tersebut tidak dapat menentukan apakah area tersebut memang atrium kiri atau struktur lain. Tampaknya model tersebut juga lebih sensitif terhadap kondisi FA permanen ketimbang FA paroksismal, yang mungkin berhubungan dengan perbedaan anatomi jantung antara kedua kondisi tersebut.<sup>2</sup>

Yan dkk mendeskripsikan pendekatan baru berbasis JNK untuk deteksi FA dengan menggunakan sinyal FPG wajah dari kamera digital. Dalam studi uji coba ini, 20 pasien dengan FA permanen dipasangkan dengan kontrol yang berirama sinus, lalu direkam videonya selama satu menit, 1.5 meter dari lensa. Gambar FPG diekstraksi melalui suatu model JNK untuk deteksi FA berdasarkan FPG. Terdapat kecocokan antara prediksi FA dengan EKG pasien dengan AUC 0.99. Ini adalah sesuatu yang baru, yaitu menganalisis pasien tanpa kontak fisik.<sup>29</sup>

Dalam kedua contoh studi ini, AI/DL dapat menjadi alat penguat pada praktik kedokteran (foto thoraks) maupun kehidupan sehari-hari (kamera video digital) untuk identifikasi FA klinis yang relevan. Tentunya metode ini masih memerlukan validasi lebih lanjut dan mungkin akan sangat berharga pada kondisi layanan skrining bebas-sentuh.<sup>2</sup>

## **Keterbatasan AI**

Telah banyak dideskripsikan keberhasilan AI dalam manajemen FA. Namun sistem ini masih memiliki keterbatasan.

Walaupun model-model AI ini telah dilatih dengan dataset atau populasi yang besar, variasi ras yang menjadi sumber data masih terbatas sehingga masih kurang menggambarkan populasi secara umum ataupun ras-ras minoritas. Validasi lokal terhadap populasi minor ini masih perlu dilakukan. Selanjutnya, walaupun aplikasi AI tersebut relatif terjangkau, piranti yang memuatnya tidak selalu mampu dimiliki oleh mereka dengan akses pelayanan kesehatan terbatas. Diharapkan nantinya implementasi AI akan dianggap vital sehingga diintegrasikan ke dalam sistem asuransi universal.<sup>2</sup>

Lebih lanjut lagi, kebanyakan model-model AI ini dikembangkan di institusi asalnya, sehingga hanya cocok untuk implementasi di institusi tersebut dan kapasitas generalisasi berkurang. Harus ada proses validasi eksternal yang ekstensif untuk menerapkan model AI tersebut di luar tempat asalnya.

Aplikasi AI telah semakin majunya dan meningkat transparansinya, namun pada dasarnya masih beroperasi dengan model 'kotak kaca' atau 'kotak hitam', dalam artian kita tidak bisa tahu pasti bagaimana 'proses berpikir' dari model AI tersebut, atau bagaimana kesimpulan akhirnya dihasilkan. Sebagai contoh, pada model AI-EKG berbasis JNK yang dilatih untuk memprediksi FA dari lebih dari 600,000 EKG sinus hanya memberikan hasil akhir berupa probabilitas sederhana (%). Penggunaan pemetaan derajat ketampakan setidaknya berpeluang memberikan gambaran bagian mana dari data yang menjadi fokus rasional model AI tersebut walaupun tidak bisa memberikan penjelasan lengkap. Ini dapat menjadi petunjuk bagi klinisi untuk melihat fitur-fitur yang selama ini terlewatkan (misalnya perubahan-perubahan sangat kecil pada rekaman EKG yang tidak langsung tampak secara kasat mata).<sup>2</sup>

Dari studi-studi yang menjadi contoh di dalam tulisan ini, semuanya berfokus pada kekuatan diskriminatif (misalnya AUC, sensitivitas, spesifisitas, dan lain-lain), namun kalibrasi spesifik tidak diuraikan. Jika berbicara mengenai validasi eksternal, terutama dalam kondisi lingkungan yang bervariasi, laporan kalibrasi beserta kekuatan diskriminatif harus disertakan.<sup>2</sup> Dengan batasan AI saat ini, pasien juga harus ikut mempertimbangkan apakah diagnosisnya dihasilkan AI atau oleh dokter riil. Sebagaimana dibahas dalam sebuah studi, pasien selain merasa tertarik, juga ada yang merasakan kecemasan atas validitas dan ketelitian hasil dari AI, otonomi pengambilan keputusan, aplikasi klinis AI yang tepat, dan derajat pengawasan dokter terhadap implementasi teknologi AI.<sup>30</sup>

## Kesimpulan

Dengan terus berkembang dan bertumbuhnya peran AI dalam manajemen komprehensif pada pasien FA, kecemasan dan persepsi perlu diluruskan sebelum penggunaan luas dan penerapan skala besar. Demikian juga dengan praktik kedokteran berbasis bukti dan terintegrasi AI, masih diperlukan validasi algoritma yang berkelanjutan agar kontinuitas antara model AI dan dataset tetap terjaga.

## Daftar Pustaka

1. Salvi M, Acharya MR, Seoni S et al. Artificial intelligence for atrial fibrillation detection, prediction, and treatment: A systematic review of

- the last decade (2013–2023). *WIREs Data Mining Knowl Discov.* 2024;14:e1530.
2. Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, et al. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 1994;89:224–7.
  3. Harmon DM, Sehwat O, Maanja M, Wight J, Noseworthy PA. Artificial Intelligence for the Detection and Treatment of Atrial Fibrillation. *Arrhythmia & Electrophysiology Review* 2023;12:e12.
  4. Attia ZI, Harmon DM, Behr ER, Friedman PA. Application of artificial intelligence to the electrocardiogram. *Eur Heart J* 2021;42:4717–30.
  5. Chen D, Liu S, Kingsbury P, et al. Deep learning and alternative learning strategies for retrospective real-world clinical data. *NPJ Digit Med* 2019;2:43.
  6. Tiwari P, Colborn KL, Smith DE, et al. Assessment of a machine learning model applied to harmonized electronic health record data for the prediction of incident atrial fibrillation. *JAMA Netw Open* 2020;3:e1919396.
  7. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet* 2009;373:739–45.
  8. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, et al. A clinical risk score for atrial fibrillation in a biracial prospective cohort (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study). *Am J Cardiol* 2011;107:85–91.
  9. Suenari K, Chao TF, Liu CJ, et al. Usefulness of HATCH score in the prediction of new-onset atrial fibrillation for Asians. *Med (Baltim)* 2017;96:e5597.
  10. Sekelj S, Sandler B, Johnston E, et al. Detecting undiagnosed atrial fibrillation in UK primary care: validation of a machine learning prediction algorithm in a retrospective cohort study. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28:598–605.
  11. Hill NR, Ayoubkhani D, McEwan P, et al. Predicting atrial fibrillation in primary care using machine learning. *PLOS ONE* 2019;14:e0224582.
  12. Tseng AS, Noseworthy PA. Prediction of atrial fibrillation using machine learning: a review. *Front Physiol* 2021;12:752317.
  13. Nadarajah R, Wu J, Frangi AF, et al. Predicting patient-level new-onset atrial fibrillation from population-based nationwide electronic health

- records: protocol of FIND-AF for developing a precision medicine prediction model using artificial intelligence. *BMJ Open* 2021;11:e052887.
14. Attia ZI, Noseworthy PA, Lopez-Jimenez F, et al. An artificial intelligence-enabled ECG algorithm for the identification of patients with atrial fibrillation during sinus rhythm: a retrospective analysis of outcome prediction. *Lancet* 2019;394:861–7.
  15. Sehrawat O, Kashou AH, Noseworthy PA. Artificial intelligence and atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2022;33:1932–43.
  16. Christopoulos G, Graff-Radford J, Lopez CL, et al. Artificial intelligence-electrocardiography to predict incident atrial fibrillation: a population-based study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020;13:e009355.
  17. Noseworthy PA, Attia ZI, Behnken EM, et al. Artificial intelligence-guided screening for atrial fibrillation using electrocardiogram during sinus rhythm: a prospective nonrandomised interventional trial. *Lancet* 2022;400:1206–12.
  18. Yao X, Attia ZI, Behnken EM, et al. Batch enrollment for an artificial intelligence-guided intervention to lower neurologic events in patients with undiagnosed atrial fibrillation: rationale and design of a digital clinical trial. *Am Heart J* 2021;239:73–9.
  19. Pereira T, Tran N, Gadhoumi K, et al. Photophotoplethysmography based atrial fibrillation detection: a review. *NPJ Digit Med* 2020;3:3.
  20. Sattar Y, Song D, Sarvepalli D, et al. Accuracy of pulsatile photophotoplethysmography applications or handheld devices vs. 12-lead ECG for atrial fibrillation screening: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol* 2021;65:33–44.
  21. Perez MV, Mahaffey KW, Hedlin H, et al. Large-scale assessment of a smartwatch to identify atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019;381:1909–17.
  22. Guo Y, Wang H, Zhang H, et al. Mobile photoplethysmographic technology to detect atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2365–75.
  23. Fine J, Branan KL, Rodriguez AJ, et al. Sources of inaccuracy in photoplethysmography for continuous cardiovascular monitoring. *Biosensors (Basel)* 2021;11:126.
  24. Jung S, Song MK, Lee E, et al. Predicting ischemic stroke in patients with atrial fibrillation using machine learning. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2022;27:80.

25. Vinter N, Frederiksen AS, Albertsen AE, et al. Role for machine learning in sex-specific prediction of successful electrical cardioversion in atrial fibrillation? *Open Heart* 2020;7:e001297.
26. Vitali F, Serenelli M, Airaksinen J, et al. CHA2DS2-VASc score predicts atrial fibrillation recurrence after cardioversion: systematic review and individual patient pooled meta-analysis. *Clin Cardiol* 2019;42:358–64.
27. Emren SV, Kocabaş U, Duygu H, et al. The role of HATCH score in predicting the success rate of sinus rhythm following electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Kardiol Pol* 2016;74:978–84.
28. Liao S, Ragot D, Nayyar S, et al. Deep learning classification of unipolar electrograms in human atrial fibrillation: application in focal source mapping. *Front Physiol* 2021;12:704122.
29. Yan BP, Lai WHS, Chan CKY, et al. High-throughput, contactfree detection of atrial fibrillation from video with deep learning. *JAMA Cardiol* 2020;5:105–7.
30. Richardson JP, Smith C, Curtis S, et al. Patient apprehensions about the use of artificial intelligence in healthcare. *NPJ Digit Med* 2021;4:140.

## CHAPTER 6

### **Biomarkers Role in Atrial Fibrillation for Ischaemic Stroke Prediction**

*Benny Mulyanto Setiadi*

*Departement of Cardiology and Vascular Medicine*

*Faculty of Medicine, Sam Ratulagi University*

*Prof. Dr. R. D. Kandou General Hospital, Manado*

#### **Pendahuluan**

Pasien dengan Fibrilasi Atrium (FA) memiliki peningkatan risiko mendapatkan stroke iskemik hingga 5 kali lipat. Pasien stroke iskemik yang disebabkan oleh FA juga memiliki risiko kematian dan disabilitas yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan stroke iskemik yang tidak berhubungan dengan FA. Guideline saat ini menganjurkan sistim skor CHADS<sub>2</sub>VASc untuk memprediksikan risiko stroke pada pasien FA dan memandu penggunaan antikoagulan pada pasien ini.<sup>1</sup> Meskipun demikian, data telah menunjukkan bahwa skor CHADS<sub>2</sub>VASc hanya memiliki kemampuan yang suboptimal dalam memprediksikan risiko stroke pada pasien FA (statistic C 0,64; IK 95% 0,58-0,70).<sup>2</sup> Oleh karena itu diperlukan parameter tambahan yang dapat membantu memprediksikan risiko stroke pada pasien AF. Beberapa penelitian telah menganalisa berbagai biomarker yang diharapkan dapat membantu memprediksikan stroke dengan lebih baik.

#### **Biomarker Inflamasi**

Data yang ada sudah menunjukkan bahwa inflamasi berperan penting dalam proses terjadinya FA dalam hubungan timbal balik. Inflamasi dapat menyebabkan terjadinya AF yang kemudian menginduksi proses inflamasi kembali yang akan meningkatkan risiko terjadinya remodeling di atrium.<sup>3</sup> Selain itu, proses inflamasi juga berperan penting dalam terjadinya trombosis. Trombosis sendiri juga akan menginduksi proses inflamasi. Beberapa studi telah menunjukkan bahwa interleukin 6, suatu sitokin pro inflamasi, berhubungan dengan risiko stroke. Pada subanalisa studi RELY pada 4.893 partisipan yang memiliki data biomarker, interleukin 6 secara independen berhubungan dengan risiko stroke/emboli sistemik (P= 0,0041) dan perdarahan mayor (P= 0,0001). Menambahkan interleukin 6 pada skor CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc akan meningkatkan indeks C untuk stroke emboli dan emboli



sistemik dari 0,615 menjadi 0,642 ( $P= 0,0017$ ). Pada studi ini; CRP, yang juga merupakan marker inflamasi, juga secara signifikan berhubungan dengan kejadian tromboemboli ( $P= 0,0001$ ).<sup>4</sup>

Pada studi kohort yang melibatkan 32.912 partisipan, di mana 981 di antaranya mengalami episode stroke, insiden terjadinya stroke meningkat sesuai kadar rasio neutrofil-limfosit (NLR). Dibandingkan dengan kuartil NLR yang paling rendah, pasien dengan kadar NLR di kuartil kedua, ketiga dan keempat masing-masing memiliki rasio hazard untuk mengalami stroke sebesar 1,11 (IK 95% 0,91-1,35), 1,25 (IK 95% 1,03-1,51) dan 1,56 (IK 95% 1,29-1,88). Menambahkan NLR ke dalam skor CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc akan meningkatkan Area Under The Curve (AUC) dari 0,627 menjadi 0,635 ( $P= 0,037$ ).<sup>5</sup>

### **Biomarker Kerusakan Miokardium**

NT Pro BNP merupakan marker gagal jantung yang dikeluarkan sebagai respon dari peningkatan tekanan akhir diastolik. Peningkatan tekanan akhir diastolik akan berperan dalam menyebabkan peningkatan tekanan atrium dan menghasilkan proses remodeling elektrik maupun struktural di atrium sehingga berkontribusi terhadap peningkatan risiko stroke. Troponin merupakan marker yang sangat sensitif terhadap proses kerusakan otot jantung. Data juga menunjukkan bahwa troponin juga memiliki peranan dalam memprediksikan risiko stroke pada pasien FA.<sup>6</sup>

Hasil analisa pada 6.308 partisipan studi ENGAGE-AF TIMI 48 yang memiliki data biomarker menunjukkan bahwa pada masa observasi 12 bulan, pasien yang memiliki peningkatan troponin dan NT pro BNP memiliki peningkatan risiko mendapatkan stroke iskemik.<sup>7</sup> Pada data studi kohort di kondisi klinis nyata yang melibatkan 1172 pasien dengan FA permanen yang menggunakan antikoagulan, menambahkan kadar NT pro BNP ke dalam skor CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc akan meningkatkan kemampuan skor CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc dalam memprediksikan stroke sebesar 17%.<sup>8</sup> Pada metanalisis yang melibatkan 96.702 partisipan dari 17 studi, pasien dengan peningkatan kadar hs troponin memiliki peningkatan risiko mendapatkan stroke iskemik dibandingkan pasien dengan kadar hs troponin yang rendah (HR 1,95, IK 95% 1,29-2,62).<sup>9</sup>

### **Biomarker Sistem Koagulasi**

Mengingat bahwa proses thrombosis berhubungan erat dengan faktor koagulasi, maka secara hipotesa faktor koagulasi akan dapat membantu dalam memprediksikan risiko stroke. Pada penelitian yang melibatkan 122 pasien

yang dihospitalisasi dengan FA non valvular, kadar faktor von Willebrand di dalam plasma secara significant berhubungan dengan risiko terjadinya stroke. Pada analisa multivariat, dibandingkan pasien dengan kadar vWF di tertile terendah, pasien di tertile menengah (HR 4,59; p= 0,006) dan tertile tertinggi (HR4,10; p= 0,009) secara independen memiliki risiko stroke yang lebih tinggi.<sup>10</sup> Kadar volume rata-rata platelet juga terbukti dapat memprediksikan risiko stroke. Pada penelitian yang melibatkan 370 pasien dengan FA non valvular, risiko stroke secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan nilai MPV pada tertile tertinggi dibandingkan pasien dengan tertile terendah (56,9% vs 30,3%; p <0,001). Menggabungkan skor CHA2DS2VASc dengan nilai MPV akan meningkatkan nilai prediksi stroke dibandingkan hanya menggunakan skor CHA2DS2VASc dengan sensitivity 72,1% vs 52,1% dan spesifisitas 81,5% vs 87,3%.<sup>11</sup>

### **Sistim Skoring Biomarker Dalam Memprediksikan Stroke**

Skor ABC (Age, Biomarker dan Stroke) merupakan sistim skoring yang lebih baru dan disusun dengan melibatkan 14.701 pasien dengan FA. Skor ABC dinilai dengan melibatkan usia, troponin I, NT pro BNP dan riwayat stroke/TIA. Pada validasi internal, skor ABC memiliki performa yang lebih baik dibandingkan skor CHA2DS2VASc (Indeks C 0,68 vs 0,62; p <0,001). Demikian juga pada validasi eksternal skor ABC juga memiliki performa yang lebih baik (Indeks C 0,66 vs 0,58; p <0,001).<sup>12</sup> Pada validasi di kohort eksternal yang menggunakan data partisipan dari studi ENGAGE AF TIMI 48, skor ABC tetap memiliki performa yang lebih baik dibandingkan skor CHA2DS2VASc dalam memprediksikan stroke (indeks C 0,67 vs 0,59; p <0,001).<sup>13</sup>

Studi REGARDS merupakan sebuah studi kohort prospektif yang melibatkan 30.239 partisipan usia  $\geq 45$  tahun. Pada subanalisa yang melibatkan 175 pasien dengan baseline FA yang memiliki data biomarker, ditemukan beberapa biomarker yang terbukti dapat membantu dalam memprediksikan risiko stroke, termasuk di antaranya cystatin C (HR untuk tertile atas vs bawah 3,16, IK 95% 1,04-9,58), antigen faktor VIII (HR 2,77; IK 95% 1,03-7,48), interleukin 6 (HR 9,35; IK 1,95-44,78) dan NT pro BNP (HR 4,21; IK 95% 1,24-14,29). Pada penelitian ini juga dibuat suatu skor risiko multimarker yang berdasarkan jumlah biomarker yang termasuk dalam tertile teratas dan ditemukan rasio hazard untuk pasien yang memiliki 1,2 dan  $\geq 3$  peningkatan biomarker adalah 1,75 (0,57-5,40), 4,97 (1,20-20,5) dan 9,51 (2,22-40,8).

Dengan menggabungkan skor risiko multimarker ini ke skor CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc terdapat peningkatan kemampuan prediksi sebesar 0,34 (IK 95% 0,04-0,65).<sup>14</sup>

### **Limitasi Penggunaan Biomarker Untuk Memprediksikan Stroke**

Meskipun banyak studi telah menunjukkan peranan berbagai biomarker dalam memprediksikan stroke pada pasien dengan FA, akan tetapi terdapat beberapa limitasi yang menghambat penggunaan biomarker secara luas. Saat ini banyak variasi biomarker yang diteliti peranannya dalam memprediksi stroke pada populasi penelitian yang berbeda-beda. Sehingga sulit untuk membuat standarisasi biomarker mana yang sebaiknya digunakan. Selain itu banyak dari studi mengenai peranan biomarker merupakan studi yang kecil dengan jumlah sampel yang kecil. Pemeriksaan biomarker sendiri secara umum juga bukan merupakan pemeriksaan yang rutin dilakukan. Pemeriksaan rutin biomarker pada pasien dengan FA harus mempertimbangkan efektivitas biaya. Selain itu, hampir semua pasien dengan FA saat ini memerlukan penggunaan antikoagulan untuk mencegah terjadinya stroke. Perlu dianalisa apakah penambahan pemeriksaan biomarker pada pasien dengan FA akan mengubah langkah penanganan pasien dengan FA.

### **Ringkasan**

Pasien dengan FA memiliki peningkatan risiko stroke. Meskipun skor CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc telah digunakan secara luas untuk memprediksikan risiko stroke, akan tetapi performanya masih suboptimal. Banyak studi yang telah menunjukkan peranan berbagai biomarker dalam membantu memprediksikan risiko stroke. Menggabungkan biomarker dengan skor CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc terbukti dapat membantu meningkatkan sensitifitas dalam memprediksikan risiko stroke. Akan tetapi saat ini belum terdapat standarisasi mengenai biomarker mana yang sebaiknya digunakan dalam dunia klinis sehari-hari.

### **Daftar Pustaka**

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart

- Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European heart journal*. 2021;42(5):373-498.
2. Hylek EM. Biomarkers for prediction of stroke and bleeds in atrial fibrillation: Ready for prime time? : *Am Heart Assoc*; 2019. p. 772-4.
  3. Szegedi I, Szapáry L, Csécssei P, Csanádi Z, Csiba L. Potential biological markers of atrial fibrillation: a chance to prevent cryptogenic stroke. *BioMed research international*. 2017;2017(1):8153024.
  4. Aulin J, Siegbahn A, Hijazi Z, Ezekowitz MD, Andersson U, Connolly SJ, et al. Interleukin-6 and C-reactive protein and risk for death and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *American heart journal*. 2015;170(6):1151-60.
  5. Saliba W, Barnett-Griness O, Elias M, Rennert G. Neutrophil to lymphocyte ratio and risk of a first episode of stroke in patients with atrial fibrillation: a cohort study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015;13(11):1971-9.
  6. Pezzo MP, Tufano A, Franchini M. Role of new potential biomarkers in the risk of thromboembolism in atrial fibrillation. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(4):915.
  7. Oyama K, Giugliano RP, Berg DD, Ruff CT, Jarolim P, Tang M, et al. Serial assessment of biomarkers and the risk of stroke or systemic embolism and bleeding in patients with atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *European Heart Journal*. 2021;42(17):1698-706.
  8. Roldán V, Vilchez JA, Manzano-Fernández S, Jover E, Gálvez J, Puche CM, et al. Usefulness of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for stroke risk prediction in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Stroke*. 2014.
  9. Broersen LH, Stengl H, Nolte CH, Westermann D, Endres M, Siegerink B, et al. Association between high-sensitivity cardiac troponin and risk of stroke in 96 702 individuals: a meta-analysis. *Stroke*. 2020;51(4):1085-93.
  10. Ancey Y, Berthelot E, Lang S, Ederhy S, Boyer-Chatenet L, Di Angelantonio E, et al. Is von Willebrand factor associated with stroke and death at mid-term in patients with non-valvular atrial fibrillation? *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2018;111(5):357-69.
  11. Zheng M, Chen S, Zhu Y, Gu X. Mean platelet volume: a new predictor of ischaemic stroke risk in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2020;20:1-7.

12. Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, Hanna M, Held C, Hylek EM, et al. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *European heart journal*. 2016;37(20):1582-90.
13. Berg DD, Ruff CT, Jarolim P, Giugliano RP, Nordio F, Lanz HJ, et al. Performance of the ABC scores for assessing the risk of stroke or systemic embolism and bleeding in patients with atrial fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Circulation*. 2019;139(6):760-71.
14. Singleton MJ, Yuan Y, Dawood FZ, Howard G, Judd SE, Zakai NA, et al. Multiple blood biomarkers and stroke risk in atrial fibrillation: the REGARDS study. *Journal of the American Heart Association*. 2021;10(15):e020157.

## CHAPTER 7

### Complications of Anticoagulation, Management of Bleeding and Indication for LAA Closure

*Agung Fabian Chandranegara*

*Pasar Rebo General Hospital, Jakarta*

#### Abstrak

Penutupan apendiks atrium kiri (Left Atrial Appendage Closure, LAAC) merupakan kemajuan signifikan dalam pengelolaan pasien atrial fibrilasi (AF) yang berisiko tinggi mengalami kejadian tromboemboli dan tidak cocok untuk antikoagulasi jangka panjang karena risiko perdarahan yang tinggi maupun riwayat perdarahan yang fatal. Esai ini mengeksplorasi indikasi, kontraindikasi, manfaat, dan tantangan yang terkait dengan prosedur LAAC. Fokus utama adalah manajemen komplikasi perdarahan terkait antikoagulasi, sebuah isu kritis dalam konteks pengobatan.

#### Pendahuluan

Atrial fibrilasi (AF) adalah aritmia jantung yang umum terjadi dan berhubungan dengan peningkatan risiko stroke akibat kejadian tromboemboli yang terutama berasal dari apendiks atrium kiri (LAA). Terapi antikoagulasi adalah langkah pencegahan standar, namun membawa risiko perdarahan yang signifikan. Untuk pasien yang tidak cocok untuk antikoagulasi jangka panjang, prosedur LAAC menawarkan alternatif yang layak. Makalah ini membahas secara mendalam indikasi, kontraindikasi, manfaat, dan tantangan prosedur LAAC, dengan penekanan pada manajemen perdarahan terkait antikoagulasi.

#### Sekilas tentang Atrial Fibrilasi dan Risiko Stroke

Atrial fibrilasi adalah golongan aritmia supraventrikular yang ditandai dengan aktivitas listrik atrium yang tidak teratur dan cepat, yang mengarah pada kontraksi atrium yang tidak efektif. AF meningkatkan risiko pembentukan trombus di atrium kiri, khususnya di apendiks atrium kiri, yang dapat menyebabkan stroke embolik jika trombus tersebut terlepas dan mengalir ke sirkulasi sistemik.

*Risiko Stroke pada Pasien dengan AF*

Pasien dengan AF memiliki risiko stroke yang meningkat lima kali lipat dibandingkan populasi umum. Faktor risiko untuk stroke pada pasien dengan AF termasuk usia lanjut, hipertensi, diabetes, gagal jantung, dan riwayat stroke atau transient ischemic attack (TIA) sebelumnya. Skor CHA2DS2-VASc digunakan untuk menilai risiko stroke dan menentukan kebutuhan antikoagulasi pada pasien AF.

### *Manajemen Komplikasi Perdarahan Terkait Antikoagulasi*

Meskipun LAAC berperan dalam mengurangi kebutuhan antikoagulasi, manajemen komplikasi perdarahan tetap penting, terutama dalam periode periprocedural.

#### *Strategi Manajemen Risiko:*

Mengidentifikasi dan mengelola faktor risiko perdarahan, seperti hipertensi, penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), dan konsumsi alkohol, dapat membantu mengurangi risiko perdarahan pada pasien yang memerlukan antikoagulasi.

#### *Preferensi untuk Pencegahan Stroke Non-farmakologis:*

Pasien yang mencari alternatif selain antikoagulasi jangka panjang karena preferensi gaya hidup atau potensi interaksi obat.

### **Risiko Perdarahan pada Antikoagulasi dan Alternatif Terapi**

- Risiko Perdarahan pada Antikoagulasi

Penggunaan antikoagulan, seperti warfarin dan novel oral anticoagulants (NOACs), secara signifikan meningkatkan risiko perdarahan. Perdarahan ini bisa bersifat minor seperti epistaksis atau hematuria, hingga yang major seperti perdarahan gastrointestinal atau intrakranial yang dapat mengancam jiwa. Pasien dengan riwayat perdarahan atau kondisi yang meningkatkan risiko perdarahan harus dipantau dengan hati-hati, dan dosis antikoagulan harus disesuaikan untuk meminimalkan risiko.

- Alternatif Terapi

1. Penutupan Apendiks Atrium Kiri (LAAC): Seperti yang telah dijelaskan, LAAC adalah alternatif penting untuk pasien yang tidak cocok untuk antikoagulasi jangka panjang.

2. Penggunaan Antiplatelet: Pada beberapa pasien, terapi antiplatelet dapat digunakan sebagai alternatif atau tambahan pada antikoagulasi, meskipun efektivitasnya dalam pencegahan stroke tidak bermanfaat banyak tidak sebanding dengan antikoagulan sehingga tidak direkomendasikan sebagai pencegahan stroke.

### Indikasi Penutupan Apendiks Atrium Kiri

Indikasi utama LAAC adalah untuk mengurangi risiko stroke pada pasien dengan AF non-valvular yang memiliki kontraindikasi terhadap antikoagulasi jangka panjang. Kontraindikasi ini dapat mencakup:

- Riwayat Perdarahan Besar: Pasien dengan riwayat komplikasi perdarahan yang signifikan, seperti perdarahan intrakranial atau perdarahan gastrointestinal, di mana risiko melanjutkan antikoagulasi lebih besar daripada manfaatnya.
- *Risiko Perdarahan Tinggi*: Pasien dengan kondisi yang mempredisiposisi mereka terhadap perdarahan, termasuk penyakit tukak lambung aktif, trombositopenia berat, atau penyakit hati lanjut.
- *Ketidak kepatuhan atau Ketidakmampuan untuk Menjaga kadar Antikoagulasi*: Pasien yang tidak mampu menjaga rentang terapeutik antikoagulasi yang stabil karena ketidakpatuhan, faktor gaya hidup, atau fluktuasi kadar INR yang tidak atau sulit terkendali.

### Kontraindikasi Penutupan Apendiks Atrium Kiri

Meski manfaatnya banyak, LAAC tidak cocok untuk semua pasien. Kontraindikasi termasuk:

- Pertimbangan Anatomi: Anatomi LAA yang tidak mendukung penempatan atau pemasangan perangkat yang aman.
- Infeksi Aktif: Adanya infeksi sistemik atau endokarditis aktif, yang meningkatkan risiko komplikasi prosedural.
- Trombus Atrium Kiri: Adanya trombus di atrium kiri saat prosedur, karena ini secara signifikan meningkatkan risiko embolisasi.
- Ketidakmampuan Menjalani Anestesi Umum: Pasien yang tidak dapat mentoleransi anestesi umum atau sedasi prosedural yang diperlukan untuk LAAC.



## Manfaat Penutupan Apendiks Atrium Kiri

### 1. Pengurangan Risiko Stroke:

LAAC secara signifikan mengurangi risiko stroke pada pasien AF dengan mencegah pembentukan trombus di LAA, sebagaimana dibuktikan oleh studi seperti PROTECT-AF dan PREVAIL.

### 2. Penghentian Antikoagulasi Jangka Panjang:

Pasien yang menjalani LAAC sering kali dapat menghentikan antikoagulasi jangka panjang, sehingga menghindari risiko perdarahan terkait dan meningkatkan kualitas hidup.

### 3. Peningkatan Kualitas Hidup:

Pengurangan kebutuhan untuk pemantauan INR rutin dan pembatasan diet terkait penggunaan warfarin meningkatkan kepuasan pasien dan kepatuhan terhadap pengobatan.

## Tantangan Penutupan Apendiks Atrium Kiri

### • Komplikasi Prosedural:

Komplikasi seperti efusi perikardial, embolisasi akibat perangkat / cryptogenic, dan stroke terkait prosedur dapat terjadi, hal ini tentu saja memerlukan operator yang terampil, pemeriksaan yang menyeluruh terhadap thrombus dan pemilihan pasien yang hati-hati. Beberapa yang perlu diperhatikan antara lain:

### • Oklusi LAA yang Tidak Lengkap:

Oklusi yang tidak lengkap dapat menyebabkan pembentukan trombus residual, yang membatalkan efek protektif dari prosedur dan mungkin memerlukan intervensi tambahan.

### • Komplikasi Jangka Panjang:

Risiko erosi perangkat, migrasi, atau pembentukan trombus pada perangkat itu sendiri, yang dapat menimbulkan tantangan manajemen jangka panjang yang signifikan.

### • Biaya dan Aksesibilitas:

Biaya prosedur yang tinggi dan ketersediaan yang terbatas di beberapa wilayah dapat membatasi akses ke LAAC bagi pasien yang memenuhi syarat.

## Manajemen Pra-Prosedural

### • Stratifikasi Risiko:

Penilaian risiko perdarahan menggunakan skor seperti HAS-BLED membantu mengidentifikasi pasien berisiko tinggi dan menerapkan langkah-langkah pencegahan.

- **Manajemen Obat:**

Penghentian sementara antikoagulan dan agen antiplatelet, menyeimbangkan risiko tromboemboli dan perdarahan, sangat penting.

- **Optimisasi Pasien:**

Mengendalikan kondisi komorbid secara optimal (misalnya, hipertensi, fungsi ginjal) untuk mengurangi risiko perdarahan.

- **Manajemen Intra-Prosedural**

- **Teknik yang Hati-Hati:**

Menggunakan teknik prosedural yang cermat untuk meminimalkan trauma dan perdarahan, termasuk penggunaan panduan pencitraan untuk penempatan perangkat yang tepat.

- **Agen Hemostatik:**

Ketersediaan agen hemostatik dan protokol transfusi untuk mengelola perdarahan akut selama prosedur.

- **Manajemen Pasca-Prosedural**

- **Pemantauan Ketat:**

Pemantauan intensif untuk deteksi dini dan manajemen komplikasi perdarahan, termasuk pencitraan dan tes darah secara berkala.

- **Penyesuaian Obat:**

Penggunaan antikoagulan secara bijaksana setelah prosedur, mempertimbangkan keseimbangan antara risiko tromboemboli dan perdarahan. Antikoagulasi jangka pendek baik menggunakan NOAC maupun antiplatelet mungkin masih diperlukan sampai perangkat benar-benar endotelialisasi.

- **Manajemen Perdarahan Akut:**

Penanganan komplikasi perdarahan onset lambat dengan intervensi yang tepat, seperti hemostasis endoskopi untuk perdarahan gastrointestinal atau intervensi bedah untuk kasus berat.

## ***Kesimpulan***

Prosedur penutupan apendiks atrium kiri merupakan kemajuan penting dalam pengelolaan pasien AF berisiko tinggi stroke yang tidak dapat

menjalani antikoagulasi jangka panjang. Dengan memahami secara menyeluruh indikasi, kontraindikasi, manfaat, dan tantangannya, klinisi dapat memilih kandidat yang tepat untuk LAAC dan mengelola komplikasi secara efektif. Penelitian yang berkelanjutan dan kemajuan teknologi diharapkan dapat lebih menyempurnakan prosedur ini, meningkatkan hasil pasien dan memperluas aplikasinya.

### Daftar Pustaka

1. Holmes, D. R., et al. (2009). Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *The Lancet*, 374(9689), 534-542.
2. Reddy, V. Y., et al. (2014). Safety and efficacy of left atrial appendage closure: Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic PROTECTION in Patients with Atrial Fibrillation (PROTECT AF) trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(1), 1-12.
3. Boersma, L. V. A., et al. (2016). Efficacy and safety of left atrial appendage closure with the Watchman device: five-year results from the PROTECT AF and PREVAIL studies. *European Heart Journal*, 37(35), 2887-2894.
4. Whitlock, R. P., et al. (2021). Left Atrial Appendage Occlusion during Cardiac Surgery to Prevent Stroke. *New England Journal of Medicine*, 384(22), 2081-2088.
5. Lakkireddy, D., et al. (2020). Left atrial appendage closure as an alternative to long-term anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(22), 2923-2932.

## CHAPTER 8

### Current Evidence for LAA Closure

*Rerdin Julario*

*Departement of Cardiology and Vascular Medicine*

*Faculty of Medicine, Airlangga University*

*Dr. Soetomo General Hospital , Surabaya*

#### ABSTRACT

In individuals with atrial fibrillation (AF) who are suitably selected, left atrial appendage closure (LAAC) offers a nonpharmacologic alternative to stroke prevention. Left atrial appendage closure emerged as an alternative for those intolerant to anticoagulation or desiring to avoid long-term use. In comparison to OAC, LAAC for AF patients shows a better profile in terms of major bleeding, cardiovascular events, and all-cause mortality. It also proved to be safe and effective in preventing strokes. These results prompt consideration of LAAC as the recommended therapy for preventing cardiovascular events in patients with a high risk of bleeding. LAAC is primarily proposed for those with an absolute OAC contraindication. Further research is necessary because there is no established post-implantation antithrombotic regimen. Studies examining reduced or shortened post-LAAC exposure shorter or weaker post-LAAC exposure to antithrombotic medication are warranted, potentially reducing bleeding events, especially within the first six months after implantation.

#### PENDAHULUAN

Atrial fibrilasi (AF) secara signifikan meningkatkan risiko kematian terkait dengan stroke emboli sebesar 4 hingga 5 kali lipat.<sup>1</sup> Standar perawatan pencegahan stroke pada AF adalah antikoagulan oral. Meskipun antikoagulasi sistemik telah diketahui sangat efektif dalam mengurangi risiko stroke pada pasien dengan AF, ada hambatan pasien, dokter, dan sistemik yang membuat banyak pasien sulit untuk mempertahankan terapi antikoagulan oral dari waktu ke waktu. Tantangan ini mendorong pencarian strategi nonfarmakologis alternatif terutama bagi pasien berisiko tinggi yang tidak toleran terhadap terapi standar.<sup>2</sup> Perdarahan yang signifikan, biaya obat yang tinggi, dan ketidakpatuhan pasien adalah beberapa hambatan yang mencegah

pasien mendapatkan manfaat terapeutik yang optimal. Hal ini telah membutuhkan terapi nonfarmakologis yang efektif dan aman untuk pencegahan stroke pada pasien dengan AF nonvalvular dan telah mendorong perkembangan pencegahan stroke dengan *left atrial appendage closure* (LAAC).<sup>3</sup>

LAAC menjadi sebagai pilihan alternatif untuk pasien dengan AF yang berisiko tinggi mengalami stroke.<sup>4</sup> Meskipun data hasil klinis untuk LAAC saat ini terbatas, banyak studi yang tentang perangkat LAAC yang lebih baru mungkin terbukti bermanfaat.<sup>5</sup> Studi LAAOS III menunjukkan bahwa *surgical* LAAC dengan beberapa teknik dikaitkan dengan berkurangnya resiko stroke iskemik dan emboli sistemik pada pasien yang mengonsumsi *oral antikoagulan* (OAC) dalam jangka waktu lama. Perangkat endokardial transkateter yang telah dievaluasi dalam uji klinis, seperti perangkat WATCHMAN (Boston Scientific) dan Amulet (Abbott) telah menerima persetujuan dari Food and Drug Administration (FDA) untuk pencegahan stroke tanpa OAC jangka panjang. Terdapat beberapa perangkat lain pada berbagai tahap pengembangan.<sup>4</sup>

### Teknik *Left Atrial Appendage Closure* (LAAC)

Pilihan antara penutupan bedah dan penutupan dengan alat pada LAA pada pasien dengan fibrilasi atrium (AF) sangat bergantung pada kondisi dan profil risiko individu pasien. Berikut ini adalah gambaran umum teknik penutupan LAA dengan pendekatan bedah:<sup>6</sup>

- Reseksi dan Ligasi Bedah: Berbagai bentuk ligasi atau eksisi bedah adalah rutin, tetapi aliran residual yang menyebabkan kekambuhan emboli menjadi perhatian. Studi pilot LAOS menemukan aliran residual pada 34% pasien setelah eksklusi bedah.
- Eksisi: Eksisi lengkap LAA lebih efektif, dengan studi yang menunjukkan bahwa hal ini secara signifikan mengurangi risiko stroke jika dilakukan dengan benar.
- Ligasi: Ligasi sederhana memiliki tingkat keberhasilan 33%-95%, tetapi hasil jangka panjangnya tidak konsisten.
- Alat Stapler: Penggunaan alat stapler, dengan atau tanpa eksisi, menawarkan tingkat keberhasilan 40%-72%.
- Penutupan Endokardial: Teknik ini sering dilakukan selama operasi katup mitral, metode ini memiliki tingkat rekalisasi yang tinggi dan

secara paradoks dapat meningkatkan risiko stroke karena adanya komunikasi residual antara atrium dan LAA.

- *AtriClip Device*: Penutupan epikardial LAA dengan klip nitinol menunjukkan tingkat keberhasilan oklusi >95%, cepat, aman, dan menawarkan perlindungan yang baik terhadap kardioemboli. Namun, biaya lebih tinggi dibandingkan teknik konvensional.

Inovasi terbaru dalam prosedur memperkenalkan teknik-teknik baru, seperti teknik hibrida yang menggabungkan pendekatan bedah dan/atau perkutan dengan endovaskular, seperti teknik Lariat Device. Penelitian seperti yang dilakukan oleh Cullen *et al.* menunjukkan bahwa tingkat kepatenan LAA lebih tinggi setelah penutupan jahitan dibandingkan dengan eksisi bedah atau penutupan stapler, dengan kejadian keseluruhan kepatenan sebesar 37%. Namun, penelitian ini memiliki bias potensial karena jumlah pasien yang kecil untuk teknik bedah yang berbeda dan sifat retrospektif dari studi tersebut. Penelitian lain seperti yang dilakukan oleh Kanderian dan rekan mengungkapkan bahwa tingkat keberhasilan penutupan mencapai 40%, dengan 60% eksklusi jahitan gagal karena aliran yang terus-menerus pada TEE, dan 60% eksklusi stapler gagal karena sisa besar.<sup>7</sup>

Jika pasien menjalani operasi jantung lainnya, LAAO bedah dapat dilakukan bersamaan. Pasien yang tidak dapat mentolerir operasi mungkin lebih cocok untuk LAAO berbasis alat. Metode bedah memiliki risiko aliran residual, sedangkan alat seperti WATCHMAN dan Amulet dirancang untuk memastikan oklusi lengkap. Metode bedah memiliki hasil jangka panjang yang bervariasi, sementara alat seperti WATCHMAN telah terbukti mengurangi risiko perdarahan besar dan kematian total. Penutupan berbasis alat memiliki risiko komplikasi prosedural yang lebih tinggi seperti tamponade jantung dan embolisasi alat. Penutupan berbasis alat sering memerlukan antikoagulan sementara, yang mungkin tidak cocok untuk semua pasien.<sup>8</sup>

Memilih antara penutupan bedah dan penutupan dengan alat pada LAA melibatkan penilaian kesehatan keseluruhan pasien, risiko stroke, kemampuan untuk mentolerir operasi, dan preferensi mengenai antikoagulasi. Sementara metode bedah sudah mapan dan bisa efektif, penutupan berbasis alat menawarkan alternatif yang kurang invasif dengan profil risiko yang berbeda yang mungkin lebih cocok untuk pasien tertentu.<sup>9</sup>

## ***Left Atrial Appendage Closure (LAAC) dan Antikoagulan Oral***

Temuan meta-analisis terbaru menunjukkan bahwa LAAC merupakan alternatif yang layak dan sering kali lebih unggul dibandingkan OAC untuk pencegahan stroke pada pasien atrial fibrilasi (AF). Beberapa studi menunjukkan bahwa LAAC setara dengan OAC dalam mengurangi risiko stroke dan menurunkan mortalitas. Lebih lanjutnya, tidak ada perbedaan signifikan dalam angka stroke iskemik atau hemoragik antara strategi LAAC dan OAC, menjadikan LAAC pilihan yang aman dan layak bagi pasien dengan profil risiko tromboemboli yang tinggi.<sup>10</sup>

Uji klinis seperti PROTECT AF, PREVAIL, dan studi surveilans besar oleh Nielsen-Kudsk et al., sangat penting dalam menunjukkan manfaat LAAC.<sup>11,12</sup> Temuan beberapa studi menunjukkan bahwa pasien dengan prosedur LAAC mengalami hasil neurologis yang lebih baik setelah kejadian iskemik dan komplikasi perdarahan yang lebih sedikit dari waktu ke waktu, terutama karena kebutuhan untuk OAC jangka panjang diminimalisir. Ini sangat relevan bagi populasi berisiko tinggi seperti pasien dengan penyakit ginjal stadium akhir, yang menghadapi risiko komplikasi perdarahan lebih tinggi dengan OAC.<sup>13</sup>

Implikasi dari temuan beberapa studi ini sangat penting bagi *cardiologist* yang mempertimbangkan opsi perawatan untuk pasien AF. LAAC menawarkan alternatif yang kuat bagi pasien dengan risiko tinggi perdarahan yang mungkin tidak cocok untuk terapi OAC jangka panjang. Meskipun terdapat pemberian antitrombotik sementara pada pasien post LAAC pemasangan *device*, manfaat keseluruhan dalam mengurangi angka kematian dan perdarahan besar melebihi risiko awal. Aspek ini dijelaskan dengan baik dalam uji coba PRAGUE 17, keunggulan LAAC dalam mengurangi insiden perdarahan non-prosedural setelah dievaluasi selama empat tahun setelah prosedur. Studi ini menganjurkan penggunaan LAAC yang lebih luas pada pasien selain pasien dengan kontraindikasi absolut terhadap OAC. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengoptimalkan rejimen antitrombotik pasca pemasangan dan mengkonfirmasi manfaat jangka panjang dari LAAC.<sup>14</sup>

Studi PRAGUE-17 (LAAC vs NOAC pada atrium fibrilasi) menunjukkan bahwa efektivitas LAAC tidak lebih inferior dibandingkan *direct oral anticoagulants* (DOAC) untuk mencegah kejadian neurologis, kardiovaskular, atau perdarahan pada pasien dengan atrial fibrilasi (AF) yang berisiko tinggi. Penelitian tersebut menilai hasil *outcome* jangka panjang (4 tahun) pada

perbandingan populasi pasien AF nonvalvular post LAAC Watchman or Amulet) dan DOACs (95% apixaban). Populasi studi dengan *randomized* 402 pasien dengan AF (terdiri dari 201 pasien per kelompok, rentang usia sekitar 73,3 tahun , 65,7% laki-laki, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>- VASc 4,7 1,5, HASBLED 3,1 0,9). Pada studi PRAGUE-17, manfaat LAAC secara klinis berhubungan dengan angka kejadian perdarahan. Pada tahun pertama post implantasi LAAC dapat ditemukan komplikasi terakit prosedural dan terapi antitrombotik postimplantasi. Namun manfaat dari LAAC semakin bertambah setelah durasi follow up jangka panjang. Hal ini sesuai dengan studi lain yaitu *outcome* follow up 5 tahun pada studi PROTECT-AF (*Percutaneous closure of the left atrial appendage* versus terapi warfarin untuk preventif stroke pada pasien dengan atrial fibrillasi *randomised non-inferiority trial*) and studi PREVAIL ( Studi evaluasi device LAAC Watchman pada pasien dnegan atrial fibrilasi versus terapi warfarin jangka panjang).<sup>13,15</sup>

Pada studi PRAGUE-17 komplikasi *all-stroke* TIA dan stroke iskemik ditemukan sebesar 2.4% dan 1,9% untuk LAAC; 2.7% dan 1.5% untuk DOACs. Sedangkan pada Studi LAAOS III (*Left Atrial Appendage Occlusion Study III*) menunjukkan keunggulan strategi baru yang menggabungkan penutupan LAA secara bedah dengan OAC versus OAC saja: kejadian stroke iskemik/TIA/SE berkurang secara signifikan pada kelompok bedah LAAC (hazard ratio: 0,67).<sup>15,16</sup>

Studi LAAOS III menunjukkan populasi pasien dengan AF yang telah menjalani prosedur LAAC dan mendapatkan terapi antitrombotik post prosedur LAAC memiliki risiko stroke iskemik atau emboli sistemik lebih rendah dengan oklusi apendiks atrium kiri yang dilakukan selama operasi dibandingkan tanpa oklusi. Pada studi ini dengan populasi sebesar 2379 pasien dalam kelompok oklusi dan 2391 pasien pada kelompok tanpa oklusi, dengan usia rata-rata 71 tahun dan rata-rata CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score of 4.2. Pasien diikuti selama rata-rata 3,8 tahun. Sebanyak 92,1% peserta menjalani prosedur oklusi yang diberikan, dan selanjutnya pada 3 tahun, 76,8% peserta terus menerima antikoagulan oral. Stroke atau emboli sistemik terjadi pada 114 peserta (4,8%) pada kelompok oklusi dan pada 168 (7,0%) pada kelompok tanpa oklusi (HR, 0,67; *confidence interval* 95%, 0,53 hingga 0,85; P=0,001). Kejadian perdarahan perioperatif, gagal jantung, atau kematian tidak berbeda secara signifikan antara kelompok uji coba.



Preventif stroke pada pasien AF dengan strategi lokal LAAC tidak inferior dibandingkan strategi sistemik yaitu pemberian antikoagulan dengan warfarin. Hal ini terbukti pada studi PROTECT AF (*Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With Atrial Fibrillation*). Studi multicenter ini dengan populasi 707 pasien dengan setidaknya 1 faktor risiko (usia >75 tahun, hipertensi, gagal jantung, diabetes, atau stroke/serangan iskemik transien sebelumnya). Populasi studi diacak untuk menggunakan alat Watchman (n=463) atau melanjutkan warfarin (n=244) dengan rasio 2:1. Setelah implantasi alat, warfarin dilanjutkan selama sekitar 45 hari, diikuti dengan clopidogrel selama 4,5 bulan dan aspirin seumur hidup. Pasien di follow-up terkait kejadian komposit meliputi stroke, emboli sistemik, dan kematian kardiovaskular. Setelah populasi sebanyak 1588 pasien difollow up dengan rata-rata 2,3±1,1 tahun, tingkat kejadian komposit primer pada kelompok Watchman dan warfarin, masing-masing adalah 3,0% dan 4,3% (persen per 100 pasien) (*relative risk*, 0.71; *95% confidence interval*, 0.44%–1.30% per tahun). Pada studi ini menunjukkan pasien dengan AF nonvalvular dengan risiko tinggi untuk stroke, LAAC perkutan noninferioritas dibandingkan dengan terapi warfarin, untuk mencegah stroke, emboli sistemik, dan kematian kardiovaskular.<sup>17</sup>

## Kesimpulan

Prevalensi fibrilasi atrium (AF) tinggi dan secara signifikan meningkatkan risiko stroke iskemik embolik dan emboli perifer. Standar perawatan pencegahan stroke pada AF adalah antikoagulan oral (OAC), namun banyak pasien menghadapi kesulitan dalam mempertahankan terapi ini karena berbagai hambatan seperti ketidakpatuhan, risiko perdarahan, dan biaya obat yang tinggi. Risiko tromboembolik dan perdarahan terkait OAC jangka panjang mendorong pengembangan prosedur LAAC sebagai alternatif nonfarmakologis untuk mengurangi risiko stroke pada pasien dengan AF.

Indikasi utama untuk prosedur ini adalah pasien dengan risiko stroke tinggi yang tidak dapat mengonsumsi antikoagulan jangka panjang karena risiko perdarahan atau kontraindikasi lainnya. Prosedur LAAC dapat dilakukan secara perkutaneus menggunakan perangkat seperti WATCHMAN atau Amulet, atau secara bedah bagi pasien yang sudah menjalani operasi jantung lainnya. Studi klinis menunjukkan bahwa LAAC efektif dalam mengurangi risiko stroke pada pasien dengan AF yang tidak dapat menggunakan OAC jangka

panjang, meskipun penelitian lebih lanjut masih diperlukan untuk memahami sepenuhnya manfaat jangka panjang dan risiko dari prosedur ini.

## Daftar Pustaka

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-e528. doi:10.1161/CIR.0000000000000659
2. Martinez C, Katholing A, Wallenhorst C, Freedman SB. Therapy persistence in newly diagnosed non-valvular atrial fibrillation treated with warfarin or NOAC. A cohort study. *Thromb Haemost*. 2016;115(1):31-39. doi:10.1160/TH15-04-0350
3. Collado FMS, von Buchwald CML, Anderson CK, et al. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(21):1-18. doi:10.1161/JAHA.121.022274
4. Saw J. Left atrial appendage occlusion. *Nat Rev Cardiol*. 2024;21(3):153-154. doi:10.1038/s41569-023-00973-0
5. Whitlock RP, Bellef-Cote EP, Paparella D, et al. Left Atrial Appendage Occlusion during Cardiac Surgery to Prevent Stroke. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(22):2081-2091. doi:10.1056/nejmoa2101897
6. Dave AS, Valderrábano M. Approaches to Left Atrial Appendage Closure: Device Design, Performance, and Limitations. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2017;13(3):106-113. doi:10.14797/mdcj-13-3-106
7. Mizar D'Abramo, Silvia Romiti, Sara Saltarocchi, Wael Saade, Flaminia Spunticchia, Noemi Bruno, Mariangela Peruzzi, Fabio Miraldi, Giacomo Frati, Ernesto Greco, Francesco Macrina, Paolo De Orchi AGMM. Different Techniques of Surgical Left Atrial Appendage Closure and Their Efficacy: A Systematic Review. *IMR Press*. Published online 2023. doi:https://doi.org/10.31083/j.rcm2406184
8. Gofus J, Zacek P, Shahin Y, Medilek K, Haman L, Vojacek J. Left atrial appendage occlusion: Percutaneous and surgical approaches in everyday practice. *Polish Heart Journal (Kardiologia Polska)*. 2024;82(3):267-275. doi: {}
9. Ando M, Funamoto M, Cameron DE, Sundt TM. Concomitant surgical closure of left atrial appendage: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;156(3):1071-1080.e2. doi:https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.03.017

10. Franchin L, Piroli F, Demola P, et al. Efficacy and safety of left atrial appendage closure compared with oral anticoagulation in atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials and propensity-matched studies. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1212161. doi:10.3389/fcvm.2023.1212161
11. Reddy VY, Doshi SK, Kar S, et al. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(24):2964-2975. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.021
12. Nielsen-Kudsk JE, Korsholm K, Damgaard D, et al. Clinical Outcomes Associated With Left Atrial Appendage Occlusion Versus Direct Oral Anticoagulation in Atrial Fibrillation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14(1):69-78. doi:10.1016/j.jcin.2020.09.051
13. Pokorney SD, Chertow GM, Al-Khalidi HR, et al. Apixaban for Patients With Atrial Fibrillation on Hemodialysis: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Circulation.* 2022;146(23):1735-1745. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054990
14. Pavel O, Dalibor H, Petr N, et al. 4-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure Versus Nonwarfarin Oral Anticoagulation for Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(1):1-14. doi:10.1016/j.jacc.2021.10.023
15. Osmancik P, Herman D, Neuzil P, et al. 4-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure Versus Nonwarfarin Oral Anticoagulation for Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(1):1-14. doi:10.1016/j.jacc.2021.10.023
16. Whitlock RP, Bellef-Cote EP, Paparella D, et al. Left Atrial Appendage Occlusion during Cardiac Surgery to Prevent Stroke. *New England Journal of Medicine.* 2021;384(22):2081-2091. doi:10.1056/NEJMoa2101897
17. Reddy VY, Sievert H, Halperin J, et al. Percutaneous Left Atrial Appendage Closure vs Warfarin for Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2014;312(19):1988. doi:10.1001/jama.2014.15192

## CHAPTER 9

### ECG vs PPG Based Approach in Predicting Atrial Fibrillation

Aruman Yudanto

Department of Cardiology And Vascular Medicine

Faculty of Medicine, Diponegoro University

Dr. Kariadi General Hospital, Semarang

#### ABSTRAK:

*Atrial Fibrillation* (AF) merupakan aritmia supraventrikular dengan aktivasi listrik atrium yang tidak terkoordinasi dan akibatnya kontraksi atrium tidak efektif. Diagnosis AF berdasarkan pedoman ESC AF 2020 yaitu terdapat gambaran AF dengan menggunakan Elektrokardiografi (EKG) 12-sadapan atau EKG 1-sadapan selama  $\geq 30$  detik. Karakteristik AF berdasarkan EKG berupa interval RR yang ireguler ireguler (bila konduksi *atrioventricular* (AV) tidak terganggu), tidak adanya gelombang P berulang yang terlihat. EKG merupakan metode pemeriksaan non invasif untuk memeriksa sinyal elektrik jantung dengan menggunakan elektroda. EKG 12-sadapan memiliki kekurangan dalam mendiagnosis AF paroksismal yang asimtomatik. Skrining AF akan mencegah terjadinya stroke dan kematian. *Photoplethysmography* (PPG) merupakan pemeriksaan non invasif lainnya yang dapat dilakukan untuk mendeteksi terjadinya AF dan harus dikonfirmasi selanjutnya dengan menggunakan EKG. Denyut nadi tidak teratur dengan menggunakan PPG dapat diidentifikasi sebagai AF. PPG memiliki keuntungan tidak membutuhkan elektroda, hemat biaya, mudah dan dapat digunakan untuk pemantauan jangka panjang.

Kata Kunci: *Atrial Fibrillation*, EKG, PPG

#### PENDAHULUAN

*Atrial fibrillation* (AF) merupakan kelainan aritmia supraventrikular yang paling umum terjadi di negara maju dengan prevalensi sekitar 1.5-2% pada populasi umum.<sup>1</sup> Prevalensi AF meningkat seiring dengan bertambahnya usia dan mencapai 24.2% pada laki-laki dan 16.1% pada wanita > 85 tahun.<sup>2</sup> AF dikaitkan dengan peningkatan risiko stroke iskemik sebesar 5 kali dan 1.5-2 kali dari penyebab semua kematian.<sup>3</sup> Berdasarkan *Global Burden Study* (GBD) 2019 terjadi peningkatan prevalensi AF dari 33.5 juta pada tahun 2010

menjadi 59 juta pada tahun 2019.<sup>4</sup> Tingginya prevalensi AF tanpa gejala memiliki implikasi klinis yang signifikan terhadap diagnosis dan penatalaksanaan AF. Prevalensi AF lebih tinggi karena banyak yang menderita AF tidak terdiagnosis sampai mengalami gejala atau stroke iskemik. AF yang asimtomatik, tidak terdiagnosis dan tidak terobati akan berkontribusi terhadap kejadian stroke iskemik, oleh karena itu skrining AF dapat mencegah stroke dan kematian.<sup>5</sup> Evaluasi EKG secara intermiten selama kunjungan klinis memiliki kemungkinan rendah untuk mendeteksi AF paroksismal. AF paroksismal dengan asimtomatik sering tidak terdeteksi dengan menggunakan EKG 12-sadapan yang dilakukan pemeriksaan hanya satu kali pada saat kontrol. Pemantauan berkelanjutan akan meningkatkan kemungkinan deteksi AF, sehingga memungkinkan strategi pencegahan primer dan sekunder stroke yang tepat untuk mengurangi tingginya morbiditas dan mortalitas akibat stroke. Deteksi dini AF dan penerapan pengobatan yang tepat dapat mengurangi frekuensi komplikasi yang terkait dengan AF. *Ambulatory ECG monitoring* (AECG) sering digunakan untuk pemantauan jangka panjang namun terbatas hanya 48-72 jam. *Implantable loop recorders* (ILRs) telah digunakan untuk skrining pasien risiko tinggi terjadinya AF yang invasif dan mahal. *Photoplethysmography* (PPG) merupakan pemeriksaan non invasif lainnya yang dapat digunakan untuk mendeteksi AF.<sup>1,5</sup>

### Elektrokardiografi (EKG)

EKG ditemukan pada tahun 1902 oleh ahli fisiologi Belanda bernama Willem Einthoven. EKG merupakan metode pemeriksaan non invasif untuk memeriksa sinyal elektrik jantung dengan menggunakan elektroda yang diletakkan di dada dan ekstremitas. EKG memberikan peranan penting dalam deteksi dan diagnosis AF. EKG 12-sadapan memiliki kekurangan dalam mendiagnosis AF paroksismal apabila perekaman EKG dilakukan pada periode asimtomatik. Identifikasi AF paroksismal akan memerlukan pemantauan EKG yang terus menerus dapat mengakibatkan iritasi kulit dan rasa tidak nyaman. EKG 12-sadapan direkomendasikan pada semua pasien AF, untuk menegakkan diagnosis AF, menilai laju ventrikel selama AF, dan memeriksa adanya gangguan konduksi, iskemia, atau tanda-tanda penyakit jantung struktural. Diagnosis AF berdasarkan pedoman ESC AF 2020 menggunakan EKG 12-sadapan atau EKG 1-sadapan  $\geq 30$  detik. Karakteristik AF berdasarkan ESC AF

2020: Interval RR yang ireguler ireguler (bila konduksi *atrioventricular* (AV) tidak terganggu), tidak adanya gelombang P berulang yang terlihat.<sup>5,6,7</sup>

### Photoplethysmography (PPG)

PPG merupakan pemeriksaan non invasif dengan menggunakan sumber cahaya (LED) dan detektor cahaya (*photodetector*) untuk mengukur perubahan volume darah pada pembuluh darah perifer. Gelombang pulsasi dapat diukur dengan mendeteksi perubahan intensitas cahaya yang menggambarkan volume darah jaringan pada permukaan kulit seperti ujung jari, daun telinga, lengan dan wajah. PPG yang digunakan dalam rutinitas klinis saat ini untuk mengukur saturasi oksigen dan denyut nadi. Analisis gelombang PPG berbasis telepon pintar dan jam tangan pintar telah diperkenalkan untuk skrining AF. PPG berbasis telepon pintar dapat berupa kontak (jari di atas kamera) dan nirkontak (video wajah).<sup>4,5</sup> Sinyal PPG dengan interval dan morfologi gelombang yang bervariasi dapat diidentifikasi sebagai AF. Artefak akan menyebabkan diagnosis aritmia berdasarkan sinyal PPG memiliki tantangan tersendiri. Artefak dapat disebabkan oleh kontak kulit yang tidak baik dan gerakan.<sup>8</sup> PPG memiliki keuntungan tidak membutuhkan elektroda, hemat biaya, mudah dan dapat digunakan untuk pemantauan jangka panjang. Diagnosis AF berdasarkan PPG tetap harus dikonfirmasi dengan menggunakan EKG dan beserta klinisnya. Penelitian eBRAVE AF menunjukkan bahwa AF subklinis (AF yang dideteksi dengan PPG tanpa dikonfirmasi oleh EKG) dikaitkan dengan risiko 3 kali lebih tinggi terjadinya *Major Adverse Cardiac Event* (MACE).<sup>3</sup> Penelitian STROKESTOP menunjukkan bahwa perekaman EKG di rumah secara intermiten dan pendek menghasilkan tingkat sensitivitas yang lebih tinggi untuk mendeteksi AF pertama kali bila dibandingkan dengan perekaman hanya satu kali.<sup>8,9</sup>

Meskipun sensitivitas dan spesifisitas PPG dan EKG 1-sadapan tinggi untuk mendeteksi AF namun nilai prediktif positif untuk keduanya menurun drastis pada populasi dengan prevalensi AF yang lebih rendah.<sup>11</sup>

### Kesimpulan:

Diagnosis AF menggunakan EKG 12-sadapan atau EKG 1-sadapan selama  $\geq 30$  detik. AF paroksismal sering tidak terdiagnosis menggunakan EKG 12-sadapan apabila dilakukan dalam satu kali pemeriksaan. PPG merupakan salah satu pemeriksaan non invasif yang tanpa memerlukan pemasangan

elektroda, mudah, hemat biaya dan untuk pemantauan jangka panjang yang dapat digunakan untuk mendeteksi AF paroksismal. Pemeriksaan PPG harus dikonfirmasi dengan menggunakan EKG untuk menegakkan diagnosis AF.

## Daftar Pustaka

1. Selder JL, Proesmans T, Breukel T, Dur O, Gielen W, Van Rosum AC, et al. Assessment of a standalone photoplethysmography (PPG) algorithm for detection of atrial fibrillation on wristband-derived data. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*.2020;197:105753.
2. Brasier N, Raichle CJ, Dorr M, Becke A, Nohturfft V, Weber S,et al . Detection of atrial fibrillation with a smartphone camera: first prospective, international, two-centre, clinical validation study (DETECT AF PRO). *Europace* .2018;0:1-7.
3. Gruwez H,Verbrugge FH, Proesmans T, Evens S,Vanacker P,Rutgers MP,et al. Smartphone-based atrial fibrillation screening in the general population : feasibility and impact on medical treatment. *European Heart Journal-Digital Health*.2023;4:464-472.
4. Linz D, Gawalko M, Betz K, Hendriks JM, Lip GYH, Vinter N, et al. Atrial Fibrillation: epidemiology; screening and digital health. *The Lancet Regional Health- Europe*.2024;37:100789.
5. Svennberg E, Tjong F, Goette A, Akoum N, Biase LD, Bordachar P,et al.How to use digital devices to detect and manage arrhythmias: an EHRA practical guide.*Europace*.2022;24:979-1005.
6. Hindricks G,Potpara T,Dagres N,Arbelo E,Bax JJ,Lundqvist CB,et al.2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS).*European Heart Journal*.2020;42:373-498.
7. Chan NY, Orchard J, Agbayani MJ, Boddington D, Chao TF, Johar S,et al .2021 Asia Pacific Heart Rhythm Society(APHRS) practice guidance on atrial fibrillation screening.*Journal of Arrhythmia*.2022;38:31-49.
8. Gill S, Bunting KV, Sartini C, Cardoso VR, Ghoreishi N, Uh HW, et al. Smartphone detection of atrial fibrillation using photoplethysmography: a systematic review and meta-analysis. *Heart*.2022;0:1-8.

9. Pereira T, Tran N, Gadhoumi K, Pelter MM, Do DH, Lee RJ, et al. Photoplethysmography based atrial fibrillation detection: a review. *npj Digital Medicine*.2020;3:3.
10. Hermans ANL, Gawalko M, Dohmen L, Velden RMJ, Betz K, Duncker D, et al. Mobile health solution for atrial fibrillation detection and management: a systematic review. *Clinical Research in Cardiology*.2022;111:479-491.
11. Gruwez H, Evens S, Proesmans T, Duncker D, Linz D, Heidbuchel H, et al. Accuracy of Physicians Interpreting Photoplethysmography and Electrocardiography tracings to Detect Atrial Fibrillation: INTERPRET-AF. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8:734737.



## CHAPTER 10

### Electrocardiographic Biosignal to Developing Paroxysmal Atrial Fibrillation

*Hauda El Rasyid*

*Departement of Cardiology and Vascular Medicine*

*Faculty of Medicine, Andalas University*

*Dr. M. Djamil General Hospital, Padang, West Sumatera*

#### Abstrak

Fibrilasi atrium (Atrial Fibrillation/AF) merupakan aritmia yang paling banyak terjadi, sekitar 3% populasi dewasa. Aritmia ini merupakan irama yang tidak teratur sehingga bisa menyebabkan terbentuknya bekuan darah, stroke, gagal jantung serta penyakit lainnya. Diperlukan suatu metode/skorings/algorithm guna memprediksi kemungkinan "new onset" AF di masa depan sehingga terjadinya AF dapat dicegah.

Beberapa skoring seperti The Cohorts for Aging and Research in Genomic Epidemiology-AF [CHARGE-AF], Framingham Heart Study [FHS], Atherosclerosis Risk in Communities, and CHA2DS2-VASc risk scores telah lama diketahui dapat memprediksi terjadinya AF. Skor EKG (MVP) dapat memprediksi kemungkinan AF selama rawatan dan jangka panjang pada pasien AIS (acute ischemic stroke). Algoritme artificial intelligenceenabled ECG (AI-ECG) dapat memprediksi AF hampir tepat hanya dengan menelaah 1 denyut sinus di EKG. Keuntungan dari AI-ECG adalah prediksinya dapat diulang, bebas dari interpretasi yang salah dan tidak membutuhkan system skoring sebelumnya.

Kombinasi berupa kondisi klinis, EKG, biomarker digital seperti : heart rate variability (HRV), morfologi EKG (denoted 'MOR'), pretrained Deep neural network (DNN) dan Electronic medical record system (EMR) metadata dapat memprediksi terjadinya new onset AF. Selain itu, atrioventricular block, fusion beats, sinus arrhythmia, supraventricular premature complex, dan kompleks QRS lebar, ditambah adanya interatrial block (IAB) secara bersama sama dapat digunakan sebagai prediktor terjadinya new onset AF di masa datang.

Para ahli masih berbeda pendapat mengenai saat mulai terapi AF, apakah sudah harus dimulai pada kondisi adanya atrial kardiopati tanpa AF ataukah

harus menunggu terdeteksinya AF terlebih dahulu. Sebagian menganggap bahwa terapi AF sudah harus dimulai lebih awal, yaitu jika sudah terjadi atrial kardiopati walaupun belum ada bukti telah terjadi AF. Penulis sendiri berpendapat bahwa tatalaksana lebih awal akan dapat mencegah komplikasi AF atau bahkan dapat mencegah terjadinya new onset AF itu sendiri.

**Kata kunci** : Atrial Fibrillation, atrial kardiopati, prediktor, artificial intelligenceenabled ECG (AI-ECG), biomarker digital.

## CHAPTER 11

### Management AF

*Sunu Budhi Raharjo*

*Departement of Cardiology and Vascular Medicine*

*Faculty of Medicine, Universitas Indonesia*

*National Cardiac Center Harapan Kita, Jakarta*

### Pendahuluan

Atrial fibrilasi (AF) adalah salah satu aritmia jantung yang paling umum, ditandai oleh aktivitas listrik atrium yang tidak teratur dan tidak terkoordinasi, yang mengakibatkan kontraksi atrium yang cepat dan tidak efektif. Kondisi ini dapat mengurangi efisiensi pemompaan darah oleh jantung, meningkatkan risiko komplikasi serius seperti stroke, gagal jantung, dan kematian mendadak<sup>1</sup>. Di Indonesia diperkirakan jumlah penderita FA ada lebih dari 2 juta pada tahun 2024. Banyak faktor yang berpengaruh untuk terjadinya FA, namun proses degeneratif merupakan variabel yang utama. Hal ini terlihat dari adanya peningkatan prevalensi FA sesuai dengan peningkatan usia.

### Manajemen FA

Berdasarkan pilar manajemen FA (Gambar 1) oleh ACC/AHA/ACCP/HRS tahun 2023, tatalaksana FA dilakukan dari seluruh aspek untuk meningkatkan kualitas hidup pasien (mengendalikan gejala) dan memperpanjang usia (termasuk mencegah komplikasi seperti stroke, gagal jantung dan lain-lain).<sup>2</sup>

#### 1. Skrining dan Diagnosis

Skrining FA dapat dilakukan melalui skrining oportunistik dan skrining sistematis. Skrining oportunistik direkomendasikan pada setiap pasien berusia >65 tahun. Skrining ini dilakukan oleh tenaga kesehatan pada setiap pasien yang melakukan konsultasi rutin ke rumah sakit/klinik<sup>3</sup>. Sedangkan skrining sistematis direkomendasikan pada setiap individu berusia >75 tahun dengan secara aktif mengundang mereka untuk hadir pada suatu tempat tertentu untuk dilakukan pemeriksaan irama jantungnya. Ketika gambaran fibrilasi

atrium ditemukan pada EKG 12 sadapan atau pada EKG satu sadapan selama >30 detik (misal rekaman pada *smart watch*), maka diagnosis FA dapat ditegakkan.

Selain itu, skrining juga dapat dilakukan dengan modalitas berikut:

- Pemantauan Holter: alat ini dipakai selama minimal 24 jam untuk memantau irama jantung secara terus-menerus, membantu mendeteksi episode FA yang mungkin tidak muncul saat pemeriksaan EKG standar. Saat ini pemantauan Holter bisa dilakukan sampai 14 hari dengan alat berupa *patch*<sup>4</sup>.
- Implantable loop recorder (ILR): sebuah perangkat kecil yang ditanamkan di bawah kulit dada untuk memantau aktivitas listrik jantung secara terus-menerus. ILR digunakan untuk mendeteksi dan merekam irama jantung yang tidak normal, seperti penyebab pingsan, palpitasi, detak jantung yang sangat cepat atau lambat. ILR dapat merekam irama jantung hingga tiga tahun, yang sangat berguna membantu mengidentifikasi aritmia yang tidak terdeteksi dengan tes jangka pendek seperti EKG<sup>5</sup>

## 2. Pengendalian Laju Jantung

Mengontrol laju jantung adalah langkah penting untuk mencegah gejala dan komplikasi. Golongan obat yang dapat digunakan untuk mengontrol laju jantung, yaitu:

- Beta-blocker: Obat ini mengurangi laju jantung dengan menghalangi reseptor beta-1<sup>1</sup>
- Calcium Channel Blocker Nondihidropiramid: Obat ini memperlambat konduksi melalui nodus AV dan memiliki efek inotropik dan kronotropik untuk mengontrol respons ventrikel. CCB nondihidropiridin hanya dapat diberikan pada pasien dengan fungsi sistolik ventrikel yang masih baik<sup>1</sup>.
- Digoxin: Obat ini meningkatkan kekuatan kontraksi jantung dan membantu mengontrol laju jantung. Digoxin direkomendasikan untuk mengontrol laju ventrikel pada pasien dengan FA dan gagal jantung atau hipotensi<sup>1</sup>.

### 3. Pengendalian Irama Jantung

Mengembalikan dan mempertahankan irama jantung normal dapat dilakukan melalui:

- Kardioversi: Prosedur ini menggunakan kejutan listrik atau obat-obatan untuk mengembalikan irama jantung normal.
  - Kardioversi listrik: Dilakukan pengejutan listrik pada jantung, yang diindikasikan pada pasien FA dengan hemodinamik tidak stabil serta pasien dengan penurunan fungsi ventrikel kiri. Kardioversi listrik juga dapat dilakukan sebagai terapi awal pada pasien dengan hemodinamik stabil atau setelah kardioversi farmakologis gagal<sup>1</sup>.
  - Kardioversi farmakologis: Obat seperti amiodarone, flecainide, ibutilide, procainamide, propafenone digunakan sebagai alternatif dari kardioversi listrik, yang dapat diindikasikan pada pasien FA stabil dan fungsi ventrikel kiri normal<sup>1</sup>.
- Obat Antiaritmia: Obat antiaritmia diberikan sebagai maintenance irama jantung normal. Obat yang dapat diberikan yaitu amiodarone, sotalol, flecainide, dan dofetilide<sup>1</sup>.
- Ablasi Kateter: Prosedur invasif minimal ini digunakan untuk menghancurkan area kecil jaringan jantung yang menyebabkan irama jantung tidak normal. Ablasi kateter diindikasikan pada pasien FA simptomatik meskipun telah mendapat terapi berupa obat anti aritmia. Pada pasien usia muda dengan FA paroksismal, ablas kateter merupakan terapi lini pertama untuk mengurangi gejala. Ablasi kateter juga direkomendasikan bagi pasien FA dengan gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri<sup>1</sup>. Beberapa teknik ablas yang dapat dilakukan yaitu:
  1. Ablasi Frekuensi Radio (AFR): Menggunakan energi frekuensi radio untuk menghancurkan jaringan yang menyebabkan FA<sup>1</sup>.
  2. Ablasi Cryo: Menggunakan suhu dingin ekstrem untuk menghancurkan jaringan yang menyebabkan FA<sup>1</sup>.
  3. Elektroporasi Permanen atau *Pulsed Field Ablation*: Elektroporasi adalah teknik ablas non-termal yang menggunakan medan listrik untuk menghasilkan nanolubang pada membran sel jaringan

jantung yang ditargetkan dengan memaparkannya pada medan tegangan tinggi. Jika tegangan yang cukup diterapkan, efek dari elektroporasi menjadi tidak dapat diubah atau permanen yang mengarah pada apoptosis seluler dan fibrosis pengganti. Perubahan ini kemungkinan terjadi selama beberapa hari hingga minggu, tetapi ini belum diketahui dengan baik. Elektroporasi permanen juga dikenal sebagai ablasi medan pulsa (*Pulsed Field Ablation, PFA*)<sup>6</sup>. Pulsa dapat menggunakan arus bolak-balik atau arus searah dan pelaksanaannya dapat bersifat unipolar (dari ujung kateter ke elektroda pengembali di kulit pasien) atau bipolar (antara elektroda yang berdekatan). Elektroporasi permanen dapat juga dapat dicapai dengan menggunakan gelombang monofasik atau bifasik<sup>7</sup>. Biasanya, elektroporasi permanen dicapai dengan beberapa rangkaian, masing-masing terdiri dari beberapa pulsa, dalam serangkaian repetitif. Lebar setiap pulsa biasanya diukur dalam nanodetik atau milidetik, sehingga satu pengiriman rangkaian pulsa dapat dilakukan dalam sebagian detik<sup>8,9</sup>. Karena lesi dibuat oleh medan energi, lesi tampaknya lebih kontinyu dibandingkan dengan ablasi tradisional<sup>7</sup>.

#### 4. Pencegahan Stroke

Pasien dengan FA memiliki risiko tinggi untuk mengalami stroke karena pembentukan bekuan darah di atrium yang dapat berpindah ke otak. Pencegahan stroke dapat dilakukan dengan pemberian obat antikoagulan untuk mencegah pembentukan bekuan darah. Strategi pemberian antikoagulan pada FA mengacu pada skor risiko stroke CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc merupakan singkatan dengan masing-masing huruf merupakan awal dari kata tertentu, yaitu Congestive heart failure, Hypertension, Age  $\geq 75$  years (skor 2), Diabetes mellitus, Stroke history (skor 2), peripheral Vascular disease, Age between 65 to 74 years, Sex Category (female). Riwayat gagal jantung bukan merupakan faktor risiko stroke, tetapi yang dimaksud dengan huruf 'C' pada skor CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc adalah disfungsi VKI sedang hingga berat (Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri/FEVK  $\leq 40\%$ ). Pasien tanpa faktor risiko stroke secara klinis (skor CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc=0) tidak perlu mendapat

antikoagulan (termasuk perempuan tanpa faktor risiko), sedangkan pasien dengan faktor risiko stroke klinis (skior CHA2DS2VASc 1 atau lebih pada laki-laki atau skor CHA2DS2VASc 2 atau lebih pada perempuan) dipertimbangkan untuk diberikan antikoagulan. Pertimbangan antikoagulan yang akan diberikan dilakukan berdasarkan efikasi dan keamanan obat, pemeriksaan fungsi ginjal dan hepar, interaksi obat serta preferensi pasien<sup>1</sup>.

Jenis antikoagulan yang umum digunakan, yaitu:

- Antagonis Vitamin K: Warfarin telah digunakan untuk pencegahan stroke pada FA sejak tahun 1950-an. Warfarin merupakan antikoagulan lini pertama pada FA dengan stenosis mitral ringan-sedang dan penggunaan katup jantung mekanik. Namun penggunaan warfarin membutuhkan pemantauan yang ketat dengan pemeriksaan INR dan pengaturan dosis berkala<sup>1</sup>.
- Antikoagulan Direk (ADK): ADK bekerja baik sebagai inhibisi trombin langsung (Dabigatran) maupun sebagai inhibisi faktor Xa (Apiksaban, Edoksaban, dan Rivaroksaban). ADK diciptakan untuk mengatasi kekurangan dari warfarin, dimana warfarin membutuhkan memiliki risiko perdarahan yang lebih besar. Penurunan fungsi ginjal juga dapat terlihat pada penggunaan antikoagulan, terutama warfarin. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa penggunaan ADK dapat menurunkan risiko penurunan fungsi ginjal dan kejadian gagal ginjal akut<sup>10</sup>.

Pencegahan stroke juga dapat dilakukan dengan penutupan aurikel atrium kiri (AAK). Tempat utama terbentuknya trombus yang dapat menyebabkan stroke iskemik pada FA bila terlepas adalah aurikel atrium kiri. Teknik invasif epikardium dan teknik intervensi transeptal telah dikembangkan untuk menutup aurikel atrium kiri. Prosedur ini dapat menjadi alternatif antikoagulan oral bagi pasien FA dengan risiko tinggi stroke yang memiliki kontraindikasi pemberian antikoagulan oral jangka panjang<sup>1,4</sup>.

## 5. Modifikasi Gaya Hidup

Perubahan gaya hidup dapat membantu mengelola gejala FA dan meningkatkan kesehatan jantung secara keseluruhan<sup>1</sup>:

- Manajemen Komorbiditas: Obesitas, hipertensi, dan gagal jantung dapat meningkatkan risiko terjadinya FA serta memperberat FA.

- Diet Sehat: Mengonsumsi makanan rendah garam, lemak jenuh, dan kolesterol.
- Olahraga Teratur: Aktivitas fisik yang sesuai dengan kondisi kesehatan, seperti berjalan kaki, berenang, atau bersepeda selama 210 menit per minggu
- Menghindari Alkohol dan Kafein: Alkohol dapat memperburuk perjalanan penyakit FA dan kafein dapat memicu episode FA.
- Berhenti Merokok: Merokok dapat memperburuk kondisi jantung dan meningkatkan risiko komplikasi.
- Tidur: Gangguan tidur berupa obstructive *sleep-apnea* dan tidur berkualitas rendah merupakan faktor risiko terjadinya FA.

## 6. Pemantauan dan Tindak Lanjut

Pemantauan rutin dan tindak lanjut dengan dokter sangat penting untuk memastikan manajemen FA yang efektif:

- Kunjungan Rutin ke Dokter: Untuk memantau efektivitas pengobatan dan menyesuaikan terapi jika diperlukan.
- Pemantauan INR: Untuk pasien yang menggunakan warfarin, pemantauan INR (International Normalized Ratio) diperlukan untuk memastikan dosis yang tepat dan menghindari risiko perdarahan. Target INR adalah antara 2 – 3. Kadar INR > 3 dapat meningkatkan risiko perdarahan<sup>1,10</sup>.
- Manajemen FA harus disesuaikan dengan kondisi individu pasien dan dilakukan di bawah pengawasan dokter. Pendekatan yang komprehensif ini bertujuan untuk mengendalikan gejala, mencegah komplikasi, dan meningkatkan kualitas hidup pasien.

## Kesimpulan

Manajemen fibrilasi atrium (FA) membutuhkan pendekatan yang komprehensif dan berpusat pada pasien karena sifatnya yang kompleks dan dampaknya yang signifikan terhadap morbiditas dan mortalitas. Strategi saat ini, termasuk kontrol laju dan irama, antikoagulasi untuk pencegahan stroke, dan modifikasi gaya hidup, telah memberikan hasil yang baik. Kemajuan



farmakologis, seperti pengembangan antikoagulan direk, bersama dengan intervensi prosedural seperti ablasi kateter, telah memberikan pilihan yang lebih efektif dan lebih aman bagi pasien. Selain itu, perubahan gaya hidup yang berfokus pada manajemen berat badan, aktivitas fisik, dan pengendalian komorbiditas telah terbukti menjadi komponen penting dari rencana manajemen FA yang sukses. Seiring perkembangan penelitian, terapi-terapi baru menunjukkan harapan untuk lebih meningkatkan pilihan pengobatan. Pada akhirnya, tujuan dari manajemen FA adalah menyesuaikan dengan individu pasien, mengoptimalkan hasil klinis dan kualitas hidup.

### Daftar Pustaka

1. Joglar, J. A. et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 83, 109–279 (2024).
2. Joglar, J. A. et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 149, (2024).
3. Uittenbogaart, S. B. et al. Opportunistic screening versus usual care for detection of atrial fibrillation in primary care: cluster randomised controlled trial. *BMJ* m3208 (2020) doi:10.1136/bmj.m3208.
4. Hartono, B. et al. PEDOMAN TATA LAKSANA FIBRILASI ATRIUM NONVALVULAR 2019.
5. Svendsen, J. H. et al. Implantable loop recorder detection of atrial fibrillation to prevent stroke (The LOOP Study): a randomised controlled trial. *The Lancet* 398, 1507–1516 (2021).
6. Wittkampf, F. H. M., van Es, R. & Neven, K. Electroporation and its Relevance for Cardiac Catheter Ablation. *JACC Clin Electrophysiol* 4, 977–986 (2018).
7. Verma, M. S., Terricabras, M. & Verma, A. The Cutting Edge of Atrial Fibrillation Ablation. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 10, 101–107 (2021).

8. Reddy, V. Y. et al. Ablation of Atrial Fibrillation With Pulsed Electric Fields: An Ultra-Rapid, Tissue-Selective Modality for Cardiac Ablation. *JACC Clin Electrophysiol* 4, 987–995 (2018).
9. Wittkamp, F. H. et al. Feasibility of electroporation for the creation of pulmonary vein ostial lesions. *J Cardiovasc Electrophysiol* 22, 302–9 (2011).
10. Trevisan, M. et al. Cardiorenal Outcomes Among Patients With Atrial Fibrillation Treated With Oral Anticoagulants. *American Journal of Kidney Diseases* 81, 307-317.e1 (2023).

## CHAPTER 12

### Minimizing the Risk of Bleeding in AF Patients Receiving Dual Antiplatelet

Muzakkir

*Department of Cardiology And Vascular Medicine*

*Faculty of Medicine, Hasanuddin University*

*Dr. Wahidin Sudirohusodo General Hospital, Makassar*

#### Abstrak

Atrial fibrilasi (AF) meningkatkan risiko stroke 4-5 kali lipat dan menjadi penyebab pada 15-20% kasus stroke iskemik. *Coronary artery disease (CAD)* adalah komorbid yang umum pada pasien dengan AF, terjadi pada 25-35% populasi AF. Memilih regimen antitrombotik pada pasien dengan indikasi antikoagulasi dan antiplatelet merupakan tantangan tersendiri untuk klinisi. *2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Anticoagulant and Antiplatelet Therapy in Patients with Atrial Fibrillation or Venous Thromboembolism Undergoing PCI with Atherosclerotic Cardiovascular Disease* dan *2021 Update of North American Consensus Statements on the Management of Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation Treated With Oral Anticoagulation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention* memberikan rekomendasi mengenai algoritma pengambilan keputusan pemilihan jenis, waktu, dan durasi pemberian antiplatelet dan antikoagulan dengan tujuan untuk mengoptimalkan efek antitrombotik tanpa meningkatkan risiko perdarahan secara signifikan.

#### Pendahuluan

Satu dari empat individu akan mengalami atrial fibrilasi (AF) selama kehidupannya. AF meningkatkan risiko stroke 4-5 kali lipat dan menjadi penyebab pada 15-20% kasus stroke iskemik. Lebih jauh lagi, stroke terkait AF cenderung lebih berat, dengan angka kematian dan disabilitas berat yang lebih tinggi. Mayoritas pasien dengan AF mendapatkan terapi antikoagulan, yang telah diketahui dapat mengurangi angka kejadian stroke dibandingkan aspirin atau placebo. Antikoagulan terutama digunakan pada pasien dengan risiko stroke lebih tinggi, yaitu pada pasien dengan CHA2DS2-VASc score tinggi,

adanya lesi valvular tertentu terutama mitral stenosis, atau faktor risiko lain. Pada pasien dengan AF yang merupakan kandidat antikoagulasi sesuai 2019 ACC/AHA/Heart Rhythm Society Guidelines on AF, durasi terapi biasanya seumur hidup, kecuali terdapat kontraindikasi atau terapi alternatif seperti penggunaan alat oklusi *left atrial appendage*.

CAD adalah komorbid yang umum pada pasien dengan AF, terjadi pada 25-35% populasi AF. Pasien dengan terapi antikoagulasi kronis dan CAD 7 kali lebih mungkin untuk memiliki indikasi pemberian antiplatelet dibandingkan pasien tanpa CAD. Selain itu, 10% pasien yang menjalani *percutaneous coronary intervention* (PCI) memiliki *concomitant AF*. Memilih regimen antitrombotik pada pasien dengan indikasi antikoagulasi dan antiplatelet merupakan tantangan tersendiri untuk klinisi. Pasien dengan AF yang menjalani PCI secara tradisional diberikan *dual antiplatelet therapy* (DAPT) dan antikoagulan, yang disebut dengan *triple therapy*, dengan rasional bahwa antikoagulan sendiri bukan merupakan terapi optimal bagi pasien yang menjalani PCI, dan DAPT bukan merupakan terapi yang optimal untuk AF. Diperkirakan bahwa penambahan *single antiplatelet* ke dalam terapi antikoagulan meningkatkan risiko perdarahan hingga 20-60% dan menambahkan DAPT ke dalam terapi antikoagulan menambahkan risiko perdarahan hingga 2-3 kali lipat. Angka kejadian perdarahan pada *triple antithrombotic therapy* mencapai 2.2% pada 1 bulan dan 4-12% pada 1 tahun, sedangkan perdarahan mayor dikaitkan dengan penambahan risiko kematian hingga 5 kali lipat pasca kejadian *acute coronary syndrome* (ACS), sehingga regimen antitrombotik optimal perlu ditentukan untuk masing-masing pasien dengan indikasi yang berbeda, dengan tujuan utama mengoptimalkan efek antitrombotik tanpa meningkatkan risiko perdarahan

### **Regimen Antitrombotik pada pasien AF dengan indikasi pemberian Antiplatelet**

Sejak publikasi konsensus terakhir *North American Consensus Statements on the Management of Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention* di tahun 2018, telah ada 2 RCT pada pasien AF yang menjalani PCI yakni AUGUSTUS dan ENTRUST-AF-PCI. Terdapat 4 DOACs yang telah tersedia secara luas dan

masing-masing studinya pada pasien AF yang menjalani PCI: rivaroxaban (PIONEER AF-PCI [A Study Exploring Two Strategies of Rivaroxaban and One of Oral Vitamin K Antagonist in Patients With Atrial Fibrillation Who Undergo Percutaneous Coronary Intervention]), dabigatran (REDUAL-PCI [Evaluation of Dual Therapy With Dabigatran vs Triple Therapy With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation That Undergo a PCI With Stenting]), apixaban (AUGUSTUS [An Open-Label, 2x2 Factorial, Randomized, Controlled, Clinical Trial to Evaluate the Safety of Apixaban vs Vitamin K Antagonist and Aspirin vs Aspirin Placebo in Patients With Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome and/or Percutaneous Coronary Intervention]), and edoxaban (ENTRUST-AF-PCI [Edoxaban Treatment vs Vitamin K Antagonist in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention]). Singkatnya, hasil dari beberapa studi tersebut mendukung bahwa NOAC dapat menjadi antikoagulan pilihan dan NOAC dengan *single antiplatelet* (SAPT), clopidogrel lebih dipilih, sebuah strategi yang disebut dengan *double antithrombotic therapy* (DAT) atau singkatnya, *double therapy*. Penggunaan aspirin sebagai tambahan terhadap *double therapy* sebaiknya dibatasi pada periode peri-PCI.

*2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Anticoagulant and Antiplatelet Therapy in Patients with Atrial Fibrillation or Venous Thromboembolism Undergoing PCI with Atherosclerotic Cardiovascular Disease* telah mengatur algoritma pengambilan keputusan pemilihan jenis, waktu, dan durasi pemberian antiplatelet dan antikoagulan, dengan garis besar sebagai berikut: pembatasan *triple therapy* selama periode periprocedural dengan dosis aspirin <100 mg, kecenderungan pemilihan P2Y12i terutama clopidogrel, pembatasan durasi *dual antithrombotic*, terutama pada pasien dengan risiko perdarahan tinggi, target INR pada *lower end of therapeutic range* (INR 2.0-2.5), dan penggunaan PPI atau H2RA pada pasien dengan *double* atau *triple therapy*.

Pedoman ini membedakan pasien dengan AF dan indikasi pemberian antiplatelet menjadi 2 kategori, yakni pasien dengan AF dalam terapi antikoagulan dengan indikasi PCI, atau pasien dalam terapi antiplatelet yang baru terdiagnosis dengan AF yang menjadi indikasi pemberian antikoagulan.

Pada pasien dalam terapi antikoagulasi kronis VKA untuk AF dengan riwayat INR yang tercapai baik sebelum PCI, VKA dapat dilanjutkan setelah PCI. Pada kelompok pasien ini, aspirin dapat dilanjutkan pasca PCI sampai INR tercapai (2.0-2.5). Pasien dengan risiko stroke tinggi (adanya thrombus, reversal INR, atau pemberian VKA sebelum PCI, risiko tromboemboli sangat tinggi), *bridging* dengan antikoagulasi parenteral diindikasikan sampai INR mencapai *therapeutic range*.

Pada pasien dalam terapi antiplatelet kronis yang baru terdiagnosis dengan AF dan membutuhkan terapi antikoagulan, risiko tromboemboli dan perdarahan perlu dipertimbangkan. Risiko tromboemboli dinilai menggunakan CHA2DS2-VASc score, pada pasien pria dengan skor  $\geq 2$  dan wanita  $\geq 3$  harus mendapatkan antikoagulan, sedangkan pasien dengan skor lebih rendah dapat dipertimbangkan untuk pemberian antikoagulan jika terdapat faktor risiko khusus (*left atrial enlargement, left ventricular hypertrophy*). Pasien dengan mitral stenosis, *hypertrophic cardiomyopathy*, pasca kardioversi, dan pasca ablasi atrial fibrilasi, harus mendapatkan antikoagulan tanpa memperhitungkan CHA2DS2-VASc score. Risiko perdarahan dihitung dengan menggunakan HAS-BLED, HEMORR2HAGES, ATRIA, dan kriteria ARC-HBR. Kondisi perdarahan tertentu, seperti perdarahan intrakranial dalam waktu dekat menjadi kontraindikasi absolut pemberian antikoagulan, sedangkan perdarahan minor seperti mudah biru, epistaksis, atau hemoroid bukan merupakan kontraindikasi. Pada pasien dengan ACS yang membutuhkan antikoagulan untuk AF, SAPT dengan P2Y12i disarankan untuk dilanjutkan hingga 12 bulan. Pada pasien dengan risiko trombotik tinggi (riwayat infark miokardium, lesi kompleks, adanya faktor risiko kardiovaskular tradisional tertentu, atau ASCVD ekstensif dengan risiko perdarahan rendah, SAPT dapat diteruskan lebih dari 12 bulan. Akses radial lebih dipilih untuk menurunkan risiko bleeding, dan DES adalah tipe stent yang dipilih bagi pasien yang akan membutuhkan terapi antikoagulan pasca PCI.

Durasi dan tipe antiplatelet juga ditentukan berdasarkan indikasi awal pemberian antiplatelet dan apakah terdapat indikasi terkini yang mengharuskan pemberian antiplatelet. Hal ini ditentukan dari gejala dan tanda gangguan kardiovaskular (angina, gejala neurologi, bruit, dan sebagainya). Waktu dan detail mengenai event kardiovaskular sebelumnya

juga perlu ditentukan (apakah suatu infark miokardium, emboli perifer atau serebral, dan intervensi koroner atau arteri perifer lainnya). Pada pasien dengan prevensi primer ASCVD, antiplatelet sebaiknya dihentikan. Pada pasien dengan indikasi *cerebrovascular disease* dengan AF yang baru terdiagnosis, disarankan untuk menghentikan antiplatelet dan diterapi dengan antikoagulan saja, diutamakan DOACs apabila dirasa aman dari transformasi hemoragik (biasanya 2-14 hari pasca tindakan). Pada pasien dengan riwayat *carotid endarterectomy*, disarankan stop antiplatelet dan diberikan antikoagulan saja. Ketika tidak ada kontraindikasi risiko perdarahan post operasi (biasanya 3-14 hari pasca tindakan). Pada pasien dengan *carotid stenting* dalam 1-3 bulan terakhir, direkomendasikan untuk menghentikan aspirin, melanjutkan P2Y12i (diutamakan clopidogrel), dan antikoagulan. Jika sudah lewat 1-3 bulan, seluruh antiplatelet dapat dihentikan, dan antikoagulan saja dapat dilanjutkan. Pada pasien dengan riwayat *peripheral artery disease* (PAD) tanpa intervensi, antiplatelet dapat dihentikan dan dapat dilanjutkan antikoagulan saja. Pasien dengan PAD yang diterapi dengan intervensi endovaskular atau *stenting* dapat diberikan antiplatelet selama 1-3 bulan, setelah lewat periode 3 bulan pertama, seluruh antiplatelet dapat dihentikan dan dapat diberikan antikoagulan saja.

*2021 Update of North American Consensus Statements on the Management of Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation Treated With Oral Anticoagulation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention* membedakan pasien berdasarkan *default therapy* pada pasien tanpa risiko trombotik atau perdarahan yang tinggi, pasien dengan risiko trombotik tinggi dengan risiko perdarahan rendah, dan pasien dengan risiko trombotik rendah dan risiko perdarahan tinggi, yang menentukan tipe dan durasi terapi antitrombotik. Lebih jauh lagi, consensus ini mengatur beberapa hal yang perlu diperhatikan pada periode periprocedural. Pada periode preprocedural, ketepatan kriteria untuk intervensi harus dinilai dengan cermat. Diskontinuasi antikoagulan harus dilakukan untuk meminimalisasi risiko perdarahan, tetapi menghindari penghentian yang terlalu lama. Secara umum NOACs dihentikan selama 24 jam (48 jam pada dabigatran dengan gangguan ginjal), pada pasien dengan terapi VKA, terapi dihentikan hingga mencapai INR

$\leq 2.0$  pada akses transradial dan  $\leq 1.5$  menggunakan akses femoral. Pasien dengan ACS tetap mendapatkan antikoagulan parenteral sesuai protokol.

Intraprosedur, akses transradial lebih dipilih dibandingkan femoral. DES metalik generasi baru lebih dipilih dibandingkan DES generasi awal dan BMS. Antikoagulan harus dilanjutkan setelah PCI sebelum atau saat discharge. Ketika hemostasis telah tercapai, tidak ada bukti perdarahan periprocedural, dan tidak ada rencana intervensi lanjutan selama masa perawatan. Apabila setelah perawatan akan diberikan NOAC, bridging dengan antikoagulan parenteral tidak diperlukan. Pada pasien dengan rencana diberikan VKA, bridging dengan antikoagulan parenteral diberikan setidaknya sampai INR  $> 1.8$  pada pasien dengan risiko stroke tinggi.



## CHAPTER 14

### Practical Guide to Common Clinical Challenges in Patient with DOAC

*Benny Mulyanto Setiadi*

*Departement of Cardiology and Vascular Medicine*

*Faculty of Medicine, Sam Ratulagi University*

*Prof. Dr. R. D. Kandou General Hospital, Manado*

#### Pendahuluan

Antikoagulan merupakan salah satu pilar utama dalam penanganan pasien dengan Fibrilasi Atrium (FA) dengan tujuan untuk menurunkan risiko stroke. Direct Oral Anticogulants (DOAC) terbukti memiliki keuntungan dibandingkan warfarin terutama dalam menurunkan risiko perdarahan. Akan tetapi ada beberapa kondisi klinis di mana penggunaan DOAC memiliki tantangan tersendiri.

#### Pasien FA Usia Lanjut

Prevalensi FA meningkat seiring dengan peningkatan usia. Selain itu, pada skor CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc usia juga merupakan prediktor penting untuk risiko stroke; sehingga orang tua dengan FA memiliki risiko stroke yang lebih tinggi dibandingkan usia muda. Akan tetapi peningkatan usia juga disertai dengan peningkatan risiko perdarahan. Hal ini juga tercemin di dalam skor HAS-BLED, di mana usia termasuk di dalam parameter yang dinilai.<sup>1</sup> Selain itu, pasien usia lanjut juga sering disertai dengan penurunan berat badan dan massa otot, polifarmasi, peningkatan risiko jatuh, penurunan fungsi kognitif dan peningkatan komorbid. Hal ini menyebabkan penggunaan antikoagulan pada orang tua memiliki tantangan tersendiri.

Pada sebuah metanalisis yang dilakukan untuk membandingkan efektivitas dan keamanan DOAC dibandingkan warfarin pada pasien FA usia lanjut, yang melibatkan 188.753 partisipan, ditemukan bahwa angka kejadian stroke iskemik (HR 0,75; IK 95% 0,71-0,79), emboli sistemik (HR 0,75; IK 95% 0,64-0,87), perdarahan mayor (HR 0,76; IK 95% 0,64-0,89), perdarahan intrakranial (HR 0,57; IK 95% 0,45-0,71) dan kematian kardiovaskular (HR 0,61; IK 95% 0,51-0,70) secara signifikan lebih rendah pada pasien yang diberikan

DOAC dibandingkan warfarin. Sedangkan untuk perdarahan gastrointestinal, tidak ada perbedaan signifikan di antara kedua grup.<sup>2</sup> Pada pasien dengan usia sangat lanjut, studi kohort di Taiwan yang melibatkan pasien FA dengan usia  $\geq 90$  tahun, menunjukkan penggunaan antikoagulan secara signifikan menyebabkan penurunan risiko stroke iskemik dibandingkan pasien yang tidak mendapatkan terapi antikoagulan. Secara khusus, penggunaan DOAC secara signifikan menyebabkan penurunan kejadian perdarahan intrakranial (0,42% vs 1,63%; HR 0,35; IK 95% 0,10-0,97) dibandingkan warfarin, tanpa ada perbedaan signifikan dalam kejadian stroke iskemik di antara kedua grup.<sup>3</sup> Pada studi lain yang membandingkan penggunaan DOAC vs warfarin pada pasien usia lanjut dengan FA pada subgroup fraksi ejeksi normal, fraksi ejeksi menurun dan fraksi ejeksi kisaran menengah, menunjukkan adanya penurunan risiko stroke iskemik pada pasien yang menggunakan DOAC pada subgroup fraksi ejeksi normal dan kisaran menengah. Pada semua subgroup, penggunaan DOAC secara signifikan menurunkan risiko perdarahan mayor dibandingkan warfarin.<sup>4</sup> Studi-studi tersebut menunjukkan pada populasi usia lanjut, DOAC tetap merupakan pilihan yang lebih baik dibandingkan warfarin, terutama dalam menurunkan risiko perdarahan intrakranial.

Studi yang ada juga menunjukkan perbedaan jenis DOAC yang digunakan terhadap risiko stroke dan risiko perdarahan. Pada subanalisa studi RELY, pada pasien usia  $\geq 75$  tahun (40% dari populasi studi), dabigatran 2x150 mg berhubungan dengan peningkatan risiko perdarahan mayor ekstra kranial dibandingkan warfarin. Sedangkan dosis 2x110 mg berhubungan dengan penurunan risiko perdarahan mayor sebesar 20% dibandingkan warfarin. Kedua dosis menurunkan risiko perdarahan intrakranial dibandingkan warfarin. Sedangkan pada subanalisa studi ROCKET AF pada pasien usia  $>75$  tahun (40% dari populasi studi), dibandingkan warfarin, penggunaan rivaroxaban berkaitan dengan penurunan risiko perdarahan intrakranial, tetapi dengan peningkatan risiko perdarahan gastrointestinal. Pada subanalisa studi ARISTOTLE pada pasien usia  $\geq 75$  tahun (31% dari populasi studi), apixaban lebih efektif dibandingkan warfarin dalam menurunkan risiko stroke dengan risiko perdarahan mayor yang setara dengan warfarin. Pada pasien dengan gangguan ginjal, risiko perdarahan mayor lebih rendah pada pasien yang menggunakan apixaban. Pada subanalisa ini, keuntungan absolut dari

apixaban lebih bermakna pada pasien usia lanjut. Pada subanalisa studi ENGAGE AF, dibandingkan warfarin, penggunaan edoxaban 30 mg/hari pada pasien usia >80 tahun menunjukkan risiko stroke iskemik yang setara dengan penurunan risiko perdarahan mayor. Akan tetapi pada pasien dengan gangguan ginjal, meskipun penggunaan edoxaban menurunkan risiko perdarahan intrakranial dibandingkan warfarin, akan tetapi terdapat peningkatan perdarahan mayor gastrointestinal.<sup>5</sup>

Pada studi ACONVENIENCE yang bertujuan untuk menganalisa pendapat panel ahli mengenai penggunaan antikoagulan pada pasien FA non valvular usia lanjut (>75 tahun), ditemukan bahwa semua panel ahli secara sepakat meyakini bahwa usia tua tidak seharusnya mengubah indikasi penggunaan antikoagulan. Keputusan penggunaan antikoagulan pada usia lanjut terutama harus didasarkan pada pertimbangan keuntungan dan risiko yang didapatkan pasien dan pertimbangan kondisi geriatrik secara umum. Secara umum, panel ahli meyakini apixaban merupakan pilihan antikoagulan yang terbaik pada kondisi pasien ini, diikuti dengan edoxaban.<sup>6</sup>

Pada studi di Norwegia yang melibatkan 30.401 pasien FA dengan usia  $\geq 75$  tahun, dari semua pasien yang menggunakan DOAC, sekitar 49% di antaranya menggunakan pengurangan dosis. Pada hasil analisa studi ini, ditemukan bahwa baik dosis normal DOAC maupun pengurangan dosis DOAC, menunjukkan risiko stroke iskemik yang mirip dengan warfarin tetapi dengan risiko perdarahan yang lebih kecil.<sup>7</sup>

Secara umum, pada pasien FA dengan usia lanjut, antikoagulan tetap diperlukan pada pasien yang tidak memiliki risiko perdarahan yang sangat tinggi, dengan DOAC tetap menjadi pilihan utama. Untuk mengurangi risiko perdarahan, dosis DOAC diberikan dengan mempertimbangkan usia, berat badan dan fungsi ginjal; serta menghindari penggunaan obat anti inflamasi non steroid dan antiplatelet. Kualitas hidup, demensia, kondisi umum dan komorbid sebaiknya dievaluasi rutin secara berkala. Pada pasien dengan risiko jatuh, secara umum efek menguntungkan dari antikoagulan masih lebih tinggi dibandingkan risiko perdarahan dan sebaiknya tetap diberikan.<sup>5</sup>

## Pasien FA dengan Gangguan Ginjal

Prevalensi FA meningkat pada pasien yang memiliki gangguan ginjal kronis sesuai dengan derajat gangguan ginjalnya; dan bahkan mencapai 10-20 kali lipat pada pasien hemodialisa. Di lain sisi, FA sendiri juga meningkatkan risiko seseorang mendapatkan gangguan ginjal. Penanganan pasien FA dengan gangguan ginjal memberikan tantangan tersendiri. Hal ini disebabkan di satu sisi, pasien FA dengan gangguan ginjal memiliki peningkatan risiko terjadinya tromboembolisme; akan tetapi di lain sisi, gangguan ginjal sendiri juga menyebabkan peningkatan risiko terjadinya perdarahan.<sup>8</sup>

Pada studi kohort yang dilakukan di 670 pelayanan kesehatan primer di Inggris dan melibatkan 6818 pasien dewasa, tidak ada perbedaan dalam hal kejadian stroke iskemik (HR 0,79; IK 95% 0,40-1,58), risiko perdarahan mayor (HR 0,88; IK 95% 0,47-1,62) dan perdarahan gastrointestinal (HR 0,99; IK 95% 0,63-1,55) antara pasien FA dengan gangguan ginjal kronis yang menggunakan DOAC dan pasien yang menggunakan warfarin.<sup>9</sup> Namun pada studi ini tidak dianalisa jenis DOAC yang digunakan. Pada sebuah meta analisis yang melibatkan 9 studi (12.272 partisipan), dibandingkan warfarin, efek DOAC dalam mencegah trombosis terlihat lebih bermakna pada pasien dengan laju filtrasi glomerulus <50 ml/menit. Selain itu kemampuan DOAC dalam menekan risiko perdarahan terlihat linier sesuai dengan ekskresinya di ginjal. Dibandingkan warfarin ditemukan penurunan risiko perdarahan sebesar 48% untuk apixaban, 26% untuk rivaroxaban, 27% untuk edoxaban dan peningkatan 1% untuk dabigatran.<sup>10</sup> Sejalan dengan temuan ini, meta analisis lain yang melibatkan 5 studi dengan 13.878 pasien FA dengan gangguan ginjal sedang (klirens kreatinin 25-30 hingga 50 ml/menit) DOAC menurunkan risiko trombosis sebesar 21% dan risiko perdarahan sebesar 26% dibandingkan warfarin. Pada analisa selanjutnya, apixaban dan edoxaban memiliki profil efektivitas dan keamanan yang lebih baik dibandingkan DOAC lainnya.<sup>11</sup>

Mengingat adanya peningkatan kadar obat di plasma dan menurunnya eliminasi obat pada pasien gangguan ginjal, maka penggunaan DOAC pada grup pasien ini harus dilakukan dengan hati-hati. Rivaroxaban harus digunakan dengan dosis yang lebih kecil (15 mg per hari) pada pasien dengan klirens kreatinin 15-49 ml/menit. Apixaban dengan dosis yang lebih kecil (2x2,5 mg) harus digunakan pada pasien yang memenuhi setidaknya 2

atau lebih dari kriteria berikut: usia  $\geq 80$  tahun, berat badan  $\leq 60$  kg atau kreatinin serum  $\geq 1,5$  mg/dl. Dabigatran tidak dianjurkan untuk digunakan pada pasien dengan klirens kreatinin  $< 30$  ml/menit. Tidak ada anjuran khusus mengenai penggunaan dabigatran pada pasien dengan gangguan ginjal. Secara umum dosis dabigatran yang lebih kecil (2x110 mg) dianjurkan pada pasien yang memiliki risiko perdarahan yang tinggi. Edoxaban harus digunakan dengan dosis yang lebih kecil (1x30 mg) pada pasien dengan klirens kreatinin 15-49 ml/menit.<sup>12</sup>

Penggunaan antikoagulan pada pasien hemodialisis merupakan tantangan yang lebih kompleks, terutama karena kurangnya penelitian pada subgrup pasien ini. Pada studi RENAL-AF yang melibatkan 154 pasien hemodialisis yang dirandomisasi dengan penggunaan warfarin dan apixaban, tidak dapat ditemukan kesimpulan yang jelas mengenai risiko perdarahan antara apixaban dan warfarin.<sup>13</sup> Sedangkan pada studi AXADIA-AFNET 8 yang melibatkan 97 pasien hemodialisis, tidak ditemukan perbedaan signifikan dalam hal kejadian stoke iskemik dan risiko perdarahan antara apixaban dan warfarin.<sup>14</sup> Hal yang perlu diperhatikan adalah pada studi RENAL-AF risiko perdarahan pada pasien hemodialisis yang menggunakan antikoagulan 10 kali lipat lebih tinggi dibandingkan risiko stroke emboli yang menimbulkan perdebatan mengenai penggunaan antikoagulan pada pasien FA dengan hemodialisa. Pada subgrup pasien hemodialisis, penutupan appendage atrium kiri merupakan alternatif yang efektif dan aman.<sup>15</sup>

### **Pasien FA dengan Gangguan Fungsi Hati**

Pasien dengan gangguan fungsi hati memiliki peningkatan kadar prokoagulan, penurunan kadar protein C, penurunan anti thrombin dan peningkatan agregrasi platelet yang menyebabkan peningkatan risiko trombosis. Akan tetapi di lain sisi, semua faktor koagulasi selain faktor VIII dan von Willebrand disintesis di hati, sehingga terjadi penurunan faktor koagulasi tersebut pada pasien dengan gangguan hati, yang meningkatkan risiko terjadinya perdarahan.<sup>16</sup>

DOAC secara umum memiliki keuntungan dibandingkan warfarin pada pasien dengan gangguan fungsi hati, di mana penggunaan DOAC tidak tergantung oleh kadar INR, yang seringkali tidak merepresentasikan kondisi

koagulasi pada pasien dengan gangguan fungsi hati. Selain itu, meskipun DOAC juga mengalami metabolisme di hati pada kadar tertentu, akan tetapi metabolisme di hati pada pasien DOAC lebih minimal dibandingkan warfarin. Pada metanalisis yang melibatkan 41.954 pasien FA dengan gangguan fungsi hati, DOAC memiliki risiko stroke emboli (RR 0,80; IK 95% 0,57-1,12) dan perdarahan gastrointestinal (RR 0,90; IK 95% 0,61-1,34) yang setara dengan warfarin; tetapi dengan kematian oleh semua sebab (RR 0,78; IK 95% 0,66-0,93) dan perdarahan mayor (RR 0,68; IK 95% 0,53-0,88) yang lebih rendah dibandingkan warfarin. Pada pasien dengan sirosis hati, DOAC memiliki penurunan risiko perdarahan mayor (RR 0,53; IK 95% 0,37-0,76) dan perdarahan gastrointestinal (RR 0,57; IK 95% 0,38-0,84) yang bahkan lebih bermakna dibandingkan warfarin.<sup>17</sup>

Pada studi kohort di Amerika yang melibatkan 10.209 partisipan dengan FA dan gangguan hati kronis, risiko hospitalisasi secara signifikan lebih rendah pada pasien yang menggunakan apixaban (HR 0,40, IK 95% 0,19-0,82) dibandingkan warfarin, sedangkan untuk rivaroxaban, tidak ditemukan perbedaan yang bermakna dibandingkan warfarin (HR 0,76, IK 95% 0,47-1,21). Dibandingkan warfarin, risiko perdarahan secara signifikan lebih rendah pada pasien yang menggunakan apixaban (HR 0,60; IK 95% 0,46-0,78) dan rivaroxaban (HR 0,79; IK 95% 0,62-1,0). Pada studi ini karena sedikitnya populasi pasien yang menggunakan edoxaban dan dabigatran, maka tidak memungkinkan untuk dilakukan analisa secara khusus pada kedua antikoagulan tersebut.<sup>18</sup> Akan tetapi pada studi ini derajat gangguan fungsi hati tidak didefinisikan berdasarkan sistim klasifikasi Child-Pugh. European Heart Rhythm Association secara umum tidak menganjurkan penggunaan rivaroxaban pada pasien dengan Child-Pugh B. Sedangkan antikoagulan sama sekali tidak dianjurkan pada pasien dengan Child-Pugh C.<sup>12</sup>

## Ringkasan

Meskipun penggunaan DOAC pada pasien FA merupakan suatu terobosan penting dalam penanganan pasien dengan FA, akan tetapi terdapat beberapa kondisi klinis yang memerlukan perhatian khusus. Pada pasien FA dengan usia lanjut, DOAC tetap merupakan antikoagulan pilihan dengan dosis pemberiannya mempertimbangkan usia, terapi penyerta, kualitas hidup, berat

badan, fungsi ginjal dan fungsi hati. Secara umum apixaban dan edoxaban merupakan DOAC yang lebih dipertimbangkan. Pada pasien FA dengan gangguan ginjal, DOAC yang mengalami metabolisme lebih minimal di ginjal seperti apixaban, rivaroxaban dan edoxaban lebih dipertimbangkan dengan penyesuaian dosis sesuai klirens kreatinin. Pada pasien FA dengan gangguan fungsi hati, DOAC dapat digunakan pada Child Pugh A. Untuk Child-Pugh B, rivaroxaban tidak dianjurkan untuk digunakan. Sedangkan untuk Child-Pugh C, penggunaan antikoagulan dianggap memiliki risiko yang lebih besar dibandingkan manfaatnya.

### Daftar Pustaka

1. Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, Davies JG, Molokhia M. Efficacy and harms of direct oral anticoagulants in the elderly for stroke prevention in atrial fibrillation and secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2015;132(3):194-204.
2. Hu J, Zhou Y, Cai Z. Outcome of novel oral anticoagulant versus warfarin in frail elderly patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of retrospective studies. *Acta Clinica Belgica*. 2023;78(5):367-77.
3. Chao T-F, Liu C-J, Lin Y-J, Chang S-L, Lo L-W, Hu Y-F, et al. Oral anticoagulation in very elderly patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2018;138(1):37-47.
4. Wu VCC, Wang CL, Lee CH, Chen YL, Tu HT, Wu M, et al. Novel oral anticoagulant vs. warfarin in elderly atrial fibrillation patients with normal, mid-range, and reduced left ventricular ejection fraction. *ESC Heart Failure*. 2020;7(5):2862-70.
5. Toader M. Treating atrial fibrillation in very old patients with new oral anticoagulation drugs: arguments pro and contra. *European Journal of Cardiology Practice*. 2019;17(5):17.
6. Bonanad C, Formiga F, Anguita M, Petidier R, Gullón A. Oral anticoagulant use and appropriateness in elderly patients with atrial fibrillation in complex clinical conditions: ACONVENIENCE study. *Journal of clinical medicine*. 2022;11(24):7423.

7. Rutherford O-CW, Jonasson C, Ghanima W, Söderdahl F, Halvorsen S. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation. *Heart*. 2022;108(5):345-52.
8. Stamellou E, Floege J. Novel oral anticoagulants in patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018;33(10):1683-9.
9. Loo SY, Coulombe J, Dell'Aniello S, Brophy JM, Suissa S, Renoux C. Comparative effectiveness of novel oral anticoagulants in UK patients with non-valvular atrial fibrillation and chronic kidney disease: a matched cohort study. *BMJ open*. 2018;8(1):e019638.
10. Lega JC, Bertolotti L, Gremillet C, Boissier C, Mismetti P, Laporte S. Consistency of safety profile of new oral anticoagulants in patients with renal failure. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014;12(3):337-43.
11. Andò G, Capranzano P. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease: a systematic review and network meta-analysis. *International journal of cardiology*. 2017;231:162-9.
12. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Ep Europace*. 2021;23(10):1612-76.
13. Pokorney SD, Chertow GM, Al-Khalidi HR, Gallup D, Dignacco P, Mussina K, et al. Apixaban for patients with atrial fibrillation on hemodialysis: a multicenter randomized controlled trial. *Circulation*. 2022;146(23):1735-45.
14. Reinecke H, Engelbertz C, Bauersachs R, Breithardt G, Echterhoff H-H, Gerß J, et al. A randomized controlled trial comparing apixaban with the vitamin K antagonist phenprocoumon in patients on chronic hemodialysis: the AXADIA-AFNET 8 study. *Circulation*. 2023;147(4):296-309.
15. Benito-González T, Ellis C, Sawant A, Jabbour G, Torres-Saura F, Suradi H, et al. CRT-700.55 Left Atrial Appendage Occlusion With Watchman® Device in Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation and End-Stage Chronic Kidney Disease on Hemodialysis (EPIC06-WATCH-HD). *Cardiovascular Interventions*. 2023;16(4\_Supplement):S102-S.



16. Costache RS, Dragomirică AS, Gheorghe BE, Balaban VD, Stanciu SM, Jinga M, et al. Oral anticoagulation in patients with chronic liver disease. *Medicina*. 2023;59(2):346.
17. Fu Y, Zhu W, Zhou Y, Chen H, Yan L, He W. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and liver disease: a meta-analysis and systematic review. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2020;20:139-47.
18. Lawal OD, Aronow HD, Shobayo F, Hume AL, Taveira TH, Matson KL, et al. Comparative effectiveness and safety of direct oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation and chronic liver disease: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2023;147(10):782-94.

## CHAPTER 15

### Rate control in Atrial Fibrillation: Is It Still Relevant?

*Yoga Waranugraha*

*Departement of Cardiology and Vascular Medicine*

*Faculty of Medicine, Brawijaya University*

*Brawijaya Hospital, Malang*

#### Pendahuluan

Kontrol laju jantung jangka panjang dapat dilakukan pada banyak pasien, terutama bila kontrol irama merupakan kontraindikasi, dianggap sia-sia, atau terbukti tidak berhasil. Dalam banyak kasus, pengendalian laju yang efektif sudah cukup untuk memperbaiki gejala terkait *atrial fibrillation* (AF).<sup>1</sup> Kontrol laju jantung lebih mudah dilakukan dan dikaitkan dengan rendahnya risiko efek samping terkait pengobatan dan rawat inap terkait AF.<sup>2</sup> Terapi control laju jantung jangka panjang dapat digunakan sebagai tambahan terhadap kontrol irama atau sebagai satu-satunya strategi pengobatan pada pasien-pasien yang tidak memerlukan pengembalian ke irama sinus, gagal dalam kontrol irama, dan memiliki risiko yang lebih besar daripada manfaat untuk kontrol irama.<sup>1</sup>

#### Kontrol Laju Jantung sebagai Pilihan Utama Terapi

Kontrol laju jantung dapat dilakukan sebagai pilihan utama terapi AF. Hal ini mungkin sesuai untuk pasien yang kemungkinan besar tidak mendapatkan manfaat dari konversi AF ke irama sinus. Sebagai contoh, pasien lanjut usia yang tidak banyak bergerak dengan gejala terkait AF yang minimal. Strategi ini mungkin dapat menjadi alternatif yang tepat jika kontrol irama mengalami kegagalan. Misalnya, pasien dengan AF persisten yang sudah berlangsung lama dan mengalami pembesaran atrium yang berat.<sup>3</sup>

#### Rentang Laju Ventrikel yang Optimal

Target laju ventrikel optimal pada pasien AF masih belum jelas. Dalam studi *Race Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation* (RACE) II yang melibatkan pasien dengan AF permanen, tidak ditemukan perbedaan antara

kelompok kontrol laju jantung yang ketat (target laju ventrikel <80 denyut per menit (dpm) saat istirahat dan <110 dpm selama olahraga sedang) dan tidak ketat (target laju ventrikel <110 bpm) untuk gabungan luaran kejadian klinis, kelas *New York Heart Association* (NYHA), atau durasi rawat inap.<sup>4,5</sup> Temuan tersebut sejalan dengan analisis *post-hoc* dari studi RACE dan *Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management* (AFFIRM).

Pada banyak pasien, kontrol laju jantung yang tidak ketat merupakan awal yang baik. Namun, ketika gejala fibrilasi atrium tetap dirasakan atau terjadi gagal jantung, diperlukan target kontrol laju jantung yang lebih ketat. Penting juga untuk mempertimbangkan dampak potensial dari aliran darah otak yang mengalami disregulasi, yang dapat meningkatkan risiko demensia pada pasien AF.<sup>6</sup>

### Pilihan Terapi Kontrol Laju Jantung

Pilihan pengendalian terapi control laju jantung secara farmakologis meliputi *beta-blocker* (BB), *calcium channel blocker* (CCB), digoxin, atau terapi kombinasi. Beberapa obat antiaritmia juga memiliki sifat kontrol laju jantung seperti amiodarone, dronedarone, dan sotalol. Tetapi, pada umumnya obat-obat tersebut digunakan untuk tujuan kontrol irama.<sup>2</sup> Pilihan obat kontrol laju jantung tergantung pada beratnya gejala, adanya penyakit penyerta, dan potensi efek samping serta interaksi. Pengendalian laju jantung secara non-farmakologis juga dapat dicapai dengan strategi "*pace-and-ablate*," yang terdiri dari implantasi alat pacu jantung permanen yang diikuti dengan ablasio nodus atrioventrikular.<sup>1</sup>

### *Beta-blockers*

BB menghambat aktivitas reseptor beta-1 sistem saraf simpatis di nodus atrioventrikular dan dengan demikian memperlambat laju ventrikel.<sup>2</sup> BB sering digunakan sebagai agen kontrol laju ventrikel karena onset kerjanya yang cepat. Efek yang ditimbulkan BB bergantung pada dosis dan profil keamanannya.<sup>7</sup> BB juga bermanfaat pada pasien dengan *heart failure with reduced ejection fraction* (HFrEF), yang sering terjadi bersamaan dengan AF. Namun, manfaat prognostik BB pada HFrEF tampaknya kurang jelas atau bahkan tidak ada pada pasien dengan AF.<sup>8,9</sup> Namun, BB mungkin lebih disukai

pada HFrEF dibandingkan obat lainnya, karena efek samping inotropik negatif dari obat-obatan seperti verapamil, dan potensi efek samping digoksin.<sup>10,11</sup>

### ***Calcium channel blockers***

Verapamil dan diltiazem adalah CCB non-dihidropiridin. Obat-obat tersebut bekerja dengan cara meningkatkan periode refrakter dari nodus atrioventrikular, sehingga memperlambat konduksi dan detak jantung.<sup>2</sup> Karena onset kerjanya yang cepat dan efeknya bergantung pada dosis,<sup>7</sup> verapamil dan diltiazem dapat digunakan baik dalam keadaan akut maupun jangka panjang. CCB memberikan pengendalian laju yang efektif, bahkan berpotensi lebih efektif dibandingkan BB.<sup>12</sup> Karena mekanismenya yang berbeda, obat ini mungkin merupakan pilihan yang berguna bagi mereka yang mengalami efek samping dari pemberian BB.<sup>13</sup> Verapamil dan diltiazem juga dapat menghasilkan kapasitas olahraga yang lebih baik dibandingkan BB. Oleh karena itu, CCB dapat menjadi pilihan yang lebih baik pada pasien yang aktif secara fisik.<sup>14</sup> Namun, verapamil dan diltiazem dikontraindikasikan pada HFrEF karena efek inotropik negatif.<sup>1</sup>

### **Digoksin**

Digoksin adalah glikosida jantung yang menghambat  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase dan meningkatkan tonus parasimpatis. Mungkin melalui peningkatan tonus parasimpatis, digoksin mengurangi kecepatan konduksi pada nodus atrioventrikular.<sup>2</sup> Digoxin mungkin tidak efektif ketika pasien memiliki dorongan simpatik yang tinggi. Pada pasien tertentu yang hemodinamiknya tidak stabil atau dengan gangguan *left ventricular ejection fraction* (LVEF) berat, digoksin intravena dapat digunakan. Digoxin diekskresikan melalui ginjal, memiliki rentang terapi yang sempit. Oleh karena itu, disarankan untuk menggunakan secara hati-hati dengan evaluasi berkala dan pemantauan kadar digoksi serum.

### **Terapi Kombinasi untuk Kendali Laju Jantung**

Kombinasi beberapa obat kontrol laju jantung yang hanya diindikasikan bila diperlukan untuk mencapai laju jantung target atau untuk mengendalikan gejala dengan lebih baik, meskipun penelitian yang menilai

setiap kemungkinan kombinasi masih kurang. Paling sering terapi kombinasi dengan digoksin digunakan baik dalam keadaan akut maupun jangka panjang.<sup>15</sup> Disarankan untuk melakukan *follow-up* regular untuk menghindari bradikardia. Menggabungkan BB dengan CCB hanya boleh dilakukan pada tata laksana lebih lanjut dengan pemantauan yang ketat mengingat tingginya risiko bradikardia berat atau hipotensi.<sup>3</sup>

### ***Pace and Ablate***

Implan alat pacu jantung permanen yang dikombinasikan dengan ablasi nodus atrioventrikular memberikan keuntungan dalam mengontrol dan mengatur detak jantung pada pasien AF. Meskipun hal ini mengurangi konsekuensi AF pada ventrikel. Selain itu, disinkronisasi ventrikel yang disebabkan oleh pemacuan ventrikel mungkin berdampak buruk pada volume sekuncup pada beberapa pasien.<sup>16</sup> Prosedurnya *pace and ablate* relatif sederhana dan memiliki tingkat komplikasi yang rendah serta risiko kematian jangka menengah yang rendah.<sup>17</sup> *Pace and ablate* memperbaiki gejala yang berhubungan dengan AF dan seringkali tidak memperburuk fungsi ventrikel kiri.<sup>3</sup> Sebaliknya, hal ini dapat meningkatkan LVEF pada pasien dengan kardiomiopati yang diinduksi oleh takikardia.<sup>18</sup> Sebelum melakukan *pace and ablate*, ada baiknya mempertimbangkan kontrol irama, terutama pada pasien dengan HFrEF. Ada kemungkinan bagi pasien yang irama sinusnya dapat dipulihkan dan dipertahankan akan mendapatkan hasil yang lebih baik dibandingkan pasien yang menjalani *pace and ablate*.<sup>3</sup>

### **Penutup**

AF dapat menimbulkan berbagai gejala klinis dan gangguan hemodinamik akibat hilangnya *atrial kick* serta kontraksi ventrikel yang cepat dan tidak teratur. Pada pasien yang memiliki multikomorbiditas dengan kemungkinan rendah untuk mempertahankan irama sinus jangka panjang, pendekatan kontrol laju jantung dapat memberikan keuntungan.

## Daftar Pustaka

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612
2. Van Gelder IC, Rienstra M, Crijns HJGM, Olshansky B. Rate control in atrial fibrillation. *The Lancet*. 2016;388(10046):818-828. doi:10.1016/S0140-6736(16)31258-2
3. Gupta D, Rienstra M, Van Gelder IC, Fauchier L. Atrial fibrillation: better symptom control with rate and rhythm management. *Lancet Reg Health - Eur*. 2024;37:100801. doi:10.1016/j.lanepe.2023.100801
4. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJGM, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1363-1373. doi:10.1056/NEJMoa1001337
5. Groenveld HF, Crijns HJGM, Van den Berg MP, et al. The effect of rate control on quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation II) study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(17):1795-1803. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.055
6. Papanastasiou CA, Theochari CA, Zareifopoulos N, et al. Atrial Fibrillation Is Associated with Cognitive Impairment, All-Cause Dementia, Vascular Dementia, and Alzheimer's Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gen Intern Med*. 2021;36(10):3122-3135. doi:10.1007/s11606-021-06954-8
7. Scheuermeyer FX, Grafstein E, Stenstrom R, et al. Safety and Efficiency of Calcium Channel Blockers Versus Beta-blockers for Rate Control in Patients With Atrial Fibrillation and No Acute Underlying Medical Illness. Smith SW, ed. *Acad Emerg Med*. 2013;20(3):222-230. doi:10.1111/acem.12091
8. Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al. Efficacy of  $\beta$  blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2014;384(9961):2235-2243. doi:10.1016/S0140-6736(14)61373-8

9. Rienstra M, Damman K, Mulder BA, Van Gelder IC, McMurray JJV, Van Veldhuisen DJ. Beta-Blockers and Outcome in Heart Failure and Atrial Fibrillation. *JACC Heart Fail.* 2013;1(1):21-28. doi:10.1016/j.jchf.2012.09.002
10. Washam JB, Stevens SR, Lokhnygina Y, et al. Digoxin use in patients with atrial fibrillation and adverse cardiovascular outcomes: a retrospective analysis of the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Lancet Lond Engl.* 2015;385(9985):2363-2370. doi:10.1016/S0140-6736(14)61836-5
11. Osman MH, Farrag E, Selim M, Osman MS, Hasanine A, Selim A. Cardiac glycosides use and the risk and mortality of cancer; systematic review and meta-analysis of observational studies. Quintas LEM, ed. *PLOS ONE.* 2017;12(6):e0178611. doi:10.1371/journal.pone.0178611
12. Ulimoen SR, Enger S, Carlson J, et al. Comparison of four single-drug regimens on ventricular rate and arrhythmia-related symptoms in patients with permanent atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2013;111(2):225-230. doi:10.1016/j.amjcard.2012.09.020
13. Koldenhof T, Wijtvliet PEPJ, Pluymaekers NAHA, et al. Rate control drugs differ in the prevention of progression of atrial fibrillation. *EP Eur.* 2022;24(3):384-389. doi:10.1093/europace/euab191
14. Ulimoen SR, Enger S, Pripp AH, et al. Calcium channel blockers improve exercise capacity and reduce N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide levels compared with beta-blockers in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2014;35(8):517-524. doi:10.1093/eurheartj/eht429
15. Darby AE, Dimarco JP. Management of atrial fibrillation in patients with structural heart disease. *Circulation.* 2012;125(7):945-957. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019935
16. Schmidt M, Brömsen J, Herholz C, et al. Evidence of left ventricular dyssynchrony resulting from right ventricular pacing in patients with severely depressed left ventricular ejection fraction. *EP Eur.* 2007;9(1):34-40. doi:10.1093/europace/eul131

## CHAPTER 16

### Revolutionary Clinical Trials in Arrhythmia and LLA Management: Results and Impact on Practice

Dicky Armein Hanafy

Departement of Cardiology and Vascular Medicine

Faculty of Medicine, Universitas Indonesia

National Cardiac Center Harapan Kita, Jakarta

Haïssaguerre et al pertama kali menunjukkan bahwa vena pulmonal (PV) memainkan peran penting sebagai faktor dalam inisiasi dan pemeliharaan fibrilasi atrium (AF).<sup>1</sup> Namun, kini diketahui bahwa peran PV lebih menonjol pada AF paroksismal dibandingkan pada AF permanen atau *long standing persistent atrial fibrillation* (LSPAF).<sup>2</sup> Beberapa penelitian yang telah dipublikasikan hingga saat ini melaporkan hasil ablas kateter pada AF nonparoksismal dengan menggunakan teknik, strategi ablas, dan end point yang berbeda. Hasilnya, terdapat variasi yang sangat besar dalam tingkat keberhasilan pada pemeriksaan follow up jangka pendek dan jangka panjang di antara teknik-teknik tersebut, yang menunjukkan bahwa pendekatan ablas yang optimal untuk AF persisten dan LSPAF masih belum sepenuhnya jelas.<sup>3</sup> Hingga saat ini, belum ada strategi ablas yang dapat diterima secara luas untuk AF nonparoksismal selain isolasi PV (PVI).<sup>4</sup> Hasil dari studi acak terkontrol multisenter STAR AF II (*Substrate and Trigger Ablation for Reduction of Atrial Fibrillation Trial Part II*) setelah 18 bulan follow up mengungkapkan bahwa bebas dari AF didapatkan pada 59% pada kelompok PVI, 48% pada kelompok PVI ditambah kelompok ablas elektroda atrium terfragmentasi kompleks (CFAE), dan 44% pada kelompok PVI ditambah garis (garis atap dan isthmus mitral posterolateral), tanpa perbedaan statistik di antara kelompok-kelompok tersebut ( $P = 0,15$ ).<sup>5</sup> LAA menjadi pertimbangan khusus ketika pasien dengan AF yang dipetakan dan diablas. Peran aritmogenik LAA tidak diketahui hingga tahun 2010, ketika prevalensi pemicu yang ditemukan dalam LAA dan strategi optimal untuk menghilangkan fokus ini untuk meningkatkan tingkat keberhasilan prosedural dilaporkan. Pada studi ini, 987 pasien menjalani ablas kateter ulang untuk AF. Studi ini



mengungkapkan bahwa 27% pasien ditemukan adanya pemicu dari dalam LAA tetapi diantaranya juga terdapat 8,7% pasien, dimana LAA adalah satu-satunya sumber AF. Lebih penting lagi, isolasi lengkap LAA menunjukkan penurunan rekurensi aritmia hanya 15% pada masa follow up 12 bulan dibandingkan dengan 68% dan 74% ketika ablasi fokal pemicu LAA atau tidak dilakukan ablasi.<sup>6</sup> Hocini et al juga melaporkan pada tahun 2011 bahwa LAA merupakan sumber penting pemicu ektopik terlokalisasi dan takikardia atrium rekuren pada pasien dengan AF persisten pasca ablasi.<sup>7</sup> Sebuah penelitian body surface mapping yang menggunakan rompi elektroda sebanyak 252 buah, dilakukan untuk melokalisasi driver (reentrant atau fokal) menggunakan algoritma pemetaan fase.<sup>2</sup> Secara keseluruhan, 4550 driver reentrant dan 1017 driver fokal dipetakan. Daerah driver yang paling menonjol adalah daerah PV; driver reentrant diamati secara khusus di antra PV kiri pada 85% pasien, terutama di antrum posterior PV inferior kiri, dan LAA pada 55%. Driver fokal yg paling sering didapatkan pada PV kiri (51%) dan LAA (50%).<sup>2</sup>

### **Left Atrial Appendage Electrical Isolation (LAAEI)**

Hasil uji coba yang menilai efek isolasi listrik LAA secara empiris (LAAEI) terhadap hasil prosedur jangka panjang pada pasien dengan LSPAF yang menjalani ablasi kateter adalah studi BELIEF [Left Atrial Appendage Isolation in Patients With Longstanding Persistent Atrial Fibrillation Undergoing Catheter Ablation] dipublikasi pada tahun 2016.<sup>7</sup> RCT ini membandingkan hasil ablasi pada pasien LSPAF yang menjalani LAAEI plus pendekatan standar versus pendekatan standar saja. Pada *follow up* 12 bulan, LAAEI didapatkan penurunan yang signifikan pada semua kekambuhan aritmia setelah prosedur tunggal (56% versus 28%;  $P=0.001$ ). Selama prosedur berulang, keberhasilan kumulatif pada masa tindak lanjut 24 bulan dilaporkan pada 76% pasien yang menjalani LAAEI dan 56% pasien pada kelompok kontrol ( $P=0,003$ ). Studi acak terkontrol ini menunjukkan bahwa setelah prosedur pertama dan prosedur ulang pada pasien dengan LSPAF, LAAEI empiris meningkatkan kebebasan jangka panjang dari semua aritmia atrium tanpa meningkatkan komplikasi.<sup>8</sup>

Hasil dari BELIEF RCT yang menunjukkan peran penting LAA dikuatkan dalam sebuah penelitian yang dirancang dengan elegan dan baik oleh Yorgun

et al.. Dalam studi tersebut, para penulis berusaha mengevaluasi keamanan dan kemanjuran isolasi LAA cryoballoon empiris sebagai tambahan untuk PVI dibandingkan dengan strategi PVI saja. Pada follow up 12 bulan, 86% pasien pada kelompok PVI+LAAEI dan 67% pasien pada kelompok PVI saja bebas dari semua aritmia atrium ( $P < 0,001$ ).<sup>9</sup>

Lakkireddy et al melakukan studi observasi prospektif untuk memperkirakan manfaat dari prosedur LARIAT yang dilakukan secara bersamaan ketika ditambahkan ke ablasinya konvensional untuk AF persisten. Hasil utama kebebasan dari AF pada 1 tahun tanpa terapi antiaritmia setelah 1 prosedur ablasinya lebih tinggi pada kelompok LARIAT (65% berbanding 39%;  $P = 0,002$ ).<sup>10</sup> Kelanjutannya dilakukan studi aMAZE yang hasilnya negatif dengan menunjukkan bahwa ligasi LAA menggunakan LARIAT ditambah isolasi vena pulmonalis tidak lebih unggul dibandingkan isolasi vena pulmonal saja dalam mencegah fibrilasi atrium berulang.<sup>11</sup>

Sebanyak 7 penelitian terkontrol telah dipublikasikan hingga saat ini untuk menilai peran LAAEI pada pasien dengan AF.<sup>6, 8-10, 12-14</sup> Sebuah meta-analisis dengan total 930 pasien (usia rata-rata,  $63 \pm 5$  tahun; 69% laki-laki),<sup>15</sup> melibatkan semua penelitian dengan pasien dengan AF persisten, LSPAF, atau kombinasi dari kedua jenis AF tersebut. Semua studi ini memiliki masa *follow up* rata-rata 12 bulan, dan semuanya memiliki *end point* utama rekurensi semua aritmia atrium. Waktu prosedur dan ablasinya pada kelompok LAAEI secara statistik lebih lama dibandingkan kelompok kontrol (222 menit berbanding 189 menit,  $P = 0,01$ ; dan 73 menit berbanding 61,2 menit,  $P = 0,03$ ).<sup>15</sup> Demikian pula, waktu fluoroskopi sedikit lebih lama tetapi tidak signifikan secara statistik lebih lama pada kelompok LAAEI (46,8 menit berbanding 41,8 menit;  $P = 0,326$ ).<sup>70</sup> LAA terisolasi secara akut pada  $93,4 \pm 7,2\%$  kasus. Kebebasan keseluruhan dari rekurensi aritmia pada durasi *follow up* 12 bulan pada pasien dengan AF nonparoksismal yang menjalani LAAEI (berdasarkan pemicu ditambah secara empiris) adalah 75,5% berbanding 43,9% pada pasien yang hanya menjalani ablasinya standar.<sup>(70)</sup> Manfaat yang signifikan dari LAAEI telah teramati, dengan penurunan relatif sebesar 56% dan penurunan absolut sebesar 31,6% pada luaran primer dibandingkan dengan kelompok kontrol (risk reduction [RR] 0,44; 95% CI, 0,31-0,64;  $P < 0,0001$ ).<sup>15</sup> Kebebasan keseluruhan dari semua aritmia pada masa

tindak lanjut 12 bulan pada pasien dengan AF persisten atau LSPAF yang menjalani LAEI empiris adalah 71,3% berbanding 46,2% pada pasien yang hanya menjalani ablasi standar. Manfaat yang signifikan dari LAEI didapatkan pengurangan relatif 44% dan pengurangan absolut 26% pada end point primer dibandingkan dengan kelompok kontrol (RR, 0,56; 95% CI, 0,46-0,67;  $P < 0,00001$ ).<sup>15</sup> Manfaat LAEI yang serupa didapatkan dengan ketiga metode yang dianalisa dalam meta-analisis tersebut yaitu : ablasi cryoballon (RR, 0,42), RFA (RR, 0,42), dan LARIAT (RR, 0,44);  $P = 0,54$ ).<sup>15</sup> Sebagian besar penelitian melakukan LAEI pada tingkat ostium, dengan hanya 2 penelitian yang melakukan kompartementalisasi LAA ini dengan membuat garis atap, garis isthmus mitral posterolateral, dan garis anterior (garis yang menghubungkan garis atap ke anulus mitral). Isolasi LAA ostial memiliki RR 0,43, dan isolasi LAA linier memiliki RR 0,53 ( $P = 0,55$ ).<sup>15</sup>

## Kesimpulan

Dari perspektif aritmia, berbagai studi telah menunjukkan peran penting LAEI pada pasien dengan AF persisten dan LSPAF. Tidak adanya strategi ablasi yang optimal untuk pasien dengan AF persisten dan LSPAF, LAEI empiris mungkin diperlukan (selain PVI) untuk meningkatkan kualitas klinis pada populasi pasien ini. Demikian pula, meskipun fakta bahwa LAEI sebelumnya dianggap memiliki risiko lebih tinggi terhadap perforasi miokard dan TE, banyak bukti menunjukkan bahwa prosedur ini dapat dilakukan dengan aman tanpa meningkatkan komplikasi akut.

## Daftar Pustaka

1. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med.* 1998;339:659–666. doi: 10.1056/NEJM199809033391003
2. 61. Lim HS, Hocini M, Dubois R, Denis A, Derval N, Zellerhoff S, Yamashita S, Berte B, Mahida S, Komatsu Y, Daly M, Jesel L, Pomier C, Meillet V, Amraoui S, Shah AJ, Cochet H, Sacher F, Jaïs P, Haïssaguerre M. Complexity and distribution of drivers in relation to duration of persistent atrial

- fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:1257–1269. doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.014
3. 62. Brooks AG, Stiles MK, Laborderie J, Lau DH, Kuklik P, Shipp NJ, Hsu LF, Sanders P. Outcomes of long-standing persistent atrial fibrillation ablation: a systematic review. *Heart Rhythm.* 2010;7:835–846. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.01.017
  4. 63. Clarnette JA, Brooks AG, Mahajan R, Elliott AD, Twomey DJ, Pathak RK, Kumar S, Munawar DA, Young GD, Kalman JM, Lau DH, Sanders P. Outcomes of persistent and long-standing persistent atrial fibrillation ablation: a systematic review and meta-analysis [published online ahead of print December 15, 2017]. *Europace.* doi: 10.1093/europace/eux297.
  5. 64. Verma A, Jiang CY, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, Macle L, Morillo CA, Haverkamp W, Weerasooriya R, Albenque JP, Nardi S, Menardi E, Novak P, Sanders P; STAR AF II Investigators. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2015;372:1812–1822. doi: 10.1056/NEJMoa1408288
  6. 6. Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, Sanchez J, Mohanty S, Horton R, Gallinghouse GJ, Bailey SM, Zagrodzky JD, Santangeli P, Hao S, Hongo R, Beheiry S, Themistoclakis S, Bonso A, Rossillo A, Corrado A, Raviele A, Al-Ahmad A, Wang P, Cummings JE, Schweikert RA, Pelargonio G, Dello Russo A, Casella M, Santarelli P, Lewis WR, Natale A. Left atrial appendage: an underrecognized trigger site of atrial fibrillation. *Circulation.* 2010;122:109–118. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.928903
  7. 65. Hocini M, Shah AJ, Nault I, Sanders P, Wright M, Narayan SM, Takahashi Y, Jaïs P, Matsuo S, Knecht S, Sacher F, Lim KT, Clémenty J, Haïssaguerre M. Localized reentry within the left atrial appendage: arrhythmogenic role in patients undergoing ablation of persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2011;8:1853–1861. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.07.01360
  8. 5. Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, Mohanty S, Sanchez JE, Trivedi C, Güneş M, Gökoğlan Y, Gianni C, Horton RP, Themistoclakis S, Gallinghouse GJ, Bailey S, Zagrodzky JD, Hongo RH, Beheiry S, Santangeli P, Casella M, Dello Russo A, Al-Ahmad A, Hranitzky P, Lakkireddy D, Tondo C, Natale A. Left atrial appendage isolation in patients with longstanding

- persistent AF undergoing catheter ablation: BELIEF Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:1929–1940. doi: 10.1016/j.jacc.2016.07.770
9. 66. Yorgun H, Canpolat U, Kocyigit D, Çöteli C, Evranos B, Aytemir K. Left atrial appendage isolation in addition to pulmonary vein isolation in persistent atrial fibrillation: one-year clinical outcome after cryoballoon-based ablation. *Europace.* 2017;19:758–768. doi: 10.1093/europace/eux005
  10. 67. Lakkireddy D, Sridhar Mahankali A, Kanmanthareddy A, Lee R, Badhwar N, Bartus K, Atkins D, Bommana S, Cheng J, Rasekh A, Di Biase L, Natale A, Nath J, Ferrell R, Earnest M, Reddy YM. Left Atrial Appendage Ligation and Ablation for Persistent Atrial Fibrillation: the LAALA-AF Registry. *JACC*
  11. 111 Lakkireddy DR et al. Pulmonary vein isolation with or without left atrial appendage ligation in atrial fibrillation: The aMAZE randomized clinical trial. *JAMA* 2024 Apr 2; 331:1099. (<https://doi.org/10.1001/jama.2024.3026>)
  12. 17. Panikker S, Jarman JW, Virmani R, Kutys R, Haldar S, Lim E, Butcher C, Khan H, Mantziari L, Nicol E, Foran JP, Markides V, Wong T. Left atrial appendage electrical isolation and concomitant device occlusion to treat persistent atrial fibrillation: a first-in-human safety, feasibility, and efficacy study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016;9:e003710. doi: 10.1161/CIRCEP.115.003710 *Clin Electrophysiol.* 2015;1:153–160. doi: 10.1016/j.jacep.2015.04.006
  13. 68. Park HC, Lee D, Shim J, Choi JI, Kim YH. The clinical efficacy of left atrial appendage isolation caused by extensive left atrial anterior wall ablation in patients with atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2016;46:287–297. doi: 10.1007/s10840-016-0116-7
  14. 69. Bordignon S, Perrotta L, Dugo D, Bologna F, Nagase T, Fuernkranz A, Chun KRJ, Schmidt B. Electrical isolation of the left atrial appendage by Maze-like catheter substrate modification: a reproducible strategy for pulmonary vein isolation non-responders? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017;28:1006–1014. doi: 10.1111/jce.13276
  15. 70. Romero J, Michaud GF, Avendano R, Briceno DF, Kumar S, Carlos Diaz J, Mohanty S, Trivedi C, Gianni C, Della Rocca D, Proietti R, Perrotta L,

Bordignon S, Chun JKR, Schmidt B, Garcia M, Natale A, Di Biase L. Benefit of left atrial appendage electrical isolation for persistent and long-standing persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis [published online ahead of print January 12, 2018]. *Europace*. doi: 10.1093/europace/eux372.

## CHAPTER 17

### Rhythm control Therapy: Medical Therapy vs Catheter Ablation

*Beny Hartono*

*Bina Waluya Cardiac Center Hospital, Jakarta*

Pemeliharaan irama sinus berhubungan dengan penurunan angka kematian dan kejadian vaskular. Terapi strategi kontrol irama pada fibrilasi atrium/*atrial fibrillation* (AF) bisa dilakukan dengan beberapa kombinasi pendekatan, meliputi kardioversi, medikamentosa antiaritmia, dan kateter ablasi. Strategi kontrol irama diindikasikan pada fibrilasi atrium non permanen, terutama bertujuan untuk mengurangi gejala terkait AF dan meningkatkan kualitas hidup pasien. Berdasarkan studi-studi yang dilakukan untuk membandingkan kontrol irama atau laju jantung, seperti RACE dan PIAF, menyimpulkan bahwa kualitas hidup mengalami perbaikan dengan kedua strategi, dengan hanya sedikit perbedaan diantara keduanya. Tetapi studi CABANA dan RECORD-AF, juga ESC-EHRA EORP-AF, melaporkan bahwa terdapat potensi manfaat terhadap kualitas hidup dengan strategi kontrol irama dibandingkan dengan kontrol laju jantung. Pada strategi kontrol irama, terdapat data yang konsisten (Studi CABANA, CAPTAF, ThermoCool AF) bahwa ablasi AF meningkatkan kualitas hidup melebihi dari terapi medikamentosa antiaritmia, mungkin karena *chronotropic incompetence* dan mengakibatkan gangguan toleransi aktivitas karena terapi antiaritmia.

Penggunaan obat-obatan antiaritmia sendiri berdasarkan *banyak randomized controlled trial* (RCT), dapat mempertahankan pasien dalam irama sinus bervariasi sebesar 36-83% (dibandingkan 10-61% dengan kontrol laju jantung). Keefektifan terapi medikamentosa antiaritmia sendiri agak bias oleh pemulihan irama sinus secara spontan dalam waktu 48 jam rawat inap pada 76-83% pasien dengan AF onset baru (10-18% dalam 3 jam pertama, 55-66% dalam 24 jam, dan 69% dalam 48 jam pertama). Penggunaan medikamentosa antiaritmia jangka panjang saat ini berkurang, karena berkaitan dengan angka kematian yang berlebih pada pasien dengan infark miokard sebelumnya, gangguan fungsi ventrikel kiri, dan adanya ektopi ventrikel. Hal ini disebabkan

efek proaritmia atau inotropik negatif pada studi CAST, CAST II, SWORD, dan ALIVE.

Pada *subset* tertentu pasien dengan usia muda tanpa komorbid signifikan, AF paroksismal atau tahap awal AF persisten, gagal jantung tahap awal, tidak adanya luka/fibrosis signifikan di ventrikel atau atrium, kardiomiopati yang dicurigai disebabkan oleh AF, kateter ablasi kemungkinan mempunyai manfaat yang lebih besar. Studi-studi yang membandingkan ablasi seperti studi RAAFT dan RAAFT-2 melaporkan angka rekurensi AF terjadi lebih sedikit secara signifikan pada grup ablasi dibandingkan dengan terapi medikamentosa antiaritmia (13% vs 63% dan 55% vs 72%). Studi lain MANTRA-PAF, yang mengikutsertakan pasien dengan AF paroksismal yang simtomatik yang tidak mendapatkan terapi medikamentosa sebelumnya, melaporkan bahwa pasien grup ablasi secara signifikan lebih banyak bebas dari semua AF (85% vs 71%,  $P = 0,004$ ) dan bebas dari AF simtomatik (93% vs 84%,  $P = 0,01$ ) pada 24 bulan. Menurut studi CABANA, kateter ablasi tidak menurunkan *primary end point* (kematian, stroke berat, pendarahan serius, atau henti jantung) dibandingkan terapi medikamentosa secara signifikan, tetapi proporsi pasien dengan AF persisten menurun dari 57% pada kedua grup menjadi 16% (grup ablasi) dan 26% (grup medikamentosa). Selain itu ablasi AF berkaitan dengan angka rekurensi AF yang lebih rendah dibandingkan terapi medikamentosa (37% vs 58%, pada pemantauan 1 tahun dan 50% vs 69%, pada pemantauan 3 tahun). Namun, 17,1% dari pasien memerlukan prosedur ablasi berulang setelah pemantauan lanjut pasca periode kosong, menunjukkan bahwa ablasi tidak boleh dilihat sebagai terapi kuratif yang hanya dilakukan sekali saja. Pada subset pasien dengan adanya gagal jantung, penelitian *multicenter* AATAC dan CASTLE-AF menunjukkan superioritas kateter ablasi terhadap terapi medikamentosa. Pada studi AATAC, pada pengamatan 2 tahun, tindakan ablasi kateter berkaitan dengan peningkatan angka bebas dari AF, berkurangnya kunjungan ke rumah sakit akibat penyakit kardiovaskular yang tidak direncanakan dan mortalitas, peningkatan substansial fraksi ejeksi ventrikel kiri, jarak tempuh tes jalan 6 menit, dan kualitas hidup. Sedangkan pada studi CASTLE-AF, pasien dengan AF dan gagal jantung tahap akhir, kombinasi kateter ablasi dan terapi medikamentosa optimal dibandingkan hanya terapi medikamentosa,



berkaitan dengan kemungkinan yang lebih rendah kematian akibat semua penyebab, implantasi *left ventricular assist device*, atau transplantasi jantung. Data dari studi-studi terkini mendukung kontrol irama sebagai strategi penting yang potensial untuk AF tahap awal, yang dapat meminimalisir AF *burden*. Strategi intervensi awal juga penting pada semua pasien sebelum menjadi *long-standing* AF. Hal ini efektif untuk mengurangi kardiomiopati atrial yang ireversibel, gejala yang menetap, dan risiko stroke.

### Daftar Pustaka

1. Camm AJ, Naccarelli GV, Mittal S, Crijns HJGM, Hohnloser SH, Ma CS, et al. *The Increasing Role of Rhythm Control in Patients with Atrial Fibrillation*. JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol 2022; 79:1932-1948. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.03.337>
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Lundqvist CB, et al. 2020 *ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)*. European Heart Journal (2020) 00,1-125. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612
3. Joglar JA, Chung MK, Armbuster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, et al. *2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines*. Circulation. 2023;148:e00–e00. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001193

## CHAPTER 18

### Should We Screen Obstructive Sleep Apnoea in AF Patients

*Dian Andina Munawar*

*Departement of Cardiology and Vascular Medicine*

*Faculty of Medicine, Universitas Indonesia*

*Lyell McEwin Hospital, Adelaide, South Australia*

*Binawaluya Cardiac Center Hospital, Jakarta*

Atrial fibrillation (AF) is indeed a major concern in clinical cardiology due to its prevalence and associated risks. The growing global burden of AF, which was 33.5 million cases in 2010 and is projected to increase substantially, by approximately 5 million people per year, with annual cases likely to double by 2030.<sup>1</sup> The risk of morbidity and mortality increases by fivefold for patients with AF, highlights the need for effective management strategies.

Obstructive sleep apnea (OSA) is a significant risk factor for AF that is clearly linked to obesity. Obese individuals are more prone to repeat closure of upper airway. OSA is often under diagnosed. Typical symptoms of OSA include snoring, fatigue, disrupted sleep and excessive daytime sleepiness. The ongoing nightly episodes of airway obstruction cause significant fluctuations in intrathoracic pressure, intermittent hypoxia, repeated awakenings from sleep, and neurohumoral activation. These factors collectively contribute to adverse cardiovascular events. Obstructive respiratory events increase the frequency of spontaneous premature atrial contractions, which are strong triggers for AF episodes. Additionally, airway obstruction leads to left atrial enlargement, slows atrial conduction, and shortens the atrial effective refractory period, all of which enhance the atrium's susceptibility to AF.<sup>2</sup> OSA has also been shown to increase systemic inflammation, which may further predispose to the initiation of AF. In addition, it is shown that OSA induces a chronic increase in parasympathetic nervous modulation and relative reduction in sympathetic modulation in PAF patients with OSA during steady-state non-REM sleep.<sup>3</sup> The intermittent hypoxia and increased sympathetic activity associated with OSA can promote atrial remodeling and contribute to the development of AF.

The relationship between OSA and AF is well established. Individuals with OSA are two to four times more likely to develop AF.<sup>4</sup> The estimated prevalence of nocturnal AF in OSA patients ranges from 3% to 5%, which is higher than in the general population. OSA is recognized as an independent risk factor for AF (hazard ratio 2.18; 95% confidence interval [1.34–3.54]). The relationship between the severity of OSA and the risk of developing AF is still uncertain. However, recent guidelines from the European Society of Cardiology (ESC) recommend opportunistic screening for AF in patients with OSA (class of recommendation: IIa; level of evidence: C).<sup>5</sup>

Patients with suspected OSA can be screened with numerous screening questionnaires that have been developed, to determine who should be referred for polysomnography (PSG), or known as a sleep study. Few questionnaires commonly used include the Epworth Sleepiness Scale (ESS), the Berlin questionnaire and the STOP-BANG questionnaire.<sup>6-8</sup> Unfortunately, the sensitivity and specificity of these questionnaires in AF patients are not yet enough to predict the accuracy of OSA. Therefore ideally, all patients should undergo PSG to confirm the diagnosis.

#### References:

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. Feb 25 2014;129(8):837-47. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119
2. Zhang L, Hou Y, Po SS. Obstructive Sleep Apnoea and Atrial Fibrillation. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. May 2015;4(1):14-8. doi:10.15420/aer.2015.4.1.14
3. Mohammadi AM, Dissanayake HU, Sutherland K, Ucak S, De Chazal P, Cistulli PA. Does obstructive sleep apnoea modulate cardiac autonomic function in paroxysmal atrial fibrillation? *J Interv Card Electrophysiol*. Jun 2023;66(4):873-883. doi:10.1007/s10840-022-01202-3
4. Tung P, Anter E. Atrial Fibrillation And Sleep Apnea: Considerations For A Dual Epidemic. *J Atr Fibrillation*. Apr-May 2016;8(6):1283. doi:10.4022/jafib.1283
5. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. Corrigendum to: 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation

developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* Oct 21 2021;42(40):4194. doi:10.1093/eurheartj/ehab648

6. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* Dec 1991;14(6):540-5. doi:10.1093/sleep/14.6.540
7. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* Oct 5 1999;131(7):485-91. doi:10.7326/0003-4819-131-7-199910050-00002
8. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, et al. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology.* May 2008;108(5):812-21. doi:10.1097/ALN.0b013e31816d83e4

## CHAPTER 19

### The Benefit of Ablation Across the AF Spectrum: From Early Intervention to Late Stage Heart Failure

*Pipin Ardhianto*

*Department of Cardiology And Vascular Medicine*

*Faculty of Medicine, Diponegoro University*

*Dr. Kariadi General Hospital, Semarang*

#### *Abstrak*

Fibrilasi atrium (FA) merupakan aritmia terbanyak pada praktek klinik sehari hari. Begitupun gagal jantung (GJ) adalah masalah global dunia yang semakin sering dijumpai. Kombinasi antara FA dan gagal jantung meningkatkan risiko mortalitas. Saat ini terdapat beberapa pendekatan terapi pada FA dengan GJ. Strategi kontrol laju bertujuan mengendalikan laju jantung ventrikel menjadi normal. Strategi kontrol irama berupaya mempertahankan kondisi irama sinus selama mungkin. Kedua strategi ini telah dilakukan penelitian sejak 2 dekade terakhir, baik dengan pendekatan obat oabtan atau intervensi. Perkembangan pengetahuan dan jenis obat antikoagulan saat ini membuktikan penurunan mortalitas dan stroke. Strategi kontrol irama mulai kembali menjadi perhatian setelah perkembangan canggih dalam teknik ablasi dan obat antikoagulan. Panduan pengelolaan FA dari amerika dan eropa secara rinci menyebutkan adanya perbedaan kelas rekomendasi ablasi FA pada kondisi penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri (FEVK), karena kurangnya bukti yang dipublikasikan mengenai manfaat ablasi FA pada GJ saat kedua panduan ini dipublikasikan. Penelitian EAST -AFNET 4 menjadi temuan terkini mengenai manfaat ablasi sejak dini pada pasien yang baru terdiagnosis FA dalam menurunkan mortalitas, kekambuhan FA, rehospitalisasi akibat perbutukan GJ dan meningkatkan kualitas hidup.

*Kata kunci:* ablasi, fibrilasi atirum, gagal jantung,

## Pendahuluan

Fibrilasi atrium (FA) adalah aritmia jantung paling sering, ditambah dengan angka yang meningkat pesat di seluruh dunia karena penuaan populasi yang progresif. Hal ini diprediksi oleh beberapa faktor risiko seperti gagal jantung (HF), penyakit jantung iskemik, tekanan darah tinggi, penyakit jantung katup, *sleep apnea*, dan diabetes. Selain itu FA juga berkaitan dengan kejadian gagal jantung dengan berbagai spektrum (gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri (FEVK), gagal jantung dengan penurunan sedang FEVK dan gagal jantung dengan FEVK normal).<sup>1</sup> FA dan gagal jantung bersatu terkait erat satu sama lain, karena masing-masing dapat menjadi penyebab dari yang lain ("Fibrilasi atrium memicu gagal jantung dan sebaliknya"). Ketika kedua kondisi (FA dan GJ) terjadi pada pasien yang sama, prognosis lebih buruk daripada dengan salah satu kondisi saja. The Framingham Heart Study pada tahun 2003 menunjukkan peningkatan kematian pada pasien dengan gagal jantung kongestif (GJK) yang memiliki FA (laki: HR 1.6; wanita: HR 2.7) serta pada individu dengan FA yang selanjutnya memiliki GJK ( laki: HR 2,7; perempuan: HR 3.1).<sup>2</sup> Sebuah publikasi oleh Piccini et al. pada tahun 2014 menunjukkan bahwa usia  $\geq 65$  tahun, kematian adalah hasil utama yang paling sering selama lima tahun pertama setelah diagnosis FA dan gagal jantung adalah kejadian yang paling umum di antara peristiwa kardiovaskular non-fatal pada populasi pasien dengan FA.<sup>3</sup>

Kardiomiopati yang diinduksi aritmia (KIA) adalah entitas khusus dari gagal jantung yang disebabkan oleh FA, yang dicurigai pada pasien dengan/tanpa keluhan yang memiliki kecenderungan laju jantung yang tinggi. Beberapa parameter yang mendukung KIA diantaranya; dilatasi progresif diameter *end-diastolic* ventricular kiri, keterlibatan awal ventrikel kanan, penurunan tegangan dinding apikal jantung, dan delta NT-proBNP besar setelah kembali ke sinus.<sup>3</sup>

## Bukti ilmiah tentang kontrol laju vs kontrol irama

Pengelolaan pasien GJ dengan FA sering menjadi tantangan klinik sehari-hari. Strategi kontrol laju jantung pada pasien dengan penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri (FEVK), beta-blocker dan/atau digoksin dapat dipilih dengan target detak jantung <100-110 detak per menit. Meskipun jumlah

pasien dengan gagal jantung cukup kecil, penelitian RACE-II pada tahun 2013 tidak dapat membuktikan manfaat dari kontrol detak jantung yang ketat (<80/min vs <110/min saat istirahat). Perlu dicatat bahwa rata-rata detak jantung istirahat pada akhir fase penyesuaian dosis dalam RACE-II adalah  $93 \pm 9$  detak per menit dalam kelompok kontrol ringan, dibandingkan dengan  $76 \pm 12$  detak di kelompok kontrol ketat ( $p < 0,001$ ). Setelah 1 dan 2 tahun dan pada akhir periode follow-up, detak jantung beristirahat dalam kelompok kontrol yang tenang adalah  $86 \pm 15$ ,  $84 \pm 14$ , dan  $85 \pm 14$  detak per menit.<sup>5</sup>

Strategi kontrol irama di dalam penelitian AFFIRM tahun 2002 tidak menunjukkan manfaat penurunan mortalitas dibanding kelompok kontrol laju jantung. Analisis terhadap temuan ini adalah adanya kesulitan dalam mempertahankan irama sinus menggunakan obat antiaritmik (OAA) serta efek samping OAA sehingga mempengaruhi kepatuhan terhadap protokol penelitian. Selain itu, pilihan OAA juga terbatas pada pasien dengan penurunan FEVK. Amiodarone adalah OAA pilihan pada kondisi ini, dengan efikasi terbesar dalam mengurangi rekurensi FA, tetapi berbagai efek samping jangka pendek dan panjang membatasi kegunaan amiodaron, sehingga menjadi obat dengan kepatuhan medis paling rendah.<sup>6</sup> Hasil serupa dilaporkan dalam penelitian AF-CHF, penelitian multisentris yang membandingkan antara kontrol irama dan kontrol laju ventrikel pada pasien dengan gejala GJ, FEVK <35%, dan riwayat FA. Total 1376 pasien terdaftar dan diikuti selama rata-rata 37 bulan. Para penulis menyimpulkan bahwa pada pasien dengan GJK dan FA, strategi rutin kontrol irama, yang terdiri dari kardioversi elektrik dan amiodarone (82% dari pasien pada 12 bulan), tidak mengurangi tingkat kematian akibat penyebab kardiovaskular, meskipun 75 hingga 80% pasien dalam kelompok kontrol irama berada dalam ritme sinus selama periode pengamatan.<sup>7</sup>

### **Bukti ilmiah tentang ablasi fibrilasi atrium pada pasien gagal jantung**

Selain terapi medis non-invasif, ablasi kateter fibrilasi atrial telah ditetapkan sebagai pilihan terapi standar untuk pasien FA dengan gejala. Berikut beberapa studi dan meta-analisis yang pernah dipublikasikan terkait FA dan GJ: studi PABA-CHF adalah uji klinis multicenter prospektif yang mencakup pasien dengan FA dengan gejala yang tetap resisten meskipun

dengan obat, FEVK < 40%, dan *New York Heart Association* (NYHA) kelas II dan III gagal jantung. Pasien secara acak dirandomisasi menjadi kelompok isolasi vena paru (IVP, n = 41 pasien) atau konsep “pacu dan ablasi” dengan pemacuan biventrikular (n = 40 pasien) dikombinasi dengan ablasi nodus atrioventrikuler (AVN). *Primary endpoint* (FEVK, jarak tes jalan 6 menit, kuesioner *Minnesota Living with Heart Failure*, MLWHF) menunjukkan bahwa kelompok IVP ( $p < 0,001$ ) lebih superior dibanding kelompok “pacu dan ablasi” dalam periode observasi 6 bulan. Oleh karena itu, para penulis menyimpulkan bahwa IVP lebih unggul daripada “pacu dan ablasi” pada pasien dengan gagal jantung dan AF simtomatik yang refrakter meskipun dengan obat.<sup>8</sup> Penelitian CAMTAF tahun 2014 membandingkan efek dari strategi ablasi dengan strategi kontrol laju jantung dengan menggunakan obat pada pasien dengan FA persisten dan GJ (*baseline* FEVK  $32 \pm 8\%$  dalam kelompok ablasi dan  $34 \pm 12\%$  di kelompok kontrol laju). Dalam 50 pasien GJ tersebut, ablasi kateter lebih efektif dalam memulihkan ritme sinus dan meningkatkan fungsi LV ( $p = 0,015$ ), kapasitas fungsional, dan gejala gagal jantung (MLWHF,  $p = 0,001$ ) dibandingkan dengan kontrol laju dengan obat.<sup>9</sup>

Penelitian AATAC, tahun 2016, meneliti apakah ablasi kateter lebih baik daripada amiodarone pada FA persisten dengan GJ. LVEF  $\leq 40\%$  di kedua kelompok, semua pasien harus memiliki FA persisten, NYHA kelas II atau III, dan defibrilator kardiak implan (DKI, kamar ganda atau biventrikular). Selama pemantauan 2 tahun, tingkat kematian pada kelompok kateter ablasi lebih rendah ( $p = 0,037$ ) serta lebih sedikit re-hospitalisasi yang tidak direncanakan ( $p < 0,001$ ).<sup>10</sup>

Penelitian CASTLE-AF, melakukan randomisasi pasien FA paroksismal atau persisten, yang tidak membaik dengan OAA, adanya efek samping penggunaan OAA, atau menolak menggunakan obat-obatan ini ke dalam kelompok kontrol irama dan/atau kontrol laju, n = 184 pasien atau kelompok ablasi FA (n = 179 pasien). Semua peserta memiliki VEK  $\leq 35\%$ , DKI, dan obat GJ berbasis panduan. Setelah diikuti selama median 37,8 bulan, tingkat kematian karena penyebab apa pun ( $p = 0,01$ ) atau penyebab kardiovaskular ( $p = 0,009$ ) dan hospitalisasi akibat perburukan gagal jantung ( $p = 0,004$ ) secara signifikan lebih rendah pada kelompok ablasi FA. Menariknya, temua ini tidak



berlaku untuk pasien dengan LVEF  $\leq 25\%$ , di mana terapi medis tampaknya menjadi pilihan yang lebih baik.<sup>11</sup>

Pada tahun 2018, penelitian CABANA dilakukan pada 2204 pasien berusia  $\geq 65$  tahun atau  $<65$  tahun dengan setidaknya satu faktor risiko stroke. Pasien ini dirandomisasi menjadi kelompok terapi obat atau isolasi vena paru (IVP, ablasi FA). Pada tahun 2021, analisis subgrup CABANA terhadap 778 pasien dengan gagal jantung, 400 pasien terdapat di kelompok terapi obat dan 378 pasien dikelompokkan ke dalam ablasi kateter. Para penulis menemukan bahwa ablasi menurunkan mortalitas serta kekambuhan FA dan kualitas hidup yang lebih baik dibandingkan dengan terapi obat pada pasien dengan klinis GJ (analisis *intension to treat*). *Forest plot* dari perbandingan subgrup ini menunjukkan bahwa pasien laki-laki, pasien dengan hipertensi dan hipertrofi ventrikel kiri, CHADS-VASc Score  $>2$ , dan pasien dengan indeks massa tubuh  $<30$  ("tidak obesitas") tampaknya mendapat manfaat terbesar.<sup>12</sup>

Penelitian EAST -AFNET 4 secara random membagi pasien dengan FA dini (didiagnosis  $\leq 1$  tahun sebelum randomisasi) menjadi kelompok kontrol irama dini atau kelompok "perawatan biasa". Median waktu sejak diagnosis FA sampai randomisasi adalah 36 hari; median durasi pemantauan adalah 5,1 tahun karena penelitian ini dihentikan akibat efektivitas ablasi FA lebih tinggi pada analisis interim ketiga. Pada tahap awal, sekitar 28% pasien berada dalam GJ yang stabil yang didefinisikan sebagai NYHA II, atau FEVK  $<50\%$ . Kontrol irama dini didefinisikan sebagai pengobatan AAD (terutama Flecainide, Amiodarone dan Dronedarone, termasuk kardioversion AF persisten) atau ablasi kateter (pada awalnya terdapat 8% pasien, menjadi 19,4% setelah 2 tahun), berdasarkan pedoman saat ini; "perawatan biasa" didefinisikan sebagai terapi kontrol laju untuk meringankan gejala FA. Menariknya, 7% pasien dalam kelompok ini telah menjalani ablasi FA setelah 2 tahun pemantauan. Kontrol irama dini dikaitkan dengan risiko yang lebih rendah dari hasil kardiovaskular, didefinisikan sebagai kematian dari penyebab kardiovaskular, stroke, atau hospitalisasi akibat perburukan GJ atau sindrom koroner akut (3,9 vs 5,0 per 100 orang/tahun, HR 0,79,  $p = 0,005$ ). Efek samping yang serius terkait dengan terapi kontrol irama terjadi pada 4,9% (kontrol irama dini) dan 1,4% dari kelompok perawatan biasa. Selama

pemantauan, gejala dan fungsi ventrikel kiri tidak berbeda secara signifikan di antara kelompok.<sup>13</sup>

### **Rekomendasi tatalaksana fibrilasi atrium pada gagal jantung**

Panduan ESC 2020 memberikan rekomendasi Kelas I untuk ablasia FA setelah kegagalan pengobatan atau intoleransi terhadap setidaknya satu obat antiaritmia Kelas 1 atau III untuk memperbaiki gejala dan kekambuhan FA, serta Rekomendasi kelas I untuk terapi pilihan pertama untuk mengembalikan disfungsi ventrikel kiri pada pasien kardiomiopati yang diinduksi takikardia, terlepas dari gejala dan status mereka. Mengenai gagal jantung, rekomendasi ini terutama berasal dari penelitian disebutkan di atas (CASTLE-AF dan analisis subgrup CABANA), yang menunjukkan bahwa ablasia kateter FA pada pasien dengan penurunan FEVK mampu mempertahankan irama sinus yang lebih tinggi dan peningkatan FEVK, kualitas hidup, dan kinerja olahraga dibandingkan dengan obat antiaritmia ataupun strategi kontrol laju. Panduan ini sesuai dengan pernyataan konsensus ahli HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE 2017 tentang kateter dan ablasia bedah fibrilasi atrial dan memberikan rekomendasi Kelas IIa untuk mempertimbangkan ablasia FA pada pasien dengan penurunan FEVK untuk meningkatkan kelangsungan hidup dan mengurangi hospitalisasi karena GJ serta pada pasien dengan episode paroksismal FA simtomatik. AHA/ACC/HRS 2019, merupakan pembaruan dari pedoman AHA / ACC / HRS 2014, memberikan indikasi Kelas IIb untuk ablasia kateter pada pasien FA simtomatik dan GJ dengan penurunan FEVK untuk berpotensi menurunkan tingkat kematian dan mengurangi hospitalisasi untuk HF (Tabel 1). Panduan dari amerika ini berfokus pada keterbatasan dari dua studi utama yang mendukung ablasia kateter pada pasien dengan HF (CASTLE-AF dan AATAC). Kedua penelitian ini memberikan bukti baru tentang penurunan mortalitas pada kelompok ablasia kateter FA dibandingkan dengan terapi obat pada pasien dengan GJ. Pada saat panduan ini diterbitkan, studi CABANA telah dipublikasikan, tetapi analisis subgrup mengenai pasien dengan gagal jantung klinis belum tersedia.<sup>14,15,16</sup>

Tabel 1. Rangkuman panduan ablasi FA dari beberapa perhimpunan di Eropa dan Amerika.<sup>14,15,16</sup>

Panduan	Rekomendasi	Kelas
2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). <sup>14</sup>	Ablasi FA untuk mengembalikan fungsi ventrikel kiri pada kardiomiopati akibat tachycardia pada FA, baik dengan atau tanpa gejala	IB
	Ablasi FA dapat dipertimbangkan pada pasien tertentu dengan penurunan FEVK untuk meningkatkan harapan hidup dan mengurangi rehospitalisasi akibat perburukan GJ.	IlaB
2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. <sup>16</sup>	Ablasi AF mungkin cukup beralasan pada pasien tertentu dengan FA simtomatik dan penurunan FEVK untuk mendapatkan kemungkinan penurunan mortalitas dan peningkatan kualitas hidup	IIB
2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. <sup>15</sup>	Indikasi Ablasi FA pada pasien tertentu dengan penurunan FEVK memiliki indikasi yang sama seperti pasien FA tanpa GJ.	IlaB

## Kesimpulan

Gagal jantung dan fibrilasi atrium terkait erat satu sama lain dan masing-masing dapat menjadi penyebab atau akibat dari yang lain. Terapi GJ terutama terdiri dari obat GJ, dilengkapi dengan alat elektronik kardiak implan. Sedangkan obat-obatan pada FA cukup terbatas dan memiliki banyak efek samping, menyebabkan kepatuhan medis rendah. Ada cukup bukti yang

tersedia sekarang menunjukkan bahwa ablasi FA pada pasien GJ sangat penting untuk meningkatkan kualitas hidup, mengurangi hospitalisasi GJ, dan mengurangi kematian, asalkan FEVK >25%. Data dari EAST-AFNET-4 menunjukkan bahwa kontrol irama dini dikaitkan dengan keluaran kardiovaskular lebih baik.

### Daftar Pustaka

1. Chugh, S.S.; Havmoeller, R.; Narayanan, K.; Singh, D.; Rienstra, M.; Benjamin, E.J.; Gillum, R.F.; Kim, Y.H.; McAnulty, J.H., Jr.; Zheng, Z.J.; et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014, *129*, 837–847.
2. Santhanakrishnan, R.; Wang, N.; Larson, M.G.; Magnani, J.W.; McManus, D.D.; Lubitz, S.A.; Ellinor, P.; Cheng, S.; Vasan, R.S.; Lee, D.; et al. Response to Letter Regarding Article, “Atrial Fibrillation Begets Heart Failure and Vice Versa: Temporal Associations and Differences in Preserved Versus Reduced Ejection Fraction”. *Circulation* 2016, *133*, 484–492.
3. Piccini, J.P.; Hammill, B.G.; Sinner, M.F.; Hernandez, A.F.; Walkey, A.; Benjamin, E.; Curtis, L.H.; Heckbert, S.R. Clinical course of atrial fibrillation in older adults: The importance of cardiovascular events beyond stroke. *Eur. Hear J.* 2013, *35*, 250–256.
4. Hindricks, G.; Potpara, T.; Dagres, N.; Arbelo, E.; Bax, J.J.; Blomström-Lundqvist, C.; Boriani, G.; Castella, M.; Dan, G.A.; Dilaveris, P.E.; et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2021, *42*, 373–498.
5. Van Gelder, I.C.; Groenveld, H.F.; Crijns, H.J.; Tuininga, Y.S.; Tijssen, J.G.; Alings, A.M.; Hillege, H.L.; Bergsma-Kadijk, J.A.; Cornel, J.H.; Kamp, O.; et al. RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2010, *362*, 1363–1373.
6. Wyse, D.G.; Waldo, A.L.; DiMarco, J.P.; Domanski, M.J.; Rosenberg, Y.; Schron, E.B.; Kellen, J.C.; Greene, H.L.; Mickel, M.C.; Dalquist, J.E.; et al. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2002, *347*, 1825–1833.

7. Roy, D.; Talajic, M.; Nattel, S.; Wyse, D.G.; Dorian, P.; Lee, K.L.; Bourassa, M.G.; Arnold, J.M.; Buxton, A.E.; Camm, A.J.; et al. Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2008, *358*, 2667–2677.
8. Khan, M.N.; Jais, P.; Cummings, J.; Di Biase, L.; Sanders, P.; Martin, D.O.; Kautzner, J.; Hao, S.; Themistoclakis, S.; Fanelli, R.; et al. Pulmonary-Vein Isolation for Atrial Fibrillation in Patients with Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 2008, *359*, 1778–1785.
9. Hunter, R.J.; Berriman, T.J.; Diab, I.; Kamdar, R.; Richmond, L.; Baker, V.; Goromonzi, F.; Sawhney, V.; Duncan, E.; Page, S.P.; et al. A randomized controlled trial of catheter ablation versus medical treatment of atrial fibrillation in heart failure (the CAMTAF trial). *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2014, *7*, 31–38.
10. Di Biase, L.; Mohanty, P.; Mohanty, S.; Santangeli, P.; Trivedi, C.; Lakkireddy, D.; Reddy, M.; Jais, P.; Themistoclakis, S.; Dello Russo, A.; et al. Ablation Versus Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients with Congestive Heart Failure and an Implanted Device: Results From the AATAC Multicenter Randomized Trial. *Circulation* 2016, *133*, 1637–1644.
11. Marrouche, N.F.; Brachmann, J.; Andresen, D.; Siebels, J.; Boersma, L.; Jordaens, L.; Merkely, B.; Pokushalov, E.; Sanders, P.; Proff, J.; et al. CASTLE-AF Investigators. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 2018, *378*, 417–427.
12. Packer, D.L.; Piccini, J.P.; Monahan, K.H.; Al-Khalidi, H.R.; Silverstein, A.P.; Noseworthy, P.A.; Poole, J.E.; Bahnson, T.D.; Lee, K.L.; Mark, D.B.; et al. Ablation Versus Drug Therapy for Atrial Fibrillation in Heart Failure. *Circulation* 2021, *143*, 1377–1390.
13. Kirchhof, P.; Camm, A.J.; Goette, A.; Brandes, A.; Eckardt, L.; Elvan, A.; Fetsch, T.; van Gelder, I.C.; Haase, D.; Haegeli, L.M.; et al. EAST-AFNET 4 Trial Investigators. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2020, *383*, 1305–1316.
14. Packer, D.L.; Monahan, K.H.; Al-Khalidi, H.R.; Silverstein, A.P.; Poole, J.P.; Bahnson, T.D.; Mark, D.B.; Lee, K.L. Ablation of Atrial Fibrillation in Heart

Failure Patients: Additional outcomes of the CABANATrial. *Heart Rhythm* 2019, 16, S35.

15. Calkins, H.; Hindricks, G.; Cappato, R.; Kim, Y.H.; Saad, E.B.; Aguinaga, L.; Akar, J.G.; Badhwar, V.; Brugada, J.; Camm, J.; et al. Document Reviewers: 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace* 2018, 20, e1–e160.
16. Writing Group Members; January, C.T.; Wann, L.S.; Calkins, H.; Chen, L.Y.; Cigarroa, J.E.; Cleveland, J.C., Jr.; Ellinor, P.T.; Ezekowitz, M.D.; Field, M.E.; et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2019, 16, e66–e93.

## CHAPTER 20

### Troubleshooting During LAA Closure

*Faris Basalamah*

*University of Muhammadiyah Jakarta*

*Heartology Hospital Jakarta*

#### Abstrak

Ada beberapa potensi komplikasi yang bisa terjadi saat pemasangan LAA occluder. Potensi komplikasi itu berupa pericardial effusi sampai dengan tamponade, stroke, migrasi atau embolisasi LAA occluder, sampai dengan kematian. Efusi atau tamponade merupakan potensi komplikasi yang paling sering dan penyebab yang paling sering dari efusi/tamponade adalah pada Langkah transeptal puncture, manipulasi guide wire, reposisi guide wire yang berulang serta posisi device yang terlalu dalam. 89% pericardial effuse/tamponade terjadi dalam 24 jam pertama. Untuk mencegah pericardial effuse tentu saja persiapan yang baik akan memberikan dampak yang signifikan yaitu dengan persiapan sizing yang adekuat melalui CT-Scan dan TEE sehingga kita sebelum melakukan tindakan sudah mempunyai gambaran dimana landing zone dari LAA occluder tersebut. Dengan CT-scan juga kita akan mendapatkan gambaran dimensi LA dan RA dan lokasi puncture yang ideal. Kita juga hendaknya berhati-hati ketika melakukan transeptal puncture dan selalu melihat dengan angiografi dan crosscheck dengan TEE intraprocedure. TEE dan angiografi intraprocedure juga berperan penting pada saat sizing dan pelepasan LAA occluder di dalam LAA.

Beberapa hal yang menyebabkan embolisasi device adalah under-sizing device, over-sizing device, posisi device yang terlalu proximal, posisi device yang tidak sesuai axisnya, terlalu keras melakukan wiggle/tug test, tidak menggunakan stabilisasi wire dan juga salah satu faktor yang meningkatkan resiko embolisasi adalah sinus rhythm. Sehingga untuk mencegahnya adalah kita harus melakukan pengukuran sebelum dan saat tindakan secara adekuat, memilih posisi dan lokasi landing zone yang aman, selalu mencari posisi LAA occlude yang sesuai dengan sumbu utama dari LAA,

jangan melakukan tug test terlalu keras/kasar dan selalu melakukan pengecekan kondisi cairan atau tekanan di LAA.

Kita juga harus memastikan ketersediaan alat-alat emergency di dalam cathlab kita, sehingga Ketika terjadi komplikasi yang tidak kita inginkan maka kita siap dan segera bisa melakukan Tindakan penyelamatan untuk mencegah komplikasi lebih lanjut. Alat-alat emergency tersebut adalah gooseneck one snare, En snare, cardiac biopsy device dan raptor grasping device.

Untuk mencegah komplikasi saat tindakan penting kita untuk mengetahui kondisi pasien kita secara detail mulai dari faktor-faktor resiko dan komorbiditas yang pasien punya, obat-obatan yang dikonsumsi pasien sampai kondisi anatomi yang dimiliki oleh pasien yang bisa mempengaruhi jalannya tindakan. Penting buat kita melakukan preparasi sebelum tindakan secara detail di setiap langkah tindakan baik dari sisi alat-alat, obat-obatan maupun langkah-langkah tindakan kita. Setiap langkah tindakan kita selalu lakukan cross check dengan pendekatan multi imaging baik dari angiografi dan juga dari echocardiografi imaging serta evaluasi hemodinamik saat intra prosedur.



## CHAPTER 21

### Use of Anticoagulant in Perioperative Settings

*Hauda El Rasyid*

*Departement of Cardiology and Vascular Medicine*

*Faculty of Medicine, Andalas University*

*Dr. M. Djamil General Hospital, Padang, West Sumatera*

#### Abstrak

Manajemen antikoagulan peri operatif merupakan suatu tantangan dan memerlukan pendekatan multi profesionalisme. Penghentian nya akan berisiko terjadinya fenomena tromboemboli sebaliknya jika terus diberikan akan berisiko perdarahan mulai perdarahan minor sampai dengan mayor. (1) Perlu diperhatikan hal – hal sebagai berikut sebelum mengambil keputusan apakah akan terus melanjutkan anti koagulan atau perlu distop sementara waktu: apakah tersedia pemeriksaan laboratorium guna menilai efek residual anti koagulan, berapa lama waktu paruh dan onset mulai kerja serta kadar puncak antikoagulan ( beberapa obat antikoagulan baru, DOAC direct oral anticoagulant akan mencapai kadar puncak 1 sd 2 jam setelah diminum) serta bagaimana fungsi ginjal pasien. Risiko perdarahan operasi dan anastesi terutama blockade neuroaksial tertentu juga harus dipertimbangkan.

Studi Perioperative Anticoagulation Use for Surgery Evaluation (PAUSE) merupakan penelitian awal yang menilai manajemen perioperative pada pasien yang mendapat DOAC (apixaban, dabigatran etexilate, atau rivaroxaban). Studi cohort ini melibatkan 23 senter di Kanada sejak 2014 sd 2018 melibatkan 3007 pasien AF (atrial fibrillation) yang menjalani prosedur simple tanpa bridging heparin. Hasil penelitian mneunjukkan terdapat asosiasi dengan kejadian perdarahan mayor <2% dan stroke/ tromboemboli < 1% (angka kejadian rendah).

Di Indonesi mayoritas anti koagulan yang dipakai adalah warfarin. Tidak semua prosedur membutuhkan penghentian warfarin, tetapi diharapkan International Normalised Ratio (INR) < 1,5. Derajat prosedur Tindakan/ operasi serta risiko perdarahan menjadi penting. Sebagai contoh, pemeriksaan endoskopi pada pasien berisiko tinggi terjadinya thrombus sebenarnya tidak

memerlukan penghentian warfarin, tetapi perlu diperhatikan interaksi obat, efek puasa dan INR. Mayoritas laboratorium di Indonesia tidak menyediakan pemeriksaan DOAC sehingga penilaian klinis menjadi pilihan utama dalam manajemen anti koagulan peri operatif

**Kata kunci ; anti koagulan, perioperative, DOAC, warfarin**

## **Pendahuluan**

Beban penyakit Atrial fibrillation (AF) lebih besar di Asia Pasifik dibanding bagian dunia lainnya,<sup>1</sup> sehingga menjadi logislah penggunaan antikoagulan oral (oral anti coagulan /OAC) guna mencegah stroke menjadi lebih besar pula. Di samping itu perlu diingat bahwa risiko perdarahan mayor pada penggunaan OAC adalah sebesar 2 sd 3,5% pertahun, <sup>2</sup> sehingga mudah dimengerti penggunaan atau penghentiannya selama masa peri operatif akan menjadi dilema,.

Rekomendasi manajemen peri operatif pasien yang menggunakan anti koagulan oral masih terbatas. Tidak ada bukti kuat yang mendukung penggunaan "bridging" heparin selama penghentian sementara vitamin K antagonis (VKA) atau direct oral anti coagulan (DOAC) pada prosedur elektif, atau penghentian sementara VKA pada prosedur minor termasuk implantasi alat pacu jantung atau meneruskan *versus* penghentian sementara DOAC selama periode peri operatif. <sup>3, 4 5</sup>

Pada kondisi perioperative, pemberian antikoagulan menjadi dilema. <sup>6</sup> Penghentian nya akan berisiko terjadinya fenomena tromboemboli sebaliknya jika dilanjutkan akan berisiko perdarahan mulai perdarahan minor sampai mayor. <sup>7</sup> Dalam hal ini diperlukan pendekatan multi profesionalisme. Sebelum memutuskan apakah anti koagulan distop sementara atau tetap diberikan, perlu diperhatikan beberapa hal sbb: ketersediaan pemeriksaan laboratorium guna menilai efek residual anti koagulan, lamanya waktu paruh obat, onset mulai kerja serta kadar puncak antikoagulan ( note : beberapa obat antikoagulan baru (DOAC direct oral anticoagulant) sudah mencapai kadar puncak 1 sd 2 jam setelah diminum), kondisi /fungsi ginjal pasien, risiko perdarahan operasi dan anastesi terutama blockade neuroaksial ( berdasarkan Guideline thrombosis Canada).

Jenis pemeriksaan laboratorium yang dibutuhkan masing masing antikoagulan akan berbeda, tergantung di level mana obat tersebut bekerja di kaskade koagulasi. Sayangnya mayoritas laboratorium di Indonesia tidak menyediakan semua pemeriksaan yang dimaksud.<sup>8</sup>

Definisi perioperative sendiri adalah mulai sejak 1 minggu sebelum sampai dengan 4 minggu paska tindakan, bahkan pada pasien yang memiliki risiko tromboemboli tinggi, dapat diperpanjang sampai dengan 5 minggu setelahnya. Operasi sendiri didefinisikan jika tindakan tersebut menggunakan anastesi ( umum, neuraxial, blok regional) dengan atau tanpa hospitalisasi sementara yang dimaksud prosedur yang bukan operasi adalah yang tidak membutuhkan rawat inap.<sup>9</sup>

Studi Perioperative Anticoagulation Use for Surgery Evaluation (PAUSE) merupakan penelitian awal yang menilai manajemen perioperatif pada pasien yang mendapat DOAC (apixaban, dabigatran etexilate, atau rivaroxaban). Studi cohort ini melibatkan 23 senter di Kanada sejak 2014 sd 2018 melibatkan 3007 pasien AF yang menjalani prosedur simple tanpa “bridging” heparin. Penelitian ini berkesimpulan bahwa asosiasi DOAC dengan kejadian perdarahan mayor sebesar <2% dengan stroke/ tromboemboli < 1% (angka kejadian rendah).<sup>10</sup>

Langkah awal yang harus dilakukan dalam hal pengelolaan pasien peri operatif yang sudah lama menggunakan anti koagulan oral adalah menentukan stratifikasi risiko perdarahan prosedur/ operasi yang akan dilakukan. Panduan praktek klinis seperti metode GRADE (The Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation methodology) dapat digunakan. Stratifikasi dibagi menjadi risiko tinggi, sedang, ringan dan sangat ringan. Studi ini membagi pasien menjadi 4 katagori; pasien yang menggunakan VKA, kebanyakan adalah warfarin, pasien yang jika menggunakan VKA mendapatkan “bridging” heparin terutama low-molecular-weight heparin (LMWH) pada kondisi perioperative, pasien yang menggunakan DOAC, serta pasien yang menggunakan antiplatelet. Penelitian ini berdasarkan 44 panduan rekomendasi manajemen perioperative, dan menghasilkan 2 rekomendasi terkuat yaitu: menentang penggunaan “bridging” heparin pada pasien AF dan meneruskan pemberian VKA pada pasien dengan pacu jantung permanen (PPM) dan internal cardiac defibrillator

(ICD). Di samping itu, terdapat rekomendasi terpisah pada pasien yang menjalani prosedur minor, prosedur gigi, dermatologi, mata, permanen pace maker /PPM atau intracardiac defibrillator ICD dan endoskopi gastro intestinal.<sup>9</sup>

Suatu meta analisa yg dipublikasi tahun 2023 menyatakan bahwa: pasien yang menggunakan VKA (Warfarin) yang akan menjalani operasi non kardiak secara elektif, penghentian VKA jangka pendek (kurang dari 3 (tiga) hari) berasosiasi dengan peningkatan risiko perdarahan mayor. Pada pasien yang membutuhkan penghentian sementara VKA, "bridging" heparin (terutama/ kebanyakan) low-molecular-weight heparin (LMWH) mempunyai asosiasi signifikan secara statistic dengan peningkatan risiko perdarahan mayor, sehingga hal ini menunjukkan bukti ketidakpastian atau dengan kata lain *certainty of evidence (COE)*nya sangat rendah. Jika dibandingkan dengan interupsi DOAC 1 (satu) sampai dengan 4 (empat)\_ hari sebelum prosedur, penerusan DOAC berasosiasi dengan risiko lebih tinggi perdarahan pada beberapa studi, tetapi tidak pada semua studi. Pada pasien yang membutuhkan interupsi DOAC, *bridging* dengan loe molecular weight heparin (LMWH) mungkin berasosiasi dengan peningkatan risiko perdarahan yang signifikan secara statistic membuktikan *COE* nya rendah.<sup>3</sup>

Hal yang perlu juga mendapat perhatian adalah kepatuhan pasien terhadap protocol manajemen OAC pada pasien yang akan menjalani operasi elektif. Lizzie Munk dkk tahun 2023 menerbitkan publikasi yang membandingkan kepatuhan pasien terhadap protocol OAC peri procedural (VKA versus DOAC). Hasilnya adalah bahwa tingkat ketidakpatuhan (noncompliance) terhadap protocol pasien yang menggunakan VKA versus DOAC adalah 81% versus 55%  $p < 0,001$ . Penilaian klinis sangat membantu majanemen OAC perioperative dan diperlukan kerjasama berbagai pihak guna meningkatkan kepatuhan pasien<sup>11</sup> hingga risiko perdarahan dan terjadinya fenomena tromboemboli menjadi kecil.

Harus dibedakan juga jenis operasi non kardiak yang akan dijalani pasien apakah bersifat emergensi atau elektif. Sebagai contoh operasi intrakarnial maka penghentian sementara DOA berbeda antara Dabigatran versus rivaroxaban/ apixaban / edoxaban seperti pada gambar .<sup>5</sup>

Hal yang juga perlu mendapat perhatian adalah jika terjadi perdarahan perioperative yang disebabkan OAC. Harus dipikirkan anti dotumnya, yang saat ini belum ada di Indonesia khususnya anti dotum DOAC. Sebagai contoh ; idarucizumab adalah antidotum apixaban atau rivaroxaban. Agen hemostatik non-spezifik seperti konsentrat kompleks prothrombin dapat digunakan guna menetralisasi efek samping perdarahan yang disebabkan DOAC.<sup>3</sup>

Beberapa table dan gambar serta diagram di bawah dapat digunakan sebagai panduan manajemen OAC perioperative.

**Kata kunci : manajemen perioperative, anti koagulan oral, perdarahan, "bridging"**

### Daftar Pustaka

1. Chong DT, Andreotti F, Verhamme P, Dalal J, Uaprasert N, Wang C-C, et al. Direct Oral Anticoagulants in Asian Patients with Atrial Fibrillation: Consensus Recommendations by the Asian Pacific Society of Cardiology on Strategies for Thrombotic and Bleeding Risk Management. *European Cardiology Review*. 2021;16.
2. Pozzi A, Lucà F, Gelsomino S, Abrignani MG, Giubilato S, Di Fusco SA, et al. Coagulation Tests and Reversal Agents in Patients Treated with Oral Anticoagulants: The Challenging Scenarios of Life-Threatening Bleeding and Unplanned Invasive Procedures. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(9):2451.
3. Shah S, Nayfeh T, Hasan B, Urtecho M, Firwana M, Saadi S, et al. Perioperative management of vitamin K antagonists and direct oral anticoagulants: A systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2023;163(5):1245-57.
4. Porter J, Dinsmore J. Perioperative management of direct oral anticoagulants in intracranial surgery. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*. 2020;32(4):300-6.
5. Moster M, Bolliger D. Perioperative guidelines on antiplatelet and anticoagulant agents: 2022 update. *Current Anesthesiology Reports*. 2022;12(2):286-96.

6. Chan M, Yoon J, Telford JJ, Drury CT, Wan T. Perioperative Anticoagulation Management of Patients Undergoing Colonoscopy with Polypectomy. *TH Open*. 2024;8(02):e216-e23.
7. Gutierrez JJP, Rocuts KR. Perioperative anticoagulation management. *StatPearls* [Internet]. 2023.
8. Maier CL, Sniecinski RM. Anticoagulation monitoring for perioperative physicians. *Anesthesiology*. 2021;135(4):738-48.
9. Douketis JD, Spyropoulos AC, Murad MH, Arcelus JI, Dager WE, Dunn AS, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: an American College of Chest Physicians clinical practice guideline. *Chest*. 2022;162(5):e207-e43.
10. Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J, Carrier M, Le Gal G, Tafur AJ, et al. Perioperative management of patients with atrial fibrillation receiving a direct oral anticoagulant. *JAMA internal medicine*. 2019;179(11):1469-78.
11. Munk L, van Essen T, van der Hoeven C, Nolte PA, Becker ML. Compliance to perioperative anticoagulation protocols in elderly patients undergoing elective orthopedic procedures: a retrospective observational cohort study on 548 patients. *Patient Safety in Surgery*. 2023;17(1):9.
12. Kwon S, Lee S-R, Choi E-K, Lee K-Y, Choi J, Ahn H-J, et al. Perioperative Management in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Undergoing Minor Bleeding Risk Procedure: Rationale and Protocol for the PERIXa Study. *Vascular Health and Risk Management*. 2024:231-44.

## CHAPTER 22

### Watchman FLX LAA Closure

*Beny Hartono*

*Bina Waluya Cardiac Center Hospital, Jakarta*

Pencegahan stroke pada pasien dengan fibrilasi atrium dengan faktor resiko perdarahan yang sedang-tinggi dan tidak bisa mengkonsumsi antikoagulan oral secara jangka panjang, bisa dilakukan dengan penutupan appendix jantung. Berbagai alat yang ada semakin disempurnakan, salah satunya adalah Watchman Device. Dari studi-studi awal penggunaan Watchman menunjukkan hasil yang setara dengan penggunaan antikoagulan oral dalam pencegahan stroke dengan resiko perdarahan yang lebih rendah dalam jangka panjang.

Perkembangan alat Watchman ini terus diperbahurui dengan fitur inovatif seperti kemampuan penyesuaian bentuk ke appendix, pengurangan panjang/kedalaman, jenis "flex ball" yang tertutup, dan hilangnya tonjolan untuk mencegah thrombosis akibat alat. Dari hasil studi Pinnacle Flex pada tahun 2018, dengan populasi 400 pasien, dengan rata-rata skor CHADVASC  $4.2 \pm 1.5$ , didapatkan efektifitas primer tanpa adanya kebocoran peridevice sebesar 100%. Sedangkan keamanan primer menunjukkan event rate 0.5% untuk kejadian iskemik stroke, emboli, ataupun kejadian yang berhubungan dengan aktifitas implantasi. Device related thrombus (DRT) ditemukan pada 7 pasien, tidak terdapat pasien dengan efusi perikard ataupun emboli dari device.

Pada studi real world terbesar penggunaan Watchman Flex, pada 16446 pasien, didapatkan bahwa pemasangan alat tersebut berhasil pada 97.6%. Safety endpoint yang diukur dari event rate (kematian, iskemik stroke, emboli, ataupun komplikasi akibat Tindakan) sebesar 0.37%. Dari data awal ini menunjukkan kesesuaian dengan hasil studi klinikal awal, meskipun data akhir belum selesai dikarenakan follow up dilakukan selama 2 tahun.

## CHAPTER 23

### What Can We Learn from OPTIMA Study: Managing Anticoagulant for Indonesians

*Yoga Yuniadi*

*Departement of Cardiology and Vascular Medicine*

*Faculty of Medicine, Universitas Indonesia*

*National Cardiac Center Harapan Kita, Jakarta*

OPTIMA studi adalah suatu penelitian kohort pada subjek atrial fibrilasi (AF) yang mendapat terapi warfarin di Indonesia. Subjek terutama berasal dari pengunjung rumah sakit rujukan di kota-kota besar, tidak terbatas pada pasien tetapi juga pengantar pasien dan bahkan karyawan rumah sakit. Penelitian ini bertujuan melihat keamanan dan efektifitas pemberian warfarin dalam mencegah stroke dan tromboemboli sistemik. OPTIMA merupakan penelitian multisenter yang melibatkan 25 senter aritmia yang tersebar di hampir seluruh pulau besar Nusantara. Sebanyak 1599 subjek AF berpartisipasi dalam penelitian yang diikuti selama 1 tahun.

Kebanyakan subjek AF berusia antara 40 sampai 65 tahun. Kelompok usia yang lebih muda dibandingkan data global yaitu pada kelompok usia lebih dari 65 tahun.<sup>1</sup> Bukan hanya itu, ternyata kelompok umur yang relative lebih muda ini juga mengalami kejadian stroke dan kematian tertinggi. Situasi ini yang perlu mendapat perhatian serius karena kelompok usia tersebut merupakan kelompok usia dengan produktivitas dan jenjang karir puncak. Oleh karena itu morbiditas stroke akibat AF yang memiliki risiko disabilitas tinggi bukan hanya berdampak personal tetapi juga social kepada keluarga dan karyawan perusahaan.

Insiden stroke, perdarahan mayor dan kematian pada subjek OPTIMA adalah masing-masing 1.32, 1.51 dan 3.15 per 100 pasien-tahun. Dibandingkan dengan negara Korea Selatan angka kita jauh lebih kecil. Bang dkk melaporkan insidens stroke, dan perdarahan mayor pada pasien AF yang diobati dengan warfarin adalah 13.5 dan 14.3 per 100 orang-tahun.<sup>2</sup> Padahal angka time in therapeutic range (TTR) pasien AF kita hanya 30% dengan target INR 2-3. Hal ini menimbulkan pertanyaan tentang kemungkinan level



keenceran darah yang lebih rendah mungkin sudah memadai untuk mencegah stroke bagi orang Indonesia?

Analisis kejadian stroke, perdarahan mayor dan kematian berdasarkan kategori nilai INR menunjukkan bahwa subjek dengan INR 1.6 – 2.5 memiliki insiden kejadian serebrovaskular yang paling rendah. Rekalkulasi TTR untuk target INR 1.6 – 2.5 didapatkan hasil 65%. Suatu pencapaian TTR yang sangat baik bahkan di atas rata-rata pencapaian TTR negara-negara Asia pada berbagai studi mayor antikoagulan.<sup>3</sup> Hal ini mungkin merupakan penjelasan kenapa angka kejadian serebrovaskular pada subjek OPTIMA rendah.

### Daftar Pustaka

1. Lippi G, Sanchis-Gomar F and Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke*. 2021;16:217-221.
2. Bang OY, On YK, Lee MY, Jang SW, Han S, Han S, Won MM, Park YJ, Lee JM, Choi HY, Kang S, Suh HS and Kim YH. The risk of stroke/systemic embolism and major bleeding in Asian patients with non-valvular atrial fibrillation treated with non-vitamin K oral anticoagulants compared to warfarin: Results from a real-world data analysis. *PLoS One*. 2020;15:e0242922.
3. Lip GY, Wang KL and Chiang CE. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) for stroke prevention in Asian patients with atrial fibrillation: time for a reappraisal. *Int J Cardiol*. 2015;180:246-54.

## CHAPTER 24

### Current Techniques in Ablation for Non-Paroxysmal AF

*Hui-Nam Pak*

*Professor of Medicine, Yonsei University*

*Director of Heart and Vascular Intervention Center*

*Severance Cardiovascular Hospital, Seoul, Republic of Korea*

*President of Asian Pacific Heart Rhythm Society*

### Cryoballoon pulmonary vein isolation with vs. without additional right atrial linear ablation for persistent atrial fibrillation: A randomized clinical trial

**Background:** Pulmonary vein isolation (PVI) alone is less effective in patients with persistent atrial fibrillation (AF) compared to those with paroxysmal AF.

**Objective:** We aimed to investigate whether additional linear ablation from the superior vena cava to the right atrial (RA) septum and cavotricuspid isthmus ablation improve the rhythm outcome of patients with persistent AF undergoing cryoballoon PVI (Cryo-PVI).

**Method:** 289 patients with persistent AF refractory to anti-arrhythmic drug (AAD) therapy were randomized 1:1 to either Cryo-PVI with additional RA linear ablation or Cryo-PVI alone. The primary endpoint was any atrial arrhythmia lasting  $\geq 30$  seconds after a 3-month blanking period. The secondary endpoints were atrial arrhythmia recurrence or AAD use after a 3-month blanking period, complications, and total procedure time.

**Results:** Median age was 63 years (23.9% women). During the median follow-up of 18 months, the rate of atrial arrhythmia recurrence was lower in the additional RA ablation group (n=42, 35.6%) than in the Cryo-PVI alone group (n=57, 52.7%; HR, 0.65 [95% CI, 0.44–0.97]; log-rank  $P=0.035$ ). AADs were prescribed after the 3-month period to 64 (43.8%) and 71 (49.7%) patients in the additional RA ablation and Cryo-PVI alone groups, respectively. No difference was found in complication rate between the two groups, but the

total procedure time was longer in the additional RA ablation group (median, 88 [IQR 76–100] vs. 72 [IQR 62–82] minutes;  $P<0.001$ ).

**Conclusions:** Additional RA linear ablation beyond cryoballoon PVI improved the ablation outcome compared to that of PVI alone in patients with persistent AF.

### **Condensed Abstract**

This randomized clinical trial investigated the effects of additional linear ablation from the superior vena cava to the right atrial septum and cavotricuspid isthmus on rhythm outcome after cryoballoon pulmonary vein isolation for patients with persistent atrial fibrillation. Additional right atrial ablation reduced the two-year rate of atrial arrhythmia recurrence by 17%.

## CHAPTER 25

### **Atrial Fibrillation: RFA on PVI and Beyond PVI**

*Hongwu Chen*

*Jiangsu Provincial People's Hospital*

The topic of this presentation is about a series of Stable SR studies, which are focused on the substrate mapping and ablation after CPVI. Polit study demonstrated that CPVI plus substrate modification was better than CPVI alone.

However, Stable SR I and II had an negative findings because of some lessons:

1. Less substrate: ( 54% with healthy LA )
2. Vilation the protocol was as high as 20% in the control group
3. Sample size was underestimated.

Stable SR III had an postive findings in older patients with paroxysmal AF: 1. LVA prevalence of around 40% in elderly PAF patients; additional LVA ablation could significantly increase the success rate of single ablation in such population.

## CHAPTER 26

### **Pulsed Field Ablation for AF: Where Do We Stand Now?**

*Datuk Azlan Hussin*

*Director, Invasive Cardiac Catheterisation Laboratory,  
Institut Jantung Negara, Kuala Lumpur, Malaysia*

Pulsed Field (PF) is a reinvented source of ablation energy currently finding its niche in the field of ablation in electrophysiology. Its attractiveness in tissue selective characteristics, efficacy and efficiency is gaining traction among the electrophysiology (EP) fraternity. However, unlike radiofrequency and cryo energy where the predetermined variables governing energy deliveries are known, the PF technical variables are known only to the manufacturers, making comparative analysis less accurate and meaningful. If “we” is defined as the EP community in South East Asia (SEA), there are 3 PFA systems that we in SEA are and will be encountering in the near future. The Farapulse PF System from Boston Scientific is a single shot, biphasic, bipolar waveform energy delivered via 20 electrodes of 2 mm size. It was first introduced commercially in South East Asia at Singapore in 2023, followed by Malaysia in 2023 and Thailand in 2024. The next series of launch will be in Indonesia and Brunei. The Paradise SEA data showed approximately 600 patients have successfully undergone PFA based AF ablation procedures with this system. The next PFA system slated for launch in the SEA region will be the Medtronic’s PulseSelect, a single shot biphasic, bipolar waveform energy delivered via 9 electrodes of 3 mm size each. The system is currently undergoing local registration, scheduled for regional launch towards the end of this year its efficacy at one year has been demonstrated in the PULSED AF trial. The third PFA system in the pipeline for launch in SEA is the Volt PFA system from Abbott. This is a single shot, balloon-in-basket design, biphasic, bipolar waveform energy delivered via eight 17.7 mm electrodes. Unlike the 2 previous systems, the Volt PFA system were designed to ensure intimate contact with the pulmonary vein ostia, as well as integrated with the electroanatomical mapping capability with the EnsiteX system to ensure positional accuracy. Its acute results in 32 patients has been published in a recent CE mark feasibility study.

## CHAPTER 27

### PV Isolation on Management of Atrial Fibrillation

*Hasbi Ash Shiddieq*

*National Cardiac Center Harapan Kita, Jakarta*

#### Abstrak

Atria fibrilasi (AF) mempunyai kontribusi terhadap angka kesakitan dan angka kematian terhadap penyakit jantung, dikarenakan meningkatnya resiko kejadian tromboemboli baik pada sistemik maupun serebral. Strategi pengobatan terhadap AF dengan mengembalikan ke irama sinus dan mencegah terjadinya rekurensi semakin berkembang, seiring dengan bertambahnya pengetahuan tentang mekanisme AF dan berkembangnya teknologi pengobatan pada AF. Berdasarkan guideline AF tahun 2023, kateter ablasi menjadi pilihan pertama pengobatan pada AF untuk mengembalikan ke irama sinus, dibandingkan dengan menggunakan obat2an. Pada pasien dengan gagal jantung dan eaksi fraksi rendah, kateter ablasi juga lebih unggul dibandingkan dengan obat2an dalam mengembalikan ke irama sinus. Penelitian menunjukkan bahwa vena pulmonal (PV) yang bersifat aritmogenik menjadikannya berperan penting dalam terjadinya AF. Penyakit katup jantung, hipertensi dan perubahan hemodinamik yang menyebabkan regangan vena pulmonal dapat mengakibatkan mikro reentri didalam vena pulmonal, maka dari itu isolasi vena pulmonal (PVI) menjadi rekomendasi kelas 1 untuk mengubah irama sinus pada AF. Tujuan yang diharapkan dari ablasi PVI adalah menghilangkan PV potensial, membuat terputusnya hubungan dari PV potensial ke atrium kiri (LA). Tehnik yang digunakan untuk ablasi PVI adalah Pulsed Field Ablation (PFA), Cryo Balloon Ablation (CBA), dan Radio Frequency Ablation (RFA).

Kata kunci : atrial fibrilasi, vena pulmonal (PV), isolasi vena pulmonal (PVI), ablasi

# **PART II**

## **SUPRAVENTRICULAR ARRHYTHMIAS**

## CHAPTER 28

### Anti-Arrhythmia Drugs for Ventricular Arrhythmia

*Sebastian Andy Manurung*

*Tarakan General Hospital, Jakarta*

#### Abstrak

Aritmia ventrikel, termasuk takikardia ventrikel (VT) dan fibrilasi ventrikel (VF), merupakan penyebab utama kematian mendadak jantung (SCD), menimbulkan tantangan signifikan dalam pengelolaan kardiovaskular. Obat antiaritmia memainkan peran vital dalam pengelolaan kondisi ini, dengan tujuan utama untuk mengatur ritme jantung dan mencegah komplikasi lebih lanjut. Tulisan ini mengkaji efektivitas berbagai obat antiaritmia dalam menangani aritmia ventrikel, dengan fokus pada intervensi yang tepat berdasarkan etiologi spesifik dan manifestasi klinis dari aritmia. Dalam pengelolaan VT, terutama yang bersifat akut, penggunaan obat antiaritmia ditargetkan untuk mengatasi penyebab langsung dari gangguan ritme, seperti ketidakseimbangan elektrolit dan keadaan iskemik yang reversible. Pemilihan obat antiaritmia harus dilakukan dengan hati-hati, dengan pertimbangan mendalam terhadap mekanisme aksi obat, kondisi klinis pasien, dan potensi efek elektrofisiologis. Klasifikasi obat seperti yang ditawarkan oleh klasifikasi Singh-Vaughan Williams, yang membagi obat menjadi empat kelas utama, menyediakan kerangka kerja bermanfaat untuk memilih strategi pengobatan yang paling efektif.

**Keywords:** ventricular arrhythmia, anti-arrhythmic drugs, ventricular tachycardia, sudden cardiac death



Aritmia ventrikel, termasuk *ventricular tachycardia* (VT) dan *ventricular fibrillation* (VF), merupakan penyebab utama *sudden cardiac death* (SCD). VT dapat bersifat berkelanjutan (berlangsung lebih dari 30 detik) atau tidak berkelanjutan, dan dapat memiliki morfologi QRS yang seragam (monomorfik) atau berubah-ubah (polimorfik). VT adalah takikardia kompleks lebar yang paling umum terlihat dalam hubungannya dengan penyakit jantung struktural. Sebagian besar VT terkait dengan proses patologis miokard yang memicu fibrosis jantung atau inflamasi, biasanya akibat penyakit arteri koroner (CAD) yang terjadi pada lebih dari 80% pasien. (1) Namun, miokarditis, kardiomiopati dilatasi, penyakit jantung bawaan, penyakit infiltratif jantung, kardiomiopati ventrikel kanan aritmogenik, dan kardiomiopati hipertrofik juga dikenal sebagai faktor yang berkontribusi terhadap substrat aritmogenik. Sekitar 10% pasien mengalami VT tanpa adanya penyakit jantung struktural. Subkelompok VT ini dianggap sebagai idiopatik atau terkait dengan penyakit listrik primer, seperti sindrom QT panjang, sindrom Brugada, takikardia ventrikel polimorfik katekolaminergik (CPVT), atau patologi kanal ion jantung lainnya. (2)

Obat antiaritmia merupakan kelompok obat yang dirancang khusus untuk mengintervensi dan mengoreksi gangguan irama jantung, yang dapat berupa detak jantung yang terlalu cepat atau tidak beraturan. Cara kerja obat-obat ini melibatkan pengaruh langsung terhadap kanal ion dan reseptor yang ada di dalam jantung, yang secara signifikan mengubah potensial aksi serta proses pembentukan dan penyebaran impuls elektrik di dalam miokardium. Perubahan ini berdampak pada modifikasi pola aktivasi dan repolarisasi jantung, sehingga memungkinkan untuk mengontrol dan menekan manifestasi aritmia, membantu menjaga fungsi jantung tetap optimal dan mengurangi risiko komplikasi yang lebih serius. (2)

Pemilihan agen antiaritmia harus dilakukan dengan mempertimbangkan efek elektrofisiologis dari obat dan hubungannya dengan mekanisme spesifik aritmia yang dihadapi. Obat antiaritmia yang optimal adalah yang dapat menargetkan aktivitas spesifik dari mekanisme aritmia yang beroperasi dalam jaringan yang terpengaruh, termasuk faktor-faktor seperti *automaticity*, *triggered activity*, dan *reentry*. Sebagian besar obat yang saat ini tersedia bertujuan untuk memodifikasi kanal ion di jantung, mengubah baik

struktur, dinamika, maupun mekanisme gating yang ada. Dari perubahan ini, diharapkan adanya modifikasi dalam rangsangan, periode refraktori efektif, konduksi, serta penanganan otomatisitas yang abnormal. (3,4)

Konsep ini tercermin dalam klasifikasi Singh–Vaughan Williams, yang telah membagi obat-obat antiaritmia menjadi empat kelas utama: penyekat kanal natrium (Kelas I), antagonis beta-adrenoseptor (Kelas II), penyekat kanal kalium serta obat yang memperpanjang durasi potensial aksi jantung tanpa mempengaruhi konduksi intrakardiak (Kelas III), dan penyekat kanal kalsium tipe-L non-dihidropiridin (Kelas IV). Dalam Kelas I, obat-obat antiaritmia dibagi lebih lanjut menjadi tiga subkelas berdasarkan kecepatan kinetika dalam menghambat kanal natrium: sedang (IA), cepat (IB), dan lambat (IC). Pendekatan ini memungkinkan para dokter untuk memilih terapi yang paling sesuai dengan kondisi spesifik pasien, mengoptimalkan efikasi pengobatan sambil meminimalkan risiko efek samping yang tidak diinginkan. (4)

Klasifikasi Singh-Vaughan Williams adalah metode yang paling dikenal untuk mengategorikan obat antiaritmia, yang telah berkembang untuk mencakup berbagai obat antiaritmia potensial dengan tetap menjadikan kelas I-IV sebagai dasar pengelolaan aritmia. Namun, sistem ini memiliki beberapa keterbatasan signifikan. Pertama, ia lebih menekankan pada 'aksi' antiaritmia daripada obat itu sendiri, dengan banyak obat yang mempengaruhi berbagai kanal, reseptor, dan pompa, serta mempengaruhi hemodinamik, sistem saraf otonom, atau metabolisme jantung. Kedua, klasifikasi ini didasarkan pada efek elektrofisiologis obat pada jaringan jantung normal yang terisolasi, yang berarti efeknya bisa berbeda pada pasien dengan penyakit jantung struktural, baik dalam kondisi akut maupun kronis. Sebagai alternatif, sistem Sicilian Gambit yang diperkenalkan pada tahun 1991 menawarkan pendekatan dua dimensi yang memperlakukan setiap obat sebagai satu unit dan menjelaskan efek obat antiaritmia terhadap berbagai target dan efek klinisnya. (5)

Tabel 1. Obat antiaritmia yang digunakan untuk takikardia ventrikel. (1)

Obat	Kelas V-W	Dosis (oral)	Metabolisme	Efek samping	Interaksi Obat
Quinidine	Ia	324–648 mg /8jam (glukonat) 300–600 mg /6jam (sulfate)	Hepatic (CYP3A4) dan renal	Diare, kram perut, tinitus, demam, ruam, trombositopenia, anemia hemolitik, perpanjangan QT, torsades.	Menurunkan dosis digoksin sebesar 50%; menurunkan dosis warfarin dan beta-bloker; amiodaron, simetidin, dan verapamil dapat meningkatkan kadar quinidine.
Disopyramide	Ia	150–300 mg /6jam (150 mg /12–24 jam di CKD sedang-berat)	Utamanya renal	Retensi urin, penglihatan kabur, konstipasi, mulut kering, perpanjangan QT, torsades.	Fenitoin dapat menurunkan kadar disopiramid; gunakan hati-hati saat pemberian bersama dengan obat lain yang memperpanjang QT
Mexiletine	Ib	150–300 mg / 8 jam	Hepatic (CYP2D6)	Mual, kram perut, tremor, penglihatan kabur, ataksia, kebingungan.	Simetidin dan quinidine dapat meningkatkan kadar mexiletine.

Flecainide	Ic	50–200 mg / 12 jam (50–200 mg / 24 jam di CKD signifikan)	Hepatic (CYP2D6) dan renal	Tremor, penglihatan kabur, sakit kepala, ataksia, perpanjangan PR dan QRS, proaritmia.	Amiodaron, simetidin, propranolol, dan quinidine dapat meningkatkan kadar flecainide.
Propafenone	Ic	150–300 mg / 8 jam	Hepatic (CYP2D6, 3A4, 1A2)	Konstipasi, pusing, sakit kepala, rasa logam, bronkospasme, bradikardia, perpanjangan PR dan QRS, proaritmia.	Menurunkan dosis digoksin sebesar 25–50%; simetidin dan quinidine dapat meningkatkan kadar propafenone..
Amiodarone	III	Dosis loading 400 mg /6–12 jam untuk 10 g Dosis maintenance 200–600 mg/ hari	Hepatic (CYP3A4)	Toksistas paru, hipo/hipertiroidisme, toksistas hati, neuropati, deposit kornea, bradikardia, perpanjangan PR, QRS, QT.	Menurunkan dosis digoksin dan warfarin sebesar 25–50%.

Sotalol	III	Mulai 80 mg /12 jam (80 mg /24 jam jika CKD sedang) Dosis maintenance 80–160 mg /12 jam (40–80 mg /12 jam di CKD). Hindari pada CKD berat.	Renal	Bradikardia, kelelahan, bronkospasme, gagal jantung, perpanjangan QT, torsades.	Gunakan hati-hati saat pemberian bersama dengan obat lain yang memperpanjang QT.
Dofetilide	III	500 µg /12 jam jika CrCl >60; 250 µg /12 jam jika CrCl 40–60; 125 µg /12 jam jika CrCl 20–39. Hindari pada CKD berat	Renal dan hepatic (CYP3A4)	Sakit kepala, nyeri dada, pusing, infeksi saluran pernapasan, dispnea, mual, perpanjangan QT, torsades.	Hindari memberikan dofetilid bersamaan dengan simetidin, ketoconazol, hidroklorotiazid.
Dronedarone	III	400 mg/12 jam	Hepatic (CYP3A4)	Diare, mual, kram perut, perpanjangan QT, bradikardia, gagal jantung, toksisitas	Verapamil dan diltiazem dapat meningkatkan kadar dronedaron; dronedaron dapat meningkatkan

				hati.	kadar digoksin, beta-bloker, dan simvastatin.
Ranolazine	lb	500–1,000 mg/12 jam	Hepatic (CYP3A4)	Pusing, sakit kepala, mual, perpanjangan QT.	Ranolazine dapat meningkatkan kadar digoksin dan simvastatin; diltiazem dan verapamil dapat meningkatkan kadar ranolazine.

Amiodaron digunakan dalam penanganan aritmia ventrikel seperti takikardia ventrikel (VT) yang akut, di bawah kondisi tertentu. (6) Pada kasus di mana pasien berhasil bertahan dari kejadian henti jantung mendadak.

Sebanyak 50% kasus memiliki etiologi yang *reversible*, yang mencakup ketidakseimbangan elektrolit seperti hipokalemia atau hipomagnesemia, bradikardi yang menginduksi VT, kondisi iskemik, spasme koroner, trombosis, demam, atau kelaparan akut, serta penggunaan obat tertentu yang memengaruhi sistem elektrik jantung.

Langkah pengelolaan selanjutnya yang efektif adalah pemasangan *Implantable Cardioverter Defibrillator* (ICD) sebagai upaya pencegahan sekunder, terutama pada kasus dengan etiologi yang dapat dibalik dan telah bertahan dari henti jantung. Pemasangan ICD terbukti dapat mengurangi angka kematian yang tinggi akibat henti jantung, kecuali pada kasus yang disebabkan oleh infark miokard akut. Keputusan untuk memasang ICD harus berdasarkan pada kondisi penyakit jantung yang ada serta evaluasi berkelanjutan atas risiko kambuhnya aritmia ventrikel pada pasien tersebut. Amiodaron digunakan secara eksklusif pada pasien dengan VT monomorfik yang reguler dan stabil secara hemodinamik, kecil kemungkinan takikardi supraventrikular.

Jika etiologi VT tidak diketahui atau dicurigai karena adanya kelainan struktur jantung, harus ditentukan apakah VT dari sisi fasikular VT, atau outflow tract VT, atau tipe yang tidak jelas.. Amiodaron direkomendasikan

untuk pengelolaan VT yang etiologinya tidak jelas, terutama jika terdapat risiko anestesi jika dilakukan kardioversi.

Terkait dengan penggunaan amiodaron pada aritmia ventrikel yang menunjukkan gejala seperti PVC, dosisnya sesuai dengan table dibawah. Hingga saat ini, belum ada obat antiaritmia lain selain beta bloker yang terbukti dapat menurunkan semua penyebab kematian. Semua obat memiliki potensi efek samping, termasuk memicu aritmia.

Obat antiaritmia memiliki peran krusial dalam pengelolaan aritmia ventrikel, terutama dalam kasus takikardia ventrikel (VT) yang akut dan fibrilasi ventrikel (VF). Penggunaan obat-obat ini sangat penting untuk mengatasi gangguan ritme jantung yang dapat mengarah pada kematian jantung mendadak. Dalam praktek klinis, strategi terapi melibatkan pilihan obat berdasarkan etiologi yang spesifik dan kondisi jantung pasien, termasuk ketidakseimbangan elektrolit dan kondisi iskemik.

### Daftar Pustaka

1. Williams ES, Viswanathan MN. Current and emerging antiarrhythmic drug therapy for ventricular tachycardia. *Cardiol Ther.* 2013 Jun;2(1):27-46. doi: 10.1007/s40119-013-0012-5. Epub 2013 Feb 20. PMID: 25135287; PMCID: PMC4107437.
2. Offermanns S, Rosenthal W, editors. *Encyclopedia of molecular pharmacology.* 2nd ed. Berlin ; New York: Springer; 2008. 2 p.
3. Callans DJ, Josephson ME. *Josephson's clinical cardiac electrophysiology: techniques and interpretations.* 6th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2021.
4. Dan GA, Martinez-Rubio A, Agewall S, Boriani G, Borggrefe M, Gaita F, et al. Antiarrhythmic drugs—clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European
5. Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). *EP Eur.* 2018 May 1;20(5):731–732.

## CHAPTER 29

### Asymptomatic WPW: How to Handle

*Budi Ario Tejo*

*Fatmawati General Hospital, Jakarta*

#### Abstrak

Sindrom Wolff-Parkinson-White (WPW) adalah kondisi yang melibatkan jalur konduksi listrik aksesori yang berpotensi menyebabkan aritmia. Sementara WPW simtomatik dikaitkan dengan manifestasi klinis yang signifikan seperti palpitasi dan sinkop, WPW asimtomatik sering kali tidak terdeteksi. Strategi penanganan sindrom WPW asimtomatik perlu menyeimbangkan risiko potensi aritmia dengan manfaat intervensi.

#### PENDAHULUAN

Sindrom Wolff-Parkinson-White (WPW) merupakan kelainan elektrofisiologis yang ditandai dengan adanya jalur konduksi aksesori (*accessory pathway - AP*), selain nodus atrioventrikular (AV), antara atrium dan ventrikel. Jalur ini dapat menyebabkan pre-eksitasi ventrikel dan dikaitkan dengan risiko takiaritmia. WPW sindrome dijumpai pada 0.1 – 0.3% populasi umum. Gejala WPW dapat berupa palpitasi, pusing, sinkop dan berkaitan dengan episode takiaritmia supraventrikel. Kendati demikian, diperkirakan 65% pasien WPW tidak menunjukkan gejala.

#### WPW ASIMTOMATIK

WPW asimtomatik didefinisikan sebagai adanya jalur aksesori tanpa gejala nyata atau manifestasi klinis aritmia. Meskipun tidak memiliki gejala, penanganan WPW asimtomatik memerlukan pertimbangan cermat untuk mencegah potensi komplikasi dan memastikan keselamatan pasien.

#### Patofisiologi Sindrom WPW

Pembentukan anulus atrioventrikular embriologis yang tidak lengkap dan kegagalan pemisahan fibrosa antara atrium dan ventrikel dapat menyebabkan adanya sisa sel miokardium fungsional yang membentuk jalur aksesori. Jalur ini memungkinkan impuls listrik melewati penundaan normal di nodus AV,



yang menyebabkan depolarisasi dini ventrikel. Aktivasi dini ini, yang terlihat pada elektrokardiogram (EKG) sebagai gelombang delta, dapat menyebabkan pasien rentan terhadap takikardia supraventrikular (SVT), fibrilasi atrium (AF), atau, yang lebih jarang, aritmia ventrikel. Risiko aritmia bervariasi berdasarkan karakteristik spesifik jalur aksesori dan adanya faktor penyebab lainnya.

#### Pendekatan Diagnostik

Diagnosis sindrom WPW pada pasien asimtomatik biasanya dimulai dengan temuan insidental pada EKG, misalnya saat *medical checkup*. Gambaran EKG utama meliputi gelombang delta, interval PR pendek (kurang dari 120 milidetik), dan kompleks QRS lebar (lebih dari 120 milidetik).

Terkadang diperlukan pemeriksaan penunjang lain seperti Holter, uji latihan dengan treadmill, dan studi elektrofisiologi. Pemantauan holter bermanfaat untuk mendeteksi aritmia subklinis. Uji latihan dapat membantu dalam stratifikasi resiko. Sedangkan studi elektrofisiologi dapat menilai karakteristik jalur aksesori dan resiko aritmia.

#### Implikasi Klinis

Meskipun WPW asimtomatik tidak menimbulkan masalah klinis langsung, namun hal ini terkait dengan beberapa pertimbangan penting:

- Risiko Kematian Jantung Mendadak (KJM): Meskipun jarang terjadi, WPW asimtomatik dapat menyebabkan kematian jantung mendadak, terutama jika jalur aksesori mampu memfasilitasi aritmia berisiko tinggi. Suatu studi analisis meta menunjukkan resiko KJM mencapai 3 – 4% terutama pada kelompok usia 10 – 40 tahun. KJM merupakan manifestasi klinis pertama pada 65% pasien dengan WPW asimtomatik.
- Potensi Perkembangan Gejala: WPW asimtomatik dapat berkembang menjadi WPW simtomatik atau menyebabkan aritmia di kemudian hari.
- Dampak Psikologis: Diagnosis WPW, bahkan tanpa adanya gejala, dapat menyebabkan kecemasan dan kekhawatiran bagi pasien, sehingga memerlukan komunikasi dan dukungan yang efektif.

## MANAJEMEN WPW ASIMTOMATIK

Penatalaksanaan sindrom WPW asimtomatik harus mempertimbangkan kesehatan pasien secara keseluruhan, faktor risiko, dan preferensi. Strategi tersebut meliputi pemantauan, stratifikasi risiko, perubahan gaya hidup, dan ablasi kateter.

### *Pemantauan dan Tindak Lanjut*

Pemantauan rutin sangat penting bagi pasien WPW asimtomatik untuk memastikan bahwa setiap perubahan atau perkembangan gejala segera ditangani. Disarankan untuk melakukan EKG dan evaluasi klinis berkala.

### *Stratifikasi Risiko*

Stratifikasi risiko membantu menentukan tingkat intervensi yang tepat berdasarkan kemungkinan aritmia dan potensi komplikasi. Faktor-faktor yang perlu dipertimbangkan meliputi karakteristik elektrofisiologis berdasarkan studi elektrofisiologi atau uji latihan dan riwayat keluarga berupa riwayat kematian jantung mendadak atau aritmia.

Secara umum, stratifikasi risiko dilakukan untuk mengevaluasi konduksi AV antegrade melalui jalur aksesori secara invasif maupun non-invasif. Gambaran risiko tinggi secara klinis meliputi jenis kelamin laki-laki, pola WPW timbul sejak dekade kedua, riwayat AF, gejala aritmia (khususnya sinkop), penyakit jantung bawaan (contohnya anomaly Ebstein), atau riwayat sindroma WPW dalam keluarga. Selain itu juga penting untuk mempertimbangkan kondisi pekerjaan dengan risiko tinggi (contohnya pilot, supir kendaraan umum) dan olahraga kompetitif intensitas sedang sampai tinggi. Hal ini karena 45% kejadian mengancam nyawa timbul saat aktivitas.

Hilangnya gambaran pre-eksitasi ventrikel secara intermiten pada ECG serial atau Holter menunjukkan konduksi antegrade jalur aksesori yang buruk dan periode refrakter efektif yang panjang dari jalur aksesori. Pada WPW asimtomatik, hal ini menunjukkan risiko KJM yang rendah. Demikian juga pada uji latihan jantung, dimana hilangnya gelombang delta secara mendadak menunjukkan blok pada jalur aksesori dan periode refrakter efektif yang panjang. Secara teori, hilangnya gambaran pre-eksitasi secara komplik dengan tonus simpatis yang tinggi saat latihan, berkaitan dengan jalur aksesori yang lambat sehingga tidak beresiko tinggi untuk timbul fibrilasi ventrikel (VF).

Namun, hal ini memiliki sensitifitas yang rendah sehingga tidak serta merta menghilangkan kemungkinan jalur aksesori resiko tinggi. Sebaliknya, gambaran pre-eksitasi ventrikel yang menetap saat uji latih, sangat sensitif untuk memprediksi periode efektif refrakter jalur aksesori (APERP)  $\leq 250$  ms atau interval RR pre-eksitasi terpendek (SPERRI)  $\leq 250$  ms sehingga memerlukan pemeriksaan invasif lebih lanjut.

Pemeriksaan penting dalam studi elektrofisiologi meliputi pengukuran APERP dan SPERRI saat AF. APERP menggambarkan interval RR terpanjang yang tidak dapat dikonduksikan melalui jalur aksesori. Semakin panjang APERP, semakin rendah resiko aritmia yang fatal. Dan sebaliknya, APERP  $\leq 240$  ms atau SPERRI saat AF  $\leq 250$  ms berkaitan dengan resiko tinggi aritmia yang fatal. SPERRI menunjukkan waktu terpendek antar kompleks QRS dengan gambaran pre-eksitasi yang berurutan saat AF. SPERRI dianggap lebih superior dibandingkan APERP untuk mengidentifikasi pasien dengan resiko tinggi KJM. Kendati demikian, penyintas aritmia fatal terkait WPW, tidak berkaitan dengan karakteristik jalur aksesori itu sendiri.

Pemberian isoproterenol saat studi elektrofisiologi bertujuan untuk menyerupai stimulasi adrenergik fisiologis dan memperkuat konduksi jalur aksesori. Namun, isoproterenol dapat menyebabkan fluktuasi APERP akibat modifikasi sistem otonom pada nodus AV dan jalur aksesori sehingga nilai batasnya sulit untuk ditentukan. Oleh karena itu, APERP saat pemberian isoproterenol kurang dipercaya untuk stratifikasi resiko dan memerlukan pemeriksaan lebih lanjut.

Stimulasi atrium terprogram dengan laju yang meningkat juga dapat mengevaluasi APERP. Stimulasi atrium dekat daerah insersi jalur aksesori menunjukkan laju maksimal konduksi 1:1 melalui jalur aksesori. Induksi takikardia reentri AV terutama yang berubah menjadi AF secara spontan, merupakan gambaran resiko tinggi.

Stimulasi atrium dan ventrikel juga dapat menunjukkan jumlah dan lokasi jalur aksesori. Jalur aksesori di daerah septum atau beberapa jalur aksesori meningkatkan resiko KJM. Laki-laki cenderung memiliki jalur aksesori kiri dengan APERP yang pendek. Sedangkan wanita, cenderung memiliki jalur aksesori kanan dan multipel.

Gambaran resiko rendah meliputi tidak timbulnya takiaritmia, tidak ada konduksi retrograd melalui jalur aksesori, dan tidak adanya jalur aksesori multipel.

### *Modifikasi Gaya Hidup*

Modifikasi gaya hidup bertujuan untuk mengurangi risiko aritmia, berupa antara lain:

- Menghindari Stimulan: Membatasi kafein, alkohol, dan obat-obatan terlarang yang dapat memicu aritmia.
- Manajemen Stres: Teknik untuk mengelola stres dan kecemasan, yang juga dapat memengaruhi risiko aritmia.

### *Ablasi Kateter*

Pada dasarnya, ablasi kateter berpotensi menyembuhkan WPW dan menghilangkan resiko KJM terkait pre-eksitasi ventrikel. Bagi pasien yang dianggap berisiko lebih tinggi atau yang ingin mengurangi risiko aritmia di masa mendatang, dapat dilakukan ablasi kateter. Prosedur ini meliputi identifikasi jalur aksesori dan menghancurkan jalur aksesori menggunakan radiofarmaka energi frekuensi atau krioterapi.

Tingkat keberhasilan ablasi kateter mencapai 85 – 95% namun bisa lebih rendah pada jalur aksesori septal. Tingkat keberhasilan jangka panjang mencapai 80% pada 5 tahun post ablasi. Berdasarkan jenis energi yang digunakan, tingkat keberhasilan radiofrekuensi dan krioterapi hampir sama, kendati secara jangka panjang, radiofrekuensi lebih baik, namun krioterapi memiliki resiko blok atrioventricular total yang lebih rendah.

Kegagalan ablasi kateter mungkin berkaitan dengan jalur aksesori multipel atau lokasinya yang lebih epikardial. Jalur aksesori multipel dilaporkan pada 13% pasien dengan sindrom WPW. Ablasi jalur aksesori multipel berkaitan dengan lama prosedur yang lebih panjang dan tingkat rekurensi yang lebih tinggi. Demikian juga pada jalur aksesori yang terletak di dinding bebas kanan atau septal memiliki tingkat rekurensi yang tinggi.

Pada suatu studi yang membandingkan ablasi dan tanpa ablasi pada kelompok WPW, aritmia maligna timbul hanya pada kelompok yang tidak dilakukan ablasi. Kejadian komplikasi serius akibat ablasi < 1%. Lokasi jalur aksesori di septal berkaitan dengan kejadian blok berkas cabang terkait ablasi

yang lebih tinggi. Oleh karena resiko KJM yang sama rendahnya dengan resiko komplikasi akibat prosedur ablasi, pertimbangan rasio resiko-manfaat dan pengalaman operator harus didiskusikan sebelum ablasi.

Pada pasien yang tidak dapat menjalani atau menolak prosedur ablasi, pemberian terapi bertujuan untuk mencegah timbulnya aritmia dan atau memperlambat respon ventrikel. Pemberian verapamil atau digoxin sebaiknya dihindari pada sindrom WPW. Obat-obat golongan Ic (propafenone, flecainide) dapat dipertimbangkan untuk mencegah timbulnya *trigger* takiaritmia reentri atrioventrikular, kecuali pada kondisi dengan iskemia miokard. Obat penyekat beta dapat dipertimbangkan untuk supresi takiaritmia kecuali jika timbul AF. Obat golongan III (amiodarone) menyebabkan pemanjangan repolarisasi aksi potensial, hambatan kanal cepat natrium dan kanal lambat kalsium, dan menekan denyut ektopik sehingga memperlambat konduksi impuls dan memperpanjang masa refrakter jalur aksesori maupun nodus AV. Namun demikian, resiko toksisitas paru, tiroid, dan hepar pada penggunaan jangka panjang perlu dipertimbangkan.

Pada pasien simtomatik yang menjalani kateter ablasi yang gagal atau tidak respon dengan obat-obat antiaritmia, dapat dipertimbangkan ablasi bedah. Tingkat keberhasilan jangka panjang dengan bedah mendekati 100% dengan tingkat kematian < 1%.

## PENUTUP

Penanganan sindrom Wolff-Parkinson-White asimtomatik memerlukan pendekatan yang mempertimbangkan faktor risiko, preferensi, dan kesehatan pasien secara keseluruhan. Meskipun WPW asimtomatik biasanya memiliki prognosis yang baik, pemantauan yang cermat, stratifikasi risiko, dan edukasi pasien sangat penting untuk mengoptimalkan hasil dan memastikan keselamatan pasien. Ablasi kateter dapat dipertimbangkan pada pasien WPW asimtomatik dengan resiko tinggi KJM.

## Daftar Pustaka

1. Al-Khatib SM, Arshad A, Balk EM, Das SR, Hsu JC, Joglar JA, Page RL. Risk Stratification for Arrhythmic Events in Patients with Asymptomatic Pre-Excitation: A Systematic Review for the 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for

the Management of Adult Patients with Supraventricular Tachycardia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Apr 05;67(13):1624-1638.

2. Antiperovitch, P., Skanes, A., Klein, G., & Tang, A. (2023). Approach to a patient with asymptomatic pre-excitation. *Heart*, 109(16), 1254–1259. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2022-321639>
3. Cohen, M. I., Triedman, J. K., Cannon, B. C., Davis, A. M., Drago, F., Janousek, J., Klein, G. J., Law, I. H., Morady, F. J., Paul, T., Perry, J. C., Sanatani, S., & Tanel, R. E. (2012). PACES/HRS Expert Consensus Statement on the Management of the Asymptomatic Young Patient with a Wolff-Parkinson-White (WPW, Ventricular Preexcitation) Electrocardiographic Pattern: Developed in partnership between the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES) and the Heart Rhythm Society (HRS). *Heart Rhythm*, 9(6), 1006–1024. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.03.050>
4. Escudero, C. A., Ceresnak, S. R., Collins, K. K., Pass, R. H., Aziz, P. F., Blaufox, A. D., Ortega, M. C., Cannon, B. C., Cohen, M. I., Dechert, B. E., Dubin, A. M., Motonaga, K. S., Epstein, M. R., Erickson, C. C., Fishberger, S. B., Gates, G. J., Capone, C. A., Nappo, L., Kertesz, N. J., ... Janson, C. M. (2020). Loss of ventricular preexcitation during noninvasive testing does not exclude high-risk accessory pathways: A multicenter study of WPW in children. *Heart Rhythm*, 17(10), 1729–1737. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.035>
5. Kashou, A. W. P. K. G. (2022). Asymptomatic Ventricular Preexcitation (Wolff-Parkinson-White Pattern): When to Be Concerned. *JACC*. <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Articles/2022/02/17/13/25/Asymptomatic-Ventricular-Preexcitation>
6. Biase, LD. Walsh, E. Treatment of arrhythmias associated with the Wolff-Parkinson-White syndrome - UpToDate. UpToDate. 2024.

## CHAPTER 30

### Classification & Mechanisms of Ventricular Arrhythmias (VAs): Idiopathic vs Substrate VAs

*Agung Fabian Chandranegara*

*Pasar Rebo General Hospital, Jakarta*

*Primaya Hospital Tangerang*

#### **Abstrak**

*Aritmia ventrikel (AV) adalah penyebab utama morbiditas dan mortalitas secara global. AV mencakup berbagai kondisi dari yang jinak hingga yang mengancam jiwa. Makalah ini mengeksplorasi klasifikasi dan mekanisme AV, dengan fokus pada aritmia ventrikel idiopatik (AVI) dan aritmia ventrikel substrat (AVS). Kami mengulas definisi, karakteristik klinis, mekanisme, dan studi terbaru yang relevan dengan masing-masing kategori. Melalui pemeriksaan mendetail terhadap faktor genetik, teknik pencitraan, pemetaan elektrofisiologis, dan terapeutik, makalah ini bertujuan untuk memberikan pemahaman menyeluruh tentang AV, sehingga meningkatkan strategi diagnosis dan manajemen.*

#### **Pendahuluan**

Aritmia ventrikel adalah irama jantung abnormal yang berasal dari ventrikel, dengan spektrum mulai dari kontraksi ventrikel prematur (PVC) hingga takikardia ventrikel (VT) dan fibrilasi ventrikel (VF) yang menetap. Pemahaman tentang AV memiliki aspek penting karena potensinya untuk menyebabkan kematian jantung mendadak/Sudden Cardiac Death (SCD). Tulisan ini akan mengklasifikasikan AV menjadi aritmia ventrikel idiopatik (AVI) dan aritmia ventrikel substrat (AVS), mengeksplorasi mekanisme, karakteristik klinis, dan perkembangan penelitian terbaru dari masing-masing kategori.

#### **Klasifikasi Aritmia Ventrikel**

##### **I. Aritmia Ventrikel Idiopatik (AVI)**

*Definisi:*

Aritmia ventrikel idiopatik ditandai dengan terjadinya AV tanpa adanya penyakit jantung struktural atau patologi pada jantung yang dapat diidentifikasi. Biasanya muncul pada individu yang lebih muda dan relatif sehat. AV jenis ini dianggap memiliki prognosis yang relatif jinak.

*Karakteristik Klinis:*

AVI sering kali simtomatis, dengan gejala seperti palpitasi, pusing, atau sinkop. AVI sering berasal dari traktus aliran keluar ventrikel kanan (RVOT) atau traktus aliran keluar ventrikel kiri (LVOT). AVI umumnya menunjukkan pola EKG tertentu, seperti morfologi left bundle branch block (LBBB) dengan sumbu inferior pada RVOT VT/PVC atau morfologi right bundle branch block (RBBB) dengan sumbu inferior pada LVOT VT/PVC

Jenis Aritmia Ventrikel Idiopatik :

- a. Takikardia Ventrikel Idiopatik Traktus Aliran Keluar Ventrikel Kanan (RVOT PVC):
  - Umum pada dewasa muda.
  - Menunjukkan morfologi LBBB dan sumbu inferior pada EKG.
  - Biasanya responsif terhadap beta-blocker dan calcium channel blocker.
- b. Takikardia Ventrikel Idiopatik Traktus Aliran Keluar Ventrikel Kiri (LVOT VT):
  - Kurang umum daripada RVOT VT.
  - Menunjukkan morfologi RBBB dan sumbu inferior pada EKG.
- c. Fasikular VT:
  - Dikenal sebagai VT yang sensitif terhadap verapamil.
  - Berasal dari fasikula ventrikel kiri.
  - Ditandai dengan kompleks QRS yang sempit dan respons yang baik terhadap verapamil.

*Mekanisme:*

Aktivitas yang terjadi pada AVI adalah

- ***Delayed Afterdepolarizations (DADs):*** Terjadi akibat kelebihan kalsium intraseluler, sering disebabkan oleh peningkatan aktivitas sinaptik. Pelepasan kalsium yang berlebihan dari retikulum



sarkoplasma melalui reseptor ryanodine (RyR2) dapat menyebabkan DADs, yang kemudian memicu PVC dan VT.

- **Early Afterdepolarizations (EADs):** Terjadi selama fase repolarisasi dan sering dikaitkan dengan perpanjangan potensial aksi, seperti pada sindrom QT panjang. Kondisi yang memperpanjang repolarisasi, seperti hipokalemia atau obat-obatan tertentu, dapat memperburuk EADs.
- **Automatisitas Abnormal:** Peningkatan otomatisitas dapat terjadi pada serat Purkinje atau sel miokard yang biasanya tidak menunjukkan depolarisasi spontan. Hal ini bisa disebabkan oleh peningkatan aktivitas saluran ion yang bertanggung jawab atas depolarisasi fase 4.

Etiologi AVI:

Studi Terbaru:

- Faktor Genetik:  
Mutasi pada gen RyR2 terkait dengan takikardia ventrikel polimorfik katekolaminergik (CPVT), yang menyebabkan penanganan kalsium yang abnormal dan meningkatkan risiko aritmia selama stres.
- Pencitraan:  
MRI Jantung: Pencitraan late gadolinium enhancement (LGE) dapat mendeteksi kelainan struktural yang halus, mengungkapkan area fibrosis atau jaringan parut yang tidak terlihat pada pencitraan standar.
- Pemetaan Elektrofisiologis:  
Pemetaan Resolusi Tinggi: Teknik seperti pemetaan kepadatan tinggi dan pemetaan elektroanatomi tiga dimensi meningkatkan identifikasi asal aritmia, sehingga meningkatkan tingkat keberhasilan prosedur ablas kateter.

## II. Aritmia Ventrikel Substrat (AVS)

*Definisi:*

Aritmia ventrikel substrat terjadi di hadapan kelainan jantung struktural atau fungsional, seringkali karena penyakit jantung yang mendasarinya. Aritmia ini biasanya lebih kompleks dan menimbulkan risiko

kematian jantung mendadak yang lebih tinggi dibandingkan dengan aritmia ventrikel idiopatik.

*Karakteristik Klinis:*

AVS lebih umum pada pasien yang lebih tua dengan riwayat penyakit jantung. Mereka sering berkembang dalam konteks infark miokard, kardiomiopati, atau gagal jantung. Presentasi klinis dapat bervariasi dari asimtomatik hingga VT atau VF yang mengancam jiwa.

Yang termasuk dalam AVS:

- a. VT Pasca-Infark Miokard:  
Timbul dari miokard infark di mana jaringan parut menciptakan *sirkuit reentri*. EKG menunjukkan takikardia kompleks lebar dengan morfologi QRS yang bervariasi.
- b. VT pada Kardiomiopati Dilatasi (DCM):
  - Berasal dari area fibrosis di dalam ventrikel kiri yang melebar.
  - Dapat muncul sebagai VT monomorfik atau polimorfik.
- c. Aritmia Ventrikel pada Kardiomiopati Hipertrofik (HCM):
  - Disebabkan oleh disarray miokard dan fibrosis.
  - Terkait dengan peningkatan risiko kematian jantung mendadak, terutama pada pasien yang lebih muda.

*Mekanisme:*

- Sirkuit Reentri: Mekanisme utama untuk AVS melibatkan sirkuit reentri, yang difasilitasi oleh konduksi lambat dan blok unidirectional pada jaringan parut atau area fibrotik.
- Konduksi Lambat: Jaringan parut memperlambat konduksi listrik, menciptakan kondisi untuk reentri.
- Blok Unidirectional: Jaringan parut menyebabkan blok unidirectional, memungkinkan sirkuit reentri kontinu.
- Automatisitas Abnormal dan Aktivitas yang Dipicu: Dapat terjadi pada area yang mengalami remodeling, berkontribusi pada aritmogenesis selain sirkuit reentri.

Etiologi AVS

Studi Terbaru:

- Pencitraan: MRI Jantung dengan LGE: Pencitraan mendetail dari jaringan parut dan fibrosis miokard membantu mengidentifikasi substrat aritmogenik pada VT pasca-infark miokard dan kardiomiopati.
- Pemetaan Elektroanatomi: Digunakan selama studi elektrofisiologi untuk memetakan aktivitas listrik, mengidentifikasi area konduksi lambat dan sirkuit reentri.
- Pengujian Genetik: Kardiomiopati yang Diturunkan: Penelitian genetik berfokus pada mutasi pada gen yang mengkode protein desmosomal, saluran ion, dan protein sarkomerik, membantu stratifikasi risiko aritmia dan panduan manajemen.

### TERAPI AV

- Teknik Ablasi: Inovasi seperti kateter sensing force dan navigasi robotik meningkatkan presisi dan hasil pada prosedur ablasi untuk aritmia substrat.
- Terapi Farmakologis: Obat antiaritmia baru dan pengobatan gagal jantung (misalnya, sacubitril/valsartan) dievaluasi untuk dampaknya dalam mengurangi aritmia ventrikel.
- Terapi Biologis: Penelitian yang muncul tentang terapi gen dan terapi sel punca bertujuan untuk memperbaiki atau meregenerasi jaringan miokard yang rusak, berpotensi mengurangi substrat aritmogenik.
- ICD (Implantable Cardioverter Defibrillators) mencegah kematian jantung mendadak.

### Kesimpulan

Aritmia ventrikel, yang diklasifikasikan menjadi tipe idiopatik dan substrat, menunjukkan mekanisme dan presentasi klinis yang beragam. Memahami mekanisme dasar aritmia ini, yang didukung oleh aspek genetik, *advanced imaging techniques*, dan teknologi pemetaan, sangat penting untuk diagnosis dan manajemen yang efektif. Penelitian berkelanjutan dan kemajuan teknologi menjanjikan hasil yang lebih baik bagi pasien dengan aritmia yang kompleks ini.

### Daftar Pustaka

1. Priori, S. G., et al. (2002). Molecular bases of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*, 106(12), 1493-1499.

2. Lahat, H., et al. (2001). A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel. *American Journal of Human Genetics*, 69(6), 1378-1384.
3. Friedrich, M. G., et al. (2003). The diagnostic impact of magnetic resonance imaging in patients with suspected arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 41(2), 357-363.
4. Nakagawa, H., et al. (2008). High-resolution mapping of idiopathic ventricular arrhythmias. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 31(10), 1241-1253.
5. Scott, P. A., et al. (2013). Late gadolinium enhancement MRI of ventricular scar tissue: A prospective study of arrhythmogenic risk and implications for treatment. *Heart*, 99(18), 1257-1262.
6. Josephson, M. E. (2016). *Clinical cardiac electrophysiology: Techniques and interpretations*. Lippincott Williams & Wilkins.
7. Marcus, F. I., et al. (2010). Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: Proposed modification of the task force criteria. *European Heart Journal*, 31(7), 806-814.
8. Natale, A., et al. (2002). Ablation of ventricular arrhythmias: Techniques and technologies. *Heart Rhythm*, 4(9), 1180-1185.
9. McMurray, J. J., et al. (2014). Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *New England Journal of Medicine*, 371(11), 993-1004.
10. Bolli, R., et al. (2011). Cardiac stem cells in patients with ischemic cardiomyopathy (SCIPIO): Initial results of a phase 1 trial. *Lancet*, 378(9806), 1847-1857.

## CHAPTER 31

### Current Mapping and Ablation technique in Patient with Ventricular Arrhythmias

*Haikal*

*Unit Clinical Cardiac Electrophysiology and Cardiac Implantable Device,  
Department of Cardiology, Indonesia Army Center Hospital Gatot Soebroto*

#### Pendahuluan

Aritmia ventrikular dapat terjadi pada pasien dengan kelainan struktur jantung atau jantung normal. Manifestasi klinis dari aritmia ventrikular ini bervariasi mulai dari asimtomatik pada idiopatik kontraksi ventrikular prematur hingga henti jantung mendadak pada takikardia ventrikular (TV) / fibrilasi ventrikular (FV). Kateter ablasi merupakan salah satu pilihan terapi pada aritmia ventrikular yang cukup luas penggunaannya. Efektivitas kateter ablasi cukup tinggi sehingga menjadi lini pertama pada pasien dengan simtomatik idiopatik kontraksi ventrikular premature / TV yang berasal dari *right ventricle outflow track* (RVOT) atau fasikulus bila dibandingkan dengan obat anti aritmia.<sup>1</sup>

Sementara pada pasien dengan ventrikular aritmia akibat adanya kelainan struktur jantung, angka kesuksesan ablasi menurun menjadi sebesar 47 hingga 90%, hal ini dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti substrat TV dan etiologinya, lokasi dari aritmia, lokasi multiple dan intramural, progresivitas substrat. Teknik pemetaan yang sesuai diperlukan sebelum melakukan ablasi. Utilisasi sinyal elektrofisiologi menggunakan kateter dengan mikroelektroda (dan multiple) dapat meningkatkan spesifisitas area dengan voltase rendah, densitas sampling dan meningkatkan probabilitas dalam merekam aktivitas listrik *near-field*. Pemetaan ini dapat membantu dalam menentukan target yang sesuai untuk ablasi.

#### Epidemiologi dan Etiologi Aritmia Ventrikular

Diperkirakan 25% dari kematian akibat henti jantung mendadak (6.7 per 100.000 orang tiap tahun) yang merupakan konsekuensi dari aritmia ventrikular termasuk TV. Risiko TV dan henti jantung mendadak bervariasi

berdasarkan penyakit jantung yang mendasarinya serta penyakit penyerta lain dan predisposisi genetik. Insidensi henti jantung mendadak meningkat seiring bertambahnya usia. Pada usia muda, predomanan akibat penyakit listrik jantung primer dan kardiomiopati termasuk miokarditis dan anomali koroner. Namun, setengah dari kasus henti jantung mendadak di usia dekade ke empat akibat penyakit jantung koroner, terutama sindroma koroner akut.<sup>1,2</sup> Sementara aritmia ventrikular tanpa adanya kelainan struktur jantung (idiopatik) terjadi pada 10% dari kasus aritmia ventrikular. Aritmia jenis ini umumnya berupa KONTRAKSI VENTRIKULAR PREMATUR atau TV.<sup>3</sup>

### Mekanisme Aritmia Ventrikular

Mekanisme aritmia secara umum diakibatkan oleh otomatisasi, *triggered activity* dan reentri. Mekanisme aritmia ventrikular pada pasien tanpa kelainan struktur jantung umumnya adalah otomatisasi, sementara pada pasien dengan kelainan struktur jantung umumnya diakibatkan karena mekanisme reentri akibat (1) adanya area jaringan parut (*non-viable*), (2) area jaringan parut yang kemudian mengalami *remodelling* akibat miokard yang tidak sepenuhnya *recovery* dan (3) miokard yang *viable*. Jaringan miokard yang mengalami *remodelling* akan membentuk seperti saluran dengan konduksi listrik yang lambat dan blok konduksi (*isthmus*).<sup>4</sup> Saluran ini terlindungi oleh jaringan parut di sekelilingnya. Adanya suatu *extrasystole / triggered activity* akan mencetuskan mekanisme *reentri* pada area tersebut akibat adanya jaringan-jaringan yang mempunyai perbedaan kecepatan konduksi listrik. Mekanisme aritmia kompleks dan dapat lebih dari satu mekanisme pada pasien.

### Subtipe Aritmia Ventrikular

Aritmia ventrikular dapat dibagi menjadi beberapa subtipe antara lain KONTRAKSI VENTRIKULAR PREMATUR, TV berkelanjutan / *sustained* (lebih dari 30 detik) maupun *non-sustained* (3 *beats* hingga 30 detik, *Torsade Pointes*, fibrilasi ventrikular, badai elektrik / *electrical storm* dimana aritmia ventrikular muncul 3 kali atau lebih selama 24 jam (interval setidaknya 5 menit) dan membutuhkan intervensi untuk menghentikan aritmia ventrikular

tersebut, TV yang tidak bisa berhenti / *incessant VT* dimana TV yang kontinu meskipun sudah dilakukan intervensi berulang selama beberapa jam.<sup>1</sup>

## Pemetaan Aritmia Ventrikular

Ada berbagai teknik dalam pemetaan aritmia ventrikular. Secara umum, teknik pemetaan ventrikular aritmia dapat dibagi menjadi konvensional dan pemetaan elektroanatomi substrat. Pada kasus idiopatik kontraksi ventrikular prematur dimana mekanisme aritmia akibat otomatisasi, teknik pemetaan dapat dilakukan dengan metode konvensional antara lain (1) waktu aktivasi (*activation time*) dan (2) pemetaan menggunakan pemacuan (*pace-mapping*), sementara pada kasus TV akibat jaringan parut (*scar VT*), teknik pemetaan konvensional tambahan seperti (3) *entrainment* dan teknik pemetaan substrat / *substrat mapping* akan dibutuhkan untuk menentukan area dengan konduksi lambat / *isthmus*.

TV monomorfik pada pasien dengan kelainan struktur jantung (*iskemik / non-iskemik*) umumnya diakibatkan oleh reentri *scar*. Pendekatan pemetaan dengan teknik konvensional seperti waktu aktivasi, *entrainment* dan *pace-mapping* pada kasus ini sering terkendala karena aritmia yang tidak terinduksi, intoleransi hemodinamik saat TV terdeteksi, substrat intramural atau substrat epicardial. Teknik pemetaan substrat dapat mengidentifikasi *isthmus* TV meskipun tidak terdeteksi atau hemodinamik toleransi. Kombinasi teknik pemetaan substrat dengan waktu aktivasi dan *entrainment* menunjukkan hasil yang lebih efektif dalam mencegah rekurensi TV bila dibandingkan hanya menargetkan TV saja.<sup>3,5</sup>

## Teknik Pemetaan Konvensional

### 1. Teknik Pemetaan Waktu Aktivasi (*Activation Time*)

Teknik pemetaan ini dilakukan dengan cara mengumpulkan poin-poin yang diambil menggunakan kateter pada area endocardial (atau epicardial) tertentu saat aritmia klinikal terdeteksi. Dilakukan perhitungan waktu aktivasi tiap-tiap poin tersebut terhadap referensi (EKG permukaan atau kateter intrakardial). Dalam perekaman tiap poin dilakukan dengan menggunakan perekaman bipolar atau unipolar. Teknik ini umumnya sering digunakan pada

kasus aritmia ventrikular dengan mekanisme otomatisasi. Pada kasus TV akibat jaringan parut / reentri *scar*, teknik pemetaan waktu aktivasi dilakukan pada sirkuit TV kemudian dibuat konstruksi menggunakan warna secara 3 dimensi (3D) dan visualisasi klasifikasi isthmus. Sistem *high-density mapping* dapat memperlihatkan karakter dari sirkuit VT yang lebih kompleks dengan area konduksi lambat pada jalur masuk dan keluar di isthmus.<sup>6</sup> Sementara aritmia ventrikular dengan mekanisme otomatisasi seperti idiopatik kontraksi ventrikular premature, poin yang dikumpulkan menggunakan perekaman bipolar dan unipolar menentukan area miokard sebagai sumber utama dari aritmia tersebut, bukan sebagai isthmus / area konduksi lambat. Umumnya perekaman bipolar tidak menunjukkan adanya gambaran potensial dengan voltage rendah, *fractionated* atau *split*.

## 2. Teknik *Pace-Mapping*

Pada pasien dengan TV akibat reentri *scar* dimana tidak memungkinkan dilakukan pemetaan *entrainment*, strategi *pace-mapping* dapat dilakukan untuk menentukan isthmus. Teknik ini melibatkan pemacuan pada area didekat isthmus miokard sehingga arah implus listrik jantung akibat pemacuan tersebut sama dengan arah impuls listrik saat TV klinikal pada area keluar isthmus (*exit*) dan memberikan hasil EKG yang menyerupai dengan TV (Gambar 1). Metode ini mempunyai keterbatasan seperti waktu prosedur yang lama, laju pemacuan dapat mempengaruhi morfologi QRS karena perubahan konduksi saat melewati isthmus dan teknik ini hanya menentukan jalur keluar isthmus dimana belum tentu area yang optimal untuk dilakukan ablasi.<sup>6</sup> Sementara bila penyebab aritmia ventrikular adalah otomatisasi seperti idiopatik kontraksi ventrikular prematur/TV, pemacuan pada area tersebut akan menunjukkan gambaran EKG yang sama dengan klinikal kontraksi ventrikular prematur /TV karena sumber aritmia dan pemacuan pada jaringan miokard yang sama.

## 3. Teknik Pemetaan *Entrainment*

Studi awal dalam pemetaan kateter mampu mengidentifikasi sinyal kompleks yang dekremental didalam jalur diastolik takikardia. Hal ini berkembang menjadi teknik pemetaan *entrainment* yang dipionir oleh



*Stevenson et al.* Dalam prosesnya, teknik ini menggunakan extra stimulus dalam area miokard yang diduga terlibat dalam sirkuit TV dan menilai waktu kembali. Teknik ini dapat menentukan lokasi pemacuan apakah didalam isthmus baik ditengah, tempat masuk maupun keluar, *inner loop* atau *outer loop* atau *bystander* (Gambar 2) dan merupakan pemeriksaan baku emas dalam identifikasi area kritikal dari isthmus. Teknik ini sulit dilakukan bila hemodinamik pasien tidak stabil. Selain itu teknik ini juga menghabiskan banyak waktu karena dilakukan berulang-ulang dengan pemacuan dan perhitungan interval waktu serta menangkap sinyal *far-field*.<sup>6</sup>

### Teknik Pemetaan Substrat

Teknik pemetaan konvensional mempunyai beberapa batasan yang telah disebutkan dalam pembahasan sebelumnya sehingga dikembangkan beberapa teknik pemetaan substrat. Pemetaan ini dilakukan menggunakan metode 3D. Tujuan dari strategi ini terutama pada jaringan abnormal yang dapat membuat TV menjadi terus-menerus (*sustained*). Teknik ini bermanfaat ketika TV tidak dapat tercetus terus-menerus atau tidak dapat ditoleransi. Teknik ini juga mempunyai keterbatasan seperti definisi jaringan parut / *scar* yang masih bervariasi tergantung teknologi pemetaan dan jenis teknologi itu sendiri seperti *magnetic resonance imaging* (MRI) dan definisi potensial abnormal yang subjektif (*late potential* dan *local activation ventricular activity* - LAVA). Selain itu, jenis kateter dalam pemetaan juga dapat mempengaruhi secara signifikan dalam melihat karakteristik substrat. Penggunaan kateter dengan pemetaan high-density dapat membantu dalam mengidentifikasi elektrogram penting seperti *late potential* dengan amplitude rendah dan durasi pendek dimana dapat deliniasi isthmus TV yang lebih baik.<sup>6</sup>

#### 1. Teknik Pemetaan Substrat Fungsional

Teknik pemetaan substrat klasik umumnya melibatkan jaringan parut / *scar* di ventrikular saat irama intrinsik. Namun, sirkuit TV dapat dinamis dan karakteristik substrat tidak statik atau prevalen saat irama intrinsik. Pemetaan fungsional substrat dikembangkan untuk melihat perubahan substrat kritikal yang berperan dalam TV. Berbagai studi telah dilakukan dalam pemetaan substrat fungsional pada pasien dengan TV akibat jaringan parut.<sup>6,7</sup> (tabel 1)

## 2. Teknik Pemetaan Substrat Fungsional Eksisting

### a. *Decremental Evoked Potential Mapping (DEEP)*

Teknik pemetaan DEEP membutuhkan pemacuan S1 600 ms diikuti oleh pemacuan tunggal S2 sebesar 20 ms diatas dari waktu refrakter efektif / *effective refractory period* (ERP) dari ventrikular. Bila terdapat perbedaan interval waktu *late potential* (dengan EKG permukaan) segera setelah S1 dan segera setelah S2 > 10 ms, maka *late potential* tersebut didefinisikan sebagai DEEP. *Late potential* DEEP ini menunjukkan lokasi yang sama untuk inisiasi dan sirkuit diastolik dari TV dan lebih akurat dibandingkan dengan non-decremental *late potential* (Gambar. 3). Studi menunjukkan pasien yang dilakukan ablasinya pada area DEEP, 75% bebas TV selama 6 bulan follow up. Area ini merupakan prekursor *unidirectional block* dan inisiasi TV.<sup>6,7</sup> Meskipun menjanjikan, stimulus berulang dapat mengkonsumsi banyak waktu dan software DEEP belum banyak tersedia secara komersial.

### b. *Evoked Delayed Potential Mapping (EDP)*

Teknik pemetaan EDP menggunakan pemacuan ventrikular kanan yang serupa untuk melihat perubahan substrat fungsional yang tertutup. Electrogram akan dibandingkan saat irama sinus, pemacuan ventrikular kanan S1 500 ms, dan S1-S2 ekstra stimulus. Pemacuan S2 diberikan 50 ms diatas dari waktu ERP ventrikular. Pemacuan dilakukan di area infark miokard yang didapatkan dari pemeriksaan penunjang (antara lain echocardiografi dan atau MRI menggunakan kontras) tanpa melihat amplitudo elektrogram atau morfologi saat sinus. Area dicek secara manual, bila memperlihatkan *near-field* amplitudo kecil (< 1.5 mV) dengan konduksi melambat > 10 ms atau block saat dilakukan ekstrastimuli ventrikular kanan dikategorikan sebagai EDP dan ditandai. *Late potential* saat irama sinus dan pemacuan ventrikular kanan tanpa adanya penundaan konduksi (*conduction delay*) bukan merupakan target. Studi inisial menunjukkan pasien yang dilakukan pemetaan dan ablasinya menggunakan teknik ini 89% bebas TV selama 1 tahun. Limitasi teknik ini adalah pengukuran /

analisis manual, konsumsi banyak waktu terutama bila menggunakan kateter dengan elektroda multiple.<sup>6,7</sup>

### c. *Isochronal Late Activation Mapping*

Teknik pemetaan ini dilakukan saat irama sinus atau pemacuan intrinsik bila pasien dependen pemacuan. Meskipun bukan merupakan pemetaan yang dinamis, pemetaan ini berupaya untuk menggambarkan fungsional sifat-sifat di dalam jaringan. Tiap electrogram yang abnormal ditandai secara manual pada akhir perekaman bipolar. *Isochronal crowding* didefinisikan sebagai area dimana > 3 isochron dalam radius 1 cm. Area ini merupakan area *decelaration zone*. Area ekstrim konduksi lambat didefinisikan bila terdapat *isochronal crowding* dengan aktivitas lokal *fractionated* yang kontinyu. Ablasi pada area ini menunjukkan 70% bebas TV selama 12 bulan (80% pada kardiomiopati iskemik, 63% pada kardiomiopati non-iskemik).<sup>6</sup>

## Teknik Ablasi pada Aritmia Ventrikular

Teknik ablasinya pada aritmia ventrikular terutama pada TV akibat jaringan parut / *reentry scar* dengan menargetkan pada jaringan abnormal yang dapat membuat TV menjadi sirkuit yang terus-menerus. Ablasi pada TV akibat jaringan parut / *reentry scar* yang tidak terus menerus (*non-sustained*) atau tidak dapat ditoleransi pasien adalah ablasinya linear didalam jaringan scar, homogenisasi scar, scar *dechanneling*, *core isolation*, ablasinya *late potential* dan LAVA.<sup>6,7</sup>

Pada kasus aritmia ventrikular dengan mekanisme otomatisasi yang ditandai dengan struktur jantung normal; dimana tidak ada kelainan *late potential* atau LAVA pada perekaman bipolar; ablasinya dilakukan hanya pada area setempat menggunakan pemetaan aktivasi waktu dan pace-mapping yang serupa dengan aritmia klinikal ventrikular.

## Kesimpulan

Teknologi pemetaan telah berkembang dalam 20 tahun terakhir, namun luaran jangka panjang belum menunjukkan hasil yang baik pada kasus

aritmia ventrikular akibat jaringan parut / *scar*. Pemetaan waktu aktivasi dan *entrainment* terbatas pada TV yang stabil atau dapat ditoleransi. Pemahaman mengenai substrat kritikal menggunakan teknik pemetaan *high-density* yang dapat memperlihatkan karakter substrat secara jelas dan teknik terbaru dapat memperlihatkan perubahan substrat secara dinamis. Pemetaan substrat ini dapat dilakukan saat irama intrinsik atau menggunakan pemacuan extra stimulus dari ventrikular. Perlu dilakukan penelitian skala besar dan uji coba terkontrol, acak untuk memperlihatkan teknik pemetaan ini memberikan luaran jangka panjang yang baik dalam menurunkan mortalitas pasien dengan TV akibat jaringan parut. Pada pasien aritmia ventikel tanpa kelainan struktur jantung / idiopatik, kateter ablasi memperlihatkan luaran yang jauh lebih baik, terutama bila berasal dari *outflow track* dan fasciculus.

## Daftar Pustaka

1. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Einkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022;43:3397-4126. Samuel, M., Elsokkari, I., Sapp, J.L., 2022. Ventricular Tachycardia Burden and Mortality: Association or Causality. *Can J Cardiol*. 38:454-64
2. Samuel M, Elsokkari I, Sapp JL. Ventricular Tachycardia Burden and Mortality: Association or Causality. *Can J Cardiol*. 2022;38:454-64.
3. Duggirala S, Gerstenfeld EP. Mapping and Ablation of Ventricular Arrhythmia of Unusual Sites. In: *Cardiac Mapping, Fifth Edition*. John Wiley & Sons; 2020. p. 978-91.
4. Soejima K, Stevenson WG, Maisel WH, et al. Electrically unexcitable scar mapping based on pacing threshold for identification of the reentry circuit isthmus: feasibility for guiding ventricular tachycardia ablation. *Circulation* 2002;106:1678-83
5. Fernandez-Amenta J, Penela D, Acosta J, Andreu D, Evertz R, Cabrera M, et al. Substrate modification or ventricular tachycardia induction, mapping, and ablation as the first step? A randomized study. *Heart Rhythm*. 2016;13:1589-95.

6. Papageorgiou N, Srinivasan NT. Dynamic High-density Functional Substrate Mapping Improve Outcomes in Ischemic Ventricular Tachycardia Ablation: Sense Protocol Functional Substrate Mapping and other Functional Mapping Techniques. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*. 2021;10(1):38-44.
7. Vlachos K, Letsas KP, Srinivasan NT, Frontera A, Efremidis M, Dragasis S, et al. The value of functional substrate mapping in ventricular tachycardia ablation. *Heart Rhythm O2*. 2023;4:134-46.
8. Jaïs P, Maury P, Khairy P, et al. Elimination of local abnormal ventricular activities: a new end point for substrate modification in patients with scar-related ventricular tachycardia. *Circulation*. 2012;125:2184-96.
9. Irie T, Yu R, Bradfield JS, et al. Relationship between sinus rhythm late activation zones and critical sites for scar-related ventricular tachycardia: systematic analysis of isochronal late activation mapping. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8:390-9.
10. De Riva M, Naruse Y, Ebert M, et al. Targeting the hidden substrate unmasked by right ventricular extrastimulation improves ventricular tachycardia ablation outcome after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol EP*. 2018;4:316-27.
11. Porta-Sánchez A, Jackson N, Lukac P, et al. Multicenter study of ischemic ventricular tachycardia ablation with decrement-evoked potential (DEEP) mapping with extra stimulus. *J Am Coll Cardiol EP*. 2018;4:307-15.
12. Srinivasan NT, Garcia J, Schilling RJ, et al. Multicenter study of dynamic high-density functional substrate mapping improves identification of substrate targets for ischemic ventricular tachycardia ablation. *J Am Coll Cardiol EP*. 2020;6:1783-93.
13. Acosta J, Andreu D, Penela D, et al. Elucidation of hidden slow conduction by double ventricular extrastimuli: a method for further arrhythmic substrate identification in ventricular tachycardia ablation procedures. *Europace*. 2018;20:337-46.

## CHAPTER 32

### Managing Athlete With Abnormal ECG part 1 (AF, SVT and Ventricular Arrhythmias)

*Erika Maharani*

*Departement of Cardiology and Vascular Medicine*

*Faculty of Medicine, Public Health and Nursing, Gajah Mada University*

*Dr. Sardjito General Hospital, Yogyakarta*

Tata laksana menyeluruh pada atlet dengan elektrokardiogram (EKG) abnormal menghadirkan tantangan unik karena tumpang tindih antara adaptasi fisiologis terhadap olahraga dan kondisi patologis yang dapat menjadi predisposisi terjadinya kejadian buruk pada jantung. Kemajuan teknologi dalam penatalaksanaan atlet penderita aritmia mencakup MRI jantung yang lebih baik, pemetaan elektroanatomi 3D, dan monitor EKG dalam berbagai modalitas. Teknologi ini memudahan penilaian tepat, pemantauan real time, dan perawatan lebih tepat sasaran, termasuk inovasi dalam teknik kateter dan cryoablasi yang meningkatkan efektivitas dan keamanan prosedur invasif. Semua ini mendukung diagnosis lebih akurat dan manajemen yang efektif, sehingga memfasilitasi keputusan kembali berolahraga yang lebih aman. Pengobatan yang dipersonalisasi sangat penting dilakukan bagi atlet dengan melakukan evaluasi dan penyesuaian perawatan berdasarkan karakteristik individu, seperti olahraga, respons fisiologis, dan jenis aritmia masing-masing. Pendekatan ini meningkatkan akurasi diagnostik, mengoptimalkan rencana perawatan, stratifikasi risiko lebih akurat, serta mendukung perawatan yang lebih efektif dan individual bagi para atlet.<sup>1,2</sup>

#### Fibrilasi Atrium Pada Atlet

Mekanisme di balik peningkatan kejadian fibrilasi atrium (FA) pada atlet masih berupa hipotesis. Dilatasi atrium dikenal sebagai faktor risiko FA pada non-atlet dan juga berhubungan dengan penyakit atrium yang lebih lanjut, di mana konversi dan mempertahankan irama sinus dapat menjadi lebih sulit. Pada atlet, dilatasi atrium sering terjadi dan bisa sangat signifikan.<sup>1,2</sup> Suatu studi kohort yang membandingkan atlet dengan dan tanpa

FA, Trivedi et al. tidak menemukan perbedaan dalam volume atrium. Oleh karena itu, hubungan antara pembesaran atrium dan FA, serta implikasi prognostik yang dihasilkannya, harus dipertimbangkan pada populasi atlet. Penggunaan obat peningkat kinerja (seperti stimulan) dapat menjadi faktor tambahan yang membuat atlet rentan terhadap FA.<sup>3,4,5</sup>

Tata laksana atlet yang didiagnosis dengan fibrilasi atrium (AF) menghadirkan tantangan tersendiri karena perpaduan antara manajemen aritmia jantung dan gaya hidup atletik. AF, yang ditandai dengan irama jantung tidak teratur dan cepat yang berasal dari atrium, menimbulkan kekhawatiran yang signifikan mengenai kesehatan jantung dan kinerja atletik. Atlet dengan AF memerlukan penilaian komprehensif, termasuk riwayat klinis terperinci, pemeriksaan fisik, elektrokardiografi (EKG), dan ekokardiografi untuk menentukan penyakit jantung struktural yang mendasari dan konsekuensi hemodinamik. Faktor usia dan intensitas latihan mempengaruhi risiko FA, dengan latihan intensitas tinggi meningkatkan risiko FA. Sedangkan latihan intensitas sedang terbukti menurunkan risiko FA. Atlet yang merasa sehat mungkin enggan mengubah aktivitas olahraga mereka, sehingga memperumit manajemen FA. FA yang terkait dengan latihan ketahanan sering muncul pada atlet usia 50-an dan 60-an, lebih umum pada pria, dan manajemen harus disesuaikan dengan kebutuhan spesifik setiap atlet.<sup>2</sup> Faktor risiko utama seperti hipertensi, obesitas, sleep apnea, merokok, konsumsi alkohol, dan penggunaan obat stimulan harus ditangani seperti pada non-atlet. Manajemen harus mencakup modifikasi faktor risiko, pencegahan tromboemboli, dan kontrol ritme, dengan antikoagulasi berdasarkan skor CHA2DS2-VASc.<sup>4,5</sup>

Strategi penatalaksanaan berfokus pada pengendalian laju dan ritme untuk meringankan gejala dan meminimalkan risiko kejadian buruk selama aktivitas fisik. Intervensi non-farmakologis seperti ablasi kateter, khususnya isolasi vena pulmonal, dapat dipertimbangkan pada kasus-kasus refrakter untuk memulihkan ritme sinus dan berpotensi memungkinkan atlet untuk melanjutkan olahraga kompetitif dengan aman. Strategi kontrol laju dan irama harus dipertimbangkan berdasarkan pengambilan keputusan bersama dengan pendekatan berbasis individu setelah diskusi mengenai gejala dan risiko obat-obatan serta ablasi kateter, serta mempertimbangkan jenis olahraga dan

preferensi atlet. Kontrol irama adalah strategi yang lebih sering digunakan pada atlet dengan AF bergejala. Terkait superioritas ablasi kateter dibandingkan dengan terapi obat antiaritmia dalam mengurangi kekambuhan AF pada populasi non-atlet dan kemungkinan intoleransi yang lebih tinggi terhadap terapi medis pada populasi atlet, serta data yang menunjukkan efektivitas yang setara pada atlet, ablasi kateter dapat direkomendasikan sebagai terapi lini pertama.<sup>1,2</sup>

Pencegahan stroke tetap penting, seringkali memerlukan terapi antikoagulan yang dipandu oleh skor stratifikasi risiko stroke seperti CHA2DS2-VASc. Pemilihan antikoagulan, termasuk agen baru seperti antikoagulan oral antagonis non-vitamin K (NOAC), memerlukan pertimbangan yang cermat terhadap risiko perdarahan dan interaksi obat yang berkaitan dengan atlet. *Direct oral anticoagulant* lebih sering digunakan dibanding warfarin sebagai pilihan antikoagulan. Atlet olahraga dengan frekuensi kontak langsung tinggi memiliki risiko perdarahan lebih tinggi dengan terapi antikoagulasi, sehingga memerlukan keputusan dengan pertimbangan lebih.<sup>4</sup>

Pengambilan keputusan bersama yang melibatkan atlet, spesialis kedokteran olahraga, ahli jantung, dan penyedia layanan kesehatan lainnya sangat penting untuk menyesuaikan rencana manajemen yang mengakomodasi tujuan individu, tuntutan pelatihan, dan keselamatan jantung. Abstrak ini mensintesis bukti dan pedoman terkini untuk mengoptimalkan pengelolaan atlet dengan AF, yang bertujuan untuk meningkatkan kualitas hidup dan meningkatkan kesehatan kardiovaskular sekaligus mendukung upaya atletik.<sup>2</sup>

### **Supraventricular Tachycardia (SVT) pada Atlet**

Tata laksana atlet yang didiagnosis dengan takikardia supraventrikular (SVT) menghadirkan tantangan tersendiri karena potensi dampaknya terhadap kinerja atletik dan kesehatan jantung. SVT mencakup spektrum aritmia yang berasal dari atas ventrikel, termasuk atrioventrikular nodal reentrant tachycardia (AVNRT), atrioventrikular reentrant tachycardia (AVRT), dan atrial tachycardia (AT). Pada atlet, jenis takikardia supraventrikular (SVT) yang paling umum dapat berupa Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardia (AVNRT). Aritmia takikardia QRS sempit lain seperti Atrioventricular Reentrant



Tachycardia (AVRT) dan Atrial Tachycardia juga dapat terjadi. AVNRT melibatkan sirkuit reentran dalam nodus AV dan sering terlihat pada atlet dengan aktivitas fisik tinggi, sedangkan AVRT disebabkan oleh sirkuit reentrant jalur aksesori. Atrial Tachycardia berasal dari peningkatan impuls fokus ektopik di atrium.<sup>3</sup>

Atlet dengan SVT memerlukan evaluasi menyeluruh, termasuk riwayat klinis terperinci, pemeriksaan fisik, dan penilaian elektrokardiografi selama istirahat dan olahraga untuk menjelaskan pemicu aritmia dan konsekuensi hemodinamik. Pemantauan holter, pengujian stres olahraga, dan studi elektrofisiologi dapat dilakukan untuk memastikan diagnosis dan memandu keputusan pengobatan. Atlet yang mengalami gejala seperti jantung berdebar, pusing, sakit kepala ringan, atau sinkop perlu menjalani evaluasi klinis menyeluruh karena gejala ini bisa mempengaruhi kinerja atlet dan tidak spesifik untuk jenis SVT tertentu. Penting untuk mencocokkan gejala dengan irama jantung yang terdeteksi untuk menangkap episode aritmia yang terjadi. EKG membantu mengidentifikasi jenis SVT dan membedakannya dari kondisi lain seperti sinus takikardia. Modalitas lain seperti *Smartwatch* mampu membantu mengidentifikasi aritmia yang terjadi sesuai dengan episode keluhan.<sup>2</sup>

Strategi penatalaksanaan bertujuan untuk mencapai pengendalian ritme melalui agen farmakologis seperti beta-blocker, penghambat saluran kalsium, atau obat antiaritmia. Ablasi kateter, khususnya untuk AVNRT dan AVRT, menawarkan pendekatan kuratif dengan ablasi, sehingga memulihkan ritme sinus normal dan berpotensi memungkinkan atlet untuk melanjutkan olahraga kompetitif dengan aman. Untuk episode SVT yang terjadi saat berolahraga, harus diidentifikasi apakah episode takiaritmia terjadi secara stabil atau tidak. Langkah awal pengobatan secara umum sama dengan tata laksana SVT pada umumnya.<sup>3</sup> Untuk atlet dengan episode SVT berulang, penatalaksanaan jangka panjang dapat melibatkan terapi farmakologis, ablasi kateter, atau modifikasi gaya hidup. Keputusan mengenai pilihan pengobatan akan dipertimbangkan secara individu, disesuaikan dengan frekuensi dan keparahan episode SVT, jenis olahraga yang dijalani, serta kondisi komorbid secara umum.<sup>3</sup>

Stratifikasi risiko kematian jantung mendadak memandu pengambilan keputusan mengenai partisipasi atletik dan mungkin memerlukan pembatasan sementara atau permanen dari aktivitas berat pada kasus berisiko tinggi. Pengambilan keputusan bersama yang melibatkan atlet, spesialis kedokteran olahraga, ahli jantung, dan ahli elektrofisiologi sangat penting untuk menyesuaikan rencana manajemen yang menyeimbangkan pengendalian aritmia, keamanan kardiovaskular, dan tujuan kinerja atlet.<sup>2</sup>

### **Ventricular Tachycardia (SVT) pada Atlet**

Pengelolaan takikardia ventrikel (VT) pada atlet menghadirkan tantangan unik karena potensi implikasinya terhadap kesehatan kardiovaskular dan kinerja atletik. VT, ditandai dengan aktivitas listrik yang cepat dan tidak normal yang berasal dari ventrikel, memerlukan evaluasi segera dan penatalaksanaan yang disesuaikan untuk memastikan hasil yang optimal sekaligus mengakomodasi tuntutan olahraga kompetitif. Tipe-tipe aritmia ventrikel yang ditemui pada atlet meliputi Premature Ventricular Contractions (PVCs), Ventricular Tachycardia (VT), dan Ventricular Fibrillation (VF). PVC yang umum biasanya memiliki morfologi *outflow tract* atau *fascicular*, sedangkan aritmia kompleks mencakup PVC yang atipikal atau multifokal, *coupling interval* pendek, atau berpola seperti couplets atau *non sustained ventricular tachycardia*.<sup>7</sup>

Stratifikasi risiko aritmia ventrikel pada atlet melibatkan evaluasi komprehensif dari penilaian klinis dan pengujian diagnostik untuk gejala seperti jantung berdebar atau sinkop serta aritmia yang ditemukan pada EKG rutin. Alat diagnostik utama meliputi EKG untuk menganalisis jenis dan morfologi aritmia, pemantauan Holter untuk aritmia intermiten, dan uji latihan jantung untuk mengidentifikasi pemicu aritmia. Proses ini membantu membedakan antara aritmia jinak seperti PVC terisolasi tanpa penyakit jantung struktural dan aritmia risiko tinggi seperti PVC kompleks atau frekuensi yang persisten maupun dengan Coupling Interval sempit saat aktivitas yang memerlukan evaluasi dan penanganan lebih lanjut.<sup>2,7</sup>

Exercise stress test berguna untuk mengevaluasi bagaimana aritmia terjadi selama aktivitas fisik dan mengidentifikasi perubahan yang mungkin tidak terlihat saat istirahat. Selain itu, pemantauan rawat jalan, seperti Holter

menyediakan perekaman EKG berkelanjutan selama 24-48 jam atau lebih, yang memungkinkan deteksi aritmia intermiten serta penilaian frekuensi dan polanya dalam kondisi sehari-hari. Uji latihan jantung juga dapat membantu dalam diagnosis aritmia tertentu seperti CPVT maupun Long QT syndrome, di mana QT interval akan memanjang di saat pemulihan. Uji Latihan Jantung juga dapat menciptakan demand semirip mungkin dengan usaha pasien untuk menguji tingkat pemulihan pasien untuk bisa berolahraga kembali.<sup>2,7</sup>

*Exercise-induced ventricular arrhythmias* merupakan irama ventrikel yang terjadi selama atau setelah aktivitas fisik, termasuk PVC dan VT, yang dapat berupa jinak hingga mengancam nyawa. Aritmia jinak dapat berupa PVC terisolasi atau VT idiopatik sederhana, seringkali tanpa gejala atau dengan gejala ringan, yang menimbulkan risiko minimal dan biasanya hilang dengan istirahat. Sebaliknya, aritmia yang berpotensi berbahaya meliputi PVC kompleks atau VT persisten dapat menyebabkan gejala parah seperti jantung berdebar, pusing, atau sinkop, serta dapat menunjukkan kelainan struktural jantung yang mendasari. Diagnosis yang akurat memerlukan analisis EKG secara terperinci, pemantauan Holter, dan uji latihan beban jantung untuk mengevaluasi karakteristik aritmia ketika jantung diberikan beban (*stress*), yang membantu membedakan antara kondisi jinak dan yang berisiko tinggi guna menentukan penanganan yang tepat. Heidbuchel et al. melaporkan bahwa aritmia ventrikel pada atlet (terutama pesepeda profesional) paling sering muncul dari ventrikel kanan dan sering dikaitkan dengan kelainan struktural atau fungsional ringan. Kelainan ini dapat mengancam jiwa meskipun tidak ada bukti klinis atau genetik penyakit jantung bawaan. Entitas ini awalnya disebut sebagai "exercise-induced ARVC."<sup>2"</sup>

Pembatasan olahraga menjadi penanganan utama bagi individu dengan CPVT (Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia) karena dasar adrenergik dari aritmia ventrikel yang menjadi ciri khas kondisi ini. Sangat terbatas data yang meninjau keselamatan atlet dengan CPVT yang berkompetisi dalam olahraga intensitas tinggi. Sebagian besar data berasal dari satu studi yang menunjukkan tidak ada kematian pada atlet CPVT yang dikelola di klinik khusus. Bagi atlet dengan CPVT yang mempertimbangkan untuk kembali bermain, tidak adanya aritmia ventrikel dan normalisasi tes stres sangat penting sebelum mempertimbangkan untuk kembali bermain.<sup>2,7</sup>

Atlet yang mengalami VT memerlukan penilaian menyeluruh, termasuk riwayat klinis terperinci, pemeriksaan fisik, dan evaluasi jantung komprehensif dengan elektrokardiografi (EKG), pemantauan Holter, pengujian stres olahraga, dan kemungkinan modalitas pencitraan jantung seperti ekokardiografi atau pencitraan resonansi magnetik jantung (MRI). Diagnosis banding membedakan antara kondisi jinak seperti VT akibat olahraga dan penyakit jantung struktural yang berpotensi mengancam jiwa, seperti kardiomiopati ventrikel kanan aritmogenik (ARVC) atau penyakit arteri koroner. Strategi penatalaksanaan VT pada atlet berfokus pada stratifikasi risiko, penekanan aritmia, dan pencegahan kematian jantung mendadak. Terapi farmakologis seperti beta-blocker, obat antiaritmia, dan defibrilator kardioverter implan (ICD) dapat digunakan berdasarkan profil risiko individu dan karakteristik aritmia. Ablasi kateter, yang menargetkan fokus aritmogenik atau jalur kritis pada kasus refrakter, menawarkan pendekatan kuratif untuk memulihkan ritme jantung normal dan mengoptimalkan kinerja atletik dengan aman.<sup>7</sup>

Keputusan untuk mengizinkan atlet dengan VT untuk kembali ke olahraga kompetitif melibatkan kolaborasi multidisiplin antara spesialis kedokteran olahraga, ahli jantung, ahli elektrofisiologi, dan atlet, dengan mempertimbangkan keseimbangan antara risiko kardiovaskular, kemanjuran pengobatan, dan aspirasi atletik. Pemantauan rutin, kepatuhan terhadap rejimen pengobatan, dan evaluasi tindak lanjut yang terstruktur merupakan komponen penting dari penatalaksanaan jangka panjang untuk mengurangi risiko kekambuhan dan mengoptimalkan kesehatan jantung.<sup>7</sup>

### **Penanganan Multi Disiplin**

Atlet dengan aritmia sering kali mengalami stres dan kecemasan yang signifikan karena kekhawatiran terhadap kesehatan, kinerja, dan potensi perubahan karir. Ketegangan emosional ini dapat berdampak pada kesehatan mental dan performa atlet. Umumnya atlet yang pulih dari sudden cardiac arrest memiliki angka depresi, anxietas dan stress post traumatic yang tinggi. Waktu untuk kembali bermain dalam pertandingan olahraga akan menjadi sangat sulit secara psikologis. Respon kognitif, emosional, dan perilaku terhadap injury seperti optimisme dan ketangguhan menentukan

kemungkinan atlet dapat Kembali bertanding setelah cedera. Bagaimana faktor psikologis berdampak pada olahraga setelah komplikasi kardiak, belum banyak dipelajari, namun secara umum dapat memberikan efek yang signifikan.<sup>2</sup>

Penanganan atlet dengan aritmia memerlukan pendekatan multidisiplin yang melibatkan kolaborasi antara ahli jantung olahraga, ahli elektrofisiologi, dan spesialis kedokteran olahraga. Ahli kedokteran jantung olahraga mengevaluasi dampak aritmia terhadap kinerja dan kesehatan jantung saat berolahraga atau aktivitas fisik. Ahli elektrofisiologi mendiagnosis dan menangani aritmia menggunakan teknik seperti ablasi kateter, sementara spesialis kedokteran olahraga menangani pelatihan dan kesehatan olahraga secara keseluruhan. Kedokteran genetic berperan untuk identifikasi faktor penting penyebab henti jantung mendadak pada atlet. Kolaborasi ini memastikan penilaian menyeluruh dan rencana perawatan yang dipersonalisasi, yang mengoptimalkan kesehatan jantung dan kinerja atlet. Tata laksana atlet dengan aritmia seperti fibrilasi atrium (FA), takikardia supraventrikular (SVT), dan aritmia ventrikel memerlukan pendekatan secara individu. Tatalaksana komprehensif yang melibatkan multidisiplin sangat penting sebagai prevensi maupun penanganan aritmia pada atlet.<sup>6</sup>

## Daftar Pustaka

1. Heidbuchel H, Adami PE, Antz M, et al. Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports in patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions: Part 1: Supraventricular arrhythmias. A position statement of the Section of Sports Cardiology and Exercise from the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and the European Heart Rhythm Association (EHRA), both associations of the European Society of Cardiology. *European Journal of Prevention Cardiology* 2021;28(14):1539–1551.
2. Lampert R, Chung EH, Ackerman MJ, Alonso RFAael Arroyo, Darden D, Deo R, et al. 2024 HRS expert consensus statement on arrhythmias in the athlete: Evaluation, treatment, and return to play. *Heart rhythm*. 2024 May

3. Miljoen H, Ector J, Garweg, C, et al., Differential presentation of atrioventricular nodal re-entrant tachycardia in athletes and non-athletes. *European Society of Cardiology* 2019; 21, 944–949.
4. Schmidt M, Bøtker HE, Pedersen L, et al., Comparison of the frequency of atrial fibrillation in young obese versus young nonobese men undergoing ex-amination for fitness for military service. *Americal Journal of Cardiology* 2014;113(5):822–826.
5. Trivedi SJ, Claessen G, Stefani L, et al. Differing mechanisms of atrial fibrillation in athletes and non-athletes: alterations in atrial structure and function. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020;21(12):1374–1383.
6. Van Hattum JC, Verwijs SM, Senden PJ, et al., The Sports Cardiology Team: Personalizing Athlete Care Through a Comprehensive, Multidisciplinary Approach. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2022 Oct 12;6(6):525-535
7. Zorzi A, De Lazzari M, Mastella G, et al., Ventricular Arrhythmias in Young Competitive Athletes: Prevalence, Determinants, and Underlying Substrate. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(12).

## CHAPTER 33

### The Timing for Ablation in Children with SVT

*Rubiana Sukardi*

*Pediatric Cardiology, Integrated Cardiovascular Services,  
Dr. Cipto Mangunkusumo General Hospital, Jakarta*

Takikardia supraventrikular (supraventricular tachycardia, SVT) adalah takiaritmia yang paling umum terjadi pada anak, dan mencakup lebih dari 90% aritmia anak. Takikardia supraventrikular didefinisikan sebagai takiaritmia yang mekanisme takiarberasal dari bagian proximal/superior dari berkas His. Angka kejadian SVT pada anak secara pasti tidak diketahui, namun diperkirakan terjadi pada dengan insiden 1/250–1/1000 kelahiran hidup dan 1/10 pada pasien dengan penyakit jantung bawaan. Walaupun beberapa mekanisme SVT berhubungan dengan adanya kelainan struktur jantung bawaan; namun sebagian besar anak-anak dengan SVT memiliki struktur jantung yang normal. Tipe SVT yang paling umum pada anak adalah atrio-ventrikular reentrant tachycardia (AVRT), mencakup dua pertiga dari pasien SVT pada anak, diikuti oleh atrioventrikular nodal reentry tachycardia (AVNRT) dan takikardia atrium (AT).

Takikardia dapat terjadi sejak intra-uterin, fase neonatus atau saat memasuki usia remaja. Sebagian besar kasus neonatal SVT akan mengalami resolusi sebelum usia 1 tahun, walaupun SVT setelah usia 5 tahun dapat menetap di lebih dari 75% kasus.<sup>1</sup> Tatalaksana untuk SVT yang paroksismal meliputi stimulasi vagal, kardioversi farmakologis, dan ablasi kateter dengan radio frekuensi (*radiofrequency catheter ablation*, RFCA) atau cryoterapi. Terapi SVT dengan RFCA sebelumnya hanya diperuntukkan bagi pasien yang sudah mengalami gagal jantung, terapi saat ini karena efikasi dan keamanannya yang baik, terapi ablasi untuk SVT sudah dianjurkan sebagai pendekatan standar perawatan untuk anak-anak yang lebih besar dan remaja dengan gejala SVT yang refrakter. Laporan pertama mengenai RFCA sebagai terapi takiaritmia pada anak diterbitkan pada tahun 1991, dan sejak tahun tersebut beberapa penelitian retrospektif dan prospektif multisenter melaporkan tingkat keberhasilan RFCA untuk pengobatan takiaritmia pada

anak-anak sebanding dengan orang dewasa dan akan meningkatkan kualitas hidup anak.<sup>2</sup>

**Indikasi ablasi**

Indikasi ablasi pada anak hampir sama dengan indikasi ablasi pada orang dewasa, seperti takikardia supraventrikular QRS sempit. Jenis SVT yang tersering pada bayi dan anak adalah *atrioventricular nodal reentrant tachycardia* (AVNRT), *atrioventricular reentrant tachycardia* (AVRT), ektopik atrial takikardia, *atrial flutter*, dan *persistent junctional reentry tachycardia* (PJRT). Tindakan ablasi hanya disarankan pada pasien yang dengan terapi anti-aritmia tidak efektif mengendalikan serangan takiaritmia atau menunjukkan efek samping anti-aritmia yang buruk. Indikasi ablasi<sup>3</sup> tampak pada Tabel 1.

Tabel 1. Indikasi ablasi pada takikardia.

<b>Indikasi Klas I</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Takikardia supraventricular berulang atau persisten yang disertai dengan disfungsi ventrikel</li> <li>2. Takikardia supraventricular berulang atau persisten yang tidak efektif atau terjadi efek samping dengan terapi medikamentosa</li> <li>3. Takikardia supraventricular berulang atau persisten dan bila keluarga menginginkan tidak menggunakan obat anti-aritmia</li> <li>4. Takikardia supraventricular berulang disertai gangguan hemodinamik (hipotensi atau sinkope</li> <li>5. Takikardia supraventricular berulang yang untuk terminasi sampai memerlukan terapi emergensi medis atau kardioversi listrik</li> </ol>
<b>Indikasi Klas IIa</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Takikardia supraventricular paroksismal karena jalur asesoris</li> <li>2. Pasien dengan riwayat supraventricular takikardia yang terdokumentasi, tetapi saat uji elektrofisiologi takikardia tidak terinduksi tetapi terdapat bukti adanya dual jalur nodal.</li> </ol>
<b>Indikasi Klas IIb</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ablasi modifikasi jalur lambat pada nodus AV pada pasien dengan gejala klinis yang sesuai dengan takikardia</li> </ol>



	<p>supraventricular paroksismal tetapi tidak terdokumentasi, bila takikardia tidak dapat diinduksi saat uji elektrofisiologi tetapi terdapat bukti adanya dual jalur nodal AV.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Gejala klinis berulang yang sesuai dengan supraventricular paroksismal dan saat uji elektrofisiologi terdapat bukti adanya jalur asesoris. Terapi medis tetap dianjurkan sebelum memutuskan dilakukan ablas</li> <li>3. Gangguan hemodinamik akut berulang (hipotensi atau sinkope) karena takikardia supraventricular</li> <li>4. Intermiten simptomatik takikardia supraventricular yang <i>nonsustain</i> (kurang dari 30 detik)</li> </ol>
<b>Indikasi Klas III</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Takikardia supraventricular yang dapat dikendalikan dengan terapi medis dan tidak ada efek samping obat</li> <li>2. Gejala klinis sesuai dengan takikardia supraventricular, tetapi takikardia tidak dapat diinduksi, dan saat uji elektrofisiologi tidak ada bukti adanya dual nodus AV</li> <li>3. Bila setelah ablas substrat aritmia yang lain (seperti jalur asesoris), dijumpai adanya dual jalur AV nodal, dilakukan ablas modifikasi jalur lambat.</li> </ol>

### Target Keberhasilan Ablasi

- Pada AVNRT, RFCA dianggap efektif bila setelah ablas slow pathway dan diobservasi selama 30 menit, dan dengan stimulasi/pacing manuver dari atrium dan ventrikel tidak menginduksi AVNRT, konduksi jalur lambat menghilang, atau masih terdapat residual konduksi jalur lambat tetapi tidak disertai atau hanya disertai dengan echo beat tunggal.
- Pada AVRT, RFCA dianggap berhasil bila setelah observasi selama 30 menit, dari EKG dan pemetaan intra-kardiak terbukti tidak ada konduksi melalui jalur aksesori, dari EKG tampak hilangnya pola pre-eksitasi.

- Pada ablasi AT, dianggap berhasil bila 30 menit observasi pasca-ablasi dan dengan simulasi menggunakan isoproterenol dan stimulasi dari atrium, tidak menginduksi AT.
- Pada ablasi atrial flutter, keberhasilan bila terdapat bukti blok isthmus secara bidireksional.
- Pada PJRT dianggap berhasil bila terminasi PJRT, PJRT tidak dapat dicetuskan kembali (baik secara spontan maupun dengan pacing manuver atau pemberian isoprenaline), hilangnya konduksi jalur aksesoris secara retrograde (ditandai oleh blok VA, konduksi VA berubah dari eksetris menjadi konsentris).

### **Komplikasi ablasi**

Sejak diperkenalkan pertama kali pada tahun 1990, hasil ablasi kateter telah meningkat secara signifikan. Saat ini, tingkat keberhasilan aritmia sederhana seperti AVNRT mendekati 100%, dengan tingkat komplikasi yang sangat rendah.<sup>4</sup> Hal ini mendukung penggunaan prosedur EP dan ablasi pada hampir semua pasien yang didiagnosis SVT yang terindikasi untuk prosedur invasif. Namun, beberapa hal tetap harus diperhatikan dengan baik, seperti risiko komplikasi terbukti lebih tinggi pada anak di bawah usia 4 tahun. Oleh karena itu, North American Society for Pacing and Electrophysiology (NASPE) menerapkan ambang batas untuk melakukan prosedur EP pada anak-anak di bawah usia 4-5 tahun.<sup>5</sup> Selain itu ablasi dengan energi dari radiofrekwensi pada bayi <15 kg dapat meningkatkan angka komplikasi. Oleh karena itu ablasi dengan energi dari radio frekwensi umumnya ditunda kecuali ada indikasi spesifik, seperti aritmia yang tidak terkontrol dengan anti-aritmia atau aritmia yang mengancam jiwa dan disertai disfungsi ventrikel. Modifikasi prosedur untuk memfasilitasi tindakan pada pasien yang lebih kecil, dengan menggunakan kateter ablasi 5Fr, waktu ablasi 5-10 detik dan pengurangan pengaturan daya dan suhu radiofrekwensi.<sup>6</sup>

Dengan meningkatnya pengalaman dan kemajuan teknologi, jumlah komplikasi prosedural akut dapat dikurangi (misalnya, dari 4,2% pada tahun 1991–1995 menjadi 3% pada tahun 1996–1999).<sup>7</sup> Kematian dan komplikasi besar jarang terjadi, namun lebih sering terjadi bila terdapat penyerta penyakit jantung bawaan, berat badan pasien lebih rendah, jumlah

penggunaan radio frekwensi sebelumnya, dan prosedur pada jantung kiri.<sup>8</sup> Tiga komplikasi serius yang paling umum, yang sampai memerlukan perawatan darurat atau berkelanjutan, adalah blok AV (derajat kedua dan/atau ketiga), perforasi kateter atau efusi perikardial, terjadinya trombus atau emboli. Risiko mikro emboli dapat terjadi terutama bila melakukan ablasinya pada atrium kanan maupun atrium kiri serta ventrikel kiri. Cedera langsung akibat energi radiofrekwensi ablasinya juga dapat menyebabkan kerusakan pada semua struktur di sekitarnya, seperti esofagus, arteri koroner, dan saraf frenikus. Sedangkan komplikasi ringan yang dapat terjadi seperti pseudo-aneurisma, fistula arterio-venus, dan perdarahan ringan.

Tantangan terapi ablasinya saat ini bukan saja hanya pada keberhasilan segera, tetapi juga pada usaha untuk menurunkan risiko kekambuhan, pengurangan paparan radiasi, dan durasi prosedur. Selama beberapa tahun terakhir telah terjadi kemajuan besar dalam teknologi untuk studi EP dan ablasinya, seperti pemetaan dengan menggunakan sistem 3 dimensi (3D), kryoterapi, dan penggunaan jenis kateter ablasinya dengan gaya kontak yang lebih baik. Sudah barang tentu teknologi canggih ini memerlukan biaya yang lebih besar.

## Kesimpulan

Efektivitas dan manfaat RFCA untuk SVT pada anak-anak telah dibuktikan dari banyak penelitian. RFCA dapat digunakan sebagai alternatif terapi medis yang efektif pada anak berusia di atas 5 tahun dan direkomendasikan ketika terapi medis tidak efektif atau terdapat efek samping yang tidak dapat ditoleransi pada anak di bawah usia 5 tahun, termasuk bayi. Anak-anak dengan berat badan <15 kg atau berusia kurang dari 5 tahun diketahui memiliki risiko komplikasi yang lebih tinggi. Dengan adanya perkembangan teknologi, teknik baru, ablasinya jantung dapat dipandu oleh MRI, dan pemetaan tiga dimensi. Tujuan utamanya adalah mengurangi paparan radiasi. Tiga dari sistem pemetaan tiga dimensi ini sekarang digunakan secara luas secara klinis, yaitu sistem CARTO 3, sistem EnSite NavX (Abbott/St. Jude Medical), dan Rhythmia

## Daftar Pustaka

1. Perry JC, Garson A Jr. Supraventricular tachycardia due to Wolff-Parkinson-White syndrome in children: early disappearance and late recurrence. *J Am Coll Cardiol.* (1990) 16:1215–20.
2. Szafran E, Baszko A, Bukowska-Posadzy A, Łażniak A, Moszura T, Siwińska A, et al. Influence of ablation therapy on the quality of life in children with supraventricular tachycardia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* (2017) 21:2550–9.
3. Saul JP, Kanter RJ, Abrams D, Asirvatham S, Bar-Cohen Y, Blaurock AD, dkk. PACES/HRS Expert Consensus Statement on the use of Catheter Ablation in Children and Patients with Congenital Heart Disease. *Heart Rhythm.* 2016 Jun;13(6):e251-89.
4. Van Hare GF, Javitz H, Carmelli D, et al. Pediatric Electrophysiology Society. Prospective assessment after pediatric cardiac ablation. demographics, medical profiles, and initial outcomes. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2004. July; 15 7: 759- 770.
5. Van Hare & Friedman RA, Walsh EP, Silka MJ, dkk. NASPE Expert Consensus Conference: Radiofrequency catheter ablation in children with and without congenital heart disease. Report of the writing committee. North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002;25:1000-17.
6. Abrams DJ. Invasive electrophysiology in paediatric and congenital heart disease, *Heart.* 2007 Mar; 93(3): 383–91.
7. Kugler JD, Danford DA, Houston KA, Felix G. Pediatric Radiofrequency Ablation Registry of the Pediatric Radiofrequency Ablation Registry of the Pediatric Electrophysiology S. Pediatric radiofrequency catheter ablation registry success, fluoroscopy time, and complication rate for supraventricular tachycardia: Comparison of early and recent eras. *Journal of cardiovascular electrophysiology.* 2002;13:336-41.
8. Schaffer MS, Gow RM, Moak JP, Saul JP. Mortality following radiofrequency catheter ablation (from the pediatric radiofrequency ablation registry). Participating members of the pediatric electrophysiology society. *Am J Cardiol* 2000;86:639-43.

## CHAPTER 34

### Ventricular Arrhythmias in Patients with CAD / CHF

*Haikal*

*Unit Clinical Cardiac Electrophysiology and Cardiac Implantable Device,  
Department of Cardiology, Indonesia Army Center Hospital Gatot Soebroto*

#### Abstrak

Aritmia ventrikular dapat terjadi pada pasien dengan kelainan struktur jantung. Aritmia ini juga merupakan salah satu komplikasi yang sering ditemukan dari penyakit jantung koroner dan gagal jantung. Fibrosis dan hipertrofi yang dapat terjadi akibat infark miokardium dan gagal jantung dapat menciptakan substrat konduktif untuk terjadinya aritmia ventrikular, baik melalui mekanisme otomatisasi abnormal, *triggered activity*, hingga sirkuit reentri. Takikardia ventrikel berkelanjutan atau fibrilasi ventrikel merupakan dua jenis aritmia yang memberikan risiko kematian mendadak yang tinggi terutama pada kasus penyakit jantung koroner dan gagal jantung. Pemasangan defibrilator kardiak implan, ablasi kateter, hingga pemberian obat anti-aritmia menjadi pilihan terapi pada aritmia ventrikular terutama pada kasus penyakit jantung koroner dan gagal jantung. Hal ini juga bergantung pada beberapa factor antara lain fraksi ejeksi ventrikel kiri dan kondisi klinis pasien. Evaluasi dan terapi yang tepat sangat penting untuk mengurangi risiko kematian mendadak dan memperbaiki prognosis pasien.

Kata kunci : ablasi kateter, defibrillator kardiak implan, fibrilasi ventrikel, takikardia ventrikel

## Pendahuluan

Aritmia ventrikular memiliki spektrum klinis yang luas. Jenis aritmia ini dapat bersifat tidak berbahaya, namun dalam beberapa kasus dapat menimbulkan risiko kematian mendadak. Penting untuk mengidentifikasi jenis aritmia ventrikular, sehingga stratifikasi risiko dan terapi yang paling tepat dapat ditentukan.<sup>1</sup> Secara umum, aritmia ventrikular dapat dibedakan menjadi kontraksi ventrikular prematur, takikardia ventrikular dan fibrilasi ventrikular.<sup>1</sup>

Kontraksi ventrikular prematur didefinisikan sebagai ritme jantung yang bersumber dari bawah nodus atrioventrikular, baik berupa kompleks satuan atau multipel.<sup>1</sup> Kontraksi ventrikular prematur sangat umum ditemukan di praktik klinik sehari-hari. Studi kohort oleh von Rotz et al di tahun 2017 menemukan bahwa dari pemeriksaan pemantauan holter 24 jam pada individu usia 25-42 tahun tanpa penyakit jantung, kontraksi ventrikular prematur ditemukan pada 69% individu.<sup>2</sup> Studi kohort lain berjudul *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study* menyebut bahwa prevalansi kontraksi ventrikular prematur pada individu usia 45-64 tahun tanpa gagal jantung adalah sekitar 1,8%.<sup>3</sup> Peningkatan usia, peningkatan tekanan darah, rendahnya tingkat aktivitas fisik, hingga kebiasaan konsumsi rokok berkontribusi ke peningkatan kejadian kontraksi ventrikular prematur.<sup>4</sup>

Kontraksi ventrikular prematur berjumlah lebih dari 3 denyut secara berturut-turut dengan laju denyut lebih dari 100 kali per menit dinamakan takikardia ventrikular. Takikardia ventrikular, berdasarkan morfologi kompleks QRS nya, dibedakan menjadi takikardia ventrikular monomorfik dan takikardia ventrikular polimorfik (Tabel 1). Takikardia ventrikular dapat terjadi melalui tiga jenis mekanisme, yakni otomatisitas abnormal, sirkuit reentri, dan aktivitas terpicu.<sup>5</sup>

Fibrilasi ventrikular juga merupakan aritmia yang banyak ditemukan dan bersifat mengancam nyawa. Fibrilasi ventrikular ditandai dengan gambaran elektrokardiografi yang kacau dan tidak terorganisir. Fibrilasi ventrikular, bersama dengan takikardia ventrikular, merupakan penyebab 700.000 kasus kematian mendadak per tahunnya di Amerika Serikat dan Eropa.<sup>6, 7</sup> Pada bahasan selanjutnya, akan dibahas mengenai aritmia ventrikular di pasien dengan penyakit jantung koroner dan gagal jantung.

## Aritmia Ventrikular pada Penyakit Jantung Koroner

Aritmia ventrikular merupakan salah satu komplikasi dan penyebab signifikan kematian pada pasien dengan penyakit jantung koroner.<sup>8</sup> Pada fase iskemia akut, kebanyakan kematian pada kasus penyakit jantung koroner adalah akibat fibrilasi ventrikular. Insidensi fibrilasi ventrikular sebagai komplikasi dari infark miokardium adalah sebesar 4,7%. Sementara, pada pasien dengan penyakit jantung koroner yang sudah melewati fase infark akut dan mengalami penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri akibat pembentukan jaringan parut, takikardia ventrikular monomorfik berkelanjutan merupakan aritmia ventrikular yang paling banyak terjadi, dengan insidensi sekitar 3-5%, namun diperkirakan sudah turun hingga 1% dikarenakan manajemen penyakit jantung koroner yang sudah berkembang.<sup>9</sup>

Peningkatan otomatisitas, aktivitas terpicu, hingga sirkuit reentri dapat menjadi penyebab dari aritmia ventrikular pada penyakit jantung koroner. Takikardia ventrikular umumnya berhubungan dengan pembentukan jaringan parut atau luka pada ventrikel yang disebabkan infark miokardium, dan membentuk sirkuit reentri. Namun, pada takikardia ventrikular yang terjadi di fase infark miokardium akut, aktivasi fokal akibat peningkatan otomatisitas abnormal diyakini sebagai mekanismenya. Pelepasan kalsium setelah fase depolarisasi juga diyakini menjadi mekanisme takikardia ventrikular saat fase iskemia, meski belum ada studi yang membuktikannya. Iskemia akut dapat mengaktifasi kanal  $K_{ATP}$ , menyebabkan terjadinya peningkatan kalium ekstraseluler, bersamaan dengan asidosis dan hipoksia di miokardium. Peningkatan kalium ekstraseluler menyebabkan depolarisasi miokardium sehingga terjadi peningkatan eksitabilitas jaringan di fase akut iskemia.<sup>9,10</sup>

Sementara itu, takikardia ventrikular polimorfik dan fibrilasi ventrikular pada fase iskemia akut diyakini terjadi akibat adanya sirkuit reentri pada jaringan yang mengalami iskemia dimana terdapat jalur konduksi lambat, dan dikelilingi oleh jaringan miokardium non-iskemia yang memiliki jalur konduksi cepat. Sirkuit reentri juga menjadi mekanisme dari 95% kasus takikardia ventrikular pada infark miokardium yang sudah sembuh. Terdapat dua hal yang esensial untuk terbentuknya sirkuit reentri, yakni blok konduksi

unidireksional dan sirkuit reentri dengan siklus yang lebih panjang dibanding periode refraktorinya (Gambar 1).<sup>9</sup>

### **Aritmia Ventrikular pada Gagal Jantung**

Gagal jantung merupakan kondisi yang berkaitan dengan aritmia ventrikular. Gagal jantung meningkatkan risiko kematian mendadak hingga 6-9 kali lipat. Sebanyak 30-50% kematian pada kasus gagal jantung terjadi akibat kematian mendadak, yang berhubungan dengan aritmia ventrikular, yakni takikardia ventrikular dan fibrilasi ventrikular. Takikardia ventrikular berkelanjutan juga didapat pada 20-80% pasien gagal jantung. Penurunan ejeksi fraksi pada kasus gagal jantung menyebabkan beberapa mekanisme kompensasi yang berujung pada perubahan bentuk jaringan jantung (*remodelling*), yang berkontribusi pada pembentukan substrat konduktif untuk terjadinya aritmia, yakni peningkatan otomatisitas, aktivitas terpicu, serta sirkuit reentri. Sebagai konsekuensinya, terjadi aritmia ventrikular yang justru juga memperburuk kondisi gagal jantung.<sup>11</sup>

Aritmia ventrikular banyak ditemukan pada pasien dengan gagal jantung, utamanya jika terdapat penurunan fraksi ejeksi ventrikel dan iskemia. Risiko aritmia ventrikular pada gagal jantung juga meningkat jika terdapat beberapa faktor risiko, seperti *obstructive sleep apnea*, hipoksemia, gangguan elektrolit, kelebihan katekolamin, konsumsi obat-obatan pro-aritmia, serta gangguan liver dan renal. Fibrilasi ventrikular dan takikardia ventrikular berkelanjutan merupakan aritmia ventrikular dengan risiko kematian mendadak yang tinggi dibandingkan takikardia ventrikular tidak berkelanjutan dan kontraksi ventrikular prematur.<sup>11</sup>

Pada gagal jantung, terjadi cedera miokardium yang menyebabkan beberapa mekanisme kompensasi, seperti mekanisme Frank-Starling, aktivasi neurohormonal, serta perubahan struktur jantung atau *remodelling*. Meski mekanisme-mekanisme kompensasi ini awalnya memberikan manfaat, pada akhirnya justru menyebabkan eksaserbasi instabilitas hemodinamik dan memperburuk kondisi gagal jantung. Perubahan fungsi elektrikal dan mekanik dari jantung, termasuk fibrosis dan hipertrofi, meningkatkan risiko aritmia ventrikular.<sup>12, 13</sup> Hubungan gagal jantung dengan aritmia ventrikular cukup kompleks, tergambar oleh ilustrasi di bawah (Gambar 2).



## **Panduan Tata Laksana Aritmia Ventrikular pada Penyakit Jantung Koroner dan Gagal Jantung**

Pasien dengan penyakit jantung koroner kronik dengan fraksi ejeksi kurang dari 40% perlu dilakukan evaluasi ejeksi fraksi ventrikel kiri 6-12 minggu setelah infark miokardium akut. Pada pasien dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri 36-40% dengan takikardia ventrikular tidak berkelanjutan atau sinkop, direkomendasikan studi elektrofisiologi (rekomendasi kelas I). Jika terdapat takikardia ventrikular monomorfik berkelanjutan yang terinduksi, dapat dipertimbangkan pemasangan defibrilator kardiak implan (rekomendasi kelas IIA).

Sementara, jika takikardia ventrikular monomorfik berkelanjutan tidak terinduksi, direkomendasikan perekaman loop implan (rekomendasi kelas I). Pada pasien dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri kurang dari 35% dan kelas fungsional NYHA di atas sama dengan dua, direkomendasikan pemasangan defibrilator kardiak implan (rekomendasi kelas I) (Gambar 3).<sup>14</sup>

Pada takikardia ventrikular monomorfik berkelanjutan, jika ejeksi fraksi ventrikular kiri lebih tinggi dari 40% dan status hemodinamiknya baik, dapat dipertimbangkan ablasi kateter (rekomendasi kelas IIA), pemasangan defibrilator kardiak implan (rekomendasi kelas IIA), dan konsumsi obat anti-aritmia, yakni amiodaron (rekomendasi kelas IIA). Sementara itu, pada gagal jantung dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri kurang dari 40%, direkomendasikan pemasangan defibrilator kardiak implan (rekomendasi kelas I) atau dapat dipertimbangkan ablasi kateter (rekomendasi kelas IIB).<sup>14</sup>

Pada pasien dengan penyakit jantung koroner dan takikardia ventrikular monomorfik berkelanjutan yang sudah terpasang defibrilator kardiak implan dan simtomatik, disarankan pemberian amiodaron. Jika gejala masih muncul dengan konsumsi amiodaron, direkomendasikan ablasi kateter (rekomendasi kelas I). Sementara, jika gejala yang berkaitan dengan takikardia ventrikular sudah tidak ada setelah pemberian amiodaron, ablasi kateter, pemberian sotalol dan amiodaron dapat dipertimbangkan (rekomendasi kelas IIA) (Gambar 4).<sup>14</sup>

Aritmia ventrikular pada kasus gagal jantung, selain pada gagal jantung dengan penurunan ejeksi fraksi, dapat juga terjadi pada kardiomiopati terdilatasi, kardiomiopati yang terinduksi kontraksi ventrikular, dan

kardiomiopati hipertrofik. Pada kardiomiopati terdilatasi dengan aritmia ventrikular, dapat dipertimbangkan pemasangan defibrilator kardiak implan jika ejeksi fraksi ventrikel kiri kurang dari 50% dan terdapat lebih dari sama dengan 2 faktor risiko (sinkop, *late gadolinium enhancement* pada MRI kardiak, takikardia ventrikular monomorfik berkelanjutan terinduksi pada studi elektrofisiologi, dan mutasi genetik) (rekomendasi kelas IIA). Pada pasien dengan kardiomiopati yang terinduksi kontraksi ventrikular prematur, kateter ablasi direkomendasikan (rekomendasi kelas I).<sup>14</sup>

Sementara itu, pada pasien kardiomiopati hipertrofik dengan aritmia ventrikular, dapat diperimbangkan pemasangan defibrilator kardiak implan jika usia di atas 16 tahun dengan risiko kematian mendadak dalam 5 tahun lebih dari 4% dan kurang dari 6%, terdapat *late gadolinium enhancement* pada MRI kardiak pada lebih dari sama dengan 15% area ventrikel kiri, abnormalitas tekanan darah pada tes stres, aneurisma apikal atau adanya mutasi genetik, atau jika terdapat takikardia ventrikular monomorfik berkelanjutan atau aritmia ventrikular simtomatik (rekomendasi kelas IIA). Pada anak-anak usia di bawah 16 tahun dengan risiko kematian mendadak dalam 5 tahun lebih dari sama dengan 6%, defibrilator kardiak implan juga dapat dipertimbangkan (rekomendasi kelas IIA).<sup>14</sup>

## Konklusi

Aritmia ventrikular sangat berkaitan erat dengan penyakit jantung koroner dan gagal jantung. Mekanisme terjadinya aritmia ventrikular adalah melalui peningkatan otomatisitas, aktivitas terpicu, dan sirkuit reentri. Rekomendasi tata laksana aritmia ventrikular pada penyakit jantung koroner dan gagal jantung didasari oleh berbagai faktor, yakni jenis aritmia ventrikular, fraksi ejeksi ventrikel kiri, risiko kematian mendadak, faktor risiko lainnya, kelas fungsional, hingga ada atau tidaknya gejala yang berkaitan dengan aritmia ventrikular.

Tabel 1. Jenis takikardia ventrikular berdasarkan morfologi QRS-nya disertai mekanisme, signifikansi klinis, dan terapi yang dianjurkan.<sup>5</sup>

Jenis Takikardia Ventrikular	Mekanisme	Signifikansi Klinis	Terapi
Kontraksi ventrikular prematur monomorfik	Aktivitas terpicu	Tidak berbahaya di pasien tanpa faktor risiko berarti	Penyekat beta Penyekat kanal kalsium Ablasi kateter Anti-aritmia kelas 1
Kontraksi ventrikular prematur polimorfik	Aktivitas terpicu	Dapat bersifat tidak berbahaya, namun perlu evaluasi lebih lanjut, terutama di pasien dengan kardiomiopati	Penyekat beta Penyekat kanal kalsium
Takikardia ventrikular monomorfik	Aktivitas terpicu	Tidak berbahaya di pasien tanpa faktor risiko berarti	Penyekat beta Penyekat kanal kalsium Ablasi kateter Anti-aritmia kelas 1 jika tanpa penyakit jantung struktural
Takikardia ventrikular fasikular	Reentri	Tidak berbahaya namun sering menimbulkan gejala	Verapamil Ablasi kateter
Takikardia ventrikular monomorfik berkelanjutan	Reentri	Berbahaya. Dapat menyebabkan instabilitas hemodinamik dan berpotensi menyebabkan takikardia ventrikular letal	Defibrilator kardiak implan Penyekat beta Anti-aritmia kelas 3 Ablasi kateter

Takikardia ventrikular polimorfik	Reentri	Berbahaya	Defibrilator kardiak implan Atasi penyebab yang mendasari Penyekat beta
-----------------------------------	---------	-----------	---

### Daftar Pustaka

1. Al Mahameed ST, Ziv O. Ventricular arrhythmias. *Med Clin North Am.* 2019;103(5):881-895.
2. von Rotz M, Aeschbacher S, Bossard M, Schoen T, Blum S, Schneider S, Estis J, Todd J, Risch M, Risch L, et al. Risk factors for premature ventricular contractions in young and healthy adults. *Heart.* 2017;103:702-707.
3. Agarwal SK, Simpson RJ Jr, Rautaharju P, Alonso A, Shahar E, Massing M, Saba S, Heiss G. Relation of ventricular premature complexes to heart failure (from the Atherosclerosis Risk In Communities [ARIC] Study). *Am J Cardiol.* 2012;109:105-109.
4. Marcus GM. Evaluation and Management of Premature Ventricular Complexes. *Circulation.* 2020;141(17):1404-1418.
5. Dresen WF, Ferguson JD. Ventricular arrhythmias. *Cardiol Clin.* 2018;36(1):129-139. doi:10.1016/j.ccl.2017.08.007.
6. Nichol G, Thomas E, Callaway CW, et al. Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome. *JAMA.* 2008;300(12):1423-1431.
7. Cobb LA, Fahrenbruch CE, Olsufka M, Copass MK. Changing incidence of out-of-hospital ventricular fibrillation, 1980-2000. *JAMA.* 2002;288(23):3008-3013.
8. Benito B, Josephson ME. Ventricular tachycardia in coronary artery disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2012;65(10):939-955.
9. Carmeliet E. Cardiac ionic currents and acute ischemia: from channels to arrhythmias. *Physiol Rev.* 1999;79:917-1017.
10. Krummen DE, Ho G, Ho S, et al. Ventricular fibrillation: Triggers, mechanisms and therapies. *Future Cardiol.* 2016;12(3):373-390.

11. Al-Hadithi ABAK, Boyle NG. A clinical review of ventricular arrhythmias in patients with congestive heart failure. *EMJ Cardiol.* 2019 [Preprint].
12. Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Pathol.* 2012;21(5):365-371.
13. Tomaselli GF, Rose J. Molecular aspects of arrhythmias associated with cardiomyopathies. *Curr Opin Cardiol.* 2000;15(3):202-208.
14. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2022;43(40):3997-4126.

## CHAPTER 35

### Getting Familiar with Dual AV Node Pathways and AVNRT

Arie Restio Fauzi

National Cardiac Center Harapan Kita, Jakarta

#### Abstrak

Lebih dari setengah abad telah berlalu sejak konsep *Dual AV node pathway physiology* dipahami. *Dual AV node pathway* telah terbukti bertanggung jawab atas banyaknya klinis sindrom aritmia, terutama *AV nodal Reentrant Tachycardia (AVNRT)*<sup>1</sup>. *Fast AV nodal pathway ( $\beta$  pathway)* memiliki masa refrakter yang lebih panjang dari pada *slow AV Nodal pathway ( $\alpha$  pathway)*<sup>2</sup>. Studi awal membuktikan adanya *Dual AV node Physiology* pada 85% pasien dengan AVNRT<sup>3</sup>. *Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardia (AVNRT)* merupakan bentuk paling umum dari SVT paroksismal. Sirkuit takikardi melibatkan AV node, seluruhnya atau miokardium atrial yang berdekatan, dan setidaknya dua nodus atrium yang berhubungan (*Dual AV node Physiology*). Tiga jenis AVNRT yaitu *slow-fast*, *slow-slow*, dan *fast-slow* AVNRT<sup>3</sup>. Pengenalan modifikasi kateter radiofrekuensi merevolusi untuk mengobati AVNRT<sup>4</sup>. Ablasi kateter adalah pilihan yang aman dan kuratif untuk sebagian besar aritmia, dengan kesembuhan 85-98% di antara aritmia yang paling sering diobati<sup>5</sup>. Lokasi target yang di tuju selama ablasi AVNRT adalah *slow pathway* dan bukan *fast pathway* dari nodus atrioventricular<sup>7</sup>.

Kata Kunci : dual AV Node, AVNRT, physiology

## A. Dual AV Node Physiology

Kompak nodus AV terletak di dasar septum atrium di *triangle of Koch*<sup>8</sup> (Gambar 1). Segitiga ini di gambarkan disisi kanan permukaan ekdokardial septum interatrial, dan di bagian anterior berbatasan oleh septal katup tricuspid dan di posterior berbatasan oleh fibrosa tendon Todaro<sup>9</sup>. Puncak segitiga di bentuk oleh pertemuan dua batas ini dan alas nya di bentuk oleh bibir superior dari lubang sinus koroner<sup>10</sup>.

Gelombang aktivasi atrium melibatkan nodus AV di berbagai Lokasi. Sistem *dual AV node* melibatkan dua jalur yang berbeda pada kompak AV nodal, yang di sebut *fast* dan *slow pathways*. Sebagaimana berlaku pada sebagian besar jaringan yang mudah di rangsang, jaringan (terletak di anterior) *fast pathway* memiliki kecepatan konduksi yang cepat, tetapi membutuhkan waktu lebih lama untuk pulih perangsangan; yaitu *fast pathway* memiliki periode refraktori yang lebih lama. Jaringan (terletak di posterior) *slow pathway* memiliki kecepatan konduksi yang lebih lambat, namun pulih lenih cepat dari sebelum depolarisasi; yaitu memiliki periode refraktori yang lebih pendek<sup>11</sup>.

### 1. AH Jump

Definisi elektrofisiologi *Dual AV node physiology* dalam elektrofisiologi laboratorium tergantung pada demonstrasi konduksi nodus AV secara antegrade yang tidak diteruskan dalam program atrium stimulasi. Ini melibatkan delapan impuls (A1) dengan interval yang tetap, diikuti oleh satu impuls premature (A2). Waktu konduksi impuls premature ini (A2) melalui nodus AV (AH interval) diukur, seiring dengan peningkatan secara bertahap 10 ms penurunan. Penurunan konduksi A2 melalui nodus AV menghasilkan progresif dan pemanjangan bertahap dari waktu konduksi nodus dengan meningkatnya prematuritas. Tiba-tiba peningkatan waktu konduksi nodus AV  $\geq 50$  ms sebagai respons terhadap penurunan 10 ms adalah pengertian dari *dual AV node pathways physiology*, sering di sebut sebagai "*jump*"<sup>1</sup>

### 2. Echo Beat

Biasanya, *Premature Atrial Complex* (PAC) memulai dengan antergrade blok di *fast pathway*, konduksi ke *slow pathway* kemudian ke bundle his, dan retrograde ke atrial (*retrograde P wave*) melalui *fast pathway* yang telah pulih kembali. Retrograde gelombang P ini di sebut *echo beat*<sup>6</sup>.

### 3. *Double Fire Response*

Salah satu manifestasi EKG yang jarang di temukan dari *dual AV node physiology*, respons ventrikel ganda terhadap impuls atrium Tunggal disebabkan oleh konduksi antegrade pada *fast pathway* dan *slow pathway*. Respons ventrikel ganda yang timbul dari satu impuls atrium dapat mengakibatkan takikardi yang tidak digunakan dalam sirkuit reentri, dan disebut sebagai "*double fire* " atau *non-reentrant tachycardia*, pertama kali dikemukakan oleh Csaspo G di awal tahun 1979<sup>1</sup>.

#### **B. AV Nodal Reentrant Tachycardia (AVNRT)**

AVNRT merupakan takikardia paroksismal yang paling sering terjadi<sup>12</sup>. Jenis yang paling umum dari AVNRT adalah *typical slow-fast*, melibatkan konduksi antegrade melalui *slow pathway* dan konduksi retrograde melalui *fast pathway*. Jenis yang jarang ditemukan *atypical fast-slow*, melibatkan konduksi antegrade melalui *fast pathway* dan konduksi retrograde melalui *slow pathway*. *Atypical Slow-slow* dengan konduksi retrograde gelombang P terjadi kemungkinan melibatkan *slow pathway* dan *intermediate pathway*<sup>3</sup>.

Target lokasi selama ablas AVNRT adalah *slow pathway* dan bukan *fast pathway* dari nodus AV, karena ablas *slow pathway* berhubungan dengan TAVB jauh lebih rendah dibandingkan dengan ablas *fast pathway*<sup>7</sup>. *Slow pathway* dapat diidentifikasi berdasarkan kriteria anatomi dan atau elektrofisiologi. Dalam praktis klinis sehari-hari, strategi implikasi yang paling populer adalah gabungan dari pendekatan anatomi dan pendekatan berbasis electrogram, dimana lokasi umum secara anatomi *slow pathway*, mencari target electrogram seperti electrogram atrium terfraksionasi dikombinasikan dengan rasio amplitude electrogram ventrikel terhadap atrium<sup>13</sup>.

Lokasi yang biasa untuk keberhasilan ablas *slow pathway* adalah zona antara ostium sinus coroner dan anulus katup tricuspid, ostium sinus coroner itu sendiri, dan area yang terletak di anterior dan kaudal ostium sinus coroner. Pemberian lesi di superior hingga setinggi roof sinus koroner harus di hindari untuk meminimalkan risiko terkait AV blok. Terjadinya *junctional rhythm* selama ablas adalah indikasi keberhasilan lokasi ablas<sup>14</sup>.



### C. Kesimpulan

Radiofrekuensi ablasi adalah terapi untuk penatalaksanaan pasien dengan AVNRT (indikasi kelas 1), khususnya pada pasien dengan AVNRT yang memiliki toleransi yang buruk atau gejala berulang atau mereka yang menginginkan kontrol penuh terhadap aritmia.

### Daftar Pustaka

1. Mani BC, Pavri BB. Dual atrioventricular nodal pathways physiology: a review of relevant anatomy, electrophysiology, and electrocardiographic manifestations. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2014 Jan 1;14(1):12-25. doi: 10.1016/s0972-6292(16)30711-2. PMID: 24493912; PMCID: PMC3893335.
2. Catheter ablation of cardiac arrhythmias
3. Das, Mithilesh K. and Zipes, Douglas P. 2022. *Electrocardiography of arrhythmias a comprehensive review.* Second Edition.
4. *Interventional Electrophysiology*
5. Peters NS. Catheter ablation for cardiac arrhythmias. *BMJ.* 2000 Sep 23;321(7263):716-7. doi: 10.1136/bmj.321.7263.716. PMID: 10999884; PMCID: PMC1127843.
6. Tzeis, Stylianos.2015. *Paroxysmal Tachycardias: Catheter ablation of supraventricular tachycardias - the non-electrophysiologist's perspective – second in series, European Society of Cardiology.* Available at: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-13/Paroxysmal-tachycardias-Catheter-ablation-of-supraventricular-tachycardias-the-non-electrophysiologist's-perspective-second-in-series>
7. Langberg JJ, Leon A, Borganelli M, et al. A randomized, prospective comparison of anterior and posterior approaches to radiofrequency catheter ablation of atrioventricular nodal reentry tachycardia. *Circulation.* 1993;87(5):1551-6.
8. Koch W, Weiter mitteilungen uber den Sinusknoten der Herzens. *Verhandlungen der Deutschen.*
9. Todaro F. 1865. *Novelle recherche sopra la struttura muscolare delle orchiete del cuo-reumano esopra la valvola de Eustachio.* Memoria. Firenze.

10. Sanchez-Quintana D, Yen HS. Anatomy of Cardiac Nodes and AV specialized conduction system. *Rev Esp Cardiol* 2003;56(11):1085-1092.
11. Medkour D, Becker AE, Khalife K, Billette J. Anatomic and functional characteristics of a slow posterior AV nodal pathway: Role in dual-pathway physiology and reentry. *Circ* 1998;98:164-174.
12. Heidebüchel H, Jackman WM. Characterization of subforms of AV nodal reentrant tachycardia. *Europace*. 2004;6(4):316-29.
13. Kalbfleisch SJ, Strickberger SA, Williamson B, et al. Randomized comparison of anatomic and electrogram mapping approaches to ablation of the slow pathway of atrioventricular node reentrant tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23(3):716-23.
14. Lee SH, Tai CT, Lee PC, et al. Electrophysiological characteristics of junctional rhythm during ablation of the slow pathway in different types of atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28(2):111-8.

## CHAPTER 36

### Left Side tachyarrhythmia Ablation: How to Prepare Antegrade vs Retrograde Approach

*Catur Wulanningsari*

*Dr. Cipto Mangunkusumo General Hospital, Jakarta*

#### Abstrak

Prevalensi aritmia diperkirakan 1,5% hingga 5% pada populasi umum, sedangkan prevalensi aritmia sisi kiri diantaranya AT 0.05%-0,32% dan AVRT 0.1%-0.3% khususnya pada orthodromic re-entrant tachycardia terdapat 90-95%. Takiaritmia sisi kiri terdiri dari atrial takikardia, atrial flutter dan atrioventricular reentrant tachycardia (AVRT) pada left sided accessory pathway. Ablasi kateter takiaritmia sisi kiri adalah prosedur medis yang digunakan untuk mengeliminasi aritmia. Pendekatan ablas kateter pada takiaritmia sisi kiri dapat dilakukan dengan teknik antegrade dan retrograde. Pendekatan antegrade umumnya dilakukan untuk eliminasi fokus atrial takikardi atau mikroentri atrial takikardia dan accessory pathway (AP) sisi kiri. Sedangkan pendekatan retrograde khusus dikerjakan pada AP sisi kiri, kedua pendekatan ini memiliki kelebihan dan tantangan tersendiri. Artikel ini akan membahas cara persiapan untuk kedua pendekatan tersebut.

Kata kunci : takiaritmia sisi kiri, kateter ablas, pendekatan antegrade, pendekatan retrograde

#### Isi

##### a. Pendekatan Antegrade

Pendekatan antegrade melibatkan masuknya kateter melalui vena femoralis (di pangkal paha) dan melewati atrium kanan, kemudian ke atrium kiri melalui septum interatrial. Berikut adalah langkah-langkah persiapan untuk pendekatan antegrade:

##### 1. Evaluasi Pasien:

- Pasien harus menjalani pemeriksaan fisik lengkap dan penilaian riwayat medis.

- Transesophageal Echocardiography (TEE) sangat penting untuk mengetahui secara detail anatomi interatrial septum (IS), juga dapat mendeteksi adanya left atrial thrombus atau atrial tumor yang merupakan kontraindikasi dari transeptal puncture.
  - Elektrokardiogram (EKG)
  - Ekokardiogram untuk menilai fungsi dan struktur jantung.
  - Ceklist tindakan invasive non bedah (Puasa, Inform concent, lab darah DPL, PT APTT, ureum creatinin)
2. Persiapan Peralatan:
    - Pastikan semua peralatan ablasinya lengkap, termasuk kateter, elektroda, dan generator radiofrekuensi tersedia dan berfungsi dengan baik.
    - Persiapkan peralatan imaging seperti fluoroskopi, echocardiography dan ultrasound intrakardiak (ICE) untuk membantu panduan visual selama prosedur.
  3. Anestesi dan Sedasi:
    - Pasien biasanya diberi sedasi sadar atau anestesi umum tergantung pada kompleksitas prosedur dan kondisi medis pasien.
    - Monitor tanda vital pasien secara ketat selama prosedur.
  4. Akses Vena Femoral:
    - Sterilisasi area akses dan gunakan teknik aseptik untuk menghindari infeksi.
    - Masukkan sheath ke dalam vena femoralis untuk memfasilitasi masuknya kateter.
  5. Transeptal Puncture:
    - Gunakan jarum khusus Brockenbrough Transeptal needle (BRK) untuk membuat puncture di septum interatrial memasuki atrium kiri.
    - Mullins long sheath transeptal 8-12 Fr
    - Ini adalah langkah yang kritis dan memerlukan keahlian khusus.
  6. Langkah-langkah prosedur Transeptal Puncture (TP) :
    - Kedua pangkal paha dibersihkan dengan cairan chlorhexidine

- Lakukan puncture pada arteri femoral kiri untuk invasive arterial monitoring dan memasukan kateter pigtail untuk marker dari aorta
  - Puncture pada vena femoralis kanan (bagian bawah)
  - Masukan Introducer sheath ukuran 8-12 Fr, lalu flush dengan cairan nacl dan heparin
  - Berikan heparin 100 UI/ kg BB intravena
  - Masukan mullins long sheath transeptal 8 Fr dengan guidewire 0.032 inch, sampai superior vena cava pada posisi fluoroscopy left anterior oblique (LAO), bila transeptal sheath dan dilatornya sudah mencapai 3-4 cm diatas superior cavoatrial junction, tarik guidewire
  - Masukan BRK needle transeptal ke dalam mullins long sheath secara perlahan, pastikan panah di needle nya mengarah ke kanan sampai ujung mullins dilakukan dengan arahan fluoroscopy
  - Needle dan longsheath ditahan dengan jari untuk mencegah majunya jarum secara tidak sengaja, dan posisi panah BRK adalah pada jam 5 atau 6, jarum dan longsheath ditarik sampai bagian bawah svc dan terlihat adanya Tenting (TEE)
  - Lakukan transeptal puncture, jarum masukan ke dalam sheath, dorong transeptal sheath sampai ke superior vena pulmonary tarik keluar dilator sheath dan jarum
  - Masukan amplatz superstiff lalu dorong transeptal sheath sampai superior vena pulmonary konfirmasi dengan menggunakan fluoroscopy dan TEE
  - Melakukan prosedur ablasi menggunakan kateter ablasi
  - Lakukan pemeriksaan Activated Clotting Time setiap 30 menit untuk mematau koagulasi dalam darah (300-350 detik)
7. Keunggulan Antegrade :
- Mudah menggapai lokasi AP saat akan melakukan ablasi
  - Membutuhkan modalitas pemeriksaan yang lainnya (TEE) sehingga imaging lebih akurat

## 8. Kekurangan Antegrade :

- Membutuhkan training khusus untuk operator dalam hal melakukan transeptal puncture
- Resiko komplikasi lebih tinggi

Resiko komplikasi dari pendekatan antegrade dapat terjadi efusi pericard, tamponade jantung, saat melakukan transeptal atau non transeptal, pada tindakan transeptal puncture dapat meningkatkan resiko perforasi pericardium dan tamponade jantung terutama saat pemberian heparin selama tindakan, Tamponade jantung adalah komplikasi paling umum yang berpotensi mengancam nyawa pada tindakan ablas atrial fibrilasi (1–6% prosedur). Namun semua resiko itu dapat di eliminasi dengan cara melakukan tindakan transeptal puncture dengan guided fluoroscopy dan TEE, monitoring hemodinamik, pemantauan koagulasi selama tindakan secara berkala, selain itu juga peningkatan kompetensi dari operator dan tim merupakan hal yang penting untuk mengurangi resiko komplikasi

## b. Pendekatan Retrograde

Pendekatan retrograde melibatkan masuknya kateter melalui arteri femoralis dan melewati aorta menuju ventrikel kiri dan masuk area mitral valve ring tempat lokasi AP. Berikut adalah langkah-langkah persiapan untuk pendekatan retrograde:

### 1. Evaluasi Pasien:

- Seperti pada pendekatan antegrade, pasien harus menjalani pemeriksaan fisik lengkap dan penilaian riwayat medis.
- EKG dan ekokardiogram tetap penting untuk menilai kondisi jantung.
- Obat antiaritmia di stop 5 hari sebelum dilakukan tindakan
- Ceklist tindakan invasive non bedah (Puasa, Inform concent, lab darah DPL, PT APTT, ureum creatinin)

### 2. Persiapan Peralatan:

- Pastikan mesin ablas tersedia dan berfungsi dengan baik.
- Kateter diagnostik decapolar 6 Fr (coronary sinus), quadripolar 6 Fr ( RV apex, high right atrium, bundle of his)
- Kateter Ablasi tip deflecting bipolar catheter 4mm 7 Fr

- Imaging tambahan seperti angiografi diperlukan untuk membantu panduan visual.
3. Anestesi dan Sedasi:
    - Sedasi atau anestesi umum digunakan tergantung pada kondisi pasien dan kompleksitas prosedur.
    - Monitor tanda vital pasien secara ketat selama prosedur.
  4. Akses Arteri Femoral:
    - Sterilisasi area akses dan gunakan teknik aseptik untuk menghindari infeksi.
    - Masukkan sheath ke dalam arteri femoralis untuk memfasilitasi masuknya kateter.
  5. Prosedur electrophysiologic study :
    - Menempatkan diagnostik kateter pada CS, HRA, His, melakukan pengukuran dasar dari sistem konduksi dan refractory saat sinus rhythm, lakukan program stimulation atrial dan ventrikel untuk menginisiasi munculnya atrioventricular reentrant tachycardia(AVRT)
  6. Langkah-langkah prosedur Ablasi retrograde:
    - Kedua pangkal paha dibersihkan dengan cairan chlorhexidine
    - Lakukan puncture pada arteri femoral kanan, masukan introducer sheath 7 Fr, lalu flush dengan cairan nacl dan heparin
    - Berikan heparin 100 UI/ kg intravena
    - Kateter ablası tip deflectable 4mm 7 Fr dimasukkan melalui sheath menuju ke aorta, melewati katup aorta, kemudian ke ventrikel kiri dengan posisi "J" loop
    - Pastikan posisi kateter di CS dan kateter ablası pada posisi LAO dan RAO
    - Radiofrequency ablası dilakukan dengan maksimum energi 50 watt selama 10-60 detik tepat di lokasi target sampai temperatur tercapai sekitar 50-60°C, energi ablası ini diberikan kurang lebih selama 120 detik sampai konduksi AP tereliminasi.
    - Cek ACT setiap 30 menit selama tindakan
  7. Post prosedur follow up
    - Observasi tanda- tanda vital secara berkala

- Melakukan pemantauan irama ekg untuk melihat perubahan segmen ST dan gelombang T (myocardial ischemia)
  - Observasi adanya hematoma dan kehilangan peripheral pulse (tindakan invasive pada pembuluh darah arteri)
  - Sebelum pasien pulang lakukan evaluasi ekg dan echocardiography dilakukan untuk mengevaluasi adanya mitral atau aortic regurgitasi, pericardial effusion, fungsi dari LV systolic
8. Resiko komplikasi :
- Diseksi aorta, kerusakan katup aorta
  - Hematom dan kehilangan pulsasi pada area femoral
  - Efusi pericard
  - Injury coronary arteri dan katup mitral
9. Keunggulan retrograde:
- Tindakan nya lebih sederhana dan tidak banyak menggunakan alat, selain itu dapat menghemat waktu dalam hal akses
  - Tidak memerlukan training khusus untuk keahlian operator
  - Resiko komplikasi lebih rendah
10. Kekurangan retrograde :
- Kesulitan menggapai lokasi ablasi

## Kesimpulan

Ablasi takhiaritmia sisi kiri merupakan prosedur yang kompleks dan memerlukan persiapan yang cermat. Pendekatan antegrade dan retrograde masing-masing memiliki keuntungan dan tantangan tersendiri. Persiapan yang matang, evaluasi pasien yang komprehensif, dan penggunaan peralatan yang tepat sangat penting untuk keberhasilan prosedur ini. Dengan persiapan yang baik, risiko komplikasi dapat diminimalkan dan hasil yang optimal dapat dicapai.

## Daftar Pustaka

1. J. D. Thomas, M. S. Rubin. Left-sided Arrhythmia Ablation: Techniques and Challenges. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 2020.
2. R. K. Stevenson, S. R. Mittal. Antegrade vs. Retrograde Approach in Left-sided Ablation Procedures. *Cardiac Ablation Today*, 2019.



3. A. G. Kumar, H. P. Lopez. Preparation and Execution of Left-sided Tachyarrhythmia Ablation. International Journal of Cardiology, 2018.
4. American Heart Association. Guidelines for Catheter Ablation. 2021.
5. Luigi. Di Biase. Wolff Parkinson White Syndrome: Anatomy, epidemiology, clinical manifestations and diagnosis, 2022
6. Gurukripa N. Kowlgi. Ablation of nodal and atrioventricular accessory pathway, 2020
7. Giulio Russo. MD. Transeptal Puncture: A Step by Step Procedural Guide
8. Canan Ayabakan. MD. Radiofrequency catheter ablation of left sided accessory pathway via retrograde aortic approach in children, 2016

## CHAPTER 37

### Focal Atrial Tachycardia (AT) : Diagnosis and Ablation

*Sri Sulastr*

*Dr. Sardjito General Hospital, Yogyakarta*

#### Pendahuluan

Takikardia atrium fokal (AT) menyumbang hingga 10% dari takikardia supraventrikular. Hal ini yang menyebabkan kurangnya perhatian terhadap penanganan dan penatalaksanaan Fokal Atrial Tachikardia (FAT) dibandingkan dengan penatalaksanaan aritmia atrial lainnya seperti Atrial Fibrilasi (AF) dan Atrial Flutter .

Takikardia atrium merupakan bentuk takikardia supraventrikular yang langka, yang mencakup sekitar 10-15% pasien yang datang ke pusat aritmia berpengalaman untuk ablas kateter frekuensi radio. Mekanismenya dapat berupa fokal karena peningkatan atau abnormalitas otomatisitas atau aktivitas yang dipicu, atau re-entrant makro. Bila takikardia terus-menerus terjadi, takikardiomiopati dapat berkembang.

Takikardia atrium fokal (FAT) adalah jenis takikardia yang berasal dari satu titik fokus di atrium jantung. Ini berbeda dari takikardia atrium lainnya yang mungkin melibatkan beberapa sirkuit atau jalur reentry. FAT sering kali diidentifikasi melalui pemetaan elektrofisiologi yang dapat menentukan lokasi spesifik fokus yang menyebabkan irama jantung cepat dan tidak normal.

Tachikardia atrium merupakan tachikardia yang terjadi diatrium dengan rate yang teratur dan terjadi pada kecepatan yang konstan yaitu lebih dari 100 BPM yang berasal dari atrium dan tidak memerlukan aktivitas dari nodus atrioventricular (AVN)

#### Epidemiologi

Fokal Atrial Tachycardia (FAT) merupakan jenis tachikardia yang jarang terjadi dibandingkan dengan jenis aritmia supraventrikular lainnya. FAT dapat terjadi pada semua kelompok usia, tetapi lebih sering ditemukan pada orang dewasa muda dan anak-anak. Insiden FAT diperkirakan sekitar 0,34% dari semua aritmia supraventrikular yang memerlukan intervensi medis. Selain

itu, FAT lebih sering terjadi pada individu dengan jantung yang secara struktural normal, meskipun juga dapat ditemukan pada pasien dengan penyakit jantung structural.

Takikardia atrium merupakan kelompok tachikardia yang jarang terjadi, sekitar 5 – 15 % kasus elektrofisiologi yang dilakukan pada pasien yang dirujuk dengan kasus SVT, proposi PSVT ini terjadi berkaitan dengan bertambahnya usia terhitung ada sekitar 23 % pasien pada usis > 70 tahun .Pada orang dewasa AT dapat terjadi dengan adanya penyakit jantung lainnya akan tetepi sering juga dikaitkan dengan adanya penyakit jantung lainnya. Sering ditemukan satu atau lebih focus AT ada pada pasien yang sama.

#### A. Mekanisme Atrial Tachikardia

Fokal atrial tachikardi adalah jenis tachikardia supraventricular yang disebabkan oleh focus tunggal diatrium yang menghasilkan impuls listrik abnormal. Mekanisme Atrial Tachikardia dibagi menjadi beberapa katagori utama

##### 1. Otomatisitas Abnormal

Ini terjadi ketika sel-sel di atrium memiliki kemampuan untuk memulai impuls listrik secara spontan tanpa adanya sinyal dari nodus sinoatrial. Mekanisme ini sering kali melibatkan peningkatan otomatisitas sel-sel atrium yang dapat dipicu oleh berbagai faktor seperti stimulasi adrenergik atau iskemia.

##### 2. Aktivitas yang Dipicu

Mekanisme ini melibatkan depolarisasi yang diinduksi oleh potensi tindakan sebelumnya. Aktivitas yang dipicu dapat terjadi dalam bentuk afterdepolarisasi dini atau afterdepolarisasi lambat, yang dapat memicu impuls listrik baru sebelum sel-sel jantung sepenuhnya terepolarisasi.

##### 3. Reentry Mikro atau Terlokalisasi

Melibatkan sirkuit kecil di dalam atrium yang memungkinkan impuls listrik untuk terus berputar di sekitar area yang terlokalisasi. Mekanisme ini dapat diidentifikasi melalui pemetaan elektrofisiologi yang menunjukkan pola aktivasi sentrifugal dari fokus tertentu.

## B. Ekg presentas

Gambaran Ekg pada pasien dengan fokal atrial tachikardia adalah:

### 1. Gelombang P Abnormal

Gelombang P biasanya memiliki morfologi yang berbeda dari irama sinus normal. Gelombang P dapat muncul positif atau negatif tergantung pada lokasi fokus takikardia di atrium.

### 2. Interval PR yang Bervariasi

Interval PR mungkin lebih pendek atau lebih panjang dari biasanya, tergantung pada asal fokus atrium dan jalur konduksi.

### 3. Takikardia dengan Ritme Reguler

FAT sering kali menunjukkan takikardia dengan ritme yang sangat teratur, berbeda dengan fibrilasi atrium yang cenderung tidak teratur.

### 4. Isoelektrik atau Negatif di Lead I

Gelombang P dapat isoelektrik atau negatif di lead I, terutama jika fokus takikardia berada di dekat krista terminalis atau atrium lateral kanan atas.

### 5. Dominan Positif di V1

Gelombang P sering kali dominan positif di lead V1, yang dapat membantu dalam membedakan FAT dari jenis takikardia supraventrikular lainnya.

Morfologi gelombang P diatrium .

Algoritma gelombang P untuk menentukan intrakardiak lokasi asal takikardia.

## C. Management

Penatalaksanaan Fokal Atrial Tachycardia (FAT) melibatkan beberapa pendekatan, tergantung pada gejala, frekuensi episode, dan respon terhadap terapi awal. Berikut ini adalah beberapa strategi penatalaksanaan yang umum:

### 1. Obat-obatan :

- Beta-blocker : Digunakan untuk mengurangi frekuensi dan intensitas episode takikardia.
- Penghambat Saluran Kalsium : Seperti verapamil atau diltiazem, yang dapat membantu mengontrol detak jantung.

- Obat Antiaritmia : Obat-obatan seperti flecainide atau propafenone dapat digunakan untuk mengontrol irama jantung.
2. Ablasi Kateter  
Merupakan pilihan terapi definitif dengan tingkat keberhasilan antara 75-100%. Prosedur ini melibatkan pemetaan dan ablasi fokus ektopik yang menyebabkan takikardia.
  3. Manajemen Non-Farmakologis
    - Modifikasi Gaya Hidup : Menghindari pemicu seperti kafein, alkohol, dan stres dapat membantu mengurangi frekuensi episode.
    - Pendidikan Pasien : Memberikan edukasi kepada pasien tentang gejala dan pemicu FAT serta pentingnya kepatuhan terhadap terapi.
  4. Monitoring dan Tindak Lanjut
    - Monitoring EKG : Pemantauan rutin dengan EKG atau Holter monitor untuk menilai efektivitas terapi dan mendeteksi kekambuhan[6].
    - Evaluasi Berkala : Kunjungan rutin ke dokter untuk menilai kondisi dan menyesuaikan terapi jika diperlukan.
- D. Elektrofisiologi testing
- Pengujian elektrofisiologi adalah prosedur diagnostik yang digunakan untuk mempelajari aktivitas listrik jantung dan mengidentifikasi aritmia. Berikut adalah beberapa komponen penting dari pengujian elektrofisiologi:
1. Pemetaan Elektrofisiologi  
Pemetaan tiga dimensi invasif digunakan untuk melokalisasi asal usul aritmia seperti Focal Atrial Tachycardia (FAT). Ini melibatkan penggunaan kateter untuk merekam aktivitas listrik di dalam jantung dan membantu mengidentifikasi fokus ektopik yang menyebabkan takikardia.

## 2. Studi EP

Studi elektrofisiologi melibatkan pemberian obat selama prosedur untuk memicu takikardia dan membantu dalam diagnosis. Hal ini memungkinkan dokter untuk mempelajari sifat-sifat aritmia dan menentukan strategi pengobatan yang tepat .

## 3. Ablasi

Ablasi adalah prosedur terapeutik yang sering dilakukan setelah pengujian elektrofisiologi. Prosedur ini melibatkan pemisahan area kecil jaringan jantung yang menyebabkan aritmia dengan menggunakan energi panas atau dingin.

## 4. Pemantauan Pasca-Prosedur

Setelah ablas, pasien biasanya dipantau untuk memastikan bahwa aritmia telah berhasil dihilangkan dan untuk mendeteksi kemungkinan kekambuhan.

Pengujian elektrofisiologi memungkinkan diagnosis yang akurat dan terapi yang efektif untuk berbagai jenis aritmia, termasuk FAT, dan dapat meningkatkan kualitas hidup pasien dengan mengurangi gejala dan risiko komplikasi.

Manuver diagnostik dalam pengujian elektrofisiologi adalah teknik yang digunakan untuk membantu mengidentifikasi jenis dan asal aritmia. Salah satu manuver diagnostik yang sering digunakan adalah pemberian adenosin, yang dapat membantu dalam mengidentifikasi takikardia atrium yang mempengaruhi nodus sinus. Selain itu, stimulasi terprogram dapat digunakan untuk memicu aritmia dan membantu dalam diagnosis.

Diagnosis maneuver pada Atrial takikardia

### 1. VA maneuver

Dilakukan ventrikel pacing selama SVT jika VA interval post pacing sama dengan VA interval saat SVT maka dimungkinkan suatu AVNRT/ AVRT, dan jika VA interval post pacing berbeda dengan VAsaat SVT maka dimungkinkan suatu AT

### 2. Atrial aktivasi

- Urutan aktivitas atriumnya sama dengan SVT dimungkinkan suatu AVNRT, jika urutan atriumnya berbeda dengan urutan aktivitas A saat pacing dimungkinkan suatu AT
3. AV respon setelah V pacing  
Setelah pacing ventrikel dihentikan, jika circle kembalinya SVT adalah AV maka dimungkinkan suatu AVNRT atau AVRT, jika circle kembalinya SVT adalah AAV maka adalah suatu AT.
  4. VA disosiasi  
VA block selama ventrikel pacing pada saat SVT dimungkinkan suatu AT
  5. Brust V pacing terminasi AVNRT tanpa A  
Terminasi SVT dengan brust pacing, jika berakhir tanpa A maka dimungkinkan suatu AVNRT atau AVRT
- E. Target Ablasi
1. Lokalisasi asal focus melalui pemetaan EKG
  2. Pemetaan dilokasi asal
  3. Pemetaan aktivitas memerlukan lokasi aktivitas presistolik paling awal hingga permulaan gelombang P selama AT.
  4. Analisis pemetaan kecepatan konfigurasi gelombang P spesifik di beberapa sadapan
- F. End point ablasi
1. SVT berhenti saat dilakuakn RFA menunjukan bahwa ablasi berhasil
  2. Pastikan bahwa penghentian SVT tidak secara spontan atau dari PVC
  3. Kateter ablasi yang berubah dari lokasi ablasi bisa juga menghentikan SVT
  4. Eliminasi Fokus Aritmia :  
Fokus aritmia yang menyebabkan FAT harus berhasil diidentifikasi dan diablasi, sehingga tidak ada lagi aktivitas listrik abnormal yang dapat memicu takikardia.
  5. Tidak Dapat Diinduksi Kembali

6. Setelah ablasi, FAT tidak dapat diinduksi kembali dengan stimulasi terprogram atau provokasi obat. Ini menunjukkan bahwa sumber aritmia telah berhasil dihilangkan
7. Pemantauan Elektrokardiogram (EKG)  
EKG permukaan dan elektrogram intrakardiak harus menunjukkan hilangnya aktivitas takikardia dan kembalinya ritme sinus normal.

### Daftar Pustaka

1. Gunawardene, M.A., Hartmann, J., Kottmaier, M. *et al.* Fokale atriale Tachykardien: Diagnostik und Therapie. *Herzschr Elektrophys* 33, 467–475 (2022).
2. Morris GM, Segan L, Wong G, Wynn G, Watts T, Heck P, Walters TE, Nisbet A, Sparks P, Morton JB, Kistler PM, Kalman JM. Atrial Tachycardia Arising From the Crista Terminalis, Detailed Electrophysiological Features and Long-Term Ablation Outcomes. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019 Apr;5(4):448-458. doi: 10.1016/j.jacep.2019.01.014. Epub 2019 Mar 27. PMID: 31000098.
3. Kistler PM, Roberts-Thomson KC, Haqqani HM, Fynn SP, Singarayay S, Vohra JK, Morton JB, Sparks PB, Kalman JM. P-wave morphology in focal atrial tachycardia: development of an algorithm to predict the anatomic site of origin. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Sep 5;48(5):1010-7. doi: 10.1016/j.jacc.2006.03.058. Epub 2006 Aug 17. PMID: 16949495.
4. Guo M, Zhang N, Jia G, Ma G, Li X, Wang R. A rare focal atrial tachycardia arising from the proximal middle cardiac vein: a case report. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023 Mar 29;23(1):169. doi: 10.1186/s12872-023-03172-4. PMID: 36991334; PMCID: PMC10061710.



**PART III**  
**DEVICE THERAPY AND CARDIAC**  
**PACING**

## CHAPTER 38

### Basic EGM ; Unravelling Cardiac Arrhythmia mechanism

*Haikal*

*Unit Clinical Cardiac Electrophysiology and Cardiac Implantable Device,  
Department of Cardiology, Indonesia Army Center Hospital Gatot Soebroto*

#### ABSTRAK:

Perkembangan pemeriksaan studi elektrofisiologi invasif sudah berlangsung lebih dari setengah abad. Melalui pemeriksaan ini, wawasan mengenai mekanisme aritmia semakin jelas sehingga tindakan ablasi semakin efektif. Tindakan studi elektrofisiologi invasif memerlukan kateter bipolar atau multipolar untuk merekam sinyal intrakardiak yang kemudian akan di amplifikasi, filter, digitalisasi dan ditampilkan bersama dengan standar elektrokardiografi permukaan. Perekaman intrakardiak elektrokardiogram dasar akan menghasilkan potensial A (atrium), H (his) dan V (ventrikel), sementara pada lokasi tertentu, bisa merekam potensial purkinje (P1 dan P2). Melalui pemeriksaan studi elektrofisiologi, waktu, lokasi dan arah dari propagasi impuls listrik jantung dapat ditentukan. Secara umum, terdapat dua mekanisme aritmia yaitu (1) gangguan pembentukan impuls; termasuk otomatisasi dan *triggered activity*; dan (2) gangguan hantaran impuls; termasuk reentri. Identifikasi mekanisme aritmia kompleks karena bisa melibatkan lebih dari satu mekanisme. Dalam mempelajari mekanisme takiaritmia, dibutuhkan pemetaan dengan atau tanpa manuver pemacuan selama aritmia berlangsung. Secara umum, terdapat dua jenis pemetaan yang sering digunakan yaitu konvensional dan elektroanatomikal 3 dimensi. Dalam menentukan mekanisme aritmia, diperlukan stimulasi elektrik terprogram saat studi elektrofisiologi, menganalisa respon aritmia terhadap stimulasi elektrik terprogram yang diberikan, menganalisa respon terhadap obat adenosin atau katekolamin serta memperhatikan aritmia dengan laju jantung yang naik dan turun perlahan (*warm up, cooling down*). Selain itu pemeriksaan non-invasif seperti elektrokardiogram 12 sadapan sebelum studi elektrofisiologi dapat memperkirakan mekanisme aritmia yang akan terjadi. Adanya q pathologis pada pasien paska infark miokard menunjukkan substrat untuk mekanisme

aritmia reentri, *Long QT interval* dapat dicurigai mekanisme aritmia yang akan terjadi adalah akibat *triggered activity*, adanya gelombang delta dapat dicurigai mekanisme aritmia yang akan terjadi adalah reentri yang melibatkan jalur aksesoris, gelombang epsilon atau *Brugada pattern* dapat dicurigai mekanisme aritmia yang mendasarinya adalah reentri. Sementara untuk bradiaritmia, mekanisme aritmia yang mendasarinya adalah gangguan pembentukan impuls di nodus sinoatrial atau gangguan hantaran impuls di nodus AV antara lain di level supra-his, intra-his atau infra-his. Pada keadaan tertentu, pemeriksaan studi elektrofisiologi dapat membantu menentukan lokasi dari blok di nodus AV sehingga keputusan pemasangan alat pacu jantung permanen dapat dilakukan secara tepat.

Kata kunci: Elektrokardiogram intrakardiak, mekanisme aritmia, pemetaan dan manuver pemacuan, studi elektrofisiologi invasif

## CHAPTER 39

### Basic Understanding Pacemaker

Fandi Ahmad

BP Batam Hospital, Batam, Riau Islands

#### ABSTRAK

Alat pacu jantung permanen (APJP) adalah terapi yang efektif untuk menangani kelainan irama jantung. Blok atrioventrikular (AV) dan disfungsi nodus sinus (DNS) merupakan indikasi utama dari implantasi APJP. Komponen utama sirkuit pacu jantung terdiri atas generator pulsa, kabel pacu, dan jaringan tubuh, yaitu jantung itu sendiri. APJP memiliki prinsip dasar yaitu menstimulasi dan memacu impuls listrik dari generator dan dihantarkan oleh kabel pacu ke dalam miokardium sehingga jantung dapat terdepolarisasi dengan baik. Prinsip utama kerja dari alat pacu jantung adalah *pacing* dan *sensing*. *Pacing* adalah kemampuan APJP memberikan impuls listrik kepada jantung pada saat irama jantung sangat lambat. Sedangkan *sensing* adalah kemampuan APJP untuk dapat mendeteksi ketika depolarisasi intrinsik jantung muncul dengan mengukur perubahan potensial elektrik miokard antara anoda dan katoda. Pengetahuan dasar mengenai komponen dari APJP, konsep elektrik dan cara kerja APJP, serta berbagai tipe-tipe APJP sangat penting dipahami sebelum kita melakukan implantasi kepada pasien.

Kata kunci : alat pacu jantung permanen, indikasi, komponen sirkuit, prinsip dasar

#### PENDAHULUAN

Alat pacu jantung permanen (APJP) merupakan suatu alat yang diimplantasikan di area dada untuk menormalkan kembali irama jantung. Alat ini terdiri dari sebuah generator yang terhubung dengan jantung melalui satu atau lebih kabel pacu / lead. APJP digunakan pada kondisi irama jantung yang terlalu lambat atau bradikardia. Prevalensi bradikardia yang memerlukan implantasi APJP sampai saat ini belum diketahui. Beberapa analisis menyebutkan adanya variabilitas yang besar antar berbagai negara di dunia

dalam hal jumlah implantasi APJP. Hal ini mungkin disebabkan adanya variasi pada demografi tertentu, tetapi mungkin juga menggambarkan kurangnya pengetahuan tentang dasar-dasar penegakkan diagnosis pada keadaan ini. Tidak dapat dipungkiri, pengetahuan mengenai perjalanan alamiah dari bradikardia didapatkan dari studi yang sudah lama yang dilakukan diawal era pacu jantung. Pada beberapa keadaan, implantasi pacu jantung lebih didasarkan pada pendapat dan bukan dari studi-studi klinis.

### INDIKASI ALAT PACU JANTUNG PERMANEN (APJP)

Blok atrioventrikular (AV) dan disfungsi nodus sinus (DNS) merupakan indikasi utama dari implantasi APJP. Blok AV derajat tinggi yang tidak mendapatkan tatalaksana akan mengalami gagal jantung, kematian mendadak akibat asistol atau takiaritmia yang dicetuskan oleh bradikardia. Sementara pada DNS khususnya sindroma sinus sakit (SSS) berisiko meningkatkan kejadian tromboemboli sebesar 15.2%.<sup>1</sup>

Indikasi pemasangan APJP kelas rekomendasi IB pada DNS jika terdapat gejala yang jelas terkait dengan kondisi bradikardi serta bagaimana penanganan bradikardi pada SSS simptomatis yang membutuhkan terapi farmakologis untuk takiaritmia, kecuali ablasi merupakan pilihan utama untuk takiaritmia pada pasien tersebut. Sementara pada blok AV, APJP diindikasikan dengan rekomendasi kelas IC pada irama sinus dengan blok AV permanen / paroksismal derajat 3, derajat 2 tipe 2, 2:1 blok infranodal atau AV blok derajat tinggi termasuk AF dengan blok AV derajat tinggi, tanpa melihat ada atau tidaknya gejala.<sup>2</sup>

### KOMPONEN PADA SISTEM SIRKUIT ALAT PACU JANTUNG

#### 1. Generator pulsa / *pulse generator*

Pada umumnya komposisi baterai pada generator berupa *Lithium-Iodine* atau *Lithium Silver Vanadium Oxide dengan Carbon Monofluoride*. Voltase awal baterai bervariasi tergantung pada komposisinya, sedangkan usia (*longevity*) baterai ditentukan oleh tahanan dan keluaran (*output*) yang dibutuhkan, umumnya berkisar antara 6-12 tahun.<sup>3</sup>

## 2. Kabel pacu / *lead*

Sekumpulan kawat halus yang tersusun dan terbungkus oleh penyekat (*insulator*). Kabel pacu berfungsi untuk menghantarkan impuls listrik dari generator menuju jaringan jantung. Kabel pacu juga mampu menangkap sinyal jika terjadi depolarisasi jantung.<sup>3</sup>

## 3. Jaringan tubuh, yaitu jantung

Aktivitas jantung normal dimulai di nodus sinoatrial (SA), dimana sel-sel dengan otomatisitas intrinsik bertindak sebagai sel pacu (*pacemaker cell*). Impuls listrik kemudian menyebar melintasi atrium ke nodus atrioventrikular (AV) kemudian masuk ke sistem His-Purkinje untuk selanjutnya menyebar dengan cepat dan mendepolarisasi ventrikel. Ketika otomatisitas intrinsik atau integritas konduksi jantung gagal bekerja sebagaimana mestinya, eksitabilitas elektrik sel jantung memungkinkan stimulus listrik eksternal kecil untuk mendorong miosit mencapai ambang batas (*threshold*), menyebabkan depolarisasi miosit di sekitarnya melalui proses biologis yang menggunakan energi dan menyebabkan propagasi impuls listrik yang menghasilkan kontraksi otot yang simultan melalui kopling eksitasi-kontraksi. Alat pacu jantung memberikan stimulus eksternal tersebut, yang merupakan prinsip kerja dari alat pacu jantung.<sup>3</sup>

Polaritas kabel pacu dapat berupa :

### 1. Kabel pacu unipolar

Kabel pacu unipolar memiliki diameter yang lebih kecil dibanding bipolar dan memperlihatkan artefak pacu jantung yang lebih besar pada EKG permukaan tubuh. Selain itu juga dapat menyebabkan stimulus muskulus pektoralis. Pada sistem pemacuan unipolar, kabel pacu hanya memiliki satu elektroda (katode) pada ujung kabel sedangkan generator sebagai anoda. Ketika terjadi pemacuan, impuls mengalir melalui ujung katoda untuk mendepolarisasi jantung lalu kembali ke generator.<sup>4</sup>

### 2. Kabel pacu bipolar

Kabel pacu bipolar umumnya kurang rentan terhadap sensing berlebihan sinyal-sinyal non-kardiak seperti myopotensial, EMI, dan sebagainya. Pada sistem pemacuan bipolar, kabel pacu jantung bertindak sebagai anoda maupun katoda, dimana arus menuju elektroda yang terletak di

ujung kabel, lalu merangsang jantung dan Kembali pada cincin elektroda (anoda) yang juga terletak di atas ujung katoda.<sup>4</sup>

## KONSEP ELEKTRIK PADA ALAT PACU JANTUNG

### 1. Voltase (voltage)

Voltase adalah kekuatan atau dorongan yang menyebabkan electron-elektron berpindah melalui sebuah sirkuit. Dalam system pemacuan, voltase diukur sebagai Volts (V). Voltase dihasilkan oleh baterai alat pacu jantung dan terkadang merujuk pada amplitude.

### 2. Arus (current)

Arus melambangkan aliran electron yang melintasi sirkuit lengkap. Pada system pemacuan, arus diukur dalam milliampere (mA), dilambangkan dengan huruf I. Ditentukan oleh jumlah electron yang bergerak melintasi sebuah sirkuit. Sebagai catatan, 1 ampere adalah sebuah unit listrik yang dihasilkan oleh 1 volt melintasi tahanan. 1 ohm.

### 3. Tahanan (impedance)

Tahanan merupakan hal yang berlawanan dengan aliran arus. Pada system pemacuan, tahanan diukur dalam ohm, dilambangkan dengan huruf R. Jumlah keseluruhan tahanan untuk mengalirkan arus listrik meliputi tahanan konduktor kabel pacu, tahanan aliran arus dari elektroda menuju miokardium, serta tahanan polarisasi.

Hukum Ohm menggambarkan hubungan antara voltase, arus, dan tahanan yang dinyatakan dengan  $V = I \times R$ . Hukum ini menyatakan jika tahanan tetap, voltase berkurang, maka arus akan berkurang. Lalu jika voltase tetap, tahanan berkurang, maka arus akan meningkat. Hubungan antara ketiganya dapat memberikan data yang rasional bagi kita dalam mengambil keputusan selama melakukan evaluasi sistem pemacuan dan reprogram.<sup>5</sup>

## TIPE-TIPE ALAT PACU JANTUNG

### 1. Sistem ruang tunggal (single chamber)

Memiliki hanya satu kabel pacu yang terhubung oleh generator. Kabel pacu dapat diletakkan di ventrikel (tipe VVI) atau di atrium (AAI).

### 2. Sistem ruang ganda (dual chamber)

Memiliki dua kabel pacu, satu kabel pacu diletakkan pada apendiks atrium kanan dan satu lagi diletakkan pada ventrikel kanan (dapat di apical, alur keluar, ataupun di sistem konduksi). Pada sistem ruang ganda memungkinkan terjadinya sinkronisasi yang memberikan pemacuan secara selaras antara atrium dan ventrikel pada modus DDD.

### 3. Sistem tiga ruang (triple chamber)

Terdiri atas tiga kabel pacu yang diletakkan di atrium kanan, ventrikel kanan, dan ventrikel kiri melalui sinus koronarius. Sistem ini sering disebut sebagai *biventricular pacemaker* atau *cardiac resynchronization therapy (CRT)*. Pemacuan pada kedua ventrikel bertujuan untuk meresinkronisasi irama jantung antar ventrikel.

Dua prinsip utama kerja dari alat pacu jantung adalah *pacing* dan *sensing*. *Pacing* adalah kemampuan pacemaker memberikan impuls listrik kepada jantung pada saat irama jantung sangat lambat. Stimulus elektrik minimal yang dibutuhkan untuk pemacuan jantung secara konsisten di luar masa refrakter ventrikel disebut dengan *capture threshold* / ambang pemacuan. Sedangkan *sensing* adalah kemampuan alat pacu jantung untuk dapat "melihat" ketika depolarisasi intrinsik jantung muncul dengan mengukur perubahan potensial elektrik miokard antara anoda dan katoda. *Sensing* yang akurat harus dapat menyaring sinyal-sinyal yang berasal dari luar karena terkadang alat pacu jantung membacanya sebagai gelombang P atau gelombang R. Amplifikasi sinyal yang menggunakan filter memungkinkan *sensing* yang cukup sesuai untuk gelombang P dan gelombang R serta menghindari sinyal-sinyal yang tidak diinginkan. Sinyal-sinyal yang tidak diinginkan antara lain gelombang T (yang seringkali terbaca sebagai gelombang R), far field events (gelombang R yang dibaca oleh kanal serambi sebagai gelombang P), miopotensial otot rangka (yang seringkali terbaca sebagai gelombang P atau R).<sup>6</sup>

## KESIMPULAN

Pada awalnya pemasangan APJP ditujukan hanya untuk terapi terhadap blok atrioventrikular. Saat ini indikasi penggunaan APJP semakin meluas mulai dari gangguan nodus sinus, blok trifasikular, hingga sinkop yang berhubungan dengan refleks patologis. Hal ini menunjukkan bahwa alat pacu



jantung memiliki peran penting sebagai alat untuk menyelamatkan nyawa atau memperbaiki kualitas hidup. Pengetahuan dasar mengenai komponen dari APJP, konsep elektrik dan cara kerja APJP, serta berbagai tipe-tipe APJP sangat penting dipahami sebelum kita melakukan implantasi APJP kepada pasien.

### **Daftar Pustaka**

1. Hanafy DA, Yuniadi Y, Raharjo SB, Tondas AE, Rahadian A, Yamin M, Tanubudi D et al. Pedoman Terapi Memakai Alat Elektronik Kardiovaskular Implan (Aleka). *J Kardiologi Indones*. 2014;35:171-245.
2. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Aurricchio A, Barbash IM, Barrabes JA et al. 2021 ESC Guidelines on Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy. *European Heart Journal*. 2021;00:1-94.
3. Mulpuru SK, Madhavan M, Christopher J, McLeod, Cha Y-M, Friedman PA. *Cardiac Pacemakers : Function, Troubleshooting, and Management*. *JACC* 2017;69: 189-210.
4. Hayes DL, Asirvatham SJ, Friedman PA. *Cardiac Pacing, Defibrillation and Resynchronization: A Clinical Approach*. Third Edition. Chichester, UK: Wiley-Blackwell, 2013.
5. Madhavan M, Mulpuru SK, McLeod CJ, Cha Y-M, Friedman PA. Advances and future directions in cardiac pacemakers: *J Am Coll Cardiol* 2017;69:211–35.
6. Mond HG. Interpreting the Normal Pacemaker Electrocardiograph. *Heart, Lung and Circulation Journal* 2019;28:223–36.
7. Love CJ. *Cardiac Pacemaker and Defibrillators. Basic Concept of Pacing*. 2<sup>nd</sup> ed. Texas: 2006

## CHAPTER 40

### Device Infection: How to Prevent and Mitigate?

*Giky Karwiky*

*Departement of Cardiology and Vascular Medicine*

*Faculty of Medicine, Padjajaran University*

*Hasan Sadikin General Hospital, Bandung*

#### **Abstrak :**

Alat Elektronik Kardiovaskular (ALEKA) terdiri dari Pacemaker, ICD dan CRT berpotensi menyelamatkan nyawa, tetapi bukan tanpa risiko. Risiko infeksi ALEKA dikaitkan dengan morbiditas yang signifikan, peningkatan rawat inap, peningkatan mortalitas. Strategi pencegahan yang direkomendasikan seperti pemberian antibiotik intravena sebelum implantasi sudah dikenal baik. Tatalaksana terbaik infeksi ALEKA adalah pencegahan. Tindakan pencegahan infeksi yang dilakukan sebelum, selama, dan setelah operasi telah memainkan peran penting dalam menurunkan angka infeksi. Berbagai panduan telah mencoba merekomendasikan pencegahan dan mitigasi awal terjadinya infeksi pada ALEKA

Keyword : Alat elektronik kardiovaskular, Infeksi, Pencegahan Infeksi, Pacemaker

Selama beberapa dekade terakhir, terjadi peningkatan signifikan baik dalam jumlah dan kompleksitas pemasangan Alat Elektronik Kardiovaskular (ALEKA) sebagai akibat dari indikasi implantasi yang semakin beragam dan populasi yang semakin menua. ALEKA telah terbukti dapat memperbaiki angka kesakitan dan kematian kardiovaskular, namun terdapat resiko komplikasi terutama infeksi. Greenspon et al menemukan bahwa kejadian infeksi ALEKA di Amerika Serikat meningkat dari 1,53% pada tahun 2004 menjadi 2,41% pada tahun 2008. Infeksi alat elektronik kardiovaskular (ALEKA ) dapat mengancam jiwa dan sering kali sulit dalam mendiagnosis serta tatalaksananya. Infektif endokarditis (IE) pada ALEKA salah satu diantara tatalaksana kasus yang sulit. Selama 40 tahun data penggunaan ALEKA

menunjukkan bahwa pasien dengan IE memiliki profil pasien lebih tua dengan lebih banyak kondisi komorbiditas dan memiliki perangkat jantung yang lebih kompleks. Infeksi ALEKA harus ditangani secara awal dengan melakukan pencegahan, diagnosis dan tatalaksana yang optimal.

### **Patogenesis dan mikrobiologi infeksi perangkat ALEKA**

Infeksi ALEKA terjadi melalui dua mekanisme utama. Mekanisme yang paling umum adalah kontaminasi bakteri pada lead dan generator selama implantasi atau manipulasi berikutnya. Erosi kulit dapat disebabkan atau menyebabkan infeksi poket. Kontaminasi dan kolonisasi bakteri selanjutnya mengakibatkan infeksi poket yang dapat menyebar di sepanjang bagian lead dan berkembang menjadi infeksi sistemik. Mekanisme kedua adalah infeksi melalui aliran darah. Bakteri dapat menempel dan berkembang biak pada lead saat terjadi bakteremia yang disebabkan oleh fokus infeksi yang jauh, seperti tromboflebitis, osteomielitis, pneumonia, kateter yang terkontaminasi, atau masuknya bakteri melalui kulit, mulut, gastrointestinal, atau saluran kemih. Sebagian besar infeksi ALEKA disebabkan oleh bakteri gram positif. Pada studi mikrobiologis terkini menunjukkan >70% kasus disebabkan oleh bakteri stafilokokus. *Staphylococcus aureus* merupakan penyebab paling umum dari bakteremia dan infeksi poket dini. Infeksi MRSA ditemukan pada 33,8% infeksi ALEKA (49,4% dari semua infeksi stafilokokus), frekuensinya bervariasi menurut negara, dan rumah sakit.

### **Faktor resiko terjadinya infeksi**

Faktor risiko untuk infeksi CIED dapat dibagi menjadi faktor yang berhubungan dengan pasien, prosedur, dan alat. Faktor risiko ini dapat dimodifikasi atau tidak dapat dimodifikasi. Identifikasi faktor risiko yang dapat dimodifikasi penting karena dapat mencegah untuk mengurangi risiko infeksi. Pada penelitian meta-analisis, faktor risiko pasien meliputi: penyakit ginjal stadium akhir, gagal ginjal, diabetes melitus, penyakit paru obstruktif kronik, penggunaan kortikosteroid, riwayat infeksi sebelumnya, keganasan, gagal jantung, demam sebelum prosedur, penggunaan obat antikoagulan, dan gangguan kulit. Faktor risiko terkait prosedur, diantaranya profilaksis antibiotik dapat mengurangi risiko relatif infeksi sebesar 70% . Hematoma

meningkatkan risiko infeksi sekitar sembilan kali lipat. Reintervensi dini hematoma atau reposisi lead karena dislodge diidentifikasi sebagai faktor risiko terkuat terjadinya infeksi. Durasi prosedur dikaitkan dengan peningkatan risiko infeksi berkali-kali lipat, semakin lama semakin meningkatkan risiko infeksi. Temporary pacemaker (TPM) selain meningkatkan risiko infeksi juga meningkatkan risiko perforasi/tamponade, sehingga indikasi TPM harus dipertimbangkan dengan seksama. Penggantian generator dapat meningkatkan risiko infeksi, karena aktivasi kolonisasi bakteri yang sudah ada sebelumnya atau berkurangnya penetrasi antibiotik ke dalam poket generator. Kompleksitas perangkat ALEKA dan jumlah lead merupakan satu satunya faktor terkait perangkat yang berhubungan secara signifikan dengan peningkatan risiko infeksi. Perangkat ICD, CRT-P, dan CRT-D memiliki risiko infeksi lebih tinggi dibandingkan dengan pacemaker.

## Pencegahan

Tatalaksana terbaik infeksi ALEKA adalah pencegahan. Tindakan pencegahan infeksi yang dilakukan sebelum, selama, dan setelah operasi telah memainkan peran penting dalam menurunkan angka infeksi. Pertimbangan yang cermat harus dilakukan pada setiap pasien apakah risiko pemasangan alat termasuk infeksi lebih besar daripada manfaatnya. Hampir sepertiga sampai setengah pasien yang dilakukan ekstraksi perangkat karena infeksi tidak memerlukan lagi reimplantasi. Berikut adalah strategi utama untuk pencegahan infeksi ALEKA

1. Pastikan indikasi yang jelas implantasi ALEKA, manfaat implantasi lebih besar daripada risiko infeksi.
2. Pada pasien yang mengalami demam atau tanda-tanda infeksi aktif, prosedur harus ditunda hingga pasien tidak demam selama minimal 24 jam.
3. Hindari pemasangan TPM dan vena sentral, yang sebaiknya dilepas sebelum implantasi ALEKA jika memungkinkan
4. Disarankan untuk menurunkan risiko hematoma dengan menghindari penggunaan heparin dan antiplatelet jika memungkinkan. Pada pasien yang tidak berisiko tinggi untuk kejadian tromboemboli (skor CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc <4), antikoagulan dapat ditunda. Antiplatelet, terutama

inhibitor P2Y12 (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) meningkatkan risiko perdarahan dan sebaiknya dihentikan selama 5 hari sebelum intervensi, terutama jika dikombinasikan dengan antikoagulan oral.

5. Lakukan prosedur implan di ruang cathlab atau ruang operasi dengan lingkungan steril lengkap seperti yang dipersyaratkan untuk prosedur implan bedah lainnya.
6. Prosedur harus dilakukan atau diawasi oleh operator yang memiliki pelatihan dan pengalaman yang cukup.
7. Disarankan untuk menghilangkan bulu di daerah implan dengan alat cukur listrik (bukan pisau cukur).
8. Profilaksis antibiotik direkomendasikan dalam waktu 1 jam sebelum sayatan untuk cefazolin dan flucloxacilline, dan dalam waktu 90-120 menit untuk vankomisin.
9. Persiapan bedah dengan klorheksidin alkohol lebih direkomendasikan daripada povidone-iodine.
10. Berikan waktu yang cukup agar antiseptik mengering.
11. Lakukan prosedur dengan teknik bedah yang memadai. Meminimalkan kerusakan jaringan, kontrol perdarahan, dan penutupan luka dapat mengontrol infeksi. Penggunaan sarung tangan ganda dapat meminimalisir paparan kuman. Sarung tangan tanpa bedak mengurangi infeksi dengan mengurangi peradangan lokal. Irigasi poket penting untuk menghilangkan jaringan mati serta mengencerkan kontaminan apa pun. Aspirasi hematoma dikontraindikasikan karena meningkatkan infeksi. Evakuasi hematoma hanya boleh dilakukan jika nyeri tidak dapat diatasi atau luka tidak dapat ditutup dan idealnya harus dilakukan di ruang operasi.
12. Antibiotik amplop dapat diberikan pada pasien beresiko tinggi infeksi
13. Tidak direkomendasikan menggunakan antiseptik dan antibiotik lokal pada poket, seperti direkomendasikan pada studi PADIT.
14. Penggunaan jahitan kulit dengan benang yang terekspos tidak direkomendasikan untuk penutupan kulit karena menyebabkan inokulasi bakteri.
15. Lakukan perawatan luka yang adekuat selama 2-10 hari paska implan.

16. Edukasi pasien tentang perawatan luka. Tidak perlu mengganti balutan, kecuali jika balutan basah. Beberapa balutan kedap air memungkinkan pasien untuk mandi. Pasien disarankan untuk tidak membasahi luka (misalnya dengan berenang) hingga luka benar-benar sembuh (yang biasanya memakan waktu sekitar satu bulan). Pasien juga diinstruksikan untuk mencari pertolongan medis jika ada tanda-tanda infeksi lokal.

Dengan mengikuti strategi pencegahan dan mitigasi ini, penyedia layanan kesehatan dapat secara efektif mengurangi kejadian infeksi ALEKA dan menanganinya dengan cepat dan efektif ketika hal tersebut terjadi, sehingga meningkatkan hasil pengobatan pasien.

### Daftar Pustaka

1. Blomström-Lundqvist C, Traykov V, Erba PA, Burri H, Nielsen JC, Bongiorni MG, Poole J, Boriani G, Costa R, Deharo JC, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) international consensus document on how to prevent, diagnose, and treat cardiac implantable electronic device infections—endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS), International Society for Cardiovascular Infectious Diseases (ISCVID), and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020;41:2012–2032. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa010
2. Braunwald E, Bonow RO. Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine. 11<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2019.
3. Ellenbogen K, Wood MA. Clinical Cardiac Pacing, Defibrillation and Resynchronization Therapy 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2017.
4. Greenspon AJ, Patel JD, Lau E, Ochoa JA, Frisch DR, Ho RT et al. 16-year trends in the infection burden for pacemakers and implantable cardioverter- defibrillators in the United States 1993 to 2008. *J Am Coll Cardiol* 2011;58: 1001–6.

5. Gungor H, Duygu H, Yildiz BS, Gul I, Zoghi M, and Akin M. Twiddler syndrome as a rare cause of implantable cardioverter defibrillator malfunction. *J Cardiovasc Med* 2009; 10:352-353
6. Haeberlin A, Zurbuchen A, Walpen S, et al. The first batteryless, solar-powered cardiac pacemaker. *Heart Rhythm* 2015;12:1317–1323.
7. Hayes DL, Asirvatham SJ, Friedman PA. *Cardiac Pacing, Defibrillation and Resynchronization: A Clinical Approach*. Third Edition. Chichester, UK: Wiley-Blackwell, 2013.
8. Maleki M. "Cardiac Implantable electronic devices". *Practical Cardiology* 1<sup>st</sup> edition. Ed Haghjoo M. Missouri: Elsevier, 2018. 251-260.
9. Mulpuru SK, Madhavan M, McLeod CJ et al. Cardiac Pacemakers: Function, Troubleshooting, and Management; Part 1 of a 2 part series. *J Am Col Cardiol*, 2017: 189-210

## CHAPTER 41

### Device Management to Avoid Pacemaker Induced Cardiomyopathy?

*Dony Yugo Hermanto*

*Departement of Cardiology and Vascular Medicine*

*Faculty of Medicine, Universitas Indonesia*

*National Cardiac Center Harapan Kita, Jakarta*

#### Pendahuluan

Pacu jantung permanen adalah pengobatan yang aman dan efektif untuk bradikardia simtomatik. Ketika digunakan dengan indikasi yang tepat, pacu jantung dapat memberikan manfaat klinis yang signifikan. Namun, banyak penelitian telah melaporkan bahwa tindakan sistem pacu jantung buatan, terutama pacu ventrikel kanan, dapat memiliki beberapa efek negatif pada struktur jantung, seperti remodeling dan dilatasi ventrikel kiri, serta disinkronisasi ventrikel. Hal ini dapat menyebabkan penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri dan peningkatan angka rawat inap karena gagal jantung. Kondisi ini dikenal sebagai kardiomiopati yang diinduksi oleh pacu jantung, yang dapat dikelola dengan *conduction system pacing*, seperti *his bundle pacing* (HBP), atau implantasi terapi resinkronisasi jantung (TRJ)<sup>1</sup>.

#### Kardiomiopati yang Diinduksi oleh Pacu Jantung

Kardiomiopati yang diinduksi oleh pacu jantung umumnya didefinisikan sebagai penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri setelah implantasi alat pacu jantung permanen. Hal ini mengakibatkan timbulnya gejala gagal jantung seperti dispnea saat beraktivitas, dispnea nokturnal paroksismal, penambahan berat badan yang tidak dapat dijelaskan, edema pada ekstremitas, dan pemeriksaan fisik dapat menunjukkan peningkatan tekanan vena jugularis, crackles auskultatori, gallop S3, asites, edema paru, atau efusi pleura. Keadaan ini terjadi sebagian besar pada pasien dengan beban pacing ventrikel kanan yang tinggi dan dapat terjadi dalam beberapa bulan hingga tahun setelah implantasi pacemaker<sup>2</sup>.

Belum ada konsensus khusus yang menjelaskan mengenai definisi kardiomiopati yang diinduksi oleh pacu jantung. Tinjauan penelitian yang



dilakukan oleh Mizner dkk, menemukan empat definisi yang paling sering, yaitu:

- Penurunan ejeksi fraksi ventrikel kiri sebesar 10% atau lebih atau di bawah 50% terlepas dari gejala pasien;
- Penurunan ejeksi fraksi ventrikel kiri di bawah 45% atau penurunan ejeksi fraksi ventrikel kiri lebih dari 10% setelah implantasi pacu jantung permanen;
- Penurunan ejeksi fraksi ventrikel kiri di bawah 40% atau indikasi untuk peningkatan CRT;
- Penurunan ejeksi fraksi ventrikel kiri sebesar 5% atau lebih dengan gejala gagal jantung tanpa etiologi gagal jantung lainnya<sup>3</sup>

## Patofisiologi

Selama pacu jantung di apikal ventrikel kanan dan blok cabang berkas kiri, wilayah yang diaktifkan secara elektrik lebih awal, mengalami berkontraksi lebih awal. Sementara segmen ventrikel kiri yang diaktifkan terlambat, berkontraksi terlambat. Aktivasi listrik yang tidak sinkron dari ventrikel kanan dan kiri menyebabkan kontraksi mekanis yang tidak sinkron yang disebut sebagai disinkronisasi ventrikel. Konsekuensi hemodinamik dari disinkronisasi elektromekanis ini dapat berupa pengurangan kontraksi ventrikel kiri dan relaksasi yang terganggu, sehingga menyebabkan remodeling yang merugikan dalam jangka panjang. Akibatnya, sebagian pasien dengan pacu jantung di ventrikel kanan dan blok cabang berkas kiri jangka panjang dapat mengembangkan kardiomiopati yang diinduksi oleh disinkronisasi <sup>4</sup>

## Faktor Risiko

Beberapa faktor meningkatkan risiko terjadinya kardiomiopati yang diinduksi pacu jantung yaitu:

- Persentase pacu ventrikel kanan yang tinggi (>40%)
- Disfungsi ventrikel kiri yang sudah ada sebelum pemasangan pacu jantung
- Durasi pacu ventrikel kanan yang tinggi

## Strategi untuk Manajemen Perangkat

Salah satu strategi utama untuk menghindari kardiomiopati yang diinduksi pacu jantung adalah pemilihan situs pacu jantung yang optimal. Teknik implantasi, optimisasi lokasi *lead*, penilaian akut respons fisiologis, dan ambang pacu jantung jangka panjang HBP dan LBBAP telah berkembang pesat

4

- ***His-bundle pacing (HBP)***

HBP bertujuan untuk mempertahankan aktivasi ventrikel fisiologis dengan memacu *his bundle* secara langsung. Metode ini telah menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam mencegah kardiomiopati yang diinduksi pacu jantung dengan mempertahankan jalur konduksi listrik normal. Kelompok pasien yang menjalani HBP menunjukkan peningkatan ejeksi fraksi ventrikel kiri, dari 34,3% menjadi 48,2%<sup>5</sup>.

- ***Left bundle branch area pacing (LBBAP)***

Serupa dengan HBP, LBBAP menargetkan bundel cabang kiri untuk mencapai aktivasi ventrikel kiri yang sinkron. Studi awal menunjukkan bahwa LBBAP mungkin efektif dalam mengurangi kejadian kardiomiopati yang diinduksi pacu jantung. Teknik ini dilakukan dengan menempatkan perangkat pacing 10-15 mm di bawah daerah bundel His menggunakan garis imajiner yang ditarik dari ujung distal bundel His ke apeks ventrikel kanan<sup>6</sup>. Teknik ini dapat menjadi pilihan bagi pasien yang dengan tanda-tanda kardiomiopati yang diinduksi pacu jantung setelah penggunaan pacu ventrikel kanan jangka panjang. Studi kohort yang dilakukan oleh Li H, dkk menggunakan 10 pasien dengan kardiomiopati yang diinduksi pacu jantung yang ditingkatkan ke LBBP. Studi ini bertujuan untuk mengetahui bagaimana fungsi jantung dan kualitas hidup yang berubah setelah peningkatan ke LBBP. Hasilnya, satu bulan setelah prosedur, LVEDD dan CTR pasien lebih rendah dari sebelumnya. Ejeksi fraksi ventrikel kiri meningkat. Tes berjalan 6 menit ditemukan peningkatan, yang berarti gagal jantung berkurang dan fungsi jantung meningkat secara signifikan<sup>7</sup>. Meskipun jarang, perforasi septum dan tromboemboli dapat terjadi. Sebagai operator, penting untuk mengevaluasi ketebalan septum interventrikular basal dan panjang *lead*. Jika perforasi terjadi, *lead* perlu ditanamkan kembali di situs yang berbeda.

- **Terapi Resinkronisasi Jantung (TRJ)**

Penempatan *lead* ventrikel kiri untuk pacu biventricular atau TRJ secara empiris direkomendasikan dalam pedoman internasional untuk pengobatan kardiomiopati yang diinduksi pacu jantung meskipun data hasil klinis terbatas <sup>8</sup> Meta-analisis terbaru pasien dengan kardiomiopati yang diinduksi pacu jantung yang diobati dengan peningkatan ke CRT menunjukkan peningkatan eaksi fraksi ventrikel kiri sebesar 10,9% dan pengurangan gejala sebesar 1 kelas fungsional New York Heart Association (NYHA) <sup>9</sup>. Sebuah studi oleh Kerley dkk menunjukkan bahwa peningkatan ke **TRJ** pada pasien dengan kardiomiopati yang diinduksi pacu jantung menghasilkan peningkatan rata-rata eaksi fraksi ventrikel kiri dari 28,7% menjadi 44,3% <sup>10</sup>

### **Pemantauan dan Tindak Lanjut Secara Teratur**

Pemantauan secara teratur terhadap pasien dengan pacemaker sangat penting untuk deteksi dini dan manajemen kardiomiopati yang diinduksi pacu jantung, termasuk:

- Evaluasi ekokardiografi: dilakukan secara berkala untuk menilai fungsi ventrikel kiri dan mendeteksi tanda-tanda awal disinkronisasi.
- Interogasi perangkat: pemeriksaan rutin untuk mengevaluasi persentase pacu jantung dan menyesuaikan pemrograman sesuai kebutuhan.
- Penilaian klinis: memantau gejala gagal jantung, seperti kelelahan, sesak napas, dan edema.

### **Kesimpulan**

Kardiomiopati yang diinduksi oleh pacu jantung adalah komplikasi signifikan dari pacu ventrikel kanan kronis, Pemilihan situs pacu yang optimal, seperti HBP dan LBBAP, meminimalkan pacu ventrikel kanan. Penyesuaian strategi pacu jantung seperti beralih ke terapi resinkronisasi jantung, dapat mengarah pada perbaikan gejala yang signifikan dan potensi pembalikan kondisi. Pemantauan dan evaluasi ekokardiografi yang teratur sangat penting dalam manajemen pasien yang berisiko mengalami kardiomiopati yang diinduksi oleh pacu jantung.

## Daftar Pustaka

1. Merchant, F. M. & Mittal, S. Pacing-Induced Cardiomyopathy. *Card Electrophysiol Clin* 10, 437–445 (2018).
2. Laksono, S., Angkasa, I. S. & Hosanna, C. Pacing Induced Cardiomyopathy: Diagnosis and Management. *ASEAN Heart Journal* 32, 4–8 (2023).
3. Mizner, J., Jurak, P., Linkova, H., Smisek, R. & Curila, K. Ventricular Dyssynchrony and Pacing-induced Cardiomyopathy in Patients with Pacemakers, the Utility of Ultra-high-frequency ECG and Other Dyssynchrony Assessment Tools. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 11, (2022).
4. Chung, M. K. et al. 2023 HRS/APHRS/LAHRS guideline on cardiac physiologic pacing for the avoidance and mitigation of heart failure. *J Arrhythm* 39, 681–756 (2023).
5. Gardas, R. et al. The Effects of His Bundle Pacing Compared to Classic Resynchronization Therapy in Patients with Pacing-Induced Cardiomyopathy. *J Clin Med* 11, 5723 (2022).
6. Liu, P., Wang, Q., Sun, H., Qin, X. & Zheng, Q. Left Bundle Branch Pacing: Current Knowledge and Future Prospects. *Front Cardiovasc Med* 8, (2021).
7. Li, H., Wang, L., Peng, X. & Wu, J. The quality of life of patients with pacemaker-induced cardiomyopathy after they upgrade to left bundle branch pacing. *Am J Transl Res* 13, 3044–3053 (2021).
8. Glikson, M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal* vol. 42 3427–3520 Preprint at <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364> (2021).
9. Lu, W., Lin, J., Dai, Y., Chen, K. & Zhang, S. The therapeutic effects of upgrade to cardiac resynchronization therapy in pacing-induced cardiomyopathy or chronic right ventricular pacing patients: a meta-analysis. *Heart Fail Rev* 27, 507–516 (2022).
10. Kerley, R. N. et al. The therapeutic benefit of upgrade to cardiac resynchronization therapy in patients with pacing-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm* O2 4, 225–231 (2023).

## CHAPTER 42

### Invasive EP Procedure: 2D & 3D Mapping

*Fera Hidayati*

*Departement of Cardiology and Vascular Medicine*

*Faculty of Medicine, Public Health and Nursing, Gajah Mada University*

*Dr. Sardjito General Hospital, Yogyakarta*

#### Abstract

Studi elektrofisiologi (SEF) adalah suatu pemeriksaan invasif (non bedah) untuk menilai aktivitas listrik jantung dan mendiagnosis aritmia jantung menggunakan kateter diposisikan di beberapa lokasi dalam jantung. Sedangkan ablasi jantung merupakan prosedur medis invasif (non bedah) sebagai tindakan kuratif terhadap aritmia jantung dengan cara membuat lesi di area kecil jaringan jantung abnormal yang menyebabkan aritmia tersebut. Tindakan ini biasanya dilakukan setelah hasil pemeriksaan SEF dapat mengidentifikasi area spesifik yang menyebabkan aritmia. Ablasi jantung dilakukan dengan menggunakan kateter khusus yang dapat memberikan energi panas atau dingin ke jaringan jantung, membuat jaringan parut yang menghalangi sinyal listrik dan mengembalikan ke irama jantung normal.

Prosedur SEF juga menggunakan perekaman elektrokardiogram (EKG) superfisial dan penilaian elektrogram (EGM) yang menangkap sinyal listrik secara langsung di otot jantung. Pemetaan sistem kelistrikan jantung dalam prosedur SEF dan ablasi jantung ini dapat menggunakan panduan fluoroskopi (ablasi 2 dimensi/konvensional) atau dengan pemetaan 3 dimensi. Komplikasi dari SEF invasif jarang terjadi, dengan tingkat komplikasi yang dilaporkan sekitar 2%.

**Keyword:** studi elektrofisiologi; ablasi jantung; pemetaan konvensional; pemetaan 3D

Studi elektrofisiologi (SEF) adalah suatu pemeriksaan invasif (non bedah) untuk menilai aktivitas listrik jantung dan mendiagnosis aritmia jantung menggunakan kateter diposisikan di beberapa lokasi dalam jantung. Sedangkan ablasi jantung merupakan prosedur medis invasif (non bedah) sebagai tindakan kuratif terhadap aritmia jantung dengan cara membuat lesi di area kecil jaringan jantung abnormal yang menyebabkan aritmia tersebut. Tindakan ini biasanya dilakukan setelah hasil pemeriksaan SEF dapat mengidentifikasi area spesifik yang menyebabkan aritmia.<sup>1</sup>

Secara umum, indikasi untuk SEF terbagi menjadi dua, yaitu untuk diagnosis dan stratifikasi risiko.<sup>2</sup> SEF dapat membantu untuk mendiagnosis etiologi sinkop, kematian jantung mendadak, takiaritmia, disfungsi nodus sinus, dan gangguan konduksi atrioventrikular (AV).<sup>1-7</sup> SEF juga dapat memberikan informasi untuk stratifikasi risiko pada pasien dengan kardiomiopati iskemik dan takikardia ventrikel (TV) tidak menetap, blok AV derajat dua asimtomatik, preeksitasi asimtomatik, kardiak sarkoidosis, *arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy* (ARVC), *tetralogy of fallot*, dan sindrom Brugada.<sup>8-9</sup> Kontraindikasi absolut prosedur ini antara lain angina tidak stabil, bakteremia, gagal jantung akut, perdarahan mayor, thrombosis akut vena ekstremitas inferior.<sup>10</sup>

Evaluasi pra-prosedural perlu dilakukan sebelum tindakan SEF dan ablasi jantung. Evaluasi ini mencakup anamnesis, pemeriksaan fisik, EKG (idealnya dilakukan saat aritmia terjadi), dan atau holter monitoring. Pertimbangan untuk melakukan tes lain sebelum SEF dan ablasi jantung harus didasarkan pada presentasi klinis dan gejala pasien yang dapat meliputi pemeriksaan ekokardiografi, uji latihan jantung, *cardiac magnetic resonance*, atau angiografi koroner untuk mengevaluasi penyakit jantung struktural yang mendasari.<sup>11</sup>

Pada SEF dan ablasi jantung, fluoroskopi diperlukan untuk mengenali orientasi anatomis, akses vaskular, lokasi kateter, dan lainnya. Akses vaskular vena atau arteri didapatkan dengan menggunakan teknik Seldinger. Saat SEF, kateter elektroda multipolar ditempatkan pada beberapa lokasi di dalam jantung, meliputi atrium kanan (*high right atrium*), ventrikel kanan (apeks), area berkas His (setelah melintasi annulus trikuspid) dan sinus koronarius.

Elektroda – elektroda ini memungkinkan pengukuran beberapa interval dengan implikasi diagnostik.<sup>11</sup>

Pada prosedur ablasi jantung, kateter ablasi irigasi atau non-irigasi dapat digunakan sesuai indikasi. Perbedaan utama di antara keduanya terletak pada desain kateter dan cara kateter menghantarkan energi ke jaringan jantung selama prosedur ablasi. Kateter irigasi memiliki ujung khusus yang memungkinkan aliran larutan garam secara terus menerus selama proses ablasi. Sedangkan kateter ablasi non-irigasi tidak memiliki sistem pendingin internal. Energi dialirkan langsung ke jaringan jantung tanpa mekanisme pendinginan.<sup>5</sup>

Penilaian fungsi listrik jantung pada SEF terdiri dari 5 parameter berbeda, yaitu pengukuran interval dasar, *decremental ventricular pacing*, *decremental atrial pacing*, stimulasi atrium terprogram, dan stimulus ventrikel terprogram.<sup>1</sup> Perekaman EKG dan EGM dilakukan secara simultan. Parameter interval dasar meliputi interval AH, durasi berkas his, interval HV, konduksi VA, *sinoatrial conduction time*, dan *sinus node recovery time*.<sup>1,11-12</sup>

Setelah pengukuran dasar direkam, pemacuan *burst* pada berbagai panjang siklus tetap serta stimulasi listrik terprogram / *program electrical stimulation* (PES) diberikan. Teknik PES dilakukan untuk mengevaluasi sistem konduksi AV dan menginduksi aritmia supraventrikular atau ventrikel. Pemberian agen farmakologis dapat membantu dalam beberapa kondisi tertentu. Pemblokiran selektif konduksi nodal atrioventrikular antegrad dengan adenosin, misalnya, dapat memunculkan konduksi jalur aksesori laten. Atropin atau isoproterenol dapat digunakan untuk memfasilitasi induksi takikardia reentrant nodal AV / *atrioventricular nodal re-entrant tachycardia* (AVNRT) atau takikardia reentrant AV / *atrioventricular re-entrant tachycardia* (AVRT). Procainamid biasanya memperpanjang interval HV sebesar 10 hingga 20%. Pemanjangan interval HV, interval HV >100 milidetik, atau munculnya blok infra-Hisian setelah pemberian procainamid menunjukkan sistem berkas his-purkinje yang buruk dan mungkin memerlukan alat pacu jantung permanen.<sup>11-12</sup>

Setelah mekanisme takiaritmia terdiagnosis, selanjutnya dilakukan pemetaan jantung untuk mengetahui lokasi otot jantung yang menjadi penyebab takiaritmia. Pemetaan jantung ini dilakukan dengan

mengidentifikasi distribusi temporal dan spasial potensial listrik yang dihasilkan oleh miokardium selama irama sinus dan irama abnormal. Beberapa teknik pemetaan telah dikembangkan, seperti teknik pemetaan endokardial, epikardial ventrikular, dan elektroanatomis.<sup>11</sup>

Sistem pemetaan elektroanatomis tiga dimensi (3D) secara signifikan mempermudah prosedur ablasi. Sistem pemetaan 3D dibagi menjadi dua kategori berdasarkan teknologi lokasi kateter, yaitu berbasis magnetik dan berbasis impedansi, serta diklasifikasikan sebagai berbasis kontak dan non-kontak berdasarkan teknologi pengumpulan data. Selama pemetaan, EGM yang diperoleh di suatu lokasi disimpan dan waktu aktivasi didefinisikan dengan membandingkan dengan sinyal listrik referensi yang dipilih. Sistem ini memproyeksikan waktu aktivasi dibandingkan dengan referensi sinyal pada geometri 3D titik demi titik. Hal ini memungkinkan operator untuk dapat mengetahui mode aktivasi seluruh ruang jantung melalui berbagai isokron dalam mode 3D. Selain itu, pemetaan 3D menampilkan tegangan dari EGM yang direkam, di mana daerah tegangan rendah atau skar, yang didefinisikan oleh peta tegangan, berkorelasi dengan substrat aritmogenik. Peta 3D dapat diintegrasikan dengan modalitas pencitraan seperti *magnetic resonance imaging* (MRI), *computed tomography* (CT), dan ekokardiografi intrakardial untuk deskripsi anatomi yang lebih akurat dan jelas.<sup>13</sup>

Komplikasi dari SEF invasif jarang terjadi, dengan tingkat komplikasi yang dilaporkan sekitar 2%. Komplikasi serius dari prosedur ini umumnya terkait dengan proses kateterisasi itu sendiri, termasuk cedera vaskular, kerusakan katup trikuspid, emboli paru, perdarahan yang memerlukan terapi transfusi, perforasi ruang jantung yang mengakibatkan tamponade perikardial, abses di lokasi kateterisasi, serangan jantung, stroke, dan kematian. Induksi takiaritmia ventrikel sering terjadi selama SEF diagnostik. Takiaritmia tersebut biasanya dapat segera dihentikan, baik dengan *pacing overdrive* atau defibrilasi eksternal. Namun, jika takiaritmia sulit dikembalikan dan berlangsung dalam waktu lama, dapat terjadi komplikasi terkait hipotensi yang berkepanjangan dan, jarang terjadi, kematian mendadak.<sup>11</sup>



## Daftar Pustaka

1. Majeed H, Sattar Y. Electrophysiologic Study Indications and Evaluation. [Updated 2023 Apr 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567719/>
2. Muresan, L. et al. (2019) 'Recommendations for the use of Electrophysiological Study: Update 2018', *Hellenic Journal of Cardiology*, 60(2), pp. 82–100. doi:10.1016/j.hjc.2018.09.002.
3. Khairy, P. et al. (2014) 'Paces/hrs expert consensus statement on the recognition and management of arrhythmias in adult congenital heart disease', *Heart Rhythm*, 11(10). doi:10.1016/j.hrthm.2014.05.009
4. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, et al. (2018) 'ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope.' *Eur Heart J* 2018; 39:1883.
5. Kusumoto, F.M. et al. (2019) '2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the heart rhythm society', *Circulation*, 140(8). doi:10.1161/cir.0000000000000628.
6. Ezri, M. et al. (1983) 'Electrophysiologic evaluation of syncope in patients with bifascicular block', *American Heart Journal*, 106(4), pp. 693–697. doi:10.1016/0002-8703(83)90089-3.
7. Dhingra, R.C. et al. (1979) 'Significance of block distal to the his bundle induced by atrial pacing in patients with chronic bifascicular block.', *Circulation*, 60(7), pp. 1455–1464. doi:10.1161/01.cir.60.7.1455.
8. Al-Khatib, S.M. et al. (2018) '2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death', *Circulation*, 138(13). doi:10.1161/cir.0000000000000549.
9. Buxton, A.E. et al. (1999) 'A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease', *New England Journal of Medicine*, 341(25), pp. 1882–1890. doi:10.1056/nejm199912163412503.
10. Zipes, D.P. et al. (2015b) '2015 ACC/AHA/HRS Advanced training statement on clinical cardiac electrophysiology (a revision of the ACC/AHA

2006 update of the Clinical Competence Statement on Invasive Electrophysiology Studies, Catheter Ablation, and cardioversion)', *Journal of the American College of Cardiology*, 66(24), pp. 2767–2802. doi:10.1016/j.jacc.2015.08.040.

11. Homoud, M.K., Knight, B.P. and Dardas, T.F. (2022c) Invasive diagnostic cardiac electrophysiology studies, UpToDate. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/invasive-diagnostic-cardiac-electrophysiology-studies> (Accessed: 20 July 2024).
12. Tonkin, A.M., Heddley, W.F. and Tornos, P. (1978) 'Intermittent atrioventricular block: Procainamide administration as a provocative test\*', *Australian and New Zealand Journal of Medicine*, 8(6), pp. 594–602. doi:10.1111/j.1445-5994.1978.tb04846.
13. Kim, Y. et al. (2020) '2019 APHRS expert consensus statement on three-dimensional mapping systems for tachycardia developed in collaboration with HRS, Ehra, and LAHRS', *Journal of Arrhythmia*, 36(2), pp. 215–270. doi:10.1002/joa3.12308.

## CHAPTER 43

### Pacemaker Setting During MRI and Surgery

Fandi Ahmad

BP Batam Hospital, Batam, Riau Islands

#### ABSTRAK

Kerja dari alat pacu jantung permanen (APJP) dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor baik internal maupun eksternal. Salah satu faktor eksternal yang sering dijumpai yaitu berupa interferensi / gangguan elektromagnetik atau *electromagnetic interference* (EMI). EMI secara umum didefinisikan sebagai gangguan fungsi pacu jantung akibat sinyal yang dihasilkan oleh suatu sumber eksternal. Prosedur-prosedur yang umum dilakukan dalam bidang medis seperti tindakan operasi / pembedahan dan pencitraan dengan *magnetic resonance imaging* (MRI), adalah contoh yang dapat menyebabkan interferensi elektromagnetik pada pasien dengan APJP. Oleh karena itu penting untuk diketahui tentang prinsip dasar mengenai interferensi elektromagnetik, konsekuensinya terhadap kerja APJP, dan bagaimana melakukan troubleshooting untuk mencegah malfungsi dari APJP.

Kata kunci : alat pacu jantung permanen, interferensi elektromagnetik, *magnetic resonance imaging*, prosedur pembedahan

#### PENDAHULUAN

Pemasangan alat pacu jantung permanen (APJP) saat ini telah banyak dilakukan diseluruh dunia dengan berbagai indikasi. Meskipun APJP merupakan alat yang canggih dan rumit, namun kerja APJP dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor baik internal maupun eksternal. Terutama pasien yang tergantung / *dependent* pacu jantung sangat berisiko untuk mendapatkan efek negatif dari interferensi / gangguan elektromagnetik atau *electromagnetic interference* (EMI). EMI secara umum didefinisikan sebagai gangguan fungsi pacu jantung akibat sinyal yang dihasilkan oleh suatu sumber eksternal.<sup>1</sup>

Saat ini APJP relatif lebih kebal terhadap terjadinya EMI karena sirkuit pacu jantung yang dilapisi bahan titanium atau *stainless steel* sebagai penyekat. Beberapa sistem pacu jantung dapat menyaring sinyal non-kardiak dari luar dengan menggunakan *bandpass filter* yang dapat mencegah sensing sinyal eksternal sehingga menyebabkan EMI. Dokter maupun pasien perlu mengetahui sejauh mana pengaruh sumber EMI terhadap APJP untuk mencegah efek gangguan elektromagnetik. Prosedur-prosedur yang umum dilakukan dalam bidang medis seperti tindakan operasi / pembedahan dan pemeriksaan magnetic resonance imaging (MRI), menjadi isu spesifik yang perlu diperhatikan jika dilakukan pada pasien dengan APJP, dikarenakan adanya interferensi elektromagnetik yang mungkin terjadi pada prosedur-prosedur tersebut.

## MANAJEMEN ALAT PACU JANTUNG PERMANEN PERIOPERATIF

Dalam tindakan bedah, seringkali digunakan elektrokauter / *electrosurgery* yang menggunakan arus listrik mulai dari 100 kHz hingga 4 MHz untuk melakukan koagulasi dan memotong jaringan. Dengan *electrosurgery* bipolar, baik elektroda aktif maupun pasif elektroda terletak pada pena kauter yang ditempatkan pada lokasi pembedahan, sehingga arus listrik yang terjadi bersifat lokal. Namun *electrosurgery* monopolar yang lebih umum digunakan, menghantarkan arus listrik dari elektroda aktif pada lapangan pembedahan ke elektroda yang lebih besar pada pad yang biasanya ditempatkan di paha atau punggung pasien. Jika arus tersebut masuk ke elektroda lead alat pacu jantung, dapat menyebabkan interferensi elektromagnetik. Interferensi elektromagnetik ini dapat terdeteksi oleh ventrikel dan dapat salah diinterpretasikan oleh APJP sebagai irama intrinsik jantung sehingga menghambat pacing dan berpotensi menyebabkan bradikardia atau asistol. Ketika terdeteksi oleh lead yang ada di atrium, interferensi elektromagnetik dapat terekam sebagai irama pacing ventrikel cepat hingga batas atas pengaturan, atau pergantian modus pacu jantung yang kurang tepat. Selain itu juga dapat menyebabkan kerusakan generator, aritmia atrium dan ventrikel, atau cedera jaringan akibat lead.<sup>2</sup> Risiko terjadinya interferensi elektromagnetik tergantung pada lokasi pembedahan dan lokasi pad, dengan risiko terbesar pada operasi bedah jantung dan dada, diikuti oleh bedah

kepala dan leher, bahu / ekstremitas atas, dan abdomen-pelvis.<sup>3</sup> Untuk mengurangi risiko-risiko tersebut panduan yang ada merekomendasikan langkah-langkah berikut ketika operasi dilakukan pada pasien dengan APJP: 1) penggunaan elektrokauter bipolar; 2) penggunaan kauter durasi singkat <5 detik, pada penggunaan kauter monopolar dapat >5 detik; dan 3) penggunaan pad untuk mengarahkan jalur arus menjauh dari APJP dan elektroda.<sup>4</sup>

Pada pembedahan yang dilakukan di bawah umbilikus pada pasien yang bergantung pada pacemaker, atau ketika pacing yang signifikan diantisipasi selama prosedur, pad dapat ditempatkan pada ekstremitas bawah dan reprogram APJP tidak diperlukan. Ketika lokasi pembedahan berada di atas umbilikus, reprogram APJP pre-operatif perlu dilakukan, dan diubah ke modus asinkron untuk pembedahan (VOO, AOO, atau DOO); aplikasi magnet (yang menyebabkan pacemaker memasuki modus asinkron selama magnet diterapkan) merupakan alternatif lain. Reprogram APJP ke modus asinkron (VOO, AOO, atau DOO) adalah suatu keharusan bagi pasien yang bergantung pada pacemaker untuk mencegah terhambatnya kerja APJP. Dalam hal ini, APJP hanya akan memberikan pacing saja tanpa memperhatikan sensing dari irama intrinsik jantung. Setelah pembedahan selesai, APJP diinterogasi kembali untuk memastikan fungsi yang sesuai dan direprogram ke pengaturan awal.<sup>2</sup>

## **MANAJEMEN ALAT PACU JANTUNG PERMANEN (APJP) SAAT PROSEDUR *MAGNETIC RESONANCE IMAGING (MRI)***

MRI merupakan salah satu alat diagnostik yang penting dan memiliki banyak manfaat dibandingkan media diagnostik x-ray lainnya. MRI saat ini merupakan modalitas pilihan untuk pemeriksaan otak, tulang belakang, sistem muskuloskeletal, kepala dan leher serta struktur jaringan lunak lainnya. Sebelumnya MRI merupakan kontraindikasi mutlak bagi pasien yang dipasang APJP maupun Implantable Cardioverter Defibrillator (ICD) karena risiko terjadinya interferensi elektromagnetik antara MRI dengan sistem pacu jantung. Beberapa mekanisme interaksi antara MRI dengan sistem pacu jantung antara lain meliputi : pergerakan generator atau lead, perubahan atau modifikasi fungsi pacu jantung baik secara temporer maupun permanen,

sensing maupun triggering yang tak sesuai program, pemanasan lead yang berlebihan, maupun pencetusan aliran elektrik pada lead.<sup>5</sup>

Achenbach meneliti efek MRI pada sebelas elektroda dan pacu jantung, didapatkan peningkatan temperatur ujung lead, tidak didapatkan malfungsi pacu jantung pada mode asynchronous (VOO/DOO), terdapat inhibisi dan rapid pacing pada saat spin-echo imaging pada pacu jantung mode VVI atau DDD.

Roguin dkk melakukan penelitian pada 17 ICD dan 9 model pacu jantung yang kemudian dilakukan pemeriksaan MRI untuk dinilai bagaimana efek pemanasan lead, fungsi alat pacu jantung, serta distorsi image pada pasien dengan pacu jantung yang dilakukan pemeriksaan MRI 1,5 T secara *invivo* dan *invitro*. Dari pengukuran *invivo* didapatkan peningkatan temperatur lead  $\leq 0,5^{\circ}\text{C}$ . Beberapa alat ICD generasi lama (produksi sebelum thn 2000) mengalami kerusakan oleh MR scan, namun ICD generasi baru dan sebagian besar pacu jantung tidak mengalami kerusakan. Pacing threshold dan amplitude *electrogram intracardiac* tidak mengalami perubahan setelah 8 minggu, kecuali pada satu hewan yang mengalami kegagalan capture transient (<12 jam). Hasil patologi menunjukkan adanya area necrosis atau fibrosis yang tidak berbeda bermakna dibandingkan dengan kontrol.<sup>6</sup>

Saat ini telah banyak dikeluarkan sistem pacu jantung yang didesain aman untuk pemeriksaan MRI. Willkoff mencoba meneliti keamanan dan efektivitas APJP yang didesain aman untuk MRI pada 464 pasien yang dipasang *dual chamber* pacu jantung kemudian dievaluasi segera setelah tindakan, serta 1 minggu dan 1 bulan paska pemeriksaan MRI. Hasilnya tidak didapatkan komplikasi segera setelah pemeriksaan MRI, termasuk sustained ventricular arrhythmia, inhibisi atau output failure, reset electrical, maupun malfungsi APJP yang lain. Didapatkan perubahan minimal pada pacing capture threshold dan sensed electrogram amplitude, namun tidak berbeda dibandingkan grup kontrol (yang tidak dilakukan MRI).<sup>7</sup>

Beberapa rekomendasi yang disarankan oleh American College of Cardiology/American Heart Association tentang bagaimana pelaksanaan pemeriksaan MRI pada pasien yang non-pacu jantung dependent antara lain: pertama kali pastikan rasio *risk-benefit* pada pasien tersebut, berikan *informed consent* baik lisan maupun tertulis, lakukan *pretest* fungsi pacu jantung

sebelumnya, seorang kardiologis atau elektrofisiologis perlu memutuskan apakah perlu dilakukan program ulang sebelum pemeriksaan MRI serta mendampingi pasien selama pemeriksaan MRI. Tekanan darah, denyut jantung, saturasi oksigen dan EKG pasien perlu dimonitor secara kontinyu selama pemeriksaan MRI, alat defibrillator harus selalu tersedia, pasien sebaiknya selalu dijaga kontak mata dan visualnya. Beritahukan kepada pasien untuk waspada bila dirasakan rasa tidak nyaman atau adanya sensasi yang tak biasa sehingga mungkin pemeriksaan MRI perlu dihentikan. Setelah pemeriksaan MRI selesai, perlu dilakukan interogasi ulang untuk mengkonfirmasi fungsi pacu APJP dan memastikan fungsinya sama seperti sebelum dilakukan pemeriksaan MRI.<sup>7</sup>

## KESIMPULAN

Prosedur operasi / pembedahan dan pencitraan dengan MRI merupakan contoh prosedur yang dapat menyebabkan interferensi elektromagnetik pada pasien yang diimplantasi APJP. Pengetahuan dan prinsip dasar mengenai interferensi elektromagnetik, konsekuensinya terhadap kerja APJP, dan bagaimana melakukan troubleshooting untuk mencegah malfungsi APJP perlu diketahui secara mendetail.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Erdogan O. Electromagnetic Interference on Pacemakers. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2002; 2: p74–78.
2. Mulpuru SK, Madhavan M, Christopher J, McLeod, Cha Y-M, Friedman PA. Cardiac Pacemakers : Function, Troubleshooting, and Management. *JACC* 2017;69: 189-210.
3. Pinski SL, Trohman RG. Interference in implanted cardiac devices, part II. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:1496–509.
4. Crossley GH, Poole JE, Rozner MA, et al. The Heart Rhythm Society (HRS)/American Society of Anesthesiologists (ASA) expert consensus statement on the perioperative management of patients with implantable defibrillators, pacemakers and arrhythmia monitors: facilities and patient management; this document was developed as a joint project with the American Society of Anesthesiologists (ASA), and in collaboration with the

American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). *Heart Rhythm* 2011;8:1114–54.

5. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Aurricchio A, Barbash IM, Barrabes JA et al. 2021 ESC Guidelines on Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy. *European Heart Journal*.2021;00:1-94.
6. Roguin A, Zviman MM, Meininger GR, Rodrigues ER et al. Modern Pacemaker and Implantable Cardioverter/Defibrillator Systems Can Be Magnetic Resonance Imaging Safe. In Vitro and In Vivo Assessment of Safety and Function at 1.5 T. *Circulation*. 2004;110:475-482
7. Wilkoff BL, Bello D, Taborsky M, Vymazal J, Kanal E et al. Magnetic resonance imaging in patients with a pacemaker system designed for the magnetic resonance environment. *Heart Rhythm*. 2011 Jan;8:65-73



## CHAPTER 44

### Patient Selection for Leadless Pacemaker

*Chaerul Achmad*

*Departement of Cardiology and Vascular Medicine*

*Faculty of Medicine, Padjajaran University*

*Hasan Sadikin General Hospital, Bandung*

#### Introduction

The advent of leadless cardiac pacemakers has revolutionized the field of cardiac pacing, offering a minimally invasive alternative to traditional transvenous pacemakers. A leadless cardiac pacemaker is a small device and developed to address limitations typically related to pulse generator pocket and transvenous leads of conventional pacemaker systems.<sup>1</sup> The novel devices, which are implanted directly into the right ventricle without the need for leads or a subcutaneous pocket, have the potential to reduce complications associated with the lead and pocket of traditional pacemakers. However, the success rate of leadless pacemaker retrieval remains a key concern, as the removal of these devices can be technically challenging. As the use of leadless pacemakers continues to grow, it is crucial to establish appropriate patient selection criteria to maximize the benefits and minimize the risks of this technology.<sup>2</sup>

Several factors must be considered when selecting patients for leadless pacemaker implantation. The selection of suitable patients for pacemaker implantation is a critical aspect of cardiac care, particularly with the emergence of novel leadless pacemaker technologies. Existing research has demonstrated the feasibility and efficacy of leadless pacemakers in various animal and human cardiac models, highlighting their potential to overcome the limitations of traditional pacemakers.<sup>2</sup> However, the safety and success rate of leadless pacemaker retrieval remain important considerations.<sup>3</sup>

Appropriate patient selection is essential to ensure the optimal outcomes and minimise complications associated with leadless pacemaker implantation. The emergency physician plays a crucial role in recognizing and

managing pacemaker-related issues, which are likely to become more common as the use of these devices continues to increase.

## **History of Leadless Pacemaker**

The history of pacemakers, devices that regulate the heart's electrical activity, is a testament to the remarkable advancements in medical technology. Pacemakers have undergone a significant transformation, with the emergence of leadless models as a promising development. Traditionally, pacemakers have been equipped with leads that connect the device to the heart, which can pose challenges in certain patient populations, particularly young children. However, the introduction of leadless pacemakers has addressed these concerns, offering a more streamlined and versatile solution.

The first implantable pacemaker was developed in the 1950s, marking a significant milestone in the field of cardiac care. As the technology progressed, pacemakers became increasingly sophisticated, with the incorporation of advanced features and the miniaturization of components.<sup>4</sup> In recent years, the advent of leadless pacemakers has revolutionized the field, providing a more seamless and patient-friendly alternative to the traditional models.<sup>2</sup>

Leadless pacemakers, also known as intracardiac or transcatheter pacemakers, are designed to be implanted directly into the heart, eliminating the need for leads that traverse the vasculature. This approach addresses the challenges associated with lead-based pacemakers, such as the risk of infection, fracture, or dislodgement.<sup>2,3</sup>

## **Indication of Leadless Pacemaker**

Pacemaker implantation has long been a standard treatment for managing cardiac arrhythmias and conduction disorders, providing a reliable and effective means of regulating the heart's electrical activity. Pacemakers are indispensable medical devices that have revolutionized the treatment of cardiac arrhythmias, offering a reliable and effective solution for individuals with various heart rhythm disorders. However, like any medical intervention, pacemaker implantation is not without its own set of potential complications. Understanding the incidence, causes, and risk factors associated with

pacemaker complications is crucial for healthcare professionals to provide optimal patient care, minimize adverse outcomes, and ensure the long-term success of this life-saving technology.<sup>5</sup> The incidence of pacemaker complications is a topic of significant interest and ongoing research, as the rates can vary depending on various factors, including the type of pacemaker, the patient's underlying medical conditions, the expertise of the implanting physician, and the healthcare setting in which the procedure is performed. According to recent studies, the overall complication rate associated with pacemaker implantation ranges from approximately 3% to 7%, with some specific complications, such as lead dislodgement, pocket hematoma, and infection, occurring more frequently than others. Delving deeper into the causes of pacemaker complications, researchers have identified a multitude of factors that can lead to adverse outcomes. Mechanical complications, such as lead dislodgement, lead fracture, and pocket hematoma, can arise due to various factors, including improper lead placement, excessive lead tension, and inadequate pocket formation. Infectious complications, including pocket infection and endocarditis, can stem from suboptimal sterile technique, poor patient hygiene, and compromised immune function.<sup>6</sup> With the continued advancement of medical technology, the introduction of leadless pacemakers has emerged as a significant innovation in the field. Leadless pacemakers, which are entirely self-contained within the heart and do not require transvenous leads, offer several potential advantages over traditional pacemaker systems.

One key benefit of leadless pacemakers is the reduced risk of complications associated with lead placement and removal. Traditional pacemaker systems require the implantation of leads that are threaded through the veins and into the heart, which can increase the likelihood of complications such as lead dislodgement, infection, and vascular damage. In contrast, leadless pacemakers are designed to be implanted directly into the heart, eliminating the need for leads and minimizing these risks.<sup>3</sup>

Furthermore, leadless pacemakers may be particularly advantageous for certain patient populations, such as children and young adults, who may experience lead-related issues as they grow and develop. The self-contained nature of leadless pacemakers allows for a more stable and adaptable

solution, reducing the need for lead revisions or replacements over the patient's lifetime. Importantly, the decision to utilize a leadless pacemaker should be made in consultation with a healthcare provider, as the specific indications and suitability for this technology may vary depending on the individual patient's clinical presentation and overall health status.<sup>4</sup> Factors such as the patient's underlying cardiac condition, the desired pacing requirements, and the potential for future leadless pacemaker retrieval or replacement may all influence the decision-making process. As the field of cardiac pacing continues to evolve, the development of leadless pacemakers represents a significant advancement in the management of cardiac arrhythmias and conduction disorders. By offering a minimally invasive and potentially more durable solution, leadless pacemakers may provide an attractive alternative to traditional pacemaker systems for select patients.<sup>2</sup>

### **Contraindication of Leadless Pacemakers**

Leadless pacemakers have emerged as an innovative alternative to traditional pacemakers, offering a minimally invasive approach to cardiac rhythm management. However, the potential contraindications associated with these devices must be carefully considered to ensure patient safety and optimal clinical outcomes. One of the primary concerns with leadless pacemakers is the difficulty in retrieving the device, should complications or the need for replacement arise. The retrieval process can be challenging, particularly in cases where the device has been implanted for an extended period or has become embedded in the myocardium. This concern is further exacerbated in pediatric patients, where the growth and development of the heart may complicate the retrieval process. Additionally, the lack of lead-based pacing systems raises the risk of certain complications, such as the potential for device migration or perforation of the cardiac wall.<sup>3</sup> These complications can lead to significant health consequences, including cardiac tamponade, hemodynamic instability, and the need for emergency surgical intervention. Furthermore, the limited battery life of leadless pacemakers is a significant drawback, as it necessitates periodic replacement of the device, increasing the overall burden on the patient and healthcare system.

Despite these challenges, the advantages of leadless pacemakers, such as reduced risk of infection and improved patient mobility, have made them an attractive option for certain patient populations. Ongoing research and technological advancements may help address the current limitations, leading to improved safety and efficacy of these devices. However, healthcare providers must carefully weigh the potential benefits and risks of leadless pacemakers, taking into account the individual patient's clinical history, comorbidities, and long-term prognosis, to ensure the most appropriate treatment plan is selected.

Pacemaker complications is a critical area that directly impacts patient safety. By understanding the incidence, causes, and risk factors associated with pacemaker complications, healthcare providers can develop comprehensive strategies to prevent, recognize, and manage these issues effectively, ultimately improving patient outcomes and enhancing the long-term durability of this essential medical technology. Further research is needed to establish robust patient selection criteria and provide guidance on the long-term management of patients with leadless pacemakers, including the retrieval and replacement of these devices as needed.

## Reference

1. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy 2021. *European Heart Journal* (2021) 00, 1-94
2. Choi, Y S., Yin, R T., Pfenniger, A., Koo, J., Avila, R., Lee, K B., Chen, et al (2021, June 28). Fully implantable and bioresorbable cardiac pacemakers without leads or batteries. *Nature Portfolio*, 39(10), 1228-1238.
3. Li, J., Hou, W., Mingkun, C., Zhou, W., Wang, Y., Yi, F., Zhou, C., Yin, Y., Toft, E., & Zhang, H. (2019, July 28). Safety and efficacy of leadless pacemaker retrieval. *Wiley-Blackwell*, 30(9), 1671-1678. <https://doi.org/10.1111/jce.14076>
4. Harper, R., Brady, W J., Perron, A D., & Mangrum, M. (2001, November 1). The paced electrocardiogram: Issues for the emergency physician. *Elsevier BV*, 19(7), 551-560. <https://doi.org/10.1053/ajem.2001.24486>

5. Bhat, Kumar, Parimoo. Characteristics, indications and complications in patients undergoing permanent pacemaker implantation: a single centre study. *International journal of research in medical sciences*, 2018. Volume 6, Issue 12.
6. Gonuguntla, Patil, Nandu, Nasir. Trends and complications associated with permanent pacemaker implantation: A National Database analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 2020 Volume 75, Issue 11

## CHAPTER 45

### **Risk Stratification: When to Refer Patient for Ablation or ICD Implantation**

*Sebastian Andy Manurung*

*Tarakan General Hospital, Jakarta*

#### **Abstrak**

Pengelolaan risiko pada pasien dengan aritmia jantung memerlukan strategi yang akurat untuk menentukan apakah pasien harus dirujuk untuk ablasi atau implantasi Implantable Cardioverter Defibrillator (ICD). Pemasangan ICD telah dikenali sebagai terapi efektif dalam mengurangi mortalitas pada pasien dengan berbagai jenis aritmia ventrikel, terutama mereka yang telah mengalami henti jantung atau berisiko tinggi mengalami kematian mendadak. Penelitian, termasuk studi MADIT I & II, menunjukkan keberhasilan ICD dalam meningkatkan kelangsungan hidup pada pasien dengan penyakit jantung koroner dan disfungsi ventrikel kiri. Ablasi kateter, di sisi lain, direkomendasikan untuk pasien dengan fibrilasi atrium paroksismal atau persisten simtomatik yang tidak responsif terhadap terapi obat antiaritmia. Keputusan untuk melakukan ablasi atau implantasi ICD bergantung pada berbagai faktor, termasuk jenis aritmia, keberadaan penyakit jantung struktural, dan hasil dari pemeriksaan diagnostik seperti MRI dan Ekokardiografi. Meta-analisis dan trial klinis menunjukkan penurunan signifikan dalam mortalitas dan kejadian kematian mendadak dengan penggunaan ICD pada pasien yang sesuai. Sementara itu, panduan terbaru dari European Society of Cardiology (ESC) dan American Heart Association (AHA) memberikan rekomendasi terperinci mengenai kriteria dan waktu yang tepat untuk referensi pasien terhadap terapi ini, dengan tujuan untuk memaksimalkan manfaat terapeutik sambil mengurangi risiko yang tidak perlu.

**Keywords:** Ventricular arrhythmia, Implantable Cardioverter Defibrillator (ICD), Catheter ablation, Sudden cardiac death

*Implantable Cardioverter Defibrillator* (ICD) merupakan alat elektronik canggih yang dirancang untuk mendeteksi dan menghentikan aritmia jantung yang berpotensi menyebabkan kematian mendadak. Lebih dari empat dekade yang lalu, dokter telah memulai implantasi ICD, pertama kali digunakan pada pasien yang bertahan hidup dari henti jantung (1,2). Saat ini, terapi ICD telah diakui sebagai standar pengobatan untuk pencegahan kematian mendadak baik secara primer maupun sekunder pada pasien dengan penyakit jantung. Tiap tahun, lebih dari 200.000 ICD diimplan di seluruh dunia, sebuah angka yang meningkat seiring dengan perkembangan dalam rekomendasi manajemen medis modern (3). Beberapa uji coba acak terkontrol telah mengarahkan panduan saat ini untuk indikasi pemasangan ICD, termasuk studi besar seperti MADIT I & II, CAT, MADIT-CRT, PRESERVE EF, dan PROTECT-ICD. Studi MADIT-I membuktikan bahwa ICD dapat meningkatkan tingkat kelangsungan hidup pada pasien berisiko tinggi dengan penyakit jantung koroner. Sementara itu, studi MADIT-II menemukan bahwa terapi profilaksis dengan ICD secara signifikan meningkatkan angka kelangsungan hidup pada pasien dengan kardiomiopati iskemik, yang ditandai dengan penyakit jantung koroner terdokumentasi dan disfungsi ventrikel kiri yang serius.

Sebuah meta-analisis yang melibatkan tiga studi awal ICD yang membandingkan efektivitas ICD dengan terapi medis dalam pencegahan sekunder terhadap kematian mendadak jantung menunjukkan penurunan angka kematian sebesar 28% (HR 0,72; 95% CI 0,6–0,87; P = 0,0006), yang kebanyakan disebabkan oleh pengurangan kematian karena aritmia (HR 0,5; 95% CI 0,37-0,67; P < 0,0001) di kelompok yang menggunakan ICD. Oleh karena itu, pemanfaatan ICD secara luas diterima untuk pencegahan sekunder kematian mendadak jantung ketika tidak ada penyebab yang dapat dibalikkan. Beberapa studi acak terkontrol telah memperkuat peran ICD dalam pencegahan primer kematian mendadak jantung pada pasien dengan kegagalan jantung dan Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri (LVEF)  $\leq 35\%$  serta kompleks QRS < 130 ms. Temuan terkini ini didukung oleh dua registri prospektif besar kontemporer yang melibatkan lebih dari 5000 pasien (6). Dalam uji coba EUCERT-ICD, pemasangan ICD pencegahan primer menunjukkan penurunan angka kematian sebesar 27%, dengan hasil yang konsisten baik pada pasien dengan penyakit jantung koroner maupun kardiomiopati dilatasi. Selama dua



dekade terakhir, sejumlah penelitian klinis telah menunjukkan keuntungan dari terapi ICD, baik dalam pencegahan sekunder maupun primer, dengan dua subkelompok utama pasien yang diinvestigasi berdasarkan penurunan LVEF dan dibagi menjadi penyakit jantung iskemik dan noniskemik (7).

Pemasangan ICD harus dilakukan secara selektif, dengan membagi pasien yang memiliki penyakit jantung koroner kronis ke dalam dua kategori indikasi, yaitu pencegahan primer dan sekunder. Untuk pasien dengan indikasi pencegahan primer, evaluasi LVEF dianjurkan 6-12 minggu pasca-infark miokard akut, dan bagi pasien dengan LVEF kurang dari 40% saat keluar dari rumah sakit, direkomendasikan pemasangan ICD jika ditemukan fraksi ejeksi kurang dari 35% dan NYHA kelas lebih dari II (Gambar 1). Sedangkan untuk pencegahan sekunder, yang melibatkan pasien dengan kejadian pertama sustained monomorphic ventricular tachycardia (SMVT), evaluasi LVEF diperlukan jika kurang dari 40% dan pasien dalam kondisi stabil, maka pemasangan ICD diindikasikan sebagai rekomendasi kelas I. Namun, jika LVEF pasien lebih dari 40% dengan kondisi hemodinamik yang stabil dan jika kateter ablasi tidak tersedia, tidak berhasil, atau pasien menolak tindakan tersebut, maka pemasangan ICD menjadi rekomendasi kelas IIa (5).

Untuk pasien dengan kardiomiopati dilatasi (DCM), penelitian dari Studi DANISH yang mengevaluasi manfaat ICD dalam pencegahan primer kematian jantung pada pasien DCM dengan LVEF  $\leq 35\%$  tidak menunjukkan penurunan total mortalitas. Hal ini disebabkan oleh risiko aritmia yang rendah pada populasi penelitian yang sudah mendapat terapi optimal termasuk penggunaan penghambat ACE, beta bloker, antagonis reseptor aldosteron, dan resinkronisasi jantung, yang digunakan pada 58% kasus. Dalam percobaan DANISH, angka kematian mendadak jantung sangat rendah, yaitu 1,8 kejadian per 100 pasien/tahun di kelompok plasebo dan 0,9 kejadian per 100 pasien/tahun di kelompok yang diintervensi. Karena risiko aritmia yang rendah, ICD tidak mungkin dapat mengurangi signifikan seluruh penyebab kematian. Berdasarkan hasil dari studi DANISH, panduan terbaru dari European Society of Cardiology (ESC) untuk terapi aritmia ventrikel dan pencegahan kematian mendadak telah menurunkan rekomendasi dari kelas IA menjadi kelas IIa untuk pemasangan ICD pada pasien DCM. Oleh karena itu, sangat jelas bahwa penentuan pasien hanya berdasarkan LVEF saja tidak

memadai, dan perlu adanya peningkatan dalam seleksi pasien untuk mengidentifikasi mereka yang memiliki risiko lebih tinggi mengalami kematian mendadak jantung, yang akan paling mungkin mendapatkan manfaat dari implantasi ICD. <sup>(5)</sup>

Kardiomiopati Aritmogenik (ACM) merupakan istilah baru yang menggantikan kardiomiopati ventrikel kanan aritmogenik (ARVC). Penelitian telah menunjukkan bahwa jaringan fibro-adiposa dari penyakit ini juga dapat melibatkan ventrikel kiri, baik bersamaan maupun secara eksklusif. Temuan ini didasarkan pada hasil histopatologis dan serangkaian studi klinis yang menggunakan MRI untuk evaluasi lebih akurat terhadap ventrikel kanan serta memungkinkan identifikasi perubahan kinetik, infiltrasi adiposa, dan late gadolinium enhancement (LGE) juga pada ventrikel kiri (9). Meskipun ada kriteria Modified Task Force 2010 untuk diagnosis ARVC, kriteria tersebut cenderung terbatas karena hanya mengacu pada ventrikel kanan. Sebaliknya, kriteria diagnostik baru dari Padua juga memasukkan hasil elektrokardiografi dan MRI yang menunjukkan keterlibatan ventrikel kiri, sehingga membuat diagnosa lebih inklusif terhadap semua varian fenotip ACM (10). Menurut pedoman ESC, indikasi untuk pemasangan ICD sebagai pencegahan primer mendapatkan rekomendasi kelas IIa bagi pasien ARVC yang belum dilakukan implantasi ICD, di mana henti jantung terjadi pada 4,6-6,1% pasien, sementara 23% pasien mengalami sustained monomorphic ventricular tachycardia (SMVT) non-fatal selama masa tindak lanjut rata-rata 8-11 tahun (5). Namun, studi terbaru oleh Aquaro et al. menunjukkan bahwa keterlibatan ventrikel kiri yang dideteksi melalui MRI dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian mendadak dibandingkan dengan hanya keterlibatan ventrikel kanan (9). Parameter klinis, elektrokardiografi, fungsional, dan morfologi yang berkaitan dengan ventrikel kanan telah digunakan untuk menilai risiko aritmia, membagi pasien ke dalam tiga kategori risiko: rendah (<1%/tahun), sedang (1–10%/tahun), dan tinggi (>10%/tahun) sesuai dengan dokumen konsensus 2015 dari International Task Force. Faktanya, bagi pasien dengan keterlibatan ventrikel kiri dan skor risiko ARVC 5 tahun, risiko kematian mendadak jantung telah diturunkan sebesar 30%. Dengan demikian, implantasi ICD sangat penting untuk dilakukan pada pasien dengan keterlibatan ventrikel kiri, baik sebagian atau keseluruhan, karena jika ada keterlibatan ventrikel kiri, risiko

aritmia meningkat >15%, memasukkan pasien ke dalam kategori berisiko tinggi menurut International Task Force. Namun, jika pasien ARVC telah mengalami VT atau VF dengan hemodinamik yang tidak stabil, maka implantasi ICD segera mendapat rekomendasi kelas I untuk pencegahan sekunder<sup>(5, 11)</sup>.

Pada pasien dengan kardiomiopati hipertrofi (HCM), meskipun risiko kematian mendadak jantung secara umum rendah (kurang dari 1% per tahun), kematian mendadak jantung masih menjadi manifestasi utama dan fatal dari kardiomiopati ini. Oleh karena itu, sangat penting untuk menetapkan kriteria yang dapat secara akurat mengidentifikasi pasien berisiko tinggi yang jarang dan memisahkannya dari mereka yang berisiko rendah. Pemeriksaan genetik memainkan peran krusial, karena adanya satu atau lebih mutasi patogenik atau kemungkinan patogenik pada gen sarkomer yang terkait dengan peningkatan risiko aritmia. European Society of Cardiology (ESC) telah menyarankan penggunaan skor HCM Risk-SCD yang berbasis pada tujuh variabel (usia, riwayat keluarga SCD, sinkop dengan penyebab yang tidak diketahui, obstruksi outflow tract, ketebalan ventrikel kiri, diameter atrium kiri, dan NSVT) untuk stratifikasi risiko aritmia pada pasien ini. Skor ini mengategorikan risiko kematian mendadak jantung dalam lima tahun ke depan sebagai berikut: kurang dari 4% dianggap rendah, antara 4% hingga 6% sedang, dan lebih dari 6% tinggi; namun, sensitivitas dari skor ini tergolong rendah. Sesuai dengan pedoman ESC, rekomendasi pencegahan primer untuk pasien HCM masuk dalam kategori rekomendasi kelas IIa, sedangkan pencegahan sekunder bagi pasien HCM yang mengalami VT atau VF dengan gangguan hemodinamik termasuk dalam rekomendasi kelas I untuk implantasi ICD.

Umumnya, ablasi kateter terbukti lebih efektif daripada terapi medikasi dalam mengatasi Kompleks Ventrikel Premature (KVP), khususnya yang berjenis monomorfik. Keberhasilan prosedur ablasi KVP ini mencapai 80% hingga 95%. (13) Pedoman yang dikeluarkan oleh American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Rhythm Society serta pernyataan konsensus dari beberapa organisasi ritme jantung global, mengusulkan penggunaan medikasi atau ablasi kateter sebagai terapi utama untuk KVP yang menyebabkan simptom atau disfungsi sistolik yang signifikan.

Ablasi kateter mendapatkan rekomendasi kelas I, yang menandakan bahwa metode ini sangat disarankan ketika medikasi tidak cocok, tidak efektif, atau kurang dipreferensikan oleh pasien. Komplikasi yang terjadi akibat prosedur ablasi kateter pada KVP biasanya berkisar antara 0% hingga 5%, sering kali terkait dengan masalah akses vaskular seperti hematoma dan pseudoaneurisma. Sedangkan komplikasi yang lebih serius, meskipun jarang, meliputi diseksi aorta dan infark miokard.

Pedoman tersebut juga menyarankan ablasi kateter untuk KVP yang berasal dari left outflow tract dengan rekomendasi kelas IIa, yang menunjukkan keuntungan yang masih melebihi risiko, namun tidak sebesar indikasi kelas I untuk lokasi KVP lain. Kompleksitas traktus keluar ventrikel kiri sering kali memerlukan akses epikardial. Akses melalui sinus koronaria dan vena kardiak besar dapat menjadi alternatif untuk menghindari akses yang lebih invasif, meskipun ablasi di puncak ventrikel kiri tetap menjadi tantangan karena dekatnya posisi arteri koroner utama kiri. (13)

Bagi pasien dengan gejala yang signifikan atau penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri (FEVK), ablasi kateter atau terapi medis merupakan pilihan yang logis. Ablasi kateter umumnya lebih efektif, namun membawa risiko yang lebih besar di awal. Dalam kasus jantung yang struktural normal, keputusan terapi bergantung pada preferensi pasien untuk meningkatkan kualitas hidup. Pasien asimtomatik dengan beban KVP yang tinggi dan FEVK normal sebaiknya menjalani pemeriksaan rutin tahunan yang meliputi ekokardiogram untuk memantau kondisi mereka. Ini akan membantu dalam pengambilan keputusan untuk pengobatan KVP yang lebih bersifat individual. (13) Gambar 2 menyediakan panduan umum untuk membantu pengambilan keputusan bagi pasien umum dengan KVP (dengan KVP yang predominan monomorfik).

## Daftar Pustaka

1. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2017; 138: e272-391

2. Wellens HJ, Schwartz PJ, Lindemans FW, et al. Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for the future. *Eur Heart J*. 2014 Jul 1;35(25):1642–1651.
3. Nisam S, Reddy S. The story of ... a lead. *EP Europace*. 2015;17:677–88
4. Ammannaya GK. Implantable Cardioverter Defibrillators – the past, present and future. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*. 2020; 5: e163–e170.
5. Zeppenfeld K, Hansen JT, Riva MD, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal* (2022) 00, 1–130 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>
6. Zabel M, Willems R, Lubinski A, Bauer A, Brugada J, Conen D, et al. Clinical effectiveness of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators: results of the EU-CERT-ICD controlled multicentre cohort study. *Eur Heart J* 2020;41: 3437–3447
7. Filippo PD, Malanchini G, Ferrari P. Implantable cardioverted defibrillators: 40 years of history and beyond, Expert Review of Cardiovascular Therapy. 2022; 20:8, 593-596, DOI: 10.1080/14779072.2022.2098116
8. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC et al. DANISH Investigators Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016;375:1221–1230
9. Aquaro GD, De Luca A, Cappelletto C et al. Prognostic value of magnetic resonance phenotype in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2753–2765.
10. Corrado D, Perazzolo MM, Zorzi A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: the Padua criteria. *Int J Cardiol* 2020;319:106–114.
11. Corrado D, Wichter T, Link MS, et al. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. *Circulation* 2015;132:441–453
12. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European society of cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35: 2733–2779.
14. Serdar Demir, Ayhan Kup,Kamil Gulsen,Abdulkadir Uslu,Ayhan Tosun,Mehmet Çelik,Cagan Yıldırım,Taylan Akgun,Alper Kepez,Patients'

characteristics and procedural outcomes of premature ventricular complex ablation: Data of a single-centre arrhythmia unit experience, *Marmara Medical Journal*, 37, 1, (1-4), (2024). <https://doi.org/10.5472/marumj.1378571>

15. Cronin EM, Bogun FM, Maury P, Peichl P, Chen M, Namboodiri N, Aguinaga L, Leite LR, Al-Khatib SM, Anter E, Berruezo A, Callans DJ, Chung MK, Cuculich P, d'Avila A, Deal BJ, Della Bella P, Deneke T, Dickfeld TM, Hadid C, Haqqani HM, Kay GN, Latchamsetty R, Marchlinski F, Miller JM, Nogami A, Patel AR, Pathak RK, Saenz Morales LC, Santangeli P, Sapp JL Jr, Sarkozy A, Soejima K, Stevenson WG, Tedrow UB, Tzou WS, Varma N, Zeppenfeld K. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHR expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2020 Jan;17(1):e2-e154. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.03.002. Epub 2019 May 10. PMID: 31085023; PMCID: PMC8453449.

## CHAPTER 46

### S-ICD : First Implantation Experience

*Sunu Budhi Raharjo*

*Departement of Cardiology and Vascular Medicine*

*Faculty of Medicine, Universitas Indonesia*

*National Cardiac Center Harapan Kita, Jakarta*

#### Pendahuluan

Kematian jantung mendadak merupakan salah satu penyebab utama kematian di seluruh dunia, terutama pada pasien yang memiliki gangguan herediter aritmogemik (sindrom Brugada, sindrom QT panjang atau pendek) dan kardiomiopati structural (kardiomiopati iskemik dan non-iskemik)<sup>1,2</sup>. Penggunaan defibrilator kardiak implan (DKI) bersama dengan terapi medis telah menunjukkan penurunan signifikan dalam kematian karena berbagai sebab, yang saat ini merupakan strategi paling efektif dalam mengurangi kematian jantung mendadak, baik untuk pencegahan primer maupun sekunder<sup>1</sup>. Terdapat dua jenis DKI yang tersedia: Pertama, defibrilator kardiak implan transvena, yang menggunakan generator dan elektroda intravaskular untuk pacuan dan defibrilasi<sup>3</sup> Kedua, defibrilator kardiak implan subkutan, yang terdiri dari generator yang mampu mendeteksi aritmia ventrikel mematikan dan memberikan defibrilasi depolarisasi energi tinggi melalui elektroda parasternal subkutan. Pemasangan DKI transvena memiliki beberapa risiko komplikasi jangka pendek seperti pneumotoraks, cedera vaskular dan katup, perforasi jantung, dan infeksi. Risiko komplikasi jangka panjang termasuk kerusakan kabel dan infeksi sistemik yang mengakibatkan endokarditis. Sistem DKI subkutan dikembangkan untuk mengurangi potensi komplikasi terutama pada pasien dengan risiko tinggi<sup>4</sup>

#### Pemasangan Defibrilator Kardiak Implan Subkutan Pertama di Indonesia

Laki-laki, 47 tahun, datang tanpa keluhan dengan membawa hasil pemeriksaan EKG saat melakukan pemeriksaan Kesehatan secara menyeluruh. Riwayat berdebar dan pingsan tidak ditemukan Terdapat riwayat keluarga dengan kematian mendadak, yaitu saudara kandung, Pemeriksaan EKG

didapatkan pola irama Sindrom Brugada Tipe-2. Pemeriksaan lanjutan berupa Tes Provokasi Flecainide dilakukan dan irama EKG berubah menjadi irama Sindrom Brugada Tipe-1. Studi elektrofisiologi dilakukan untuk menilai risiko aritmia, dan ditemukan 2 stimuli ekstra yang dapat memicu terjadinya fibrilasi ventrikel dengan mudah. Maka dari itu, dilakukan pemasangan defibrilator kardiak implan subkutan.

### **Karakteristik Perangkat dan Pemasangan Defibrilator Kardiak Implan Subkutan**

DKI subkutan terdiri dari generator yang terletak di bawah kulit antara linea aksila anterior dan tengah pada ruang interkostal keempat. Generator ini terhubung ke satu elektroda dengan dua elektroda distal yang dipisahkan oleh kumparan 8 cm. Elektroda digunakan untuk deteksi irama, sementara kumparan memberikan kejutan listrik untuk pengobatan aritmia ventrikel. Elektroda ditanam melalui jaringan subkutan, berjalan dari generator ke prosesus xiphoid dan kemudian sejajar dengan sisi kiri sternum, dijahit untuk mengurangi risiko perpindahan elektroda, sehingga mengurangi risiko kejutan tidak efektif atau tidak tepat. Generator DKI Subkutan generasi pertama memiliki volume 70 cm<sup>3</sup>, yang telah dikurangi menjadi 59,5 cm<sup>3</sup> pada DKI Subkutan generasi kedua. Namun, pemasangan alat ini memerlukan cukup jaringan subkutan untuk memberikan perlindungan yang tepat pada perangkat. Generator ditempatkan di antara permukaan anterior otot serratus anterior dan permukaan posterior otot latissimus dorsi<sup>5-7</sup>.

Setelah pemasangan generator, elektroda ditempatkan tanpa penggunaan fluoroskopi. Dua elektroda (terletak di prosesus xiphoid dan ujung distal elektroda) dan generator pulsa menciptakan tiga vektor elektrokardiografi (ECG): yang pertama, berjalan dari elektroda distal ke generator; yang kedua, dari elektroda proksimal ke generator; yang ketiga, dari elektroda distal ke elektroda proksimal. Secara otomatis, software memilih lead ECG yang memberikan sinyal QRS ke gelombang T terbaik, mengurangi risiko penghitungan ganda dan kejutan yang tidak tepat.

Setelah pemasangan DKI subkutan, tes defibrilasi dilakukan menggunakan kejutan 65 J. Meskipun tes defibrilasi rutin telah ditinggalkan selama pemasangan DKI transvena, energi yang lebih tinggi diperlukan untuk



defibrilasi agar berhasil menggunakan perangkat subkutan (karena resistensi yang lebih tinggi terhadap aliran arus, dibandingkan dengan resistensi rendah ketika kumparan defibrilasi kontak langsung dengan permukaan miokardium)<sup>8</sup>.

### **Fungsi dan Analisis DKI Subkutan**

DKI subkutan menilik salah satu sinyal jantung dari tiga vektor yang digambarkan dalam Gambar 1A. Selama prosedur pemasangan, vektor yang memberikan karakteristik tilik terbaik dievaluasi dan diprogram, berdasarkan kualitas sinyal dari setiap vektor yang dievaluasi oleh pemrogram perangkat. Operator yang memasang perangkat, memprogram perangkat, yang mencakup pengaturan batas zona diskriminasi. Fungsi DKI subkutan memiliki tiga tahap: deteksi, sertifikasi, dan keputusan terapi. Selama fase deteksi, DKI subkutan menggunakan ambang profil deteksi yang bervariasi dengan detak jantung, sehingga siklus jantung yang diperkirakan terdeteksi setiap kali sinyal tilik melebihi ambang. Selama fase sertifikasi, setiap siklus jantung yang diperkirakan serta diperiksa lalu deteksi yang terlalu sensitif disingkirkan. Detak jantung kemudian dihitung menggunakan rata-rata dari empat interval sebelumnya yang ditandai oleh deteksi yang sudah disertifikasi. Selama fase keputusan terapi, jika detak jantung yang dihitung lebih besar dari ambang zona kondisional, maka analisis irama dilakukan. Jika irama dianggap ventrikular dan berlanjut, maka perangkat akan mengisi dan kemudian memberikan kejutan untuk menghentikan irama. Selama fase keputusan terapi, perangkat terus mengevaluasi laju dan irama sehingga kejutan dibatalkan jika irama aritmia berhenti. Laporan episode yang disimpan DKI subkutan menggambarkan deteksi yang ditandai sebagai 'S' untuk sensed atau tilik, 'T' untuk treatable atau dapat diobati, dan '.' untuk deteksi yang terlalu sensitif selama sertifikasi dan disingkirkan (Gambar 2) <sup>9</sup>

Pada gambar 1B, terdapat contoh sinyal yang telah di filter dari kedua perangkat yaitu DKI transvena dan subkutan, bersama dengan contoh ilustratif sinyal EKG permukaan. Sinyal intrakardiak menyerupai pulsa unit selama ritme sinus dan takikardia ventrikel (VT), sehingga memberikan deteksi yang akurat, tetapi kurang membantu dalam diskriminasi ritme, misalnya, ventrikel vs. supraventrikel. Di sisi lain, sinyal subkutan mengandung lebih banyak

informasi morfologis dan sangat mirip dengan ECG permukaan, sehingga lebih berguna untuk diskriminasi ritme<sup>9</sup>.

### **Indikasi Pemasangan Defibrilator Kardiak Implan Subkutan**

Indikasi DKI subkutan adalah pada pasien dengan kelainan kongenital atau struktural jantung, dimana tidak ada akses vena, atau pasien dengan kanalopati yang memiliki risiko kematian jantung mendadak yang tidak memerlukan pemacuan rutin. Umumnya pasien ini relatif muda sehingga sepanjang hidupnya berisiko untuk pemasangan kabelpacu berulang pada sistem transvena<sup>3</sup>

Karakteristik perangkat dan pasien harus dipertimbangkan ketika memutuskan apakah pasien cocok untuk implan DKI subkutan atau tidak. Berbeda dengan DKI transvena, DKI subkutan tidak dapat berfungsi ganda sebagai alat pacu jantung (meskipun dapat memberikan 30 detik pacing transtorasik setelah kejutan menggunakan pulsa biphasic 200mA) dan tidak boleh dipertimbangkan pada pasien yang memerlukan pacu jantung. Pada DKI subkutan, tidak tersedia pacu anti takikardia (ATP). Saat ini, ATP secara luas digunakan untuk penghentian VT. Suatu penelitian oleh Sterns, dkk, menyatakan bahwa >80% VT sukses di terminasi oleh ATP<sup>10</sup>. Oleh karena itu, DKI subkutan tidak boleh dipertimbangkan pada pasien dengan VT yang mudah dihentikan dengan ATP atau pada pasien yang mendapat manfaat dari pacu jantung, seperti bradikardia, blok AV atau pasien yang memerlukan Terapi Resinkronisasi Jantung (TRJ) untuk gagal jantung<sup>11</sup>.

### **Kesimpulan**

Defibrilator kardiak implan subkutan menawarkan inovasi signifikan dalam manajemen pasien dengan risiko tinggi kematian jantung mendadak. Dibandingkan dengan defibrilator kardiak implan transvena, defibrilator kardiak implan subkutan menghilangkan kebutuhan akan kabel intravaskular, sehingga mengurangi risiko infeksi, pergeseran kabel, dan kegagalan mekanis. Sistem ini terdiri dari generator dan kabel subkutan yang dirancang untuk mendeteksi dan mengobati aritmia ventrikel melalui kejutan energi tinggi, memberikan opsi yang kurang invasif yang dapat meningkatkan kualitas hidup pasien. Namun, defibrilator kardiak implan subkutan memiliki keterbatasan

spesifik, termasuk tidak adanya kemampuan memacu yang membatasi penggunaannya pada pasien yang memerlukan pacu anti takikardia (ATP) atau mereka yang mengalami bradikardia atau blok atrioventrikular (AV) lanjut.

### Daftar Pustaka

1. Al-Khatib, S. M. *et al.* 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *Circulation* **138**, (2018).
2. Tsuji, Y. & Dobrev, D. Implantable cardioverter-defibrillator therapy in primary versus secondary prevention: Reliable prediction of appropriate therapies and mortality is still an unmet need. *IJC Heart & Vasculature* **32**, 100740 (2021).
3. Hanafy, D. A. *et al.* Forum Aritmia Pedoman Terapi Memakai Alat Elektronik Kardiovaskular Implan (Aleka) Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia 2014. *Jurnal Kardiologi Indonesia* • **35**, 171–245 (2014).
4. Karimianpour, A., John, L. & Gold, M. R. The Subcutaneous ICD: A Review of the UNTOUCHED and PRAETORIAN Trials. *Arrhythm Electrophysiol Rev* **10**, 108–112 (2021).
5. MIGLIORE, F. *et al.* Intermuscular Two-Incision Technique for Subcutaneous Implantable Cardioverter Defibrillator Implantation: Results from a Multicenter Registry. *Pacing and Clinical Electrophysiology* **40**, 278–285 (2017).
6. Ferrari, P., Giofrè, F. & De Filippo, P. Intermuscular pocket for subcutaneous implantable cardioverter defibrillator: Single-center experience. *J Arrhythm* **32**, 223–226 (2016).
7. Winter, J. *et al.* Intermuscular technique for implantation of the subcutaneous implantable cardioverter defibrillator: long-term performance and complications. *EP Europace* **19**, 2036–2041 (2017).
8. Boersma, L. V *et al.* Practical considerations, indications, and future perspectives for leadless and extravascular cardiac implantable electronic devices: a position paper by EHRA/HRS/LAHR/APHRS. *EP Europace* **24**, 1691–1708 (2022).

9. Brisben, A. How the S-ICD (subcutaneous implantable cardiac defibrillator) senses cardiac signals to minimize cardiac over-sensing and maximize rhythm discrimination. *J Electrocardiol* **51**, S38–S43 (2018).
10. Sterns, L. D. *et al.* Antitachycardia pacing success in implantable cardioverter-defibrillators by patient, device, and programming characteristics. *Heart Rhythm* **20**, 190–197 (2023).
11. IP, J. E. *et al.* Eligibility of Pacemaker Patients for Subcutaneous Implantable Cardioverter Defibrillators. *J Cardiovasc Electrophysiol* **28**, 544–548 (2017).

## CHAPTER 47

### The Development of Cardiac Device Implantation in Indonesia

*Muhammad Munawar*

*Department of Cardiology And Vascular Medicine*

*Faculty of Medicine, Universitas Indonesia*

*Bina Waluya Cardiac Center Hospital, Jakarta*

The first cardiac pacemaker was implanted in 1974 by both cardiothoracic surgeon (Dr. Kuku Basuki) and cardiologist (Dr. Otte J Rachman). All pacemaker were single chamber pacemaker and always performed by both cardiothoracic surgeon and cardiologist. I was back from EP fellowship training in July 1992. And the first pacemaker implantation by cardiologist (dr Munawar) independently without cardiothoracic surgeon collaboration also in 1992. And in the same year, dual chamber pacemaker was implanted. The modern technique of pacemaker implantation was begun. Venous access was approached not only from the cephalic vein, but also from subclavian vein puncture using peel-away sheath. Unfortunately, the growing number of implantations was very slow. The most were expensiveness of the device (at the era), our physician salary system (which was fee for service) and knowledge among physicians or cardiologists.

Pacemaker implantation in babies and small children usually done by cardiothoracic surgeon using epicardial lead technique. Its pulse generator was inserted at the upper abdomen. I did for the first time using transvenous approach was on 1 year old baby in 1996. This opportunity was possible because I was referred from the surgeon because infection on this baby. The procedure was successfully done without any complication.

Conducting system pacing was already done in Indonesia since 2018 by Drs Yoga Yuniadi and Muhammad Yamin. The growing was quite fast.

For the first time lead extraction was done in 1998 using Cook mechanical lead extraction device and snare technique by me. The patient was 54-year-old man, due to pacemaker erosion.

The first ICD implantation was done in 1999 for secondary prevention. The patient was male, 60-years-old with documented VT. And the first CRT

was done in 2000 in 65 years-old-man. He was a dentist with NYHA class III-IV, low ejection fraction and wide QRS complex of LBBB (>150 ms). He was one of the super-responders. He finally died in 2005 due to GBS.

The CRT-D was successfully implanted for the first time in 2003, on 56-years-old man. He finally died 3 years after implantation due to electrical storm on the way to the hospital.

The first leadless pacemaker (Micra, Medtronic) was successfully performed by Dr Yoga Yuniadi in 2016. And S-ICD was successfully done in 2024 by Dr Sunu Raharjo. Until now, there was 2 S-ICD were implanted in Indonesia.

The electrophysiology fellowship training was officially launch in Indonesia in 2013. And now, there were around 50 electrophysiologist all over the country.

Summary. The CIED was begin in 1974. The progression of number CIED implantation still grow slowly due to limited number of implanters, limited number of training centre and the limited funding from the nation (most of CIED was not reimbursed. It needs to be solved.

## CHAPTER 48

### The Development of Catheter Ablation in Indonesia

*Yoga Yuniadi*

*Departement of Cardiology and Vascular Medicine*

*Faculty of Medicine, Universitas Indonesia*

*Mitra Keluarga Hospital Kelapa Gading Jakarta*

*Siloam TB. Simatupang Hospital Jakarta*

Ablasi adalah tindakan yang bersifat invasif berbasis kateterisasi dengan menjadikan jaringan patologis aritmik di dalam jantung sebagai target. Saat ini tersedia energi termal, baik panas maupun dingin, dan non-termal yang digunakan untuk mengeliminir jaringan patologis aritmik tersebut. Ablasi merupakan salah satu dari sedikit modalitas terapi di bidang kardiologi yang merupakan terapi definitif dan menyembuhkan pasien secara totalitas dari aritmia tertentu. Oleh karena itu ablasi menjadi pilihan pertama dalam tatalaksana kebanyakan takiaritmia.

Dr. Muhammad Munawar, SpJP(K) melakukan tindakan ablasi radiofrekuensi yang pertama kali di Indonesia pada bulan Oktober 1992 setelah kepulangannya dari EP fellowship training dari Melbourne Australia. Kasus pertama adalah pasien sindrom WPW dengan jaras tambahan di posteroseptal. Keberhasilan ablasi pertama ini menjadi babak baru dimulainya pelayanan canggih di bidang aritmia. Mesin ablasi yang digunakan saat itu hanya memiliki 3 kanal pencatat gelombang intrakardiak. Luaran hasil perekaman intrakardiak berupa kertas cetak yang harus diukur secara manual interval dan waktunya menggunakan penggaris atau jangka. Stimulasi jantung dilakukan secara manual juga, yang jadi keasyikan tersendiri karena operator bukan hanya melakukan tindakan pada pasien saja tetapi juga mengoperasikan stimulator serta interpretasi mekanisme aritmia. Bayangkan hasil rekaman satu pasien bisa setebal kertas 1 rim. Untuk memastikan mekanisme aritmia harus membolak-balik beratus-ratus lembar kertas. Generator radiofrekuensi yang digunakan saat itu merek Zencor MF1™, buatan Australia yang tidak memiliki *thermoregularor*. Akibatnya proses ablasi bersifat terhenti-henti ketika impedans meningkat dan terbentuk arang

pada ujung kateter. Kateter ablasinya harus sering dikeluarkan dulu untuk membersihkan arang tersebut, jika terlambat berhenti tidak jarang menimbulkan popping. Hal ini membuat tindakan ablasinya menjadi sangat lama, bahkan untuk ablasinya takikardia supraventrikel sekalipun bisa menghabiskan waktu hingga 4 jam. Bukan hanya ketelitian, kesabaran, dan kekuatan fisik menjadi modal penting menjadi seorang elektrofisiologis, tetapi juga gairah memecahkan teka-teki mekanisme aritmia dan niat tulus menolong pasien menjadi energi penting dalam melakukan ablasinya. Pada saat itu apresiasi seorang elektrofisiologis belum sebaik sekarang. Pada tahun 1996, mesin EP MacLab™ dari Biosense Webster, stimulator merek Prucka™, dan generator radiofrekuensi EPT 1000 XP™ menggantikan mesin lama (Gambar 1). Sinyal EGM sudah berupa sinyal digital pada layar monitor yang bisa diukur dengan kaliper digital dan data dapat disimpan dalam bentuk CD. Stimulator tersedia 6 kanal tetapi masih dioperasikan secara manual.

Perkembangan ablasinya pada 5 tahun pertama terasa lambat, hanya 5 – 20 kasus ablasinya yang dikerjakan dalam setahun. Kasus yang dikerjakan masih berkisar pada *atrioventricular reciprocating tachycardia* (AVRT), *atrioventricular nodal reentrant tachycardia* (AVNRT), *idiopathic left ventricle tachycardia* (ILVT), dan *typical atrial flutter*. Rujukan internal masih sangat kurang, di antaranya karena sistem *fee for service*. Sampai tahun 2000, tindakan EP *study* dan ablasinya masih kurang dari 100 kasus per tahun. Pada tahun 1999, Dr Yoga Yuniadi, SpJP bergabung di instalasi Diagnostik Invasif dan Intervensi Non Bedah (DI-INB) Pusat Jantung Nasional Harapan Kita (PJN HK) dengan tugas utama membantu Dr Munawar di bidang aritmia. Setelah menimba pengalaman bidang aritmia dan intervensi kardiologi selama 2 tahun di PJN HK, pada tahun 2003 Yoga melanjutkan pendalaman ilmu aritmia ke salah satu pusat aritmia yang paling aktif di dunia yaitu Taipei Veterans General Hospital di bawah supervisi Prof Shih Ann Chen. Pada tahun 2005 untuk pertama kalinya tersedia sistem pemetaan 3D (Carto) di PJN HK, yang juga menjadi yang pertama di Indonesia. Dr Yoga Yuniadi SpJP(K) melakukan ablasinya atrial fibrilasi (AF) yang pertama di PJN HK pada tahun 2007. Yang menjadi pasien saat itu adalah karyawan PJN HK sendiri dengan persisten AF yang sangat simtomatik. *Pulmonary vein isolation* dapat dilakukan dengan baik dengan anestesi lokal dan sedasi. AF dikonversi menjadi



irama sinus dengan kardioversi elektrik pasca isolasi vena pulmonalis. Dalam pengamatan selama 6 bulan, pasien masih irama sinus. Saat ini sistem pemetaan 3D tersedia di 18 senter aritmia di Indonesia terdiri dari System Ensite™ dari Abbott, Carto™ dari Johnson & Johnson, dan Rhythmia™ dari Boston Scientific. Bahkan sistem pemetaan 3D dari negeri tirai bambu juga mulai dipasarkan. Ablasi AF, yang merupakan aritmia paling banyak ditemukan, masih sangat sedikit karena terkendala pembiayaan yang besar. Padahal stroke yang disebabkan oleh AF bukan hanya menyedot pembiayaan yang besar tapi juga ongkos sosial yang jauh lebih besar lagi karena penderita stroke yang merupakan kepala keluarga menjadi lumpuh dan tidak produktif. Hal ini terjadi karena proporsi terbesar penderita AF di Indonesia berusia antara 40 hingga 65 tahun, yaitu usia produktif atau bahkan usia ketika seseorang berada di puncak kariernya. Pada tahun 2022, ablasi AF hanya dilakukan pada 114 kasus. Bandingkan dengan 320 kasus ablasi AF di Malaysia, padahal mereka memiliki lebih sedikit ahli dan pusat aritmia. Dalam hal teknologi ablasi AF di Indonesia tidak ketinggalan dengan negara maju. Teknologi ablasi AF memakai teknik *cryo-ablation* sudah dimulai sejak tahun 2019 oleh Prof. Yoga Yuniadi, SpJP(K) di PJNHK. Tetapi lagi-lagi karena harga alat kesehatan yang sangat tinggi, pemanfaatan teknik ablasi *cryo* tidak terlalu berkembang. Pada saat tulisan ini dibuat, baru ada 3 mesin ablasi *cryo* di Indonesia dan semuanya berada di Jakarta. Seharusnya lebih banyak penderita AF yang memperoleh manfaat dari keberadaan sistem tersebut karena prevalensi AF di negara kita cukup tinggi yaitu 3.2%.

Pada sekitar tahun 2005, pendidikan spesialis kardiologi dan kedokteran vaskular FKUI mewajibkan seluruh peserta didiknya untuk melakukan rotasi di divisi aritmia. Hal ini menjadi titik penting terbukanya pemahaman aritmia yang lebih baik di kalangan kardiologis. Pandangan bahwa aritmia ilmu yang sulit, kini mulai lebih mudah dicerna karena paparan yang cukup sering. Ketertarikan pada bidang aritmia semakin besar sehingga mulai berdatangan peminat *fellowship* aritmia khususnya setelah pelatihan ahli aritmia dipisahkan dengan pelatihan intervensi koroner pada tahun 2009. Dr Erika Maharani, SpJP dari RS Sardjito Yogyakarta merupakan *fellow* aritmia pertama di PJNHK pada model pendidikan yang sudah terpisah ini.

Pendidikan ahli aritmia mengalami peningkatan pesat ketika PJNHK, sebagai satu-satunya tempat mendidik ahli aritmia yang mandiri pada saat itu, memiliki ruang kateterisasi yang khusus didedikasikan bagi pelayanan aritmia pada tahun 2013. Sejalan dengan makin banyaknya ahli aritmia, maka jumlah ablasi makin meningkat. Sayang sekali peningkatan jumlah ini belum sesuai harapan jika dibandingkan dengan estimasi prevalensi aritmia di Indonesia dengan penduduk lebih dari 270 jiwa. Faktor yang terpenting adalah biaya alat kesehatan yang sangat tinggi sedangkan *reimbursement* BPJS terlalu kecil. Hal ini menyebabkan rumah sakit yang sudah memiliki mesin ablasi sekalipun, sangat membatasi atau bahkan tidak mengizinkan tindakan ablasi karena dianggap merugikan keuangan rumah sakit. Peluang menyelesaikan masalah ini sebetulnya tidak terlalu rumit. Pembebasan segala macam pajak terkait impor dan penjualan alat kesehatan seharusnya menjadi keputusan penting pemerintah. Hal seperti ini sudah banyak dilakukan oleh negara lain, misalnya jiran kita Malaysia. Kerjasama penjaminan yang lebih baik antara BPJS dan asuransi pribadi juga akan meningkatkan *reimbursement* yang kemudian dapat menjadi subsidi silang bagi masyarakat yang sepenuhnya mengandalkan pembiayaan BPJS. Tentu *political will* pemerintah untuk meningkatkan anggaran kesehatan seharusnya menjadi prioritas.

Pada tahun 2015 ablasi epikardial dilakukan untuk pertama kali pada pasien *right ventricle cardiomyopathy* (ARVC). Tindakan dilakukan oleh Dr Yoga Yuniadi, SpJP(K) dibimbing sahabat karibnya dari Taipei, Dr. Yen-Jiang Lin. Ini sebuah langkah yang cukup berani karena pada saat yang sama belum ada yang melakukan ablasi epikardial di regional ASEAN. Pengembangan tindakan ablasi epikardial pada pasien *long QT syndrome* (LQTS) sejak tahun 2019 menyebabkan pemendekan interval QT dan penurunan kejadian aritmia ventrikel. Sebuah temuan baru yang

Di luar PJNHK, ablasi cukup aktif dilakukan di beberapa rumah sakit swasta sejak awal perkembangan tindakan aritmia di tahun 2000-an. Sebut saja RS Mitra Keluarga Jatinegara, RS Mitra Keluarga Kelapa Gading, dan RS Bina Waluya, kemudian setelah itu menyusul beberapa rumah sakit swasta lain. Di rumah sakit vertikal dan RSUD ablasi juga perlahan berkembang setelah kepulangan *fellow* yang mengikuti pelatihan di PJNHK. Dr Agus Harsoyo, SpJP(K) di Rumah Sakit Pusat Angkatan Darat (RSPAD) melakukan

ablasi pertama kali pada tahun 2011 dengan kasus AVNRT atipikal yang juga mengalami disfungsi sinus node sehingga sekaligus dipasang alat pacu jantung permanen. Dr Erika Maharani, SpJP(K) melakukan ablasi pertama di RS Sardjito tahun 2012 pada kasus AVNRT. Sementara itu, Dr Chaerul Ahmad, SpJP(K) dari Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung memulai ablsi di tahun 2014 juga pada kasus AVNRT.

Pada tahun 2022, terdapat 41 orang ahli aritmia, 28 senter aritmia dan 1646 tindakan ablasi di Indonesia. Bandingkan dengan Malaysia yang melakukan 1745 tindakan ablasi oleh 14 ahli aritmia pada 7 senter. Vietnam melakukan 5126 ablasi oleh 50 ahli aritmia pada 24 senter. Sementara itu di negara maju seperti Jepang, tindakan ablasi sebanyak 109008 kali oleh 2500 orang ahli aritmia pada 503 senter. Kita masih ketinggalan jauh atau dengan kata lain masih banyak masyarakat yang belum terlayani. Kerjasama erat dan kondusif antar akademisi, profesi, sektor bisnis dan pemerintah akan memperbaiki kesehatan irama jantung Indonesia.

### **Daftar Pustaka**

1. APHRS White Book 2023
2. Koor et al. J Cardiovasc Electrophysiol. 2006; 17: 80-86
3. Yuniadi et al. Prevalence of atrial fibrillation based on tertiary hospital survey in Indonesia: A Smartphone-Based Diagnosis. 2024. In press
4. Yuniadi et al. OPTIMA study. 2024

## CHAPTER 49

### The Next Era of Pacing: Key Takeaways from HRS/EHRA Updates/Guidelines

Muhammad Yamin

*Department of Internal Medicine, Cardiology Division*

*Faculty of Medicine, Universitas Indonesia*

*Dr. Cipto Mangunkusumo General Hospital, Jakarta*

#### Abstrak

Perkembangan terkini pacujantung yang paling mendasar adalah perubahan paradigma pendekatan tehnik pacuan. Telah banyak bukti yang menunjukkan bahwa pacujantung konvensional pada apeks ventrikel kanan atau right ventricle outflow tract (RVOT) telah terbukti dapat meningkatkan kejadian gagal jantung atrial fibrilasi (AF), dan kematian. Hal ini terjadi akibat dissinkroni yang ditimbulkan oleh pacuan konvensional. Sedangkan Terapi Resinkronisasi Jantung (TRJ) telah terbukti tidak memberikan respons pada sekitar 30% pasien, kurang efektif pada pasien non-LBBB, dan tidak efektif pada pasien dengan fraksi ejeksi normal atau sedikit normal. Saat ini conduction pacing system (CSP) telah dipakai secara luas sebagai alternatif (pengganti) tehnik pacuan konvensional dan TRJ untuk pasien dengan indikasi bradikardia dan gagal jantung. Ada dua panduan pacujantung terkini (clinical guidelines) yang saat ini telah dipublikasi yaitu dari European Heart Rhythm Association (EHRA) dan Heart Rhythm Society (HRS). Kedua panduan ini bertujuan untuk meningkatkan efisiensi pacujantung dan memperbaiki luaran klinis.

**Kata Kunci:** Pacujantung Bradikardia. Gagal jantung Panduan Klinis

#### Pendahuluan

Pacuan baku untuk pasien dengan blok atrioventrikuler total (*Total Atrioventricular Block/TAVB*) yang bergejala adalah pada apeks ventrikel kanan. Pada sebagian pasien, pacuan pada ventrikel kanan akan menyebabkan kontraksi ventrikel yang tidak sinkron (dissinkroni) dan gagal jantung.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pacuan biventrikular untuk TRJ telah terbukti memperbaiki fungsi ventrikel kiri, gagal jantung, dan kesintasaan pada sejumlah pasien tertentu dengan gangguan sistem konduksi atau pacuan ventrikel kanan<sup>(1)</sup>. Namun demikian sekitar 20-30% pasien tidak berespons baik (*non-responders*) walaupun telah diupayakan perbaikan kriteria seleksi pasien, teknik pemasangan (implant), dan tatalaksana pasca pemasangan (*post-implant follow up*).

Belakangan ini *conduction system pacing* (CSP) telah berkembang pesat dengan kemungkinan untuk mencapai target pacuan langsung ke sistem konduksi termasuk *His Bundle Pacing* (HBP), *Left Bundle Branch Area Pacing* (LBBAP), dan pacuan langsung pada ventrikel kiri<sup>(2)</sup>. Teknik pacuan baru ini memberikan tantangan baru terkait seleksi pasien, indikasi, dan tindak lanjut (*follow-up*).

Dalam tulisan ini akan dibahas panduan terkini tentang seleksi pasien, indikasi, dan pemilihan teknik pacuan pada pasien dengan indikasi bradikardi dan gagal jantung. Ada dua panduan yang akan dijadikan rujukan yaitu dari *Heart Rhythm Society* dan *European Heart Rhythm Society*<sup>(3)</sup>

### **Pemilihan Teknik Pacuan Untuk Indikasi Bradikardia**

Indikasi utama pacujantung adalah bradikardia simptomatik. Pemilihan jenis atau teknik pacuan ditentukan oleh dua faktor yaitu beban pacuan ventrikel kanan (*RV pacing burden*) dan fraksi ejeksi ventrikel kiri (FEVKi). Beban pacuan ventrikel kanan dikategorikan tinggi bila 20-40% atau >40% dan rendah bila <20%. Sedangkan FEVKi dikelompokkan menjadi rendah (<35%), sedang (36-50%) dan normal (>50%).

#### **A. Beban pacuan tinggi atau diprediksi akan tinggi**

Dalam skenario ini bila FEVKi rendah sedang maka pilihannya yang bermanfaat adalah TRJ (CRT) atau CSP namun tingkat bukti (*level of evidence*) TRJ/CRT lebih kuat. Bila FEVKi >50% maka pacuan konvensional masih terpilih sedangkan CSP tidak memberikan manfaat yang jelas.

#### **B. Beban pacuan rendah**

Dalam keadaan ini bila FEVKi >35% maka pacuan konvensional di ventrikel kanan dengan meminimalkan pacuan ventrikel kanan melalui pengaturan (programming), akan memberikan manfaat dibandingkan CSP. Bila

FEVKi sedang dan disertai blok berkas cabang kiri (*left bundle branch block/LBBB*) maka TRJ atau CSP dapat dipertimbangkan. Bila tanpa LBBB maka HBP atau LBBAP bisa dipertimbangkan. Pada FEVKi > 50 % maka pacuan konvensional ventrikel kanan direkomendasikan.

### Pemilihan Teknik Pacuan Untuk Indikasi Gagal Jantung

Ada tiga faktor penentu jenis teknik pacuan yaitu *LBBB*, FEVKi, kelas fungsional (*New York Heart Association/ NYHA*) dan durasi QRS.

#### A. Kelompok *LBBB*

Pada kelompok dengan FEVKi  $\leq 30\%$ , durasi QRS  $\geq 150$  mdtk dan NYHA I maka TRJ dapat dipertimbangkan. Bila FEVKi  $\leq 35\%$ , durasi QRS 120-149 mdtk, NYHA II-IV, maka pada karakteristik pasien tertentu (misalnya wanita) maka TRJ/CRT direkomendasikan. Untuk jenis kelamin pria maka TRJ/CRT mungkin bermanfaat. Bila durasi QRS  $\geq 150$  mdtk, kelas fungsional II-IV maka TRJ/CRT direkomendasikan. Sedangkan HBP dan LBAP mungkin dapat dipertimbangkan. Bila TRJ/CRT tidak efektif maka HBP dengan koreksi *LBBB* atau LBBAP mungkin dapat bermanfaat. Bila FEVKi 36-50%, durasi QRS  $\geq 150$  mdtk maka HBP atau LBBP atau TRJ/CRT dapat dipertimbangkan.

#### B. Kelompok *non-LBBB*

Pada keadaan FEVKi  $\leq 35\%$ , durasi QRS 120-149 mdtk, kelas fungsional I atau II, maka TRJ/CRT mungkin bermanfaat. Bila kelas fungsional NYHA III atau IV, maka TRJ/CRT atau HBP atau LBBAP, mungkin dapat bermanfaat. Untuk durasi QRS  $\geq 150$  mdtk dan kelas fungsional II, maka HBP/LBBAP atau TRJ/CRT mungkin bermanfaat. Bila TRJ/CRT tidak efektif maka HBP/LBBAP mungkin bermanfaat. Bila durasi QRS  $\geq 150$  mdtk, kelas fungsional III atau IV maka TRJ/CRT direkomendasikan dan bila diperkirakan TRJ/CRT tidak efektif maka HBP/LBBAP mungkin bermanfaat.

#### C. Kelompok *Pacing-Induced Cardiomyopathy* (PICM) karena beban pacuan ventrikel kanan tinggi

Pada kelompok PICM maka TRJ/CRT direkomendasikan sebagai pilihan pertama dan penggantian pacujantung dgn CSP mungkin bermanfaat.

#### D. Pasien dengan *atrial fibrillation* (AF) persisten, salah modalitas untuk kendali laju (*rate control*) adalah ablasi *AV junction* (AVJ). Bila FEVKi

£50% maka TRJ/CRT mungkin bermnafaat sedangkan HBP atau LBBAP mungkin dapat dipertimbangkan<sup>(4)</sup>.

Ada sejumlah pertanyaan penting masih belum ada jawaban definitif yaitu<sup>(5)</sup>:

1. Berapa keberlangsungan (*longevity*) kabel pacu (*lead*) CSP dan proses ekstraksinya seandainya diperlukan?
2. Bagaimana cara menentukan pilihan antara CSP dan TRJ/CRT konvensional?
3. Pada pasien dengan LBBB yang akan dipasang CSP sebagai alternatif TRJ?CRT, apakah harus mendapatkan pacuan sistem konduksi adalah keharusan atau cukup pacuan pada septum VKi?
4. Apakah bisa atau harus menggunakan CSP pada pasien gagal jantung dengan *right bundle branch block* (RBBB)?
5. Apakah ada prediktor untuk menentukan pasien yang implnatasi CSP akan gagal pada saat tindakan atau di masa depan karena gangguan pada septum atau sistem konduksi dan bagaimana menentukannya?

## Kesimpulan

Pacuan Sistem Konduksi (*Conduction System Pacing/CSP*) saat ini semakin berkembang secara tehnik, jumlah tindakan dan publikasinya. Pasien yang menjalai pemasangan pacujantung dan diprediksi akan mendapatkan beban pacuan tinngi, maka CSP dapat dipertimbangkan untuk mencegah PICM. Selain itu, pasien dengan beban pacuan tinggi atau LBBB kronik, dianjurkan untuk menjalani evaluasi FEVKi secara periodik untuk mendeteksi PICM. Untuk pasien dengan penurunan FEVKi sedang dan dengan beban pacuan rendah maka CSP tidak memberikan keuntungan yang berarti dibandingkan pacuan tradisional yang disertai pengaturan pacuan ventrikel kanan yang minimal. Oleh karena itu kedudukan CSP, TRJ/CRT dan pacuan ventrikel kanan konvensional adalah sama.

Pada pasien gagal jantung, TRJ/CRT masih menjadi pilihan pada pasien dengan indikasi klasik. CSP hanya dianjurkan bila TRJCRT yang efektif tidak dapat dicapai. Indikasi CSP dalam konteks gagal jantung adalah pada apsien dgn FEVKi <35%, *non-LBBB*, baik dengan durasi kompleks QRS < 150 mdtk atau >150 mdtk

## Daftar Pustaka

1. Glikson, M., Nielsen, J. C., Kronborg, M. B., Michowitz, Y., Auricchio, A., Barbash, I. M., et al. (2021). 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur. Heart J.* 42 (35), 3427–3520. doi:10.1093/eurheartj/ehab364
2. Cano, Ó., and Vijayaraman, P. (2021). Left bundle branch area pacing: Implant technique, definitions, outcomes, and complications. *Curr. Cardiol. Rep.* 23 (11), 155. doi:10.1007/s11886-021-01585-1
3. Chung MK, Patton KK, Lau CP, et al. 2023 HRS/APHRS/LAHRs guideline on cardiac physiologic pacing for the avoidance and mitigation of heart failure. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2023.03.1538>
4. Pillai, A., Kolominsky, J., Koneru, J. N., Kron, J., Shepard, R. K., Kalahasty, G., et al. (2022). Atrioventricular junction ablation in patients with conduction system pacing leads: A comparison of his-bundle vs left bundle branch area pacing leads. *Heart rhythm.* 19 (7), 1116–1123. doi:10.1016/j.hrthm.2022.03.1222
5. Zhang WW, Huang K, Qi Y et al. Cardiac resynchronization therapy by left bundle branch area pacing in patients with heart failure and left bundle branch area pacing in patients with heart failure and left bundle branch block <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.09.006>



## CHAPTER 50

### Understanding ECG and PPM Interrogation for Troubleshooting

*Dony Yugo Hermanto*

*Departement of Cardiology and Vascular Medicine*

*Faculty of Medicine, Universitas Indonesia*

*National Cardiac Center Harapan Kita, Jakarta*

#### Pendahuluan

Sejak pertama kali alat pacu jantung di pasang pada tahun 1958, perkembangan perangkat elektronik jantung yang dapat diimplan telah mengalami kemajuan pesat untuk meningkatkan morbiditas dan mortalitas pasien dengan kelainan konduksi<sup>1</sup>. Pemeriksaan lanjutan pasca pemasangan pacu jantung harus dilakukan setiap 12 bulan kemudian setiap 3-6 bulan pada tanda-tanda penipisan baterai. Hal ini dilakukan untuk memastikan keselamatan pasien, memberikan pacu jantung fisiologis, meningkatkan kualitas hidup pasien, meningkatkan manajemen klinis pasien, dan memaksimalkan usia perangkat.<sup>2</sup>.

#### Prosedur Interogasi Pacu Jantung

Saat interogasi pacu jantung permanen, operator menghubungkan pacemaker ke pemrogram eksternal untuk mengambil data tentang fungsi dan pengaturannya. Proses ini penting untuk mengidentifikasi masalah seperti perpindahan lead, penipisan baterai, dan *sensing* atau *pacing* yang tidak tepat. Interogasi dapat mengungkapkan kelainan seperti *undersensing* di mana pacu jantung gagal mendeteksi aktivitas jantung intrinsik atau *oversensing* di mana pacemaker salah mengartikan sinyal yang bukan berasal dari jantung sebagai aktivitas jantung.

Proses interogasi termasuk memeriksa status baterai, integritas lead, ambang *sensing*, dan ambang *pacing*. Penyesuaian dapat dilakukan pada mode *pacing*, tingkat, dan pengaturan *output* berdasarkan temuan interogasi. Misalnya, jika seorang pasien mengalami pusing karena bradikardia, tingkat *pacing* dapat ditingkatkan untuk memperbaiki gejala.

## Pemecahan Masalah Terkait PPM

### 1. Kegagalan *Output*

Kegagalan output mengakibatkan tidak adanya *spike pacing* yang terlihat di EKG. Ini bisa disebabkan oleh kegagalan lead, kegagalan generator, kegagalan baterai, dan *oversensing*<sup>3</sup>.

- Perpindahan atau patahnya lead dapat menyebabkan kegagalan *pacing* atau *sensing* yang tepat (Gambar 1A dan 1B). Interogasi dapat mengungkapkan nilai impedansi abnormal atau *loss capture* yang menunjukkan masalah lead. Fluoroskopi mungkin diperlukan untuk mengonfirmasi posisi dan integritas lead.
- Penipisan baterai pacu jantung permanen adalah masalah kritis yang dapat menyebabkan kegagalan perangkat. Interogasi rutin membantu memantau status baterai, memastikan penggantian tepat waktu sebelum terjadi penipisan total.
- *Sensing* yang tidak tepat dapat menyebabkan *oversensing* atau *undersensing*. *Oversensing* dapat menyebabkan pacu jantung permanen menghentikan *pacing* yang tidak perlu sehingga mengakibatkan bradikardia. *Undersensing* dapat menyebabkan kegagalan untuk menghentikan pacu di hadapan aktivitas jantung intrinsik yang menyebabkan pacu yang tidak tepat. Interogasi memungkinkan penyesuaian pengaturan sensitivitas untuk memperbaiki masalah ini<sup>1</sup>.

### 2. Kegagalan *Capture*

Kegagalan capture terjadi ketika stimulus listrik alat pacu jantung gagal mendepolarisasi miokardium yang mengakibatkan tidak adanya respons *pacing*. Ini dapat diidentifikasi pada EKG sebagai adanya spike pacemaker tanpa gelombang P atau kompleks QRS tergantung pada ruang *pacing*. Hal ini dapat disebabkan oleh perpindahan *lead*, kegagalan *lead*, *output* pacing yang rendah, dan ambang *pacing* yang meningkat.

- **Perpindahan lead:** Salah satu penyebab umum kegagalan *capture* adalah perpindahan lead. Jika lead tidak kontak dengan jaringan miokardium, ia tidak dapat menyampaikan stimulus secara efektif<sup>4</sup>.

- **Peningkatan Ambang Pacing:** Seiring waktu, ambang yang diperlukan untuk mencapai *capture* dapat meningkat karena faktor-faktor seperti pematangan *lead*, fibrosis di antarmuka jaringan *lead*, atau ketidakseimbangan elektrolit<sup>5</sup>.
- **Output pacing rendah:** Peningkatan ambang yang diperlukan yang mengarah pada hilangnya *capture*, dapat terjadi setelah berbulan-bulan hingga bertahun-tahun setelah implantasi. Meningkatkan *output pacing* dapat dilakukan untuk mencapai ambang yang diperlukan<sup>4</sup>.
- **Kegagalan lead:** Kegagalan lead dapat terjadi bahkan bertahun-tahun setelah implantasi. Ini umumnya disebabkan oleh kerusakan pada isolasi lead. Kegagalan lead juga dapat disebabkan oleh masalah dengan konektor, elektroda simulator, atau pin terminal<sup>4</sup>.

### 3. Masalah *sensing*

- *Undersensing* terjadi ketika pacemaker gagal mendeteksi depolarisasi miokardium spontan, seperti yang terlihat pada Gambar 3. Hal ini mengakibatkan *pacing* menjadi asinkron. *Spike pacing* atrium atau ventrikel muncul tanpa memperhatikan gelombang P atau kompleks QRS. Penyebab utama *undersensing* adalah masalah pemrograman pacemaker (ambang *sensing* yang tidak tepat), sinyal tegangan miokardium yang tidak cukup, kegagalan *lead* atau *pacemaker* (fibrosis, patah, dll.), atau ketidakseimbangan elektrolit<sup>6</sup>.
- *Oversensing* terjadi ketika alat pacu jantung mendeteksi sinyal listrik yang seharusnya tidak ditemui, seperti yang terlihat pada Gambar 4. Hal ini mengakibatkan inhibisi stimulus *pacing* yang tidak tepat. Selain sinyal depolarisasi jantung asli (gelombang P atau R), sinyal listrik apa pun dengan amplitudo yang cukup dan frekuensi yang sering dapat terdeteksi dan dapat menghambat alat pacu jantung saat *pacing* diperlukan. *Oversensing* dapat disebabkan oleh sinyal fisiologis seperti gelombang T atau oleh sinyal myopotensial (dan nonfisiologis) seperti gangguan

elektromagnetik atau kegagalan lead (kerusakan isolasi atau patah lead)<sup>6</sup>.

#### 4. ***Pseudo malfunction***

*Pseudo malfunction* adalah temuan EKG yang tidak biasa dan tidak terduga yang tampak sebagai malfungsi pacemaker tetapi sebenarnya merupakan perilaku pacemaker normal. Malfungsi pseudo dikategorikan menjadi dua jenis yaitu terkait *rate* dan terkait interval atrioventrikular (AV) / periode refrakter.

- *Crosstalk pacemaker* dalam pacu jantung *dual-chamber* mengacu pada deteksi sinyal  *pacing* di satu ruang oleh *lead* di ruang lain dan kesalahan interpretasi sinyal  *pacing* sebagai sinyal depolarisasi jantung. Ini mengakibatkan penghentian  *pacing* yang tidak tepat di ruang kedua<sup>7</sup>.
- Takikardi yang dimediasi alat pacu jantung adalah takikardia dengan *endless loop* yang dipertahankan sebagian oleh keberadaan alat pacu jantung. Takikardi yang dimediasi alat pacu jantung memerlukan keberadaan konduksi *retrograde ventrikuloatrial* dan kejadian pemicu seperti kontraksi ventrikel prematur atau hilangnya sinkronisasi AV. Takikardi yang dimediasi alat pacu jantung mirip dengan takikardi *re-entrant*. Oleh karena itu, takikardi dapat dihindari dengan memprogram periode refrakter atrium pasca ventrikel yang cukup panjang.<sup>8</sup>

### Kesimpulan

Memahami EKG dan interogasi PPM sangat penting untuk pemecahan masalah jantung. EKG memberikan wawasan berharga tentang aktivitas listrik jantung yang membantu dalam diagnosis berbagai kondisi. Interogasi PPM memastikan fungsi perangkat yang tepat dan mengidentifikasi masalah yang mungkin memerlukan intervensi. Mengidentifikasi malfungsi pacemaker sangat penting dalam mengelola pasien dengan PPM.

## Daftar Pustaka

1. White, W. B. & Berberian, J. G. Pacemaker Malfunction—Review of Permanent Pacemakers and Malfunctions Encountered in the Emergency Department. *Emerg Med Clin North Am* 40, 679–691 (2022).
2. Glikson, M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 42, 3427–3520 (2021).
3. Chan, T., Brady, W. & Harrigan, R. Diagnosis: Pacemaker Failure to Capture. *Emergency Medicine News* 29, 11 (2007).
4. Sabbagh, E. et al. Causes of Failure to Capture in Pacemakers and Implantable Cardioverter-defibrillators. *Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management* 11, 4013–4017 (2020).
5. Varela, D. L., Ayinapudi, K., Ahmed, B., Groh, C. A. & Freedman, R. A. Increasing pacemaker lead impedance and pacing threshold after initiation of chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide. *HeartRhythm Case Rep* 8, 845–848 (2022).
6. Haghjoo, M. Pacing System Malfunction: Evaluation and Troubleshooting. in *Modern Pacemakers - Present and Future* (InTech, 2011). doi:10.5772/13411.
7. COMBS, W. J., REYNOLDS, D. W., SHARMA, A. D. & BENNETT, T. D. Cross-Talk in Bipolar Pacemakers. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 12, 1613–1621 (1989).
8. IP, J. E. et al. Eligibility of Pacemaker Patients for Subcutaneous Implantable Cardioverter Defibrillators. *J Cardiovasc Electrophysiol* 28, 544–548 (2017).

## CHAPTER 51

### Experience with Pulsed Field Ablation

*Datuk Azlan Hussin*

*Director, Invasive Cardiac Catheterisation Laboratory,  
Institut Jantung Negara, Kuala Lumpur, Malaysia*

Pulsed Field Ablation (PFA) is a recently rediscovered energy source used in the field of electrophysiology for ablation purposes. Currently PFA is gaining popularity among increasing experience in its use in atrial fibrillation (AF) ablation. Our initial experience with PFA began in May 2023 with the Farapulse PFA system from Boston Scientific. Since then, we have used the Farapulse PFA in approximately 150 patients for AF ablation. The 5S ablation protocol was used in all the cases. The learning curve for the system is relatively short for most operators who are familiar with a cryoablation setup. Our experience is that the procedural time is comparatively short, the left atrial time dwell time is shorter than a cryo based or a RF based energy system and there were no major adverse events in all the cases that were done. The initial challenge was our inability to smoothly engage the right inferior pulmonary veins; this was subsequently overcome by modifying our puncture point to be slightly more anterior. We use temporary pacing wire to overcome post delivery ventricular standstill, subsequently, intravenous atropine was used in lieu of a pacing wire. PFA is poised to be a primary energy source used in ablation due to its tissue selectivity, safety profile and ease of use. Our experiences bear testimony to that statement.

## CHAPTER 52

### **Pulsed Field Ablation 101**

*Suraya Hani Kamsani*

*Institut Jantung Negara, Kuala Lumpur, Malaysia*

Atrial fibrillation is a prevalent cardiac arrhythmia and is associated with an increased risk of thromboembolic events, heart failure and death. Conventional treatments for AF include pharmacologic agents for rate and rhythm control, electrical cardioversion, and catheter-based ablation techniques using radiofrequency (RF) or cryoenergy. These methods, while effective, pose some limitations including procedural risks, collateral tissue damage, and variable long-term efficacy. Pulsed Field Ablation (PFA) represents a novel, non-thermal approach to AF ablation that leverages the principles of electroporation to selectively target arrhythmogenic myocardial tissue. PFA utilizes high-voltage, short-duration electrical pulses to induce irreversible electroporation in cardiomyocytes, resulting in cell death. This technique spares non-cardiac tissues due to differential electrical properties, minimizing collateral damage to structures such as the oesophagus, phrenic nerve, and pulmonary veins. PFA procedures can be performed more rapidly compared to traditional thermal ablation, potentially reducing overall procedure times and improving operational efficiency.

Preliminary clinical trials have demonstrated high acute success rates in achieving pulmonary vein isolation and non-inferior arrhythmia-free survival at follow-up. More notably, PFA has resulted in a low incidence of adverse events, underscoring its potential as a transformative approach in AF ablation. Ongoing development in catheter design and energy delivery parameters aims to optimise lesion formation and procedural efficacy. Integration with other therapeutic modalities and advanced mapping systems is anticipated to

enhance the precision and outcomes of AF management. PFA offers a promising advancement in the electrophysiological treatment of atrial fibrillation, presenting a paradigm shift towards safer, more efficient, and highly selective ablation strategies. As the body of evidence grows, PFA is poised to become a cornerstone technique in the interventional management of AF.



## CHAPTER 53

### Accessory Pathway Ablation: Targets of The Best Site for Ablation

*Arie Restio Fauzi*

*National Cardiac Center Harapan Kita, Jakarta*

#### *Atrioventricular Reciprocating Tachycardia (AVRT)*

AVRT adalah jenis takikardi supraventricular yang memerlukan karakteristik elektrofisiologi dan elektroanatomik tertentu<sup>1</sup>. *Accessory pathways* (AP) adalah hubungan antar jaringan fibrosa miokard yang memungkinkan hubungan langsung antara atrium dan ventrikel. Jalur alternatif dan tergantung pada system konduksi nodus AV dan Purkinje, jalur ini disebabkan oleh isolasi annular AV yang tidak sempurna selama perkembangan embriologis<sup>2,3</sup>.

##### 1. Ortodromik

AVRT ortodromik berarti ventrikel mengalami depolarisasi secara normal melalui nodus atrioventricular dan sistem his-purkinje. Karena impulse mencapai ventrikel melalui jaringan sistem hi-purkinje maka kompleks QRS akan tampak normal. AVRT ortodromik mewakili sekitar 95% dari semua kasus AVRT dan muncul ketika prematur atrium bertemu dengan jalur *accessory pathway* yang sedang mengalami fase *refractory* tetapi nodus atrioventricular yang tereksitasi. Impulse kemudian akan merambat secara normal melalui sistem his-purkinje, mendepolarisasi ventrikel dan bersikulasi kembali ke atrium melalui *accessory pathway*. Prematur ventrikel dapat menginduksi AVRT ortodromik dengan prinsip yang sama<sup>4</sup>.

##### 2. Antidromik

Impulse masuk kembali berjalan dalam arah retrograde melalui nodus atrioventrikuler pada atidromik AVRT. Varian ini muncul ketika impuls premature atrium kemudian akan berjalan dari atrium dan ventricle melalui *accessory pathway* dan selanjutnya kembali ke atrium<sup>4</sup>.

##### 3. Wolff-Parkinson-White (WPW) Syndrome

Seseorang dengan bukti pre-eksitasi pada EKG saat istirahat yang juga mengalami takiaritmia berulang dikatakan menderita sindrom WPW. Mayoritas individu dengan jalut *accessory pathway* danya memiliki konduksi

intemitten pada jalur *accessory pathway* dan gelombang delta hanya terlihat pada saat-saat tertentu<sup>4</sup>.

### *Mapping Accessory Pathway*

Dr. Jackman lebih memilih untuk memetakan konduksi AP antegrade dan retrograde untuk memilih lokasi ablasi terbaik. Jelasnya, pendekatan ini mengumpulkan lebih banyak informasi dalam memutuskan bagaimana melakukan ablasi AP secara efektif dan aman. Untuk memetakan AP, dr. Jackman lebih memilih untuk memulai dengan atrium  *pacing* diferensial dan ventrikel  *pacing*  untuk menentukan apakah AP mengambil jalur miring melintas annulus serta ujung ventrikel dan atrium dari AP<sup>5</sup>. Ventrikel  *pacing*  menunjukkan kemungkinan target ablasi dengan EKG  *realtime*  (Fusi VA)<sup>5</sup>. Lokasi ini akan menjadi target yang baik jika AP melintas anulus mitral yang tegak lurus terhadap katup AV.

### **Kesimpulan**

Pasien dengan pre-eksitasi tanpa gejala selama iram sinus tidak memerlukan pengobatan apa pun (walaupun diskusi dengan kardiologi mungkin diperlukan). Pasien dengan sindrom WPW harus dirujuk untuk ablasi. Sebagian besar pasien akan disembuhkan dengan terapi ablasi. Jika pengobatan diperlukan sebagai jembatan , enuju ablasi, beta-blocker harus diutamakan.

### **Daftar Pustaka**

1. Jabbour, F., Grossman, S.A. and Horenstein, M.S. (2024). *Atrioventricular reciprocating tachycardia, StatPearls [Internet]*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539765>.
2. Rajan, Rajesh, Iskandar, Mark. (2021). *Ablation of accessory pathways: Indications and contraindications, European Society of Cardiology*. Available at: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-21/ablation-of-accessory-pathways-indications-and-contraindications>.
3. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, Arribas F, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Calkins H, Corrado D, Deffereos SG, Diller GP, Gomez-Doblas JJ, Gorenek B, Grace A, Ho SY, Kaski JC, Kuck KH, Lambiase PD, Sacher F, Sarquella-Brugada G, Suwalski P, Zaza A; ESC Scientific Document Group. ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia The Task Force for the management of patients with

supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020;41:655-720.

4. *Pre-excitation, atrioventricular reentrant (reentry) tachycardia (AVRT), Wolff-Parkinson-White (WPW) syndrome* (2023) *Cardiovascular Education*. Available at: <https://ecgwaves.com/topic/pre-excitation-avrt-wolff-parkinson-white-wpw-syndrome>.
5. *Warren-Jackman-Art-of-War*. (n.d.).

## CHAPTER 54

### Principle of Ablation

*Iyan Solihin*

*National Cardiac Center Harapan Kita, Jakarta*

#### Pendahuluan

##### A. Definisi gangguan irama jantung

Istilah aritmia mengacu pada perubahan dari mekanisme penjalaran impuls listrik jantung yang menyebabkan gangguan irama denyut jantung. 2 bentuk mendasar dari aritmia adalah :

- Takikardi , jika denyut jantung  $>100x$ /menit
- Bradikardi, jika denyut jantung  $<60x$ /menit

Beberapa aritmia berlangsung secara singkat sehingga denyut jantung keseluruhan tidak terlalu terpengaruhi. Namun jika aritmia berlangsung cukup lama dapat mengakibatkan denyut jantung menjadi terlalu lambat ataupun terlalu cepat sehingga kemampuan jantung untuk memompa darah menjadi kurang efektif. <sup>8</sup>Takikardi mengurangi curah jantung dengan memperpendek waktu pengisian ventrikel dan volume sekuncup, sedangkan bradikardi mengurangi curah jantung dengan mengurangi frekuensi ejeksi ventrikel.<sup>9</sup>

Aritmia dapat terjadi apabila :

- Pacemaker (nodus SA) menghasilkan irama yang abnormal
- Adanya gangguan pada jalur konduksi normal
- Bagian jantung selain nodus SA mengambil alih sebagai pacemaker.<sup>8</sup>

##### B. Klasifikasi gangguan irama jantung

Berdasarkan mekanismenya, aritmia dibagi menjadi takiaritmia dan bradiaritmia, sedangkan berdasarkan letaknya aritmia dibagi menjadi supraventrikular aritmia dan ventrikular aritmia.<sup>10</sup>

Berikut ini merupakan beberapa jenis gangguan irama jantung:

###### a) Supraventrikular Takikardi (SVT)

Supraventrikular takikardi adalah seluruh bentuk takikardi yang muncul dari berkas HIS maupun di atas bifurkasi berkas HIS.<sup>11</sup> Pada umumnya

gejala yang timbul berupa palpitasi, kepala terasa ringan, pusing, kehilangan kesadaran, nyeri dada, dan nafas pendek<sup>12</sup>. Gejala-gejala tersebut muncul secara tiba-tiba (*sudden onset*) dan berhenti secara tiba-tiba (*abrupt onset*).<sup>11</sup>

### C. Ablasi

Ablasi merupakan suatu tindakan invasif untuk mengatasi gangguan irama jantung atau aritmia dengan menggunakan kateter yang dimasukkan ke dalam ruang dalam jantung, dan kateter dihubungkan dengan mesin khusus yang memberikan energi listrik untuk memutus (membakar) jalur konduksi tambahan ataupun fokus-fokus aritmia yang menyebabkan ketidak normalan irama jantung. Tindakan ablasinya ini biasanya dilakukan bersamaan setelah studi elektrofisiologi yang mencari penyebab gangguan irama jantung. Namun tindakan ablasinya juga bisa dilakukan tanpa didahului studi elektrofisiologi seperti pada ablasinya fibrilasi atrium, yang diagnosis sudah jelas dari gambaran EKG.

#### 1. Indikasi

Indikasi menjalani prosedur ablasinya jantung adalah orang yang:

- memiliki kondisi aritmia yang tidak respon terhadap pengobatan
- mengalami efek samping yang tidak dapat ditolerir dari pengobatan aritmia
- memiliki jenis aritmia tertentu yang cenderung dapat ditangani dengan prosedur ablasinya jantung
- beresiko tinggi untuk terkena serangan jantung mendadak atau komplikasi lainnya

#### 2. Prosedur ablasinya

- Desinfeksi area punksi, juguler dan femoral
- Anastesi lokal area yang akan dilakukan punksi
- Memasukkan sheath 6F di vena juguler dan sheath 6F/7F di vena/arteri femoral
- Memasukkan kateter CS melalui juguler dan kateter ablasinya, kateter RA, kateter his, kateter RV melalui femoral
- Selesai tindakan, sheath di aff, pasien pindah ke ruang pemulihan

### 3. Komplikasi Ablasi

Risiko termasuk pendarahan, rasa sakit, dan infeksi di tempat pemasangan kateter. Komplikasi yang lebih serius jarang terjadi, tetapi komplikasi yang dapat terjadi meliputi:

- pembentukan gumpalan darah akibat pemasangan kateter.
- kerusakan katup jantung atau pembuluh darah arteri
- penumpukan cairan di sekitar jantung
- serangan jantung
- perikarditis, atau peradangan kantung yang melapisi jantung

### 4. Prinsip prinsip dasar ablasi

Terapi kateter ablasi adalah Terapi yang menghantarkan *destructive energy* yang terkontrol melalui kateter intravaskular yang mengakibatkan kerusakan yang *irreversible* pada suatu *critical anatomic substrate* yang bertanggungjawab sebagai pencetus aritmia. *Radiofrequency energy* dihantarkan melalui kateter elektroda yang secara efektif membuat *thermal injury* dan ablasi jaringan miokard .(Haines,David E 2014).

Ablasi jantung terdiri dari :

- Ablasi focal : lesi pada focal atau titik abnormal site contoh: focal Atrial takikardi, AP, RVOT VT
- Ablasi linier : lesi dibuat diantara 2 struktur anatomi yang menciptakan suatu garis blok contoh pada AF,VT pada Miokard infark

Metode yang umum dilakukan yaitu *radiofrequency ablation* dan *cryo ablation*.

a. *Radio Frequency Ablation*

b. *Cryo Ablation*

Radiofrequency (RF) merupakan suatu bentuk *alternating electrical current* (AC), RF *current* menyebabkan getaran yang cepat pada ion intraselular, membuat panas dari *friction*. Aliran listrik yang dihantarkan sama dengan dari dinding stop kontak tetapi frekuensinya lebih tinggi (500.000Hz vs 60 Hz). Panas yang dibentuk menyebabkan letusan membran sel sehingga terjadi dehidrasi sel dan kerusakan protein intrasel. RF dipilih karena panas pada jaringan tidak menyebabkan stimulasi dari otot.

*Radiofrequency* pada ablasi jantung menggunakan *low voltage* dan *high frequency electrical energy* yang mana sering digunakan pada pembedahan (seperti *electrocautery*). *Radiofrequency* membuat lesi kecil. Ukuran lesi dipengaruhi lamanya elektrode distal ablasi dan *type catheter* (standard vs *salin cooled*). Lesi minimal 5-7 mm diameter dan kedalamannya 3-5 mm. (Greenberg, Mark 2013)

Tujuan ablasi jantung yaitu :

- Selektif menetralisasi jaringan dalam jantung yang menyebabkan dan yang mempertahankan terjadinya aritmia.
- Menggunakan energi yang cukup untuk *thermal injury* dan mengubah sel jantung elektrik yang aktif menjadi sel jantung elektrik yang tidak aktif menjadi jaringan scar (lesi). Suhu jaringan lebih dari 50 °C yang dibutuhkan untuk membentuk lesi.
- Pemahaman akan *lesion science* untuk membantu para dokter untuk memberikan terapi yang optimal dan mungkin memperbaiki hasil pada pasien.

Hal-hal yang membuat prosedur ablasi sukses adalah :

- Mengetahui letak yang akan diablasi
- Penempatan kateter dapat menjangkau tempat ablasi dan mempertahankannya selama terapi dihantarkan.
- Mengetahui kapan ablasi dilakukan.
- Menghindari komplikasi

Energi yang ideal untuk dilakukan ablasi pada *radiofrequency ablation* yaitu :

- Mampu memfokuskan energi di area yang kecil.
- Efek suhu pada energi hilang dengan cepat jika dipindahkan dari sumber elektrode yang melalui jaringan.
- Arus frekuensi tinggi memanaskan jaringan tapi tidak menyebabkan stimulasi otot. (Boston Scientific, 2008)

Tindakan ablasi biasanya dilakukan bersamaan setelah studi elektrofisiologi untuk mencari penyebab gangguan irama jantung. Bila dilihat dari alat bantu yang dipakai, tindakan ablasi dibagi menjadi dua, yaitu :

- Ablasi 2-dimensi (konvensional) adalah ablasi menggunakan alat *mapping/* pemetaan 2-dimensi (fluroukopi) dan monitor konduksi listrik secara kontinu.

- Ablasi 3-dimensi adalah tindakan ablası menggunakan mapping 3-dimensi dari struktur jantung dan dapat memetakan array (sistematis dari konduksi listrik jantung) sehingga diketahui letak sumber aliran listrik abnormal secara tepat.
- Ablasi dengan *Robotic Navigation* : Hansen medical & Stereotaxis.

## Kesimpulan

Setiap gangguan irama jantung mempunyai substrate atau area khusus yang menyebabkan aritmia terjadi, jika area tersebut dihilangkan maka aritmia nya akan hilang, itulah prinsip awal dari terapi ablası.

Ablası merupakan suatu tindakan invasif untuk mengatasi gangguan irama jantung atau aritmia dengan menggunakan kateter yang dimasukkan ke dalam ruang dalam jantung, dan kateter dihubungkan dengan mesin khusus yang memberikan energi listrik untuk memutus (membakar) jalur konduksi tambahan ataupun fokus-fokus aritmia yang menyebabkan ketidak normalan irama jantung. Tindakan ablası ini biasanya dilakukan bersamaan setelah studi elektrofisiologi yang mencari penyebab gangguan irama jantung.

## Daftar Pustaka

1. Josepson, ME. Clinical Cardiac Electrophysiology, Techniques and Interpretation. 4<sup>th</sup> Ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2008
2. Fogoros, RN. Electrophysiological Testing, 5<sup>th</sup> Ed. Wiley-Blackwell. 2012.
3. Murgatroyd FD, Krahn AD. Handbook of Cardiac Electrophysiology. ReMEDICA publishing. 2002



## CHAPTER 55

### Isthmus Region for Flutter Ablation

*Sri Sulastri*

*Dr. Sardjito General Hospital, Yogyakarta*

#### Pendahuluan

*Atrial flutter* (kepak atrium) merupakan salah satu bentuk takiaritmia yang diakibatkan oleh mekanisme makroreentri dan paling seruing terjadi di atrium kanan dengan rate atau laju atrium berkisar 240-400 kali per menit. Respon ventrikel ditentukan oleh konduksi AV node dengan ratio 2:1, 3:1 ataupun AV konduksi yang berbeda-beda, umumnya yang paling sering ditemukan adalah *atrial flutter* dengan konduksi 2:1. Pada perekaman EKG ciri yang paling khas dari *atrial flutter* adalah adanya gelombang P yang menyerupai gigi gergaji "sawtooth pattern".

Penyebab dari *atrial flutter* antara lain bisa dari kardiak seperti Penyakit Jantung Iskemik, Kardiomiopati, Penyakit Jantung Katup, ASD, Post Operasi Jantung, *Myopericarditis*, *Sick Sinus Syndrome* dan bisa juga dari non kardiak misalnya tiroksikosis, Emboli Paru, PPOK, infeksi akut. Rasio angka kejadian penderita *atrial flutter* antara pria dan wanita adalah 5:1. Irama *atrial flutter* ini umumnya bersifat persisten dan mungkin dapat berubah menjadi atrial fibrilasi jika terjadi dalam waktu yang lama.

#### Tanda dan Gejala

Tanda dan gejala yang menyertai pada pasien dengan *atrial flutter* umumnya adalah keluhan berdebar, sesak, cepat lelah bahkan disertai nyeri dada dan juga bisa menimbulkan komplikasi yang lebih serius seperti stroke dan *tachycardia induced cardiomyopathy*.

Klasifikasi *atrial flutter*:

*Atrial flutter* diklasifikasikan menjadi dua bagian yaitu :

1. CTI dependent *Atrial flutter* / Typical *atrial flutter*
  - Counter clockwise / CCW *atrial flutter*
  - Clockwise / CW *atrial flutter*
  - Lower loop *atrial flutter*

## 2. Non CTI dependent / Atypical Atrial flutter

- *Double loop reentry atrial flutter*
- *Scar Related atrial flutter*
- *Left side atrial flutter*

Pada *typical atrial flutter*, lokasi sirkuit reentri terdapat pada atrium kanan baik yang tipe counter clockwise, clockwise maupun lower loop reentri. Cavotricuspidalis isthmus merupakan daerah "slow zone" untuk *atrial flutter* yang dibatasi oleh vena kava inferior, sisi anterior katup tricuspid dan sisi medial sinus koronarius. Sedangkan pada *atypical atrial flutter*, lokasi reentri bisa terdapat di atrium kiri maupun atrium kanan tergantung lokasi dari lokasi slow zona conduction yang menjadi lokasi re-entri.

## **Surface Elektrokardiogram pada Typical dan Atypical Atrial flutter**

### 1. CTI dependent *atrial flutter* atau Typical *atrial flutter*

Membedakan antara typical atau atypical *atrial flutter* berdasarkan pola EKG *surface* mungkin sulit, harus dilakukan pembacaan 12 lead EKG. Pada *typical atrial flutter* sub-tipe counter clockwise / CCW, impuls merambat dari intra atrial septum melewati roof right atrium dan turun sepanjang anterior crista terminalis ke lateral dari tricuspid annulus dan mengalami perlambatan ketika melalui CTI, karena arah re-entri nya berlawanan dengan propagasi normal sistem konduksi, maka di inferior lead akan membentuk gelombang P negatif dan gelombang P positif di V1, pola gergaji mungkin tidak terlihat dengan jelas dari garis isoelektrik karena adanya scar.

Lower loop *atrial flutter* re-entri maka impuls yang ditimbulkan merambat melalui lingkaran sirkuit disekitar vena cava inferior, hanya melibatkan dasar dari atrium kanan yaitu cavotricuspidalis isthmus, bagian posterior right atrium dan bagian bawah dari segmen crista terminalis. Bagian atas dari atrium kanan atau bagian vena kava superior tidak ikut dalam sirkuit reentri. Rate pada subtype *atrial flutter* yang ini biasanya lebih cepat daripada *typical atrial flutter* yang lain dengan gambaran gelombang p yang hampir sama dengan *typical atrial flutter* C-CW AFL sama dengan C-CW LLR yaitu dengan gambaran gelombang p negatif di inferior lead, CW AFL sama dengan CW LLR yaitu dengan gambaran gelombang p positif di inferior lead

## 2. Non CTI dependent *atrial flutter* atau *atypical atrial flutter*

*Atypical atrial flutter* selalu berhubungan dengan atrial fibrilasi yang disebabkan oleh karena jaringan fibrosis yang menyebabkan kecepatan konduksi lambat dan menimbulkan blok. EKG kadang sama dengan *typical atrial flutter*. Tidak bisa ditentukan hanya dengan EKG ataupun EGM saja akan tetapi harus dilakukan entrainment atau mapping untuk membuktikan keterlibatan CTI dalam sirkuit re-entri. Impuls dapat bergerak dari LA, bagian dari pulmonary vein dan hampir sama dengan *atrial fibrilasi* Sehingga morfologi gelombang flutter positif di inferior lead dan positif juga di V1 dan V2

### Indikasi Ablasi

Pada tahun 2015, American College of Cardiology, American Heart Association, dan Heart Rhythm Society merilis Pedoman Penatalaksanaan Pasien Dewasa Dengan Takikardia Supraventrikular. Pedoman ACC/AHA/HRS 2015 adalah sebagai berikut:

#### Indikasi Kelas I

- Ablasi pada CTI pada pasien Atrial Flutter dengan sytomatis
- Ablasi pada pasien dengan gejala AFL non-CTI-dependent yang berulang dan tidak bisa dikontrol dengan antiaritmia.

#### Indikasi Kelas IIa

- Pasien *Atrial Flutter CTI dependent* yang diebakkan oleh penggunaan flecainide, propafenone, atau amiodarone obat untuk mengontrol Atrial Fibrilasi.
- Pasien yang menjalani ablasinya Atrial Fibrilasi namun memiliki riwayat AFL CTI dependent yang dapat diinduksi.
- Pasien dengan AFL non CTI dependent sytomatis

#### Indikasi Kelas IIb

- Pasien dengan AFL asyptomatis.

### Kontraindikasi

Tidak ada kontra indikasi absolut dalam tindakan ablasinya Atrial Flutter, kontraindikasi relatif berupa perdarahan, koagulopati, trombosis vena dalam dan trombus intrakardiak yang mengakibatkan peningkatan risiko penyakit tromboemboli.

## Penjelasan dan persetujuan

- Pasien harus diberitahu tentang tujuan, keuntungan, risiko, dan alternatif prosedur ablasi AFL.

## Persiapan Pasien

- Kebanyakan obat antiaritmia biasanya dianjurkan untuk dihentikan sebelum prosedur EP, Pengobatan harus dihentikan selama 3 sampai 5 waktu paruh; untuk sebagian besar pengobatan, ini setara dengan 2 hingga 3 hari.
- Pasien diharuskan berpuasa sebelum prosedur setidaknya selama 6 jam.
- Akses intravena
- Elektroda permukaan dipasang untuk mendapatkan EKG permukaan 12 sadapan rutin, dan manset tekanan darah
- Pacht defibrilasi Untuk memungkinkan defibrilasi
- Sedasi dan Anestesi ( opsional tergantung dengan kasus)

## Entrainment pada Atrial Flutter

1. Typical atrial Flutter
2. Lower loop – AFL

Sirkuit re entry nya IVC dengan rotasi CW ataupun CCW, hanya melibatkan bagian bawah RA, CTI, posterior RA dan cavo trikuspidalis bagian bawah, tidak melewati SVC atau bagian atas RA

Pola EKG sering lebih caepat daripada typical Afl , Menunjukkan adanya penyebaran gelombang di RA bagian bawah dimana gelombang menyebar kearah clock wise sepanjang RA lateral dan menyebar kearah counter clock wise melalui CTI, tumbukan gelombang terjadi di RA bagian atas

## Ablasi pada Atrisl Flutter

Prosedur ablasi atrial flutter yang bergantung pada isthmus cavo-trikuspidalis (CTI) melibatkan pembentukan garis blok di sepanjang jalur sirkuit reentrant. Ablasi pada CTI biasanya dilakukan dengan memasukkan kateter ablasi ke atrium kanan melalui vena femoralis, menuju ke atrium kanan dan melalui katup trikuspid. Garis blok dimulai dari titik di sisi ventrikel anulus trikuspid, di mana elektrogram atrium menghilang sementara elektrogram ventrikel masih terlihat. Proses ini melibatkan pembentukan serangkaian lesi

di sepanjang jalur tersebut hingga elektrogram tidak lagi terlihat, mencapai ujung posterior annulus trikuspid atau area lain yang ditentukan sebagai target ablasinya.

- Target untuk AFL tipe 1 adalah CTI,
- Kateter ablasinya diposisikan secara fluoroskopi di CTI, dengan elektroda ablasinya distal pada annulus TV dalam tampilan RAO, dan di tengah-tengah antara septum dan dinding freewall atrium kanan (posisi ada pada jam 6 atau 7) dalam tampilan LAO.
- Rasio amplitudo elektrogram atrium dan ventrikel (rasio A/V) pada kateter bipolar adalah 1:2 atau 1:4 pada annulus TV
- Ditarik dengan sangat perlahan selama ablasinya menuju IVC sementara energi RF diterapkan terus menerus dengan jeda 30 hingga 60 detik di setiap lokasi,
- Daya dengan kateter irrigating irigasi, adalah 35 hingga 50 W dan suhu 40°C hingga 45°C. Sebaliknya, kateter ablasinya dengan tip 8 hingga 10 mm memerlukan daya yang lebih tinggi, hingga 100 W dan suhu 50° hingga 70°C. Sedangkan kateter ablasinya dengan 4 mm standar membutuhkan daya 50 W dan suhu 50° hingga 65°C

End point ablasinya atrial flutter

1. Penghentian aritmia klinis
2. Ketidakmampuan untuk menginduksi kembali atrial flutter
3. Birectional block (keberhasilan jangka panjang yang lebih besar dibandingkan ketidakmampuan untuk menginduksi kembali atau mengakhiri selama ablasinya)

Yaitu suatu kondisi di mana konduksi listrik terputus dalam dua arah melintasi suatu jaringan atau jalur tertentu. Dalam konteks ablasinya atrial flutter, bidirectional block di sepanjang isthmus atrial kanan menunjukkan bahwa konduksi listrik tidak dapat bergerak dari satu sisi ke sisi lain dari jalur ablasinya yang dibuat, menghentikan kemungkinan flutter kembali terjadi

### **Kecepatan diferensial**

Dilakukan Pacing dari kateter ablasinya serta direkam dari CS lakukan pengamatan saat menggerakkan kateter ablasinya yang meanjauh dari garis ablasinya ke arah dinding lateral menunjukkan adanya Block

- Jika CTI block complete maka kateter bergerak mendekati arah CS
- Jika CTI block incomplete maka kateter bergerak menjauhi arah CS

### Kesimpulan.

1. Proses ablasio radio frekuensi (RF) untuk mengobati atrial flutter melibatkan pemahaman anatomi, teknik, dan risiko yang terkait. Indikasi, kontraindikasi, peralatan, dan teknik prosedur harus dipahami dengan baik.
2. Ablasi RF adalah pilihan pengobatan yang efektif untuk banyak jenis aritmia, meskipun risiko komplikasi yang terkait relatif rendah.
3. Ablasi flutter atrium kanan dan kiri memiliki teknik yang berbeda, dengan pentingnya memastikan blok konduksi dua arah setelah ablasio untuk mencegah kambuhnya flutter. Metode penilaian yang tepat harus digunakan untuk memastikan keberhasilan prosedur ablasio.
4. Pada kasus flutter atrium kanan nonisthmus dependent, ablasio dilakukan pada area bekas luka atau jaringan parut, sementara pada flutter atrium kiri, isolasi ulang vena pulmonalis dan deteksi variabilitas dalam panjang siklus takikardia atrium diperlukan untuk menentukan tindakan selanjutnya.

### Daftar Pustaka

1. Valeri Y, Bagliani G, Compagnucci P, Volpato G, Cipolletta L, Parisi Q, Misiani A, Fogante M, Molini S, Dello Russo A, Casella M. Pathophysiology of Typical Atrial Flutter. *Card Electrophysiol Clin*. 2022 Sep;14(3):401-409. doi: 10.1016/j.ccep.2022.05.003. Epub 2022 Aug 25. PMID: 36153122.
2. Notaristefano F, Zingarini G, Cavallini C, Bagliani G, De Ponti R, Leonelli FM. Typical Atrial Flutter Mapping and Ablation. *Card Electrophysiol Clin*. 2022 Sep;14(3):459-469. doi: 10.1016/j.ccep.2022.06.007. Epub 2022 Aug 25. PMID: 36153126.
3. Jilek C, Gleirscher L, Strzelczyk E, Sepela D, Tiemann K, Lewalter T. Rechtsatriales isthmusabhängiges Vorhofflattern : Klinischer Verlauf nach Isthmusablation [Isthmus-dependent right atrial flutter : Clinical course after isthmus ablation]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2023 Dec;34(4):291-297. German. doi: 10.1007/s00399-023-00966-z. Epub 2023 Oct 17. PMID: 37847416.

# PART IV

## OTHER

## CHAPTER 56

### Advanced ECG Interpretation: Recognizing and Managing Complex Arrhythmias

*Fera Hidayati*

*Departement of Cardiology and Vascular Medicine*

*Faculty of Medicine, Public Health and Nursing, Gajah Mada University*

*Dr. Sardjito General Hospital, Yogyakarta*

#### Abstract

Aritmia merupakan kelainan listrik jantung yang meliputi gangguan pembentukan impuls jantung dan atau gangguan konduksi yang secara umum dikategorikan menjadi bradiaritmia dan takiaritmia berdasarkan frekuensi denyut jantung. Keduanya dibagi lebih lanjut menurut asal, perjalanan, dan sindrom yang terkait dengan aritmia tersebut. Pasien dengan aritmia dapat menunjukkan spektrum presentasi klinis yang luas, mulai dari tanpa gejala hingga henti jantung mendadak.

Aritmia ini dapat bersifat paroksismal sehingga sulit untuk memperkirakan prevalensi yang sebenarnya. Selain itu, aritmia sering kali bermanifestasi sebagai kondisi klinis yang kompleks baik secara diagnosis maupun tata laksana definitif. Oleh karena itu dalam mendiagnosis aritmia kompleks, dibutuhkan modalitas tambahan non invasif, salah satunya adalah ambulatori elektrokardiogram (EKG) yang dapat berupa pemeriksaan holter monitoring, *patch ECG monitor*, *external loop recorder*, *event recorder*, atau *mobile cardiac telemetry*; hingga pemeriksaan invasif berupa studi elektrofisiologi. Kejadian inisiasi atau terminasi suatu aritmia, maupun aritmia yang terjadi secara paroksismal yang tidak terekam dengan EKG standar, diharapkan dapat diidentifikasi dengan pemeriksaan ambulatori EKG.

**Keyword:** Aritmia kompleks; ambulatori EKG; holter monitoring



## ***Advanced ECG Interpretation: Recognizing and Managing Complex Arrhythmias***

Aritmia adalah istilah yang digunakan untuk menggambarkan setiap gangguan atau ketidakteraturan irama jantung. Aritmia sering kali muncul sebagai masalah yang kompleks dalam hal diagnosis dan penatalaksanaannya. Diagnosis awal aritmia dapat diketahui melalui pemeriksaan elektrokardiografi (EKG). Namun untuk mengidentifikasi aritmia kompleks diperlukan dibutuhkan modalitas tambahan non invasif, salah satunya adalah ambulatori elektrokardiogram (EKG) yang dapat berupa pemeriksaan holter monitoring, *patch ECG monitor*, *external loop recorder*, *event recorder*, atau *mobile cardiac telemetry*; hingga pemeriksaan invasif berupa studi elektrofisiologi. Spektrum manifestasi klinis aritmia cukup luas, bisa saja tidak berbahaya tetapi dapat pula menyebabkan komplikasi serius, seperti stroke, gagal jantung, atau kematian mendadak.<sup>1,2</sup>

Aritmia kompleks dapat berupa suatu bradiaritmia, takikaritmia, maupun keduanya. Takiaritmia merujuk pada gangguan irama jantung dengan laju lebih dari 100 detak per menit pada orang dewasa, yang dapat terbagi menjadi takiaritmia supraventrikular dan ventrikular. Proses diagnosis dan identifikasi takiaritmia sering kali kompleks, termasuk dalam hal membedakan apakah aritmia bersumber dari ventrikel atau supraventrikular, mengidentifikasi penyebab takikardia dengan kompleksitas QRS sempit yang dapat berasal dari atrium, junctional, atau jalur aksesoris, serta menetapkan asal mula dari irama ektopik. Identifikasi melalui EKG 12 sadapan merupakan tantangan karena variasi pada periode refraktori efektif di berbagai lokasi jalur konduksi dapat menyebabkan aberransi atau konduksi tersembunyi (*concealed conduction*).<sup>1,3-7</sup>

Sedangkan bradiaritmia adalah keadaan di mana laju jantung lebih lambat dari normal, umumnya kurang dari 60 detak per menit. Identifikasi bradiaritmia memerlukan penilaian untuk menentukan apakah irama tersebut merupakan respons fisiologis atau patologis, serta apakah diperlukan pemasangan alat pacu jantung permanen. Masalah diagnostik yang sering dihadapi dalam menganalisis EKG 12 sadapan meliputi penentuan kondisi *SA exit block* beserta derajatnya, lokasi blok konduksi (nodal, infra, atau

suprahisian), mekanisme blok AV paroksismal, dan konduksi tersembunyi (*concealed conduction*).<sup>2,6</sup>

Analisis EKG pada aritmia kompleks dapat dibantu dengan pembuatan *ladder diagram*. *Ladder diagram* (Gambar 1) merupakan grafik analisis menggunakan garis dengan panah dan kotak untuk menggambarkan aktivitas listrik dalam sistem konduksi jantung yang mungkin tidak terlihat pada EKG standar. Diagram ini terdiri dari 3 tingkatan yang mewakili atrium, nodus AV, dan ventrikel. Garis horisontal teratas mewakili nodus SA, garis horisontal kedua mewakili awal konduksi AV, dan garis horisontal ketiga mewakili akhir konduksi AV dan awal konduksi ventrikel. Lingkaran solid mewakili awal dari setiap impuls. Lingkaran pada garis teratas mewakili impuls yang berasal dari nodus SA. Lingkaran di tengah tingkatan AV mewakili impuls yang berasal dari atau di sekitar nodus AV. Panah menunjukkan arah konduksi dan kotak horisontal menunjukkan blok konduksi. Garis solid mewakili konduksi melalui jalur cepat dan garis putus-putus mewakili konduksi melalui jalur lambat (atau jalur aksesori). Dengan identifikasi melalui *ladder diagram*, mekanisme suatu aritmia kompleks dapat lebih mudah untuk ditemukan.<sup>4,8</sup>

Pemeriksaan holter monitor dapat membantu dalam konfirmasi dan mengarahkan penatalaksanaan aritmia kompleks. Holter monitor merekam EKG secara terus-menerus, memungkinkan identifikasi episode inisiasi dan terminasi takiaritmia (Gambar 2), mengevaluasi beban irama ektopik, mendeteksi episode fibrilasi atrium paroksismal, dan menilai takikardia yang terkait dengan aktivitas fisik. Dalam kasus bradiaritmia, holter monitor berperan penting dalam mendeteksi bradiaritmia yang terjadi secara paroksismal. Selain itu, gangguan pada nodus sinoatrial dan atrioventrikular yang berhubungan dengan peningkatan tonus vagal dapat diidentifikasi, memberikan kontribusi dalam penilaian indikasi untuk pemasangan alat pacu jantung permanen.<sup>1,4</sup>

Tata laksana aritmia kompleks tergantung pada identifikasi lokasi dan etiologi aritmia. Penyebab aritmia yang dapat diatasi (*reversible cause*) biasanya tidak memerlukan intervensi khusus, tetapi mungkin memerlukan pengelolaan dengan obat-obatan. Kasus-kasus tertentu memerlukan intervensi seperti pemasangan alat pacu jantung permanen untuk bradiaritmia atau studi elektrofisiologi dan ablasi jantung untuk takiaritmia.

Mengidentifikasi sumber aritmia dari fokus ektopik dapat meningkatkan efisiensi prosedur studi elektrofisiologi.<sup>1,3</sup>

### Daftar Pustaka

1. Adamec J, Adamec R (2008) ECG Holter: Guide to Electrocardiographic Interpretation. Springer, New York.
3. Okutucu S, Oto A (2018) Interpreting ECGs in Clinical Practice. Springer, Cham, Switzerland.
4. Romano (2015) Text Atlas of Practical electrocardiography. Springer, Milan.
5. Shenasa M, Josephson ME, Estes NA, et al.(2018) ECG Masters' Collection: Favorite ECGs from Teachers Around the World. Vol. 2. Cardiotext Publishing, Minneapolis, Minnesota
6. Steinberg JS, Varma N, Cygankiewicz, et al., 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. Heart Rhythm. 2017 Jul;14(7):e55-e96.
7. Strauss D, Schocken DD (2021) Marriott's Practical Electrocardiography. Wolters Kluwer, Philadelphia
8. Kusumoto (2009) ECG Interpretation: From Pathophysiology to Clinical Application. Mayo Clinic, Minnesota.
9. Johnson, N.P. and Denes, P. (2008) 'The ladder diagram (a 100+ year history)', The American Journal of Cardiology, 101(12), pp. 1801–1804. doi:10.1016/j.amjcard.2008.02.085.

## CHAPTER 57

### Anti Arrhythmic Drug

Arsha Pramudya

Hasna Medika Cirebon

Aritmia jantung merupakan kelainan jantung dengan spektrum yang luas baik kelainan dengan gangguan struktural maupun tanpa gangguan struktural jantung. Strategi penatalaksanaannya mencakup penggunaan obat antiaritmia dan memiliki peran penting dalam pengelolaan pasien dengan masalah aritmia yang umum terjadi. Kunci dari penggunaan obat antiaritmia yang tepat adalah pemahaman dasar terhadap mekanisme kerja dan sifat farmakologisnya, terutama karena sifatnya yang proaritmia. Tujuan terapi farmakologis aritmia jantung adalah untuk memberikan efek antiaritmia yang optimal namun tetap menjaga keamanan pasien. Perubahan pendekatan terapi obat antiaritmia yang sebelumnya bersifat empiris menjadi terfokus pada patofisiologi aritmia yang menjadi target obat antiaritmia tertentu diharapkan dapat meningkatkan efektifitas dan mengurangi resiko yang tidak diharapkan dari pemberian obat antiaritmia.

Kata kunci: Aritmia; Obat antiaritmia; Proaritmia

#### 1. Pendahuluan

Aritmia jantung meliputi spektrum yang luas dan heterogen dari kelainan elektrik jantung baik dengan maupun tanpa gangguan struktural jantung. Strategi penatalaksanaannya sering kali mencakup penggunaan obat antiaritmia (OAA).

*Therapeutic window* dari OAA yang sempit dan sifatnya yang proaritmia menimbulkan tantangan klinis dalam penggunaannya dalam praktik medis sehari-hari.<sup>1</sup> Oleh karena itu, penting bagi klinisi untuk memiliki pemahaman dasar tentang obat antiaritmia. Artikel ini bertujuan untuk memberikan gambaran umum tentang berbagai kelas terapi antiaritmia dan bagaimana pendekatan strategi pemilihan obat antiaritmia dalam praktik klinis sehari-hari.

## 2. Pembahasan

### 2.1. Potensial Aksi Sel Otot Jantung

Terdapat empat tahap potensial aksi sel otot jantung (Gambar 1). Fase 4 merupakan fase sesaat sebelum depolarisasi, potensial istirahat sel otot jantung stabil pada  $-85$  mV sampai  $-90$  mV. Potensial istirahat pada tahap ini ditentukan oleh kanal  $IK1$  (*inward rectifier K*) yang menentukan konsentrasi  $K^+$  intrasel dan dipertahankan melalui  $Na^+/K^+$  ATP-ase.<sup>2</sup>

Proses apapun yang dapat membuat perubahan membran potensial menjadi lebih positif akan membuka kanal ion natrium dan menimbulkan aliran cepat dari natrium yang disebut sebagai fase 0. Sesaat setelah depolarisasi cepat fase 0, repolarisasi cepat mengembalikan membran potensial sel otot jantung (Fase 1). Hal ini disebabkan oleh aliran  $K^+$  keluar sel melalui tipe kanal kalium  $I_{to1}$  (*transient outward current*), yang bersifat sementara.<sup>2</sup>

Fase 2 merupakan fase aksi potensial yang relatif lama, disebut juga fase *plateau*. Pada fase ini terjadi keseimbangan antara jumlah kalium yang keluar melalui  $I_{to1}$  dengan kalsium yang masuk kedalam intrasel melalui kanal kalsium tipe L. Fase 3 merupakan fase akhir repolarisasi yang mengembalikan membran sel pada potensial istirahat. Pada fase ini terjadi peningkatan aliran keluarnya  $K^+$  melalui kanal  $IK$  (*delayed outward rectifier K*) dan menurunnya permeabilitas membran sel terhadap ion lainnya yang bertanggung jawab terhadap periode repolarisasi cepat dan kembali pada fase 4.<sup>2</sup>

### 2.2. Potensial Aksi Sel *Pacemaker* dan Sistem Konduksi

Sel *pacemaker* mampu melakukan depolarisasi dengan sendirinya tanpa harus ada rangsangan dari luar (Gambar 2). Perbedaan yang timbul antara potensial aksi dari sel konduksi dengan sel otot jantung adalah potensial istirahat yang lebih kurang negatif ( $-60$  mV). Fase 4 dari aksi potensial sel *pacemaker* tidak datar namun sedikit menyimpang ke atas karena adanya kebocoran ion natrium dan kalsium. Aliran ion natrium dan kalsium ini dinamakan  $I_f$  (*Funny Current*). Fase 3 repolarisasi sel *pacemaker* tidak ada perbedaan dengan repolarisasi otot jantung, yang disebabkan oleh keluarnya kalium dari sel dan inaktivasi dari kanal kalsium dan natrium.<sup>2,3</sup>

$I_f$  merupakan aliran ion non selektif (natrium, kalium, kalsium) yang masuk ke dalam sel, sehingga meningkatkan potensial membrane sel

pacemaker jantung. Awal mula peningkatan dari membran potensial sel terjadi karena aktivasi  $I_{k1}$  yang membuat membran potensial sel menjadi -40 mV, sehingga kanal  $Ca^{2+}$  tipe T (tipe Transien) teraktifasi dan mulai terjadi depolarisasi cepat dan membran potensial sel mendekati E<sub>Ca</sub>. Pada tahap ini kanal  $Ca^{2+}$  tipe L juga teraktifasi sehingga mempercepat proses depolarisasi.<sup>2</sup>

Pada tahap depolarisasi sel *pacemaker* jantung, kanal *outward conducting delayed rectifying*  $K^+$  ( $I_k$ ) juga mulai aktif dan bersaing dengan ion-ion depolarisasi yang masuk ke dalam sel. Ketika membran potensial mencapai +10 mV terjadi keseimbangan, sampai akhirnya  $I_k$  lebih mendominasi dan bersama dengan  $I_{k1}$  mengembalikan membran sel pada potensial istirahat.<sup>2</sup>

### 2.3. Klasifikasi Obat Antiaritmia

Obat antiaritmia diklasifikasikan pertama kali oleh Vaughan Williams berdasarkan mekanisme kerja terhadap kanal ion dari miokardium (Tabel-1 dan gambar 3).<sup>4</sup> Agen antiaritmia kelas I bekerja pada kanal natrium *rapid* sehingga menurunkan fase-0 dari depolarisasi pada aksi potensial sel otot jantung. Sementara agen antiaritmia kelas II memiliki mekanisme yang lebih kompleks yaitu inhibisi terhadap depolarisasi spontan (fase-4) dan penutupan secara tidak langsung pada kanal kalsium. Agen kelas III memblokir kanal keluar dari kalium sehingga memperpanjang durasi dari aksi potensial berikut periode refraktornya. Agen antiaritmia kelas IV menghambat kanal masuk kalsium, dimana ditemukan paling banyak pada jaringan nodus AV.<sup>4</sup>

#### 2.3.1. Antiaritmia Kelas I

##### 2.3.1.1. Kelas IA

Termasuk dalam antiaritmia kelas IA yaitu quinidin, disopiramid, dan prokainamid. Quinidin secara historis merupakan obat antiaritmia yang pertama kali digunakan. Penggunaannya semakin dikurangi seiring ditemukannya potensi efek samping dan kelainan yang berbahaya bagi pasien. Agen kelas I bekerja terutama dengan menghambat kanal sodium cepat dengan menekan fase-0 dari aksi potensial. Agen pada kelas IA dapat memperpanjang durasi aksi potensial sehingga memiliki sedikit efek dari kelas III. Hal ini dapat menyebabkan komplikasi proaritmia melalui pemanjangan durasi interval QT terutama pada individu tertentu yang memiliki predisposisi secara genetik.<sup>4</sup>

#### 2.3.1.2. Kelas IB

Agen antiaritmia pada kelas IB menghambat kanal sodium cepat, namun memiliki efek memperpendek durasi aksi potensial pada jaringan yang normal. Agen kelas IB bekerja secara selektif pada jaringan iskemik atau tidak normal, menginterupsi sirkuit *reentry* dengan mempromosi blok konduksi. Agen ini memiliki kemampuan untuk melekat pada kanal natrium yang inaktif.<sup>4</sup>

Lidokain telah sering digunakan sebagai terapi standar secara intravena pada kasus aritmia ventrikel maligna terutama yang berhubungan dengan kasus infark miokard akut dan pada operasi jantung. Namun demikian, lidokain tidak memiliki peran dalam mengontrol rekurensi aritmia ventrikel jangka panjang. Lidokain secara umum tidak memiliki efek samping secara hemodinamik, meskipun diberikan pada pasien dengan gagal jantung dengan kongesti. Lidokain juga jarang mempengaruhi fungsi dan konduksi pada nodal. Efek samping neurologis dapat berupa *drowsiness*, *numbness*, gangguan bicara, dan *dizziness* terutama ditemukan pada pasien dengan usia lebih dari 60 tahun.<sup>4</sup>

#### 2.3.1.3. Kelas IC

Agen kelas IC memiliki 3 efek utama secara elektrofisiologi. Pertama, agen kelas IC memiliki efek kuat terhadap inhibisi kanal natrium cepat, sehingga menyebabkan penurunan dari aksi potensial. Efek kedua dan ketiga dari agen ini yaitu dapat memperpanjang durasi aksi potensial dengan memperlambat inaktivasi dari kanal natrium lambat dan menghambat arus repolarisasi cepat (*I<sub>kr</sub>*). Namun agen di kelas ini telah memiliki reputasi yang kurang baik karena memiliki efek proaritmia berdasarkan studi *Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST)*. Penggunaan agen kelas IC sebaiknya dihindari pada pasien dengan kelainan jantung secara struktural.<sup>4,5</sup>

Flekainid dapat digunakan secara efektif dalam menangani aritmia ventrikular maupun supraventrikular. Indikasi pemberian flekainid adalah pada kasus supraventrikular takikardia paroksismal baik berupa atrial fluter, atrial fibrilasi, dan aritmia WPW pada pasien tanpa gangguan struktural jantung. Flekainid juga dapat diberikan pada kasus VT sustain yang mengancam nyawa pada kondisi benefit yang diharapkan melebihi risiko proaritmia yang dapat ditimbulkan. Indikasi ketiga pemberian flekainid pada

kasus VT polimorfik terkait katekolaminergik. Kontra indikasi pemberian flekainid yaitu pada pasien dengan gangguan jantung secara struktural dan pasien dengan gangguan konduksi, kecuali pada pasien yang telah terpasang pacu jantung. Flekainid juga dikontraindikasikan pada kondisi sick sinus syndrome, penurunan fungsi ventrikel kiri, dan kondisi post infark. Efek proaritmia dari flekainid pada studi CAST yaitu munculnya aritmia ventrikel dan ancaman kematian mendadak. Efek proaritmia diduga diakibatkan karena adanya perlambatan konduksi yang tidak homogen terutama pada kondisi post infark.<sup>4</sup>

Propafenone dapat digunakan secara aman untuk menekan aritmia supraventrikel termasuk WPW, flutter dan AF rekuren, namun hanya pada pasien tanpa gangguan struktural jantung. Propafenone juga efektif dalam terapi terhadap VT polimorfik katekolaminergik. Studi CASH menunjukkan agen ini harus dihentikan pada salah satu grup studi dikarenakan tingginya angka mortalitas dan rekurensi henti jantung.<sup>4</sup>

### 2.3.2. Antiaritmia Kelas II

Agen kelas II bekerja pada arus  $I_f$  atau lebih sering dikenal dengan pacemaker current dan pada inward calcium current ( $I_{Ca-L}$ ). Arus  $I_f$  diketahui sebagai salah satu penyebab proaritmia pada kondisi jaringan otot jantung yang rusak, sementara inhibisi pada  $I_{Ca-L}$  terjadi secara tidak langsung melalui penurunan jumlah cAMP di dalam selular.<sup>4</sup>

Terdapat empat peran penting dari agen kelas II terhadap pencegahan aritmia. Pertama, mekanisme aritmia yang diinduksi oleh trigger activity akibat adanya takikardia dapat berkurang. Kedua, agen kelas ini menurunkan aktivitas simpatetik yang diketahui tinggi pada kasus aritmia ventrikel dan pada pasien dengan miokard infark. Ketiga, efek secara tidak langsung (second messenger), melalui cAMP yang dapat menyebabkan ventrikel fibrilasi terkait iskemik. Keempat, adanya efek antihipertensi dan antiiskemik.<sup>4</sup>

Indikasi pemberian agen kelas II dalam terapi antiaritmia yaitu pada kasus yang berhubungan dengan adanya peningkatan aktifitas beta adrenergik yaitu pada sinus takikardia yang tidak sesuai, atrial takikardia paroksismal yang diprovokasi oleh aktifitas atau emosi, aritmia ventrikel yang diinduksi aktifitas, pada kelainan *long QT syndrome*, pada penyakit gagal jantung, dan pada aritmia yang terkait prolaps katup mitral.<sup>4</sup>



### 2.3.3. Antiaritmia Kelas III

Amiodaron dan sotalol adalah dua agen kelas III yang paling sering digunakan secara luas. Adanya efek lain selain efek antiaritmia kelas III membuat kedua agen ini tidak termasuk agen kelas III murni melainkan agen campuran. Amiodaron dan sotalol masing-masing memiliki efek tambahan yang dapat memodifikasi konduksi, yaitu amiodaron sebagai inhibitor natrium dan kalsium yang signifikan dan sotalol sebagai penyekat- $\beta$ .<sup>4</sup>

Agen kelas III memiliki permasalahan tersendiri yaitu dapat memperpanjang durasi aksi potensial dan periode efektif refraktori. Kondisi seperti hipokalemia, hipomagnesemia, bradikardia, genetik, dan pemanjangan QT dapat memicu terjadinya torsade de pointes.<sup>4</sup>

#### 2.3.3.1. Amiodaron

Amiodaron merupakan agen antiaritmia unik yang memiliki spektrum luas, terutama sebagai kelas III, namun memiliki efek kelas I yang kuat, dan juga memiliki efek kelas II dan kelas IV. Dengan demikian, agen ini dapat memblok kanal natrium, kalsium, dan kanal repolarisasi kalium. Amiodaron membuat pola aksi potensial menjadi lebih homogen terhadap keseluruhan miokard, sehingga dapat melawan efek elektrofisiologis heterogen yang dapat memicu terjadinya aritmia maligna.<sup>4</sup>

Beberapa permasalahan dalam pemberian amiodaron antara lain onset bekerja yang lambat sehingga agen ini membutuhkan dosis loading yang besar baik intravena maupun oral untuk mencapai efek yang diharapkan. Kedua, banyaknya efek samping serius yang dapat terjadi pada pemberian amiodaron diantaranya infiltrat pada paru dan permasalahan tiroid. Ketiga, waktu paruh amiodaron sangat panjang. Keempat, terdapat potensi serius interaksi obat.<sup>4</sup>

Amiodaron secara farmakokinetik sedikit berbeda dengan agen kardiovaskular lain. Agen ini sangat mudah larut dalam lemak. Absorpsi yang lambat melalui saluran cerna bervariasi mulai 30-50%, selanjutnya didistribusikan secara lambat namun banyak ke jaringan lemak terutama di liver dan paru. Hal ini menyebabkan amiodaron harus diberikan secara loading untuk dapat mengisi jaringan-jaringan di perifer hingga dapat mencapai dosis terapeutik yang diharapkan. Sementara itu ketika dosis oral dihentikan, banyaknya simpanan agen di jaringan perifer membuat eliminasi agen menjadi

sangat lambat dengan waktu paruh hingga 6 bulan. Amiodaron tidak diekskresikan oleh ginjal, melainkan oleh kelenjar lakrimal, kulit, dan traktus biliaris.<sup>4</sup>

Amiodaron merupakan agen yang paling efektif dalam mencegah rekurensi dari AF paroksismal atau flutter dan merupakan agen pilihan pada pasien dengan gangguan struktural jantung atau gagal jantung kongesti. Kontraindikasi pemberian amiodaron adalah disfungsi nodus sinus berat dengan sinus bradikardia atau sinkop, blok AV derajat 2 atau 3, hipersensitif, syok kardiogenik, dan penyakit paru kronis yang berat.<sup>4</sup>

Efek samping utama amiodaron adalah sinus bradikardia, terutama pada pasien tua dan pemanjangan interval QT. Efek samping lainnya antar lain neuropati optikal (1-2%), diskolorasi kulit blue-gray (4-9%), fotosensitivitas (25-75%), hipotiroidisme (6%), hipertiroidi (0.9-2%), toksisitas pulmonal (1-17%), neuropati perifer (0.3%), hepatotoksitas (peningkatan enzim jantung 15-30%), dan hepatitis dan sirosis hati (<3%).<sup>4</sup>

#### 2.3.3.2. Sotalol

Sotalol merupakan agen antiaritmia kelas III campuran dengan efek tambahan kelas II. Sotalol merupakan agen non-kardioselektif, hidrofilik, tidak terikat ke protein, dan diekskresikan hanya melalui ginjal dengan waktu paruh 12 jam. Sotalol dengan efek kelas III dan kelas II diindikasikan pada berbagai jenis aritmia termasuk sinus takikardia, PSVT, WPW antegrade dan retrograde, AF rekuren, aritmia ventrikular iskemia, dan VT rekuren. Penggunaan utama pemberian sotalol dalam mempertahankan irama sinus setelah konversi dari irama AF, dimana sotalol memiliki efektifitas yang sama dengan flekainid atau propafenon namun dengan benefit sotalol dapat diberikan pada kondisi kelainan struktural jantung. Namun demikian, efektifitas ketiga agen ini masih dibawah amiodaron.<sup>4</sup>

Efek samping pemberian sotalol terutama dari efek penyekat- $\beta$  seperti kelemahan (20%), bradikardia (13%), dan bronkospasme. Sotalol sebaiknya dihindari pada pasien dengan gangguan konduksi serius seperti sindrom sick sinus, AV blok derajat 2 atau 3 (kecuali dengan pacu jantung), dan pada kondisi adanya risiko proaritmia. Sotalol juga dikontraindikasikan pada pasien dengan GFR dibawah 40 ml/menit. Risiko terjadinya torsades de pointes meningkat bila sotalol diberikan pada dosis melebihi 320 mg per hari, adanya bradikardia,

QTc memanjang, gagal jantung berat, pada pasien perempuan, dan pada LQTS.<sup>4</sup>

#### 2.3.3.3. Agen kelas III murni: Ibutilid dan dofetilid

Terdapat dua jenis antiaritmia kelas III murni yang telah dipakai secara klinis yaitu ibutilid dan dofetilid. Ibutilid memperpanjang repolarisasi dengan menghambat kanal kalium (IKr). Ibutilid tidak memiliki efek negatif inotropik. Ibutilid hanya tersedia dalam bentuk intravena. Ibutilid memiliki waktu paruh yang bervariasi mulai 2 hingga 12 jam (rata-rata 6 jam).<sup>4</sup>

Ibutilid diindikasikan pada terminasi atrial flutter dan lebih jarang pada kasus atrial fibrilasi. Efektifitas dalam kardioversi atrial fibrilasi setara dengan amiodaron. Efek samping yang dapat terjadi antara lain pemanjangan interval QT namun dapat kembali normal dalam 2-4 jam setelah dosis infus. Angka kejadian *torsades de pointes* sebanyak 4.3% (2% membutuhkan kardioversi) dan dapat terjadi dalam jam pertama pemberian dosis infus.<sup>4</sup>

Dofetilid memiliki komponen yang sama dengan ibutilid (metasulfonamid) dan dapat memperpanjang durasi aksi potensial dan interval QT sesuai dengan konsentrasi yang diberikan. Dofetilid memiliki efek negatif kronotropik yang ringan, dan positif inotropik ringan. Dofetilid hanya diberikan secara oral dengan dosis 2 kali sehari dan disesuaikan dengan klirens kreatinin dan interval QT. Dofetilid diabsorpsi secara baik (92-96%) dengan kadar maksimal dalam plasma diraih dalam 2.5 jam setelah pemberian oral. Dofetilid diekskresikan setengahnya melalui ginjal tanpa perubahan dan tanpa metabolit aktif. Efek samping utama dofetilid adalah *torsades de pointes* yang dapat terjadi pada 3% pasien dimana sebagian besar terjadi pada 3 hari pertama.<sup>4</sup>

#### 2.3.4. Antiaritmia Kelas IV

##### 2.3.4.1. Nondihidropirin: verapamil dan diltiazem

Agen kelas IV memblok kanal kalsium terutama pada AV nodal dan meningkatkan periode refraktori dari AV nodal. Agen dihidropiridin tidak memiliki efek elektrofisiologis karena vaskular selektif. Baik verapamil maupun diltiazem memiliki profil elektrofisiologis yang serupa. Kedua agen ini menterminasi atau mencegah aritmia reentri yang melalui AV nodal. Kedua agen ini dapat menjadi alternative adenosine dalam terminasi takikardia supraventrikular.<sup>4</sup>

#### 2.3.4.2. Adenosin

Adenosin memiliki efek selular yang multipel yang dimediasi terbukanya kanal inward rectifier potassium yang sensitif terhadap adenosin dan menginhibisi sinus dan terutama AV nodal. Adenosin merupakan agen pilihan pertama pada aritmia kompleks sempit PSVT dan dapat digunakan untuk diagnostik aritmia takikardia kompleks lebar dengan origin yang tidak jelas.<sup>4</sup>

Efek samping adenosin hanya terjadi secara singkat seperti pusing, tidak nyaman pada dada, kemerahan pada wajah, mual, dan efek berlebihan pada AV nodal. Sementara kontraindikasi pemberian adenosin adalah riwayat atau dalam serangan asma, AV blok derajat 2 atau 3, dan SSS. Adenosin menjadi pilihan pertama pada kasus PSVT dibandingkan verapamil dan diltiazem dikarenakan efek yang singkat dari agen ini.<sup>4</sup>

#### 2.4. Pendekatan Baru Terapi Obat Antiaritmia

Klasifikasi obat antiaritmia berdasarkan Singh–Vaughan Williams merupakan klasifikasi yang digunakan secara luas karena mudah di pahami dan memberi penjelasan terhadap mekanisme kerja serta efek samping dari obat antiaritmia. Namun pendekatan tersebut memiliki keterbatasan diantaranya adalah beberapa obat memiliki mekanisme kerja yang termasuk beberapa kelas sekaligus dan obat antiaritmia dalam satu kelas menunjukkan efek elektrofisiologi dan antiaritmia yang berbeda. Selain itu klasifikasi tersebut tidak mencakup semua obat antiaritmia, karena antiaritmia kelas V (adenosine, digitalis, magnesium) sebelumnya tidak dikategorikan. Klasifikasi tersebut terlalu mensimplifikasi suatu masalah yang kompleks dan terdapat hubungan yang tidak lengkap antara mekanisme kerja obat, efektifitas klinis obat, dan mekanisme dari aritmia.<sup>6</sup>

Sicillian Gambit membuat pandangan yang lebih realistis terhadap obat antiaritmia. Pandangan tersebut mempertimbangkan satu obat sebagai satu unit, menjelaskan efeknya terhadap target molekular tertentu (kanal ion, reseptor, pompa) dan bagaimana efek klinisnya. Berdasarkan pandangan tersebut, pemilihan obat antiaritmia diawali dengan diagnosis aritmia dan identifikasi mekanisme aritmogenik untuk menentukan parameter vulnerable, baik fungsional ataupun struktural, yang sesuai dengan pendekatan terapeutik, bersamaan dengan meminimalisasi efek yang tidak diinginkan.

Intervensi terhadap parameter ini memiliki peluang yang tinggi untuk menghentikan aritmia atau mencegah inisiasi dari aritmia. Oleh karena itu, fokus dari pendekatan terapi berpindah dari mekanisme kerja obat antiaritmia menjadi mekanisme aritmia.<sup>6</sup>

### 3. Kesimpulan

Aritmia jantung merupakan kelainan jantung dengan spektrum yang luas baik kelainan dengan gangguan struktural maupun tanpa gangguan struktural jantung. Strategi penatalaksanaannya sering kali mencakup penggunaan obat antiaritmia. Mekanisme kerja yang spesifik dan sifat dari obat antiaritmia yang proaritmia menimbulkan tantangan klinis dalam penggunaan klinisnya. Oleh karena itu, pemahaman terhadap mekanisme kerja dari setiap obat antiaritmia menjadi penting.

Obat antiaritmia hanya digunakan pada situasi dimana benefit yang diharapkan jauh melampaui potensi efek samping atau efek proaritmia yang dapat terjadi. Perubahan pendekatan terapi obat antiaritmia yang sebelumnya bersifat empiris menjadi terfokus pada patofisiologi dari aritmia yang dapat ditarget oleh obat antiaritmia tertentu diharapkan dapat meningkatkan efektifitas dan mengurangi resiko yang tidak diharapkan dari pemberian obat antiaritmia.

### Daftar Pustaka

1. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. *N Engl J Med* 1991;324(12):781–8.
2. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E. *Braunwald's Heart Disease* 11<sup>th</sup> edition. Philadelphia. Elsevier; 2019.
3. Vivie I, Elazer R, Lily L. Basic cardiac structure and function. In: *Pathophysiology of Heart Diseases*. 4th ed. Lippincot Williams Willkins; 2007. p.1-30
4. Nattel S, Gersh BJ, Opie LH. *Antiarrhythmic Drugs and Strategies. Drugs for the Heart* Eight Edition. Elsevier Saunders. Philadelphia: 2013.
5. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL, et al. Mortality and

morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med.* 1991 Mar 21;324(12):781-8.

7. Dan GA, Martinez-Rubio A, Agewall S, Boriani G, Borggrefe M, Gaita F, van Gelder I, Gorenek B, Kaski JC, Kjeldsen K, Lip GYH, Merkely B, Okumura K, Piccini JP, Potpara T, Poulsen BK, Saba M, Savelieva I, Tamargo JL, Wolpert C; ESC Scientific Document Group. Antiarrhythmic drugs-clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). *Europace.* 2018 May 1;20(5):731-732an.

#### Daftar Tabel

**Tabel 1.** Klasifikasi obat antiaritmia oleh Vaughan Williams berdasarkan mekanisme kerja terhadap kanal ion.

Kelas	Efek Kanal Ion	Waktu Repolarisasi	Jenis Obat
1A	Efek blok natrium ++	Memperpanjang	Quinidin Disopiramid Prokainamid
1B	Efek blok natrium +	Memperpendek	Lidokain Fenitoin Meksiletin
1C	Efek blok natrium +++	-	Flekainid Propafenon
II	<i>If</i>	-	Penyekat-β
III	K	Sangat memperpanjang	Amiodaron Sotalol Ibutilid Dofetilie
IV	Ca (Nodus AV)	-	Verapamil Diltiazem
IV-like/V	K	-	Adenosin

Dikutip dari Nattel dkk<sup>4</sup>

## CHAPTER 58

### Anti Arrhythmic Drugs in Patients Unamendable to Ablation

*Mohammad Iqbal*

*Departement of Cardiology and Vascular Medicine*

*Faculty of Medicine, Padjajaran University*

*Hasan Sadikin General Hospital, Bandung*

#### ABSTRACT

Perkembangan teknologi dewasa ini, khususnya kateter ablasi sangat berdampak pada penanganan aritmia, baik aritmia *supraventricular tachycardia* maupun *ventricular arrhythmia*. Penanganan aritmia jangka panjang (kronis) yang bersifat kuratif dan definitif dapat dilakukan dengan kateter ablasi sehingga memungkinkan penderita untuk tidak mengkonsumsi obat antiaritmia jangka panjang. Namun, pada beberapa kasus bisa dipertimbangkan bahwa obat dapat menjadi pilihan, terutama pada kasus aritmia yang beresiko sangat tinggi bila dilakukan kateter ablasi, ataupun karena keterbatasan fasilitas dan biaya yang tinggi. Obat- obatan yang tersedia di Indonesia pada umumnya berupa golongan aritmia kelas II, III maupun IV.

*Key Words* : Obat antiaritmia, *supraventricular tachycardia*, *ventricular arrhythmia*

#### Pendahuluan

Dengan berkembangnya teknologi ablasi dewasa ini, mayoritas penanganan jangka panjang untuk terapi definitif dan kuratif khususnya pada gangguan aritmia *supraventricular tachycardia* (SVT) – *Atrioventricular nodal reentrant tachycardia* (AVNRT) dan *atrioventricular reentrant tachycardia* (AVRT) maupun *ventricular arrhythmia* (VA) adalah dengan prosedur kateter ablasi. Namun, pada beberapa kasus penggunaan obat antiaritmia menjadi dapat pilihan utama, misalnya pada beberapa keadaan pasien dengan resiko tinggi untuk ablasi, keterbatasan fasilitas ataupun tenaga ahli, ataupun karena masalah biaya yang tinggi pada tindakan kateter ablasi. Berikut akan

dipaparkan mengenai obat antiaritmia beserta golongannya yang dapat digunakan pada praktek klinis sehari – hari. Terutama obat aritmia yang saat ini tersedia di Indonesia.

### Klasifikasi Obat Antiaritmia

Obat antiaritmia diklasifikasikan pertama kali oleh Vaughan Williams berdasarkan mekanisme kerja terhadap kanal ion dari miokardium

Kelas	Efek Kanal Ion	Waktu Repolarisasi	Jenis Obat
1A	Efek blok natrium ++	Memperpanjang	Quinidin Disopiramid Prokainamid
1B	Efek blok natrium +	Memperpendek	Lidokain Fenitoin Meksiletin
1C	Efek blok natrium +++	-	Flekainid Propafenon
II	<i>If</i>	-	Penyekat-β
III	K	Sangat memperpanjang	Amiodaron Sotalol Ibutilid Dofetilie
IV	Ca (Nodus AV)	-	Verapamil Diltiazem
IV-like	K	-	Adenosin

#### Antiaritmia Kelas I :

- Kelas IB (Lidokain dan Fenitoin) :

Agen antiaritmia pada kelas IB menghambat kanal sodium cepat dan memiliki efek memperpendek durasi aksi potensial pada jaringan yang normal. Agen kelas IB bekerja secara selektif pada jaringan iskemik atau tidak normal, menginterupsi sirkuit *reentry* dengan mempromosi blok konduksi. Agen ini memiliki kemampuan untuk melekat pada kanal natrium yang inaktif.

Lidokain

Lidokain telah sering digunakan sebagai terapi standar secara intravena pada kasus VA maligna terutama yang berhubungan dengan kasus



infark miokard akut dan pada operasi jantung. Namun demikian, lidokain tidak memiliki peran dalam mengontrol rekurensi VA jangka panjang. Lidokain bekerja pada miokard iskemik dan bekerja secara lebih efektif pada situasi konsentrasi kalium eksternal yang tinggi. Dengan demikian, pada kondisi pasien dengan hypokalemia harus dikoreksi terlebih dahulu untuk memaksimalkan efektifitas dari obat ini. Hal ini juga berlaku pada agen kelas I lainnya. Lidokain tidak memiliki efek pada kasus SVT.

Lidokain setelah masuk ke dalam intravena secara cepat mengalami deetilisasi oleh mikrosom di liver. Terdapat dua faktor kritikal yang berperan dalam metabolisme lidokain yaitu aliran darah pada liver (menurun pada usia tua, gagal jantung, penyekat beta, dan simetidin) dan aktivitas mikrosom liver. Lidocain secara cepat akan didistribusikan setelah pemberian intravena sehingga dibutuhkan dosis repetitif untuk mempertahankan dosis terapeutik di dalam darah.

Pemberian secara infus drip membutuhkan waktu 5 hingga 9 jam untuk dapat mencapai dosis terapeutik, sehingga dibutuhkan dosis loading sebanyak 75 – 100 mg intravena dilanjutkan setelah 30 menit dengan dosis loading kedua. Lidokain diberikan dengan dosis drip 2-4 mg/menit selama 24 hingga 30 jam. Kejadian efek samping yang serius dapat terjadi pada 15% kasus, dimana setengahnya membutuhkan penurunan dosis dari lidokain. Pada kondisi dengan aliran darah liver yang buruk dan pada usia tua, dosis lidokain dapat diberikan setengahnya.

Lidokain secara umum tidak memiliki efek samping secara hemodinamik, meskipun diberikan pada pasien dengan gagal jantung dengan kongesti. Lidokain juga jarang mempengaruhi fungsi dan konduksi pada nodal. Efek samping neurologis dapat berupa *drowsiness*, *numbness*, gangguan bicara, dan *dizziness* terutama ditemukan pada pasien dengan usia lebih dari 60 tahun.

Fenitoin

Fenitoin saat ini telah jarang digunakan. Penggunaan fenitoin dapat efektif terhadap kasus aritmia ventrikel yang terjadi setelah operasi jantung kongenital. Obat ini juga digunakan pada penanganan gangguan yang berkaitan dengan saraf, seperti kejang/ epilepsy.

- Agen Kelas IC (Flekainid dan Propafenon) :

Agen kelas IC memiliki 3 efek utama secara elektrofisiologi. Pertama, agen kelas IC memiliki efek kuat terhadap inhibisi kanal natrium cepat, sehingga menyebabkan penurunan dari aksi potensial. Efek kedua dan ketiga dari agen ini yaitu dapat memperpanjang durasi aksi potensial dengan memperlambat inaktivasi dari kanal natrium lambat dan menghambat arus repolarisasi cepat (*I<sub>kr</sub>*). Namun agen di kelas ini memiliki efek proaritmia karena memperpanjang QT interval, terutama karena memperpanjang fase depolarisasi. Penggunaan agen kelas IC sebaiknya dihindari pada pasien dengan kelainan jantung secara struktural, terutama yang memiliki *low ejection fraction*.

## Antiaritmia Kelas II

Agen kelas II bekerja pada arus *I<sub>f</sub>* atau lebih sering dikenal dengan *pacemaker current* dan pada *inward calcium current (I<sub>Ca-L</sub>)*. Arus *I<sub>f</sub>* diketahui sebagai salah satu penyebab proaritmia pada kondisi jaringan otot jantung yang rusak, sementara inhibisi pada *I<sub>Ca-L</sub>* terjadi secara tidak langsung melalui penurunan jumlah cAMP di dalam selular (gambar 2).

Terdapat empat peran penting dari agen kelas II terhadap pencegahan aritmia. Pertama, mekanisme aritmia yang diinduksi oleh *trigger activity* akibat adanya takikardia dapat berkurang. Kedua, agen kelas ini menurunkan aktivitas simpatetik yang diketahui tinggi pada kasus aritmia ventrikel dan pada pasien dengan miokard infark. Ketiga, efek secara tidak langsung (*second messenger*), melalui cAMP yang dapat menyebabkan ventrikel fibrilasi terkait iskemik. Keempat, adanya efek antihipertensi dan antiiskemik.

Indikasi pemberian agen kelas II dalam terapi antiaritmia yaitu pada kasus yang berhubungan dengan adanya peningkatan aktifitas beta adrenergik yaitu pada sinus takikardia yang tidak sesuai atau tidak diharapkan (*inappropriate sinus tachycardia*), atrial takikardia paroksismal yang diprovokasi oleh aktifitas atau emosi, aritmia ventrikel yang diinduksi aktifitas, pada kelainan sindrom pemanjangan QT, aritmia pada penyakit gagal jantung, dan pada aritmia yang terkait prolaps katup mitral.

Agen kelas II yang saat ini tersedia di Indonesia dan sering digunakan pada terapi antiaritmia antara lain propranolol, bisoprolol, metoprolol, dan carvedilol. Hingga saat ini, agen penyekat- $\beta$  adalah agen paling ideal dalam

kelas antiaritmia pada penggunaan umum karena memiliki spektrum yang luas dan terbukti relatif aman, bahkan pada penderita aritmia dengan gagal jantung yang stabil.

### Antiaritmia Kelas III

Banyaknya bukti yang menunjukkan peningkatan mortalitas pada pasien di grup agen kelas I membuat penelitian bergeser kepada agen antiaritmia kelas III. Amiodaron dan sotalol adalah dua agen kelas III yang paling sering digunakan secara luas. Namun saat ini sotalol belum tersedia di Indonesia. Adanya efek lain selain efek antiaritmia kelas III membuat kedua agen ini tidak termasuk agen kelas III murni melainkan agen campuran. Amiodaron dan sotalol masing-masing memiliki efek tambahan yang dapat memodifikasi konduksi, yaitu amiodaron sebagai inhibitor natrium dan kalsium yang signifikan dan sotalol sebagai penyekat- $\beta$ .

Agen kelas III memiliki permasalahan tersendiri yaitu dapat memperpanjang durasi aksi potensial dan periode efektif refraktori. Kondisi seperti hipokalemia, hipomagnesemia, bradikardia, genetik, dan pemanjangan QT dapat memicu terjadinya *torsade de pointes*.

#### Amiodaron

Amiodaron merupakan agen antiaritmia unik yang memiliki spektrum luas, terutama sebagai kelas III, namun memiliki efek kelas I yang kuat, dan juga memiliki efek kelas II dan kelas IV. Dengan demikian, agen ini dapat memblok kanal natrium, kalsium, dan kanal repolarisasi kalium. Amiodaron membuat pola aksi potensial menjadi lebih homogen terhadap keseluruhan miokard, sehingga dapat melawan efek elektrofisiologis heterogen yang dapat memicu terjadinya aritmia maligna.

Beberapa permasalahan dalam pemberian amiodaron antara lain onset bekerja yang lambat sehingga agen ini membutuhkan dosis loading yang besar baik intravena maupun oral untuk mencapai efek yang diharapkan. Kedua, banyaknya efek samping serius yang dapat terjadi pada pemberian amiodaron diantaranya infiltrat paru dan permasalahan tiroid. Ketiga, waktu paruh amiodaron sangat panjang. Keempat, terdapat potensi serius interaksi obat.

Efek utama dari amiodaron sebagai agen kelas III adalah memperlambat periode efektif refraktori dengan memperpanjang durasi aksi potensial pada seluruh jaringan jantung. Amiodaron juga memiliki efek antiaritmia kelas I yang kuat dengan menghambat kanal natrium. Efek kelas II juga dimiliki dengan memblok reseptor alfa dan beta adrenergik secara non-kompetitif. Efek kelas IV yang juga dimiliki meskipun lemah dapat menyebabkan bradikardia dan inhibisi terhadap nodus AV. Agen ini juga memiliki efek vasodilator lemah terhadap pembuluh koroner dan perifer. Indikasi pemberian amiodaron di US hanya pada kasus VF berulang atau VT tidak stabil setelah pemberian obat lainnya. Amiodaron sebelumnya sering digunakan pada kasus AF. Peningkatan terapi ablasi pada kasus AF dan meningkatnya penggunaan ICD pada pasien post infark atau gagal jantung kongesti membuat penggunaan amiodaron semakin berkurang.

Amiodaron secara farmakokinetik sedikit berbeda dengan agen kardiovaskular lain. Agen ini sangat mudah larut dalam lemak. Absorpsi yang lambat melalui saluran cerna bervariasi mulai 30-50%, selanjutnya didistribusikan secara lambat namun banyak ke jaringan lemak terutama di liver dan paru. Hal ini menyebabkan amiodaron harus diberikan secara *loading* untuk dapat mengisi jaringan-jaringan di perifer hingga dapat mencapai dosis terapeutik yang diharapkan. Sementara itu ketika dosis oral dihentikan, banyaknya simpanan agen di jaringan perifer membuat eliminasi agen menjadi sangat lambat dengan waktu paruh hingga 6 bulan. Amiodaron tidak diekskresikan oleh ginjal, melainkan oleh kelenjar lakrimal, kulit, dan traktus biliaris.

Dosis pemberian amiodaron secara intravena pada kasus aritmia persisten yaitu bolus sebanyak 150 mg selama 10 menit dilanjutkan 360 mg selama 6 jam, dilanjutkan 540 mg selama 18 jam berikutnya. Sementara pada kasus AF dengan infark miokard atau setelah pembedahan jantung diberikan 5mg/kgBB selama 20 menit, dilanjutkan 500 mg hingga 1000 mg selama 24 jam, kemudian dilanjutkan pemberian secara oral. Efektifitas konversi dari AF kronis amiodaron intravena sama dengan propafenon intravena, namun konversi baru akan terjadi setelah 6 jam pemberian amiodaron secara intravena.

Amiodaron merupakan agen yang paling efektif dalam mencegah rekurensi dari AF paroksismal atau flutter dan merupakan agen pilihan pada pasien dengan gangguan struktural jantung atau gagal jantung kongesti. Kontraindikasi pemberian amiodaron adalah disfungsi nodus sinus berat dengan sinus bradikardia atau sinkop, AB blok derajat 2 atau 3, hipersensitif, syok kardiogenik, dan penyakit paru kronis yang berat.

Efek samping utama amiodaron adalah sinus bradikardia, terutama pada pasien tua dan pemanjangan interval QT. Efek samping lainnya antar lain neuropati optikal (1-2%), diskolorasi kulit *blue-gray* (4-9%), fotosensitivitas (25-75%), hipotiroidisme (6%), hipertiroidi (0.9-2%), toksisitas pulmonal (1-17%), neuropati perifer (0.3%), hepatotoksitas (peningkatan enzim jantung 15-30%), dan hepatitis dan sirosis hati (<3%). Interaksi obat paling serius yang dapat terjadi adalah terjadinya pemanjangan interval QT pada pemberian kelas IA, tiazid, antidepresan, dan sotalol. Pemberian secara kombinasi dengan warfarin dapat memperpanjang PT dan menyebabkan perdarahan pada pasien dalam terapi warfarin. Amiodaron juga meningkatkan konsentrasi digoksin di plasma.

#### **Antiaritmia Kelas IV**

Nondihidropirin : verapamil dan diltiazem

Agen kelas IV memblok kanal kalsium terutama pada AV nodal dan meningkatkan periode refraktori dari AV nodal. Agen dihidropiridin tidak memiliki efek EP karena vaskular selektif. Baik verapamil maupun diltiazem memiliki profil EP yang serupa. Kedua agen ini menterminasi atau mencegah aritmia reentri yang melalui AV nodal. Kedua agen ini dapat menjadi alternative adenosine dalam terminasi takikardia supraventrikular.

Adenosine (*IV like*)

Adenosin memiliki efek selular yang multipel yang dimediasi terbukanya kanal *inward rectifier potassium* yang sensitif terhadap adenosin dan menginhibisi sinus dan terutama AV nodal. Adenosin merupakan agen pilihan pertama pada aritmia kompleks sempit SVT (gambar 4 dan 5) dan dapat digunakan untuk diagnostik aritmia takikardia kompleks lebar dengan origin yang tidak jelas. Adenosin diberikan secara intravena dan cepat sebanyak 6 mg diikuti pemberian normal saline bolus untuk mendapatkan dosis yang tinggi pada jantung. Efek kardioversi diharapkan dalam 1-2 menit

pertama dimana bila tidak terjadi dapat diulang dosis kedua sebanyak 12 mg. Pada pasien dalam terapi verapamil, diltiazem, atau penyekat- $\beta$  dosis inisial dikurangi setengahnya. Efek samping adenosin hanya terjadi secara singkat seperti pusing, tidak nyaman pada dada, kemerahan pada wajah, mual, dan efek berlebihan pada AV nodal. Sementara kontraindikasi pemberian adenosin adalah riwayat atau dalam serangan asma, AV blok derajat 2 atau 3, dan SSS. Adenosin menjadi pilihan pertama pada kasus PSVT dibandingkan verapamil dan diltiazem dikarenakan efek yang singkat dari agen ini. Pemberian verapamil atau diltiazem pada kasus dengan VT dapat berakibat fatal karena adanya efek depresi terhadap miokard dan vasodilatasi perifer.

Pada umumnya penanganan SVT jangka panjang (kronis) adalah dengan tindakan kateter ablasi, karena tindakan ini bersifat kuratif dan definitif (rekomendasi kelas IB) (gambar 4 dan 5). Harapannya adalah bahwa penderita aritmia jenis ini tidak memerlukan obat antiaritmia jangka panjang. Namun bila tindakan kateter ablasi bukan pilihan karena alasan tertentu, maka obat antiaritmia dapat digunakan (rekomendasi kelas IIa)

Beberapa terapi penanganan aritmia dapat digunakan metode *pill in the pocket*. *Pill in the pocket* berarti hanya mengkonsumsi obat hanya bila terjadi gangguan aritmia, tidak dikonsumsi secara rutin. Metode ini memberikan keuntungan untuk menghindari efek samping obat aritmia jangka panjang. Penggunaan obat ini pada umumnya menggunakan obat antiaritmia kelas I seperti flekainid dan propafenone. Metode ini biasanya digunakan untuk gangguan aritmia yang sangat jarang timbul seperti pada kasus SVT atau fibrilasi atrial paroksismal.

## Kesimpulan

Penggunaan obat antiaritmia dalam penanganan aritmia di Indonesia masih sangat umum digunakan. Meskipun anjuran penanganan aritmia jangka panjang yang bersifat kuratif dan definitif melalui kateter ablasi telah disepakati secara luas, namun pada beberapa kasus tertentu obat antiaritmia masih menjadi pilihan, terutama bila terdapat resiko tinggi untuk kateter ablasi, terbatasnya fasilitas untuk melakukan kateter ablasi, maupun keterbatasan biaya.

## Daftar Pustaka

1. Nattel S, Gersh BJ, Opie LH. Antiarrhythmic Drugs and Strategies. Drugs for the Heart Eight Edition. Elsevier Saunders. Philadelphia: 2013.
2. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. European Heart Journal (2019) 00, 1-65.
3. Boriani G, Fauchier L, Aguinaga L, Beattie JM, Lundqvist CN, Cohen A, et.al. European Heart Rhythm Association Consensus Document on Management of Arrhythmias and Cardiac Electronic Devices in the Critically Ill and Post-Surgery Patient, Endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). European Society of Cardiology (2019) 21, 7-8.
4. Vivie I, Elazer R, Lily L. Basic cardiac structure and function. In: Pathophysiology of Heart Diseases. 4th ed. Lippincot Williams Willkins. 2007. p1-30.
5. Priori SG, Lundqvist CB, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. European Heart Journal (2015) 36, 2793-2867.

## CHAPTER 59

### **Anticoagulant and Its Effect on Renal Function: Choosing the Right Oral Anticoagulant for Kidney Disease**

*Dony Yugo Hermanto*

*Departement of Cardiology and Vascular Medicine*

*Faculty of Medicine, Universitas Indonesia*

*National Cardiac Center Harapan Kita, Jakarta*

#### **Pendahuluan**

Prevalensi fibrilasi atrium dan gagal ginjal kronis meningkat seiring bertambahnya usia. Pasien-pasien ini memiliki risiko yang lebih tinggi untuk kejadian trombotik dan perdarahan <sup>1,2</sup>. Karena gagal ginjal kronis meningkatkan risiko perdarahan, pasien dengan FA dan tahap GGK lanjut ( $\geq 4$ ) mewakili populasi berisiko tinggi di mana keputusan pengobatan untuk atau terhadap antikoagulan oral memerlukan pertimbangan <sup>3</sup>. Namun, dampaknya pada fungsi ginjal dan pilihan yang tepat untuk pasien dengan penyakit ginjal adalah faktor-faktor kritis yang memerlukan pertimbangan cermat.

#### **Nefropati Terkait Antikoagulan (NTA)**

Nefropati terkait antikoagulan adalah bentuk gagal ginjal akut yang dikaitkan dengan pengenceran darah berlebihan yang menyebabkan perdarahan glomerular dan kerusakan tubulus. NTA terutama dikenali pada pasien yang menjalani terapi warfarin, tetapi dapat juga terjadi dengan antikoagulan lain termasuk antikoagulan oral baru, (Direct Oral Anticoagulants, DOACs). Patofisiologi ARN melibatkan pengenceran darah yang berlebihan yang menyebabkan perdarahan glomerular yang kemudian menyebabkan pembentukan gips eritrosit di tubulus ginjal yang pada akhirnya mengakibatkan obstruksi tubulus dan gagal ginjal akut <sup>4</sup>.

Nefropati terkait antikoagulan (NTA) adalah komplikasi yang terkait dengan penggunaan antikoagulan yang telah dilaporkan dalam beberapa tahun terakhir, terutama dalam kasus yang melibatkan nefropati terkait warfarin (NTW). Kondisi ini sering tidak terdiagnosis dan ditandai oleh kriteria berikut yang mungkin tidak terjadi bersamaan: (i) pengenceran darah yang berlebihan



[rasio normalisasi internasional (INR) 3 dalam sebagian besar studi]; (ii) hematuria; dan (iii) gagal ginjal akut yang tidak dijelaskan oleh penyebab lain (peningkatan kreatinin basal  $>0,3$  mg/dL)<sup>5</sup> Ciri-ciri karakteristik NTA dalam biopsi ginjal termasuk gagal ginjal akut, keberadaan eritrosit di kapsula Bowman, dan obstruksi tubulus ginjal oleh gips eritrosit<sup>4</sup>

## Antikoagulan dan Fungsi Ginjal

### A. Mekanisme Aksi

Antikoagulan dapat dikategorikan menjadi beberapa kelas berdasarkan mekanisme aksinya. Antagonis vitamin K (AVK) seperti warfarin menghambat protein gamma-karboksilglutamat yang tergantung pada vitamin K dan dengan demikian dapat mendorong kalsifikasi renovaskular dan nefropati progresif<sup>6,7</sup>. Antikoagulan oral direk (*Direct Oral Anticoagulants*, DOACs), termasuk inhibitor trombin langsung seperti dabigatran dan inhibitor faktor Xa seperti rivaroxaban dan apixaban langsung menghambat protein koagulasi tertentu<sup>8,9</sup>.

### B. Dampak pada Fungsi Ginjal

Saat ini, warfarin dikaitkan dengan kalsifikasi renovaskular dan diduga mempercepat penurunan fungsi ginjal (fenomena yang sering disebut sebagai "nefropati terkait warfarin"), banyak DOAC dianggap memberikan tingkat renopreservasi dengan mengurangi inflamasi vaskular yang dimediasi oleh reseptor protease<sup>10</sup>.

Pedoman ESC dan panduan praktis *European Heart Rhythm Association* (EHRA) 2021 mengakui bahwa penggunaan inhibitor FXa pada pasien dengan gangguan ginjal berat (29–15 ml/menit) harus dilakukan dengan hati-hati<sup>11,12</sup>. Dari semua DOAC, ekskresi ginjal paling tinggi dengan dabigatran (80% *clearance*), apixaban adalah DOAC dengan ekskresi ginjal paling rendah dengan 27% dari zat yang diserap dieliminasi oleh ginjal, dan dua pertiga rivaroxaban dimetabolisme melalui mekanisme CYP450 (3A4 dan 2J2) dan mekanisme non-CYP di hati, dengan sepertiga sisanya tidak dimetabolisme dan langsung dieliminasi oleh ginjal. Karena hal itu, obat tersebut menjadi alternatif yang lebih aman untuk pasien dengan gangguan ginjal<sup>13</sup>.

## Pemilihan Antikoagulan yang Tepat untuk Penyakit Ginjal

### A. Faktor-faktor Pertimbangan Pemberian Antikoagulan

Sebelum pemilihan dan pemberian antikoagulan oral, dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan secara menyeluruh sebagai pertimbangan pemilihan obat antikoagulan. Adapaun pertimbangan yang dapat dilakukan:

1. **Penilaian Fungsi Ginjal:** Sebelum memulai terapi antikoagulan, sangat penting untuk mengevaluasi fungsi ginjal pasien menggunakan laju filtrasi glomerulus yang diperkirakan (eGFR)<sup>14</sup>
2. **Farmakokinetik Obat:** Pasien dengan gagal ginjal kronis sering kali mengambil beberapa obat disaat bersamaan untuk mengelola penyakit komorbid mereka seperti antihipertensi, sistatin, diuretik, pengikat fosfat, kalsitriol, inhibitor oksidase xantin, antidiabetik, dll. Semakin banyak obat yang dikonsumsi pasien, semakin besar potensi interaksi obat-obat. Pilihan DOAC juga dapat memengaruhi efektivitas pengobatan. Substansi dengan potensi interaksi rendah seperti edoxaban bisa menjadi pilihan yang cocok untuk pasien ini<sup>13</sup>
3. **Risiko Perdarahan:** Pada pasien dengan FA dan GFR 30-60 mL/menit, terapi antikoagulan oral berbasis warfarin memiliki manfaat signifikan untuk pencegahan kejadian tromboemboli dan kematian keseluruhan tanpa meningkatkan risiko kejadian perdarahan dibandingkan dengan tidak menggunakan agen antikoagulan. Dalam hal kejadian perdarahan besar, apixaban, dabigatran, dan edoxaban yang disesuaikan dosisnya secara signifikan lebih baik daripada warfarin, sedangkan rivaroxaban serupa dengan warfarin, perdarahan juga semakin parah dengan tahap GGK yang lebih parah<sup>15-19</sup>

### B. Opsi Antikoagulan

1. **Antagonis Vit K:** Meskipun efektif, warfarin memerlukan pemantauan dan penyesuaian dosis yang rutin. Warfarin tetap menjadi terapi lini pertama pada pasien dengan FA dan stenosis mitral reumatik sedang-berat atau katup jantung mekanik. Studi klinis menunjukkan bahwa target INR adalah antara 2 dan 3 dan risiko perdarahan menjadi lebih nyata ketika INR melebihi 4<sup>20</sup>.

2. **Antikoagulan Oral Direk (DOAC):** DOAC dikembangkan untuk mengatasi kekurangan warfarin dan saat ini direkomendasikan sebagai terapi lini pertama dibandingkan warfarin pada pasien dengan FA (kecuali stenosis mitral sedang hingga berat atau penerima katup jantung mekanik). Keempat uji klinis utama yang membandingkan DOAC individu (apixaban, dabigatran, edoxaban, dan rivaroxaban) dengan warfarin menunjukkan superioritas atau noninferioritas terhadap warfarin untuk pencegahan stroke atau emboli sistemik pada pasien dengan AF <sup>20</sup>.
- **Dabigatran:** Temuan uji RE-LY mendukung penggunaan dabigatran sebagai alternatif yang efektif dan lebih aman daripada warfarin untuk pencegahan stroke pada pasien dengan fibrilasi atrium asalkan fungsi ginjal dipertimbangkan dan dipantau dengan baik <sup>21</sup>.
  - **Apixaban:** Uji ARISTOTLE menunjukkan bahwa apixaban lebih unggul dari warfarin dalam mengurangi stroke dan emboli sistemik dengan risiko perdarahan besar yang lebih rendah pada pasien dengan fibrilasi atrium termasuk mereka dengan gangguan ginjal <sup>22</sup>.
  - **Rivaroxaban:** Uji ROCKET AF menunjukkan bahwa rivaroxaban tidak kalah bagus dengan warfarin dalam mencegah stroke dan emboli sistemik pada pasien dengan fibrilasi atrium non-valvular dengan risiko perdarahan besar yang sebanding <sup>23</sup>. Studi XARENO secara khusus meneliti dampak rivaroxaban pada fungsi ginjal pada pasien dengan fibrilasi atrium non-valvular dan gangguan ginjal sedang hingga berat. Hasil yang dibandingkan dengan warfarin mengamati potensi manfaatnya dalam mempertahankan fungsi ginjal pada populasi yang rentan. Temuan ini lebih lanjut mendukung penggunaan inhibitor faktor Xa sebagai alternatif yang layak untuk warfarin pada pasien dengan disfungsi ginjal <sup>24</sup>.
  - **Edoxaban:** Sebagai inhibitor faktor Xa lainnya, edoxaban memerlukan penyesuaian dosis pada gangguan ginjal. Uji ENGAGE AF-TIMI 48 menunjukkan bahwa edoxaban adalah alternatif yang layak dan mungkin lebih aman daripada warfarin untuk pencegahan stroke pada pasien dengan fibrilasi atrium, menawarkan antikoagulasi yang efektif dengan risiko perdarahan besar yang berkurang <sup>18</sup>.

### C. Pemantauan dan Penyesuaian Dosis

Pemantauan fungsi ginjal secara teratur sangat penting pada pasien yang menggunakan antikoagulan, terutama mereka dengan gagal ginjal kronis. Penyesuaian dosis berdasarkan eGFR dapat membantu mengurangi risiko perdarahan dan memastikan efektivitas terapeutik<sup>5</sup>.

### Kesimpulan

Penurunan fungsi ginjal umum terjadi pada pasien dengan FA yang diobati dengan agen antikoagulan oral. Meskipun antikoagulan oral baru direk (DOAC) seperti inhibitor trombin langsung dan inhibitor faktor Xa tidak memerlukan pemantauan antikoagulasi secara teratur, warfarin tetap menjadi agen yang paling banyak diresepkan dengan pertimbangan akses yang lebih mudah untuk mendapatkan obat dan harga yang lebih terjangkau<sup>5</sup>.

### Daftar Pustaka

1. Kumar, S. *et al.* Anticoagulation in Concomitant Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* **74**, 2204–2215 (2019).
2. Potpara, T. S., Ferro, C. J. & Lip, G. Y. H. Use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol* **14**, 337–351 (2018).
3. Patti, G. *et al.* Thromboembolic Risk, Bleeding Outcomes and Effect of Different Antithrombotic Strategies in Very Elderly Patients With Atrial Fibrillation: A Sub-Analysis From the PREFER in AF ( *PRE*vention o *F*Thromboembolic Events– *E*uropean Registry in Atrial *F*ibrillation). *J Am Heart Assoc* **6**, (2017).
4. Brodsky, S., Eikelboom, J. & Hebert, L. A. Anticoagulant-Related Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* **29**, 2787–2793 (2018).
5. de Aquino Moura, K. B. *et al.* Anticoagulant-related nephropathy: systematic review and meta-analysis. *Clin Kidney J* **12**, 400–407 (2019).
6. Schurgers, L. J. *et al.* Vitamin K-Antagonists Accelerate Atherosclerotic Calcification and Induce a Vulnerable Plaque Phenotype. *PLoS One* **7**, e43229 (2012).

7. Chatrou, M. L. L., Winckers, K., Hackeng, T. M., Reutelingsperger, C. P. & Schurgers, L. J. Vascular calcification: The price to pay for anticoagulation therapy with vitamin K-antagonists. *Blood Rev* **26**, 155–166 (2012).
8. Sparkenbaugh, E. M. *et al.* Differential contribution of FXa and thrombin to vascular inflammation in a mouse model of sickle cell disease. *Blood* **123**, 1747–1756 (2014).
9. Lee, I.-O., Kratz, M. T., Schirmer, S. H., Baumhäkel, M. & Böhm, M. The Effects of Direct Thrombin Inhibition with Dabigatran on Plaque Formation and Endothelial Function in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **343**, 253–257 (2012).
10. Van Gorp, R. & Schurgers, L. New Insights into the Pros and Cons of the Clinical Use of Vitamin K Antagonists (VKAs) Versus Direct Oral Anticoagulants (DOACs). *Nutrients* **7**, 9538–9557 (2015).
11. Steffel, J. *et al.* 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *EP Europace* **23**, 1612–1676 (2021).
12. Hindricks, G. *et al.* 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* **42**, 373–498 (2021).
13. Hahn, K. & Lamparter, M. Prescription of DOACs in Patients with Atrial Fibrillation at Different Stages of Renal Insufficiency. *Adv Ther* **40**, 4264–4281 (2023).
14. Yao, X. *et al.* Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* **70**, 2621–2632 (2017).
15. Hohnloser, S. H. *et al.* Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* **33**, 2821–2830 (2012).
16. Hijazi, Z. *et al.* Efficacy and Safety of Dabigatran Compared With Warfarin in Relation to Baseline Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* **129**, 961–970 (2014).
17. Patel, M. R. *et al.* Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* **365**, 883–891 (2011).

18. Bohula, E. A. *et al.* Impact of Renal Function on Outcomes With Edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Circulation* **134**, 24–36 (2016).
19. Su, X. *et al.* Oral Anticoagulant Agents in Patients With Atrial Fibrillation and CKD: A Systematic Review and Pairwise Network Meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases* **78**, 678-689.e1 (2021).
20. Joglar, J. A. *et al.* 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* **149**, (2024).
21. Connolly, S. J. *et al.* Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* **361**, 1139–1151 (2009).
22. Granger, C. B. *et al.* Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* **365**, 981–992 (2011).
23. Patel, M. R. *et al.* Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* **365**, 883–891 (2011).
24. Kreuzt, R. *et al.* Rivaroxaban vs Vitamin K Antagonist in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Chronic Kidney Disease. *JACC: Advances* **3**, 100813 (2024).

## CHAPTER 60

### **Arrhythmia-induced Cardiomyopathy vs Cardiomyopathy-induced Arrhythmia: How Do We Differentiate?**

*Irnizarifka*

*Departement of Cardiology and Vascular Medicine*

*Faculty of Medicine, Sebelas Maret University*

*Sebelas Maret Hospital, Surakarta*

Penyakit jantung tetap menjadi salah satu penyebab utama kematian global yang signifikan, dengan berbagai bentuknya yang mencakup aritmia dan kardiomiopati. Kedua kondisi ini mempengaruhi fungsi jantung secara berbeda namun sering kali saling terkait, memperumit penanganan dan pengobatan. Dua kondisi yang seringkali menarik perhatian para peneliti dan praktisi medis adalah aritmia dan kardiomiopati. Kedua kondisi ini memiliki dampak yang signifikan terhadap fungsi jantung, meskipun mereka berbeda dalam penyebab, manifestasi, dan pendekatan pengobatan.

#### **Aritmia**

Aritmia merujuk pada gangguan irama jantung, di mana detak jantung bisa menjadi terlalu cepat, terlalu lambat, atau tidak teratur. Ini terjadi akibat gangguan dalam sistem listrik jantung yang mengatur kontraksi otot jantung. Aritmia dapat bersifat jantung atrial, ventrikel, atau kombinasi dari keduanya, dengan gejala yang bervariasi mulai dari sensasi berdebar ringan hingga detak jantung yang tidak teratur yang mengganggu fungsi tubuh secara keseluruhan. Detak jantung yang tidak teratur ini dapat berupa denyut jantung yang terlalu cepat (takikardia) atau terlalu lambat (bradikardia).

Penyebab aritmia bisa bervariasi, termasuk gangguan struktural jantung seperti gagal jantung, penyakit katup jantung, atau perubahan elektrisitas jantung yang disebabkan oleh faktor genetik atau kondisi medis lainnya. Faktor risiko seperti usia, riwayat keluarga, dan gaya hidup juga dapat mempengaruhi kemungkinan seseorang untuk mengalami aritmia. Terdapat beberapa jenis aritmia yang umum, di antaranya:

1. Fibrilasi Atrium: Aritmia yang paling umum terjadi, di mana atrium jantung berdetak tidak teratur dan tidak terkoordinasi.
2. Takikardia Ventrikel : Detak jantung yang sangat cepat yang berasal dari ventrikel, dapat menjadi kondisi yang mengancam jiwa.
3. Bradiaritmia: Detak jantung yang terlalu lambat, seringkali disebabkan oleh gangguan pada simpul sinoatrial atau konduksi listrik yang lambat melalui jantung.

### **Diagnosis dan Pengobatan Aritmia**

Diagnosis aritmia dilakukan melalui pemeriksaan fisik, elektrokardiogram (EKG), monitor Holter untuk memantau detak jantung selama 24 jam, dan tes tambahan seperti echocardiogram atau tes latihan fisik. Pendekatan pengobatan tergantung pada jenis dan tingkat keparahan aritmia. Penggunaan obat antiaritmia seperti beta-blocker, calcium channel blocker, atau digoxin dapat membantu mengontrol irama jantung yang tidak normal. Prosedur seperti ablasi kateter atau pemasangan pacemaker juga dapat direkomendasikan dalam kasus-kasus tertentu.

### **Kardiomiopati**

Kardiomiopati adalah kelompok penyakit yang mempengaruhi otot jantung itu sendiri. Ini dapat menyebabkan pembesaran, pengerasan, atau penipisan otot jantung, yang pada gilirannya mengganggu kemampuannya untuk memompa darah secara efektif. Kardiomiopati sering kali terbagi menjadi beberapa jenis utama:

1. Kardiomiopati Dilatasi : Ditandai dengan pembesaran dan melemahnya otot jantung, yang mengurangi kemampuan jantung untuk memompa darah.
2. Kardiomiopati Hipertrofik : Otot jantung mengalami pembesaran abnormal, seringkali karena tekanan darah tinggi atau kelainan genetik.
3. Kardiomiopati Restriktif : Otot jantung mengeras dan kaku, membatasi kemampuannya untuk mengisi dengan darah.



## Penyebab dan Gejala Kardiomiopati

Penyebab kardiomiopati bisa bervariasi, termasuk faktor genetik, idiopatik (tanpa penyebab yang jelas), atau disebabkan oleh faktor lain seperti penyakit jantung koroner, infeksi virus, atau konsumsi alkohol berlebihan. Gejala kardiomiopati bervariasi dari ringan hingga parah, dengan sering kali munculnya kelelahan, sesak napas, edema, atau detak jantung tidak teratur.

## Pendekatan Pengobatan dan Pengelolaan

Pengelolaan aritmia dan kardiomiopati sering kali memerlukan pendekatan holistik yang mencakup diagnosis yang tepat, pengobatan farmakologis, intervensi prosedural, dan perubahan gaya hidup. Penggunaan obat antiaritmia seperti beta-blocker, calcium channel blocker, atau digoxin dapat membantu mengontrol irama jantung yang tidak normal pada kasus aritmia.

Untuk kardiomiopati, terapi mungkin mencakup kombinasi obat-obatan seperti diuretik, ACE inhibitor, atau beta-blocker untuk mengurangi beban kerja jantung dan memperbaiki fungsi pompa jantung. Pada kasus yang parah, transplantasi jantung mungkin diperlukan untuk menggantikan jantung yang rusak.

## Kesimpulan

Dengan pemahaman yang lebih dalam tentang aritmia dan kardiomiopati, serta terapi yang terus berkembang, diharapkan bahwa prognosis untuk pasien dengan kondisi ini dapat ditingkatkan secara signifikan. Pentingnya pendekatan yang holistik dalam pengelolaan penyakit jantung tidak hanya mengurangi komplikasi, tetapi juga meningkatkan kualitas hidup secara keseluruhan bagi penderitanya. Melalui pendidikan yang lebih baik, deteksi dini, dan pengelolaan yang tepat, upaya untuk mengurangi beban penyakit jantung ini dapat diperkuat untuk masa depan yang lebih sehat bagi individu dan masyarakat secara luas.

## Daftar Pustaka

1. Priori, S. G., Blomström-Lundqvist, C., Mazzanti, A., et al. (2015). 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal*, *36*(41), 2793-2867.
2. Maron, B. J., & Maron, M. S. (2013). Hypertrophic cardiomyopathy. *The Lancet*, *381*(9862), 242-255.
3. Wang, L., Duan, L., Guo, L., & Dong, Z. (2020). Aritmia dan kardiomiopati: Dua wajah dari gangguan jantung. *Journal of Cardiology and Cardiovascular Medicine*, *4*(1), 12-18.
4. Zipes, D. P., & Jalife, J. (Eds.). (2018). *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside* (7th ed.). Saunders.
5. Elliott, P. M., Anastakis, A., Borger, M. A., et al. (2014). 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *European Heart Journal*, *35*(39), 2733-2779.
6. Al-Khatib, S. M., Stevenson, W. G., Ackerman, M. J., et al. (2018). 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Circulation*, *138*(13), e272-e391.
7. Hershberger, R. E., Hedges, D. J., & Morales, A. (2013). Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture. *Nature Reviews Cardiology*, *10*(9), 531-547.
8. Kittleson, M. M., Meurs, K. M., & Munro, M. J. (Eds.). (2011). *Myocardial Disease in Cats and Dogs*. Wiley-Blackwell.
9. Elliott, P., Andersson, B., Arbustini, E., et al. (2008). Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal*, *29*(2), 270-276.
10. Levine, R. A., & Gaasch, W. H. (2008). Vasoactive drugs in chronic regurgitant lesions of the heart. *Journal of the American College of Cardiology*, *52*(5), 401-410.

## CHAPTER 61

### Brugada Syndrome in Southeast Asia

*Ardian Rizal*

*Departement of Cardiology and Vascular Medicine*

*Faculty of Medicine, Brawijaya University*

*Saiful Anwar General Hospital, Malang*

#### Pendahuluan

Sindroma brugada (BrS) adalah sindroma klinis yang ditandai dengan perubahan elektrokardiogram (EKG) berupa ST elevasi *coved type* di lead precordial (terutama V1-V2) dan disertai dengan gejala berupa syncope, aritmia ventrikel dan kematian mendadak (*Sudden Cardiac Death*)<sup>1</sup>. Perubahan EKG tanpa disertai dengan gejala disebut sebagai pola EKG Brugada (*Brugada ECG Pattern*). Sindroma Brugada (BrS) termasuk dalam kelompok *channelopathy*, suatu kelompok kelainan kanal ion jantung yang meningkatkan resiko terjadinya aritmia malignan<sup>2</sup>. Kelainan lain yang termasuk dalam kelompok ini adalah sindroma QT memanjang (*Long QT Syndrome*), Sindroma QT memendek (*Short QT Syndrome*) dan CPVT (*Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia*). Kelainan ini Sebagian besar tidak mempengaruhi struktur jantung atau didapatkan pada pasien dengan struktur jantung yang normal.

Prevalensi dari kelainan ini bervariasi. Secara keseluruhan prevalensi diperkirakan 0.01% dan 82 % di antaranya laki – laki usia muda<sup>3</sup>. Dan bila dilihat berdasarkan daerah dengan prevalensi tinggi, asia tenggara merupakan daerah dengan prevalensi tertinggi di bandingkan dengan lain nya (1.37 %; 95% CI 1.29 -1.46 %). Beberapa negara di Asia Tenggara menurut literatur sudah memiliki data angka prevalensi sendiri, seperti Thailand 0.86% (95% CI : 0.55 – 1.34 %) dan Singapura 0.1 %<sup>4 5</sup>. Sedangkan di Indonesia, data nasional belum didapatkan. Melalui suatu penelitian berbasis telemedicine di Indonesia Timur, prevalensi EKG Brugada sekitar 1.07 %<sup>6</sup>.

## Diagnosis

Prinsip dasar diagnosis BrS adalah perubahan EKG brugada tipe 1 ditandai dengan ST elevasi tipe coved di lead precordial dan keluhan pingsan, ventrikel aritmia dan SCD. Beberapa kriteria disusun untuk mempermudah diagnosis, di antaranya adalah Sistem Skor Shanghai

Tabel 1. Shanghai Proposed Score System (dimodifikasi dari afik et al, 2019) <sup>7</sup>

<b>ECG (minimal harus memenuhi 1 kriteria)</b>	
EKG Brugada Tipe 1 spontan	3.5
EKG Brugada Tipe 1 di induksi panas	3
EKG Brugada Tipe 2-3 yang berubah setelah dilakukan tes provokasi obat	2
<b>Riwayat Penyakit</b>	
Riw Henti jantung atau VT VF terdokumentasi	3
Pernapasan Agonal Nokturnal	2
Sinkop dicurigai karena aritmia	2
Sinkop dengan sebab tidak jelas	1
AF paa usia < 30 tahun tanpa sebab jelas	0.5
<b>Riwayat keluarga</b>	
Riw BrS pada keluarga garis pertama/kedua	2
Curiga SCD pada keluarga garis pertama/kedua	1
SCD <40 tahun dengan sebab tidak jelas pada keluarga garis pertama/ kedua	0.5
<b>Tes Genetik</b>	
Mutasi pada gen terkait brugada	0.5

- Positif BrS : Poin lebih dari 3.5
- Possible BrS : poin 2-3
- Tidak diagnostic : poin < 2

## Tatalaksana

Kematian jantung mendadak (SCD) merupakan salah satu manifestasi klinis yang paling ditakutkan dari BrS. Oleh karena itu tujuan tatalaksana utama dari kasus BrS adalah mencegah terjadinya hal tersebut. Penggunaan Intra Cardiac Defibrillator (ICD) merupakan tindakan yang terbukti paling efektif dibandingkan dengan penggunaan obat anti aritmia.

### A. Pencegahan sekunder SCD

Pencegahan sekunder SCD dengan menggunakan ICD adalah suatu hal yang sudah tidak bisa dipertanyakan lagi. Manfaat dari terapi ini sudah jelas. Pasien dengan gambaran EKG brugada tipe 1, dengan Riwayat henti jantung, ventrikel aritmia dan sinkop yang diduga karena aritmia memiliki indikasi kelas I untuk dilakukan pencegahan sekunder SCD dengan ICD<sup>8</sup>.

Pada pasien yang telah terpasang ICD dan mengalami shock ICD berulang yang appropriate, ablasi kateter dan intensifikasi terapi menggunakan quinidine harus di laksanakan (Rekomendasi kelas I)<sup>8</sup>.

### B. Pencegahan primer SCD

Pada pasien dengan gambaran EKG brugada tipe 1 asimtomatik, indikasi pencegahan SCD dengan menggunakan ICD menjadi sedikit lebih kompleks, mengingat ICD adalah satu – satunya terapi pada kondisi ini. Sehingga menentukan pasien mana yang akan mendapat manfaat terbesar dari Tindakan ini menjadi lebih penting. Terlebih di negara dimana Tindakan pemasangan ICD masih belum bisa di akses oleh semua orang<sup>9</sup>. Oleh karena itu di kembangkan beberapa prediktor terjadinya SCD pada pasien dengan tipe 1 Brugada asimptomatik.

Tabel 2. Prediktor Ventrikel Aritmia / SCD pada Asimptomatik BrS

NCCHK, 2016 <sup>10</sup> (n = 22)	Brugada et all, 2003 <sup>11</sup> (n = 547)	PRELUDE registry <sup>12</sup> (n = 308)
Riwayat Sinkop	Riwayat Sinkop	Riwayat Sinkop
EKG BrS Tipe 1 Spontan	EKG BrS Tipe 1 Spontan	EKG BrS Tipe 1 Spontan
RV ERP < 200 ms	VT/VF terinduksi saat EPS	f-QRS
		RV ERP < 200 ms

### Learning Point

- Pada populasi Asia Tenggara, prevalensi BrS cenderung lebih tinggi dibanding daerah lain.

- Brugada Syndrome ditandai dengan perubahan EKG dan klinis berupa sinkop, ventrikel aritmia dan SCD
- ICD merupakan terapi utama untuk pencegahan SCD pada pasien dengan BrS
- Indikasi prevensi primer SCD pada asimtomatik BrS memerlukan stratifikasi resiko melalui riwayat sinkop, EP study dan beberapa karakteristik EKG khas.

### Daftar Pustaka

1. Brugada Syndrome | JACC: Clinical Electrophysiology. Accessed July 17, 2024. <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacep.2021.12.001>
2. Cardiac Channelopathies and Sudden Death: Recent Clinical and Genetic Advances - PMC. Accessed July 17, 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5372000/>
3. Rattanawong P, Vutthikraivit W, Sukhumthammarat W, Putthapiban P, Ngarmukos T. Worldwide prevalence of brugada syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(11\_Supplement):523-523. doi:10.1016/S0735-1097(17)33912-8
4. Prevalence of Brugada ECG Pattern in Thailand From a Population-Based Cohort Study | Journal of the American College of Cardiology. Accessed July 17, 2024. <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2016.12.028>
5. Shen X, Tan BYQ, Sia CH, et al. Prevalence of Brugada Syndrome in a Large Population of Young Singaporean Men. *Circulation.* Published online January 14, 2020. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043670
6. Amir M, Munizu M, Mappangara I, Adam ATS. Telemedicine for detecting Brugada Syndrome in eastern Indonesia: A multi-center prospective observational study. *Ann Med Surg* 2012. 2021;65:102334. doi:10.1016/j.amsu.2021.102334
7. Current Controversies and Challenges in Brugada Syndrome | ECR Journal. Accessed July 17, 2024. <https://www.ecrjournal.com/articles/current-controversies-and-challenges-brugada-syndrome>
8. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and

- the Prevention of Sudden Cardiac Death. *Circulation*. 2018;138(13):e272-e391. doi:10.1161/CIR.0000000000000549
9. Rizal A. Cardiac Implantable Electronic Device (CIEDs) for Heart Failure in Indonesia: We Have to be More Selective. *Heart Sci J*. 2020;1(2):1-2. doi:10.21776/ub.hsj.2020.001.02.1
  10. Rizal A, Raharjo SB, Hanafy DA, Yuniadi Y. Predictors of Appropriate Shocks and Ventricular Arrhythmia in Indonesian with Brugada Syndrome. *Indones J Cardiol*. 2019;40(2). doi:10.30701/ijc.v40i2.767
  11. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation*. 2003;108(25):3092-3096. doi:10.1161/01.CIR.0000104568.13957.4F
  12. Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, et al. Risk Stratification in Brugada Syndrome: Results of the PRELUDE (PRogrammed ELEctrical stimulation preDICTive valuE) Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(1):37-45. doi:10.1016/j.jacc.2011.08.064

## CHAPTER 62

### Diagnostic EP Procedure: Holter, Tilt Table Test & Provocation Test

*Sebastian Andy Manurung*

*Tarakan General Hospital, Jakarta*

#### Abstract

Pemantauan Holter secara luas digunakan dalam pengaturan klinis untuk menangkap episode aritmia yang tidak terdeteksi oleh EKG standar karena kemampuan pemantauannya yang lebih baik. Ini menyediakan data berharga untuk diagnosis yang tepat dan intervensi medis yang tepat waktu, terutama dalam kondisi yang sulit didiagnosis hanya dengan EKG standar. Tilt table test digunakan untuk menilai pasien dengan sinkop yang tidak dapat dijelaskan, dengan memanipulasi posisi badan pasien dan mengamati respons fisiologisnya terhadap perubahan tersebut. Tes ini membantu membedakan antara berbagai jenis sinkop dan kondisi non-sinkop yang mungkin mempresentasikan gejala yang serupa. Tes Provokasi, melalui penggunaan obat-obatan yang dapat memicu aritmia dalam lingkungan yang terkontrol, memungkinkan para dokter untuk mengamati respon jantung terhadap stres farmakologis. Tes ini sangat penting ketika dicurigai adanya gangguan jantung yang tidak muncul selama kondisi istirahat. Secara keseluruhan, ketiga tes ini merupakan komponen penting dari workup diagnostik dalam elektrofisiologi klinis, yang masing-masing menawarkan wawasan unik yang penting untuk pengelolaan aritmia yang efektif. Penggunaan ketiga alat diagnostik ini secara sinergis dapat meningkatkan akurasi diagnosis dan efektivitas pengobatan, memberikan hasil yang lebih baik untuk pasien dengan gangguan jantung.

**Keywords:** Holter Monitoring, Tilt Table Test, Provocation Test, Arrhythmias, Clinical Electrophysiology

*Ambulatory ECG* (Holter Monitor) sering digunakan dalam berbagai situasi klinis untuk mendeteksi aritmia jantung serta pola aritmia yang tidak dapat diperoleh melalui EKG biasa. Pengkarakterisasian aritmia yang tepat dan cepat sangat krusial untuk mengarahkan perawatan yang signifikan, yang bisa berpengaruh besar terhadap diagnosis, prognosis, atau kondisi gejala pasien.



Holter Monitor umumnya diaplikasikan untuk menilai gejala seperti pingsan, vertigo, sakit dada, debaran jantung, atau sesak nafas yang mungkin berhubungan dengan aritmia jantung. Monitor ini juga digunakan untuk mengevaluasi respons pasien terhadap pengawalan awal, perubahan, atau penghentian pengobatan aritmia, serta untuk menilai prognosis dalam situasi klinis tertentu. Tujuan dari penggunaan Monitor Holter adalah (1) untuk mengkaji cara perangkat Holter modern mengakuisisi dan memproses sinyal EKG serta cara interpretasinya; (2) untuk mengulas penggunaan perangkat yang benar dalam penanganan penyakit kardiovaskular; dan (3) untuk mendukung standar yang akan memperbaiki keakuratan dan penggunaan yang benar dari Monitor Holter dalam praktik klinis.

### **Indikasi Klinis Pemantauan Holter**

#### **1. Sinkop**

Sinkop (kehilangan kesadaran yang terjadi secara mendadak atau bertahap karena penurunan aliran darah ke otak yang berkelanjutan akibat dari curah jantung yang rendah) sering kali disebabkan oleh gangguan elektrik pada jantung, seperti:

- Bradiaritmia (Blok AV derajat tinggi transien dan paroksismal, disfungsi nodus sinus)
- Takiaritmia (Takikardia supraventrikular, Takiaritmia ventrikular termasuk monomorfik dan polimorfik, fibrilasi ventrikular, dan torsade de pointes).

#### **2. Palpitasi**

Sekitar 20% pasien rawat jalan mengeluhkan palpitasi dan sebagian besar kasus bersifat jinak (Kroenke, Arrington, & Mangelsdorff, 1990). Pemantauan EKG rawat jalan untuk mengaitkan gejala dengan EKG dianjurkan untuk pasien dengan palpitasi yang tidak terjelaskan, yang meliputi: (1) Riwayat medis sebelumnya, pemeriksaan fisik, dan EKG 12 saluran menunjukkan kemungkinan adanya aritmia; (2) pasien dengan diagnosis penyakit jantung struktural, riwayat keluarga kematian mendadak jantung (SCD), atau kanalopati bawaan dengan risiko aritmia yang diketahui; (3) ketika pasien memerlukan penjelasan rinci tentang gejala yang dirasakan; dan (4) ketika gejala membutuhkan terapi dan pengobatan spesifik berdasarkan diagnosis aritmia (seperti ablasi, terapi antiaritmia).

### 3. Nyeri Dada dan Iskemia Koroner

Monitor Holter digunakan untuk mendiagnosis penyebab nyeri dada, termasuk penyakit arteri koroner aterosklerotik dan angina varian Prinzmetal, mengidentifikasi episode nyeri dada atipikal yang tidak terdeteksi pada EKG permukaan, dan menilai beban iskemik, keparahan iskemia, dan depresi segmen ST. Kebanyakan episode iskemia pada pasien dengan penyakit koroner tidak menunjukkan gejala, sehingga monitor Holter diperlukan untuk mengidentifikasi keparahan iskemia selama aktivitas sehari-hari (Birnbaum et al., 2014).

### 4. Pertimbangan Khusus untuk Pasien Usia Muda

Pemantauan Holter pada pasien anak memerlukan pertimbangan khusus yang mirip dengan pasien dewasa, yang sebagian besar didasarkan pada frekuensi dan durasi gejala serta untuk stratifikasi risiko dan evaluasi efektivitas pengobatan. Palpitasi merupakan gejala yang sering ditemukan. Sekitar 10%–15% pasien anak yang mengalami palpitasi mendapatkan korelasi dengan aritmia selama pemantauan Holter. Sebaliknya, takikardia sinus terdeteksi pada hampir 50% pasien dengan gejala yang sama (Dick, McFadden, Crowley, & Rosenthal, 1979).

## Prosedur Pemasangan Monitor Holter

### I. Perlengkapan yang Diperlukan

1. Perangkat holter lengkap dengan kabel dan baterai Alkaline AAA baru.
2. Tujuh elektrode EKG.
3. Kapas alkohol.
4. Plester.
5. Buku catatan aktivitas pasien.
6. Satu unit komputer dengan perangkat lunak holter.

### II. Prosedur Pemeriksaan Holter

1. Sebelum Mulai Pemeriksaan
  - Persiapan pasien: bersihkan area kulit tempat pemasangan elektrode dengan kapas alkohol dan tunggu hingga mengering. Jika perlu, cukur rambut di area dada untuk memastikan kontak kulit yang baik dengan elektrode.

- Pemasangan elektrode dan kabel berdasarkan warna:
  - 1) Putih: Di bawah klavikula kanan.
  - 2) Hitam: Di bawah klavikula kiri.
  - 3) Biru: Antara putih dan hitam.
  - 4) Coklat: Di antara iga ke-4 pada garis sternum kanan.
  - 5) Oranye: Di antara iga ke-4 pada garis sternum kiri.
  - 6) Merah: Di antara iga ke-5 pada garis media axillaris anterior.
  - 7) Hijau: Di bawah tulang iga pada perut kanan.
- Hubungkan kabel dengan alat rekam yang sudah dilengkapi baterai alkaline baru.
- Nyalakan alat dengan menekan tombol "ON" yang terletak di bagian tengah depan.
- Buka aplikasi monitor holter di komputer. Masukkan login: username dan password.
- Setelah berhasil login, pilih 'patients' dan klik tanda (+) di pojok kanan atas untuk menambahkan nama pasien. Isi identitas pasien kemudian klik 'save'.
- Setelah data pasien tersimpan, akan muncul daftar nama pasien. Pilih 'Hookup' dan klik dua kali nama pasien yang sedang diperiksa untuk memilih seer light sesuai nomor.
- Pilih seer light yang digunakan dan hubungkan dengan aplikasi melalui bluetooth.
- Setelah terhubung, tampilan EKG pasien akan muncul.
- Tekan tanda panah di pojok kanan atas layar untuk memulai rekaman EKG.
- Beritahu pasien untuk melakukan aktivitas harian seperti biasa. Catat semua aktivitas dan waktu pelaksanaannya dalam buku catatan. Pasien harus menjaga alat tetap kering dan tidak melepaskannya.
- Ingatkan pasien atau keluarga untuk menekan tombol "event" jika mengalami gejala seperti pusing, nyeri dada, atau palpitasi, dan catat waktu serta aktivitas saat gejala muncul di buku catatan.

## 2. Setelah Pemantauan Holter

- Lepas elektrode EKG dan seer light dari pasien.
- Rapiakan kembali pasien.
- Pasien dapat mengambil uang deposit di kasir dengan menunjukkan kuitansi.
- Transfer data dari seer light ke komputer:
- Buka aplikasi 'MARS' di komputer. Di pojok kiri bawah layar akan ada pilihan "acquire data".
- Sambungkan kabel USB dari CPU ke seer light. Klik dua kali pada "acquire data" dan arahkan pointer ke "start" untuk memulai transfer data.
- Setelah transfer selesai, klik "close".
- Pilih "select patient" untuk melihat data rekaman EKG pasien.
- Dokter akan menganalisis hasil dan menulis laporan pemeriksaan holter.
- Cetak hasil pemeriksaan holter.
- Setelah dokter menandatangani laporan, perawat akan menelepon pasien untuk mengambil hasil pemeriksaan.

Diagnosis aritmia yang akurat dan segera sangat krusial untuk terapi langsung yang berpotensi memberikan dampak signifikan terhadap perawatan pasien dan efisiensi pemanfaatan layanan kesehatan. Informasi tentang ritme jantung yang diperoleh dari berbagai jenis sistem perekam monitor Holter sering kali memberikan dasar untuk perawatan pasien yang spesifik dan pengelolaan intervensi. Monitor Holter sering digunakan dalam berbagai setting klinis, untuk berbagai keperluan klinis, dan melibatkan berbagai profesional klinis. Oleh karena itu, penting untuk memahami kelebihan dan keterbatasan dari Monitor Holter, serta teknik khusus yang digunakan, untuk memaksimalkan dampak dari hasil perawatan pasien.

### *Kehilangan Kesadaran Sementara*

Kehilangan Kesadaran Sementara (Transient Loss of Consciousness atau TLOC) adalah kondisi di mana seseorang kehilangan kesadaran secara tiba-tiba yang hanya berlangsung singkat dan umumnya diikuti dengan

pemulihan yang lengkap. Kondisi ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor seperti sinkop, kejang, aritmia jantung, dan gangguan neurologis.

Gambaran Klinis TLOC:

1. Durasi Pendek

Durasi TLOC bisa beragam, tergantung pada penyebabnya. Dalam beberapa kasus, TLOC hanya berlangsung beberapa detik, sementara dalam kasus lain bisa sampai beberapa menit. Misalnya, sinkop umumnya berlangsung dari beberapa detik hingga beberapa menit. Di sisi lain, kejang bisa menyebabkan TLOC yang lebih lama. Penting bagi tenaga kesehatan untuk menilai dan mendokumentasikan durasi TLOC selama evaluasi pasien.

2. Kontrol Motor yang Tidak Normal

Selama episode TLOC, umumnya terjadi kehilangan kontrol motor. Individu mungkin tampak lemas atau tidak responsif dan mungkin tidak bisa bergerak atau merespons rangsangan. Kehilangan kontrol motor ini merupakan karakteristik dari TLOC yang membantu membedakannya dari kondisi lain.

3. Kehilangan Responsivitas

Individu tidak merespons terhadap suara, sentuhan, atau rasa sakit selama episode.

4. Amnesia terhadap Periode Ketiadaan Kesadaran

Tanda dan gejala TLOC bisa berbeda-beda tergantung pada penyebabnya, namun umumnya meliputi:

- Kehilangan kesadaran atau pingsan secara tiba-tiba
- Sensasi pusing atau vertigo
- Penglihatan kabur atau masalah visual lainnya
- Kelemahan atau ketidakstabilan
- Mual atau muntah
- Palpitasi atau detak jantung yang cepat
- Berkeringat
- Kebingungan atau disorientasi saat kembali sadar

Gejala ini biasanya bersifat sementara dan cepat pulih setelah sadar. Tanda dan gejala khusus yang dialami dapat membantu menentukan

penyebab TLOC. Pengelolaan TLOC tergantung pada penyebab yang mendasarinya:

- Identifikasi dan pengobatan penyebab mendasar: Setelah menentukan penyebab TLOC, terapi spesifik bisa dimulai. Misalnya, jika disebabkan oleh sinkop karena hipotensi ortostatik, tindakan seperti meningkatkan konsumsi cairan dan garam, memakai stoking kompresi, dan menghindari pemicu dapat direkomendasikan.
- Modifikasi gaya hidup: Dalam beberapa kasus, perubahan gaya hidup bisa mencegah episode TLOC, seperti menghindari berdiri terlalu lama, dehidrasi, atau terlalu lama terpapar panas.
- Obat-obatan: Bergantung pada penyebabnya, obat-obatan dapat diresepkan untuk mengelola TLOC, seperti obat anti-epilepsi jika disebabkan oleh kejang.
- Intervensi jantung: Dalam kasus TLOC karena aritmia jantung atau kelainan struktural jantung, intervensi seperti pemasangan pacemaker atau ablasi jantung mungkin diperlukan.

Penting untuk memahami bahwa pengelolaan TLOC harus disesuaikan dengan penyebab spesifik dan kondisi kesehatan pasien secara keseluruhan. Konsultasi dengan profesional kesehatan adalah krusial untuk diagnosis yang akurat dan rencana manajemen yang tepat.

## Tilt Table Test

*Tilt table test* (TTT) adalah prosedur diagnostik yang digunakan untuk mengevaluasi pasien yang mengalami sinkop (pingsan) atau presinkop (hampir pingsan) yang tidak dapat dijelaskan. Dalam uji ini, pasien diletakkan pada meja khusus yang bisa dimiringkan dari posisi berbaring ke posisi berdiri sambil pasien diikat agar tidak terjatuh. Tujuan tes ini adalah untuk menilai fungsi sistem saraf otonom dan membedakan antara berbagai penyebab sinkop, termasuk sinkop refleks, hipotensi ortostatik, hipersensitivitas sinus karotis, dan pseudosinkop.

Selama *tilt table test*, darah cenderung mengalir ke vena splanchnic dan ekstremitas bawah, yang mengakibatkan berkurangnya volume darah di kompartemen pusat. Sistem saraf akan meningkatkan pelepasan katekolamin dan mengaktifkan sistem renin-angiotensin-aldosteron, serta dapat

meningkatkan pelepasan neuropeptida lain seperti vasopresin, endotelin, dan adrenomedullin untuk mempertahankan homeostasis. Ketidakcukupan dalam sistem saraf otonom dan mekanisme neurohumoral bisa menyebabkan penurunan tekanan darah. Selain itu, mekanisme yang belum diketahui bisa memicu refleks neurokardiogenik yang menyebabkan vasodilatasi dan penghambatan fungsi jantung. Mekanisme perifer dan sentral ini dapat menginduksi refleks neurokardiogenik.

*Tilt table test* bertujuan untuk menimbulkan gejala seperti penurunan aliran balik vena dan mengamati respons kardiovaskular pasien. Pemantauan terus-menerus tekanan darah dan detak jantung membantu mengidentifikasi respons abnormal, seperti penurunan tekanan darah yang signifikan atau penurunan detak jantung, yang mungkin menunjukkan penyebab sinkop.

Mekanisme spesifik yang mendasari sinkop selama *tilt table test* dapat bervariasi tergantung pada individu dan kondisi yang mendasarinya. Misalnya, pada sinkop vasovagal, terdapat respons refleks yang melibatkan aktivasi saraf vagus dan penarikan tonus simpatik, yang menyebabkan vasodilatasi dan bradikardia. Dalam kasus hipotensi ortostatik, respons kompensasi terhadap perubahan postural tidak adekuat, yang mengakibatkan penurunan tekanan darah.

Sinkop bisa didahului oleh gejala prodromal seperti berkeringat, penglihatan kabur, sensasi panas dan dingin, kelemahan, kehilangan pendengaran, dan mual. Terkadang, kehilangan kesadaran bisa terjadi secara tiba-tiba tanpa gejala prodromal, meskipun tekanan darah dan detak jantung perlahan menurun sebelum sinkop. Durasi ketidaksadaran biasanya hingga 20 detik, namun bisa lebih lama, terutama saat durasi *tilt table test* diperpanjang atau terdapat jeda yang sangat lama hingga 60 detik. Selama sinkop, mata pasien biasanya terbuka, dan dapat terjadi inkontinensia urin, gerakan kejang, penyimpangan mata, dan vokalisasi. Pasien tidak mampu mempertahankan posisi tegak. Jika tidak ditahan oleh sabuk, pasien akan jatuh. Setelah sadar kembali, seorang pasien mungkin mengingat beberapa mimpi, terutama setelah periode ketidaksadaran yang lebih lama.

#### **Prosedur Pemeriksaan Tilt Table Test**

- a) Persiapan:
  - Berpuasa selama 6 jam sebelum tindakan, termasuk minuman.

- Pasang jalur IV dua jam sebelum tindakan untuk mengurangi pengaruh rasa sakit selama tes.
  - Pasien tidak diperbolehkan berbicara selama tindakan.
  - Untuk menjaga keselamatan, pasien diikat ke meja.
  - Ruangan harus digelapkan untuk mendukung kondisi tes.
- b) b. Prosedur:
- Posisi berbaring (supinasi) selama 10-15 menit pertama, observasi TTV (Tanda-Tanda Vital) setiap 3 menit.
  - Posisi miring 70-80 derajat selama 45 menit, observasi TTV setiap 3 menit.
  - Mulai tes provokasi:
    - a. Dengan isoproterenol: mulai dari 2 mcg/kgBB/menit dengan target HR (Heart Rate) > 100 bpm atau naik 20% dari baseline. Jika target tidak tercapai dalam 3 menit, titrasi 1 mcg/kgBB/menit setiap 3 menit hingga maksimal 6 mcg/kgBB/menit, observasi selama 30 menit.
    - b. Dengan nitrat: mulai dari 1 mcg/kgBB/menit, dosis dapat ditingkatkan 1 mcg/kgBB/menit setiap 3 menit hingga dosis maksimal 6 mcg/kgBB/menit, observasi hingga 18 menit.
  - Tes dihentikan jika pasien pingsan atau semua data telah terkumpul.

Komplikasi dari Pemeriksaan Tilt Table Test:

1. Pingsan.
2. Penurunan tekanan darah.
3. Nyeri dada, yang memerlukan pengobatan.
4. Efek samping dari obat GTN dan Isoprenaline, seperti sakit kepala, berkeringat, palpitasi, nyeri dada, atau tekanan darah rendah.
5. Risiko dan komplikasi yang jarang terjadi (kurang dari 1%), yaitu kematian.

Tilt Table Test umumnya dianggap aman dan dapat ditoleransi dengan baik. Namun, terdapat beberapa kontraindikasi yang perlu dipertimbangkan:

1. Penyakit jantung berat: Pasien dengan kondisi jantung serius mungkin tidak dapat menoleransi stres dari tes ini.



2. Hipertensi yang tidak terkontrol: Pasien dengan tekanan darah tinggi yang tidak terkontrol mungkin berisiko mengalami komplikasi selama tes.
3. Infark miokard atau stroke baru-baru ini: Pasien yang baru mengalami serangan jantung atau stroke mungkin memiliki risiko tinggi selama tes.
4. Stenosis aorta berat: Kondisi ini dapat menyulitkan jantung untuk memompa darah ke tubuh selama tes.
5. Hipotensi ortostatik: Pasien dengan kondisi ini mungkin berisiko pingsan selama tes.

*Pharmacological challenge* harus dilakukan di tempat yang dilengkapi dengan pemantauan menyeluruh dan peralatan penyelamatan hidup, termasuk defibrilator eksternal. Tes harus dilakukan di bawah pengawasan terus-menerus dari personel yang terlatih dan berpengalaman, di fasilitas yang dilengkapi dengan peralatan penyelamatan hidup lanjutan, termasuk defibrilator eksternal. Selain itu, personel yang terampil dalam teknik resusitasi lanjutan harus tersedia, bersama dengan dokter ahli yang dapat segera dipanggil. Mengingat potensi aritmia ventrikular yang berbahaya selama tes stres latihan, terutama untuk Takikardia Ventrikel Polimorfik Katekolaminergik (CPVT), sangat penting untuk memiliki staf yang fisiknya mampu untuk mendukung pasien jika terjadi kolaps hemodinamik.

Pemantauan EKG terus-menerus sangat penting, dan EKG 12-lead harus direkam setiap 1 hingga 10 menit berdasarkan dosis dan jenis obat yang diberikan. Tekanan darah harus sering diperiksa. Setelah pemberian obat, pemantauan EKG harus dilanjutkan selama 30 menit tambahan atau sampai EKG kembali normal. Dokter dan staf medis harus memiliki pemahaman yang mendalam tentang farmakodinamika dan farmakokinetika dari obat yang digunakan.

Pengujian provokatif tidak selalu menghasilkan respons EKG klasik karena variasi akurasi tes. Oleh karena itu, ketiadaan respons klasik atau adanya perubahan yang marginal tidak seharusnya menggantikan bukti klinis, yang termasuk pengujian genetik. Hasil dari tes provokatif, baik yang tampak normal maupun abnormal, perlu ditinjau dengan cermat dalam konteks klinis

yang lebih luas. Dengan demikian, pengujian provokatif harus dianggap sebagai bagian integral dari proses diagnostik dan ditafsirkan berdasarkan probabilitas pra-tes, bukan sebagai hasil positif atau negatif yang definitif. Dalam kasus di mana pengujian provokatif menghasilkan perubahan marginal atau tidak memicu respons klasik meskipun ada kecurigaan klinis tinggi (probabilitas pra-tes tinggi), mempertimbangkan tes provokatif alternatif mungkin bermanfaat (misalnya, pengujian stres latihan dikombinasikan dengan infus katekolamin untuk LQTS/CPVT, atau menggunakan pemblokir kanal natrium alternatif untuk pengujian sindrom Brugada).

Tulisan ini menunjukkan bahwa pemantauan Holter, Tilt Table, dan Tes Provokasi memberikan kerangka kerja yang komprehensif untuk diagnosis dan manajemen aritmia. Pemantauan Holter yang efektif mengidentifikasi dan mendokumentasikan episode aritmia yang tidak terdeteksi selama pemeriksaan EKG rutin. Tilt table test memungkinkan evaluasi terhadap reaksi fisiologis pasien terhadap perubahan posisi, sementara Tes Provokasi membantu menentukan sensitivitas pasien terhadap stres kardiak yang diinduksi.

## Daftar Pustaka

1. Jonathan S. Steinberg, MD ISHNE-HRS (2017) expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry
2. Badri Paudel and Klara Paudel, Diagnostic Significance of Holter Monitoring In The Evaluation of Palpitation, Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2013 March, Vol-7(3)
3. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, dkk. Pedoman ESC 2018 untuk diagnosis dan penatalaksanaan sinkop. Eur Heart J. 2018;39(21):1883-1948. doi:10.1093/eurheartj/ehy037.
5. Jardine DL, Wieling W, Brignole M, Lenders JWM, Sutton R, Stewart J. The pathophysiology of the vasovagal response. Heart Rhythm. 2018 Jun;15(6):921-929. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.12.013. Epub 2017 Dec 12. PMID: 29246828;PMCID: PMC5984661.
6. Teodorovich N, Swissa M. Tilt table test today - state of the art. World J Cardiol. 2016 Mar 26;8(3):277-82. doi: 10.4330/wjc.v8.i3.277. PMID: 27022459; PMCID: PMC4807316.

7. Teodorovich N, Swissa M. Tilt table test today - state of the art. *World J Cardiol.* 2016 Mar 26;8(3):277-82. doi: 10.4330/wjc.v8.i3.277. PMID: 27022459; PMCID:PMC4807316
8. Zysko D, Jamil RT, Anilkumar AC. Tilt Table. [Updated 2023 Jan 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482320/>
9. Abhinav Aggarwal, Anton Stolar, Md Mashiul Alam, Swarnima Vardhan, Maxim Dulgher, Sun-Joo Jang, Stuart W. Zarich, Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia: Clinical Characteristics, Diagnostic Evaluation and Therapeutic Strategies, *Journal of Clinical Medicine*, 13, 6, (1781), (2024). <https://doi.org/10.3390/jcm13061781>

## CHAPTER 63

### Different Faces of Betablocking Agents

*Hermawan*

*Pertamina Central Hospital*

*Universitas Indonesia Hospital, Jakarta*

*LIONEL H. OPIE*

*“The  $\beta$ -adrenergic-G-protein-adenylyl cyclase system is the most powerful mechanism to augment human cardiac performance. Chronic desensitization in heart failure must impair and weaken cardiac performance.” Brodde, 2007*

### Pendahuluan

Obat penyekat beta adalah kelompok atau kelas obat yang umumnya telah digunakan secara luas dalam tatalaksana berbagai permasalahan terkait penyakit jantung dan sistem sirkulasi. Walau demikian terkadang penyekat beta digunakan juga digunakan dalam tatalaksana berbagai kondisi terkait otak dan sistem saraf. Tubuh menggunakan sistem hormonal yang disebut sistem saraf simpatis dimana sinyal kimiawi digunakan dalam mengendalikan berbagai proses dan fungsi dengan menggunakan lokasi spesifik pada permukaan sel yang disebut sebagai reseptor dimana berbagai macam kimiawi yang disebut sebagai neurotransmitter dapat menempel di atasnya. Katekolamin memberikan kerjanya melalui kombinasi langsung dengan reseptor yang terdapat pada membran sel

### Reseptor Beta

Reseptor adalah bagian sel yang terletak pada permukaan sel yang berfungsi menerima berbagai macam sinyal kimiawi yang disebut sebagai neurotransmitter. Ada beberapa jenis reseptor yang terdapat di permukaan sel tubuh seperti reseptor alfa, beta dan gama. Namun reseptor beta memiliki peran paling penting dalam sistem kardiovaskular dimana sejauh ini telah teridentifikasi ada 3 tipe.

Reseptor beta-1 terutama ditemukan pada jantung dan ginjal. Ketika teraktivasi, maka hal tersebut mengakibatkan peningkatan laju detak

jantung, meningkatkan kemampuan pompa jantung dan mengaktifasi pelepasan renin, enzim yang ditemukan pada ginjal.

Reseptor beta-2 terutama terdapat pada jaringan otot polos yang ditemukan pada sistem pernapasan khususnya trakea dan saluran bronkus serta pembuluh darah dan sistem saraf. Ketika teraktivasi maka reseptor akan mempengaruhi berbagai macam sistem tubuh dimana pada sistem pernapasan dapat menyebabkan relaksasi otot polos sehingga seseorang dapat bernapas lebih lega. Pada pembuluh darah maka aktivasi reseptor beta-2 dapat menyebabkan relaksasi otot polos dan menurunkan tekanan darah. Pada hati melalui reseptor beta-2 akan mengaktifasi liver dalam mengkonversi glikogen menjadi glukosa yang digunakan tubuh sebagai sumber energi. Pada jantung maka kerja neurotransmitter melalui reseptor beta-2 dapat memperkuat pompa dan meningkatkan laju detak jantung, sedangkan pada sistem saraf mengakibatkan tremor pada otot.

Reseptor beta-3 terutama ditemukan pada jaringan lemak dan kandung kencing dimana ketika teraktivasi akan menyebabkan pemecahan sel-sel lemak, kandung kencing mengalami relaksasi sehingga meningkatkan kapasitasnya serta pada otot menyebabkan tremor dimana hal ini menyebabkan keterbatasan penggunaannya dalam praktek klinis pengobatan dengan target reseptor beta-3.

### **Efek Farmakologis Penyekat Beta**

Obat penyekat beta adalah kelompok kelas obat yang bekerja pada system saraf simpatis dengan menghambat interaksi antara neurotransmitter dengan reseptor-beta. Dampak penghambatan tersebut dapat mempengaruhi kinerja dari sistem kardiovaskular melalui berbagai mekanisme yang diperlihatkan pada gambar 2. Namun dalam jangka Panjang maka efek pleotrofik yang dimiliki dapat memberikan manfaat positif dalam morbiditas dan mortalitas terutama pada pasien-pasien dengan penyakit kardiovaskular.

### **Efek sekunder Penyekat Reseptor Adrenergik Beta**

Selama stimulasi reseptor adrenergik beta atau yang disebut juga dengan reseptor beta fisiologik maka peningkatan aktivitas kontraktil hasil dari peningkatan cepat dan besar kalsium sitosolik dipasangkan dengan peningkatan pemecahan ATP oleh ATPase. Peningkatan laju relaksasi dikaitkan dengan peningkatan aktivitas pompa ambilan kalsium dari retikulum

sarkoplasmik/endoplasmik. Dengan demikian ambilan kalsium ditingkatkan dengan mempercepat laju penurunan kalsium sitosolik sehingga mempercepat relaksasi. Peningkatan cAMP juga meningkatkan fosforilasi Troponin-I, sehingga interaksi antara kepala miosin dan akhir aktin terjadi lebih cepat. Oleh karena itu jantung dengan penyekat beta tidak hanya berdetak lebih lambat melalui penghambatan arus depolarisasi pada nodus SA, namun dapat menurunkan kekuatan kontraksi dan menurunkan laju relaksasi.

Secara metabolik, maka blokade reseptor beta akan mengubah sumber energi jantung dari asam lemak yang mengkonsumsi oksigen lebih banyak menjadi glukosa sebagai sumber energi yang menghemat oksigen. Seluruh properti yang menghemat oksigen merupakan hal penting dalam terapi penyakit jantung iskemia. Penghambatan lipolisis pada jaringan adipose menjelaskan mengapa terjadi peningkatan masa tubuh sebagai efek samping kronik terapi penyekat beta.

### **Efek Samping Penyekat Beta Yang Merugikan**

Efek samping merugikan dari penggunaan obat-obat penyekat beta baik jangka pendek maupun jangka panjang dapat berupa bradikardia, gagal jantung, hipotensi, penurunan kapasitas latihan fisik, bronkokonstriksi dan penghambatan sistem konduksi nodus sino-atrial maupun atrio-ventrikular.

### **Efek Kardioprotektif Penyekat Beta**

Penyekat beta terutama digunakan dalam penatalaksanaan berbagai kondisi jantung dan sirkulasi seperti diseksi aorta, aritmia jantung, nyeri dada angina, penyakit pembuluh darah koroner, serangan jantung, gagal jantung khususnya gagal jantung kronik, tekanan darah tinggi, kardiomiopati hipertrofik obstruktif, migren sebagai upaya pencegahan dan hipertensi portal. Di luar sistem kardiovaskular, maka penyekat beta dapat digunakan dalam beberapa kondisi seperti tremor esensial, glaukoma dan hipertiroidisme. Proteksi kardiovaskular jangka panjang oleh obat-obat penyekat beta dikarenakan masing-masing obat penyekat beta memiliki sifat unik atau berbeda. Sebagai contoh adalah Karvedilol dan labetalol dimana keduanya memiliki kemampuan sebagai penyekat alfa yang membantu

penurunan laju detak jantung dan tekanan darah bahkan lebih jauh, menjadikan obat tersebut menjadi lebih efektif. Esmolol hanya tersedia dalam bentuk sediaan intravena dimana membatasi penggunaannya di rumah sakit atau tatakelola pengaturan medis yang serupa. Nebivolol dapat menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah sehingga membantu penurunan tekanan darah lebih lanjut. Selain itu penyeka beta juga memiliki indikasi *off-label* yang berarti mereka dapat diberikan pada kondisi selain yang secara spesifik disetujui untuk pengobatan, contohnya adalah untuk terapi migren, ansietas dan mengurangi tremor.

### **Klasifikasi dan Karakteristik Penyekat Beta**

Klasifikasi penyekat beta didasarkan pada generasi terbentuknya, properti yang dimiliki dan karakteristik yang dimiliki oleh masing-masing obat penyekat beta. Hingga saat ini baru ada tiga generasi pembentukan penyekat beta dengan masing-masing memiliki karakteristik yang seragam maupun tersendiri.

Penyekat beta generasi pertama hanya digunakan pada pasien-pasien dengan indikasi tambahan seperti hipertirostis dan hipertensi portal (propranolol) atau aritmia khusus (sotalol) dimana keduanya telah memperlihatkan efektifitas khususnya karena memiliki efek tambahan yang dimiliki di atas penyekat beta. Sedangkan penyeka beta generasi kedua berdasarkan substansi yang dimilikinya lebih dianjurkan untuk diberikan kepada pasien-pasien dengan penyakit pembuluh darah koroner (khususnya setelah infark miokard), takiaritmia dan/atau gagal jantung, namun juga bermanfaat untuk pasien hipertensi arterial. Penyekat beta generasi ketiga seperti Karvedilol dan Nebivolol secara nyata berbeda dengan generasi pertama dan kedua dimana kedua obat tersebut baik Karvedilol maupun Nebivolol tidak memperlihatkan efek samping metabolik yang tidak diinginkan.

Properti yang dimiliki Penyekat-Beta juga didasarkan pada sifat kardio-selektif seperti pada atenolol, aseptolol, betaxolol, bisoprolol, esmolol, metoprolol, nebivolol maupun non-selektif seperti propranolol, pindolol, sotalol, timolol, labetalol, carvedilol (Tabel 1).

Tabel 1. Properti dan obat penyekat beta berdasarkan generasinya.

Generasi	Properti	Obat
Generasi Pertama	Non-selektif tanpa vasodilatasi	Propranolol, Timolol, Pindolol, Nadolol, Sotalol
Generasi Kedua	Beta-1 selektif tanpa vasodilatasi Beta-1 selektif dengan vasodilatasi	Atenolol, Bisoprolol, Metoprolol Nebivolol, Asebutolol
Generasi ketiga	Non-selektif dengan vasodilatasi	Karvedilol, Busindolol

Sedangkan berdasarkan karakteristik maka penyekat beta dapat juga dapat memiliki aktivitas penyekat alfa, penyekat beta kardioselektif, penyekat beta dengan Aktivitas Simpatomimetik Intrinsik (*Intrinsic Sympathomimetic Activity/ISA*) seperti Pindolol, Seliprolol atau Asebutolol, atau tanpa ISA seperti Propranolol, Timolol, Sotalol. Properti dari masing-masing penyekat beta diperlihatkan pada table 2.

Tabel 2. Karakteristik obat penyekat beta berdasarkan ISA, kelarutan dalam lemak dan ekskresinya.

Penyekat beta	Selektifitas	Vasodilatasi	ISA	Kelarutan lemak	Ekskresi
Atenolol	beta1 selektif	tidak	tidak	rendah	ginjal
Bisoprolol	beta1 selektif++	tidak	tidak	ya	ginjal/hati
Karvedilol	non selektif	Ya	tidak	tinggi	hati
Seliprolol	non selektif	ringan	ya	rendah	ginjal
Metoprolol	beta1 selektif +	tidak	tidak	ya	hati
Nadolol	non selektif	tidak	tidak	rendah	ginjal
Pindolol	non selektif	tidak	ya	ya	hati
Propranolol	non selektif	tidak	tidak	ya	hati
Sotalol	non selektif	tidak	tidak	rendah	ginjal
Timolol	non selektif	tidak	tidak	ya	hati
Nebivolol	beta1 selektif ++	Ya	tidak	tinggi	hati



## Empat Penyekat Beta Khusus

Empat penyekat beta khusus memperlihatkan fitur efek-efek tambahan tertentu seperti Nebivolol, Karvedilol, Sotalol dan Propranolol.

### a. Nebivolol

Nebivolol merupakan anggota termuda keluarga penyekat beta yang telah digunakan secara luas dalam praktik klinis. Sesungguhnya Nebivolol merupakan obat dengan selektifitas Beta-1 yang paling tinggi. Sebagai tambahan, Nebivolol menyebabkan vasodilatasi yang diturunkan dari Nitrous-oksida atau NO. Efek vasodilatasi tersebut memiliki relevansi klinis karena potensi penyekat beta Nebivolol 5 mg sama dengan Atenolol 25 mg, sedangkan efek penurunan tekanan darah Nebivolol 5 mg sebanding dengan Atenolol 100 mg. Fitur lebih jauh memperlihatkan bahwa Nebivolol tidak menurunkan pelepasan melatonin nokturnal yang merupakan efek samping penyekat beta generasi pertama dan generasi kedua. Penurunan produksi melatonin malam hari dapat menyebabkan gangguan tidur yang merupakan efek samping umum penyekat beta generasi pertama dan kedua, Temuan yang diamati dengan Nebivolol (dan Karvedilol) mungkin memiliki kepentingan praktikal sebagai upaya menghindari efek samping. Sebagai tambahan konsentrasi plasma Nebivolol tidak meningkat selama latihan fisik, yang dengan demikian mengindikasikan bahwa Nebivolol tidak masuk ke dalam, disimpan atau dilepas dari sel-sel adrenergik selama latihan fisik bersama dengan adrenalin dan noradrenalin. Hal ini merupakan gambaran umum pada sebagian besar penyekat beta lainnya yang sejauh ini diteliti, dimana hal ini mungkin menjelaskan kenapa penyekat beta ini masih efektif setelah berhenti pengobatan bahkan Ketika tidak lagi terdeteksi dalam plasma.

### b. Karvedilol

Karvedilol adalah antagonis non-spesifik dari reseptor adrenergik beta1 dan beta2 dengan tambahan efek penyekatan pada reseptor adrenergik alfa1. Dengan demikian obat ini memperlihatkan efek tambahan yang independen terhadap efek penyekat beta yang di satu sisi meningkatkan efek penurunan tekanan darah namun di sisi lain dapat menurunkan efek samping potensial yang dihasilkan penyekat beta dimana penurunan tekanan darah

yang disebabkan oleh penyekat alfa dapat menyebabkan peningkatan reflektori dari tonus simpatis sehingga menurunkan efek samping penyekat beta seperti bradikardi, konstriksi bronkial, impotensi dan efek samping metabolik. Lebih lanjut Karvedilol tidak menurunkan pelepasan melatonin nokturnal, sebuah temuan unik Karvedilol dan Nebivolol di antara seluruh obat penyekat beta yang sejauh ini diteliti untuk isu ini. Sebagai tambahan, konsentrasi plasma Karvedilol tidak meningkat selama Latihan fisik, yang merupakan temuan unik Karvedilol dan Nebivolol dibandingkan dengan seluruh penyekat beta lain yang sejauh ini diteliti. Karvedilol memperlihatkan fitur tambahan, dimana peningkatan laju detak jantung pada subyek sehat dengan pemberian dosis obat yang ditingkatkan, sehingga menjadi temuan unik dalam klas penyekat beta dimana peningkatan dosis dapat menyebabkan peningkatan laju detak jantung.

c. Sotalol

Sotalol adalah penyekat beta non selektif yang bersifat hidrofilik yang memperpanjang repolarisasi jantung yang tidak bergantung pada kerja antiadrenergiknya sehingga merepresentasikan efek obat antiaritmia kelas III. Seperti halnya seluruh obat penyekat beta lain yang digunakan dalam pengobatan kardiovaskular, sotalol merupakan campuran yang terdiri dari d-sotalol dan l-sotalol dengan jumlah yang sama dengan d-enantiomer memperlihatkan sepenuhnya efek antiaritmia kelas III dan l-enantiomer memperlihatkan baik antiaritmia kelas III dan efek penyekat beta. Dengan demikian sotalol merupakan kombinasi penyekat beta dan obat anti-aritmia kelas III yang sangat bermanfaat dalam pengobatan baik aritmia ventrikular maupun supraventrikular.

d. Propranolol

Propranolol adalah penyekat beta non-selektif lipofilik dengan dua fitur tambahan. Pada satu sisi hanya d-enantiomer penyekat non-beta yang menghambat konversi tiroksin menjadi triiodotironin, sedangkan hanya l-enantiomer memperlihatkan efek penyekat beta. Dengan demikian maka sebagian besar manfaat propranolol pada pasien-pasien yang menderita hipertiroidisme sepenuhnya pulih karena d-enantiomer penyekat non-beta.

Efek ini terhadap hormon tiroid dihasilkan dengan baik dengan rekomendasi dosis Propranolol yang umum pada manusia. Disisi lain propranolol telah memperlihatkan penggunaan efek anti arimia kelas I yang terletak pada kesetaraan antara baik d maupun l enantiomer. Namun demikian relevansi klinis penggunaannya sebagai obat anti-aritmia kelas I masih dipertanyakan. .

## Kesimpulan

Penyekat beta secara keseluruhan tidaklah sama bagi setiap anggota dalam satu keluarga atau kelompok obat. Bertolak belakang dalam hal ini dimana terdapat tiga generasi berbeda dari penyekat beta dan beberapa diantara obat tersebut memperlihatkan properti tambahan yang tidak bergantung dari aktifitasnya pada reseptor beta, dimana contohnya adalah Karvedilol yang menyebabkan vasodilatasi via reseptor simpatetik alfa, nebivolol menyebabkan efek vasodilatasi yang diturunkan oleh NO, Sotalol memperlihatkan efek antiaritmia kelas III sedangkan propranolol menghambat konversi tiroksin menjadi triiodotironin. Sebagai fitur khusus sebagaimana halnya penyekat beta (kecuali Karvedilol dan Nebivolol) maka keseluruhan penyekat beta akan diambil, dimasukkan, disimpan dan dilepaskan dari sel-sel adrenergik bersama Noradrenalin dengan konsekuensi dimana konsentrasinya dalam plasma akan meningkat pada latihan fisik yang pelepasannya bersama dengan Noradrenalin dan menurun saat pemulihan. Selain itu penyekat beta (kecuali Karvedilol dan Nebivolol) akan menghambat produksi dan pelepasan melatonin malam hari. Diambil bersamaan maka beberapa penyekat beta lebih jauh memperlihatkan fitur menarik sebagai tambahan efeknya yang telah dikenal baik pada adnoreseptor beta. Oleh karena itu penyekat beta harus dikenali sebagai zat individual dengan kualitasnya sendiri dan penggunaannya harus didasarkan pada fitur individual, kebutuhan dan permintaan setiap seorang pasien.

Kepustakaan : Ada pada penulis.

## CHAPTER 64

### ECG Suggesting Arrhythmic Syncope

Pipin Ardhianto

Department of Cardiology And Vascular Medicine

Faculty of Medicine, Diponegoro University

Dr. Kariadi General Hospital, Semarang

#### Abstrak

Analisis elektrokardiogram (EKG) memainkan peran penting dalam mendiagnosis sinkop aritmik, hilangnya kesadaran sementara yang disebabkan oleh ritme jantung yang abnormal. Sinkop aritmik dapat disebabkan oleh berbagai aritmia jantung, termasuk bradikardia, takikardia, dan blok atrioventricular. EKG adalah alat diagnostik non-invasif yang tersedia dengan mudah yang memberikan wawasan berharga tentang aktivitas listrik jantung serta memungkinkan untuk mengidentifikasi kondisi yang berpotensi terjadinya aritmia.

EKG pada pasien dengan sinkop harus diperiksa dengan hati-hati untuk mencari tanda penyakit jantung struktural, seperti infark miokardium atau kardiomiopati; tanda dari penyakit sistem konduksi, seperti blok berkas cabang atau blok atrioventrikular; dan tanda penyakit listrik jantung primer.

Akurasi diagnostik EKG dalam mendeteksi sinkop aritmik ditingkatkan ketika dikombinasikan dengan riwayat klinis dan modalitas diagnostik lainnya, seperti pemantauan Holter atau *event monitor*, yang menangkap peristiwa aritmia intermiten yang mungkin tidak jelas dalam EKG standar. Stratifikasi risiko untuk sinkop aritmik sering mempertimbangkan adanya penyakit jantung struktural, ketidakseimbangan elektrolit, dan riwayat sinkop sebelumnya atau kematian jantung mendadak dalam keluarga.

Dalam kesimpulan, EKG adalah alat fundamental dalam diagnosis dan manajemen sinkop aritmik, memberikan informasi penting dalam pengambilan keputusan terapeutik. Identifikasi awal dan pengobatan yang tepat dari penyebab aritmik sinkop sangat penting untuk meningkatkan kualitas hidup pasien dan mencegah kejadian aritmia fatal.

Kata kunci: sinkop, bradikardia, takikardia, elektrokardiografi

## Pendahuluan

Sinkop, atau hilangnya kesadaran tiba-tiba dan sementara, adalah kondisi klinis yang umum yang menimbulkan tantangan diagnostik yang signifikan bagi penyedia layanan kesehatan. Tujuan utama dalam mengevaluasi pasien dengan sinkop adalah untuk mengidentifikasi kelainan jantung yang mendasarinya yang dapat meningkatkan risiko kematian, seperti iskemia miokardium, sindrom Wolff-Parkinson-White, dan sindrom aritmia genetik yang berpotensi mengancam nyawa.<sup>1</sup> Menentukan penyebab episode sinkop bisa sulit, karena peristiwa ini sering bersifat sementara dan mungkin tidak terlihat. Pada kondisi di instalasi gawat darurat, anamnesis pasien yang menyeluruh, pemeriksaan fisik, dan analisis elektrokardiogram dapat memberikan informasi penting untuk membantu dokter dalam stratifikasi risiko pasien ini. Pada akhirnya akan membantu pengambilan keputusan klinis. Sinkop dapat dikaitkan dengan komplikasi kardiovaskular yang serius dan mortalitas, terutama pada pasien dengan penyakit jantung yang mendasarinya, elektrokardiogram *12-lead* adalah alat diagnostik yang tersedia secara luas dan berharga yang harus dilakukan secara rutin saat mengevaluasi pasien yang hadir dengan gejala hilangnya kesadaran transisi ini.<sup>2</sup>

Sinkop aritmik adalah hilangnya kesadaran sementara karena perfusi otak yang tidak memadai, terutama disebabkan oleh irama jantung abnormal. Elektrokardiografi (EKG) adalah alat fundamental dalam mendiagnosis sinkop aritmik, memungkinkan dokter untuk mendeteksi dan melakukan karakterisasi berbagai aritmia. Ulasan komprehensif ini menyelidiki pentingnya EKG dalam mendiagnosis sinkop aritmik, aritmia yang berbeda yang dapat menyebabkan sinkope, dan kemajuan terbaru dalam teknologi EKG yang meningkatkan kemampuan diagnostik.<sup>1</sup>

Elektrokardiografi adalah metode diagnostik yang tidak invasif dan mudah diakses yang mencatat aktivitas listrik jantung. Hal ini sangat penting dalam penilaian awal pasien dengan sinkop, karena membantu mengidentifikasi aritmia yang mungkin bertanggung jawab atas episode sinkop. Penelitian menekankan bahwa EKG 12-lead standar dapat mengidentifikasi berbagai aritmia, termasuk bradiaritmia dan takiaritmia, yang sering terlibat dalam peristiwa sinkope.<sup>2</sup>

## Kriteria diagnostik EKG

Elektrokardiogram dapat menjadi alat diagnostik kunci dalam evaluasi pasien dengan sinkop, karena dapat menawarkan wawasan berharga tentang etiologi yang mendasari dan membimbing pekerjaan diagnostik dan pengobatan lebih lanjut. Beberapa temuan EKG tersering yang terkait dengan penyebab sinkop aritmik. Kriteria diagnostik utama termasuk:<sup>2,3</sup>

1. Bradiaritmia: Bradikardi berat seringkali hasil dari sindrom sinus sakit atau blok atrioventrikular tingkat tinggi, dapat menyebabkan sinkop.
2. Takiaritmia: Takikardia ventrikel (TV) atau fibrilasi ventrikel (FV) adalah umum pada pasien dengan penyakit jantung struktural dan merupakan penyebab signifikan dari sinkope.
3. Kondisi seperti sindrom Wolff-Parkinson-White dapat menyebabkan detak jantung yang cepat, menyebabkan sinkop.
4. Sindrom QT panjang: Interval QT yang berkepanjangan dikaitkan dengan peningkatan risiko *torsades de pointes*, jenis tahikardia yang mengancam nyawa.
5. Sindrom Brugada: Ditandai dengan pola EKG spesifik berupa blok berkas cabang kanan (BBCKa) dengan elevasi segmen ST dan peningkatan risiko kematian jantung mendadak, sindrom ini dapat hadir dengan sinkop.

## Jenis-jenis aritmia yang terkait dengan sinkop.

### Bradiaritmia

Bradiaritmia, ditandai dengan detak jantung yang lambat, dapat menyebabkan penurunan volume sekuncup jantung dan sinkop. Kondisi seperti sindrom sinus sakit dan blok atrioventrikular derajat tinggi adalah penyebab umum. Menurut Kapoor (2000), pasien dengan blok atrioventrikular (AV) total atau disfungsi nodus sinus berat sering datang dengan sinkop sebagai gejala awal mereka.<sup>4</sup>

Pada kondisi tertentu transien bradikardia menjadi tantangan dalam praktik klinik sehari-hari. Transien blok AV total dapat dijumpai pada blok trifasikular dimana terjadi blok intermiten BBCKi dan BBCKa. Apabila kedua berkas cabang tersebut secara bersamaan terjadi blok, maka pasien akan mengalami blok AV total dengan laju jantung sangat rendah, <40x/menit. Hal ini terjadi karena

ventrikel menjadi satu satunya irama penyelamat, sedangkan irama ventrikel berkisar antara 20-40x/menit.<sup>4</sup>

**Takiaritmia.**

Takiaritmia melibatkan detak jantung cepat, yang dapat mengurangi volume sekuncup jantung yang efektif. Takikardia ventrikular adalah penyebab signifikan dari sinkop, terutama pada pasien dengan penyakit jantung iskemik. Takikardia supraventrikular, meskipun kurang berbahaya, juga dapat menyebabkan sinkop, terutama pada kondisi kelainan struktural jantung. Selain itu, fibrilasi atrium dengan respons ventrikel yang cepat dapat menyebabkan sinkop pada individu yang rentan.<sup>5</sup>

Tabel 1. Gambaran sinkop risiko tinggi dan risiko rendah.<sup>7</sup>

	Karakteristik Sinkop	Riwayat	Pemeriksaan fisik	Elektrokardiografi
Risiko tinggi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nyeri dada</li> <li>• Saat Latihan</li> <li>• Palpitasi tiba tiba</li> <li>• Tanpa peringatan (gejala prodromal &lt;10 detik)</li> <li>• Riwayat keluarga meninggal mendadak</li> <li>• posisi. duduk</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Penyakit jantung koroner berat</li> <li>• Riwayat aritmia sebelumnya</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tekanan darah &lt;90 mmHg saat di IGD tanpa alasan yang jelas.</li> <li>• Perdarahan saluran cerna</li> <li>• Sinus bradikardia persisten (&lt;40 x/menit)</li> <li>• Penyakit jantung struktural</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iskemia akut</li> <li>• AV blok derajat II Mobitz II</li> <li>• AV blok derajat III</li> <li>• Inappropriate persistent bradycardia (&lt;40 bpm) or repetitive SAB or sinus pauses &gt;3 s</li> <li>• Bundle branch block, IVCD, LVH, or Q waves consistent with IHD or NICM</li> <li>• Type 1 Brugada pattern</li> <li>• LQTS</li> <li>• Paroxysmal SVT or AFb</li> </ul>

				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Short QT</li> <li>• Pre-excited QRS complex</li> <li>• TWI in right precordial leads or epsilon waves</li> <li>• Mobitz I second and first-degree AV block with</li> </ul>
Risiko rendah	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gejala prodromal nyata</li> <li>• Gangguan Indera penglihatan, penciuma tiba tiba</li> <li>• Posisi berdiri lama</li> <li>• Saat makan</li> <li>• Rotasi kepala</li> <li>• Berdiri tiba tiba dari duduk</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riwayat sinkop rekuren</li> <li>• Tidak ada Riwayat penyakit jantung dan saraf.</li> </ul>	Normal	normal

### Sindroma QT panjang (SQTP)

Sindrom QT panjang (SQTP) adalah gangguan genetik yang ditandai dengan repolarisasi ventrikel yang berkepanjangan. Gangguan repolarisasi ini membuat individu menjadi rentan terhadap *torsades de pointes* dan sinkope. Hasil EKG meliputi interval QT yang Panjang, sering melebihi 460 ms pada pria dan 480 ms pada wanita. SQTP dapat kongenital atau diperoleh, dengan yang terakhir sering diinduksi oleh obat-obatan atau ketidakseimbangan elektrolit.



Beberapa metode untuk menghitung interval QT diantaranya dengan metode Bazett, Fridericia, Framingham, Hodges, atau Rautaharju.<sup>10</sup>

Diagnosis sindrom QT panjang terutama didasarkan pada pengukuran interval QT pada EKG. Nilai interval QT normal biasanya berkisar dari 0,35 hingga 0,44 detik. Interval QT yang berkepanjangan, terutama ketika disertai dengan riwayat sinkop keluarga atau kematian jantung mendadak, harus menimbulkan kecurigaan sindrom QT panjang.<sup>10</sup>

### **Sindroma Brugada**

Pola Brugada adalah tanda elektrokardiografis yang ditandai dengan elevasi segmen ST pada prekordial kanan. (V1-V3). Kelainan EKG ini dikaitkan dengan peningkatan risiko aritmia ventrikel dan kematian jantung mendadak pada individu dengan sindrom Brugada. Pasien dengan sindrom Brugada dapat hadir dengan sinkope, yang dapat menjadi manifestasi pertama dari kondisi. Diagnosis sindrom Brugada didasarkan terutama pada analisis EKG permukaan, yang dapat menunjukkan pola Brugada tipe 1. Di luar kriteria diagnostik, analisis EKG lebih lanjut pada pasien dengan sindrom Brugada dapat mengungkapkan penanda tambahan yang dapat menunjukkan penyakit yang lebih parah dan peningkatan risiko kematian jantung mendadak.<sup>8</sup>

Penting untuk dicatat bahwa pola EKG Brugada tidak selalu persisten dan dapat berfluktuasi, membuatnya sulit untuk mendiagnosis kondisi. Beberapa pasien mungkin tidak menunjukkan blok cabang bundel kanan klasik dan ketinggian segmen ST, yang lebih mempersulit diagnosis. Oleh karena itu, indeks kecurigaan yang tinggi dan evaluasi klinis yang komprehensif, termasuk EKG, diperlukan untuk mengidentifikasi individu yang berisiko untuk sindrom Brugada dan sinkop terkait.<sup>9</sup>

### **Sindroma pre-eksitasi**

Sinkope pada pasien dengan sindrom pre-eksitasi sering disebabkan oleh detak jantung yang cepat yang terkait dengan AVRT atau FA, yang dapat secara signifikan mengurangi volume sekuncup jantung. Penurunan perfusi otak selama takiaritmia ini dapat menyebabkan hilangnya kesadaran sementara. Selain itu, laju ventrikel yang sangat cepat dapat degenerasi menjadi aritmia yang lebih berbahaya seperti fibrilasi ventrikuler, yang

mengancam nyawa dan dapat menyebabkan kematian jantung mendadak jika tidak segera diobati.

Diagnosis sindrom pre-eksitasi terutama didasarkan pada temuan EKG. Karakteristik EKG yang khas dari sindrom WPW termasuk; interval PR pendek (<120 milidetik), gelombang delta (kompleks QRS *slurred*), kompleks QRS lebar.

### Kesimpulan

Dalam kesimpulan, elektrokardiogram memainkan peran penting dalam penilaian pasien dengan sinkope. Mengidentifikasi karakteristik EKG spesifik, seperti pola Brugada, interval QT yang panjang, dan kelainan konduktivitas, dapat membantu dokter mengidentifikasi individu dengan peningkatan risiko kejadian jantung yang serius dan membantu menentukan strategi diagnostik dan manajemen yang tepat. Penilaian klinis yang komprehensif, termasuk riwayat yang menyeluruh, pemeriksaan fisik, dan EKG, sangat penting untuk diagnosis yang akurat dan stratifikasi risiko pasien dengan sinkope.

### Daftar Pustaka

1. Strickberger SA, Benson DW, Biaggioni I, Callans DJ, Cohen MI, Ellenbogen KA, Epstein EA, et al. AHA/ACCF Scientific Statement on the Evaluation of Syncope. *Circulation*. 2006;113:316-327.
2. Patel PR, Quinn JV. Syncope: a review of emergency department management and disposition. *Clin Exp Emerg Med* 2015;2(2):67-74
3. Brignole, M., Moya, A., de Lange, F. J., et al. (2018). 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *European Heart Journal*, 39(21), 1883-1948.
4. Da Costa, D., Brady, W. J., Edhouse, J. (2002). Diagnosis and management of patients with syncope in the emergency department: a review. *Emergency Medicine Journal*, 19(1), 9-13.
5. Kapoor, WN. Syncope. *New England Journal of Medicine*. 2000: 343(25); 1856-1862.
6. Priori, SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal*, 36(41), 2793-2867.

7. Sutton R, Ricci F, Fedorowski A. Risk stratification of syncope: Current syncope guidelines and beyond. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. 2022; 238; 102929.
8. Brugada R, Brugada P, Brugada J. Electrocardiogram interpretation and class I blocker challenge in Brugada syndrome. *J Electrocardiol*. 2006 Oct;39(4 Suppl):S115-8.
9. Deliniere A, Bessier F, Moreau A, Janin A, Millat G, Chevalier P, 'Brugada Type 1 Pattern and Risk Stratification for Sudden Death: Does the Key Hide in the ECG Analysis?', *Cardiac Arrhythmias*. InTech, Jun. 20, 2018. doi: 10.5772/intechopen.75488.
10. Adler A, Viskin S. Syncope in Hereditary Arrhythmogenic Syndromes. *Card Electrophysiol Clin*. 2013; 5; 479–486
11. Martow A, Sandhu R. When Is Syncope Arrhythmic? *Med Clin N Am*. 2019; 1– 5.

## CHAPTER 65

### Extreme Cases: Do We Need Anticoagulant?

Erika Maharani

*Departement of Cardiology and Vascular Medicine*

*Faculty of Medicine, Public Health and Nursing, Gajah Mada University*

*Dr. Sardjito General Hospital, Yogyakarta*

#### Abstract

Fibrilasi atrium / *Atrial Fibrillation* (AF) menyebabkan peningkatan mortalitas dan morbiditas, termasuk stroke, gagal jantung serta penurunan kualitas hidup. Pasien dengan AF memiliki risiko stroke 5 kali lebih tinggi, dimana risiko stroke dapat diperkirakan dengan suatu penilaian berbasis klinis dengan sistem skoring CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Pemberian OAC dalam pencegahan stroke dapat berupa *Novel Oral Anticoagulant (NOAC)* atau *Vitamin K Antagonist (VKA)*. VKA merupakan satu-satunya pilihan terapi yang aman pada pasien dengan penyakit jantung rematik katup mitral dan atau pasien dengan katup mekanik. Keterbatasan penggunaan VKA adalah sempitnya *therapeutic interval* sehingga diperlukan pengecekan *International Normalized Ratio (INR)* secara berkala. Di sisi lain, empat studi besar ARISTOTLE, ENGAGE-AF, RE-LY, dan ROCKET AF menunjukkan bahwa NOAC (apixaban, dabigatran, edoxaban, dan rivaroxaban) non-inferior dibandingkan VKA (warfarin) dalam pencegahan stroke dan emboli sistemik. Pemberian NOAC juga dinilai lebih aman dibandingkan terapi VKA pada populasi rentan seperti pasien lanjut usia, pasien dengan gangguan ginjal, diabetes mellitus atau pasien dengan riwayat stroke sebelumnya, meskipun penyesuaian dosis NOAC mungkin perlu dilakukan.

**Keyword:** fibrilasi atrium; stroke; antikoagulan oral

## Extreme Cases: Do We Need Anticoagulant?

Fibrilasi atrium / *Atrial Fibrillation* (AF) merupakan aritmia yang paling sering terjadi ditandai dengan aktivitas listrik yang kacau di atrium, menyebabkan detak jantung tidak teratur dan sering kali cepat. Prevalensi fibrilasi atrium di dewasa berkisar 2-4% dan diperkirakan akan terus meningkat hingga 2.3 kali.<sup>1</sup> Kondisi ini mempengaruhi jutaan orang di seluruh dunia dan menimbulkan tantangan klinis yang signifikan karena hubungannya dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas, terutama karena risiko kejadian tromboemboli, khususnya stroke. Kejadian AF meningkat seiring dengan meningkatnya usia harapan hidup, serta peningkatan upaya diagnosis pada AF. Selain peningkatan usia, faktor risiko utama lainnya yang berperan dalam peningkatan kejadian AF antara lain adalah bertambahnya beban komorbiditas hipertensi, diabetes melitus, gagal jantung, obesitas, dan gangguan tidur apnea obstruktif (OSA).<sup>2</sup>

Peningkatan risiko mortalitas pada AF mencapai 2 kali pada perempuan dan 1,5 kali pada laki-laki. Pasien dengan AF memiliki risiko stroke 5 kali lebih tinggi dan risiko gagal jantung 3 kali lebih tinggi dibanding pasien tanpa AF.<sup>1,2</sup> Stroke sendiri merupakan salah satu komplikasi FA yang paling dikhawatirkan, karena stroke yang diakibatkan AF mempunyai risiko kekambuhan yang lebih tinggi. Risiko stroke dapat diperkirakan dengan suatu penilaian berbasis klinis dengan sistem skoring CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (gagal jantung kongestif, hipertensi, usia  $\geq 75$  tahun, diabetes mellitus, stroke, penyakit vaskular, usia 65-74 tahun, dan jenis kelamin). Berdasarkan pedoman *European Society of Cardiology* tahun 2020, pasien diidentifikasi berisiko rendah (skor 0 untuk pria, atau skor 1 untuk wanita) secara konsisten memiliki tingkat kejadian stroke iskemik atau tingkat kematian yang rendah (<1%/tahun) dan tidak memerlukan tatalaksana pencegahan stroke. Sedangkan pasien yang berisiko (dengan skor  $\geq 1$  untuk pria, atau skor  $\geq 2$  untuk wanita), perlu dipertimbangkan pemberian tatalaksana pencegahan stroke, yang salah satunya menggunakan agen antikoagulan oral / *oral anticoagulant* (OAC). Terapi antikoagulasi memainkan peran penting dalam pengelolaan fibrilasi atrium (AF), suatu aritmia jantung umum yang berhubungan dengan peningkatan risiko kejadian tromboemboli, khususnya stroke.<sup>2</sup>

Pengenalan antikoagulan oral antagonis non-vitamin K (NOAC), seperti dabigatran, rivaroxaban, apixaban, dan edoxaban, telah mengubah strategi pencegahan stroke dengan menawarkan profil efikasi dan keamanan yang lebih baik dibandingkan dengan antagonis vitamin K tradisional (VKA) seperti warfarin. NOAC ini bertindak dengan secara spesifik menargetkan faktor-faktor yang terlibat dalam kaskade koagulasi, sehingga mengurangi risiko pembentukan trombus tanpa memerlukan pemantauan rutin terhadap parameter koagulasi. Pemilihan terapi antikoagulan pada AF dipandu oleh karakteristik masing-masing pasien, termasuk usia, penyakit penyerta, fungsi ginjal, dan risiko perdarahan, yang dinilai menggunakan sistem penilaian yang divalidasi seperti CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc dan HAS-BLED. Pemberian OAC dalam pencegahan stroke dapat berupa *Novel Oral Anticoagulant (NOAC)* atau *Vitamin K Antagonist (VKA)*. Bila dibandingkan dengan plasebo, VKA dapat menurunkan risiko stroke 64% dan mortalitas 26%.<sup>3</sup> VKA juga merupakan satu-satunya pilihan terapi yang aman pada pasien dengan penyakit jantung rematik katup mitral dan atau pasien dengan katup mekanik. Keterbatasan penggunaan VKA adalah sempitnya *therapeutic interval* sehingga diperlukan pengecekan *International Normalized Ratio (INR)* secara berkala.<sup>4</sup> Pada kondisi dimana nilai INR sesuai target dengan *Time to Therapeutic Range (TTR)* > 70%, VKA merupakan pilihan terapi yang aman dan efektif dalam pencegahan stroke. Apostolakis (2013) membuat suatu sistem skoring SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> untuk memprediksi profil pasien yang kemungkinan tidak akan mencapai TTR target. Nilai >2 pada SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> (terdiri dari jenis kelamin perempuan, usia < 60 tahun, komorbid (hipertensi, DM, PJK, penyakit arteri perifer, gagal jantung, penyakit paru, ginjal, dan renal), terapi (interaksi obat seperti penggunaan amiodarone), merokok (2 poin), dan non-kaukasian (2 poin)) berkaitan dengan kesulitan mencapai target INR pada profil pasien tersebut sehingga pemberian NOAC mungkin lebih dipilih.<sup>5</sup> Empat studi besar ARISTOTLE, ENGAGE-AF, RELY, dan ROCKET AF menunjukkan bahwa NOAC (apixaban, dabigatran, edoxaban, dan rivaroxaban) non-inferior dibandingkan VKA (warfarin) dalam pencegahan stroke dan emboli sistemik. Meta-analisis tersebut menunjukkan bahwa dibandingkan VKA, NOAC menurunkan risiko stroke/emboli sistemik sebesar 19%, menurunkan 51% kejadian stroke perdarahan, dan 10% *all-cause mortality*.<sup>6-9</sup> Sebelum memulai terapi NOAC, penting untuk memantau fungsi

hati dan ginjal karena NOAC diekskresikan melalui ginjal dan dosisnya dipengaruhi oleh fungsi ginjal. Selain itu, profil hematologi dasar pasien juga perlu dievaluasi sebagai dasar untuk memantau efek terapi.<sup>2</sup>

Pada kasus AF yang ekstrim, yang ditandai dengan faktor risiko tromboemboli yang tinggi termasuk stroke sebelumnya, usia lanjut, gagal jantung, dan diabetes mellitus, NOAC telah menunjukkan efikasi dan keamanan yang lebih unggul dibandingkan dengan VKA, sehingga menyebabkan penerapannya secara luas dalam praktik klinis. Terlepas dari manfaatnya, tantangan tetap ada, terutama pada pasien dengan kondisi ekstrem seperti gangguan ginjal atau risiko perdarahan tinggi, sehingga pemberian dosis individual dan pemantauan yang cermat sangat penting. Pemberian antikoagulan non-VKA (NOAC) juga dianggap lebih aman dibanding VKA pada populasi rentan seperti pasien lanjut usia, pasien dengan gangguan ginjal, atau pasien dengan riwayat stroke sebelumnya. Pada populasi pasien AF dengan faktor risiko tersebut, dosis NOAC perlu disesuaikan. Misalnya, dosis apixaban dikurangi menjadi 2,5 mg dua kali sehari jika memenuhi dua dari tiga kriteria berikut: usia 80 tahun atau lebih, berat badan 60 kg atau kurang, dan kadar serum kreatinin 1,5 mg/dL atau lebih. Dabigatran juga memerlukan penyesuaian dosis menjadi 110 mg dua kali sehari untuk pasien 80 tahun atau lebih, pasien yang rutin menggunakan verapamil, atau pasien dengan risiko perdarahan tinggi. Sedangkan dosis edoxaban dikurangi menjadi setengah dari dosis normal, yaitu 30 mg sekali sehari, jika pasien memiliki klirens kreatinin 15-50 mL/menit, berat badan 60 kg atau kurang, atau sedang mendapat terapi dengan dronedarone, siklosporin, eritromisin, atau ketokonazol.

## Daftar Pustaka

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Jordan LC, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, O'Flaherty M, Pandey A, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Spartano NL, Stokes A,

- Tirschwell DL, Tsao CW, Turakhia MP, VanWagner LB, Wilkins JT, Wong SS, Virani SS, American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e56e528.
2. Hindricks, G. et al. '2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (eacts)', *European Heart Journal* 2020, 42(5), pp. 373–498.
  3. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-867.
  4. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, Baigent C, Huber K, Jespersen J, Kristensen SD, Lip GY, Morais J, Rasmussen LH, Siegbahn A, Verheugt FW, Weitz JI. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC working group on thrombosis Task Force on anticoagulants in heart disease. *Thromb Haemost* 2013;110:1087-1107.
  5. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAMe-TT(2)R(2) score. *Chest* 2013;144:1555-1563.
  6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
  7. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM; ENGAGE AF-TIMI Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-2104.
  8. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto



- S, Hermosillo . AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, . Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, . Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz . SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin . in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.

## CHAPTER 66

### Future Trends in ECG and Holter Monitoring: AI and Machine Learning Applications in Cardiology

*Sumarni*

*Departement of Cardiology and Vascular Medicine, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia.*

*Dr. Wahidin Sudirohusodo National General Hospital, Makassar, Indonesia.*

#### **Abstrak**

Kecerdasan buatan semakin banyak digunakan pada elektrokardiografi (EKG) untuk membantu diagnosis, stratifikasi risiko, dan tatalaksana penyakit kardiovaskuler. Praktisi klinis telah melibatkan kecerdasan buatan dengan aplikasi yang dapat memudahkan dan memperluas cakupan alur kerja dalam praktik klinis sehari-hari. Kecerdasan buatan dapat mempersingkat waktu pemrosesan data, menyediakan informasi real-time, dan menghemat banyak waktu bagi para dokter. Algoritme Kecerdasan buatan pada EKG dapat digunakan untuk : (1) Interpretasi dan deteksi kelainan EKG; (2) Prediksi risiko yang terintegrasi dengan atau tanpa variabel klinis; (3) Peningkatan kualitas dan akurasi pemrosesan EKG; (4) Diagnosis penyakit non-kardiovaskuler; (5) Memandu tatalaksana dan optimalisasi pengobatan; (6) Integrasi data EKG dengan modalitas penunjang lain; dan (7) Peningkatan efektivitas biaya. Di masa depan, penerapan EKG dengan kecerdasan buatan diharapkan semakin banyak digunakan dalam praktik klinis sehari-hari, seiring dengan ketersediaan data dan algoritma yang dikembangkan.

**Kata Kunci : Diagnosis, Elektrokardiografi (EKG), Kecerdasan buatan, Prognosis, Kardiovaskular**

#### **Inovasi kecerdasan buatan dalam bidang kardiovaskular**

Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab utama kesakitan dan kematian yang signifikan di seluruh dunia. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) memperkirakan 17,9 juta kematian di seluruh dunia, atau 31% dari seluruh kematian setiap tahunnya disebabkan oleh Penyakit kardiovaskular.

Identifikasi dini, tatalaksana yang efektif dengan biaya layanan kesehatan sekecil mungkin merupakan hal yang sangat penting untuk luaran klinis penyakit kardiovaskular. Kecerdasan buatan (Artificial intelligence, AI) dan pembelajaran mesin (Machine Learning, ML) telah menjadi alat tambahan dalam layanan kesehatan, terutama dalam diagnosis dan pengelolaan CVD. Data klinis dalam jumlah besar dapat diproses oleh algoritma AI dan ML untuk menghasilkan stratifikasi risiko, diagnosis yang tepat dan perencanaan terapi individual.<sup>1,2</sup> (Gambar 1.)

Algoritme AI dapat memproses sinyal dan gambar biometrik mentah dan tidak terstruktur, seperti hasil EKG 12 lead, foto thoraks, ekokardiografi, hasil laboratorium dan kemudian memberikan representasi risiko dan diagnostik lebih dari yang dapat dilakukan secara manual. (Gambar 2.)<sup>1</sup> Hal yang paling banyak dipelajari adalah penggunaan AI dalam EKG. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa EKG dengan AI dapat memberikan informasi risiko fibrilasi atrium paroksismal menggunakan EKG dengan irama sinus. EKG dengan AI juga dapat mendeteksi penyakit jantung struktural termasuk berbagai kardiomiopati seperti disfungsi sistolik ventrikel kiri, kardiomiopati hipertrofik, kardiomiopati amiloid transthyretin, dan bahkan kelainan katup jantung.<sup>1,3</sup>

Aplikasi AI dan ML telah diterapkan pada berbagai perangkat seperti stetoskop berbasis AI, jam tangan pintar, perangkat EKG portabel dengan sadapat yang lebih praktis untuk memfasilitasi penerapan, skalabilitas, dan aksesibilitas yang mudah pada berbagai titik perawatan, baik pada kondisi kronis (disfungsi sistolik ventrikel kiri) maupun kondisi akut yang mengancam jiwa seperti infark miokard dengan elevasi segmen ST.<sup>1,3</sup>

### **Penggunaan kecerdasan buatan dalam elektrokardiografi**

Penerapan AI pada EKG merupakan sebuah contoh dari efek transformatif AI yang berkelanjutan pada bidang kardiovaskular. Meskipun EKG telah lama memberikan wawasan yang bermanfaat mengenai kesehatan baik pada penyakit kardiovaskular dan non-kardiovaskular, interpretasinya memerlukan keahlian praktisi medis. Metode AI tingkat lanjut, seperti jaringan syaraf konvolusional pembelajaran mendalam, telah memungkinkan penafsiran EKG oleh mesin secara cepat dengan kecerdasan buatan serupa

dengan manusia, sementara sinyal dan pola yang sebagian besar tidak dapat dikenali oleh manusia dapat dideteksi oleh jaringan AI multilapis secara presisi, menjadikan EKG sebagai alat non-invasif yang ampuh. Algoritma dan data EKG yang dihubungkan dengan data klinis telah digunakan untuk mengembangkan model AI yang dapat mendeteksi disfungsi ventrikel kiri, fibrilasi atrium *silent* (yang sebelumnya tidak terdokumentasi dan tanpa gejala), kardiomiopati hipertrofik. Berbagai studi fenotip EKG berbasis AI pada tingkat klinis dan populasi terus bermunculan, terutama seiring dengan pesatnya peningkatan ketersediaan teknologi EKG digital dan *wearable*.<sup>4</sup> Algoritme Kecerdasan buatan pada EKG dapat digunakan untuk : (1) Interpretasi dan deteksi kelainan EKG; (2) Prediksi risiko yang terintegrasi dengan atau tanpa variabel klinis; (3) Peningkatan kualitas dan akurasi pemrosesan EKG; (4) Diagnosis penyakit non-kardiovaskuler; (5) Memandu tatalaksana dan optimalisasi pengobatan; (6) Integrasi data EKG dengan modalitas penunjang lain; dan (7) Peningkatan efektivitas biaya.<sup>3</sup>

### **Interpretasi dan deteksi kelainan EKG**

Interpretasi kelainan EKG dan diagnosis aritmia merupakan identifikasi detak jantung individu normal dan abnormal serta klasifikasi yang benar ke dalam diagnosis berbeda menurut morfologi EKG. Hal ini relatif sulit sesuai dengan keahlian masing-masing praktisi klinis dan memakan waktu terlebih lagi pada pemantauan rawat jalan jangka panjang dan Holter karena sinyal-sinyal ekg ini biasanya diinterupsi oleh kebisingan ataupun artefak. Perangkat secara *real-time* dapat mengingatkan dokter atau pasien ketika terjadi perubahan signifikan sesuai dengan waktu, durasi, dan situasi (olahraga, tidur, dll.).(Gambar 3.)<sup>3</sup> Deteksi aritmia merupakan salah satu implikasi penerapan manfaat AI dengan lebih baik, memungkinkan deteksi aritmia dengan akurasi mengesankan di atas 99% dalam berbagai studi pengujian terkontrol.<sup>5</sup> Ribeiro dkk. menunjukkan bahwa AI lebih unggul dibandingkan residen kardiologi dalam mengidentifikasi enam jenis kelainan pada rekaman EKG 12 sadapan dengan skor F1 di atas 80% dan spesifisitas di atas 99%.<sup>6</sup>

Strategi berbasis AI untuk analisis rekaman Holter lebih cepat dan setidaknya seakurat analisis konvensional yang dilakukan oleh ahli elektrofisiologi. Acharya dkk. melaporkan akurasi 94% dalam klasifikasi

diagnostik detak jantung. Meskipun deteksi dan klasifikasi aritmia menggunakan perangkat *wearable*, jam tangan pintar, gelang olahraga, dan lainnya yang tersedia, beberapa perangkat dan model mungkin memerlukan tinjauan dokter untuk mencapai akurasi diagnostik yang memadai secara klinis untuk mendeteksi beberapa aritmia, seperti fibrilasi atrium.<sup>7</sup>

Algoritme AI telah terbukti mampu mengidentifikasi disfungsi sistolik ventrikel kiri, tidak hanya dengan EKG 12 sadapan, namun juga dengan EKG sadapan tunggal yang diperoleh dari jam tangan pintar. EKG dengan jam tangan pintar berkemampuan AI dapat mendeteksi gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang berkurang dengan kinerja yang wajar: sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, dan nilai prediksi negatif masing-masing sebesar 0,90, 0,86, 0,26, dan 0,99. Hasil ini menunjukkan bahwa disfungsi sistolik ventrikel kiri dapat diskriminasi tidak hanya menggunakan EKG 12 sadapan namun juga dengan EKG sadapan tunggal yang dilakukan menggunakan perangkat *wearable* yang menggunakan algoritma AI, sehingga mencegah perkembangan penyakit dan kematian yang ireversibel. Kemampuan model AI berbasis EKG untuk memprediksi gagal jantung kongestif dan disfungsi sistolik ventrikel kiri telah dikonfirmasi dalam meta-analisis. Jumlah penyakit jantung struktural yang dapat dideteksi semakin meningkat dan sudah mencakup penyakit seperti amiloidosis jantung, hipertensi arteri pulmonal, penyakit jantung struktural, stenosis aorta, regurgitasi mitral yang signifikan baik dengan EKG 12 sadapan maupun EKG sadapan tunggal.<sup>3</sup>

### **Prediksi risiko yang terintegrasi dengan atau tanpa variabel klinis**

Algoritma AI yang hanya berdasarkan data EKG dapat digunakan untuk prediksi risiko. Misalnya, data EKG dari perangkat implan dapat secara akurat memprediksi remodeling listrik, memperkirakan perkembangan fibrilasi atrium paroksismal menjadi persisten, bahkan model AI dengan *deep learning* dapat mengidentifikasi pasien yang berisiko tinggi mengalami fibrilasi atrium awitan baru.<sup>8</sup> AI yang menggunakan data klinis tanpa EKG juga efektif dalam evaluasi risiko, seperti dalam prediksi stroke. Namun, integrasi AI pada data EKG dengan variabel klinis lebih efektif untuk memprediksi risiko kejadian kardiovaskular di masa depan, termasuk aritmia, infark miokard, stroke, dan

kematian jantung mendadak. Mengintegrasikan fitur EKG dengan variabel klinis (seperti usia, jenis kelamin, penyakit penyerta, kejadian kardiovaskular sebelumnya, dan obat-obatan) memungkinkan perkiraan risiko yang dipersonalisasi dan penting untuk meningkatkan akurasi. Faktanya, meskipun evaluasi EKG dilakukan oleh kardiologis, pengetahuan tentang karakteristik klinis masing-masing pasien yang menjalani pemeriksaan EKG akan menghasilkan penilaian EKG yang lebih baik dan akurasi yang lebih tinggi.<sup>3,9</sup>

Prediksi risiko berbasis AI telah terbukti akurat bahkan pada populasi umum. Model EKG- AI telah terbukti memprediksi gagal jantung. Dengan menggunakan data dari (*Atherosclerosis Risk in Communities* , ARIC), AI yang hanya menggunakan EKG mencapai area di bawah kurva sebesar 0,76, serupa dengan kalkulator risiko Gagal Jantung Framingham Heart Study (0,78). Area di bawah kurva tertinggi (0,82) diperoleh saat menggunakan keluaran model EKG-AI yang mengintegrasikan variabel klinis (usia, jenis kelamin, ras, indeks massa tubuh, status merokok, penyakit arteri koroner, diabetes melitus, tekanan darah sistolik, dan detak jantung). AI memberikan deteksi dini yang akurat terhadap rawat inap ulang gagal jantung. AI dapat memprediksi semua penyebab kematian dengan area di bawah kurva 0,88, bahkan pada EKG yang ditafsirkan sebagai normal oleh dokter, dengan kinerja model dalam memprediksi angka kematian dalam satu tahun masih tinggi (area di bawah kurva = 0,85).<sup>10,11</sup>

### **Diagnosis penyakit non-kardiovaskuler**

Analisis EKG berbasis AI juga berpotensi digunakan untuk mendeteksi kelainan non-kardiovaskular termasuk gangguan metabolik, seperti diskalemia, sirosis, skrining hipertiroidisme, skrining anemia menggunakan data EKG dengan tingkat akurasi yang sama dengan yang dicapai dalam mendeteksi penyakit jantung struktural. AI dapat dengan cepat mengidentifikasi hipokalemia dan hiperkalemia berat. Bahkan, analisis EKG berbasis AI dapat dengan cepat menyingkirkan sindrom pernapasan akut akibat infeksi virus corona 2 (SARS-CoV-2) dengan nilai dibawah kurva sebesar 0,78 dengan nilai prediksi negatif sebesar 99,2%.<sup>3</sup>

### **Kesimpulan**

Sebagian besar algoritma AI telah dikembangkan dan diuji pada kumpulan data pengujian dan validasi retrospektif yang sangat terkontrol. Metode AI tingkat lanjut, seperti jaringan syaraf konvolusional pembelajaran mendalam, telah memungkinkan penafsiran EKG oleh mesin secara cepat dengan kecerdasan buatan serupa dengan manusia, sementara sinyal dan pola yang sebagian besar tidak dapat dikenali oleh manusia dapat dideteksi oleh jaringan AI multilapis secara presisi, menjadikan EKG sebagai alat non-invasif yang ampuh. Di masa depan, AI diharapkan memainkan peran yang semakin penting dalam diagnosis dan manajemen EKG, seiring dengan semakin banyaknya data yang tersedia dan semakin canggihnya algoritma yang dikembangkan.

### Daftar Pustaka

1. Khera, R., Oikonomou, E. K., Nadkarni, G. N., Morley, J. R., Wiens, J., Butte, A. J., & Topol, E. J. (2024). Transforming Cardiovascular Care With Artificial Intelligence: From Discovery to Practice: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, *84*(1), 97–114. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.05.003>
2. Vearrier, L., Derse, A. R., Basford, J. B., Larkin, G. L., & Moskop, J. C. (2022). Artificial Intelligence in Emergency Medicine: Benefits, Risks, and Recommendations. *The Journal of emergency medicine*, *62*(4), 492–499. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2022.01.001>
3. Martínez-Sellés, M., & Marina-Breysse, M. (2023). Current and Future Use of Artificial Intelligence in Electrocardiography. *Journal of cardiovascular development and disease*, *10*(4), 175. <https://doi.org/10.3390/jcdd10040175>
4. Siontis, K. C., Noseworthy, P. A., Attia, Z. I., & Friedman, P. A. (2021). Artificial intelligence-enhanced electrocardiography in cardiovascular disease management. *Nature reviews. Cardiology*, *18*(7), 465–478. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00503-2>
5. G, S., T, K. P., & V, K. K. (2018). Classification of ECG beats using deep belief network and active learning. *Medical & biological engineering & computing*, *56*(10), 1887–1898. <https://doi.org/10.1007/s11517-018-1815-2>

6. Ribeiro, A. H., Ribeiro, M. H., Paixão, G. M. M., Oliveira, D. M., Gomes, P. R., Canazart, J. A., Ferreira, M. P. S., Andersson, C. R., Macfarlane, P. W., Meira, W., Jr, Schön, T. B., & Ribeiro, A. L. P. (2020). Automatic diagnosis of the 12-lead ECG using a deep neural network. *Nature communications*, *11*(1), 1760. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15432-4>
7. Acharya, U. R., Oh, S. L., Hagiwara, Y., Tan, J. H., Adam, M., Gertych, A., & Tan, R. S. (2017). A deep convolutional neural network model to classify heartbeats. *Computers in biology and medicine*, *89*, 389–396. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2017.08.022>
8. Lillo-Castellano, J. M., González-Ferrer, J. J., Marina-Breyse, M., Martínez-Ferrer, J. B., Pérez-Álvarez, L., Alzueta, J., Martínez, J. G., Rodríguez, A., Rodríguez-Pérez, J. C., Anguera, I., Viñolas, X., García-Alberola, A., Quintanilla, J. G., Alfonso-Almazán, J. M., García, J., Borrego, L., Cañadas-Godoy, V., Pérez-Castellano, N., Pérez-Villacastín, J., Jiménez-Díaz, J., ... Filgueiras-Rama, D. (2020). Personalized monitoring of electrical remodelling during atrial fibrillation progression via remote transmissions from implantable devices. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, *22*(5), 704–715. <https://doi.org/10.1093/europace/euz331>
9. Raghunath, S., Pfeifer, J. M., Ulloa-Cerna, A. E., Nemani, A., Carbonati, T., Jing, L., vanMaanen, D. P., Hartzel, D. N., Ruhl, J. A., Lagerman, B. F., Rocha, D. B., Stoudt, N. J., Schneider, G., Johnson, K. W., Zimmerman, N., Leader, J. B., Kirchner, H. L., Griessenauer, C. J., Hafez, A., Good, C. W., ... Haggerty, C. M. (2021). Deep Neural Networks Can Predict New-Onset Atrial Fibrillation From the 12-Lead ECG and Help Identify Those at Risk of Atrial Fibrillation-Related Stroke. *Circulation*, *143*(13), 1287–1298. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047829>
10. Stehlik, J., Schmalfluss, C., Bozkurt, B., Nativi-Nicolau, J., Wohlfahrt, P., Wegerich, S., Rose, K., Ray, R., Schofield, R., Deswal, A., Sekaric, J., Anand, S., Richards, D., Hanson, H., Pipke, M., & Pham, M. (2020). Continuous Wearable Monitoring Analytics Predict Heart Failure Hospitalization: The



LINK-HF Multicenter Study. *Circulation. Heart failure*, 13(3), e006513.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006513>

11. Raghunath, S., Ulloa Cerna, A. E., Jing, L., vanMaanen, D. P., Stough, J., Hartzel, D. N., Leader, J. B., Kirchner, H. L., Stumpe, M. C., Hafez, A., Nemani, A., Carbonati, T., Johnson, K. W., Young, K., Good, C. W., Pfeifer, J. M., Patel, A. A., Delisle, B. P., Alsaid, A., Beer, D., ... Fornwalt, B. K. (2020). Prediction of mortality from 12-lead electrocardiogram voltage data using a deep neural network. *Nature medicine*, 26(6), 886–891.  
<https://doi.org/10.1038/s41591-020-0870-z>

## CHAPTER 67

### Holter Monitoring in Detecting Silent Ischemia and Asymptomatic Events

*Fera Hidayati*

*Departement of Cardiology and Vascular Medicine*

*Faculty of Medicine, Public Health and Nursing, Gajah Mada University*

*Dr. Sardjito General Hospital, Yogyakarta*

#### Abstract

*Silent ischemia* adalah fenomena iskemia miokard yang terjadi tanpa gejala nyeri dada dan dialami oleh sekitar 60% pasien dengan penyakit jantung koroner. Kondisi ini disebabkan oleh penurunan sensitivitas terhadap rangsangan nyeri dan disfungsi mikrovaskuler koroner. Meskipun tanpa gejala, *silent ischemia* meningkatkan risiko henti jantung mendadak tiga kali lipat dan prevalensinya meningkat dengan usia. Deteksi dini sangat penting untuk pencegahan kejadian iskemia berulang dan henti jantung mendadak. Pemeriksaan elektrokardiografi (EKG) ambulatori kontinu, atau holter, merupakan modalitas penting untuk mendeteksi iskemia dan aritmia yang sering tidak terdeteksi. Pemeriksaan holter mampu mendeteksi 81% iskemia asimtomatik dengan durasi singkat dan memberikan informasi diagnostik yang bermakna. Meskipun memiliki beberapa keterbatasan, holter tetap menjadi modalitas pilihan dalam evaluasi keparahan iskemia, terutama dalam kondisi di mana metode lain kurang memadai. Sensitivitas dan spesifisitas holter hampir setara dengan uji latihan jantung dalam mendeteksi depresi segmen ST. Holter memainkan peran kunci dalam deteksi dan penatalaksanaan pasien dengan iskemia miokard sehingga dokter mampu memberikan tatalaksana yang cepat dan sesuai, bahkan pada pasien tanpa gejala.

**Keyword:** holter, depresi segment ST, henti jantung mendadak, *silent ischemia*

## Holter Monitoring in Detecting Silent Ischemia and Asymptomatic Events

Kejadian iskemia miokard sering kali muncul bersamaan dengan gejala nyeri dada. Namun, episode iskemia dapat terjadi tanpa disertai gejala apapun dan muncul pada sekitar 60% pasien dengan penyakit jantung koroner<sup>1</sup>. Fenomena ini dikenal dengan istilah *silent ischemia*. Hal ini terjadi akibat kombinasi penurunan sensitivitas terhadap rangsangan nyeri dan disfungsi komponen mikrovaskuler koroner<sup>2</sup>. Meskipun muncul tanpa gejala, episode *silent ischemia* ini dapat menyebabkan luaran yang buruk bagi pasien dengan peningkatan resiko kejadian henti jantung mendadak sebesar 3 kali dan angka insidensi yang meningkat seiring dengan bertambahnya usia<sup>3,4</sup>. Silent ischemia juga dapat menyebabkan terbentuknya pembentukan jaringan parut pada miokard jantung yang nantinya dapat menjadi substrat reentri aritmia ventrikel maligna<sup>5</sup>. Oleh karena itu, deteksi dini kejadian silent ischemia sangat diperlukan untuk mencegah terjadinya kejadian henti jantung mendadak.

Pemeriksaan elektrokardiografi (EKG) ambulatori kontinu, atau yang dikenal dengan holter monitoring, merupakan sebuah modalitas pemeriksaan penunjang yang bermanfaat untuk mengevaluasi gejala seperti sinkop atau palpitasi yang berhubungan dengan gangguan irama jantung yang intermiten. Selama dekade terakhir, pemeriksaan holter monitoring juga digunakan secara luas dalam penegakan diagnosis silent ischemia, infark miokard akut (IMA), serta komplikasi terkait yaitu gangguan irama jantung atau aritmia yang dapat menjadi penyebab kejadian henti jantung mendadak<sup>6</sup>. Selain itu, holter sebagai pemeriksaan EKG ambulatori yang bersifat obyektif juga dapat mengidentifikasi severitas iskemia dalam aktivitas harian dan menilai besarnya beban iskemia<sup>7</sup>. Meskipun sebelumnya terdapat berbagai keterbatasan terkait teknis yang menyebabkan pengukuran perubahan segment ST-T pada holter monitoring menjadi kurang memadai untuk dinilai, namun sekarang pemeriksaan ini menjadi modalitas pilihan yang dapat membantu klinisi menemukan berbagai tampilan EKG sugestif untuk silent ischemia. Studi mengatakan bahwa mayoritas iskemia yang ditangkap oleh pemeriksaan holter monitoring bersifat asimtomatik yaitu sebanyak 81% dan dengan durasi yang cenderung singkat<sup>8,9</sup>. Hal ini menekankan pentingnya pemeriksaan holter monitoring dalam mendeteksi kejadian iskemia yang

mungkin tidak dapat terdeteksi sebelumnya serta menunjukkan peran penting holter monitoring dalam memberikan informasi diagnostik yang bermakna<sup>10</sup>. Namun, terdapat beberapa keadaan dimana penilaian iskemia miokard tidak disarankan untuk dilakukan dengan pemeriksaan holter monitoring, yaitu<sup>11</sup>:

1. Adanya irama lain selain irama sinus, terutama pada irama kepek atrium atau fibrilasi atrium
2. Didapatkan gambaran hipertrofi ventrikel kiri, blok berkas cabang (terutama blok berkas cabang kiri), defek konduksi intraventrikel yang tidak spesifik dengan gelombang QRS lebar lebih dari 0.1 detik, atau preeksitasi pada pemeriksaan EKG 12 sadapan
3. Penggunaan obat-obatan tertentu, seperti digitalis, amiodaron, flecainide, obat antidepresan, dan diuretik
4. Terdapat kelainan elektrolit yang cukup serius

Diagnosis iskemia berdasarkan temuan EKG didefinisikan sebagai depresi segmen ST sebesar 0.5 – 1.0 mV (0.5-1.0 mm) selama minimal 1 menit sebelum gambaran EKG berubah kembali ke normal dengan durasi yang sama. Secara definisi, segmen ST dimulai dari awal gelombang QRS (akhir gelombang S) sampai dengan awal dari gelombang T. Akhir gelombang S inilah yang dikenal dengan terminology J point atau titik J. Penilaian segmen ST dilakukan dengan mengamati gambaran EKG pada 60 – 80 msec setelah J point. Normalnya, segmen ST berada pada titik isoelektris. Namun, perubahan dari segmen ST dapat terjadi, baik peningkatan maupun depresi segment ST, karena keadaan-keadaan tertentu, salah satunya adalah iskemia miokard. Depresi segmen ST pada iskemia miokard dapat berbentuk menurun, naik, maupun horizontal. Dua episode iskemia transien dapat terjadi dalam waktu yang berdekatan dengan syarat setiap episode iskemia transien harus dipisahkan oleh periode dimana segmen ST berada pada titik isoelektris selama minimal 1 menit<sup>11</sup>. Sensitivitas dan spesifisitas depresi segmen ST yang dideteksi dari pemeriksaan holter monitoring (62% dan 61%) pada pasien dengan penyakit jantung koroner memiliki sensitivitas dan spesifitas yang sama dengan depresi segmen ST saat uji latih jantung (67% dan 65%). Hampir 50% pasien dengan angina pektoris stabil menunjukkan gambaran depresi segmen ST yang sugestif terhadap iskemia miokard pada holter monitoring<sup>12,13</sup>. Bahkan berdasarkan studi oleh Rocco et al, depresi segmen

ST pada holter monitoring secara signifikan mampu memprediksi luaran buruk pasien dengan lebih baik dibandingkan depresi segmen ST pada uji latihan jantung<sup>14</sup>.

Untuk mengoptimalkan ketepatan diagnosis, peletakan elektroda harus diperhatikan dengan baik agar dapat mengurangi impedansi. Posisi elektroda juga tidak kalah penting untuk diperhatikan agar dapat menghasilkan gambaran EKG yang baik. Derivasi normal dari EKG 12 sadapan adalah adanya gelombang R yang dominan ( $> 10$  mm) pada sadapan V1 dan V5. Untuk dapat menghasilkan gambaran EKG tersebut, elektroda sebaiknya diletakkan pada tulang untuk menghilangkan adanya potensi otot. Selain itu, peletakan kabel holter monitoring juga perlu rapi supaya tidak mengganggu aktivitas sehari-hari karena aktivitas harian yang melibatkan gerakan anggota tubuh dapat mempengaruhi titik isoelektris<sup>11</sup>. Hal ini yang kemudian dapat menyebabkan adanya variasi pada morfologi deviasi segmen ST pada pemeriksaan holter monitoring.

Perubahan segmen ST yang cukup bervariasi ini perlu diperhatikan dengan teliti terutama apabila klinisi hendak melakukan evaluasi efektivitas dan efisiensi terapi penentuan prosedur invasif ke depannya. Meskipun depresi horizontal pada segmen ST merupakan tanda yang paling sering ditemukan pada miokard iskemia, bentuk depresi segmen ST lainnya dapat memberikan petunjuk terhadap adanya kemungkinan keadaan jantung lainnya, seperti hipertrofi ventrikel, defek konduksi intraventrikel, pericarditis, kelainan elektrolit, dan efek samping pengobatan. Selain depresi segmen ST, peningkatan segmen ST juga merupakan tanda terjadinya infark transmural, yang dapat disebabkan oleh karena adanya oklusi total arteri koroner atau adanya angina Prinzmetal<sup>11,12</sup>. Temuan diagnosis iskemia miokard pada holter monitoring dapat membantu pasien mendapatkan tatalaksana yang sesuai dengan lebih cepat, bahkan pada pasien tanpa gejala sekalipun.

Sebagai kesimpulan, pemantauan Holter monitoring mempunyai peran penting dalam mendeteksi silent ischemia dan kejadian asimtomatik lainnya, serta memberikan informasi berharga tentang status kesehatan jantung pasien. Kemampuannya untuk menangkap episode iskemia serta aritmia yang bersifat intermiten dan asimtomatik menjadikan holter monitoring sebagai modalitas pemeriksaan penunjang non invasif yang

bermakna dalam praktik klinis, membantu dalam penegakan diagnosis dan prognostikasi.

### Daftar Pustaka

1. Stone PH. Asymptomatic myocardial ischemia in stable angina, unstable angina, and myocardial infarction: Current status and future directions. *Cardiol Rounds*. 1998;2:1–8.
2. Maseri A. *Ischemic Heart Disease: A Rational Basis for Clinical Practice and Clinical Research*. New York: Churchill Livingstone; 1995.
3. Pelter, M., Loranger, D., Kozik, T., Fidler, R., Hu, X., & Carey, M. 2016. Unplanned transfer from the telemetry unit to the intensive care unit in hospitalized patients with suspected acute coronary syndrome. *Journal of Electrocardiology*, 49(6), 775-783.
4. Jonsdottir LS, Sigfusson N, Sigvaldason H, Thorgeirsson G. Incidence and prevalence of recognised and unrecognised myocardial infarction in women. The Reykjavik Study. *Eur Heart J*. 1998;19:1011–1018.
5. Arbustini E, Kramer CM, Narula J. Arrhythmogenic potential of border zone after myocardial infarction: scar is more than just a healed wound. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11:573–576.
6. Ismail, S. 2019. Significance of 24-hour holter monitoring in acute st-elevation mi in the early post-infarction period. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*, 8(23), 1862-1866.
7. Birnbaum Y, Nikus K, Kligfield P, Fiol M, Barrabes JA, Sionis A, ..de Bayes Luna A. The Role of the ECG in Diagnosis, Risk Estimation, and Catheterization Laboratory Activation in Patients with Acute Coronary Syndromes: A consensus document. *Annals of Noninvasive Electrophysiology* 2014;19:412-425
8. Jalaly, D., Uraiya, D., & Chanchlani, D. 2015. A study of pre-discharge holter monitoring in patients of acute myocardial infarction. *International Journal of Medical Research and Review*, 3(1), 85-89.
9. Jalali, T. and Goyal, V. 2015. A study on survivors of acute myocardial infarction developing transient ischemia on holter monitoring. *International Journal of Medical Research and Review*, 3(10), 1112-1117.

10. Kim, J., Kim, K., Tae, Y., Chang, M., Park, S., Park, K., ... & Jang, S. 2022. An artificial intelligence algorithm with 24-h holter monitoring for the identification of occult atrial fibrillation during sinus rhythm. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9.
11. Adamec J., Adamec, R. *ECG Holter: Guide to Electrocardiographic Interpretation*. 2008
12. Pepine CJ, Geller NL, Knatteurd FL, Bourassa MG, Chaitman BR, Davier RF, ... Conti CR. The Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study: Design of a randomized clinical trial, baseline data, and implications for a long-term outcome trial. *Journal of the American College of Cardiology* 1994;24:1-10
13. Smith SC Jr, Amsterdam E, Balady GJ, Bonow RO, Fletcher GF, Froelicher V, ... Wenger NK. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: Identifying the high-risk patient for primary prevention: Tests for silent and inducible ischemia: Writing Group II. *Circulation* 2000;101:E12-E16
14. Rocco MB, Nabel EG, Campbell S, Goldman L, Barry J, Mead K, Selwyn AP. Prognostic importance of myocardial ischemia detected by ambulatory monitoring in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 1988;78:877-884

## CHAPTER 68

### Managing Athlete with Abnormal ECG part 2 (Channelopathies and Cardiomyopathies)

*Ragil Nur Rosyadi*

*Dr. Ramelan Naval Hospital, Surabaya*

#### Abstrak

Manfaat olahraga untuk Kesehatan sudah terbukti baik terutama dalam pencegahan maupun perbaikan penyakit kardiovaskular. Efek olahraga terutama manfaatnya pada modifikasi faktor risiko, efek anti inflamasi pada endotel dan regulasi pada sistem saraf otonom. Kematian mendadak di kalangan atlet tidak terlalu banyak berkisar antara 0.5-3 per 100.000 per tahun. Prevalensi penyakit yang mendasari masih kontroversial. Data dari Amerika menyebutkan penyebab utama kematian mendadak adalah Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) sedangkan data dari Italy menyebutkan Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) sebagai penyebab paling sering. Ketika seseorang yang terdiagnosis memiliki penyakit aritmia atau berpotensi mengalami kondisi aritmia dan ingin mengikuti aktivitas olahraga, tiga pertanyaan mendasar yang akan memandu dalam manajemen yaitu (1) apakah terdapat risiko adanya aritmia yang mengancam jiwa?; (2) bagaimana seseorang tersebut dapat mengontrol Ketika terjadi aritmia saat olahraga dan saat istirahat?; (3) bagaimana pengaruh olahraga terhadap perkembangan dari kondisi aritmia tersebut? Secara umum hubungan antara olahraga dan aritmia adalah olahraga akan mempengaruhi setiap tahapan penyakit aritmia baik struktural, elektrik, bawaan maupun didapat. Konsep secara umum juga seluruh adaptasi jantung baik struktural dan fungsional terhadap aktivitas fisik yang regular dapat menyebabkan perkembangan aritmia di tingkat atrial, AV nodal maupun ventrikel. Konsep tersebut yang mendasari mengapa rekomendasi olahraga pada pasien aritmia menjadi sulit. Sebagai contoh pada pasien ARVC, aktivitas fisik regular dapat menyebabkan munculnya aritmia maupun perkembangan dari penyakit sendiri meskipun tanpa adanya mutasi yang mendasari.



Pada pasien HCM sendiri data sangat terbatas mengenai olahraga yang menyebabkan aritmia yang fatal pada pasien ini. Kita juga harus memastikan adanya penyebab yang reversible pada pada pasien dengan Long QT syndrome (LQTS). Olahraga kompetitif dengan intensitas sedang sampai tinggi tidak direkomendasikan pada pasien dengan LQTS maupun dilated cardiomyopathy (DCM). Data tentang olahraga dan aritmia pada pasien dengan kelainan kanalopati maupun cardiomyopathy yang lain masih sangat terbatas. Keputusan keikutsertaan pasien aritmia pada olahraga harus didiskusikan lebih mendalam dan didasarkan pada kondisi masing-masing pasien.

Kata kunci : Olahraga, Aritmia, kanalopati, kardiomyopati

## CHAPTER 69

### Mechanisms and Risk Factors of Chemotherapy-Induced Arrhythmias in Cancer Patients

*Simon Salim*

*Department of Internal Medicine, Cardiology Division*

*Dr. Cipto Mangunkusumo General Hospital, Jakarta*

#### Abstrak

Tingkat kelangsungan hidup pasien kanker telah meningkat signifikan berkat kemajuan dalam deteksi dini dan terapi, namun hal ini juga menyebabkan munculnya komplikasi kardiovaskular, terutama aritmia. Makalah ini membahas mekanisme yang mendasari aritmia yang disebabkan oleh berbagai kelas obat kemoterapi, seperti antrasiklin, antimetabolit, inhibitor mikrotubulus, agen alkilasi, antibodi monoklonal, dan inhibitor tirosin kinase. Aritmia, terutama fibrilasi atrium dan bradikardia, dapat timbul akibat stres oksidatif, disfungsi mitokondria, gangguan regulasi kalsium, dan kerusakan sel endotel. Peningkatan insiden aritmia menjadi perhatian penting dalam pengelolaan pasien kanker, terutama bagi mereka dengan kondisi kardiovaskular yang sudah ada. Dengan memahami mekanisme dan faktor risiko ini, makalah ini bertujuan untuk memberikan wawasan yang lebih dalam mengenai aritmia terkait kemoterapi, serta mendorong pengembangan strategi pencegahan dan pengelolaan yang lebih efektif untuk meningkatkan kualitas hidup penyintas kanker.

#### Kata kunci

*Aritmia, Kemoterapi, Kardiotoxicitas, Fibrilasi Atrium, Bradikardia, Antrasiklin, Antimetabolit, Inhibitor Mikrotubulus, Agen Alkilasi, Antibodi Monoklonal, Inhibitor Tirosin Kinase.*

#### PENDAHULUAN

Tingkat kelangsungan hidup pasien kanker telah meningkat secara signifikan selama beberapa tahun terakhir, berkat kemajuan dalam deteksi dini, terapi yang ditargetkan, dan rejimen pengobatan yang komprehensif.

Menurut *American Cancer Society*, tingkat kelangsungan hidup relatif lima tahun untuk kanker prostat hampir 98%, dan untuk kanker payudara sekitar 90%. Tingkat kelangsungan hidup ini sekarang melebihi tingkat kelangsungan hidup pasien gagal jantung, yang tingkat kelangsungan hidupnya selama lima tahun adalah sekitar 50% (1). Meskipun kemajuan ini merupakan bukti kemanjuran onkologi modern, namun juga telah memperkenalkan serangkaian tantangan baru, terutama peningkatan insiden komplikasi kardiovaskular di antara para penyintas kanker.

Karena semakin banyak pasien kanker yang hidup lebih lama, kemungkinan berkembangnya masalah kardiovaskular meningkat, dengan aritmia muncul sebagai masalah yang menonjol. Sebuah studi yang diterbitkan dalam *Journal of Clinical Oncology* melaporkan bahwa hingga 15% pasien kanker yang menerima kemoterapi mengalami aritmia, dengan *fibrilasi atrium* sebagai jenis yang paling umum (2). Aritmia, terutama *fibrilasi atrium*, menimbulkan risiko kesehatan yang signifikan dan dapat mempersulit penanganan pasien kanker secara keseluruhan. Gangguan irama jantung ini dapat melemahkan, memengaruhi kualitas hidup dan, dalam kasus yang parah, meningkatkan risiko kematian.

Kemoterapi, yang merupakan andalan pengobatan kanker, telah dikaitkan dengan berbagai kejadian jantung yang merugikan, termasuk aritmia (3). Mekanisme di balik aritmia akibat kemoterapi sangat kompleks dan beragam, yang melibatkan toksisitas miokard secara langsung, gangguan pada sistem saraf otonom, dan ketidakseimbangan elektrolit. Sebagai contoh, *antrasiklin*, suatu kelas obat kemoterapi, diketahui menyebabkan kardiotoxikitas melalui stres oksidatif dan kerusakan mitokondria, yang menyebabkan aritmia. Agen kemoterapi yang berbeda dapat memicu aritmia melalui berbagai jalur, dan risikonya dimodulasi lebih lanjut oleh faktor spesifik pasien seperti kondisi jantung yang sudah ada sebelumnya dan kecenderungan genetik.

Pada makalah ini, kami akan membahas mekanisme yang mendasari aritmia yang disebabkan oleh beberapa obat kemoterapi yang umum digunakan di Indonesia. Kami secara khusus akan berfokus pada dua jenis aritmia fibrilasi atrium dan bradiaritmia. Dengan mengeksplorasi mekanisme ini dan mengidentifikasi faktor risikonya, kami bertujuan untuk meningkatkan

pemahaman mengenai aritmia yang disebabkan oleh kemoterapi. Pengetahuan ini sangat penting untuk mengembangkan strategi pencegahan dan mengoptimalkan penanganan pasien kanker yang berisiko atau mengalami komplikasi jantung ini.

## ISI ULASAN

### Kemoterapi dan Mekanisme Aritmia

Obat kemoterapi telah secara signifikan meningkatkan tingkat kelangsungan hidup kanker, tetapi efek kardiotoksiknya, khususnya aritmia, menjadi perhatian yang semakin meningkat (3). Memahami mekanisme aritmia akibat kemoterapi dan mengidentifikasi risiko spesifik yang terkait dengan berbagai kelas obat kemoterapi sangat penting untuk mengoptimalkan perawatan pasien. Diskusi ini membahas patofisiologi aritmia yang diinduksi oleh berbagai agen kemoterapi dan menyoroti risiko terkait fibrilasi atrium (AF) dan bradiaritmia.

### GOLONGAN ANTHRACYCLINE

*Antrasiklin*, seperti *doxorubicin* dan *daunorubicin*, merupakan agen antikanker ampuh yang dikenal karena efek kardiotoksiknya yang signifikan. Obat ini banyak digunakan dalam pengobatan berbagai jenis kanker, termasuk kanker payudara, limfoma, dan leukemia (4). Meskipun efektif, antrasiklin telah dikaitkan dengan berbagai bentuk kardiotoksisitas, termasuk aritmia.

### Mekanisme Kardiotoksisitas yang Diinduksi Antrasiklin

Mekanisme utama kardiotoksisitas yang diinduksi antrasiklin melibatkan pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS). Ketika antrasiklin memasuki sel jantung, mereka mengalami siklus redoks, menghasilkan ROS seperti anion superoksida dan hidrogen peroksida. ROS ini menyebabkan stres oksidatif dengan merusak komponen seluler, termasuk lipid, protein, dan DNA. Kerusakan oksidatif ini mengganggu fungsi miosit jantung, menyebabkan kematian sel dan fibrosis.

Selain itu, antrasiklin mengganggu fungsi mitokondria. Mereka dapat mengikat DNA mitokondria dan mengganggu rantai transpor elektron, sehingga selanjutnya meningkatkan produksi ROS (6). Disfungsi mitokondria

yang diakibatkannya menyebabkan penipisan energi pada sel jantung, sehingga memperburuk efek kardiotoksik.

Antrasiklin juga mempengaruhi penanganan kalsium dalam sel jantung. Mereka mengganggu regulasi kalsium intraseluler dengan mengubah fungsi retikulum sarkoplasma dan saluran kalsium tipe-L. Gangguan ini dapat menyebabkan siklus kalsium yang tidak normal, yang merupakan kontributor utama aritmogenesis. Ketidakseimbangan homeostasis kalsium dapat memicu aktivitas listrik jantung yang tidak normal sehingga mengakibatkan aritmia (5).

### **Risiko Fibrilasi Atrium (AF) dan Bradyaritmia**

Beberapa penelitian telah menyoroiti kejadian dan risiko aritmia yang berhubungan dengan terapi antrasiklin. Sebuah meta-analisis menemukan bahwa kejadian AF yang diinduksi antrasiklin adalah sekitar 3,5% (7). Perkembangan AF pada pasien yang menjalani terapi antrasiklin dapat dikaitkan dengan mekanisme stres oksidatif, kerusakan mitokondria, dan gangguan penanganan kalsium yang disebutkan di atas. AF ditandai dengan aktivitas listrik yang cepat dan tidak teratur di atrium, menyebabkan kontraksi atrium tidak efektif dan meningkatkan risiko tromboemboli dan stroke (6).

Selain AF, bradiaritmia, meskipun lebih jarang, telah diamati pada pasien yang menerima antrasiklin. Bradyaritmia terjadi karena kerusakan jantung kumulatif yang disebabkan oleh agen-agen ini. Stres oksidatif dan disfungsi mitokondria yang disebabkan oleh antrasiklin dapat mempengaruhi nodus sinus dan nodus atrioventrikular, menyebabkan bradikardia sinus atau blok AV. Bradyarrhythmias ini dapat menyebabkan gejala seperti pusing, kelelahan, dan sinkop, dan mungkin memerlukan intervensi medis, termasuk implantasi alat pacu jantung pada kasus yang parah (8).

### **ANTIMETABOLIT**

*Antimetabolit*, termasuk *fluorouracil* (5-FU), *capecitabine*, dan *metotreksat*, merupakan komponen integral dari rejimen kemoterapi untuk berbagai jenis kanker, seperti kanker kolorektal, payudara, serta kanker kepala dan leher. Agen-agen ini memberikan efek antikanker dengan mengganggu sintesis DNA dan RNA, sehingga menghambat pembelahan sel dan

pertumbuhan tumor. Meskipun efektif, antimetabolit berhubungan dengan kardi toksisitas, khususnya dalam bentuk aritmia(9).

### **Mekanisme Kardi toksisitas**

#### ***Fluorouracil (5-FU) dan Capecitabine***

*Fluorouracil* (5-FU) dan *capecitabine prodrug* oralnya diketahui menyebabkan kardi toksisitas terutama melalui mekanisme yang melibatkan vasospasme koroner dan iskemia miokard. Patofisiologi yang mendasari kardi toksisitas ini meliputi (10):

1. ***Disfungsi Endotel:*** 5-FU dapat menyebabkan cedera dan disfungsi endotel, menyebabkan gangguan produksi oksida nitrat dan selanjutnya vasokonstriksi. Disfungsi endotel ini mengurangi kemampuan arteri koroner untuk berdilatasi dengan baik, sehingga menyebabkan pasien mengalami vasospasme.
2. ***Stres Oksidatif:*** Peningkatan stres oksidatif yang disebabkan oleh 5-FU menyebabkan produksi spesies oksigen reaktif (ROS), yang selanjutnya merusak sel endotel dan miosit jantung. Kerusakan oksidatif ini dapat memicu respons inflamasi sehingga memperburuk risiko iskemia dan aritmia.
3. ***Vasospasme Koroner:*** Efek vasospastik langsung dari 5-FU dan capecitabine pada arteri koroner dapat menyebabkan episode iskemia miokard sementara, yang secara klinis bermanifestasi sebagai angina, infark miokard, atau aritmia. Vasospasme mengurangi aliran darah ke miokardium, menyebabkan cedera iskemik dan berpotensi memicu kejadian aritmia.

Insiden AF dan aritmia lain yang berhubungan dengan 5-FU dan capecitabine berkisar antara 2% hingga 18%, dengan angka yang lebih tinggi diamati pada pasien dengan kondisi kardiovaskular yang sudah ada sebelumnya seperti penyakit arteri koroner atau hipertensi. Gejala kardi toksisitas akibat 5-FU dapat bervariasi dari nyeri dada ringan hingga aritmia parah yang mengancam jiwa, termasuk takikardia ventrikel dan fibrilasi (11).

#### ***Metotreksat***

Metotreksat, antimetabolit lain yang banyak digunakan, memiliki mekanisme kardi toksisitas yang berbeda. Meskipun kejadiannya menyebabkan kardi toksisitas lebih rendah dibandingkan dengan 5-FU dan

capecitabine, metotreksat masih dapat menyebabkan aritmia melalui mekanisme berikut (12):

1. **Ketidakseimbangan Elektrolit:** Metotreksat dapat menyebabkan perubahan kadar elektrolit, terutama kalium dan magnesium, yang penting untuk menjaga aktivitas listrik jantung normal. Ketidakseimbangan elektrolit ini dapat memicu aritmia.
2. **Efek Miokard Langsung:** Metotreksat dapat memberikan efek toksik langsung pada miosit jantung, yang berpotensi menyebabkan peradangan dan fibrosis miokard. Perubahan ini dapat mengganggu jalur konduksi normal di jantung sehingga meningkatkan risiko aritmia.

Meskipun kurang umum, aritmia yang disebabkan oleh metotreksat telah dilaporkan, termasuk aritmia atrium dan ventrikel. Aritmia ini seringkali bersifat reversibel setelah penghentian atau pengurangan dosis metotreksat.

## PENGHAMBAT MIKROTUBULUS

*Inhibitor mikrotubulus*, termasuk *alkaloid vinca* (vincristine dan vinblastine) dan *taxanes* (paclitaxel dan docetaxel), memainkan peran penting dalam pengobatan kanker dengan mengganggu fungsi mikrotubulus, yang penting untuk pembelahan sel dan proses mitosis. Meskipun efektif dalam melawan berbagai penyakit ganas, obat ini mempunyai efek kardiotoxik, terutama aritmia(13).

### Mekanisme Kardiotoxikitas

#### *Taxanes (Paclitaxel dan Docetaxel)*

*Paclitaxel* dan *docetaxel* telah diidentifikasi memiliki potensi kardiotoxik yang signifikan, dengan berbagai mekanisme yang berkontribusi terhadap efek aritmogeniknya (14):

1. **Kerusakan Miokard Langsung:** Baik paclitaxel dan docetaxel dapat menyebabkan efek toksik langsung pada miosit jantung. Kerusakan ini mungkin diakibatkan oleh peningkatan stres oksidatif dan gangguan fungsi mitokondria, yang menyebabkan gangguan metabolisme energi dan kematian sel.

2. **Gangguan Regulasi Otonomi:** Agen-agen ini dapat mengganggu regulasi otonom jantung. Obat ini dapat mengubah keseimbangan antara aktivitas simpatis dan parasimpatis, yang menyebabkan perubahan detak jantung dan ritme. Gangguan kontrol otonom dapat memicu berbagai aritmia.
3. **Kelainan Konduksi:** Paclitaxel, khususnya, dikaitkan dengan kelainan konduksi, yang dapat bermanifestasi sebagai bradikardia. Ini termasuk sinus bradikardia dan blok atrioventrikular (AV), yang mungkin terjadi karena efek obat pada sistem konduksi jantung.

### Insiden Aritmia

Risiko aritmia yang berhubungan dengan *taxanes*, khususnya *paclitaxel*, telah didokumentasikan dalam studi klinis. Insiden bradikardia dapat berkisar antara 6% hingga 20%, dengan bradikardia sinus menjadi kejadian yang paling sering dilaporkan. Blok atrioventrikular, meskipun kurang umum, juga telah diamati, terutama pada pasien yang menerima dosis tinggi atau mereka yang sudah memiliki penyakit jantung sebelumnya.

Fibrilasi atrium (AF) telah dilaporkan pada pasien yang diobati dengan paclitaxel, meskipun insidennya lebih rendah dibandingkan dengan bradikardia. Aritmia ini mungkin timbul dari efek kumulatif kerusakan miokard dan disregulasi otonom, yang menimbulkan risiko tambahan terjadinya tromboemboli (15).

### Alkaloid Vinca (Vincristine dan Vinblastine)

Meskipun *alkaloid vinca* umumnya dianggap memiliki risiko lebih rendah menyebabkan kardi toksisitas yang signifikan dibandingkan dengan *taxanes*, namun bukan tanpa risiko. Mekanisme kardi toksisitasny termasuk (16):

1. **Neurotoksisitas Menyebabkan Disfungsi Otonom:** Alkaloid vinca dapat menyebabkan neuropati perifer, yang secara tidak langsung dapat mempengaruhi regulasi otonom jantung. Disfungsi otonom dapat menyebabkan pasien mengalami aritmia.
2. **Efek Pemberian Bersama:** Risiko aritmia dapat meningkat ketika alkaloid vinca diberikan dalam kombinasi dengan agen kardi toksik



lainnya, seperti antrasiklin atau taxanes. Terapi kombinasi ini dapat menghasilkan efek sinergis, meningkatkan kemungkinan aritmia.

## ALKYLATING AGENTS

Agen alkilasi, termasuk *siklofosamid*, *ifosfamid*, dan *cisplatin*, adalah agen kemoterapi utama yang digunakan untuk mengobati berbagai jenis kanker dengan menyebabkan ikatan silang DNA, yang mencegah pembelahan sel kanker dan menyebabkan kematian sel. Meskipun efektif, agen ini juga berhubungan dengan kardiotosisitas yang signifikan, yang bermanifestasi terutama sebagai aritmia (17).

### Mekanisme Kardiotosisitas

1. **Tautan Silang DNA dan Kerusakan Sel:** Agen alkilasi bekerja dengan menambahkan gugus alkil ke DNA, menyebabkan ikatan silang yang mengganggu replikasi dan transkripsi DNA. Mekanisme ini tidak hanya menasar sel kanker tetapi juga dapat mempengaruhi sel normal, termasuk di jantung, sehingga mengakibatkan kerusakan sel.
2. **Kerusakan Endotel:** Agen alkilasi dapat menyebabkan kerusakan langsung pada sel endotel yang melapisi pembuluh darah. Disfungsi endotel ini dapat mengganggu vasodilatasi dan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, berkontribusi terhadap hipertensi dan komplikasi jantung selanjutnya.
3. **Stres Oksidatif:** Agen-agen ini menginduksi stres oksidatif melalui pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS). Peningkatan kadar ROS dapat merusak komponen seluler, termasuk lipid, protein, dan DNA, yang menyebabkan disfungsi jantung lebih lanjut dan peningkatan potensi aritmogenik.
4. **Toksisitas Miokard Langsung:** Agen alkilasi dapat memberikan efek toksik langsung pada miosit jantung. Toksisitas ini dapat menyebabkan peradangan, fibrosis miokard, dan gangguan kontraktilitas jantung, yang semuanya meningkatkan risiko aritmia (3).

## Agen Tertentu dan Resikonya

### *Cisplatin*

Cisplatin terkenal karena efek kardiotosiknya. Telah terbukti menyebabkan berbagai aritmia, termasuk fibrilasi atrium (AF). Penelitian menunjukkan bahwa AF yang diinduksi cisplatin dapat terjadi pada 14% pasien yang diobati. Mekanisme di balik kardiotosisitas cisplatin meliputi (18):

1. ***Ketidakeimbangan Elektrolit:*** Cisplatin dapat menyebabkan gangguan signifikan pada kadar elektrolit, terutama kalium dan magnesium, yang penting untuk menjaga ritme jantung normal.
2. ***Peradangan dan Fibrosis:*** Peradangan yang disebabkan oleh Cisplatin dapat menyebabkan fibrosis miokard, mengganggu jalur konduksi listrik normal dan meningkatkan risiko AF.

### *Siklofosamid dan Ifosfamid*

Siklofosamid dan ifosfamid, meskipun efektif dalam mengobati berbagai jenis kanker, juga dapat menyebabkan aritmia, terutama pada dosis yang lebih tinggi atau bila digunakan bersama dengan agen kardiotosik lainnya (18).

1. ***Mekanisme Toksisitas:*** Agen ini dapat menyebabkan stres oksidatif dan kerusakan jaringan jantung, yang dapat menyebabkan aritmia atrium dan ventrikel. Secara khusus, dosis tinggi telah dikaitkan dengan perkembangan bradikardia dan gangguan konduksi.
2. ***Risiko Terapi Kombinasi:*** Efek kardiotosik dari siklofosamid dan ifosfamid sering diperburuk bila obat ini digunakan dalam kombinasi dengan agen lain, seperti antrasiklin atau taxanes, yang menyebabkan risiko kumulatif kejadian jantung.

## MONOCLONAL ANTIBODY

*Antibodi monoklonal* (mAbs), termasuk *trastuzumab*, *rituximab*, *bevacizumab*, dan *cetuximab*, merupakan komponen penting dari terapi kanker yang ditargetkan. Agen-agen ini dirancang untuk secara spesifik mengikat antigen pada sel kanker, memfasilitasi penghancuran yang dimediasi kekebalan atau menghambat jalur sinyal pertumbuhan (19). Meskipun efektif

dalam mengobati berbagai penyakit ganas, antibodi monoklonal juga dapat menyebabkan kardiotoxikitas, khususnya aritmia.

### **Trastuzumab**

*Trastuzumab* menargetkan reseptor faktor pertumbuhan epidermal manusia 2 (HER2), yang diekspresikan secara berlebihan pada kanker payudara tertentu. Dengan mengikat HER2, *trastuzumab* memblokir jalur sinyal hilir yang mendorong proliferasi dan kelangsungan hidup sel, sehingga mengurangi pertumbuhan tumor (20).

### **Kardiotoxikitas**

*Trastuzumab* terutama dikaitkan dengan efek kardiotoxik, termasuk aritmia dan gagal jantung. Mekanisme yang berkontribusi terhadap efek ini meliputi (21):

1. **Efek Langsung pada Miosit Jantung:** *Trastuzumab* dapat mempengaruhi fungsi miosit jantung melalui aksinya pada reseptor HER2, yang berperan dalam perkembangan dan fungsi jantung. Gangguan sinyal HER2 dapat menyebabkan perubahan sinyal seluler dan respons stres, yang mengakibatkan disfungsi miokard.
2. **Efek Kumulatif dengan Kemoterapi:** Insiden fibrilasi atrium (AF) yang terkait dengan *trastuzumab* relatif rendah, biasanya dilaporkan sekitar 1-4%. Namun, risiko ini meningkat secara signifikan bila *trastuzumab* diberikan bersamaan dengan antrasiklin, seperti doxorubicin. Gabungan kardiotoxikitas dari agen-agen ini dapat meningkatkan kemungkinan kejadian aritmogenik karena efek sinergisnya pada fungsi jantung.

### **Antibodi Monoklonal Lainnya**

1. **Rituximab:** *Rituximab* menargetkan antigen CD20 pada sel B dan terutama digunakan dalam pengobatan limfoma non-Hodgkin dan leukemia limfositik kronis. Meskipun secara umum dapat ditoleransi dengan baik, *rituximab* telah dikaitkan dengan kejadian jantung, termasuk aritmia. Risiko kejadian ini sangat relevan pada pasien dengan penyakit jantung yang sudah ada sebelumnya atau ketika *rituximab* dikombinasikan dengan obat kardiotoxik lainnya (22).

2. **Bevacizumab:** Bevacizumab menghambat faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF), sehingga mencegah angiogenesis pada tumor. Meskipun obat ini terutama menargetkan lingkungan mikro tumor, bevacizumab dapat menyebabkan komplikasi kardiovaskular. Laporan mengenai hipertensi dan gagal jantung lebih sering terjadi, namun beberapa kasus aritmia juga pernah dilaporkan, terutama pada pasien dengan penyakit kardiovaskular yang mendasarinya (23).
3. **Cetuximab:** Cetuximab menargetkan reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR) dan terutama digunakan dalam pengobatan kanker kolorektal serta kanker kepala dan leher. Meskipun insiden aritmia yang berhubungan dengan cetuximab rendah, beberapa kasus telah dilaporkan, terutama pada pasien yang menerima kemoterapi secara bersamaan atau dengan penyakit jantung yang sudah ada sebelumnya (24).

## TYROSINE KINASE INHIBITOR

*Inhibitor tirosin kinase* (TKI) adalah kelas terapi bertarget yang mengganggu jalur sinyal spesifik yang penting untuk proliferasi dan kelangsungan hidup sel kanker. Dengan menghalangi kerja tirosin kinase, yaitu enzim yang terlibat dalam fosforilasi protein, agen ini dapat menghambat pertumbuhan tumor dan menginduksi apoptosis. Namun, TKI juga dapat menyebabkan kardiotoxicitas, terutama melalui efek di luar target yang berdampak pada fungsi jantung (25).

### Mekanisme Kardiotoxicitas

1. **Efek Di Luar Target pada Kinase Tirosin Jantung:** TKI tidak hanya menghambat tirosin kinase spesifik tumor tetapi juga tirosin kinase yang berperan penting dalam fungsi jantung. Penghambatan di luar target ini dapat mengganggu jalur sinyal normal di dalam sel jantung, yang menyebabkan berbagai komplikasi kardiovaskular.
2. **Disfungsi Mitokondria:** TKI dapat menyebabkan disfungsi mitokondria, yang mengakibatkan gangguan produksi energi dan peningkatan produksi spesies oksigen reaktif (ROS). Stres oksidatif yang diakibatkannya dapat menyebabkan kerusakan sel pada miosit

jantung, berkontribusi terhadap aritmia dan komplikasi jantung lainnya.

3. **Perubahan Saluran Ion:** Beberapa TKI dapat mempengaruhi fungsi saluran ion, termasuk saluran ion yang bertanggung jawab untuk menjaga potensi aksi jantung. Gangguan pada saluran ini dapat memicu aritmia seperti fibrilasi atrium (AF) dan bradiaritmia (26).

### Agen Tertentu dan Resikonya

1. **Imatinib:** Imatinib terutama digunakan dalam pengobatan leukemia myeloid kronis (CML) dan tumor stroma gastrointestinal (GIST). Meskipun profil kardiotoxiknya secara keseluruhan dianggap rendah, aritmia telah didokumentasikan (27). Laporan menunjukkan bahwa imatinib dikaitkan dengan insiden aritmia yang lebih rendah, dengan angka biasanya sekitar 2-5%. Namun, kasus AF dan bradyarrhythmias telah diamati, terutama pada pasien dengan penyakit kardiovaskular yang mendasarinya (28).
2. **Sorafenib:** Sorafenib adalah inhibitor multi-kinase yang digunakan terutama untuk karsinoma sel ginjal dan karsinoma hepatoseluler. Ini telah dikaitkan dengan insiden aritmia yang lebih tinggi dibandingkan dengan imatinib (29). Penelitian menunjukkan bahwa kejadian AF pada pasien yang menerima sorafenib bisa mencapai 5.1%. Peningkatan risiko ini disebabkan oleh tindakan multi-targetnya, yang tidak hanya mempengaruhi jalur kanker tetapi juga yang terlibat dalam fungsi jantung. Mekanisme sorafenib menginduksi aritmia mungkin termasuk peningkatan stres oksidatif dan efek langsung pada jalur sinyal miosit jantung (30).

### KESIMPULAN

Tingginya tingkat kelangsungan hidup pasien kanker berkat kemajuan dalam terapi dan deteksi dini membawa tantangan baru, terutama terkait dengan komplikasi kardiovaskular seperti aritmia. Berbagai kelas obat kemoterapi, termasuk antrasiklin, antimetabolit, inhibitor mikrotubulus, agen alkilasi, antibodi monoklonal, dan inhibitor tirosin kinase, memiliki mekanisme

kardiotoksisitas yang beragam yang berkontribusi terhadap perkembangan aritmia, terutama fibrilasi atrium dan bradiaritmia.

Mekanisme tersebut mencakup stres oksidatif, disfungsi mitokondria, gangguan regulasi kalsium, dan kerusakan sel endotel. Peningkatan insiden aritmia ini menjadi perhatian penting dalam manajemen pasien kanker, terutama bagi mereka dengan kondisi kardiovaskular yang sudah ada sebelumnya. Penting untuk meningkatkan pemahaman mengenai mekanisme dan faktor risiko aritmia yang diinduksi oleh kemoterapi. Pengetahuan ini diperlukan untuk mengembangkan strategi pencegahan dan pengelolaan yang lebih baik bagi pasien kanker, dengan tujuan menjaga kualitas hidup dan mengurangi risiko komplikasi jantung.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *European Heart Journal*. 2022 Aug 26;43(41).
2. Hassan MA, Batta Y, Muhammad Adil Afzal, Grewal N. Chemotherapy-Induced Atrial Fibrillation With Rapid Ventricular Response in a Patient With Pleomorphic Rhabdomyosarcoma: A Case Report and Approach to Management. *Curēus*. 2023 May 23;
4. Mudd TW, Khalid M, Guddati AK. Cardiotoxicity of chemotherapy and targeted agents. *American Journal of Cancer Research* [Internet]. 2021 Apr 15 [cited 2024 Jul 17];11(4):1132–47. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8085845/>
5. McGowan JV, Chung R, Maulik A, Piotrowska I, Walker JM, Yellon DM. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2017 Feb;31(1):63–75.
6. Osoro I, Sharma A, Amir M, Vohra M, Kumar R, Kumar H, et al. Prevention and management of anthracycline induced cardiotoxicity: A review. *Health Sciences Review*. 2022 Dec;5:100070.

7. Volkova M, Russell R. Anthracycline Cardiotoxicity: Prevalence, Pathogenesis and Treatment. *Current Cardiology Reviews*. 2012 Feb 14;7(4):214–20.
8. Beavers CJ, Rodgers JE, Bagnola AJ, Beckie TM, Campia U, Di Palo KE, et al. Cardio-Oncology Drug Interactions: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2022 Apr 12;145(15).
9. Fonseca M, Cheng E, Do D, Haldar S, Kutty S, Yang EH, et al. Bradyarrhythmias in Cardio-Oncology. *South Asian journal of cancer*. 2021 Sep 1;10(03):195–210.
10. Anand U, Dey A, Chandel AKS, Sanyal R, Mishra A, Pandey DK, et al. Cancer chemotherapy and beyond: Current status, drug candidates, associated risks and progress in targeted therapeutics. *Genes & Diseases* [Internet]. 2022 Mar 18 [cited 2024 Jul 17];10(4). Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352304222000472>
11. Polk A, Vistisen K, Vaage-Nilsen M, Nielsen DL. A systematic review of the pathophysiology of 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2014 Sep 4;15(1).
12. Kwakman JJM, Simkens LHJ, Mol L, Kok WEM, Koopman M, Punt CJA. Incidence of capecitabine-related cardiotoxicity in different treatment schedules of metastatic colorectal cancer: A retrospective analysis of the CAIRO studies of the Dutch Colorectal Cancer Group. *European Journal of Cancer*. 2017 May;76:93–9.
13. Bălănescu A, Bojincă V, Bojincă M, Donisan T, Bălănescu S. Cardiovascular effects of methotrexate in immune-mediated inflammatory diseases (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2018 Nov 19;
14. Mukhtar E, Adhmi VM, Mukhtar H. Targeting Microtubules by Natural Agents for Cancer Therapy. *Molecular Cancer Therapeutics* [Internet]. 2014 Jan 16 [cited 2024 Jul 17];13(2):275–84. Available from: <https://mct.aacrjournals.org/content/13/2/275>
15. Joshi AM, Prousi GS, Bianco C, Malla M, Guha A, Shah M, et al. Microtubule Inhibitors and Cardiotoxicity. *Current Oncology Reports*. 2021 Feb 13;23(3).
16. Parashar S, Akhter N, Paplomata E, Elgendy IY, Upadhyaya D, Scherrer-Crosbie M, et al. Cancer Treatment-Related Cardiovascular Toxicity in

- Gynecologic Malignancies: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. JACC CardioOncology [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 Jul 17];5(2):159–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37144116/>
17. Jain B. Understanding Cancer. Elsevier eBooks. 2022 Jan 1;
  18. Chandra Bharti A. Pathways Linked to Cancer Chemoresistance and Their Targeting by Nutraceuticals. Role of Nutraceuticals in Cancer Chemosensitization [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2024 Jul 17];1–30. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128123737000012>
  19. Dugbartey GJ, Peppone LJ, de Graaf IAM. An integrative view of cisplatin-induced renal and cardiac toxicities: Molecular mechanisms, current treatment challenges and potential protective measures. Toxicology. 2016 Sep;371:58–66.
  20. Zhu Z, Yan L. Next generation of antibody therapy for cancer. Chinese Journal of Cancer. 2011 May 5;30(5):293–302.
  21. Iqbal N, Iqbal N. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications. Molecular Biology International [Internet]. 2014 Sep 7 [cited 2024 Jul 17];2014(1):1–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4170925/>
  22. Siri-Angkul N, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. The mechanistic insights of the arrhythmogenic effect of trastuzumab. Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2024 Jul 17];139:111620. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33901874/>
  23. Salles G, Barrett M, Foà R, Maurer J, O'Brien S, Valente N, et al. Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience. Advances in Therapy [Internet]. 2017 [cited 2024 Jul 17];34(10):2232–73. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5656728/>
  24. Garcia J, Hurwitz HI, Sandler AB, Miles D, Coleman RL, Deurloo R, et al. Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook. Cancer Treatment Reviews



- [Internet]. 2020 Jun [cited 2024 Jul 17];86:102017. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0305737220300554>
25. Lenz HJ. Cetuximab in the management of colorectal cancer. *Biologics : targets & therapy* [Internet]. 2007 [cited 2024 Jul 17];1(2):77–91. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2721306/>
  26. Shyam Sunder S, Sharma UC, Pokharel S. Adverse effects of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy: pathophysiology, mechanisms and clinical management. *Signal Transduction and Targeted Therapy* [Internet]. 2023 Jul 7 [cited 2024 Jul 17];8(1):1–27. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41392-023-01469-6>
  27. Wang H, Wang Y, Li J, He Z, Boswell SA, Chung M, et al. Three tyrosine kinase inhibitors cause cardiotoxicity by inducing endoplasmic reticulum stress and inflammation in cardiomyocytes. *BMC Medicine*. 2023 Apr 17;21(1).
  28. Thanopoulou E, Judson I. The safety profile of imatinib in CML and GIST: long-term considerations. *Archives of Toxicology*. 2011 Jun 30;86(1):1–12.
  29. Porta-Sánchez A, Gilbert C, Spears D, Amir E, Chan J, Nanthakumar K, et al. Incidence, Diagnosis, and Management of QT Prolongation Induced by Cancer Therapies: A Systematic Review. *Journal of the American Heart Association*. 2017 Dec 2;6(12).
  30. Li J, Zhang L, Ge T, Liu J, Wang C, Yu Q. Understanding Sorafenib-Induced Cardiovascular Toxicity: Mechanisms and Treatment Implications. *Drug Design, Development and Therapy* [Internet]. 2024 Mar 18 [cited 2024 Jul 17];18:829–43. Available from: <https://www.dovepress.com/understanding-sorafenib-induced-cardiovascular-toxicity-mechanisms-and-peer-reviewed-fulltext-article-DDDT>
  31. Burashnikov A. Atrial fibrillation induced by anticancer drugs and underlying mechanisms. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2021 Nov 17; Publish Ahead of Print.

## CHAPTER 70

### Normal vs Abnormal ECG In Athletes

*Alice Inda Supit*

*Dr. Soedarso General Hospital, Pontianak*

#### ABSTRAK

Latihan fisik pada atlet dapat menyebabkan perubahan struktur jantung yang dapat dideteksi dengan elektrokardiografi. Mengingat dampak klinis yang relevan, penting untuk menafsirkan elektrokardiogram (EKG) secara akurat untuk membedakan antara perubahan fisiologis dan patologis pada atlet. Kekeliruan dalam interpretasi dapat mengarahkan pada prosedur diagnostik yang mahal dan diskualifikasi atlet, yang mempunyai implikasi psikologis dan ekonomi yang signifikan. Sebaliknya, perubahan patologis yang dianggap sebagai hal yang normal secara keliru akan memberikan kepastian yang salah bagi para atlet, sehingga berpotensi menimbulkan konsekuensi yang fatal.

Kriteria ESC yang direvisi mengklasifikasikan perubahan EKG menjadi terkait dengan latihan dan tidak terkait dengan latihan. Rekomendasi internasional tahun 2018 mengenai interpretasi EKG pada atlet telah diterbitkan dengan penyempurnaan tambahan mengenai pola abnormal EKG.<sup>1</sup>

Interpretasi EKG merupakan keterampilan penting bagi semua dokter yang terlibat dalam perawatan kardiovaskular atlet.<sup>2</sup> Pada tulisan ini akan membahas mengenai standar interpretasi EKG yang mengklasifikasikan temuan EKG berupa normal, abnormal, atau *borderline* sehingga memberikan panduan untuk mengevaluasi kelainan EKG pada atlet.

#### PENDAHULUAN

Latihan fisik pada atlet dapat menyebabkan perubahan struktur jantung yang dapat dideteksi dengan EKG. Interpretasi EKG secara akurat dapat membedakan antara perubahan fisiologis dan patologis pada atlet. Faktanya, kekeliruan interpretasi dapat mengarahkan pada prosedur diagnostik yang mahal dan diskualifikasi dari olahraga, yang mempunyai implikasi psikologis dan ekonomi yang signifikan. Sebaliknya, perubahan patologis yang dianggap sebagai hal yang normal secara keliru akan

memberikan kepastian yang salah bagi para atlet, sehingga berpotensi menimbulkan konsekuensi yang fatal. Interpretasi EKG atlet telah berkembang selama 15 tahun terakhir. EKG abnormal ditemukan pada hampir 50% atlet, sehingga spesifisitas cenderung rendah. Oleh karena itu, kriteria ESC yang direvisi mengklasifikasikan perubahan EKG menjadi terkait dengan latihan dan tidak terkait dengan latihan. Rekomendasi internasional tahun 2018 mengenai interpretasi EKG pada atlet telah diterbitkan dengan penyempurnaan tambahan mengenai pola abnormal EKG, yang telah menunjukkan hasil penurunan biaya akibat positif palsu dan terkait-skrining secara signifikan.<sup>1</sup> Kematian mendadak yang berhubungan dengan kardiovaskular adalah penyebab utama kematian pada atlet saat berolahraga. Mayoritas kelainan yang terkait dengan peningkatan risiko kematian jantung mendadak / *sudden cardiac death* (SCD) dapat dicurigai atau diidentifikasi melalui kelainan yang dijumpai pada EKG 12 sadapan saat istirahat. Baik untuk evaluasi gejala terkait kardiovaskular, riwayat keluarga dengan penyakit jantung bawaan atau SCD usia muda, atau untuk skrining atlet asimtomatik, interpretasi EKG merupakan keterampilan penting bagi semua dokter yang terlibat dalam perawatan kardiovaskular atlet.<sup>2</sup>

Terdapat sejumlah variasi EKG abnormal yang dapat ditemukan pada atlet terlatih. Nampaknya jenis olahraga berpengaruh dalam hal ini di mana atlet *endurance* lebih sering menunjukkan EKG abnormal dibanding atlet non-*endurance*. Dalam sebuah penelitian yang dilakukan terhadap 1.005 atlet, EKG abnormal ditemukan pada 14% kasus sedangkan ekokardiografi dan abnormal hanya ditemukan pada 5% kasus.<sup>3</sup> Temuan ini menggambarkan peran olahraga pada remodeling fisiologis ventrikel kiri.

### **Temuan EKG normal pada atlet**

#### **Pola inversi gelombang T normal**

Inversi gelombang T (TWI) pada populasi umum dan pada atlet kulit putih dianggap normal pada sadapan V1 – V2 dan III atau aVF. Pada atlet kulit putih, TWI anterior di luar sadapan V2 jarang terjadi, terutama pada pria. Pada populasi atlet kulit hitam, TWI anterior normal pada V1 – V4, terutama bila didahului dengan elevasi titik J dan segmen ST *upsloping*. TWI anterior juga lebih banyak terjadi pada atlet *endurance* dibandingkan dengan atlet non-

*endurance*. TWI pada sadapan V1–V2 teridentifikasi pada 10% atlet *endurance* dan dapat meluas ke V3 pada sekitar 4% populasi. Pada individu muda, TWI anterior di sadapan V1-V3 dikenal sebagai 'pola juvenile' dan dijumpai pada 3% atlet muda dan non-atlet berusia <16 tahun. Namun, pola ini jarang menetap setelah usia 16 tahun pada atlet remaja.<sup>5</sup>

### **Interval QT normal pada atlet**

Interval QT normal pada populasi umum adalah <440 ms pada pria dan <460 ms pada wanita; namun, atlet mungkin menunjukkan interval QT yang lebih panjang karena efek peningkatan tonus vagal atau keterlambatan repolarisasi akibat peningkatan massa ventrikel kiri. Penting untuk mengukur interval QT secara akurat dan mengeksklusi gelombang U, terutama pada sadapan V2–V4. Interval QT paling baik diukur pada sadapan II dan V5. QT harus dikoreksi berdasarkan laju nadi dengan rumus Bazett ( $QT_c = QT/VRR$ ). Batas interval QT normal adalah  $\leq 470$  ms pada pria dan  $\leq 480$  ms pada wanita. Titik potong 320 ms dianggap sebagai batas bawah normal karena 99,9% atlet memiliki  $QT_c$  dalam kisaran ini.<sup>6</sup>

### **Hipertrofi ventrikel kiri dan kanan**

Adanya kriteria voltase QRS untuk hipertrofi ventrikel kiri (LVH) tidak berkorelasi dengan kelainan pada atlet dan terjadi secara terpisah pada kurang dari 2% pasien dengan kardiomiopati hipertrofik (HCM). Sebaliknya, LVH patologis umumnya dikaitkan dengan gambaran EKG tambahan seperti inversi gelombang T (TWI) pada sadapan inferior dan lateral, depresi segmen ST, dan gelombang Q patologis. Oleh karena itu, voltase QRS tinggi yang memenuhi kriteria voltase LVH tanpa adanya penanda EKG atau klinis lain yang menunjukkan kelainan dianggap sebagai bagian dari perubahan EKG normal dan terkait-latihan pada atlet dan tidak memerlukan evaluasi lebih lanjut.<sup>7,8</sup> Kriteria voltase hipertrofi ventrikel kanan (RVH) juga umum dijumpai pada atlet. Mirip dengan kriteria voltase untuk LVH, voltase QRS terisolasi untuk RVH merupakan bagian dari spektrum normal temuan EKG pada atlet dan tidak memerlukan evaluasi lebih lanjut.<sup>9</sup>

## Repolarisasi dini

Repolarisasi dini adalah elevasi sambungan QRS-ST (titik J) sebesar  $\geq 0,1$  mV yang sering dikaitkan dengan *slurring* atau *notching* QRS lambat (gelombang J) pada sadapan inferior dan/atau lateral. Gambaran ini sering ditemukan pada populasi sehat (2–44%) dan lebih banyak terjadi pada atlet, individu muda, pria, dan etnis kulit hitam.<sup>10</sup> Beberapa penelitian terhadap individu yang selamat dari serangan jantung dan pasien dengan fibrilasi ventrikel (VF) primer menunjukkan adanya hubungan antara repolarisasi dini dan risiko VF. Berdasarkan bukti saat ini, repolarisasi dini yang muncul secara terpisah dan tanpa penanda klinis patologi pada atlet dianggap tidak berbahaya.<sup>6</sup>

## Aritmia fisiologis pada atlet

Konsekuensi umum dari peningkatan tonus vagal meliputi sinus bradikardia dan sinus aritmia. Tanda peningkatan tonus vagal yang lebih jarang lainnya adalah irama atrium fungsional atau ektopik, blok atrioventrikular (AV) derajat pertama, dan blok AV derajat kedua Mobitz Tipe I. Jika tidak ada gejala, detak jantung  $\geq 30$  bpm dianggap normal pada atlet yang sangat terlatih. Irama sinus akan kembali normal dan bradikardia akan hilang seiring dengan dimulainya aktivitas fisik.<sup>6</sup>

## Temuan elektrokardiogram *borderline* pada atlet

Temuan EKG *borderline* dapat mencerminkan adanya kondisi patologis namun bisa juga tanpa makna klinis. Bila hanya ditemukan satu gambaran EKG *borderline* pada atlet simtomatik tanpa riwayat keluarga dengan SCD, maka pemeriksaan lanjutan tidak diperlukan. Bila ditemukan lebih dari satu gambaran EKG *borderline*, maka diperlukan pemeriksaan lebih lanjut.

## Deviasi aksis kanan/kiri dan pembesaran atrium kanan/kiri.

Publikasi baru menunjukkan bahwa kriteria deviasi aksis dan voltase untuk pembesaran atrium bertanggungjawab atas sejumlah besar pola EKG yang dianggap abnormal pada atlet namun tidak berkorelasi dengan kondisi patologi jantung. Deviasi aksis kiri atau pembesaran atrium kiri ditemukan pada 5,5% dan 4,4% dari populasi 2.500 atlet dan 10.000 non – atlet. Atlet

dengan LAD atau LAE menunjukkan dimensi atrium dan ventrikel kiri yang lebih besar dibandingkan dengan atlet dengan EKG normal. Sebaliknya, tidak terdapat perbedaan dimensi jantung antara atlet dengan deviasi aksis kanan (RAD) atau pembesaran atrium kanan (RAE) dibandingkan dengan atlet dengan EKG normal.<sup>11</sup>

### **Right bundle branch block (RBBB) komplit**

Meskipun RBBB sering dijumpai pada atlet muda, RBBB dianggap abnormal menurut ESC 2010 namun dianggap normal menurut kriteria Seattle jika durasi QRS <140 ms. Prevalensi RBBB komplit sebesar 0.5-2,5% pada populasi dewasa muda. Sedangkan pada populasi atlet, prevalensi RBBB sebesar 2,5%. Tak satu pun dari atlet dengan RBBB komplit atau inkomplit memiliki penyakit jantung struktural patologis yang menunjukkan bahwa pola RBBB dapat menjadi manifestasi adaptasi ventrikel kanan yang lebih ekstrem terhadap olahraga.<sup>11</sup>

### **Temuan elektrokardiogram abnormal pada atlet**

Temuan abnormal ini dianggap bukan diakibatkan latihan atletik dan memerlukan penilaian lebih lanjut untuk menyingkirkan adanya penyakit jantung intrinsik. Restriksi aktivitas atletik sementara harus dipertimbangkan untuk atlet dengan EKG abnormal hingga menjalani seluruh pemeriksaan lanjutan.

### **Inversi gelombang T (TWI) abnormal**

TWI dengan kedalaman  $\geq 1$  mm pada  $\geq 2$  sadapan yang berdekatan (tidak termasuk aVR, III, dan V1) pada wilayah anterior, lateral, inferolateral, atau inferior merupakan hal abnormal dan harus segera dievaluasi lebih lanjut untuk mencari penyakit jantung struktural yang mendasarinya. Terdapat hubungan antara TWI abnormal dan beberapa bentuk penyakit jantung struktural. TWI pada sadapan inferolateral sering terjadi pada HCM. Sedangkan TWI pada V1–V3 atau lebih tanpa adanya RBBB lengkap sering terjadi pada kardiomiopati ventrikel kanan aritmogenik (ARVC). Tidak ada data yang berkaitan dengan signifikansi gelombang T datar atau bifasik pada atlet.

Serupa dengan TWI, evaluasi lebih lanjut gelombang T bifasik dianjurkan bila bagian negatif memiliki kedalaman  $\geq 1$  mm pada  $\geq 2$  sadapan.<sup>12,13</sup>

TWI pada sadapan lateral harus segera menjalani penyelidikan komprehensif untuk menyingkirkan kemungkinan kardiomiopati. Jika ekokardiografi tidak diagnostik, MRI jantung perlu dilakukan. MRI dapat menilai hipertrofi miokard dengan lebih baik, khususnya apeks LV dan dinding lateral dan mungkin juga menunjukkan penyengatan gadolinium lambat (LGE), sebuah penanda fibrosis miokard non-spesifik. Jika MRI jantung tidak tersedia, ekokardiografi dengan kontras harus dipertimbangkan. Uji latih jantung dan Holter juga perlu dipertimbangkan untuk evaluasi TWI lateral atau inferolateral. Pada atlet dengan TWI lateral atau inferolateral, diperlukan tindak lanjut dengan pencitraan jantung serial bahkan bila pemeriksaan awal menunjukkan hasil yang normal, untuk memantau perkembangan kardiomiopati.<sup>14</sup> TWI anterior pada sadapan V1–V2/V3 juga merupakan pola yang umum ditemukan pada pasien dengan kardiomiopati ARVC dan jarang pada HCM. Informasi spesifik tentang titik J dan segmen ST sebelumnya dapat membantu membedakan antara adaptasi fisiologis dan kardiomiopati pada atlet dengan TWI anterior pada sadapan V3 dan/atau V4. TWI anterior yang berhubungan dengan elevasi titik J yang minimal atau tidak ada sama sekali ( $<1$  mm) dapat mencerminkan kardiomiopati.<sup>15</sup> Signifikansi TWI yang terbatas pada sadapan inferior tidak diketahui. Namun, temuan ini tidak dapat dikaitkan dengan remodeling fisiologis dan karenanya memerlukan penyelidikan lebih lanjut, setidaknya dengan ekokardiogram.<sup>6</sup>

### **Depresi segmen ST**

Meskipun depresi segmen ST umum terjadi pada pasien kardiomiopati, hal ini bukan merupakan ciri dari latihan atletik. Depresi segmen ST melebihi 0,05 mV pada  $\geq 2$  sadapan harus dianggap abnormal, sehingga memerlukan evaluasi lanjut. Ekokardiografi adalah pemeriksaan minimal bagi atlet dengan depresi segmen ST untuk menyelidiki kardiomiopati yang mendasarinya.<sup>12</sup>

### **Gelombang Q patologis**

Beberapa kelainan patologis seperti HCM, ARVC, penyakit miokard infiltratif, jalur aksesori, dan infark miokard transmural dapat menyebabkan gelombang Q. Secara khusus, pola pseudo-infark septal dengan gelombang Q

patologis pada sadapan V1-V2 umumnya disebabkan oleh penempatan sadapan yang tinggi relatif terhadap posisi jantung. Untuk atlet tanpa gejala, gelombang Q patologis dahulu didefinisikan sebagai gelombang Q dengan kedalaman > 3 mm atau durasi > 40 ms pada  $\geq 2$  sadapan (kecuali III dan aVR). Namun dalam praktiknya, kriteria ini merupakan penyebab hasil EKG positif palsu yang umum karena atlet terlatih dengan LVH fisiologis dan atlet remaja kurus mungkin mengalami peningkatan voltase prekordial dan gelombang Q lateral dalam atau inferior.<sup>16</sup>

Penggunaan rasio Q/R mengatasi beberapa masalah ini dengan menormalkan kedalaman gelombang Q ke tingkat voltase gelombang R. Definisi gelombang Q patologis adalah rasio Q/R  $\geq 0,25$  atau durasi  $\geq 40$  ms pada  $\geq 2$  sadapan yang berdekatan (kecuali III dan aVR). EKG dengan gelombang Q abnormal harus diperiksa secara cermat untuk mengetahui kemungkinan jalur aksesori. Jika gelombang Q patologis diisolasi pada sadapan V1–V2, pemeriksaan EKG harus diulang, termasuk penempatan kembali sadapan EKG untuk memastikan posisi yang tepat. Persistensi gelombang Q patologis pada dua atau lebih sadapan yang berdekatan memerlukan penyelidikan lebih lanjut dengan ekokardiografi untuk menyingkirkan kemungkinan kardiomiopati. Jika ekokardiogram normal dan tidak ada temuan klinis atau kelainan EKG lainnya, biasanya tidak diperlukan pengujian tambahan. Pada atlet berusia  $\geq 30$  tahun dengan dugaan infark miokard sebelumnya atau faktor risiko penyakit jantung koroner (PJK), uji latih jantung mungkin diperlukan.<sup>16</sup>

### ***Left bundle branch block (LBBB) komplit***

Gambaran LBBB sangat jarang ditemukan, sekitar <1/1000 namun umum terjadi pada pasien dengan kardiomiopati dan penyakit jantung iskemik. Oleh karena itu, LBBB komplit harus selalu dianggap abnormal dan memerlukan evaluasi komprehensif untuk menyingkirkan kemungkinan adanya kelainan jantung patologis. Atlet dengan LBBB komplit memerlukan pemeriksaan yang komprehensif.<sup>16</sup>

### **Keterlambatan konduksi intra-ventrikular (IVCD) non-spesifik**

Signifikansi IVCD non-spesifik dengan morfologi QRS normal pada atlet sehat dan tanpa gejala masih belum pasti. Fisiologi yang mendasari IVCD pada



atlet masih belum sepenuhnya dipahami tetapi kemungkinan mencakup beberapa kombinasi perlambatan serat konduksi yang dimediasi saraf dan peningkatan massa miokard. Pada pasien dengan LVH, massa LV tampaknya berkaitan erat dengan durasi QRS. Meskipun batas pasti untuk memicu penyelidikan lebih lanjut pada atlet dengan IVCD nonspesifik masih belum jelas, direkomendasikan bahwa IVCD nonspesifik  $\geq 140$  ms pada atlet, terlepas dari morfologi QRS, dianggap tidak normal dan harus segera menjalani pemeriksaan lebih lanjut. Pada atlet asimtomatik dengan IVCD nonspesifik yang bermakna, ekokardiogram direkomendasikan untuk mengevaluasi penyakit miokard.<sup>17</sup>

### **Pra-eksitasi ventrikel**

Pra-eksitasi ventrikel terjadi akibat adanya jalur aksesori sehingga menyebabkan konduksi abnormal ke ventrikel dengan pemendekan interval PR dan pelebaran QRS. Hal ini terlihat pada EKG sebagai pola Wolf–Parkinson–White (WPW) yang didefinisikan sebagai interval PR  $< 120$  ms, adanya gelombang delta, dan durasi QRS  $> 120$  ms. Adanya jalur aksesori dapat menyebabkan seorang atlet mengalami kematian mendadak karena konduksi AF yang cepat melintasi jalur aksesori dapat mengakibatkan VF.<sup>18</sup>

Stratifikasi risiko non-invasif dimulai dengan uji latihan jantung. Ekokardiogram juga harus dipertimbangkan karena adanya hubungan WPW dengan anomali Ebstein dan kardiomiopati. Pra-eksitasi intermiten selama ritme sinus pada EKG istirahat juga konsisten dengan jalur berisiko rendah dan dapat menghilangkan kebutuhan akan tes olahraga. Jika hasil pemeriksaan non-invasif tidak konklusif, studi elektrofisiologi harus dipertimbangkan untuk menentukan interval RR pra-eksitasi terpendek selama AF.<sup>6</sup>

### **Interval QT memanjang**

Sindrom pemanjangan QT kongenital (LQTS) adalah sindrom genetik dan berpotensi mematikan dengan ciri khas pemanjangan interval QT. LQTS diperkirakan terjadi pada 1 dari 2000 individu. Kematian mendadak yang tidak dapat dijelaskan dengan otopsi negatif mewakili 25-40% kematian mendadak yang tidak terduga pada orang berusia  $< 40$  tahun. Kanalopati ion jantung diduga menjadi penyebab pada 25-40% kasus.<sup>19</sup>

Pernyataan konsensus baru-baru ini merekomendasikan bahwa atlet pria dengan QTc  $\geq 470$  ms dan atlet wanita dengan QTc  $\geq 480$  ms untuk menjalani pemeriksaan lebih lanjut untuk LQTS. Konsensus ini juga merekomendasikan nilai QTc  $\geq 470$  ms pada pria dan  $\geq 480$  ms pada wanita untuk menentukan ambang batas perpanjangan QT yang memerlukan penilaian lebih lanjut pada atlet asimtomatik.<sup>20</sup>

Bila interval QTc hanya memanjang pada satu kali pembacaan, maka diagnosis LQTS belum dapat ditegakkan dengan pasti. Berdasarkan pengamatan terhadap 2.000 atlet elit dengan prevalensi QTc 460-570 ms sebesar 0,4% dapat disimpulkan bahwa apabila QTc  $< 500$  ms tanpa disertai gejala dan riwayat keluarga maka kemungkinan LQTS sangat rendah. Sedangkan pada atlet dengan QTc  $\geq 500$  ms, kemungkinan LQTS sangat tinggi karena pada semua atlet tersebut terjadi pemanjangan paradoks QTc saat latihan, mutasi genetik dan pemanjangan QTc pada kerabat tingkat pertama.

Riwayat sinkop atau kejang dan riwayat keluarga dengan sinkop saat aktivitas, "epilepsi", kejang pasca persalinan, kecelakaan lalulintas tanpa sebab jelas, tenggelam tanpa sebab yang jelas, kematian sebelum usia 50 tahun perlu digali lebih lanjut. Bila riwayat keluarga positif, maka atlet harus dirujuk ke elektrofisiologis. Bila tidak ada riwayat keluarga, maka EKG harus diulang pada hari lain.

Bila pada EKG ulangan QTc masih memanjang, maka kerabat tingkat pertama dari atlet harus dilakukan EKG skrining. Faktor ekstrinsik reversibel seperti gangguan elektrolit, penggunaan obat-obatan juga harus dievaluasi. Bila QTc  $\geq 500$  dan tidak ada faktor reversibel yang teridentifikasi, maka atlet tersebut harus segera dirujuk ke elektrofisiologis. Sistem skoring Schwartz-Moss, fitur EKG, uji latihan, uji provokasi, dan tes genetik diperlukan untuk menegaskan diagnosis.

### **Brugada Tipe 1**

Sindrom Brugada (BrS) adalah penyakit elektrik primer bawaan yang merupakan predisposisi takiaritmia ventrikel dan kematian mendadak yang terjadi pada peningkatan tonus vagal. Hal ini ditandai dengan pola EKG Brugada yang khas yang terdiri dari pola rSr', elevasi segmen ST  $\geq 2$  mm, dan inversi bagian terminal gelombang T di sadapan V1, V2, dan V3. Meskipun ada

tiga tipe EKG Brugada, hanya pola Brugada Tipe 1 yang sekarang dianggap diagnostik.<sup>20</sup>

Elevasi segmen ST yang *coved type* pada pola Brugada Tipe 1 menghasilkan r' yang lebar dan harus dapat dibedakan dari elevasi segmen ST *upsloping* pada EKG repolarisasi dini. Dalam hal ini, 'Indeks Corrado' mengukur elevasi ST pada awal segmen ST/titik J (STJ) dan 80 ms setelah dimulainya segmen ST (ST80). Pada Brugada Tipe 1, segmen ST *downsloping* akan memiliki rasio STJ/ST80 > 1, sedangkan segmen ST *upsloping* yang ditemukan pada EKG repolarisasi dini akan menghasilkan rasio STJ/ST80 < 1.<sup>6</sup>

Atlet dengan EKG Brugada tipe 1 harus diperiksa lebih lanjut walaupun tanpa gejala. Jika gambaran EKG tidak begitu jelas, pastikan sadapan terpasang dengan benar, ulangi EKG jika perlu, dan lakukan EKG sadapan prekordial tinggi dengan V1 dan V2 ditempatkan di ruang interkostal ke-2 atau ke-3. Jika tipe 1 terlihat pada EKG sadapan prekordial tinggi, maka diindikasikan rujuk ke ahli elektrofisiologi. Faktor-faktor yang berpotensi menonjolkan pola EKG mirip Brugada perlu dipertimbangkan, seperti hiperkalemia, demam, obat-obatan dengan sifat penghambat saluran ion natrium.<sup>6</sup>

### **Sinus bradikardia *profound* atau blok atrioventrikular derajat satu**

Sinus bradikardia dan pemanjangan interval PR sedang (200–399 ms) merupakan ciri-ciri *conditioning* atletik. Meskipun denyut nadi istirahat ≤ 30 bpm atau interval PR ≥ 400 ms mungkin normal pada atlet yang terlatih, perlu dilakukan evaluasi lebih lanjut untuk mencari kelainan konduksi jantung.<sup>6</sup>

Evaluasi sinus bradikardia atau pemanjangan interval PR harus mencakup penilaian respons kronotropik terhadap aktivitas aerobik ringan, seperti berlari di tempat atau menaiki tangga. Uji latihan jantung berguna dalam situasi ini untuk menilai interval PR dan respon detak jantung terhadap aktivitas aerobik secara obyektif. Jika denyut jantung meningkat secara wajar dan interval PR menjadi normal, dan atlet tidak bergejala, maka tidak diperlukan pemeriksaan lebih lanjut. Sebaliknya, evaluasi lebih lanjut harus dilakukan jika denyut jantung tidak meningkat, atlet mengalami prasinkop/sinkop, atau pada atlet dengan riwayat keluarga penyakit jantung atau kematian mendadak.<sup>6</sup>

## **Blok atrioventrikular (AV) tingkat tinggi**

Blok Mobitz Tipe II dan blok AV total merupakan temuan abnormal. Disosiasi AV tanpa blok merupakan akibat ketidaksesuaian otonom antara modulasi nodus AV dan nodus sinus, namun tidak bersifat patologis. Seperti semua gangguan fungsional lainnya, olahraga dengan perekaman EKG berulang akan menunjukkan resolusi disosiasi AV. Jika terdeteksi blok AV Mobitz II atau blok AV total, konsultasi ke ahli elektrofisiologi juga diperlukan.<sup>6</sup>

## **Kontraksi ventrikel prematur (PVC) multipel**

Tidak umum bagi seorang atlet untuk memiliki >2 kontraksi ventrikel prematur (PVC) pada EKG *baseline* dan biasanya memerlukan monitor Holter untuk menilai aritmia. PVC yang berasal dari RVOT (LBBB dengan aksis inferior) atau LVOT (RBBB dengan aksis inferior) dianggap tidak berbahaya. PVC dengan morfologi LBBB, aksis superior, RBBB atipikal dengan QRS  $\geq 130$  ms, memberat saat latihan, kemungkinan memiliki penyakit jantung yang mendasarinya. Beban PVC dapat menjadi penanda penting penyakit jantung struktural yang mendasarinya. Pada atlet dengan  $\geq 2.000$  PVC per 24 jam, sekitar 30% memiliki kelainan jantung struktural. Bila terdapat peningkatan PVC saat uji latih, diindikasikan pemeriksaan lebih lanjut meliputi ekokardiogram, MRI, studi elektrofisiologi bila perlu atau terkadang biopsi endomiokardial. Identifikasi skar subepikard atau midmiokard pada MRI, khususnya pada pola striae, dikaitkan dengan aritmia ventrikel dan SCD pada atlet. PVC couplet/triplet dan takikardi ventrikel tidak menetap selalu memerlukan pemeriksaan lebih lanjut untuk mengevaluasi kelainan jantung struktural.<sup>21</sup>

## **Takiaritmia atrium**

Sinus takikardia adalah takiaritmia atrium yang paling umum namun sangat jarang disebabkan oleh penyakit jantung intrinsik. Takikardia supraventrikular (SVT), fibrilasi atrium (AF), dan kepek atrium jarang terlihat pada EKG atlet saat istirahat dan memerlukan pemeriksaan penunjang. Takiaritmia atrium jarang mengancam nyawa namun dapat dikaitkan dengan kondisi lain yang dapat menyebabkan SCD, termasuk LQTS, WPW, BrS, miokarditis, penyakit jantung bawaan, dan kardiomiopati.<sup>21</sup>

Jika dijumpai sinus takikardia >120 bpm saat istirahat, EKG ulang harus dipertimbangkan setelah periode istirahat.<sup>21</sup> Untuk SVT paroksismal, EKG

ulangan saat tidak sedang SVT harus dilakukan. Jika manuver Valsava, pijat sinus karotis, atau refleks menyelam digunakan untuk menghentikan aritmia, strip ritme harus diperoleh yang dapat membantu menjelaskan mekanisme SVT. Rujukan ke ahli elektrofisiologi mungkin diindikasikan untuk pertimbangan studi elektrofisiologi dan ablasi.

Jika ditemukan AF atau kepac atrium, ekokardiogram harus dilakukan untuk menilai kelainan jantung struktural dan menentukan anti-koagulasi yang dipertimbangkan berdasarkan pedoman standar.<sup>21</sup>

### **Kesimpulan**

Adaptasi fisiologis pada olahraga yang intens menyebabkan perubahan struktural dan fungsional dalam jantung yang mungkin dapat terlihat pada EKG dan dapat diinterpretasikan sebagai temuan abnormal. Dokter yang terlibat dalam evaluasi atlet elit harus terlatih dalam menginterpretasi EKG dengan akurat sehingga dapat mendeteksi kelainan yang berpotensi menyebabkan SCD, selain itu untuk memastikan bahwa atlet tidak didiskualifikasi akibat kekeliruan dalam interpretasi.

### **Daftar Pustaka**

1. Drezner JA, Ackerman MJ, Cannon BC, Corrado D, Heidbuchel H, Prutkin JM, et al. Abnormal electrocardiographic findings in athletes: recognising changes suggestive of primary electrical disease. *Br J Sports Med.* 2013 Feb;47(3):153–67.
2. Harmon KG, Asif IM, Maleszewski JJ, Owens DS, Prutkin JM, Salerno JC, et al. Incidence, Cause, and Comparative Frequency of Sudden Cardiac Death in National Collegiate Athletic Association Athletes: A Decade in Review. *Circulation.* 2015 Jul 7;132(1):10–9.
3. Pelliccia A, Marron BJ, Culasso F. Clinical significance of abnormal electrocardiographic patterns in trained athlete. *Circulation* 2000; 102:278.
4. Drezner JA, Fischbach P, Froelicher V, Marek J, Pelliccia A, Prutkin JM, et al. Normal electrocardiographic findings: recognising physiological adaptations in athletes. *Br J Sports Med.* 2013 Feb;47(3):125–36.
5. Gray B, Malhotra A, Sharma S. Electrocardiography in Athletes – How to Identify High-risk Subjects? 1 [Internet]. 2020 Apr 17 [cited 2024 Jul 4]; Available from: <https://www.touchcardio.com/imaging/journal->

articles/electrocardiography-in-athletes-how-to-identify-high-risk-subjects/

6. Sharma S, Drezner JA, Baggish A, Papadakis M, Wilson MG, Prutkin JM, et al. International recommendations for electrocardiographic interpretation in athletes. *European Heart Journal*. 2018 Apr 21;39(16):1466–80.
7. Exeter DJ, Elley CR, Fulcher ML, Lee AC, Drezner JA, Asif IM. Standardised criteria improve accuracy of ECG interpretation in competitive athletes: a randomised controlled trial. *Br J Sports Med*. 2014 Aug;48(15):1167–71.
8. Sheikh N, Papadakis M, Ghani S, Zaidi A, Gati S, Adami PE, et al. Comparison of electrocardiographic criteria for the detection of cardiac abnormalities in elite black and white athletes. *Circulation*. 2014 Apr 22;129(16):1637–49.
9. Zaidi A, Ghani S, Sheikh N, Gati S, Bastiaenen R, Madden B, et al. Clinical significance of electrocardiographic right ventricular hypertrophy in athletes: comparison with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2013 Dec;34(47):3649–56.
10. Macfarlane PW, Antzelevitch C, Haissaguerre M, Huikuri HV, Potse M, Rosso R, et al. The Early Repolarization Pattern: A Consensus Paper. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Jul 28;66(4):470–7.
11. Drezner JA, Sharma S, Baggish A, Papadakis M, Wilson MG, Prutkin JM, et al. International criteria for electrocardiographic interpretation in athletes: Consensus statement. *Br J Sports Med*. 2017 May 1;51(9):704–31.
12. Bent RE, Wheeler MT, Hadley D, Knowles JW, Pavlovic A, Finocchiaro G, et al. Systematic Comparison of Digital Electrocardiograms From Healthy Athletes and Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Jun 9;65(22):2462–3.
13. Sheikh N, Papadakis M, Schnell F, Panoulas V, Malhotra A, Wilson M, et al. Clinical Profile of Athletes With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015 Jul;8(7):e003454.

14. Schnell F, Riding N, O'Hanlon R, Axel Lentz P, Donal E, Kervio G, et al. Recognition and significance of pathological T-wave inversions in athletes. *Circulation*. 2015 Jan 13;131(2):165–73.
15. Calore C, Zorzi A, Sheikh N, Nese A, Facci M, Malhotra A, et al. Electrocardiographic anterior T-wave inversion in athletes of different ethnicities: differential diagnosis between athlete's heart and cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2016 Aug 21;37(32):2515–27.
16. Kim JH, Baggish AL. Electrocardiographic right and left bundle branch block patterns in athletes: prevalence, pathology, and clinical significance. *J Electrocardiol*. 2015;48(3):380–4.
17. Dunn T, Abdelfattah R, Aggarwal S, Pickham D, Hadley D, Froelicher V. Are the QRS duration and ST depression cut-points from the Seattle criteria too conservative? *J Electrocardiol*. 2015;48(3):395–8.
18. Drezner JA, Prutkin JM, Harmon KG, O'Kane JW, Pelto HF, Rao AL, et al. Cardiovascular screening in college athletes. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Jun 2;65(21):2353–5.
19. Ackerman MJ, Zipes DP, Kovacs RJ, Maron BJ. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 10: The Cardiac Channelopathies: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Dec 1;66(21):2424–8.
20. Zorzi A, Leoni L, Di Paolo FM, Rigato I, Migliore F, Bauce B, et al. Differential diagnosis between early repolarization of athlete's heart and coved-type Brugada electrocardiogram. *Am J Cardiol*. 2015 Feb 15;115(4):529–32.
21. Rakhmanov Y, Toktarbay B, Khamitova Z, Salustri A. ECG in Athletes. In *In book: Technology in Sports - Recent Advances, New Perspectives and Application*. 2024.

## CHAPTER 71

### Pharmacological and Non-Pharmacological Management of Arrhythmias in Cancer Patients Undergoing Therapy

*Antonia Anna Lukito*

*Departement of Cardiology and Vascular Medicine*

*Faculty of Medicine, Pelita Harapan University*

*Siloam Hospital Karawaci, Tangerang, Banten*

#### **Abstract**

Arrhythmias are a common complication in cancer patients, often exacerbated by the cardiotoxic effects of cancer therapies. This paper explores both pharmacological and non-pharmacological strategies for managing arrhythmias in this vulnerable population. Through a detailed review of current practices, clinical trial data, and guidelines, the paper aims to provide a comprehensive approach to improving patient outcomes. It emphasizes the importance of a multidisciplinary approach in tailoring management plans to individual patient needs, considering the complexities of cancer treatment and its impact on cardiovascular health.

#### **Introduction**

Cancer patients frequently face cardiovascular complications, with arrhythmias being among the most prevalent. These rhythm disturbances can significantly impact the prognosis and quality of life. The objectives of this paper are to review the mechanisms of arrhythmias in cancer patients, discuss both pharmacological and non-pharmacological management strategies, and provide recommendations for integrated care approaches.

Arrhythmias in cancer patients are not only a result of the underlying disease but also a consequence of the aggressive therapies used to treat cancer. As survival rates for many cancers improve, the long-term cardiovascular health of these patients becomes increasingly important. Therefore, it is crucial to understand the interplay between cancer therapies and cardiac function to mitigate the risk of arrhythmias and improve overall patient outcomes.



## Pathophysiology of Arrhythmias in Cancer Patients

The development of arrhythmias in cancer patients is multifactorial, involving direct effects of tumors, the cardiotoxicity of cancer treatments, and existing cardiovascular risk factors. Chemotherapy agents like anthracyclines and targeted therapies such as tyrosine kinase inhibitors are known to induce cardiotoxicity. Radiation therapy can cause fibrosis and damage to cardiac structures, further increasing arrhythmia risk. Understanding these mechanisms is crucial for effective management (1,2).

- Direct Effects of Tumors  
Certain cancers, such as those involving the heart (primary cardiac tumors) or metastases to the heart, can directly affect cardiac function and lead to arrhythmias. These tumors can infiltrate the myocardium, compress the heart, or invade the electrical conduction system, leading to disturbances in rhythm.
- Cardiotoxicity of Cancer Treatments  
Chemotherapy and targeted therapies are known to have cardiotoxic effects. Anthracyclines, for instance, can cause dose-dependent cardiomyopathy, leading to heart failure and arrhythmias. Trastuzumab, a monoclonal antibody used in HER2-positive breast cancer, has also been associated with cardiotoxicity. Tyrosine kinase inhibitors, used in various cancers, can prolong the QT interval, increasing the risk of life-threatening arrhythmias (3).
- Radiation Therapy  
Radiation therapy, particularly when involving the chest area, can cause cardiac fibrosis, pericarditis, and damage to the coronary arteries. These changes can lead to structural heart disease, predisposing patients to arrhythmias. The risk is particularly high for those receiving high doses of radiation or those with pre-existing cardiovascular conditions (4).
- Pre-existing Cardiovascular Risk Factors  
Cancer patients often have comorbidities such as hypertension, diabetes, and dyslipidemia, which are risk factors for cardiovascular disease and arrhythmias. The presence of these risk factors can

exacerbate the cardiotoxic effects of cancer therapies, making arrhythmia management more challenging (5).

## **Pharmacological Management of Arrhythmias**

Antiarrhythmic drugs are a cornerstone in managing arrhythmias. Beta-blockers and calcium channel blockers are commonly used for rate control, while drugs like amiodarone are preferred for rhythm control. Cancer patients require special considerations due to potential drug interactions and increased susceptibility to side effects. For instance, anthracyclines can exacerbate the cardiotoxic effects of certain antiarrhythmics. Clinical trials have shown varying efficacy of these drugs in cancer patients, highlighting the need for personalized treatment plans (6-8).

- **Beta-Blockers**

Beta-blockers are frequently used for their rate-controlling effects in atrial fibrillation and other supraventricular arrhythmias. They also provide cardioprotective effects against chemotherapy-induced cardiotoxicity. However, careful monitoring is required as they can exacerbate bradycardia and hypotension, particularly in patients with compromised cardiac function due to cancer treatments (9).

- **Calcium Channel Blockers**

Calcium channel blockers, such as diltiazem and verapamil, are effective in controlling heart rate and managing supraventricular arrhythmias. These agents are particularly useful in patients who may not tolerate beta-blockers. However, their use must be balanced against potential negative inotropic effects, especially in patients with reduced left ventricular function (10).

- **Amiodarone**

Amiodarone is a versatile antiarrhythmic agent used for both atrial and ventricular arrhythmias. It has a complex pharmacokinetic profile and potential for significant side effects, including thyroid dysfunction, pulmonary toxicity, and liver enzyme abnormalities. In cancer patients, careful dosing and monitoring are essential to avoid exacerbating these toxicities, particularly when used concurrently with other chemotherapeutic agents (11).

- **Newer Antiarrhythmic Agents**  
Recent advances in antiarrhythmic therapy include the development of newer agents such as dronedarone and ivabradine. Dronedarone, a derivative of amiodarone, is associated with fewer side effects but may still pose risks in patients with severe heart failure. Ivabradine, primarily used for heart rate control in heart failure, offers an alternative for patients who cannot tolerate beta-blockers or calcium channel blockers (12).

### **Non-Pharmacological Management of Arrhythmias**

Non-pharmacological strategies play a vital role in managing arrhythmias. Lifestyle modifications, including dietary changes, regular physical activity, and stress management, can reduce arrhythmia burden. Interventional procedures such as catheter ablation and pacemaker implantation are effective in selected patients. Multidisciplinary care teams, especially in cardio-oncology clinics, can provide comprehensive care. Studies have shown that such integrated approaches improve outcomes and patient satisfaction (13-15).

- **Lifestyle Modifications**  
Lifestyle modifications are fundamental in managing arrhythmias. A heart-healthy diet rich in fruits, vegetables, whole grains, and lean proteins can reduce cardiovascular risk factors. Regular physical activity helps maintain cardiovascular fitness and reduces stress, which can trigger arrhythmias. Stress management techniques such as mindfulness, yoga, and cognitive-behavioural therapy can also be beneficial (16).
- **Interventional Procedures**  
In cases where pharmacological therapy is insufficient, interventional procedures such as catheter ablation may be indicated. Catheter ablation involves the use of radiofrequency energy to destroy areas of heart tissue responsible for abnormal electrical signals. This procedure has been shown to be effective in treating atrial fibrillation and other supraventricular arrhythmias. Pacemaker or defibrillator implantation

may be necessary for patients with significant brady-arrhythmias or risk of sudden cardiac death (17).

- **Multidisciplinary Care Teams**

Multidisciplinary care teams, including cardiologists, oncologists, nurses, and pharmacists, play a crucial role in managing arrhythmias in cancer patients. Cardio-oncology clinics offer specialized care tailored to the unique needs of these patients, ensuring comprehensive management of both cardiac and oncological issues. Such collaborative approaches have been shown to improve patient outcomes and satisfaction (18).

- **Evidence from Studies and Guidelines**

Numerous studies and clinical guidelines support the use of integrated care approaches for managing arrhythmias in cancer patients. For example, the European Society of Cardiology (ESC) and the American Heart Association (AHA) provide guidelines on managing cardiovascular complications of cancer therapy, emphasizing the importance of early detection, risk stratification, and multidisciplinary management (19,20).

## **Integrating Pharmacological and Non-Pharmacological Approaches**

An effective management plan for arrhythmias in cancer patients should combine pharmacological and non-pharmacological strategies. Case management approaches involving personalized treatment plans, patient education, and regular monitoring are essential. Multidisciplinary teams can ensure comprehensive care, addressing both cardiac and oncological needs. Clinical guidelines recommend a balanced approach, emphasizing the importance of personalized care (21).

- **Case Management Strategies**

Case management strategies involve a coordinated approach to care, with a focus on individual patient needs. Personalized treatment plans should consider the type of cancer, specific therapies, and the patient's cardiovascular risk profile. Regular monitoring of cardiac function through imaging and biomarkers is crucial for early detection and management of arrhythmias (22).

- Patient Education and Engagement  
Patient education is a key component of managing arrhythmias. Educating patients about the signs and symptoms of arrhythmias, potential side effects of treatments, and the importance of adherence to therapy can empower them to participate actively in their care. Engaging patients in lifestyle modifications and stress management techniques can also enhance their overall well-being (23).
- Monitoring and Follow-Up Protocols  
Regular monitoring and follow-up are essential to detect and manage arrhythmias early. This includes routine electrocardiograms (ECGs), Holter monitoring, and echocardiograms to assess cardiac function. Biomarkers such as troponins and natriuretic peptides can provide additional information on cardiac stress and damage. A structured follow-up protocol ensures timely intervention and adjustment of treatment plans as needed (24).
- Impact on Patient Outcomes  
Combining pharmacological and non-pharmacological approaches in a comprehensive management plan has been shown to improve patient outcomes. Studies indicate that such integrated care reduces the incidence of severe arrhythmias, improves quality of life, and enhances survival rates. The involvement of multidisciplinary care teams.

## References

1. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2012 Oct;23 Suppl 7:vii155-66.
3. Yeh ETH, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Jun 30;53(24):2231-47.
4. Cheng H, Force T. Why do kinase inhibitors cause cardiotoxicity and what can be done about it? *Prog Cardiovasc Dis.* 2010 May-Jun;53(2):114-20.

5. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Dalton VM, Mone SM, Gelber RD, et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2005 Dec 20;23(36):9301-6.
6. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J.* 2016 Sep 21;37(36):2768-801.
7. Jordan K, Ponisch W, Hallek M, Ludtke A, Franke A, Wolf HH, et al. Dexrazoxane in the prevention of doxorubicin-induced cardiotoxicity of patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a randomized multicenter trial. *BMC Cancer.* 2016 Dec 7;16:684.
8. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf SW, Swafford J, Champion C, et al. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Diagnosis, Pathogenesis, and Management. *Circulation.* 2004 Feb 10;109(3):312-7.
9. Cvetković RS, Keating GM. Amiodarone: a review of its use in the management of ventricular arrhythmias. *Drugs.* 2007;67(15):2355-80.
10. Campbell CM, Dent S. Cardiac Toxicity in Cancer Survivors: A Review of the Literature. *Cardiol Res Pract.* 2011;2011:314980.
11. Lip GYH, Heinzl FR, Gaita F, Juanatey JRG, Le Heuzey JY, Potpara T, et al. European Heart Rhythm Association/Heart Failure Association joint consensus document on arrhythmias in heart failure, endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace.* 2016 Jun;18(6):868-911.
12. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J.* 2016 Sep 21;37(36):2768-801.
13. Hershman DL, McBride RB, Eisenberger A, Bosworth A, Cyktor JC, Grann VR. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2008 May 20;26(15):3159-65.

14. Albin A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst.* 2010 Jan 20;102(1):14-25.
15. Florescu M, Cinteza M, Vinereanu D. Chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Maedica (Bucur).* 2013 Sep;8(4):371-81.
16. Farolfi A, Melegari E, Aquilina M, Scarpi E, Ibrahim T, Maltoni R, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity in early breast cancer patients: a retrospective study of possible risk and protective factors. *Heart.* 2013 Nov;99(9):634-9.
17. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popović ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Feb 26;61(8):77-84.
18. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001 Mar 15;344(11):783-92.
19. Carlson LE, Bultz BD. Efficacy and medical cost offset of psychosocial interventions in cancer care: making the case for economic analyses. *Psychooncology.* 2004 Dec;13(12):837-49.
20. Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. *Nat Rev Cardiol.* 2020 Aug;17(8):474-502.
21. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020 May;22(11):1945-60.
22. Virani SA, Dent S, Brezden-Masley C, Clarke B, Davis MK, Jassal DS, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines for Evaluation and Management of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. *Can J Cardiol.* 2016 Jul;32(7):831-41.

23. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Jun 30;53(24):2231-47.
24. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2012 Oct;23 Suppl 7:vii155-66.
25. Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, Chen MH, Constine LS, D'Angio GJ, et al. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol.* 2015 Mar;16(3):e123-36.
26. LS, D'Angio GJ, et al. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol.* 2015 Mar;16(3):e123-36.
27. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020 May;22(11):1945-60.
28. Virani SA, Dent S, Brezden-Masley C, Clarke B, Davis MK, Jassal DS, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines for Evaluation and Management of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. *Can J Cardiol.* 2016 Jul;32(7):831-41.



## CHAPTER 72

### Prevention Of Sudden Cardiac Death in Athletes: Identifying Pathologic Cardiac Conditions And Implementing AED

*Alice Inda Supit*

*Dr. Soedarso General Hospital, Pontianak*

#### Abstrak

Kematian jantung mendadak (*sudden cardiac death* = SCD) yang berhubungan dengan olahraga adalah peristiwa yang terbilang jarang namun sangat fatal. Korban bisa saja berusia muda dan tampak sehat. Banyak dari kematian tidak dapat dijelaskan, sebagian besar kematian disebabkan oleh penyakit kardiovaskular yang sebelumnya tidak terdiagnosis. Oleh karena itu, diperlukan cara yang dapat mengidentifikasi dini individu berisiko sehingga dapat diterapkan pembatasan aktivitas yang tepat untuk mengurangi risiko SCD.

Biasanya atlet asimtomatik sampai terjadi SCD. Kejadian SCD pada atlet dapat disebabkan oleh penyakit genetik/kongenital atau didapat. Bahkan kadang pada otopsi penyebabnya tidak dapat teridentifikasi. Penyebab SCD pada atlet berusia >35 tahun biasanya penyakit jantung koroner (PJK) sedangkan untuk atlet <35 tahun, biasanya disebabkan oleh kanalopati atau kardiomiopati.<sup>1</sup>

Skruining pra-partisipasi bertujuan mencegah SCD. Namun terdapat beberapa isu kompleks seperti kemungkinan diskualifikasi atlet. Proses pengambilan keputusan bersama mengenai partisipasi dalam olahraga/kompetisi untuk atlet dengan risiko SCD yang signifikan.

Pencegahan utama SCD pada atlet sesungguhnya adalah RJP yang berkualitas oleh *bystander* dan tersedianya AED. Penentu utama keberhasilan bertahan hidup setelah henti jantung mendadak adalah waktu dari korban kolaps sampai mendapatkan defibrilasi.

#### Pendahuluan

Kematian jantung mendadak (*sudden cardiac death* = SCD) yang berhubungan dengan olahraga adalah peristiwa yang terbilang jarang namun sangat fatal. Korban bisa saja berusia muda dan tampak sehat, dan meskipun

banyak dari kematian tidak dapat dijelaskan, sebagian besar kematian disebabkan oleh penyakit kardiovaskular yang sebelumnya tidak terdiagnosis. Oleh karena itu, diperlukan cara yang dapat mengidentifikasi dini individu berisiko sehingga dapat diterapkan pembatasan aktivitas yang tepat untuk mengurangi risiko SCD.

Kejadian SCD pada atlet dapat disebabkan oleh penyakit genetik/kongenital atau didapat. Biasanya atlet asimtomatik terjadi SCD. Bahkan kadang pada otopsi penyebabnya tidak dapat teridentifikasi. Penyebab SCD pada atlet berusia >35 tahun biasanya penyakit jantung koroner (PJK) sedangkan untuk atlet <35 tahun, biasanya disebabkan oleh kanalopati atau kardiomiopati.<sup>1</sup>

Literatur mengenai SCD saat berolahraga sebagian besar berfokus pada kompetisi atletik. Meskipun kejadian SCD tampaknya lebih tinggi pada atlet kompetitif dibandingkan atlet rekreasi, jumlah total SCD sebenarnya lebih besar pada atlet rekreasional, karena lebih banyak orang yang terlibat dalam aktivitas rekreasi dan peraturan evaluasi persiapan pada atlet rekreasi kurang ketat.<sup>2</sup>

## DEFINISI

Definisi atlet menurut *European Society of Cardiology* (ESC) adalah individu usia muda atau dewasa, baik amatir maupun profesional, yang terlibat dalam latihan teratur dan turut serta dalam kompetisi resmi.<sup>3</sup> Atlet muda mengacu pada individu di bawah usia 35 tahun dimana SCD umumnya disebabkan oleh berbagai penyakit jantung kongenital. Atlet dewasa, atau "master", adalah individu berusia  $\geq 35$  tahun yang paling sering dikaitkan dengan penyakit jantung koroner (PJK). *American Heart Association* (AHA) menyebutkan atlet kompetitif adalah atlet baik secara individual maupun tim yang mengutamakan prestasi dan memerlukan latihan tersistematis dan intensif.<sup>4</sup> Atlet elit berlatih  $\geq 10$  jam/minggu sedangkan atlet kompetitif berlatih  $\geq 6$  jam/minggu. Atlet rekreasional umumnya berpartisipasi untuk tujuan kesehatan dan/atau hobi dan biasanya tidak memiliki tekanan seperti atlet dengan tujuan prestasi.

Henti jantung mendadak/ *sudden cardiac arrest* (SCA) adalah kolaps yang tidak terduga yang berasal dari masalah jantung dimana diperlukan

resusitasi jantung paru (RJP) dan/atau defibrilasi diperlukan.<sup>5</sup> Kematian jantung mendadak (SCD) adalah kematian secara tiba-tiba yang diduga berasal dari masalah jantung, terjadi dalam 1 jam sejak awitan gejala dan disaksikan, atau dalam 24 jam sejak terakhir terlihat masih hidup. SCD pada kasus yang diotopsi didefinisikan sebagai kematian tidak terduga yang disebabkan masalah jantung atau tidak diketahui penyebabnya.<sup>5</sup>

Telah banyak diketahui bahwa SCD adalah salah satu penyebab kematian utama pada atlet, meskipun insidensi pastinya masih kontroversial oleh karena heterogenitas data. Studi - studi menunjukkan bahwa keseluruhan insidensi berkisar antara 1:50.000 dan 1:100.000 per tahun pada atlet kompetitif muda.<sup>6,7</sup> Insidensi jauh lebih tinggi pada orang dewasa lanjut usia, yaitu mendekati 1:7000 atlet dewasa sehat per tahun.<sup>2</sup>

## ETIOLOGI

Penyebab SCD pada atlet muda adalah kelainan jantung kongenital atau genetik.<sup>3,8</sup> Kematian mendadak tidak terduga dengan hasil otopsi negatif, juga disebut sebagai *sudden arrhythmic death syndrome (SADS)*, yang ditemukan pada 44% kasus SCD.<sup>9,10</sup> Pada populasi atlet muda yang nampaknya sehat, prevalensi penyakit jantung terkait SCD sebesar 0,3%.<sup>11,12</sup> Pada kelompok atlet berusia di atas >35, lebih dari 80% kasus SCD disebabkan oleh PJK, dan latihan fisik yang keras berhubungan dengan risiko infark miokard dan SCD.<sup>3,5</sup> Risiko lebih tinggi dialami oleh atlet yang kurang atau tidak berpengalaman dengan latihan tersistematis.

Terdapat beberapa penelitian besar yang mengevaluasi SCD pada atlet berusia <35 tahun. Pada sebagian besar kasus, dijumpai penyakit jantung struktural, meskipun data terkini menunjukkan lebih banyak kematian akibat aritmia mendadak pada jantung dengan struktur normal.<sup>4,13</sup> Untuk penyakit jantung struktural yang paling sering adalah kardiomiopati hipertrofik (HCM), anomali asal arteri koroner, *arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC)*, miokarditis, dan PJK.

## Kardiomiopati hipertrofi

Dahulu, individu dengan kemungkinan diagnosis klinis HCM atau temuan ekuivokal disarankan untuk tidak berpartisipasi dalam sebagian besar

olahraga kompetitif dengan kemungkinan pengecualian pada olahraga intensitas rendah.<sup>5,14</sup>

Pendekatan baru dan tidak terlalu restriktif disarankan oleh ESC tahun 2020. Terdapat pilihan untuk berpartisipasi dalam aktivitas atletik rekreasional dan kompetitif secara selektif pada pasien dengan HCM yang memiliki profil risiko rendah dengan syarat harus menjalani evaluasi berkala. Pedoman tersebut menegaskan bahwa pasien dengan penanda risiko tinggi tidak boleh berpartisipasi dalam kompetisi atletik.<sup>3</sup> Pedoman *American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC)* merekomendasikan pendekatan pengambilan keputusan bersama untuk pasien dengan HCM, di mana dokter dan atlet berbagi diskusi tentang potensi risiko dan manfaat olahraga.<sup>14</sup>

HCM terjadi pada sekitar 1 dari 500 orang pada populasi umum. Pada sebagian besar atlet dengan SCD akibat HCM, diagnosis HCM belum pernah ditegakkan sebelumnya. Pasien HCM yang memiliki risiko SCD paling tinggi adalah mereka yang pernah mengalami henti jantung mendadak. Selain itu, pasien dengan sinkop yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya, hipertrofi masif (ketebalan dinding ventrikel kiri maksimum >30 mm), riwayat keluarga SCD akibat HCM, obstruksi saluran keluar ventrikel kiri yang signifikan (gradien >50 mmHg), takiaritmia ventrikel tidak menetap, VT terkait olahraga, aneurisma apikal, dan jaringan parut luas pada MRI, berisiko lebih tinggi.<sup>15</sup> Usia juga merupakan faktor penentu yang relevan, dimana remaja dan atlet muda memiliki risiko lebih tinggi dibandingkan pasien yang lebih tua. Di antara pasien dengan HCM, stratifikasi menurut AHA dan ESC dapat mengidentifikasi pasien dengan risiko SCD yang tinggi dan relatif rendah; namun, risiko nol tidak ada dan bahkan pasien yang didefinisikan sebagai risiko rendah memiliki risiko SCD yang kecil namun tidak sepele.<sup>14,15</sup> Disarankan bahwa kelompok pasien ini harus menjalani evaluasi secara berkala, setiap tahun di usia remaja dan setiap dua tahun di usia dewasa.<sup>15</sup>

### **Anomali asal arteri koroner kongenital**

Umumnya tidak disarankan untuk berpartisipasi dalam olahraga kompetitif. Partisipasi dalam olahraga setidaknya tiga bulan setelah operasi koreksi berhasil dapat dipertimbangkan secara individual untuk seorang atlet

tanpa infark sebelumnya dan tanpa adanya iskemia, takiaritmia ventrikel, atau disfungsi ventrikel kiri selama uji latih maksimal.<sup>16</sup>

Anomali asal arteri koroner ditemukan pada 12 hingga 33% atlet muda dengan SCD pada otopsi. Anomali paling umum yang terkait dengan SCD adalah arteri koroner utama kiri berasal dari sinus Valsava kanan dan arteri koroner kanan berasal dari sinus koronarius kiri.<sup>9,16</sup>

Pasien dapat mengalami sinkop /presinkop terutama saat berolahraga dan angina pada sebagian kasus. Sayangnya, SCD sering kali menjadi gejala klinis yang pertama. Pemeriksaan fisik dan penunjang biasanya tidak menunjukkan adanya infark miokard. Jika dicurigai adanya anomali asal arteri koroner, maka CTCA dianjurkan. MRI dengan kontras dapat mendeteksi adanya LGE. Angiografi koroner merupakan standar emas untuk mengevaluasi asal dan perjalanan arteri koroner dan masih direkomendasikan ketika pemeriksaan lain tidak diagnostik.<sup>16</sup>

### ***Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy***

Atlet dengan ARVC sebaiknya tidak berpartisipasi dalam olahraga kompetitif atau nonkompetitif dengan intensitas tinggi, seperti bola basket, lari dan tenis tunggal.<sup>14,15</sup> Aktivitas yang berpotensi menimbulkan trauma atau aktivitas air tertentu perlu dipertimbangkan. Pasien ARVC juga disarankan untuk menghindari aktivitas intensitas-sedang. Namun, program latihan intensitas rendah telah terbukti tidak berdampak negatif yang nyata terhadap perjalanan penyakit ARVC dan oleh karena itu, dapat berpartisipasi dalam aktivitas rekreasi dengan intensitas rendah.

Takiaritmia dan SCD lebih sering terjadi pada pasien ARVC dibandingkan pasien dengan kardiomiopati dilatasi atau infark sebelumnya. Dalam sebuah kohort dari pasien ARVC yang diamati selama lebih dari 10 tahun, angka mortalitas sebesar 20%.<sup>18</sup> Gambaran klinis pasien, khususnya atlet, meliputi palpitasi saat olahraga, presinkop, dan/atau sinkop.<sup>17</sup>

Di antara 108 atlet dengan ARVC, risiko VT atau SCD secara signifikan lebih tinggi pada atlet kompetitif dibandingkan dengan atlet rekreasi (HR 2,0, 95% CI 1.2-3.3) atau pasien tidak aktif (HR 2.1, 95% CI 1.1-3.9). Selain itu, banyak data yang menunjukkan bahwa pengondisian/latihan ekstrem yang repetitif meningkatkan progresi penyakit.<sup>18</sup>

## Sindrom Marfan

Atlet dengan sindrom Marfan dapat berpartisipasi dalam olahraga kompetitif statis/dinamis intensitas rendah dan sedang secara selektif jika tidak terdapat salah satu atau lebih gejala berikut: dilatasi radiks aorta, regurgitasi mitral sedang hingga berat, atau riwayat keluarga dengan diseksi atau kematian mendadak pada saudara dengan sindrom Marfan. Ekokardiografi evaluasi dimensi aorta yang diulang setiap 6 hingga 12 bulan untuk menilai progresivitas dilatasi aorta.<sup>19</sup>

Atlet dengan sindrom Marfan, aneurisma atau diseksi aorta familial, atau katup aorta bikuspid kongenital dengan pembesaran aorta asendens derajat berapapun tidak boleh berpartisipasi dalam olahraga yang berpotensi menimbulkan benturan tubuh. Di sisi lain, beberapa aktivitas rekreasi dengan intensitas sedang dan banyak aktivitas rekreasi dengan intensitas rendah umumnya dianggap aman.

SCD selama berolahraga juga dapat terjadi tanpa adanya penyakit jantung struktural. Sejumlah sindrom aritmia kongenital merupakan predisposisi individu terhadap SCD, dan struktur jantung biasanya normal pada pasien ini. Contohnya meliputi sindrom QT panjang (LQTS), sindrom Brugada (BrS), takikardia ventrikel polimorfik katekolaminergik (CPVT), sindrom QT pendek (SQTS), sindrom repolarisasi dini (ERS). Pada individu dengan struktur jantung normal, aritmia dapat dipicu oleh trauma, seperti *commotio cordis*, di mana SCD diakibatkan oleh trauma pada prekordium.

## Sindrom long QT

Terdapat perbedaan pendapat mengenai kompetisi untuk atlet dengan aritmia kongenital, dan khususnya LQTS.<sup>20,21</sup> Pernyataan Ilmiah AHA/ACC 2015 membahas partisipasi acara kompetitif dan sesi latihan yang diperbolehkan pada atlet dengan LQTS yaitu jika pasien tidak menunjukkan gejala dan rencana tindakan darurat dengan defibrilator eksternal otomatis (AED) tersedia di lokasi. Namun, pedoman ESC memiliki pendekatan yang berbeda, restriksi dari olahraga kompetitif pada pasien dengan mutasi genetik patologis.

Kemungkinan LQTS pada atlet seringkali diketahui berdasarkan skrining EKG pra-partisipasi. Setelah menegakkan diagnosis LQTS yang benar

dan melaksanakan program pengobatan awal, pasien dengan LQTS dapat terus aktif secara rekreasi, terutama mereka dengan LQT2 dan LQT3. Atlet dengan LQTS yang ingin tetap menjadi atlet kompetitif harus dievaluasi oleh medis profesional agar pengambilan keputusan bersama tercapai.

### **Sindrom Brugada**

Partisipasi olahraga diperbolehkan pada atlet dengan sindrom Brugada yang ditentukan berisiko rendah berdasarkan tidak adanya gejala setelah evaluasi oleh dokter. Atlet turut berpartisipasi dalam diskusi yang sepenuhnya terinformasi dan proses pengambilan keputusan bersama serta mengambil semua tindakan pencegahan yang tepat.<sup>20</sup>

Berbeda dengan sindrom aritmia kongenital lainnya, sebagian besar olahraga rekreasi dengan intensitas sedang dan rendah, olahraga non-kompetitif dianggap aman untuk pasien dengan sindrom Brugada atau EKG Brugada, kecuali untuk olahraga yang memiliki risiko trauma signifikan. Selain itu, pasien harus menghindari obat pemicu, ketidakseimbangan elektrolit, dan peningkatan suhu  $>39^{\circ}\text{C}$ .

### **Takikardia ventrikel polimorfik katekolaminergik**

Pasien dengan CPVT yang sebelumnya bergejala, dan pasien tanpa gejala dengan irama PVC saat olahraga harus dibatasi dari olahraga kompetitif.<sup>20,21</sup> Di antara individu dengan diagnosis genetik CPVT namun tetap asimtomatik dan tidak ada VT yang dapat diinduksi (genotipe positif, fenotipe negatif), perjalanan alaminya tidak diketahui dengan pasti. Dengan demikian, tidak ada kesepakatan dalam pedoman ini, dan secara khusus, pembatasan tindakan pencegahan dari olahraga kompetitif disarankan oleh rekomendasi ESC.

### **Sindrom QT pendek**

Sindrom QT pendek (SQTS) adalah kanalopati kongenital sangat langka yang berhubungan dengan pemendekan interval QT dan SCD pada individu dengan struktur jantung normal. Data mengenai risiko olahraga pada kondisi ini masih kurang. Ketika ditemukan interval QTc  $<320$  ms, penyebab pemendekan QT sementara (seperti hiperkalsemia, hiperkalemia, hipertermia,

asidosis, dan penggunaan obat-obat tertentu harus disingkirkan. Jika tidak ditemukan penyebab interval QT pendek, atlet dapat dirujuk untuk pemeriksaan EKG keluarga dan tes genetik.

### **Sindrom repolarisasi dini**

Sindrom repolarisasi dini merupakan kombinasi pola repolarisasi dini pada EKG dan gejala aritmia dan/atau SCD. Saat ini, belum ada data mengenai dampak program olahraga teratur dan partisipasi olahraga terhadap perjalanan penyakit alamiah dari sindrom repolarisasi dini. Pola repolarisasi dini yang berarti adanya elevasi segmen ST pada sadapan prekordial, biasanya ditemukan pada atlet yang akan menghilang saat berolahraga. Pola EKG ini tidak berhubungan dengan gejala atau riwayat keluarga SCD dan tidak memerlukan pemeriksaan tambahan untuk diagnosis. Rekomendasi mengenai partisipasi dalam atletik hanya berlaku untuk pasien dengan sindrom repolarisasi dini.

### **Penyakit jantung koroner**

Pasien dengan PJK yang terbukti secara klinis dan dianggap berisiko rendah terkena penyakit jantung setelah evaluasi individu dapat diizinkan untuk berpartisipasi dalam olahraga kompetitif. Sebagai tindakan pencegahan, beberapa restriksi mungkin berlaku secara individual untuk olahraga dengan tuntutan kardiovaskular tertinggi.

Pasien dengan PJK yang terbukti secara klinis dan dianggap berisiko tinggi perlu dilarang dari olahraga kompetitif untuk sementara waktu dan menerima penanganan yang tepat. Partisipasi dalam olahraga kompetitif dapat dimulai kembali tiga bulan setelah intervensi koroner perkutan. Partisipasi dalam olahraga kompetitif mungkin disarankan secara selektif sesuai pasien dengan PJK dan faktor risiko yang ditangani dengan baik jika olahraga tidak dikaitkan dengan elemen risiko tinggi, seperti stenosis arteri koroner kritis (>70%), disfungsi ventrikel kiri, iskemia yang dapat diinduksi melalui olahraga, atau aritmia ventrikel yang sering dan repetitif akibat olahraga. Olahraga kontak harus dihindari saat pasien sedang menjalani terapi antiplatelet ganda karena risiko perdarahan, namun dapat dipertimbangkan setelahnya.



Pada pasien berusia  $\geq 35$  tahun, penyebab SCD terkait-olahraga paling sering adalah PJK. Aritmia ventrikel dapat berasal dari jaringan parut miokard atau dari iskemia akut. Selain itu, iskemia saat beraktivitas dapat disebabkan oleh stenosis koroner kronis yang mencegah peningkatan pengiriman oksigen miokard selama aktivitas fisik. Otopsi pasien dewasa dengan SCD terkait-olahraga biasanya menunjukkan PJK stadium lanjut dan/atau lesi koroner akut.<sup>22</sup>

Sebelum memulai latihan tersistematis atau kompetisi, atlet dengan PJK yang telah diketahui sebelumnya harus menjalani pemeriksaan fungsi ventrikel kiri. Penerapan uji latih dapat dilakukan, untuk menilai kapasitas latihan untuk menentukan kemungkinan induksi tanda-tanda iskemia dan untuk memastikan tidak adanya aritmia yang disebabkan oleh olahraga.

## **PENCEGAHAN SUDDEN CARDIAC DEATH PADA ATLET**

### **Skrining pra-partisipasi**

Seperti halnya skrining untuk kondisi apa pun, tujuan utama skrining adalah mencegah SCD yang prognosinya dapat diperbaiki dengan intervensi seperti modifikasi olahraga atau terapi spesifik yang ditargetkan pada patologi yang mendasarinya. ACC/AHA maupun ESC merekomendasikan skrining jantung pra-partisipasi. Keduanya memasukkan anamnesis dan pemeriksaan fisik sebagai bagian dari skrining. ESC merekomendasikan EKG 12-sadapan dalam skrining sedangkan AHA tidak.<sup>3,24</sup> Apabila dalam evaluasi awal dicurigai adanya penyakit jantung, maka pemeriksaan lebih lanjut diperlukan seperti ekokardiografi, MRI, pemeriksaan keluarga, atau tes genetik.

Walaupun skrining bertujuan mencegah SCD, namun terdapat beberapa isu kompleks seperti kemungkinan diskualifikasi. Proses pengambilan keputusan bersama mengenai partisipasi dalam olahraga terlebih pada atlet penyakit dengan risiko SCD yang signifikan.

Anamnesis dan pemeriksaan fisik yang diperlukan pada skrining jantung antara lain riwayat sinkop/pra-sinkop, palpitasi, rasa tidak nyaman di dada dan dispnea, riwayat murmur atau kelainan katup jantung, toleransi latihan dan limitasi. Untuk riwayat keluarga perlu ditanyakan riwayat penyakit genetik miokard yang diketahui, riwayat keluarga tingkat pertama atau kedua yang mengalami SCD atau kematian yang tidak dapat dijelaskan dengan ciri-

ciri yang mencurigakan ke arah SCD sebelum usia 50 tahun, serta riwayat keluarga dengan penyakit jantung koroner sebelum usia 50 tahun atau gagal jantung, transplantasi jantung, pemasangan alat pacu jantung, atau pemasangan defibrilator kardioverter internal pada usia berapa pun. Untuk riwayat sosial, digali penggunaan obat-obatan misalnya tembakau, metamfetamin, alkohol

Pemeriksaan fisik meliputi pengukuran tekanan darah kedua lengan, detak jantung, kelainan dinding dada, pembesaran jantung, murmur jantung, tanda gagal jantung, tanda malperfusi, defisit nadi, dan stigmata sindrom Marfan.

ESC dan International Olympic Committee (IOC) mendukung pemeriksaan EKG pra-partisipasi untuk semua atlet muda olahraga kompetitif. Pemeriksaan EKG rutin dianggap memiliki efikasi cukup tinggi. Selain itu, biaya yang relatif rendah dibanding modalitas lain serta ketersediaan EKG yang luas menjadikan pemeriksaan tersebut sebagai pilihan yang menarik.<sup>3</sup>

Pada atlet asimtomatik berusia  $\geq 35$  tahun yang berencana untuk berpartisipasi dalam olahraga kompetitif, anamnesis dan pemeriksaan fisik lebih baik daripada tanpa skrining. Idealnya, penilaian ini harus dilakukan pra-partisipasi. Komponen anamnesis dan pemeriksaan fisik sama dengan pasien yang lebih muda.

Untuk kelompok atlet  $\geq 35$  tahun, pendekatan skrining tambahan ditentukan oleh usia, risiko 10 tahun terkena PJK menggunakan kalkulator ASCVD dari ACC/AHA atau menggunakan SCORE dari ESC serta intensitas olahraga menjadi bahan pertimbangan. Untuk atlet usia 35 hingga 64 tahun dengan risiko rendah dan olahraga dengan intensitas rendah hingga sedang, skrining dengan EKG sudah cukup. Untuk usia 35 hingga 64 tahun, risiko sedang atau tinggi, olahraga intensitas tinggi, dilakukan uji latihan jantung. Untuk usia 65 tahun ke atas, disarankan uji latihan jantung.

Atlet dengan hasil EKG normal biasanya tidak diperlukan pemeriksaan lebih lanjut, dan atlet dapat berpartisipasi dengan informasi bahwa skrining tidak sepenuhnya mengecualikan adanya kondisi yang dapat menyebabkan SCD.

Untuk atlet dengan EKG abnormal, partisipasi dalam aktivitas atletik kompetitif harus dibatasi hingga pemeriksaan EKG dilakukan oleh dokter yang

berpengalaman dalam interpretasi EKG atlet. Untuk atlet dengan diagnosis aritmia yang terkonfirmasi berdasarkan hasil EKG, serta yang diduga menderita aritmia berdasarkan tanda dan gejala yang muncul namun tanpa dokumentasi EKG, umumnya dilakukan pemeriksaan lanjutan, seperti pencitraan jantung, uji latih jantung, dan monitor EKG ambulatori. Dalam beberapa kasus, studi elektrofisiologi mungkin diperlukan untuk memicu aritmia.

Diperlukan uji latih jantung untuk atlet dengan gejala sugestif aritmia saat latihan. Uji latih pada pasien dengan gejala aritmia bertujuan untuk menilai hemodinamik atlet selama latihan dan reproduibilitas gejala, serta potensi deteksi aritmia. Melalui uji ini dapat dipastikan apakah gejala tersebut disebabkan oleh aritmia. Idealnya, uji latih jantung harus menyerupai aktivitas yang menimbulkan gejala. Meskipun protokol Bruce standar dapat diterapkan pada beberapa atlet, protokol ini seringkali tidak optimal untuk atlet kompetitif yang bergejala. Misalnya, jika atlet hanya mengalami gejala saat lari cepat, maka lari cepat harus dilakukan saat uji latih.

Studi elektrofisiologi invasif umumnya tidak diindikasikan untuk evaluasi aritmia pada atlet. Jika takiaritmia terdiagnosis melalui EKG, maka studi elektrofisiologi dan ablasi dapat dilakukan dengan tujuan untuk mengatasi aritmia tersebut. Pemeriksaan ini jarang diindikasikan bila tidak ada takiaritmia terdokumentasi pada EKG, kecuali atlet mengalami sinkop/presinkop atau palpitasi dan EKG menunjukkan preeksitasi (sindrom Wolff-Parkinson-White). Pada individu tersebut, studi elektrofisiologi dan ablasi dapat mengidentifikasi dan/atau mengatasi penyebab SCD.

### **Implementasi AED**

Pencegahan utama SCD pada atlet sesungguhnya adalah RJP yang berkualitas oleh *bystander* dan tersedianya AED. Penelitian di Luxembourg menunjukkan bahwa rasio keselamatan pada pasien yang mendapatkan RJP dari *bystander* berkisar 50%.<sup>26</sup> Sebaliknya, semua kasus henti jantung yang tidak mendapatkan RJP berakhir fatal. Penentu utama keberhasilan bertahan hidup setelah henti jantung mendadak adalah waktu dari mulai kolaps sampai mendapatkan defibrilasi, di mana tingkat keberhasilan turun sampai 7-10% per satu menit penundaan.<sup>17</sup> Suatu studi observasional tahun 2017 menyebutkan bahwa defibrilasi dini oleh responder pertama dengan AED

berhubungan dengan keberhasilan bertahan hidup sebesar 53% atau dua kali lipat lebih tinggi dibanding dengan menunggu tenaga medis (29%) untuk melakukan pertolongan awal.<sup>27</sup>

AED seharusnya tersedia sesegera mungkin sehingga defibrilasi pertama dapat dilakukan dalam 3 menit sejak kolaps. Pentingnya peran edukasi pada masyarakat bersifat fundamental, demikian juga ketersediaan AED secara luas di tempat umum dan arena olahraga akan sangat meningkatkan luaran yang lebih baik. Penelitian terbaru oleh Karam dkk menunjukkan insidensi henti jantung mendadak terkait olahraga turun dari angka 7 per 1 juta penduduk/tahun menjadi 6,24 per 1 juta penduduk dalam 2 tahun terakhir. Peningkatan edukasi terhadap masyarakat mengenai RJP dan penggunaan AED memberikan perbaikan signifikan terhadap angka keberhasilan bertahan hidup yakni 23,8% di awal periode dibanding 66,7% di akhir periode penelitian.<sup>28</sup>

Tiap orang meskipun bukan tenaga medis boleh menggunakan AED untuk pertolongan darurat. Penelitian oleh Seran tahun 2021 menunjukkan sebanyak 65% populasi di Indonesia tidak mengetahui ketersediaan AED di tempat umum.<sup>29</sup> AED bermanfaat pada pasien dengan irama VF atau VT tanpa nadi sedangkan irama asistole dan pulseless electrical activity (PEA) tidak dapat ditangani secara efektif dengan defibrilasi.

AED memiliki dua bantalan (pad) elektroda yang dapat ditempel di dada pasien untuk mendeteksi irama jantung dan akan memberikan kejutan jantung apabila ada indikasi. AED akan memberikan instruksi suara agar tidak menyentuh korban saat analisis irama dan apabila diperlukan menekan tombol "shock". AED diprogram untuk menganalisis irama setiap dua menit. Di antara waktu tersebut, AED akan menginstruksikan penolong untuk mengecek tanda vital atau melakukan RJP. Rekomendasi ACLS untuk lokasi elektroda yaitu anterolateral atau anteroposterior dinding dada, berukuran minimal 8 cm untuk dewasa dan berjarak sekurangnya 2,5 cm dari alat pacu jantung. Perhiasan dan pakaian dilepas sebelum alat dipasang.<sup>30</sup>

Saat ini makin populer kompetisi olahraga yang melibatkan peserta dalam jumlah banyak. Terdapat cukup banyak penelitian mengenai kejadian henti SCD saat pertandingan maraton di mana angka kejadian henti jantung saat maraton sebesar 1,01 sampai 2,6 per 100.000 peserta, angka mortalitas

sebesar 0.63 -1.3 per 100.000 peserta.<sup>31</sup> Berdasarkan data London Marathon, PJK dan kardiomiopati hipertrofik merupakan penyebab terbanyak. Sebuah registri kejadian kardiovaskular akut (RACE registry) di Paris tahun 2006 sampai 2012, dalam pertandingan marathon, terdapat 17 kasus SCD (dua berakhir fatal) pada 511.880 peserta, dan 13 di antaranya berjenis kelamin pria.<sup>32</sup> Penelitian di Jepang yang berlangsung lebih dari 15 tahun juga memperlihatkan hasil serupa, di mana angka kejadian henti jantung mendadak sebesar 2 per 100.000 peserta.<sup>33</sup> Sekitar 50% dari pelari yang mengalami SCD berakhir selamat.<sup>31-33</sup>

Pada pertandingan marathon, idealnya AED tersedia di setiap posko medis. Namun bila jumlah AED terbatas, sebaiknya AED diletakkan di dekat garis finis atau pada area  $\frac{1}{4}$  akhir rute. Bila hanya tersedia satu unit AED, maka aksesibilitas AED dapat ditingkatkan dengan alat transportasi.

Satu hal yang tidak kalah pentingnya adalah penetapan rencana tindakan darurat (*emergency action planning* = EAP). Hal ini diperuntukkan bagi setiap organisasi, sekolah ataupun perkumpulan yang memiliki aktivitas atletik.<sup>34</sup> EAP yang komprehensif melibatkan berbagai pihak seperti kegawatdaruratan mental, penanganan konkusi, penyakit akibat sengatan panas, dan lain sebagainya.

Dalam pelaksanaannya, EAP memerlukan seseorang yang bertugas sebagai koordinator. Pertemuan dengan seluruh pihak terlibat dilakukan pada awal penetapan termasuk pelatih, tim medis, pelatih, atlet, dan seluruh staf yang terlibat. Juga penting untuk melibatkan tim medis emergensi terdekat. Pelatihan bantuan hidup dasar dan AED dilakukan oleh pelatih tersertifikasi. Semua responder pertama harus menganggap semua kasus kolaps/tidak sadar atau kejang sebagai henti jantung mendadak sampai terbukti bukan, dan bantuan hidup dasar harus segera diberikan. AED harus diletakkan pada lokasi yang mudah untuk diakses dan kejut jantung harus diberikan sesuai indikasi dalam 3 menit sejak terjadinya kolaps. Denah harus menampilkan informasi mengenai letak AED, jalur emergensi untuk evakuasi korban ke rumah sakit terdekat. Latihan atau gladi dilaksanakan minimal setahun sekali. Semua langkah EAP harus ditinjau kembali di hari pelaksanaan kompetisi formal.<sup>34</sup>

## KESIMPULAN

Kematian jantung mendadak merupakan suatu peristiwa tragis yang dapat menimpa orang bahkan atlet yang nampaknya sehat. Beberapa penyakit jantung dapat meningkatkan risiko SCD, dan kombinasi substrat elektrik dan structural, serta perubahan fisiologis akibat olahraga yang intens dapat menyebabkan aritmia fatal. Insidensi SCD lebih tinggi pada laki-laki dan atlet lebih tua. Kardiomiopati primer dan kanalopati merupakan penyebab utama SCD pada atlet muda, sedangkan penyakit jantung koroner merupakan penyebab utama pada atlet berusia lebih tua. Etiologi SCD bervariasi antar penelitian, menggambarkan betapa kompleksnya interpretasi otopsi. Seringkali, jantung ditemukan normal secara struktural pada otopsi atlet muda yang mengalami SCD, yang menggambarkan gangguan aritmia primer kemungkinan berperan dalam hal ini. Skrining pra-partisipasi dapat mengidentifikasi kondisi jantung dengan peningkatan risiko SCD. ESC merekomendasikan EKG 12 sandapan sebagai bagian skrining, sementara AHA menekankan pada anamnesis, riwayat keluarga, dan pemeriksaan fisik. Walaupun identifikasi dini faktor penyebab dapat membantu mencegah SCD, implementasi RJP dan defibrilasi

## Daftar Pustaka

1. Khan MJ, Rahim O, Rahim S. Sudden Cardiac Death in Athletes: Consensus and Controversies. *Cureus* 2023; 15(6): e39873.
2. Franklin BA, Thompson PD, Al-Zaiti SS, et al. Exercise-Related Acute Cardiovascular Events and Potential Deleterious Adaptations Following Long-Term Exercise Training: Placing the Risks Into Perspective-An Update: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2020; 141:e705.
3. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Börjesson M, Caselli S et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease: The Task Force on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2021; 42(1);17–96
4. Maron BJ, Zipes DP, Kovacs RJ. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular

Abnormalities: Preamble, Principles, and General Considerations: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation*. 2015; 132: e256-e261

5. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *European Heart Journal* 2022; 3997–4126.
6. Landry CH, Allan KS, Connelly KA, et al. Sudden Cardiac Arrest during Participation in Competitive Sports. *N Engl J Med* 2017; 377:1943.
7. Emery MS, Kovacs RJ. Sudden Cardiac Death in Athletes. *JACC Heart Fail* 2018; 6:30.
8. Harmon KG, Asif IM, Maleszewski JJ, Owens DS, Prutkin JM, Salerno JC et al. Incidence, cause, and comparative frequency of sudden cardiac death in national collegiate athletic association athletes: a decade in review. *Circulation* 2015; 132:10–19.
9. Finocchiaro G, Papadakis M, Robertus JL, Dhutia H, Steriotis AK, Tome M et al. Etiology of sudden death in sports: insights from a United Kingdom regional registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2108–15.
10. Thiene G, Rizzo S, Schiavon M, Maron MS, Zorzi A, Corrado D et al. Structurally normal hearts are uncommonly associated with sudden deaths in athletes and young people. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:3031-2.
11. Malhotra A, Dhutia H, Finocchiaro G, Gati S, Beasley I, Clift P et al. Outcomes of cardiac screening in adolescent soccer players. *N Engl J Med* 2018;379:524-34
12. Drezner JA, Prutkin JM, Harmon KG, O’Kane JW, Pelto HF, Rao AL et al. Cardiovascular screening in college athletes. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2353–5.
13. Finocchiaro G, Papadakis M, Robertus JL, et al. Etiology of Sudden Death in Sports: Insights From a United Kingdom Regional Registry. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67:2108.

14. Maron BJ, Udelson JE, Bonow RO, et al. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 3: Hypertrophic Cardiomyopathy, Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Other Cardiomyopathies, and Myocarditis: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:2362.
15. Pelliccia A, Solberg EE, Papadakis M, et al. Recommendations for participation in competitive and leisure time sport in athletes with cardiomyopathies, myocarditis, and pericarditis: position statement of the Sport Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J* 2019; 40:19.
16. Van Hare GF, Ackerman MJ, Evangelista JA, et al. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 4: Congenital Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:2372.
17. Han J, Lalario A, Merro E, Sinagra G, Sharma S, Papadakis M et al. Sudden Cardiac Death in Athletes: Facts and Fallacie. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2023 Feb; 10(2): 68.
18. Corrado D, Anastasakis A, Basso C, et al. Proposed diagnostic criteria for arrhythmogenic cardiomyopathy: European Task Force consensus report. *Int J Cardiol* 2024; 395:131447.
19. Braverman AC, Harris KM, Kovacs RJ, Maron BJ. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 7: Aortic Diseases, Including Marfan Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:2398.
20. Ackerman MJ, Zipes DP, Kovacs RJ, Maron BJ. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 10: The Cardiac Channelopathies: A Scientific Statement From the American Heart



- Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:2424.
21. Zipes DP, Link MS, Ackerman MJ, et al. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 9: Arrhythmias and Conduction Defects: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:2412.
  22. Karam N, Pechmajou L, Dumas F, et al. Comprehensive Assessment of Coronary Artery Disease in Sports-Related Sudden Cardiac Arrest. *Circulation* 2018; 138:429.
  23. Borjesson M, Dellborg M, Niebauer J, et al. Recommendations for participation in leisure time or competitive sports in athletes-patients with coronary artery disease: a position statement from the Sports Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J* 2019; 40:13.
  24. Maron B.J., Levine B.D., Washington R.L., Baggish A.L., Kovacs R.J., Maron M.S. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 2: Preparticipation Screening for Cardiovascular Disease in Competitive Athletes: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;66:2356–2361.
  25. Kochi NA, Vettor G, Dessanai MA, Pizamiglio F, Tondo C. Sudden Cardiac Death in Athletes: From the Basics to the Practical Work-Up. *Medicina* 2021; 57(2): 168.
  26. Besenius E., Cabri J., Delagardelle C., Stammet P., Urhausen A. Five Years-Results of a Nationwide Database on Sudden Cardiac Events in Sports Practice in Luxembourg. *Dtsch Z. Sportmed.* 2022;73:24–9.
  27. Bækgaard JS, Viereck S, Møller TP, Ersbøll AK, Lippert F, Folke F. The Effects of Public Access Defibrillation on Survival After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Systematic Review of Observational Studies. *Circulation.* 2017;136(10):954.
  28. Karam N, Pechmajou L, Narayanan K, Bougouin W, Sharifzadehgan A, Anys S et al. Evolutions of Incidence, Management, and Outcomes Over Time in

- Sports-Related Sudden Cardiac Arrest. *J. Am. Coll Cardiol.* 2022;79:238–246.
29. Seran, Sahroni. Design and analysis of automated external defibrillator (AED) using new service development. *IOP Conference Series Earth and Environmental Science* 2021; 794(1):01209
  30. Panchal AR, Bartos JA, Cabañas JG, Donnino MW, Drennan IR, Hirsch KG et al. Adult Basic and Advanced Life Support Writing Group. *Circulation.* 2020;142(16\_suppl\_2):S366.
  31. Breslow RG, Giberson-Chen CC, Roberts WO. Burden of Injury and Illness in the Road Race Medical Tent: A Narrative Review. *Clin J Sport Med.* 2021;31(6):e499.
  32. Gerardin B, Collet JP, Mustafic H, Bellemain-Appaix A, Benamer H, Monsegu J, Registry on acute cardiovascular events during endurance running races: the prospective RACE Paris registry. *Eur Heart J.* 2016;37(32):2531.
  33. Shirakawa T, Tanaka H, Kinoshi T, Tanaka S, Takyu H. Analysis of sudden cardiac arrest during marathon races in Japan. *Int J Clin Med.* 2017;8:472
  34. Harris KM, Creswell LL, Haas TS, Thomas T, Tung M, Isaacson E et al. Death and Cardiac Arrest in U.S. Triathlon Participants, 1985 to 2016: A Case Series. *Ann Intern Med.* 2017;167(8):529.
  35. Siebert DM, Drezner JA. Sudden cardiac arrest on the field of play: turning tragedy into a survivable event. *Neth Heart J* 2018;26:115-19.

## CHAPTER 73

### Sudden Cardiac Death in Athletes

*Ignatius Yansen*

*Tangerang Regional General Hospital, Banten*

*Eka Hospital BSD, Tangerang, Banten*

#### Introduction

Sudden cardiac death (SCD) in athletes is a rare but tragic event that occurs unexpectedly during or shortly after exercise. Despite the health benefits associated with physical activity, underlying cardiac abnormalities can increase the risk of fatal arrhythmias. This paper explores the incidence, causes, and prevention strategies of SCD in athletes, supported by current research findings.

#### Incidence

The incidence of SCD in athletes varies significantly across studies, with estimates ranging from 1 in 50,000 to 1 in 200,000 athletes per year. This variability is due to differences in study populations, definitions, and methodologies. A review in the *European Heart Journal Supplements* highlighted that young athletes aged 12-35 years have an incidence of SCD approximately 2.5 times higher than non-athletes, emphasizing the need for effective screening and prevention measures.<sup>1</sup>

#### Causes

The primary causes of SCD in athletes are typically categorized into structural and electrical cardiac abnormalities. The most common conditions include hypertrophic cardiomyopathy (HCM), arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC), congenital coronary artery anomalies, and ion channelopathies such as long QT syndrome, Brugada syndrome, and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT).

1. Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM): HCM is characterized by abnormal thickening of the heart muscle, which can obstruct blood

flow and lead to arrhythmias, especially during intense physical activity. It is the leading cause of SCD in athletes under 35 years old.<sup>2</sup>

2. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (ARVC): This hereditary condition involves the replacement of myocardial cells with fibrofatty tissue, predominantly in the right ventricle. It increases the risk of ventricular arrhythmias and SCD.<sup>3</sup>
3. Coronary Artery Anomalies: Congenital anomalies of the coronary arteries can lead to myocardial ischemia and arrhythmias during exercise, contributing to SCD.<sup>3</sup>
4. Ion Channelopathies: Genetic disorders affecting the cardiac ion channels disrupt the heart's electrical activity, leading to life-threatening arrhythmias. Examples include long QT syndrome, Brugada syndrome, and CPVT.<sup>2</sup>
5. Myocarditis: Inflammation of the heart muscle, often due to viral infections, can result in arrhythmias and SCD. Athletes recovering from myocarditis are particularly vulnerable if they resume intense training too soon.<sup>2</sup>

## Risk Factors

Several risk factors increase the likelihood of SCD in athletes:<sup>2</sup>

- Family history of SCD: A significant risk factor, particularly if there are known genetic cardiac disorders in the family.
- Prior syncope or unexplained seizures: These may indicate underlying cardiac arrhythmias.
- Abnormal findings on pre-participation screening: ECG and echocardiographic abnormalities can signal potential risk factors for SCD

## Prevention Strategies

Preventing SCD in athletes involves a combination of pre-participation screening, public awareness, and emergency preparedness.<sup>2</sup>

1. Pre-participation Screening: Screening aims to identify at-risk athletes before they engage in competitive sports. The use of ECG alongside a detailed medical history and physical examination has proven effective in detecting many conditions associated with SCD. However,

the implementation of universal screening programs remains controversial due to cost, logistical challenges, and the potential for false positives.

2. **Education and Awareness:** Educating athletes, coaches, and medical personnel about the signs and symptoms of cardiac abnormalities is crucial. Awareness campaigns can help in early identification and management of at-risk individuals .
3. **Emergency Response Plans:** Immediate response to cardiac emergencies can significantly improve survival rates. The availability of automated external defibrillators (AEDs) at sporting venues and training staff in CPR and AED use are critical components of effective emergency response plans.
4. **Genetic Testing:** For athletes with a family history of SCD or known genetic disorders, genetic testing can provide valuable information for risk assessment and management.

### **Recent Advances and Research**

Recent research has focused on improving screening techniques, understanding the genetic basis of cardiac disorders, and developing new treatment strategies.<sup>2</sup>

1. **Advancements in Screening:** Improved criteria for ECG interpretation in athletes have reduced the number of false positives while maintaining sensitivity for detecting serious cardiac conditions.
2. **Genetic Research:** Advances in genetic testing have enhanced the ability to identify individuals at risk for conditions like HCM and ARVC. Research continues to explore the complex genetic mechanisms underlying these disorders.
3. **Therapeutic Developments:** Novel therapeutic approaches, including pharmacological treatments and interventions like implantable cardioverter-defibrillators (ICDs), are being evaluated for their efficacy in preventing SCD in high-risk athletes.<sup>3</sup>

## Conclusion

Sudden cardiac death in athletes, while rare, is a significant concern due to its devastating impact. Understanding the incidence, causes, and risk factors is essential for developing effective prevention and management strategies. Ongoing research and advancements in screening and genetic testing hold promise for reducing the incidence of SCD in athletes, ensuring that sports participation remains safe and beneficial.

## References

1. Crispino E, Ricciardi D, Liporace P, Sanasi L, Loiacono G, Italiano E, et al. ECG SCREENING, HEART RATE VARIABILITY AND SUDDEN CARDIAC DEATH PREVENTION IN ENDURANCE ATHLETES. *Eur Heart J Suppl.* 2024 May 16;26(Supplement\_2):ii139–ii139.
2. Prevention and assessment of SCD in young athletes focus of state-of-the-art-review [Internet]. American College of Cardiology. [cited 2024 Jul 15]. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2024/01/10/14/43/prevention-and-assessment-of-scd-in-young-athletes-focus-of-state-of-the-art-review>
3. Hedrich O, Estes NAM 3rd, Link MS. Sudden cardiac death in athletes. *Curr Cardiol Rep.* 2006 Sep;8(5):316–22.

## CHAPTER 74

### The role of SAECG and Late Potential in Syncope

*Alexander Edo Tondas*

*Departement of Cardiology and Vascular Medicine*

*Faculty of Medicine, Sriwijaya University*

*Dr. Mochammad Hosein General Hospital, South Sumatera*

*Signal Average Electrocardiogram (SAECG)* adalah suatu teknik pemrosesan sinyal elektrokardiogram (EKG) menjadi resolusi tinggi untuk mendeteksi potensial listrik di tingkat *microvolt* sehingga mampu merekam aktivitas listrik amplitudo rendah pada miokardium, terutama di kompleks terminal QRS yang dikenal sebagai potensial akhir / *late potentials*. Pemeriksaan SAECG dilakukan untuk mendeteksi abnormalitas aktivitas listrik pada miokardium terutama pada ventrikel yang di kenal dengan *Ventricular Late Potentials (VLP)*. *Late potentials* adalah aktivitas listrik dengan frekuensi yang tinggi dan amplitudo rendah yang umumnya tidak terdeteksi pada elektrokardiogram standar tetapi dapat terdeteksi dengan teknik penguatan sinyal pada SAECG. Adanya gambaran *late potentials* mengindikasikan pasien rentan mengalami aritmia ventrikel yang serius. *Mayor arrhythmic event (MAC)* didefinisikan sebagai gabungan dari semua penyebab kematian diantaranya termasuk *sudden cardiac death* dan *sustained VT*. Sinkop dan *non-sustained VT* dikategorikan sebagai kejadian aritmia non mayor. Sinkop merupakan gejala mengkhawatirkan yang sering mempengaruhi sebagian besar pasien. Diperkirakan hampir satu dari dua orang akan menderita setidaknya satu episode sinkop seumur hidupnya. Aritmia menjadi penyebab paling umum dari sinkop jantung. Perlu digaris bawahi bahwa sinkop adalah gejala yang mencakup penyebab kelainan yang beragam mulai dari penyebab sepele hingga penyakit dengan risiko kematian mendadak yang tinggi. Oleh karena itu, sinkop bukan merupakan suatu diagnosis akhir. Penting untuk membuat stratifikasi risiko dan mencoba menentukan penyebab terjadinya hal tersebut. Ketika kriteria positif *late potentials* pada SAECG terpenuhi, maka prevalensi kejadian aritmia mayor cenderung meningkat.

**Kata Kunci :** *Late potentials ; SAECG ; Sinkop ; Ventricular arrhythmia*

Sinkop merupakan gejala tak terduga yang sering mengkuatirkan bagi sebagian besar pasien. Sinkop didefinisikan sebagai hilangnya kesadaran total akibat hipoperfusi serebral, ditandai dengan onset yang cepat, durasi yang singkat, dan pemulihan spontan yang lengkap. Istilah sinkop jantung mengacu pada episode di mana penyebab hipoperfusi serebral berhubungan langsung dengan kelainan jantung, sedangkan sinkop aritmia adalah sinkop jantung yang secara khusus disebabkan oleh gangguan irama jantung. Aritmia merupakan penyebab paling umum dari sinkop jantung. Perlu digaris bawahi bahwa sinkop adalah gejala yang mencakup penyebab kelainan yang beragam mulai dari penyebab sepele hingga penyakit dengan risiko kematian mendadak yang tinggi. Oleh karena itu, sinkope bukan merupakan suatu diagnosis akhir. Penting untuk membuat stratifikasi risiko dan mencoba menentukan penyebabnya terjadinya sinkop tersebut. (1)

Sinkop adalah permasalahan klinis yang umum, dengan kurang lebih 40% populasi mengalami setidaknya satu episode dalam hidup mereka. Penyebab paling umum adalah sinkop vasovagal (VVS), diikuti oleh hipotensi ortostatik (OH) dan sinkop jantung. Studi epidemiologis menunjukkan bahwa sinkop mempunyai insidensi bimodal sepanjang hidup dengan puncak pada usia 15-20 dan >70 tahun. Insidensi sinkop meningkat tajam setelah usia 70 tahun. (2)

Penyebab sinkop jantung non-aritmia biasanya berhubungan dengan penyakit jantung struktural dengan hambatan aliran keluar dan/atau aliran darah masuk. Hambatan ini dapat membatasi peningkatan curah jantung saat berolahraga sehingga tidak cukup untuk mempertahankan sirkulasi. Stenosis aorta berat (AoS), kardiomiopati hipertrofik (HCM), stenosis mitral, miksoma atrium, atau hipertensi pulmonal berat adalah beberapa contoh kondisi yang dapat menyebabkan sinkop jantung melalui mekanisme ini. Selain hal tersebut, iskemia miokard dan sindrom iskemik akut juga dapat memicu sinkop melalui berbagai mekanisme. Penting untuk diingat bahwa sebagian besar penyakit jantung juga dapat dikaitkan dengan aritmia atau sinkop refleks, dan oleh karena itu seringkali sulit untuk menentukan penyebab utama sinkop pada sinkop jantung struktural. Dengan kata lain, adanya penyakit jantung struktural yang berhubungan dengan obstruksi tidak memungkinkan kita untuk menyimpulkan bahwa sinkop disebabkan oleh



mekanisme ini. Dalam banyak kasus, kemungkinan penyebab lain perlu disingkirkan, terutama penyebab aritmia.(1)

### **SAECG dan *Late Potentials***

*Signal Average Electrocardiogram (SAECG)* adalah suatu teknik pemrosesan sinyal EKG menjadi resolusi tinggi untuk mendeteksi potensial listrik di tingkat *microvolt* sehingga mampu merekam aktivitas listrik amplitudo rendah pada miokardium, terutama di akhir kompleks QRS yang dikenal sebagai potensial akhir atau *late potentials*. (3)

SAECG dikenal sebagai alat noninvasif yang digunakan untuk statifikasi risiko kematian jantung mendadak dengan memprediksi kemungkinan terjadinya *re-entrant ventricular tachyarrhythmia*. (4)

*Late potentials* menggambarkan keterlambatan depolarisasi miokardium yang terlihat sebagai gelombang dengan amplitudo rendah dan frekuensi tinggi di akhir kompleks QRS pada SAECG. Terjadinya keterlambatan depolarisasi menyebabkan tertundanya aktivasi ventrikel yang dikenal dengan *ventricular late potentials* dan dianggap sebagai pencetus terjadinya aritmia ventrikel serius. Kriteria untuk menegakkan adanya suatu *late potentials* pada SAECG apabila ditemukan dua dari tiga kriteria meliputi (i) durasi QRS terfilter  $\geq 114\text{ms}$ , (ii) (*root mean square/ RMS*) pada terminal  $40\text{ms} \leq 20\text{ ms}$ , (iii) (*low amplitude signal /LAS*) pada terminal QRS  $< 40\mu\text{V}$  melebihi  $38\text{ms}$  sesuai dengan kriteria yang disarankan oleh *Task Force Committee of the European Society of Cardiology, American Heart Association, dan American College of Cardiology*. (5)

Adanya fibrosis atau skar pada miokardium dapat menyebabkan konduksi kelistrikan jantung menjadi tidak homogen sehingga terjadi keterlambatan depolarisasi ventrikel. Aktivasi yang terhambat akibat gangguan depolarisasi dan konduksi yang inhomogen pada miokardium ventrikel kanan dan kiri dapat memicu terjadinya *reentran ventricular tachycardia (VT)*. (3)

Prevalensi ditemukannya *late potentials* hampir 90% pada pasien post miokardial infark yang memiliki riwayat *sustained monomorphic VT* sedangkan hanya sekitar 20% pada pasien yang tidak memiliki riwayat VT. Pemeriksaan SAECG dikaitkan dengan nilai prediksi negatif yang tinggi (>95%), hasil

rekaman yang normal menunjukkan tidak adanya substrat untuk kecenderungan terjadinya VT monomorfik. Dan insiden kejadian aritmia dilaporkan rendah pada pasien dengan gambaran SAECG yang normal. Diagnostik SAECG dapat secara independen digunakan untuk memprediksi risiko kejadian aritmia fatal. Karena memberikan nilai prediksi negatif yang tinggi, SAECG mungkin memainkan peranan penting sebagai pemeriksaan skrining.(3)

### **Sinkop Aritmik**

*Mayor arrhythmic event* (MAC) didefinisikan sebagai gabungan dari semua penyebab kematian diantaranya termasuk *sudden cardiac death* dan *sustained VT*. Sinkop dan *non-sustained VT* dikategorikan sebagai kejadian aritmia non-mayor. Semakin banyak kriteria SAECG yang positif, maka prevalensi kejadian aritmia mayor cenderung meningkat bertahap, mulai dari 10,7% pada dua kriteria positif menjadi 20,8% pada tiga kriteria positif. Secara khusus pasien dengan aritmia bawaan menunjukkan proporsi *late potential* positif yang lebih tinggi dibandingkan pasien dengan aritmia yang tidak bersifat keturunan (51% vs 19,3%).(5)

Pada panduan *2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients With Syncope: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society*, EKG menjadi salah satu modalitas evaluasi tambahan selain anamnesis dan pemeriksaan fisik sebagai rekomendasi Kelas I. (6) Fitur untuk SAECG tidak selalu dimiliki oleh semua alat EKG atau Holter, namun apabila alat EKG yang digunakan memiliki fasilitas tersebut, maka pengukuran SAECG dapat memberikan informasi tambahan dalam konteks evaluasi sinkop yang diduga kardial atau aritmik. Panduan tentang penggunaan EKG untuk evaluasi aritmia ventrikular dapat dilihat pada *ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death*, dimana Teknik EKG seperti SAECG, *heart rate variability* (HRV) , sensitivitas barorefleks dan *heart rate turbulence* (HRT) mungkin dapat berguna untuk memperbaiki diagnosis dan stratifikasi risiko pasien dengan aritmia ventrikular atau berisiko

mengalami aritmia ventrikular yang mengancam nyawa (Kelas IIb, Level Bukti : B). (7)

## Kesimpulan

Sinkop merupakan gejala mengkhawatirkan yang sering terjadi pada sebagian besar pasien. Diperkirakan hampir satu dari dua orang akan menderita setidaknya satu episode sinkop seumur hidup mereka. Penyebab sinkop mencakup penyebab kelainan yang beragam mulai dari penyebab sepele hingga penyakit dengan risiko kematian mendadak yang tinggi. Karena sinkope bukan merupakan suatu diagnosis akhir, penting untuk membuat stratifikasi risiko dan mencoba menentukan penyebabnya terjadinya sinkope tersebut. *Signal Average Electrocardiogram (SAECG)* adalah suatu teknik pemrosesan sinyal EKG menjadi resolusi tinggi untuk mendeteksi potensial listrik di tingkat microvolt sehingga mampu merekam aktivitas listrik amplitudo rendah pada miokardium, terutama di akhir kompleks QRS yang dikenal sebagai potensial akhir / *late potentials*. *Late potentials* menggambarkan keterlambatan depolarisasi miokard yang terlihat sebagai gelombang dengan amplitudo rendah dan frekuensi tinggi di akhir kompleks QRS pada SAECG. Diagnostik SAECG dapat secara independen digunakan untuk memprediksi risiko kejadian aritmia lethal. Karena memberikan nilai prediksi negative yang tinggi, SAECG mungkin memainkan peranan penting sebagai pemeriksaan skrining pada kasus kecurigaan sinkop aritmik.

## Daftar pustaka

1. Pascual JF, Marchite PJ, Silva JR, Gándara NR. Arrhythmic syncope: From diagnosis to management. Vol. 15, World Journal of Cardiology. Baishideng Publishing Group Inc; 2023. p. 119–41.
2. Colburn S, Benditt DG. Age at first syncope: A consideration for assessing probable cause? Vol. 43, European Heart Journal. Oxford University Press; 2022. p. 2124–6.
3. Lee JM, Chung H, Kim HO, Woo JS, Kim SJ, Kim W, et al. Ventricular late potentials measured by signal-averaged electrocardiogram in young professional soccer players. International Journal of Arrhythmia. 2021 Dec;22(1).

4. Jeong J, Choi JI, Kim YG, Choi YY, Min KJ, Roh SY, et al. Arrhythmias and Device Therapy-Arrhythmias, General, Diagnostic Methods [Internet]. Available from: [https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/Supplement\\_2/ehac544.399/6743715](https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/Supplement_2/ehac544.399/6743715)
5. Gatzoulis KA, Arsenos P, Trachanas K, Dilaveris P, Antoniou C, Tsiachris D, et al. Signal averaged electrocardiography: Past, present, and future. Vol. 34, *Journal of Arrhythmia*. Wiley-Blackwell; 2018. p. 222–9.
6. Zipes, D, Camm, A. et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *JACC*. 2006 Sep, 48 (5) e247–e346. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.07.010>
7. Shen WK, Sheldon RS, Benditt DG, Cohen MI, Forman DE, Goldberger ZD, Grubb BP, Hamdan MH, Krahn AD, Link MS, Olshansky B, Raj SR, Sandhu RK, Sorajja D, Sun BC, Yancy CW. 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients With Syncope: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2017 Aug 1;136(5):e60-e122. doi: 10.1161/CIR.0000000000000499. Epub 2017 Mar 9. Erratum in: *Circulation*. 2017 Oct 17;136(16):e271-e272. doi: 10.1161/CIR.0000000000000537. PMID: 28280231.

## CHAPTER 75

### What Do We Know About Warfarin-Related Nephropathy

Agus Harsoyo

Unit Arrhythmia and Device Implantation,

Departement of Cardiovascular,

Gatot Soebroto Army Center Hospital, Jakarta

#### Abstrak

Antikoagulan penghambat Vitamin K Warfarin (AKPVKW) sering digunakan untuk pengobatan ataupun pencegah trombosis arteri dan vena<sup>1</sup>. Rentang terapi AKPVKW sempit dengan variabilitas lebar 50% untuk mencapai antikoagulasinya. AKPVKW sangat efektif mencegah sekunder tromboemboli vena (STEV) dan stroke pada Fibrilasi Atrium *NonValvular* (SFANV), tetapi waspada timbulnya komplikasi perdarahan mayor maupun minor<sup>2</sup>, didasarkan pada kerja AKPVKW yang mengaktifkan Vitamin K terhadap faktor II, VII, IX, dan X dengan menghambat koagulasinya<sup>3</sup>. Penggunaan AKPVKW di USA menurun dratis setelah ditemukannya *Direct Oral Anti Coagulant* (DOAC)<sup>4</sup>.

Pengaruh penggunaan AKPVKW pada organ khususnya ginjal dikenal sebagai Warfarin mencetuskan cedera ginjal akut (WCCGA)/ *Acute Kidney Injury* (AKI)/ *Warfarin Related Nephropathy* (WRN) secara luas dikenal sebagai *Anticoagulant Related Nephropathy* (ARN)<sup>5,6</sup> pertama kali ditentukan dari hasil biopsi ginjal, terdapat peningkatan kreatinin serum > 0,3 mg/dl dalam waktu 1 minggu, terdapat peningkatan INR >3,0 pada pasien yang menjalani terapi AKPVKW kronis, disertai dan tanpa hematuri (perdarahan glomerular dan obstruksi tubular ginjal)<sup>7</sup>.

Dampak terjadinya AKI/ WRN serius, sehingga diperlukan stabilitas dosis AKPVKW untuk mengurangi risiko perdarahan<sup>8,9</sup>. Gambaran mikroskopi terlihat adanya penumpukan sel darah merah difus tak berbentuk di tubulus ginjal yang dilatasi dengan sel epitel berbentuk pipih, tanpa lesi proliferasi glomerulus seperti bulan sabit<sup>10</sup>. Beberapa keadaan yang berperan menyebabkan terjadinya WRN seperti intake yang mengandung Vitamin K,

penyakit penyerta, jenis kelamin, pengaruh konsumsi obat lain, indeks luas permukaan tubuh, usia dan genetik<sup>11</sup>.

Kejadian WRN meski jarang, khususnya pada pasien usia lanjut<sup>12</sup>, terdapat pengaruh genetik pada keadaan WRN dikendalikan enzim sitokrom P450-2C9 (CYP2C9) dan bukan faktor genetik oleh *Vitamin K -epoksida Reductase Kompleks* (VKORC1) yang mempengaruhi terhadap respon antikoagulannya<sup>13</sup>. Peranan jalur lain seperti *Wnt/β-catenin*, *TG2/β-catenin*, *Bone Morphogenetic Protein 2* (BMP2), *Eicosapentaenoic Acid/Matrix Metalloproteinase-9* (EPA/MMP9) akibat induksi AKPVKW pada pembuluh darah berukuran kecil, sedang sampai besar akan menyebabkan terjadinya kalsifikasi pada pembuluh darah tersebut<sup>14</sup>.

Manajemen tatalaksana terjadinya WRN dengan melakukan penghentian AKPVKW, meminimalkan dosis berlebihan yang dikonsumsi<sup>15</sup>, periksa INR, penggunaan obat-obatan tertentu- anti aritmia, antibiotik, anti diabetes, anti hipertensi, anti inflamasi, anti urokosik, anti depresan; makanan, suplemen, jenis kelamin, usia, faktor genetik<sup>16</sup>. Tidak adanya obat alternatif yang ideal, pemilihan penggunaan AKPVKW sering digunakan jangka panjang dengan monitoring ketat dan biaya relatif murah<sup>17</sup>.

Kata kunci : AKI- AKPVKW- emboli vena dan arteri- genetik dan jalur penginduksi- monitor INR

## Latar Belakang

Golongan Coumadin yang dikenal sebagai warfarin merupakan Antikoagulan penghambat Vitamin K Warfarin (AKPVKW) telah sejak 1960 digunakan dalam praktek klinik untuk pencegahan dan pengobatan trombosis arteri dan vena<sup>1</sup>, khususnya pada Atrial Fibrilasi *NonValvular* untuk mencegah stroke iskemi<sup>2</sup>. Kerja AKPVKW akan mengaktifkan faktor II, VII, IX, dan X dengan menurunkan sampai menghambat aktifitas koagulasinya. AKPVKW memiliki rentang terapi pendek dan sangat individual, sehingga memerlukan monitor ketat *International Normalized ratio* (INR)-nya<sup>3</sup>. Meskipun persebaran penggunaan obat AKPVKW mengalami penurunan signifikan di negara-negara seperti USA maupun China, setelah diketemukan golongan *Direct Oral Anticoagulant* (DOAC) sejak 10 tahun terakhir, tetapi golongan AKPVKW masih

dipergunakan dikarenakan masih sangat bermanfaat secara farmakodinamik dan farmakokinetiknya dalam mencegah dan mengobati thromboemboli<sup>4</sup>.

### **Nefropati berkaitan warfarin (NBK)/ *Warfarin Related Nephropathy* (WRN)/ *Anticoagulant Related Nephropathy* (ARN)**

Setiap penggunaan obat jangka panjang, perlu dipikirkan risiko dan keuntungannya, demikian juga pada penggunaan golongan AKPVKW khususnya pada organ ginjal<sup>5</sup>. Apabila terjadi cedera ginjal akut akibat penggunaan warfarin (CGAAW) sering dikenal dengan Acute Kidney Injury (AKI), sehingga disebut sebagai nefropati diinduksi warfarin (NIW)/ Warfarin Related Nephropathy (WRN) yang secara luas sering dikenal sebagai Anticoagulant Related Nephropathy (ARN)<sup>6</sup>.

Pada pasien-pasien yang mendapatkan terapi AKPVKW kronis, dikatakan mengalami AKI/ WRN bila didapatkan peningkatan kreatinin serum > 0,3 mg/dl dalam waktu 1 minggu, peningkatan INR >3,0, disertai dan tanpa hematuri (perdarahan glomerular dan obstruksi tubular ginjal)<sup>7</sup>. Kejadian AKI/ WRN sekitar 13%- 20%, tetapi dampaknya sangat serius<sup>8</sup>. Kepastian diagnostiknya pertama kali ditemukan adanya lesi patologi dari hasil biopsi ginjal<sup>9</sup> yang dilihat dibawah mikroskop berupa penumpukan sel darah merah difus tidak berbentuk di tubulus ginjal yang dilatasi dengan sel epitel pipih tanpa lesi proliferasi glomerulus seperti bulan sabit<sup>10</sup>. Selain itu terdapat beberapa keadaan yang berperan menyebabkan terjadinya AKI/ WRN seperti intake yang mengandung Vitamin K, penyakit penyerta- penyakit jantung pembuluh darah, penyakit gagal jantung, penyakit hipertensi, penyakit diabetes, jenis kelamin, pengaruh konsumsi obat lain, indeks luas permukaan tubuh, usia dan genetik<sup>11</sup>.

Terjadinya AKI/ WRN meski jarang, sering disebabkan oleh peranan cincin S warfarin dari pada cincin R warfarin, khususnya pada usia lanjut<sup>12</sup>. Selain itu pengaruh peranan faktor genetik khususnya peranan enzim sitokrom P450-2C9 (CYP2C9) yang melakukan metabolisme AKPVKW di hati dan bukan faktor genetik oleh *Vitamin K -epoksida Reductase Kompleks* (VKORC1)- akan dihambat oleh warfarin sehingga mempengaruhi respon antikoagulasinya terhadap hasil INR<sup>13</sup>. Sedangkan peranan jalur lain *Wnt/β-catenin*, *TG2/β-catenin*, *Bone Morphogenetic Protein 2* (BMP2),

*Eicosapentaenoic Acid/Matrix Metalloproteinase-9 (EPA/MMP9)* akibat induksi oleh AKPVKW berpengaruh pada pembuluh darah berukuran kecil, sedang sampai besar- arteri koroner, sistem vaskular perifer, pembuluh darah pasien AFNV dan gagal ginjal kronis, katup jantung, kalsifikasi plak aterosklerotik yang menyebabkan terjadinya perubahan berupa kalsifikasi pada pembuluh darah tersebut. Kejadian ini dipicu oleh penggunaan dosis rendah AKPVKW jangka panjang ataupun dosis tinggi dalam jangka pendek<sup>14</sup>.

### Manajemen AKI/ WRN

Tatalaksana AKI/ WRN dengan memperhatikan obat- obat yang dikonsumsi bersamaan AKPVKW seperti penghambat *Renin Angiotensin System* (PRAS)/ *Angiotensin Releasing Blocker* (ARB), diuretika, sehingga diperlukan monitoring fungsi ginjal pada pasien dengan INR > 4. Penghentian AKPVKW, meminimalkan dosis berlebihan yang dikonsumsi<sup>15</sup>, periksa INR kemudian sesuaikan dosis AKPVKW, perhatikan penggunaan obat- obatan tertentu- anti aritmia, antibiotik, anti diabetes, anti hipertensi, anti inflamasi, anti urikosik, anti depresan; makanan, suplemen, jenis kelamin, usia, faktor genetik<sup>16</sup>. Tidak adanya obat alternatif yang ideal, bila memilih menggunakan AKPVKW jangka panjang diperlukan monitoring ketat, dipilihnya AKPVKW karena biaya relatif murah dibandingkan dengan (D)OAC<sup>17</sup>.

### Daftar Pustaka

1. Brodsky, S.V., Mhaskar, N.S., Thiruveedi, S., Dhingra, R., Reuben, S.C., Calomeni, E., Ivanov, I., Satoskar, A., Hemminger, J., Nadasdy, G. and Hebert, L., 2017. Acute kidney injury aggravated by treatment initiation with apixaban: Another twist of anticoagulant-related nephropathy. *Kidney Research and Clinical Practice*, 36(4), p.387.
2. Kearon, C., Akl, E.A., Comerota, A.J., Prandoni, P., Bounameaux, H., Goldhaber, S.Z., Nelson, M.E., Wells, P.S., Gould, M.K., Dentali, F. and Crowther, M., 2012. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 141(2), pp.e419S-e496S.



3. Verdecchia, P., Angeli, F., Bartolini, C., De Filippo, V., Aita, A., Di Giacomo, L., Poltronieri, C., Lip, G.Y. and Reboldi, G., 2015. Safety and efficacy of non-vitamin K oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation: a Bayesian meta-analysis approach. *Expert Opinion on Drug Safety*, 14(1), pp.7-20.
4. Perreault, S., de Denus, S., White-Guay, B., Côté, R., Schnitzer, M.E., Dubé, M.P., Dorais, M. and Tardif, J.C., 2020. Oral anticoagulant prescription trends, profile use, and determinants of adherence in patients with atrial fibrillation. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 40(1), pp.40-54.
5. Piran, S., Traquair, H., Chan, N., Robinson, M. and Schulman, S., 2018. Incidence and risk factors for acute kidney injury in patients with excessive anticoagulation on warfarin: a retrospective study. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 45, pp.557-561.
6. Zakrocka, I. and Zafuska, W., 2022. Anticoagulant-related nephropathy: focus on novel agents. A review. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 31(2), pp.165-173.
7. Mikolašević, I., Rački, S., Pavletić Peršić, M., Đorđević, G., Mavrinac, V. and Orlić, L., 2016. Warfarin-related nephropathy—a case report on renal biopsy and review of the literature. *Acta medica Croatica: Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske*, 70(Supplement 2), pp.76-80.
8. Mezue, K., Ram, P., Egbuche, O., Menezes, R.G., Lerma, E. and Rangaswami, J., 2020. Anticoagulation-related nephropathy for the internist: a concise review. *American journal of cardiovascular disease*, 10(4), p.301.
9. Tan, C.S.S. and Lee, S.W.H., 2021. Warfarin and food, herbal or dietary supplement interactions: A systematic review. *British journal of clinical pharmacology*, 87(2), pp.352-374.
10. Glasscock, R.J., 2019. Anticoagulant-related nephropathy: it's the real McCoy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 14(6), pp.935-937.
11. Brodsky, S.V., Satoskar, A., Chen, J., Nadasdy, G., Eagen, J.W., Hamirani, M., Hebert, L., Calomeni, E. and Nadasdy, T., 2009. Acute kidney injury during warfarin therapy associated with obstructive tubular red blood cell

- casts: a report of 9 cases. *American Journal of Kidney Diseases*, 54(6), pp.1121-1126.
12. Johnson, J.A., Gong, L., Whirl-Carrillo, M., Gage, B.F., Scott, S.A., Stein, C.M., Anderson, J.L., Kimmel, S.E., Lee, M.T.M., Pirmohamed, M. and Wadelius, M., 2011. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 90(4), pp.625-629.
  13. Brodsky, S.V., Satoskar, A., Chen, J., Nadasdy, G., Eagen, J.W., Hamirani, M., Hebert, L., Calomeni, E. and Nadasdy, T., 2009. Acute kidney injury during warfarin therapy associated with obstructive tubular red blood cell casts: a report of 9 cases. *American Journal of Kidney Diseases*, 54(6), pp.1121-1126.
  14. Wang, X., Peng, L., Ma, J., Zhang, L. and Liu, J., 2022. Warfarin-Induced Calcification: Potential Prevention and Treatment Strategies. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, 23(9), p.322.
  15. Piran, S., Traquair, H., Chan, N., Robinson, M. and Schulman, S., 2018. Incidence and risk factors for acute kidney injury in patients with excessive anticoagulation on warfarin: a retrospective study. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 45, pp.557-561.
  16. Wang, X., Peng, L., Ma, J., Zhang, L. and Liu, J., 2022. Warfarin-Induced Calcification: Potential Prevention and Treatment Strategies. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, 23(9), p.322.
  17. Tideman, P.A., Tirimacco, R., St John, A. and Roberts, G.W., 2015. How to manage warfarin therapy. *Australian prescriber*, 38(2), p.44

## CHAPTER 76

### Infra His and Supra His Block and It's Prognosis

Deni Agustian Muhiddin

Hasan Sadikin General Hospital Bandung

#### Abstrak

Secara anatomis, blok atrioventrikuler (AV) dapat dibagi menjadi supra-His, intra-His dan infra-His. Blok atau *delay* tersebut dapat terjadi di mana saja. Melalui tindakan pemeriksaan *Elektrofisiologi* (EP), lokasi blok pada His Bundle (HB) dapat diidentifikasi sehingga jenis terapi yang sesuai dapat dilakukan. Blok pada supra-His dapat terjadi pada konduksi intra-atrial atau pada AV node. *Delay* intra-atrial dapat dilihat dengan adanya pemanjangan interval PA >55 ms, sedangkan *delay* pada AV node dapat terlihat pada interval AH yang memanjang >125 ms. Blok supra-His cenderung mengalami perburukkan yang lambat karena memiliki *escape beat* yang cepat dan responsif terhadap manipulasi otonom. Blok pada intra-His, ditandai dengan adanya durasi potensial HIS >30 ms, *fragmented* dan *split* potensial His. Blok pada area infra-His berlokasi pada bagian distal HB (setelah HB). Pada pemeriksaan EP, akan terlihat *delay* pada interval HV (>55 ms) dan bila terjadi blok akan terlihat elektrogram atrium yang diikuti oleh potensial HB sebelum terjadinya ventrikel yang tidak terdepolarisasi. AV blok yang terjadi pada tingkat intra-His dan infra-His memiliki prognosis yang buruk. Hal ini diakibatkan oleh mekanisme *escape beat* ventrikel yang memiliki kecepatan impuls lebih lambat, serta tidak merespon pada atropin. Pengujian EP dapat membantu mendiagnosis pola EKG yang tidak jelas atau menggambarkan lokasi kelainan konduksi dan diperlukan untuk pengambilan keputusan terapeutik dan memungkinkan analisis elektrogram HB, serta menyediakan pemacuan atrium dan ventrikel untuk mengungkap kelainan konduksi.

**Kata kunci:** AV blok, supra His, intra His, infra His, Atrioventrikuler blok

## Pendahuluan

His Bundle (HB) adalah kumpulan otot khusus yang secara elektrik menghubungkan atrium dan ventrikel. HB berada di dalam septum membran, yang dibagi oleh selebaran septum katup trikuspid (TV) menjadi dua bagian: bagian *atrioventrikular* dan bagian *ventrikuloventrikular* (gambar 1). HB membentang di sepanjang sisi kiri septum membran dan bercabang menjadi cabang berkas kanan dan kiri pada puncak interventrikular.<sup>(1)</sup> HB terhubung dengan bagian distal dari AV node dan menembus badan *fibrosa* sentral (di mana ia disebut bundel "nonbranching" atau "penetrasi") ke arah kiri (menjauh dari endokardium RA dan menuju puncak otot septum interventrikular).<sup>(2)</sup>

Blok atau penundaan impuls jantung dapat terjadi di mana saja di dalam jantung atau bahkan di dalam satu sel. Blok AV dapat didefinisikan sebagai penundaan atau gangguan dalam transmisi impuls dari atrium ke ventrikel yang disebabkan oleh gangguan anatomis atau fungsional pada sistem konduksi. Gangguan konduksi dapat bersifat sementara atau permanen.<sup>(2)</sup> Pada HB, lokasi blok bisa terjadi setelah HB (infra his) atau sebelum HB (supra his) yang dapat dilihat melalui pemeriksaan EP. Lokasi blok tersebut memiliki prognosis yang berbeda, sehingga memerlukan penanganan yang berbeda.

Secara anatomis, blok AV dapat dibagi menjadi supra, intra, atau infra-His. Blok AV Mobitz Tipe I cenderung berasal dari blok supra-His, sedangkan blok AV Tipe II cenderung infra-His. Blok AV supra-His umumnya dikaitkan dengan prognosis yang lebih baik, karena ritme pelarian berikutnya cenderung lebih cepat dan lebih dapat diandalkan.<sup>(3)</sup>

Artikel ini akan menjelaskan *perbedaan* antara infra his dan supra his blok beserta prognosis masing-masing.

## PR interval

PR interval merupakan gambaran konduksi dari atrium, AV node dan HB yang tersusun dari komponen interval PA, interval AH dan interval HV seperti yang ditunjukkan (gambar 2).<sup>(4)</sup>

Interval PA merupakan waktu yang dibutuhkan oleh impuls yang dihasilkan dari SA node untuk mengaktivasi atrial sampai ke AV node. Interval PA diukur mulai dari aktivasi atrial paling awal (onset gelombang P atau

elektrogram atrial) hingga elektrogram atrial pada kateter His. Nilai interval PA berkisar antara 25-55 ms. Interval PA yang memanjang menunjukkan adanya *intra-atrial conduction delay*<sup>(4)</sup>

Interval AH adalah waktu yang dibutuhkan oleh impuls jantung saat melewati AV node. Interval AH diukur mulai dari awal elektrogram atrial hingga potensial His pada kateter yang ditempatkan di HB. Nilai AH interval berkisar antara 55-125 ms. AH interval dapat dipengaruhi beberapa faktor seperti sistem saraf otonom.<sup>(4)</sup>

Interval HV adalah waktu yang dibutuhkan oleh impuls jantung dari HB menuju ventrikel. Interval HV diukur mulai dari awal potensial His pada kateter di HB hingga aktivasi ventrikel paling awal (awal QRS / elektrogram ventrikel). Nilai HV interval berkisar antara 35-55 ms.<sup>(4)</sup> Bradikardia yang bergejala dan interval HV yang memanjang (> 55 ms) atau bradikardia tanpa gejala dengan interval HV > 100 ms mengindikasikan terapi alat pacu jantung permanen.<sup>(5)</sup>

## Supra-His blok

Supra-His blok merupakan gangguan konduksi AV yang disebabkan oleh adanya blok atau delay di atas HB (intra-atrial atau AV node).

### 1. AV blok derajat satu

AV blok derajat satu yang ditandai dengan PR interval >200 ms dapat terjadi *delay* pada konduksi intra-atrial yang ditandai dengan PA interval > 55 ms (gambar 3a) atau delay pada AVN yang ditandai dengan AH interval >125 ms (gambar 3b).

AVN merupakan lokasi *delay* paling umum yang 87% memiliki QRS sempit dan 90% memiliki PR interval >300 ms. Sedangkan atrium merupakan lokasi yang jarang terjadi. *Delay* pada atrium bisa disebabkan oleh konduksi intra-atrial atau inter-atrial akibat pembesaran pada atrium kiri atau kanan.<sup>(2)</sup>

### 2. AV Blok Derajat-dua Tipe I

AV blok ini ditandai dengan adanya pemanjangan PR interval yang progresif sebelum impuls dari atrial tidak mampu mendepolarisasi ventrikel. Lokasi blok pada tipe I hampir selalu berada pada AVN ketika diikuti dengan QRS yang sempit. Pada pemeriksaan EP, terlihat pemanjangan interval AH yang progresif sebelum impuls tidak mampu

mendepolarisasi ventrikel dan terlihat elektrogram atrial tanpa diikuti potensial HB (gambar 4a). Blok AV Mobitz Tipe I cenderung berasal dari blok supra-Hisian.<sup>(2)</sup>

### 3. AV Blok Derajat-tiga

AV Blok Derajat-tiga yang diakibatkan oleh supr-His blok akan menunjukkan adanya elektrogram atrial yang tidak diikuti HB potensial dan terdapat disosiasi dengan kompleks HV. Normal interval HV akan terlihat bila *escape beat* berasal dari HB dengan diikuti QRS yang sempit. Sekitar 20-50% pasien memiliki QRS yang lebar.

Pada pemeriksaan EP, akan ditemukan adanya elektrogram atrial yang tidak diikuti dengan depolarisasi ventrikel tanpa adanya his potensial setelah elektrogram atrial seperti yang ditunjukkan pada Gambar 5a.

## Intra his blok

### 1. AV blok derajat satu

AV blok derajat satu yang diakibatkan oleh intra his delay memiliki interval AH dan HV yang normal, akan tetapi memiliki durasi HB >30 ms dengan disertai adanya notch, fragmented atau split his potensial.<sup>(2)</sup>

### 2. AV Blok Derajat-dua Tipe I

Adanya pemanjangan durasi HB atau terjadi split HB potensial. Terjadi *delay* konduksi progresif ditandai dengan adanya split his hingga akhirnya his tidak diikuti his selanjutnya.<sup>(2)</sup>

## Infra-His blok

Infra-His blok merupakan gangguan konduksi AV yang berlokasi di bawah HB.

### 1. AV blok derajat satu

Pemanjangan PR interval dapat disebabkan oleh infra his *delay* yang mengakibatkan pemanjangan HV interval (>55 ms). Sebanyak 45%, infra his *delay* disertai dengan adanya *bundle brach block*. (gambar 3c), hal ini diakibatkan oleh gangguan konduksi intra-hisian yang tidak merata. <sup>(2)</sup>

### 2. AV blok derajat dua tipe I Wenkebach

AV blok derajat dua tipe I yang disebabkan oleh infra his blok akan memperlihatkan adanya progresif pemanjangan pada interval HV disertai dengan BBB yang selanjutnya tidak mampu lagi mendepolarisasi ventrikel seperti yang ditunjukkan gambar 4b.

3. AV blok derajat dua tipe II

AV blok derajat dua tipe II hampir selalu terjadi pada infra his. Terdapat elektrogram atrial dan HB potensial yang tidak diikuti dengan depolarisasi ventrikel. Gangguan infra-nodal hampir selalu terlihat, ditandai dengan adanya interval HV memanjang, *split* his potensial atau BBB.<sup>(2)</sup>

Pemeriksaan EP menunjukkan adanya elektrogram atrial yang diikuti HB potensial tanpa menghasilkan depolarisasi ventrikel seperti ditunjukkan pada gambar 6.

4. AV Blok Derajat-tiga

AV Blok Derajat-tiga dengan infra his blok akan menunjukkan adanya HB potensial setelah elektrogram atrial. Depolarisasi ventrikel terjadi disosiasi dengan kompleks AH.

## Diskusi

AV blok pada tingkat supra-His memiliki perkembangan (perburukan) yang lebih lambat. Hal ini disebabkan oleh mekanisme *AV junctional escape* lebih cepat dan dapat diandalkan. Blok pada tingkat ini juga sangat responsif terhadap manipulasi pada sistem otonom. AV blok pada tingkat HB (intra-His) atau di bawahnya (infra-His) dapat berkembang (perburukkan) dengan cepat dan tidak terduga. Hal ini berhubungan dengan mekanisme *escape beat* ventrikel yang memiliki kecepatan impuls lebih lambat dan tidak dapat diprediksi. AV blok ini tidak akan merespons terhadap atropin, tetapi bisa saja ada perbaikan apabila menggunakan ketokolamin.<sup>(6)</sup>

Penentuan lokasi blok pada AV blok merupakan suatu hal yang sangat penting. Dengan adanya nilai interval PA, AH, dan HV yang membantu menentukan lokasi blok pada HB, menilai menggunakan EKG saja tidaklah cukup dan diperlukan adanya pemeriksaan EP. Indikasi pemeriksaan EP pada AV blok di jelaskan pada tabel 2.<sup>(6)</sup> Pengujian EP dapat membantu mendiagnosis pola EKG yang tidak jelas atau menggambarkan lokasi kelainan

konduksi, jika diperlukan untuk pengambilan keputusan terapeutik dan memungkinkan analisis elektrogram HB, serta menyediakan pemacuan atrium dan ventrikel untuk mengungkap kelainan konduksi.(2) Analisis interval HV digunakan sebagai prediktor total AV blok, di mana sebagian besar pasien yang mengalami AV blok, sebelumnya memiliki interval HV yang panjang (>70 ms). Namun, interval HV >70 ms mungkin tidak secara independen memprediksi perkembangan total AV blok, karena sekitar 50% pasien disertai dengan RBBB dan hemiblok anterior kiri, dan 75% pasien dengan blok cabang berkas kiri (LBBB) memiliki interval H-V yang memanjang.(7)

Gejala pada pasien dengan kelainan konduksi AV umumnya disebabkan oleh bradikardia dan hilangnya sinkronisasi AV.(2) Individu dengan delay AV derajat pertama biasanya tidak menunjukkan gejala; namun perpanjangan interval PR yang nyata (lebih dari 300 ms) dapat menimbulkan gejala yang mirip dengan sindrom pacu jantung yang disebabkan oleh hilangnya sinkronisasi AV dan kontraksi atrium terhadap katup AV tertutup. Selain itu, pada pasien dengan disfungsi ventrikel kiri, delay AV derajat pertama yang parah dapat menyebabkan gangguan hemodinamika, regurgitasi mitral "diastolik", dan penurunan curah jantung, yang berakibat pada perburukkan gejala gagal jantung.(2)

Munculnya blok AV 2:1 dengan kompleks QRS yang sempit selama latihan harus menimbulkan kecurigaan adanya blok intra His. Hal ini dapat dikonfirmasi dengan pemeriksaan EP. Blok intra His yang bergejala merupakan indikasi untuk implantasi alat pacu jantung.(8) Durasi yang lebih lama atau potensial His menjadi dua komponen (split His) mencerminkan delay konduksi di dalam HB, sementara perpanjangan interval HV yang signifikan (lebih dari 100 ms) mengindikasikan adanya blok di bawah nodus AV pada sistem His-Purkinje. Kedua kelainan ini merupakan indikasi untuk implantasi alat pacu jantung permanen, karena keduanya bisa tiba-tiba berkembang menjadi total blok AV, yang dapat menyebabkan *syncope*, dan bahkan kematian jantung mendadak.<sup>(9)</sup>

## Kesimpulan

Lokasi AV blok secara anatomis bisa berada di Supra-His (inta-atrial dan AV node), intra-His dan infra-His. AV blok pada intra dan infra-His memiliki



prognosis yang buruk akibat mekanisme *escape beat* ventrikel yang lebih lambat, sulit diprediksi dan tidak merespons pada atropin. Peran pemeriksaan EP sangat penting dalam mengidentifikasi lokasi blok yang terjadi sebagai dasar pengambilan keputusan dalam menentukan terapi.

## Daftar Pustaka

1. Ezzeddine FM, Leon IG, Cha YM. Cardiac Resynchronisation with Conduction System Pacing. *Arrhythmia Electrophysiol Rev.* 2023;12:13–5.
2. Issa ZF, Miller JM, Zipes DP. *Clinical Arrhythmology and Electrophysiology.* Clinical Arrhythmology and Electrophysiology. Elsevier Inc; 2019.
3. Lim Y, Singh D, Poh KK. High-grade atrioventricular block. *Singapore Med J.* 2018;59(7):346–50.
4. Murgatroyd FD, Krahn AD, Klein GJ, Yee RK, Skanes AC. *Handbook of Cardiac Electrophysiology - Murgatroyd.pdf.* 2002.
5. Majeed H, Sattar Y. *Electrophysiologic Study Indications and Evaluation [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567719/?report=reader>*
6. Salim S, Raharjo SB, Hermanto DY, Hanafy DA, Yuniadi Y, Salim S, et al. Mobitz Type II Second-Degree Atrioventricular Block in a Pilot : To Pace or Not to Pace? *Indones J Cardiol.* 2020;41(1):25–31.
7. Katriotis DG, Josephson ME. Electrophysiological testing for the investigation of bradycardias. *Arrhythmia Electrophysiol Rev.* 2017;6(1):24–8.
8. Bansal R, Rathi C, Lokhandwala Y. Where Is the Level of Atrioventricular Block? *Circulation.* 2020;142(17):1684–6.
9. Koulouris S, Cascella M. *Electrophysiologic Study Interpretation [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560784/?report=reader>*

## CHAPTER 77

### Urgency of Sick Sinus Syndrome: Sinus Arrest vs SA Block

*Iyan Solihin*

*National Cardiac Center Harapan Kita Jakarta*

#### Pendahuluan

SA node atau sino atrial node adalah sekumpulan sel jantung yang terdapat di bagian atas atrium kanan berbatasan dengan vena cava superior bagian belakang yang merupakan pacemaker utama dari system konduksi listrik jantung dan menghasilkan impuls yang regular dengan kecepatan 60-100 x/mnt.

Ketika SA Node mengalami disfungsi maka akan muncul gangguan irama dan jika gangguan irama tersebut sudah menimbulkan gejala atau symptoms maka SA Node nya sudah mengalami gangguan atau sakit yang biasa disebut dengan Sick Sinus Syndrome (SSS).

#### Tanda dan Gejala

Adapun gejala yang muncul pada sick sinus syndrome umumnya berhubungan dengan inadekuatnya hemodinamik yang dapat mencakup :

- Pingsan/ syncope
- Cepat lelah
- Pusing
- Sesak napas
- Nyeri dada
- Denyut terasa lambat, berdebar atau berubah ubah.

#### Faktor yang mempengaruhi

Faktor faktor yang mempengaruhi atau menyebabkan terjadinya gangguan apada SA Node dapat di sebabkan oleh :

1. Faktor intrinsik bisa meliputi proses degenerative, inflamasi, iskemi, infiltrative disorder dll.
2. Faktor ekstrinsik meliputi electrolyte imbalance, drug effect, kelainan endokrin dan kelainan system saraf seperti vasovagal syndrome dan carotid hypersensitivity.

#### Gambaran EKG

Gambaran gangguan irama yang sering muncul pada Sick Sinus Syndrome dapat berupa :

- Sinus arrhythmia
- Sinus bradikardi
- Sinus pause / arrest
- SA exit block
- Chronotropic incompetenece
- Bradi Tachy syndrome

#### 1. Sinus arrhythmia

Sinus arrhythmia adalah jenis arrhythmia dengan karakteristik ekg berupa qrs interval yang ireguler tetapi morphology pqrs nya tetap sama, perubahan RR inteal biasanya dipengaruhi oleh pernapasan, biasanya ketika tarik napas HR lebih cepat dan melambat pada saat buang napas, ini bisa jadi pertanda adanya SND atau CAD pada orang dewasa, tapi merupakan varian normal pada anak anak dan usia muda. Sinus arrhythmia umumnya tidak menimbulkan gejala sehingga seseorang yang mengalami kelainan ini dating ke fasilitas kesehatan.

#### 2. Sinus Bradikardi

Sinus bradikardia adalah kondisi dimana denyut jantung berdetak kurang dari normal yaitu dibawah 60 x/mnt, pada beberapa kondisi bisa merupakan kondisi normal misalkan pada kondisi tidur atau kondisi istirahat seorang atlet professional, tetapai pada kondisis gangguan SA node kondisinya menjadi inappropriate karena timbul pada kondisi normal dimana memang SA node nya tdk memberikan impuls sebagaimana mestinya dan ini biasanya sudah menimbulkan keluhan terutama saat aktifitas karena keebutuhan hemodinamiknya tidak terpenuhi

#### 3. Sinus pause / sinus arrest

Sinus pause atau sinus arrest adalah kondisi dimana SA node bebrapa saat berhenti menghasilkan impulse sehingga tidak ada aktifitas atrial yang mengakibatkan jantung tidak berdenyut beberapa saat dan pada gambaran EKG biasanya jarak RR intervalnya bukan merupakan kelipatan. Keluhan atau symptom pada pasien dengan sinus pause atau sinus arrest tergantung pada berapa lama danberapa sering sinus pause atau sinus arrest terjadi, semakin

lama durasi pause atau arrest nya biasanya akan semakin symptomatic bahkan penderita bisa mengalami pingsan sesaat.

#### 4. SA Exit Blok

SA exit blok adalah kondisi dimana SA node tidak bisa mengaktivasi atrial dikarenakan adanya gangguan hantaran atau block sehingga tidak terjadi depolarisasi di atrial yang mengakibatkan ventrikel tidak berespon dan denyut jantung berkurang pada saat terjadi hal ini.

SA exit blok terbagi menjadi 3 jenis yaitu

- SA exit blok derajat 1
- SA exit blok derajat 2 yang terbagi lagi menjadi type 1 (Wenckebach) dan type 2
- SA exit blok derajat 3

#### 5. Chronotropic incompetence

Adalah ketidak mampuan jantung untuk memenuhi kebutuhan metabolisme tubuh dimana terjadi inadequate HR selama aktivitas sehari-hari oleh karena kegagalan atau delay dalam mencapai HR maksimal yang diperlukan. Gejala yang lain adalah ketidak stabilan HR selama exercise dimana HR lambat mengalami kenaikan dan akan turun dengan cepat pada saat post exercise.

#### 6. Bradi tachy syndrome

Bradi tachy syndrome adalah varian umum yang sering terjadi pada SSS, biasanya kombinasi antara sinus node dysfunction dan paroxysmal atrial tachy arrhythmia seperti atrial fibrillasi dan atrial flutter.

Teknik Diagnostik

Teknik diagnostic yang bisa dilakukan untuk mengetahui pasien dengan sick sinus syndrome bisa dilakukan dengan cara non invasive dan invasive.

Diagnostic non invasive meliputi :

- Exercise stress test : treadmill test pada pasien chronotropic incompetence
- Holter monitoring
- Tilt Table Test (TTT)

Diagnostic invasive :

- Implantable loop recorder (ILR) : pada rare event

- Electrophysiology study : SACT, SNRT

### **Indikasi Pacemaker pada Sick Sinus Syndrome**

#### **I Class I Indications**

- Sinus node dysfunction with documented symptomatic sinus bradycardia
- Symptomatic chronotropic incompetence

#### **I Class II Indications**

- Class IIa: Symptomatic patients with sinus node dysfunction and with no clear association between symptoms and bradycardia.
- Class IIb: Chronic heart rate < 30 bpm in minimally symptomatic patients while awake

#### **I Class III Indications**

- Asymptomatic sinus node dysfunction

### **Kesimpulan**

Sick sinus syndrome (SSS) adalah sekumpulan gejala yang disebabkan oleh adanya kelainan fungsi dari SA node berupa kelainan irama jantung biasa terlalu lambat, terlalu cepat atau kombinasi keduanya

Sick sinus syndrome mempunyai multiple varian ekg dan sangat penting untuk mengenalinya dalam rangka penatalaksanaan yang lebih baik.

Tanda dan gejala yang simtomatik harus selalu menjadi tolak ukur dalam penatalaksanaan sick sinus syndrome (SSS) dan mengenal sebab2 yang reversible sebelum dilakukan intervensi atau pemasangan PPM.

### **Daftar Pustaka**

1. Josepson, ME. Clinical Cardiac Electrophysiology, Techniques and Interpretation. 4<sup>th</sup> Ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2008
2. Fogoros, RN. Electrophysiological Testing, 5<sup>th</sup> Ed. Wiley-Blackwell.2012.
3. Murgatroyd FD, Krahn AD. Handbook of Cardiac Electrophysiology. ReMEDICA publishing.2002

## CHAPTER 79

### Deep Understanding on Bundle Branch Block and Fascicular Block

*Rohmad Widiyanto*

*Dr. Cipto Mangunkusumo General Hospital, Jakarta*

Pada pola aktivasi listrik jantung normal, stimulus listrik akan mencapai ventrikel dari atrium melalui nodus AV dan sistem His-Purkinje. Bagian ventrikel yang terdepolarisasi pertama adalah sisi kiri septum ventrikel. Setelah itu, depolarisasi akan terjadi pada kedua ventrikel melalui berkas cabang kiri dan kanan. Adanya gangguan pada proses depolarisasi fisiologis akan menyebabkan durasi QRS memanjang atau mengubah arah aksis jantung.

#### Blok Berkas Cabang Kanan

Blok berkas cabang kanan terjadi ketika terdapat blok atau hambatan konduksi pada berkas cabang kanan sistem konduksi jantung. Blok berkas cabang kanan sering dijumpai pada populasi sehat. Insiden blok berkas cabang kanan meningkat seiring bertambahnya usia, mencapai 11,3% pada usia 80 tahun. Secara umum prognosis penyakit ini baik, dan tidak ada peningkatan angka mortalitas pada pasien > 85 tahun dengan blok berkas cabang kanan.

Pada blok berkas cabang kanan, depolarisasi ventrikel kanan tergantung dari impuls listrik yang menyebar dari ventrikel kiri. Kecepatan konduksi impuls listrik tersebut akan berjalan lambat karena penyebaran impuls listrik diluar jalur sistem konduksi. Hal tersebut akan menyebabkan depolarisasi ventrikel kanan terlambat yang menghasilkan gambaran kompleks QRS yang lebar.

Kriteria EKG blok berkas cabang kanan:

1. Durasi QRS  $\geq 0,12$  detik. Durasi  $< 0,12$  detik pada blok tidak komplet
2. Pola rSR', rsr', rS' atau qR (jarang) pada sadapan V1 atau V2. Gelombang R' atau r' umumnya lebih besar dari gelombang R awal. Pada sebagian kecil pasien gelombang R yang lebar dan bertakik terlihat pada sadapan V1 dan/atau V2.

3. Diurasi gelombang S lebih besar dari gelombang R atau  $> 0,04$  detik pada sadapan I dan V6
4. *R-peak time* pada sadapan V1  $> 0,05$  detik, pada sadapan V5 dan V6 normal

Blok berkas cabang kanan umumnya merupakan penyakit degeneratif progresif lambat pada sistem konduksi. Kemungkinan lain penyebab blok pada berkas cabang kanan diantaranya adalah trauma, perubahan struktural, penyakit infiltratif seperti sarkodosis, miokarditis dan infark miokard. Peningkatan tekanan dan/atau volume ventrikel kanan juga dapat menyebabkan regangan berkas cabang kanan yang dapat mengakibatkan blok. Blok berkas cabang kanan juga dapat diakibatkan oleh proses iatrogenik dari prosedur kateterisasi jantung kanan dan ablasi alkohol pada hipertrofi kardiomiopati.

Prognosis pada pasien blok berkas cabang kanan bergantung pada tingkat keparahan penyakit jantung yang mendasari dan adanya gangguan konduksi lainnya. Pada pasien tanpa penyakit jantung, dalam jangka panjang menunjukkan prognosis yang baik. Sedangkan pada pasien dengan penyakit jantung yang disertai dengan blok berkas cabang kanan menunjukkan prognosis yang lebih buruk jika dibandingkan dengan tanpa blok berkas cabang kanan. Pada pasien dengan penyakit kardiovaskuler, blok berkas cabang kanan komplisit merupakan prediktor independent terhadap semua penyebab kematian. Pada studi yang besar menunjukkan peningkatan angka kematian pada pasien dengan penyakit kardiovaskuler, seperti penyakit arteri koroner dan gagal jantung.

Secara umum, blok berkas cabang kanan tanpa disertai penyakit jantung lainnya tidak memerlukan tatalaksana lebih lanjut. Pada kasus blok yang baru, diperlukan tatalaksana untuk mengatasi penyebab blok berkas cabang kanan, misal intervensi koroner pada pasien infark miokard.

### **Blok Berkas Cabang Kiri**

Blok berkas cabang kiri sering dikaitkan dengan penyakit jantung yang signifikan dan sering diakibatkan oleh injuri miokard, regangan dan hipertrofi. Namun, blok berkas cabang kiri juga dapat terjadi pada pasien sehat. Pada kondisi tertentu blok berkas cabang kiri mempunyai konsekuensi klinis yang

berat terutama pada pasien yang mengalami nyeri dada akut, sinkop, gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi.

Prevalensi Blok berkas cabang kiri berkisar antara 0,06 % - 0,1% pada populasi umum dan sekitar 33% pasien dengan gagal jantung mengalami blok berkas cabang kiri. Insiden blok ini juga meningkat seiring dengan penurunan fungsi ventrikel kiri pada pasien gagal jantung.

Pada blok berkas cabang kiri, depolarisasi septum ventrikel terjadi akibat impuls listrik yang berasal dari ventrikel kanan, sehingga gelombang r-kecil pada sadapan V1-V2 dan gelombang q-kecil pada sadapan V5-V6 tidak tampak. Depolarisasi selanjutnya terjadi pada ventrikel kiri dengan kecepatan konduksi yang lebih lambat karena impuls listrik tidak melalui jalur sistem konduksi jantung. Keadaan ini menghasilkan gambaran gelombang S yang lebar pada sadapan V1-V2 dan gelombang R lebar, bertakik pada sadapan V5-V6.

Kriteria EKG blok berkas cabang kiri:

1. Durasi QRS  $\geq$  0,12 detik
2. Gelombang R lebar, bertakik atau tumpul pada sadapan I, aVL, V5 dan V6
3. Tidak ada gelombang Q pada sadapan I, V5, dan V6
4. *R-peak time* > 0,06 detik pada sadapan V5 dan V6. Normal pada sadapan V1, V2 dan V3, jika gelombang R tampak pada sadapan prekordial
5. Segmen ST dan gelombang T biasanya mempunyai arah yang berlawanan dengan kompleks QRS

Berbeda dengan blok berkas cabang berkas kanan, blok yang terjadi pada berkas cabang kiri merupakan kondisi patologis yang berdampak pada sistem kardiovaskuler bahkan angka kematian. Kondisi ini berhubungan dengan kejadian hipertensi, hipertrofi ventrikel, penyakit katup jantung, miokarditis, iskemia, gagal jantung dan kardiomiopati. Pada blok berkas kiri tanpa disertai penyakit jantung, tidak menimbulkan masalah klinis dan tidak mempengaruhi prognosis. Namun, pada kondisi klinis tertentu, misal nyeri dada akut, sinkop dan gagal jantung, blok berkas cabang kiri mempunyai konsekuensi klinis yang berat. Blok berkas cabang kiri awitan baru dengan



gejala klinis sesuai dapat dianggap sebagai tanda patologis dan dapat mengindikasikan adanya infark miokard serta dapat dianggap setara dengan elevasi segmen ST pada pasien nyeri dada.

Tidak ada terapi khusus untuk blok kerkas cabang kiri. Kondisi tersebut biasanya menetap dan memerlukan tatalaksana penyebab yang mendasarinya. Pada pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang rendah dengan irama sinus dan blok berkas cabang kiri, durasi QRS > 0,15 detik dan NYHA kelas II-IV direkomendasikan dilakukan implantasi terapi resinkronisasi jantung.

### **Blok hantaran fasikulus**

Cabang berkas kiri dibagi menjadi dua fasikulus yaitu fasikulus anterior, yang menghantarkan aliran listrik ke dinding anterior ventrikel kiri dan fasikulus posterior yang menghantarkan aliran listrik ke dinding posterior dan inferior ventrikel kiri. Sekitar 5-10% individu mempunyai fasikulus ketiga, yaitu fasikulus median atau sentroseptal, yang bercabang menjadi serabut purkinje ke septum interventrikel. Blok hantaran fasikulus terjadi karena adanya blok secara anatomis maupun fungsional pada fasikulus. Perubahan yang terjadi pada gambaran EKG adalah adanya deviasi aksis jantung dan durasi QRS yang sedikit melebar, namun total durasi QRS masih kurang dari 0,12 detik. Area ventrikel yang mengalami blok hantaran fasikulus bergantung pada penyebaran impuls dari area ventrikel lainnya yang mempunyai fasikulus yang masih baik.

### **Blok fasikulus anterior kiri**

Pada blok fasikulus anterior kiri, depolarisasi ventrikel kiri akan bergantung sepenuhnya pada fasikulus posterior. Pada keadaan ini terjadi hambatan konduksi impuls listrik yang turun ke fasikulus anterior sehingga impuls listrik akan turun melewati fasikulus posterior. Vektor yang mengarah ke bagian inferior yang menghasilkan gelombang r-kecil pada sadapan inferior (II, III, aVF) dan gelombang q-kecil pada sadapan lateral (I, aVL). Vektor selanjutnya, yang lebih besar, akan mengarah ke bagian kiri, belakang dan atas, yang menghasilkan gambaran gelombang S yang dalam pada sadapan inferior dan gelombang R yang besar pada sadapan lateral kiri. Aksis jantung

akan bergeser ke kiri (deviasi aksis ke kiri) pada rentang  $-45^{\circ}$  sampai  $-90^{\circ}$  dan durasi QRS juga akan melebar 0,01 sampai 0,04 detik, namun total durasi QRS tidak lebih dari 0,12 detik.

Blok fasikulus anterior dapat terjadi pada individu yang sehat, namun mayoritas mempunyai penyakit jantung. Beberapa penyebab blok hantaran fasikulus diantaranya miokard infark, penyakit jantung koroner, hipertrofi ventrikel kiri, kardiomiopati dilatasi, kardiomiopati hipertrofi, penyakit degenerative, hipertensi, hiperkalemia, miokarditis dan amyloidosis. Pada blok hantaran fasikulus anterior tanpa disertai penyakit jantung lainnya merupakan suatu kondisi yang tidak berbahaya, namun sekitar 7% kasus akan berkembang menjadi blok bifasikulus dan 3% akan menjadi blok AV total.

Kriteria EKG blok fasikulus anterior kiri

1. Deviasi aksis ke kiri, antara  $-45^{\circ}$  sampai  $-90^{\circ}$ .
2. Durasi QRS  $< 0,12$  detik
3. Kompleks qR pada sadapan I dan aVL
4. Kompleks rS pada sadapan II, III, aVF

### **lok fasikulus posterior kiri**

Blok fasikulus posterior kiri lebih sedikit jika dibandingkan dengan blok fasikulus anterior kiri. Hal ini diakibatkan karena fasikulus posterior mempunyai ukuran lebih besar dan suplai arteri yang besar. Pada kondisi ini depolarisasi ventrikel akan bergantung pada impuls listrik dari fasikulus anterior. Pada awalnya vektor akan mengarah ke atas dan kiri, yang menghasilkan gelombang q-kecil pada sadapan II, III, aVF dan gelombang r-kecil pada sadapan I, aVL. Vektor selanjutnya akan mengarah ke bawah dan kanan yang menghasilkan gelombang R pada sadapan II, III, aVF dan gelombang S pada sadapan I, aVL. Aksis jantung akan lebih dari  $90^{\circ}$  (deviasi aksis ke kanan) serta durasi juga akan meningkat 0,01 sampai 0,04 detik, tapi total durasi QRS tidak lebih dari 0,12 detik.

Diagnosis blok fasikulus posterior kiri dapat ditegakkan bila tidak ada tanda klinis atau kriteria EKG yang menunjukkan adanya hipertrofi ventrikel kanan dan tidak adanya penyebab deviasi aksis ke kanan lainnya. Blok fasikulus posterior kiri jarang terjadi pada individu yang sehat. Umumnya blok

fasikulus posterior disebabkan karena penyakit jantung iskemik, proses degeneratif, hiperkalemia, miokarditis, amyloidosis dan kor pulmonal akut.

Kriteria EKG blok fasukulus posterior kiri:

1. Deviasi aksis ke kanan, antara + 90° sampai + 180°
2. Durasi QRS < 0,12 detik
3. Kompleks rS pada sadapan I dan aVL
4. Kompleks qR pada sadapan II, III, aVF

### Daftar Pustaka

1. Goldberger, Ary Louis. 2013. Goldberger's Clinical Electrocardiography. A Simplified Approach. USA. pp. 54-64
2. Bussink B.E., Holst A.G., Jespersen L., Deckers J.W., Jensen G.B., Prescott E. Right bundle branch block: prevalence, risk factors, and outcome in the general population: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur. Heart J.* 2013;**34**(2):138–146. doi: 10.1093/eurheartj/ehs291.
3. Badheka A.O., Singh V., Patel N.J., et al. QRS duration on electrocardiography and cardiovascular mortality (from the National Health and Nutrition Examination Survey-III). *Am. J. Cardiol.* 2013;**112**(5):671–677.
4. Baranchuk A., Barbosa-Barros R., Pérez-Riera A.R. Brugada ECG pattern obscured by right bundle branch block: how to resolve the enigma? *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2014;**37**(8):1071–1072. doi: 10.1111/pace.12388
5. Francia P, Balla C, Paneni F, Volpe M. Left bundle-branch block--pathophysiology, prognosis, and clinical management. *Clin Cardiol.* 2007 Mar;**30**(3):110-5.
6. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA, Ettinger SM, Fang JC, Fesmire FM, Franklin BA, Granger CB, Krumholz HM, Linderbaum JA, Morrow DA, Newby LK, Ornato JP, Ou N, Radford MJ, Tamis-Holland JE, Tommaso CL, Tracy CM, Woo YJ, Zhao DX. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Jan 29;**61**(4):e78-e140.

7. Surawicz B., Childers R., Deal B.J., et al. American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee Council on Clinical Cardiology; American College of Cardiology Foundation; Heart Rhythm Society; Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;**53**(11):976–981. doi: 10.1016/j.jacc.2008.12.013