

BAB VI

ELEKTRO

KARDIOVERSI

6.1. PERKEMBANGAN ELEKTRO-KARDIOVERSI

Elektro-kardioversi merupakan metode yang efektif dan aman untuk mengubah fibrilasi atrium agar kembali menjadi irama jantung yang teratur atau irama sinus/*sinus rhythm (SR)*.

Hubungan antara arus listrik dan resusitasi digagas pertama kalinya pada tahun 1775. Peter Christian Abildgard mengaplikasikan arus listrik dari sebuah kondensor yang disebut *Leiden jar* kepada sejumlah ayam dan ayam-ayam tersebut kemudian jatuh dan mati. Lalu, arus syok listrik kembali dapat menghidupkan ayam-ayam tersebut.

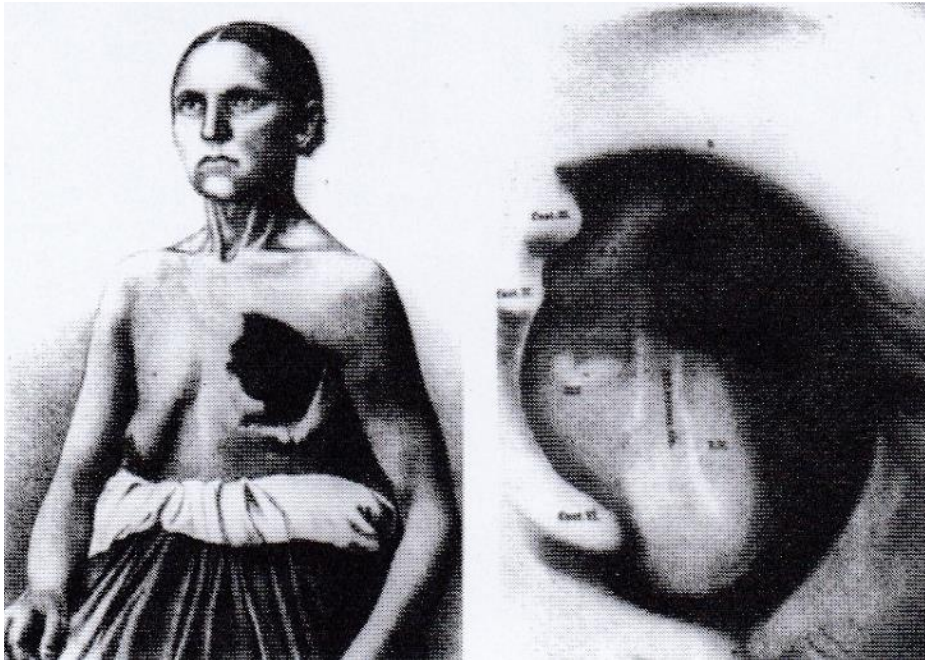


Gambar 6.1. “Leiden jar”, Museum Boerhaave, Leiden, Belanda.

Kasus “defibrilasi” tertua yang pernah tercatat dikemukakan oleh Charles Kite pada tahun 1788 (1). Ia menggambarkan sebuah kasus tentang seorang anak perempuan berusia 3 tahun yang jatuh dari lantai dua sebuah gedung di tahun 1774 dan tetap terbaring di lantai dalam kondisi mati. Seorang ahli farmasi, Mr. Squires dipanggil ke tempat kejadian dan mulai memberikan terapi syok listrik ke berbagai bagian tubuhnya setelah memakai *Leiden jar* selama 20 menit; ketika ia mengaplikasikan syok listrik ini ke bagian dada, anak tersebut mulai bernapas kembali dan bangkit kembali setelah mengalami koma selama tiga hari. Meskipun demikian, syok listrik tidak ditujukan untuk resusitasi primer, cara ini lebih dimaksudkan untuk menunjukkan dengan jelas bahwa kematian telah terjadi tetapi masih berespons terhadap sensasi nyeri yang dicetuskan oleh arus listrik. Oleh karena arus listrik yang tersimpan di dalam *Leiden jar* tidak cukup adekuat untuk menyelenggarakan defibrilasi yang efektif, “resusitasi” model ini tidak dapat dihasilkan kembali (*not reproducible*). Pada berbagai kasus, metode ini dengan cepat dilupakan lagi. Selain itu, gambaran klinis yang diceritakan mungkin saja bukan merupakan kasus fibrilasi ventrikel, tetapi cedera otak traumatik dengan skor Skala Koma Glasgow sebesar 6; jadi anak tersebut hanya berespons terhadap rangsangan nyeri kuat dari syok listrik.

Seiring dengan penemuan mesin dinamo pada tahun 1886 oleh Ernst Werner von Siemens dan tersedianya arus listrik secara komersial, terapi syok listrik menjadi semakin umum dijumpai. Kematian akibat arus listrik pertama kali tercatat pada tahun 1879 dan setelah itu, dengan segera lebih dari 1000 orang mengalami kematian setiap tahunnya di AS. Dengan cepat, diketahui bahwa penyebab kematiannya biasanya karena fibrilasi ventrikel.

Percobaan Abildgaard pada tahun 1775 terhadap ayam-ayamnya diulang pada tahun 1849 oleh Hoffa dan Ludwig yang menggambarkannya sebagai defibrilasi ventrikel, yang dianggap sebagai sebuah fenomena di laboratorium (2). Percobaan yang dilakukan secara serius untuk pertama kalinya dikerjakan oleh Hugo van Ziemssen pada tahun 1879 (3). Von Ziemssen meneliti efek Faraday dan arus Galvanik yang dipaparkan ke jantung manusia pada pasien perempuan yang beberapa iganya telah diangkat akibat eksisi tumor dan mempunyai defek sebesar 9 x 11 cm di dalam dinding dadanya. Ia menunjukkan bahwa irama dan frekuensi jantung dapat diubah hanya dengan memberikan arus listrik, tidak hanya secara langsung pada jantung tetapi juga pada dinding dada.



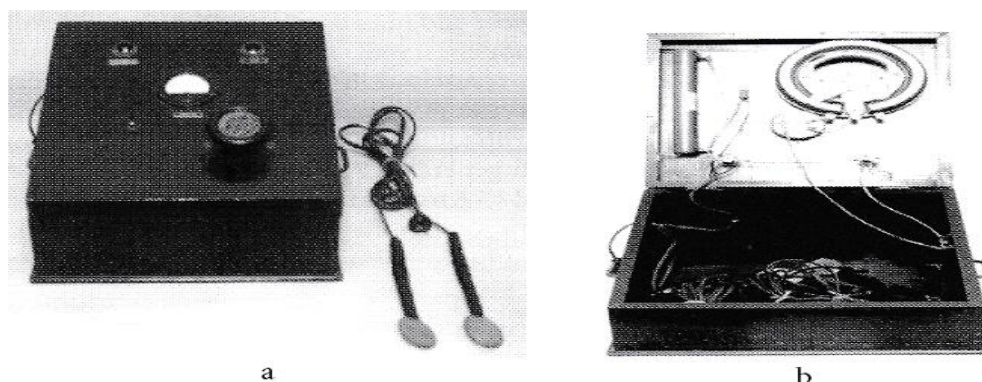
Gambar 6.2. Jantung yang terpapar pada Catharina Serafin (H. von Ziemssen, 1882).

Pada tahun 1889, Prevost dan Batelli mampu menginduksi fibrilasi ventrikel pada jantung anjing dengan menggunakan arus listrik searah yang diperkenalkan di Swiss untuk pencahayaan dengan voltase arus searah sebesar 550 V, dengan memasukkan elektroda ke dalam rektum dan kerongkongan. Mereka mencatat bahwa arus listrik ini (4800 V arus bolak-balik selama 1-2 detik) juga mampu menghentikan fibrilasi ventrikel lagi (4).

Namun, baru pada awal tahun 1930-an, penelitian yang rinci tentang hal ini dilakukan (secara langsung pada jantung anjing secara bedah terbuka). Setelah beberapa percobaan, Kouwenhoven, Hooker dan Langworthy akhirnya menemukan bahwa arus listrik bolak-balik (*alternating current*) sebesar 60 Hz memberikan hasil terbaik (5). Riset yang dilakukan oleh Wiggers secara rinci memastikan efektivitas arus bolak-balik untuk tindakan defibrilasi pada fibrilasi ventrikel (6).

Hal ini memicu keberhasilan tindakan defibrilasi untuk pertama kalinya terhadap fibrilasi ventrikel saat pembedahan pada tahun 1947 yang dilakukan oleh Beck, Pritchard dan Feil kepada seorang pasien berusia 14 tahun yang menjalani bedah toraks terbuka karena menderita *funnel chest*. Hingga diterapkannya elektroda berbentuk sendok (*spoon-shaped*

electrodes) ke jantung, pijatan tekanan jantung manual dilakukan selama 45 menit (7). Sekali waktu, para ilmuwan ini menggunakan arus bolak-balik sebesar 115 V pada frekuensi 60 Hz, yang biasa digunakan di AS pada waktu itu dan menghantarkan arus listrik sekitar 1,5 A. Meskipun demikian, perlunya dilakukan torakotomi dan pemasangan elektroda secara langsung pada jantung membatasi penggunaan klinis metode ini.



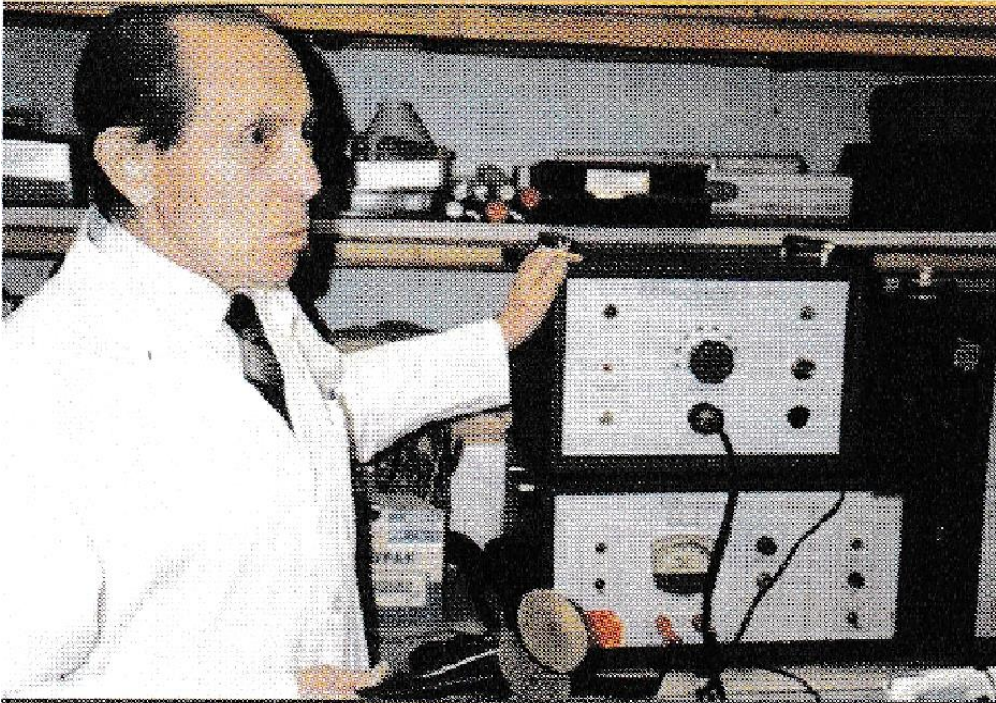
Gambar 6.3 a+b. Defibrilator yang dipakai oleh Beck (*Smithsonian Institution, Washington*).

Ketika arus bolak-balik (300-1000 V) mulai berkembang di AS, penelitian tentang defibrilasi transtorakal tidak banyak diketahui oleh publik (di negara barat) pada tahun 1940 oleh Gurvich dan Yuniev yang menggunakan arus searah (*direct current*) dan susunan kawat kondensator (*condenser-coil arrangement*) (8).

Pada tahun 1936, Ferris dkk berhasil melakukan defibrilasi dengan menggunakan arus bolak-balik untuk mengatasi fibrilasi ventrikel pada domba tanpa pembedahan toraks terbuka (9). Pada tahun 1950-an, riset ini mengarah ke defibrilasi eksternal yang dilakukan oleh Kouwenhoven dan Milnor di AS (10). Mereka meneliti berbagai bentuk arus listrik, impuls dan elektroda dan bertujuan untuk mendapatkan kombinasi yang ideal dari komponen-komponen tersebut dan pada tahun 1954 mereka berhasil melakukan defibrilasi eksternal pada seekor anjing dengan arus bolak-balik 60 Hz melalui elektroda yang dipasang di luar dinding dada.

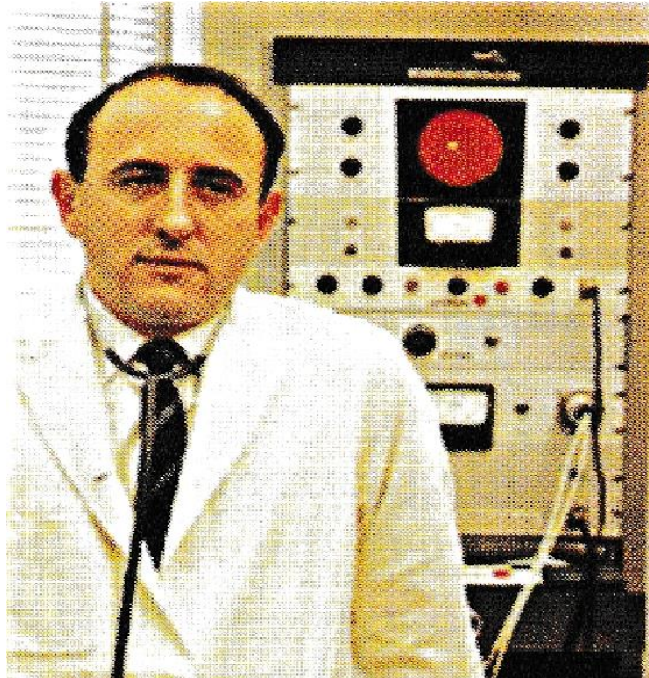
Hanya dalam waktu singkat, penelitian ini kemudian diikuti oleh Zoll dkk yang berhasil melakukan defibrilasi transtorakal untuk pertama kalinya pada fibrilasi ventrikel di tahun 1956 pada seorang laki-laki berusia 65 tahun

dengan memasang elektroda pada dinding dada anterior (11). Sebelumnya, ia telah melakukan resusitasi pada tahun 1952 untuk pasien-pasien dengan henti jantung dengan menggunakan rangsangan listrik eksternal. Defibrilator miliknya terdiri atas sebuah transformer yang akan membangkitkan arus listrik sebesar 720 V dari alat utama sehingga arus sebesar 15 A akan dapat melintasi dinding dada selama 150 milidetik.



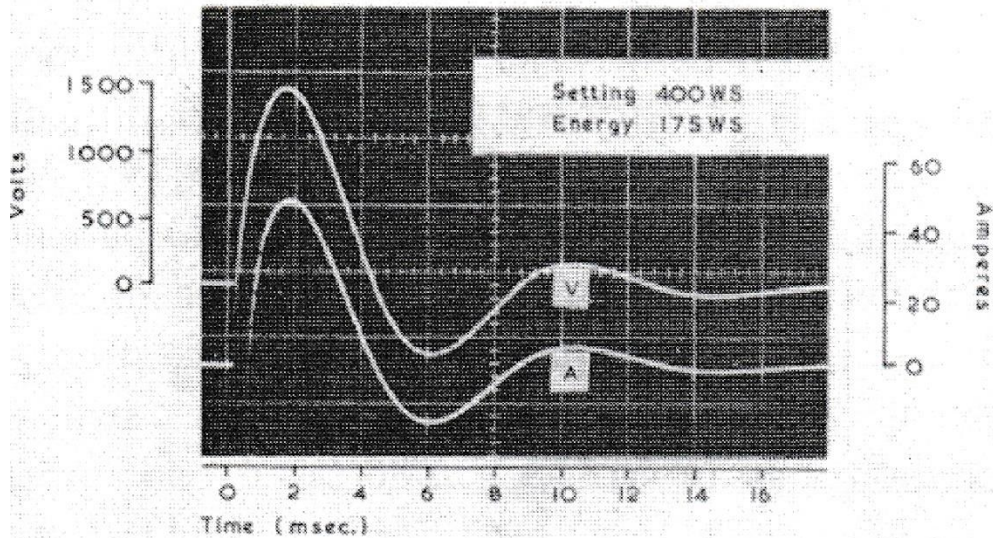
Gambar 6.4. Defibrilator P. Zoll dengan arus listrik bolak-balik melalui dua elektroda datar (*Zoll Medical Corporation*).

Hingga tahun 1960-an, arus listrik hanya dipakai untuk mengatasi fibrilasi ventrikel. Pada tahun 1961, takikardia ventrikel yang refrakter terhadap obat-obatan berhasil diterminasi secara elektif oleh kelompok dr. Lown pada pasien dengan penyakit jantung koroner (12). Pada tahun 1962, kelompok dr. Zoll melaporkan pemakaian elektro-kardioversi eksternal untuk pertama kalinya pada AF (13).



Gambar 6.5. B. Lown di sebelah defibrilator pertamanya (*Lown Foundation*)

Pada tahun yang sama, Edmark dan Lown dkk menemukan bahwa defibrilator dengan arus searah lebih efektif dan mempunyai efek samping yang lebih sedikit daripada defibrilator dengan arus bolak-balik (14,515). Bentuk syok monofasik kemudian dikembangkan. Awalnya, sebuah kondensator tanpa resistensi dipakai dan kemudian resistensi ditambahkan untuk membatasi arus listrik maksimal yang dihantarkan sehingga dapat mengurangi kerusakan jaringan. Serupa dengan hal itu, setelah dilakukan berbagai penelitian secara rinci, banyak sekali kemajuan yang dicapai dalam hal laju munculnya keluaran arus listrik ($<500 \mu\text{detik}$), voltase ($> 3000 \text{ V}$), energi arus listrik (400 J), dan tidak adanya osilasi setelah keluaran arus, semua itu sangat mengurangi terbentuknya gelombang sinus selama 5 milidetik (16). Pada saat yang bersamaan, Lown memperkenalkan elektro-kardioversi tersinkronasi dengan menggunakan keluaran arus listrik sederhana dan tersinkronasi sebesar 100 J untuk terminasi berbagai jenis aritmia. Jenis gelombang arus listrik ini dan aplikasinya terbukti bermanfaat pada beberapa tahun kemudian dan terus dipakai hingga akhir tahun 1980-an sebagai standar tatalaksana kardioversi eksternal.



Gambar 6.6. Bentuk arus pada kurva gelombang sinus yang melemah yang dikembangkan oleh Lowndek untuk kardioversi (berdasarkan kepustakaan nomor 16).

Dari sini, defibrilasi terus berkembang dan menjadi sangat penting dan akhirnya dikembangkan produksi industri defibrilator untuk pertama kalinya. Defibrilator arus searah yang *portable* untuk pertama kalinya dikembangkan pada tahun 1962. Dengan keberhasilan yang diperoleh, maka selanjutnya muncul permintaan tetap atas defibrilator seperti itu.

Pada pertengahan tahun 1970-an, sebagian besar penulis menganggap bahwa nilai rata-rata 400 joule (monofasik) merupakan jumlah energi yang sesuai untuk defibrilasi transtorakal. Defibrilator ini bersifat “monofasik” dengan kurva gelombang sinus yang lemah, tergantung pada impedansi pasien, kurang lebih menjadi kuat pasca osilasi dan pada akhirnya semua hal ini berujung pada impuls terputus eksponensial.

Sejak saat itu, kinerja kardioversi terus dioptimalkan, terutama dalam hal kekuatan arus listrik dan bentuk arus listrik, serta tempat keluarnya arus listrik pada dinding dada. Tentu saja, kemajuan terbesar dalam hal ini adalah dikembangkannya bentuk arus listrik bifasik dengan pembalikan jalur arus/*reversal of current path* (arah arus) setelah fase awal keluaran energi, yang pertama kali dipakai pada akhir tahun 1980-an pada defibrilator yang dapat ditanam (*implantable defibrillators*) dan kemudian diperkenalkan pada akhir tahun 1990-an untuk defibrilasi eksternal dan pada akhirnya tujuannya adalah membuat *implantable defibrilator* yang lebih kecil dan membuat defibrilator semi-otomatis manual tersedia di pasaran. Berbagai jenis arus bifasik dikembangkan

oleh berbagai jenis perusahaan (*Smart Biphasic, Adaptive/3D Biphasic, SCOPE Biphasic, Orbital Biphasic, Multipulse Biowave, Star Biphasic, Rectilinear*, dsb); semuanya bertujuan untuk mengembangkan bentuk syok listrik yang optimal dan efisien dan dapat disimpulkan bahwa semuanya mendapatkan hasil yang serupa tergantung pada impedansi pasien.

6.2. INDIKASI ELEKTRO-KARDIOVERSI

Pentingnya kardioversi telah banyak mengubah hasil penelitian yang dilakukan akhir-akhir ini (khususnya *STAF, HOT-CAFÉ, AFFIRM* dan *RACE*) karena tidak ditemukan adanya perbedaan tingkat mortalitas keseluruhan antara terapi kontrol denyut dan kontrol irama jantung serta karena antiaritmia yang dipakai untuk menjaga *SR* belum terbukti sangat efektif (17,18) (F Bab 3). Maka, elektro-kardioversi diindikasikan pada AF untuk segera dilakukan pada pasien dengan hemodinamika tidak stabil dan dilakukan secara elektif pada konteks lain yakni untuk memulai atau menjaga terapi kontrol irama jantung.

Elektro-kardioversi segera diindikasikan bila terdapat konduksi atrioventrikular cepat dan respons yang tidak adekuat terhadap pembatasan laju secara farmakologik (*pharmacological rate limitation*) dan sindroma koroner akut atau angina pectoris serta ketidakstabilan hemodinamik yang disertai dengan hipotensi simptomatik atau gagal jantung. Elektro-kardioversi segera pada AF juga merupakan indikasi segera bila diketahui terdapat pra-eksitasi pada sindroma *Wolff-Parkinson-White*.

Elektro-kardioversi juga diindikasikan pada pasien dengan AF yang sangat simptomatik dan dengan tujuan kontrol irama jangka panjang. Selanjutnya, elektro-kardioversi hanya boleh diberikan pada pasien yang juga mempunyai kesempatan mengalami *SR* yang dapat dijaga (*maintained SR*). Kondisi ini dapat dipenuhi terutama pada pasien (berusia lebih muda) tanpa penyakit pada struktur jantung, yang tidak mempunyai kontraindikasi untuk terapi antiaritmia (*AA therapy*) jangka panjang dan yang AF-nya hanya terjadi sebentar.

Beberapa pasien yang sangat simptomatik dan disertai dengan AF paroksismal yang jarang terjadi (misalnya 1-2 kali dalam setahun), sebaiknya diberikan elektro-kardioversi berulang sebagai strategi kontrol irama jantung jangka panjang daripada terapi kontrol denyut (*rate control*) atau kontrol irama jantung dengan menggunakan obat-obatan (*pharmacological rhythm control*) atau bila tidak ada respons terhadap terapi lainnya.

Bila ditemukan hipokalemia sebelumnya atau intoksikasi digitalis, elektro-kardioversi sebaiknya tidak dilakukan (kontraindikasi) karena pada situasi ini terdapat peningkatan risiko terjadinya aritmia ganas bila diberikan elektro-kardioversi. Elektro-kardioversi yang diulang dengan cepat tidak dianjurkan untuk pasien dengan episode *SR* yang pendek dan terjadi di antara *AF* yang rekuren setelah beberapa kali uji coba elektro-kardioversi tanpa pemberian terapi *AA* profilaksis atau tanpa perubahan terapi *AA*. Secara umum, sebelum melakukan elektro-kardioversi, kontraindikasi dan non-indikasi merupakan prinsip utama yang perlu dipertimbangkan (Tabel 6.1) (19).

Tabel 6.1. Kontraindikasi dan non-indikasi untuk elektro-kardioversi

<ul style="list-style-type: none">• Trombus di atrium kiri yang tidak dapat disingkirkan kemungkinannya:<ul style="list-style-type: none">- Durasi <i>AF</i> > 48 jam tanpa antikoagulasi atau- Trombi atrium tidak dapat disingkirkan kemungkinan berdasarkan pemeriksaan TEE yang terpercaya.• Gangguan elektrolit yang tidak terkoreksi (terutama kalium dan magnesium)• Intoksikasi digitalis• Kontraindikasi terhadap anestesia ringan dengan ventilasi sungkup (<i>mask ventilation</i>)• Manifestasi hipertiroidisme• Intoksikasi alkohol• Infeksi akut atau respons peradangan sistemik/<i>systemic inflammatory response (SIRS)</i>, khususnya bila ada terapi katekolamin sebelumnya• Gagal jantung terdekompensasi• Riwayat sindroma <i>sick sinus</i> simptomatik tanpa alat pacu jantung• Pergantian spontan dan sering antara <i>AF</i> dan <i>SR</i>• Elektro-kardioversi yang diulang cepat (<i>rapid repeating</i>) tidak direkomendasikan untuk pasien dengan <i>SR</i> episode singkat antara <i>AF</i> rekuren setelah uji coba beberapa elektro-kardioversi tanpa terapi <i>AA</i> profilaksis atau perubahan terapi <i>AA</i>

Tabel 6.2. Rekomendasi elektro-kardioversi (19). ^aKelas rekomendasi; ^bTingkat bukti ilmiah. AF = *atrial fibrillation*/fibrilasi atrium; *DCC* = *direct current cardioversion*/kardioversi arus searah

Rekomendasi	Kelas ^a	Tingkat ^b
<i>DCC</i> segera direkomendasikan ketika laju ventrikel cepat tidak berespons baik terhadap penanganan farmakologik pada pasien AF dan iskemia miokardium yang sedang berlangsung, hipotensi simptomatik, angina atau gagal jantung.	I	C
<i>DCC</i> segera direkomendasikan untuk pasien AF dengan pra-eksitasi ketika terdapat takikardia cepat atau hemodinamik tidak stabil.	I	B
<i>DCC</i> elektif perlu dipertimbangkan untuk memulai strategi penanganan kontrol irama jantung jangka panjang (<i>rhythm control</i>) pada pasien dengan AF	IIa	B
Pengobatan sebelumnya dengan amiodaron, flekainid, propafenon, Ibutilid atau sotalol perlu dipertimbangkan untuk meningkatkan keberhasilan <i>DCC</i> dan mencegah AF rekuren	IIa	B
<i>DCC</i> berulang perlu dipertimbangkan pada pasien yang sangat simptomatik dan refrakter terhadap terapi lainnya	IIb	C
Pengobatan sebelumnya dengan <i>beta-blockers</i> , diltiazem atau verapamil dapat dipertimbangkan untuk mengendalikan laju jantung (<i>rate control</i>), meskipun efikasi obat-obat ini dalam meningkatkan keberhasilan <i>DCC</i> atau dalam mencegah rekurensi dini AF masih belum jelas.	IIb	C
<i>DCC</i> dikontraindikasikan untuk pasien dengan keracunan digitalis	III	C

6.3. EFEKTIVITAS ELEKTRO-KARDIOVERSI

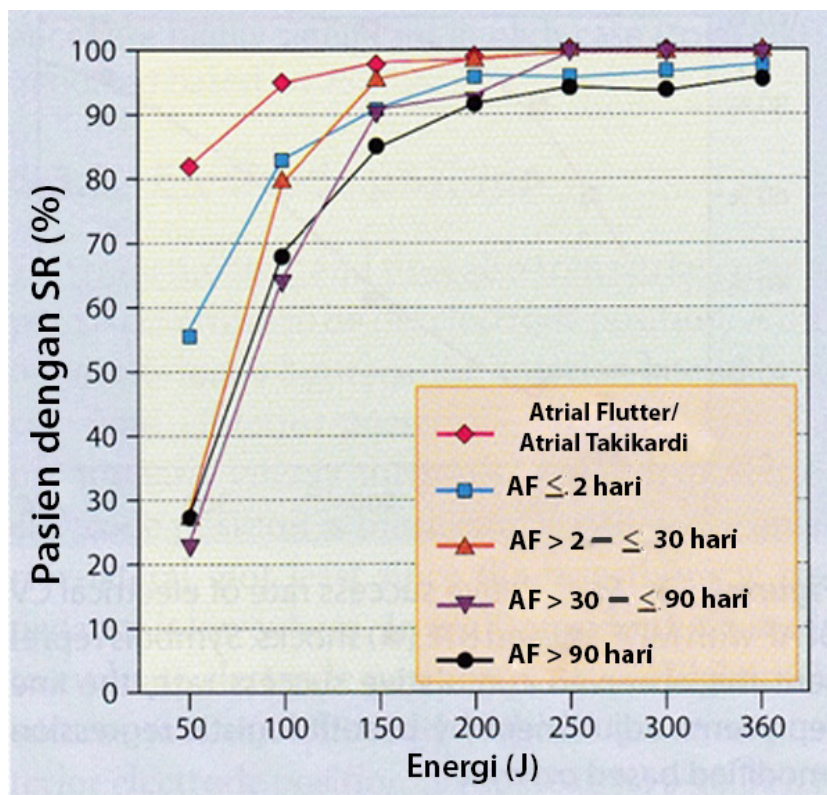
Bila indikasi elektro-kardioversi telah ditetapkan, maka prosedur perlu dilakukan dengan risiko terendah pada pasien di satu sisi dan efektivitas serta tingkat keberhasilan tertinggi di sisi lainnya.

Kepadatan arus (A/F) menentukan keberhasilan elektro-kardioversi, yakni jumlah energi yang dihantarkan selama elektro-kardioversi dilakukan yang mencapai atrium jantung agar dapat mencetuskan depolarisasi pada sel-sel otot jantung. *Current density* tergantung dari jumlah energi yang dihantarkan (dalam satuan joule) dan bentuk energi (monofasik atau bifasik), serta jalur arus/*current path* (anterior-lateral, anterior-posterior) yang menembus jantung dan impedansi transtorakal (20). Hanya sekitar 3-4% arus yang benar-benar melintasi otot jantung. Meskipun demikian, distribusi densitas arus sangat tidak homogen. Distribusi arus menjadi kurang baik ketika apeks atau puncak elektroda semakin dekat dengan apeks jantung. Distribusi arus menjadi lebih baik ketika apeks elektroda diletakkan jauh atau ditiadakan (*offset*) oleh impedansi transtorakal yang lebih besar dan berkaitan dengan hal ini, tenaga arus yang lebih rendah pada defibrilator-defibrilator tipe konvensional.

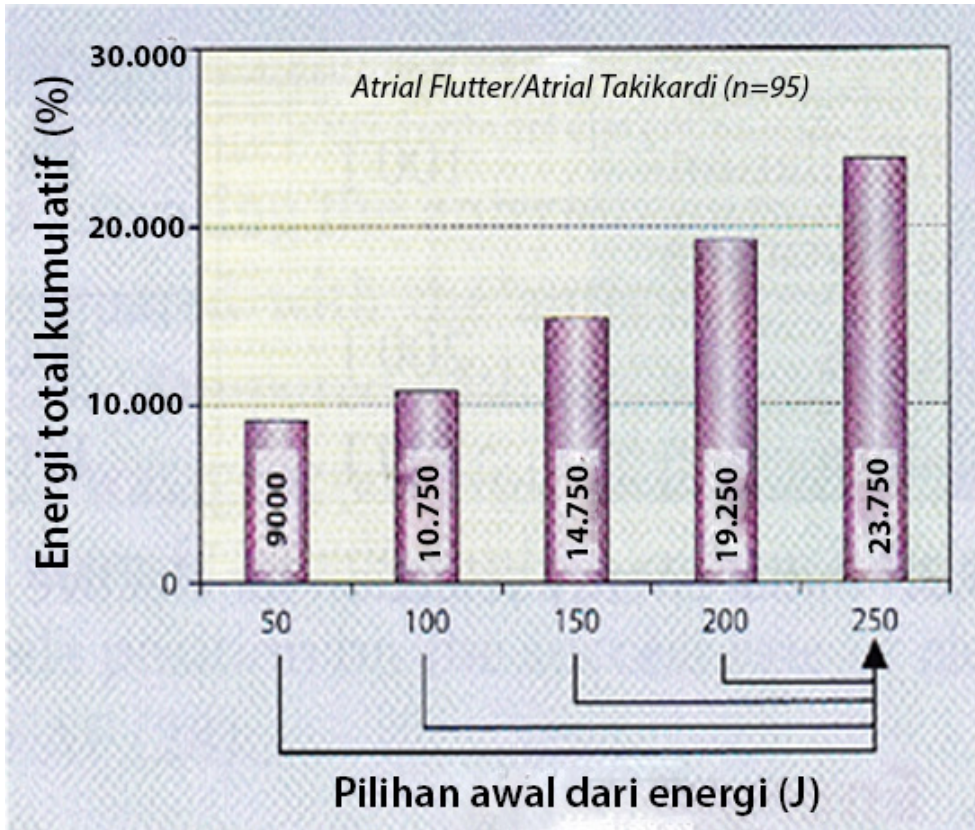
6.3.1. JUMLAH ENERGI

Jumlah energi sebaiknya dipilih dalam jumlah yang sangat cukup sehingga probabilitas keberhasilan cukup tinggi untuk mengubah AF dengan satu arus syok listrik saja. Potensi kerusakan miokardium yang disebabkan oleh AF listrik tergantung pada energi yang dihantarkan oleh satu arus syok listrik tunggal, dan terutama pada akumulasi energi yang dikeluarkan; dengan kata lain, hal ini juga tergantung pada jumlah arus syok yang diberikan. Meskipun demikian, kerusakan miokardium dapat diabaikan pada dosis energi yang dipakai secara klinis. Kerusakan miokardium yang mungkin terjadi meliputi elektroporasi, terbentuknya radikal oksigen bebas dan perubahan struktur pompa dan kanal ion sebagai akibat dari puncak energi atau akumulasi energi yang tinggi dan hal ini masih menjadi perdebatan seru. Oleh karena itu, energi dalam jumlah yang sangat cukup perlu dipilih terutama karena syok arus listrik berulang akan memperpanjang lamanya anestesia ringan yang diperlukan sehingga risiko komplikasi selama elektro-kardioversi dilakukan juga meningkat. Maka, pada kasus AF dengan durasi kurang dari 2 hari, kardioversi sebesar 100 joule (J) bifasik dan 200 J monofasik direkomendasikan; pada kasus AF dengan durasi lebih dari 2 hari, elektro-kardioversi 150 J untuk bifasik dan 300 J untuk monofasik dianjurkan (23) (Tabel 6.3, Gambar 6.7 dan 6.9). Bila jumlah energi tidak cukup akibat kondisi eksternal, beberapa ahli juga merekomendasikan jumlah energi hingga 720 J dengan menggunakan dua pasang defibrilator.

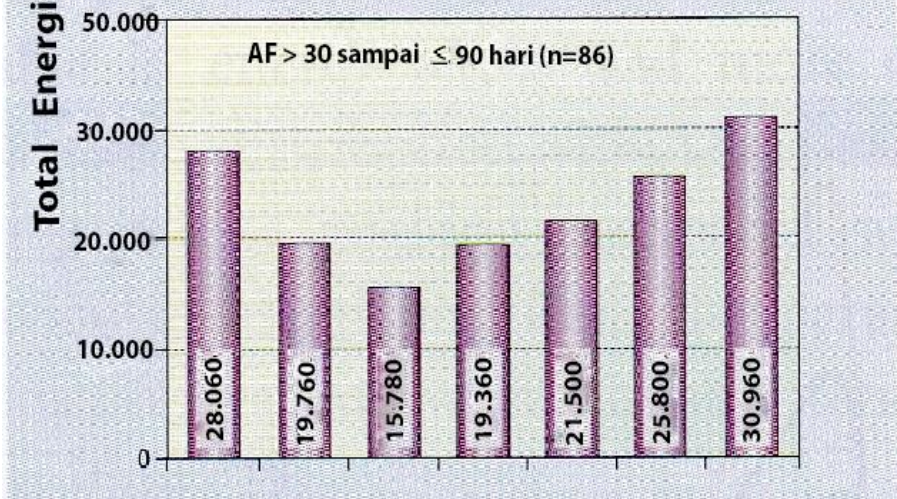
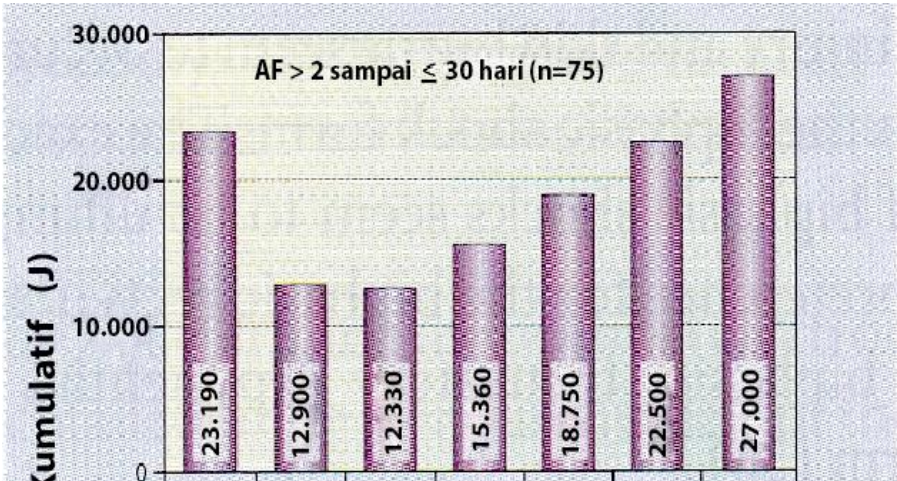
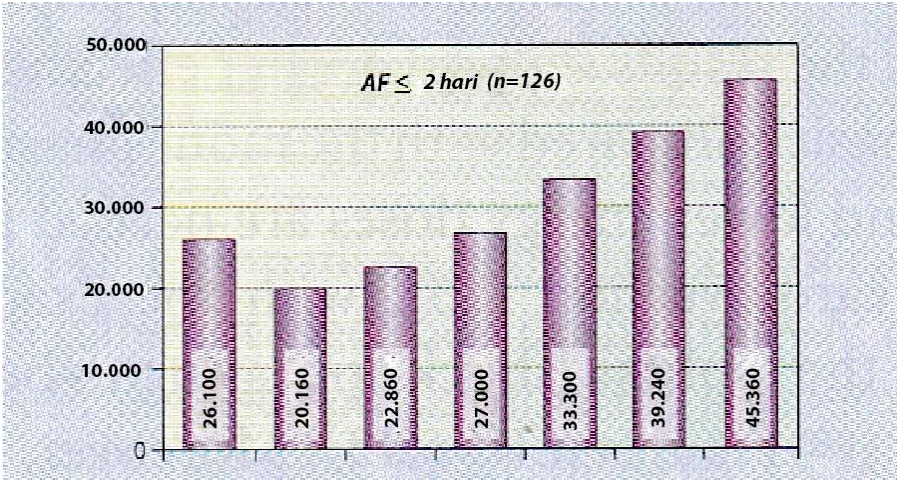
Pada aritmia atrium regular, misalnya pada gelepar atrium (*atrial flutter*) atau takikardia atrium (*atrial tachycardia*), yang berkebalikan dengan aritmia atrium yang ireguler seperti AF, jumlah energi yang lebih rendah agaknya diperlukan. Tiga penelitian yang melibatkan 50-100 pasien menunjukkan bahwa penggunaan 50 J pada elektroda dengan posisi anterior-lateral ternyata dapat menyebabkan terminasi aritmia secara efektif pada 73-85% kasus (lihat kepustakaan nomor 23) (Gambar 6.8).

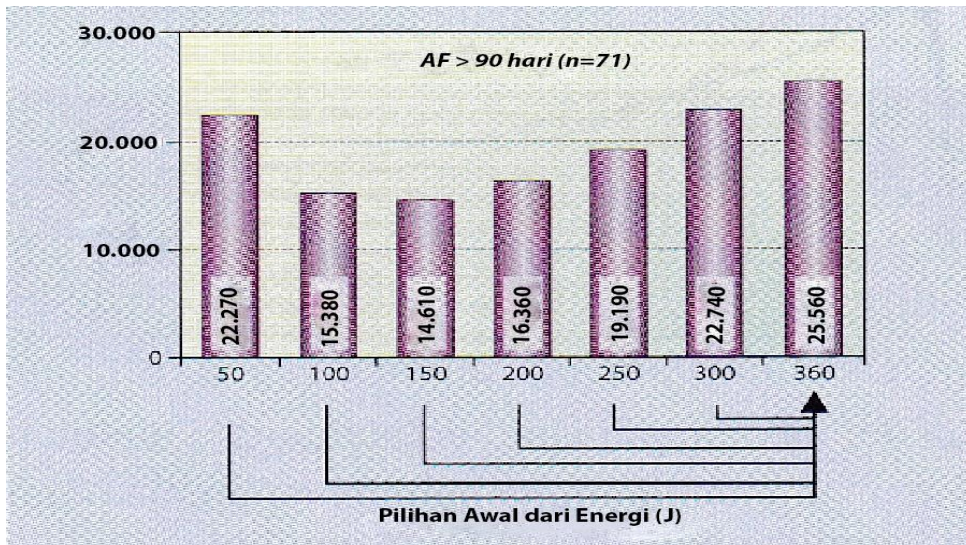


Gambar 6.7. Probabilitas konversi ke SR dengan kekuatan energi yang berbeda-beda (bifasik) tergantung pada tipe dan durasi takikardia atrium (dalam satuan hari) (berdasarkan kepustakaan nomor 23).



Gambar 6.8. Penelitian untuk menentukan energi syok arus listrik pertama yang optimal/*optimal first shock energy* (bifasik). Energi total kumulatif pada protokol syok arus listrik yang meningkat dalam dua tahapan/*two-stage escalating shock protocol* untuk pasien dengan *atrial flutter* atau takikardia atrium. Semua syok arus listrik yang tidak berhasil dengan energi syok yang relevan diikuti dengan syok arus listrik pengaman/"*safety shock*" sebesar 250 J (berdasarkan kepustakaan nomor 23).





Gambar 6.9. Penelitian untuk menentukan energi syok arus listrik pertama yang optimal/*optimal first shock energy* (bifasik). Energi total kumulatif pada protokol syok arus listrik yang meningkat dalam dua tahapan/*two-stage escalating shock protocol* untuk pasien dengan fibrilasi atrium dengan durasi yang berbeda-beda. Semua syok arus listrik yang tidak berhasil dengan energi syok yang relevan diikuti dengan syok arus listrik pengaman/"*safety shock*" sebesar 360 J (berdasarkan kepustakaan nomor 23).

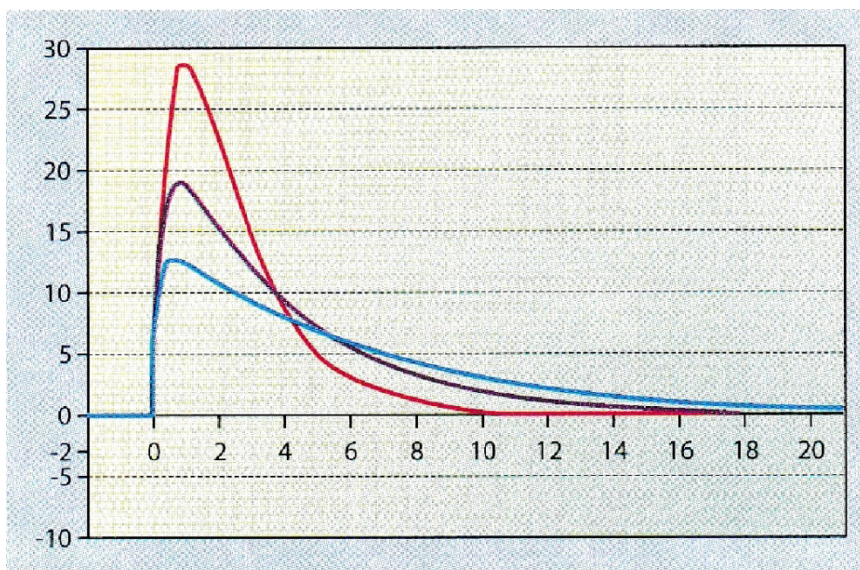
Tabel 6.3. Pemilihan energi awal untuk elektro-kardioversi.

	Monofasik	Bifasik
Fibrilasi atrium/takikardia atrium	100 J	50 J
AF < 2 hari	200 J	100 J
AF > 2 hari	300 J	150 J

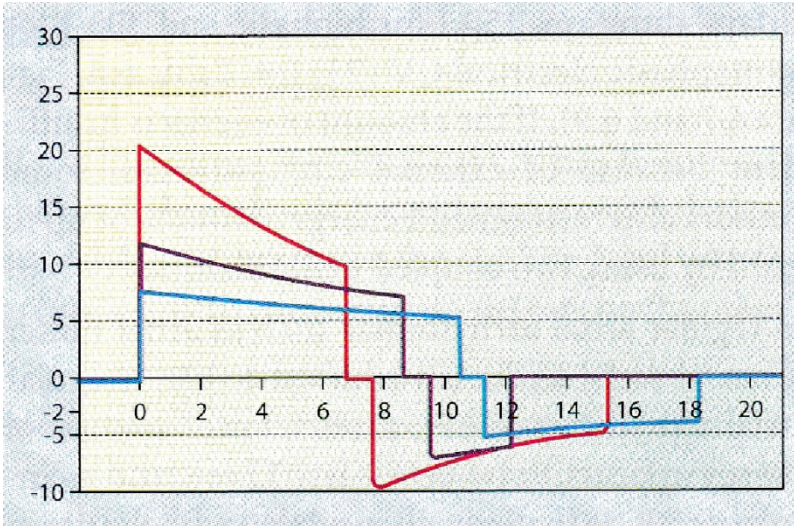
6.3.2. BENTUK ENERGI

Setelah bentuk syok arus listrik bifasik diperkenalkan, banyak sekali penelitian yang dilakukan untuk membandingkan kedua bentuk energi tersebut. Penelitian-penelitian ini menunjukkan bahwa bentuk arus bifasik dapat menurunkan nilai ambang defibrilasi (pada aritmia ventrikular) dan efektivitasnya dibandingkan dengan bentuk arus monofasik tidak terlalu banyak tergantung pada impedansi transtorakal (24). Secara

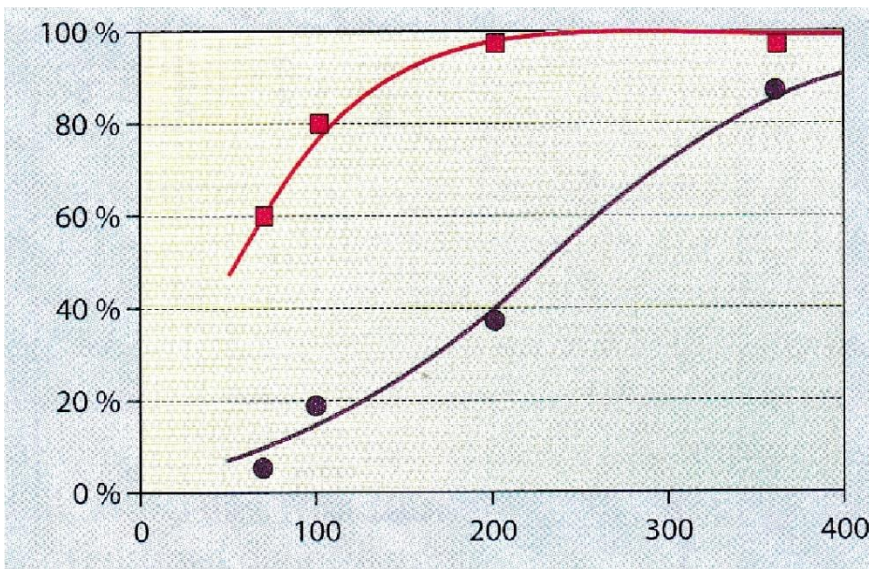
keseluruhan, hasil-hasil penelitian ini menunjukkan efektivitas bentuk syok arus listrik bifasik yang lebih baik daripada monofasik dan dosis energi yang lebih rendah diperlukan agar kardioversi dapat berhasil dilakukan (25), dan bentuk persis gelombang syok arus listrik bifasik agaknya tidak terlalu penting (Lihat Gambar 6.10 – 6.13). Selain itu, cedera otot rangka dan luka bakar pada kulit agaknya juga lebih jarang terjadi pada penggunaan bentuk syok arus listrik bifasik. Bentuk persis gelombang syok arus listrik bifasik tampaknya tidak terlalu penting, baik dalam bentuk gelombang *biphasic rectilinear (BR)* maupun *biphasic truncated exponential (BTE)* (26).



Gambar 6.10. Impuls gelombang sinus monofasik melemah/*monophasic damped sine (MDS)* gelombang syok arus listrik 70 J pada impedansi yang berbeda-beda (38, 72 dan 122 Ohm) (dimodifikasi berdasarkan kepustakaan nomor 24).

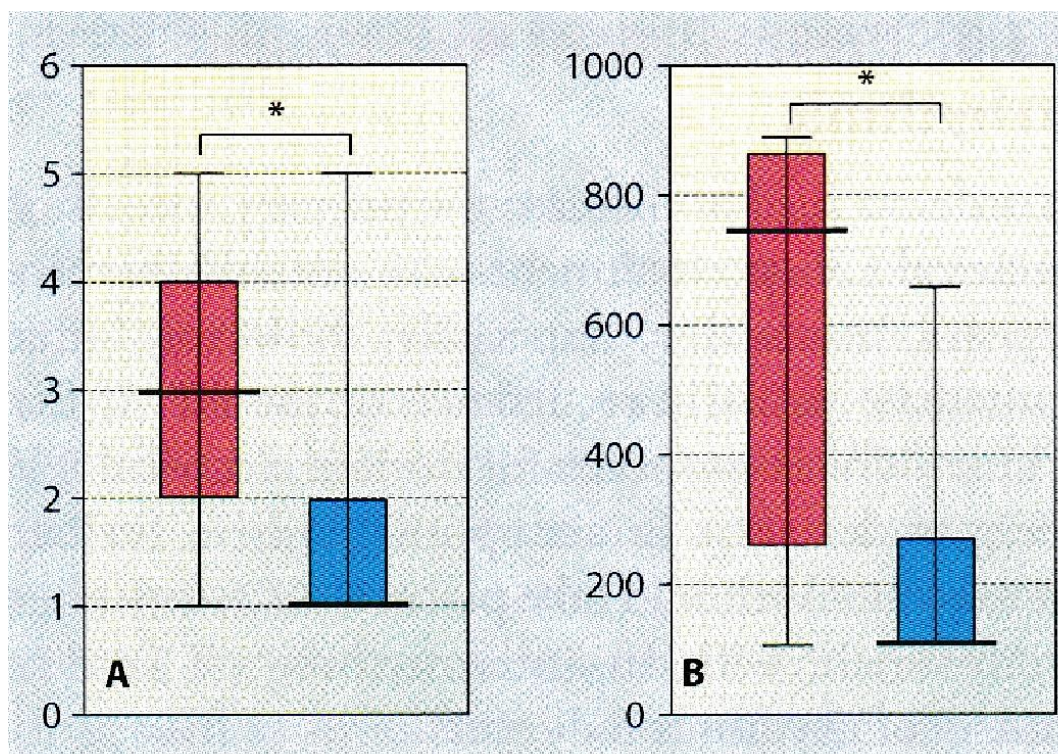


Gambar 6.11. Impuls *biphasic truncated exponential* (BTE) gelombang syok arus listrik 70 J pada impedansi yang berbeda-beda (38, 72 dan 122 Ohm) (dimodifikasi berdasarkan kepustakaan nomor 24).



Gambar 6.12. Tingkat keberhasilan kumulatif elektro-kardioversi pada AF dengan menggunakan syok MDS (I) dan BTE (n). Simbol-simbol mewakili tingkat keberhasilan kumulatif, garis menunjukkan penyesuaian regresi logistik yang paling pas (dimodifikasi berdasarkan kepustakaan nomor 24).

Maka, tingkat keberhasilan primer gelombang syok bifasik dibandingkan dengan gelombang monofasik dalam penelitian *BiCard* (25) pada 203 pasien ternyata lebih baik pada 100 J (66% dibandingkan 22%, $p < 0,0001$), 150 J (77% dibandingkan 44%, $p < 0,0001$) dan 200 J (90% dibandingkan 53%, $p < 0,0001$) (Lihat Gambar 6.13). Pada energi maksimal (200 J bifasik dan 360 J monofasik), tingkat keberhasilannya serupa (91% dibandingkan 85%, $p = 0,29$). Pasien yang mendapatkan gelombang syok bifasik membutuhkan lebih sedikit syok arus listrik ($1,7 \pm 1,0$ dibandingkan $2,8 \pm 1,2$, $p < 0,0001$) dan energi keseluruhan yang lebih rendah (217 ± 176 J dibandingkan 548 ± 331 J, $p < 0,0001$) dengan derajat kerusakan kulit yang lebih ringan (17% dibandingkan 41%, $p < 0,0001$).

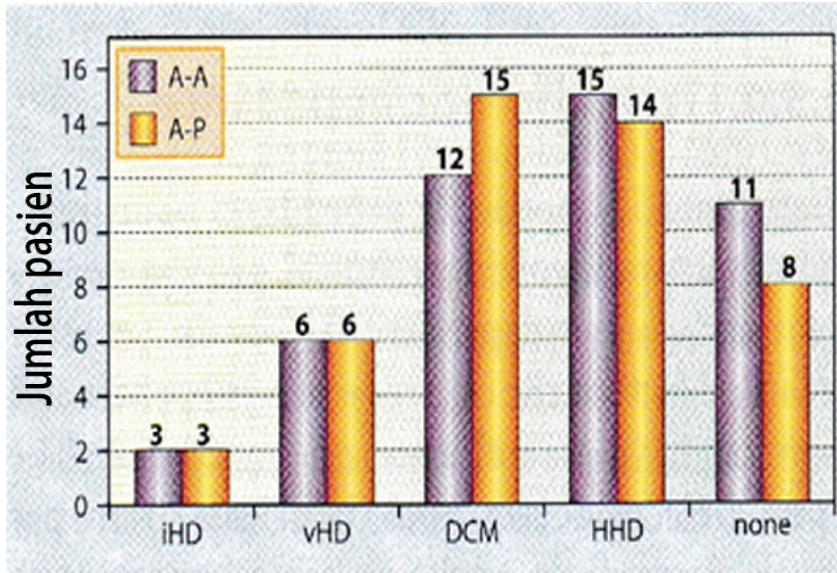


Gambar 6.13. Jumlah syok arus listrik (A) dan energi total kumulatif (B) untuk syok arus listrik monofasik dan bifasik untuk kardioversi AF. Nilai median, kuartil 25% dan 75% serta persentil 5% dan 95% ditunjukkan; perbedaannya sangat bermakna untuk setiap kasus (* $p < 0,0001$) (dimodifikasi berdasarkan kepustakaan nomor 25).

6.3.3. POSISI ELEKTRODA

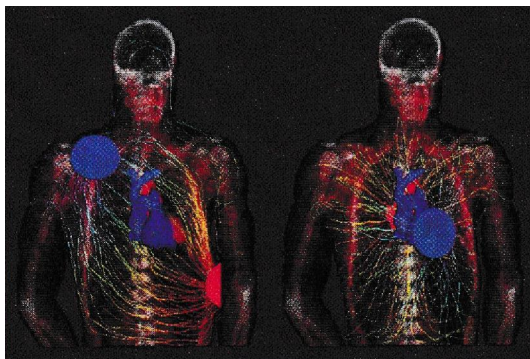
Jalur arus (*current path*) transtorakal dan transatrial ditentukan oleh posisi elektroda. Posisi anterior-lateral (apikal) dan anterior-posterior akan menimbulkan perbedaan. Untuk bentuk energi monofasik, posisi elektroda anterior-posterior lebih efektif daripada posisi anterior-lateral karena setidaknya impedansi transtorakal lebih rendah di sana. Pada penelitian acak yang dilakukan pada tahun 2002 untuk mengevaluasi posisi elektroda, tingkat keberhasilan kardioversi ternyata 23,7% lebih tinggi pada posisi elektroda anterior-posterior (95% dibandingkan 78%, $p < 0,01$). Perlu diingat bahwa dengan gelombang syok monofasik, elektroda syok apikal sebaiknya menjadi kutub negatif.

Tetapi, hal ini agaknya tidak berlaku untuk gelombang syok bifasik: di sini, pengaruhnya terhadap keberhasilan kardioversi lebih rendah karena bentuk gelombang syok bifasik secara keseluruhan memang lebih efektif. Penelitian pada 103 pasien tidak menunjukkan manfaat yang bermakna tentang posisi elektroda; sedangkan penelitian lainnya menunjukkan manfaat lebih dari penempatan posisi anterior-posterior pada gelombang syok dengan energi yang lebih rendah. Pada sebuah penelitian multisentra pada tahun 2005 dengan 307 pasien, ditemukan kecenderungan adanya manfaat lebih posisi anterior-apikal dibandingkan posisi anterior-posterior (95% dibandingkan 88%, $p = 0,05$) dengan tingkat keberhasilan keseluruhan sebesar 95% setelah dilakukan koreksi silang (*cross-over*). Penelitian terkini pada tahun 2010 kembali menunjukkan adanya manfaat lebih dari penempatan anterior-apikal/lateral dibandingkan dengan posisi anterior-posterior. Pada penelitian itu, diperlukan syok arus listrik (1 dibandingkan 2 syok, $p = 0,003$) dan energi syok yang lebih sedikit (150 dibandingkan 300 J, $p = 0,017$) yang diperlukan untuk kardioversi pada total 91 pasien yang menggunakan posisi anterior-apikal/lateral dibandingkan dengan yang menggunakan posisi anterior-posterior (27). Dibandingkan dengan bentuk gelombang syok monofasik, secara umum ditemukan bahwa pada bentuk gelombang syok bifasik, posisi elektroda hanya mempunyai sedikit pengaruh terhadap tingkat keberhasilan elektro-kardioversi untuk mengatasi AF(28).



Gambar 6.14. Perbandingan tingkat keberhasilan kardioversi dengan berbagai posisi elektroda yang berbeda-beda (A-A: anterior apikal, A-P: anterior-posterior, *iHD*: *Ischaemic heart disease*/penyakit jantung iskemik; *vHD*: *valvular heart disease*/penyakit katup jantung; *DCM*: *dilated cardiomyopathy*/kardiomiopati dengan dilatasi; *HHD*: *hypertensive heart disease*/penyakit jantung hipertensi; *none*: tidak ada penyakit struktur jantung (dimodifikasi berdasarkan kepustakaan nomor 27).

Sebuah penelitian yang menentukan posisi elektroda optimal pada model tertentu yang dipasang di elemen tubuh bagian atas dan keseluruhan tubuh menunjukkan bahwa posisi anterior-posterior ternyata lebih baik dalam hal energi dan distribusi kepadatan arus (*current density*) di dalam jantung dibandingkan dengan posisi infraklavikular-lateral. Sedangkan posisi parasternal-apikal setara dengan posisi anterior-posterior.



Gambar 6.15. Distribusi medan listrik pada defibrilasi transtorakal pada model elemen tertentu di tubuh manusia (29).

Posisi anterior-lateral tampaknya lebih efektif untuk *atrial flutter*. Pada suatu penelitian di tahun 2009 yang meneliti tentang elektro-kardioversi pada 96 pasien dengan *atrial flutter*, pengaruh berbagai jenis posisi elektroda terhadap efektivitas syok arus listrik bifasik diteliti. Pada syok arus listrik pertama sebesar 50 J, 73% pasien berhasil mengalami kardioversi pada posisi anterior-lateral; sedangkan posisi elektroda anterior-posterior hanya 36% yang berhasil mengalami kardioversi pada pemberian gelombang syok pertama ($p = 0,001$).

6.3.4. IMPEDANSI TRANSTORAKAL

Impedansi transtorakal tergantung pada sejumlah faktor individual, yang melibatkan faktor teknis, faktor yang tergantung pada proses (*process-dependent*), dan faktor yang tergantung pada pasien (*patient-dependent factors*). Untuk faktor teknis, maka ukuran elektroda, sifat dan posisi elektroda dapat mempengaruhi impedansi. Elektroda optimal setidaknya harus berukuran 80 cm² per elektroda syok pada orang dewasa dan sangatlah penting untuk memastikan bahwa elektroda-elektroda tersebut dipasang datar pada permukaan yang rata sehingga mempunyai area kontak yang maksimal. Untuk tipe elektroda, elektroda dengan permukaan yang keras mungkin lebih efektif daripada tipe elektroda rekat (*adhesive electrodes*). Posisi elektroda juga mempengaruhi impedansi torakal akibat adanya jaringan paru di antara jalur arus tersebut. Penggunaan medium kontak secara benar antara elektroda dan kulit (jel penghantar atau lempengan jeli) dapat mengurangi impedansi torakal, dan jembatan kontak antara elektroda-elektroda tersebut dapat dihindari sama sekali. Untuk faktor proses, jumlah gelombang syok dan waktu antara gelombang syok mempengaruhi impedansi (hiperemia kulit mengurangi impedansi), tetapi periode waktu antara dua gelombang syok sebaiknya tidak kurang dari 60 detik. Konduktivitas torakal yang tergantung pada pasien sangat tergantung pada berat badan, lingkaran dada dan volume paru, tetapi bulu-bulu badan dan rambut pasien juga meningkatkan impedansi. Maka, untuk mengurangi impedansi torakal, umumnya perlu dipastikan tekanan kontak yang adekuat setidaknya sebanyak 10 kg untuk orang dewasa (20).

6.3.5. TINGKAT KEBERHASILAN

Bila elektro-kardioversi dijalankan secara optimal seperti yang dijelaskan di atas, maka tingkat keberhasilan sebanyak 80-90% dapat dicapai pada saat memberikan gelombang syok primer dengan risiko yang rendah. Keberhasilan yang dicapai dapat didefinisikan sebagai gelombang P yang dapat dikenali dengan jelas setelah 30 detik memberikan gelombang syok (21, 22).

6.3.6 PENGobatan SEBELUMNYA DENGAN ANTIARITMIA

Agar keberhasilan primer elektro-kardioversi dapat semakin meningkat, pengobatan sebelumnya (*pre-treatment*) dengan menggunakan antiaritmia tampaknya masuk akal, terutama, segera setelah atau pada awal rekurensi AF. Bila kardioversi primer tidak berhasil dilakukan meskipun telah dilakukan elektro-kardioversi secara optimal, maka usaha kardioversi lebih lanjut perlu dilaksanakan, bila perlu setelah dilakukan pengobatan sebelumnya dengan antiaritmia, bila kontrol irama jantung (*control of rhythm*) selanjutnya menjadi indikasi.

6.4. REKURENSI AF PASCA KARDIOVERSI

Rekurensi AF pasca kardioversi dibagi menjadi rekurensi segera/*immediate* (AF-IRAF), rekurensi dini/*early* (AF-ERAF), dan rekurensi lambat/*late* (AF-LRAF) dengan perbedaan pada rekurensi yang terjadi antara menit pertama (*immediate*), lima hari pertama (*early*) dan setelah 5 hari pertama (*late*).

Tabel 6.4. Klasifikasi rekurensi AF

Rekurensi segera (AF-IRAF)	< 1 menit
Rekurensi dini (AF-ERAF)	< 5 hari
Rekurensi lanjut (VHF-LRAF)	> 5 hari

Usia dan berat badan pasien, durasi AF sebelum elektro-kardioversi dilakukan, jumlah elektro-kardioversi sebelumnya, jumlah gelombang syok yang diperlukan untuk mencapai SR, atrium kiri yang membesar, disfungsi atau asinkronitas atrium kiri dengan durasi gelombang P yang memanjang atau defleksi terminal negatif pada gelombang P di V1 $\geq 0,1$

mV dan berlangsung ≥ 40 milidetik, adanya penyakit jantung koroner atau *obstructive sleep apnea* dan penyakit paru atau katup mitral merupakan prediktor independen untuk rekurensi AF pasca elektro-kardioversi (30-32). Ektopi atrium dengan urutan panjang pendek (*long-short sequence*), irama jantung yang lebih cepat dan konduksi atrium yang bervariasi juga meningkatkan risiko rekurensi AF. Gangguan fungsi ginjal juga berkaitan dengan peningkatan terjadinya rekurensi. Selain itu, beberapa petanda biologik/biomarker (*hs-CRP, troponin T, MR-proANP, NT-proBNP, CT-proET, vWF, ADAMTS13, homosistein*) berkaitan dengan meningkatnya rekurensi AF, seperti halnya polimorfisme *MMP-1* dan *MMP-3* (F Bab 2 dan Bab 3).

Rekurensi AF (*IRAF*) yang terjadi segera setelah elektro-kardioversi yang berhasil, terjadi pada hingga 25% kasus dan kemungkinan dicetuskan oleh gaya kopel ekstrasistol supraventrikular (*coupled supraventricular extrasystoles*).

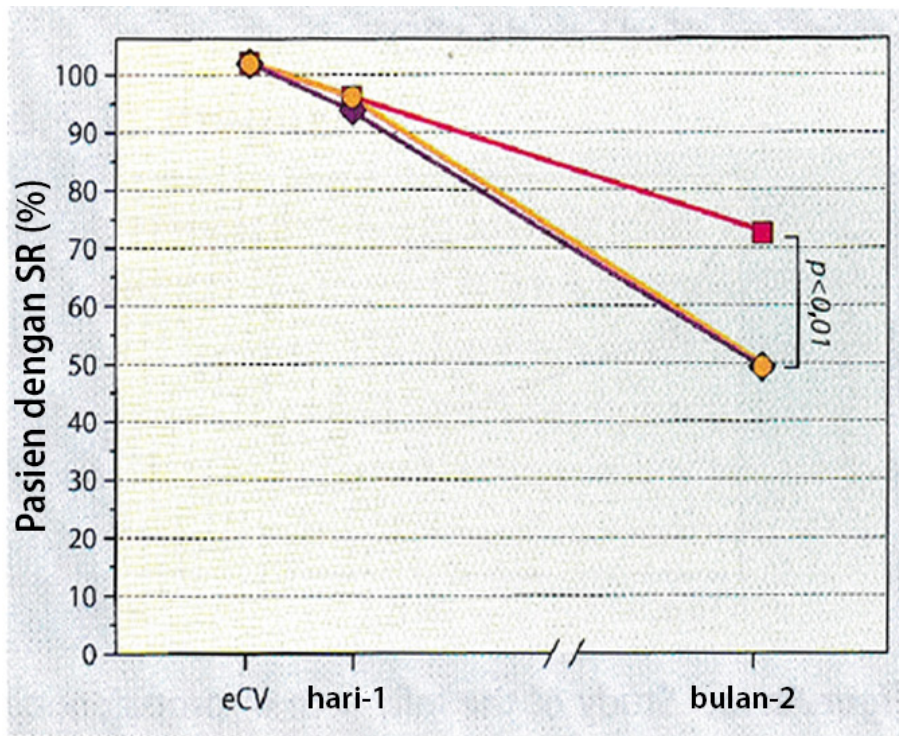
Membedakan *IRAF* (setidaknya ada satu gelombang P yang jelas dikenali dalam waktu 30 detik setelah pemberian gelombang syok) dengan elektro-kardioversi yang gagal (tidak ada gelombang P dalam waktu 30 detik setelah pemberian gelombang syok) sangatlah penting karena pasien dengan *IRAF* atau rekurensi AF yang segera terjadi mempunyai kesempatan berhasil yang lebih baik pada elektro-kardioversi yang diulang bila sebelumnya diberikan pengobatan dengan obat-obat antiaritmia seperti amiodaron, dronedaron, Ibutilid, sotalol, flekainid atau propafenon (33).

Obat-obat penghambat denyut jantung lainnya (β -bloker, *calcium antagonists, digitalis products*) tidak mempunyai dampak yang bermakna terhadap keberhasilan atau rekurensi elektro-kardioversi. Obat-obat yang dipakai dalam terapi hulu (*upstream therapy*) untuk pencegahan sekunder AF misalnya statin atau asam lemak tak jenuh jamak (*polyunsaturated fatty acids*) tidak memberikan manfaat apa pun, sedangkan obat-obat yang menghambat sistem renin-angiotensin-aldosteron memberikan hasil yang bertentangan dan agaknya tidak memberikan manfaat juga.

Pada sebuah penelitian di tahun 2008 dengan 155 pasien, pengobatan sebelumnya menggunakan infus amiodaron (4 mg/kg selama 30 menit) pada pasien dengan AF-*IRAF* sebelum mengulangi elektro-kardioversi pada AF persisten ternyata meningkatkan keberhasilan elektro-kardioversi dan mengurangi terjadinya *IRAF* dari 17,4% menjadi 3,5% dibandingkan dengan tanpa pengobatan antiaritmia sama sekali dan juga mengurangi terjadinya kombinasi *IRAF dan ERAF* dari 33,3% menjadi 19,7%. Terjadinya *LRAF* juga tidak dipengaruhi oleh pengobatan sebelumnya menggunakan amiodaron saja.

Pada penelitian lain di tahun 2000, pengobatan sebelumnya dengan amiodaron oral selama 4 minggu (600 mg/hari) juga meningkatkan angka keberhasilan elektro-kardioversi pasca *IRAF*. Pada penelitian ini, sebanyak 46% pasien pasca *IRAF* secara farmakologik mengalami konversi ke *SR* selama masa pengobatan sebelumnya ini (*pre-treatment period*) dibandingkan 6% pasien dengan elektro-kardioversi yang tidak berhasil. Elektro-kardioversi setelah terapi amiodaron selama 4 minggu ini ternyata berhasil dilakukan pada 91% sisa pasien dengan AF dibandingkan hanya 44% pasien yang sebelumnya mengalami kegagalan elektro-kardioversi. Pada periode evaluasi lanjut (*follow-up*) berikutnya, setelah terapi pemeliharaan selama 4 minggu dengan amiodaron (200 mg/hari) pada kedua kelompok, tingkat rekurensi (*LRAF*) ternyata lebih rendah pada kelompok dengan *IRAF* dibandingkan dengan kelompok yang sebelumnya gagal menjalani elektro-kardioversi primer (9% dibandingkan 67%).

Pada penelitian lainnya (34) di tahun 2000, 92 pasien dengan AF persisten diobati dulu sebelumnya selama 1 bulan dengan amiodaron 400 mg/hari (kelompok A) atau diltiazem 180 mg/hari (kelompok B) dan kemudian diberikan elektro-kardioversi. Kemudian diikuti dengan periode pengobatan lanjut selama 2 bulan (kelompok A: amiodaron 200 mg/hari, kelompok B: diltiazem 180 mg/hari). Kelompok yang mendapatkan diltiazem kemudian mendapatkan obat tambahan (kelompok C) berupa 80 mmol kalium dan insulin 50 IU yang dilarutkan dalam 500 ml larutan glukosa 30% dalam waktu 24 jam sebelum elektro-kardioversi dilakukan. Tingkat konversi spontan ternyata lebih tinggi pada kelompok A (25%) daripada kelompok B (3%) dan kelompok C (6%). Tingkat keberhasilan kardioversi ternyata juga lebih tinggi secara bermakna pada kelompok A (88%) daripada kelompok B (65%) atau kelompok C (56%). Meskipun tingkat rekurensi tidak berbeda secara bermakna antar kelompok setelah 24 jam, tetapi setelah 2 bulan, perbedaannya ternyata bermakna (kelompok A: 32%, kelompok B: 52%, kelompok C: 56%) (Gambar 6.16).

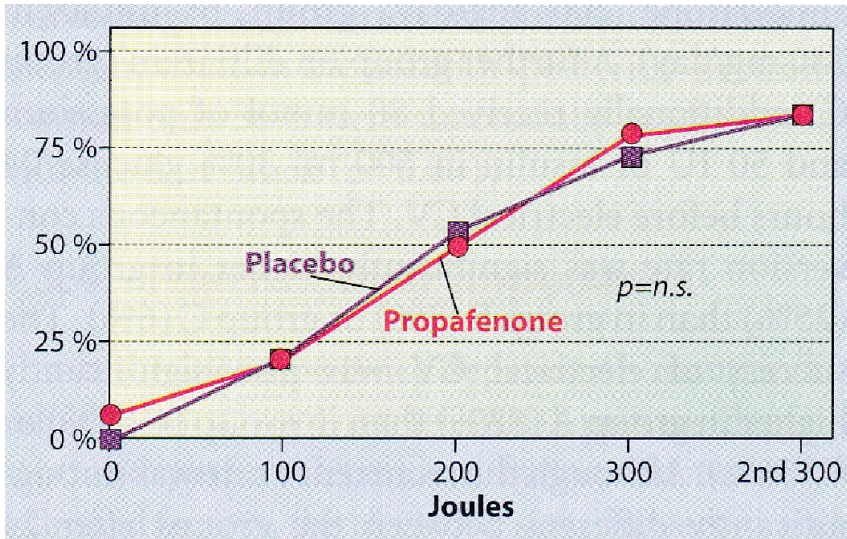


Gambar 6.16. Penelitian tentang dampak pengobatan sebelumnya dengan amiodaron terhadap risiko rekurensi setelah elektro-kardioversi (lihat teks). (n) amiodaron, (t) diltiazem 180 mg/hari (l) diltiazem 180 mg/hari dan pemberian larutan glukosa-kalium tambahan untuk elektro-kardioversi (dimodifikasi berdasarkan kepustakaan nomor 34)

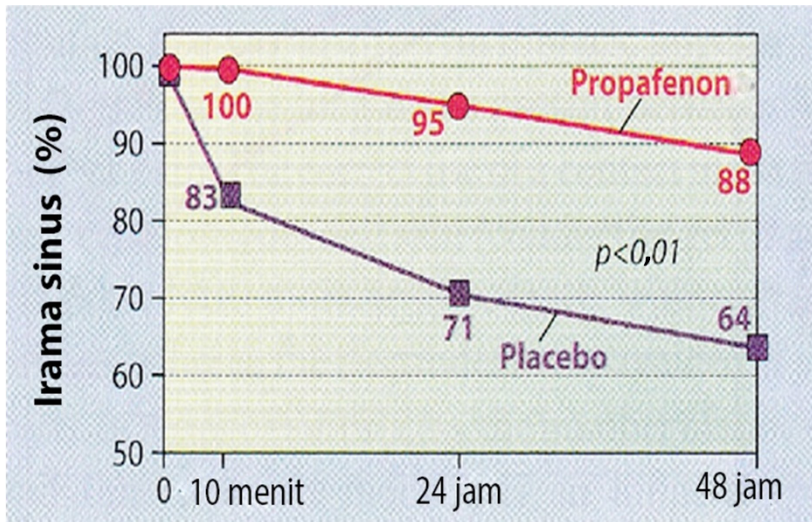
Pengalaman yang serupa ini tidak ditemukan pada efektivitas pengobatan sebelumnya dengan dronedaron pada pasien AF-IRAF sebelum tindakan elektro-kardioversi diulangi.

Pada pasien tanpa penyakit struktur jantung, pengobatan sebelumnya dengan antiaritmia kelas IC (misalnya propafenon atau flekainid) juga mungkin dilakukan.

Pengobatan sebelumnya dengan propafenon (2 mg/kg untuk 30 menit intravena atau 750 mg secara oral dalam waktu 48 jam sebelum elektro-kardioversi dilakukan) ternyata tidak meningkatkan keberhasilan elektro-kardioversi, tetapi terjadinya IRAF atau ERAF cukup banyak berkurang pada pemberian propafenon(35), dari 17% menjadi 0% dalam waktu 10 menit pertama, dan dari 36% menjadi 12% dalam waktu 48 jam pertama dan dari 65% menjadi 33% dalam waktu 6 bulan (Lihat Gambar 6.17 + 6.18).



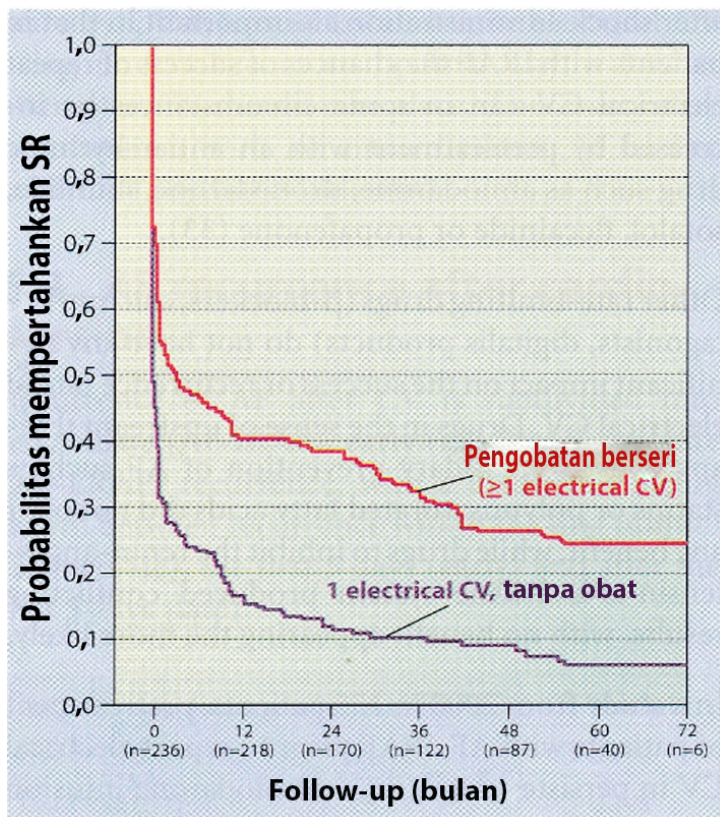
Gambar 6.17. Penelitian tentang pengaruh pengobatan sebelumnya dengan propafenon terhadap keberhasilan kardioversi, yakni dengan pemberian propafenon 750 mg secara oral 48 jam sebelum dilakukan elektro-kardioversi. Proporsi kumulatif pasien dengan kardioversi yang berhasil pada kelompok plasebo dan kelompok propafenon pada setiap energi gelombang syok monofasik (dimodifikasi berdasarkan kepustakaan nomor 35).



Gambar 6.18. Penelitian tentang pengaruh pengobatan sebelumnya dengan propafenon terhadap risiko rekurensi, yakni dengan pemberian propafenon 750 mg secara oral 48 jam sebelum dilakukan elektro-kardioversi. Proporsi pasien pada kelompok plasebo dan kelompok propafenon setelah kardioversi berhasil dilakukan dan berubah menjadi SR pada masa evaluasi lanjut selama 48 jam (dimodifikasi berdasarkan kepustakaan nomor 35).

Pada penelitian lainnya di tahun 2003 dengan 135 pasien, *IRAF* terjadi pada 13% pasien, dan 31% di antaranya berhasil menjalani kardioversi untuk AF dengan gelombang syok berikutnya. Pada 69% pasien sisanya, pengobatan sebelumnya dengan flekainid (1,5 mg/kg selama 5 menit) memungkinkan elektro-kardioversi berhasil dilaksanakan.

Pada penelitian lain di tahun 2004 yang melibatkan 54 pasien, pengobatan sebelumnya dengan flekainid (2 mg/kg selama 30 menit) tidak meningkatkan tingkat keberhasilan dasar elektro-kardioversi, tetapi meningkatkan keberhasilan gelombang syok listrik pertama dibandingkan dengan plasebo (65% dibandingkan dengan 30%, $p = 0,04$) dan menurunkan jumlah syok arus listrik yang diperlukan ($1,42 \pm 0,69$ dibandingkan dengan $1,96 \pm 0,88$, $p = 0,04$), jumlah energi maksimal yang diperlukan (232 ± 58 dibandingkan dengan 271 ± 62 , $p = 0,04$) dan total energi yang diperlukan (332 ± 234 dibandingkan dengan 497 ± 277 ; $p = 0,05$) pada pasien yang pada prinsipnya dapat dikardioversi (36).



Gambar 6.19. Penelitian tentang risiko rekurensi AF setelah elektro-kardioversi dengan terapi antiaritmia yang telah dimulai sebelumnya, yakni dengan propafenon (dosis awal 1,5 – 2,0 mg/kg berat badan intravena, kemudian 450 – 900 mg/hari secara oral) atau flekainid (dosis awal 1,5 – 3,0 mg/kg berat badan intravena, kemudian 200-300 mg/hari secara oral) (berdasarkan ke-pustakaan nomor 37).

Tingkat rekurensi secara keseluruhan (*LRAF*) pada pasien yang tidak diseleksi tanpa diberikan terapi antiaritmia dilaporkan sebesar 26% setelah 60 hari pengobatan pada penelitian di Jerman, *the German Rhythm AF Study* (21) dan 35% setelah 60 hari pengobatan pada penelitian multinasional, *the Rhythm AF Study* (20b). Setelah satu tahun, tingkat rekurensi *LRAF* secara keseluruhan adalah sekitar 70-80% dan masih menimbulkan pertanyaan apakah satu atau beberapa tindakan elektro-kardioversi yang dilakukan sebelumnya sebenarnya tidak penting (Lihat Gambar 6.19). Tingkat rekurensi ini dapat menurun hingga 50% dengan penggunaan antiaritmia misalnya sotalol, flekainid, propafenon atau menurun hingga 40% dengan penggunaan amiodaron (33). Pada penelitian EURIDIS dan ADONIS, dronedaron memperpanjang durasi rekurensi AF pertama hingga lebih dari dua kali lipat dibandingkan dengan plasebo, tetapi obat ini tidak seefektif amiodaron. Penelitian DIONYSOS yang membandingkan amiodaron dan dronedaron menunjukkan bahwa rekurensi AF terjadi pada 73,9% pasien dengan dronedaron dan 55,3% pasien dengan amiodaron setelah periode evaluasi lanjut selama 6 bulan.

Oleh karena itu, terapi antiaritmia pasca elektro-kardioversi AF wajib dilakukan setelah terjadi rekurensi pertama, kecuali bila AF disebabkan oleh faktor pencetus yang dapat diobati atau dapat dihilangkan (pasca bedah, hipertiroidisme, infeksi, alkohol).

6.5. ELEKTRO-KARDIOVERSI PADA SITUASI KHUSUS

6.5.1 ALAT PACU JANTUNG (*PACEMAKER*) DAN ICD

Alat pacu jantung (*pacemaker*) dan defibrilator terlindungi dari arus listrik eksternal karena adanya sirkuit pengaman. Meskipun demikian, data yang sudah diprogram dapat hilang karena adanya arus listrik eksternal. Arus listrik yang melintasi elektroda yang tertanam dapat merusak endokardium dan pada akhirnya menyebabkan peningkatan ambang batas rangsangan secara sementara maupun permanen. Oleh karena itu, pada pasien dengan implan alat pacu jantung atau defibrilator perlu dianamnesis sebelum diberikan elektro-kardioversi (termasuk *sensing*, ambang batas impedansi dan ambang batas rangsangan elektroda, serta status baterai (voltase dan impedansi) serta parameter-parameter yang sudah diprogram. Pada pasien yang tergantung pada alat pacu jantung, rangsangan atau stimulasi perlu diprogram empat kali dari ambang rangsang dasar; pada pasien lain, rangsangan dapat dijaga tetap dua kali di atas ambang

batas. Mode alat pacu jantung dapat dipasang tetap sebagai *DDD (R)* atau *VVI (R)*, polaritas rangsangan elektroda perlu diprogram ulang menjadi unipolar, sedangkan polaritas elektroda yang menjadi sensor (*sensing electrode*) dapat tetap diprogram sebagai bipolar (A 0,15 – 0,50 mV, V 2,0 – 4,0 mV). Pada pasien dengan defibrilator, seluruh deteksi takikardia dan algoritma terapi tetap dapat diaktifkan. Elektroda-elektroda untuk kardioversi setidaknya harus berjarak 8 cm menjauhi unit *SM/ICD* dan posisi elektroda anterior-posterior sangat direkomendasikan. Orientasi sternal-apikal sebaiknya dihindari karena medan listrik dapat dibangkitkan pada ujung ventrikel dan antena terbesar akan memberikan dampak serta risiko kerusakan permanen dan elektroda miokardium pada ujung elektroda mempunyai risiko terbesar. Gelombang syok listrik bifasik juga direkomendasikan karena energi yang lebih rendah diperlukan untuk terminasi AF. Risiko terjadinya hambatan keluar/*exit block* paling tinggi ketika elektroda syok diposisikan dekat dengan unit dan di atas apeks serta berada pada posisi terendah dengan orientasi anterior-posterior. Interval waktu selama 2 menit sebaiknya diberikan di antara gelombang-gelombang syok, bila memungkinkan secara klinis; perhatikan urutannya untuk menghindari pemanasan elektroda yang berlebihan, miokardium di sekitarnya dan pembebanan berlebih pada kapasitas sirkuit pengaman (38, 39).

Setelah elektro-kardioversi, unit tersebut juga perlu diteliti dan diperiksa (*sensing*, impedansi dan ambang batas rangsangan pada elektroda, serta status baterai (voltase dan impedansi) serta parameter-parameter yang sudah diprogram) karena terkadang bisa terjadi penurunan *sensing* dan impedansi serta peningkatan ambang batas rangsang. Pemrograman ulang yang telah dilakukan sebelumnya sebaiknya dikembalikan lagi ke program asal. Pada pasien dengan defibrilator, kemungkinan kardioversi internal melalui unit atau alat kardioversi perlu dipertimbangkan (38). Elektro-kardioversi internal dapat bermanfaat pada situasi khusus, misalnya pada keadaan khusus dengan implan defibrilator atau pada kasus dengan pemeriksaan invasif atau prosedur perlu dilakukan pada akses vaskular yang sudah tersedia. Meskipun demikian, kardioversi internal telah banyak ditinggalkan, kecuali bila terdapat implan defibrilator.

6.5.2. KEHAMILAN

Pada kasus hemodinamik yang jarang dengan takikardia yang bermakna, elektro-kardioversi pada wanita hamil mungkin diperlukan. Cara ini telah aman dilakukan pada kasus individual dan tampaknya tidak berbahaya bagi janin. Oleh karena itu, berbagai naskah kajian penelitian menganggap elektro-kardioversi aman dilakukan (40) (Lihat Tabel 6.5).

Tabel 6.5. Rekomendasi untuk wanita hamil dengan AF (19). ^aKelas rekomendasi; ^bTingkat bukti ilmiah. AF = *atrial fibrillation*/fibrilasi atrium; DCC = *direct current cardioversion*/kardioversi arus searah; LMWH = *low molecular weight heparin*/heparin dengan berat molekul rendah; UFH=*unfractionated heparin*/heparin yang tidak terfraksionasi; VKA = vitamin K antagonist

Rekomendasi	Kelas ^a	Tingkat ^b
DCC dapat dilakukan dengan aman pada seluruh fase kehamilan dan direkomendasikan bagi pasien dengan hemodinamik yang tidak stabil akibat AF, dan ketika risiko AF yang sedang terjadi ternyata dianggap cukup tinggi baik bagi ibu maupun bagi janin	I	C
Perlindungan terhadap tromboembolisme direkomendasikan selama kehamilan untuk pasien AF dengan risiko tromboembolisme tinggi; obat (heparin atau warfarin) sebaiknya dipilih yang sesuai dengan fase kehamilan.	I	C
VKA oral direkomendasikan untuk diberikan sejak trimester kedua hingga 1 bulan sebelum tanggal taksiran kelahiran.	I	B
LMWH direkomendasikan untuk diberikan secara subkutan dalam dosis terapi yang disesuaikan dengan berat badan selama trimester pertama kehamilan dan selama bulan terakhir kehamilan. Atau, UFH dapat diberikan untuk memperpanjang waktu tromboplastin parsial yang teraktivasi hingga 1,5 kali lebih panjang daripada kelompok kontrol	I	B

Bila diperlukan kontrol denyut (<i>rate control</i>) diperlukan, maka pemberian beta bloker atau <i>non-dihydropyridine calcium channel antagonist</i> perlu dipertimbangkan. Selama trimester pertama kehamilan, penggunaan <i>beta blocker</i> harus ditimbang manfaatnya terhadap risiko yang berpotensi menimbulkan efek negatif terhadap janin.	IIa	C
Pada pasien dengan kondisi hemodinamik yang stabil dengan struktur jantung yang normal, maka flekainid atau Ibutilid dapat dipertimbangkan untuk diberikan secara intravena agar menghentikan AF onset baru (<i>recent-onset AF</i>), bila konversi aritmia mutlak diperlukan dan <i>DCC</i> dianggap tidak sesuai untuk kasus ini.	IIb	C
Bila kontrol denyut (<i>rate control</i>) merupakan indikasi dan penggunaan <i>beta-blocker</i> atau <i>non-hydropyridine calcium channel antagonist</i> merupakan kontraindikasi, maka pemakaian digoksin dapat dipertimbangkan	IIb	C

6.5.3. ANAK-ANAK

Elektro-kardioversi pada anak-anak atau dewasa muda (dengan atau tanpa kelainan jantung kongenital) juga diperlukan pada beberapa kasus, namun jarang terjadi. Di sini, elektro-kardioversi untuk AF juga dianggap aman dilakukan. Energi syok awal sebesar 0,5 J/kg direkomendasikan, bila gelombang syok berikutnya diperlukan, maka energi awal sebaiknya ditingkatkan menjadi 1 J/kg lalu menjadi 2 J/kg (41).

6.5.4. KELAINAN JANTUNG KONGENITAL

Pada orang dewasa dengan kelainan jantung kongenital, aritmia atrium semakin banyak dijumpai, terutama gelespar atrium (*atrial flutter*) semakin sering terjadi. Di sini, elektro-kardioversi untuk AF atau *atrial flutter* juga aman dan efektif dilakukan, tetapi tingkat rekurensi pada kelompok pasien ini dalam satu tahun cukup tinggi (60%) (42).

6.5.5. KARDIOMIOPATI HIPERTROFIK

Pada pasien dengan kardiomiopati hipertrofik, diketahui bahwa ambang defibrilasi saat melakukan uji *ICD (ICD testing)* ternyata meningkat (43), tetapi elektro-kardioversi yang disertai oleh AF aman dan efektif juga bahkan bila untuk beberapa kasus diperlukan jumlah energi yang lebih banyak.

6.6. RISIKO DAN KOMPLIKASI

Risiko dan komplikasi dari elektro-kardioversi terutama disebabkan oleh kejadian tromboemboli, aritmia jantung setelah elektro-kardioversi dan insiden akibat pemakaian zat anestetik. Kejadian tromboemboli muncul pada sekitar 1-2% kasus dan dapat dicegah dengan pemberian antikoagulan yang adekuat. Pada pasien dengan *sick sinus syndrome*, khususnya pada pasien usia lanjut dengan kelainan struktur jantung, henti sinus/*sinus arrest* dapat memanjang tanpa terjadinya irama lari/*escape rhythm* yang adekuat. Aritmia yang berbahaya dapat terjadi bila terdapat keadaan hipokalemia sebelumnya, keracunan digitalis atau tidak adanya sinkronisasi pada saat dilakukan kardioversi; maka kardioversi dikontraindikasikan untuk kasus-kasus ini. Hipoksia atau hipoventilasi dapat terjadi sebagai akibat dari penggunaan sedatif atau anestesia. Meskipun demikian, hipotensi atau edema paru jarang terjadi. Tabel 6.6. meringkas komplikasi-komplikasi yang mungkin terjadi pada elektro-kardioversi (18).

Tidak ada laporan mengenai adanya peningkatan mortalitas atau morbiditas jangka panjang setelah dilakukan satu atau beberapa tindakan elektro-kardioversi berdasarkan data dari penelitian *AFFIRM study* pada lebih dari 1660 pasien dengan ≥ 1 elektro-kardioversi.

Tabel 6.6. Komplikasi yang mungkin terjadi pada elektro-kardioversi (berdasarkan kepustakaan nomor 18)

- Komplikasi yang terkait anestesia:
 - Aspirasi
 - Hipoksia
- Komplikasi hemodinamik
 - Hipotensi
 - Edema paru
- Komplikasi gangguan irama jantung (*dysrhythmic complications*)
 - Fibrilasi ventrikel (tidak ada sinkronisasi)
 - Asistole/bradikardia setelah pemberian gelombang syok (khususnya pada sindroma *sick sinus*)
 - *Torsade de pointes*
- Komplikasi tromboembolisme
 - Emboli otak, emboli koroner, mesenterika atau emboli perifer
- Komplikasi teknis
 - Gangguan fungsi pada implan alat pacu jantung (*pacemaker*)/sistem *ICD* setelah pemberian gelombang syok

6.7. PROSEDUR PRAKTIS

Tabel 6.7. Indikasi elektro-kardioversi

Setiap kasus AF atau *atrial flutter* yang:

- Secara hemodinamik bermakna atau
- Menimbulkan gejala-gejala

Tabel 6.8. Kontraindikasi absolut untuk elektro-kardioversi (Lihat Tabel 6.1 juga)

- Keracunan digitalis
- Hipokalemia

Tabel 6.9 Persiapan yang dilakukan sebelum tindakan elektro-kardioversi

- Ada indikasi, tidak ada kontraindikasi
- Menilai setiap perubahan yang terjadi pada obat-obatan yang dipakai saat ini, yang telah diganti atau yang direncanakan
- Menentukan apakah terdapat kemungkinan penyakit struktur jantung (*TTE, stress test, kateterisasi jantung*)
- Evaluasi dan menyingkirkan kemungkinan tromboembolisme
Bila ada, berikan antikoagulan adekuat secara kontinyu selama > 3 minggu atau singkirkan kemungkinan adanya trombi di dalam jantung (*intracardiac thrombi*) dengan pemeriksaan *TEE*
- Bukti bahwa informasi yang sah dan lengkap telah diberikan kepada pasien mengenai elektro-kardioversi yang terencana.
- Puasa > 6 jam
- Hasil rekaman EKG terkini yang menunjukkan adanya AF
- Mencegah terjadinya aspirasi: singkirkan gigi palsu, kacamata, dll
- Pemasangan jalur vena perifer yang aman secara *in situ*

Tabel 6.10. Monitoring minimal untuk elektro-kardioversi

- EKG
- Tekanan darah
- Saturasi perifer

Tabel 6.11. Anestesia ringan sebelum melakukan tindakan elektro-kardioversi

Obat anestetik atau hipnotik kerja pendek

- *Midazolam* (1-5 mg)
- *Etomidate* (0,1 – 0,2 mg/kg berat badan)
- *Propofol* (0,5 – 2,0 mg/kg berat badan)

Tabel 6.12. Posisi elektrode

- Dua posisi elektroda syok yang berbeda biasanya dipakai. Untuk gelombang syok monofasik, posisi anterior-posterior (daerah parasternal kiri atas dan regio skapula kiri bawah) biasanya lebih efektif daripada daerah anterior lateral atau anterior-apikal (daerah parasternal dan garis mid-aksilaris setinggi ruang antar iga ke-6 (apeks jantung). Posisi elektroda primer tidak penting pada bentuk gelombang bifasik.
- Pemakaian jel elektroda yang adekuat penting untuk mengurangi resistensi
- Bila setelah pemberian gelombang syok pertama sebesar 200 J dengan bentuk gelombang bifasik atau 360 J untuk bentuk gelombang monofasik, AF masih belum dapat diterminasi, maka posisi elektroda perlu diganti dan tindakan kardiolistrik diulangi lagi

Tabel 6.13. Bentuk dan kekuatan gelombang syok

- Bentuk gelombang bifasik lebih disukai karena diperlukan energi yang lebih rendah daripada bentuk gelombang monofasik dan keberhasilannya lebih baik. Gelombang monofasik 360 J sebanding dengan bentuk gelombang bifasik 200 J.
- Pilihlah energi 50-100 J untuk *atrial flutter*, atau untuk fibrilasi atrium, mulailah dengan 150 J yang ditingkatkan secara perlahan sebesar 50-100 J hingga maksimal 360 (400) J.
- Sinkronisasi pemberian gelombang syok dengan kompleks QRS melalui proses pencetusan gelombang R yang sesuai dengan *lead* EKG, yakni gelombang R jelas terlihat dan dapat dikenali dengan baik pada alat tersebut dan setelah pemberian gelombang syok, sinyal atrium dapat dikenali dengan jelas.
- Pemberian gelombang syok lebih disukai pada saat pasien melakukan ekspirasi (mengeluarkan napas) agar dapat memperkecil resistensi yang disebabkan oleh jaringan paru

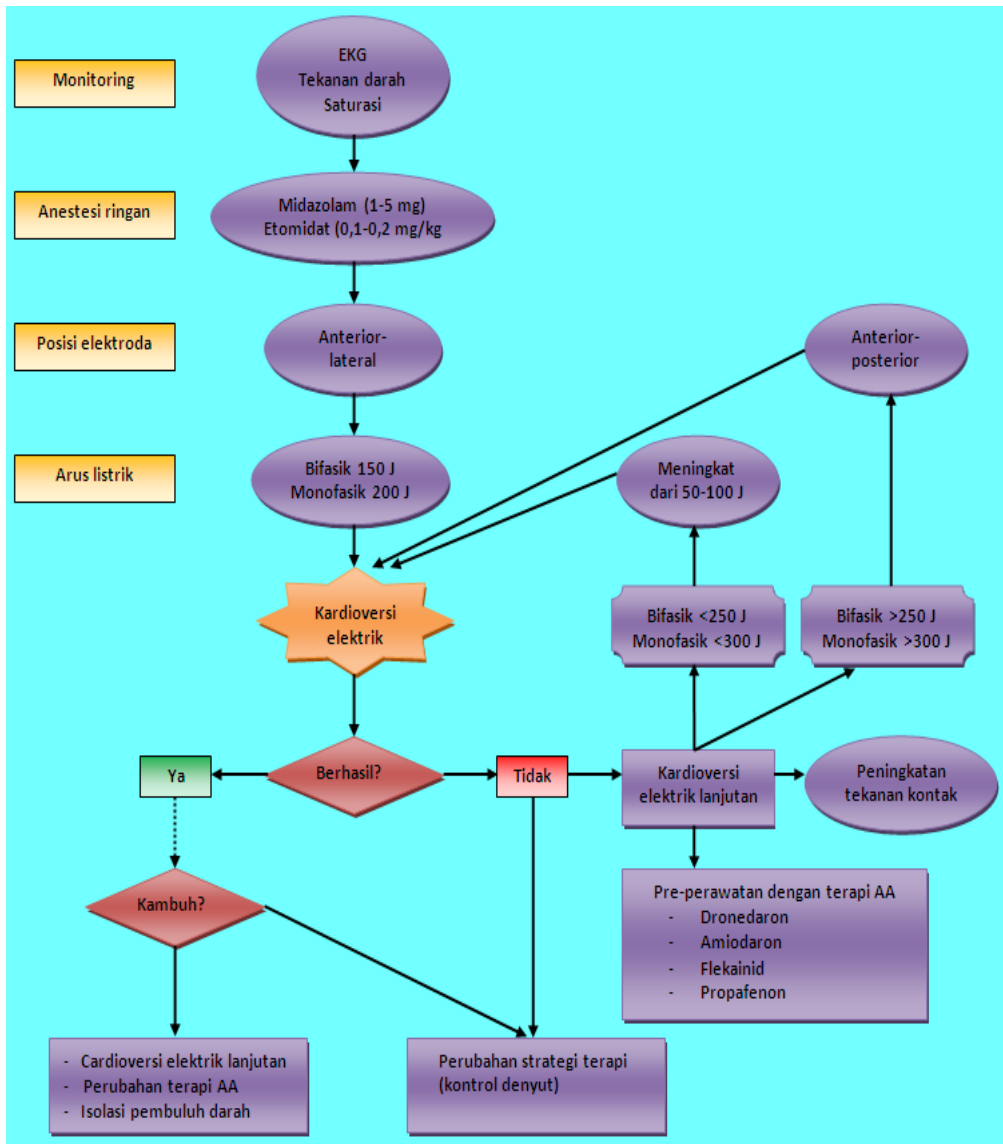
Tabel 6.14. Pilihan awal atas energi yang digunakan untuk elektro-kardioversi elektif

	Monofasik	Bifasik
<i>Atrial flutter</i> /takikardia atrium	100 J	50 J
AF < 2 hari	200 J	100 J
AF > 2 hari	300 J	150 J

Tabel 6.15. Hal yang perlu dilakukan bila elektro-kardioversi tidak efektif atau tidak berhasil

- Pilih energi yang lebih tinggi
- Tingkatkan tekanan kontak (*contact pressure*) pada elektroda gelombang syok agar dapat menurunkan resistensi antara elektroda dan kulit serta menurunkan impedansi transtorakal.
Kira-kira 10 kg direkomendasikan untuk pasien dewasa
- Ganti posisi elektroda syok dari posisi anterior-lateral ke anterior-posterior dengan menggunakan perekat elektroda (*electrode patches*)
- Berikan pengobatan sebelumnya dengan dronedaron, amiodaron, flekainid atau propafenon sebelum mengulang tindakan elektro-kardioversi.

Tabel 6.16. Hal yang perlu dilakukan bila terjadi rekurensi AF dini setelah tindakan elektro-kardioversi pertama ternyata berhasil



Gambar 6.20. Algoritma elektro-kardioversi

Pengobatan sebelumnya dengan menggunakan obat antiaritmia sebelum mengulangi elektro-kardioversi

- Dronedaron
- Amiodaron
- Flekainid
- Propafenon

Tabel 6.17. Situasi khusus

Pada wanita hamil, anak-anak, pasien dengan kelainan jantung kongenital atau kardiomiopati hipertrofik dan pasien dengan implan alat pacu jantung atau defibrilator, maka langkah-langkah pencegahan yang telah dibahas di atas perlu dipertimbangkan

Tabel 6.18. Kriteria keberhasilan

Elektro-kardioversi yang berhasil didefinisikan sebagai terminasi AF berupa terdeteksinya setidaknya satu gelombang P yang teridentifikasi dengan jelas dalam waktu 30 detik setelah pemberian gelombang syok

Tabel 6.19. Monitoring dan evaluasi lanjut

Setelah elektro-kardioversi dilakukan dengan menggunakan anestesia ringan, pasien perlu dimonitor setidaknya selama 3 jam (EKG, tekanan darah)

6.8. ALGORITMA PROSEDUR ELEKTRO-KARDIOVERSI

DAFTAR PUSTAKA

1. Kite C. An Essay on the Recovery of the Apparently Dead. Royal Human Society, London, 1788.
2. Hoffa M, Ludwig C. Einige Versuche uber Herzbewegung. Rationale Med. 1850;9:107.
3. Von Ziemssen H. Studien uber die Bewegungsvorgange am menschlichen Herzen,

sowie über die mechanische und elektrische Erregbarkeit des Herzens und des Nervus Phrenicus, angestellt an dem freiliegenden Herzen der Catharina Serafin. Dtsch Arch Clin Med. 1882;30:270.

4. Prevost JL, Battelli F. La mort par les courants électrique-courants alternatifs a haute tension. J Physiol et Path Gen. 1899;1:427.
5. Kouwenhoven WB, et al. The current flowing through the heart under conditions of electric shock. Am J Physiol. 1932;100:344.
6. Wiggers CJ. The physiologic basis for cardiac resuscitation from ventricular fibrillation-Method of serial defibrillation. Am Heart J. 1940;20:413.
7. Beck B, et al. ventricular fibrillation of long duration abolished by electric shock. J Am Med Assoc. 1947;135:985.
8. Gurvich NL, Yuniev GS. Restoration of heart rhythm during fibrillation by a condenser discharge. Am Rev Sov Med. 1947;4:252-6.
9. Ferris LP, et al. Effect of electric shock on the heart. Electrical engineering. 1936;55:498.
10. Kouwenhoven WB, Milnor WR. Treatment of ventricular fibrillation using a capacitor discharge. J Appl Physiol. 1954;7:253-7.
11. Zool PM, et al. Termination of ventricular fibrillation in man by externally applied electric countershock. N Engl J Med. 1956;254:727-32.
12. Alexander S, et al. Use of external electric countershock in the treatment of ventricular tachycardia. JAMA. 1961;177:916-8.
13. Zool PM, Linenthal AJ. Termination of Refractory Tachycardia by External Countershock. Circulation. 1962;10:223-33.
14. Lown B, et al. Comparison of alternating current with direct electroshock across the closed chest. Am J Cardiol. 1962;10:223-33.
15. Edward KW. Simultaneous voltage and current waveforms generated during internal and external direct current pulse defibrillation. Surg Forum. 1963;14:262-4.
16. Lown B. Electrical reversion of cardiac arrhythmias. Br Heart J. 1967;29:469-89.
17. Saliba W, Wazni OM. Sinus rhythm restoration and treatment success: insight from recent clinical trials. Clin Cardiol. 2011;34:12-22.
18. Reisinger J, Siostrzonek P. Kardioversion von Vorhofflimmern und-flattern. J Kardiol. 2005;12:3-11.
19. 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;31:2369-2429.
20. Walcott G, et al. Principles of defibrillation, in clinical cardiac pacing and defibrillation. Philadelphia: WB Saunders, 200:53-67.
21. Gitt AK, et al. Types and outcomes of cardioversion in patients admitted to hospital for atrial fibrillation: results of the German RHYTHM-AF study. Clin Res Cardiol. 2013;102:713-23.

22. Crijns HJ, et al. Contemporary real life cardioversion of atrial fibrillation: result from the multinational RHYTHM-AF study. *Int J Cardiol.* 2014;172:588-94.
23. Reisinger J, et al. Optimization of initial energy for cardioversion of atrial tachyarrhythmias with biphasic shocks. *Am J Emerg Med.* 2010;28:159-65.
24. Koster RW, et al. A randomized trial comparing monophasic and biphasic waveform shocks for external cardioversion of atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2004;147:20.
25. Page RL, et al. Biphasic versus monophasic shock waveform for conversion of atrial fibrillation: the results of an international randomized, double-blind multicenter trial. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1956-63.
26. Deakin CD, et al. A comparison of rectilinear and truncated exponential biphasic waveforms in elective cardioversion of atrial fibrillation: a prospective randomized controlled trial. *Resuscitation.* 2013;84:286-91.
27. Munoz-Martinez T, et al. Electrode position in elective electrical cardioversion of atrial fibrillation. A randomized study. *Med Intensiva.* 2010;34:225-30.
28. Zhang B, et al. Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode position of external electrical cardioversion of atrial fibrillation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Cardiovasc Dis.* 2014;pii:S1875-2136.
29. Wurtz S, et al. Untersuchung der sich bei der transthorakalen defibrillation einstellenden elektrischen feldverteilung in detaillierten finite elemente modellen des menschlichen korpers. *Biomed Tech (Berl).* 1997;42:143-4.
30. Kuppahally SS, et al. Short term and long term success of electrical cardioversion

BAB VII

ANTIKOAGULASI SEBELUM DAN SESUDAH KARDIOVERSI

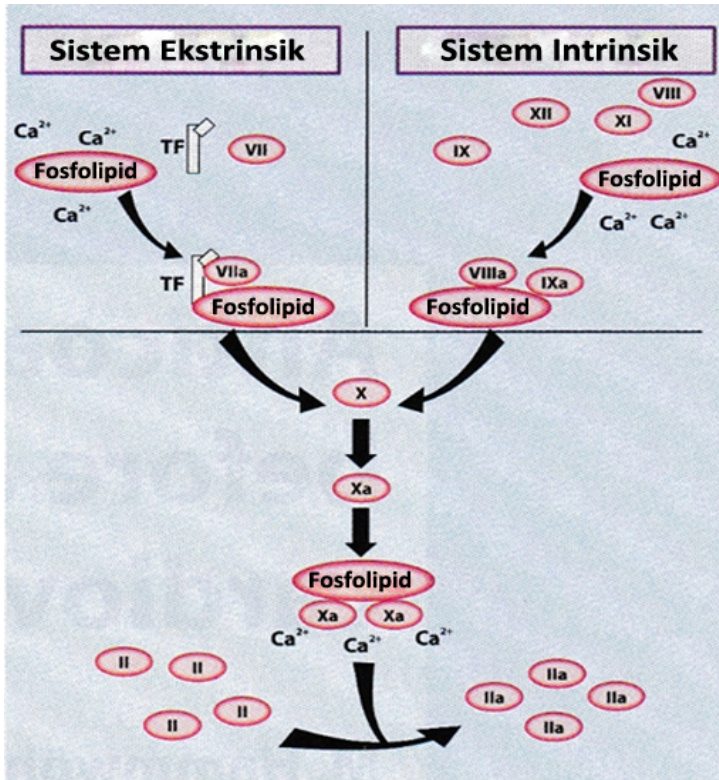
Tergantung pada penyakit yang mendasari dan faktor-faktor risiko yang menyertai, fibrilasi atrium/*atrial fibrillation* (AF) berkaitan dengan peningkatan risiko kejadian tromboemboli. Risiko ini tidak tergantung pada jenis AF, baik yang bersifat paroksismal, persisten atau yang persisten lama. Pada kardioversi emergensi maupun kardioversi yang terencana, baik berupa kardioversi farmakologik maupun elektro-kardioversi, risiko tromboembolisme saat prosedur dilakukan cenderung meningkat. Pemberian antikoagulan oral/*oral anticoagulation* (OAC) dapat menurunkan risiko tromboembolisme ini secara bermakna. Bila kardioversi ternyata tidak cukup, maka tingkat terjadinya kejadian ini adalah 5-7%. Risiko ini dapat diturunkan oleh pemberian OAC yang efektif hingga 0,7-0,8% sesuai data dari penelitian *ACUTE (Assessment of Cardioversion Using Transeosophageal Echocardiography)* (1). Rekomendasi pemberian antikoagulan pada kardioversi yang disebutkan dalam bab ini sebagian besar didasarkan pada rekomendasi terkini dari kelompok kerja penatalaksanaan AF oleh perhimpunan kardiologi di eropa/*Task Force for the Management of AF of the European Society of Cardiology (ESC)* tahun 2010 (2). Pada prinsipnya, semua rekomendasi yang berhubungan dengan antikoagulasi sebelum dan sesudah kardioversi juga dapat diterapkan untuk pasien dengan *atrial flutter*.

7.1. SISTEM KOAGULASI

Sistem koagulasi atau sistem pembekuan darah biasanya digambarkan sebagai kaskade (peristiwa berantai) yang terdiri atas jalur koagulasi ekstrinsik dan intrinsik. Kedua jalur ini merupakan bagian dari hemostasis sekunder, yang terjadi setelah hemostasis primer berlangsung yang melibatkan peran jaringan dan trombosit. Jalur intrinsik dimulai melalui kontak trombosit dengan permukaan bermuatan negatif.

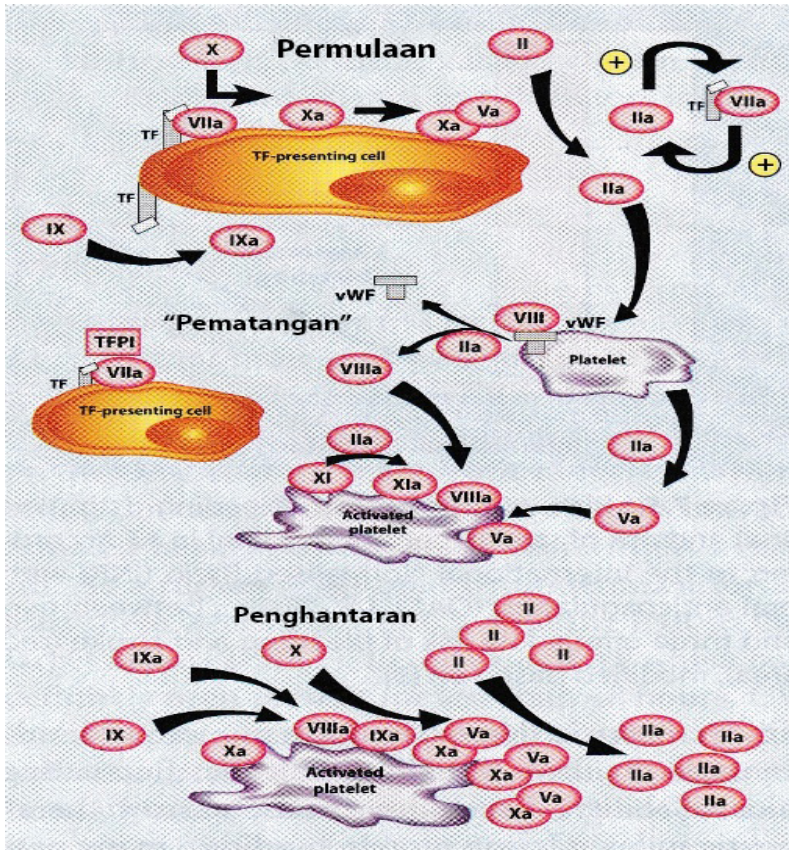
Sedangkan jalur koagulasi ekstrinsik diaktivasi oleh kontak dengan

tromboplastin jaringan (faktor jaringan/*tissue factor*, *TF*) dari jaringan yang rusak. Tromboplastin jaringan ditemukan, misalnya di dalam lapisan adventisia pembuluh darah dan diekspresikan oleh endotel yang teraktivasi. Kedua jalur koagulasi pada akhirnya akan berujung pada hasil akhir yang serupa, yakni: pembentukan faktor Xa (*Struat-Power factor*) dan faktor IIa (trombin) (Lihat Gambar 7.1), yang dapat membelah fibrinogen menjadi fibrin.



Gambar 7.1. Pemahaman klasik tentang sistem koagulasi dengan jalur aktivasi ekstrinsik (kiri) dan jalur intrinsik (kanan) dan hasil akhir serupa yakni aktivasi faktor X (*Struat-Power factor*) menjadi faktor Xa dan aktivasi faktor II (trombin) menjadi faktor IIa. Dimodifikasi berdasarkan kepustakaan nomor 3. Ca^{2+} = kalsium; *TF* = *tissue factor* (tromboplastin jaringan); faktor pembekuan (*clotting factors*) dinyatakan dalam angka romawi dan dalam lingkaran lonjong berwarna merah.

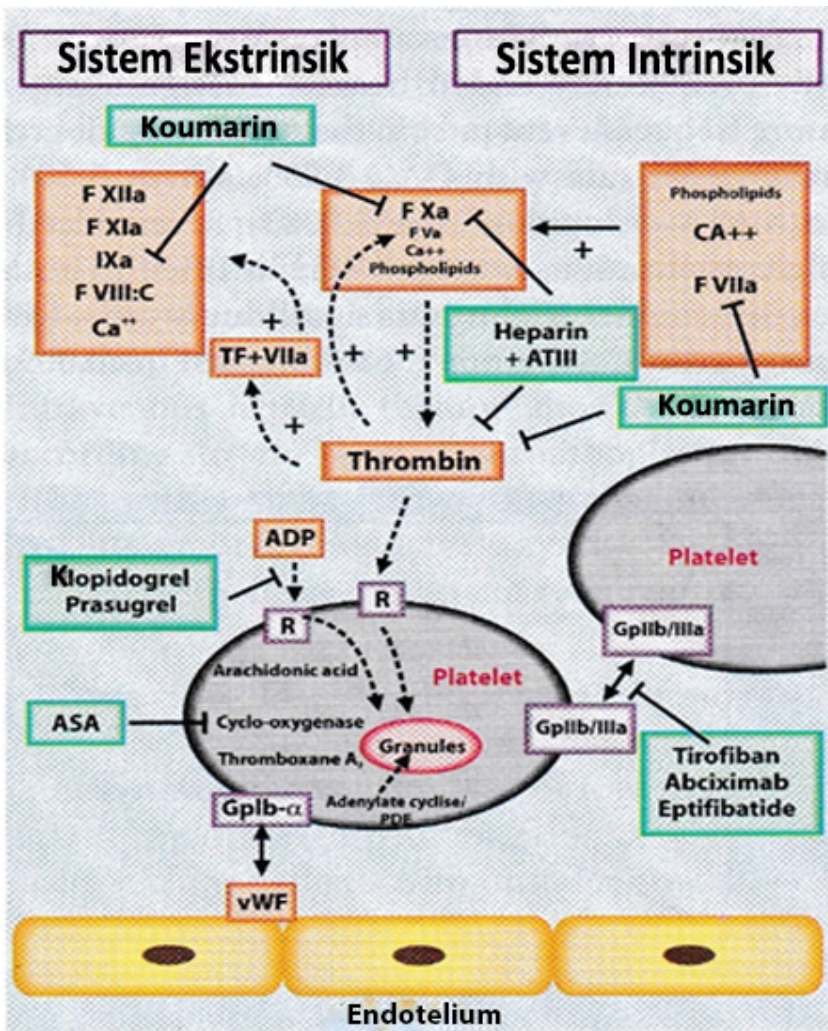
Pada tahun 2002, Monroe dkk mengajukan model yang telah direvisi untuk memvisualisasi proses koagulasi (4). Model ini menyertakan fakta bahwa proses selular di dalam endotel dan trombosit serta *TF* mempunyai peran penting dalam hemostasis sekunder. Di dalam sistem koagulasi model baru ini, tiga fase hemostasis dibedakan: permulaan (inisiasi), pematangan (*priming*), dan penghantaran (propagasi) (Gambar 7.2).



Gambar 7.2. Model hemostasis sekunder berdasarkan sel (*cell-based secondary hemostasis*), dimodifikasi berdasarkan kepustakaan nomor 3, 4. Pada fase inisiasi, faktor VIIa yang terikat pada *tissue factor* (*TF-bound factor VIIa*) mengaktifkan faktor IX dan X menjadi faktor IXa dan Xa. Faktor Xa mengaktifkan faktor V menjadi faktor Va dan membentuk kompleks XaVa pada sel-sel yang mempresentasikan TF (*TF-presenting cells*). Faktor II a (trombin) dalam jumlah kecil disintesis oleh kompleks faktor XaVa yang terikat pada sel ini (*cell-bound factor XaVa complex*). Sintesis trombin dan kompleks *TF/faktor VII* membentuk sirkuit umpan balik positif (+). Pada fase *priming*, trombin mencetuskan aktivasi trombosit dengan melepaskan faktor Va dari trombosit, memisahkan faktor VIII dari faktor von Willebrand (*vWF*) menjadi faktor VIIIa yang teraktivasi dan mengubah faktor IX menjadi faktor IXa yang aktif. Pada fase koagulasi ini, kompleks faktor *TF/faktor VII* diinaktivasi oleh *tissue factor pathway inhibitor* (*TFPI*). Fase propagasi tergantung pada jumlah trombosit yang teraktivasi. Pada membran sel trombosit yang kaya akan fosfolipid, maka koagulasi trombosit yang teraktivasi diperkuat hingga 20.000 kali lipat. Faktor Xa mengaktifkan lebih banyak faktor IXa. Faktor VIIIa dan IXa membentuk kompleks faktor XaVa dalam jumlah banyak yang diikuti aktivasi faktor II menjadi IIa (trombin) secara besar-besaran.

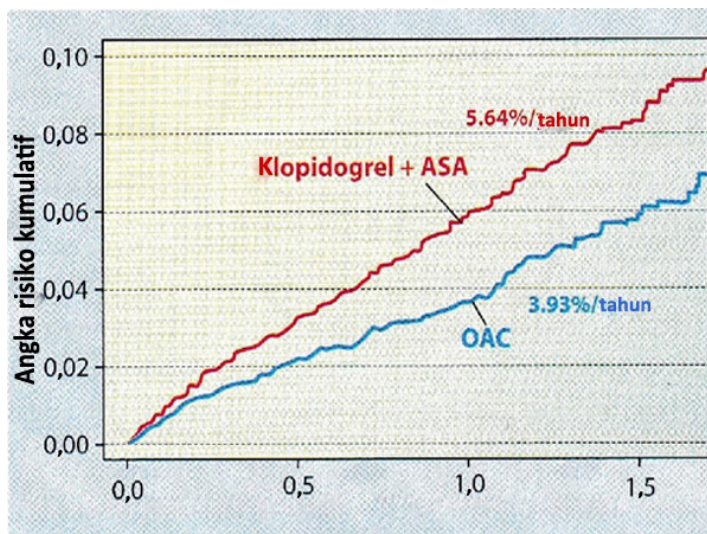
7.2. TERAPI ANTIPLATELET DIBANDINGKAN DENGAN ANTIKOAGULASI ORAL

Agar dapat mempengaruhi pembentukan trombus, maka terapi tidak hanya mempengaruhi koagulasi plasma, tetapi juga aktivasi trombosit (platelet) atau interaksi antara trombosit dan endotel (5). Gambaran umum tentang keterkaitan koagulasi plasma, trombosit dan endotel dapat dilihat pada Gambar 7.3.



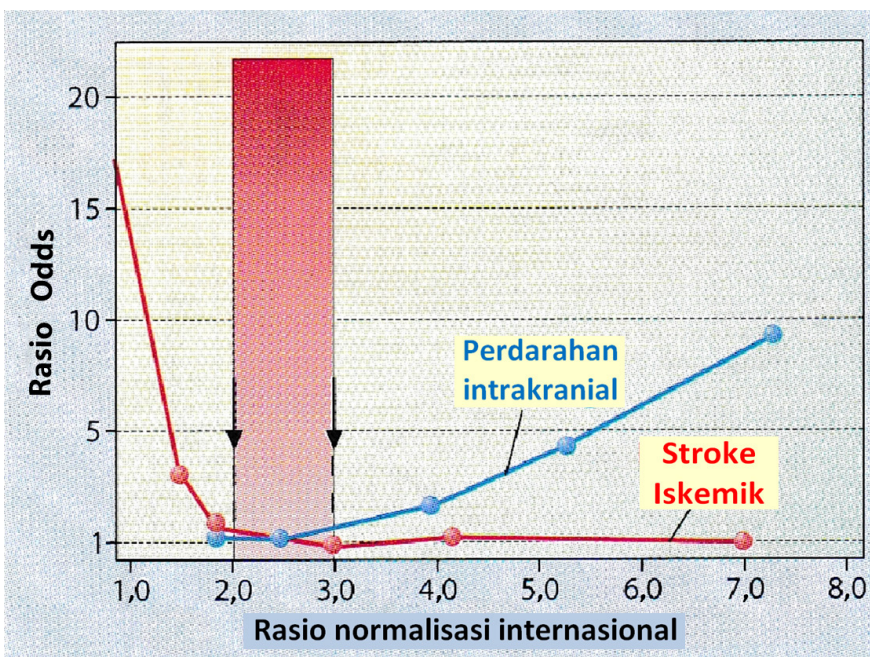
Gambar 7.3. Keterkaitan antara koagulasi plasma, trombosit dan endotel, yang memberikan efek prokoagulan, dimodifikasi berdasarkan kepustakaan nomor 5. Faktor pembekuan (*clottin factors*) dan aktivator pembekuan diberi warna merah, reseptor trombosit diberi warna biru, inhibitor koagulasi diberi warna hijau; ADP = *adenosine diphosphate*; ASA = *acetylsalicylic acid*/asam asetilsalisilat; Ca^{2+} = ion kalsium, Gp = reseptor glikoprotein, R = reseptor, TF = *tissue factor*.

Penelitian *SPAF (The Stroke Prevention In Atrial Fibrillation)* menunjukkan bahwa terapi dengan menggunakan inhibitor agregasi trombosit ASA sama halnya dengan OAC derivat koumarin, yakni warfarin yang menawarkan perlindungan terhadap kejadian tromboemboli pada AF dibandingkan dengan pemberian plasebo (6). Perdarahan terjadi dalam jumlah yang hampir sama pada seluruh lengan penelitian. Perbandingan langsung antara ASA dan warfarin tidak mungkin dilakukan pada saat penelitian dilakukan waktu itu. Lalu, *clopidogrel* ditambah aspirin dibandingkan dengan antikoagulasi oral untuk fibrilasi atrium dalam uji klinik *ACTIVE- W (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Event)* yang menunjukkan bahwa pemberian OAC dengan target *International Normalised Ratio (INR)* 2-3 memberikan perlindungan yang lebih baik terhadap kejadian tromboemboli dibandingkan dengan terapi kombinasi antiplatelet dengan ASA + *clopidogrel* (Gambar 7.4). Parameter hasil akhir primer (*primary end point*) pada penelitian tersebut adalah terjadinya emboli serebral dan emboli non-serebral, infark miokardium atau kematian yang disebabkan oleh kejadian vaskular. Penelitian ini dihentikan lebih awal karena ternyata lebih banyak kejadian pada lengan ASA + *clopidogrel* (tingkat kejadian pada kelompok dengan OAC 3,93% dibandingkan 5,60% pada ASA + *clopidogrel*, $p < 0,0003$). Komplikasi berupa perdarahan berat sering terjadi dan jumlahnya seimbang pada kedua kelompok, perdarahan ringan lebih sering ditemukan secara bermakna pada kelompok OAC (568 dibandingkan dengan 481, $p < 0,009$) (7).



Gambar 7.4. Tingkat risiko kumulatif untuk asetil salisilat (ASA) dan *clopidogrel* (kurva merah) dibandingkan dengan antikoagulan oral (OAC, kurva biru), dimodifikasi berdasarkan kepustakaan nomor 8.

Bila terdapat indikasi untuk pemberian OAC, sebagian besar pasien di Jerman sekarang diberikan antikoagulan oral berupa derivat *coumarin*, *phenprocoumon*. Mengingat lamanya waktu paruh derivat *coumarin* dan mula kerja yang lambat, terapi tambahan (*bridging therapy*) dengan menggunakan heparin yang tidak terfraksionasi atau heparin berat molekul rendah seringkali diberikan hingga mencapai parameter target OAC. Dalam darah, nilai *INR* dapat memberikan informasi tentang seberapa jauh penggunaan antikoagulan dengan pemberian derivat *coumarin*. Hasil *INR* sebesar 2-3 menawarkan perlindungan yang baik terhadap tromboemboli dan pada saat yang bersamaan hanya sedikit meningkatkan risiko perdarahan, sebagaimana ditunjukkan oleh Gambar 7.5.



Gambar 7.5. Risiko perdarahan intrakranial (garis putus-putus) dan risiko *stroke* (garis penuh) pada AF berdasarkan nilai *International Normalised Ratio (INR)* dengan antikoagulasi oral (OAC). Nilai *INR* antara dua dan tiga menawarkan risiko perdarahan dan risiko *stroke* yang rendah (daerah berwarna merah), dimodifikasi berdasarkan kepustakaan nomor 9.

Karena pemakaian derivat *coumarin* mempunyai berbagai kekurangan (waktu paruh yang panjang, bioavailabilitas yang berfluktuasi, interaksi obat, indeks terapi yang sempit, ikatan pada protein plasma), maka banyak antikoagulan oral baru kini sedang diuji secara klinis. Uji klinik yang paling banyak mencapai kemajuan adalah uji klinik tentang inhibitor trombin langsung, *dabigatran* dan inhibitor faktor X, *rivaroxaban* dan *apixaban*, yang semuanya telah diteliti pada penelitian fase III berskala besar tentang peran antikoagulasinya pada AF. Obat-obat ini dan antikoagulan oral baru lainnya dibahas pada sub bab 7.5

7.3. RISIKO TROMBOEMBOLISME PADA AF

Risiko individual kejadian tromboemboli pada pasien dengan AF dapat diperkirakan dengan menggunakan skor $CHADS_2$ dan dapat diperkirakan dengan lebih rinci dengan skor CHA_2DS_2-VASc (F Tabel 2.1). Skor $CHADS_2$ dapat dipakai sebagai metode awal untuk menilai risiko tromboembolisme. Bila nilainya dua atau lebih, maka OAC dengan *INR* target sebesar 2,5 (2-3) perlu diberikan, seandainya terdapat kontraindikasi yang jelas. Bila skor $CHADS_2$ bernilai 0 atau 1, maka skor CHA_2DS_2-VASc sebaiknya dipakai seperti yang ditunjukkan pada Tabel 2.1. Bila skornya bernilai 2 atau lebih, OAC juga perlu diberikan, bila skornya 1, ASA dapat diberikan dengan dosis 75-325 gram atau memberikan OAC dengan *INR* target sebesar 2,5. Bila tidak terdapat kontraindikasi, maka OAC sebaiknya lebih dipilih untuk diberikan. Bila skor CHA_2DS_2-VASc (Lihat Tabel 2.1) nilainya adalah 0, maka ASA dengan dosis seperti yang disebutkan di atas dapat diberikan atau selanjutnya berikan terapi yang tidak mempengaruhi sistem koagulasi. Meskipun demikian, tidak ada terapi yang perlu diberikan seandainya perubahan faktor-faktor risiko diawasi.

7.4. ANTIKOAGULASI BILA DIRENCANAKAN

TINDAKAN KARDIOVERSI

Apapun faktor-faktor risikonya seperti yang telah dijelaskan di atas, pada setiap kasus AF yang berlangsung lebih dari 48 jam atau durasinya tidak diketahui, maka OAC perlu diberikan disertai dengan terapi tambahan (*bridging treatment*) berupa heparinisasi hingga *INR* dengan pengobatan OAC berada dalam kisaran terapi. Heparinisasi dapat diberikan berupa heparin tidak terfraksionasi atau heparin dengan berat molekul rendah.

Sebagai aturan dasar, OAC perlu diberikan setidaknya tiga minggu sebelum kardioversi dilakukan dengan *INR* berada dalam kisaran target (2-3) (2). Pada kasus AF yang jelas telah berlangsung kurang dari 48 jam, kardioversi dapat dilakukan segera dengan perlindungan heparin tidak terfraksionasi atau heparin dengan berat molekul rendah. Berkaitan dengan durasi yang dilaporkan oleh pasien, perlu diingat bahwa gejala subyektif pada pasien dengan AF berkorelasi buruk dengan episode AF yang sesungguhnya (10).

Pemberian OAC selama tiga minggu tidak diperlukan bila sebelum kardioversi dilakukan, trombus yang ada di *left atrial appendage* (LAA) dapat disingkirkan segera dengan pemeriksaan ekokardiografi transesofageal/*transoesophageal echocardiography* (TEE). TEE diindikasikan untuk pasien-pasien berikut ini: Bila kardioversi perlu dilakukan segera, pasien menolak terapi OAC selama 3 minggu sebelum kardioversi dilakukan atau lamanya pemberian OAC perlu dijaga sesingkat mungkin karena risiko perdarahan yang meningkat. Bila pemeriksaan TEE menunjukkan adanya trombus di *left atrial appendage*, maka OAC perlu dilanjutkan selama tiga minggu dan TEE diulang. Bila trombus tetap ada, kalau perlu kardioversi sebaiknya tidak dilakukan dan pilihlah terapi kontrol irama jantung saja (*rhythm-controlling therapy*). Bila pemeriksaan TEE menunjukkan bahwa tidak ada trombus lagi, maka kardioversi dapat dilakukan dan terapi antikoagulasi dapat diteruskan (Lihat Gambar 8.1)

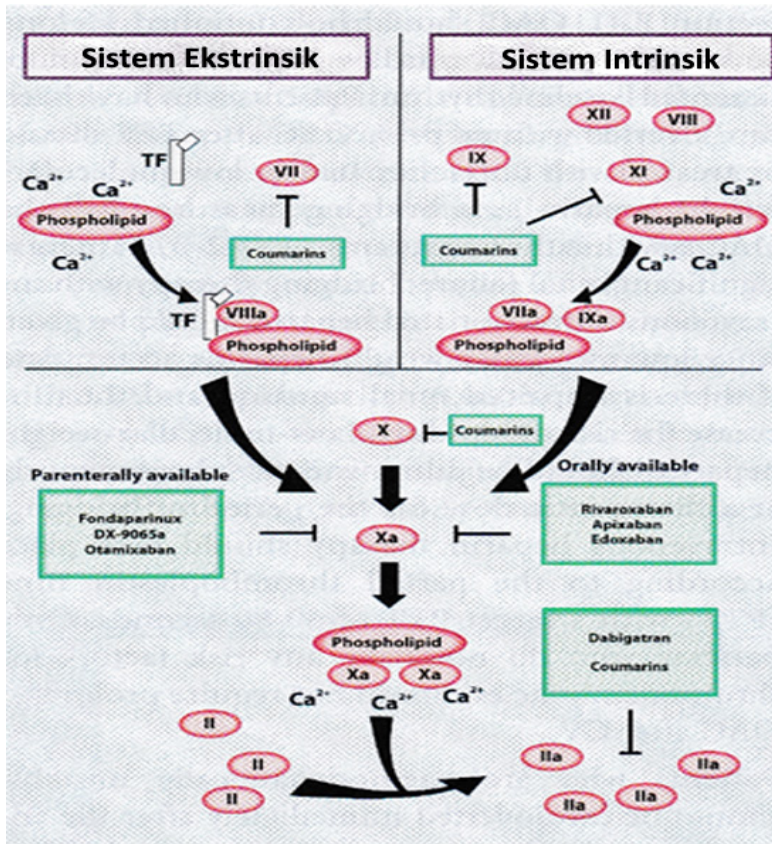
Setelah kardioversi dilakukan, semua pasien perlu diberikan terapi antikoagulasi paling tidak selama empat minggu lagi, karena tergantung pada durasi AF yang dialami, mungkin saja terdapat gangguan fungsi pada atrium kiri (atrium kaget/*atrial stunning*). Serupa dengan hal tersebut, setelah tindakan kardioversi dilakukan, agaknya ekspresi dari molekul adhesi tetap meningkat selama beberapa minggu dan stres oksidatif endokardium juga meningkat (11-13). Pada pasien dengan faktor-faktor risiko kejadian tromboemboli (Lihat sub bab 7.4), OAC perlu diteruskan seumur hidup melebihi periode ini, apapun bentuk irama dasar jantung yang terekam di kemudian hari. Pasien yang pernah menjalani tindakan kardioversi tanpa pengobatan OAC sebelumnya setelah pemeriksaan TEE dilakukan perlu diobati dengan heparin tidak terfraksionasi atau heparin dengan berat molekul rendah sebagai langkah pengobatan tambahan (*bridging therapy*) hingga OAC berada dalam kisaran target (*INR* 2-3). Bila terdapat gagal ginjal yang bermakna, terapi tambahan (*bridging therapy*) dengan menggunakan heparin tidak terfraksionasi secara intravena perlu diberikan karena heparin dengan berat molekul rendah akan berakumulasi bila terdapat gangguan

fungsi ginjal, sehingga risiko perdarahan akan meningkat. Heparin dengan berat molekul rendah perlu diberikan secara subkutan dengan dosis terapi selama periode terapi tambahan (*period of bridging*). Terapi heparin intravena sebaiknya diberikan sesuai dengan nilai waktu tromboplastin parsial (*partial thromboplastin time, PTT*), dengan target *PTT* sebesar 60-80 detik. Hanya pasien-pasien yang tidak mempunyai faktor risiko kejadian tromboemboli yang tidak memerlukan terapi *OAC* jangka panjang pasca tindakan kardioversi.

Pasien dengan kondisi hemodinamik tidak stabil sebaiknya segera dikardioversi setelah mendapatkan terapi heparin tidak terfraksionasi atau heparin berat molekul rendah bahkan bila belum mendapatkan *OAC* atau belum menjalani pemeriksaan *TEE* sebelumnya. Pasien seperti ini termasuk pasien-pasien dengan angina tidak stabil, degnan infark miokardium akut, pasien-pasien dengan edema paru atau pasien yang mengalami syok. Setelah tindakan kardioversi dilakukan, *OAC* perlu diberikan dengan target *INR* sebesar 2,5 (2-3). Pemberian heparin juga perlu diteruskan hingga target *INR* tercapai.

7.5. ANTIKOAGULAN ORAL BARU

Antikoagulan oral yang baru tersedia di pasaran saat ini sedang diteliti dalam uji klinis atau telah mempunyai hasil penelitian fase III tentang penggunaannya pada AF. Dua kelompok utama kini dapat dibedakan: inhibitor trombin langsung yang tersedia dalam sediaan oral (misalnya *dabigatran etexilate, AZD0837*) dan inhibitor faktor Xa (misalnya *rivaroxaban, apixaban, edoxaban, betrixaban, YM150*). Gambar 7.6. menunjukkan gambaran umum mekanisme kerja antikoagulan-antikoagulan baru.

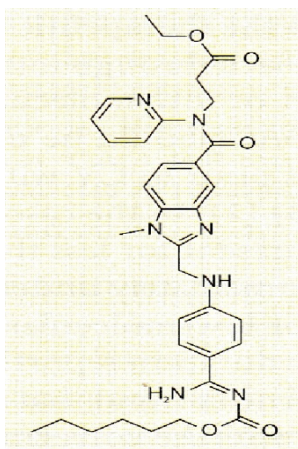


Gambaran 7.6. Gambaran klasik sistem koagulasi dan mekanisme kerja antikoagulan baru dibandingkan dengan antagonis vitamin K (*coumarin*) (dimodifikasi berdasarkan kepustakaan nomor 3); Ca^{2+} = ion kalsium, *TF* = *Tissue factor* (tromboplastin jaringan), fosfolipid permukaan sel dan faktor-faktor pembekuan (*clotting factors*) berwarna merah, antikoagulan berwarna hijau.

Dengan dilaksanakannya penelitian *ROCKET-AF (Rivaroxaban Once daily oral direct Factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism Trial in Atrial Fibrillation)*, penelitian fase III berskala besar yang meneliti tentang *rivaroxaban* telah diselesaikan. Pada penelitian tersebut, *rivaroxaban* tidak lebih inferior dibandingkan warfarin. Meskipun demikian, tidak ada data mengenai pengobatan sebelum dan setelah kardioversi dilakukan. *Apixaban* merupakan inhibitor faktor X dan sejauh ini telah diteliti dalam penelitian fase III, *AVERROES (Apixaban versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Strokes)* pada pasien dengan AF dibandingkan dengan ASA. Penelitian ini diakhiri lebih awal karena *apixaban* jelas lebih unggul. Penelitian fase III lebih lanjut yang

melibatkan 18.000 pasien dengan AF saat ini sedang dilakukan, yakni *apixaban* diteliti dan dibandingkan dengan warfarin. Penelitian diharapkan selesai pada bulan April 2011. Pada penelitian *RE-Ly (Randomized Evaluation of Long term anticoagulant therapy)* yang selesai dilakukan pada tahun 2009, *dabigatran* diteliti dibandingkan dengan derivat *coumarin* warfarin dengan menggunakan dua dosis (14). Saat ini hanya terdapat hasil tentang *dabigatran* untuk pengobatan sebelum dan sesudah kardioversi, dan data ini tidak tersedia untuk obat-obat lainnya yang telah disebutkan; sehingga, *dabigatran* akan dibahas secara lebih rinci di bawah ini. Tabel 7.1 meringkas kelebihan dan kekurangan setiap obat yang telah disebutkan.

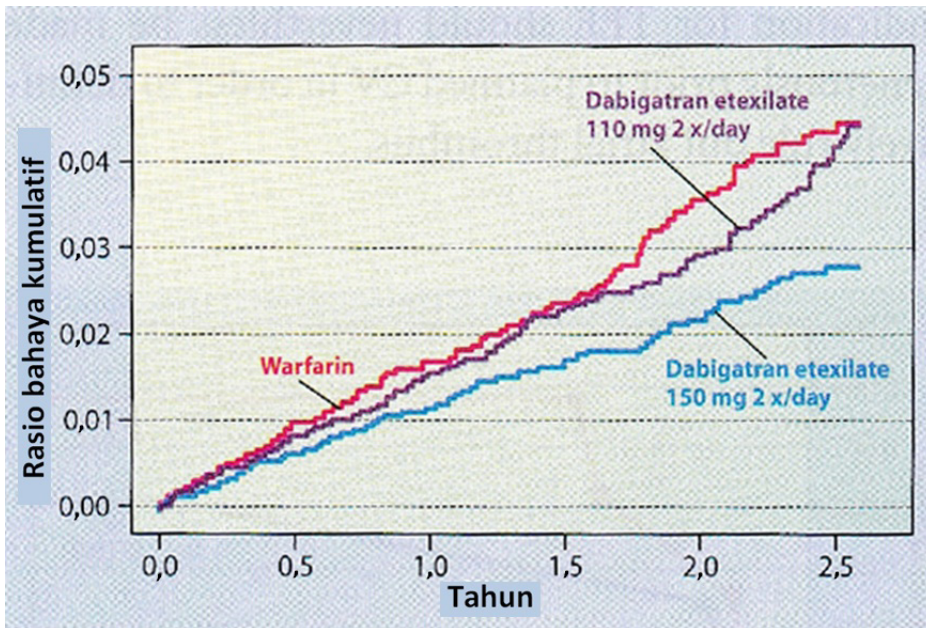
7.5.1. DABIGATRAN



Gambar 7.7. *Dabigatran etexilate*

Pada bagian ini, obat yang bernama *dabigatran etexilate*, atau singkatnya disebut sebagai *dabigatran* akan dibahas. *Dabigatran* merupakan zat aktif, *prodrug* dari *dabigatran etexilate* dan merupakan inhibitor trombin non-peptida, bersifat kompetitif dan reversibel (faktor II) dan oleh karena itu, aktivasi fibrinogen menjadi fibrin selanjutnya dapat dicegah. *Dabigatran etexilate* dihidrolisis oleh enzim esterase menjadi *dabigatran*. Dosis efektif maksimal adalah sekitar dua jam setelah pemberian oral, waktu paruhnya adalah 8 hingga 17 jam. Kira-kira 80% obat diekskresikan melalui ginjal dan bioavailabilitas absolutnya adalah 6,5% (15). *Dabigatran* juga diuji pada penelitian klinis fase III, yakni penelitian *RE-Ly* dan dibandingkan dengan OAC ditambah warfarin (target *INR* 2-3) dalam dua dosis (110 mg atau 150 mg dua

kali sehari). Penelitian fase tiga terbuka (*open-label*), prospektif dan teracak tersebut mengikutsertakan lebih dari 18.000 pasien dengan AF di 44 negara. Kriteria inklusinya adalah riwayat AF enam bulan yang lalu dan riwayat stroke atau dengan serangan iskemia sementara/*transient ischemic attack (TIA)* atau fraksi ejeksi ventrikel kiri (*left ventricular ejection fraction/LVEF*) kurang dari 40% atau gagal jantung dengan *NYHA (New York Heart Association)* kelas II. Kriteria inklusi lainnya adalah usia > 75 tahun, diabetes melitus, hipertensi arteri dan penyakit jantung koroner. Parameter hasil akhir primer (*primary end point*) adalah adanya stroke atau bukti adanya emboli perifer. Parameter hasil akhir sekunder (*secondary end point*) adalah setiap jenis stroke, emboli sistemik dan mortalitas secara keseluruhan. Parameter akhir keamanan primer (*primary safety end point*) adalah perdarahan hebat. Usia rata-rata pasien adalah 71 tahun dan rata-rata skor *CHADS₂* adalah 2,1 dan nilai rata-rata evaluasi lanjut (*mean follow-up*) adalah dua tahun. Pada dosis yang lebih tinggi, dabigatran lebih efektif sebagai profilaksis tromboembolisme (Lihat Gambar 7.8) untuk jumlah perdarahan hebat yang kurang lebih hampir sama (14).



Gambar 7.8. Rasio ancaman bahaya kumulatif (*cumulative hazard ratio*) untuk mencapai parameter akhir berupa stroke hemoragik atau stroke iskemik dan emboli perifer (dimodifikasi berdasarkan kepustakaan nomor 14).

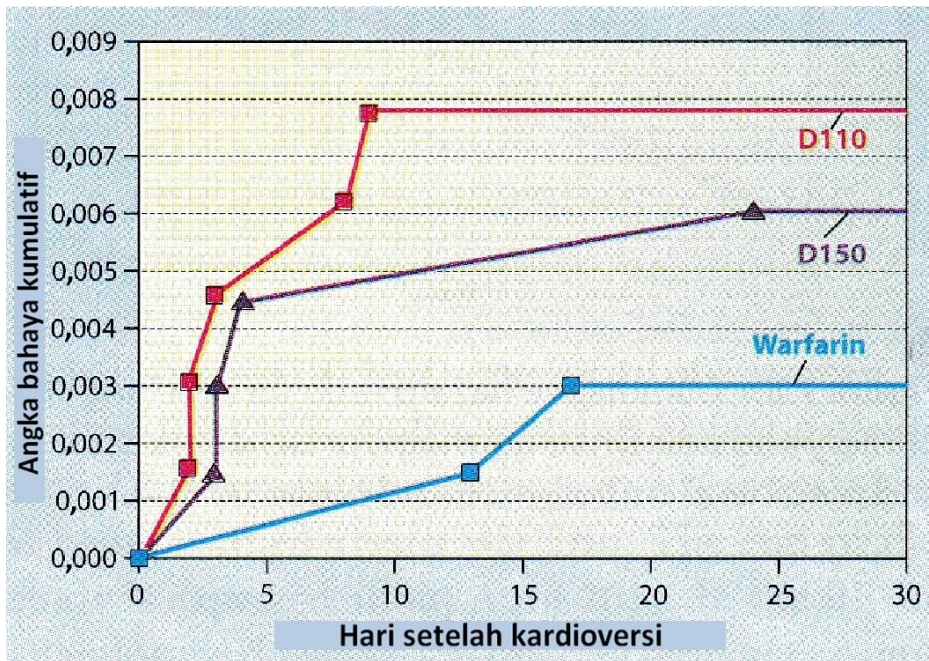
Tabel 7.1. Manfaat dan kerugian antikoagulan baru, dimodifikasi berdasarkan kepustakaan nomor 5; ASA = *acetyl salicylic acid*/asam asetil salisilat; CYP3A4 = sitokrom P450 sub tipe 3A4; j = jam; PF4 = *platelet factor 4*; PPI = *proton pump inhibitor*; T_{max} = *maximum level of activity*

	<i>Dabigatran etexilate</i>	<i>Rivaroxaban</i>	<i>Apixaban</i>
Target	Trombin	Faktor Xa	Faktor Xa
Bioavailabilitas oral	~ 6,5%	~ 50%	~ 80%
Sediaan farmaseutikal	Oral	Oral	Oral
T_{max}	2 jam	2-4 jam	3 jam
Waktu paruh	8-10 jam dosis tunggal 14-17 jam dosis berulang	~ 9 jam ~ 12 jam pada usia lanjut	~ 12 jam
Reaktivitas PF-4	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada
Antagonis	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada
Metabolisme	80% renal	~ 2/3 fekal (dimetabolisme) ~ 1/3 renal	~ 2/3 fekal ~ 1/3 renal
Akumulasi	Mungkin terjadi bila pada pemberian terpusat (<i>central administration</i>)	Tidak diketahui	Tidak diketahui
Asupan makanan	Absorpsi tertunda	Tidak ada efek	Tidak diketahui
Hubungan dengan usia	Eliminasi tertunda	Waktu paruh memanjang	Tidak diketahui
Hubungan dengan berat badan	Tidak ada	Tidak ada	Tidak diketahui
Spesifisitas gender	Tidak ada	Tidak ada	Tidak diketahui
Interaksi obat	Berinteraksi dengan ASA Absorpsi menurun oleh PPI, dronedaron (?)	Inhibitor CYP3A4 dan p-glikoprotein (misalnya <i>ketoconazole</i>) meningkatkan kadar obat	Inhibitor CYP3A4 dan p-glikoprotein (misalnya <i>ketoconazole</i>) meningkatkan kadar obat
Penelitian AF	RE-Ly	<i>Rocket AF</i>	AVERROES ARISTOTLE (4/2011)

Dibandingkan warfarin, lebih sedikit perdarahan intrakranial yang terjadi pada kedua jenis dosis. Hasil ini tetap sama meski dilakukan analisis lebih lanjut apapun kualitas *INR* pada kelompok kontrol di berbagai pusat penelitian (16). Apakah pasien sebelumnya mendapatkan warfarin juga ternyata tidak memberikan pengaruh apa pun (17). Pada penelitian *RE-Ly*, data tentang penggunaan obat ini sebelum dan setelah kardioversi didokumentasikan.

7.5.2. KARDIOVERSI DENGAN PERLINDUNGAN DABIGATRAN

Pada penelitian *RE-Ly*, kardioversi diperbolehkan untuk kasus AF, pemeriksaan *TEE* sebelum tindakan kardioversi diperlukan, khususnya pada kelompok yang telah mendapatkan dabigatran. Nagarakanti dkk. membandingkan tingkat terjadinya tromboembolisme dan perdarahan dalam waktu 30 hari setelah kardioversi dilakukan pada tiga kelompok (warfarin dibandingkan dengan dabigatran 2 x 110 mg/2 x 150 mg) (18). Dengan jumlah keseluruhan 1270 pasien yang menjalani kardioversi, ketiga kelompok mempunyai jumlah yang hampir sama untuk kasus tromboembolisme dan perdarahan, sehingga dapat diasumsikan bahwa dabigatran pada dosis yang mana pun sesuai untuk prosedur antikoagulasi oral sebelum dan sesudah kardioversi dilakukan. *Hazard ratio* untuk setiap kelompok tertentu ditunjukkan pada Gambar 7.9. Hal ini juga tercermin di dalam panduan *ESC* 2010 tentang pengobatan untuk AF(2). Karena penelitian ini tidak seperti kasus yang menggunakan derivat *coumarin*, maka tidak ada data tentang kepatuhan pasien yang dapat diperoleh (kartu antikoagulan/*anticoagulant card*) dan waktu paruh dabigatran termasuk singkat bila dibandingkan dengan derivat *coumarin*; meskipun demikian *TEE* perlu diindikasikan sebelum melakukan kardioversi terencana untuk menyingkirkan kemungkinan trombus atrium.



Gambar 7.9. Hazard ratio untuk pasien yang diobati sebelum dan sesudah kardioversi dengan warfarin atau dabigatran (110 mg 2 x sehari atau 150 mg, 2 x sehari), dimodifikasi berdasarkan kepustakaan nomor 18.

7.5.3. KERUGIAN ANTIKOAGULAN ORAL BARU

Antikoagulan oral baru saat ini sudah berada di pasaran sebagai *dabigatran* dan *rivaroxaban*, yang mempunyai waktu paruh yang lebih pendek daripada *Marcumar*, pada dasarnya hal ini memberikan manfaat lebih. Meskipun demikian, ini berarti bahwa kepatuhan obat saat kardioversi terencana dilakukan sangatlah penting. Bila satu atau dua tablet terlupa, maka perlindungan efektif terhadap terbentuknya trombus di atrium kiri dapat berkurang. Untuk obat-obat ini, pemeriksaan apakah pemberian antikoagulan sudah cukup adekuat belum mungkin dilakukan seperti yang telah dilakukan untuk derivat *coumarin* yang menggunakan kadar *INR*. Oleh karena itu, pada terapi menggunakan obat ini, pemeriksaan *TEE* perlu selalu dilakukan sebelum tindakan kardioversi terencana untuk menyingkirkan kemungkinan adanya trombus di dalam jantung (*intracardiac thrombi*).

DAFTAR PUSTAKA

1. Design of a clinical trial for the assesment of cardiovesion using transesophageal echocardiography (The ACUTE multicenter study). Steering and Publications Committees of the ACUTE study. *Am J Cardiol*. 1998;81:877-883.
2. 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;31:2369-2429.
3. Hammwohner M, et al. Will Warfarin Soon Be Passe? New Approaches to Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2008;52:18-27.
4. Monroe DM, et al. Platelets and thrombin generation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:1381-1389.
5. Hammwohner M, et al. New pharmacologic approaches to prevent thromboembolism in patients with atrial fibrillation . *Curr Vasc Pharmacol*. 2007;5:211-219.
6. Stroke prevention in atrial fibrillation study. Final results. *Circulation*. 1991;84:527-539.
7. Connolly S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Copidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1903-1912.
8. Fuster V et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation – executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:854-906.
9. Janse PA, et al. Symptoms versus objective rhythm monitoring in patients with paroxysmal atrial fibrillation undergoing pulmonary vein isolation. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2008;7:147-151.
10. Bukowska A, et al. Mitochondrial dysfunction and redox signaling in atrial tachyarrhythmia. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2008;233:558-574.
11. Bukowska A, et al. Atrial expression of endothelial nitric oxide synthase in patients with and without atrial fibrillation. *Cardiovasc Pathol*. 2010;19:51-60.
12. Hammwohner M, et al. Platelet Expression of CD40/CD40 Ligand and Its Relation to Inflammatory Markers and Adhesion Molecules in Patients with Atrial Fibrillation. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2007;232:581-589.
13. Connolly SJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-1151.
14. Ezekowitz MD, et al. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J*. 2009;157:805-10,810.
15. Wallentin L, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet*. 2010;376:975-983.

16. Ezekowitz MD, et al. Dabigatran and warfarin in vitamin K antagonist-naïve and experienced cohorts with atrial fibrillation. *Circulation*. 2010;122:2246-2253.
17. Nagarakanti R, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation*. 2011;123:131-136.

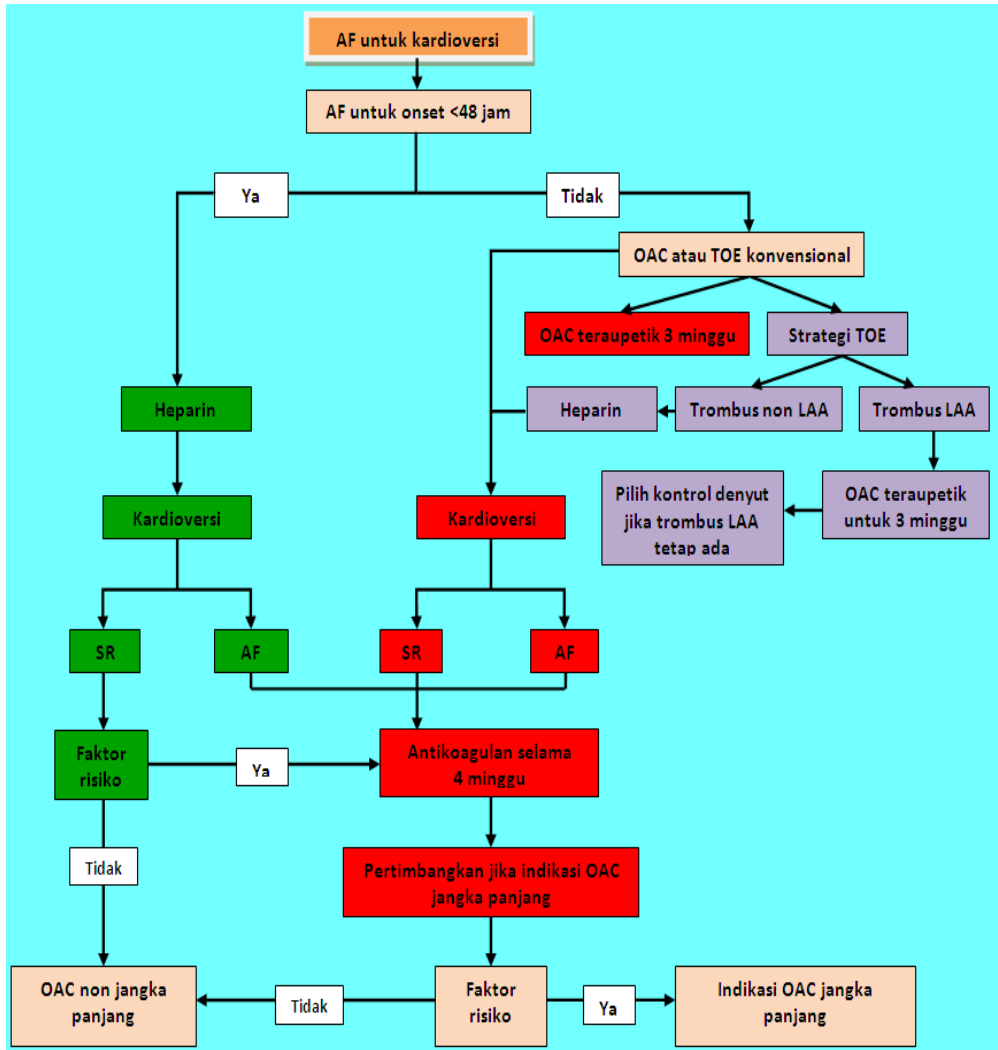
BAB VIII

PANDUAN DARI ESC (*ESC GUIDELINES*) TENTANG KARDIOVERSI

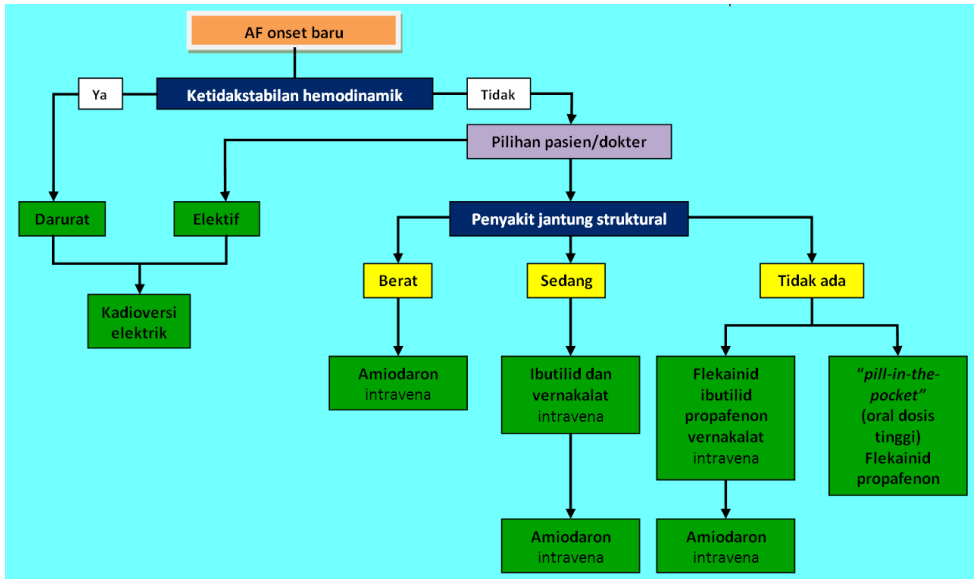
Menurut panduan ESC terkini tentang penatalaksanaan fibrilasi atrium/*atrial fibrillation* (AF) pada tahun 2010 dan pembahasan tentang hal ini diperbaharui pada tahun 2012, antikoagulasi direkomendasikan untuk diberikan sebelum kardioversi elektif dilakukan, bila AF telah terjadi > 48 jam atau bila durasinya tidak diketahui mengingat risiko kejadian tromboemboli yang meningkat (1,2). Untuk itu, antikoagulasi oral (*oral anticoagulation, OAC*) yang cukup perlu diberikan yakni dengan pemberian antagonis vitamin K (*vitamin K antagonist*) (target *INR* 2,0 - 3,0) atau antikoagulan oral baru/*novel anticoagulant oral (NOAC)* perlu diberikan setidaknya selama 3 minggu sebelum tindakan kardioversi dilakukan. OAC kemudian perlu diteruskan untuk setidaknya selama 4 minggu karena terjadinya gangguan fungsi atrium (*atrial stunning*) setelah kardioversi. Selanjutnya, OAC perlu terus dipakai seumur hidup pada pasien yang berisiko mengalami rekurensi AF atau pasien dengan faktor-faktor risiko stroke (Lihat skor CHADS₂- atau skor CHA₂DS₂-VASc) tanpa memandang irama sinus/*sinus rhythm (SR)* yang terjadi selanjutnya (Bab 7).

Pada pasien yang jelas mengalami durasi AF < 48 jam, kardioversi dapat dilakukan bersamaan dengan pemberian antikoagulasi parenteral dengan menggunakan heparin tidak terfraksionasi. Pada pasien dengan faktor-faktor risiko stroke, OAC (yang diberikan bertumpang tindih dengan antikoagulasi parenteral) perlu mulai diberikan setelah tindakan kardioversi dan pengobatan dilanjutkan seumur hidup. Pada pasien tanpa faktor-faktor risiko tromboemboli, OAC tidak diperlukan di kemudian hari (Lihat Bab 7).

Untuk kardioversi itu sendiri, kardioversi farmakologik dan elektrik dapat menjadi alternatif. Kardioversi dengan menggunakan antiaritmia kurang efektif dibandingkan dengan elektro-kardioversi, tetapi tidak membutuhkan sedasi atau anestesia. Pada pasien dengan AF yang telah berlangsung < 48 jam, elektro-kardioversi direkomendasikan bila terdapat ketidakstabilan hemodinamik, tetapi kardioversi farmakologik dapat dipilih untuk kasus dengan hemodinamik stabil (Lihat Bab 4 dan 5).



Gambar 8.1. Kardioversi pada pasien AF dengan hemodinamik stabil, peran kardioversi yang dipandu dengan pemeriksaan *TEE* dan strategi antikoagulasi yang dilakukan setelah itu (dimodifikasi berdasarkan kepustakaan nomor 1). SR = *sinus rhythm*/irama sinus, OAC = *oral anticoagulation*/antikoagulasi oral, LAA = *left atrial appendage* = trombus di *left atrial appendage*, *TEE* = *transoesophageal echocardiography*/ekokardiografi transesofageal.



Gambar 8.2. Indikasi untuk elektro-kardioversi dan kardioversi farmakologik, dan pilihan obat-obat antiaritmia untuk kardioversi farmakologik pada pasien dengan AF onset baru (dimodifikasi berdasarkan kepustakaan nomor 2).

Tabel 8.1. Rekomendasi untuk penggunaan antikoagulasi yang berkaitan dengan kardioversi (dimodifikasi berdasarkan kepustakaan nomor 1). ^aKelas rekomendasi; ^bTingkat bukti ilmiah. AF = *atrial fibrillation*/fibrilasi atrium, *INR*= *international normalised ratio*/rasio normal internasional, *LMWH*= *low molecular weight heparin*/heparin berat molekul rendah, *OAC*= *oral anticoagulant*/antikoagulan oral, *TOE*= *Transoesophageal echocardiogram*/ekokardiogram transesofageal, *UFH*= *unfractionated heparin*/heparin tidak terfraksionasi, *VKA*= *vitamin K antagonist*/antagonis vitamin K.

Rekomendasi	Kelas ^a	Tingkat ^b
Untuk pasien dengan AF berdurasi 48 jam atau lebih lama, atau ketika durasi AF tidak diketahui, terapi dengan OAC (misalnya dengan VKA dengan INR 2-3 atau dabigatran) direkomendasikan untuk diberikan setidaknya selama 3 minggu sebelum kardioversi dilakukan dan selama 4 minggu setelah kardioversi dilakukan, apapun jenis metode kardioversi yang dipilih (elektro-kardioversi atau farmakologik oral/IV)	I	B

Untuk pasien dengan AF yang membutuhkan kardioversi segera/emergensi karena ketidakstabilan hemodinamik, heparin direkomendasikan (bolus IV <i>UFH</i> diikuti dengan infus atau <i>LMWH</i> dengan dosis terapi yang disesuaikan dengan berat badan)	I	C
Setelah kardioversi segera/emergensi pada pasien dengan AF berdurasi 48 jam atau lebih lama, atau ketika durasi AF tidak diketahui, terapi OAC direkomendasikan untuk setidaknya selama 4 minggu, serupa dengan pasien yang menjalani kardioversi elektif	I	B
Untuk pasien dengan AF < 48 jam dan berisiko tinggi mengalami stroke, heparin IV atau <i>LMWH</i> dengan dosis terapi yang disesuaikan dengan berat badan) direkomendasikan peri-kardioversi, diikuti dengan terapi OAC jangka panjang dengan <i>VKA</i> (<i>INR</i> 2,0 – 3,0).	I	B
Bila AF > 48 jam, terapi OAC direkomendasikan untuk setidaknya selama 4 minggu setelah tindakan kardioversi segera/kardioversi emergensi, serupa dengan pasien yang menjalani kardioversi elektif.	I	B
Bila pasien berisiko tinggi mengalami stroke, terapi OAC dengan <i>VKA</i> (<i>INR</i> 2,0 – 3,0) direkomendasikan untuk terus dipakai sebagai terapi jangka panjang	I	B
Sebagai terapi antikoagulasi alternatif sebelum tindakan kardioversi dilakukan, kardioversi yang dipandu dengan <i>TOE</i> (<i>TOE-guided CV</i>) direkomendasikan untuk dilakukan agar dapat menyingkirkan kemungkinan adanya trombus di atrium kiri atau pada struktur tambahan atrium (<i>atrium appendage</i>).	I	B
Untuk pasien yang menjalani kardioversi yang dipandu dengan <i>TOE</i> dan tidak terdeteksi mempunyai trombus, kardioversi direkomendasikan segera dilakukan setelah pemberian antikoagulasi dengan heparin dan heparin sebaiknya diteruskan hingga terapi OAC telah mantap diberikan, yang sebaiknya tetap dijaga untuk setidaknya 4 minggu pasca koagulasi	I	B

Untuk pasien yang menjalani kardioversi yang dipandu dengan <i>TOE</i> dan terdeteksi mempunyai trombus, maka <i>VKA</i> direkomendasikan (<i>INR</i> 2,0 – 3,0) untuk diberikan setidaknya selama 3 minggu dan diikuti dengan pemeriksaan <i>TOE</i> ulang untuk memastikan bahwa trombus telah mengalami resolusi	I	C
Untuk pasien dengan <i>atrial flutter</i> yang menjalani kardioversi, rekomendasi antikoagulasi serupa untuk pasien dengan AF	I	C
Pada pasien dengan faktor-faktor risiko <i>stroke</i> atau rekurensi AF, terapi <i>OAC</i> perlu diteruskan seumur hidup, baik dengan <i>VKA</i> yang dosisnya sudah disesuaikan (<i>INR</i> 2-3) atau dengan <i>NOAC</i> , meskipun irama sinus tampak dengan jelas terjaga baik setelah tindakan kardioversi dilakukan	I	B
Bila trombus tampak membaik atau beresolusi pada pemeriksaan <i>TOE</i> ulang, kardioversi sebaiknya dilakukan dan terapi <i>OAC</i> perlu dipertimbangkan untuk diberikan selama 4 minggu atau seumur hidup (bila terdapat faktor-faktor risiko)	Ila	C
Bila trombus tetap ada pada pemeriksaan <i>TOE</i> ulang, maka strategi alternatif (misalnya kontrol denyut jantung/ <i>rate control</i>) dapat dipertimbangkan	IIb	C
Untuk pasien dengan AF berdurasi jelas < 48 jam dan tidak mempunyai faktor risiko tromboemboli, heparin IV atau <i>LMWH</i> dengan dosis terapi yang disesuaikan dengan berat badan) direkomendasikan peri-kardioversi, tanpa perlu memberikan antikoagulasi oral peri-kardioversi	IIb	C

Tabel 8.2. Rekomendasi untuk kardioversi farmakologik (dimodifikasi berdasarkan kepustakaan nomor 1). ^aKelas rekomendasi; ^bTingkat bukti ilmiah. AF = *atrial fibrillation*/fibrilasi atrium, IV = intravena

Rekomendasi	Kelas ^a	Tingkat ^b
Ketika tindakan kardioversi farmakologik dipilih dan tidak rata atau hanya ada sedikit penyakit struktur jantung, maka flekainid, propafenon, Ibutilid atau vernakalant IV direkomendasikan	I	
Pada pasien dengan AF onset baru (<i>recent-onset</i>) dan disertai dengan penyakit struktur jantung, amiodaron IV direkomendasikan	I	
Pada pasien tertentu dengan AF onset baru dan tidak mempunyai penyakit struktur jantung yang bermakna, pemberian flekainid dan propafenon oral dalam dosis tinggi tunggal (pendekatan " <i>pill-in-pocket</i> ") perlu dipertimbangkan karena pengobatan ini telah terbukti aman saat diuji dalam lingkungan yang secara medis aman	Ila	B
Pada pasien dengan AF onset baru, penyakit struktur jantung, tetapi tidak menderita hipotensi atau manifestasi gagal jantung kongestif, pemberian Ibutilid dapat dipertimbangkan. Kadar elektrolit serum dan interval QTc harus dalam kisaran normal dan pasien harus dimonitor ketat selama infus diberikan dan selama 4 jam setelah infus diberikan karena adanya risiko proaritmia	Ilb	
Pada pasien dengan AF ≤ 7 hari dan menderita penyakit struktur jantung derajat sedang [tetapi tanpa hipotensi < 100 mm Hg, gagal jantung NYHA kelas III atau IV, ACS yang baru saja terjadi (< 30 hari), atau stenosis aorta berat], maka vernakalant intravena dapat dipertimbangkan. Vernakalant perlu dipakai dengan hati-hati pada pasien dengan gagal jantung NYHA kelas I-II	Ilb	B
Vernakalant IV dapat dipertimbangkan untuk diberikan pada tindakan kardioversi pada AF pasca bedah ≤ 3 hari untuk pasien setelah menjalani pembedahan jantung	Ilb	B
Digoksin (tingkat bukti ilmiah A), verapamil, sotalol, <i>metoprolol</i> (tingkat bukti ilmiah B) dan obat-obat beta bloker lainnya dan <i>ajmaline</i> (tingkat bukti ilmiah C) tidak efektif mengubah AF onset baru menjadi irama sinus dan penggunaannya tidak direkomendasikan	III	B, C

Tabel 8.3. Rekomendasi untuk elektro-kardioversi (19).^a Kelas rekomendasi; ^bTingkat bukti ilmiah. AF = *atrial fibrillation*/fibrilasi atrium, DCC = *direct current-cardioversion*/ elektro-kardioversi dengan arus searah

Rekomendasi	Kelas ^a	Tingkat ^b
Tindakan <i>DCC</i> segera (<i>immediate DCC</i>) direkomendasikan bila laju ventrikular cepat (<i>rapid ventricular rate</i>) tidak berespons dengan baik terhadap langkah-langkah farmakologik pada pasien dengan AF dan saat itu juga sedang mengalami iskemia miokardium, hipotensi simptomatik, angina atau gagal jantung.	I	C
Tindakan <i>DCC</i> segera direkomendasikan untuk pasien dengan AF yang melibatkan pra-eksitasi ketika terdapat takikardia cepat atau hemodinamik tidak stabil.	I	B
<i>DCC</i> elektif perlu dipertimbangkan untuk memulai strategi tatalaksana kontrol irama jantung jangka panjang (<i>long-term rhythm control</i>) pada pasien dengan AF	IIa	B
Pengobatan sebelumnya (<i>pre-treatment</i>) dengan amiodaron, flekainid, propafenon, Ibutilid atau sotalol perlu dipertimbangkan untuk meningkatkan keberhasilan <i>DCC</i> dan mencegah rekurensi AF	IIa	B
<i>DCC</i> berulang dapat dipertimbangkan untuk diberikan pada pasien yang sangat simptomatik dan kebal terhadap terapi lainnya	IIb	C
Pengobatan sebelumnya dengan <i>beta-blockers</i> , diltiazem atau verapamil juga dapat dipertimbangkan untuk kontrol denyut, meskipun efikasi obat-obat ini dalam meningkatkan keberhasilan <i>DCC</i> atau untuk mencegah rekurensi dini AF masih belum pasti.	IIb	C
<i>DCC</i> dikontraindikasikan untuk pasien dengan keracunan digitalis	III	C

DAFTAR PUSTAKA

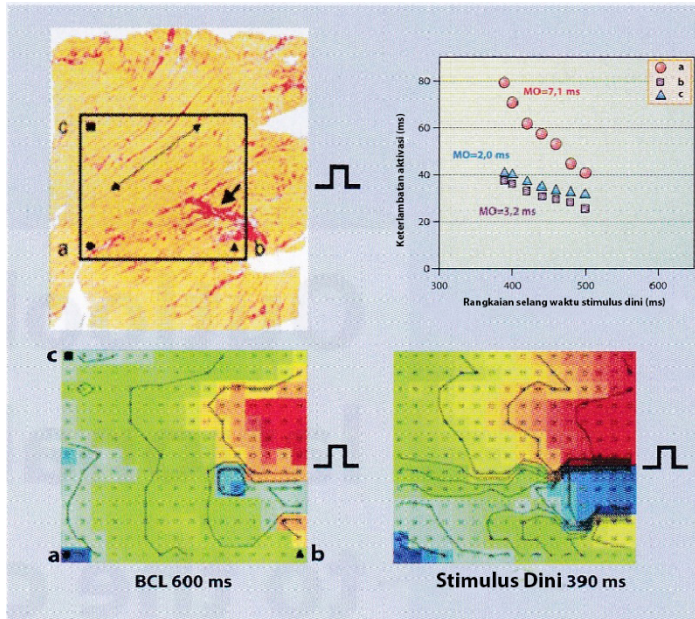
1. Camm AJ, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31:2369-429.
2. Camm AJ, et al. 12 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Develop with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33:2719-2742.

BAB X

GARIS BESAR DAN PENDEKATAN TRANSLASIONAL KONVERSI FIBRILASI ATRIUM

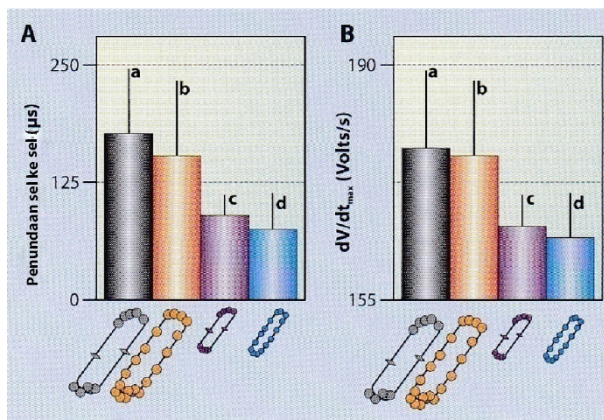
Selain temuan penting tentang patofisiologi tentang remodeling struktur, remodeling kontraktil dan remodeling listrik, temuan aspek genetika dari penyakit yang menyebar luas ini sekarang menjadi bertambah penting (1). Sebuah penelitian yang sistematis menemukan bahwa riwayat penyakit keluarga positif AF ditemukan pada AF idiopatik. Saat ini, mutasi yang dijelaskan dalam penelitian tersebut hanya menjelaskan sebagian kecil dari bentuk familial AF. Yang menarik, penelitian yang meneliti latar belakang keluarga juga telah menghasilkan bukti awal adanya keterlibatan komponen genetik pada bentuk AF yang biasa dijumpai. Pencarian sistematis tentang gen-gen penyakit baru dan penyakit lebih lanjut serta penentu genetika untuk AF familial menjanjikan pemahaman yang lebih mendalam mengenai patofisiologi dan kemungkinan strategi pengobatan baru, yang dapat dipakai untuk pasien AF yang berjumlah banyak itu. Dapat dibayangkan bahwa sel-sel yang dimodifikasi secara genetik dapat dipakai sebagai terapi atau vektor-vektor yang diubah secara genetik agar dapat dipakai untuk konversi AF. Contoh-contoh pendekatan semacam ini menunjukkan bahwa diferensiasi miogenik dari fibroblas dapat dicapai melalui transfer virus berupa transfer faktor transkripsi *MyoD* dan *connexin 43*. Fibroblas yang diberi perlakuan seperti ini akan membentuk struktur-struktur tubular agar dapat menyediakan kontak antar sel (*cell-cell contacts*), dan setelah transformasi terjadi, struktur-struktur tersebut mampu membentuk zat antara berupa kalsium (*calcium transient*). Oleh karena itu, interaksi antara fibroblas dan miosit telah dikenal sebagai target pengobatan yang baru.

Fibrosis interstisial selama beberapa waktu telah dikenal sebagai target pengobatan. Meskipun demikian, sejauh ini, hanya sedikit perhatian yang diberikan pada fakta bahwa jumlah kolagen absolut tidak selalu perlu berkorelasi dengan terjadinya aritmia. Hal ini juga menunjukkan bahwa bukan jumlah absolut jaringan interstisial, tetapi lebih kepada orientasi atau tata letak gelendong kolagen yang secara khusus bermakna terhadap terjadinya aritmia.



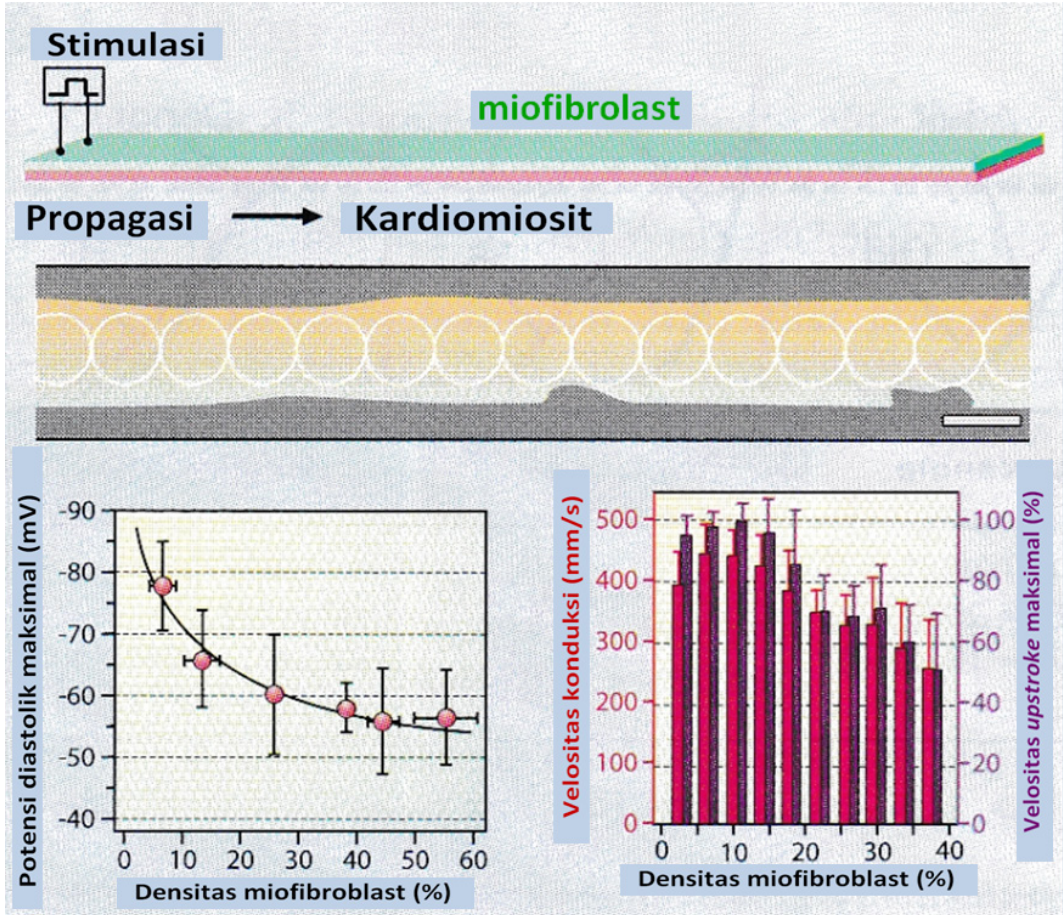
Gambar 9.1. Diagram skematik yang menunjukkan pengaruh tata letak serat-serat kolagen terhadap konduksi (dimodifikasi berdasarkan kepustakaan nomor 1)

Kecepatan penyebaran konduksi juga sangat dipengaruhi oleh ukuran miosit dan oleh karena itu, inhibisi respons hipertrofik agaknya mempunyai fungsi anti-aritmia. Ukuran sel agaknya memberikan efek yang cukup bermakna terhadap kontak antar sel (*cell-cell contacts*) dan susunan kontak antar sel pada permukaan sel, dan akibatnya kecepatan konduksi berubah cukup bermakna.



Gambar 9.2. Diagram skematik yang menunjukkan pengaruh ukuran sel miosit dan densitas kontak antar sel (*cell-cell contacts*) terhadap parameter konduksi (dimodifikasi berdasarkan kepustakaan nomor 6).

Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa fibroblas mengalami kopel listrik (*electrically coupled*) dan memainkan peranan penting dalam konduksi.



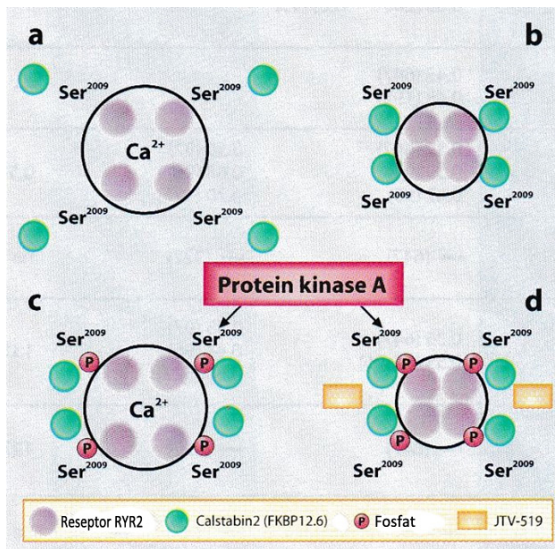
Gambar 9.3. Diagram skematik yang menunjukkan interaksi antara fibroblas dan miosit. Sebagai akibat kehadiran fibroblas, maka terdapat sejumlah efek yang cukup bermakna pada potensial membran diastolik pada sel miosit dan kecepatan penyebaran konduksi (dimodifikasi berdasarkan kepustakaan nomor 4).

Pemahaman yang lebih baik tentang proses ini juga penting sekali di masa depan agar dapat menangani AF dengan lebih efektif, khususnya pada pasien dengan penyakit struktur jantung yang menyertai, yang mungkin mengalami fibrosis atrium yang cukup bermakna.

Terutama pada kasus dengan terapi yang disesuaikan secara individual (*individually tailored therapy*), perlu diperhatikan bahwa faktor-faktor yang menentukan, misalnya lamanya potensial aksi atrium, dapat secara bermakna berfluktuasi pada setiap situasi penyakit yang berbeda-beda.

Hal ini kemudian harus dikaji dalam konteks mekanisme remodeling atrium yang kompleks, dan oleh karena itu, proses trombogenik listrik, struktural dan hemodinamika saling berkaitan satu sama lain dan pada beberapa kasus justru saling memperkuat satu sama lain.

Homeostasis Ca^{2+} selular yang jelas berubah telah diamati dalam sejumlah penelitian. Membran sarkolema berisi kompleks makromolekul – kanal Ca^{2+} /kompleks reseptor *ryanodine* (*RyR2*) – yang melepas Ca^{2+} yang diperlukan untuk kontraksi selama sistol ke dalam sitosol. Pada saat terjadi AF, terdapat beban Ca^{2+} yang berlebihan (*Ca²⁺ overload*) di sel-sel otot jantung. *RyR2* tampaknya memainkan peranan penting dalam kaitannya dengan hal ini. Telah ditunjukkan bahwa terjadi hiperfosforilasi kompleks *RyR2*, dan akibatnya ikatan *calstabin 2* dengan kanal *ryanodine* mengalami inhibisi sehingga terjadi kebocoran Ca^{2+} yang mencetuskan aritmia (*proarrhythmic Ca²⁺ leak*). Pendekatan farmakologik yang mungkin dilakukan untuk mengembalikan homeostasis kalsium awal adalah menggunakan zat yang meskipun terjadi hiperfosforilasi *RyR2* yang patologis, zat ini mampu mengembalikan efek *calstabin-2* di reseptor. *JTV519* merupakan prototipe kelas zat aktif ini. Telah ditunjukkan bahwa *JTV519* mampu mengembalikan efektivitas *calstabin-2* secara penuh di tingkat reseptor. Agaknya cukup masuk akal untuk melakukan uji klinis lebih lanjut guna menguji potensi antiaritmia pendekatan semacam ini sebagai terapi untuk AF.



Gambar 9.4. Efek *JTV519* terhadap reseptor *ryanodine* (reseptor *RyR2*). **a:** Ikatan *calstabin-2* ke reseptor *RyR2*; **b:** fosforilasi *RyR2* melalui protein kinase A (PKA) yang menyebabkan pelepasan *calstabin 2* dari reseptor; **c:** pada fibrilasi atrium, reseptor *RyR2* mengalami hiperfosforilasi yang menyebabkan terjadinya kebocoran kalsium; **d:** *JTV519* menyebabkan *calstabin 2* sekali lagi terikat pada reseptor sehingga menyebabkan kebocoran kalsium menjadi berkurang (dimodifikasi berdasarkan kepustakaan nomor 6).

Temuan-temuan dari riset dasar di kemudian hari akan semakin memberikan kontribusi untuk mengembangkan pengobatan baru. Identifikasi kelompok pasien tertentu, misalnya melalui prosedur pencitraan modern atau analisis EKG permukaan yang modern merupakan hal yang sangat penting di sini. Sejak tahun 2010, Uni Eropa telah mempromosikan jaringan kerja ilmiah (*scientific network*) untuk meningkatkan pengetahuan translasional yang berkaitan dengan pengobatan AF (*the European Network for Translational Research in Atrial Fibrillation*). Konsorsium *EUTRAF* terdiri atas 18 pusat kajian ilmiah (www.eutraf.eu) dan dalam lima tahun ke depan (hingga tahun 2015) akan mencoba menghubungkan hasil-hasil baru dari riset dasar dengan prosedur klinis dan penelitian epidemiologik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kaab S, et al. Grundlagenforschung ist eine Voraussetzung für innovative pharmakologische Therapieansätze bei Vorhofflimmern. *Med Welt*. 2007;58:131-134.
2. Kawara K, et al. Activation delay after premature stimulation in chronically diseased human myocardium relates to the architecture of interstitial fibrosis. *Circulation*. 2001;104:3069-75.
3. Kleber AG and Rudy Y. Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias. *Physiol Rev*. 2004;84:431-88.
4. Rohr S. Myofibroblast in diseased hearts: new players in cardiac arrhythmias? *Heart Rhythm*. 2009;6:848-56.
5. Schotten U, et al. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: Non-ion channel blockers. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2006;17:73-80.
6. Hammwohmer M, et al. New Antiarrhythmic drugs for therapy of atrial fibrillation: Non-ion channel blockers. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2006;17:73-80.



Dr. dr. Starry H. Rampengan, SpJP(K), FIHA, FICA, FACC, FAHA, FESC, MARS, lahir di Manado, pada tanggal 7 September 1973. Tamat TK Puncak Jaya Sakti Manado tahun 1979, SD Kr. Tabitha I Manado tahun 1985, SMP Fr. Don Bosco Manado tahun 1988. Setelah menamatkan SMA di SMA Negeri I Manado tahun 1991, meneruskan ke Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi.

Gelar Spesialis Jantung dan Pembuluh Darah (2007) dan gelar Konsultan Intervensi Jantung (2009) diperoleh dari Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Gelar Doktor Ilmu Kedokteran diperoleh dari Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia pada tahun 2013. Tahun 2014 memperoleh gelar Magister Administrasi Rumah Sakit dari Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Sam Ratulangi Manado.

Menjadi anggota Fellow beberapa organisasi dalam dan luar negeri diantaranya Indonesian Heart Association (IHA), International College of Angiology (ICA), American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA) serta European Society of Cardiology (ESC).

Pernah menjadi Penanggung Jawab Irina F - Jantung BLU RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou, Manado (2007-2012), Wakil Ketua Pokja Infeksi Nosokomial BLU RSUP Prof. DR. R. D. Kandou, Manado (2010-2012), Sekretaris Bagian Kardiologi Fakultas Kedokteran, Universitas Sam Ratulangi, Manado (2014-sekarang).

Hingga saat ini masih aktif mengajar di Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado, menjadi Sekretaris Bagian/SMF Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado, Dosen Luar Biasa Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado, Direktur Klinik Jantung dan Pembuluh Darah JADE Manado, Ketua Asklin (Asosiasi Klinik) Wilayah Sulawesi Utara, Tim penguji OSCE Nasional Fakultas Kedokteran, Universitas Sam Ratulangi Manado, Komite Medik, subkomite Mutu Profesi BLU RSUP Prof. DR. R. D. Kandou Manado, Komite Medik, subkomite Mutu Profesi RS Siloam Manado, Pengurus Ikatan Dokter Indonesia Wilayah Sulawesi Utara, Instruktur Internasional ACLS (Sertifikasi AHA dan ESC), serta Wakil Ketua Perdalim (Perhimpunan Pengendalian Infeksi Indonesia) Sulawesi utara.