



PEDOMAN TATA LAKSANA FILBRILASI ATRIUM NONVALVULAR 2019

PEDOMAN TATA LAKSANA FIBRILASI ATRIUM NONVALVULAR

PERHIMPUNAN DOKTER
SPESIALIS KARDIOVASKULAR
INDONESIA

2019

EDISI KEDUA

ISBN 978-602-17913-5-6



9 786021 791356



PEDOMAN TATA LAKSANA FIBRILASI ATRIUM NONVALVULAR

PERHIMPUNAN DOKTER
SPESIALISKARDIOVASKULAR
INDONESIA

2018

EDISI KEDUA

PEDOMAN TATA LAKSANA FIBRILASI ATRIUM NON-VALVULAR
xviii+144 hal

14,8 X 21cm

PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS KARDIOVASKULAR INDONESIA (PERKI)

Tim Penyusun:

Ketua : Beny Hartono
Anggota : Dicky Armein Hanafy
Donny Yugo
Erika Maharani
I Made Putra Swi Antara
Sunu Budhi Raharjo
Editor : Muhammad Munawar
Yoga Yuniadi

ISBN No.

Edisi Kedua

Cetakan 1: September 2018

Penerbit:

PT. Trans Medical International
Jl. Kapuas No. 10, Cideng
Jakarta Pusat 10150
www.transmedicalinstitute.com

Hak Cipta dipegang oleh PP PERKI dan dilindungi oleh undang-undang.
Dilarang memperbanyak, mencetak, dan menerbitkan sebagian maupun seluruh isi buku ini dengan cara dan dalam bentuk apapun juga tanpa seizin dari PP PERKI.

KATA PENGANTAR

KETUA POKJA ELECTROPHYSIOLOGY & PACING

Fibrilasi atrium adalah aritmia yang paling sering dijumpai dalam praktek sehari-hari dan sangat bervariasi dalam presentasi klinis; hal ini menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang bermakna, termasuk kualitas hidup yang terganggu, gagal jantung, emboli sistemik, dan stroke. Diagnosis yang akurat penting dan harus dibedakan dari atrial flutter maupun kelainan irama atrial lainnya. Manajemen pasien dengan fibrilasi atrium melibatkan 3 tujuan: pengendalian laju, pengendalian irama, dan pencegahan thromboemboli.

Pedoman Tata Laksana Fibrilasi Atrium, sekarang edisi kedua, bertujuan untuk menjadi pedoman dalam penegakan diagnosis dan pemilihan tata laksana lebih lanjut yang sebaiknya didasarkan pada kondisi klinis dan keinginan setiap pasien secara individu. Pedoman ini meliputi epidemiologi, mekanisme fibrilasi atrium, penegakan diagnosis, deteksi dan kendali faktor risiko, tata laksana berdasarkan kendali laju, kendali irama dan pencegahan tromboemboli serta fibrilasi atrium pada populasi khusus, semuanya dibahas secara lengkap. Seperti edisi sebelumnya, pedoman ini menyertakan data penelitian-penelitian lokal dan yang baru adalah data dari registri fibrilasi atrium Indonesia "ONE AF".

Pedoman tata laksana yang dibuat oleh tim yang berdedikasi tinggi adalah para anggota Perhimpunan Aritmia Indonesia (Indonesian Heart Rhythm Society-InaHRS), merupakan update dari edisi sebelumnya karena di kardiologi khususnya, kedokteran umumnya, pengetahuan terus meningkat sehingga tatalaksana harus didasarkan pada penambahan pengetahuan dan bukti klinis yang terkini.

Kepada seluruh pihak yang membantu terbitnya buku pedoman ini, khususnya tim penyusun, saya sampaikan banyak terima kasih. Semoga upaya yang dicurahkan menjadi amal jariah yang ikhlas. Kritik dan saran selalu diharapkan untuk perbaikan pedoman tata laksana ini.

Dicky Armein Hanafy

President of the Indonesian Heart Rhythm Society

KATA SAMBUTAN

KETUA PENGURUS PUSAT PERKI

Assalamualaikum Wr. Wb,

Dengan memanjatkan puji dan syukur ke hadirat Allah SWT, maka buku **“PEDOMAN TATA LAKSANA FIBRILASI ATRIUM”** edisi tahun 2018 yang disusun oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia ini dapat terselesaikan dengan baik.


Kami mengharapkan buku ini dapat dipergunakan sebagai pedoman dan pegangan dalam memberikan pelayanan Kesehatan Jantung dan Pembuluh Darah di rumah sakit – rumah sakit dan fasilitas-fasilitas pelayanan kesehatan di seluruh Indonesia.

Kami sampaikan penghargaan yang setinggi tingginya kepada tim penyusun buku panduan ini yang telah meluangkan waktu, tenaga dan keahliannya untuk menyelesaikan tugas ini hingga buku ini dapat diterbitkan.

Sesuai dengan perkembangan ilmu dan teknologi kardiovaskular, buku pedoman ini akan selalu dievaluasi dan disempurnakan agar dapat dipergunakan untuk memberikan pelayanan yang terbaik dan berkualitas.

Semoga buku pedoman ini bermanfaat bagi kita semua.

Pengurus Pusat
Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia



DR. Dr. Ismoyo Sunu, SpJP(K), FIHA
Ketua PP PERKI

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	iv
KATA SAMBUTAN.....	v
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR SINGKATAN DAN AKRONIM	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR REKOMENDASI	xv
PRAKATA.....	xvi
I. PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang dan Epidemiologi.....	1
1.2. Patofisiologi Fibrilasi Atrium	3
1.3. Morbiditas dan Mortalitas akibat Fibrilasi Atrium	10
II. DIAGNOSIS	14
II.1. Definisi	14
II.2. Klasifikasi Fibrilasi Atrium	14
II.3. Aritmia Lain yang Terkait.....	20
II.4. Penegakan Diagnosis.....	21
II.5. Alat Bantu Diagnosis dan Pemantauan.....	29
II.6. Fibrilasi Atrium Senyap (<i>Silent Atrial Fibrillation</i>).....	30
III. DETEKSI DAN MANAJEMEN FAKTOR RISIKO DAN	34
PENYAKIT KOMORBID	34
III.1. Gagal Jantung	34
III.2. Hipertensi.....	38
III.3. Penyakit Jantung Katup.....	39
III.4. Diabetes Melitus	40
III.5. Obesitas	40
III.6. Penyakit Paru Obstruktif Menahun (PPOM), <i>Obstructive Sleep Apnea</i> (OSA), dan Penyakit Respirasi Lain.....	41
III.7. Penyakit Ginjal Kronik	42

IV. TERAPI PADA FIBRILASI ATRIUM	43
IV.1 Terapi Antitrombotik pada Fibrilasi Atrium.....	43
IV.1.1 Perdiksi Risiko Stroke dan Risiko Perdarahan.....	43
IV.1.2 Pencegahan Stroke dengan Antikoagulan.....	47
IV.1.3 Antiplatelet sebagai Alternatif Obat Antikoagulan.....	54
IV.1.4 Antikoagulan pada Pasien dengan Penyakit Ginjal Kronik, Dialisis, dan Transplantasi Ginjal.....	55
IV.1.5 Penutupan Aurikel Atrium Kiri (AAK).....	57
IV.1.6 Pencegahan Stroke Sekunder	60
IV.1.7 Strategi Minimalisasi Perdarahan pada Terapi Antikoagulan.....	64
IV.1.8 Penanganan Kejadian Perdarahan pada Fibrilasi Atrium yang Mendapat Antikoagulan.....	66
IV.1.9 Kombinasi Antikoagulan Oral dan Antiplatelet.....	69
IV.2 Tatalaksana Kendali Laju.....	79
IV.2.1 Tatalaksana Kendali Laju pada Fase Akut.....	80
IV.2.2 Kendali Laju Jangka Panjang	81
IV.2.3 Ablasi Nodus Atrioventrikular dan Pacujantung	83
IV.3 Tatalaksana Kendali Irama.....	84
IV.3.1 Konversi ke Irama Sinus pada Fase Akut	84
IV.3.2 Obat Antiaritmia Jangka Panjang	86
IV.4 Tatalaksana Lain: Teknik Ablasi dan Operasi	88
IV.4.1 Ablasi Kateter dengan Frekuensi Radio (AFR)	88
IV.4.2 Krioablasi	90
IV.4.3 Operasi <i>maze</i>	91
IV.4. Kombinasi Kendali Irama	93
IV.4.1. Kombinasi Obat Antiaritmia dan Ablasi Kateter	93
IV.4.2. Kombinasi Obat Antiaritmia dan Pacujantung.....	93
V. FIBRILASI ATRIUM PADA POPULASI KHUSUS.....	98
V.1. Pasien dengan Gagal Jantung	98
V.2. Atlet.....	98
V.3. Penyakit Jantung Katup.....	99
V.4. Sindrom Koroner Akut (SKA).....	99
V.5. Diabetes Melitus	100
V.6. Populasi Lanjut Usia (Lansia).....	100

V.7.	Kehamilan	102
V.8.	Fibrilasi Atrium Pascabedah Jantung	104
V.9.	Hipertiroid	105
V.10.	Sindrom Wolff-Parkinson-White (WPW).....	106
V.11.	Kardiomiopati Hipertrofik (KMH)	107
V.12.	Penyakit Paru.....	108
V.13.	Aritmia Atrium pada Pasien Dewasa dengan Penyakit Jantung Bawaan	109
DAFTAR PUSTAKA.....		113

DAFTAR SINGKATAN DAN AKRONIM

AAK	:	aurikel atrium kiri
AFR	:	ablasi frekuensi radio
AHRE	:	<i>atrial high rate episode</i>
AKa	:	atrium kanan
AKD	:	antikoagulan direk
AKi	:	atrium kiri
ALEKA	:	alat elektronik kardiovaskular implan
AMULET IDE <i>trial</i>	:	<i>Amulet Investigational Device Exemption (IDE) trial</i>
aPTT	:	<i>activated partial thromboplastin time</i>
ARISTOTLE	:	A pixaban for R eduction i n S troke and O ther T hromboembolic E vents in Atrial Fibrillation
ARNI	:	antagonis mineralokortikoid
ARR	:	<i>absolute risk reduction</i>
AVERROES	:	<i>Apixaban versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unstable for Vitamin K Antagonist Treatment</i>
AVK	:	antagonis vitamin K
Ca ²⁺	:	ion kalsium
CFAEs	:	<i>complex fractionated atrial electrograms</i>
CHA ₂ DS ₂ -VASc	:	C ongestive heart failure, H ypertension, A ge ≥ 75 years (skor 2), D iabetes mellitus, S troke history (skor 2), p eripheral V ascular disease, A ge between 65 to 74 years, S ex C ategory (female)
CRYSTAL AF	:	<i>the CRYptogenic STroke And UnderLying Atrial Fibrillation</i>
CT scan	:	<i>computed tomography scan</i>
EHRA	:	<i>European Heart Rhythm Association</i>
EKA	:	enzim konversi angiotensin
EKG	:	elektrokardiogram
EMA	:	<i>European Medicines Agency</i>

ENGAGE AF-TIMI 48	: <i>The Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infection 48</i>
ESC	: <i>European Society of Cardiology</i>
ETE	: ekokardiografi transesofageal
ETT	: ekokardiografi transtorakal
FA	: fibrilasi atrium
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
FEV1	: <i>forced expiratory volume 1 second</i>
FEVK	: fraksi ejeksi ventrikel kiri
FFP	: <i>fresh frozen plasma</i>
GJFEN	: gagal jantung fraksi ejeksi normal
GJFET	: gagal jantung fraksi ejeksi turun
HAS-BLED	: <i>Hypertension, Abnormal renal or liver function, history of Stroke, history of Bleeding, Labile International Normalized Ratio (INR) value, Elderly, dan antithrombotic Drugs and alcohol</i>
HR	: <i>Hazard ratio</i>
IK	: Interval kepercayaan
ILR	: <i>Implantable loop recorder</i>
IMT	: indeks massa tubuh
INR	: <i>international normalized ratio</i>
KA	: kepak atrium
LFG	: laju filtrasi glomerulus
Menari	: meraba nadi sendiri
MONICA	: <i>multinational MONItoring of trend and determinant in CArdiovascular disease</i>
MRI	: <i>magnetic resonance imaging</i>
NAV	: nodus atrioventrikular
NYHA	: <i>New York Heart Association</i>
OAINS	: obat anti-inflamasi nonsteroid
OR	: <i>odds ratio</i>
OSA	: <i>obstructive sleep apnea</i>
PCC	: <i>prothrombin complex concentrate</i>
PGK	: penyakit ginjal kronik

Pildaku	:	pil dalam saku
PJK	:	penyakit jantung koroner
PPOM	:	penyakit paru obstruktif menahun
PRA	:	penyekat reseptor angiotensin
PREVAIL	:	<i>Prospective Randomized EVALuation of the Watchman LAA closure device In patients with atrial fibrillation vs. Long-term warfarin therapy</i>
PROTECT AF	:	WATCHMAN LAA system for embolic PROTECT ion in patients with A trial F ibrillation
PT	:	<i>prothrombin time</i>
RACE	:	<i>RAte Control Efficacy in permanent atrial fibrillation</i>
RE-LY	:	<i>Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapY with dabigatran etexilate</i>
ROCKET-AF	:	<i>Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation</i>
RR	:	<i>relative risk</i>
rtPA	:	<i>recombinant tissue plasminogen activator</i>
RSJPNHK	:	Rumah Sakit Pusat Jantung dan Pembuluh Darah Nasional Harapan Kita
SAFE study	:	<i>Screening for AF in the Elderly</i>
SAMe-TT ₂ R ₂	:	<i>Sex: female, Age <60, Medical history, Treatment, Tobacco use, Race : non Caucasian</i>
SKA	:	Sindrom koroner akut
STROKECLOSE trial	:	<i>Prevention of STROKE by Left Atrial Appendage CLOSurE in Atrial Fibrillation Patients after Intracerebral Hemorrhage</i>
TA	:	takikardia atrium
TaRAV	:	takikardia reentri atrioventrikular
TaRNAV	:	takikardia reentri nodus atrioventrikular

TDI	: <i>tissue doppler imaging</i>
TIA	: <i>transient ischemic attack</i>
TTM	: <i>Transtelephonic monitoring</i>
TTR	: <i>time-in-therapeutic range</i>
VKi	: ventrikel kiri
VKI	: vena kava inferior
VKS	: vena kava superior
VP	: vena pulmonalis
WHO	: <i>World Health Organization</i>
WPW	: <i>Wolff-Parkinson-White</i>

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Struktur dan Mekanisme Fibrilasi Atrium.....	4
Gambar 2.	Hubungan Klasifikasi Fibrilasi Atrium dengan Mekanismenya.....	5
Gambar 3	Mekanisme Elektrofisiologis Fibrilasi Atrium.....	6
Gambar 4	Klasifikasi Fibrilasi Atrium Menurut Waktu Presentasi.....	15
Gambar 5	Rekaman EKG Fibrilasi Atrium.....	17
Gambar 6	Evaluasi Minimal Fibrilasi Atrium pada Layanan Kesehatan Primer dan Sekunder.....	22
Gambar 7	Evaluasi Tambahan Fibrilasi Atrium pada Layanan Kesehatan Primer, Sekunder, dan Tersier.....	22
Gambar 8	Manajemen <i>Atrial High Rate Episode</i> (AHRE) pada pasien dengan Alat Elektronik Kardiovaskualr Implan (ALEKA)	32
Gambar 9	Bagan Manajemen Akut & Kronik Pasien Fibrilasi Atrium dengan Gagal Jantung.....	38
Gambar 10	Prevensi Stroke pada Pasien Fibrilasi Atrium.....	44
Gambar 11	Inisiasi atau Kelanjutan Antikoagulan Oral pada Pasien Fibrilasi Atrium setelah Serangan Stroke atau <i>Transient Ischemic Attack</i>	61
Gambar 12	Inisiasi Kembali Antikoagulan Oral pada Fibrilasi Atrium dengan Perdarahan Intrakranial.....	63
Gambar 13	Penanganan Perdarahan Aktif pada Pasien yang Menerima Antikoagulan.....	68
Gambar 14	Tatalaksana Akut Intervensi Koroner Perkutan Elektif atau Sindrom Koroner Akut pada Fibrilasi Atrium yang mendapat Antikoagulan Direk.....	70
Gambar 15	Tatalaksana Jangka Panjang Pasien dengan Antikoagulan Direk (AKD) Setelah Intervensi Koroner Perkutan (IKP) Elektif atau Sindrom Koroner Akut (SKA)...	71
Gambar 16	Kendali Laju Jantung Optimal.....	82
Gambar 17	Kardioversi pada Pasien dengan Fibrilasi Atrium.....	87
Gambar 18	Inisiasi Kendali Irama Jangka Panjang pada Pasien Fibrilasi Atrium Simptomatik.....	88
Gambar 19	Pemilihan Tindakan Ablasi dan Terapi Obat Antiaritmia	90
Gambar 20	Operasi <i>Cox Maze</i>	92
Gambar 21	Elektrokardiogram Fibrilasi Atrium pada Sindrom Wolff-Parkinson-White (WPW).....	106

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Morbiditas dan Mortalitas Kardiovaskular terkait Fibrilasi Atrium.....	11
Tabel 2.,	Pertanyaan yang Relevan untuk Ditanyakan pada Pasien yang Dicurigai atau Diketahui Fibrilasi Atrium...	23
Tabel 3.	Kondisi Klinis yang Berhubungan dengan Fibrilasi Atrium.....	35
Tabel 4.	Faktor-faktor Risiko Perdarahan pada Pasien dengan Antikoagulan.....	47
Tabel 5.	Karakteristik Antikoagulan Direk (AKD) dari Studi Fase III.....	50
Tabel 6.	Pertimbangan Faktor untuk Memulai atau Menunda Pemberian Antikoagulan pada Stroke dan <i>Transient Ischemic Attack</i>	62
Tabel 7.	Pertimbangan untuk Pengambilan Keputusan Inisiasi Kembali Antikoagulan Oral pada Fbrilasi Atrium dengan Perdarahan Intrakranial.....	63
Tabel 8.	Indikasi Kendali Laju & Irama pada Fibrilasi Atrium Persisten.....	79
Tabel 9.	Kendali Laju pada Fase Akut.....	81
Tabel 10.	Obat untuk Kendali Laju.....	83

DAFTAR REKOMENDASI

Rekomendasi 1.	Rekomendasi Deteksi Fibrilasi Atrium Senyap...	33
Rekomendasi 2.	Rekomendasi Tatalaksana Fibrilasi Atrium pada Kasus Penyakit Jantung Katup.....	39
Rekomendasi 3.	Rekomendasi Tatalaksana Fibrilasi Atrium pada Pasien <i>Obese</i>	41
Rekomendasi 4.	Rekomendasi Tatalaksana Fibrilasi Atrium pada Pasien dengan Penyakit Paru.....	42
Rekomendasi 5.	Rekomendasi Prediksi Stroke dan Risiko Perdarahan.....	73
Rekomendasi 6.	Rekomendasi Pencegahan Stroke pada Fibrilasi Atrium.....	73
Rekomendasi 7.	Rekomendasi Oklusi atau Eksklusi Apendiks Atrium Kiri.....	75
Rekomendasi 8.	Rekomendasi Pencegahan Stroke Sekunder.....	76
Rekomendasi 9.	Rekomendasi Penanganan Perdarahan.....	77
Rekomendasi 10.	Rekomendasi Pemakaian Antikoagulan & Antiplatelet.....	78
Rekomendasi 11.	Rekomendasi Kontrol Laju pada Fibrilasi Atrium	94
Rekomendasi 12.	Rekomendasi Kontrol Irama pada Fibrilasi Atrium.....	95
Rekomendasi 13.	Rekomendasi Ablasi Kateter & Pembedahan Fibrilasi Atrium.....	97

PRAKATA

Tenaga kesehatan berperan penting dalam mengevaluasi manfaat atau efektivitas suatu terapi, alat, atau prosedur demi deteksi, tatalaksana, dan pencegahan penyakit. Data evaluasi tersebut, baik bermanfaat maupun berisiko, yang dilakukan dan dianalisis secara tepat dan profesional dapat meningkatkan kualitas pelayanan, memaksimalkan luaran pasien, dan menurunkan biaya dengan menggunakan sumber daya dan infrastruktur lebih efektif.

Pedoman bertujuan mengkaji segala bukti yang tersedia terkait suatu topik hingga pada titik waktu penulisan dengan tujuan membantu klinisi memilih strategi tatalaksana terbaik untuk masing-masing individu sesuai kondisi penyerta dan mempertimbangkan pengaruh strategi tersebut pada luaran pasien. Meski pedoman dapat menjadi pertimbangan pengambilan keputusan pada praktik sehari-hari, keputusan akhir terkait tatalaksana setiap individu harus dilakukan penanggung jawab pasien yang telah dikonsultasikan kepada pasien dan keluarga sesuai pertimbangan kondisi.

Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI) adalah perhimpunan spesialis jantung dan pembuluh darah di Indonesia yang telah menyusun pedoman fibrilasi atrium pada tahun 2014. Seiring berkembangnya studi-studi dan semakin banyaknya bukti-bukti yang tersedia, pedoman ini terus diperbarui dan direvisi oleh tim penulis secara kritis, berbasis berbagai bukti, dan tanpa adanya konflik kepentingan. Rekomendasi dan level kepercayaan ada pada Tabel 1.

Akhir kata, dengan pedoman ini, setiap tenaga kesehatan diharapkan dapat mempertimbangkan rekomendasi yang tercantum dalam pengambilan keputusan klinis serta implementasi tindakan preventif, diagnostik, dan tatalaksana medis. Namun, pedoman ini tidak menutup tenaga kesehatan untuk memilih strategi tertentu yang dipertimbangkan baik untuk setiap pasien secara individu sesuai kondisi pasien dan regulasi tempat praktik masing-masing.

Kelas (Kekuatan) Rekomendasi dan Level (Kualitas) Bukti terhadap Strategi Klinis, Intervensi, Terapi, Pemeriksaan Diagnostik dan Manajemen Pasien.

Kelas (Kekuatan) Rekomendasi	Level (Kualitas) Bukti
Kelas I	Tingkat A (kuat, uji acak)
Bukti klinis dan/atau konsensus bahwa suatu terapi atau prosedur yang diberikan bermanfaat dan efektif sehingga harus diberikan	<ul style="list-style-type: none"> • Bukti berkualitas tinggi dari lebih dari 1 uji klinis acak. • Meta analisis dari uji klinis acak berkualitas tinggi • Satu atau lebih uji klinis acak yang dikuatkan dengan studi registri berkualitas tinggi
Kelas II	Tingkat B (sedang)
Terdapat kesepakatan dan bukti klinis tetapi masih terdapat opini yang kurang kuat tentang efektivitas / manfaat pemberian terapi atau prosedur.	<ul style="list-style-type: none"> • Bukti berkualitas sedang dari minimal 1 uji klinis acak, minimal 1 studi bukan acak dengan desain dan pelaksanaan yang baik, studi observasional, atau studi registri • Meta analisis dari studi tersebut
Kelas IIa	Tingkat C (lemah)
Sebagian besar berpendapat bahwa suatu terapi dianggap cukup efektif / bermanfaat sehingga dianjurkan dilakukan	<ul style="list-style-type: none"> • Studi observasional acak atau bukan acak atau studi registri dengan keterbatasan desain atau pelaksanaan • Meta analisis dari studi tersebut • Studi fisiologik atau mekanistik dengan subjek manusia
Kelas IIb	Konsensus pendapat ahli atas dasar pengalaman klinis
Terdapat manfaat/efektifitas suatu terapi tetapi belum sepenuhnya terbukti secara klinis sehingga diperbolehkan dilakukan	
Kelas III	
Bukti klinis atau kesepakatan umum bahwa suatu terapi / prosedur klinik tidak bermanfaat/tidak efektif, dan dalam beberapa kasus dapat merugikan	

I. PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang dan Epidemiologi

Fibrilasi atrium (FA) merupakan aritmia yang paling sering ditemui dalam praktik sehari-hari, dengan prevalensi yang mencapai 1-2% dan akan terus meningkat dalam 50 tahun mendatang.^{1,2} *Framingham Heart Study*, suatu studi kohort yang dimulai pada tahun 1948 dan melibatkan 5.209 subjek penelitian sehat (tidak menderita penyakit kardiovaskular), menunjukkan bahwa dalam periode 20 tahun, angka kejadian FA adalah 2,1% pada laki-laki dan 1,7% pada perempuan. Pada studi yang sama, angka kejadian FA meningkat seiring dengan penambahan usia, yaitu sekitar 70% pada usia 65-85 tahun dan 84% pada usia di atas 85 tahun.³ Sementara itu data dari studi observasional (MONICA–*multinational MONItoring of trend and determinant in Cardiovascular disease*) pada populasi urban di Jakarta menemukan angka kejadian FA sebesar 0,2% dengan rasio laki-laki dan perempuan 3:2.⁴ Mengingat adanya peningkatan signifikan persentase populasi usia lanjut di Indonesia dari 7,74% (pada tahun 2000-2005) menjadi 28,68% (estimasi WHO tahun 2045-2050),⁵ angka kejadian FA juga akan meningkat secara signifikan. Dalam skala yang lebih kecil, hal ini juga tercermin pada data di Rumah Sakit Pusat Jantung dan Pembuluh Darah Nasional Harapan Kita (RSJPNHK) yang menunjukkan bahwa persentase kejadian FA pada pasien rawat selalu meningkat setiap tahunnya, yaitu 7,1% pada tahun 2010, meningkat menjadi 9,0% (2011), 9,3% (2012) dan 9,8% (2013).

Registri Fibrilasi Atrium di 10 rumah sakit di Indonesia dengan jumlah pasien 615 orang (*Indonesian Atrial Fibrillation Registry/OneAF*) menunjukkan bahwa 71% pasien menunjukkan gejala, dan sisanya tanpa gejala (asimtomatik). Gejala yang paling sering dikeluhkan oleh pasien adalah sesak napas (42,1%), dan berdebar (41,1%). Gejala lain yang dikeluhkan pasien adalah nyeri dada, pingsan, pusing, dada berat,

pandangan gelap, dan keringat dingin. Data OneAF juga menunjukkan bahwa klasifikasi pasien FA yang datang ke rumah sakit meliputi FA paroksismal (39,3%), FA persisten (28,6%), FA persisten lama (*long standing persistent*, 14%) dan FA permanen (18,1%).

Fibrilasi atrium menyebabkan peningkatan mortalitas dan morbiditas, termasuk stroke, gagal jantung serta penurunan kualitas hidup. Peningkatan risiko mortalitas segala sebab pada penderita FA mencapai 2 kali pada perempuan dan 1,5 kali pada laki-laki. Pasien dengan FA memiliki risiko stroke 5 kali lebih tinggi dan risiko gagal jantung 3 kali lebih tinggi dibanding pasien tanpa FA.⁶ Stroke merupakan salah satu komplikasi FA yang paling dikhawatirkan, karena stroke yang diakibatkan FA mempunyai risiko kekambuhan yang lebih tinggi. Selain itu, stroke akibat FA mengakibatkan kematian dua kali lipat dan biaya perawatan 1,5 kali lipat.^{7,8}

Fibrilasi atrium juga berkaitan erat dengan penyakit kardiovaskular lain seperti hipertensi, gagal jantung, penyakit jantung koroner (PJK), hipertiroid, diabetes melitus, obesitas, penyakit jantung bawaan seperti defek septum atrium, kardiomiopati, penyakit ginjal kronik (PGK), maupun penyakit paru obstruktif menahun (PPOM). Gagal jantung simtomatis dengan kelas fungsional *New York Heart Association* (NYHA) II sampai IV dapat terjadi pada 30% pasien FA. Sebaliknya, FA dapat terjadi pada 30-40% pasien dengan gagal jantung tergantung dari penyebab dari gagal jantung itu sendiri. Fibrilasi atrium dapat menyebabkan gagal jantung melalui mekanisme peningkatan tekanan atrium, peningkatan beban volume jantung, disfungsi katup dan stimulasi neurohormonal yang kronis. Distensi pada atrium kiri (AKI) dapat menyebabkan FA seperti yang terjadi pada pasien penyakit jantung katup dengan prevalensi sebesar 30% dan 10-15 % pada defek septum atrium. Sekitar 20% populasi pasien FA mengalami PJK meskipun keterkaitan antara FA itu sendiri dengan perfusi koroner masih belum jelas.⁹

I.2. Patofisiologi Fibrilasi Atrium

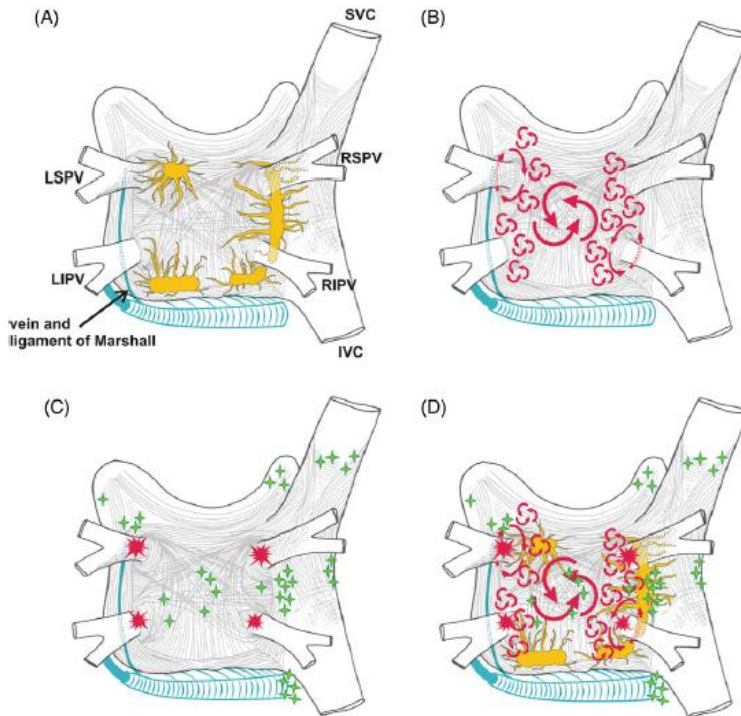
Sampai saat ini, patofisiologi terjadinya FA masih belum sepenuhnya dipahami dan dipercaya bersifat multifaktorial. Dua konsep yang banyak dianut adalah 1) adanya faktor pemicu (*trigger*); dan 2) faktor-faktor yang melanggengkan (*substrate*). Pada pasien dengan FA yang sering kambuh tetapi masih dapat konversi spontan, mekanisme utama yang mendasari biasanya karena adanya faktor pemicu (*trigger*) FA, sedangkan FA yang tidak dapat konversi spontan biasanya didominasi adanya faktor-faktor yang melanggengkan.⁹

I.2.1. Perubahan Patofisiologi yang Mendahului Terjadinya Fibrilasi Atrium

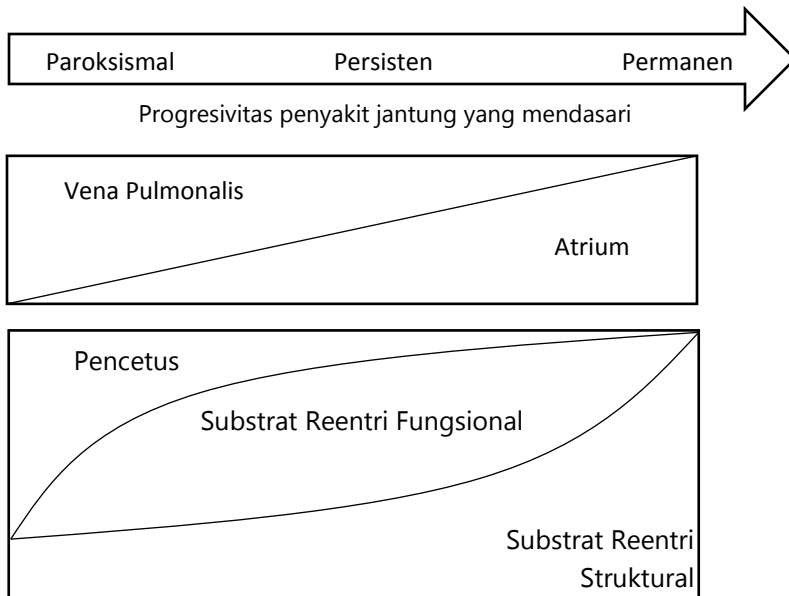
Berbagai jenis penyakit jantung struktural seperti hipertensi, PJK, penyakit jantung katup, kardiomiopati, dan gagal jantung dapat memicu *remodeling* yang perlahan tetapi progresif baik di ventrikel maupun atrium. Proses *remodeling* yang terjadi di atrium akibat peningkatan stres dinding ditandai dengan proliferasi dan diferensiasi fibroblas menjadi miofibroblas yang dapat meningkatkan deposisi jaringan ikat dan fibrosis di atrium. Proses *remodeling* atrium menyebabkan gangguan elektris antara serabut otot dan serabut konduksi di atrium, serta menjadi faktor pemicu sekaligus faktor yang melanggengkan terjadinya FA. Substrat elektroanatomis ini memfasilitasi terjadinya sirkuit reentri yang akan melanggengkan terjadinya aritmia.²

Sistem saraf simpatis maupun parasimpatis di dalam jantung juga memiliki peran penting dalam patofisiologi FA, yaitu melalui peningkatan Ca^{2+} intraseluler oleh sistem saraf simpatis dan pemendekan periode refraktori efektif atrium oleh sistem saraf parasimpatis (vagus).¹⁰ Stimulasi pleksus ganglionik akan memudahkan terangsangnya FA melalui vena pulmonalis (VP) sehingga pleksus

ganglionik dapat dipertimbangkan sebagai salah satu target ablas. Namun, manfaat ablas pleksus ganglionik sampai sekarang masih belum jelas.¹¹



Gambar 1. Struktur dan Mekanisme Fibrilasi Atrium. (A) Gambar skematis atrium kiri dan kanan, dilihat dari posterior. Ekstensi serat otot ke vena pulmonalis (VP) dapat dilihat dengan jelas. Keempat pleksus ganglionik dan akson atrium kiri (AKi) mayor ditunjukkan dengan warna kuning (superior kiri, inferior kiri, anterior kanan, dan inferior kanan). Sinus koronarius yang diselubungi oleh serat otot yang terhubung dengan atrium ditunjukkan dengan warna biru. Vena dan ligamentum Marshall yang berjalan dari sinus koronarius ke regio antara VP superior kiri dan AKi juga ditunjukkan dengan warna biru. (B) *Wavelet* reentri besar dan kecil yang berperan dalam memulai dan melanggengkan FA. (C) Lokasi umum VP (merah) serta lokasi umum asal pemicu (*triggers*) non-VP (ditunjukkan dengan warna hijau). (D) Gabungan anatomi dan mekanisme aritmik FA. (Diadaptasi dari Calkins, dkk.)



Gambar 2. Hubungan Klasifikasi Fibrilasi Atrium dengan Mekanismenya.

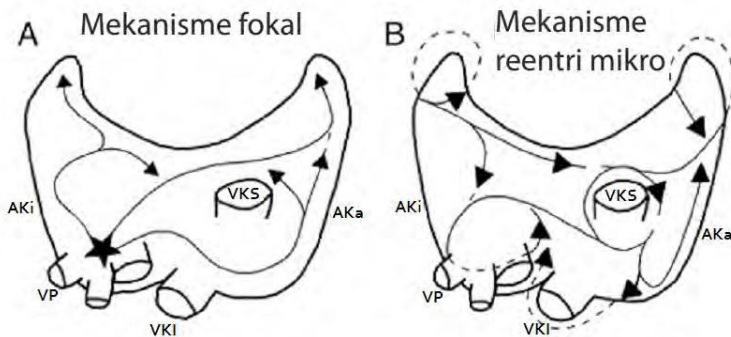
Tipe paroksismal memiliki mekanisme dominan suatu pencetus ektope lokal terutama berasal dari vena pulmonalis. Tipe persisten atau permanen didominasi dengan mekanisme substrat reentri yang dimulai dengan substrat fungsional lalu struktural. (Diadaptasi dari: Buku Ajar Kardiovaskular Jilid I. Departemen Kardiologi & Kedokteran Vaskular FKUI)

Setelah munculnya FA, perubahan sifat elektrofisiologis, fungsi mekanis, dan ultrastruktur atrium terjadi dalam waktu dan dengan konsekuensi patofisiologis berbeda. Sebuah studi melaporkan pemendekan periode refraktori efektif atrium pada hari-hari awal terjadinya FA.¹² Proses *remodeling* listrik memberi kontribusi pada peningkatan stabilitas FA selama hari-hari awal setelah awitan. Mekanisme seluler utama yang mendasari pemendekan periode refraktori adalah penurunan (*downregulation*) arus masuk kalsium (melalui kanal tipe-L) dan peningkatan (*upregulation*) arus masuk kalium. Beberapa hari setelah kembali ke irama sinus, periode refraktori atrium kembali normal.²

Gangguan fungsi kontraksi atrium juga terjadi beberapa hari setelah terjadinya FA. Mekanisme yang mendasari gangguan ini adalah penurunan arus masuk kalsium, hambatan pelepasan kalsium intraseluler dan perubahan pada energetika miofibril.¹³

I.2.2. Mekanisme Elektrofisiologis

Awitan dan keberlangsungan takiaritmia membutuhkan adanya pemicu (*trigger*) dan substrat. Atas dasar itu, mekanisme elektrofisiologis FA dapat dibedakan menjadi mekanisme fokal karena adanya pemicu dan mekanisme reentri mikro (*multiple wavelet hypothesis*) karena adanya substrat (gambar 3). Meski demikian, kedua hal ini dapat berdiri sendiri atau bersamaan.^{9,13}



Gambar 3. Mekanisme Elektrofisiologis Fibrilasi Atrium. A. Mekanisme fokal: fokus/pemicu (tanda bintang) sering ditemukan di vena pulmonalis. **B.** Mekanisme reentri mikro: banyak *wavelet* independen yang secara kontinu menyebar melalui otot-otot atrium dengan cara yang tidak teratur. AKi: atrium kiri, AKa: atrium kanan, VP: vena pulmonalis, VKI: vena kava inferior, VKS: vena kava superior (dimodifikasi dari referensi 15).

Mekanisme Fokal

Mekanisme fokal adalah mekanisme FA dengan pemicu yang berasal dari daerah-daerah tertentu, yakni 72% di VP dan sisanya (28%) bervariasi dari vena kava superior (37%), dinding posterior AKi (38,3%), krista terminalis (3,7%), sinus koronarius (1,4%), ligamentum Marshall (8,2%), dan septum interatrium. Mekanisme seluler dari aktivitas fokal mungkin melibatkan mekanisme *triggered activity* dan reentri. Konduksi listrik fokal disebabkan oleh depolarisasi cepat akibat masuknya sejumlah besar natrium yang mengubah potensi istirahat membran sel menjadi positif (+40 mV). Selain itu, peregangan VP akibat aliran darah pulsatil akan menginduksi aliran masuk natrium dan aliran keluar kalium akibat aktivasi arus kation nonspesifik, Proses ini selanjutnya menyebabkan depolarisasi sel yang akan menghasilkan denyut ektopi dan menyebabkan pemendekan durasi potensial aksi yang memudahkan terjadinya reentri. Vena pulmonalis memiliki potensi yang kuat untuk memulai dan melanggengkan takiaritmia atrium, karena VP memiliki periode refraktori yang lebih pendek serta adanya perubahan drastis pada orientasi serat miosit.²

Pada pasien dengan FA paroksismal, intervensi ablasi di daerah pemicu yang memiliki frekuensi tinggi dan dominan (umumnya berada pada atau dekat dengan batas antara VP dan atrium kiri) akan menghasilkan pelambatan frekuensi FA secara progresif dan selanjutnya terjadi konversi menjadi irama sinus. Sedangkan pada pasien dengan FA persisten, daerah yang memiliki frekuensi tinggi dan dominan (*Complex Fractionated Atrial Electrograms/CFAEs*) tersebar di seluruh atrium sehingga lebih sulit untuk melakukan tindakan ablasi atau konversi ke irama sinus.^{2,9,13}

Mekanisme Reentri Mikro (Multiple Wavelet Hypothesis)

Dalam mekanisme reentri mikro, FA dilanggengkan oleh adanya konduksi beberapa *wavelet* independen secara kontinu yang menyebar melalui otot-otot atrium dengan cara yang tidak teratur. Hipotesis ini pertama kali dikemukakan Moe dkk. yang menyatakan bahwa FA dilanggengkan oleh banyaknya *wavelet* yang tersebar secara acak dan saling bertabrakan satu sama lain dan kemudian padam, atau terbagi menjadi banyak *wavelet* lain yang terus-menerus merangsang atrium. Oleh karena itu, sirkuit reentri ini tidak stabil, beberapa menghilang, sedangkan yang lain tumbuh lagi. Sirkuit-sirkuit ini memiliki panjang siklus bervariasi, tapi pendek. Diperlukan setidaknya 4-6 *wavelet* mandiri untuk melanggengkan FA.¹⁴

Fibrilasi Atrium Menyulut FA (AF Begets AF)

Konsep FA menyulut FA dikemukakan pertama kali oleh Allesie dkk. dalam sebuah eksperimen pada kambing. Observasi mereka menunjukkan bahwa pemacuan atrium dengan teknik pacu-rentet (*burst pacing*) menyebabkan FA yang akan kembali ke irama sinus. Bila dilakukan pacu-rentet lagi, akan muncul FA kembali. Bila proses ini dilakukan terus menerus, durasi FA akan bertambah lama sampai lebih dari 24 jam.¹⁵ Oleh karena itu, pasien yang mengalami FA paroksismal dapat berkembang menjadi FA persisten atau permanen.

Konsep lain terkait dengan empat mekanisme yang menyebabkan FA: (1) *remodeling* listrik, (2) *remodeling* struktural, (3) perubahan sistem saraf otonom, dan (4) abnormalitas penanganan kalsium. Keempat mekanisme tersebut dapat disebabkan oleh suatu penyakit jantung dan berkembang menjadi FA. Kemudian, FA sendiri akan memperberat keempat mekanisme tersebut. *Remodeling* atrium menyebabkan jantung lebih rentan cetus dan kelanggengan FA.

Teori Rotor

Data eksperimental dan komputasional terbaru menunjukkan bahwa terdapat jenis reentri fungsional spesifik yang mungkin berperan penting dalam melanggengkan FA. Jenis reentri fungsional spesifik ini dikenal sebagai teori rotor atau gelombang spiral.

Rotor merupakan suatu jenis reentri fungsional spesifik di mana gelombang listrik yang muncul tidak berbentuk lingkaran namun memiliki bentuk seperti spiral, dan awal gelombang (*wavefront*) serta akhir gelombang (*wavetail*) yang bertemu pada suatu titik yang disebut dengan fase singularitas (*phase singularity*). Perbedaan ini berperan penting dalam menentukan perilaku sirkuit reentri yang didorong oleh gelombang rotor dibandingkan dengan gelombang yang berbentuk lingkaran. Sirkuit reentri pada model lingkaran memiliki titik yang tetap, sementara sirkuit reentri pada model rotor dapat berpindah tempat sehingga menyebabkan terjadinya bentuk-bentuk kompleks dari FA dan berperan dalam melanggengkan rotor itu sendiri. Secara teori dan eksperimental, rotor dapat terbentuk ketika suatu awal gelombang (*wavefront*) menjumpai suatu rintangan struktural seperti jaringan parut atau inhomogenitas listrik miokardium fungsional ataupun anisotropi.¹⁶

I.2.3. Predisposisi Genetik

Fibrilasi atrium memiliki komponen herediter, terutama FA awitan dini.¹⁷ Pada sepertiga pasien FA, ditemukan varian-varian genetik yang menjadi predisposisi terjadinya FA, dengan risiko FA yang meningkat hingga tujuh kali lipat. Varian-varian genetik tersebut diketahui menyebabkan perubahan karakteristik potensial aksi, *remodeling* atrium, dan penetrasi defek gen yang jarang. Selama beberapa tahun terakhir, banyak sindrom jantung bawaan terkait dengan FA telah diidentifikasi. Sindrom QT pendek dan QT panjang,

serta sindrom Brugada ditemukan berhubungan dengan aritmia supraventrikular, termasuk FA.¹⁸ Fibrilasi atrium juga sering terjadi pada berbagai kondisi yang diturunkan (*inherited*), termasuk kardiomiopati hipertrofi, dan hipertrofi ventrikel kiri abnormal yang terkait dengan mutasi pada gen PRKAG. Bentuk herediter lain dari FA berhubungan dengan mutasi pada gen yang mengode peptida natriuretik atrium,¹⁹ mutasi *loss-of-function* pada gen kanal natrium SCN5A,²⁰ atau *gain-of-function* pada gen kanal kalium.²¹ Selain itu, beberapa lokus genetik yang dekat dengan gen PITX2 dan ZFHX3 berhubungan dengan FA dan stroke kardioembolik.²²

I.3. Morbiditas dan Mortalitas akibat Fibrilasi Atrium

Fibrilasi atrium secara independen berhubungan dengan peningkatan risiko kematian dari semua penyebab sebanyak dua kali lipat pada perempuan dan 1,5 kali lipat pada laki-laki (Tabel 1). Meskipun kematian akibat stroke sebagian besar dapat dicegah dengan penggunaan antikoagulan, kematian akibat penyebab lainnya seperti gagal jantung atau henti jantung masih umum terjadi, bahkan pada pasien FA yang ditatalaksana sesuai bukti-bukti terbaru.

Fibrilasi atrium juga diketahui berhubungan dengan peningkatan morbiditas seperti gagal jantung dan stroke. Berbagai riset terkini menunjukkan bahwa sebanyak 10-40% pasien FA dirawat di rumah sakit setiap tahunnya dan 20-30% pasien dengan stroke iskemik memiliki riwayat diagnosis FA sebelum, saat, atau sesudah kejadian. Lesi substansia alba di otak, gangguan kognitif, penurunan kualitas hidup, dan suasana hati (*mood*) depresif juga sering terjadi pada FA.

Tabel 1. Morbiditas dan Mortalitas Kardiovaskular terkait Fibrilasi Atrium

Kejadian	Hubungan dengan FA
Stroke	Sebanyak 20-30% kasus stroke disebabkan FA. Terdapat peningkatan jumlah pasien stroke yang memiliki FA paroksismal asimtomatis
Disfungsi ventrikel kiri dan gagal jantung	Disfungsi ventrikel kiri ditemukan pada 20-30% pasien FA.
Rawat inap	Sebanyak 10-40% pasien FA dirawat di rumah sakit setiap tahunnya
Kualitas hidup	Kualitas hidup pasien FA terganggu secara independen dari kondisi kardiovaskular lain
Penurunan kognitif dan demensia vaskular	Penurunan kognitif dan demensia vaskular dapat terjadi pada pasien FA walaupun sudah diberikan antikoagulan. Lesi substansia alba di otak lebih sering ditemukan pada pasien FA jika dibandingkan dengan pasien tanpa FA
Infark miokard	FA meningkatkan risiko infark miokard 2,7 kali lebih tinggi pada perempuan dan 1,2 kali lebih tinggi pada laki-laki.
Kematian	Terjadi peningkatan mortalitas pada pasien FA, terutama mortalitas terkait kardiovaskular akibat henti jantung, gagal jantung, atau stroke

FA = fibrilasi atrium. Sumber: Pedoman *European Society of Cardiology* 2016

Tromboemboli

Risiko stroke dan emboli sistemik pada FA didasari sejumlah mekanisme patofisiologi, yaitu 1) abnormalitas aliran darah, 2) abnormalitas endokardium, dan 3) unsur darah. Abnormalitas aliran darah, ditandai dengan stasis aliran darah di AKi, menyebabkan penurunan kecepatan aliran pada aurikel atrium kiri (AAK) yang dapat terlihat sebagai *spontaneous echo-contrast* pada ekokardiografi. Pada FA non-valvular, AAK adalah sumber emboli utama (>90%). Kelainan endokardium terdiri atas dilatasi atrium progresif, denudasi endokardium, dan infiltrasi fibroelastik matriks ekstraseluler. Abnormalitas unsur darah berupa aktivasi hemostatik dan trombosit, peradangan, dan kelainan faktor pertumbuhan bisa ditemukan di FA.²³

Perubahan Fungsi Hemodinamis

Faktor yang mempengaruhi fungsi hemodinamis pada FA meliputi hilangnya kontraksi atrium yang terkoordinasi, tingginya laju ventrikel, ketidakteraturan respons ventrikel, penurunan aliran darah miokardium, serta perubahan jangka panjang seperti kardiomiopati atrium dan ventrikel. Hilangnya fungsi koordinasi mekanik atrium secara akut pada saat terjadinya FA dapat mengurangi curah jantung sampai dengan 5-30%.²⁴ Efek ini terlihat lebih jelas pada pasien dengan penurunan daya regang (*compliance*) ventrikel karena kontraksi atrium memberi kontribusi besar dalam pengisian ventrikel. Laju ventrikel yang cepat mengurangi pengisian ventrikel karena pendeknya interval diastolik. Laju ventrikel yang cepat (>120 – 130 kali per menit) dapat mengakibatkan takikardio-miopati ventrikel bila berlangsung lama.²⁵ Pengurangan laju jantung dapat menormalkan kembali fungsi ventrikel dan mencegah dilatasi lebih lanjut.

Penurunan Fungsi Kognitif

Sampai saat ini, banyak bukti yang menunjukkan bahwa FA adalah faktor risiko penurunan kognitif dan demensia. Hubungan ini antara lain disebabkan oleh peningkatan risiko stroke dan risiko kejadian infark di otak yang tidak bergejala sebanyak dua kali lipat pada pasien FA. Penurunan fungsi jantung pada pasien FA juga dapat menyebabkan hipoperfusi otak yang meningkatkan risiko gangguan kognitif dan demensia. Penyebab lain adalah perdarahan mikro yang dapat meningkatkan risiko perdarahan di otak, infark lakuna, dan perubahan degeneratif materi otak. Risiko penurunan kognitif dan demensia dapat diprediksi melalui skor CHADS₂ dan CHA₂DS₂-VASc (lihat subbab IV.1.1), mengingat usia merupakan prediktor terkuat dari demensia. Pencegahan yang dapat dilakukan adalah penggunaan antikoagulan oral adekuat dan penanganan risiko kardiovaskular secara keseluruhan pada FA.²⁶

Kematian

Fibrilasi atrium secara independen berhubungan dengan peningkatan risiko kematian dari semua penyebab sebanyak dua kali lipat pada perempuan dan 1,5 kali lipat pada laki-laki. Riset terbaru menunjukkan bahwa gangguan kardiovaskular berperan dalam 46-54% kematian dan sisanya disebabkan gangguan lainnya, dengan gagal jantung sebagai penyebab kematian yang paling banyak terjadi. Kematian akibat stroke atau perdarahan diperkirakan sejumlah 5-7% dari seluruh kematian. Prediktor terkuat kematian antara lain FA permanen, gagal jantung (dengan atau tanpa penurunan fraksi ejeksi), riwayat perdarahan sebelumnya, dan gagal ginjal.^{27,28}

II. DIAGNOSIS

II.1. Definisi

Fibrilasi atrium adalah takiaritmia supraventrikular khas dengan aktivasi atrium yang tidak terkoordinasi. Aktivasi atrium yang tidak terkoordinasi mengakibatkan perburukan fungsi mekanis atrium. Pada elektrokardiogram (EKG), ciri dari FA adalah tidak adanya konsistensi gelombang P dan digantikan oleh gelombang getar (fibrilasi) dengan amplitudo, bentuk dan durasi yang bervariasi. Fibrilasi atrium dapat didiagnosis dengan EKG permukaan, elektrogram intrakardiak, atau keduanya. Sebuah episode FA didefinisikan sebagai suatu aritmia dengan karakteristik EKG FA yang bertahan cukup lama untuk terekam pada EKG 12 sadapan atau terdokumentasi dengan EKG sekurang-kurangnya 30 detik.^{29,30}

Ciri-ciri FA pada gambaran EKG umumnya sebagai berikut:

1. EKG permukaan menunjukkan pola interval R-R yang ireguler
2. Tidak dijumpai gelombang P yang jelas pada EKG permukaan. Kadang dapat terlihat aktivitas atrium yang ireguler pada beberapa sadapan EKG, dengan yang tersering pada sadapan V1.
3. Interval antara dua gelombang aktivasi atrium tersebut biasanya bervariasi, umumnya kecepatannya melebihi 450x/ menit.

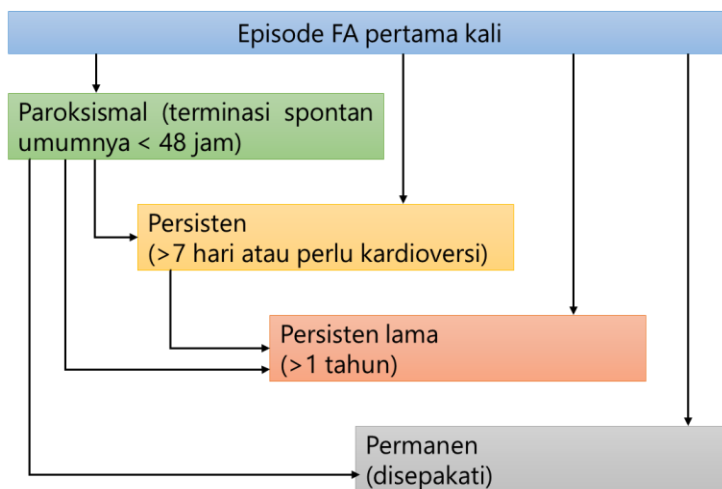
II.2. Klasifikasi Fibrilasi Atrium

Secara klinis, FA dapat dibedakan menjadi lima jenis menurut waktu presentasi dan durasinya, yaitu:²

1. **FA yang pertama kali terdiagnosis.** Jenis ini berlaku untuk pasien yang pertama kali datang dengan manifestasi klinis FA, tanpa memandang durasi atau berat ringannya gejala.

2. **FA paroksismal** adalah FA yang mengalami terminasi spontan dalam 48 jam, namun dapat berlanjut hingga 7 hari.
3. **FA persisten** adalah FA dengan episode menetap lebih dari 7 hari atau yang memerlukan kardioversi dengan obat atau listrik.
4. **FA persisten lama (*long standing persistent*)** adalah FA yang bertahan ≥ 1 tahun dan kendali irama masih akan diterapkan.
5. **FA permanen** merupakan FA yang ditetapkan sebagai permanen oleh dokter (dan pasien) sehingga strategi kendali irama sudah tidak digunakan lagi. Apabila strategi kendali irama masih digunakan, FA masuk ke kategori FA persisten lama.

Klasifikasi FA seperti di atas tidaklah selalu eksklusif (gambar 4). Artinya, seorang pasien mungkin dapat mengalami beberapa episode FA paroksismal, dan pada waktu lain kadang-kadang FA persisten, atau sebaliknya. Untuk itu, secara praktis, pasien dapat dimasukkan ke salah satu kategori di atas berdasarkan manifestasi klinis paling dominan.



Gambar 4. Klasifikasi Fibrilasi Atrium Menurut Waktu Presentasi. Fibrilasi atrium (FA) dapat berprogresi dari paroksismal menjadi persisten, persisten lama atau permanen. Seluruh tipe FA tersebut dapat merupakan presentasi awal atas dasar riwayat sebelumnya (disadur dari referensi 2).

Selain dari 5 kategori yang disebutkan diatas, yang terutama ditentukan oleh awitan dan durasi episodenya, terdapat beberapa kategori FA tambahan menurut ciri-ciri dari pasien:¹³

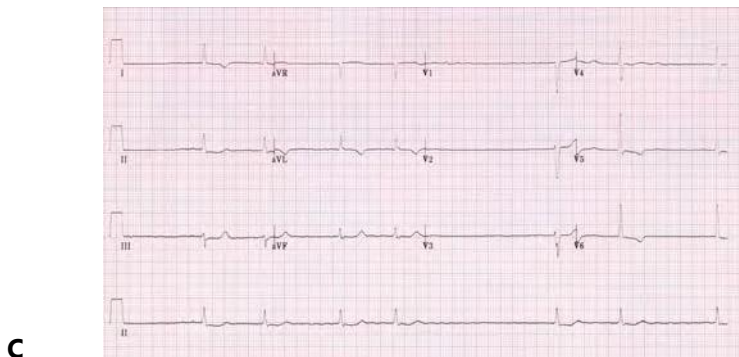
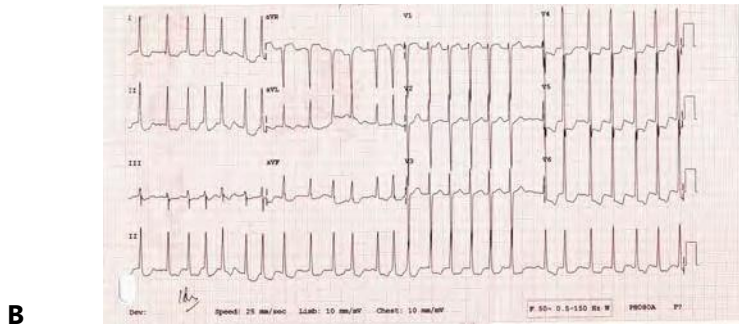
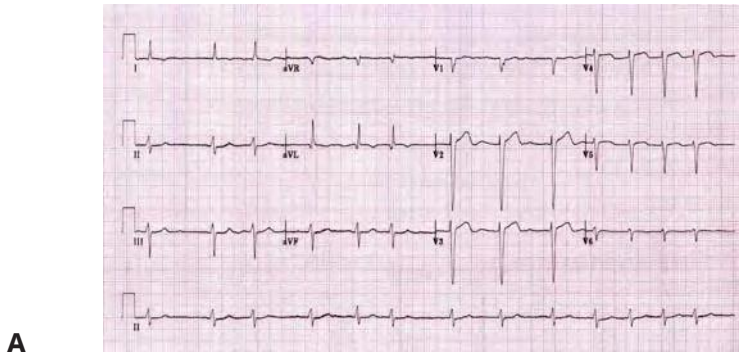
1. **FA sorangan (*lone*)**, adalah FA tanpa disertai penyakit jantung struktural lainnya, termasuk hipertensi, penyakit paru terkait atau abnormalitas anatomi jantung seperti pembesaran atrium kiri, dan usia di bawah 60 tahun.
2. **FA non-valvular**, adalah FA yang tidak terkait dengan penyakit rematik mitral, katup jantung protese atau operasi perbaikan katup mitral
3. **FA sekunder**, adalah FA yang terjadi akibat kondisi primer yang menjadi pemicu FA, seperti infark miokard akut, bedah jantung, perikarditis, miokarditis, hipertiroidisme, emboli paru, pneumonia atau penyakit paru akut lainnya. FA sekunder yang berkaitan dengan penyakit katup disebut FA valvular.

Perlu diperhatikan bahwa dalam Pedoman Fibrilasi Atrium ESC tahun 2016, istilah FA sorangan tidak digunakan lagi, sementara FA non-valvular difokuskan hanya pada stenosis katup mitral saja.

Respon ventrikel terhadap FA, sangat tergantung pada sifat elektrofisiologi dari nodus atrioventrikular (NAV) dan jaringan konduksi lainnya, derajat tonus vagal serta simpatis, ada atau tiadanya jaras konduksi tambahan, dan reaksi obat.

Berdasarkan kecepatan laju respon ventrikel (interval RR), FA dapat dibedakan menjadi [gambar 5 (A, B, C)]:³¹

1. **FA dengan respon ventrikel cepat:** Laju ventrikel >100x/ menit
2. **FA dengan respon ventrikel normal:** Laju ventrikel 60- 100x/menit
3. **FA dengan respon ventrikel lambat:** Laju ventrikel <60x/ menit



Gambar 5. Rekaman EKG Fibrilasi Atrium. A. FA dengan respon ventrikel normal, **B.** FA dengan respon ventrikel cepat, **C.** FA dengan respon ventrikel lambat. EKG: elektrokardiogram; FA: fibrilasi atrium

Selain itu, berdasarkan presentasi klinisnya, FA juga dibagi menjadi beberapa tipe sebagai berikut.³¹

1. FA akibat kelainan struktur jantung

Pada kondisi ini, FA terjadi pada pasien dengan disfungsi sistolik dan diastolik, hipertensi lama dengan hipertrofi ventrikel kiri, dan atau penyakit jantung struktural. Awitan FA pada kelompok ini paling banyak menyebabkan rawat inap dan merupakan prediktor luaran klinis yang buruk.

2. FA fokal

Terjadi periode fokus atrium yang berulang sehingga menimbulkan episode FA paroksismal yang pendek dan sering. Jenis ini biasanya simtomatik, ditemukan pada pasien muda dengan gelombang atrium yang jelas, ektopi atrial, dan atau takikardia atrium (TA) yang menyebabkan perburukan menjadi FA.

3. FA poligenik

Merupakan jenis FA yang berhubungan dengan variasi gen yang dikaitkan dengan munculnya FA awitan cepat.

4. FA pascaoperasi

Merupakan FA yang pertama kali muncul (biasanya mengalami terminasi sendiri) setelah operasi (khususnya operasi jantung) pada pasien yang diketahui dengan irama sinus sebelum operasi dan tidak memiliki riwayat FA.

5. FA pada pasien stenosis mitral dan katup prostetik

Merupakan FA yang terjadi pada pasien stenosis mitral, pasca operasi penggantian katup mitral, atau dalam beberapa kasus oleh kelainan katup lainnya.

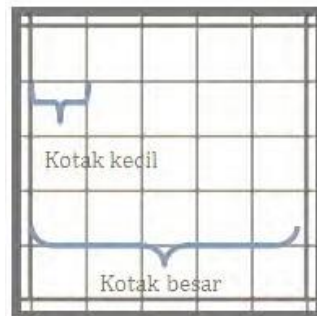
6. FA pada atlet

Biasanya paroksismal serta berhubungan dengan durasi dan intensitas latihan.

7. FA monogenik

Terjadi pada kardiomiopati yang didapat, termasuk kanalopati.

Menentukan laju jantung dapat menggunakan interval RR. Laju jantung yang tidak beraturan seperti pada FA, dapat dihitung dengan mengalikan rerata laju jantung dalam 6 detik (30 kotak besar) dikalikan dengan 10.



Dengan kecepatan kertas EKG standar 25mm/detik, maka :

- 1 kotak kecil = 0,04 detik
- 1 kotak besar = 0,2 detik
- 5 kotak besar = 1 detik
- 30 kotak besar = 6 detik

Pada contoh EKG gambar 4 C di atas, dalam 6 detik (30 kotak besar) didapatkan 4 gelombang QRS, sehingga laju jantung adalah $4 \times 10 = 40$ x/menit. Fibrilasi atrium dengan laju jantung < 60 x/menit dikategorikan sebagai FA dengan respon ventrikel lambat.

Interval RR yang reguler mungkin terjadi apabila terdapat blok atrioventrikular dengan irama pengganti (*escape rhythm*) *junctional*, *subjunctional* atau ventrikular. Pada pasien dengan pacujantung permanen, diagnosis FA mungkin memerlukan inhibisi sementara dari pacujantung agar aktivitas FA dapat terlihat. Takikardia yang cepat, ireguler, dan menetap dengan kompleks QRS yang lebar mengindikasikan FA dengan konduksi melalui jaras tambahan atau FA dengan blok berkas cabang.^{32,33}

II.3. Aritmia Lain yang Terkait

Fibrilasi atrium dapat terjadi secara terisolasi atau berhubungan dengan aritmia lainnya, paling sering kepek atrium (*atrial flutter*) atau takikardia atrium (TA). Kepek atrium (KA) dapat terjadi selama pengobatan dengan agen antiaritmia untuk mencegah rekurensi FA. Perbedaannya adalah pada KA yang tipikal, terdapat pola aktivasi atrium yang reguler berupa gigi gergaji pada rekaman EKG atau disebut gelombang kepek, terutama tampak jelas pada sadapan II, III, aVF dan V1. Secara alami, laju atrium pada KA tipikal sedikit lebih lambat dari FA, umumnya berkisar antara 240-320x/menit, dengan aksis gelombang f negatif pada sadapan II, III, aVF serta positif di V1. Arah aktivasi pada atrium kanan (AKa) dapat terbalik, sehingga gelombang f positif di sadapan II, III, aVF dan negatif di V1 (disebut tipikal terbalik). Kepek atrium seringkali juga terjadi dengan blok AV 2:1 sehingga bermanifestasi sebagai laju ventrikel reguler atau ireguler berkisar 120-160x/menit (rata-rata 150x/ menit).

Kepak atrium dapat berdegenerasi menjadi FA dan FA dapat berkonversi menjadi KA. Pola EKG mungkin berfluktuasi antara KA dan FA, sebagai cerminan peralihan aktivasi dalam atrium. Takikardia atrium fokal, takikardia reentri atrioventrikular (TaRAV) dan takikardia reentri nodus atrioventrikular (TaRNAV) mungkin juga dapat memicu FA. Pada takikardia supraventrikular lainnya seperti disebut di atas, gelombang P umumnya dapat diidentifikasi dengan jelas dan memiliki garis isoelektrik pada 1 atau lebih sadapan EKG. Morfologi dari gelombang P dapat membantu melokalisasi asal takikardia.³⁴

Telah diperkirakan sejak lama FA dan KA memiliki hubungan secara klinis. FA dengan durasi bervariasi mendahului waktu kejadian KA. Sirkuit reentri KA diperkirakan terbentuk ketika terjadi episode FA. Sebaliknya, satu siklus reentri KA dapat mengakibatkan FA dengan memproduksi konduksi fibrilasi di semua atrium.

Aritmia lainnya yang sering ditemui bersamaan pada pasien dengan FA adalah irama TA. Takikardi atrium ialah irama atrium yang melebihi 100x/menit dengan adanya gelombang P yang terlihat jelas. Takikardi atrium fokal dicirikan sebagai irama reguler dengan aktivasi atrium teratur yang ditandai bentuk P yang jelas.³⁵

II.4. Penegakan Diagnosis

Dalam penegakan diagnosis FA, terdapat beberapa pemeriksaan minimal yang harus dilakukan dan pemeriksaan tambahan sebagai pelengkap. Pada panduan ini, rekomendasi yang diberikan dapat disesuaikan dengan tingkat kelengkapan pusat kesehatan terkait. (lihat Gambar 6 dan 7).

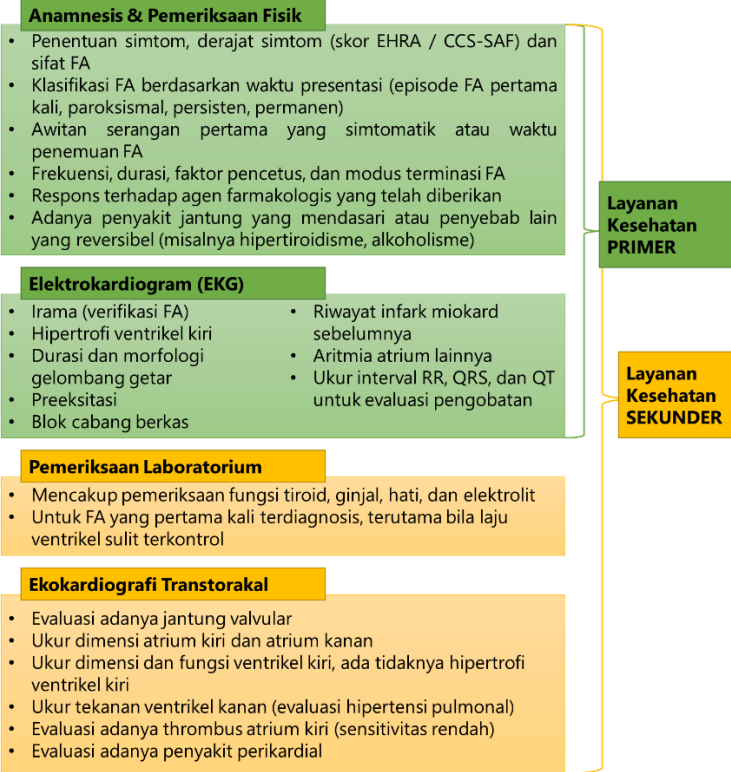
II.4.1. Anamnesis

Spektrum presentasi klinis FA sangat bervariasi, mulai dari asimtomatik hingga syok kardiogenik atau kejadian serebrovaskular berat. Hampir >50% episode FA tidak menyebabkan gejala (*silent atrial fibrillation*).³⁶ Beberapa gejala ringan yang mungkin dikeluhkan:

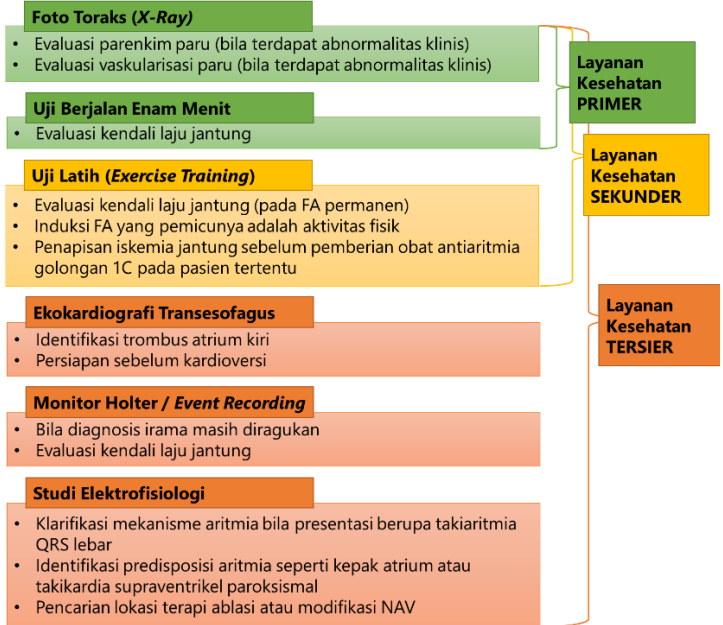
- Palpitasi. Umumnya diekspresikan oleh pasien sebagai: pukulan genderang, gemuruh guntur, atau kecipak ikan di dalam dada.³⁷
- Mudah lelah atau toleransi rendah terhadap aktivitas fisik
- Presinkop atau sinkop
- Kelemahan umum, pusing

Selain itu, FA juga dapat menyebabkan gangguan hemodinamik, kardiomiopati yang diinduksi takikardia, dan tromboemboli sistemik. Penilaian awal FA yang baru pertama kali terdiagnosis harus berfokus pada stabilitas hemodinamik pasien.³⁸

EVALUASI MINIMAL



EVALUASI LANJUTAN



Gambar 6. Evaluasi Minimal Fibrilasi Atrium pada Layanan Kesehatan Primer dan Sekunder. CCS-SAF: *Canadian Cardiovascular Society Severity of Atrial Fibrillation*; EHRA: *European Heart Rhythm Association*; EKG: elektrokardiogram, FA: fibrilasi atrium.

Gambar 7. Evaluasi Tambahan Fibrilasi Atrium pada Layanan Kesehatan Primer, Sekunder, dan Tersier. FA: fibrilasi atrium

Selain mencari gejala-gejala tersebut, anamnesis setiap pasien yang dicurigai mengalami FA harus meliputi pertanyaan-pertanyaan yang relevan, seperti (tabel 2):³⁹

- Penilaian klasifikasi FA berdasarkan waktu presentasi, durasi, dan frekuensi gejala.
- Penilaian faktor-faktor presipitasi (misal aktivitas, tidur, alkohol). Peran kafein sebagai faktor pemicu masih kontradiktif.⁴⁰
- Penilaian cara terminasi (misalnya manuver vagal).
- Riwayat penggunaan obat antiaritmia dan kendali laju sebelumnya.
- Penilaian adakah penyakit jantung structural yang mendasarinya.
- Riwayat prosedur ablasi FA secara pembedahan (operasi *maze*) atau perkutan (dengan kateter).
- Evaluasi penyakit-penyakit komorbiditas yang memiliki potensi untuk berkontribusi terhadap inisiasi FA (misalnya hipertensi, PJK, diabetes, hipertiroid, penyakit jantung valvular, dan PPOM).

Tabel 2. Pertanyaan yang Relevan untuk Ditanyakan pada Pasien yang Dicurigai atau Diketahui Fibrilasi Atrium.²

Daftar Pertanyaan
Apakah irama jantung saat episode serangan terasa teratur atau tidak teratur ?
Apakah terdapat faktor pencetus seperti aktivitas fisik, emosi atau asupan alkohol ?
Apakah gejala selama episode terasa sedang atau berat – derajat keparahan dapat diekspresikan dengan menggunakan skor EHRA
Apakah episode yang dirasakan sering atau jarang, dan apakah singkat atau cukup lama ?
Apakah terdapat riwayat penyakit penyerta seperti: hipertensi, penyakit jantung koroner, gagal jantung, penyakit vaskular perifer, penyakit serebrovaskular, stroke, diabetes atau penyakit paru kronik?
Apakah ada riwayat penyalahgunaan alkohol ?
Apakah ada riwayat keluarga dengan FA ?

EHRA: European Heart Rhythm Association; FA: fibrilasi atrium

II.4.2. Pemeriksaan Fisis

Pemeriksaan fisis selalu dimulai dengan pemeriksaan jalan nafas (*airway*), pernafasan (*breathing*) dan sirkulasi (*circulation*) serta tanda-tanda vital untuk mengarahkan tindak lanjut terhadap FA. Pemeriksaan fisis juga dapat memberikan informasi tentang dasar penyebab dan gejala sisa dari FA.³⁹

Tanda Vital

Pengukuran laju nadi, tekanan darah, kecepatan nafas dan saturasi oksigen sangat penting dalam evaluasi stabilitas hemodinamik dan kendali laju yang adekuat pada FA. Pada pemeriksaan fisis, denyut nadi umumnya ireguler dan cepat, sekitar 110-140x/menit, tetapi jarang melebihi 160-170x/menit. Pasien dengan hipotermia atau dengan toksisitas obat jantung (*digitalis*) dapat mengalami bradikardia.

Kepala dan Leher

Pemeriksaan kepala dan leher dapat menunjukkan eksoftalmus, pembesaran tiroid, peningkatan tekanan vena jugular atau sianosis. Bruit arteri karotis mengindikasikan penyakit arteri perifer dan kemungkinan komorbiditas PJK.

Paru

Pemeriksaan paru dapat mengungkap tanda-tanda gagal jantung (misalnya ronki, efusi pleura). Mengi atau pemanjangan ekspirasi mengindikasikan adanya penyakit paru kronik yang mungkin mendasari terjadinya FA (misalnya PPOM, asma).

Jantung

Pemeriksaan jantung sangat penting dalam pemeriksaan fisis pada pasien FA. Palpasi dan auskultasi yang menyeluruh sangat penting

untuk mengevaluasi penyakit jantung katup atau kardiomiopati. Pergeseran dari *punctum maximum* atau adanya bunyi jantung tambahan (S3) mengindikasikan pembesaran ventrikel dan peningkatan tekanan ventrikel kiri (VKi). Bunyi II (P2) yang mengeras dapat menandakan adanya hipertensi pulmonal. Pulsus defisit, di mana terdapat selisih jumlah nadi yang teraba dengan auskultasi laju jantung, dapat ditemukan pada FA.

Abdomen

Adanya asites, hepatomegali atau kapsul hepar yang teraba mengencang dapat mengindikasikan gagal jantung kanan atau penyakit hati intrinsik. Nyeri kuadran kiri atas, mungkin disebabkan infark limpa akibat embolisasi perifer.

Ekstremitas bawah

Pada pemeriksaan ekstremitas bawah, dapat ditemukan sianosis, jari tabuh, atau edema. Ekstremitas yang dingin dan tanpa nadi mungkin mengindikasikan emboli perifer. Melemahnya nadi perifer dapat mengindikasikan penyakit arteri perifer atau curah jantung yang menurun.

Neurologis

Tanda-tanda *transient ischemic attack* (TIA) atau kejadian serebrovaskular terkadang dapat ditemukan pada pasien FA. Peningkatan refleks dapat ditemukan pada hipertiroidisme.

II.4.3. Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium bertujuan mencari gangguan/ penyakit yang tersembunyi, terutama apabila laju ventrikel sulit dikontrol. Satu studi menunjukkan elevasi ringan troponin-I saat masuk

rumah sakit terkait dengan mortalitas dan kejadian kardiak yang lebih tinggi, dan mungkin berguna untuk stratifikasi risiko.⁴¹

Pemeriksaan laboratorium yang dapat diperiksa antara lain:³⁹

- Darah lengkap (anemia, infeksi)
- Elektrolit, ureum, kreatinin serum (gangguan elektrolit atau gagal ginjal)
- Enzim jantung seperti CKMB dan atau troponin (infark miokard sebagai pencetus FA)
- Peptida natriuretik (BNP, N-terminal pro-BNP dan ANP) memiliki asosiasi dengan FA. Kadar peptida natriuretik dalam plasma meningkat pada FA paroksismal maupun persisten, dan me-nurun kembali dengan cepat setelah restorasi irama sinus.⁴²
- D-dimer (bila pasien memiliki risiko emboli paru)
- Fungsi tiroid (tirotoksikosis)
- Kadar digoksin (evaluasi level subterapeutik dan/atau toksisitas)
- Uji toksikologi atau level etanol

II.4.4 Elektrokardiogram (EKG)

Temuan EKG biasanya dapat mengkonfirmasi diagnosis FA dan biasanya mencakup laju ventrikel bersifat ireguler dan tidak terdapat gelombang P yang jelas, digantikan oleh gelombang F yang ireguler dan acak, diikuti oleh kompleks QRS yang ireguler pula. Manifestasi EKG lainnya yang dapat menyertai FA antara lain:³⁹

- Laju jantung umumnya berkisar 110-140x/menit, tetapi jarang melebihi 160-170x/menit.
- Denyut dengan konduksi aberan (QRS lebar) setelah siklus interval R-R panjang-pendek (fenomena Ashman)
- Preeksitasi

- Hipertrofi ventrikel kiri
- Blok berkas cabang
- Tanda infark akut/lama

Elektrokardiogram juga diperlukan untuk memonitor interval QT dan QRS pasien yang mendapatkan terapi antiaritmia untuk FA.

II.4.5 Foto toraks

Pemeriksaan foto toraks biasanya normal, tetapi kadang-kadang dapat ditemukan bukti gagal jantung atau tanda-tanda patologi parenkim atau vaskular paru (misalnya emboli paru, pneumonia).

II.4.6 Uji Latih atau Uji Berjalan Enam Menit

Uji latih atau uji berjalan enam-menit dapat membantu menilai apakah strategi kendali laju sudah adekuat atau belum (target nadi <110x/menit setelah berjalan 6-menit). Uji latih dapat menyingkirkan iskemia sebelum memberikan obat antiaritmia kelas 1C dan dapat digunakan juga untuk mereproduksi FA yang dicetuskan oleh aktivitas fisik.³³

II.4.7. Ekokardiografi

Ekokardiografi transtorakal memiliki sensitivitas yang rendah dalam mendeteksi trombus di atrium kiri, dan ekokardiografi transesofageal adalah modalitas terpilih untuk tujuan ini. Ekokardiografi transtorakal (ETT) terutama bermanfaat untuk:

- Evaluasi penyakit jantung katup
- Evaluasi ukuran atrium, ventrikel dan dimensi dinding

- Estimasi fungsi ventrikel dan evaluasi trombus ventrikel
- Estimasi tekanan sistolik paru (hipertensi pulmonal)
- Evaluasi penyakit perikardial

Manfaat ekokardiografi transesofageal (ETE) terutama untuk:

- Trombus atrium kiri (terutama di AAK)
- Memandu kardioversi (bila terlihat trombus, kardioversi harus ditunda)

II.4.8 *Computed Tomography (CT) Scan dan Magnetic Resonance Imaging (MRI)*

Pada pasien dengan hasil D-dimer positif, CT angiografi mungkin diperlukan untuk menyingkirkan emboli paru. Teknologi 3 dimensi seperti CT *scan* atau MRI sering berguna untuk mengevaluasi anatomi atrium bila direncanakan ablasi FA. Data pencitraan dapat diproses untuk menciptakan peta anatomis AKi dan VP.

II.4.9 *Monitor Holter atau event recording*

Monitor Holter dan *event recording* dapat berguna untuk menegakkan diagnosis FA paroksismal, di mana pada saat presentasi, FA tidak terekam pada EKG. Selain itu, alat ini juga dapat digunakan untuk mengevaluasi dosis obat dalam kendali laju atau irama.³⁸

II.4.10 *Studi Elektrofisiologi*

Studi elektrofisiologi dapat membantu mengidentifikasi mekanisme takikardia QRS lebar, aritmia predisposisi, atau penentuan situs ablasi kuratif.

II.5. Alat Bantu Diagnosis dan Pemantauan

Pilihan modalitas diagnostik perlu mempertimbangkan durasi yang cukup dan derajat keparahan pasien. Beberapa tipe pemantauan yaitu Holter, monitor intermiten pascakejadian, *Trans-telephonic Monitoring* (TTM), dan *Implantable Loop Recorder* (ILR).³¹

Holter

EKG awal (*baseline*) dan Holter dilakukan untuk menegakkan diagnosis FA. Dalam sebuah studi dengan 200 pasien yang menilai kegunaan monitor Holter pada pasien rawat jalan untuk melacak penyebab stroke, hanya 3 (1,5%) pasien yang terdiagnosis FA melalui monitor Holter. Monitor Holter dengan perekaman hingga 72 jam menunjukkan kelebihan untuk penegakan diagnosis.

Studi oleh Kirchhof dkk. (2009) mendukung konsep pemantauan jangka panjang yang diperlukan untuk menegakkan diagnosis FA secara akurat pada pasien yang tidak memiliki riwayat sebelumnya atau asimtomatis. Data register OneAF menunjukkan bahwa 29% pasien FA asimtomatis. Data-data tersebut juga menunjukkan bahwa TIA dan stroke sebelumnya berisiko tinggi mengalami kejadian FA. Deteksi FA pada pasien TIA atau stroke iskemik dengan menggunakan pemeriksaan elektrokardiogram jangka pendek diikuti pemantauan EKG selama minimal 72 jam.³¹

Transtelephonic Monitoring (TTM) dan Monitored Telemetry

Pemantauan jangka panjang dengan telemetri lebih baik untuk mendiagnosis FA. Dalam studi observasi jangka panjang (21 hari) pada 56 pasien rawat jalan dengan stroke kriptogenik, FA terdeteksi pada 23% (13 pasien), dengan median waktu deteksi 7 hari (rata-rata 2-19 hari).

Pemeriksaan TTM masih lebih baik dalam mendiagnosis FA dibandingkan dengan hanya dengan pemeriksaan holter jangka pendek. Studi *the CRYptogenic STroke And UnderLying Atrial Fibrillation (CRYSTAL AF)* melakukan randomisasi pasien untuk mendapatkan ILR dan monitor standar dan melihat luaran klinis pasien. Dari studi ini didapatkan bahwa pemantauan jangka panjang lebih baik dibandingkan Holter jangka pendek, di mana diagnosis FA dengan Holter dan TTM memiliki laju deteksi secara berturut-turut berkisar 1,5-6% dan 9%-27%.

Pemantauan FA Pasca-ablasi Frekuensi Radio (AFR)

Pemantauan FA pasca-AFR menjadi pilihan manajemen pasien yang simtomatis. Konsensus ablasi FA merekomendasikan bahwa pasien harus dipantau pascaproedur selama 2 tahun dengan menggunakan Holter (hingga 7 hari) atau menggunakan TTM. Pasien dengan FA simtomatis juga memiliki kondisi FA asimtomatis pasca-ablasi sehingga perlu dilakukan pula monitor jangka panjang untuk menilai apakah pasien telah bebas dari FA pascaproedur.⁴³

II.6 Fibrilasi Atrium Senyap (*Silent Atrial Fibrillation*)

Deteksi Fibrilasi Atrium di Komunitas

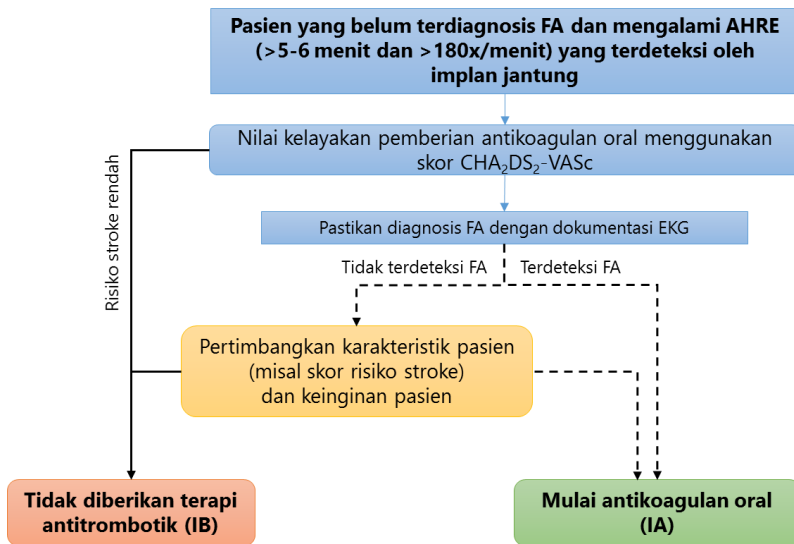
Pasien FA yang tidak terdiagnosis sering dijumpai terutama pada orang tua dan penderita gagal jantung. Deteksi untuk FA senyap cukup efektif biaya pada populasi tua (≥ 65 tahun) dan populasi berisiko yang lain. Deteksi pada 122.572 populasi tua (rerata 64 tahun) menggunakan EKG atau palpasi nadi menghasilkan prevalensi FA sebesar 2,3%. Temuan ini menunjukkan bahwa populasi berisiko tinggi memerlukan evaluasi FA secara sistematis.³¹

Deteksi Fibrilasi Atrium Senyap pada Fibrilasi Atrium Paroksismal

Fibrilasi atrium paroksismal sering kali tidak terdiagnosis. Perekaman EKG berulang meningkatkan deteksi FA paroksismal yang asimtomatik. Beberapa alat yang dapat dioperasikan pasien dan monitor EKG berkelanjutan menggunakan perekam tempelan kulit (*skin patch*) telah tervalidasi untuk mendeteksi FA paroksismal. Sementara itu, deteksi FA senyap dengan perangkat lunak pada gawai dan mesin pengukur tekanan darah dengan algoritma pendeteksi FA dapat dilakukan, namun belum tervalidasi.³¹

Pasien dengan Alat Elektronik Kardiovaskular Implan (ALEKA)

Alat pacujantung yang menggunakan kabel-pacu atrium dapat memonitor irama atrium secara kontinu. Dengan penggunaan teknologi ini, pasien dengan episode laju cepat atrium (*atrial high rate episode*, AHRE) dapat teridentifikasi. Berdasarkan profil risiko populasi yang diteliti, AHRE terdeteksi pada 10-15% pasien dengan pacujantung dan berhubungan dengan peningkatan risiko FA, stroke iskemik, dan emboli sistemik. Risiko stroke pada pasien AHRE lebih rendah daripada pasien yang telah terdiagnosis FA dan tidak semua AHRE merupakan FA. Stroke sering terjadi tanpa terdeteksinya AHRE dalam 30 hari sebelum kejadian. Untuk itu, masih belum jelas apakah AHRE perlu mendapatkan terapi yang sama dengan FA. Keuntungan antikoagulan oral pada pasien AHRE juga masih dalam penelitian. Pasien dengan ALEKA sebaiknya mendapat pemantauan AHRE secara berkala dan pasien dengan AHRE harus menjalani penilaian lebih lanjut untuk risiko stroke dan terjadinya FA, termasuk dengan pemantauan EKG.³¹



Gambar 8. Manajemen Atrial High Rate Episode (AHRE) pada pasien dengan Alat Elektronik Kardiovaskular Implan (ALEKA). AHRE: atrial high rate episode; ALEKA: Alat Elektronik Kardiovaskular Implan; CHA₂DS₂-VASc: Congestive heart failure, Hypertension, Age \geq 75 years (skor 2), Diabetes mellitus, Stroke history (skor 2), Vascular disease, Age 65-74 years, Sex category; EKG: ekokardiografi; FA: fibrilasi atrium

Pasien Pascastroke

Studi meta analisis menunjukkan pemantauan EKG berkala dapat mendeteksi FA pada 24% dan 11,5% pasien pascastroke sesuai waktu, durasi, dan cara monitor FA. Fibrilasi atrium tak jarang ditemukan pada pasien stroke, terutama stroke kriptogenik yang terpasang *loop recorder* atau yang termonitor EKG selama beberapa minggu. Oleh karena itu, pemantauan EKG jangka panjang bisa dilakukan pada semua pasien pascastroke iskemik yang belum terdiagnosis FA sebelumnya.³¹ Saat mengevaluasi pasien stroke, klinisi harus mengkombinasikan berbagai metode deteksi FA dan tidak hanya menggunakan salah satu modalitas dengan tetap mempertimbangkan efektivitas biaya.

Rekomendasi 1. Rekomendasi Deteksi Fibrilasi Atrium Senyap

Rekomendasi	Kelas	Level
Meraba nadi sendiri (Menari) dan perekaman EKG sesaat direkomendasikan pada pasien > 65 tahun untuk deteksi FA.	I	B
Pada pasien dengan TIA atau stroke iskemik, dianjurkan untuk dilakukan perekaman EKG minimal 24 jam.	I	B
Pada pasien dengan ALEKA, interogasi alat dianjurkan untuk dilakukan secara teratur untuk mendeteksi AHRE. Bila AHRE terdeteksi, pemantauan EKG perlu dilakukan sebelum memberi terapi FA.	I	B
Pada pasien stroke, pemeriksaan EKG non-invasif jangka panjang atau ILR harus dipertimbangkan untuk mendeteksi adanya FA senyap.	IIa	B
Deteksi EKG sistematis dapat dipertimbangkan pada pasien usia >75 tahun atau pasien dengan risiko tinggi untuk stroke.	IIb	B

AHRE: *atrial high rate episode*; ALEKA: alat elektronik kardiovaskular implan; EKG: elektrokardiogram; FA: fibrilasi atrium; ILR: *implantable loop cardioverter*; TIA: *transient ischemic attack*

III. DETEKSI DAN MANAJEMEN FAKTOR RISIKO DAN PENYAKIT KOMORBID

Adanya penyakit kardiovaskular dan penyakit komorbid akan meningkatkan risiko terjadinya FA dan rekurensi FA. Oleh sebab itu, identifikasi risiko FA perlu dilakukan untuk mengurangi insidensi FA kasus baru dan menekan angka rekurensinya. Manajemen faktor risiko merupakan bagian tidak terpisahkan dari penatalaksanaan FA secara komprehensif.³¹ Tabel 3 menunjukkan kondisi klinis yang berhubungan secara independen dengan FA.

III.1 Gagal Jantung

Fibrilasi atrium sering ditemukan pada pasien dengan gagal jantung karena kedua penyakit tersebut memiliki patofisiologi dan faktor risiko yang mirip. Gagal jantung stabil dapat memburuk menjadi tidak stabil dengan munculnya FA baru atau peningkatan laju ventrikel FA.^{44,45,46} Sebaliknya, gagal jantung akut juga dapat menyebabkan perubahan irama pasien dari sinus menjadi FA. Proses *remodeling* kardiak, aktivasi neurohormonal, dan perburukan fungsi ventrikel kiri (VKi) yang berkaitan dengan peningkatan laju ventrikel merupakan mekanisme yang mendasari. Prognosis pasien FA dengan gagal jantung lebih buruk dibandingkan dengan tanpa gagal jantung. Hal ini dapat ditemukan pada kelompok pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi turun/GJFET (<40%) atau dengan fraksi ejeksi normal/GJFEN (\geq 50%).^{47,48} Tatalaksana umum pada pasien FA dengan gagal jantung tidak jauh berbeda dengan pasien tanpa gagal jantung, dengan mempertimbangkan pemilihan obat dan penggunaan antikoagulan yang sesuai.

Tabel 3. Kondisi Klinis yang Berhubungan dengan Fibrilasi Atrium³¹

Karakteristik/komorbiditas	Asosiasi dengan FA
Predisposisi genetik	HR 0,4-3,2
Usia tua	
50-59 tahun	1,0 (referensi)
60-69 tahun	4,98 (95% IK 3,49-7,1)
70-79 tahun	7,35 (95% IK 5,28-10,2)
80-89 tahun	9,33 (95% IK 6,68-13,0)
Hipertensi (terkontrol)	HR 1,32 (95% IK 1,08-1,6)
Gagal jantung	HR 1,43 (95% IK 0,85-2,4)
Penyakit jantung katup	RR 2,42 (95% IK 1,62-3,6)
Infark miokard	HR 1,46 (95% IK 1,07-1,98)
Disfungsi tiroid	
Hipotiroid	HR 1,23 (95% IK 0,77-1,97)
Hipertiroid subklinis	RR 1,31 (95% IK 1,19-1,44)
Hipertiroid	RR 1,42 (95% IK 1,22-1,63)
Obesitas	HR
Normal (IMT <25kg/m ²)	1,0
<i>Overweight</i> (IMT 25-30 kg/m ²)	1,13 (95% IK 0,87-1,46)
<i>Obese</i> (IMT ≥ 31 kg/m ²)	1,37 (95% IK 1,05-1,78)
Diabetes Melitus	HR 1,25 (95% IK 0,98-1,6)
Penyakit paru obstruktif menahun	RR
FEV ₁ ≥ 80%	1,0
FEV ₁ 60-80%	1,28 (95% IK 0,79-2,06)
FEV ₁ < 60%	2,53 (95% IK 1,45-4,42)
Obstructive sleep apnea	HR 2,18 (95% IK 1,34-3,54)
Penyakit ginjal kronik	OR
Normal	1,0
Stage 1 atau 2	2,67 (95% IK 2,04-3,48)
Stage 3	1,68 (95% IK 1,26-2,24)
Stage 4 atau 5	3,52 (95% IK 1,73-7,15)
Merokok	
Tidak pernah	1,0
Riwayat	1,32 (95% IK 1,1-1,57)
Aktif	2,05 (95% IK 1,71-2,47)
Konsumsi alkohol	RR
Tidak	1,0
1-6 kali/minggu	1,01 (95% IK 0,94-1,09)
7-14 kali/minggu	1,07 (95% IK 0,98-1,17)
15-22 kali/minggu	1,14 (95% IK 1,01-1,28)
> 21 kali/minggu	1,39 (95% IK 1,22-1,58)
Olah raga berat habitual	RR
Tidak berolahraga	1,0
<1 hari/minggu	0,9 (95% IK 0,68-1,2)
1-2 hari/minggu	1,09 (95% IK 0,95-1,26)
3-4 hari/minggu	1,04 (95% IK 0,91-1,19)
5-7 hari/minggu	1,2 (95% IK 1,02-1,41)

III.1.1. Fibrilasi Atrium dengan Gagal Jantung Fraksi Ejeksi Turun (GJFET)

Selain penggunaan antikoagulan, penggunaan obat-obatan gagal jantung yang optimal disesuaikan dengan Pedoman Tatalaksana Gagal Jantung, yang meliputi penghambat enzim konversi angiotensin (EKA), penyekat reseptor angiotensin (PRA), antagonis mineralokortikoid, dan kombinasi *angiotensin II receptor-blocker neprilysine inhibitor* (ARNI) bila diperlukan.^{49,50}

Obat kendali laju yang dapat diberikan pada kelompok pasien ini adalah obat golongan penyekat beta dan/atau digoksin. Antagonis kalsium non-dihidropiridin seyogyanya tidak diberikan pada kelompok pasien ini karena sifat inotropik negatif. Penyekat beta adalah obat pilihan pertama pada pasien GJFET dengan hemodinamik stabil. Sebuah metaanalisis dari uji klinis acak tersamar menunjukkan tidak adanya penurunan mortalitas pada kelompok tersebut bila diberikan penyekat beta dibandingkan dengan plasebo (HR 0,97; 95% IK 0,83-1,14).⁵¹ Pada metaanalisis studi observasional penggunaan digoksin, penurunan mortalitas juga tidak terjadi pada kelompok pasien ini (HR 0,90; 95% IK 0,70-1,16).⁵² Oleh karena itu, penggunaan obat kendali laju pada pasien dengan gagal jantung harus memperhitungkan kondisi klinis saat itu.

Pasien gagal jantung tidak stabil sebaiknya tidak diberikan terapi penyekat beta, sementara pada pasien dengan gagal ginjal, pemberian digoksin harus memperhitungkan risiko toksisitas. Pasien FA dengan gejala yang berat mungkin memerlukan kendali irama di samping kendali laju. Pada pasien gagal jantung kronik eksaserbasi yang disebabkan oleh laju ventrikel yang tinggi pada FA, strategi kendali irama lebih baik dibanding kendali laju berdasarkan beberapa uji kohort^{53,54,55}

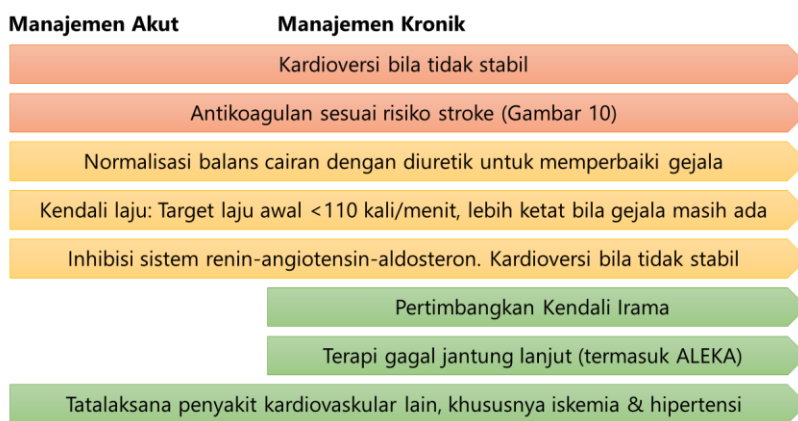
III.1.2 Fibrilasi Atrium dengan Gagal Jantung Fraksi Ejeksi Normal (GJFEN)

Diagnosis GJFEN yang disertai FA menjadi sulit karena gejala yang dapat tumpang tindih. Untuk membedakan kedua kondisi ini, dapat dilakukan restorasi irama sinus. Bila dengan irama sinus pasien menjadi asimtomatis, kemungkinan gejala yang dirasakan pasien disebabkan oleh FA, bukan GJFEN. Ekokardiografi diperlukan untuk deteksi penyakit jantung struktural seperti hipertrofi ventrikel kiri dan/atau pengukuran parameter disfungsi diastolik. Penurunan parameter e' dan rasio e'/e' pada pemeriksaan *Tissue Doppler Imaging* (TDI) mitral anulus berkorelasi dengan peningkatan tekanan diastolik akhir VKI.^{56,57} Tatalaksana kelompok pasien ini berfokus terhadap pengaturan balans cairan dan penanganan penyakit komorbid seperti hipertensi dan iskemia miokard.

Penelitian pada populasi pasien FA dengan gagal jantung *mid-range* (fraksi ejeksi 40-49%) belum banyak dilakukan sehingga pada kelompok pasien ini tidak ada target terapi spesifik.⁴⁹

III.1.3. Prevensi Fibrilasi Atrium pada Gagal Jantung

Suatu analisis retrospektif pada uji klinis acak menyebutkan bahwa pasien gagal jantung yang diberi terapi penghambat EKA /PRA memiliki insiden FA onset baru yang lebih rendah dibandingkan plasebo.^{58,59,60} Keuntungan ini tidak didapatkan pada pasien dengan GJFEN atau pasien tanpa gagal jantung. Terapi penyekat beta berhubungan dengan reduksi *adjusted odds* insiden FA sebesar 33% pada pasien GJFET yang mendapat penghambat EKA/PRA.⁵¹ Eplere-non juga mengurangi risiko terjadinya FA onset baru pada pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi $\leq 35\%$, NYHA kelas II setelah pemberian penghambat EKA/PRA dan penyekat beta.⁶¹



Gambar 9. Bagan Manajemen Akut & Kronik Pasien Fibrilasi Atrium dengan Gagal Jantung.¹ ALEKA: Alat Elektronik Kardiovaskular Implan; FA: fibrilasi atrium.

III.2 Hipertensi

Manajemen hipertensi sangat diperlukan pada pasien FA, karena hipertensi merupakan faktor risiko untuk terjadinya stroke pada pasien FA. Inhibisi renin-angiotensin-aldosteron dapat mencegah proses *remodeling* miokard dan rekurensi FA. Sebuah studi analitik yang mencoba melihat perbedaan obat antihipertensi pada terjadinya FA, menunjukkan adanya efek positif dari penghambat EKA/PRA dibanding obat lain. Penghambat EKA/PRA dapat mengurangi rekurensi FA pascakardioversi bila diberikan dengan obat antiaritmia. Studi ini juga didukung oleh beberapa metaanalisis yang menunjukkan efek penghambat EKA/PRA dalam menurunkan rekurensi FA.^{58,59,60}

III.3 Penyakit Jantung Katup

Penyakit jantung katup berkaitan secara independen dengan insidens FA. Sekitar 30% pasien FA memiliki gangguan katup jantung yang sering kali terdeteksi oleh ekokardiografi. Prognosis pasien penyakit jantung katup yang disertai FA akan makin buruk, termasuk pasien yang akan menjalani operasi koreksi katup atau intervensi katup transkateter.^{62,63,64,65,66} Risiko tromboemboli pasien FA dengan penyakit jantung katup juga meningkat seiring dengan peningkatan risiko stroke. Pada pasien dengan disfungsi katup derajat berat, adanya FA menandakan progresivitas penyakit dan dapat menjadi dasar untuk tindakan korektif bedah atau transkateter.

Pada literatur-literatur lama, FA sering kali dibedakan menjadi FA valvular dan FA non-valvular. Pasien FA valvular sebagian besar merupakan pasien dengan stenosis mitral atau pasien pascaganti katup mekanik.^{67,68,69} Selain stenosis mitral, tidak ada bukti yang menunjukkan adanya peningkatan risiko tromboemboli pada pasien penyakit jantung katup lain seperti regurgitasi mitral dan penyakit katup aorta (Rekomendasi 2).⁷⁰

Rekomendasi 2. Rekomendasi Tatalaksana Fibrilasi Atrium pada Kasus Penyakit Jantung Katup

Rekomendasi	Kelas	Level
Bedah koreksi katup mitral dapat dipertimbangkan pada regurgitasi mitral berat dengan fungsi Vki baik yang disertai FA onset baru dengan atau tanpa gejala. (terutama bila perbaikan katup dapat dilakukan).	Ila	C
Valvulotomi mitral dapat dipertimbangkan pada pasien stenosis mitral asimtomatis dengan FA onset baru, bila karakteristik anatominya memungkinkan.	Ila	C

FA: fibrilasi atrium; VKI: ventrikel kiri

III.4. Diabetes Melitus

Diabetes dan FA sering kali terjadi bersamaan karena adanya kesamaan karakteristik populasi pasien. Pada pasien FA, durasi diabetes yang makin lama akan meningkatkan risiko tromboemboli. Kontrol gula darah yang intensif tidak berpengaruh pada kejadian FA onset baru. Pada sebuah studi, penggunaan metformin berhubungan dengan penurunan risiko jangka panjang terjadinya FA pada pasien diabetes.⁷¹ Retinopati diabetik tidak berhubungan dengan risiko perdarahan okular pada pasien dengan antikoagulan oral.³¹

III.5. Obesitas

Obesitas meningkatkan risiko FA sesuai dengan peningkatan indeks masa tubuh (IMT). Pasien obesitas dapat memiliki disfungsi diastolik yang lebih berat, peningkatan aktivitas simpatetik, inflamasi, dan infiltrasi lemak pada atrium.³¹ Obesitas juga dapat menjadi faktor risiko untuk stroke iskemik, tromboemboli, dan kematian pada pasien dengan FA.⁷² Penurunan berat badan (10-15 kg) yang disertai dengan manajemen faktor risiko kardiovaskular dapat menurunkan angka rekurensi FA dibandingkan dengan manajemen umum pada pasien obesitas.⁷³ Kebugaran kardiorespirasi juga memiliki dampak baik terhadap insidens FA pada pasien obesitas.⁷⁴ Obesitas dapat meningkatkan risiko rekurensi FA setelah ablasi kateter bila disertai dengan *obstructive sleep apnea* (OSA). Obesitas juga berkaitan dengan peningkatan dosis radiasi yang diterima pasien saat ablasi. Tidak ada perbedaan perbaikan gejala pascaablasi pada pasien *obese* dan *non-obese*. Rekomendasi tatalaksana dapat dilihat pada rekomendasi 3.

Rekomendasi 3. Rekomendasi Tatalaksana Fibrilasi Atrium pada Pasien *Obese*

Rekomendasi	Kelas	Level
Pada pasien <i>obese</i> , penurunan berat badan dan manajemen risiko FA dapat dipertimbangkan untuk mengurangi beban FA dan gejalanya.	Ila	B

FA: fibrilasi atrium

III.6. Penyakit Paru Obstruktif Menahun (PPOM), *Obstructive Sleep Apnea (OSA)*, dan Penyakit Respirasi Lain

FA memiliki kaitan dengan OSA, di mana disfungsi otonom, hipoksia, hiperkapnea, dan inflamasi diduga menjadi faktor yang berperan. *Obstructive Sleep Apnea* meningkatkan tekanan intratorakal yang dapat merangsang refleks vagal. Peningkatan tonus vagal dapat memperpendek potensial aksi miokard atrium.^{75,76,77,78}

Pasien dengan penyakit paru obstruktif menahun (PPOM) umumnya menderita TA yang harus dibedakan dengan FA. Agen bronkodilator seperti golongan beta-agonis dan aminofilin dapat menginduksi FA dan membuat strategi kendali laju kurang efektif. Obat kendali laju berupa penyekat beta non-selektif, sotalol, propafenon, dan adenosin harus digunakan secara hati-hati pada pasien PPOM. Penggunaan penyekat beta selektif (bisoprolol, metoprolol, nebivolol), diltiazem, dan verapamil umumnya efektif dan dapat ditoleransi dengan baik pada PPOM.³¹ Rekomendasi tatalaksana FA pada penyakit paru dapat dilihat pada rekomendasi 3.

Rekomendasi 3. Rekomendasi Tatalaksana Fibrilasi Atrium pada Pasien dengan Penyakit Paru.

Rekomendasi	Kelas	Level
Koreksi hipoksemia dan asidosis harus dipertimbangkan sebagai manajemen awal pasien penyakit paru dengan FA onset baru saat eksaserbasi penyakit kronik	Ila	C
Investigasi terhadap gejala dan tanda OSA harus dipertimbangkan pada semua pasien FA	Ila	B
Terapi OSA sebaiknya dioptimalkan untuk mengurangi rekurensi FA dan memperbaiki hasil terapi	Ila	B

FA: fibrilasi atrium; OSA: *obstructive sleep apnea*

III.7 Penyakit Ginjal Kronik

Sebesar 15-20% pasien dengan penyakit ginjal kronik (PGK) menderita FA.⁷⁹ Bersihan kreatinin pasien FA dapat memburuk seiring berjalannya waktu bila tidak diatasi dengan baik.⁸⁰ Rekomendasi penatalaksanaan FA pada pasien PGK dapat dilihat pada rekomendasi 4.

Rekomendasi 4. Rekomendasi Tatalaksana Fibrilasi Atrium pada Kasus Penyakit Ginjal Kronik

Rekomendasi	Kelas	Level
Pemeriksaan kreatinin dan bersihan kreatinin harus dilakukan pada pasien FA, untuk mendeteksi penyakit ginjal dan penentuan dosis obat yang optimal	I	A
Semua pasien FA yang menerima antikoagulan oral dapat dipertimbangkan untuk dilakukan pemeriksaan fungsi ginjal minimal setiap tahun	Ila	B

FA: fibrilasi atrium

IV. TERAPI PADA FIBRILASI ATRIUM

IV.1 Terapi Antitrombotik pada Fibrilasi Atrium

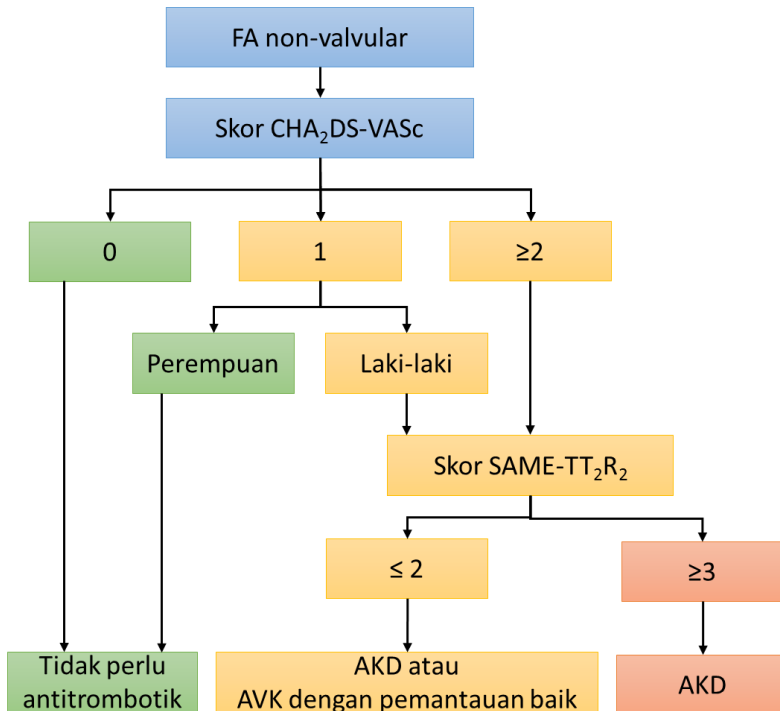
Antitrombotik terdiri atas antiplatelet, antikoagulan, dan trombolitik. Termasuk ke dalam antiplatelet di antaranya asam asetilsalisilat, klopidogrel, cilostazol, dan sebagainya. Antikoagulan terdiri atas sediaan injeksi, yaitu heparin, dan sediaan oral, yaitu antagonis vitamin K (AVK) dan antikoagulan direk (AKD). Antagonis vitamin K yang banyak digunakan adalah warfarin dan koumadin, sedangkan AKD yang saat ini teregistrasi di Indonesia adalah dabigatran, rivaroksaban, apiksaban, dan edoksaban. Obat trombolitik yang tersedia saat ini hanya berupa injeksi, yaitu streptokinase, alteplase, dan urokinase.

IV.1.1 Perdiksi Risiko Stroke dan Risiko Perdarahan

Terapi antikoagulan dapat mencegah kejadian stroke iskemik pada pasien FA dan sekaligus memperpanjang usia harapan hidup.^{81,82,83} Penggunaan antikoagulan memberi manfaat lebih superior dibandingkan aspirin atau tanpa obat.^{81,84} Keunggulan ini terjadi pada hampir semua kelompok FA dengan perkecualian pada kelompok FA dengan risiko stroke yang sangat rendah.

Meskipun terdapat bukti yang cukup, penggunaan antikoagulan di masyarakat, khususnya di Indonesia, masih rendah dan tingkat penghentian obat masih cukup tinggi. Beberapa alasan penghentian antara lain terjadinya perdarahan dari ringan hingga berat, persepsi risiko perdarahan, dan keperluan pemeriksaan *international normalized ratio* (INR) berkala untuk memonitor dan menilai dosis AVK.^{85,86} Namun, akibat risiko stroke yang lebih tinggi tanpa antikoagulan dibandingkan dengan risiko perdarahan dengan antikoagulan, pemberian antikoagulan masih merupakan pilihan terbaik untuk pencegahan stroke

dengan memperhatikan skor risiko stroke dan perdarahan. Strategi pemberian antikoagulan pada FA mengacu pada skor risiko stroke CHA₂DS₂-VASc (lihat IV.1.1), jenis kelamin dan skor SAME-TT₂R₂ (lihat IV.2.1) pada gambar 10.



Gambar 10. Prevensi Stroke pada Pasien Fibrilasi Atrium. AKD: antikoagulan direk; AVK: antagonis vitamin K; CHA₂DS₂-VASc: **C**ongestive heart failure, **H**ypertension, **A**ge ≥ 75 years (skor 2), **D**iabetes mellitus, **S**troke history (skor 2), **V**ascular disease, **A**ge 65-74 years, **S**ex category. FA: fibrilasi atrium; SAME-TT₂R₂: **S**ex: female, **A**ge <60 years, **M**edical history (skor 1 : bila terdapat 2 atau lebih kondisi hipertensi, diabetes, penyakit vaskuler perifer, gagal jantung, riwayat stroke, penyakit hati, penyakit ginjal), **T**reatment (skor 1 bila menggunakan obat seperti amiodaron), **T**obacco use (skor 2), **R**ace : non Caucasian (skor 2)

Prediksi Risiko Stroke secara Klinis

Secara umum, risiko stroke pada FA adalah 15% per tahun, yaitu berkisar 1,5% pada kelompok usia 50 sampai 59 tahun dan meningkat hingga 23,5% pada kelompok usia 80 sampai 89 tahun;⁸⁷ sedangkan rerata insiden stroke dan emboli sistemik lain adalah 5% (berkisar 3-4%).⁸⁸ Oleh karena itu, penting sekali mengidentifikasi pasien FA yang memiliki risiko tinggi stroke dan tromboemboli. Akan tetapi, pada praktik sehari-hari, identifikasi pasien FA yang benar-benar berisiko rendah mengalami stroke justru lebih penting agar risiko yang tidak perlu akibat pemberian antikoagulan dapat dihindari. Panduan stratifikasi risiko stroke pada pasien FA harus bersikap lebih inklusif terhadap berbagai faktor risiko stroke yang umum sehingga akan mencakup seluruh spektrum pasien FA.

Skor CHA₂DS₂-VASc mencakup faktor-faktor risiko umum yang sering ditemukan pada praktik klinik sehari-hari.^{2,89} CHA₂DS₂-VASc merupakan singkatan dengan masing-masing huruf merupakan awal dari kata tertentu, yaitu **Congestive heart failure**, **Hypertension**, **Age** ≥ 75 years (skor 2), **Diabetes mellitus**, **Stroke history** (skor 2), **peripheral Vascular disease**, **Age between 65 to 74 years**, **Sex Category (female)**. Riwayat gagal jantung bukan merupakan faktor risiko stroke, tetapi yang dimaksud dengan huruf 'C' pada skor CHA₂DS₂VASc adalah disfungsi VKi sedang hingga berat (Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri/FEVK $\leq 40\%$).⁹⁰

Pasien tanpa faktor risiko stroke secara klinis (skor CHA₂DS₂VASc=0) tidak perlu mendapat antikoagulan (termasuk perempuan tanpa faktor risiko), sedangkan pasien dengan faktor risiko stroke klinis (skor CHA₂DS₂VASc 1 atau lebih pada laki-laki atau skor CHA₂DS₂VASc 2 atau lebih pada perempuan) dipertimbangkan untuk diberikan antikoagulan.⁹¹ Faktor perempuan saja tidak meningkatkan faktor risiko bila tidak disertai faktor risiko stroke yang lain.⁹² Skor 2 pada laki-laki dan skor 3 pada perempuan harus diberi antikoagulan.

Faktor risiko lain untuk stroke yang belum mapan adalah antara lain INR yang tidak stabil dan angka *time-in-therapeutic range* (TTR) yang rendah pada pasien dengan AVK, riwayat perdarahan atau anemia, pengguna alkohol berlebihan, penyakit ginjal kronik, peningkatan hs-troponin, dan peningkatan NT-proBNP.⁹³

Prediksi Risiko Perdarahan secara Klinis

Keputusan pemberian tromboprolifaksis perlu diseimbangkan dengan risiko perdarahan akibat antikoagulan, khususnya perdarahan intrakranial yang bersifat fatal atau menimbulkan disabilitas. Beberapa penilaian risiko perdarahan telah dikembangkan, terutama pada pasien dengan AVK. Skor HAS-BLED yang merupakan singkatan dari **H**ypertension, **A**bnormal renal or liver function, **h**istory of **S**troke, **h**istory of **B**leeding, **L**abile International Normalized Ratio (INR) value, **E**lderly, dan **a**ntithrombotic **D**rugs and **a**lcohol telah divalidasi pada banyak studi kohort dan berkorelasi baik dengan perdarahan intrakranial.^{94,95,96} Evaluasi risiko perdarahan pada setiap pasien FA harus dilakukan dan bila skor HAS-BLED ≥ 3 , perlu dilakukan perhatian khusus, pengawasan berkala, dan upaya untuk mengoreksi faktor-faktor risiko yang dapat diubah.

Skor HAS-BLED tidak digunakan untuk mengeksklusi pemakaian antikoagulan, tetapi sebagai panduan sistematis dalam memperkirakan risiko perdarahan dan memikirkan faktor risiko yang dapat dikoreksi, seperti tekanan darah yang belum terkontrol, penggunaan aspirin atau obat anti-inflamasi nonsteroid (OAINS), dan sebagainya (Tabel 4). Hal yang penting diperhatikan adalah pada skor HAS-BLED yang sama, risiko perdarahan intrakranial dan perdarahan mayor lain dengan pemberian aspirin atau warfarin sama saja.⁹⁷ Gabungan skor CHA₂DS₂-VASc dan HAS-BLED sangat bermanfaat dalam pengambilan keputusan pemberian tromboprolifaksis pada praktik sehari-hari.

Tabel 4. Faktor-faktor Risiko Perdarahan pada Pasien dengan Antikoagulan

Faktor risiko yang bisa dimodifikasi
Hipertensi (Tekanan darah sistolik > 160mmHg)
INR yang labil atau TTR < 60% pada pasien dengan AVK
Obat yang berisiko menimbulkan perdarahan (antiplatelet, OAINS)
Konsumsi alkohol berlebihan
Faktor risiko perdarahan yang berpotensi dimodifikasi
Anemia
Insufisiensi renal
Gangguan fungsi hati
Fungsi dan jumlah trombosit yang menurun
Faktor risiko perdarahan yang tidak bisa dimodifikasi
Usia (>65 tahun)
Riwayat perdarahan mayor
Riwayat stroke sebelumnya
Dialisis pada pasien penyakit ginjal kronik
Sirosis hati
Keganasan
Faktor genetik
Penanda laboratorium yang berhubungan dengan risiko perdarahan
hs-troponin
<i>Growth differentiation factor-15</i>
Kreatinin serum / bersihan kreatinin

INR: *international normalized ratio*; OAINS: obat anti-inflamasi nonsteroid; TTR: *time-in-therapeutic range*

IV.1.2. Pencegahan Stroke dengan Antikoagulan

Terapi antitrombotik yang digunakan untuk pencegahan stroke pada pasien FA meliputi antikoagulan antagonis vitamin K (AVK), antikoagulan direk (AKD), dan antiplatelet. Jenis antitrombotik lain, yaitu trombolitik, tidak digunakan untuk pencegahan stroke pada pasien FA. Baik AVK maupun AKD memiliki efektivitas yang serupa untuk mencegah stroke pada FA. Sebuah meta-analisis⁸³ yang membandingkan terapi AVK dan AKD, meliputi 42.411 pasien yang menerima AKD dan 29.272 yang menerima warfarin, mendapatkan hasil bahwa AKD secara

bermakna menurunkan risiko stroke dan emboli sistemik sebesar 19% dibandingkan dengan warfarin (RR 0,81; IK95% 0,73-0,91; $p < 0,0001$) dan menurunkan risiko stroke hemoragik sebesar 51% (RR 0,49; IK95% 0,38-0,64; $p < 0,0001$). Angka kematian menurun 10% dan angka perdarahan intrakranial berkurang 52% pada pasien yang menerima AKD dibandingkan dengan warfarin. Namun, terdapat peningkatan perdarahan saluran cerna yang lebih sering (RR 1,25; IK95% 1,01-1,55; $p = 0,04$).⁸³

Antagonis vitamin K (AVK)

Antagonis vitamin K (warfarin atau koumadin) adalah obat antikoagulan yang paling banyak digunakan untuk pencegahan stroke pada pasien FA. Telaah lima penelitian acak yang membandingkan AVK dengan plasebo mendapatkan penurunan insiden stroke iskemik dari 4,5% menjadi 1,4% per tahun (reduksi risiko relatif [RRR] 68%; IK95% 50% hingga 79%; $p < 0,001$).⁹⁸ Angka perdarahan mayor akibat AVK adalah 1,3% per tahun dibandingkan hanya 1% pada plasebo.⁸⁴ Suatu meta analisis terhadap 26 studi baru-baru ini mendapatkan RRR 64% (IK95% 49% s/d. 74%) untuk pencegahan sekunder stroke iskemik dan hemoragik, sedangkan angka reduksi risiko absolut (*absolute risk reduction*, ARR) 2,7% per tahun pada studi-studi prevensi primer dan 8,4% per tahun pada studi-studi prevensi sekunder.⁸¹

Terdapat peningkatan mortalitas signifikan dengan AVK yaitu ARR 1,6% pertahun.⁸¹ Bukti tambahan menunjukkan bahwa pencegahan stroke oleh AVK hanya efektif bila TTR baik, yaitu $>70\%$. *Time-in-therapeutic range* adalah proporsi waktu ketika INR 2-3 tercapai dibandingkan keseluruhan lama waktu mengonsumsi AVK.^{99,100} Oleh karena itu, upaya pengaturan dosis harus terus-menerus dilakukan untuk memperoleh nilai target INR 2-3.

Parameter klinis yang dapat memprediksi pasien yang akan mencapai TTR yang optimal adalah skor SAME-TT₂R₂ (**Sex**: *female* (skor 1), **Age** <60 (skor 1), **Medical history** (skor 1 : bila terdapat 2 atau lebih kondisi hipertensi, diabetes, penyakit vaskuler perifer, gagal jantung, riwayat stroke, penyakit hati, penyakit ginjal), **Treatment** (skor 1 bila menggunakan obat seperti amiodaron), **Tobacco use** (skor 2), **Race** : *non Caucasian* (skor 2)). Skor total ≤ 2 memprediksi pasien akan mencapai nilai TTR yang baik sehingga penggunaan AVK dapat direkomendasikan, sedangkan skor 3 atau lebih memprediksi bahwa pasien akan sulit mencapai TTR yang baik, sehingga lebih direkomendasikan penggunaan AKD.^{101,102} Kesulitan pemakaian AVK di Indonesia ialah tidak tersedianya fasilitas pemeriksaan INR di daerah perifer. Dalam kaitan ini, perlu juga diperhatikan adanya faktor genetik pada etnis Indonesia yang berkaitan dengan sensitivitas individu terhadap warfarin.¹⁰³

Namun, pemakaian AVK merupakan satu-satunya pengobatan yang terbukti keamanannya pada FA dengan penyakit katup rematik dan/atau pengguna katup prostetik mekanik.¹⁰⁴

Antikoagulan Direk (AKD)

Antikoagulan direk bekerja baik sebagai inhibisi trombin langsung (Dabigatran) maupun sebagai inhibisi faktor Xa (Apixsaban, Edoksaban, dan Rivaroksaban). Pengobatan ini digunakan sebagai alternatif dari AVK untuk mencegah stroke pada FA. Penggunaannya dalam praktik klinis meningkat secara cepat. AKD mempunyai efek yang terukur (awitan/onset dan *offset*), tidak perlu melakukan monitor laboratorium secara berkala, dan memiliki relatif lebih sedikit interaksi obat/makanan. Perbandingan antar-AKD secara fisiologi, farmakokinetik, farmakodinamik, dan studi fase III dapat dilihat di tabel 5.

Tabel 5. Karakteristik Antikoagulan Direk (AKD) dari Studi Fase III

	Dabigatran (RELY)	Rivaroksaban (ROCKET-AF)	Apiksaban (ARISTOTLE)	Edoksaban (ENGAGE AF- TIMI 48)
Mekanisme	Inhibitor trombin	Inhibitor faktor Xa	Inhibitor faktor Xa	Inhibitor faktor Xa
Bioavailabilitas (%)	6	66 (perut kosong), 80-100 (dengan makanan)	50	62
Waktu puncak	3 jam	2-4 jam	3 jam	1-2 jam
Waktu paruh	12-17 jam	5-13 jam	9-14 jam	10-14 jam
Ekskresi	80% ginjal	66% hati, 33% ginjal	27% ginjal	50% ginjal
Dosis	2x150 mg / 2x110 mg	1x20 mg	2x5 mg	1x60 mg / 1x30 mg
Pengurangan dosis pada kondisi tertentu		1x15 mg pada bersihan kreatinin 30-49 mL/menit	2x2.5 mg pada (2 dari 3): usia > 80 tahun, berat badan < 60 kg, atau kreatinin > 1,5 mg/dL	Edoksaban 1x60 mg diturunkan 1x30 mg dan edoksaban 1x30 mg diturunkan 1x15 mg pada bersihan kreatinin 30-50 ml/menit, berat badan ≤ 60 kg, atau sedang menggunakan verapamil, kuinidin, atau dronedaron
Desain studi	Randomisasi, terbuka	Randomisasi, tersamar ganda	Randomisasi, tersamar ganda	Randomisasi, tersamar ganda
Jumlah pasien	18.113	14.264	18.201	21.105
Pengamatan	2 tahun	1,9 tahun	1,8 tahun	2,8 tahun
Usia	71,5 (rerata)	73 (median)	70 (median)	72 (median)
Laki-laki (%)	63,6	60,3	64,5	61,9
Skor CHADS₂ (rerata)	2,1	3,5	2,1	2,8

Antikoagulan Direk: Dabigatran

Studi RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy with dabigatran etexilate*),¹⁰⁵ suatu studi acak dengan tiga lengan yaitu membandingkan 2 jenis dosis dabigatran eteksilat [2x110 mg (D110) atau 2x150 mg (D150)] dan warfarin dengan dosis yang disesuaikan (target INR of 2–3). Berdasarkan luaran efikasi primer (*primary efficacy endpoint*) berupa stroke dan emboli sistemik, D150 lebih superior daripada warfarin tanpa perbedaan signifikan dalam luaran keamanan primer (*primary safety endpoint*) berupa perdarahan mayor. D110 setara terhadap warfarin dengan kejadian perdarahan mayor 20% lebih rendah.

Angka stroke hemoragik dan perdarahan intrakranial lebih rendah pada kedua dosis dabigatran, tetapi perdarahan gastrointestinal meningkat bermakna (50%) dengan D150.^{105,106} Terdapat penurunan signifikan kejadian stroke iskemik, kecenderungan penurunan mortalitas segala sebab ($p=0,051$) dan penurunan signifikan mortalitas vaskular ($p=0,04$) dengan D150. Angka berhenti minum obat lebih tinggi pada D150 (20,7%) dan D110 (21,2%) dibandingkan warfarin (16,6%) pada pengamatan 2 tahun.^{105,106} Efikasi dan keamanan dabigatran konsisten pada seluruh strata skor CHADS₂ dan berefek sama baik pada bekas pemakai maupun pada mereka yang belum pernah memakai AVK.¹⁰⁷ Terdapat peningkatan angka infark miokardium, tetapi tidak bermakna secara statistik pada penggunaan dabigatran dibandingkan dengan warfarin,¹⁰⁵ dan terduplikasi dengan analisis pada data *real world*.¹⁰⁸

Berdasarkan hasil studi RE-LY, dabigatran eteksilat telah disetujui *Food and Drug Administration* (FDA) dan *European Medicines Agency* (EMA), serta oleh beberapa badan otoritas obat dan makanan berbagai negara lain untuk pencegahan stroke dan tromboemboli. *European Medicines Agency* menetapkan indikasi pemakaian dabigatran untuk FA nonvalvular yang memiliki setidaknya satu faktor risiko berikut:

riwayat stroke, TIA, atau emboli sistemik; FEVK <40%; gagal jantung simtomatis; dan usia ≥ 75 tahun atau ≥ 65 tahun yang disertai salah satu dari diabetes, PJK, atau hipertensi. FDA menyetujui dosis 2x150mg serta dosis 2x75mg bila terjadi gangguan ginjal berat, sedangkan EMA menyetujui baik dosis 2x110mg maupun 2x150mg.

Antikoagulan Direk: Rivaroksaban

Studi tersamar ganda 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*)¹⁰⁹ terhadap 14.264 pasien FA risiko tinggi yang diberikan rivaroksaban 1x20mg (1x15mg bila bersihan kreatinin hitung 30–49mL/menit) dibandingkan dengan warfarin. Subjek pada studi ini mempunyai risiko yang lebih tinggi untuk mengalami stroke dibandingkan studi AKD lain, tetapi rerata TTR hanya 55% yang lebih rendah dibanding semua studi AKD lain. Didapatkan hasil bahwa rivaroksaban setara dibanding warfarin untuk luaran primer berupa stroke dan emboli sistemik. Namun, analisis per protokol melaporkan superioritas rivaroksaban dibandingkan warfarin dengan penurunan risiko relatif sebesar 21%.

Tidak terdapat penurunan angka mortalitas atau stroke iskemik, tetapi terdapat penurunan bermakna angka stroke hemoragik dan perdarahan intrakranial. Tidak ada perbedaan pada luaran keamanan primer, yaitu gabungan perdarahan mayor dan perdarahan yang relevan secara klinis, tetapi terdapat penurunan perdarahan fatal pada kelompok rivaroksaban. Lebih sering terjadi diskontinuitas terapi pada rivaroksaban (23,9%) dibanding warfarin (22,4%). Kejadian stroke iskemik dan perdarahan juga sesuai dengan analisis data *real world*.^{110,111} Rivaroksaban juga telah disetujui oleh FDA dan EMA untuk prevensi stroke pada FA nonvalvular sebagaimana juga di beberapa negara lain.

Antikoagulan Direk: Apiksaban

Studi AVERROES (*Apixaban versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unstable for Vitamin K Antagonist Treatment*)¹¹² terhadap 5.599 pasien FA yang tidak cocok atau tidak ingin mendapat terapi AVK diberikan apiksaban [2x5mg dengan penyesuaian dosis menjadi 2x2,5mg bila usia ≥ 80 tahun, berat badan ≤ 60 kg atau kreatinin serum $\geq 1,5$ mg/dL (133mmol/L)] atau aspirin (81-324mg/hari, dengan 91% mengonsumsi ≤ 162 mg/hari). Setelah masa pengamatan 1,1 tahun, studi dihentikan lebih awal karena terdapat penurunan signifikan 55% pada luaran primer berupa stroke atau emboli sistemik pada kelompok apiksaban dibandingkan aspirin tanpa perbedaan kejadian perdarahan mayor dan intrakranial. Apiksaban ditoleransi lebih baik daripada aspirin dengan angka penghentian minum obat 17,9% dibandingkan aspirin yang mencapai 20,5% ($p=0,03$).

Sementara itu, studi ARISTOTLE (*Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*)¹¹³ membandingkan apiksaban [2x5mg dengan penyesuaian dosis menjadi 2x2,5mg bila usia ≥ 80 tahun, berat badan ≤ 60 kg, atau kreatinin serum $\geq 1,5$ mg/dL (133mmol/L)] dan warfarin dengan dosis disesuaikan untuk memperoleh nilai INR 2–3 pada 18.201 pasien FA non-valvular. Terdapat penurunan bermakna luaran efikasi primer berupa stroke atau emboli sistemik hingga 21% pada kelompok apiksaban dibanding warfarin, penurunan 31% kejadian perdarahan mayor, dan penurunan signifikan 11% mortalitas segala sebab (tetapi bukan mortalitas kardiovaskular). Angka kejadian stroke hemoragik dan perdarahan intrakranial lebih rendah secara bermakna pada kelompok apiksaban, tetapi tidak demikian untuk stroke iskemik. Apiksaban ditoleransi lebih baik daripada warfarin dengan lebih sedikit diskontinuitas dini (25,3% vs 27,5%). Apiksaban juga sudah mendapat persetujuan EMA dan FDA untuk indikasi prevensi stroke pada FA nonvalvular.

Antikoagulan Direk: Edoksaban

Studi ENGAGE AF-TIMI 48 (*The Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infaction 48*)¹¹⁴ pada 21.105 pasien FA dengan risiko stroke menengah sampai tinggi, dirandomisasi menjadi 3 kelompok paralel yaitu edoksaban 60mg, edoksaban 30mg dan warfarin. Hasil studi menunjukkan bahwa edoksaban 1x60mg setara terhadap warfarin dalam pencegahan stroke dan emboli sistemik. Namun pada analisis per protokol, edoksaban 1x60mg secara bermakna menurunkan risiko stroke dan emboli sistemik sebesar 21% dan menurunkan kejadian perdarahan mayor sebesar 20% dibandingkan warfarin.¹¹⁴ Edoksaban 1x30mg setara terhadap warfarin dalam pencegahan stroke dan emboli sistemik, tetapi secara bermakna menurunkan kejadian perdarahan mayor sebesar 53% dibandingkan warfarin.^{114,115} Kematian akibat masalah kardiovaskular juga menurun pada pasien yang dirandomisasi ke grup edoksaban 1x60mg (HR 0,86; IK95% 0,77-0,97) atau edoksaban 1x30mg (HR 0,85; IK95% 0,76-0,96) bila dibandingkan dengan warfarin.

Edoksaban telah mendapat persetujuan FDA sebagai obat prevensi stroke dengan dosis 1x60mg untuk pasien dengan laju filtrasi glomerulus (LFG) >50ml/menit dan dosis 1x30mg untuk pasien dengan LFG 15-50 ml/menit, berat badan ≤ 60 kg, atau sedang mengonsumsi inhibitor glikoprotein P seperti siklosporin, dronedaron, eritromisin, dan ketokonazol.

IV.1.3. Antiplatelet sebagai Alternatif Obat Antikoagulan

Bukti-bukti yang mendukung penggunaan terapi antiplatelet tunggal untuk pencegahan stroke pada pasien FA sangat terbatas.^{81,116,117} Terapi dengan AVK mencegah stroke, emboli sistemik, infark miokardium, dan kematian kardiovaskular lebih baik

dibandingkan dengan terapi antiplatelet tunggal ataupun ganda dengan aspirin dan klopido­grel (risiko tahunan 3,9% dengan AVK vs. 5,6% dengan aspirin dan klopido­grel).¹¹⁷ Terapi antiplatelet meningkatkan risiko perdarahan, khususnya dengan antiplatelet ganda (2% vs. 1,3% dengan antiplatelet tunggal, $p < 0,001$), di mana risiko perdarahan tersebut sama dengan penggunaan antikoagulan.^{116,118} Dengan demikian, terapi antiplatelet tidak direkomendasikan untuk pencegahan stroke pada pasien FA.

IV.1.4. Antikoagulan pada Pasien dengan Penyakit Ginjal Kronik, Dialisis, dan Transplantasi Ginjal

Pasien dengan gagal ginjal memiliki risiko stroke dan perdarahan yang lebih tinggi berdasarkan penelitian sebelum-nya.^{119,120} Namun, obat antikoagulan dapat digunakan dengan aman pada pasien FA dengan PGK sedang-berat (LFG ≥ 15 ml/menit). Pada studi SPAF (*Stroke Prevention in Atrial Fibrillation*) III, terdapat 805 dari 1.936 peserta dengan PGK stadium 3 (LFG < 59 ml/menit) yang mendapatkan warfarin dan mencapai target terapi (INR 2-3). Hasil ini diperkuat dengan data registri dari Swedia yang menunjukkan lebih rendahnya risiko stroke pada FA dengan PGK yang diterapi dengan warfarin (HR 0,76; IK95% 0,72-0,80), tetapi risiko perdarahan sedikit meningkat, terutama pada fase inisiasi obat.

Meta analisis studi mayor AKD pada pasien PGK ringan-sedang menunjukkan risiko stroke, emboli sistemik dan perdarahan yang lebih rendah dengan AKD dibandingkan warfarin. Titiasi dosis berdasarkan LFG penting dilakukan pada pengguna AKD karena 80%, 35%, 27%, dan 50% dari dabigatran, rivaroksaban, apiksaban, dan edoksaban diekskresi melalui ginjal.¹²¹ Dari studi-studi mayor AKD dibandingkan warfarin, pada kelompok pasien LFG 30-50 mL/menit, seluruh AKD memiliki efektivitas dan keamanan yang lebih baik daripada warfarin.

Analisis studi RE-LY terkait fungsi ginjal tidak menemukan adanya perbedaan bermakna pada efektivitas dan keamanan primer dengan penggunaan dabigatran dibandingkan warfarin pada LFG >30mL/menit (HR 1,05; IK95% 0,89-1,24 pada LFG 30-49mL/menit dan 0,84; IK95% 0,73-0,96 pada dabigatran 2x110 mg, HR 0,93; IK95% 0,78-1,10 pada LFG 30-49mL/menit dan 0,88; IK95% 0,77-1,01 pada dabigatran 2x150 mg).¹²² Analisis lanjutan terkait fungsi ginjal pada studi ROCKET-AF untuk rivaroksaban dan ARISTOTLE untuk apiksaban, meskipun memiliki luaran efektivitas dan keamanan yang lebih baik, tidak menemukan perbedaan berbeda bermakna pula dengan warfarin pada LFG > 30mL/menit.^{123,124} Namun, analisis ENGAGE-AF terkait fungsi ginjal menunjukkan kejadian stroke atau emboli sistemik, perdarahan mayor, atau kematian lebih rendah secara signifikan pada penggunaan edoksaban dibandingkan warfarin dengan LFG \geq 30mL/menit (HR 0,91; IK95% 0,83-0,99 pada edoksaban 1x60 mg dan LFG>50mL/menit, HR 0,86; IK95% 0,75-0,98 pada edoksaban 1x30 mg dan LFG 30-50mL/menit).¹²⁵

Lebih jauh lagi, studi registri yang mencakup 9.769 pasien FA dengan gangguan fungsi ginjal ringan dan membandingkan pengguna warfarin dengan AKD (dabigatran, rivaroksaban dan apiksaban) dengan masa pengamatan lebih dari 2 tahun mendapatkan hasil bahwa pengguna warfarin lebih banyak yang mengalami penurunan estimasi LFG lebih dari 30%, peningkatan kreatinin serum dua kali, dan peningkatan kejadian gagal ginjal akut bila dibandingkan pengguna dabigatran ataupun rivaroksaban.¹²⁶

Selama ini, untuk pasien dengan AKD, belum terdapat uji klinis pada pasien dengan gangguan ginjal berat (LFG < 25-30 ml/min).^{105,113,114} Karena keterbatasan bukti dan pengalaman klinis tersebut, *European Heart Rhythm Association* (EHRA) menyatakan bahwa AKD seharusnya dihindari pada pasien AF yang membutuhkan dialisis atau pasien AF dengan PGK preterminal (LFG <15mL/menit) walaupun

manfaat AVK pada pasien kelas ini belum terlalu terbukti kuat. Dengan demikian, LFG 15-29 mL/menit dapat menjadi rentang keamanan ketika LFG pasien yang telah mengonsumsi AKD turun di bawah 30 mL/menit, khususnya pada rivaroksaban, apiksaban, dan edoksaban, tetapi tidak pada dabigatran.¹²⁷

Untuk pasien dengan dialisis, belum terdapat uji klinis acak penggunaan antikoagulan (baik AVK maupun AKD) pada populasi tersebut.¹²⁸ Penggunaan warfarin pada populasi tersebut mempunyai efek netral atau meningkatkan risiko stroke.^{129,130,131}

Untuk pasien dengan transplantasi ginjal, masih belum terdapat data randomisasi penggunaan antikoagulan pada populasi tersebut. Penggunaan AKD harus memperhatikan estimasi LFG pada ginjal yang ditransplantasi dan harus digunakan dengan hati-hati mengingat potensi interaksi farmakokinetik dengan obat-obat immunosupresan.

IV.1.5. Penutupan Aurikel Atrium Kiri (AAK)

Alat Perkutan Penutup Aurikel Atrium Kiri

Aurikel atrium kiri merupakan tempat utama terbentuknya trombus yang dapat menyebabkan stroke iskemik pada FA bila lepas. Hampir 90% trombus pada FA dikatakan terbentuk di AAK.¹³² Angka stroke yang rendah didapatkan pada pasien yang menjalani pembedahan AAK pada saat operasi jantung. Teknik invasif epikardium dan teknik intervensi transeptal telah dikembangkan untuk menutup AAK. Teknik ini dapat menjadi alternatif antikoagulan oral bagi pasien FA dengan risiko tinggi stroke yang memiliki kontraindikasi pemberian antikoagulan oral jangka panjang.^{133,134}

Saat ini, terdapat tiga jenis alat penutup AAK yang dapat mengembang sendiri yaitu WATCHMAN (Boston *Scientific*, Natick, MA, USA), Amplatzer *Cardiac Plug* (St. Jude Medical, St Paul, MN, USA), dan

perangkat LAMBE (Lifetech, Shenzhen, China) yang ditempatkan di AAK secara transeptal sudah mulai dipakai di Eropa dan Amerika. Namun, hanya WATCHMAN yang melakukan studi randomisasi membandingkan alat ini dengan warfarin untuk pencegahan stroke pada pasien FA.

Studi WATCHMAN LAA *system for embolic **PROTECTION** in patients with **Atrial Fibrillation*** (PROTECT AF) melakukan randomisasi 707 pasien FA untuk membandingkan pemakaian WATCHMAN dan warfarin (nilai INR 2–3; n kontrol = 244).¹³⁵ Pasien WATCHMAN juga diberikan warfarin selama 45 hari pascaprosedur, lalu dilanjutkan antiplatelet ganda selama 6 bulan dan aspirin saja sebagai terapi jangka panjang. Angka luaran efikasi primer (gabungan stroke, kematian kardiovaskular, dan emboli sistemik) pada kelompok penutup AAK setara dibandingkan warfarin. Terdapat angka efek samping yang tinggi pada kelompok AAK terutama akibat komplikasi periprosedur. Namun, kejadian komplikasi makin berkurang dengan adanya *learning curve*.¹³⁶

Studi lainya, PREVAIL (*Prospective **R**andomized **E**valuation of the Watchman LAA closure device **I**n patients with atrial fibrillation vs. **L**ong-term warfarin therapy*) menunjukkan penutupan AAK menggunakan WATCHMAN semakin aman, bahkan jika dilakukan seorang operator pemula.¹³⁵ Namun pada analisis jangka panjang studi PROTECT-AF dan PREVAIL selama 5 tahun, risiko stroke, emboli sistemik, dan kematian kardiovaskular secara numerik lebih rendah pada warfarin dibanding penutup AAK dan tidak mencapai kemaknaan non-inferior. Hal ini disebabkan sangat rendahnya kejadian stroke iskemik pada kelompok pengguna warfarin (0,73%).¹³⁷ Kejadian stroke iskemik lebih tinggi pada pengguna penutup AAK secara numerik, tetapi tidak bermakna secara statistik (HR 1,71 ; p=0,08).¹³⁷ Namun, kejadian stroke perdarahan (HR 0,20; p=0,0022), stroke dengan cacat permanen/fatal (HR 0,43; p=0,03), mortalitas segala sebab (HR 0,73; p=0,035), dan kejadian perdarahan (HR 0,48; p= 0,0003) lebih rendah pada pengguna AAK.¹³⁷

Sementara itu, penutupan AAK memakai *Amplatzer Cardiac Plug* dapat dilakukan dengan angka kesuksesan 96% dan angka komplikasi serius mencapai 7%.¹³⁴ Namun, sekarang penggunaannya sudah digantikan dengan alat generasi kedua, yaitu *Amplatzer Amulet Device*. Data dari penggunaan kedua alat tersebut masih observasional dan prospektif. Dua studi randomisasi prospektif dari *Amplatzer Amulet Device* saat ini masih berlangsung yaitu, *Amulet Investigational Device Exemption (IDE) trial* and the *STROKECLOSE (Prevention of **STROKE** by Left Atrial Appendage **CLO**SurE in Atrial Fibrillation Patients after Intracerebral Hemorrhage) trial*.¹³⁸

Sekalipun konsep penutupan AAK masuk akal, bukti-bukti yang ada belum cukup untuk direkomendasikan kepada setiap pasien FA. Strategi ini hanya terbatas bagi pasien yang memiliki kontraindikasi pemakaian antikoagulan oral jangka panjang (contoh-nya pasien dengan riwayat perdarahan yang mengancam jiwa).^{135,137}

Bedah untuk Oklusi atau Memotong Aurikel Atrium Kiri

Tindakan bedah untuk oklusi ataupun memotong AAK biasanya dilakukan bersamaan saat operasi jantung dan telah dikerjakan sejak beberapa dekade yang lalu dengan bermacam-macam teknik, tetapi hanya sedikit studi klinis dengan kontrol yang tersedia. Namun, saat ini, kombinasi operasi ablasinya FA dan oklusi AAK dapat dilakukan bersamaan.¹³⁹ Oklusi yang tidak sempurna, yakni masih terdapat aliran ke dalam AAK, meningkatkan risiko stroke.¹⁴⁰ Satu studi randomisasi yang mengevaluasi peran operasi ablasinya FA dan oklusi AAK secara bersamaan pada tahun 2015 mendapatkan bahwa tidak terdapat keuntungan yang jelas dari oklusi AAK untuk mencegah stroke pada kelompok yang menjalani operasi ablasinya FA.¹⁴¹

IV.1.6. Pencegahan Stroke Sekunder

Faktor risiko yang paling penting untuk kejadian stroke pada pasien FA adalah usia lanjut dan riwayat stroke sebelumnya atau TIA, yang memperkuat perlunya obat antikoagulan pada pasien-pasien tersebut.⁹³ Risiko paling besar timbulnya stroke berulang adalah pada fase awal setelah kejadian stroke pertama.¹⁴²

Pengobatan pada Stroke Iskemik Akut

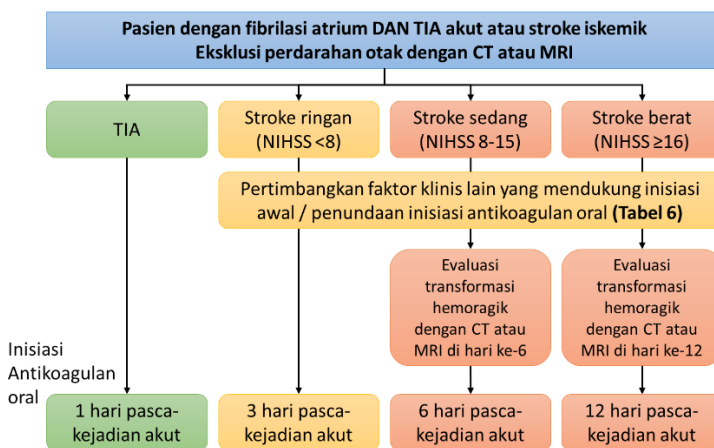
Trombolisis sistemik dengan *recombinant tissue plasminogen activator* (rtPA) merupakan terapi yang efektif dan direkomendasikan pada pasien dengan stroke iskemik akut dengan awitan gejala dalam 4,5 jam.¹⁴³ Trombolisis sistemik dikontraindikasikan pada pasien yang menggunakan antikoagulan sebelumnya.¹⁴⁴ Namun, rtPA masih dapat digunakan pada pengguna warfarin dengan INR di bawah 1,7, atau pengguna dabigatran dengan nilai *activated partial thromboplastin time* (aPTT) yang normal, atau konsumsi obat terakhir >48 jam sebelumnya (berdasarkan pendapat ahli).¹⁴⁵ Trombektomi dapat dilakukan pada pasien yang mengonsumsi antikoagulan dengan oklusi di distal arteri karotis interna atau arteri serebri media dengan masa jendela 6 jam sejak awitan.¹⁴⁶

Inisiasi Antikoagulan Pascaserangan Stroke Iskemik dan Transient Ischemic Attack (TIA)

Data penggunaan antikoagulan pada hari pertama serangan stroke masih terbatas. Antikoagulan parenteral tidak menunjukkan efektivitas yang bermakna untuk menurunkan stroke iskemik berulang bila diberikan 7-14 hari pasca stroke (OR 0,68; IK95% 0,44-1,06), dan meningkatkan risiko perdarahan intrakranial simtomatik (OR 2,89; IK95%

1,19-7,01) serta angka kematian dan ketidakmampuan fisik yang sama pada akhir pengamatan.¹⁴⁷ Penggunaan antikoagulan parenteral pada hari pertama juga meningkatkan risiko perdarahan pada pasien dengan stroke iskemik yang luas, sedangkan pasien dengan stroke iskemik yang kecil atau TIA mendapat manfaat dari pemberian awal antikoagulan oral. Oleh karena itu, direkomendasikan untuk memulai antikoagulan oral pada pasien FA mulai hari pertama sampai hari ke-12, tergantung dari luas ataupun derajat beratnya stroke iskemik (Gambar 11 dan Tabel 6).¹⁴⁸

Pemindaian otak (CT-scan/MRI) dilakukan berkala untuk menilai risiko transformasi perdarahan pada pasien dengan stroke iskemik luas setelah diberikan antikoagulan. Antikoagulan jangka panjang, baik AVK maupun AKD, memberi manfaat untuk pasien stroke iskemik, tetapi AKD mempunyai hasil yang lebih baik karena lebih rendahnya kejadian perdarahan intrakranial dan stroke hemoragik (OR 0,44; IK95% 0,32-0,62).¹⁴⁹ Penggantian jenis AKD dapat dipertimbangkan bila terjadi perdarahan sewaktu penggunaannya.



Gambar 11. Inisiasi atau Kelanjutan Antikoagulan Oral pada Pasien Fibrilasi Atrium setelah Serangan Stroke atau Transient Ischemic Attack. CT: computed tomography scan, MRI: magnetic resonance imaging; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; TIA: transient ischemic attack

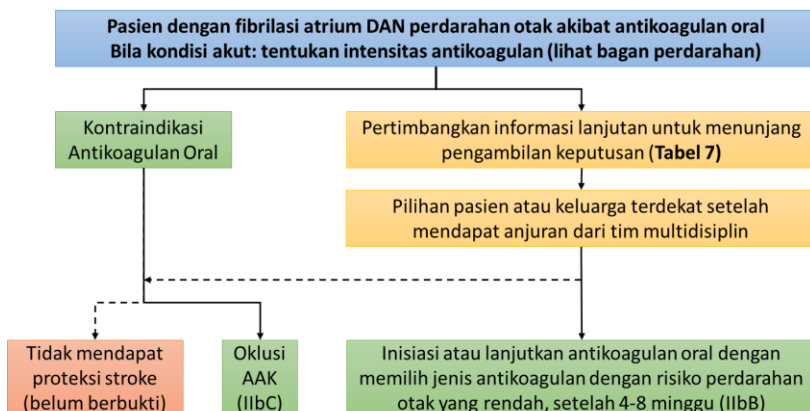
Tabel 6. Pertimbangan Faktor untuk Memulai atau Menunda Pemberian Antikoagulan pada Stroke dan *Transient Ischemic Attack*

Faktor pendukung pemberian inisiasi awal antikoagulan oral	Faktor pendukung penundaan inisiasi awal antikoagulan oral
Skor NIHSS rendah (<8)	Skor NIHSS tinggi (≥8)
Infark kecil atau tak ada infark pada pemindaian otak	Infark sedang atau besar pada pemindaian otak
Risiko rekurensi tinggi (misal: trombus jantung tervisualisasi pada ekokardiografi)	-
Tidak perlunya gastroskopi endoskopik perkutan	Perlu dilakukannya gastrotomi atau pembedahan mayor
Tidak perlunya tindakan pembedahan jantung	Perlunya tindakan pembedahan jantung
Tidak ada transformasi hemoragik	Transformasi hemoragik
Stabil secara klinis	Tidak stabil secara neurologis
Usia muda	Usia tua
Tekanan darah terkontrol	Tekanan darah tidak terkontrol

NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*; TIA: *transient ischemic attack*

Inisiasi Antikoagulan setelah Perdarahan Intrakranial

Belum terdapat studi prospektif yang menilai keuntungan dan risiko memulai antikoagulan setelah perdarahan intrakranial karena pasien tersebut dikeluarkan dari penelitian pada studi randomisasi sebelumnya.¹⁵⁰ Bukti yang tersedia menunjukkan bahwa pemberian antikoagulan dapat dimulai setelah 4-8 minggu setelah kejadian perdarahan dengan memperhatikan faktor-faktor penyebab perdarahan (misal: hipertensi yang tidak terkontrol) dan dapat mengurangi kejadian stroke iskemik berulang dan mortalitas (tabel 7).¹⁵¹ Kami merekomendasikan pendekatan multidisiplin mengenai keputusan untuk memulai antikoagulan dari spesialis neurologi, kardiologi, neuroradiologi, maupun ahli bedah saraf (Gambar 12).



Gambar 12. Inisiasi Kembali Antikoagulan Oral pada Fibrilasi Atrium dengan Perdarahan Intrakranial. AAK: antikoagulan oral. Teks dalam kurung adalah kelas dan level bukti strategi tatalaksana bersangkutandan

Tabel 7. Pertimbangan untuk Pengambilan Keputusan Inisiasi Kembali Antikoagulan Oral pada Fibrilasi Atrium dengan Perdarahan Intrakranial

Faktor pendukung penundaan antikoagulan oral	Faktor pendukung reinisiasi antikoagulan oral
Terjadi perdarahan pada AKD baik pada dosis adekuat maupun pada dosis rendah atau interupsi terapi	Perdarahan terjadi pada AVK, termasuk pada dosis berlebihan
	Trauma atau penyebab lain yang dapat diobati
Usia tua	Usia muda
Hipertensi tak terkontrol	Hipertensi terkontrol
Perdarahan pada korteks otak	Perdarahan pada ganglia basalis
Perdarahan intrakranial berat	Tidak ada lesi atau lesi minimal pada substansia alba
Perdarahan mikro multipel (misal > 10)	Evakuasi hematoma subdural secara pembedahan
Penyebab perdarahan tak dapat disingkirkan atau diobati	Perdarahan subaraknoid: aneurisma yang telah dilakukan <i>clipping</i> atau <i>coiling</i>
Penyalahgunaan alkohol berat	
Diperlukan pemberian antiplatelet ganda setelah intervensi koroner primer (IKP)	Risiko tinggi stroke iskemik

AKD: antikoagulan direk; AVK: antagonis vitamin K

IV.1.7 Strategi Minimalisasi Perdarahan pada Terapi Antikoagulan

Beberapa faktor risiko yang menyebabkan terjadinya perdarahan harus diperhatikan, antara lain:

a. Hipertensi yang tidak terkontrol

Hipertensi yang tidak terkontrol meningkatkan risiko perdarahan pada pengguna antikoagulan.¹⁵² Oleh karena itu, penting untuk mengobati hipertensi agar mencapai kondisi normotensi sesuai dengan panduan pengobatan hipertensi.¹⁵³

b. Riwayat perdarahan sebelumnya

Riwayat perdarahan sebelumnya dan anemia merupakan bagian penilaian yang penting pada pasien pengguna antikoagulan. Dibandingkan AVK, pemberian AKD memberikan angka kejadian perdarahan secara umum yang lebih rendah (RR 0,91; IK95% 0,86-0,97 pada dabigatran 150 mg, RR 0,78; IK95% 0,74-0,83 pada dabigatran 110 mg, RR 0,71; IK95% 0,68-0,75 pada apiksaban, RR 0,87; IK95% 0,82-0,92 pada edoksaban 60 mg, RR 0,62; IK95% 0,75-0,67 pada edoksaban 30 mg) atau setara (RR 1,03; IK95% 0,96-1,11 pada rivaroksaban).^{105,109,112,114}

Meski demikian, perdarahan yang paling umum terjadi adalah perdarahan saluran cerna. Dibandingkan dengan warfarin, risiko terjadinya perdarahan saluran cerna lebih tinggi secara bermakna pada pengguna dabigatran 2x150mg (HR 1,50; IK95% 1,19-1,89),¹⁰⁸ rivaroksaban 1x20mg (HR 1,45),¹⁵⁴ dan edoksaban 1x60mg (HR 1,23, IK95% 1,02-1,50).¹¹⁴ Namun, pengguna dabigatran 2x110 mg (HR 1,10; IK95% 0,86-1,41), apiksaban 2x5 mg (HR 0,89; IK95% 0,70-1,15), dan edoksaban 1x30 mg (HR 0,67; IK95% 0,53-0,83) mempunyai risiko perdarahan saluran cerna yang sama dengan pengguna warfarin.^{108,113}

c. Nilai INR yang labil

Pada pasien pengguna warfarin, dianjurkan untuk mencapai nilai INR antara 2 - 3 dan menjaga TTR yang tinggi (>70%).²⁷ Bila nilai INR dan TTR sulit tercapai, dianjurkan untuk mengganti warfarin dengan AKD.

d. Konsumsi alkohol yang berlebihan

Konsumsi alkohol berlebihan pada pasien dengan obat antikoagulan meningkatkan risiko perdarahan yang disebabkan oleh kepatuhan minum obat yang rendah, gangguan fungsi hati, perdarahan varises esofagus, dan risiko terjadinya trauma.⁹⁴

e. Periode *bridging* dengan antikoagulan oral

Sebagian besar intervensi kardiovaskular (misal intervensi koroner perkutan atau pemasangan pacujantung) dapat dilakukan secara aman dengan tetap melanjutkan antikoagulan oral. Bila penghentian antikoagulan diperlukan, metode *bridging* umumnya tidak memberikan manfaat lebih, kecuali pada pengguna katup jantung mekanik. Pada studi randomisasi terhadap 1.884 pasien FA, penghentian antikoagulan memberi hasil yang setara terhadap metode *bridging* menggunakan heparin pada luaran insiden tromboemboli arteri (insiden 0,4% vs. 0,3%), tetapi memberi hasil lebih rendah pada risiko perdarahan mayor (1,3% vs 3,2%).¹⁵⁵ Namun, penghentian antikoagulan sebaiknya dilakukan seminimal mungkin untuk mencegah stroke.

IV.1.8 Penanganan Kejadian Perdarahan pada Fibrilasi Atrium yang Mendapat Antikoagulan

Penanganan Perdarahan Ringan, Sedang, dan Berat

Evaluasi pada pasien FA yang mengalami perdarahan karena pemakaian antikoagulan meliputi lokasi perdarahan, awitan (onset), derajat beratnya perdarahan, waktu terakhir konsumsi antikoagulan dan obat-obat antitrombotik lainnya, serta faktor-faktor lain yang mempengaruhi perdarahan, seperti gagal ginjal, konsumsi alkohol berlebih, dan interaksi obat-obatan. Tes laboratorium seharusnya meliputi hemoglobin, hematokrit, trombosit, fungsi ginjal, serta pada pengguna AVK, diperiksa *protrombin time* (PT), aPTT, dan INR. Tes koagulasi pada pengguna AKD tidak banyak memberi manfaat, kecuali aPTT untuk pengguna dabigatran. Tes koagulasi yang lebih spesifik (*diluted thrombin time* (HEMOCLOT) untuk dabigatran dan *calibrated quantitative antifactor Xa assays* untuk inhibitor faktor Xa), belum tersedia di Indonesia.¹⁵⁶

Skema penanganan kejadian perdarahan pada pasien dengan antikoagulan dapat dilihat pada [gambar 13](#). Perdarahan ringan dapat ditangani dengan kompres mekanik atau bedah minor. Pada pasien yang mendapatkan AVK, dosis berikutnya ditunda dahulu. Pada umumnya, AKD mempunyai waktu paruh kurang lebih 12 jam dan diharapkan hemostasis terjadi dalam 12-24 jam setelah penghentian obat. Pada pasien dengan perdarahan sedang, transfusi darah dan penggantian cairan biasanya diperlukan. Tindakan diagnostik dan intervensi kadang diperlukan untuk mencari dan mengatasi sumber perdarahan (misalnya gastroskopi). Jika obat AKD baru saja dikonsumsi (2-4 jam sebelumnya), pemberian arang aktif (*charcoal*) dan/atau bilas lambung dapat mengurangi penyerapan obat. Dialisis dapat bermanfaat pada pengguna dabigatran, tetapi kurang efektif untuk pengguna jenis AKD yang lain.¹²⁷

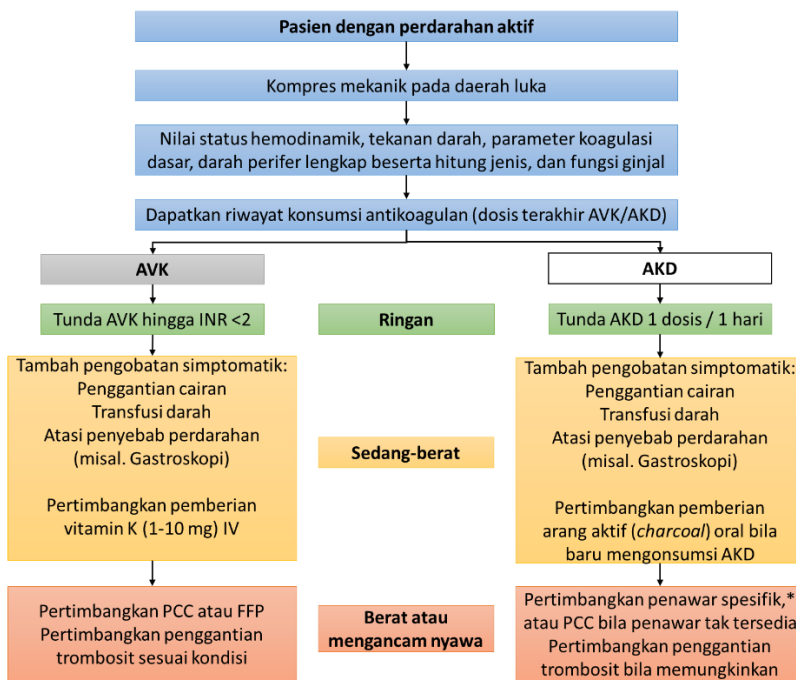
Pada perdarahan berat ataupun mengancam jiwa, diperlukan pembalikan segera (*reversal*) dari efek obat antikoagulan. Pada pengguna AVK, pemberian *fresh frozen plasma* (FFP) dan *prothrombin complex concentrates* (PCC) mengembalikan fungsi koagulasi lebih cepat dibandingkan dengan vitamin K.¹⁵⁷ Data registri menunjukkan bahwa pemberian FFP dan PCC menurunkan angka kematian akibat perdarahan intrakranial pada pengguna AVK dengan INR $\geq 1,3$.¹⁵⁸ Pada studi randomisasi multisenter pada 188 pasien, pemberian PCC meningkatkan kecepatan pembalikan nilai INR dan pembalikan hemostasis yang lebih efektif dibandingkan dengan FFP untuk pasien yang direncanakan operasi segera dan prosedur invasif.¹⁵⁹ Pemberian PCC dapat juga dipertimbangkan pada pengguna AKD dengan perdarahan masif bila penawar spesifik untuk AKD belum tersedia.

Beberapa penawar untuk AKD sedang dikembangkan. Idarusizumab (disetujui oleh FDA dan EMA tahun 2015) adalah penawar untuk dabigatran¹⁶⁰ yang saat ini sedang dalam proses persetujuan untuk disediakan di Indonesia. Andeksanet alfa, penawar untuk faktor Xa¹⁶¹ yang bekerja dengan membalikkan aktivitas antikoagulan dari antagonis faktor Xa, sedang dalam proses untuk persetujuan FDA dan EMA. Obat ini belum tersedia di Indonesia.

Antikoagulan Oral pada Pasien Fibrilasi Atrium yang Mengalami Perdarahan

Penghentian sementara terapi antikoagulan dilakukan pada pasien yang mengalami perdarahan, tetapi tidak ada kontraindikasi absolut untuk penggunaan kembali antikoagulan jangka panjang setelah episode tersebut. Penggantian satu jenis antikoagulan ke jenis antikoagulan yang lain dapat dilakukan. Penyebab atau faktor yang meningkatkan risiko perdarahan umumnya bisa diatasi, seperti

hipertensi yang tak terkontrol, ulkus gastrointestinal, dan aneurisme intrakranial. Pemberian kembali obat antikoagulan setelah episode perdarahan memerlukan justifikasi dari kondisi klinis dan perlunya diskusi dari multidisiplin ilmu dengan memperhatikan risiko stroke berulang dan perdarahan.¹⁶² Penutupan AAK baik secara perkutan maupun secara pembedahan merupakan alternatif yang dapat dipertimbangkan pada kondisi tersebut.



Gambar 13. Penanganan Perdarahan Aktif pada Pasien yang Menerima Antikoagulan. *Penawar spesifik untuk dabigatran: idarusizumab; penawar spesifik untuk penghambat faktor Xa: andeksanet alfa. AKD: antikoagulan direk, AVK: antagonis vitamin K, FFP: *fresh frozen plasma*; INR: *international normalized ratio*, PCC: *prothrombin complex concentrate*

IV.1.9 Kombinasi Antikoagulan Oral dan Antiplatelet

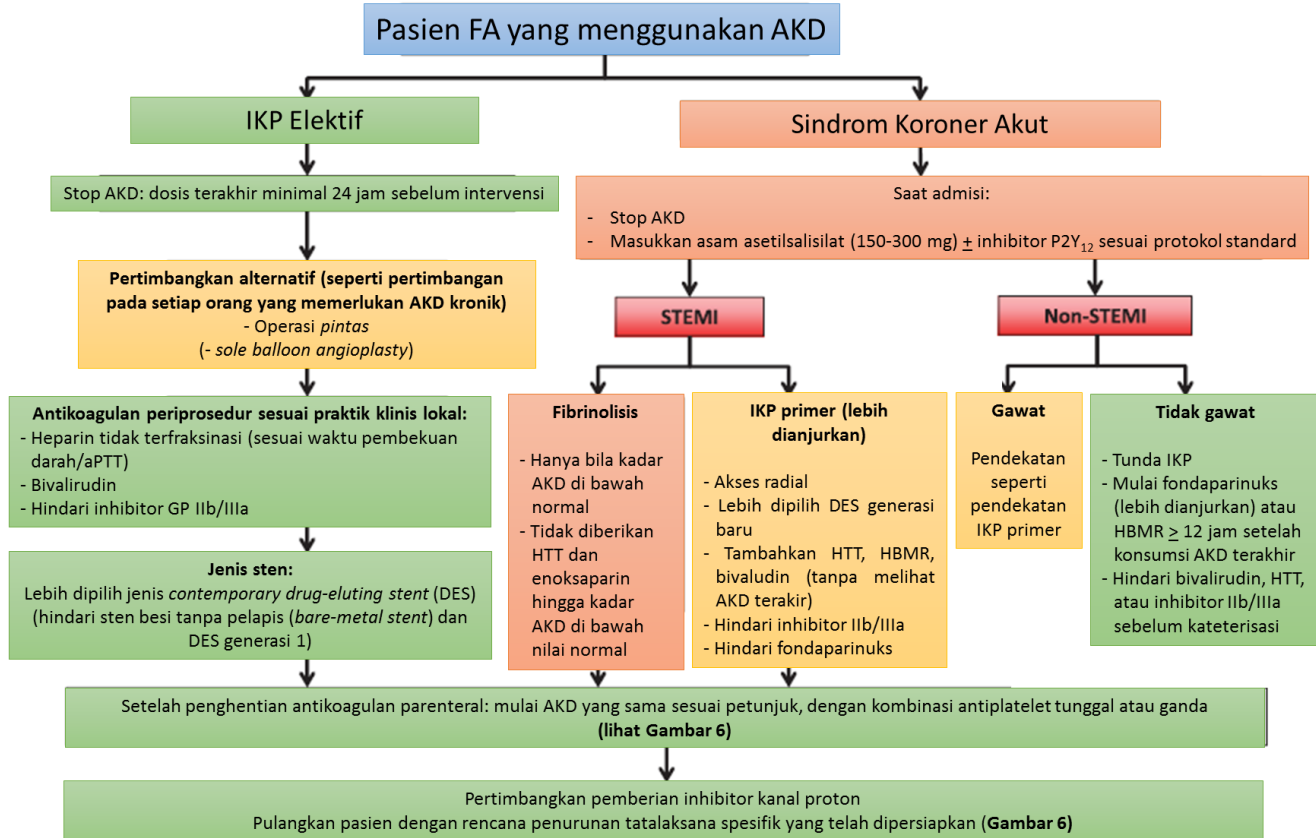
Terapi Antitrombotik pada Sindrom Koroner Akut dan Intervensi Koroner Perkutan pada Pasien yang Memerlukan Antikoagulan

Dari data-data studi dan registri pada pasien FA, terdapat kurang lebih 15% pasien FA yang mempunyai riwayat infark miokard.^{163,164,165} Sebanyak 5-15% pasien FA memerlukan pemasangan sten sepanjang hidupnya.¹⁶⁶ Pemberian antikoagulan dan dua antiplatelet (tiga obat antitrombotik) tentu akan meningkatkan risiko perdarahan mayor.¹⁶⁷ Studi meta analisis yang melibatkan 30.866 pasien sindrom koroner akut (SKA) menilai penggunaan AKD ditambah satu antiplatelet (4.135 pasien) dan dua antiplatelet (26.731 pasien).¹⁶⁸ Penambahan AKD meningkatkan risiko perdarahan 79-134%, tetapi sedikit menurunkan risiko kejadian iskemik berulang pada pasien tanpa FA. Monoterapi antikoagulan tanpa kombinasi antiplatelet direkomendasikan pada pasien FA dengan PJK stabil (tanpa kejadian SKA ataupun intervensi koroner dalam 12 bulan terakhir). Pada pasien yang mengalami SKA atau mendapat pemasangan sten, kombinasi tiga antitrombotik (antikoagulan, klopidogrel, dan aspirin) diberikan dalam durasi singkat (Gambar 14 dan 15).¹²⁷

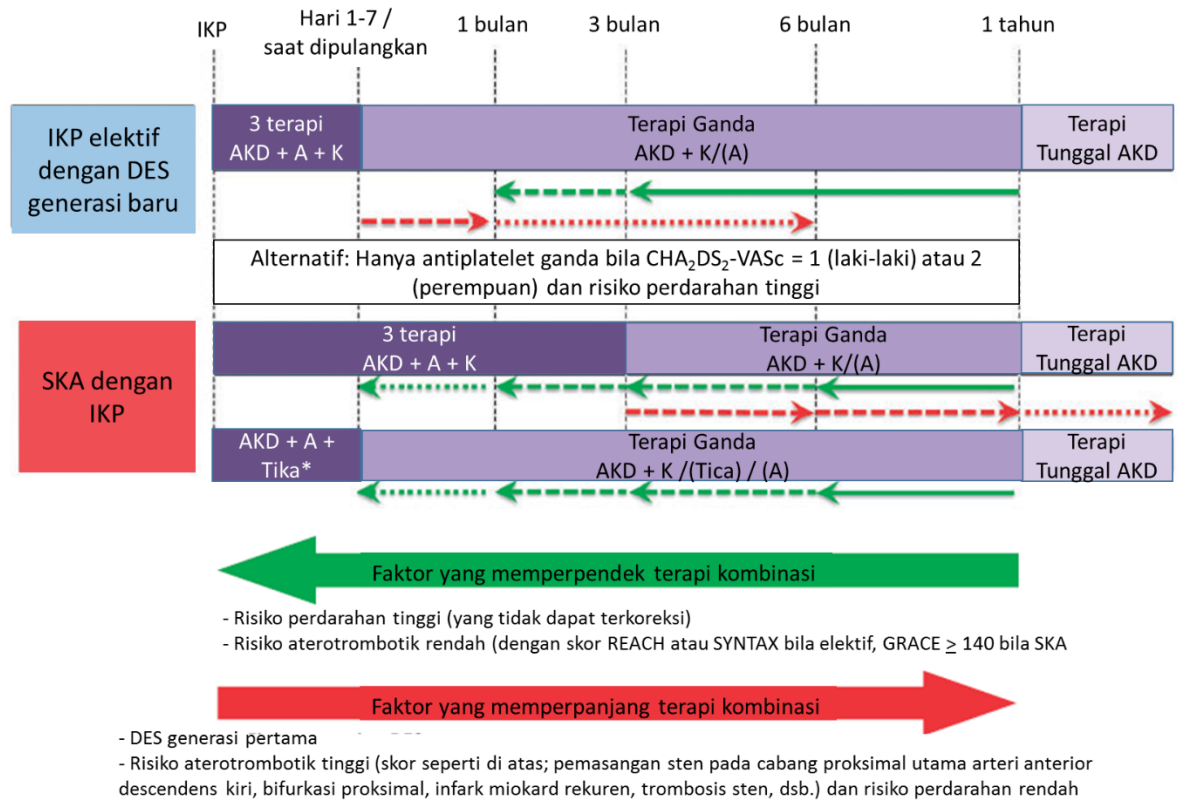
Kombinasi optimal terapi antitrombotik dan durasi kombinasi tersebut pada pasien FA yang menjalani intervensi koroner perkutan masih belum diketahui dengan pasti, tetapi risiko perdarahan yang meningkat menyebabkan kombinasi ini diberikan dalam durasi yang singkat. Konsensus ahli¹⁶⁹ mengenai hal ini adalah sebagai berikut: pasien FA yang berisiko stroke, pasien dengan katup mekanik, dan pasien yang sedang/berulang menderita trombosis vena dalam atau emboli paru harus mendapatkan antikoagulan selama dan setelah pemasangan sten. Secara umum, antikoagulan yang diberikan adalah tiga antitrombotik (antikoagulan, aspirin dan klopidogrel) dalam jangka

pendek yang diikuti dengan dua antitrombotik (antikoagulan dan satu antiplatelet). Bila menggunakan AKD, dipakai dosis terendah dari masing-masing AKD pada studi fase III yang efektif untuk mencegah stroke.

Penggunaan prasugrel atau tikagrelor pada bagian dari kombinasi tersebut sebaiknya dihindarkan akibat risiko yang lebih tinggi pada kejadian perdarahan mayor dibandingkan klopido­gre­l, kecuali bila jelas terdapat indikasi seperti trombosis sten pada pemakaian aspirin dan klopido­gre­l.¹⁷⁰ Skema diagram penggunaan antitrombotik pada pasien FA dengan SKA dan PJK dengan pemasangan sten dapat dilihat pada gambar (gambar 14 dan 15).¹²⁷



Gambar 14. Tatalaksana Akut Intervensi Koroner Perkutan Elektif atau Sindrom Koroner Akut pada Fibrilasi Atrium yang mendapat Antikoagulan Direk. aPTT: *activated partial thromboplastin time*; AKD: antikoagulan direk; AVK: antagonis vitamin K; DES: *drug-eluting stent*, IKP: intervensi koroner perkutan; HTT: heparin tidak terfraksinasi; HBMR: heparin bobot molekul rendah; STEMI: *ST-elevation Myocardial Infarct*⁴⁸



Gambar 15. Tatalaksana Jangka Panjang Pasien dengan Antikoagulan Direk (AKD) Setelah Intervensi Koroner Perkutan (IKP) Elektif atau Sindrom Koroner Akut (SKA). Ada banyak variasi sehingga karakteristik pasien dan praktik institusional sebaiknya dipertimbangkan untuk memberikan terapi secara individual.⁴⁸ A: aspirin 1x75-100 mg; K: klopidogrel 1x75 mg; Tika: Tikagrelor 2x90 mg. * Bila terapi tetap perlu diberikan dengan tiga jenis obat setelah dipulangkan, klopidogrel lebih dianjurkan daripada tikagrelor (akibat kurangnya data pada tikagrelor)

REKOMENDASI

Rekomendasi 5. Rekomendasi Prediksi Stroke dan Risiko Perdarahan

Rekomendasi	Kelas	Level
Skor CHA ₂ DS ₂ -VASc adalah skor yang direkomendasikan untuk memprediksi risiko stroke pada pasien FA	I	A
Risiko perdarahan harus diperhatikan pada pasien FA yang mendapatkan antikoagulan oral, terutama faktor risiko yang dapat dimodifikasi. Dianjurkan penggunaan skor HAS-BLED.	IIa	B
Penanda biologis seperti hs-troponin dan <i>natriuretic peptide</i> dapat dipertimbangkan untuk menilai risiko stroke dan perdarahan pada pasien FA	IIb	B

Rekomendasi 6. Rekomendasi Pencegahan Stroke pada Fibrilasi Atrium

Rekomendasi	Kelas	Level
A. Indikasi Antikoagulan Oral		
Terapi antikoagulan oral untuk mencegah tromboemboli direkomendasikan pada semua pasien FA laki-laki dengan skor CHA ₂ DS ₂ -VASc dua atau lebih	I	A
Terapi antikoagulan oral untuk mencegah tromboemboli direkomendasikan pada semua pasien FA perempuan dengan skor CHA ₂ DS ₂ -VASc tiga atau lebih	I	A
Terapi antikoagulan oral untuk mencegah tromboemboli seharusnya dipertimbangkan pada semua pasien FA laki-laki dengan skor CHA ₂ DS ₂ -VASc satu dengan mempertimbangkan karakteristik dan pilihan pasien	IIa	B

Rekomendasi	Kelas	Level
Terapi antikoagulan oral untuk mencegah tromboem-boli seharusnya dipertimbangkan pada semua pasien FA perempuan dengan skor CHA ₂ DS ₂ -VASc dua, dengan mempertimbangkan karakteristik dan preferensi pasien	IIa	B
Bila antikoagulan oral diindikasikan pada pasien FA, AKD (dabigatran, rivaroksaban, apiksaban, edoksaban) lebih diutamakan dibandingkan AVK	I	A
B. Terapi AVK		
Jika pasien mendapat AVK, <i>time in theurapic range</i> (TTR) harus setinggi mungkin (>75%) dan dimonitor ketat	I	A
Penggunaan skor SAME-TT ₂ R ₂ dianjurkan untuk memprediksi respons terhadap terapi AVK.	IIa	B
Skor SAME-TT ₂ R ₂ 0-2 akan memberikan respons baik, sedangkan skor SAME-TT ₂ R ₂ >2 perlu dilakukan pemeriksaan INR secara berkala dan kontrol ketat.	I	A
Skor SAME-TT ₂ R ₂ 0-2 dapat diberikan AVK dan AKD	I	A
Skor SAME-TT ₂ R ₂ ≥3 diberikan AKD	I	A
C. Lainnya		
Kombinasi antikoagulan dan antiplatelet meningkatkan risiko perdarahan dan dihindari pada FA, kecuali dengan indikasi untuk mendapatkan antiplatelet	III	B
Pada pasien FA laki-laki atau perempuan tanpa faktor risiko, terapi antikoagulan atau antiplatelet tidak direkomendasikan untuk pencegahan stroke	III	B
Monoterapi antiplatelet tidak direkomendasikan untuk pencegahan stroke pada pasien FA meskipun terdapat risiko stroke	III	B
AKD tidak direkomendasikan pada FA dengan katup prostetik mekanik atau stenosis mitral sedang-berat	III	B/C

Rekomendasi 7. Rekomendasi Oklusi atau Eksklusi Apendiks Atrium Kiri

Rekomendasi	Kelas	Level
Setelah penutupan AAK dengan operasi, direkomendasikan melanjutkan antikoagulan pada pasien FA yang berisiko sebagai pencegahan stroke	I	B
Penutupan AAK perkutan dapat dipertimbangkan untuk pencegahan stroke pada pasien FA dengan kontraindikasi pemakaian antikoagulan jangka panjang (misal. perdarahan yang mengancam jiwa sebelumnya)	IIb	B
Penutupan AAK dengan operasi dapat dipertimbangkan untuk pencegahan stroke pada pasien FA yang menjalani operasi jantung terbuka	IIb	B
Penutupan AAK dengan operasi dapat dipertimbangkan untuk pencegahan stroke pada pasien FA yang menjalani operasi torakoskopi	IIb	B

Rekomendasi 8. Rekomendasi Pencegahan Stroke Sekunder

Rekomendasi	Kelas	Level
Antikoagulan dengan heparin atau HBMR segera setelah serangan stroke iskemik tidak direkomendasikan pada pasien FA	III	A
Pada pasien yang menderita TIA atau stroke, ketika menggunakan antikoagulan, kepatuhan terhadap terapi harus dievaluasi dan dioptimalisasi	IIa	C
Pada pasien yang mengalami stroke iskemik sedang-berat, ketika menggunakan antikoagulan, antikoagulan harus dihentikan sementara selama 3-12 hari berdasarkan evaluasi multidisiplin terhadap stroke akut dan risiko perdarahan	IIa	C
Pada pasien FA yang menderita stroke, aspirin seharusnya dipertimbangkan untuk pencegahan stroke sekunder sampai inisiasi kembali antikoagulan oral	IIa	B
Trombolisis sistemik dengan rtPA pada pasien stroke tidak direkomendasikan bila nilai INR lebih dari 1.7 (atau pada pengguna dabigatran, jika aPTT di atas nilai batas normal)	III	C
AKD lebih direkomendasikan dibandingkan AVK atau aspirin pada pasien FA dengan stroke sebelumnya	I	B
Setelah TIA atau stroke, kombinasi terapi antikoagulan oral dan antiplatelet tidak direkomendasikan	III	B
Setelah perdarahan intrakranial, antikoagulan oral pada pasien FA dapat dimulai kembali setelah 4-8 minggu penyebab perdarahan dan faktor risiko perdarahan dapat dikontrol	IIb	B

Rekomendasi 9. Rekomendasi Penanganan Perdarahan

Rekomendasi	Kelas	Level
Kontrol tekanan darah pada pasien hipertensi dengan antikoagulan dianjurkan untuk mengurangi risiko perdarahan	IIa	B
Bila dabigatran digunakan, penyesuaian dosis (2x110 mg) dapat diperbolehkan pada pasien berusia > 75 tahun untuk mengurangi risiko perdarahan	IIb	B
Pada pasien dengan risiko tinggi perdarahan saluran cerna, AVK atau AKD (edoksaban atau apiksaban) lebih dianjurkan	IIa	B
Memberi nasihat dan pengobatan pasien FA yang menggunakan antikoagulan untuk tidak mengonsumsi alkohol berlebihan.	IIa	C
Tes genetik sebelum inisiasi AVK tidak diperlukan	III	B
Inisiasi kembali antikoagulan oral setelah kejadian perdarahan seharusnya dipertimbangkan pada pasien dengan diskusi multidisiplin	IIa	B
Pada pasien FA yang mengalami perdarahan berat, direkomendasikan untuk menghentikan sementara antikoagulan oral sampai penyebab perdarahan diatasi	I	C

Rekomendasi 10. Rekomendasi Pemakaian Antikoagulan & Antiplatelet

Rekomendasi	Kelas	Level
Setelah tindakan pemasangan sten pada pasien FA yang berisiko stroke, kombinasi tiga terapi dengan aspirin, klopidogrel, dan antikoagulan dianjurkan diberikan selama 1 bulan	Ila	B
Setelah kejadian SKA dengan pemasangan sten, kombinasi tiga terapi dengan aspirin, klopidogrel, dan antikoagulan dianjurkan diberikan selama 1-6 bulan untuk mencegah kejadian iskemik koroner dan otak	Ila	C
Setelah kejadian SKA tanpa pemasangan sten, kombinasi dua terapi dengan aspirin atau klopidogrel dan antikoagulan dianjurkan diberikan selama 12 bulan untuk mencegah kejadian iskemik koroner dan otak	Ila	C
Antitrombotik, khususnya kombinasi tiga terapi, dianjurkan diberikan dalam durasi yang singkat dengan memperhatikan risiko perdarahan dan kejadian iskemik koroner	Ila	B
Kombinasi dua terapi dengan klopidogrel 75 mg/hari dan antikoagulan diperbolehkan pada kelompok pasien tertentu untuk menggantikan kombinasi tiga terapi	IIb	C

IV.2. Tatalaksana Kendali Laju

Gejala akibat FA adalah salah satu aspek penting untuk menentukan strategi pemilihan kendali laju atau irama. Faktor lain yang dapat mempengaruhi adalah durasi FA yang telah lama, usia tua, penyakit kardiovaskular berat, penyakit lain yang menyertai, dan besarnya atrium kiri.¹³

Pada pasien dengan FA simtomatik yang telah lama terjadi, terapi yang dipilih adalah kendali laju. Namun, apabila pasien masih mengalami keluhan dengan strategi kendali laju, kendali irama dapat menjadi strategi terapi selanjutnya.^{8,13,171} Kendali laju dipertimbangkan pula sebagai terapi awal pada pasien usia tua dan pasien dengan keluhan minimal (skor EHRA 1), sedangkan kendali irama direkomendasikan pada pasien yang masih simtomatik (skor EHRA ≥ 2) meskipun telah dilakukan kendali laju optimal. Beberapa indikasi pemilihan strategi terapi pada FA persisten dapat dilihat di tabel 8.

Tabel 8. Indikasi Kendali Laju & Irama pada Fibrilasi Atrium Persisten.¹⁷²

Strategi kontrol laju Dipilih sebagai penanganan awal pada:	Strategi kontrol irama Dipilih sebagai penanganan awal pada:
Usia > 65 tahun	Usia < 65 tahun
Dengan penyakit arteri koroner	Memiliki gejala yang berhubungan dengan aritmia dan tidak dapat ditoleransi
Kontraindikasi obat-obatan aritmia	Pertama kali mengalami FA sorangan
Tidak cocok untuk kardioversi	FA sekunder dengan penyerta yang terobati / terkoreksi
Tanpa gagal jantung kongestif	Dengan gagal jantung kongestif

IV.2.1 Tatalaksana Kendali Laju pada Fase Akut

Pada pasien dengan hemodinamik stabil, obat untuk mengontrol respons ventrikel seperti penyekat beta atau antagonis kanal kalsium non-dihidropiridin oral dapat diberikan. Namun, antagonis kanal kalsium non-dihidropiridin hanya dapat diberikan pada pasien dengan fungsi sistolik ventrikel yang masih baik. Digoksin atau amiodaron direkomendasikan untuk mengontrol laju ventrikel pada pasien dengan FA dan gagal jantung atau hipotensi. Pada FA dengan preeksitasi, obat terpilih adalah antiaritmia kelas I (propafenon, disopiramid, meksiletin) atau amiodaron. Obat yang menghambat NAV tidak digunakan pada kondisi FA dengan preeksitasi karena dapat menyebabkan aritmia letal.⁸

Pada fase akut, target laju jantung adalah 80-100 kali permenit.⁸ Obat intravena mempunyai respons yang lebih cepat untuk mengontrol irama ventrikel. Rekomendasi obat intravena yang dapat digunakan pada kondisi akut dapat dilihat di tabel 9.¹⁷³

Pada layanan kesehatan primer yang jauh dari pusat rujukan sekunder/tersier, kendali laju untuk sementara dapat dilakukan dengan pemberian obat antiaritmia oral. Laju jantung diharapkan akan menurun dalam 1-3 jam setelah pemberian antagonis kanal kalsium (diltiazem 30 mg atau verapamil 80 mg) atau penyekat beta (propranolol 20-40 mg, bisoprolol 5 mg, atau metoprolol 50 mg).^{174,175,176} Pada kondisi tersebut, penting diperhatikan untuk menyingkirkan adanya riwayat dan gejala gagal jantung (Lihat Bab 5). Kendali laju yang efektif tetap harus dilakukan dengan pemberian obat antiaritmia intravena di layanan kesehatan sekunder/tersier.

Fibrilasi atrium dengan respons irama ventrikel yang lambat biasanya membaik dengan atropin (mulai dari 0,5 mg intravena). Bila pasien masih simtomatik, tindakan yang dapat dilakukan antara lain kardioversi atau pemasangan pacujantung sementara.⁸

Tabel 9. Kendali Laju pada Fase Akut

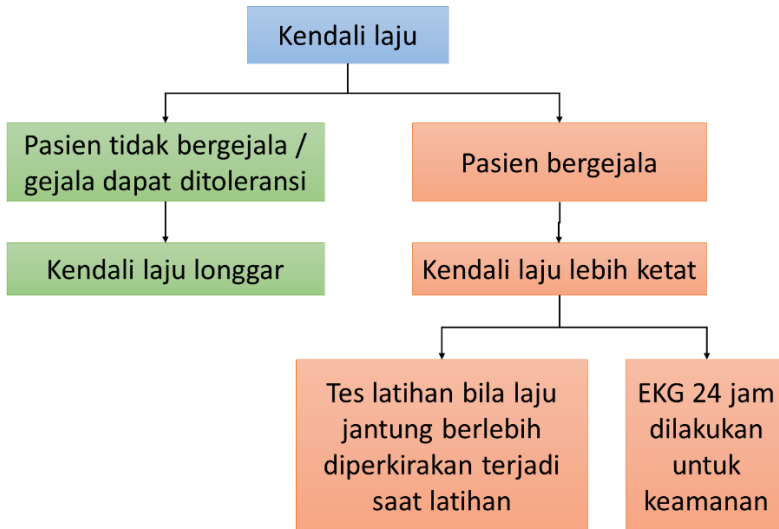
Tingkat Layanan Kesehatan \ Obat	Primer	Sekunder	Tersier	Risiko
Diltiazem 0,25 mg/kgBB bolus IV dalam 10 menit, dilanjutkan 0,35 mg/kgBB IV	-	v	V	Hipotensi, bradikardia
Metoprolol 2,5-5 mg IV bolus dalam 2 menit sampai 3 kali dosis	-	v	V	Hipotensi, bradikardia
Amiodaron 5 mg/kgBB dalam satu jam pertama, dilanjutkan 1 mg/menit dalam 6 jam, kemudian 0,5 mg/menit dalam 18 jam via vena besar	-	v	V	Bradikardia, flebitis
Verapamil 0,075 mg-0,15 mg/kgBB dalam 2 menit	-	v	V	Hipotensi, bradikardia
Digoksin 0,25 mg IV setiap 2 jam sampai 1,5 mg	-	v	V	Hipotensi, toksisitas digitalis

iv=intravena

IV.2.2. Kendali Laju Jangka Panjang

Kendali laju dapat dilakukan secara longgar atau ketat. Studi **R**Ate **C**ontrol **E**fficacy in permanent atrial fibrillation (RACE) II menunjukkan bahwa kendali laju ketat tidak lebih baik dari kendali laju longgar.¹⁷⁷ Pada kendali laju longgar, target terapi adalah respons ventrikel <110 kali permenit saat istirahat. Bila masih merasa keluhan dengan target ini, pasien dianjurkan untuk melakukan kendali laju ketat, yaitu dengan target laju saat istirahat < 80 kali permenit. Evaluasi Holter dapat dilakukan untuk menilai terapi dan memantau ada tidaknya bradikardia.⁸ Kendali laju yang optimal akan mengurangi keluhan, memperbaiki hemodinamik dengan memperpanjang waktu pengisian

ventrikel, dan mencegah kardiomiopati akibat takikardia.



Gambar 16. Kendali Laju Jantung Optimal²

Penyekat beta direkomendasikan sebagai terapi pilihan pertama pada pasien FA dengan gagal jantung dan fraksi ejeksi yang rendah atau pasien dengan riwayat infark miokard.^{8,172} Apabila monoterapi tidak adekuat, dapat ditambahkan digoksin.⁸ Akan tetapi, digoksin tidak dianjurkan sebagai terapi pertama pada pasien FA yang memiliki aktivitas fisik tinggi dan sebaiknya hanya diberikan pada pasien gagal jantung sistolik yang tidak memiliki aktivitas tinggi. Hal ini disebabkan karena digoksin hanya bekerja pada persarafan parasimpatis sehingga tidak dapat menghambat peningkatan kerja saraf simpatis saat aktivitas. Amiodaron untuk kendali laju hanya diberikan apabila obat lain belum memberikan respons optimal.¹⁷² Tabel 10 menunjukkan beberapa obat yang dapat digunakan sebagai kendali laju.

Tabel 10. Obat untuk Kendali Laju.⁸

Tingkat layanan Kesehatan Obat	Primer	Sekun-der	Tersier
Penyekat Beta			
Metoprolol			
2x50-100 mg po	v	v	v
2,5-5 mg bolus IV dalam 2 menit hingga 3 dosis	-	v	v
Bisoprolol			
1x5-10 mg po	v	v	v
Atenolol			
1x25-100 mg po	v	v	v
Propranolol			
3x10-40 mg po	v	v	v
0,15 mg/kgBB dalam 1 menit	v	v	v
Carvedilol			
2x3,125-25 mg po	v	v	v
Antagonis kalsium non-dihidropiridin			
Verapamil			
2x40 hingga 1x240mg po (lepas lambat)	v	v	v
0,0375-0,15 mg/kgBB IV dalam 2 menit	-	v	v
Diltiazem			
3x30 hingga 1x200mg po (lepas lambat)	v	v	v
Lainnya			
Digoksin			
1x0,125-0,5 mg po	v	v	v
0,5-1 mg IV	-	v	v
Amiodaron			
1x100-200 mg po	v	v	v
5 mg/kgBB dalam 1 jam dan 50 mg/jam untuk rumatan	-	v	v

IV.2.3. Ablasi Nodus Atrioventrikular dan Pacujantung

Ablasi NAV yang dilanjutkan pemasangan pacujantung permanen efektif untuk mengontrol respons ventrikel pada FA. Ablasi NAV adalah prosedur ireversibel sehingga hanya dilakukan pada kegagalan kombinasi terapi kontrol laju jantung atau tidak berhasilnya kendali irama dengan obat atau ablasi atrium kiri.^{8,172}

IV.3. Tatalaksana Kendali Irama

Respons irama ventrikel yang terlalu cepat akan menyebabkan gangguan hemodinamik pada pasien FA. Bila terjadi ketidakstabilan hemodinamik akibat FA, kardioversi elektrik harus segera dilakukan untuk mengembalikan irama sinus.¹⁷² Meskipun strategi kendali laju telah optimal, pasien yang masih simtomatik dan mengalami gangguan hemodinamik bisa mendapatkan kardioversi farmakologis dengan obat antiaritmia intravena atau kardioversi elektrik. Saat pemberian obat antiaritmia intravena, pasien harus dimonitor untuk kemungkinan efek samping obat seperti efek pro-aritmia, disfungsi nodus sinoatrial (henti sinus atau jeda sinus), atau blok atrioventrikular. Obat intravena untuk kardioversi farmakologis yang tersedia di Indonesia adalah amiodaron. Kardioversi dengan amiodaron terjadi beberapa jam setelah pemberian.⁸

IV.3.1. Konversi ke Irama Sinus pada Fase Akut

Konversi FA ke irama sinus pada fase akut dapat dilakukan dengan pemberian pil dalam saku (pildaku) dan kardioversi elektrik.

Terapi Pil dalam Saku (Pildaku)

Pemberian propafenon oral (450-600 mg) dapat mengonversi irama FA menjadi irama sinus dengan efektivitas mencapai 45% dalam 3 jam. Obat ini dapat dibawa dalam saku untuk digunakan apabila pasien sewaktu-waktu memerlukan (pil dalam saku – pildaku). Strategi terapi ini dapat dipilih pada pasien dengan gejala yang berat dan frekuensi FA yang jarang (sekali dalam sebulan) setelah evaluasi klinis sebelumnya.⁸

Kardioversi elektrik (direct current cardioversion)

Kardioversi elektrik adalah salah satu strategi kendali irama. Kardioversi elektrik dengan arus bifasik lebih dipilih dibandingkan dengan arus monofasik karena membutuhkan energi yang lebih rendah dan memiliki potensi keberhasilan yang lebih tinggi. Posisi anteroposterior mempunyai keberhasilan lebih tinggi dibandingkan posisi anterolateral. Keberhasilan tindakan ini pada FA persisten mencapai 80-96%.¹⁷⁸ Pemberian obat antiaritmia sebelum kardioversi, misalnya amiodaron, meningkatkan keberhasilan konversi irama FA ke irama sinus.⁸

Sebesar 23% pasien tetap memiliki irama sinus dalam waktu setahun dan 16% dalam waktu dua tahun.¹⁷⁹ Namun, sebagian besar rekurensi FA terjadi dalam 3 bulan pascakardioversi.¹⁸⁰ Amiodaron adalah antiaritmia yang paling kuat untuk mencegah rekurensi FA setelah keberhasilan kardioversi.¹⁸¹ Beberapa prediktor terjadinya kegagalan kardioversi atau rekurensi FA adalah berat badan, durasi FA yang lebih panjang (>1-2 tahun), gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi, peningkatan dimensi atrium kiri, penyakit jantung rematik, dan tidak adanya pengobatan dengan antiaritmia.¹⁸²

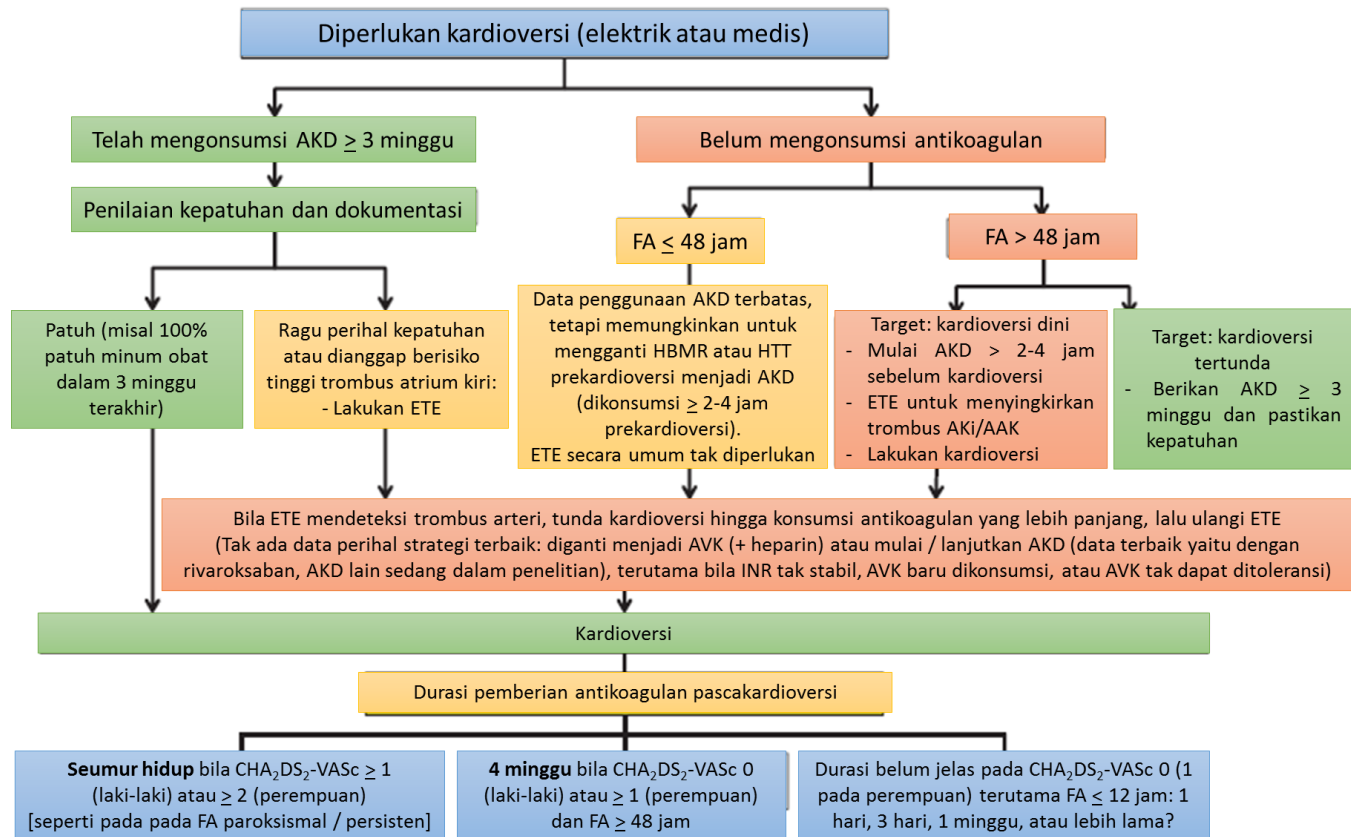
Komplikasi kardioversi yang dapat terjadi adalah tromboemboli (1-2%), aritmia pascakardioversi, dan risiko anestesi umum. Ekokardiograf transtorakal (ETT) harus dilakukan untuk mengidentifikasi adanya trombus pada ruang-ruang jantung. Ekokardiograf transesofagus (ETE) harus dikerjakan bila trombus tidak terlihat dengan ETT dan FA diperkirakan berlangsung >48 jam sebelum kardioversi dilakukan.⁸ Apabila tidak memungkinkan untuk dilakukan ETE, terapi antikoagulan (AVK atau dabigatran) dapat diberikan selama minimal 3 minggu sebelumnya.¹⁸³ Antikoagulan dilanjutkan sampai dengan 4 minggu pascakardioversi (target INR 2-3 bila memakai AVK).¹⁸⁰

IV.3.2. Obat Antiaritmia Jangka Panjang

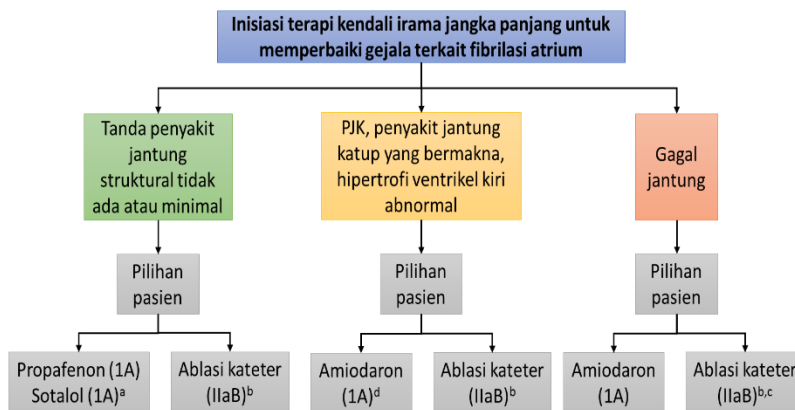
Target pengobatan antiaritmia adalah memperbaiki gejala-gejala terkait FA. Oleh karena itu, penentuan keputusan memulai terapi antiaritmia jangka panjang perlu mempertimbangkan beban gejala, kemungkinan efek samping obat, serta pilihan pasien. Prinsip pemberian obat antiaritmia jangka panjang yang perlu diperhatikan antara lain:⁹¹

1. Pengobatan bertujuan untuk mengurangi gejala terkait FA
2. Kemanjuran obat antiaritmia untuk mempertahankan irama sinus tidak terlalu baik
3. Terapi obat antiaritmia yang berhasil secara klinis cenderung tidak menghilangkan, tetapi hanya mengurangi rekurensi FA.
4. Jika satu obat antiaritmia 'gagal', obat antiaritmia lain mungkin dapat memberikan respons cukup.
5. Efek pro-aritmia serta efek samping tidak terkait jantung sering terjadi akibat obat antiaritmia
6. Pemilihan obat antiaritmia sebaiknya lebih mengutamakan unsur keamanan dibandingkan kemanjuran.

Pemberian obat antiaritmia dapat mempertahankan irama sinus sekitar dua kali lebih baik dibandingkan tanpa terapi.¹⁸⁴ Namun, untuk mengurangi risiko efek samping obat antiaritmia, penggunaan dengan durasi singkat lebih dianjurkan. Selain pemberian obat antiaritmia, kontrol faktor risiko kardiovaskular penyerta dapat mengurangi beban gejala pada FA dan membantu mempertahankan irama sinus. Kontrol faktor risiko tersebut dapat berupa penurunan berat badan, kontrol tekanan darah, pengobatan gagal jantung, meningkatkan kebugaran fisik, dan sebagainya.¹⁷



Gambar 17. Kardioversi pada Pasien dengan Fibrilasi Atrium. AAK: aurikel atrium kiri; AKi: atrium kiri; AKD: antikoagulan direk; AVK: antagonis vitamin K; ETE: ekokardiografi transesofageal; FA: fibrilasi atrium; HBMR: heparin bobot molekul rendah; HTT: heparin tak terfraksinasi (disadur dari pedoman EHRA 2018¹²⁷)



Gambar 18. Inisiasi Kendali Irama Jangka Panjang pada Pasien Fibrilasi Atrium Simptomatik. PJK: penyakit jantung koroner. ^aSotalolol memerlukan evaluasi risiko pro-aritmia yang hati-hati. ^bAblasi kateter sebaiknya mengisolasi vena pulmonalis dan dapat dilakukan menggunakan kateter frekuensi radio atau *cryoballoon*. ^cAblasi kateter sebagai terapi lini pertama biasanya diutamakan untuk gagal jantung dengan takikardiomiopati. ^dAmiodaron adalah terapi pilihan kedua pada banyak pasien akibat efek samping tidak terkait jantung

IV.4. Tatalaksana Lain: Teknik Ablasi dan Operasi

IV.4.1. Ablasi Kateter dengan Frekuensi Radio (AFR)

Keterbatasan terapi farmakologis dan kardioversi elektrik telah memunculkan jenis terapi lain seperti ablasi frekuensi radio (AFR). Strategi ablasi merupakan salah satu cara menyembuhkan FA pada beberapa populasi pasien.⁸ Evaluasi jangka panjang dengan metode ini menunjukkan bahwa irama sinus bertahan lebih lama dibandingkan pemakaian obat antiaritmia. Ablasi frekuensi radio mempunyai keberhasilan 85% dalam 1 tahun pertama dan 52% dalam 5 tahun.^{8,185} Secara umum, AFR direkomendasikan pada pasien FA yang masih simtomatik meskipun telah mendapat terapi medikamentosa optimal atau pada pasien yang memilih strategi kendali irama karena menolak mengonsumsi obat antiaritmia seumur hidup.¹⁷² Pada studi jangka

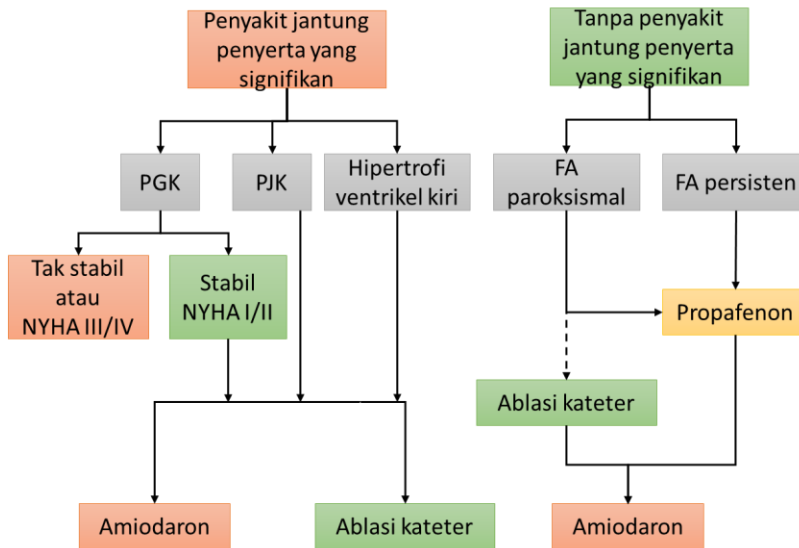
panjang dengan pengamatan 10 tahun, terdapat peningkatan kualitas hidup dan berkurangnya progresi FA permanen pada pasien yang dilakukan AFR.¹⁸⁶ Tindakan AFR juga dapat dipertimbangkan sebagai terapi pertama pada populasi usia muda dengan FA paroksismal yang simtomatik.²⁹

Ostium VP yang terletak di atrium kiri adalah sumber fokus ektopik yang berperan penting pada inisiasi dan mekanisme kejadian FA.¹⁸⁷ Ablasi frekuensi radio pada fokus ektopik dapat mengeliminasi episode FA. Strategi AFR yang direkomendasikan adalah isolasi elektrik pada antrum VP dan AFR fokus ektopik.¹⁸⁸

Beberapa efek samping seperti tromboemboli, stenosis VP, fistula atrio-esofageal, tamponade, dan cedera saraf frenikus dapat terjadi pada pasien yang menjalani AFR sehingga tindakan ini harus dilakukan di pusat yang berpengalaman (komplikasi 2-3%).⁸

Ablasi frekuensi radio direkomendasikan pada FA simtomatik yang refrakter atau intoleran dengan ≥ 1 obat antiaritmia golongan 3 (amiodaron).⁵

Salah satu penelitian terbaru yang banyak menarik perhatian adalah *Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation* (CABANA). Hasil penelitian pada 2.200 pasien selama 5 tahun setelah randomisasi ternyata tidak mendapatkan perbedaan luaran primer (kematian, perdarahan serius, stroke, dan henti jantung) yang bermakna antara kedua kelompok. Analisis yang lebih mendalam pada kelompok yang menjalani ablasi menunjukkan usia <65 tahun mendapatkan manfaat lebih baik dengan sedikit keunggulan ablasi dibandingkan obat pada analisa *on-treatment*.¹⁸⁹ Namun untuk populasi gagal jantung, ablasi cenderung memberikan hasil baik untuk mengurangi angka kematian atau perburukan gagal jantung dalam periode observasi selama 3 tahun.¹⁹⁰



Gambar 12. Pemilihan Tindakan Ablasi dan Terapi Obat Antiaritmia. FA: Fibrilasi Atrium; NYHA: *New York Heart Association*; PGK: Penyakit Ginjal Kronik; PJK: Penyakit Jantung Koroner²

IV.4.2. Krioablasi

Alternatif lain AFR yang paling efisien dan sering digunakan adalah krioablasi. Krioablasi generasi pertama dikenal sekitar 10 tahun lalu menggunakan balon nonelastis dengan dua diameter berbeda (23 mm dan 28 mm) dan nitrogen oksida (N₂O) sebagai pembeku dengan durasi siklus beku selama 300 detik. Bila prosedur tersebut berhasil, krioablasi kedua dengan durasi yang sama umumnya akan dilakukan. Tingkat keberhasilan dalam 1 tahun pada prosedur ini mencapai 70-73%.

Krioablasi generasi kedua diperkenalkan pada tahun 2012 menggunakan sistem pembeku injeksi yang dimodifikasi sehingga terdapat 8 jet injeksi pada distal balon. Teknik ini menyebabkan

pembekuan yang lebih homogen dan luas, khususnya pada bagian distal balon. Keberhasilan krioablasi generasi kedua 65% lebih tinggi secara klinis. Membandingkan AFR dan krioablasi, studi uji klinis FIRE AND ICE menunjukkan krioablasi tidak berbeda dengan AFR dari segi efikasi dan keamanan primer (rekurensi aritmia atrium, perlunya penggunaan obat antiaritmia, atau reablasi dalam 1 tahun), tetapi lebih menurunkan potensi rehospitalisasi dan reablasi serta perlunya kardioversi elektrik selama pemantauan. Pada pasien yang mengalami kegagalan ablasi AF dengan krioterapi generasi kedua, 27-65% pasien mengalami rekoneksi konduksi VP.²⁹

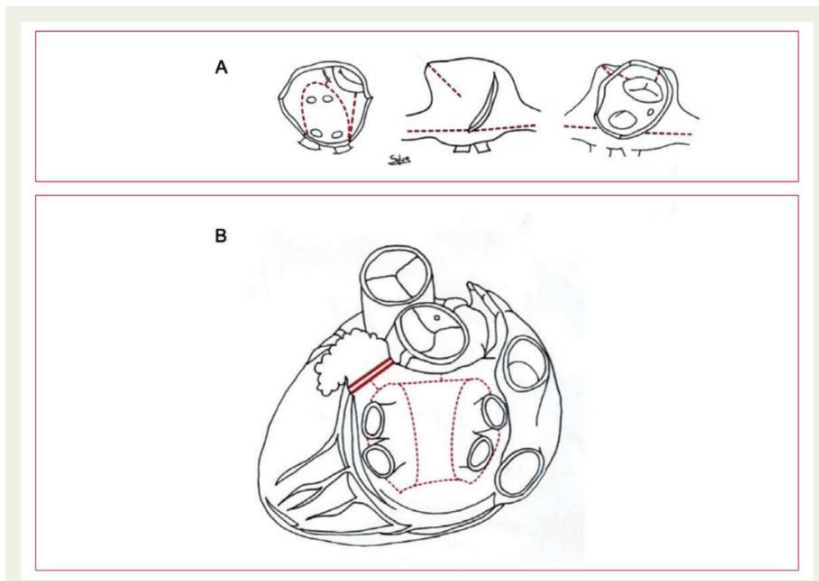
IV.4.3. Operasi *maze*

Prosedur *Cox maze* pertama kali dikerjakan 30 tahun yang lalu sebagai suatu teknik 'potong-lalu-jahit', yakni berupa isolasi atrium kiri posterior, koneksi ke mitral anulus posterior, garis kavotrikuspidis, garis kavokaval, serta eksklusi dari AAK (Gambar 18).¹⁹¹ Dengan demikian, prosedur ini menghasilkan suatu labirin elektrik (*maze*) dengan jalan lintasan di mana impuls dari nodus sinoatrial dapat mencapai NAV sekaligus mencegah konduksi fibrilasi.

Prosedur *Cox maze* dan berbagai bentuk pembedahan FA lain yang seringkali lebih sederhana telah digunakan terutama pada pasien yang akan menjalani operasi bedah terbuka lainnya. Dalam suatu kajian sistematis, prosedur operasi FA yang bersamaan dengan operasi bedah terbuka lain seperti operasi katup dapat mengurangi kejadian FA, KA, dan TA dibandingkan tanpa operasi FA (RR 1,94; IK95% 1,51–2,49; n = 554 dari tujuh uji klinis acak).¹⁹² Pasien yang menjalani prosedur *Cox Maze* lebih sering memerlukan pemasangan alat pacujantung (RR 1,69; 95% CI 1,12–2,54; n = 1.631 dari 17 uji klinis acak) tanpa perbedaan luaran atau komplikasi.

Prediktor rekurensi FA setelah operasi FA adalah dilatasi atrium kiri, usia lebih tua, riwayat FA lebih dari 10 tahun, serta FA non-paroksismal. Berdasarkan jenis FA, isolasi VP dengan pembedahan terkesan efektif pada FA paroksismal, sedangkan pola lesi biatrial mungkin lebih efektif pada FA persisten dan persisten lama.¹⁷

Di lain pihak, operasi tersendiri untuk FA dapat dipertimbangkan bagi pasien yang masih simtomatik dan mengalami rekurensi setelah obat antiaritmia atau AFR.²⁹



Gambar 20. Operasi Cox Maze. A: Lesi operatif pada prosedur simpang siur Cox biatrial. Lapang pandang operator bedah memperlihatkan lesi atrium kiri (panel kiri) dan lesi atrium kanan (panel tengah dan kanan). B: Lesi atrium kiri pada prosedur bedah torakoskopik invasif minimal (garis titik-titik) beserta eksklusi aurikel atrium kiri (garis ganda)

IV.4. Kombinasi Kendali Irama

IV.4.1. Kombinasi Obat Antiaritmia dan Ablasi Kateter

Obat antiaritmia sering diberikan selama 8-12 minggu setelah ablasi untuk mengurangi rekurensi dini FA setelah prosedur ablasi. Hal ini didukung uji kontrol baru yang menunjukkan amiodaron mengurangi rekurensi FA dini dibandingkan plasebo.¹⁹³ Meta analisis terhadap literatur yang tersedia saat ini juga menunjukkan sedikit keunggulan obat antiaritmia setelah ablasi untuk mencegah rekurensi FA.¹⁹⁴

Banyak pasien yang diberikan obat antiaritmia setelah ablasi kateter. Seringkali amiodaron atau flekainid menjadi pilihan untuk pasien dengan rekurensi FA setelah ablasi.¹⁹⁵ Kombinasi ablasi ismus kavotrikuspid dan obat antiaritmia mungkin dapat meningkatkan kontrol irama tanpa memerlukan ablasi atrium kiri pada 'KA yang dipicu obat' setelah pemberian flekainid, propafenon, atau amiodaron. Namun, FA cenderung tetap kambuh dalam jangka panjang.^{196,197,198,199,200}

IV.4.2. Kombinasi Obat Antiaritmia dan Pacujantung

Pada pasien dengan sindrom *sick sinus* dan respons ventriku-lar cepat saat FA paroksismal dan memerlukan terapi kendali laju, pemasangan alat pacujantung bukan hanya mengoptimalkan kendali laju, tetapi juga dapat membantu kendali irama.^{201,202} Terlebih lagi, bila pemberian obat antiaritmia menyebabkan disfungsi nodus sinoatrial serta bradikardia, alat pacu dapat memberi kesempatan peningkatan titrasi dosis obat antiaritmia. Strategi tersebut belum pernah diteliti secara prospektif dan populasi studi yang ada sangat terpilih.²⁰³

Beberapa pasien dengan bradikardia yang dipicu FA mungkin mendapatkan manfaat dengan kateter ablasi FA sehingga tidak memerlukan obat antiaritmia serta pemasangan alat pacujantung.^{204,205}

REKOMENDASI

Rekomendasi 11. Rekomendasi Kontrol Laju pada Fibrilasi Atrium

Rekomendasi	Kelas	Level
Penyekat beta, digoksin, diltiazem, atau verapamil direkomendasikan sebagai terapi kontrol laju pada pasien FA dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri $\geq 40\%$	I	B
Penyekat beta dan/atau digoksin direkomendasikan sebagai terapi kontrol laju pada pasien FA dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri $< 40\%$	I	B
Pada pasien dengan hemodinamik tidak stabil atau fraksi ejeksi ventrikel kiri yang sangat rendah, amiodaron dapat dipertimbangkan sebagai terapi kontrol laju fase akut.	IIb	B
Pada pasien dengan FA permanen (tidak direncanakan lagi usaha untuk mengonversi ke irama sinus), obat antiaritmia tidak perlu diberikan secara rutin sebagai kontrol laju.	III	A
Ablasi nodus atrioventrikular dipertimbangkan sebagai terapi kontrol laju pada pasien yang tidak responsif atau tidak toleran terhadap terapi kontrol laju dan irama yang intensif, sekaligus menandakan bahwa pasien akan bergantung pada alat pacujantung.	IIa	B
Denyut jantung istirahat < 110 kali permenit (misal: kontrol laju yang tidak agresif) dipertimbangkan sebagai target denyut jantung awal pada terapi kontrol laju.	IIa	B

Rekomendasi 12. Rekomendasi Kontrol Irama pada Fibrilasi Atrium

Rekomendasi	Kelas	Level
Umum		
Kontrol irama diindikasikan untuk memperbaiki gejala pada pasien FA.	I	B
Menatalaksana faktor-faktor risiko kardiovaskular dan menghindari pemicu FA dianjurkan untuk dilakukan pada pasien dengan terapi kontrol irama untuk memfasilitasi perbaikan irama sinus yang berkesinambungan.	IIa	B
Selain FA yang berhubungan dengan instabilitas hemodinamik, pilihan kardioversi elektrik dan farmakologik dapat dianjurkan sesuai dengan keinginan pasien dan pertimbangan dokter.	IIa	C
Kardioversi FA		
Pemberian amiodaron atau propafenon sebelum kardioversi elektrik dipertimbangkan untuk meningkatkan keberhasilan kardioversi dan mencegah FA rekuren.	IIa	B
Pada pasien tertentu dengan FA awitan baru dan tanpa penyakit jantung struktural atau penyakit jantung iskemik, propafenon tablet dosis tunggal (pendekatan pil dalam saku / pildaku) dipertimbangkan sebagai metode kardioversi yang dapat dilakukan oleh pasien sendiri setelah melalui penilaian keamanan oleh dokter.	IIa	B
Pada pasien dengan penyakit jantung iskemik dan/atau penyakit jantung struktural, amiodaron direkomendasikan sebagai metode kardioversi FA.	I	A
Prevensi Stroke pada Kardioversi FA		
Antikoagulan berupa heparin atau AKD dianjurkan untuk diberikan sesegera mungkin sebelum memulai tindakan kardioversi FA atau kepek atrium	IIa	B

Rekomendasi	Kelas	Level
Antikoagulan yang efektif direkomendasikan diberikan selama minimal 3 minggu sebelum melakukan kardioversi FA atau kepek atrium.	I	B
Pada pasien dengan risiko stroke, terapi antikoagulan pascakardioversi sebaiknya diberikan sesuai rekomendasi antikoagulan jangka panjang, tidak bergantung pada metode kardioversi atau terjaganya irama sinus. Pada pasien tanpa faktor risiko stroke, antikoagulan direkomendasikan selama 4 minggu pascakardioversi.	I	B
Obat antiaritmia diberikan untuk pemeliharaan irama sinus jangka panjang	I	A
Pemilihan obat antiaritmia perlu dievaluasi secara hati-hati dengan mempertimbangkan komorbiditas, faktor risiko kardiovaskular dan potensi pro-aritmia yang serius, efek samping lain selain jantung, keinginan pasien, dan beban gejala.	I	A
Propafenon direkomendasikan sebagai prevensi FA simtomatik rekuren pada pasien dengan fungsi ventrikel kiri yang normal dan tanpa hipertrofi ventrikel kiri.	I	A
Amiodaron direkomendasikan sebagai prevensi FA simtomatik rekuren pada pasien dengan gagal jantung.	I	B
Obat antiaritmia tidak direkomendasikan pada pasien dengan pemanjangan interval QT (>0,5 detik), penyakit nodus sinoatrial yang signifikan, atau disfungsi NAV yang tidak memiliki pacujantung permanen fungsional.	III	C
Pemberian obat antiaritmia jangka Panjang pasca-ablasi FA dapat dipertimbangkan untuk menjaga irama tetap sinus jika cukup berpotensi terjadi rekurensi.	IIa	B

Rekomendasi 13. Rekomendasi Ablasi Kateter & Pembedahan Fibrilasi Atrium

Rekomendasi	Kelas	Level
Ablasi kateter pada FA paroksismal simtomatik direkomendasikan untuk memperbaiki gejala terkait FA pada pasien yang tetap simtomatik walau telah mendapat terapi antiaritmia (amiodaron, dronedaron, flecainid, propafenon, sotalol). Prosedur dilakukan oleh elektrofisiologis yang terlatih di pusat berpengalaman.	I	A
Ablasi kateter sebaiknya mengisolasi vena pulmonalis menggunakan ablasi frekuensi radio atau krioablasi	Ila	B
Ablasi FA perlu dipertimbangkan pada pasien simtomatik yang mengalami FA dan gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi untuk memperbaiki gejala dan fungsi jantung saat diduga terjadi takikardiomiopati.	Ila	C
Setiap pasien sebaiknya mendapatkan antikoagulan oral minimal selama 8 bulan setelah ablasi kateter (IIaB) atau operasi (IIaC)	Ila	B
Operasi <i>maze</i> , bila memungkinkan melalui pendekatan invasif minimal dan dilakukan seorang operator terlatih pada pusat berpengalaman, sebaiknya dipertimbangkan oleh tim FA sebagai salah satu pilihan tatalaksana pada pasien dengan FA persisten simtomatik refrakter atau FA pasca-ablasi untuk memperbaiki gejala.	Ila	C
Operasi <i>maze</i> , terutama biatrial, sebaiknya dipertimbangkan pada pasien yang menjalani operasi jantung untuk memperbaiki gejala terkait FA dengan menyeimbangkan risiko tambahan akibat prosedur dan manfaat terapi kendali irama.	Ila	A
Denyut jantung istirahat <110 kali permenit (kontrol laju yang tidak agresif) dipertimbangkan sebagai target denyut jantung awal pada terapi kontrol laju.	Ila	B

V. FIBRILASI ATRIUM PADA POPULASI KHUSUS

V.1. Pasien dengan Gagal Jantung

Pada dasarnya, tata laksana FA pada pasien gagal jantung tidak berbeda dengan tata laksana FA pada subset lainnya. Terapi dengan antagonis kalsium yang memiliki sifat inotropik negatif sebaiknya dihindari. Kendali laju pada FA sebaiknya menggunakan obat penyekat beta dan dapat ditambahkan digitalis bila diperlukan. Amiodaron adalah satu-satunya obat kendali irama yang dapat digunakan untuk pengobatan jangka panjang pada pasien dengan gagal jantung kelas fungsional III dan IV. Pada kondisi gagal jantung akut, pilihan terapi adalah kendali laju melalui pemberian digoksin 0,25-0,5 mg intravena (0,01-0,03 mg/kgBB/hari) dengan cara bolus selama 2 menit yang diencerkan dalam 10 cc larutan isotonis. Bila laju jantung belum terkontrol, bolus digoksin dapat diulang 4 jam setelah pemberian pertama dengan dosis maksimal 1,5 mg per 24 jam.

V.2. Atlet

Olahraga yang berlebihan seperti yang dilakukan atlet dapat menjadi risiko tersendiri untuk terjadinya FA.^{206,207} Kesulitan pengendalian laju jantung FA pada atlet disebabkan oleh tonus parasimpatis yang dominan. Penyekat beta tidak dianjurkan dan sering tidak dapat ditoleransi dengan baik oleh atlet. Kepak atrium yang timbul spontan atau setelah pemberian propafenon dapat menyebabkan instabilitas hemodinamik sehingga perlu diberikan secara hati-hati.²⁰⁸ Pemberian antagonis kalsium non-dihidropiridin dan amiodaron lebih direkomendasikan pada populasi ini.

V.3. Penyakit Jantung Katup

Kelainan katup (valvular) sering menimbulkan FA. Fibrilasi Atrium "valvular" menurut Pedoman *European Society of Cardiology* 2016 (Rekomendasi A) adalah pasien FA dengan stenosis mitral derajat sedang sampai berat atau katup prostetik (dan perbaikan katup, sesuai pedoman yang dikeluarkan Amerika Utara), sehingga pada pasien tersebut harus diberikan AVK. Penyakit jantung katup lainnya seperti stenosis mitral derajat ringan, regurgitasi mitral, stenosis aorta, dan insufisiensi aorta tidak menyebabkan terjadinya stasis di atrium kiri sehingga dianggap tidak berisiko untuk terjadinya tromboemboli.

Fibrilasi atrium paroksismal maupun permanen merupakan indikasi untuk intervensi dini pada kelainan katup.²⁰⁹ Tata laksana FA pada kelainan katup, yang umumnya dapat dilakukan, hanyalah kendali laju. Kendali irama sering kali sulit dilakukan, terutama bila ukuran atrium kiri dari ekokardiografi >45mm.²¹⁰

Upaya kendali irama pada pasien stenosis mitral dapat dilakukan dengan kardioversi elektrik setelah kelainan katup dikoreksi dengan *Baloon Mitral Valvuloplasty* (BMV) atau operasi. Risiko terjadinya tromboemboli pada pasien FA dengan stenosis mitral yang telah menjalani BMV meningkat sehingga indikasi untuk terapi antikoagulasi oral sebaiknya dimulai dini. Kelainan katup dengan FA merupakan indikasi untuk pemberian antikoagulan oral jenis AVK (warfarin, koumadin).

V.4. Sindrom Koroner Akut (SKA)

Fibrilasi atrium dapat terjadi pada 2-21% pasien dengan SKA.²¹¹ Dengan meningkatnya intervensi koroner perkutan dan prevensi sekunder, insiden terjadinya FA dapat diturunkan. Pasien tua atau pasien

gagal jantung mempunyai risiko lebih tinggi untuk terjadinya FA. Sindrom koroner akut dengan FA mempunyai risiko mortalitas dan stroke yang lebih tinggi. Kendali laju pada SKA menggunakan digoksin tidak disarankan karena dapat meningkatkan konsumsi oksigen miokard.

Pemberian AKD pada pasien dengan penyakit arteri koroner yang mendapat antiplatelet ganda tidak menambah *primary safety endpoint* pada berbagai studi AKD.^{105,113}

V.5. Diabetes Melitus

Berbagai studi populasi menunjukkan sebesar 13% pasien FA memiliki diabetes.² Diabetes merupakan faktor risiko independen (RR 1,4-1,8) terhadap kejadian FA. Diabetes dapat memperburuk prognosis pada FA dengan meningkatkan angka kematian dan kejadian kardiovaskular. Pendekatan komprehensif sangat diperlukan untuk manajemen risiko, termasuk di antaranya mengontrol tekanan darah, terapi statin, dan lain-lain. Pentingnya diabetes telah diakui pada setiap skema stratifikasi risiko utama stroke dan terapi antikoagulan dianjurkan pada pasien dengan diabetes.

V.6. Populasi Lanjut Usia (Lansia)

Prevalensi FA pada usia 80 tahun berkisar 10% dan pada usia ≥ 85 tahun berkisar 18%. Penelitian yang bertujuan mendeteksi FA pada lansia di layanan kesehatan primer (studi *Screening for AF in the Elderly, SAFE*)²¹² menemukan bahwa penapisan umum oleh dokter umum yang disertai EKG ketika denyut jantung tidak teratur memiliki efektivitas yang sama dengan penapisan sistematis dengan EKG. Semua pasien berusia >75 tahun dengan FA memiliki risiko tromboemboli $>4\%$ per tahun.

Dengan kata lain, populasi tersebut diindikasikan untuk mendapat AVK kecuali terdapat risiko perdarahan yang sangat tinggi. Pada komponen individual dari skor CHA₂DS₂VASc, usia ≥75 tahun memperburuk prognosis untuk stroke dan kematian. Angka tersebut lebih besar jika dibandingkan dengan hipertensi, diabetes, atau gagal jantung.

Secara umum, pengobatan AVK dan AKD dapat ditoleransi baik pada populasi lansia. Studi acak terkontrol penggunaan AVK pada FA menunjukkan penurunan kejadian stroke iskemik dan kardiovaskular dengan hanya sedikit peningkatan kejadian perdarahan berat. Secara umum, AVK mempunyai manfaat yang lebih besar pada orang tua bila dibandingkan dengan aspirin. Manfaat terapi antiplatelet pada stroke iskemik cenderung menurun sejalan dengan usia dan tidak memberikan efek protektif lagi pada usia lebih dari 77 tahun.²¹³

AVK dianjurkan sebagai terapi lini pertama pada lansia yang berusia lebih dari 75 tahun di negara Asia-Pasifik. Pada populasi dewasa secara umum, terapi AVK dengan target INR antara 2,0 dan 3,0 dapat menurunkan risiko stroke sebesar 64% dan risiko mortalitas sebesar 26% dibandingkan plasebo atau tanpa terapi.²¹⁴ Namun, pada lansia berusia lebih dari 75 tahun di negara Asia-Pasifik, target INR direkomendasikan antara 1,6-2,6 akibat risiko perdarahan yang lebih tinggi.²¹³

Kardioversi elektrik jarang dilakukan pada lansia karena irama sinus sering kali sulit untuk dipertahankan.²¹⁵

Untuk lansia dengan tingkat aktivitas yang rendah, digoksin dapat menjadi pilihan untuk kendali laju karena digoksin lebih efektif pada tonus simpatis yang rendah. Penggunaan penyekat beta dan antagonis kalsium non-dihidropiridin juga efektif untuk kendali laju. Namun, penyekat beta harus digunakan dengan hati-hati untuk pasien lansia dengan PPOK.

Pasien lansia dengan FA memiliki karakteristik yang berbeda dibandingkan dengan pasien muda, yaitu lebih rapuh, memiliki lebih banyak komorbid (termasuk kardiovaskular maupun penyakit non-jantung), mempunyai risiko tromboemboli dan perdarahan yang tinggi, memiliki FA yang lebih bersifat persisten atau permanen, sering kali memiliki gejala dan keluhan yang tidak khas, memiliki degenerasi sistem konduksi sehingga respons ventrikel menjadi kurang sensitif, lebih sensitif terhadap efek obat pro-aritmia akibat menurunnya fungsi ginjal dan hati, serta memiliki FA yang lebih sulit terdeteksi.

Pemberian AKD dabigatran pada lansia dapat dilakukan dengan penyesuaian dosis menjadi 2x110mg untuk menghindari peningkatan kejadian perdarahan. Sebaliknya, pemberian edoksaban, rivaroksaban dan apiksaban tidak memerlukan penyesuaian dosis.^{90,114,216,217}

V.7. Kehamilan

Fibrilasi atrium jarang terjadi selama kehamilan pada wanita tanpa riwayat FA sebelumnya dan tanpa adanya penyakit jantung penyerta. Namun, pada pasien yang sebelumnya telah terdiagnosis FA, 52% mengalami rekurensi selama kehamilan. Selain itu, komplikasi pada bayi lebih tinggi ditemukan pada wanita yang mengalami FA selama kehamilan. Fibrilasi atrium selama kehamilan ditoleransi dengan baik pada kebanyakan pasien tanpa penyakit katup atau penyakit jantung bawaan.

Obat Kendali Laju pada Kehamilan

Penyekat beta dapat melewati sawar plasenta dan berkaitan dengan berbagai efek samping, antara lain gangguan pertumbuhan janin intrauterus, depresi pernapasan neonatal, bradikardia, dan

hipoglikemia pada janin, terutama bila pengobatan dimulai pada awal kehamilan (misalnya 12-24 minggu). Pada kehamilan dengan komplikasi hipertensi yang diobati dengan propranolol, tidak ditemukan kejadian anomali kongenital, tetapi dilaporkan adanya hambatan pertumbuhan janin. Atenolol yang diberikan pada trimester pertama berkaitan dengan retardasi pertumbuhan janin. Namun, hal ini tidak ditemukan pada pemberian trimester 2 dan 3. Digoksin dapat melewati plasenta secara bebas sehingga intoksikasi digitalis pada ibu berkaitan dengan kematian janin. Data yang ada untuk penggunaan verapamil dan diltiazem terbatas, tetapi penggunaan oral untuk kendali laju pada umumnya bersifat aman.

Obat Kendali Irama pada Kehamilan

Amiodaron terbukti mempunyai efek negatif pada janin bila digunakan pada wanita hamil dan hanya boleh digunakan dalam situasi yang mendesak. Sebisa mungkin, semua obat dihindari selama periode organogenesis pada trimester pertama kehamilan.

Beberapa laporan kasus telah menunjukkan kesuksesan kardioversi ibu dengan FA dan tidak membahayakan janin. Tidak ada perbedaan energi kardioversi elektrik yang digunakan pada wanita hamil.²¹⁸

Obat Antikoagulan pada Kehamilan

Antagonis vitamin K dapat bersifat teratogenik sehingga dalam banyak kasus harus diganti dengan heparin tidak terfraksinasi (HTT) atau heparin bobot molekul rendah (HBMR) pada trimester pertama. Pemberian warfarin menyebabkan malformasi janin pada 6,4% kasus, sementara pengobatan dengan heparin pada usia kehamilan antara

minggu 6-12 tidak memberikan kejadian bermakna.²¹⁹ Warfarin dapat melintasi sawar darah-plasenta sehingga janin dapat mengalami kelebihan dosis bahkan ketika ibu berada dalam kisaran INR terapeutik.

Heparin bobot molekul rendah tidak dapat melewati sawar darah-plasenta dan telah banyak digunakan untuk pengobatan dan pencegahan tromboemboli vena selama kehamilan tanpa adanya efek negatif pada janin. Pada trimester ketiga, pemeriksaan laboratorium yang lebih sering untuk penyesuaian dosis antikoagulan yang adekuat sangat dianjurkan (misalnya setiap 10-14 hari). Pasien hamil dengan FA dan katup prostetik mekanik yang memutuskan untuk menghentikan penggunaan AVK antara minggu ke-6 dan 12 kehamilan harus mendapat HBMR intravena secara berkelanjutan dengan penyesuaian dosis HTT atau HBMR subkutan. Antagonis vitamin K dapat dilanjutkan kembali pada trimester kedua di mana hanya terdapat sedikit peningkatan risiko teratogenik.

V.8. Fibrilasi Atrium Pascabedah Jantung

Fibrilasi atrium merupakan komplikasi yang paling sering terjadi setelah operasi jantung: pascabedah pintas arteri koroner (BPAK) sebesar 30%, operasi katup 40%, operasi kombinasi BPAK dan katup 50%.²²⁰ Puncak kejadian FA terutama terjadi antara hari ke-2–4 pascabedah.

Penyekat beta dapat diberikan untuk pencegahan FA pascabedah, dengan pemberian paling efektif adalah sebelum dan setelah bedah jantung dibandingkan dengan hanya sebelum atau setelah bedah saja.^{221,222} Terapi diberikan minimal 1 minggu sebelum bedah. Mayoritas FA pascabedah dengan hemodinamik stabil akan kembali ke irama sinus secara spontan dalam waktu 24 jam. Tata laksana awal meliputi koreksi faktor predisposisi, antara lain manajemen nyeri,

optimalisasi hemodinamik, penurunan dosis inotropik intravena secara bertahap (*weaning*), serta koreksi elektrolit, anemia, hipoksia, dan kelainan metabolik.

Pada fibrilasi atrium simtomatik dan laju yang sulit dikendalikan dengan medikamentosa, kardioversi dapat dilakukan. Meskipun demikian, terapi farmakologis lebih sering digunakan, Tingkat keberhasilan kardioversi elektrik untuk menghentikan FA adalah sebesar 95%.

Antikoagulan (heparin) harus diberikan pada FA yang berlangsung lebih dari 48 jam pada pasien pascabedah jantung sebelum dilakukan kardioversi.

V.9. Hipertiroid

Fibrilasi atrium terjadi pada 10-25% pasien dengan hipertiroid, terutama pada laki-laki dan orang tua.^{223,224} Pengobatan terutama bertujuan untuk mengembalikan ke status eutiroid sehingga memudahkan konversi spontan ke irama sinus. Jika strategi kendali irama yang dipilih, untuk mengurangi risiko kekambuhan kembali, fungsi tiroid harus dinormalkan sebelum kardioversi. Obat antiaritmia dan kardioversi elektrik umumnya hanya berhasil sesaat apabila masih dalam status tirotoksikosis.

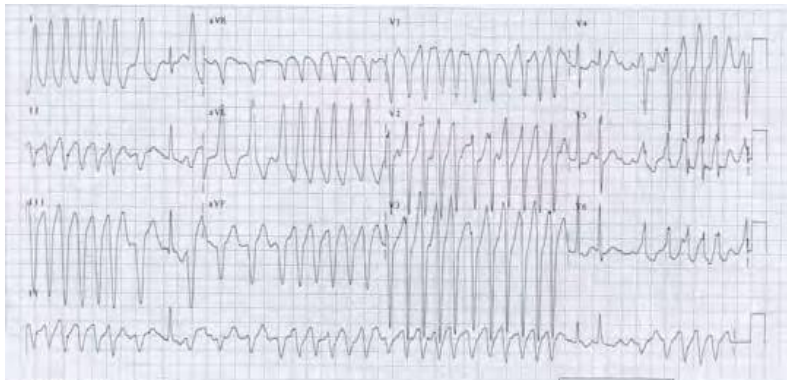
Penyekat beta dapat diberikan untuk kendali laju dan pemberian penyekat beta intravena dosis tinggi berguna pada krisis tiroid. Pilihan terapi yang lain yang dapat diberikan adalah antagonis kalsium non-dihidropiridin (diltiazem dan verapamil).

Meskipun bukti masih kurang, bila ada faktor risiko untuk terjadinya stroke, pemberian terapi antikoagulan oral dianjurkan untuk mencegah emboli sistemik.

Hipertiroidisme dapat terjadi setelah pemberian amiodaron. Ada dua jenis hipertiroidisme yang diinduksi oleh amiodaron: tipe I, yaitu peningkatan produksi tiroksin (T4) dan triiodotironin (T3) yang diinduksi iodin dan tipe II, yaitu tiroiditis destruktif dengan kelebihan pelepasan T4 dan T3 yang menyebabkan penurunan fungsi tiroid. Pemberian amiodaron harus dihentikan pada hipertiroidisme. Sebagai alternatif amiodaron, dapat diberikan dronedaron, yaitu derivat amiodaron yang tidak mengandung iodin sehingga mengurangi insiden tirotoksikosis.²²⁵

V.10. Sindrom Wolff-Parkinson-White (WPW)

Pada pasien dengan jaras tambahan dan FA, terdapat risiko diteruskannya konduksi FA dari atrium ke ventrikel melalui jaras tambahan sehingga menghasilkan laju ventrikel yang sangat cepat dan berpotensi menimbulkan kematian jantung mendadak akibat konversi irama ke fibrilasi ventrikel.



Gambar 21. Elektrokardiogram Fibrilasi Atrium pada Sindrom Wolff-Parkinson-White (WPW).

Insiden kematian jantung mendadak pada sindrom WPW berkisar antara 0,15-0,39% selama pengamatan 3 sampai 22 tahun.^{226,227} Pasien yang berisiko tinggi adalah yang memiliki interval R-R yang pendek (kurang dari 250 milidetik) saat FA spontan maupun terinduksi, riwayat takikardia simtomatik, atau adanya jaras tambahan multipel atau anomali Ebstein.^{228,229} Takikardia praeksitasi yang terjadi pada TA atau KA juga dapat menyebabkan peningkatan laju ventrikel yang dapat mengalami konversi menjadi takikardia ventrikel.

Efektivitas ablasi kateter pada jaras tambahan mencapai 95% sehingga merupakan pilihan terapi untuk pasien dengan praeksitasi dan FA.²³⁰ Pasien yang memiliki jaras tambahan dan tertolong dari kematian jantung mendadak merupakan kandidat untuk ablasi segera. Ablasi yang berhasil tidak perlu diikuti dengan pemasangan *Implantable Cardioverter Defibrillator* (ICD). Pasien dengan praeksitasi dan risiko tinggi FA atau pasien dengan profesi risiko tinggi seperti pengemudi mobil, pilot, atau atlet juga menjadi pertimbangan untuk ablasi. Indikasi ablasi jaras tambahan pada pasien asimtomatik masih kontroversial. Umumnya pasien praeksitasi asimtomatik mempunyai prognosis baik.

V.11. Kardiomiopati Hipertrofik (KMH)

Pasien KMH mempunyai risiko kejadian FA yang lebih besar dibandingkan populasi umum. Prevalensi FA pada populasi ini adalah sekitar 15% dengan insiden 2% per tahun.^{8,231} Fibrilasi atrium merupakan penentu klinis terjadinya perburukan. Kardioversi elektrik dan medikamentosa diindikasikan pada kasus akut tanpa adanya trombus di atrium pada KMH. Amiodaron merupakan obat yang paling efektif dalam menurunkan kejadian FA paroksismal dan mencegah rekurensi. Pada FA kronik, pemberian obat golongan penyekat beta dan verapamil biasanya efektif untuk kontrol laju. Pada pasien dengan gradien dinamik

yang tinggi pada alur keluar VKI, ablasi NAV dengan pacujantung permanen dapat memperbaiki gejala.²³²

Terapi dengan antikoagulan oral harus diberikan pada pasien KMH dengan FA paroksismal, persisten, atau permanen. Keberhasilan ablasi FA pada KMH sangat bervariasi. Sekitar 67% pasien dengan FA refrakter dan simtomatik, walaupun telah diberikan terapi medikamentosa termasuk amiodaron, akan mengalami perbaikan dan kembali ke irama sinus setelah ablasi kateter.

V.12. Penyakit Paru

Takikardia atrium multifokal banyak ditemukan pada kasus PPOM dan sering didiagnosis sebagai FA karena iregularitas irama. Fibrilasi atrium pada pasien penyakit paru kronik dapat menyebabkan eksaserbasi akut yang berhubungan dengan hipoksia. Terapi penyebab kelainan paru dan koreksi gangguan elektrolit harus diutamakan untuk memperbaiki klinis pasien.

Obat-obat yang dapat meredakan bronkospasme seperti teofilin dan agonis beta dapat mencetuskan FA sehingga kendali laju menjadi sulit. Golongan obat penyekat beta non-selektif, propafenon, dan adenosin merupakan kontraindikasi pada pasien dengan bronkospasme. Penggunaan sotalol, antiaritmia golongan III yang juga merupakan penyekat beta, harus diberikan dengan hati-hati pada bronkospasme. Pada keadaan ini, antagonis kalsium merupakan pilihan yang lebih baik. Penyekat beta selektif (seperti bisoprolol) pada dosis kecil sering dapat ditoleransi dan cukup efektif. Pada kasus FA yang resisten, ablasi NAV dan pemasangan pacujantung ventrikel mungkin dibutuhkan untuk kendali laju ventrikel.

V.13. Aritmia Atrium pada Pasien Dewasa dengan Penyakit Jantung Bawaan

Aritmia atrium (FA, KA, TA) sering kali muncul setelah operasi koreksi penyakit jantung bawaan dan muncul pada 15-40% dari pasien dewasa dengan penyakit jantung bawaan. Penyakit ini memiliki hubungan dengan gagal jantung, sinkope, kejadian tromboemboli, dan kematian mendadak.^{233,234,235,236,237} Patofisiologi kejadian tersebut bersifat kompleks dan berhubungan dengan hipertrofi, fibrosis, hipoksemia, kelebihan muatan (*overload*) hemodinamik kronik dan jaringan parut, serta pemasangan *patch* atrium. Selain itu, gangguan primer terkait sistem konduksi dapat menyebabkan reentri atrium dan takikardia ventrikular, blok sistem konduksi, dan disfungsi nodus SA.²³⁷ Takikardia atrium makroreentri atau KA atipikal dapat terjadi pada sebagian besar prosedur pembedahan yang melibatkan atriotomi atau pemasangan tempelan (*patch*) pada atrium.

V.13.1. Tatalaksana Umum Aritmia Atrium pada Dewasa dengan Penyakit Jantung Bawaan

Faktor risiko stroke konvensional, dalam hal ini skor CHADS₂VA₂SC, dapat digunakan untuk stratifikasi risiko dalam memutuskan penggunaan antikoagulan jangka panjang pada pasien dewasa dengan penyakit jantung bawaan yang memiliki FA. Selain itu, antikoagulan perlu dipertimbangkan pada pasien dewasa yang memiliki penyakit jantung bawaan dan aritmia, terutama pada pasien dengan kelainan jantung sianotik, mempunyai ventrikel kanan sistemik, dan pasca operasi intrakardial atau Fontan.²³⁸ Penyekat beta, verapamil, diltiazem, dan digitalis harus digunakan dengan hati-hati untuk mencegah terjadinya bradikardia dan hipotensi.

Penyekat kanal natrium menurunkan kejadian aritmia atrium pada sekitar setengah pasien Fontan.²³⁹ Amiodaron lebih efektif, tetapi pengobatan jangka panjang memiliki risiko tinggi munculnya efek samping ekstrakardiak pada populasi muda. Trombus intrakardiak cukup sering ditemukan pada pasien dewasa dengan penyakit jantung bawaan. Selain itu, trombus juga dapat ditemukan pada pasien dengan TA atau KA.²⁴⁰ Oleh karena itu, ETE dan terapi antikoagulan beberapa minggu sebelum kardioversi perlu dipertimbangkan.²³³ Ablasi frekuensi radio dapat menjadi pilihan baik untuk pasien dewasa dengan penyakit jantung bawaan simtomatik dengan aritmia atrium, terutama pada pasien dengan KA dan takikardia makroreentran. Intervensi perlu dilakukan di pusat jantung berpengalaman.

V.13.2. Takiaritmia Atrium dan Defek Septum Atrium

Kepak atrium dan fibrilasi atrium muncul pada 14-22% pasien dewasa dengan defek septum atrium yang tidak dioperasi, terutama pada pasien dewasa,²⁴¹ dan dapat menyebabkan gagal jantung.²⁴² Perbaikan dini dapat mengurangi, tetapi tidak menghilangkan, risiko FA secara umum.²⁴³ Peningkatan volume kedua atrium,²⁴⁴ hipertensi pulmonal,²⁴⁵ dan efek aritmogenik dari *patch* atrium dapat berkontribusi pada kejadian aritmia ini.²⁴⁶ Penggunaan antikoagulan perlu dipertimbangkan berdasarkan risiko stroke. Pada pasien dengan riwayat FA paroksismal atau persisten, operasi FA dapat dipertimbangkan pada saat operasi penutupan, atau ablasi kateter saat penutupan defek septum atrium. Ablasi kateter pada aritmia atrium menunjukkan hasil efektif pada kohort setelah operasi defek septum atrium.²⁴⁷

V.13.3. Takiaritmia Atrium setelah Operasi Fontan

Aritmia atrium muncul pada hampir 40% pasien dengan sirkulasi Fontan dan dapat muncul sebagai KA, TA primer, FA, atau irama *junctional* terakselerasi²⁴⁸ dengan atau tanpa disfungsi nodus SA.²⁴⁹ Pasien dengan anastomosis atrio-pulmonal (kemungkinan karena volume dan tekanan atrium yang lebih tinggi) dan pasien aritmia atrium pascaoperasi ini lebih berpotensi berkembang menjadi aritmia atrium jangka panjang.²⁵⁰ Aritmia atrium juga dapat terjadi sebagai komplikasi obstruksi anastomosis atrio-pulmonal yang harus bisa diidentifikasi. Pembentukan trombus AKA sering ditemukan pada pasien Fontan dengan aritmia atrium dan memerlukan antikoagulan oral.²⁵¹

Koreksi operatif pada koneksi arteri kavopulmonal total yang dilakukan bersamaan dengan operasi aritmia pada beberapa pasien dapat memperbaiki gejala gagal jantung dan mengurangi aritmia rekuren.^{239,252} Ditemukan angka rekurensi aritmia atrium yang rendah pada pasien yang menjalani operasi ulang beberapa tahun pertama pascaoperasi.^{253,254,255} Ablasi kateter pada aritmia atrium berhasil dilakukan pada beberapa pasien Fontan.²⁵⁶

V.13.4. Takiaritmia Atrium setelah Koreksi Tetralogi Fallot

Setelah operasi koreksi tetralogi Fallot, sekitar sepertiga pasien akan mengalami aritmia atrium, termasuk takikardia reentran intra-atrium, TA fokal, dan FA.²⁵⁷ Sirkuit yang melibatkan ismus kavotrikuspid dan area yang diduga mengalami jaringan parut pada AKA pasca-operasi merupakan penyebab aritmia atrium.

V.13.5. Tatalaksana Kepak Atrium (KA)

Tujuan tatalaksana KA serupa dengan FA.²⁵⁸ Berdasarkan bukti yang ada, risiko stroke pada pasien dengan KA tidak banyak berbeda dengan FA.²⁵⁹ Selain itu, banyak pasien yang terdiagnosis KA akan berkembang menjadi FA.^{260,261,262} Oleh karena itu, antikoagulan perlu diberikan pada pasien dengan KA seperti pada FA. Kendali laju pada KA dapat dicapai dengan pengobatan yang sama dengan FA, tetapi sering kali lebih sulit tercapai. Kardioversi elektrik pada KA dapat dilakukan menggunakan energi yang lebih rendah 50-100J dari FA.^{263,264} Pemacuan lebih laju (*overdrive*) atrium menggunakan kabel pacujantung, kateter endokardial, atau kateter transesofageal dapat mengonversi KA menjadi irama sinus.^{265,266} Penggunaan antikoagulan dan ETE pada kardioversi atau pemacuan *overdrive* mempunyai indikasi yang sama dengan FA.

Ablasi ismus kavotrikuspid pada KA kanan terkait ismus (baik yang searah jarum jam maupun berlawanan jarum jam) mengembalikan dan menjaga irama sinus dengan angka keberhasilan 90-95%.²⁶⁷ Ablasi ini juga mampu mengurangi rekurensi FA pada beberapa pasien^{268,269} dan membantu mencegah perlunya perawatan inap di rumah sakit.^{268,270} Ablasi ismus lebih aman dan efektif dibandingkan obat anti-aritmia serta direkomendasikan pada KA rekuren.^{195,194,271,272,273,274} Ablasi kateter pada takikardia makroreentrant atrium kiri lebih kompleks dengan angka keberhasilan yang lebih rendah dan angka rekurensi yang lebih tinggi.^{275,276}

DAFTAR PUSTAKA

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, dkk. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370-5.
2. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhoff P, Lip GY, Schotten U, dkk. 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(19):2369-429.
3. Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, Kannel WB, Levy D, D'Agostino RB. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: The Framingham Study. *Am Heart J*. 1996;131(4):790-5.
4. Setianto B, Malik MS, Supari SF. Studi aritmia pada survei dasar MONICA-Jakarta di Jakarta Selatan. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Depkes RI 1998.
5. RI PDdIKK. Gambaran kesehatan usia lanjut di Indonesia. *Buletin Jendela Data dan Informasi Kesehatan* 2013.
6. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, dkk. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347(23):1825-33
7. Stewart S, Murphy NF, Walker A, McGuire A, McMurray JJ. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart* 2004;90(3):286-92.
8. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, dkk. 2012 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--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2719-47.
9. Issa ZF. Atrial Fibrillation. In: Miller JM, Zipes DP, eds. *Clinical arrhythmology and electrophysiology: a companion to Braunwald's heart disease*. Edisi 2. Philadelphia: Saunders; 2012.
10. Bettoni M, Zimmermann M. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2002;105(23):2753-9.
11. Po SS, Scherlag BJ, Yamanashi WS, Edwards J, Zhou J, Wu R, dkk. Experimental model for paroxysmal atrial fibrillation arising at the pulmonary vein-atrial junctions. *Heart Rhythm*. 2006;3(2):201-8.

12. Daoud EG, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Man KC, Strickberger SA, dkk. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation* 1996;94(7):1600-6.
13. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Kellenbogen KA, dkk. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;123(10):e269-367.
14. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A Computer Model of Atrial Fibrillation. *Am Heart J*. 1964;67(2):200-20.
15. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;92(7):1954-68.
16. Waks JW, Josephson ME. Mechanisms of Atrial Fibrillation – Reentry, Rotors, and Reality. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2014; 3(2):90–100.
17. Fox CS, Parise H, D’Agostino RB Sr, Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, dkk. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA*. 2004;29(23):2851-5.
18. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, dkk. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference ‘research perspectives in AF’. *Eur Heart J*. 2009;30(24):2969-77c.
19. Hodgson-Zingman DM, Karst ML, Zingman LV, Heublein DM, Darbar D, Herron KJ, dkk. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation. *NEJM*. 2008;359(2):158-65.
20. Olson TM, Michels VV, Ballew JD, Reyna SP, Karst ML, Herron KJ, dkk. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. *JAMA*. 2005;293(4):447-54.
21. Chen YH, Xu SJ, Bendahhou S, Wang XL, Wang Y, Xu WY, dkk.. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science* 2003;299(5604):251-4.
22. Gudbjartsson DF, Holm H, Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Walters GB, Thorgeirsson G, dkk. A sequence variant in ZFX3 on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke. *Nat Genet*. 2009;41(8):876-8.
23. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow’s triad revisited. *Lancet*. 2009;373(9658):155-66.

24. Alpert JS, Petersen P, Godtfredsen J. Atrial fibrillation: natural history, complications, and management. *Annu Rev Med.* 1988;39:41-52.
25. Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, Smith MS, Cobb FR, Coleman RE, dkk. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol.* 1986;57(8):563-70.
26. Alonso A, Arenas de Larriva AP. Atrial fibrillation, cognitive decline and dementia. *Eur Cardiol.* 2016;11(1):49–53.
27. Fauchier L, Villejoubert O, Clementy N, Bernard A, Pierre B, Angoulvant D, dkk. Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation. *Am J Med.* 2016;129:1278-87.
28. Ruddox V, Sandven I, Munkhaugen J, Skattebu J, Edvardsen T, Otterstad JE. Atrial fibrillation and the risk for myocardial infarction, all-cause mortality and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(14):1555-66
29. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, dkk.. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2017;14(10), e275–e444.
30. Yuniadi Y, Tondas AE, HanFay DA, Hermanto DY, Maharani E, Munawar M, dkk. *Pedoman Tata Laksana Fibrilasi Atrium.* Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia, Jakarta: PERKI; 2014. Hal. 54–55.
31. Kirchoff P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, dkk. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;37(38),2893–962.
32. Levy S, Breithardt G, Campbell RW, Camm AJ, Daubert JC, Allessie M, dkk. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Euro Heart J.* 1998;19(9):1294-320.
33. Wann LS, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, Lowe JE, Estes NA, dkk. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (Updating the 2006 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2011;123(1):104-23.
34. Knight BP, Michaud GF, Strickberger SA, Morady F. Electrocardiographic differentiation of atrial flutter from atrial fibrillation by physicians. *Journal of electrocardiology.* 1999;32(4):315-9.
35. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, dkk. 2014 AHA/ACC/HRS guideline 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 heart rhythm society. *Circulation*, 2014;130(23),2071-104.
36. Defaye P, Dournaux F, Mouton E. Prevalence of supraventricular arrhythmias from the automated analysis of data stored in the DDD pacemakers of 617 patients: the AIDA study. The AIDA Multicenter Study Group. *Automatic Interpretation for Diagnosis Assistance. Pacing Clin Electrophysiol*. 1998;21(1 pt 2):250-5.
 37. Atrial Fibrillation (A Fib) Awareness. 2013. Tersedia di <http://www.hrsonline.org/News/Atrial-Fibrillation-AFib-Awareness#axzz2gHliCTk0>.
 38. Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, McCarthy EA, Pritchett EL. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 1994;89(1):224-7.
 39. Atrial Fibrillation Clinical Presentation. 2013. (Diakses 2013 Sep 27). Tersedia di <http://emedicine.medscape.com/article/151066-clinical>.)
 40. Cheng M, Hu Z, Lu X, Huang J, Gu D. Caffeine intake and atrial fibrillation incidence: Dose response Meta-analysis of prospective cohort studies. *Can J Cardiol*. 2014;30(4):448-54.
 41. van den Bos EJ, Constantinescu AA, van Domburg RT, Akin S, Jordaens LJ, Kofflard MJ. Minor elevations in troponin I are associated with mortality and adverse cardiac events in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2011;32(5):611-7.
 42. Wozakowska-Kaplon B. Effect of sinus rhythm restoration on plasma brain natriuretic peptide in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2004;93(12):1555-8.
 43. Man, Konatan., Kapa, Suraj., Dixit, Sanjay. 2013. Remote Monitoring for Atrial Fibrillation. *Card Electrophysiol Clin*, 5:357–364.
 44. Guha K, McDonagh T. Heart Failure Epidemiology: European Perspective. *Curr Cardiol Rev*, 2013;9(2):123–27.
 45. Braunschweig F, Cowie M R, Auricchio A. What are the costs of heart failure? *Europace*. 2011;13(2):ii13-7.
 46. Kotecha D, Piccini JP. Atrial fibrillation in heart failure: What should we do? *Eur Heart J*. 2015;36(56):3250–7.
 47. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, Granger CB, Michelson EL, McMurray JJ, dkk. Atrial Fibrillation and Risk of Clinical Events in Chronic Heart Failure With and Without Left Ventricular Systolic Dysfunction. Results From the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and

- morbidity (CHARM) Program. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(10):1997–2004.
48. Kotecha D, Chudasama R, Lane DA, Kirchhof P, Lip GYH. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes. *Int J Cardiol*. 2016;203:660–6.
 49. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, dkk. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* 2016;37(27):2129–200.
 50. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong JJ, Lefkowitz MP, Rizkala AR, dkk. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N. Engl. J. Med*. 2014;371:993–1004.
 51. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, dkk. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: An individual-patient data meta-analysis. *Lancet*. 2014;384(9961): 2235–43.
 52. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GYH, dkk. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ*. 2015;351: h4451.
 53. Anselmino M, Matta M, D’Ascenzo F, Bunch TJ, Schilling RJ, Hunter RJ, dkk. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(6):1011–8.
 54. Ganesan AN, Nandal S, Luker J, Pathak RK, Mahajan R, Twomey D, dkk. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with concomitant left ventricular impairment: A systematic review of efficacy and effect on ejection fraction. *Heart Lung Circ*. 2015;24(3):270–80.
 55. Khan MN, Jais P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO, dkk. Pulmonary-Vein Isolation for Atrial Fibrillation in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2008;359(17):1778–85.
 56. Kusunose K, Yamada H, Nishio S, Tomita N, Niki T, Yamaguchi K, dkk. Clinical Utility of Single-Beat E/e’ Obtained by Simultaneous Recording of Flow and Tissue Doppler Velocities in Atrial Fibrillation With Preserved Systolic Function. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(10):1147–56.
 57. Sénéchal M, O’Connor K, Deblois J, Magne J, Dumesnil JG, Pilbarot P, dkk. A Simple Doppler Echocardiography Method to Evaluate Pulmonary Capillary Wedge Pressure in Patients with Atrial Fibrillation. *Echocardiography*. 2007;25(1):57–63.
 58. Schneider MP, Hua TA, Bohm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of Atrial Fibrillation by Renin-Angiotensin System Inhibition. A

- Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(21):2299–307.
59. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, dkk. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(11):1832–9.
 60. Jibrini MB, Molnar J, Arora RR. Prevention of atrial fibrillation by way of abrogation of the renin-angiotensin system: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Ther*. 2008;15(1):36–43.
 61. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H, dkk. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: Results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(18):1598–603.
 62. Moretti M, Fabris e, Morosin M, Merlo M, Barbati G, Pinamonti B, dkk. Prognostic significance of atrial fibrillation and severity of symptoms of heart failure in patients with low gradient aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2014;114(11):1722–8.
 63. Ngaage DL, Schaff HV, Mullany CJ, Barnes S, Dearani JA, Daly RC, dkk. Influence of Preoperative Atrial Fibrillation on Late Results of Mitral Repair: Is Concomitant Ablation Justified? *Ann Thorac Surg*. 2007;84(2):434–43.
 64. Ngaage DL, Schaff HV, Barnes SA, Sundt TM, Mullany CJ, Dearani JA, dkk. Prognostic Implications of Preoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Aortic Valve Replacement: Is There an Argument for Concomitant Arrhythmia Surgery? *Ann Thorac Surg*. 2006;82(4):1392–9.
 65. Eguchi K, Ohtaki E, Matsumura T, Tanaka K, Tohbaru T, Iguchi N, dkk. Pre-operative atrial fibrillation as the key determinant of outcome of mitral valve repair for degenerative mitral regurgitation. *Eur Heart J*. 2005;26(18):1866–72.
 66. Lim E, Barlow CW, Hosseinpour R, Wisbey C, Wilson K, Pidgeon W, dkk. Influence of atrial fibrillation on outcome following mitral valve repair. *Circulation*. 2018;104:l-59-63.
 67. Halperin JL, Hart RG. Atrial fibrillation and stroke: New ideas, persisting dilemmas. *Stroke*. 1988;19:937–41.
 68. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 1996;61(2):755–9.
 69. Szekely P. Systemic Embolism and Anticoagulant Prophylaxis in Rheumatic Heart Disease. *Br Med J*. 1964;1(5392):1209–12.
 70. De Caterina R, Camm AJ. What is 'valvular' atrial fibrillation? A reappraisal. *Euro Heart J*. 2014;35(47):3328–35.

71. Chang SH, Wu LS, Chiou MJ, Liu JR, Yu KH, Kuo CF, dkk. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: A population-based dynamic cohort and in vitro studies. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:123.
72. Overvad TF, Rasmussen LH, Skjoth F, Overvad K, Lip GY, Larsen TB. Body mass index and adverse events in patients with incident atrial fibrillation. *Am J Med*. 2013;126(7):640.
73. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Wong CX, dkk. Long-term effect of goal-directed weight management in an atrial fibrillation cohort: A long-term follow-up study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(20):2159–69.
74. Pathak RK, Elliot A, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, dkk. Impact of CARDIOrespiratory FITness on Arrhythmia Recurrence in Obese Individuals With Atrial Fibrillation The CARDIO-FIT Study. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2015;66(9):985–96.
75. Vizzardi E, Siatti E, Bonadei I, D'Aloia A, Curnis A, Metra M. Obstructive sleep apnoea-hypopnoea and arrhythmias: New updates. *J Cardiovasc Med*. 2017;18(7):490–500.
76. Digby GC, Baranchuk A. Sleep apnea and atrial fibrillation; 2012 update. *Curr Cardiol Rev*. 2012;8(4):265–72.
77. Lin YK, Lai MS, Chen YC, Cheng CC, Huang JH, Chen SA, dkk. Hypoxia and reoxygenation modulate the arrhythmogenic activity of the pulmonary vein and atrium. *Clin Sci*. 2012;122(3):121–32.
78. Linz D. Atrial fibrillation in obstructive sleep apnea: Atrial arrhythmogenic substrate of a different sort. *Am J Cardiol*. 2012;110(7):1071.
79. Hart RG, Eikelboom JW, Ingram AJ, Herzog CA. Anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(10):569–78.
80. Roldán V, Marin F, Fernandez H, Manzano-Fernandez S, Gallego P, Valdes M, dkk. Renal impairment in a 'real-life' cohort of anticoagulated patients with atrial fibrillation (implications for thromboembolism and bleeding). *Am J Cardiol*. 2013;111(8):1159–64.
81. Hart RG, Pearce LA and Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Annals of internal medicine*. 2007;146(12):857–67.
82. Lip GY, Laroche C, Ioachim PM, Rasmussen LH, Vitali-Serdoz L, Petrescu L, dkk. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: one year follow-up of the EURObservational Research

- Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry). *Eur Heart J.* 2014;35(47):3365-76.
83. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, dkk. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9921):955-62
 84. Hart RG, Pearce LA and Aguilar MI. Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *Annals of internal medicine.* 2007;147(8):590-2
 85. O'Brien EC, Simon DN, Allen LA, Singer DE, Fonarow GC, Kowey PR, dkk. Reasons for warfarin discontinuation in the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J.* 2014;168(4):487-94.
 86. O'Brien EC, Holmes DN, Ansell JE, Allen LA, Hylek E, Kowey PR, dkk. Physician practices regarding contraindications to oral anticoagulation in atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry. *Am Heart J.* 2014;167(4):601-609 e1.
 87. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, dkk. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6):546S-592S.
 88. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, Jr. Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology.* 1978;28(10):973-7.
 89. Kirchhof P, Curtis AB, Skanes AC, Gillis AM, Samuel Wann L, John Camm A. Atrial fibrillation guidelines across the Atlantic: a comparison of the current recommendations of the European Society of Cardiology/European Heart Rhythm Association/European Association of Cardiothoracic Surgeons, the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/Heart Rhythm Society, and the Canadian Cardiovascular Society. *Eur Heart J.* 2013;34(20):1471-4.
 90. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA and Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010;137(2):263-72.
 91. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, dkk. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in

- collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962.
92. Wagstaff AJ, Overvad TF, Lip GY, Lane DA. Is female sex a risk factor for stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *QJM*. 2014;107(12):955-67.
 93. Hijazi Z, Lindback J, Alexander JH, Hanna M, Held C, Hylek EM, dkk. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37(20):1582-90.
 94. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-100.
 95. Gallego P, Roldan V, Torregrosa JM, Galvez J, Valdes M, Vicente V, dkk. Relation of the HAS-BLED bleeding risk score to major bleeding, cardiovascular events, and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(2):312-8.
 96. Banerjee A, Taillandier S, Olesen JB, Lane DA, Lallemand B, Lip GY, dkk. Ejection fraction and outcomes in patients with atrial fibrillation and heart failure: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(3):295-301.
 97. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012;33(12):1500-10.
 98. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 1994;154(19):1449-57.
 99. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, dkk. New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes: ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease position paper. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(16):1413-25.
 100. Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A, Robinson PA, Clemens A, Plumb JM. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thromb Res*. 2009;124(1):37-41.
 101. Lip GYH, Haguenoer K, Saint-Etienne C, Fauchier L. Relationship of the SAME-TT(2)R(2) score to poor-quality anticoagulation, stroke, clinically

- relevant bleeding, and mortality in patients with atrial fibrillation. *Chest*. 2014;146(3):719-26.
102. Gallego P, Roldan V, Marin F, Galvez J, Valdes M, Vicente V, dkk. SAME-TT2R2 score, time in therapeutic range, and outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Am J Med*. 2014;127(11):1083-8.
 103. Suriapranata IM, Tjong WY, Wang T, Utama A, Raharjo SB, Yuniadi Y, dkk. Genetic factors associated with patient-specific warfarin dose in ethnic Indonesians. *BMC Med Genet*. 2011;12:80.
 104. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, dkk. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013;369(13):1206-14.
 105. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, dkk. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51.
 106. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L, Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy I. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*. 2010;363(19):1875-6.
 107. Ezekowitz MD, Wallentin L, Connolly SJ, Parekh A, Chernick MR, Pogue J, dkk. Dabigatran and warfarin in vitamin K antagonist-naive and -experienced cohorts with atrial fibrillation. *Circulation*. 2010;122:2246-53.
 108. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, dkk. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2015;131(2):157-64.
 109. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, dkk. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91.
 110. Camm AJ, Amarencio P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, dkk. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37(14):1145-53.
 111. Beyer-Westendorf J, Forster K, Pannach S, Ebertz F, Gelbricht V, Thieme C, dkk. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood*. 2014;124(6):955-62.
 112. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, dkk. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(9):806-17.
 113. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, dkk.

- Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92.
114. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, dkk. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-104.
 115. Giugliano RP, Ruff CT, Rost NS, Silverman S, Wiviott SD, Lowe C, dkk. Cerebrovascular events in 21 105 patients with atrial fibrillation randomized to edoxaban versus warfarin: Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48. *Stroke*. 2014;45(8):2372-8.
 116. Investigators AWGoTA, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, dkk. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9526):1903-12.
 117. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, dkk. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation*. 2008;118(20):2029-37.
 118. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, dkk. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9586):493-503.
 119. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, Hommel K, Kober L, Lane DA, dkk. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367(7):625-35.
 120. Albersen IE, Rasmussen LH, Overvad TF, Graungaard T, Larsen TB, Lip GY. Risk of stroke or systemic embolism in atrial fibrillation patients treated with warfarin: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013;44(5):1329-36.
 121. De Caterina R, Ageno W, Boriani G, Colonna P, Ghirarduzzi A, Patti G, dkk. Edoxaban in atrial fibrillation and venous thromboembolism – ten key questions and answers: a practical guide. *Adv Ther*. 2017;34(3):620-37.
 122. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, dkk. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a re-ly

- (randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy) trial analysis. *Circulation*. 2014;129(9):961-70.
123. Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Lindner SM, Piccini JP, Becker RC, dkk. On-treatment outcomes in patients with worsening renal function with rivaroxaban compared with warfarin: insights from ROCKET-AF. *Circulation*. 2016;134(1):37-47.
 124. Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, Alexander JH, Hanna M, Keltai M, dkk. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation in relation to renal function over time: insights from the ARISTOTLE randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2016;1(4):451-60.
 125. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, Kuder JF, Murphy SA, Antman EM, dkk. Impact of renal function on outcomes with edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Circulation*. 2016;134:24-36.
 126. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, Sangaralingham LR, Shah ND, Nath KA, dkk. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(21):2621-32.
 127. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, dkk. The 2018 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;00:1-64.
 128. Zimmerman D, Sood MM, Rigatto C, Holden RM, Hiremath S, Clase CM. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(10):3816-22.
 129. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(10):2223-33.
 130. Winkelmayr WC, Liu J, Setoguchi S, Choudhry NK. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(11):2662-8.
 131. Wizemann V, Tong L, Satayathum S, Disney A, Akiba T, Fissell RB, dkk. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int*. 2010;77(12):1098-106.
 132. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet*. 2009;373(9658):155-66.
 133. Bayard YL, Omran H, Neuzil P, Thuesen L, Pichler M, Rowland E, dkk. PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) for prevention of cardioembolic stroke in non-anticoagulation eligible atrial

- fibrillation patients: results from the European PLAATO study. *EuroIntervention*. 2010;6(2):220-6.
134. Park JW, Bethencourt A, Sievert H, Santoro G, Meier B, Walsh K, dkk. Left atrial appendage closure with Amplatzer cardiac plug in atrial fibrillation: initial European experience. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011;77(5):700-6.
 135. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, dkk. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2009;374(9689):534-42.
 136. Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, Neuzil P, Kar S. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation*. 2011;123(4):417-24.
 137. Reddy VY, Doshi SK, Kar S, Gibson DN, Price MJ, Huber K, dkk. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(24):2964-75.
 138. Tzikas A. Left Atrial Appendage Occlusion with Amplatzer Cardiac Plug and Amplatzer Amulet: a Clinical Trials Update. *J Atr Fibrillation*. 2017;10(4):1651.
 139. Tsai YC, Phan K, Munkholm-Larsen S, Tian DH, La Meir M, Yan TD. Surgical left atrial appendage occlusion during cardiac surgery for patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;47(5):847-54.
 140. Aryana A, Singh SK, Singh SM, O'Neill PG, Bowers MR, Allen SL, dkk. Association between incomplete surgical ligation of left atrial appendage and stroke and systemic embolization. *Heart Rhythm*. 2015;12(7):1431-7.
 141. Gillinov AM, Gelijns AC, Parides MK, DeRose JJ, Jr., Moskowitz AJ, Voisine P, dkk. Surgical ablation of atrial fibrillation during mitral-valve surgery. *N Engl J Med*. 2015;372:1399-409.
 142. Giles MF, Rothwell PM. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2007;6(12):1063-72.
 143. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, dkk. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014;384(9958):1929-35.
 144. Hankey GJ, Norrving B, Hacke W, Steiner T. Management of acute stroke in patients taking novel oral anticoagulants. *Int J Stroke*. 2014;9(5):627-32.

145. Diener HC, Stanford S, Abdul-Rahim A, Christensen L, Hougaard KD, Bakhai A, dkk. Anti-thrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and intracranial hemorrhage. *Expert Rev Neurother.* 2014;14(9):1019-28.
146. Badhiwala JH, Nassiri F, Alhazzani W, Selim MH, Farrokhhyar F, Spears J, dkk. Endovascular Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA.* 2015;314(17):1832-43.
147. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, Caso V, becattini C, Marcheselli, Rueckert C, dkk. Early Recurrence and Cerebral Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation: Effect of Anticoagulation and Its Timing: The RAF Study. *Stroke.* 2015;46(8):2175-82.
148. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, dkk. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2013;15(5):625-51.
149. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, Makaritsis K, Michel P. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke.* 2012;43(12):3298-304.
150. Paciaroni M and Agnelli G. Should oral anticoagulants be restarted after warfarin-associated cerebral haemorrhage in patients with atrial fibrillation? *Thromb Haemost.* 2014;111:14-8.
151. Nielsen PB, Larsen TB, Skjoth F, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, Lip GY. Restarting Anticoagulant Treatment After Intracranial Hemorrhage in Patients With Atrial Fibrillation and the Impact on Recurrent Stroke, Mortality, and Bleeding: A Nationwide Cohort Study. *Circulation.* 2015;132(6):517-25.
152. Hughes M, Lip GY, Guideline Development Group for the Nncgfmoafip and secondary c. Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *QJM.* 2007;100(10):599-607.
153. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Christianens T, dkk. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281-357.
154. Goodman SG, Wojdyla DM, Piccini JP, White HD, Paolini JF, Nessel CC, dkk. Factors associated with major bleeding events: insights from the ROCKET AF trial (rivaroxaban once-daily oral direct factor Xa inhibition compared

- with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(9):891-900.
155. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, dkk. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;373:823-33.
 156. Cuker A, Siegal DM, Crowther MA and Garcia DA. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non-vitamin K oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(11):1128-39.
 157. Hanley JP. Warfarin reversal. *J Clin Pathol*. 2004;57(11):1132-9.
 158. Parry-Jones AR, Di Napoli M, Goldstein JN, Schreuder FH, Tetri S, Tatlisumak T, dkk. Reversal strategies for vitamin K antagonists in acute intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol*. 2015;78(1):54-62.
 159. Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ, Jr., Lewis B, Goldberg-Alberts R, Hug BA, dkk. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2015;385(9982):2077-87.
 160. Pollack CV, Jr., Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, dkk. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 2015;373(6):511-20.
 161. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, dkk. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med*. 2015;373(25):2413-24.
 162. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, Glahn J, Endres M, Sobesky J, dkk. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA*. 2015;313(8):824-36.
 163. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunso J, Gadsboll N, dkk. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2010;170(16):1433-41.
 164. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, Hansen CM, Karasoy D, Kristensen SL, dkk. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2012;126(10):1185-93.
 165. Ruiz-Nodar JM, Marin F, Hurtado JA, Valencia J, Pinar E, Pineda J, dkk. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial

- fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation implications for bleeding risk and prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(8):818-25.
166. Authors/Task Force m, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, dkk. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014;35(37):2541-619.
 167. Rubboli A, Faxon DP, Juhani Airaksinen KE, Schlitt A, Marin F, Bhatt DL, dkk. The optimal management of patients on oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. The 10th Anniversary Overview. *Thromb Haemost.* 2014;112(6):1080-7.
 168. Oldgren J, Wallentin L, Alexander JH, James S, Jonelid B, Steg G, dkk. New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2013;34(22):1670-80.
 169. Lip GY, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, Ten Berg JM, dkk. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J.* 2014;35(45):3155-79.
 170. Sarafoff N, Martischnig A, Wealer J, Mayer K, Mehilli J, Sibbing D and Kastrati A. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(20):2060-6.
 171. Boos CJ, Carlsson J, More RS. Rate or rhythm control in persistent atrial fibrillation? *BMJ.* 2003;96(12):881-92.
 172. Gillis AM, Verma A, Talajic M, Nattel S, Dorian P, Committee CCSAFG. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: rate and rhythm management. *Can J Cardiol.* 2011;27(1):47-59.

173. Carlos Brotons JC, Gregory Lip, Kathryn Taubert. Atrial fibrillation in primary care: bringing atrial fibrillation practice closer to guidelines. In: International Atrial Fibrillation Association SAFE, World Heart Federation. Edisi 2012.
174. Pool PE, Herron JM, Rosenblatt S, Reeves RL, Nappi JM, Staker LV, dkk.. Sustained-release diltiazem: duration of antihypertensive effect. *J Clin Pharmacol.* 1989;29(6):533-7.
175. de Muinck E, Wagner G, vd Ven LL, Lie KI. Comparison of the effects of two doses of bisoprolol on exercise tolerance in exercise-induced stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1987;8 Suppl M:31-5.
176. Stout SM, Nielsen J, Welage LS, Shea M, bROOK r, Kerber K, Bleske BE, dkk. Influence of metoprolol dosage release formulation on the pharmacokinetic drug interaction with paroxetine. *J Clin Pharmacol.* 2011;51(3):389-96.
177. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, dkk. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2010;362(15):1363-73.
178. Dalzell GW, Anderson J, Adgey AA. Factors determining success and energy requirements for cardioversion of atrial fibrillation. *The Quarterly journal of medicine* 1990;76(285):903-13.
179. LundstrÖM T, RydÉN L. Chronic Atrial Fibrillation. *Acta Med Scand.* 1988;223(1):53-9.
180. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* 1996;335(8):540-6.
181. Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, dkk. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. *Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators.* *N Engl J Med.* 2000;342(13):913-20.
182. Frick M, Frykman V, Jensen-Urstad M, Ostergren J, Rosenqvist M. Factors predicting success rate and recurrence of atrial fibrillation after first electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2001;24(3):238-44.
183. Hsu LF, Jais P, Sanders P, Garrigue S, Hocini M, Sacher F, dkk. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *The New England journal of medicine* 2004;351(23):2373-83.
184. Lafuente-Lafuente C, Longas-Tejero MA, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial

- fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(5):CD005049.
185. Yuniadi Y, Moqaddas H, Hanafy DA, Munawar M. Atrial fibrillation ablation guided with electroanatomical mapping system: A one year follow up. *Med J Indones.* 2010:172.
 186. Gaita F, Scaglione M, Battalglia A. Very long-term outcome following transcatheter ablation of atrial fibrillation. Are results maintained after 10 years of follow-up? *EP Europace.* 2018;20(3):443-50.
 187. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, dkk. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med.* 1998;339(10):659-66.
 188. Martin DO, Saliba W, McCarthy PM, Gillinov AM, Belden Q, Marrouche NF, dkk. Approaches to restoring and maintaining normal sinus rhythm. *Cleve Clin J Med.* 2003;70 Suppl 3:S12-29.
 189. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Moretz K, dkk. Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation (CABANA) Trial: Study Rationale and Design. *Am Heart J.* 2018;199:192-9.
 190. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, dkk. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med.* 2018;378(5):417-27.
 191. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, Ferguson TB Jr, Cain ME, Lindsay BD, dkk. Successful surgical treatment of atrial fibrillation. Review and clinical update. *JAMA.* 1991;266(14):1976-80.
 192. Huffman MD, Karmali KN, Berendsen MA, Andrei AC, Kruse J, McCarthy PM, dkk. Concomitant atrial fibrillation surgery for people undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(8):CD011814.
 193. Darkner S, Chen X, Hansen J, Pehrson S, Johannessen A, Nielsen JB, dkk. Recurrence of arrhythmia following short-term oral AMIODARONE after CATHeter ablation for atrial fibrillation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (AMIO-CAT trial). *Eur Heart J.* 2014;35(47):3356-64.
 194. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, dkk. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;2(4):349-61.
 195. Arbelo E, Brugada J, Hindricks G, Maggioni AP, Tavazzi L, Vardas P, dkk. The atrial fibrillation ablation pilot study: a European Survey on Methodology and results of catheter ablation for atrial fibrillation conducted by the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2014;35(22):1466-78.

196. Garcia Seara J, Raposeiras Roubin S, Gude Sampedro F, dkk Failure of hybrid therapy for the prevention of long-term recurrence of atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2014;176:74-9.
197. Anastasio N, Frankel DS, Deyell MW, Zado E, Gerstenfeld EP, Dixit S, dkk. Nearly uniform failure of atrial flutter ablation and continuation of antiarrhythmic agents (hybrid therapy) for the long-term control of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2012;35(1):57-61.
198. Stabile G, De Simone A, Turco P, Rocca VL, Nocerino P, Astarita C, dkk. Response to flecainide infusion predicts long-term success of hybrid pharmacologic and ablation therapy in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(6):1639-44.
199. Tai CT, Chiang CE, Lee SH, Chen YJ, Yu WC, Feng AN, dkk. Persistent atrial flutter in patients treated for atrial fibrillation with amiodarone and propafenone: electrophysiologic characteristics, radiofrequency catheter ablation, and risk prediction. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1999;10(9):1180-7.
200. Prakash A, Saksena S, Krol RB, Filipecki A, Philip G. Catheter ablation of inducible atrial flutter, in combination with atrial pacing and antiarrhythmic drugs ("hybrid therapy") improves rhythm control in patients with refractory atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2002;6(2):165-72.
201. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE, Thuesen L, Montensen PT, Vesterlund T, dkk. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. *Lancet.* 1997;350(9086):1210-6.
202. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, Roberts RS, Yusuf S, Gillis AM, dkk. Effects of Physiologic Pacing versus Ventricular Pacing on the Risk of Stroke and Death Due to Cardiovascular Causes. *N Engl J Med.* 2000;342(19):1385-91.
203. Saksena S, Prakash A, Ziegler P, Hummel JD, Friedman P, Plumb VJ, dkk. Improved suppression of recurrent atrial fibrillation with dual-site right atrial pacing and antiarrhythmic drug therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(6):1140-50.
204. Chen YW, Bai R, Lin T, Salim M, Sang CH, Long DY, Yu RH, dkk. Pacing or Ablation: Which Is Better for Paroxysmal Atrial Fibrillation-Related Tachycardia-Bradycardia Syndrome? *Pacing Clin Electrophysiol.* 2014;37(4):403-11.
205. Khaykin Y, Marrouche NF, Martin DO, Saliba W, Schweikert R, Wexman M, dkk. Pulmonary Vein Isolation for Atrial Fibrillation in Patients with Symptomatic Sinus Bradycardia or Pauses. *J Cardiovasc Electrophysiol.*

- 2004;15(7):784-9.
206. Aizer A, Gaziano JM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Albert CM. Relation of vigorous exercise to risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2009;103(11):1572-7.
 207. Mozaffarian D, Furberg CD, Psaty BM, Siscovick D. Physical activity and incidence of atrial fibrillation in older adults: the cardiovascular health study. *Circulation* 2008;118(8):800-7.
 208. Heidbuchel H, Panhuyzen-Goedkoop N, Corrado D, Hoffmann E, Biffi A, Delise P, dkk. Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports in patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions Part I: Supraventricular arrhythmias and pacemakers. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006;13(4):475-84.
 209. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, dkk. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007;28(2):230-68.
 210. Hu CL, Jiang H, Tang QZ, Zhang QH, Chen JB, Huang CX, dkk. Comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation after percutaneous mitral balloon valvotomy: a randomised controlled study. *Heart.* 2006;92(8):1096-101.
 211. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J.* 2009;30(9):1038-45.
 212. Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Jowett S, Mant J, Murray ET, Hlder R, dkk. Screening versus routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial. *BMJ.* 2007;335(7616):383.
 213. Ogawa S, Aonuma K, Tse HF, Huang DD, Huang JL, Kalman J, dkk. The APHRS's 2013 statement on antithrombotic therapy of patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmia.* 2013;29(3):190-200.
 214. Chiang CE, Okumura K, Zhang S, Chao TF, Siu CW, Wel Lim T, dkk. 2017 consensus of the Asia Pacific Heart Rhythm Society on stroke prevention in atrial fibrillation. *J Arrhythm.* 2017;33(4):345-67.
 215. Wyse DG. Pharmacotherapy for rhythm management in elderly patients with atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2009;25(1):25-9.
 216. Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J, Healey JS, Pfeffer MA, Yusuf S, dkk. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an

- ACTIVE W Substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(22):2156-61.
217. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(1):183-7.
 218. Goette A, Bukowska A, Dobrev D, Pfeiffenberger J, Morawietz H, Strugala D, dkk. Acute atrial tachyarrhythmia induces angiotensin II type 1 receptor-mediated oxidative stress and microvascular flow abnormalities in the ventricles. *Eur Heart J.* 2009;30(11):1411-20.
 219. Pieper PG, Balci A, Van Dijk AP. Pregnancy in women with prosthetic heart valves. *Neth Heart J.* 2008;16(12):406-11.
 220. Crystal E, Garfinkle MS, Connolly SS, Ginger TT, Sleik K, Yusuf SS. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD003611.
 221. Burgess DC, Kilborn MJ, Keech AC. Interventions for prevention of post-operative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2006;27(23):2846-57.
 222. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD, dkk. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA.* 2004;291(14):1720-9.
 223. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, dkk. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med.* 1994;331:1249-52.
 224. Eldar M, Canetti M, Rotstein Z, Boyko V, Gottlieb S, Kaplinsky E, dkk. Significance of paroxysmal atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction in the thrombolytic era. SPRINT and Thrombolytic Survey Groups. *Circulation* 1998;97:965-70.
 225. Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21(6):597-605.
 226. Munger TM, Packer DL, Hammill SC, Feldman BJ, Bailey KR, Ballard DJ, dkk. A population study of the natural history of Wolff-Parkinson-White syndrome in Olmsted County, Minnesota, 1953-1989. *Circulation.* 1993;87(3):866-73.
 227. Leitch JW, Klein GJ, Yee R, Murdock C. Prognostic value of

- electrophysiology testing in asymptomatic patients with Wolff-Parkinson-White pattern. *Circulation*. 1990;82(5):1718-23.
228. Klein GJ, Bashore TM, Sellers TD, Pritchett EL, Smith WM, Gallagher JJ. Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 1979;301(20):1080-5.
 229. Zardini M, Yee R, Thakur RK, Klein GJ. Risk of sudden arrhythmic death in the Wolff-Parkinson- White syndrome: current perspectives. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;17(9):66-75.
 230. Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, Aplert JS, Calkins H, Camm AJ, dkk. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias--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 Develop Guidelines for the Management of Patients with Supraventricular Arrhythmias). *Circulation*. 2003;108(15):1871-909.
 231. Han ZH, Li Y, Jiang TY, Wu XS, Gao YC, Chen F. The incidence and predictors of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Zhonghua nei ke za zhi*. Chinese J Int Med. 2008;47:475-7.
 232. Kappenberger L, Linde C, Daubert C, McKenna W, Meisel E, Sadoul N, dkk. Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A randomized crossover study. PIC Study Group. *Eur Heart J*. 1997;18(8):1249-56.
 233. Ammash NM, Phillips SD, Hodge DO, Connolly HM, Grogan MA, Friedman PA, dkk. Outcome of direct current cardioversion for atrial arrhythmias in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2012;154(3):270-4.
 234. Greason KL, Dearani JA, Theodoro DA, Porter CB, Warnes CA, Danielson GK. Surgical management of atrial tachyarrhythmias associated with congenital cardiac anomalies: Mayo Clinic experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 2003;6:59-71.
 235. Koyak Z, Harris L, de Groot JR, Silversides CK, Oechslin EN, Bouma BJ, dkk. Sudden cardiac death in adult congenital heart disease. *Circulation*. 2012;126(16):1944-54.
 236. Payne L, Zeigler VL, Gillette PC. Acute cardiac arrhythmias following surgery for congenital heart disease: mechanisms, diagnostic tools, and management. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2011;23(2):255-72.
 237. Triedman JK. Arrhythmias in adults with congenital heart disease. *Heart*. 2002;87(4):383-9.

238. Jensen AS, Idorn L, Norager B, Vejstrup N, Sondergaard L. Anticoagulation in adults with congenital heart disease: The who, the when and the how?. *Heart*. 2015;101(6):424-9.
239. Fujita S, Takahashi K, Takeuchi D, Manaka T, Shoda M, Hagiwara N, dkk. Management of late atrial tachyarrhythmia long after Fontan operation. *J Cardiol*. 2009;53(3):410-6.
240. Feltes TF, Friedman RA. Transesophageal echocardiographic detection of atrial thrombi in patients with nonfibrillation atrial tachyarrhythmias and congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24(5):1365-70.
241. Nagao K, Tsuchihashi K, Tanaka S, Iimura O. Studies on atrial arrhythmias in atrial septal defect. The influences of aging on atrial fibrillation. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*. 1995;32(1):27-32.
242. Giamberti A, Chessa M, Abella R, Butera G, Negura D, Foresti S, dkk. Surgical treatment of arrhythmias in adults with congenital heart defects. *Int J Cardiol*. 2008;129(1):37-41.
243. Roos-Hesselink JW, Meijboom FJ, Spitaels SE, van Domburg R, van Rijen EH, Utens EM, dkk. Excellent survival and low incidence of arrhythmias, stroke and heart failure long-term after surgical ASD closure at young age. A prospective follow-up study of 21-33 years. *Eur Heart J* 2003;24(2):190-7.
244. Yamada T, McElderry HT, Muto M, Murakami Y, Kay GN. Pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation after direct suture closure of congenital atrial septal defect. *Circ J*. 2007;71(12):1989-92.
245. Van De Bruaene A, Delcroix M, Pasquet A, De Backer J, Paelinck B, Morissens M, dkk. The importance of pulmonary artery pressures on late atrial arrhythmia in transcatheter and surgically closed ASD type secundum. *Int J Cardiol*. 2011;152(2):192-5.
246. de Salle P, Goenen M, Lecron J, Jaumin P, Tremouroux J. Rhythm disorders occurring after surgical closure of the interatrial communication. *Acta Cardiol*. 1975;30(4):239-49.
247. Scaglione M, Caponi D, Ebrille E, Di Donna P, Di Clemente F, Battaglia A, dkk. Very long-term results of electroanatomic guided radiofrequency ablation of atrial arrhythmias in patients with surgically corrected atrial septal defect. *Europace* 2014;16(12):1800-7.
248. Kanter RJ, Garson A, Jr. Atrial arrhythmias during chronic follow-up of surgery for complex congenital heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997;20(2 Pt 2):502-11.
249. Porter CJ, Garson A. Incidence and management of dysrhythmias after

- Fontan procedure. *Herz*. 1993;18(5):318-27.
250. Gelatt M, Hamilton RM, McCrindle BW, Gow RM, Williams WG, Trusler GA, dkk. Risk factors for atrial tachyarrhythmias after the Fontan operation. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24(7):1735-41.
 251. Peters NS, Somerville J. Arrhythmias after the Fontan procedure. *Br Heart J*. 1992;68(2):199-204.
 252. Kwak JG, Kim WH, Lee JR, Kim YJ. Surgical therapy of arrhythmias in singleventricle patients undergoing Fontan or Fontan conversion. *J Card Surg*. 2009;24:738-41.
 253. Backer CL, Tsao S, Deal BJ, Mavroudis C. Maze procedure in single ventricle patients. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 2008;11:44-8.
 254. Deal BJ, Mavroudis C, Backer CL. The role of concomitant arrhythmia surgery in patients undergoing repair of congenital heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008;31 Suppl 1:S13-6.
 255. Gandhi SK. Atrial arrhythmia surgery in congenital heart disease. *J Interv Card Electrophysiol*. 2007;20(3):119-25.
 256. Correa R, Sherwin ED, Kovach J, Mah DY, Alexander ME, Cecchin F, dkk. Mechanism and ablation of arrhythmia following total cavopulmonary connection. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(2):318-25.
 257. Khairy P, Aboulhosn J, Gurvitz MZ, Opotowsky AR, Mongeon FP, Kay J, dkk. Arrhythmia burden in adults with surgically repaired tetralogy of Fallot: a multi-institutional study. *Circulation*. 2010;122(9):868-75.
 258. Wellens HJ. Contemporary management of atrial flutter. *Circulation*. 2002;106(6):649-52.
 259. Vadmann H, Nielsen PB, Hjortshoj SP, Riahi S, Rasmussen LH, Lip GY, dkk. Atrial flutter and thromboembolic risk: a systematic review. *Heart*. 2015;101(18):1446-55.
 260. Bertaglia E, Zoppo F, Bonso A, Proclemer A, Verlato R, Coro L, dkk. Long term follow up of radiofrequency catheter ablation of atrial flutter: clinical course and predictors of atrial fibrillation occurrence. *Heart*. 2004;90(1):59-63.
 261. Brembilla-Perrot B, Girerd N, Sellal JM, Olivier A, Manenti V, Villemin T, dkk. Risk of atrial fibrillation after atrial flutter ablation: impact of AF history, gender, and antiarrhythmic drug medication. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25(8):813-20.
 262. Seara JG, Roubin SR, Gude Sampedro F, Barreiro VB, Sande JM, Manero MR, dkk. Risk of atrial fibrillation, stroke, and death after radiofrequency

- catheter ablation of typical atrial flutter. *Clin Res Cardiol*. 2014;103(7):543-52.
263. Pinski SL, Sgarbossa EB, Ching E, Trohman RG. A comparison of 50-J versus 100-J shocks for direct-current cardioversion of atrial flutter. *Am Heart J*. 1999;137(3):439-42.
 264. Reisinger J, Gstrein C, Winter T, Zeindlhofer E, Hollinger K, Mori M, dkk. Optimization of initial energy for cardioversion of atrial tachyarrhythmias with biphasic shocks. *Am J Emerg Med*. 2010;28(2):159-65.
 265. Manolis AS, Dragazis I, Kapelakis I, Papadimitriou P, Sakellaris N. Transesophageal overdrive pacing: A simple and versatile tool. *Hosp Chronicles* 2013;8:143-5.
 266. Poulidakis E, Manolis AS. Transvenous temporary cardiac pacing. *Rhythmos* 2014;9:20-7.
 267. Spector P, Reynolds MR, Calkins H, Sondhi M, Xu Y, Martin A, dkk. Meta-analysis of ablation of atrial flutter and supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol*. 2009;104(5):671-7.
 268. Bandini A, Golia P, Caroli E, Biancoli S, Galvani M. Atrial fibrillation after typical atrial flutter ablation: a long-term follow-up. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2011;12(2):110-5.
 269. Schmieder S, Ndrepepa G, Dong J, Zrenner B, Schreieck J, Schneider MA, dkk. Acute and long-term results of radiofrequency ablation of common atrial flutter and the influence of the right atrial isthmus ablation on the occurrence of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2003;24(10):956-62.
 270. Dewland TA, Glidden DV, Marcus GM. Healthcare utilization and clinical outcomes after catheter ablation of atrial flutter. *PLoS One*. 2014;9(7):e100509.
 271. Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Kongstad O, dkk. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2012;367(17):1587-95.
 272. Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, Borggrefe M, Meinertz T, Parade U, dkk. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *Lancet*. 2012;380(9838):238-46.
 273. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, dkk. Dronedronone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med*. 2007;357(10):987-99.
 274. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, dkk.

- Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303(4):333-40.
275. Esato M, Hindricks G, Sommer P, Arya A, Gaspar T, Bode K, dkk. Color-coded three-dimensional entrainment mapping for analysis and treatment of atrial macroreentrant tachycardia. *Heart Rhythm* 2009;6:349–58.
276. Huo Y, Schoenbauer R, Richter S, Rolf S, Sommer P, Arya A, dkk. Atrial arrhythmias following surgical AF ablation: electrophysiological findings, ablation strategies, and clinical outcome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25(7):725-38.