

Pedoman Terapi Memakai Alat Elektronik Kardiovaskular Implan (Aleka) Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia 2014

Dicky A Hanafy, Yoga Yuniadi, Sunu B Raharjo, Alexander E Tondas, Adhantoro Rahadian, Muhammad Yamin, Daniel Tanubudi, Beny Hartono, Muhammad Munawar

PRAKATA. PEDOMAN TERAPI MEMAKAI ALAT ELEKTRONIK KARDIOVASKULAR IMPLAN (ALEKA)

Perkembangan dan kemajuan pada diagnostik dan terapi dalam tata laksana pasien dengan kelainan irama jantung merupakan dasar disusunnya pedoman terapi memakai alat elektronik kardiovaskular implan (Aleka) ini. Pedoman ini disusun oleh Perhimpunan *Aritmia Indonesia - Indonesian Heart Rhythm Society* (InaHRS), sebuah kelompok kerja dari Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI), berdasarkan pedoman terbaru yang dipublikasi oleh perhimpunan Eropa maupun Amerika Utara dan disesuaikan dengan keadaan lokal di Indonesia.

Pedoman Aleka ini terdiri dari alat pacu jantung permanen (APJP), defibrilator kardiak implan (DKI) dan terapi resinkronisasi jantung (TRJ). Kumpulan rekomendasi ini memberi pedoman untuk penggunaan Aleka dengan tepat tetapi bukan sebagai pedoman

untuk tata laksana aritmia secara umum.

Bradikardia simtomatik menjadi indikasi implantasi APJP. Sebelum keputusan diambil untuk implantasi APJP, pertanyaan utama yang muncul adalah apakah simtom yang dialami pasien berhubungan dengan bradikardia, baik yang dicurigai maupun terdokumentasi. Ada kemungkinan bahwa kondisi yang terjadi bersifat sementara (akibat iskemia, efek samping obat, gangguan elektrolit, inflamasi, sepsis) dan dapat ditangani dengan pemacuan temporer serta dapat disembuhkan dengan mengobati penyebab yang mendasari. Indikasi implantasi APJP haruslah dievaluasi secara teliti dan dicari penyebab yang mendasari. Indikasi kelas I untuk implantasi APJP tidak dapat menyingkirkan pilihan tata laksana alternatif yang mungkin ada. Diagnosis banding termasuk penyebab kardiak maupun non-kardiak harus disingkirkan terlebih dahulu.

Untuk terapi memakai Aleka, tidak hanya dibutuhkan pengetahuan gangguan irama jantung yang dalam namun juga pengetahuan teknik dasar. Pendekatan transvena telah mempermudah teknik bedah dan memudahkan tindakan implantasi sehingga dapat dilakukan oleh kardiolog. Hanya dengan memiliki pengertian yang mendalam mengenai keterkaitan antara fungsi dari pemacuan yang

Alamat Korespondensi

Dr. Dicky A Hanafy Divisi Aritmia, Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, FKUI dan Pusat Jantung Nasional Harapan Kita, Jakarta. E-mail: drdhanafy@yahoo.de

kompleks, interaksinya dan implikasi medis yang terjadi akan membuat seorang dokter mampu melaksanakan terapi Aleka yang optimal. Rekomendasi yang ada pada pedoman ini mencerminkan pengetahuan yang ada saat ini untuk memfasilitasi pembuatan keputusan sehingga tercapai tata laksana yang memadai pada situasi yang spesifik. Pedoman ini tidak menggantikan penilaian klinis secara individu setiap pasien oleh seorang dokter dan diagnosis serta tata laksana harus disesuaikan untuk setiap situasi spesifik dari pasien.

Tingkat bukti klinis dan kekuatan rekomendasi dari kekuatan pilihan pengobatan tertentu yang digunakan pada pedoman ini telah ditimbang dan dinilai berdasarkan skala yang telah ditentukan sebelumnya, seperti yang tertera pada tabel 1 dan 2.

Kode pacu jantung generik yang umumnya digunakan dapat dilihat sebagai berikut:

BAB I. ALAT PACU JANTUNG

I. Pendahuluan

Prevalensi bradiaritmia yang memerlukan implantasi alat pacu jantung permanen (APJP) sampai saat ini belum diketahui. Beberapa analisis menyebutkan adanya variabilitas yang besar antar berbagai negara di dunia dalam hal jumlah implantasi APJP. Hal ini mungkin disebabkan oleh adanya variasi pada demografi tertentu, tetapi mungkin juga menggambarkan kurangnya pengetahuan tentang dasar-dasar penegakkan diagnosis pada keadaan ini.

Tidak dapat dipungkiri, pengetahuan mengenai perjalanan alamiah dari bradiaritmia didapatkan dari studi yang sudah lama yang dilakukan diawal era pacu jantung. Pada beberapa keadaan, implantasi pacu

Tabel 1. Kelas Rekomendasi

Kelas Rekomendasi	Definisi
Kelas I	Bukti klinis dan/atau konsensus bahwa suatu terapi atau prosedur yang diberikan bermanfaat dan efektif sehingga harus diberikan
Kelas II	Terdapat kesepakatan dan bukti klinis tetapi masih terdapat opini yang kurang kuat tentang efektivitas / manfaat pemberian terapi atau prosedur.
Kelas IIa	Sebagian besar berpendapat bahwa suatu terapi dianggap cukup efektif / bermanfaat sehingga dianjurkan untuk dilakukan
Kelas IIb	Terdapat manfaat/efektifitas suatu terapi tetapi belum sepenuhnya terbukti secara klinis sehingga diperbolehkan untuk dilakukan
Kelas III	Bukti klinis atau kesepakatan umum bahwa suatu terapi / prosedur klinik tidak bermanfaat/tidak efektif, dan dalam beberapa kasus dapat merugikan

Tabel 2. Tingkat Bukti Klinis

Level A	Data diperoleh dari beberapa uji klinis acak atau meta analisis
Level B	Data diperoleh dari uji klinis acak atau studi tidak acak berskala besar
Level C	Konsensus atau pendapat ahli atau studi skala kecil, studi retrospektif, registri.

Tabel 3. Kode pacu jantung generik menurut NASPE/BPEG

Posisi	I	II	III	IV	V
Kategori	Kamar yang dipacu (<i>paced</i>)	Kamar yang ditilik (<i>sensed</i>)	Respon terhadap tilik	Modulasi laju	Pemacuan <i>multisite</i>
	O = Tidak ada A = Atrium V = Ventrikel D = Dual (A+V)	O = Tidak ada A = Atrium V = Ventrikel D = Dual (A+V)	O = Tidak ada T = Dipicu I = Diinhibisi D = Dual (T+I)	O = Tidak ada R = modulasi laju	O = Tidak ada A = Atrium V = Ventrikel D = Dual (A+V)
Penunjukkan oleh produsen	S = tunggal (A atau V)	S = tunggal (A atau V)			

NASPE/BPEG = North American Society of Pacing and Electrophysiology/British Pacing and Electrophysiology Group

jantung lebih didasarkan pada pendapat dan bukan dari studi-studi klinis.

Blok atrioventrikular (AV)

Pasien blok AV derajat tinggi yang tidak mendapat terapi dapat mengalami gagal jantung (GJ) akibat curah jantung yang berkurang dan kematian mendadak akibat asistol atau takiaritmia yang dicetuskan oleh bradikardia. Walaupun uji klinis acak terkontrol pacu jantung pada pasien blok AV belum pernah dilakukan, namun terdapat beberapa studi observasional yang menunjukkan bahwa implantasi pacu jantung pada keadaan ini dapat mencegah sinkop berulang dan meningkatkan kesintasan pada anak maupun dewasa.¹ Sementara itu, pada pasien dengan blok AV derajat 1 dan blok AV derajat 2 tipe 1 dengan interval PR yang sangat panjang, disarankan untuk melakukan normalisasi interval PR dengan pacu jantung kamar ganda (AV resynchronization).²

Disfungsi nodus sinus (DNS)

Tidak ada bukti klinis bahwa implantasi APJP meningkatkan harapan hidup pada penderita DNS. Angka kesintasan dan risiko kematian mendadak pada pasien dengan sindrom sinus sakit (SSS), baik yang simtomatik maupun asimtomatik sama dengan populasi umum.³ Meskipun demikian, risiko tromboemboli sistemik lebih sering ditemukan pada pasien SSS yang tidak diterapi. Suatu ulasan menunjukkan kejadian emboli sebesar 15,2% pada pasien SSS dibandingkan 1,3% pada kelompok tanpa SSS dengan usia yang sama. Insiden fibrilasi atrium (FA) pada awal diagnosis SSS sebesar 8,2% dan

meningkat hingga 15,8% pada pemantauan selama 38 minggu.⁴

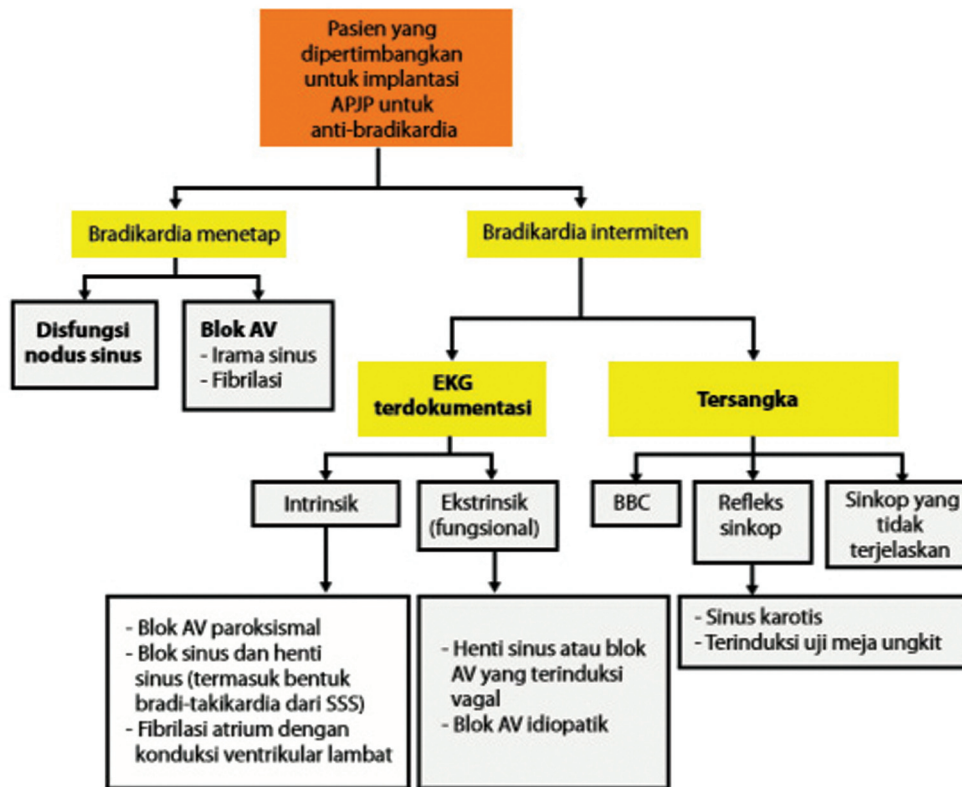
Pada ulasan yang sama, kejadian emboli pada pasien yang diimplantasi APJP moda VVI sebesar 12,3%. Hal ini tidak banyak berbeda dari insiden pada pasien yang tidak mendapat pemacuan.

Pada sebuah ulasan sistematis terdapat penurunan angka kejadian stroke dan FA secara bermakna jika dilakukan pemasangan APJP moda AAI atau DDD dibandingkan dengan APJP dengan moda VVI. Hal ini terutama terlihat pada pasien DNS, walaupun pemacuan di atrium tidak mempengaruhi kesintasan. Namun perlu dicatat bahwa studi *DANish Multicenter Randomized Trial on Single Lead Atrial PACing vs. Dual Chamber Pacing in Sick Sinus Syndrome* (DANPACE) menunjukkan bahwa pacu jantung dengan moda AAIR meningkatkan insidensi paroksismal FA yang lebih tinggi dibandingkan pada pacu jantung dengan moda DDDR.⁵

Patofisiologi dan klasifikasi

Identifikasi dini berbagai penyebab bradikardia merupakan langkah awal penanganan pasien. Sebuah studi yang mengevaluasi pasien yang dikirim ke Unit Gawat Darurat dengan diagnosis bradikardia, ditemukan penyebab bradikardia meliputi efek samping obat (21%), infark miokard akut (14%), keracunan (6%) dan gangguan elektrolit (4%). Secara umum ketika penyebab yang reversibel dapat ditangani, maka implantasi pacu jantung permanen tidak diperlukan.⁶

Efek fisiologis utama pasien dengan bradikardia adalah penurunan curah jantung. Apabila perubahan isi sekuncup dapat mengkompensasi penurunan laju



Gambar 1. Klasifikasi bradikardia berdasarkan manifestasi klinis pasien

AV= atrioventrikular, BBC= Blok Berkas Cabang, APJP= Alat Pacu Jantung Permanen, SSS= Sindrom Sinus Sakit
Modifikasi dari Brignole M dkk.²²

jantung, maka pasien dengan bradikardia berat dapat tidak bergejala. Pasien dengan blok AV derajat 1 dan blok AV derajat 2 tipe 1 dengan interval PR yang sangat panjang (>0,30 detik) dapat menimbulkan simtom, karena kontraksi atrium terjadi sangat dini pada fase diastolik.⁷

Diagnosis

Pada individu yang sehat, usia muda ataupun saat tidur, sinus bradikardia dan blok AV dapat terjadi tanpa keluhan. Namun pada pasien dengan bradikardia yang berkepanjangan atau bradikardia frekuensi biasanya mengalami simtom. Simtomnya dapat ringan seperti mudah lelah, menurunnya kapasitas latihan, mudah marah, lelah secara mental, sulit konsentrasi, apatis, mudah lupa, sampai yang berat seperti kleyangan, pra-sinkop dan sinkop. Simtom-simtom ini umumnya disebabkan oleh penurunan aliran darah ke otak.

Pada bradikardia persisten, penegakan diagnosis dapat dilakukan dengan perekaman EKG, sedangkan

pada bradikardia intermiten diagnosis dapat dilakukan dengan monitor Holter atau implantable loop recorder (ILR). Uji provokasi atau studi elektrofisiologi (SEF) mungkin diperlukan apabila dicurigai adanya bradikardia tapi tidak terdokumentasi. Tidak ada batasan rendahnya laju jantung yang memerlukan pemacuan, oleh karena itu penting untuk mendapatkan korelasi yang jelas antara munculnya simtom dan bradikardia.

Apabila dicurigai adanya bradikardia intermiten tetapi tidak terdokumentasi, maka beberapa tes di bawah ini dapat digunakan untuk mengkonfirmasi:

1. Monitor EKG jangka pendek (Holter, telemetry and external loop recorder)

Berguna pada pasien dengan simtom yang sering, sedikitnya 1 kali per minggu. Pasien sinkop sering tidak mempunyai simtom dalam hitungan bulan atau tahun, maka ILR lebih sering dapat membantu. Nilai diagnostik ILR sejalan dengan lamanya pemantauan. Pada pemantauan selama

dua tahun, nilai diagnostiknya sebesar 43-50%, sedangkan pada pemantauan selama empat tahun sebesar 80%.

2. Uji provokasi.

Uji ini didasarkan pada asumsi bahwa simtom yang timbul pada saat provokasi mempunyai mekanisme yang sama dengan episode yang spontan. Uji meja jungkit dan pijat sinus karotis diindikasikan bila terdapat refleksi sinkop yang tidak jelas. Studi elektrofisiologi disarankan apabila sinkop dicurigai berhubungan dengan aritmia pada pasien dengan riwayat infark miokard, sinus bradikardia, blok berkas cabang (BBC) atau palpitasi yang terjadi dan menghilang secara singkat dan mendadak yang tidak terdokumentasi. Uji latihan diindikasikan apabila sinkop terjadi selama atau setelah aktivitas.

2. Bradikardia Permanen

2.1. Indikasi implantasi APJP

2.1.1. Disfungsi nodus sinus (DNS)

Secara umum sinus bradikardia yang disertai keluhan merupakan indikasi untuk dilakukannya implantasi APJP. Keluhan dapat terjadi pada saat istirahat namun lebih sering terjadi pada saat aktivitas. Efek pemacuan jantung pada perjalanan alamiah bradiaritmia diperoleh dari studi yang sudah lama saat pertama kali era pacu jantung yang menyarankan perbaikan keluhan dengan pacu jantung.^{8,9} Pada satu uji klinis acak pada 107 pasien DNS simtomatik (usia 72 ± 11 tahun) yang dilakukan randomisasi: 1) tanpa terapi, 2) diberikan teofilin oral, 3) diimplantasi APJP kamar ganda dengan responsif laju dan diikuti selama 19 ± 14 bulan, didapatkan bahwa, kejadian sinkop dan GJ lebih rendah pada kelompok pacu jantung dibandingkan kelompok lain. Implantasi APJP pada DNS ditujukan untuk memperbaiki simtom dan bukan untuk meningkatkan kesintasan.³

Pada banyak pasien, manifestasi klinis DNS sering tidak dapat ditentukan apakah keluhannya disebabkan oleh respon laju nadi terhadap aktivitas yang tidak adekuat. Beberapa tes yang dapat dilakukan antara lain uji latihan, pemberian obat blokade otonom (propranolol dan atropin) untuk menentukan inkompetensi kronotropik.¹⁰ Oleh karena variabilitas simtom yang tinggi pada pasien inkompetensi kronotropik, dan

kualitas bukti ilmiah yang tidak kuat, maka implantasi APJP pada pasien ini harus berdasarkan kasus per kasus.

Perspektif klinis:

- Pasien DNS kebanyakan orang tua dan biasanya mempunyai penyakit jantung penyerta. Pada kasus seperti ini, hubungan sebab akibat antara simtom dan DNS menjadi sulit ditentukan.
- Perlu dibedakan antara bradikardia fisiologis karena efek latihan, dan bradikardia patologis yang perlu pacu jantung misalnya, sinus bradikardia (SB) (walaupun laju nadi mencapai 40-50 kpm saat istirahat atau 30 kpm saat tidur) masih diterima sebagai respon fisiologis yang tidak membutuhkan pacu jantung pada individu terlatih.
- Apabila bradikardia disebabkan oleh obat-obatan, penghentian obat tersebut harus menjadi pertimbangan sebelum memutuskan implantasi APJP.

2.1.2. Blok AV didapat

Tidak seperti pada sinus bradikardia, pasien blok AV mungkin perlu implantasi APJP walaupun asimtomatik dengan tujuan memperbaiki prognosis. Walaupun belum ada uji klinis acak pada pasien dengan blok AV derajat 2 atau blok AV total, namun beberapa penelitian observasional menunjukkan bahwa APJP dapat mencegah sinkop berulang dan meningkatkan kesintasan.¹¹

Pada blok AV derajat 2 tipe 1, indikasi implantasi APJP masih kontroversial, kecuali bila terdapat simtom atau adanya gangguan konduksi intra- atau infra-His.¹²

2.2. Pemilihan moda pacu jantung

2.2.1. Disfungsi nodus sinus

Pada pasien dengan sinus bradikardia menetap, maka pilihan pertama adalah pacu jantung dengan moda kamar ganda. Hasil studi DANPACE tidak menyarankan penggunaan rutin pacu jantung AAIR pada kasus seperti ini.⁵ Pemacuan ventrikel kanan sebaiknya dihindari pada pasien dengan sinus bradikardia, karena dapat menyebabkan fibrilasi atrium (FA) dan perburukan GJ.¹⁹ Pemrograman interval AV untuk menghindari pemacuan ventrikel kanan pada pasien dengan konduksi AV yang memanjang

Tabel 4. Indikasi untuk pemacuan pada pasien dengan bradikardia permanen

Rekomendasi	Kelas	Tingkat bukti klinis	Primer*	Sekunder*	Tersier*
Pemacuan diharuskan pada:					
1. Disfungsi nodus sinus. Jika gejala dapat dikaitkan dengan bradikardia dengan jelas	I	B	Dirujuk	*Dirujuk	√
2. Blok AV didapat. Pasien dengan AV blok tipe 2 derajat dua terlepas dari simtom yang ada. Pasien dengan TV tidak langgeng akibat IM, FEVKi <40%, dan FV atau TV menetap yang terinduksi saat SEF.	I	B	Dirujuk	*Dirujuk	√
Pemacuan dianjurkan pada:					
1. Blok AV didapat. Pemacuan harus dipertimbangkan pada pasien dengan AV blok tipe 1 derajat dua yang menyebabkan simtom atau terdapat pada tingkat intra- atau infra-His pada SEF	IIa	C	Dirujuk	*Dirujuk	√
Pemacuan diperbolehkan pada:					
1. Disfungsi nodus sinus. Jika gejala kemungkinan diakibatkan oleh bradikardia, walaupun bukti yang ada tidak pasti	IIb	C	dirujuk	*Dirujuk	√
Pemacuan dilarang pada:					
1. Disfungsi nodus sinus. Pada pasien dengan sinus bradikardia yang asimtomatik atau diakibatkan penyebab yang reversibel 2. Blok AV didapat. Pemacuan tidak diindikasikan pada pasien dengan blok AV yang diakibatkan oleh penyebab reversibel	III	C	-	-	-

*Tingkat layanan kesehatan

*Dirujuk= Dapat dipertimbangkan implantasi APJP kamar tunggal VVI bila tidak memungkinkan untuk dirujuk ke pelayanan tersier untuk implantasi APJP kamar ganda

AV= atrioventrikular, APJP= alat pacu jantung permanen, FEVKi= fraksi ejeksi ventrikel kiri, FV= fibrilasi ventrikel, IM= infark miokard, TV= takikardia ventrikular

kurang menguntungkan dilihat dari sudut pandang hemodinamik karena dapat menimbulkan regurgitasi mitral diastolik, sehingga menimbulkan simtom dan FA.^{20,21} Pada pasien DNS dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri rendah (FEVKi ≤35%) dan memiliki

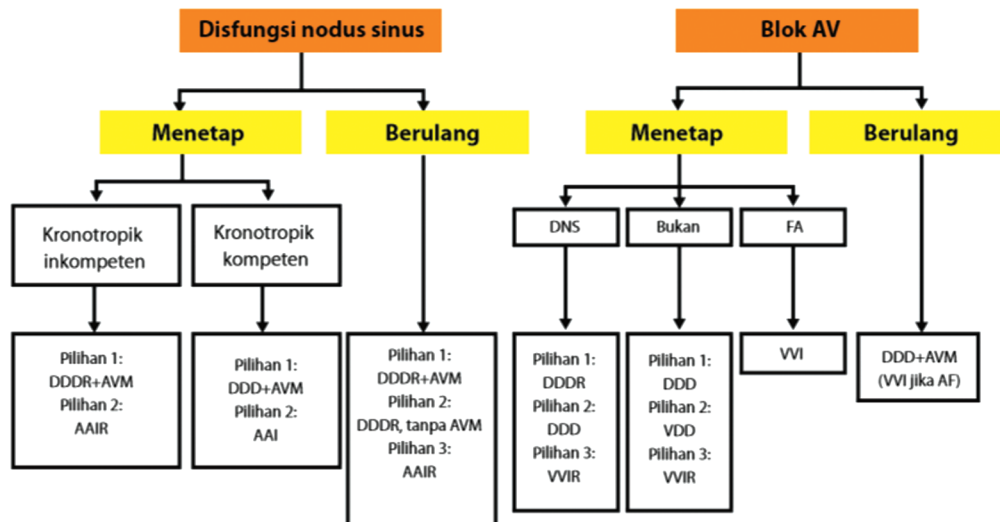
indikasi untuk implantasi APJP, terapi resinkronisasi jantung (TRJ) dapat dipertimbangkan jika diperlukan pemacuan ventrikel kanan.²²

Walaupun pemacuan moda VVIR lebih unggul dibanding moda VVI untuk meningkatkan kualitas

Tabel 5. Hasil luaran dari uji klinis acak terkontrol pacu jantung kamar ganda versus kamar tunggal

Luaran	Referensi	Keuntungan pemacuan kamar ganda dibandingkan pemacuan ventrikular	Catatan
Kematian segala sebab	13-18	Tidak ada manfaat	
Stroke, emboli	13-18	Bermanfaat (hanya pada analisis meta, tidak pada uji tunggal)	RH 0,80 manfaat lebih tinggi pada SSS.
Fibrilasi atrial	13-18	Bermanfaat	RH 0.81 dan 0.76 manfaat lebih tinggi pada SSS.
GJ, rawat inap untuk GJ	13-17	Tidak ada manfaat	
Kemampuan latihan	18	Bermanfaat	Keseluruhan standar peningkatan rata-rata sebesar 35%. Tidak signifikan dibandingkan pada VVIR
Sindrom alat pacu jantung	14-16, 18	Bermanfaat	Terdokumentasi pada 25% pasien VVI
Status fungsional	14,15,18	Tidak ada manfaat	
Kualitas hidup	14-16, 18	Bervariasi	Mempunyai efek yang konsisten pada kualitas hidup, namun pengukuran tidak dapat ditentukan dengan pasti.
Komplikasi	13-16,18	Lebih banyak terjadi komplikasi pada kamar ganda	Laju pergeseran kabel-pacu lebih tinggi (4,25 vs 1,4%) dan pemacuan yang tidak adekuat (1,3 vs 0,3%).

GJ= gagal jantung, RH= rasio hazard, SSS= sindrom sinus sakit



Gambar 2. Moda pemacuan optimal pada DNS dengan blok AV

FA= fibrilasi atrial, AV= atrioventrikular, DNS= disfungsi nodus sinus

Modifikasi dari Brignole M dkk²²

hidup dan kapasitas latihan, perbaikan kapasitas latihan pada moda DDDR tidak lebih unggul dibanding dengan DDD.²³

Perspektif klinis:

- Pasien dengan DNS, APJP kamar ganda menurunkan risiko FA dan stroke, tapi tidak menurunkan angka rawat ulang akibat GJ atau kematian dibandingkan dengan APJP kamar tunggal ventrikel.
- APJP kamar ganda menurunkan risiko sindrom pacu jantung yang terjadi pada lebih dari seperempat pasien dengan DNS dan blok AV. Sindrom pacu jantung berhubungan dengan penurunan kualitas hidup yang membenarkan APJP dengan kamar ganda.

2.2.2. Blok AV didapat

Uji klinis acak tidak dapat menunjukkan keunggulan pacu jantung kamar ganda dibandingkan dengan pacu jantung ventrikel pada angka mortalitas maupun morbiditas. Keuntungan pacu kamar ganda dibanding pacu kamar tunggal adalah mencegah sindrom pacu jantung yang terjadi pada lebih dari seperempat pasien dengan blok AV, dan meningkatkan kapasitas latihan. Pacu jantung kamar ganda lebih unggul dari pacu kamar tunggal dalam hal memperbaiki simtom. Kesimpulan ini diperoleh dari 26 uji klinis tukar silang.^{17,18}

2.2.3. FA permanen dan blok AV

Pacu jantung dengan responsif laju meningkatkan kapasitas latihan, menurunkan simtom sesak nafas, nyeri dada dan berdebar dibandingkan dengan pacu jantung tanpa responsif laju. Oleh karena itu, pacu jantung dengan responsif laju menjadi pilihan utama pada pasien dengan FA permanen dan blok AV, dan pacu jantung VVI tanpa responsif laju harus dihindari.²⁴

Pada kelompok pasien ini, disarankan laju denyut jantung minimum diprogram lebih tinggi (70 kpm) untuk mengompensasi hilangnya pengisian atrium secara aktif dan sensor maksimal sebaiknya diprogram lebih ketat (misalnya 110-120 kpm) untuk menghindari overpacing, yaitu pemacuan yang lebih cepat dari yang diperlukan sehingga dapat menimbulkan nyeri dada seperti pada pasien penyakit jantung koroner.²²

3. Bradikardia intermiten

3.1. Indikasi implantasi APJP

3.1.1. Disfungsi nodus sinus

Terdapat dua manifestasi klinis bradikardia intermiten pada pasien yang menderita gangguan intrinsik nodus sinus (NS), yang memerlukan pacu jantung: (1) henti sinus dengan simtom yang terdokumentasi, atau bloksinoatrial (SA) asimtomatik, sinus bradikardia permanen (laju jantung 40-50 kpm), dan (2) jeda (pause) sinus panjang yang terjadi setelah terminasi takikardia pada sindrom bradi-takikardia. Pada kedua manifestasi tersebut terdapat waktu pemulihan NS yang panjang. Jeda yang panjang (>3 detik) dengan gejala pra-sinkop/sinkop, merupakan indikasi pemasangan APJP.²²

Tidak ada uji klinis spesifik yang dapat menjelaskan peranan dari APJP pada dua kondisi tersebut karena pasien-pasien ini merupakan bagian dari populasi pasien dengan DNS. Tetapi sinkop dan takikardia supraventrikular (TSV) sering ditemukan pada pasien dengan DNS.

Alat pacu jantung permanen mungkin menjadi solusi yang bisa dipertimbangkan pada pasien DNS yang mempunyai jeda ventrikel >3 detik (terdokumentasi), dengan pengecualian pada orang-orang terlatih, saat tidur, dan bila dalam pengobatan.²²

3.1.2. Bradikardia intermiten dan asistol pada pasien dengan refleks sinkop

Pada studi observasional, pacu jantung dapat menurunkan insiden sinkop pada pasien dengan asistol yang terdokumentasi tetapi tidak dapat mencegah kejadian sinkop secara keseluruhan.²⁵ Adanya bukti hubungan antara EKG dan simtom memberikan indikasi implantasi APJP (kamar ganda) karena efektif untuk mencegah episode sinkop berulang dan menurunkan kejadian sinkop pada pasien berumur 40 tahun.^{22,26}

Pada pasien refleks sinkop (neurally mediated syncope) dengan jeda >6 detik yang asimtomatik, implantasi APJP dianjurkan. Pada uji klinis International Study on Syncope of Unexplained Etiology (ISSUE 2) waktu jeda yang terdokumentasi yang menimbulkan sinkop selama 9 detik. Pada uji klinis ISSUE 3, waktu jeda yang terdokumentasi yang menimbulkan sinkop selama 12 ± 10 detik.^{26,27}

Tabel 6. Pilihan moda pemacuan/pemrograman pada pasien dengan bradikardia permanen

Rekomendasi	Kelas	Tingkat bukti klinis	Primer*	Sekunder	Tersier
Diharuskan memilih:					
1. APJP kamar ganda dengan mempertahankan konduksi AV spontan pada DNS untuk menurunkan resiko FA dan stroke, menghindari sindrom pacu jantung dan meningkatkan kualitas hidup	I	A (vs. VVI)	Dirujuk	*Dirujuk	√
		B (vs. AAI)	Dirujuk	*Dirujuk	√
2. Pemacuan ventrikular dengan fungsi responsif laju pada FA permanen dan blok AV.	I	C	Dirujuk	√	√
Dianjurkan memilih:					
1. Fitur responsif laju untuk DNS dengan ketidakmampuan kronotropik, terutama jika pasien muda dan aktif secara fisik	Ila	C	Dirujuk	*Dirujuk	√
2. APJP kamar ganda dibanding dengan kamar tunggal VVI pada blok AV didapat dengan irama sinus, untuk menghindari sindrom pacu jantung dan meningkatkan kualitas hidup	Ila	A	Dirujuk	*Dirujuk	√

* Tingkat layanan kesehatan

*Dirujuk= Dapat dipertimbangkan implantasi APJP kamar tunggal VVI bila tidak memungkinkan untuk dirujuk ke pelayanan tersier untuk implantasi APJP kamar ganda

APJP= alat pacu jantung permanen, AV= atrioventrikular, DNS= disfungsi nodus sinus, FA= fibrilasi atrium

3.2. Pemilihan moda pacu jantung

Pada bradikardia intermiten, pemacuan dibutuhkan hanya untuk suatu periode yang singkat. Pada situasi ini harus dipertimbangkan dengan baik antara manfaat pencegahan bradikardia dan jeda dengan kerugian terjadinya GJ akibat pemacuan permanen. Bila memungkinkan, sebaiknya pasien tidak mendapat stimulasi pemacuan ventrikular secara terus menerus. Hal ini dapat dilakukan dengan melakukan pemrograman, antara lain adaptasi manual interval AV (hingga 250 mdet), atau pemrograman histeresis AV.^{19,28} Pemrograman ini lebih jelas manfaatnya pada pasien dengan DNS.

Sampai saat ini, belum ada uji klinis yang dilakukan secara khusus pada pasien dengan bradikardia intermiten. Oleh karena itu rekomendasi pemilihan moda pacu jantung kelompok ini sama dengan pada pasien dengan bradikardia permanen.

Sementara itu, uji klinis ISSUE 2 dan ISSUE 3 menunjukkan bahwa pemacuan moda DDD dengan laju histeresis (dan algoritme khusus respon rate drop) pada pasien dengan refleks sinkop asistolik mampu mengurangi kejadian sinkop.^{26,29}

4. Bradikardia yang tidak terdokumentasi

4.1. Blok berkas cabang (BBC)

Adanya BBC menunjukkan bahwa penyebab sinkop mungkin suatu blok AV total. Meskipun demikian, diantara pasien BBC dengan sinkop, diagnosis akhir sinkop kardiak ditemukan pada <50%, diagnosis akhir refleks sinkop memiliki presentase yang hampir sama, dan <15% memiliki kausa yang tidak jelas.³⁰ Studi ISSUE 1 dan B4 (Bradycardia detection in Bundle Branch Block) menunjukkan bahwa separuh

Tabel 7. Indikasi untuk pemacuan pada bradikardi intermiten yang terdokumentasi

Rekomendasi	Kelas	Tingkat bukti klinis	Primer	Sekunder	Tersier
Pemacuan diharuskan pada:					
1. Disfungsi nodus sinus. (termasuk bentuk braditakikardia) Pasien yang memiliki bukti adanya bradikardia simtomatik akibat henti sinus atau blok sinoatrial.	I	B	Dirujuk	*Dirujuk	✓
2. Blok AV intermiten/ paroksismal (termasuk FA dengan konduksi ventrikular lambat) Pasien dengan blok AV derajat tiga atau dua intrinsik intermiten/ paroksismal	I	C	Dirujuk	*Dirujuk	✓
Pemacuan dianjurkan pada:					
1. Refleks sinkop asistolik. Pasien ≥40 tahun dengan refleks sinkop berulang yang tidak dapat diprediksi dan adanya bukti jeda simtomatik akibat henti sinus atau blok AV atau pada kombinasi dari kedua hal tersebut	IIa	B	Dirujuk	*Dirujuk	✓
2. Jeda asimtomatik. Pasien dengan riwayat sinkop atau adanya jeda asimtomatik >6 detik karena adanya henti sinus, blok sinoatrial atau blok AV.	IIa	C	Dirujuk	*Dirujuk	✓
Pemacuan dilarang pada:					
1) Bradikardia yang penyebabnya reversibel.	III	C	-	-	-

* Tingkat layanan kesehatan

*Dirujuk= Dapat dipertimbangkan implantasi APJP kamar tunggal VVI bila tidak memungkinkan untuk dirujuk ke pelayanan tersier untuk implantasi APJP kamar ganda

APJP= alat pacu jantung permanen, AV= atrioventrikular, DNS= disfungsi nodus sinus, FA= fibrilasi atrium

Tabel 8. Pilihan moda pemacuan pada refleks sinkop

Rekomendasi*	Kelas	Tingkat bukti klinis
Pemacuan diharuskan pada:		
1. Bradikardi berulang yang terdokumentasi. Pemeliharaan konduksi AV spontan direkomendasikan	I	B
2. Refleks sinkop asistol. Pemacuan kamar ganda dengan laju histeresis untuk menjaga irama sinus	I	B

*hanya ditujukan untuk pelayanan tersier ; AV= atrioventrikular

dari pasien BBC yang disertai sinkop memerlukan pemacuan.^{30,31}

Walaupun sinkop tidak berhubungan dengan insiden kematian mendadak pada pasien dengan fungsi kardiak yang baik, ditemukan bahwa pasien dengan BBC memiliki insiden kematian yang tinggi terutama bila disertai dengan GJ, infark miokard sebelumnya atau FEVKi rendah.³² Hal ini menunjukkan bahwa tingginya mortalitas pada kelompok ini mungkin disebabkan penyakit jantung yang mendasari dan adanya takiaritmia ventrikular (TV). Oleh karena itu implantasi DKI atau TRJ-D perlu dipertimbangkan pada pasien dengan BBC dan GJ dengan FEVKi <35%.³³

4.1.1. Blok berkas cabang dan sinkop yang tidak terjelaskan dengan SEF abnormal

Studi elektrofisiologi (SEF) meliputi pengukuran interval His-ventrikular (HV) dasar, pemacuan atrium inkremental, dan dengan provokasi farmakologis (ajmalin, prokainamid, atau disopiramid). Nilai prognostik interval HV menunjukkan bahwa pada pasien dengan interval HV <70 mdet, progresivitas menjadi blok AV dalam 4 tahun ≤4%, interval HV 70-100 mdet progresivitasnya 12% dan pada pasien

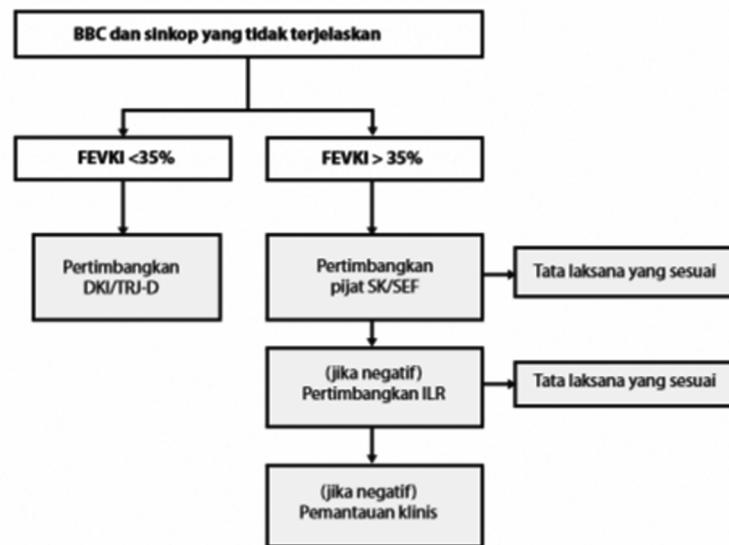
dengan interval HV >100 mdet sebesar 24%.³⁴ Pada 5 studi (333 pasien) mengenai nilai diagnostik uji provokasi farmakologis menunjukkan bahwa blok AV derajat tinggi dapat diinduksi pada 50 pasien (15%). Pemantauan selama 24-63 bulan, 68% pasien mengalami blok AV spontan.³⁵

Pasien dengan sinkop yang tidak terjelaskan dan blok bifasikular, SEF sangat sensitif dalam mengidentifikasi pasien dengan blok AV derajat tinggi. Meskipun demikian, hasil SEF yang negatif belum dapat menyingkirkan adanya blok AV intermiten/paroksismal sebagai penyebab sinkop. Pada pasien dengan hasil SEF negatif, penggunaan ILR masih dapat mendeteksi adanya blok AV intermiten atau stabil pada 50% kasus.³⁰

Secara keseluruhan, disepakati bahwa pasien dengan SEF positif dianjurkan untuk dilakukan implantasi APJP.

4.1.2. Blok berkas cabang alternasi

Blok berkas cabang alternasi (BBC bilateral) adalah kondisi dengan bukti yang jelas adanya blok di ketiga fasikulus pada EKG yang berurutan. Contohnya blok Berkas Cabang Kanan (BBCKa) dan blok Berkas Cabang Kiri (BBCKi) pada EKG yang berurutan,



Gambar 3. Algoritme tata laksana untuk pasien dengan blok berkas cabang (BBC) dan gejala sinkop yang tidak terjelaskan

DKI = defibrilator kardiak implant, FEVKi = Fraksi ejeksi ventrikel kiri, ILR = implantable loop recorder, SEF = studi elektrofisiologi, SK = sinus karotis, TRJ-D = terapi resinkronisasi jantung dengan defibrillator

Modifikasi dari Brignole M dkk.²⁷

atau BBCKa dengan blok fasikular anterior pada satu EKG dan blok fasikular posterior pada EKG lainnya. Walaupun pasien dengan kelainan ini jarang, tetapi pasien kelompok ini sering berkembang menjadi blok AV total.³⁶ Oleh karena itu implantasi APJP biasanya direkomendasikan ketika BBC alternasi jarang ditemukan baik dengan maupun tanpa adanya sinkop.²²

4.1.3. Blok berkas cabang dan sinkop yang tidak terjelaskan dengan pemeriksaan non-diagnostik

Observasi menggunakan ILR menunjukkan bahwa gambaran blok AV ditemukan pada sekitar separuh pasien dengan sinkop yang tidak jelas dan BBC.³¹ Sebuah uji klinis pada pasien dengan blok bifasikular yang membandingkan antara pemacuan DDD/60 kpm dengan DDI/30 kpm (pemacuan inaktif) menemukan bahwa kejadian sinkop atau pra-sinkop terjadi pada 25% pasien dengan DOD versus 45% pada kelompok DDI (Rasio Hazard 0,43; P=0,05). Walaupun pada studi ini pacu jantung dapat mengurangi simtom secara bermakna sebenarnya hanya 1 dari 5 pasien yang mendapat manfaat.³⁷ Oleh karena itu, keputusan untuk

implantasi APJP tergantung dari evaluasi untung rugi secara individual.

4.2 Refleks sinkop

Refleks sinkop sering terjadi tanpa sebab atau tanpa pencetus (atipikal). Diagnosis penyakit ini tidak dapat ditegakkan berdasarkan riwayat penyakit saja, tetapi juga harus dapat menyingkirkan penyebab sinkop lainnya (tidak adanya penyakit jantung struktural) dan munculnya simtom yang sama saat dilakukan pijat sinus karotis atau uji meja jungkit.²²

4.2.1. Sinkop sinus karotis

Diagnosis sindrom ini ditegakkan apabila terjadi sinkop setelah pijat sinus karotis yang disertai asistol >3 detik atau penurunan tekanan darah sistolik >50 mmHg, atau keduanya, dan sinkop terjadi secara spontan. Untuk menegakkan diagnosis, pijat karotis sebaiknya dilakukan pada posisi berbaring dan berdiri. Adapun indikasi pemacuan (kamar ganda) pada sinkop sinus adalah jika terjadi asistol >6 detik disertai sinkop setelah pijat sinus karotis pada posisi berbaring maupun berdiri.³⁰ Tujuan utama implantasi APJP pada

Tabel 9. Indikasi untuk pemacuan jantung pada pasien dengan BBC

Rekomendasi*	Kelas	Tingkat bukti klinis	Primer	Sekunder	Tersier
Pemacuan diharuskan pada:					
1. Blok berkas cabang, sinkop yang tidak terjelaskan, dan SEF abnormal. Pasien dengan sinkop, BBC, dan SEF positif yang didefinisikan sebagai interval HV ≥70mdet, atau blok His-Purkinje derajat 2 atau 3 yang muncul pada saat pemacuan atrium inkremental atau dengan uji farmakologis.	I	B	Dirujuk	*Dirujuk	√
2. Blok berkas cabang alternasi. Pada pasien BBC alternasi dengan atau tanpa simtom	I	C	Dirujuk	*Dirujuk	√
Pemacuan diperbolehkan pada:					
1. Blok berkas cabang dengan sinkop yang tidak terjelaskan, hasil pemeriksaan non diagnostik.	IIb	C	Dirujuk	Dirujuk	√
Pemacuan dilarang pada :					
1. BBC asimtomatik.	III	B	-	-	-

*Tingkat layanan kesehatan

*Dirujuk= Dapat dipertimbangkan implantasi APJP kamar tunggal VI bila tidak memungkinkan untuk dirujuk ke pelayanan tersier untuk implantasi APJP kamar ganda

APJP= alat pacu jantung permanen, BBC= blok berkas cabang, HV= his-ventrikular, SEF= studi elektrofisiologi

kondisi ini terutama adalah untuk mencegah trauma, terutama pada pasien usia lanjut dengan sinkop sinus karotis berulang.³⁸

Bukti manfaat pacu jantung pada pasien sinkop sinus karotis terbatas pada uji klinis skala kecil dan studi observasional retrospektif. Studi-studi mengenai hal ini sangat heterogen dalam hal pemilihan pasien, durasi, dan posisi (berbaring atau berdiri) pijat sinus karotis, penentuan kriteria untuk mengidentifikasi sinkop jenis buncuh dan moda pemacuan (kamar tunggal vs ganda). Umumnya, setelah dilakukan implantasi APJP, rekurensi sinkop berkisar 0-20%, sedangkan pada pasien yang tidak dipacu berkisar 20-60%. Dalam analisis meta 3 studi dengan kelompok kontrol yang tanpa APJP, sinkop berulang terjadi pada 9% dari 85 pasien dengan APJP dan pada 38% dari 91 kontrol (RR: 0,24, 95% IK 0,12-0,48).^{39,41} Pemantauan 169 pasien yang diterapi dengan APJP, angka sinkop berulang sekitar 7% dalam 1 tahun, 16% dalam 3 tahun, dan 20% dalam 5 tahun. 41 Pemacuan moda VVI pada sinkop sinus karotis jenis buncuh tidak efektif. Sedangkan, pada sinkop sinus karotis jenis cardio-inhibitory, kejadian sinkop

menurun dari 1,68 (95% IK 1,66-1,70) episode setiap pasien pertahun sebelum pemasangan APJP hingga 0,04 (95% IK 0,038-0,042) setelah pemasangan APJP (98% penurunan risiko relatif).⁴³

Sebagai kesimpulan, pacu jantung efektif mencegah rekurensi sinkop, meskipun sinkop berulang masih terjadi pada lebih dari 20% pasien dalam 5 tahun. Walaupun tidak terdapat uji klinis acak skala besar, sebagian besar kepustakaan menunjukkan manfaat pacu jantung pada pasien dengan sinkop sinus karotis.²²

Pilihan moda pemacuan pada sinkop sinus karotis

Moda pemacuan yang optimal adalah kamar ganda. Moda VVI menyebabkan perburukan yang bermakna, dibandingkan dengan pemacuan moda DVI yang ditandai dengan penurunan drastis tekanan darah sistolik (59 vs 37 mmHg, P=0,001) dan simtom yang menetap (91 vs 27%; P=0,008).⁴⁴ Dalam uji silang acak terhadap moda DVI vs moda VVI, yang dilakukan pada 23 pasien dengan sindrom sinus karotis jenis buncuh, sinkop terjadi pada 0 vs 13%

Tabel 10. Indikasi implantasi APJP pada pasien dengan sinkop refleks yang tidak terdokumentasi

Rekomendasi	Kelas	Tingkat bukti klinis	Primer*	Sekunder*	Tersier*
Pemacuan diharuskan pada:					
1. Sinkop sinus karotis. Pasien dengan sindrom sinus karotis jenis <i>cardio inhibitory</i> dan sinkop berulang.	I	B	Dirujuk	*Dirujuk	√
Pemacuan diperbolehkan pada:					
1. Sinkop jenis <i>cardio inhibitory</i> yang terinduksi jungkit. Pasien dengan respon <i>cardio inhibitory</i> yang dicetuskan uji meja jungkit dengan sinkop yang sering berulang dan usia 40 tahun (bila terapi lainnya gagal).	IIb	B	Dirujuk	*Dirujuk	√
Pemacuan dilarang pada:					
1. Sinkop <i>non-cardio inhibitory</i> terinduksi jungkit. Pemacuan jantung tidak diindikasikan jika tidak terdapat refleks <i>cardio inhibitory</i> yang terdokumentasi.	III	B	-	-	-

* Tingkat layanan kesehatan

*Dirujuk= Dapat dipertimbangkan implantasi APJP kamar tunggal VVI bila tidak memungkinkan untuk dirujuk ke pelayanan tersier untuk implantasi APJP kamar ganda; APJP= alat pacu jantung permanen,

(P=0,25), pra-sinkop pada 48 vs 74% (P=0,04). Lebih banyak pasien (64%) menyukai moda DVI dibandingkan dengan moda VVI (P=0,001).⁴⁵ Pada studi Westminster dengan 202 pasien, sinkop berulang pada moda DOD sebesar 9% sementara saat diubah menjadi moda VVI, angka rekurensi sinkop meningkat dua kali lipat (18%).²²

4.2.2. Sinkop vasovagal yang dicetuskan dengan uji meja jungkit

Refleks vasovagal yang dicetuskan saat uji meja jungkit bercirikan hipotensi dan bradikardia. Alat pacu jantung secara rasional akan efektif pada refleks vasovagal dengan tipe cardia inhibitory (dominan bradikardia), karena tidak terdapat peran pemacuan pada sinkop tipe vasodepressor. Kurangnya reproduibilitas uji meja jungkit membatasi penggunaan tes ini sebagai alat untuk menilai perlu tidaknya terapi APJP pada sinkop vasovagal. Hal ini menegaskan perlunya pertimbangan khusus untuk implantasi APJP pada pasien dengan hasil uji meja jungkit positif. Presentasi

klinis mungkin lebih penting daripada hasil uji meja jungkit positif untuk memilih pasien yang mendapat manfaat dari pemacuan jantung.⁴⁶

Perspektif klinis:

- Pada usia muda, sinkop vasovagal umumnya tidak berbahaya sehingga APJP tidak dibutuhkan walaupun sinkop vasovagal bersifat cardio inhibitory. Pacu jantung sebaiknya dibatasi sebagai pilihan terakhir pada pasien dengan refleks sinkop berat. Umumnya pasien yang perlu implantasi APJP adalah pasien usia diatas 60 tahun dengan riwayat sinkop dan cedera berulang.

Pilihan moda pemacuan pada sinus vasovagal

Pada seluruh uji klinis, digunakan pemacuan kamar ganda, dengan fitur respon rate drop. Fitur ini dimulai dengan pemacuan DOD cepat jika alat pacu mendeteksi penurunan denyut jantung yang mendadak.

Tabel 11. Pemilihan moda pemacuan

Rekomendasi	Kelas	Tingkat bukti klinis	Primer*	Sekunder*	Tersier*
Diharuskan:					
1. Pemacuan APJP kamar ganda pada pasien dengan sindrom sinus karotis.	I	B	Dirujuk	*Dirujuk	√
2. Pemacuan APJP kamar ganda pada pasien dengan sinkop vasovagal jenis <i>cardio inhibitory</i>	I	C	Dirujuk	*Dirujuk	√
Dianjurkan:					
1. Pemrograman dengan laju yang rendah dan histeresis sebagai fungsi pemacuan cadangan yang akan menjaga irama jantung dan konduksi AV alamiah.	Ila	C	Dirujuk	*Dirujuk	√

* Tingkat layanan kesehatan

*Dirujuk= Dapat dipertimbangkan implantasi APJP kamar tunggal VVI bila tidak memungkinkan untuk dirujuk ke pelayanan tersier untuk implantasi APJP kamar ganda; APJP= alat pacu jantung permanen, AV= atrioventrikular

BAB II. DEFIBRILATOR KARDIOVERTER IMPLAN (DKI)

I. Pendahuluan

Defibrilator kardioverter implan (DKI) adalah sebuah alat yang dapat ditempatkan di dada pasien untuk mengatasi kegawatan yang terjadi akibat gangguan irama jantung yang berbahaya, terutama yang dapat menyebabkan kematian mendadak.

Pada mulanya, DKI digunakan hanya untuk mencegah kematian jantung mendadak akibat takikardia ventrikular (TV) atau fibrilasi ventrikel (FV) pada pasien risiko tinggi yang berhasil selamat dari satu kali atau lebih tindakan resusitasi. Hal ini dikenal sebagai Pencegahan Sekunder. Data di Pusat Jantung Nasional Harapan Kita (PJNHNK) menunjukkan peningkatan jumlah pasien yang dilakukan implantasi DKI untuk pencegahan sekunder pada 3 tahun terakhir sebesar 30% per tahun. Bagaimanapun, angka ini belum mencakup semua pasien yang selayaknya mendapat DKI. Di Pusat Jantung Nasional Harapan Kita, pada tahun 2012 saja, terdapat 97 kejadian henti jantung saat perawatan, dan 62 (64%) diantaranya meninggal dunia. Pada tahun 2013, angka kejadian henti jantung adalah 93 kasus, dan hanya 25 kasus (26%) yang selamat.

Saat ini sudah banyak uji klinis yang mendukung juga penggunaan DKI sebagai alat Pencegahan Primer, yaitu pada pasien yang memiliki risiko tapi belum pernah mengalami kejadian gangguan irama maupun tindakan resusitasi.

Berikut ini akan dibahas secara ringkas mengenai pengenalan elemen alat DKI, uji klinis yang telah dilakukan, indikasi pemasangan DKI pada berbagai keadaan, pemilihan generator DKI dan tindak lanjut pasien pasca pemasangan DKI.

2. Elemen dari DKI

Sistem DKI terdiri atas 3 elemen, yaitu:⁴⁷

2.1. Kabel-pacu

Fungsi kabel-pacu adalah untuk memberikan pacuan dan tilik jantung. Alat pacu jantung dan DKI biasanya menggunakan kabel dengan dua elektroda: elektroda distal pada ujung kabel dan elektroda kedua yang berbentuk cincin berjarak beberapa milimeter sebelah proksimalnya, yang disebut bipolar. Ada jenis DKI yang mengintegrasikan kemampuan tilik dan

defibrilasi sehingga pada bagian distal terdiri atas: satu elektroda dan kumparan defibrilator, disebut sebagai: pseudo-bipolar. Kabel bipolar memungkinkan penginderaan yang lebih akurat dan mengurangi risiko interferensi luar yang bisa menyebabkan gangguan fungsi alat, misalnya kejutan listrik yang tidak tepat akibat penilikan aktivitas otot skeletal.

Pada kebanyakan implantasi DKI saat ini, kabel-pacu/-tilik dimasukkan secara transvena, dengan elektroda distal diletakkan pada endokardium apeks ventrikel kanan. Pada beberapa kasus jarang, akibat keterbatasan anatomi vena dan/atau risiko tinggi bakteremia dan infeksi endovaskular, kabel-pacu/-tilik diletakkan pada epikardium dengan pembedahan.

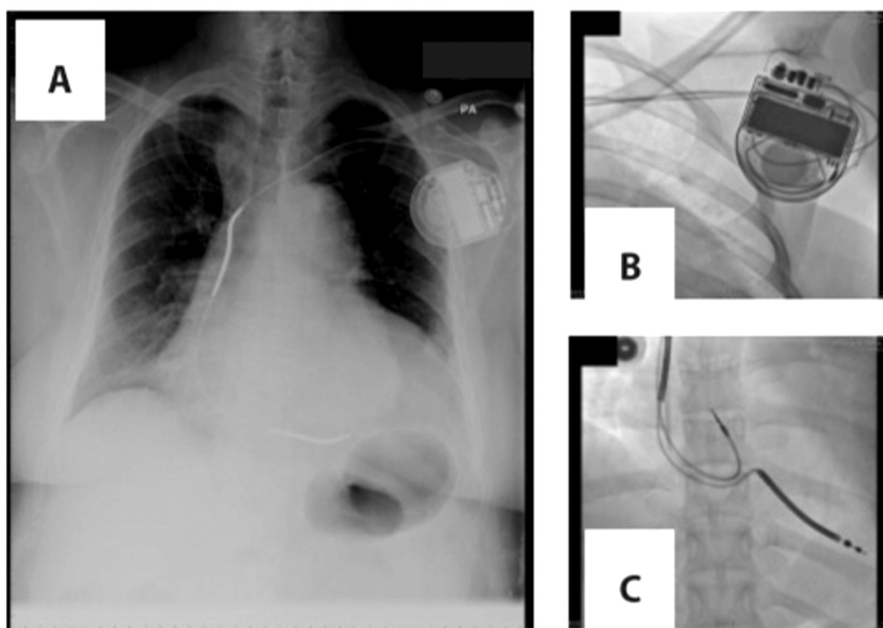
Alat harus merekam elektrogram ventrikel setidaknya 5 mV, sehingga cukup untuk deteksi takikardia dan VF. DKI kamar ganda melibatkan kabel tambahan dengan sepasang kabel-pacu/-tilik pada atrium kanan.⁴⁸

2.2. Kabel-defibrilasi

Kabel-defibrilasi adalah kabel-pacu yang memiliki kemampuan defibrilasi. Kabel-defibrilasi menggunakan "kumparan" kawat sebagai lokasi pengeluaran energi kejut. Sehingga, satu kabel-defibrilasi transvena dapat menjalankan semua fungsi pemacuan, penilikan dan defibrilasi. Kumparan pada kabel-defibrilasi bisa tunggal atau ganda. Pada kumparan ganda, selain kumparan distal di apeks ventrikel kanan beberapa kabel-defibrilasi DKI memiliki kumparan kedua di proksimal kumparan ventrikel kanan. Pada kumparan tunggal, active can/penutup metal DKI bertindak sebagai salah satu elektrode kejut. Konfigurasi di atas mengharuskan implantasi generator di daerah pektoralis. Sistem ini bersama-sama dapat memberikan nilai ambang defibrilasi yang diinginkan.

2.3. Generator

Generator tersusun atas sirkuit penilikan serta kapasitor voltase tinggi dan baterai. Penemuan generator berukuran kecil (ketebalan ≤ 11 mm) telah memungkinkan implantasi pektoral pada hampir semua pasien.⁴⁹ Daya generator dapat bertahan hingga enam tahun atau lebih pada kebanyakan pasien. Dibandingkan dengan implantasi abdominal, pemasangan secara transvena di daerah pektoralis, baik secara subkutan atau submuskular, terkait dengan komplikasi perioperatif yang lebih rendah, prosedur



Gambar 4. Penampakan generator dan kabel-pacu aktif kumparan ganda DKI kamar tunggal di bawah fluoroskopi (A), gambar generator DKI kamar ganda (B), dan kabel-pacu aktif konvensional di atrium kanan dan kabel-pacu aktif kumparan ganda di ventrikel kanan (C).

yang lebih pendek, lama rawat di rumah sakit yang lebih singkat dan biaya total lebih ringan.⁵⁰⁻⁵² Walaupun implantasi di sisi kiri lebih disukai, implantasi di sisi kanan juga boleh dilakukan.^{53,54}

3. Uji klinis pada DKI

3.1. Pencegahan sekunder

Pada awal hingga pertengahan tahun 1990an, tiga uji klinis dilakukan pada pasien yang selamat dari TV yang fatal.

Uji klinis Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID), dilakukan di Amerika Serikat, mengikutsertakan pasien dengan henti jantung sebelumnya atau TV yang menetap dan hemodinamik yang terganggu. Pada studi ini pasien dirandomisasi kedalam kelompok DKI atau terapi obat antiaritmia, terutama amiodaron dan sisanya sotalol.⁵⁵ Studi Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS) di Kanada juga memiliki struktur yang serupa.^{56,57} Studi di Hamburg mengikutsertakan pasien-pasien yang selamat dari henti jantung dan kemudian diacak ke dalam kelompok-kelompok yang

mendapatkan amiodaron, metoprolol, propafenon, atau implantasi DKI.⁵⁸

Studi-studi ini menegaskan bahwa DKI merupakan terapi pilihan pada pasien yang selamat dari henti jantung atau TV menetap yang signifikan secara hemodinamik atau disebut sebagai alat pencegahan sekunder.

3.2. Pencegahan primer

Beberapa penelitian penting juga telah dilakukan dalam rangka menilai peranan DKI sebagai alat pencegahan primer yaitu pada pasien yang berisiko namun belum mengalami manifestasi aritmia ventrikel.

Studi-studi tersebut termasuk MADIT (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation*) yang mengikutsertakan pasien dengan kardiomiopati iskemik (FEVKi $\leq 35\%$) dan TV tidak menetap yang asimtomatik dan tidak dapat dikendalikan dengan obat prokainamid selama studi elektrofisiologi (SEF).

Uji klinis MUSTT (*Multicenter Unsustained Tachycardia*) memiliki kriteria inklusi yang serupa dengan MADIT (infark sebelumnya, FEVKi $\leq 40\%$, TV tidak menetap yang terinduksi pada SEF) kemudi-

Tabel 12. Uji klinis utama DKI sebagai pencegahan kematian jantung mendadak

Uji	Tahun	Pasien (n)	Kriteria Inklusi: %FEVKi ≤	Kriteria Inklusi lain	Rasio hazard	95% Indeks kepercayaan	p
MADIT I (63)	1996	196	35	TVTL dan EF positif	0,46	0,26 - 0,82	0,009
MADIT II (60)	2002	1232	30	Riwayat IM	0,69	0,51 - 0,93	0,016
CABG-Patch(64)	1997	900	36	EKGRS dan BPAK positif	1,07	0,81 - 1,42	0,64
DEFINITE (65)	2004	485	35	KMNI, ESV, atauTVTL	0,65	0,4 - 1,06	0,08
DINAMIT (66)	2004	674	35	6-40 hari setelah IM dan VLJ terganggu	1,08	0,76 - 1,55	0,66
SCD-HeFT (62)	2005	1676	35	Riwayat IM atau KMNI	0,77	0,62 - 0,96	0,007
AVID (55)	1997	1016	40	Riwayat henti jantung	0,62	0,43 - 0,82	<0,02
CASH† (56)	2000	191	45±18	Riwayat henti jantung	0,77	1,112‡	0,081
CIDS (322) (58)	2000	659	35	Riwayat henti jantung, sinkop	0,82	0,60 - 1,10	Tidak bermakna

*rasio hazard kematian akibat sebab apapun pada kelompok DKI dibandingkan dengan kelompok non-DKI. † hanya meliputi pasien DKI dan amiodaron dari CASH. ‡batas atas indeks kepercayaan 97,5%.

AVID= *antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillator*; BPAK = bedah pintas arteri koroner; CASH= *Cardiac Arrest Study Hamburg*; CIDS= *Canadian Implantable Defibrillator Study*; DEFINITE= *Defibrillators in Nonischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation*; DINAMIT= *Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial*; EF=elektrofisiologi; VLJ= variabilitas laju jantung; ESV=ekstrasistol ventrikel; FEVKi= fraksi ejeksi ventrikel kiri; IM=infark miokard; KMNI= kardiomiopati non-iskemik; MADIT I= *Multicenter Automatic Defibrillator Implantable Trial I*; MADIT II= *Multicenter Automatic Defibrillator Implantable Trial II*; TVTL= takikardia ventrikular tidak langgeng; EKGRS= elektrokardiogram sinyal merata; SCD-HeFT= *sudden cardiac death in heart failure trial*

an mengelompokkan pasien secara acak kedalam kelompok terapi yang dipandu oleh SEF versus tanpa terapi antiaritmia (kontrol). MUSTT menunjukkan manfaat keselamatan dengan pemasangan DKI pada kelompok terapi yang dipandu SEF. Pasien lainnya dalam kelompok terapi yang dipandu SEF yang hanya mendapatkan obat antiaritmia, memiliki hasil yang serupa dengan kelompok kontrol.⁵⁹

Studi MADIT II yang dilakukan pada tahun 2002 semakin memperluas indikasi DKI. MADIT II mengelompokkan subyek dengan riwayat infark miokard dan FEVKi ≤30% secara acak ke dalam terapi DKI atau kontrol. Berbeda dengan MADIT I, induksi TV dengan SEF tidak dilakukan. Pasien yang menerima DKI mengalami penurunan angka mortalitas 31%. Aspek yang penting dari MADIT II adalah bahwa subyek pada kedua lengan penelitian semuanya mendapatkan terapi dosis optimal dari penyekat beta, penghambat ACE, dan statin.⁶⁰

Dalam studi COMPANION (*Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Chronic Heart Failure*), diteliti pasien dengan GJ lanjut, kelas fungsional III atau IV NYHA, FEVKi ≤35% dan perlambatan konduksi intraventrikular

dengan durasi QRS >120 mdet, tetapi tanpa indikasi implantasi APJP atau DKI klasik. Subyek dibagi menjadi dua kelompok yaitu, kelompok dengan terapi obat saja dan kelompok kombinasi obat dengan terapi resinkronisasi jantung (TRJ) atau defibrilator biventrikular. Risiko rawat ulang atau kematian akibat GJ menurun 34% pada kelompok TRJ dan 40% pada kelompok defibrilator biventrikular.⁶¹

Studi SCD-HeFT (*Sudden Cardiac Death in Heart Failure*) adalah uji klinis pencegahan primer di tahun 2005, dimana subyek dengan FEVKi ≤35% dan simtom kelas fungsional II atau III NYHA dikelompokkan secara acak ke dalam tiga kelompok: terapi GJ konvensional plus plasebo, terapi GJ konvensional plus amiodaron, atau terapi GJ konvensional plus implantasi DKI. Terapi DKI, dibandingkan dengan plasebo, terkait dengan penurunan risiko 23% dari kematian akibat semua penyebab dan penurunan mortalitas absolut sebesar 7% dalam 5 tahun. Tidak ada perbedaan manfaat dari segi mortalitas antara subyek dengan kardiomiopati iskemik (70% dari seluruh subyek) dan kardiomiopati non iskemik. Terapi DKI hanya bermanfaat pada subyek kelas fungsional II NYHA.⁶²

Tabel 13. Indikasi Implantasi DKI ^{33, 55, 56, 58-60, 62, 63, 65, 67-70}

Rekomendasi*	Kelas	Tingkat bukti klinis
Implantasi DKI diharuskan pada:		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Pasien dengan FEVKi $\leq 35\%$ dan kelas fungsional II atau III NYHA, yang disebabkan IM, paling cepat 40 hari setelah kejadian serangan jantung. 2. Pasien dengan FEVKi $\leq 30\%$ dan kelas fungsional I NYHA, yang disebabkan IM, paling cepat 40 hari setelah kejadian serangan jantung. 3. Pasien yang selamat dari kejadian henti jantung karena FV atau TV yang menetap dengan hemodinamik tidak stabil, dan tidak ditemukan penyebabnya yang reversibel. 	I	A
<ol style="list-style-type: none"> 1. Pasien dengan Kardiomiopati Dilatasi non-iskemik, FEVKi $\leq 35\%$ dan kelas fungsional II atau III NYHA. 2. Pasien dengan TV tidak langgeng akibat IM, FEVKi $< 40\%$, dan FV atau TV menetap yang terinduksi saat SEF. 3. Pasien dengan kelainan struktur jantung dan TV yang menetap dan spontan, baik dengan hemodinamik stabil maupun tidak. 4. Pasien dengan riwayat sinkop tanpa sebab yang jelas, disertai TV atau FV yang menetap dan hemodinamik tidak stabil pada saat SEF. 	I	B
Implantasi DKI dianjurkan pada:		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Mengurangi risiko kematian jantung mendadak pada pasien dengan Sindrom QT Panjang (SQTPa), yang pernah mengalami sinkop dan/atau TV walaupun mengkonsumsi obat penyekat beta. 	IIa	B
<ol style="list-style-type: none"> 1. Pasien dengan Kardiomiopati Dilatasi non-iskemik disertai disfungsi ventrikel kiri yang bermakna dan memiliki riwayat sinkop tanpa sebab yang jelas. 2. Pasien dengan TV yang menetap dengan fungsi ventrikel kiri yang normal atau mendekati normal. 3. Pasien dengan Kardiomiopati Hipertrofi yang memiliki satu atau lebih faktor risiko kematian jantung mendadak. 4. Mengurangi risiko kematian jantung mendadak pada pasien Displasia Ventrikel Kanan Aritmogenik yang memiliki satu atau lebih faktor risiko mengalami kematian jantung mendadak. 5. Pasien dengan TV Polimorfik Katekolamin yang memiliki riwayat pingsan dan/atau mengalami TV menetap yang terdokumentasi walaupun mengkonsumsi obat penyekat beta. 6. Pasien dengan Sindrom Brugada dengan TV terdokumentasi yang tidak menyebabkan henti jantung. 7. Pasien dengan Sindrom Brugada yang memiliki riwayat pingsan. 8. Pasien dengan Sarkoidosis jantung, Miokarditis sel raksasa atau penyakit Chagas. 9. Pasien yang menunggu prosedur transplantasi jantung. 	IIa	C
Implantasi DKI diperbolehkan pada:		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Pasien penyakit jantung non iskemik dengan FEVKi $\leq 35\%$ dan kelas fungsional I NYHA 2. Pasien dengan SQTPa dan faktor risiko kematian jantung mendadak 3. Pasien dengan sinkop dan penyakit jantung struktural lanjut yang tidak dapat ditemukan penyebabnya pada pemeriksaan invasif dan non-invasif 4. Pasien dengan riwayat kardiomiopati di keluarga yang terkait kematian jantung mendadak 5. Pasien dengan ventrikel kiri non-kompaksi 	IIb	C

Implantasi DKI <u>dilarang</u> pada:		
1. Pasien TV dengan penyebab yang reversibel, tanpa penyakit jantung struktural (misalnya pada ketidakseimbangan elektrolit, obat-obatan, atau trauma)	III	B
2. Pasien yang tidak memiliki harapan hidup dengan status fungsional yang baik minimal 1 tahun ke depan, walaupun mereka memenuhi kriteria implantasi DKI kelas I dan IIa seperti dijelaskan diatas		C
3. Terapi DKI tidak diindikasikan pada pasien dengan TV/FV yang tidak dapat dihentikan		
4. Terapi DKI tidak diindikasikan pada pasien dengan gangguan kejiwaan serius yang dapat diperberat oleh implantasi alat atau gangguan yang nantinya akan menyulitkan pemantauan lanjutan dari alat		
5. Terapi DKI tidak direkomendasikan pada GJ kongestif kelas fungsional IV NYHA yang refrakter terhadap obat-obatan yang bukan kandidat transplantasi jantung atau TRJ-D		
6. Terapi DKI tidak diindikasikan untuk sinkop yang belum jelas penyebabnya, pada pasien tanpa takiaritmia ventrikular terinduksi dan tanpa penyakit struktural jantung.		
7. Terapi DKI tidak diindikasikan bila TV/FV dapat diatasi dengan ablas kateter/bedah (misalnya pada kasus aritmia atrial dengan sindrom Wolff-Parkinson White, TV alur keluar ventrikel kanan atau kiri, TV idiopatik, atau TV fasikular tanpa penyakit jantung struktural).		

*hanya ditujukan untuk pelayanan tersier

DKI= defibrillator kardiak implan, FEVKi= fraksi ejeksi ventrikel kiri, FV= fibrilasi ventrikel, IM= infark miokard, NYHA= *New York Heart Association*, SQTPa= sindrom QT panjang, TRJ= terapi resinkronisasi jantung, TV= takikardia ventrikel

4. Indikasi implantasi DKI

5. Indikasi implantasi DKI pada pasien pediatrik dan penyakit jantung kongenital

Identifikasi dini dan pengobatan dari pasien-pasien muda dengan risiko kematian mendadak sangatlah penting karena dibandingkan dengan dewasa, persentase anak-anak yang bertahan hidup setelah upaya resusitasi jauh lebih rendah.⁷¹

Indikasi untuk terapi DKI pada pasien pediatrik yang berhasil diresusitasi atau berisiko tinggi kematian jantung mendadak (sebagai pencegahan sekunder), adalah sama dengan dewasa. Data dari studi-studi non acak mendukung rekomendasi kelas I bahwa pasien-pasien anak yang berhasil diresusitasi dari kematian jantung mendadak harus menjalani implantasi DKI setelah evaluasi lengkap untuk menyingkirkan penyebab yang reversibel.⁷²⁻⁷⁶

6. Pemilihan generator DKI

Sistem DKI kamar tunggal mampu mengatasi

bradikardia dengan pemacuan pada ventrikel dan juga memiliki fasilitas Pemacuan Anti Takikardia (PAT). Sistem DKI kamar ganda (kabel di ventrikel kanan dan atrium kanan) memiliki kemampuan tambahan untuk pemacuan sekuensial atrioventrikular. Sistem DKI tiga kamar (atrium kanan, ventrikel kanan dan ventrikel kiri) juga memiliki fungsi TRJ, disebut sebagai TRJ-D. Terdapat semakin banyak bukti bahwa pilihan perangkat keras akan sangat memengaruhi luaran dari pasien-pasien DKI. Ini terutama menyangkut dua pertimbangan: 1) manajemen pemacuan ventrikel dan 2) nyeri yang disebabkan kejutan voltase tinggi. Terapi DKI konvensional dalam berbagai bentuknya terkait dengan perburukan GJ, TV, FV dan kematian non kardiak, yang umumnya berhubungan dengan efek samping dari pemacuan ventrikel kanan.^{28,81} Ini konsisten dengan peningkatan risiko FA dan GJ akibat pemacuan ventrikel kanan pada berbagai studi pacu jantung.^{82,83}

Pada pasien tanpa blok AV dan tanpa abnormalitas konduksi intraventrikular, pemacuan ventrikel harus sedapatnya dihindari. Untuk kebanyakan pasien DKI yang tidak memiliki indikasi pemacuan karena bradikardia, hal ini dapat dicapai dengan memprogram

Tabel 14. Indikasi implantasi DKI pada pasien pediatrik dan penyakit jantung kongenital⁷²⁻⁸⁰

Rekomendasi*	Kelas	Tingkat bukti klinis
Implantasi DKI diharuskan pada:		
1. Pasien yang selamat dari henti jantung setelah evaluasi mendalam tentang penyebab kejadian dan penyebab reversibel telah disingkirkan.	I	B
2. Pasien dengan TV menetap dan simtomatik yang gayut dengan penyakit jantung kongenital, setelah menjalani evaluasi hemodinamik dan elektrofisiologis. Ablasi kateter/ bedah dapat menjadi alternatif pada pasien-pasien terpilih.	I	C
Implantasi DKI dianjurkan pada:		
1. Pasien penyakit jantung kongenital dengan sinkop berulang yang penyebabnya tidak jelas, disertai adanya disfungsi ventrikular atau aritmia ventrikular yang terinduksi pada SEF.	IIa	B
Implantasi DKI diperbolehkan pada:		
1. Pasien dengan sinkop berulang yang gayut dengan penyakit jantung kongenital kompleks dan disfungsi ventrikular lanjut yang sistemik, dimana pemeriksaan invasif dan non invasif gagal menemukan penyebab yang jelas.	IIb	C
Implantasi DKI dilarang pada:		
1. Pasien pediatrik dan pasien dengan penyakit jantung kongenital sesuai dengan kelas III pada bagian III. Indikasi pemasangan DKI.	III	C

*hanya ditujukan untuk pelayanan tersier

DKI= defibrillator kardiak implan, SEF= studi elektrofisiologi, TV= takikardia ventrikular

ambang bawah laju pemacuan ventrikel yang sangat rendah (30-40 kpm). Untuk pasien DKI dengan DNS, dimana dukungan untuk bradikardia diperlukan, pemacuan ventrikel dapat diminimalisasi dengan menggunakan teknik-teknik baru yang didesain khusus untuk mempromosikan konduksi intrinsik.⁸⁴

Pada pasien dengan blok AV, pemacuan ventrikel kanan dan kiri secara bergantian atau pemacuan biventrikular (TRJ-P/TRJ-D) mungkin lebih unggul dibandingkan pemacuan apeks ventrikel kanan saja. Upaya optimalisasi moda dan lokasi pemacuan harus lebih besar pada pasien yang akan menjalani pemacuan jangka panjang, fungsi jantung yang lebih buruk, dan asinkroni mekanik yang lebih luas.

Pemacuan Anti Takikardia merujuk pada penggunaan teknik stimulasi pemacuan untuk terminasi takikardia. Takikardia yang memerlukan mekanisme reentri umumnya peka terhadap terminasi dengan pemacuan. Mekanisme TV yang paling lazim terjadi

pada pasien DKI adalah re-entri akibat jaringan parut. Ciri khas dari aritmia re-entri adalah reproduibilitas inisiasi dan terminasinya dengan ekstrastimulus pada waktu yang tepat.⁸⁶ Teknik PAT ini dapat diaplikasikan secara otomatis dengan DKI dan memungkinkan terminasi TV tanpa nyeri.

7. Defibrilator kardiak implan subkutan

Food and Drug Administration (FDA) telah memberikan persetujuan untuk DKI jenis baru yang implantasinya subkutan tanpa kabel-pacu transvena. Indikasi DKI subkutan adalah pada pasien dengan kelainan kongenital atau struktural jantung, dimana tidak ada akses vena, atau pasien dengan kanalopati yang memiliki risiko kematian jantung mendadak yang tidak memerlukan pemacuan rutin. Umumnya pasien ini relatif muda sehingga sepanjang hidupnya

berisiko untuk pemasangan kabel-pacu berulang pada sistem transvena. Dalam sebuah studi, DKI subkutan ini sama efektifnya dengan DKI transvena dalam menghentikan aritmia ventrikel walau dibutuhkan energi kejut tiga kali lebih besar karena impedansi dan jarak ke jantung yang lebih besar. Limitasi pada sistem ini adalah tidak dapat memberikan pemacuan anti bradikardia jangka panjang dan pemacuan anti takikardia untuk terminasi TV tanpa nyeri. Pasca-kejut, DKI subkutan dapat memberikan pemacuan temporer, tetapi pemacuan tersebut dapat memberikan rasa tidak nyaman pada pasien yang sadar.⁸⁷

8. Pemantauan pasien DKI

8.1. Interogasi alat

Pasien dengan DKI harus dipantau setiap tiga sampai enam bulan, tergantung dari karakteristik alat masing-masing pasien dan situasi klinisnya. Saat ini teknologi telah memungkinkan untuk melakukan evaluasi jarak jauh melalui situs web namun hanya terbatas untuk interogasi alat dan pengambilan data diagnostik saja. Uji ambang atau pemrograman ulang tetap harus dilakukan secara langsung di poliklinik dengan komputer pemrogram.

Interogasi alat termasuk evaluasi berbagai aspek fungsi alat dengan telemetri:⁸⁸

- Evaluasi program terapi dan kriteria deteksi untuk TV dan FV.

- Penilaian ambang pemacuan dan penilikan serta impedansi dari kabel kejut listrik, juga morfologi dan amplitudo sinyal.
- Evaluasi episode deteksi aritmia dan aktivasi alat yang terekam, termasuk pemacuan dan kejut listrik yang terjadi. Walaupun alat-alat lama hanya menghitung jumlah kejutan yang diterima pasien, alat-alat termutakhir dapat mencatat tanggal dan waktu dari tiap episode dan merekam elektrogram dari kejadian tersebut.
- Penilaian status baterai, yang mengindikasikan kapan generator harus diganti secara elektif.

Terhadap pasien yang mengalami kejutan tunggal dan segera kembali ke status klinis awal tanpa gejala terkait (nyeri dada, nafas pendek atau rasa melayang) dapat dilakukan interogasi alat dalam waktu satu atau dua hari. Kejutan tunggal yang tidak disertai gejala terkait tidak memerlukan evaluasi kedaruratan.

Kejutan defibrilasi yang disertai perubahan kognitif (sinkop, kejang atau penurunan kesadaran) atau yang terkait dengan henti jantung harus dianggap sebagai kegawatan medis, dan memerlukan transpor segera ke Unit Gawat Darurat. Pasien yang mengalami lebih dari dua kejutan listrik dalam 24 jam, memerlukan evaluasi darurat dan dirawat di rumah sakit untuk menentukan kausa.

Kejutan tersebut bisa adekuat akibat TV berulang atau tidak adekuat akibat FA, takikardia supraventrikular atau malfungsi alat. Bila pelepasan muatan listrik disebabkan TV berulang, terapi

Tabel 15. Keadaan klinis yang memerlukan evaluasi defibrilator dan pertimbangan induksi aritmia

Kondisi klinis	Pertimbangan
Terapi kejut berulang	Kerusakan kabel-pacu, terapi aritmia atrium yang tidak tepat, aritmia ventrikular berulang atau refrakter
Obat antiaritmia baru (memengaruhi ambang defibrilasi atau laju TV atau keduanya)	Obat antiaritmia dapat memengaruhi laju TV, memerlukan pemrograman; juga dapat memengaruhi ambang defibrilasi
Perubahan bermakna pada status klinis antara lain infark miokard, fungsi jantung yang terganggu	Dapat memengaruhi penilikan (jika infark melibatkan jaringan sekitar kabel-pacu); memerlukan pengobatan baru, memengaruhi ambang defibrilasi
Memprogram ulang pada sensitivitas yang lebih rendah (misalnya pada penilikan gelombang T)	Dapat menyebabkan FV tidak terdeteksi
Kondisi lain seperti pneumonektomi	Dapat memengaruhi ambang defibrilasi

TV= takikardia ventrikular, FV= fibrilasi ventrikel

Modifikasi dari Hayes DL dkk⁹⁸

tambahan (seperti obat antiaritmia atau ablasi kateter) mungkin diperlukan. Pada studi AVID, 18% dari pasien yang menerima DKI memerlukan tambahan obat antiaritmia, terutama karena kejutan listrik yang terlalu sering.⁵⁵

8.2. Uji ambang defibrilasi (AD)

Fungsi defibrilasi biasanya diukur dengan uji Ambang Defibrilasi (AD). Ambang defibrilasi adalah jumlah energi dalam joule yang diperlukan untuk defibrilasi jantung. Pada pendekatan standar untuk uji AD, FV diinduksi dengan stimulus frekuensi tinggi atau kejutan energi rendah pada gelombang T. Apabila fungsinya baik maka alat DKI seharusnya akan menilik dan mengidentifikasi aritmia yang terjadi dan mengirimkan kejutan listrik. Bila kejutan berhasil mendefibrilasi jantung, pengujian diulangi setelah 5 menit menggunakan energi yang lebih rendah (teknik step down). Urutan ini diulangi hingga defibrilasi tidak terjadi dan pasien kemudian diselamatkan dengan kejutan berenergi lebih tinggi (hingga 40 joule) melalui sistem kabel DKI. Defibrilator eksternal selalu siap sedia apabila kejutan melalui kabel intravena gagal. Energi terendah yang berhasil mendefibrilasi jantung ditentukan sebagai AD.

AD biasanya ≤ 15 joule dan seringkali < 10 joule dengan sistem kabel bifasik yang mutakhir.⁸⁹⁻⁹² Karena variasi keadaan klinis (misal: iskemia, GJ, otonomik dan fluktuasi sirkardian) dan sifat probabilistik dari defibrilasi itu sendiri, kejutan listrik yang diberikan tepat pada level AD tidak akan selalu berhasil mendefibrilasi jantung.⁹³

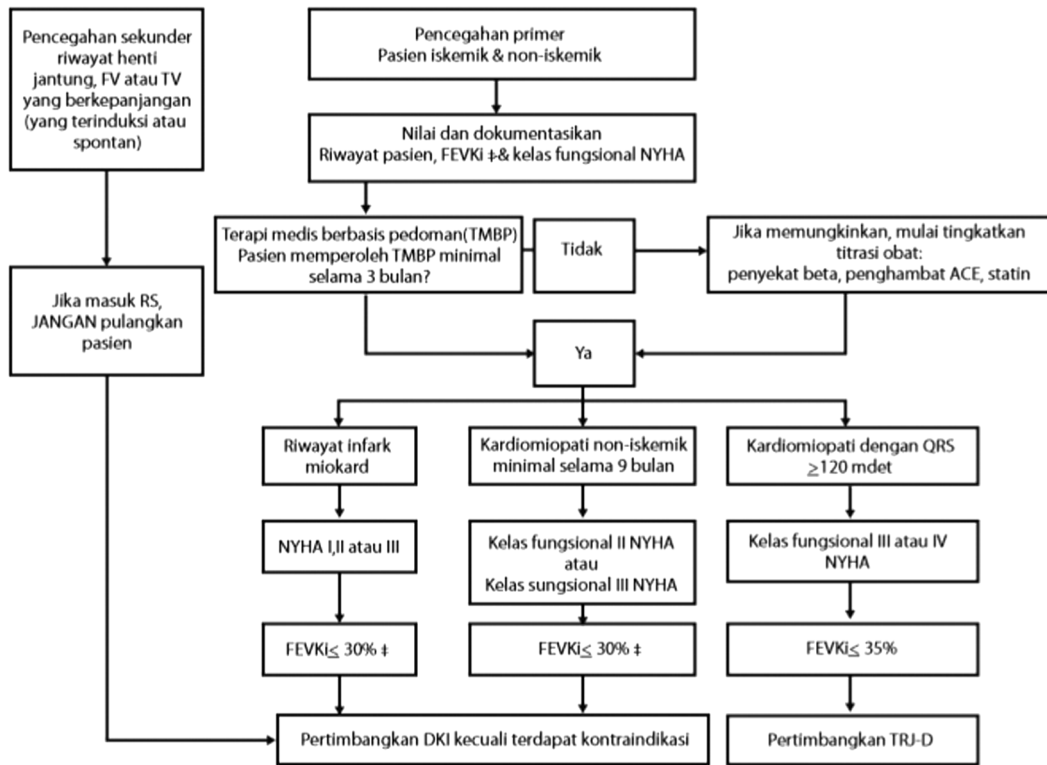
Uji AD harus dipertimbangkan setelah obat antiaritmia, terutama amiodaron mulai diberikan atau dosisnya telah dinaikkan. Ini sangat penting saat amiodaron dimulai pada pasien yang batas keamanannya kecil. Menurut substudi *The optimal pharmacological therapy in cardioverter defibrillator patients (OPTIC)*, AD hanya mengalami sedikit

kenaikan pasca pemberian amiodaron,⁹⁴ tetapi tidak menutup kemungkinan bahwa kenaikan yang cukup bermakna bisa terjadi pada pasien.

8.3. Penghentian terapi DKI

Penghentian terapi DKI dapat dipertimbangkan dalam kondisi-kondisi sebagai berikut:⁹⁵⁻⁹⁷

- Pada pasien dengan harapan hidup yang rendah akibat penyakit komorbid, terapi DKI dapat dihentikan tanpa mengeluarkan alat. Bila dukungan pacu jantung masih diperlukan, DKI dapat diprogram sebagai pacu jantung saja atau ditukar dengan pacu jantung biasa bila baterai DKI habis.
- Bila terjadi komplikasi terkait alat (seperti infeksi), maka DKI dan/atau kabelpacu harus dikeluarkan sementara dan perhatian harus diberikan untuk proteksi jangka pendek maupun jangka panjang untuk perlindungan terhadap kematian jantung mendadak. Pasien harus mendapatkan pengawasan berkelanjutan hingga rencana jangka panjang ditetapkan. Bila pasien tetap berisiko terhadap kematian mendadak, maka DKI baru harus ditanamkan kembali setelah dianggap aman.
- Pasien yang memohon agar DKI dikeluarkan karena menganggap risiko kematian mendadak sudah tidak terlalu mengancam lagi, harus diinformasikan tentang belum adanya bukti bahwa pasien yang pernah mendapatkan DKI sesuai indikasi akan mengalami pengurangan risiko di masa depan, dimana DKI tidak diperlukan lagi. Pasien dengan indikasi tepat untuk DKI, tampaknya akan tetap memiliki risiko kematian jantung mendadak untuk seterusnya, walaupun keadaan umumnya membaik atau beberapa tahun lewat tanpa kejadian aritmia. Untuk alasan inilah terapi DKI tidak dapat dihentikan berdasarkan harapan bahwa alat tersebut tidak diperlukan lagi.



Gambar 5. Algoritme tata laksana DKI

DKI = defibrilator kardiak implant, FEVKi = Fraksi ejeksi ventrikel kiri, FV= fibrilasi ventrikel, ILR = *implantable loop recorder*, SEF = studi elektrofisiologi, TRJ-D = terapi resinkronisasi jantung dengan defibrillator, TV= takikardia ventrikular

*FEVKi diukur 30 hari pasca infark miokard atau 90 hari pasca prosedur revaskularisasi
 ‡ fraksi ejeksi 31-35% dipertimbangkan pada pasien yang tepat

Modifikasi dari Arnold JMO dkk³²⁵ dan Tang AS dkk³²⁶

BAB III. TERAPI RESINKRONISASI JANTUNG (TRJ)

I. Pendahuluan

Terapi pemacuan saat ini telah berkembang pesat dalam hal teknologi dan indikasi. Pada awalnya terapi pemacuan hanya ditujukan bagi pasien dengan gangguan irama berupa bradikardia simtomatik baik oleh karena kelainan fungsi nodus sinus maupun hambatan pada konduksi nodus atrioventrikular (AV).⁹⁸ Namun dalam dekade terakhir ini terapi pemacuan telah mengalami perluasan pemakaian yaitu untuk pasien dengan GJ kronik yang dikenal sebagai Terapi Resinkronisasi Jantung (TRJ).⁹⁹ Saat ini TRJ telah menjadi terapi baku pada GJ sistolik kronik yang tidak membaik dengan obat.¹⁰⁰ Data hasil survei tahun 2009 mencatat jumlah pemasangan TRJ pada tahun tersebut di kawasan Asia-Pasifik adalah 1.827.¹⁰¹

Gagal jantung sampai saat ini masih menjadi masalah kesehatan utama baik di negara maju maupun di negara berkembang. Hasil survei di negara Uni Eropa didapatkan prevalensi GJ sekitar 2 sampai 4% dan meningkat tajam seiring dengan meningkatnya usia (10% pada usia >70 tahun dan 20% pada usia >80 tahun).¹⁰²

Dari survei *EuroHeart Failure*, 36% pasien yang dilakukan pengukuran fungsi ventrikel kiri mempunyai FEVKi $\leq 35\%$, diantara pasien tersebut 41% memiliki durasi QRS ≥ 120 mdet; 7% dengan BBCKa, 34% dengan BBCKi atau perlambatan konduksi intraventrikular (PKIV) lainnya dan 17% dengan durasi QRS ≥ 150 mdet.¹⁰³ Dalam data Italian Network on CHF (IN-CHF), 1391 pasien (25%) menderita BBCKi kompli, 336 (6%) BBCKa kompli dan 339 (6%) bentuk lain PKIV.¹⁰⁴

Di Indonesia, berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Siswanto dkk.¹⁰⁵ terdapat sekitar 1.687 pasien GJ per tahun yang masuk ke unit gawat darurat rumah sakit dengan angka rawat ulang sekitar 29%. Dari data epidemiologi didapatkan sekitar 25% pasien GJ disertai dengan gangguan konduksi intraventrikular, terutama BBCKi.¹⁰⁶ Data PJNHK tahun 2012, 516 dari 1.239 pasien GJ mempunyai FEVKi $\leq 35\%$, diantaranya 105 pasien mempunyai QRS >120 mdet dengan proporsi BBCKi sebanyak 35%.

Penelitian epidemiologi telah menyimpulkan bahwa BBCKi merupakan faktor risiko independen terhadap kematian kardiak.¹⁰⁴ BBCKi akan menimbulkan ketidakselarasan (disinkroni) antara kontraksi

ventrikel kiri dan kanan dengan segala konsekuensi hemodinamikanya seperti penurunan curah jantung dan munculnya regurgitasi mitral. Dari salah satu penelitian pemetaan endokardial ditemukan bahwa pada keadaan BBCKi, aktivasi endokardial ventrikel kiri yang paling lambat adalah pada bagian dinding lateral dan bagian dengan aktivasi tercepat adalah pada septum.¹⁰⁷

Salah satu dasar pemikiran terapi TRJ pada gagal jantung adalah untuk menyelaraskan pompa ventrikel kiri dan kanan. Pada TRJ dilakukan pacuan simultan pada bilik ganda yaitu endokardium bilik kanan dan epikardium bilik kiri melalui salah satu cabang vena jantung.¹⁰⁸ TRJ telah terbukti dapat meningkatkan curah jantung, memperbaiki kualitas hidup, meningkatkan kapasitas fungsional, dan menurunkan angka kematian pada pasien GJ kronik yang mendapat terapi obat-obatan.¹⁰⁹ Hal tersebut dapat dicapai karena kontraksi dan fungsi pompa ventrikel menjadi efisien.

I.1. Proporsi pasien dengan GJ yang dapat terapi TRJ

Pada tahun 2011, angka implantasi rerata TRJ di Eropa adalah 140 unit per 1 juta populasi, dimana 107 unit adalah TRJ dengan defibrilator (TRJ-D) dan 33 unit TRJ dengan pemacuan (TRJ-P). Dari tahun 2005 dan 2011 terjadi peningkatan yang signifikan jumlah implantasi TRJ yang konsisten diantara berbagai negara.¹¹⁰

I.2. Mortalitas GJ

Prognosis GJ umumnya buruk. Pada pasien yang dirawat dengan GJ angka kematian 1 tahun berkisar sekitar 20% pada usia <75 tahun dan >40% jika usia >75 tahun walau dengan terapi farmakologis yang optimal.^{111,112} Data akurat mengenai prognosis pasien GJ rawat jalan sulit didapat. Pasien dalam penelitian uji klinis cenderung lebih muda dengan komorbiditas yang lebih sedikit dan memiliki prognosis yang lebih baik. Dalam penelitian terbaru angka kematian rata-rata per tahun hanya 5-10% walaupun dalam protokol studi tersebut sudah mengeksklusi pasien dengan risiko rendah.^{113,114}

Dalam lebih dari dua dekade terakhir, perkembangan tata laksana GJ menunjukkan perbaikan prognosis pasien dengan GJ kronik. Pada studi vasodilator in HF trial (studi dilakukan pada tahun

1980-1985) pasien mempunyai median kesintasan 3,5 tahun, dan pada studi CARE-HF yang dilakukan pada tahun 2001-2009 terdapat kesintasan lebih dari 8 tahun pada populasi GJ sedang sampai berat yang diterapi secara farmakologis ditambah TRJ.^{109,115} Sebuah survei ESC (European Society of Cardiology) menemukan pasien yang mendapatkan TRJ memiliki angka mortalitas 1 tahun <10%.¹¹⁶

I.3. Prognosis menurut morfologi QRS

Pasien dengan kompleks QRS lebar memiliki prognosis yang lebih buruk yang mungkin secara parsial dapat dijelaskan dengan rendahnya FEVKi.^{103,104} Pada studi MADIT CRT, pasien dengan PKIV, BBCKa, dan BBCKi memiliki mortalitas 3 tahun masing-masing sekitar 4, 7, dan 8%.¹¹⁷

I.4. Peran dari Fibrilasi Atrium (FA)

Fibrilasi atrium merupakan aritmia yang paling sering ditemukan pada pasien GJ. Survei Euro HF melaporkan pada lebih dari 45% pasien dengan GJ juga ditemukan FA intermiten atau permanen.¹⁰³ Prevalensi keseluruhan FA baru pada pasien yang dirawat dengan GJ kronik sekitar 13%.^{103,118,119} Pada GJ kronik, prevalensi FA berhubungan secara langsung dengan beratnya penyakit, yaitu 10-20% pada GJ kronik ringan hingga sedang dan 50% pada pasien dengan GJ stadium lanjut.¹²⁰ FA merupakan penyebab umum yang memperburuk GJ dan mempersulit tata laksana. Timbulnya FA berhubungan dengan prognosis yang buruk, tetapi masih belum jelas apakah pasien dengan FA kronik mempunyai prognosis yang lebih buruk dibandingkan pasien dengan irama sinus setelah dikoreksi menurut umur dan komorbiditas.^{121,124}

I.5. Patofisiologi GJ yang gayut dengan TRJ

Disinkroni jantung merupakan hal yang kompleks dari berbagai perspektif. Pemanjangan interval AV pada saat kontraksi sistolik dapat mengganggu pengisian diastolik awal.¹¹⁹ Tekanan atrium tiba-tiba menurun pada saat relaksasi atrium. Jika kontraksi ventrikel terlambat, tekanan diastolik ventrikel kiri akan melebihi tekanan atrium dan menyebabkan regurgitasi mitral diastolik. Hilangnya preload ventrikel mengurangi kontraktilitas ventrikel kiri karena hilangnya mekanisme Starling. Perlambatan

konduksi inter- dan intra-ventrikular menyebabkan disinkroni kontraksi dinding ventrikel kiri, gangguan efisiensi jantung dan menurunkan volume sekuncup dan tekanan darah sistolik. Koordinasi otot papilaris yang buruk akan menyebabkan regurgitasi mitral sistolik fungsional. Gangguan tersebut menyebabkan remodeling ventrikel kiri yang buruk.

TRJ membantu mempertahankan sinkroni AV, sinkroni inter- dan intra ventrikular, memperbaiki fungsi ventrikel kiri, menurunkan regurgitasi mitral fungsional, menginduksi reverse remodeling ventrikel kiri. Hal ini dibuktikan dengan meningkatnya waktu pengisian ventrikel kiri dan FEVKi, serta menurunnya volume sistolik akhir dan diastolik akhir, regurgitasi mitral dan diskinesia septum.¹²⁰⁻¹²² Mekanisme manfaat yang utama dari TRJ dapat bervariasi dari pasien ke pasien dan bahkan bervariasi antar periode waktu tertentu pada satu pasien. Tidak ada pengukuran akurat yang dapat memprediksi respon terhadap TRJ, karena mekanismenya sangat bervariasi.^{123,124}

2. Pasien dengan irama sinus

2.1. Indikasi TRJ

2.1.1. Pasien dengan kelas fungsional III-IV menurut New York Heart Association (NYHA)

Berbagai studi acak terkontrol menunjukkan bukti manfaat jangka pendek dan jangka panjang TRJ pada pasien dengan kelas fungsional III NYHA. Studi-studi awal menunjukkan manfaat TRJ pada perbaikan simtom, kapasitas latihan, serta struktur dan fungsi ventrikel kiri.^{99,125-128} Studi CARE-HF dan COMPANION (*Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure*) mengevaluasi efek TRJ-P pada angka rawat ulang akibat GJ dan kematian segala sebab.^{129,130} Analisis meta terbaru menunjukkan pada pasien tersebut, TRJ memperbaiki gejala dan menurunkan kematian segala sebab hingga 22% (rasio risiko (RR) 0,78; 95% interval kepercayaan (IK) 0,67-0,91) dan angka rawat ulang akibat GJ hingga 35% (RR 0,65; 95% IK 0,50-0,86).¹³¹ Bukti manfaat TRJ pada kelas fungsional IV NYHA masih terbatas, karena sedikitnya jumlah pasien yang diikuti dalam studi (7-15%). Dalam sebuah sub studi dari studi COMPANION,¹³² pasien kelas fungsional IV NYHA yang tidak dirawat kembali selama 1 bulan terakhir (kelas IV yang ambulatori) menunjukkan penurunan

kombinasi luaran primer berupa waktu sampai terjadinya kematian dan perawatan ulang. **Tabel 13** menunjukkan kesimpulan studi-studi TRJ pada pasien dengan kelas fungsional III-IV NYHA, irama sinus, FEVKi $\leq 35\%$ dan durasi QRS ≥ 120 mdet. Durasi interval QRS ≥ 120 mdet merupakan kriteria inklusi yang digunakan pada mayoritas studi acak terkontrol. Pada analisis subgrup analisis meta terbaru terhadap pasien kelas fungsional III-IV NYHA dengan durasi QRS ≥ 150 mdet menunjukkan penurunan kematian segala sebab atau angka rawat ulang pada pasien dengan TRJ (data dari COMPANION dan CARE-HF).¹³³ Efek dan manfaat TRJ menurun pada durasi QRS yang lebih pendek. Juga terlihat bahwa pasien dengan BBCKi mempunyai manfaat yang lebih besar, dibandingkan dengan pasien non BBCKi.

2.1.2 Pasien dengan kelas fungsional I-II NYHA

Empat uji klinis acak terkontrol menunjukkan TRJ memperbaiki FEVKi, kematian segala sebab, dan angka rawat inap akibat GJ pada pasien GJ ringan (kelas fungsional I-II NYHA), irama sinus, FEVKi $\leq 30-40\%$ dan durasi QRS $\geq 120-130$ mdet.¹³⁴⁻¹³⁷ Perbaikan status fungsional atau kualitas hidup pada pasien TRJ adalah moderat. Mayoritas pasien penelitian diatas merupakan pasien kelas fungsional II NYHA. Hanya 15% pasien dalam studi REVERSE dan 18% dalam studi MADIT-CRT adalah kelas fungsional I NYHA.^{134,136} TRJ tidak menurunkan kematian segala sebab atau kejadian GJ pada pasien kelas fungsional I NYHA. Oleh karena itu rekomendasi terbatas pada pasien dengan kelas fungsional II NYHA.

Analisis subgrup data yang dikumpulkan MADIT-CRT, REVERSE dan RAFT menunjukkan pasien dengan durasi QRS ≥ 150 mdet mendapat manfaat dari TRJ.^{134,136,137} Analisis meta menggunakan data dari uji klinis acak menunjukkan TRJ efektif dalam menurunkan perburukan klinis pada pasien dengan durasi QRS ≥ 150 mdet dan TRJ tidak menurunkan perburukan klinis pada pasien dengan QRS < 150 mdet.¹³³

Analisis subgrup berdasarkan morfologi QRS oleh MADIT-CRT, RAFT menunjukkan pasien dengan BBCKi komplisit mendapatkan manfaat yang besar baik dari aspek morbiditas dan mortalitas, dibandingkan pasien dengan PKIV non spesifik atau BBCKa.^{117,134,137-139} Pasien dengan BBCKi memiliki durasi QRS yang lebih panjang, oleh karena itu analisis berdasarkan morfologi dapat dipengaruhi durasi QRS.

Khususnya pada pasien BBCKi, studi MADIT-CRT menunjukkan TRJ-D menurunkan risiko kematian atau GJ hingga 53%, dibandingkan dengan DKI saja, dimana pasien non BBCKi tidak mendapat manfaat dari terapi TRJ (secara statistik tidak signifikan meningkatkan risiko 24%).¹¹⁷ Seluruh subgrup berdasarkan usia, durasi QRS ≥ 150 mdet, volume ventrikel kiri dan FEVKi, menunjukkan manfaat klinis TRJ-D dibandingkan dengan DKI saja pada pasien BBCKi kecuali pada pasien dengan kelas fungsional I NYHA. Pada pasien non BBCKi tidak terdapat bukti manfaat TRJ-D. Hasil yang sama ditemukan pada studi RAFT dan REVERSE.^{137,138} Berdasarkan bukti tersebut, rekomendasi kelas I terbatas pada pasien dengan BBCKi komplisit.

2.1.3 Pasien dengan QRS sempit (< 120 mdet)

Pada studi *the Cardiac REsynchronization THerapy IN Patients with Heart Failure and Narrow QRS (RethinQ)*,¹⁴⁰ TRJ terbukti tidak meningkatkan konsumsi puncak oksigen (luaran primer) atau kualitas hidup subgrup pasien dengan durasi QRS < 120 mdet dan tidak memperbaiki disinkroni pada ekokardiografi. Studi tersebut terlalu singkat untuk mengobservasi efek morbiditas dan mortalitas. Sebuah uji klinis acak terkontrol tersamar ganda *Evaluation of Resynchronization Therapy for Heart Failure in Patients with a QRS Duration Lower Than 120 ms (LESSER-EARTH)*¹⁴¹ yang membandingkan terapi TRJ aktif dengan inaktif. Studi ini dihentikan lebih dini karena alasan ketidakefektifan dan keamanan. Dalam hal ini, kelompok TRJ mengalami penurunan bermakna pada uji jalan 6 menit dan terdapat kecenderungan peningkatan rawat ulang karena GJ. Beberapa studi observasional menunjukkan bahwa adanya bukti disinkroni intraventrikular berkaitan dengan perbaikan luaran pasien pasca implantasi TRJ.¹⁴²⁻¹⁴⁶ Tetapi studi terakhir menunjukkan tidak ada peran parameter disinkroni mekanik ekokardiografi dalam menentukan respon pasien pasca implantasi TRJ.¹⁴⁷

Terdapat bukti yang kuat bahwa TRJ menurunkan mortalitas dan angka rawat ulang, memperbaiki fungsi dan struktur kardiak pada pasien GJ kronik simtomatik (kelas fungsional II-IV NYHA) meskipun dalam terapi medis yang optimal, penurunan FEVKi berat ($\leq 35\%$), dan BBCKi komplisit. Pada pasien seperti di atas, TRJ lebih unggul dibandingkan terapi medis berbasis pedoman atau DKI. Tidak terdapat

Terdapat bukti yang kuat bahwa TRJ menurunkan mortalitas dan angka rawat ulang, memperbaiki fungsi dan struktur kardiak pada pasien GJ kronik simtomatik (kelas fungsional II-IV NYHA) meskipun dalam terapi medis yang optimal, penurunan FEVKi berat ($\leq 35\%$), dan BBCKi komplit. Pada pasien seperti di atas, TRJ lebih unggul dibandingkan terapi medis berbasis pedoman atau DKI. Tidak terdapat manfaat TRJ pada pasien GJ dengan durasi QRS < 120 mdet. Oleh karena itu, indikasi implantasi TRJ tidak ditentukan adanya bukti disinkroni mekanik tetapi oleh durasi QRS.

Tabel 16. Kriteria inklusi, desain, luaran, dan temuan utama dari uji klinis acak terapi resinkronisasi pasien GJ dan irama sinus

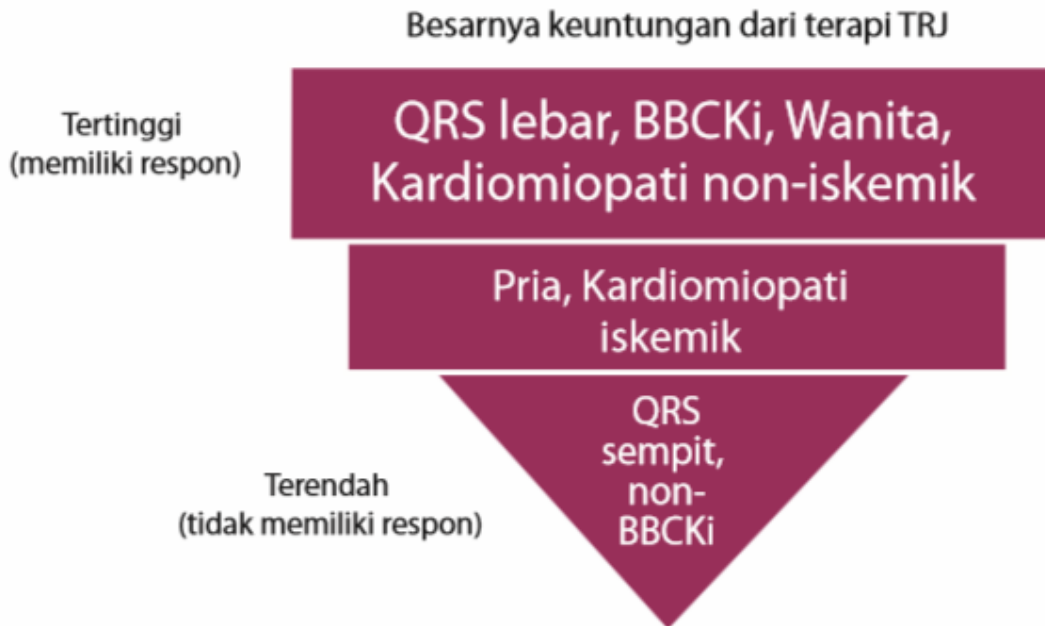
Studi (ref)	Desain	NYHA	FEVKi	QRS	Luaran primer	Luaran sekunder	Temuan utama
MUSTIC-SR ⁽¹²⁶⁾	Uji silang acak tersamar tunggal, TRJ vs TMBP, 6 bulan	III	$< 35\%$	≥ 150	UJ6M	Kelas fungsional NYHA, kualitas hidup, volume puncak VO ₂ , perawatan RM, mortalitas	TRJ-P meningkatkan UJ6M, kelas fungsional NYHA, kualitas hidup, puncak VO ₂ , mengurangi volume VKi dan RM serta mengurangi lama perawatan
PATH-CHF ⁽¹²⁵⁾	Uji silang acak tersamar tunggal, VKa vs VKi vs biventrikular, 12 bulan	III-IV	NA	≥ 150	VO ₂ puncak, UJ6M	Kelas NYHA, kualitas hidup, perawatan	TRJ-P memperbaiki kelas NYHA, kualitas hidup, dan UJ6M serta mengurangi perawatan
MIRACLE ⁴⁹	Uji acak tersamar ganda, TRJ vs TMBP, 6 bulan	III-IV	$\leq 35\%$	≥ 130	Kelas NYHA, UJ6M, kualitas hidup	DAD VKi, VO ₂ puncak, komponen respon klinis FEVKi, mortalitas	TRJ-P memperbaiki kelas NYHA, kualitas hidup dan UJ6M, mengurangi dimensi diastolik akhir VKi, MR dan meningkatkan FEVKi
MIRACLE-ICD ⁵⁴	Uji acak tersamar ganda, TRJ-D vs DKI, 6 bulan	III-IV	$\leq 35\%$	≥ 130	Kelas NYHA, UJ6M, kualitas hidup	DAD VKi VO ₂ puncak, komponen respon klinis FEVKi, MR	TRJ-P meningkatkan kelas NYHA, kualitas hidup, puncak VO ₂
CONTACT-CD ⁵³	Uji acak tersamar ganda, TRJ-D vs DKI, 6 bulan	II-III-IV	$\leq 35\%$	≥ 120	Kelas NYHA, UJ6M, kualitas hidup	Volume VKi, komponen mortalitas FEVKi, TV/FV, perawatan	TRJ-P meningkatkan UJ6M, kelas NYHA, kualitas hidup, mengurangi volume VKi dan meningkatkan FEVKi
MIRACLE-ICD II ⁶⁰	Uji acak tersamar ganda, TRJ-D vs DKI, 6 bulan	II	$\leq 35\%$	≥ 130	VO ₂ puncak	VE/VCO ₂ , NYHA, kualitas hidup, UJ6M, volume VKi dan FEVKi, komponen respon klinis	TRJ-P meningkatkan kelas NYHA, VE/CO ₂ , mengurangi volume VKi dan meningkatkan FEVKi
COMPANION ⁵⁵	Uji acak tersamar ganda, TMBP vs TRJ-P / atau vs TRJ-D, 15 bulan	III-IV	$\leq 35\%$	≥ 120	Kematian segala sebab atau lama rawat	Kematian segala sebab, kematian akibat kardiovaskular	TRJ-P dan TRJ-D mengurangi semua penyebab mortalitas atau perawatan
CARE-HF ⁵⁶	Uji acak tersamar ganda, TMBP vs TRJ-P, 29,4 bulan	III-IV	$\leq 35\%$	≥ 120	Kematian segala sebab atau lama rawat	Kematian segala sebab, kelas NYHA, kualitas hidup	TRJ-P mengurangi kematian segala sebab dan lama rawat dan meningkatkan NYHA dan kualitas hidup
REVERSE ⁶¹	Uji acak tersamar ganda, TRJ-ON vs TRJ-OFF, 12 bulan	I-II	$\leq 40\%$	≥ 120	% perburukan komponen luaran klinis	Indeks LVESV, lama rawat akibat GJ dan kematian segala sebab	TRJ-P/TRJ-D tidak mengubah luaran primer dan tidak mengurangi semua penyebab mortalitas tapi mengurangi indeks LVESV dan perawatan akibat GJ

MADIT-CRT ⁵⁰	Uji acak tersamar tunggal, TRJ-D vs DKI, 12 bulan	I-II	≤30%	≥130	Kematian segala sebab atau lama rawat atau GJ	Kematian segala sebab dan volume sistolik akhir VKi	TRJ-D mengurangi luaran perawatan akibat GJ atau semua penyebab mortalitas dan volume sistolik akhir VKi. TRJ-D tidak mengurangi kematian segala sebab
RAFT ⁵²	Uji acak tersamar ganda, TRJ-D vs DKI, 40 bulan	II-III	≤30%	≥120	Kematian segala sebab atau lama rawat atau GJ	Kematian segala sebab dan kematian akibat kardiovaskular	TRJ-D mengurangi luaran kematian segala sebab atau perawatan akibat GJ. Pada NYHA III, TRJ-D secara bermakna menurunkan kematian segala sebab

CARE-HF :Cardiac Resynchronization-Heart Failure; CONTAK-CD: CONTAK-Cardiac Defibrillator; COMPANION: Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure; DAD VKi = dimensi akhir diastolik ventrikel kiri; FEVKi: fraksi ejeksi ventrikel kiri;

FV: fibrilasi ventrikel; MADIT-CRT: Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy; MIRACLE: Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation; MIRACLE-ICD: Multicenter InSync Implantable Cardioverter Defibrillator trial; MUSTIC: Multisite Stimulation in Cardiomyopathies; NYHA: New York Heart Association; PATH-CHF: Pacing Therapies in Congestive Heart Failure trial; RAFT: Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial; RM: Regurgitasi mitral; TRJ-D: terapi resinkronisasi jantung dengan defibrilator; TRJ-P: terapi resinkronisasi jantung dengan pacu jantung; TV: takikardia ventrikular; TMBP: terapi medis berbasis pedoman UJ6M: uji jalan 6 menit ; VKi: ventrikel kiri ; VE/VCO₂: menit ventilasi/menit volume produksi karbondioksida; VO₂: volume oksigen

Modifikasi dari Brignole M dkk.²²



Gambar 6. Faktor resiko yang memengaruhi respon terhadap TRJ
Modifikasi dari Brignole M dkk.²²

Tabel 17. Indikasi TRJ pada pasien dengan Irama sinus

Rekomendasi*	Kelas	Tingkat bukti klinis
TRJ diharuskan pada:		
1. BBCKI dengan durasi QRS >150 mdet. Pasien GJ kronik dan FEVKI ≤35% pada fungsional kelas II, III dan IV NYHA ambulatori dengan terapi medis berbasis pedoman(TMBP) ^c	I	A
2. BBCKI dengan durasi QRS 120-150 mdet. Pasien GJ kronik dan FEVKI ≤35% pada fungsional kelas II, III dan IV NYHA ambulatori dengan TMBP ^c	I	B
Pemacuan dianjurkan pada:		
1. Non-BBCKI dengan durasi QRS > 150 mdet. Pasien GJ kronik dan FEVKI ≤35% pada fungsional kelas II, III dan IV NYHA ambulatori dengan TMBP ^c	IIa	B
Pemacuan diperbolehkan pada:		
1. Non-BBCKI dengan durasi QRS 120-150 mdet. Pasien GJ kronik dan FEVKI ≤35% pada fungsional kelas II, III dan IV NYHA ambulatori dengan TMBP ^c	IIb	B
Pemacuan dilarang pada:		
1. Pasien GJ kronik dengan durasi QRS <120 mdet	III	B

*hanya ditujukan untuk pelayanan tersier

BBCKI = Blok Berkas Cabang Kiri, GJ = gagal jantung, FEVKI = fraksi ejeksi ventrikel kiri, NYHA = *New York Heart Association*, TMBP= terapi medis berbasis pedoman, TRJ= terapi resinkronisasi jantung

^cPasien sebaiknya tidak dilakukan implantasi pada saat GJ dekompensasi akut. Pada pasien tersebut, tata laksana sesuai pedoman harus dioptimalkan dan dilakukan rawat jalan jika telah stabil. Hal ini mungkin saja tidak selalu dapat dilakukan.

manfaat TRJ pada pasien GJ dengan durasi QRS <120 mdet. Oleh karena itu, indikasi implantasi TRJ tidak ditentukan adanya bukti disinkroni mekanik tetapi oleh durasi QRS.

2.2. Pemilihan moda pacu jantung (dan optimalisasi TRJ)

Moda pemacuan TRJ umumnya berupa pemacuan simultan ventrikel kiri dan kanan dengan interval AV diprogram antara 100-120 mdet dimana kabel-pacu ventrikel kiri ditempatkan di vena lateral atau posterolateral. Pemilihan ini didasarkan secara empirik sesuai dengan patofisiologi dan bukti pada beberapa studi sebelumnya.^{129,130} Optimalisasi TRJ memiliki tujuan menurunkan persentase non-responder. Empat area yang menjadi perhatian penelitian adalah:

- Cara mencapai pemacuan biventrikular hingga 100%
- Pemilihan posisi kabel-pacu yang terbaik
- Penentuan interval AV optimal untuk mencapai kontribusi maksimal kontraksi atrium kiri dalam mengisi ventrikel kiri (resinkronisasi AV)
- Menghilangkan disinkroni residual ventrikel

kiri dengan optimalisasi waktu pemacuan antara ventrikel kiri dan kanan (termasuk yang paling ekstrim dengan pemacuan ventrikel kiri saja).

Berkurangnya pemacuan biventrikular

Pemacuan biventrikular yang efektif berguna untuk mencapai hasil yang terbaik dari TRJ. Sebuah uji klinis acak terkontrol yang melibatkan 1.812 pasien GJ dengan TRJ menunjukkan bahwa pemacuan biventrikular antara 93-100% berhubungan dengan 44% penurunan luaran gabungan (angka kematian segala sebab dan rawat ulang akibat GJ) jika dibandingkan dengan pemacuan biventrikular antara 0-92% (HR 0.56 dan p= 0.00001).¹⁴⁸ Hasil ini kemudian didukung oleh studi lain yang melibatkan 36.935 pasien dengan menurunnya angka kematian pada pemacuan biventrikular >98%.¹⁴⁹ Dalam sebuah analisis potong lintang yang melibatkan 80.768 pasien, ternyata hanya 59% pasien mendapat pemacuan biventrikular >98%.¹⁵⁰ Penyebab berkurangnya pemacuan biventrikular adalah program yang tidak tepat berupa belum optimalnya interval AV (34% kasus), adanya takikardia atrium atau FA (31% kasus) dan ekstrasistol ventrikel (17% kasus).

Pemilihan posisi kabel-pacu ventrikel kiri

Penentuan lokasi pemacuan TRJ menjadi penting dalam konteks perbaikan klinis (responder versus non-responder) dan perbaikan di tingkat selular dan molekular. Lokasi baku yang menjadi acuan saat ini adalah pada apeks ventrikel kanan dan lateral atau posterolateral ventrikel kiri. Bila pendekatan transvena tidak berhasil mendapatkan lokasi ideal tersebut, maka dilakukan penempatan kabel-pacu di epikardial secara bedah. Secara teknis, posisi akhir kabel-pacu ventrikel kiri tergantung pada cabang anatomi sinus koronarius, stabilitas dan kinerja kabel-pacu pada posisi tersebut, dan ada tidaknya stimulasi saraf frenikus pada lokasi tersebut. Secara ringkas ada tiga hal penting yang harus dinilai untuk mendapatkan lokasi ideal TRJ yaitu: daerah ventrikel kiri dengan aktivasi paling lambat (umumnya dinding lateral), adanya percabangan sinus koronarius yang sesuai, dan lokasi serta besarnya jaringan parut (scar) pada ventrikel kiri.¹⁵¹ Dari berbagai penelitian didapatkan bahwa lokasi lateral dan posterolateral ventrikel kiri adalah lokasi terbaik.¹⁵² Upaya menilai daerah dengan aktivasi paling lambat dilakukan saat tindakan dengan mengukur antara awitan kompleks QRS dari EKG permukaan dan awitan elektrogram ventrikel kiri yang direkam, sebagai persentase kompleks QRS permukaan dan didapatkan bila >50% maka akan memberikan respon positif.¹⁵³ Teknik yang lebih mutakhir untuk mengidentifikasi daerah dengan aktivasi paling lambat adalah dengan memakai teknik pemetaan tiga dimensi tanpa kontak (non-contact mapping system) sebelum dilakukan penempatan kabel-pacu ventrikel kiri. Masalah lain adalah beban jaringan parut pada ventrikel kiri, terutama pada GJ akibat kardiomiopati iskemik.

Meskipun kabel-pacu telah diletakkan pada cabang sinus koronarius yang ideal, namun respon terbaik terhadap kemampuan ventrikel kiri dalam membangkitkan tekanan pada saat kontraksi adalah pada daerah yang jauh dari jaringan parut.¹⁵⁴ Pemilihan lokasi alternatif yaitu di bagian endokardial menjadi salah satu pilihan. Sejumlah teknik yang pernah dikerjakan adalah melalui trans-aortik, trans septum interventrikular, dan trans septum interatrium melalui katup mitral. Pemacuan endokardial telah terbukti dapat menurunkan nilai dispersi repolarisasi transmural.¹⁵⁵ Van Deursen dkk.¹⁵⁶ menemukan beberapa karakteristik elektrofisiologis pemacuan endokardial. Pertama, panjang jalur yang harus dilalui oleh gelombang depolarisasi menjadi lebih pendek

karena lokasi endokardium berada di tengah. Kedua, konduksi impuls menjadi lebih cepat karena serabut Purkinje terletak di lapisan endokardium. Ketiga, aktivasi transmural (sekitar 40 mdet) lebih cepat melalui pemacuan endokardial dibandingkan dengan pemacuan epikardial (sekitar 60 mdet). Pada TRJ, lokasi pemacuan ventrikel kanan yang baku adalah apeks ventrikel kanan. Ada upaya untuk mencari tempat lain (septum dan alur keluar) ventrikel kanan sebagai lokasi alternatif. Suatu penelitian observasional tidak acak menemukan bahwa lokasi mid-septum ventrikel kanan tidak memberikan respon atau perubahan fungsi ventrikel kiri yang lebih baik dibandingkan dengan lokasi apeks ventrikel pada pasien TRJ.¹⁵⁷ Tempat pemacuan multipel juga diteliti, sebuah studi kecil pada populasi pasien kelas fungsional III-IV NYHA dengan irama sinus dan BBCKi menunjukkan bahwa pemacuan multipel ventrikel kiri memiliki peningkatan status akut hemodinamik yang lebih besar jika dibandingkan dengan tempat pemacuan tunggal. Dua studi terkontrol kecil menunjukkan keuntungan fungsional. Dibutuhkan studi terkontrol yang lebih besar dengan pemantauan jangka panjang untuk menilai efektivitas modalitas pemacuan multipel ini.

Optimalisasi TRJ

Beberapa studi observasional menunjukkan bahwa pemrograman suboptimal interval AV dan VV merupakan faktor penentu kurang baiknya respon terhadap TRJ.¹⁵⁸ Beberapa studi acak kecil dan studi serial menunjukkan perbaikan yang bermakna simtom GJ dan angka rawat ulang setelah optimalisasi AV dan VV,^{159,160} khususnya pada kelompok pasien GJ karena masalah iskemik.¹⁶¹ Temuan ini tidak disokong oleh hasil dari studi-studi multisenter yang lebih besar yang menemukan bahwa optimalisasi interval AV dan VV yang rutin memiliki efek yang terbatas dalam luaran klinis dan ekokardiografi jika dibandingkan dengan interval AV 120 mdet dan pemacuan biventrikular simultan.¹⁶²⁻¹⁶⁶ Pemilihan pasien, penentuan waktu prosedur dan metodologi yang digunakan (algoritme alat, EKG atau ekokardiografi) tidak homogen pada beberapa studi tersebut. Oleh karena itu, bukti terkini tidak mendukung perlu dilakukannya optimalisasi interval AV dan VV yang rutin. Namun, pada non-responder TRJ dengan penyakit jantung iskemik atau pasien yang membutuhkan pemacuan atrium, evaluasi interval AV dan VV dapat dianjurkan. Beberapa metode telah diajukan untuk optimalisasi interval AV dan VV (tabel 18).^{159,160,162-166}

Tabel 18. Rangkuman bukti terkini mengenai optimalisasi TRJ

Parameter	Standar (praktek terkini)	Optimalisasi TRJ	Keuntungan klinis tambahan
Posisi kabel-pacu VKi	Posterolateral	<ul style="list-style-type: none"> Hindari apikal Target area teraktivasi terakhir 	<ul style="list-style-type: none"> Keuntungan (perawatan GJ berkurang) Keuntungan (satu uji klinis acak terkontrol dengan responder lebih banyak, perawatan akibat GJ berkurang)
Interval AV	AV interval empiris tetap 120 mdet (rentang 100-120 mdet)	<ul style="list-style-type: none"> Echo-doppler: interval AV terpendek tanpa gelombang A yang terpotong (metode Ritter) atau perubahan pada fungsi sistolik VKi 	<ul style="list-style-type: none"> Tidak pasti atau ringan (satu uji klinis acak terkontrol kecil dan beberapa observasi positif)
		<ul style="list-style-type: none"> Algoritme berdasarkan alat (<i>SmartDelay, QuickOpt</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> Tidak pasti (dua uji klinis acak terkontrol negatif)
Interval VV	Pemacuan biventrikular simultan	<ul style="list-style-type: none"> Echo: disinkroni residual VKi 	<ul style="list-style-type: none"> Tidak pasti atau ringan (satu uji klinis acak terkontrol menunjukkan keuntungan ringan)
		<ul style="list-style-type: none"> Echo-Doppler: isi sekuncup terbesar 	<ul style="list-style-type: none"> Tidak pasti (satu uji klinis acak terkontrol negatif, satu positif terkontrol)
		<ul style="list-style-type: none"> EKG: QRS pemacuan VKi tersempit; perbedaan antara BIV dan pre-implantasi QRS 	<ul style="list-style-type: none"> Tidak diketahui (tidak ada perbandingan studi)
		<ul style="list-style-type: none"> Algoritme berdasarkan alat (<i>Expert-Ease, Quick-Opt, Peak endocardial acceleration</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> Tidak pasti (tiga uji klinis acak terkontrol negatif)
Pemacuan VKi sendiri	Pemacuan biventrikular simultan	Tidak ada	tidak lebih buruk

Modifikasi dari Brignole M dkk.²⁷**Pemacuan biventrikular versus ventrikel kiri saja**

Pemacuan biventrikular merupakan moda yang paling sering digunakan pada TRJ. Namun, beberapa studi menunjukkan pemacuan ventrikel kiri saja tidak inferior dibandingkan dengan pemacuan biventrikular. *Studi The Bi vs. Left Ventricular Pacing: an International Pilot Evaluation on Heart Failure Patients with Ventricular Arrhythmias* (BELIEVE) melakukan randomisasi kedua moda ini pada 69 pasien dengan kelas fungsional II-IV NYHA, durasi QRS ≥ 130 mdet, BBCKi dan FEVKi $\leq 35\%$ yang memenuhi kriteria untuk

implantasi DKI.¹⁶⁷ Setelah pemantauan selama 12 bulan, didapatkan bahwa pemacuan ventrikel kiri saja menghasilkan perbaikan klinis, kemampuan latihan dan dimensi serta fungsi ventrikel kiri yang serupa dengan pemacuan biventrikular. Hasil penelitian ini didukung oleh studi *Biventricular vs. LEFT Univentricular Pacing with ICD Back-up in Heart Failure Patients (B-LEFT) HF*, yang melakukan randomisasi 176 pasien TRJ-D ke dalam kelompok pemacuan biventrikular dan pemacuan ventrikel kiri saja.¹⁶⁸ Data dari sebuah analisis meta terhadap 574

Tabel 19. Pemilihan moda pemacuan (dan optimalisasi TRJ)

Rekomendasi*	Kelas	Tingkat bukti klinis
Pada pemacuan dianjurkan agar:		
1. Tujuan TRJ sebaiknya dicapai dengan pemacuan biventrikular mendekati 100% karena tingkat kesintasan dan pengurangan lama perawatan terkait dengan persentase peningkatan pemacuan biventrikular	IIa	B
2. Posisi apikal dari kabel-pacu VKi sebaiknya dihindari	IIa	B
Pada pemacuan diperbolehkan agar :		
1. Penempatan kabel-pacu VKi dapat ditargetkan pada aktivasi segmen VKi terakhir	IIb	B

*hanya ditujukan untuk pelayanan tersier
TRJ= terapi resinkronisasi jantung, VKi=ventrikelkiri

pasien menunjukkan bahwa pemacuan ventrikel kiri saja menghasilkan jarak pada uji jalan 6 menit, kualitas hidup, kelas fungsional NYHA dan konsumsi puncak oksigen yang serupa dengan pemacuan biventrikular.¹⁶⁹ Akan tetapi, luaran akhir ekokardiografi pada kelompok pemacuan biventrikular lebih baik. Sebuah uji klinis tukar silang tersamar ganda *multisenter Evaluation of Resynchronization Therapy for Heart Failure in Patients with a QRS Duration GREATER Than 120 ms* (GREATEREARTH) menemukan bahwa pemacuan ventrikel kiri saja sama hasilnya dengan pemacuan biventrikular dalam hal perbaikan kapasitas latihan, fungsi dan volume ventrikel kiri, kadar N-terminal pro-B type natriuretic peptide.¹⁷⁰ Selain itu, 21% dan 17% pasien yang tidak merespon secara klinis atau ekokardiografi terhadap pemacuan biventrikular, merespon terhadap moda pemacuan ventrikel kiri saja. Sebuah analisis meta terbaru pada 5 uji klinis acak pada total 372 pasien dengan pemacuan biventrikular dan 258 pasien dengan pemacuan ventrikel kiri saja menemukan bahwa kedua moda ini tidak menghasilkan perbedaan bermakna terkait dengan angka kematian, transplantasi jantung atau angka rawat inap pada pasien dengan GJ sedang-berat.¹⁷¹

Perspektif Klinis:

- Standar pemacuan TRJ adalah pemacuan biventrikular (simultan ventrikel kiri dan kanan) dengan interval AV 100-120 mdet dan jika memungkinkan kabel-pacu ventrikel kiri diletakkan di vena posterolateral. Hal ini dilakukan sebagian besar secara empiris. Optimalisasi interval AV dan

VV yang rutin hanya memiliki efek yang terbatas pada luaran klinis dan ekokardiografi. Bukti terkini tidak mendukung optimalisasi AV dan VV secara rutin pada pasien TRJ.

- Pemacuan ventrikel kiri saja dinilai tidak inferior dibandingkan pemacuan biventrikular dalam memperbaiki luaran antara seperti kualitas hidup, kapasitas latihan dan remodeling ventrikel kiri dan dapat dipertimbangkan mengingat biayanya yang lebih rendah dan kompleksitas prosedur dan keawetan alat tersebut. Pemacuan ventrikel kiri saja dapat dipertimbangkan khususnya pada anak dan remaja.
- Studi lebih lanjut masih diperlukan untuk menentukan kegunaan pemacuan tempat multipel.

3. Pasien dengan Fibrilasi Atrium (FA)

Ada dua cara untuk mempertimbangkan TRJ pada pasien FA: (i) pasien FA dengan GJ sedang berat yang memiliki indikasi TRJ secara hemodinamik dan (ii) pasien dengan laju ventrikel cepat disertai GJ atau disfungsi ventrikel kiri dan cocok untuk strategi kendali laju dengan ablasi nodus AV.

3.1. Pasien GJ dengan kompleks QRS lebar dan fraksi ejeksi menurun

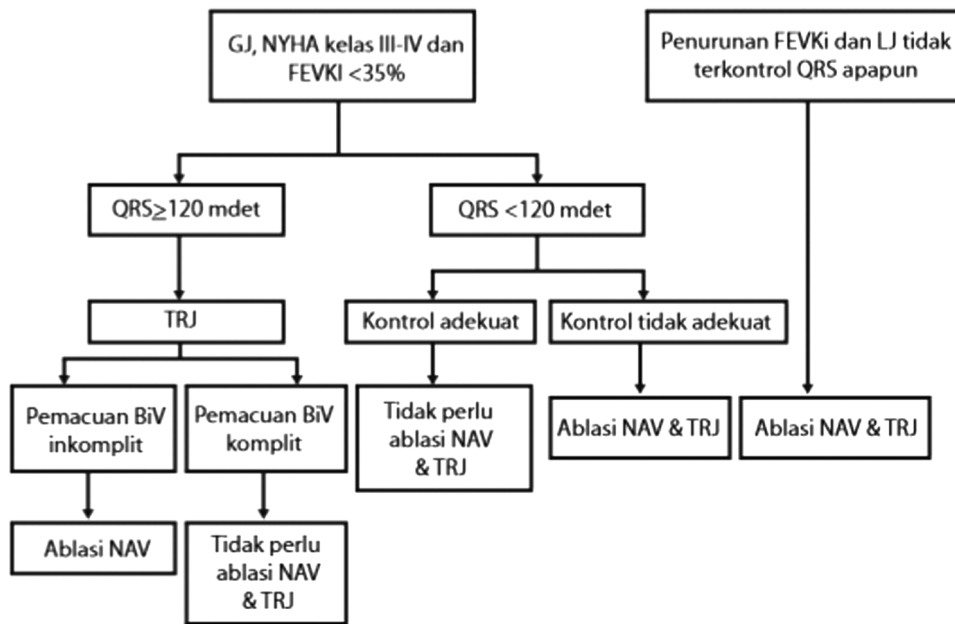
Pasien FA berbeda dengan pasien irama sinus karena laju ventrikelnya ireguler dan biasanya lebih cepat. Disfungsi ventrikel kiri pada sebagian pasien FA akibat takikardiomiopati. Sedangkan pada sebagian

pasien lain, fungsi ventrikel kiri buruk karena GJ yang berkepanjangan. Kedua situasi ini dapat diperbaiki dengan kendali laju ventrikel melalui ablasi nodus AV.¹⁷²⁻¹⁷⁴ Pasien FA biasanya lebih tua, lebih sakit dan memiliki komorbiditas yang lebih banyak; sehingga memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan kelompok pasien dengan irama sinus. TRJ-D dapat dipertimbangkan pada pasien risiko tinggi terhadap kematian jantung mendadak.

Gagal jantung dengan durasi QRS ≥ 120 mdet dan FEVKi $\leq 35\%$

Satu-satunya studi acak prospektif yang khusus untuk pasien FA permanen dan GJ berat adalah MULTISITE STimulation In Cardiomyopathies (MUSTIC) AF.^{175,176} Studi tersebut menunjukkan hasil yang netral pada analisa intention-to-treat, termasuk pada pasien dengan pemacuan biventrikular, 85% pasien menunjukan perbaikan yang sedikit tapi bermakna dalam status fungsional setelah pemantauan 6 bulan dan 1 tahun.^{175,176} Pada studi Ablate and Pace in Atrial

Fibrillation (APAF),¹⁷⁷ pada subgrup pasien dengan FEVKi yang rendah, kelas fungsional $\geq III$ NYHA dan durasi QRS ≥ 120 mdet, TRJ secara signifikan menurunkan luaran primer termasuk kematian akibat GJ, rawat ulang akibat GJ atau perburukannya, dan menunjukkan efek yang menguntungkan berupa *reverse remodeling ventrikel* kiri. Temuan yang serupa juga didapatkan pada studi *Left Ventricular-Based Cardiac Stimulation Post AV Nodal Ablation Evaluation* (PAVE).¹⁷⁸ Beberapa analisis meta membandingkan TRJ pada pasien GJ sedang-berat dengan irama sinus dan FA.¹⁷⁹⁻¹⁸¹ Perubahan FEVKi serupa pada kedua kelompok tersebut; bahkan sedikit lebih baik pada kelompok FA. Akan tetapi, perbaikan kelas fungsional NYHA dan kualitas hidup lebih rendah pada kelompok FA. Pada sebuah analisis meta oleh Wilton dkk., pada 7.495 pasien dari 33 studi observasional dengan 22,5% pasien FA menemukan bahwa kematian segala sebab lebih tinggi pada pasien FA dibandingkan pasien dengan irama sinus (10,8 vs 7,1% per tahun; nilai p 0.001).¹⁸¹ Risiko non-responder TRJ lebih tinggi pada



Gambar 7. Indikasi ablasi nodus atrioventrikular (NAV) pada pasien dengan fibrilasi atrium permanen simptomatik dan terapi farmakologi optimal.

BiV= biventrikular, TRJ= terapi resinkronisasi jantung, FEVKi= fraksi ejeksi ventrikel kiri, LJ= laju jantung, DKI= defibrilator kardiak implan, NYHA = New York Heart Association
Modifikasi dari Brignole M dkk.²⁷

pasien FA (34,5 vs 26,7%; nilai p 0.01) dan adanya FA juga berkaitan dengan perbaikan yang lebih kecil dari skor kualitas hidup, jarak pada uji jalan 6 menit dan volume sistolik akhir ventrikel kiri. Pada studi RAFT yang melibatkan pasien kelas fungsional II NYHA, FA didapatkan pada 15% populasi; TRJ kurang efektif pada pasien FA dibandingkan pasien irama sinus dalam menurunkan kematian atau rawat ulang karena GJ; akan tetapi perbedaannya tidak bermakna. Keterbatasan dari semua studi ini adalah adanya kesulitan dalam mencapai pemacuan biventrikular yang cukup pada pasien FA.¹³⁷

Faktor penentu keberhasilan TRJ adalah pemacuan biventrikular yang mendekati 100%. Studi-studi besar menunjukkan bahwa persentase pemacuan biventrikular $\geq 99\%$ merupakan prasyarat keberhasilan TRJ. Kegagalan TRJ berkaitan dengan ditemukan adanya FA awitan baru.^{182,183} Aspek khusus dari FA adalah adanya laju ventrikel yang cepat dan ireguler yang dapat mengganggu pemacuan biventrikular.¹⁴⁸⁻¹⁵⁰ Analisis EKG permukaan adalah keharusan dan pada beberapa kasus tertentu dibutuhkan EKG Holter. Pada sebagian besar pasien FA dengan konduksi AV yang intak, pemacuan biventrikular yang adekuat dapat dicapai dengan ablasi nodus AV. Keputusan untuk ablasi nodus AV masih menjadi perdebatan;

akan tetapi, sebagian studi menunjukkan efek yang menguntungkan pada pasien TRJ. Pasien dengan FA tanpa ablasi nodus AV memiliki respon TRJ yang lebih buruk dibandingkan pasien irama sinus atau pasien FA dengan ablasi nodus AV. Pada suatu studi observasional prospektif besar, Gasparini dkk. mendapatkan bahwa dalam pemantauan jangka panjang, kombinasi TRJ dengan ablasi nodus AV menunjukkan perbaikan fungsi ventrikel kiri, kapasitas fungsional dan kemampuan latihan (sama baiknya dengan pasien irama sinus).¹⁸⁴ Kesimpulannya, penggunaan rutin ablasi nodus AV memastikan pemacuan biventrikular yang adekuat pada pasien FA (**gambar 6**). Selain manfaat, juga harus dipertimbangkan risiko yang terkait dengan ketergantungan terhadap alat elektronik kardiovaskular implan (Aleka). Ablasi nodus AV dapat dilakukan saat implantasi TRJ atau beberapa minggu setelahnya, setelah kabel-pacu dan alat TRJ dipastikan berfungsi dengan baik.

Walaupun belum didukung oleh bukti yang kuat dari studi acak kontrol yang besar, para ahli berpendapat TRJ pada pasien FA mempunyai manfaat positif seperti pada pasien dengan irama sinus. Ablasi nodus AV pada umumnya harus dilakukan pada pasien FA yang diimplantasi TRJ untuk mendapatkan $>99\%$ pemacuan biventrikular. Sampai saat ini, belum ada

Tabel 20. Indikasi terapi resinkronisasi jantung pada pasien dengan fibrilasi atrium permanen

Rekomendasi*	Kelas	Tingkat bukti klinis
Pemacuan dianjurkan pada :		
1. Pasien GJ, pelebaran QRS dan penurunan FEVKi		
a. Pasien GJ kronik, QRS intrinsik ≥ 120 mdet dan FEVKi $\leq 35\%$ pada fungsional kelas II, III dan IV NYHA ambulatori dengan tata laksana medis yang adekuat, ^c pemacuan biventrikular dapat mencapai hingga 100%	Ila	B
b. Ablasi nodus AV harus ditambahkan pada kasus dengan pemacuan biventrikular inkomplit	Ila	B
2. Pasien dengan denyut jantung tidak terkontrol yang menjadi kandidat ablasi nodus AV		
Pasien dengan FEVKi yang menurun	Ila	B

*hanya ditujukan untuk pelayanan tersier

AV= atrioventrikular, TRJ= terapi resinkronisasi jantung, GJ = gagal jantung, DKI = defibrilator kardiak implan, FEVKi = fraksi ejeksi ventrikel kiri; NYHA = *New York Heart Association*

^cPasien sebaiknya tidak dilakukan implantasi pada saat GJ dekompensasi akut. Pada pasien tersebut, tata laksana sesuai pedoman harus dioptimalkan dan dilakukan rawat jalan jika telah stabil. Hal ini mungkin saja tidak selalu dapat dilakukan.

data pada pasien dengan kelas fungsional II NYHA.

Beberapa ahli memperhatikan tidak adanya bukti dari uji klinis acak mengenai keuntungan dari TRJ pada pasien FA dan merasa bahwa terlalu banyak penekanan pada teori bahwa mekanisme utama TRJ adalah pemacuan biventrikular. Sebagian keuntungan TRJ mungkin karena stimulus atrioventrikular, dimana TRJ kurang efektif karena tidak adanya stimulus atrioventrikular pada pasien FA.

3.2. Pasien dengan detak jantung yang belum terkendali dan merupakan kandidat ablasi nodus atrioventrikular

Ablasi nodus AV yang diikuti APJP dengan kabel-pacu di apeks ventrikel kanan merupakan kendali laju jantung yang sangat efisien dalam regulasi respon ventrikel pada FA yang dapat memperbaiki gejala pada sebagian pasien.^{172-174,185} Akan tetapi, terdapat kerugian berupa dapat terinduksi disinkroni ventrikel kiri pada sekitar 50% pasien yang dapat diikuti dengan perburukan GJ.186 TRJ dapat mencegah disinkroni akibat pemacuan ventrikel kanan dan merupakan alternatif pada pasien FA dengan respon ventrikel cepat yang merupakan kandidat ablasi nodus AV.

Indikasi TRJ

Studi-studi seperti The PAVE, *Optimal Pacing SITE* (OPSITE) dan *AV Node Ablation with CLS and CRT Pacing Therapies for Treatment of AF* (AVAIL CLS/CRT) menunjukkan bahwa TRJ pada pasien FA dengan disfungsi ventrikel kiri dan ablasi nodus AV, memperbaiki kualitas hidup, kelas fungsional NYHA dan FEVKi dibandingkan pemacuan ventrikel kanan.^{178,187,188} Studi APAF melibatkan 186 pasien FA dengan pemantauan selama 20 minggu dan menunjukkan bahwa TRJ secara signifikan menurunkan luaran primer (kematian dan rawat ulang akibat GJ atau perburukan GJ) sebesar 63%.¹⁷⁷ Terdapat bukti walaupun belum kuat bahwa TRJ lebih unggul dibandingkan pemacuan ventrikel kanan pada pasien dengan fungsi sistolik yang baik. Dibutuhkan uji klinis acak terkontrol besar untuk menilai efektivitas TRJ pada pasien dengan FA permanen dan persisten.

4. Pasien dengan GJ dan indikasi APJP

Dalam berbagai registri, 23-28% populasi TRJ adalah pasien GJ dengan APJP yang kemudian ditingkatkan

ke TRJ.^{189,190} Indikasi perdana (de novo) TRJ pada pasien dengan indikasi konvensional bradikardia masih menjadi perdebatan. Rekomendasi untuk dua hal ini dipisahkan.

4.1. Pasien dengan indikasi untuk meningkatkan APJP atau DKI ke TRJ

Studi-studi terdahulu menunjukkan bahwa pemacuan apeks ventrikel kanan mungkin memiliki dampak buruk pada struktur dan fungsi jantung.^{186,191} Selain itu terdapat uji klinis lainnya yang menunjukkan bahwa terdapat korelasi positif antara jumlah pemacuan ventrikel kanan kronis dengan kejadian efek samping yang merugikan.¹⁹²⁻¹⁹⁵

Adanya keuntungan tambahan dari pemacuan biventrikular perlu dipertimbangkan pada pasien dengan APJP atau DKI yang membutuhkan pemacuan untuk bradikardia dengan GJ simptomatik dan fungsi ventrikel kiri yang menurun. Walaupun tidak adanya studi acak besar yang menguji hal ini, namun hasil dari empat studi acak kecil mendukung peningkatan ke TRJ (Tabel 21).^{189,196-198} Keempat studi tersebut merupakan studi tukar silang dengan periode antara 2-6 bulan dengan membandingkan TRJ dengan pacu ventrikel kanan. Selama fase TRJ, pasien menunjukkan perbaikan bermakna dalam angka rawat inap dan fungsi jantung dibandingkan kelompok ventrikel kanan. Hasil diatas konsisten dengan 7 studi observasional lainnya dimana pasien APJP ditingkatkan ke TRJ karena perburukan GJ.¹⁹⁹⁻²⁰⁵

Pada saat prosedur peningkatan ke TRJ dilakukan, hampir semua pasien berada pada kelas fungsional III atau IV NYHA dan FEVKi <35%. Jika dibandingkan dengan masa sebelum ditingkatkan ke TRJ, pasien menunjukkan perbaikan klinis subyektif selama masa pemantauan 1-20 bulan, berkurangnya rawat ulang dan perbaikan fungsi jantung.

Selain itu terdapat 5 studi yang membandingkan luaran klinis pasien yang dilakukan peningkatan APJP dengan yang mendapat terapi TRJ perdana karena indikasi konvensional. Karakteristik dasar diantara kedua kelompok sama. Selama pemantauan 3-38 bulan pasien dengan peningkatan dari APJP menunjukkan perbaikan yang sama dengan pasien TRJ perdana (tabel 18).^{116,206-209} Survei TRJ di Eropa membandingkan 692 pasien yang dilakukan peningkatan APJP ke TRJ dengan 1.675 prosedur TRJ perdana di 141 pusat implantasi di Eropa.¹⁸⁹ Data menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna luaran klinis dan angka

kematian ataupun derajat komplikasi antara kedua kelompok.

Peningkatan APJP ke TRJ berhubungan dengan angka komplikasi yang tinggi yaitu 18,7% pada sebuah penelitian prospektif besar.²¹⁰ Keputusan untuk meningkatkan APJP ke TRJ harus dibuat dengan mempertimbangkan risiko dan keuntungan yang akan diperoleh.

Walaupun studi acak besar tidak banyak, tetapi ada konsensus dari bukti klinis yang menunjukkan

bahwa peningkatan APJP ke TRJ pada pasien yang sebelumnya dengan pacu jantung konvensional karena bradikardia dan kemudian selama pemantauan berkembang menjadi GJ berat dan fungsi jantung yang menurun dapat mengurangi angka rawat ulang dan memperbaiki fungsi jantung. Sejauh ini bukti klinis hanya moderat dan dibutuhkan penelitian lebih lanjut. Risiko komplikasi prosedur peningkatan ke TRJ lebih tinggi dibandingkan dengan prosedur implantasi primer.

Tabel 21. Rangkuman angka kejadian untuk peningkatan APJP dan DKI ke TRJ

Studi	Jumlah pasien	Echo Dimensi sistolik akhir (%)	Echo FEVKi (%)	Nilai kualitas hidup (%)	Kelas fungsional NYHA(%)	Luaran klinis
Uji klinis tukar silang acak, peningkatan ke TRJ						
Hojjer	10	-2	-	membaik	-	90% pasien memilih TRJ diaktifkan (p=0,001)
Leclercq	32	-4	0	-44	-16	Penurunan angka rawat inap (4 vs 17, p=0,001)
Van Gerlop	36	-9	+18	-10	-16	Angka perespon klinis 53%
Delnoy	40	-31	+30	-19	-26	-
Total	118	-6	+17	-22	-18	
Studi observasional, pasca peningkatan TRJ vs. pra-TRJ						
Leon	20	-8	+44	-33	-29	Penurunan angka rawat inap 81%
Baker	60	-	+26	-31	-29	-
Valls	14	-8	+17	-	-24	-
Eldadah	12	-	+16	-	-	-
Shimano	18	-	+23	-	-35	Penurunan angka rawat inap 81%
Laurenzi	38	-5	+41	-68	-36	Angka perespon klinis: 84%
Vatankulu	26	-13	+18	-	-	-
Total	188	-7	+28	-43	-31	
Studi kontrol, peningkatan ke TRJ vs TRJ perdana						
Marai	25 vs 73	-1 vs -1	+1 vs +1	-	-0,3 vs -0,7	Perbaikan NYHA: 0,7 ± 0,5 vs 0,3 ± 0,7 (p<0,05)
Foley	58 vs 336	-	+10 vs +4	Serupa	Serupa	Perespon: 47 vs 46% Angka Mortalitas: 27 vs 26%
Paparella	39 vs 43	-	+10 vs +8	-	-1,2 vs -1,1	Penurunan angka rawat inap: 81% vs 77% Bukan perespon: 9 vs 10%
Frohlich	70 vs 102	-7 vs -6	+10 vs +10	-	-	Perbaikan NYHA ≥1: 53 vs 51% Perespon: 56 vs 56%
EU survey	692 vs 1675	-	-	-	-1,0 vs -1,0	Pada pemantauan selama 1 tahun: angka kematian (8,6vs 7,9%), angka rawat inap (23 vs 27%), perbaikan kualitas hidup (27 vs 20%) dan komplikasi (11 vs 10%)
Total	884 vs 2229	-	-	-	-	

TRJ= terapi resinkronisasi jantung; FEVKi= fraksi ejeksi ventrikel kiri; DKI= Defibrilator Kardiak Implan; NYHA= Kelas fungsional menurut New York Heart Association;

Modifikasi dari Brignole M dkk.²²

4.2. Terapi resinkronisasi jantung perdana pada pasien dengan indikasi implantasi APJP

Beberapa studi acak kecil menunjukkan bahwa pasien dengan disfungsi ventrikel kiri sedang-berat mungkin mendapatkan manfaat lebih besar dengan TRJ dibandingkan dengan pacu jantung konvensional (Tabel 19).²¹¹⁻²¹⁸ Secara umum, sasaran primer studi-studi tersebut adalah perubahan hemodinamik. Hasil dari penelitian-penelitian sebelumnya mendukung secara konsisten bahwa pemacuan pada ventrikel kanan yang kronis dapat menyebabkan penurunan fungsi ventrikel kiri yang progresif yang dapat dicegah dengan TRJ, tetapi data dari penelitian jangka panjang belum cukup. Yu dkk. membandingkan pemacuan di apeks ventrikel kanan dengan TRJ dalam suatu penelitian prospektif terandomisasi dan tersamar ganda.²¹⁸ Yang mengejutkan, 50% dari populasi studi tersebut menderita DNS, dimana pemacuan ventrikel

kanan permanen tidak dianjurkan. TRJ mencegah berkurangnya FEVKi dan meningkatnya volume akhir sistolik ventrikel kiri selama masa pemantauan 1 tahun, tidak ada perbedaan luaran klinis bermakna dari kedua kelompok walaupun dalam masa pemantauan 2 tahun.²¹² Penelitian *The PREventing VENTricular Dysfunction in Pacemaker Patients Without Advanced Heart Failure* (PREVENT-HF) merandomisasi 108 pasien dengan blok AV derajat tinggi untuk TRJ dan pemacuan ventrikel kanan dengan ataupun tanpa DKI.²¹⁷ Studi ini menunjukkan bahwa tidak ada manfaat lebih dari TRJ dalam hal remodeling ventrikel kiri dalam 12 bulan. Pada penelitian *Biventricular versus right ventricular pacing in patients with AV block* (BLOCK HF trial), 691 pasien dengan blok AV dan disfungsi sistolik dirandomisasi untuk dipasang TRJ-P dan pemacuan ventrikel kanan dengan atau tanpa DKI dan diikuti selama kurang lebih 37 bulan.^{213,214} Luaran primer yaitu angka mortalitas dan angka kunjungan gawat darurat untuk GJ atau peningkatan $\geq 15\%$ isi

Tabel 22. Ringkasan uji klinis acak terkontrol yang membandingkan implantasi TRJ perdana dengan APJP apeks ventrikel kanan dan indikasi konvensional anti-bradikardia

Studi	Jumlah pasien	Echo, ESV (%)	Echo, FEVKi (%)	Nilai kualitas hidup (%)	Kelas fungsional NYHA (%)	Luaran klinis
Pasien dengan disfungsi sistolik sedang-berat, TRJ vs APJP apeks VKa						
HOBIPACE	30	-9	+22	-19	-24	67% pasien memilih TRJ, 7% pasien memilih pemacuan apeks VKa (p=0,0002)
COMBAT	60	-24	-21	-47	-24	Perburukan GJ atau angka rawat inap: 3 vs 8 pasien
BLOCK HF	691	-	-	-	-	Pengurangan 28% dari luaran primer gabungan yaitu mortalitas, kegawatan karena GJ, peningkatan volume akhir sistolik VKi
Pasien dengan fungsi sistolik baik, TRJ vs APJP apeks VKa						
Albertsen	50	-	+5	-	-17	-
PACE	177	-22	+13	Tidak ada perbedaan	-	Angka rawat inap karena GJ: 6 vs 7% (tidak bermakna)
PREVENT-HF	108	-5	+7	-	-	Perburukan GJ: 6 vs 14% (tidak bermakna)

APJP= alat pacu jantung permanen; BLOCK HF= *Biventricular versus right ventricular pacing in patients with AV block*, COMBAT= *COventional vs. Biventricular Pacing in Heart Failure and Bradyarrhythmia*, GJ= gagal jantung, HOBIPACE= *HOmburg Biventricular PACing Evaluation*, PACE= *Pacing to Avoid Cardiac Enlargement*, PREVENT-HF= *The PREventing VENTricular Dysfunction in Pacemaker Patients Without Advanced Heart Failure*, TRJ= terapi resinkronisasi jantung, VKa= ventrikel kanan, VKi= ventrikel kiri

sekuncup ventrikel kiri secara bermakna meningkat pada kelompok TRJ. Pada analisa sekunder, angka rawat ulang lebih rendah 30% dan angka mortalitas lebih rendah 17% pada kelompok TRJ.

Perspektif klinis:

- Dengan hasil studi yang beragam, sangat sulit untuk mengidentifikasi populasi pasien dengan bradikardia dan pacu jantung yang akan mendapatkan keuntungan jika ditingkatkan ke TRJ. Secara umum, pasien yang mungkin mendapatkan manfaat adalah pasien terimplantasi APJP yang kemudian mengalami penurunan fungsi ventrikel kiri (penurunan FEVKi <35%), perburukan simtom GJ dan rawat ulang karena GJ meskipun sudah mendapat pengobatan optimal.
- Peningkatan ke TRJ yang dilakukan setelah terjadi GJ sepertinya memberikan manfaat yang sama dengan implantasi TRJ perdana. Oleh karena itu dapat dipertimbangkan dilakukannya peningkatan ke TRJ bilamana didapatkan simtom GJ.
- Pada pasien yang dipertimbangkan implantasi perdana, sangat penting membedakan presentasi klinis yang muncul akibat sekunder dari bradikardia atau karena disfungsi ventrikel kiri.
- Dalam membuat keputusan klinis untuk memilih peningkatan atau TRJ perdana, klinisi harus memperhitungkan angka komplikasi yang lebih tinggi karena TRJ lebih kompleks, lama kerja alat yang lebih pendek sehingga membutuhkan penggantian yang lebih awal dan biaya yang lebih tinggi.

5. Kombinasi DKI dan TRJ

5.1. Manfaat penambahan TRJ pada pasien dengan indikasi DKI

Lima uji besar secara acak membandingkan efek dari TRJ-D dengan DKI sendiri dan menunjukkan keunggulan TRJ-D dalam hal kesintasan, morbiditas dan pengurangan simtom.^{127,128,135,137,213} Apabila terdapat indikasi TRJ pada pasien dengan indikasi DKI, maka dilakukan pemasangan TRJ-D.

5.2. Manfaat penambahan DKI pada pasien dengan indikasi TRJ

Meskipun alasan teoritis untuk menambahkan DKI ke TRJ jelas untuk mengurangi risiko kematian aritmia yang merupakan manfaat TRJ-D atas TRJ-P masih menjadi perdebatan, terutama karena tidak ada uji klinis acak yang meneliti perbandingan tata laksana ini.

COMPANION memiliki 3 kelompok, yaitu terapi medikamentosa yang optimal, TRJ-P dan TRJ-D.¹²⁹ Akan tetapi studi ini tidak dirancang untuk membandingkan TRJ-D dengan TRJ-P. Hanya TRJ-D yang menurunkan angka mortalitas di tahun pertama secara bermakna bila dibandingkan dengan terapi medikamentosa yang optimal. Selain itu terlihat penurunan risiko relatif yang bermakna sebesar 24% pada kelompok TRJ-P. Hanya pada kelompok TRJ-D, jumlah kasus kematian mendadak menurun secara bermakna dibandingkan dengan kelompok terapi

Tabel 23. Indikasi peningkatan ke TRJ atau implantasi TRJ perdana pada pasien dengan indikasi konvensional pacu jantung dan GJ

Rekomendasi*	Kelas	Tingkat bukti klinis
Peningkatan APJP ke TRJ diharuskan pada:		
1. Pasien GJ dengan FEVKi < 35% dan tetap dalam kelas fungsional III dan rawat jalan kelas IV NYHA walaupun dengan terapi medis berbasis pedoman	I	B
Pemacuan dilanjutkan pada:		
1. Pasien GJ, FEVKi rendah dan kemungkinan besar membutuhkan pacu ventrikel untuk menurunkan risiko perburukan GJ	Ila	B

*hanya ditujukan untuk pelayanan tersier
FEVKi= fraksi ejeksi ventrikel kiri; GJ= gagal jantung; NYHA: New York Heart Association

medikamentosa, yang dievaluasi selama 16 bulan. Studi yang membandingkan TRJ-P dengan terapi medikamentosa secara umum tidak menunjukkan penurunan risiko kematian mendadak.^{126,130} CARE-HF adalah studi awal yang menunjukkan penurunan total mortalitas pada TRJ, dibandingkan dengan kelompok kontrol, akan tetapi tanpa menurunkan risiko kematian mendadak, setelah evaluasi selama 29 bulan.¹³⁰ Namun kelanjutan studi hingga 37,4 bulan menunjukkan penurunan risiko absolut yang bermakna sebesar 5,6% terhadap kematian mendadak.²¹⁹ Hasil ini menunjukkan walaupun risiko kematian akibat GJ segera turun dengan TRJ namun risiko kematian mendadak menurun lebih lambat. Hal ini mungkin berhubungan dengan luasnya remodeling.

Dalam suatu studi analisis meta yang melibatkan beberapa uji klinis TRJ, keuntungan TRJ lebih besar terhadap penurunan mortalitas GJ.¹³¹ Akan tetapi kelompok TRJ dan kontrol tidak berbeda dalam risiko kematian mendadak (12 uji klinis, 175 kasus dari 3.592 pasien dengan (RR 1,04; 95% IK 0,77-1,41). Dalam studi analisis meta lainnya terhadap 131 studi, dijumpai 1.636 kejadian dari 8.307 pasien, dengan metode Bayes, gagal menunjukkan keunggulan TRJ-D dibandingkan TRJ-P.²²⁰ Kombinasi TRJ dan DKI (TRJ-D) menurunkan 1/3 jumlah kematian dibandingkan dengan terapi medikamentosa saja (rasio odds (RO) 0,57; 95% IK 0,40-0,80) akan tetapi tidak memperbaiki angka kesintasan jika dibandingkan dengan DKI (RO 0,82; 95% IK 0,57-1,18) atau TRJ sebagai terapi tunggal (RO 0,85; 95% IK 0,6-1,22). Sebagai kesimpulan bukti dari uji klinis acak belum cukup untuk membuktikan keunggulan TRJ-D dibandingkan dengan TRJ-P. Akan tetapi analisa Bayes berdasarkan ekstrapolasi menunjukkan kemungkinan TRJ-D sebagai pilihan terbaik (probabilitas 75%).

Pemilihan TRJ-D atau TRJ-P

Ada beberapa alasan dasar pemasangan TRJ-D pada pasien muda yang asimtomatik atau simtomatik yang ringan, kelas fungsional I-II NYHA, memiliki komorbiditas yang sedikit dan proporsi kematian mendadak yang tinggi. Studi Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) dengan 165 subgrup, menunjukkan manfaat DKI yang lebih besar pada kelas fungsional II dibandingkan III NYHA.²²¹ Penurunan risiko relatif secara signifikan sebesar 46% dalam total mortalitas pada kelompok DKI dengan kelas fungsional II NYHA (merekpresentasikan 70% pasien) dan tidak ditunjukkan pada kelas fungsional

III NYHA. Kemungkinan manfaat TRJ-D pada kelas fungsional I-II NYHA harus seimbang terhadap risiko komplikasi DKI, terutama kegagalan kabel-pacu dan kejutan yang tidak adekuat.^{222,223} Kondisi masing-masing pasien GJ lanjut harus menjadi pertimbangan terhadap TRJ-D. Studi COMPANION, 217 dari 1.520 pasien adalah kelas fungsional IV NYHA pada awal studi, TRJ-P dan TRJ-D dapat memperbaiki luaran primer terhadap mortalitas dan angka rawat ulang.¹³² Pada kelompok medikamentosa, TRJ-P dan TRJ-D, persentase risiko kematian mendadak secara berurutan sebesar 25%, 16% dan 9% selama 2 tahun. Waktu kejadian kematian mendadak lebih lama pada kelompok TRJ-D ($p=0,039$), akan tetapi tidak berbeda bermakna antara kelompok TRJ-P dan TRJ-D. Oleh karena itu, TRJ-D akan lebih bermanfaat pada semua tahapan penyakit, akan tetapi manfaat akan lebih kecil pada GJ lanjut (karena kesintasan yang lebih rendah). Alasan utama pemilihan TRJ pada GJ lanjut adalah perbaikan kualitas hidup, penurunan angka rawat inap dan kematian akibat GJ.

Pada studi MADIT-II, stratifikasi risiko untuk pencegahan primer DKI pada pasien penyakit jantung iskemik mengindikasikan adanya lima faktor klinis yang dapat menjadi prediktor angka kematian total pada kelompok kontrol sehingga menurunkan manfaat DKI. Faktor-faktor tersebut adalah kelas fungsional \geq II NYHA, umur \geq 70 tahun, nitrogen urea darah \geq 26 mg/dL, durasi QRS \geq 120 ms dan FA.²²⁴ Pasien dengan risiko rendah (tidak ada faktor risiko) sampai sedang (1-2 faktor risiko) yang diikuti selama 8 tahun, menunjukkan probabilitas kesintasan lebih tinggi dan bermakna pada pasien dengan DKI, dibandingkan tanpa DKI (75 vs. 58%; $p=0,004$ and 47 vs. 31%; $p=0,001$). Sebaliknya, diantara pasien dengan risiko tinggi (3 atau lebih faktor risiko) yang diikuti selama 8 tahun, tidak terdapat perbedaan bermakna pada kedua kelompok (19 vs. 17%).

Keuntungan dari segi biaya pada TRJ-P atau TRJ-D jika dibandingkan dengan terapi medikamentosa yang optimal telah dievaluasi pada beberapa penelitian dengan memperhatikan perbedaan waktu serta konteks yang digunakan.²²⁵

Perspektif klinis:

Bukti uji klinis acak yang telah ada tidak cukup untuk menunjukkan keunggulan kombinasi TRJ dan DKI terhadap penggunaan TRJ saja. Berdasarkan manfaat TRJ-D yang dapat meningkatkan kesintasan dibandingkan TRJ-P, terdapat konsensus bahwa

TRJ-D lebih unggul dalam segi jumlah kematian dan kematian mendadak. Namun, bukti klinis masih belum cukup untuk lebih merekomendasikan TRJ-D dibanding dengan TRJ-P.

BAB IV. PEMACUAN PADA KONDISI KHUSUS

I. Pacuan pada infark miokard akut

Kejadian blok AV pada pasien pasca-infark miokard dengan ST elevasi telah menurun seiring dengan era reperfusi, baik dengan terapi trombolitik (5-7%) maupun dengan intervensi koroner primer (3.2%).²²⁶ Kejadian blok AV derajat tinggi (blok infra His) biasanya berhubungan dengan infark anterior.²²⁶ Biasanya blok AV yang disebabkan oleh infark miokard akan kembali normal secara spontan setelah beberapa hari sampai minggu.²²⁷⁻²²⁹ Terlepas dari lokasi infark, kejadian blok AV akan meningkatkan angka rawat ulang dan mortalitas dalam 30 hari. Namun setelah 30 hari, angka mortalitas pasien dengan ataupun tanpa blok AV adalah sama, yang menunjukkan bahwa kedua kelompok pasien ini mempunyai prognosis jangka panjang yang sama.²²⁶

Gangguan konduksi intraventrikular lebih sering muncul pada infark di daerah anterior/anteroseptal. Pasien dengan gangguan konduksi intraventrikular akibat infark miokard mempunyai angka mortalitas yang tinggi (lebih dari 80%) akibat luasnya nekrosis pada miokardium.^{229,230}

Perspektif Klinis:

- Blok AV akibat dari infark miokard akut biasanya akan pulih secara spontan dalam 2-7 hari. Implantasi APJP tidak mempengaruhi prognosis

pada pasien infark miokard sehingga tidak dianjurkan.

- Pada pasien infark miokard anterior dengan komplikasi BBC baru dan blok AV temporer, kejadian mortalitas jangka pendek dan panjang sangat tinggi meskipun diimplantasi APJP. Tidak terdapat bukti bahwa pacuan jantung memperbaiki luaran klinis pada populasi tersebut, karena biasanya disertai GJ dan disfungsi sistolik ventrikel kiri. Pada kondisi ini, pemasangan TRJ-D lebih bermanfaat dibandingkan dengan APJP.

2. Pacuan pada pascabedah jantung dan Implantasi Katup Aorta Transkateter (IKAT)

Bradikardia dapat terjadi setelah bedah jantung, tindakan IKAT, dan transplantasi jantung. Beberapa bradikardia bersifat sementara dan pulih secara spontan dalam satu hari pascabedah, namun sebagian menetap sehingga diperlukan implantasi APJP. Yang menjadi pertanyaan adalah berapa hari pascabedah kita harus menunggu pulihnya kembali konduksi nodus AV ataupun nodus SA akibat operasi sebelum diputuskan untuk implantasi APJP.

Bedah jantung

Kejadian blok AV kurang lebih 1-4% pascabedah jantung, sekitar 8% pada operasi katup jantung berulang dan sekitar 20-24% pada penggantian katup aorta atau trikuspid yang kalsifikasi.²³¹⁻²³⁵ Disfungsi nodus sinus dapat muncul setelah bedah pintas arteri koroner (BPAK), atriotomi lateral kanan, atau

Tabel 24. Pacuan pada infark miokard akut

Rekomendasi	Kelas	Tingkat bukti klinis	Primer	Sekunder	Tersier
Pacuan diharuskan pada:					
1. Pasien dengan infark miokard dengan komplikasi blok AV total	I	A	Dirujuk	✓	✓
2. Pada kasus yang jarang dimana blok AV menjadi permanen (lebih dari 14 hari), implantasi APJP diharuskan sesuai dengan rekomendasi pada BAB I	I	C	Dirujuk	*Dirujuk	✓
Pacuan dilarang pada:					
1. Blok AV derajat tinggi ataupun total akibat dari fase akut infark miokard yang sudah pulih.	III	B	-	-	-

* Tingkat layanan kesehatan

*Dirujuk= Dapat dipertimbangkan implantasi APJP kamar tunggal VVI bila tidak memungkinkan untuk dirujuk ke pelayanan tersier untuk implantasi APJP kamar ganda

AV= atrioventrikular, APJP= alat pacu jantung permanen

pendekatan transeptal superior pada bedah katup mitral.^{232,233} Dalam praktek sehari-hari, diperlukan waktu observasi antara 5-7 hari sebelum diputuskan untuk implantasi APJP.²³² Namun pemulihan fungsi nodus sinus ataupun nodus AV dapat terjadi lebih lambat. Pada evaluasi selanjutnya ditemukan bahwa pasien yang sudah diimplantasi APJP pascabedah, 65-100% pasien mengalami blok AV yang menetap, sedangkan DNS menetap hanya ditemukan pada 30-40% pasien.²³⁶ Pada kasus terjadinya blok AV pada 24 jam pertama pascabedah katup aorta dan mitral yang menetap lebih dari 48 jam, kemungkinan resolusi pada 1-2 minggu sangat kecil, sehingga implantasi APJP yang lebih awal dapat dipertimbangkan untuk mempersingkat waktu rawat di rumah sakit.^{237,238}

Implantasi katup aorta transkateter (IKAT)

Dari beberapa studi pustaka,²³⁹ kejadian implantasi APJP pasca IKAT adalah 14.2% (berkisar 0-34%, median 9.7%).²⁴⁰ Kebanyakan kasus, implantasi APJP dilakukan dalam waktu 5 hari, pada 3 dari 5 studi implantasi dilakukan dalam 24 jam. Dari bukti- bukti penelitian yang ada, pemulihan setelah blok AV total sangat jarang.²³⁹ Terjadinya BBCKi menetap yang baru sangat sering pasca tindakan IKAT, namun kepentingan klinis dari penemuan ini belum jelas.²³⁹ Faktor risiko untuk implantasi APJP pasca IKAT meliputi penggunaan prostesis CoreValve® dan adanya bukti gangguan konduksi seperti BBCKa atau blok AV sebelumnya saat tindakan IKAT.

Perspektif Klinis:

- Bila terjadi bradiaritmia bermakna yang tidak pulih setelah masa observasi tertentu pascabedah jantung atau IKAT, maka implantasi APJP dapat dilakukan sesuai dengan rekomendasi sebelumnya di BAB I. Namun, pada kasus blok AV total atau derajat tinggi dengan laju irama penggantian yang lambat, waktu observasi dapat dipersingkat karena pemulihan spontan jarang terjadi. Untuk DNS waktu observasi dapat berlangsung beberapa minggu.

3. Implantasi APJP dan TRJ pada anak dan kelainan jantung bawaan

Meskipun pacu jantung pada anak memiliki kesamaan dengan pacu jantung dewasa, namun terdapat perbedaan mendasar antara keduanya sehingga perlu dibahas terpisah. Pada anak-anak, pemacuan digunakan seumur hidup, sehingga lebih rentan terhadap efek samping pacu jantung. Pada anak-anak seringkali kabel-pacu jantung dipasang secara epikardial karena ukuran jantung yang kecil, terdapatnya kelainan jantung bawaan dengan pirau dari kanan ke kiri, ataupun tidak ada akses secara transvena ke ruang jantung.²⁴¹⁻²⁴³

Aktivitas anak-anak yang tinggi memberikan beban yang besar terhadap perangkat pacu jantung dan pertumbuhan anak yang cepat mengakibatkan insiden dislokasi ataupun fraktur dari kabel-pacu

Tabel 25. Indikasi Pemacuan pada pascabedah jantung dan Implantasi Katup Aorta Transkateter (IKAT)

Rekomendasi*	Kelas	Level
Pemacuan diharuskan pada :		
1. Blok AV derajat tinggi atau total pascabedah jantung dan tindakan IKAT. Waktu observasi sampai 14 hari untuk mengevaluasi apakah gangguan irama ini bersifat sementara atau tetap. Namun pada kasus blok AV total dengan irama pengganti yang rendah, lama observasi dapat dipersingkat karena pemulihan spontan jarang terjadi.	I	C
2. Disfungsi nodus sinus pascabedah jantung dan tindakan IKAT. Waktu observasi sampai 14 hari untuk mengevaluasi apakah gangguan irama ini akan pulih spontan.	I	C

*hanya ditujukan untuk pelayanan tersier
AV= atrioventrikular, IKAT= Implantasi Katup Aorta Transkateter

semakin tinggi. Masalah lain yang sering timbul adalah kerusakan katup dan penumpukan kabel-pacu.²⁴⁴⁻²⁴⁶ Kabel-pacu endokardial tidak diindikasikan pada pasien dengan pirau dari kanan ke kiri karena risiko tromboemboli sistemik.²⁴³ Oleh karena itu implantasi kabel-pacu endokardial pada pasien muda lebih baik ditunda untuk mengurangi risiko yang berhubungan dengan penumpukan kabel-pacu intrakardiak.

Blok AV kongenital

Implantasi APJP pada pasien blok AV kongenital perlu dilakukan karena dapat terjadi serangan Adams-Stokes, GJ dan kematian mendadak, tanpa adanya gejala prodromal dan tanpa manifestasi klinis dari penyakit jantung yang mendasarinya.²⁴⁷⁻²⁴⁹ Akibatnya, semua penundaan yang tidak perlu untuk implantasi APJP meningkatkan risiko remodeling jantung dan kematian mendadak.

Indikasi untuk implantasi APJP

Implantasi APJP diindikasikan pada pasien dengan sinkop atau pra-sinkop, GJ atau inkompetensi kronotropik yang mengurangi kemampuan aktivitas fisik.²⁴⁷⁻²⁵¹ Pasien dengan disfungsi ventrikel juga merupakan kandidat yang baik untuk implantasi APJP dimana perbaikan akan terjadi pada fungsi jantung bila diimplantasi lebih awal.²⁵⁰⁻²⁵² Implantasi APJP untuk profilaksis diindikasikan pada pasien-pasien asimtomatik yang berisiko untuk terjadinya sinkop dan kematian mendadak yang ditandai dengan bradikardia dan jeda panjang lebih dari 3 kali panjang siklus saat irama pengganti ventrikular.²⁵¹⁻²⁵²

Blok AV pascabedah

Pada pasien dengan penyakit jantung kongenital, kejadian blok AV pascabedah jantung berkisar antara 1-3%.²⁵³ Risiko meningkat pada pascabedah defek septum ventrikel. Pemulihan spontan dari blok AV total pada periode awal pascabedah dapat terjadi, biasanya dalam 10 hari pascabedah.²⁵⁴⁻²⁵⁸ Pasien dengan pulihnya konduksi AV mempunyai prognosis yang baik. Pada studi analisis meta, blok bifasikular residual yang menetap setelah hilangnya blok AV total sementara pascabedah berhubungan dengan tingginya rekurensi blok AV total dan kematian jantung mendadak (29%).²⁵⁸ Penentuan interval HV pascabedah dapat membantu menilai risiko timbulnya blok AV total pada pasien dengan gangguan konduksi residual (pemanjangan interval PR, blok bifasikular).²⁵⁹

Indikasi untuk implantasi APJP

Terdapat konsensus bahwa pasien dengan blok AV derajat 3 atau 2 persisten harus dilakukan implantasi APJP, sedangkan pada pasien yang mempunyai blok bifasikular persisten (dengan atau tanpa pemanjangan interval PR) yang berhubungan dengan blok AV sementara atau dengan pemanjangan interval PR permanen, dianjurkan implantasi APJP.

Disfungsi nodus sinus

Pada anak, DNS dapat terjadi akibat bedah jantung yang meliputi atrium, meskipun hal itu juga dapat terjadi pada pasien yang mendapat obat antiaritmia dan pada pasien dengan kondisi jantung yang normal.^{260,261} Berbeda dengan blok AV, DNS tidak berhubungan dengan meningkatnya mortalitas.

Indikasi untuk implantasi APJP

Bila penyebab non kardiak dapat disingkirkan, DNS memerlukan implantasi APJP.^{262,263} kronotropik inkompeten berhubungan dengan risiko terjadinya kepek atrium pascabedah.²⁶⁴ Pemacuan untuk mengembalikan kompetensi kronotropik dapat mencegah timbulnya kepek atrium pascabedah dan menurunkan kapasitas latihan khususnya pada pasien pascabedah Mustard, Senning atau Fontan. Pemacuan juga dapat digunakan untuk memperbaiki keluhan GJ kongestif dan untuk mencegah terjadinya aritmia supraventrikular.^{265,266} Bukti yang menunjukkan manfaat tindakan ini masih kurang untuk pasien muda yang asimtomatik dengan denyut jantung <40 kpm ataupun jeda lebih dari 3 detik.²⁶⁰⁻²⁶³

Terapi Resinkronisasi jantung pada kelainan jantung kongenital

Bukti mengenai manfaat TRJ pada kelainan jantung kongenital masih terbatas berupa laporan kasus, analisis retrospektif, uji klinis kecil dan opini ahli.²⁶⁷⁻²⁷⁰ Oleh karena pada pasien yang diimplantasi di ventrikel kanan sering terjadi kardiomiopati dilatasi dikemudian hari maka pemasangan kabel-pacu di ventrikel kiri dapat dipertimbangkan.

Perspektif klinis:

- Evaluasi secara individu mengenai manfaat versus potensi komplikasi dari APJP direkomendasikan pada anak-anak, meliputi anatomi jantung dan sistem vena, ukuran pasien dan pertumbuhan pasien.
- Keputusan untuk implantasi APJP pada anak-anak

Tabel 26. Indikasi Terapi Resinkronisasi Jantung pada kelainan jantung kongenital

Rekomendasi*	Kelas	Tingkat bukti klinis
TRJ diharuskan pada:		
1. Blok AV kongenital. Pasien dengan blok AV derajat tinggi dan blok AV total baik simtomatik maupun asimtomatik dengan adanya risiko seperti: disfungsi ventrikel, pemanjangan interval QTc, ektopi ventrikular, laju irama pengganti dengan QRS lebar, laju ventrikel <50 kpm, jeda ventrikel lebih dari 3 kali panjang siklus dari irama awal.	I	C
2. Blok AV pascabedah pada kelainan jantung bawaan. Implantasi APJP diindikasikan pada AV blok total ataupun derajat 2 pascabedah yang berlangsung >10 hari	I	B
3. Disfungsi nodus sinus. Implantasi APJP diindikasikan pada DNS yang simtomatik, meliputi sindrom bradi-takikardia, dimana gejala berhubungan dengan keadaan bradikardia	I	C
Pemacuan dianjurkan pada:		
1. Blok AV pascabedah pada kelainan jantung bawaan. Implantasi APJP dapat dipertimbangkan pada keadaan blok bifasikuler persisten (dengan atau tanpa pemanjangan PR) berhubungan dengan blok AV transien ataupun total.	IIa	C
Pemacuan diperbolehkan pada:		
1. Blok AV kongenital. Implantasi APJP dapat dipertimbangkan pada pasien asimtomatik dengan blok derajat tinggi dan blok AV total pada keadaan tidak adanya risiko	IIb	B
2. Disfungsi nodus sinus. Implantasi APJP dapat berguna pada pasien asimtomatik dengan denyut jantung istirahat <40 kpm ataupun terdapat jeda ventrikel lebih dari 3 detik	IIb	C

*hanya ditujukan untuk pelayanan tersier

AV= atrioventrikular, APJP= alat pacu jantung permanen, DNS= Disfungsi nodus sinus, TRJ= terapi resinkronisasi jantung

harus dilakukan dengan menyertakan spesialis jantung anak dan dianjurkan dilakukan di pusat jantung yang berpengalaman

- Lokasi pemacuan tunggal pada ventrikel kiri daripada ventrikel kanan dilakukan untuk mempertahankan fungsi jantung, namun masih perlu banyak studi klinis tambahan.

4. Pemacuan pada kardiomiopati hipertrofi

Bradiaritmia

Blok AV sangat jarang terjadi pada pasien kardiomiopati hipertrofi, namun dapat terjadi pada beberapa etiologi yang mendasari seperti mutasi gen PRKAG2,

Penyakit Anderson-Fabry dan amiloidosis. Blok AV pada pasien tersebut diterapi sesuai petunjuk implantasi APJP secara umum.

Inkompetensi kronotropik saat uji latih dengan posisi berdiri lebih sering pada pasien dengan kardiomiopati hipertrofi yang lebih berat dan penting untuk menentukan performa latihan.^{271,272} Namun pengaruh implantasi APJP untuk meningkatkan kemampuan latihan pada kondisi ini belum diketahui.

Terapi pada obstruksi alur keluar ventrikel kiri

Pada pasien dengan gejala-gejala yang disebabkan obstruksi alur keluar ventrikel kiri, terapi yang diberikan meliputi obat-obatan inotropik negatif, terapi bedah, ablasi alkohol pada septum dan pacu AV sekuensial. Sebanyak 60-70% pasien mengalami perbaikan dengan terapi obat saja. Sisanya harus dilakukan bedah miomektomi septum atau ablasi alkohol. Bila dilakukan di pusat jantung yang berpengalaman, akan meningkatkan kapasitas fungsional pasien. Namun pilihan ablasi alkohol memiliki risiko lebih tinggi terjadinya blok AV yang memerlukan implantasi APJP.²⁷²⁻²⁷⁴ Risiko blok AV ini akan lebih tinggi pada pasien dengan gangguan konduksi sebelumnya

sehingga diperlukan implantasi alat pacu jantung temporer.²⁷⁵

Pemacuan pada apeks ventrikel kanan saja sudah merupakan keharusan pada terapi kardiomiopati hipertrofi. Pemacuan ini akan mengakibatkan pre-eksitasi dari apeks ventrikel kanan yang akan mengubah pola kontraksi ventrikel dan menyebabkan disinkroni regional. Hal ini mengakibatkan terlambatnya aktivasi basal septum dan menurunkan kontraktilitas ventrikel kiri, sehingga mengurangi gerakan ke anterior dari katup mitral dan mengurangi tingkat keparahan dari obstruksi alur keluar ventrikel kiri.²⁷⁶ Pengaturan interval AV sedemikian rupa sehingga tidak terlalu panjang atau terlalu pendek. Dianjurkan pengaturan interval AV pada kisaran 100+30 mdet,²⁷⁷ untuk menimbulkan pemacuan apeks ventrikel kanan yang lebih dini.

Secara umum, terdapat sejumlah besar pasien dengan kardiomiopati hipertrofi dipasang DKI untuk pencegahan primer dan sekunder. Implantasi APJP kamar ganda (DDD) dan pemrograman dengan interval AV yang pendek dapat mengurangi obstruksi secara fungsional dan mencegah diperlukannya tindakan bedah ataupun ablasi alkohol yang memiliki risiko yang lebih tinggi.

Tabel 27. Pemacuan pada kardiomiopati hipertrofi

Rekomendasi*	Kelas	Tingkat bukti klinis
Pemacuan dianjurkan pada:		
1. Untuk pasien dengan indikasi pemasangan DKI, sebaiknya dipasang DKI kamar ganda.	IIa	C
Pemacuan diperbolehkan pada:		
1. Obstruksi alur keluar ventrikel kiri. Pacu jantung AV sekuensial dengan interval AV yang pendek dapat dipertimbangkan pada pasien kardiomiopati hipertrofi dengan obstruksi alur keluar ventrikel kiri dan resisten terhadap obat-obatan, yang:	IIb	B
a. terdapat kontraindikasi untuk ablasi alkohol pada septum atau bedah miomektomi		
Atau		
b. pada pasien dengan risiko tinggi terjadinya blok AV setelah ablasi alkohol ataupun bedah miomektomi	IIb	C

*hanya ditujukan untuk pelayanan tersier
AV= atrioventrikular

Tabel 28. Indikasi pemacuan jantung pada kehamilan

Rekomendasi*	Kelas	Level
Pemacuan dianjurkan pada:		
Wanita hamil dengan blok AV simtomatik dan usia fetus kehamilan lebih dari 8 minggu	IIa	C

*hanya ditujukan untuk pelayanan tersier

Perspektif Klinis:

- Secara umum, pasien kardiomiopati hipertrofi yang resisten terhadap obat-obatan dianjurkan untuk dilakukan tindakan bedah miomektomi atau ablasi alcohol
- Pada pasien dengan obstruksi alur keluar ventrikel kiri yang diimplantasi APJP ataupun DKI kamar ganda, adalah penting untuk mengatur interval AV yang pendek. Tujuannya adalah untuk mencapai pre-eksitasi maksimum dari apeks ventrikel kanan tanpa mengganggu pengisian diastolik ventrikel kiri.
- Pada pasien tanpa obstruksi alur keluar ventrikel kiri, blok AV pada kardiomiopati hipertrofi harus diterapi sesuai dengan rekomendasi pedoman secara umum
- Pasien dengan kardiomiopati hipertrofi dapat berkembang menjadi disfungsi sistolik dan gejala GJ. Meskipun belum terdapat uji klinis acak, namun TRJ dapat dipertimbangkan bila terdapat bukti disfungsi sistolik ventrikel dan disinkroni pada pasien kardiomiopati hipertrofi.

**5. Pemacuan pada penyakit-penyakit yang jarang
Sindrom QT Panjang (SQTPa)**

Penyekat beta adalah terapi utama pada pasien dengan SQTPa1 dan SQTPa2 pada studi-studi sebelumnya, dan dapat menurunkan mortalitas bahkan pada pasien-pasien asimtomatik. Bila pasien tetap mengalami gejala klinis meskipun telah diberikan penyekat beta, dapat dipertimbangkan untuk tindakan ganglionektomi pada ganglion stelata ataupun implantasi DKI.²⁷⁸⁻²⁸⁰ Pada beberapa pasien dengan SQTPa terdapat aritmia ventrikel saat fase jeda, khususnya pada SQTPa3, dimana aritmia ventrikel muncul pada saat istirahat atau tidur. Pada masa lalu, implantasi APJP dianjurkan pada pasien yang mengalami aritmia ventrikel saat fase jeda. Data dari studi observasional menunjukkan

bahwa implantasi APJP mengurangi kejadian sinkop namun tidak mencegah terjadinya kematian jantung mendadak.²⁸¹⁻²⁸³ Oleh karena itu, DKI lebih bermanfaat pada pasien SQTPa3 yang simtomatik atau dengan aritmia ventrikel saat fase jeda. Namun tidak demikian pada bayi, pemberian dosis tinggi penyekat beta dengan implantasi APJP akan menunda perlunya implantasi DKI.

Distrofia muskular

Pada distrofia muskular terdapat beragam kelainan genetik langka yang dapat menyebabkan gangguan konduksi. Indikasi implantasi APJP dan DKI harus didasarkan pada indikasi konvensional. Kecuali pada gangguan laminopati dimana DKI yang dini harus dipertimbangkan, dan pada gangguan distrofia muskular dimana pacu jantung dapat dipertimbangkan jika terdapat pemanjangan interval HV pada SEF.

6. Pemacuan pada kehamilan

Risiko persalinan pada wanita hamil dengan blok AV total kongenital dipengaruhi oleh jenis irama pengganti. Pada wanita dengan irama pengganti berupa irama junctional, QRS sempit, dan kondisi stabil, maka implantasi APJP dapat ditunda sampai kelahiran bayi.²⁸⁴⁻²⁸⁵ Namun, wanita dengan irama pengganti berupa denyut jantung yang lambat dengan ritme QRS lebar harus menjalani implantasi APJP selama kehamilan.²⁸⁶ Risiko implantasi APJP cukup rendah dan dapat dilakukan secara aman, khususnya jika fetus sudah lebih dari 8 minggu. Alat pacu jantung permanen untuk mengurangi gejala bradikardia dapat dilakukan pada setiap tahap kehamilan dengan menggunakan panduan ekokardiografi atau navigasi elektroanatomik untuk menghindari fluoroskopi.^{284,287} Pada wanita hamil dengan blok AV total kongenital, persalinan per vaginam tidak menambah risiko prosedur persalinan, kecuali terdapat kontraindikasi di bidang obstetrik.

7. Penggunaan pacu jantung bekas pakai

Pemasangan pacu jantung di negara maju bertambah setiap tahun jika dibandingkan dengan negara berkembang ataupun terbelakang. Sebagai contoh negara seperti Indonesia, India, dan Bangladesh, implantasi alat elektronik kardiovaskular implan (Aleka) kurang dari 8 per 1 juta penduduk per tahun dibandingkan dengan negara Perancis yang melakukan 738 per 1 juta penduduk per tahun. Organisasi kesehatan internasional memperkirakan sekitar 1 juta orang meninggal setiap tahunnya akibat tidak dipasang Aleka. Alasan tidak dilakukannya pemasangan diantaranya karena mahalnnya Aleka, tidak tersedianya biaya dan cakupan asuransi, dan terbatasnya dokter yang melakukan pemasangan alat pacu jantung tersebut. Perbedaan dari kemampuan dan ketersediaan terapi medis dalam bidang elektrofisiologi terutama mengenai alat pacu jantung, maka pemikiran mengenai penggunaan alat pacu jantung bekas dapat merupakan solusi untuk mengatasi hal tersebut.

Di negara maju seperti Swedia dan Kanada telah mempublikasikan data penggunaan pacu jantung bekas pakai dimana efikasi dan keamanan dari alat itu setara dengan alat pacu jantung yang baru.²⁸⁸⁻²⁹⁰ Data analisis meta dari 2.270 pasien dengan Aleka bekas pakai menunjukkan jumlah keseluruhan infeksi sebesar 1.97% dan malfungsi dari alat sebesar

0.68%.²⁹¹ Pasien yang menggunakan alat pacu jantung bekas pakai ini dalam pengamatan selama 10 tahun mempunyai kesintasan yang sama dengan pengguna alat pacu jantung baru.²⁹² Hasil-hasil ini menunjukkan bahwa penggunaan alat pacu jantung bekas pada negara-negara berkembang ataupun terbelakang dapat merupakan pilihan untuk menolong pasien dengan simtomatik bradikardi.

Pengalaman di beberapa rumah sakit besar di Indonesia, re-implantasi generator Aleka yang berasal dari pasien yang mengalami infeksi lokal atau sistemik terkait Aleka dapat dilakukan. Waktu re-implantasi yang tepat dapat dilihat pada bagian komplikasi.

Beberapa kriteria kelayakan Aleka bekas ini: (1) Tidak terdapat tanda-tanda malfungsi dari Aleka di pengguna sebelumnya, (2) Tidak terdapat tanda-tanda kerusakan yang kasat mata pada Aleka, (3) Parameter yang normal dengan menggunakan sistem analisa pacu jantung (PSA = Pacemaker system analyser), (4) Masih terdapat lebih dari 2/3 daya/energi Aleka atau alat dipasang kurang dari 3 tahun pada pasien sebelumnya. Setelah Aleka bekas ini dikeluarkan dari pemakai sebelumnya, maka generator pacu jantung harus dibersihkan dengan sikat, sabun dan air. Kemudian generator pacu jantung tersebut dimasukkan ke dalam cairan antiseptik yang terdiri dari phenoxypropanol dan benzalconiumchloride selama 12 jam. Selanjutnya dilakukan pengeringan dan pembersihan dengan etanol 70%, dikemas dalam kemasan plastik dan dilakukan sterilisasi dengan *ethylene oxyde*.

Tabel 29. Penggunaan pacu jantung bekas pakai

Rekomendasi*	Kelas	Level
Penggunaan pacu jantung bekas pakai diperbolehkan pada:		
1. Alat implan kardiovaskular elektronik bekas pakai dapat diimplantasi pada penderita sesuai dengan indikasi konvensional	IIb	C
2. Re-implantasi generator bekas pasien yang mengalami infeksi Aleka	IIb	

*hanya ditujukan untuk pelayanan tersier

BAB V. PROSEDUR IMPLANTASI APJP DAN PACU JANTUNG TEMPORER TRANSVENA

I. Alat pacu jantung permanen

Perlengkapan

Implantasi APJP dapat dilakukan di laboratorium elektrofisiologi, laboratorium kateterisasi, atau kamar operasi.²⁹³ Implantasi APJP oleh ahli elektrofisiologi di laboratorium elektrofisiologi atau laboratorium kateterisasi berdampak pada penurunan biaya dan lama perawatan di rumah sakit.²⁹⁴

Personel minimal yang dibutuhkan untuk implantasi APJP terdiri atas operator, perawat pendamping, dan perawat sirkulasi atau teknisi. Perawat pendamping diperlukan untuk membantu operator selama prosedur. Perawat sirkulasi atau teknisi dibutuhkan untuk mempersiapkan dan memasukkan obat-obatan, serta untuk mengoperasikan pacing system analyzer.

Fluoroskopi dan EKG adalah peralatan yang diperlukan pada semua implantasi alat. Fluoroskopi satu bidang pada pandangan anteroposterior, RAO (right anterior oblique) 30° dan LAO (left anterior oblique) 45° biasanya sudah cukup untuk implantasi transvena dengan pendekatan pektoral kanan maupun kiri. Saat ini, pengukuran gelombang dan pemacuan awal dari kabel-pacu didapatkan dari pacing system

analyzer, yang bisa merupakan alat tersendiri atau menjadi satu dengan komputer pemrogram.

Selain dari alat fluoroskopi dan monitor tanda vital, juga diperlukan satu set instrumen bedah steril. Diperlukan benang jahit dengan bahan yang tidak diserap untuk fiksasi kabel-pacu dan alat serta bahan yang diserap untuk penutupan kantung dan hemostasis. Antibiotika dan cairan salin untuk irigasi kantung harus tersedia. Bila akan dilakukan venografi, cairan kontras intravena yang tepat harus tersedia.

Persiapan pasien

Sebelum implantasi APJP, persetujuan tindakan harus didapatkan secara tertulis. Risiko dan manfaat yang diantisipasi harus didiskusikan secara menyeluruh dengan pasien atau keluarga pasien. Indikasi dari pemacuan harus dijelaskan kepada pasien. Perlunya pemantauan seumur hidup harus ditekankan dan pasien harus diberitahukan tentang kemungkinan penggantian generator maupun kabel-pacu di masa depan. Restriksi fisik dan pekerjaan yang terkait dengan pemasangan APJP, termasuk aturan mengenai berkendara harus didiskusikan secara rinci dengan pasien.

Pemeriksaan rutin pra-implantasi mencakup EKG 12 sadapan, foto toraks, pemeriksaan darah lengkap (waktu protrombin dan waktu tromboplastin parsial, INR/international normalized ratio, elektrolit serum, ureum dan kreatinin serum). Kebanyakan pasien yang memerlukan APJP mungkin mendapatkan



Gambar 8. Pacing System Analyzer dan komputer pemrogram

antikoagulan oral.²⁹⁵ Manajemen perioperatif dari pasien-pasien ini seringkali menantang dan memerlukan pengalaman khusus.

Pada masa lalu, praktik standar adalah dengan menghentikan warfarin 48 jam sebelum prosedur, tumpang tindih dengan heparin intravena, lalu re-inisiasi warfarin pada hari prosedur atau malam sebelumnya. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa penghentian antikoagulan akan meningkatkan risiko tromboemboli, tetapi penghentian antagonis vitamin K yang dilanjutkan pemberian heparin akan meningkatkan risiko hematom kantung dan perawatan yang lebih lama.²⁹⁶ Praktik implantasi APJP di PJNHK biasanya dilakukan pada kadar INR <1,5 dan relatif aman. Pada pasien yang mendapatkan terapi warfarin, aspirin, dan clopidogrel, pembentukan hematom jarang terjadi walaupun sedikit lebih tinggi pada pasien dengan terapi antiplatelet ganda. Menurut Dreger dkk. prosedur implantasi Aleka cukup aman pada pasien yang mendapatkan antiplatelet ganda, tetapi sebaiknya digunakan sistem drainase.²⁹⁷

Analisis meta dari uji klinis acak mengindikasikan bahwa terdapat manfaat dari pemberian antibiotika intravena pra-prosedur. Secara umum, proteksi terhadap organisme stafilokokus (*S.aureus*, *S.epidermidis*) yang merupakan patogen utama harus menjadi pertimbangan dalam pemilihan antibiotika. Dalam hal ini, antibiotika spektrum luas seperti golongan sefalosporin merupakan terapi pilihan.²⁹⁸

Praktik rutin di PJNHK dengan memberikan kombinasi ampicillin-sulbactam 1 jam dengan dosis 1,5 gram pra-prosedur, dilanjutkan dengan dosis 2x1,5 gram hingga hari ketiga, berhasil memberikan angka infeksi yang sangat rendah (<1%). Implantasi APJP biasanya menggunakan kombinasi anestesi lokal dan sedasi ringan. Infiltrasi kulit dan jaringan subkutan pada regio implantasi dengan bupivakain hidroklorida 0,5% umumnya memberikan kenyamanan yang baik pada mayoritas pasien di PJNHK. Kadang-kadang diperlukan sedasi ringan menggunakan midazolam. Pada pasien yang sangat tidak kooperatif, anestesi umum mungkin diperlukan.

Saat masuk ke ruang prosedur, pasien biasanya dibaringkan dengan lengan dirapatkan dan alat-alat monitor fisiologis (EKG, oksimetri, dan alat tensi non-invasif) harus segera dipasang untuk mendeteksi aritmia atau abnormalitas hemodinamik. Persiapan lapangan prosedur juga penting untuk meminimalkan komplikasi.

Area implantasi dari sudut mandibula hingga

garis antara kedua puting harus dilakukan tindakan a/ antiseptik menyeluruh dan dicukur. Pemasangan jalur intravena ipsilateral di area implantasi adalah rutin untuk pemberian antibiotika profilaksis, analgetik/sedasi intravena, dan dalam kondisi tertentu untuk venografi. Seluruh area implantasi harus ditutupi dengan duk steril.

Teknik Implantasi

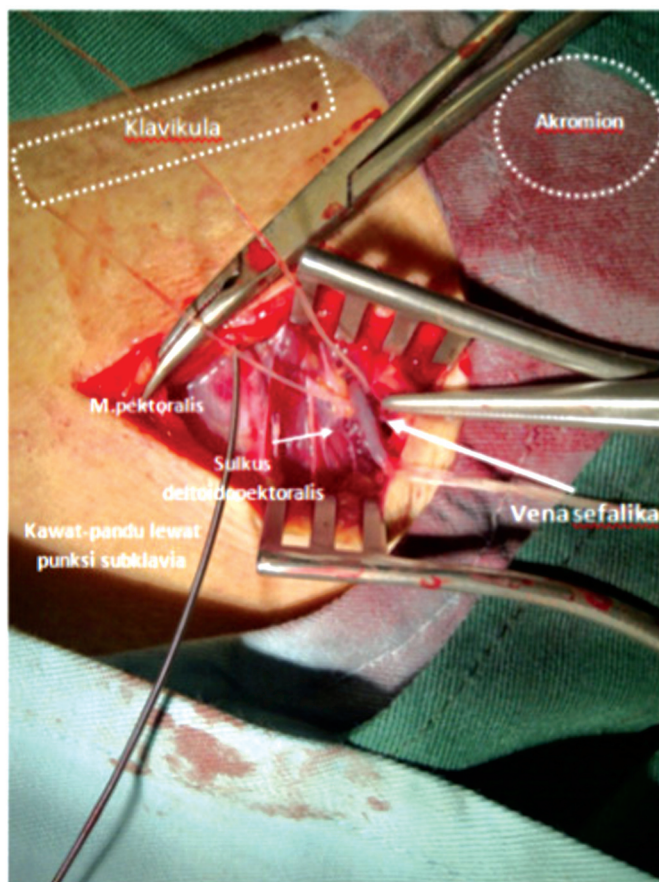
Teknik akses vena sentral

Vena target dapat diakses dengan visualisasi langsung menggunakan teknik cut down (biasanya vena sefalika). Alternatif lain adalah vena sentral (subklavia, aksilaris atau jugularis interna) diakses dengan pendekatan punksi perkutan. Pada pasien yang secara teknis sulit karena marka permukaannya mengalami deviasi, fluoroskopi singkat dapat membantu mengurangi waktu prosedur dan komplikasi yang terkait dengan akses vena.

Vena sefalika yang digunakan pada teknik cut down terletak pada sulkus antara muskulus deltoideus dan pektoralis (sulkus deltoideopektoralis). Area ini sangat mudah diidentifikasi dengan palpasi dan terdiri atas jaringan-jaringan ikat longgar dan lemak, yang dapat disingkirkan untuk menemukan vena sefalika. Kadang-kadang, vena terletak sangat dalam atau hanya berupa pleksus vena-vena kecil. Pada situasi ini, rute lain harus digunakan untuk memasukkan kabel-pacu. Setelah isolasi vena sepanjang 1-2 cm di dalam ceruk, bagian distalnya diikat kuat dengan benang catgut. Ligatur juga diletakkan secara bebas di bagian proksimal dari vena untuk kontrol hemostasis. Vena lalu dapat diakses dengan venotomi dan cangkul vena kemudian kabel-pacu langsung dimasukkan apabila ukuran vena sefalika cukup besar. Alternatifnya, vena diakses dengan menggunakan kateter intravena perifer no.16 atau no.18 untuk memasukkan kawat-pandu.

Punksi vena subklavia adalah teknik pilihan pertama untuk kebanyakan operator. Jarum punksi diarahkan ke fossa suprasternalis dan menyusuri bagian bawah tulang subklavia sambil melakukan aspirasi, hingga vena terkanulasi. Sesekali, venografi mungkin diperlukan untuk visualisasi atau konfirmasi patensi vena. Dengan pendekatan ini kejadian pneumotoraks minimal.

Selain vena subklavia, vena aksilaris juga dapat dipakai sebagai akses secara punksi perkutan dengan menusuk otot pektoralis, sisi medial dari tonjolan



Gambar 9. Isolasi vena sefalika. Tampak posisi vena sefalika di dalam sulkus deltoideopektoralis.

akromion pada fluoroskopi anteroposterior. Jarum kemudian diarahkan ke titik pertemuan antara batas lateral dari iga pertama dengan batas inferior dari klavikula. Alternatifnya, vena aksilaris dapat diakses dengan venografi kontras.

Setelah akses vena didapatkan, kawat-pandu dimasukkan melalui jarum punksi dan ujung kawat-pandu diposisikan pada atrium kanan atau area vena cava dengan bantuan fluoroskopi. Jarum kemudian dikeluarkan, dan kawat-pandu tetap pada posisinya. Bila terdapat indikasi, akses kawat-pandu atau kabel-pacu kedua dapat dilakukan dengan cara yang sama.

Pembentukan kantung

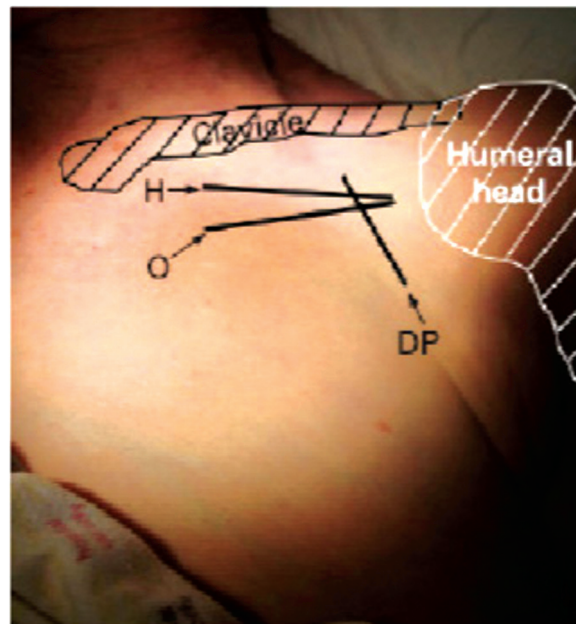
Walaupun kantung dapat juga dibuat di daerah aksila atau abdomen (untuk sistem pemacuan epikardial atau femoral), lokasi yang paling sering digunakan adalah daerah pektoralis. Pada pendekatan pektoralis, insisi

sepanjang 4-5 cm dibuat pada area infraklavikular, secara horisontal (H), oblik (O), atau deltopektoral (DP). Insisi oblik, yang rutin dilakukan di PJN HK, mirip dengan insisi horisontal, tetapi sejajar dengan garis Langer sehingga dampak jaringan parut tidak terlalu kentara dan efek kosmetik lebih baik.²⁹⁹ Kantung kemudian dibuat dengan diseksi tumpul sesuai ukuran alat pacu.

Peletakan kabel-pacu atrial dan ventrikular Melalui kawat-pandu, dimasukkan peel-away sheath dan dilator ke dalam vena kemudian kawat-pandu dan dilator dikeluarkan dan sheath dibiarkan pada tempatnya. Sebuah stilet dimasukkan melalui kanal di tengah kabel-pacu untuk membuatnya lebih kaku kemudian kabel-pacu dimasukkan ke dalam kamar jantung yang sesuai melalui sheath dengan panduan fluoroskopi. Biasanya kabel-pacu ventrikular diposisikan terlebih dahulu sebelum kabel-pacu atrial untuk mencegah terjadinya pergeseran. Dengan

Tabel 30. Keuntungan dan kerugian berbagai akses vena²⁹⁹

	Vena sefalika	Vena subklavia	Vena aksilaris
• Kemampuan bedah	Sangat diperlukan	Rata-rata	Rata-rata
• Risiko pneumotoraks	<0,1%	1-2%	<0,1%
• Risiko rusaknya kabel-pacu	Sangat rendah	Paling tinggi	Rendah
• Jumlah fluoroskopi yang diperlukan	Minimal	Minimal	Lebih banyak dibanding 2 metode lain
• Kemudahan memasukkan kabel-pacu multipel	Kemungkinan sulit	Lebih mudah	Paling mudah
• Kemudahan ekstraksi jika diperlukan	Kemungkinan sulit	Lebih mudah	Lebih mudah



Gambar 10. Variasi lokasi insisi kulit untuk pembuatan kantung pacu jantung.

Disadur dari Rajappan K.²⁹⁹

membuat sebuah lengkungan pada ujung stilet, ujung kabel-pacu ventrikular akan lebih mudah dimanuver sehingga dapat melewati katup trikuspid dengan lancar dan diposisikan di apeks atau alur keluar ventrikel kanan. Kelebihan dan kekurangan masing-masing posisi kabel-pacu, telah dibahas oleh berbagai studi

dan dirangkum dalam tabel berikut:

Setelah posisi sudah tepat, kabel-pacu kemudian difiksasi ke endokardium secara pasif dengan kait atau secara aktif dengan sekrup heliks pada ujung. Sekrup pada ujung kabel-pacu dapat keluar masuk dengan memutar ujung luar kabel-pacu. Ekstensi sekrup yang

Tabel 31. Perbandingan pemacuan apeks ventrikel kanan dan septum/alur keluar ventrikel kanan³⁰⁰

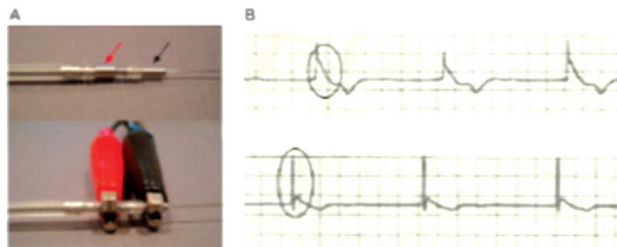
	Pemacuan apeks ventrikel kanan	Pemacuan septum/alur keluar ventrikel kanan
Kemudahan posisi	+++	++
Risiko perforasi	Lebih besar pada pemacuan apeks ventrikel kanan namun insiden secara keseluruhan rendah, terutama terjadi karena jaringan tipis di apeks pada beberapa pasien	
Risiko pergeseran kabel-pacu	Lebih sering terjadi pada pemacuan septum/alur keluar ventrikel kanan walaupun menggunakan kabel-pacu aktif yang telah difiksasi.	
Karakteristik pemacuan	Mayoritas cukup memuaskan	Mungkin lebih fisiologis

adekuat dapat dikonfirmasi dengan fluoroskopi. Tiap produsen alat memiliki marka identifikasi masing-masing untuk memastikan ekstensi sekrup.

Setelah kabel-pacu dalam posisi aman, introducer sheath dikupas secara hati-hati sehingga kabel-pacu tidak terlepas lagi. Setelah stilet dilepas dari dalam kabel-pacu, nilai ambang pemacuan dan penilikan serta impedansi diukur dengan PSA dan pemacuan juga dilakukan pada 10 V untuk memastikan bahwa tidak terjadi stimulasi diafragma. Setelah konfirmasi posisi dan nilai ambang, ujung proksimal dari kabel-

pacu difiksasi ke jaringan sekitarnya (pektoralis) dengan benang silk yang dijahitkan pada kerah kabel (*sleeve*)

Bila direncanakan untuk implantasi APJP kamar ganda, atau diperlukan pemasangan kabel-pacu atrial, dapat dilakukan dengan memasukkan introducer sheath kedua dengan bantuan kawat pandu kedua kemudian kabel-pacu umumnya ditempatkan pada aurikel atrium kanan dengan bantuan stilet bentuk J. Pada pasien yang tidak memiliki aurikel akibat bedah jantung sebelumnya, kabel-pacu dapat diposisikan



Gambar 11. A. Kabel PSA untuk menilai ambang pemacuan, penilikan dan impedansi. Warna hitam dikoneksikan ke ujung distal kabel-pacu bipolar (katoda) dan warna merah dikoneksikan ke bagian cincin kabel-pacu (anoda). B. Atas : bentuk elektrogram (EGM) current of injury pada posisi kabel-pacu dengan kontak yang baik pada endokardium. Bawah : pada EKG permukaan terlihat takik (spike) diikuti oleh gelombang QRS yang lebar pada uji pemacuan di ventrikel.

Disadur dari: Rajappan K.³⁰⁰

secara medial atau di dinding bebas lateral dari atrium kanan. Langkah selanjutnya sama dengan pemasangan kabel-pacu ventrikular.

Koneksi kabel-pacu dan penyelipan generator ke dalam kantung

Saat kabel-pacu sudah diposisikan dengan tepat dan telah diuji serta dijahit ke jaringan, kantung pacu jantung diirigasi dengan larutan antibiotika dan generator kemudian dikoneksikan lalu dikunci ke kabel-pacu. Kebanyakan operator mengamankan generator ke jaringan dengan benang silk untuk mencegah migrasi atau sindrom Twiddler. Umumnya alat diletakkan diatas otot pektoralis namun kadang-kadang diperlukan posisi subpektoral atau inframammary. Setelah hemostasis yang baik, disarankan untuk melihat fluoroskopi sebelum penutupan luka insisi untuk memastikan posisi kabel-pacu masih pada tempatnya.

Penutupan Kantung

Luka insisi dijahit lapis demi lapis dengan benang serap dan kulit dijahit dengan benang silk. Luka ditutup dengan perban steril. Restriksi gerakan lengan sangat disarankan selama pasien dirawat.

Perawatan pasca-prosedur

Tingkat nyeri umumnya rendah setelah prosedur selesai, dan pasien dapat diberikan obat anti nyeri bilamana diperlukan. Terdapat kontroversi mengenai penggunaan rutin dari antibiotika intravena atau oral setelah prosedur. Foto toraks atau posisi anteroposterior

dan lateral biasanya diambil untuk mengkonfirmasi posisi kabel-pacu dan menyingkirkan pneumotoraks sebelum pasien dipulangkan pada hari ketiga.

2. Alat pacu jantung temporer

Ada dua jenis pacu jantung temporer yang sering digunakan yaitu pacu jantung transvena dan transkutan. Faktor utama yang menentukan pilihan jenis pacu jantung adalah masalah urgensi. Pada keadaan gawat darurat, saat pasien mengalami bradikardia berat, pacu jantung transkutan lebih dipilih. Namun, pacu jantung transvena memiliki beberapa keuntungan dibandingkan transkutan, antara lain kenyamanan pasien, reliabilitas yang lebih tinggi, dan kemampuan untuk memacu atrium. Sedangkan kelemahan pacu jantung transvena adalah diperlukan akses vena sentral, sehingga tidak dapat dilakukan secepat pacu jantung transkutan. Kelemahan lain berkaitan dengan beberapa komplikasi akibat tindakan akses vena sentral.

Teknik pemasangan

Pada keadaan tidak darurat, langkah utama adalah menjelaskan mengenai prosedur kepada pasien dan observasi laju jantung dasar dan tanda-tanda vital. Seluruh peralatan untuk prosedur harus dipersiapkan.

Akses vena

Langkah utama pada pacu jantung transvena adalah memasang akses vena. Sebelum akses vena dipasang, jaringan subkutan dan daerah sekitar jarum harus dianestesi dengan lidokain 1% atau 2%, dengan atau tanpa epinefrin.

Tabel 32. Protokol irigasi antibiotika yang sering digunakan

Antibiotika	Konsentrasi
Ampisilin-sulbaktam	1,5 g dalam 5 mL air garam fisiologis (NaCl 0,9%)*
Basitrasin	50.000 U dalam 200 mL NaCl 0,9%
Cefalotin	1 g/L NaCl 0,9%
Cefazolin	1 g/L NaCl 0,9%
Cefuroksim	750 mg/L NaCl 0,9%
Vankomisin	200-500 mg/L NaCl 0,9%
Povidon iodine	Dikonsentrasikan atau diencerkan dengan NaCl 0,9% secukupnya

*praktik di PJNHK

Modifikasi dari Beltott PH³⁰¹

Akses vena femoralis

Tahapan yang dibutuhkan untuk pemasangan kateter vena femoralis dengan teknik Seldinger adalah sebagai berikut:

- Tempatkan pasien pada posisi terlentang, dengan area inguinal yang terbuka secara adekuat untuk identifikasi anatomi.
- Dekontaminasi area dengan povidon-iodin atau cairan klorheksidin. Klorheksidin lebih dipilih karena efek residual antiseptik yang panjang.
- Gunakan kain steril untuk isolasi area femoral
- Identifikasi area dengan palpasi:
 - o Identifikasi ligamentum inguinal dan pulsasi arteri femoralis
 - o Identifikasi titik kira-kira 1 cm di bawah ligamentum inguinal dan 0.5 – 1 cm medial dari pulsasi arteri femoralis. Tandai daerah ini sebagai akses vena femoralis.
- Infiltrasi kulit dan jaringan subkutan di sekitar tempat tusukan dengan 10 mL lidokain 1%.
- Identifikasi vena dan mulai akses.
 - o Lakukan punksi vena dengan jarum 16G
 - o Masukkan wire-sheath ke dalam vena melalui jarum 16G
 - o Keluarkan jarum dengan mempertahankan wire di dalam vena
 - o Lakukan sayatan kecil untuk melebarkan jalan masuk sheath melalui wire
 - o Masukkan sheath 5-6F menyusuri wire
 - o Masukkan kateter atau elektroda pacu bipolar melalui sheath ke atrium atau ventrikel kanan dipandu oleh fluoroskopi.

Akses vena jugularis interna

Lokalisasi dan akses vena

- Vena jugularis interna berada di antara bagian klavikular dari otot sternokleidomastoideus. Akses terbaik adalah pada ujung segitiga yang dibentuk bagian otot dengan klavikula.

Teknik Seldinger

- Pungsi vena jugular interna dapat dilakukan dengan atau tanpa panduan ultrasound
- Lakukan aspirasi punksi dengan syringe berisi saline
- Gunakan jarum ukuran 20-22G yang dapat dilalui oleh J-wire
- Insersi jarum dengan sudut sekitar 45 derajat

terhadap permukaan kulit, antara 2 kepala dari otot sternomastoid dan mengarah ke nipple ipsilateral

- Aspirasi darah mengkonfirmasi penempatan telah sesuai
- Jika tampak darah namun aspirasi sulit, maka kemungkinan jarum berada pada dinding vena atau tidak sepenuhnya berada dalam lumen vena. Jarum harus diinsersi ulang atau dimanipulasi perlahan masuk ke dalam vena

Penempatan Kabel-pacu

Jika tersedia fluoroskopi, dapat digunakan kabel-pacu semi rigid. Kabel-pacu ditempatkan sampai atrium kanan (AKa). Tempat yang dituju adalah ventrikel kanan (VKa), biasanya pada apeks. Untuk mencapai VKa, kateter harus melewati katup trikuspid; hal ini lebih mudah dengan membentuk loop di atrium dan memutar kateter. Saat kateter sudah di VKa, kateter ditempatkan secara bertahap menuju apeks dan septum. Penempatan di alur keluar ventrikel kanan lebih disarankan karena posisi yang lebih stabil.

Tempat untuk pacu atrium adalah aurikula AKa. Kateter berbentuk J dapat ditempatkan di anterior dan medial bawah AKa untuk mencapai aurikula AKa. Kemudian tarik ke vena kava superior sambil memutar ke anterior untuk mencapai aurikula AKa.

Jika tidak tersedia fluoroskopi, EKG dapat digunakan sebagai panduan penempatan kabel-pacu. Pada beberapa kasus, lebih baik menggunakan kateter berujung balon. Saat kateter berujung balon dikembangkan setelah dimasukkan ke dalam vena, kateter akan mengikuti aliran, dan distal elektroda dapat disambungkan ke EKG kabel-pacu V1 untuk mengukur elektrokardiogram unipolar.

Sebagai alternatif, distal elektroda dapat disambungkan ke elektroda tangan kanan dan elektroda proksimal ke elektroda tangan kiri untuk merekam elektrokardiogram kabel-pacu I bipolar. Pada vena kava inferior dan superior, EKG menunjukkan gelombang kecil aktivitas atrial (gelombang A) dan gelombang besar aktivitas ventrikel (gelombang V).

Saat kateter mencapai AKa, gelombang A lebih besar dari V. Saat kateter melewati katup trikuspid dan masuk VKa, gelombang V lebih besar dari A. Saat kateter mengenai dinding VKa, gelombang V sangat besar (>6 mV), adanya elevasi segmen ST menandakan injuri karena arus.

Saat kabel-pacu sudah pada tempatnya, sam-

bungkan dengan generator eksternal, dan pilih moda yang diperlukan. Uji ambang pacu dan tilik. Pada keadaan darurat, energi tinggi harus dicoba terlebih dahulu. Kemudian kurangi secara perlahan sampai hilangnya *capture*.

Pada keadaan tidak darurat, laju diatur 10-20 kpm di atas laju jantung intrinsik, dan energi awalnya diatur dari yang terendah kemudian ditingkatkan sampai tercapai *capture*. Energi harus diatur setidaknya 2-3 kali ambang untuk memastikan batas aman. Ambang *capture* dapat sedikit lebih tinggi pada kabel-pacu atrial karena kurang stabil dibandingkan ventrikel.

Untuk memastikan ambang tilik, laju pacu harus diatur lebih rendah dibandingkan laju intrinsik. Nilai ambang tilik harus secara bertahap ditingkatkan sampai pacu jantung gagal menangkap aktivitas intrinsik dan mulai memacu. Ambang tilik biasanya lebih dari 5 mV pada ventrikel, dan lebih rendah pada atrium. Interval AV pada pacu AV sekuensial biasanya antara 100-200 mdet.

Konfirmasi posisi kabel-pacu

Saat kabel-pacu telah ditempatkan, lokasinya harus dikonfirmasi dengan EKG dan foto toraks. Pada EKG, QRS yang terpacu harus menghasilkan morfologi BBCKi karena kabel-pacu ditempatkan di VKa.

Jika kabel-pacu ditempatkan di apeks, maka morfologi BBCKi disertai dengan aksis superior. Jika kabel-pacu pacu ditempatkan di alur keluar ventrikel kanan, morfologi BBCKi disertai aksis inferior (bisa disertai aksis kanan). Pemacuan pada sinus koronarius akan menunjukkan morfologi BBCKa.

Pada foto toraks anteroposterior, ujung kateter di VKa harus menunjuk sedikit ke inferior dan harus dekat dengan batas lateral jantung. Pemacuan atrial bentuk J harus menunjuk ke kranial kiri dan sedikit anterior.

Pacu jantung transkutan

Dalam kondisi tidak gawat darurat, berikan sedasi pada pasien. Rekam irama dasar dan tanda-tanda vital, jika sebelumnya belum dikerjakan.

Siapkan dan letakkan patch seperti yang sebelumnya telah dideskripsikan. Walaupun pacu jantung transkutan telah digunakan terus menerus selama 4-5 hari, lokasi patch harus diganti setiap 4-5 jam untuk mengurangi rasa tidak nyaman pada kulit. Untuk pasien yang membutuhkan pacu jantung dengan periode lebih lama, maka dapat dipertimbangkan jenis mode pacu jantung yang lebih sesuai.

Nyalakan alat pacu jantung dan pilih moda pacu jantung. Sebagian besar unit pacu menyediakan moda *fixed* atau *demand*. Moda *demand* biasanya dipilih sebagai moda awal. Pada moda ini, alat pacu akan mengenai impuls intrinsik dan memberikan stimulasi listrik hanya jika diperlukan. Apabila alat pacu tidak *capture* dengan moda *demand*, maka harus coba diganti dengan moda *fixed*.

Apabila pasien berada dalam keadaan henti jantung dengan bradikardia atau dengan irama asistol, alat pacu harus dimulai dengan luaran arus maksimum untuk memastikan *capture* dapat tercapai sesegera mungkin. Setelah itu arus listrik dapat perlahan-lahan diturunkan sampai 5-10 mA di atas nilai ambang.

Terdapatnya 1 kompleks QRS setelah setiap stimulus pacu menunjukkan kemungkinan terjadinya *capture*. Tetapi *capture* harus dikonfirmasi dengan mendeteksi adanya pulsasi. Namun deteksi pulsasi akan sulit dilakukan terutama pada keadaan bradiasistolik. Pada kasus tersebut, deteksi *capture* ventrikular dapat dilakukan dengan alat ekokardiografi 2 dimensi.

Polarisasi kecil yang biasanya terlihat setelah setiap artefak pacu harus dibedakan dengan kompleks QRS. Pada individu yang sehat, nilai ambang pacu biasanya kurang dari 80 mA.

Banyak kondisi seperti obesitas, iskemia miokard, gangguan metabolik, pneumotoraks, kontak yang buruk antara kulit dan elektroda, dapat meningkatkan nilai ambang pacu. Beberapa peralatan komunikasi seperti walkie talkie dan telepon digital selular dapat menimbulkan gangguan fungsi unit pacu eksternal, termasuk inhibisi pacu dan pacu asinkron, meskipun jarak alat tersebut sejauh 200 cm dengan unit pacu. Sehingga peringatan perlu diberikan agar tidak menggunakan peralatan komunikasi tersebut di dekat pasien yang menggunakan pacu jantung transkutan.

**BAB VI.
KOMPLIKASI ALAT ELEKTRONIK
KARDIOVASKULAR IMPLAN
(ALEKA)**

I. Pendahuluan

Alat pacu jantung dapat menimbulkan komplikasi yang tak diharapkan baik saat maupun setelah implantasi. Walaupun jarang komplikasi tersebut akan makin sering sejalan dengan makin banyak jumlah implantasi dan makin banyak pusat-pusat implantasi baru. Komplikasi implantasi Aleka umumnya dapat dikelola secara efektif. Ada juga komplikasi yang sangat jarang yaitu komplikasi yang terjadi lama setelah implantasi yang meliputi kegagalan generator atau kabel-pacu. Ada juga komplikasi pada sistem Aleka yang dapat mengancam jiwa. Umumnya seluruh komplikasi itu jarang sekali terjadi dan cukup mudah dihindari dengan upaya yang sederhana.

Komplikasi implantasi Aleka dapat dibedakan menjadi komplikasi akut dan kronik berdasarkan waktu terjadinya; komplikasi kabel-pacu atau kantung berdasarkan letaknya; komplikasi implantasi atau kegagalan sistem berdasarkan etiologinya. Yang paling sering terjadi adalah komplikasi yang berkaitan dengan implantasi.

Implantasi Aleka merupakan prosedur yang aman di tangan seorang ahli yang berpengalaman. Masalah pada Aleka biasanya dapat terdeteksi sebelum menimbulkan masalah serius bila pasien mengikuti jadwal pemeriksaan yang telah ditetapkan. Walaupun demikian penting juga agar pasien mengenal gejala-gejala bradikardia yang merupakan tanda malfungsi Aleka. Gejala itu meliputi lemah, mudah lelah, kliyengan, melayang bahkan hilang kesadaran.

Proporsi komplikasi sangat bervariasi yaitu antara 10-59% tergantung dari definisi yang dipakai.

2. Infeksi

2.1. Pencegahan

Pencegahan merupakan tahap paling penting untuk mencegah komplikasi implantasi Aleka. Pencegahan dilakukan dengan tata laksana antiseptik yang baik saat implantasi atau setiap kali kantung Aleka dimasuki. Pemberian antibiotika profilaksis rutin pada tindakan gigi, gastrointestinal dan genitourinari tidak dianjurkan.³⁰² Penting sekali bagi dokter implanter mengenal faktor risiko infeksi Aleka. Faktor risiko tersebut dapat dibagi menjadi 2 kelompok utama yaitu faktor risiko yang berhubungan dengan pasien dan yang berhubungan dengan prosedur. Faktor risiko yang berhubungan dengan pasien meliputi diabetes melitus, gagal jantung kongestif, gagal ginjal kronik, pemakaian kortikosteroid lama, pemakai infus sentral seperti selang dialisis atau pemantauan central venous pressure, pemakai antikoagulan dan yang penting adalah demam dalam 24 jam implantasi.³⁰³⁻³⁰⁵ Faktor yang berkaitan dengan prosedur seperti waktu prosedur yang lama, operator yang tidak berpengalaman, pemakaian kabel- pacu temporer dan terjadinya hematoma kantung pascabedah.^{303,305-308} Terdapat bukti ditemukan bakteri stafilokokus pada jaringan fibrotik kantung alat pacu walaupun tidak terjadi tanda infeksi. Keadaan ini menunjukkan risiko atau beban infeksi yang tinggi di dalam kantung alat pacu. Di sisi lain adanya jaringan fibrotik kantung alat pacu jantung juga mencegah penetrasi mekanisme pertahanan tubuh ke dalam kantung alat pacu jantung. Oleh karena itu teknik a/antiseptik yang ketat, antibiotika intravena dan irigasi ke dalam kantung, verifikasi bebas infeksi sistemik sebelum implantasi, untuk mencegah infeksi di kemudian hari. Teknik sterilisasi pasien harus standar kamar operasi bukan standar kamar kateterisasi. Semua staf yang ikut dalam proses implantasi alat pacu jantung harus terlatih dengan baik

Tabel 33. Klasifikasi komplikasi implantasi Aleka

Komplikasi Kantung	Komplikasi Kabel-Pacu
Hematom	Perforasi akut
Infeksi	<i>Dislodge</i> (Pergeseran)
Erosi	Infeksi
Migrasi Generator	Trombosis Vena
Sindrom Pemutar	Migrasi

dan ruang kateterisasi harus diperlakukan sebagaimana ruang operasi. Hal ini meliputi standar ventilasi, pengaturan meja kateterisasi, persiapan pasien, dan pembatasan lalu lintas dalam ruang kateterisasi yang tegas. Antibiotika profilaksis terbukti menurunkan angka infeksi.³⁰⁹ Stafilokokus aureus merupakan kuman yang paling sering menginfeksi Aleka dan hampir 50% di antaranya resisten metisilin. Oleh karena itu antibiotika profilaksis yang dipilih harus meliputi stafilokokus sp. Pola kuman di rumah sakit tempat implantasi penting untuk diketahui sebagai pertimbangan pemilihan antibiotika. Di PJN HK, pemakaian ampicilin sulbaktam efektif mencegah infeksi Aleka sejak lebih 10 tahun terakhir. Pemberian antibiotika hingga 3 hari pasca implantasi umumnya memadai.

Pertimbangan untuk menunda implantasi Aleka bila terdapat infus sentral sementara. Tetapi pada pasien dengan dialisis kronis dan risiko infeksi sistemik tinggi dapat dipertimbangkan implantasi VVI saja dengan pendekatan sub-xiphoid atau torakotomi terbatas.³¹⁰

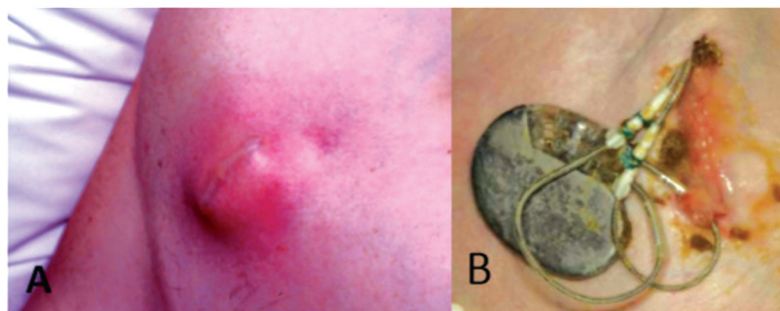
Makin banyak kabel-pacu yang terpasang maka makin tinggi risiko infeksi. Maka mempertimbangkan dengan baik antara risiko infeksi dan manfaat pada implantasi alat kamar tunggal vs. kamar ganda. Durante implantasi harus dilakukan hemostase yang lengkap di dalam kantung. Menghindari kejadian hematoma di dalam kantung merupakan bagian penting pencegahan infeksi. Dalam kaitan ini pemakaian antikoagulan dapat merupakan faktor risiko infeksi.³¹¹

2.2. Diagnosis Infeksi

Aleka dapat terlihat sangat jelas tetapi pada beberapa

kasus terlihat samar sehingga diagnosis menjadiny suatu tantangan. Gejala dapat berupa erosi lokal kantung hingga suatu keadaan sepsis yang berat. Pada suatu studi didapatkan gejala-gejala berikut: demam (45%), menggigil (43%), eritema (41%), bengkak (38%), lembek (28%), malaise (28%), erosi (21%) dan hangat (18%).³¹³ Bengkak dan lembek pada daerah operasi juga dapat disebabkan oleh hematoma. Erosi dapat merupakan manifestasi infeksi atau akibat kulit yang ringkih pada manula atau pengguna steroid jangka panjang (**Gambar 12**). Bila generator dan kabel-pacu terbuka keluar maka berarti terjadi kontaminasi sehingga setiap erosi kantung harus di tata laksana sebagai infeksi. Pada registri MEDIC (*Multicenter Electrophysiologic Device Infection Cohort*), diketahui bahwa faktor terpenting untuk membedakan infeksi lokal dengan sistemik adalah waktu sejak implantasi.³⁰⁶ Infeksi yang terjadi <6 bulan pasca implantasi umumnya merupakan infeksi lokal sedangkan lebih dari 6 bulan merupakan infeksi sistemik. Tetapi perlu diperhatikan agar tidak menganggap remeh infeksi lokal. Klug dkk.³¹⁴ memperlihatkan bahwa pada 72% dari pasien yang mengalami infeksi lokal pada kantung ditemukan kultur positif pada kabel-pacunya. Hal ini menunjukkan bahwa terjadi migrasi mikroorganisme dari kantung ke vaskular sepanjang kabel-pacu.

Bila dicurigai terjadi infeksi Aleka maka lakukan pengambilan minimal 2 sampel darah untuk kultur-resistensi sebelum memulai pemberian antibiotika. Pemberian antibiotika sebelum pengambilan sampel kultur darah mungkin merupakan penyebab terjadinya hasil kultur yang negatif pada endokarditis. Kultur positif terhadap kuman gram-positif harus selalu diduga suatu infeksi Aleka sekalipun tidak terdapat tanda atau gejala infeksi sistemik. Harus



Gambar 12. Infeksi kantung dengan tanda hiperemi, sakit, bengkak, lembek pada fase akut (A) dan terjadi erosi pada tahap lanjut (B).

(disadur dari Rijnders, B.J. 2007)³¹²

diingat bahwa kultur positif terhadap bakteri gram-negatif bukan berarti mengeksklusi kemungkinan infeksi Aleka.³¹⁵ Kultur jaringan kantung dan ujung kabel-pacu bila dilakukan pencabutan. Ujung distal kabel-pacu merupakan sampel kultur yang paling sering memberikan hasil positif diikuti dengan kultur darah dan kantung.^{313,314} Aspirasi perkutan kantung Aleka memiliki nilai diagnostik yang rendah bahkan dapat membahayakan karena berpotensi memasukkan mikroorganisme ke dalam kantung yang semula tidak terinfeksi. Atas dasar itu, aspirasi kantung perkutan merupakan suatu kontraindikasi.³¹⁶

2.3. Tata laksana

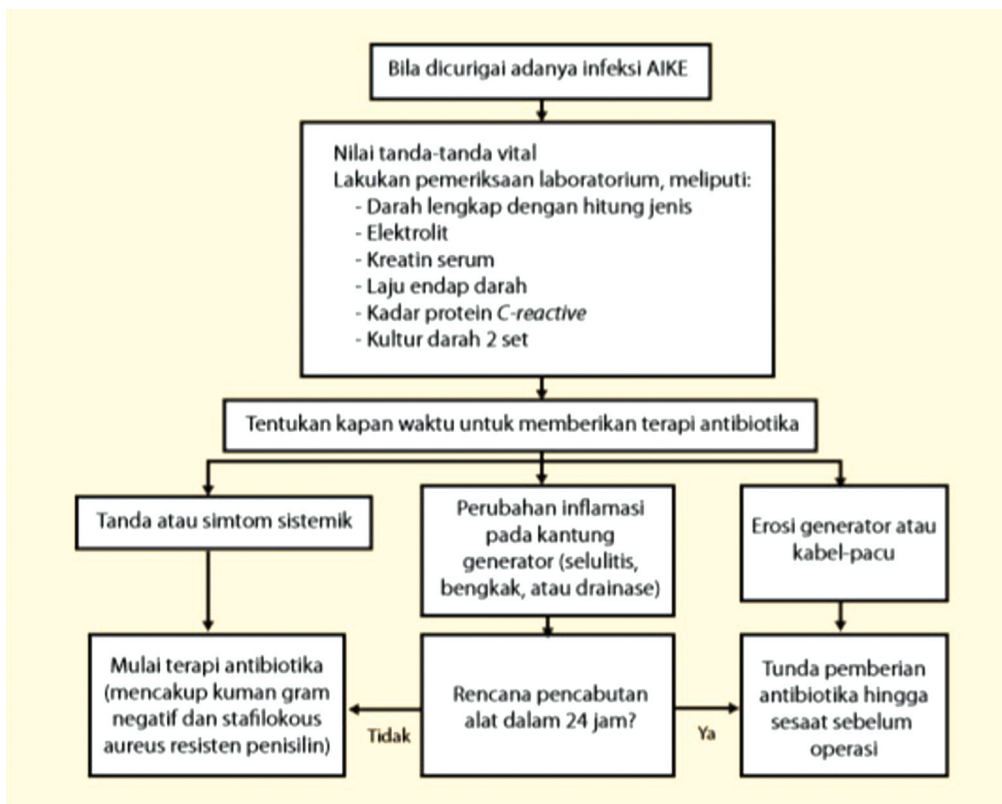
Pendekatan bertahap terhadap infeksi alat Haruskan memulai antibiotika empiris?

Tahap pertama tata laksana infeksi Aleka adalah memutuskan apakah terapi antibiotika empiris perlu

segera diberikan atau menunggu hingga didapatkan hasil kultur. Bila infeksi terbatas pada kantung generator, pemberian antibiotika dapat ditunda hingga sesaat sebelum operasi pencabutan agar didapatkan hasil kultur jaringan kantung yang lebih pasti. Tetapi bila terdapat gejala dan tanda infeksi sistemik maka antibiotika harus segera diberikan untuk mencegah terjadinya perburukan klinis. Dalam hal ini antibiotika empiris diberikan setelah dilakukan pengambilan dua sampel kultur darah (Gambar 13).

Pemilihan antibiotika empiris

Karena kebanyakan infeksi Aleka disebabkan oleh bakteri stafilokokkus koagulasi negatif dan Stafilokokus aureus, maka antibiotika empiris yang dipilih harus mencakup kuman tersebut. Di Amerika, vankomisin dijadikan pilihan karena banyaknya kejadian bakteri stafilokokus yang resisten terhadap metisilin. Di PJNHK dan RS Cipto Mangunkusumo antibiotika empiris yang dipakai adalah ampicilin-sulbaktam 1.5 gram intravena dua kali sehari.



Gambar 13. Evaluasi awal dan pemberian antibiotika empiris.³¹⁷

Apakah alat harus dicabut?

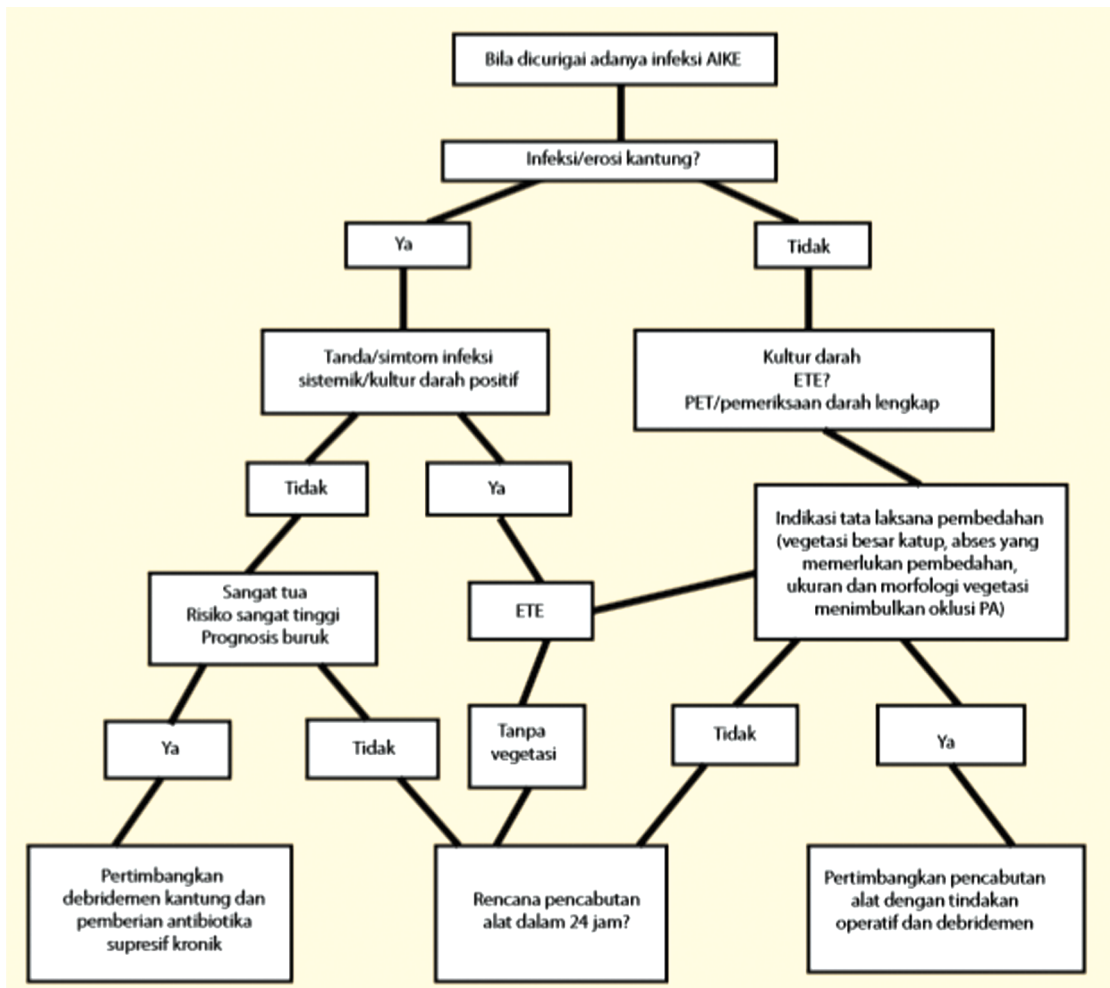
Infeksi superfisial pada luka insisi segera setelah implantasi dapat ditangani dengan pemberian antibiotika konservatif tanpa pencabutan alat. Pada semua kondisi lain, pencabutan seluruh generator dan kabel-pacu harus dilakukan sekalipun infeksi hanya terbatas pada kantung generator.³¹⁶⁻³¹⁸ Mempertahankan keseluruhan atau sebagian alat pacu jantung berhubungan dengan kejadian infeksi yang menetap dan kekambuhan sehingga tidak disarankan.^{319,320} Pencabutan kabel-pacu umumnya dapat dilakukan secara perkutan dan hal ini dianggap aman sekalipun pada keadaan dengan vegetasi kabel-pacu.^{316,321} **Gambar 14** memperlihatkan diagram pemilihan cara pencabutan Aleka perkutan atau

torakotomi.

Pada keadaan tertentu mempertahankan alat pacu jantung mungkin diperlukan, misalnya bila operasi ulang terlalu berisiko, pasien menolak, atau harapan hidup yang pendek. Dalam keadaan seperti itu, pemberian antibiotika seumur hidup harus diresepkan setelah pemberian awal antibiotika intravena.³²² Pemilihan antibiotika seumur hidup harus didasarkan pada uji resistensi kuman dan konsultasi dengan spesialis mikrobiologi klinik.

Berapa lama pemberian antibiotika?

Algoritme waktu pemberian antibiotika ditampilkan pada **gambar 14**.³¹⁷ Harus diingat bahwa algoritme



Gambar 14. Pilihan cara pencabutan Aleka yang terinfeksi

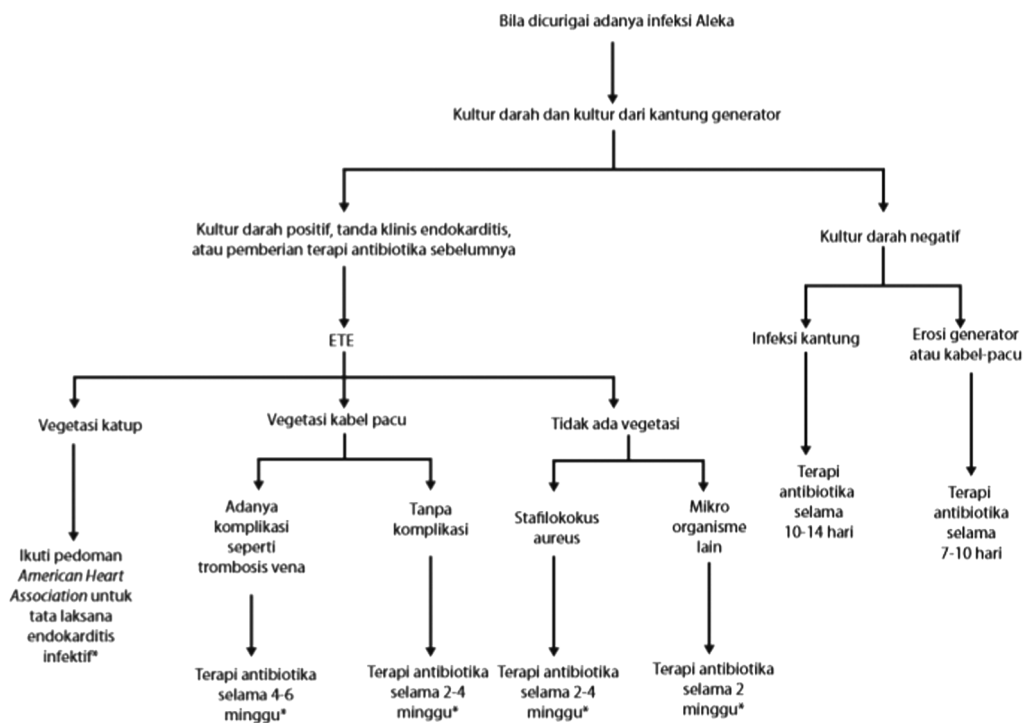
ETE = ekokardiografi transesofageal

tersebut tidak didasarkan pada suatu uji klinis acak tetapi lebih merupakan pendapat para ahli.

Secara umum, kasus dengan erosi Aleka cukup diberikan antibiotika yang sesuai dengan hasil kultur selama 1-2 minggu. Sedangkan kasus dengan infeksi di aliran darah memerlukan antibiotika selama 2-4 minggu atau bahkan lebih lama bila terjadi trombosis sepsis, endokarditis atau osteomielitis. Pemberian antibiotika secara parenteral hingga lengkap lebih disukai, walaupun pasien dapat melakukannya di rawat jalan setelah infeksi di aliran darah teratasi. Pengawasan antibiotika di rawat jalan perlu dilakukan secara baik. Pada saat keluar RS pasien diberitahu agar segera menghubungi dokter layanan primer terdekat bila mengalami demam atau timbul tanda-tanda inflamasi pada daerah kantung. Bila terjadi hal yang demikian ambil sampel darah untuk kultur. Kunjungan ke klinik rawat jalan harus dilakukan setiap 2 minggu hingga pemberian antibiotika berakhir dan dipastikan infeksi sudah sembuh.

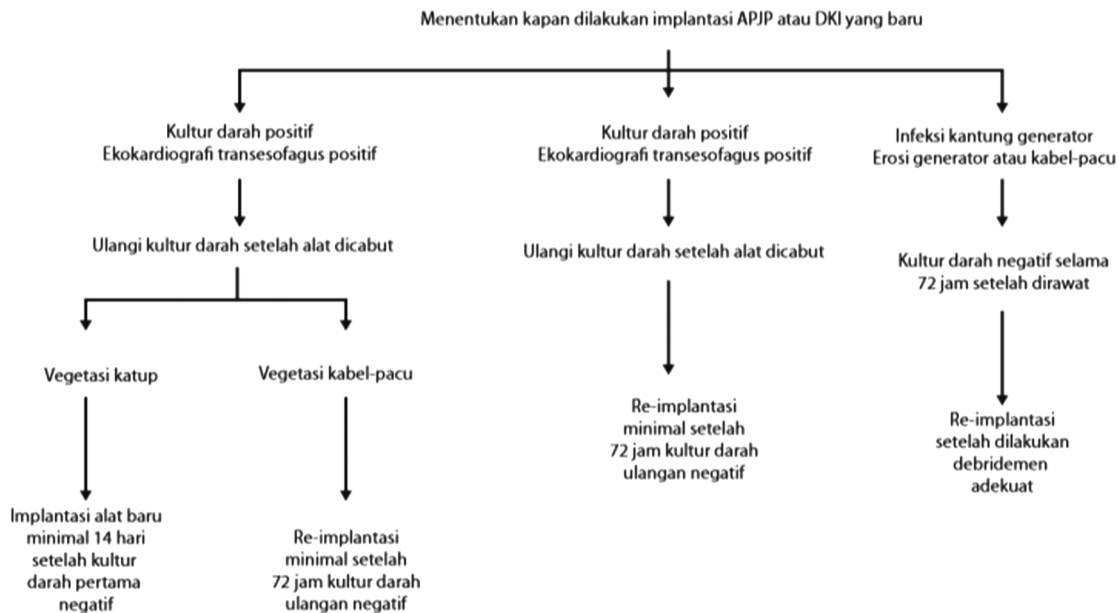
2.4. Kapan re-implantasi alat baru?

Sebelum memutuskan kapan akan memasang alat baru terlebih dahulu harus dicek apakah pasien masih betul-betul memerlukan Aleka. Beberapa studi menunjukkan bahwa hingga 30% pasien tidak memerlukan lagi Aleka.^{313,319} Bila diputuskan akan dipasang alat baru, pastikan bahwa kultur darah negatif setidaknya 72 jam dan telah dilakukan debridemen kantung generator yang adekuat. Pemasangan alat baru di sisi kontra-lateral tidak perlu menunggu hingga drain kering atau luka kantung tertutup. Di PJN HK, biasanya pemasangan alat baru di sisi kontra-lateral dilakukan 3 hari pasca pencabutan alat lama dan debridemen luka. Tetapi pada kasus endokarditis valvular re-implantasi dilakukan setelah pemberian antibiotika 2 minggu pasca pencabutan alat lama. Algoritme panduan re-implantasi diperlihatkan pada Gambar 16.



Gambar 15. Lama pemberian antibiotika.³¹⁹

*Lama pemberian antibiotika harus dihitung sejak alat dicabut



Gambar 16. Panduan re-implantasi alat baru pada kasus infeksi alat pacu jantung atau DKI.³¹⁹

2.5. Strategi pencegahan infeksi alat

Upaya pencegahan harus berfokus pada strategi meminimalkan peluang kontaminasi generator, kabel-pacu dan kantung pada saat implantasi.³²³ Pemakaian klorheksidin untuk antiseptik daerah operasi terbukti menurunkan risiko infeksi luka operasi.³²⁴ Seluruh pasien harus mendapat antibiotika profilaksis sebelum implantasi Aleka.^{309,325} Di negara barat umumnya digunakan cefazolin. Tetapi di PJNHK, pemakaian ampisilin-sulbaktam memberikan hasil yang memuaskan. Selalu dilakukan tes kulit sebelum pemberian antibiotika. Pada pusat-pusat yang mempunyai kejadian stafilocokus resisten metisilin yang kerap sebaiknya diberikan vankomisin sebagai profilaksis.³¹³ Dengan pertimbangan sterilitas ruang kateterisasi di Indonesia yang belum setara ruang operasi maka di PJNHK selalu diberikan irigasi antibiotika ampisilin-sulbaktam 1.5 gram ke dalam kantung sebagai tambahan prosilaksis. Tes kulit yang rutin dilakukan cukup akurat untuk menghindari kejadian syok anafilaktik akibat pemberian antibiotika irigasi.

3. Komplikasi lain

Suatu tinjauan pustaka sistematis terhadap sebelas uji klinis acak terkontrol DKI dan tujuh uji klinis TRJ menunjukkan mortalitas di rumah sakit sebesar 2.7% pada implantasi DKI secara torakotomi dan non-torakotomi, hanya 0.2% pada DKI non-torakotomi, dan 0.3% pada uji klinis TRJ. Angka kejadian pneumotoraks pada uji klinis DKI dan TRJ non-torakotomi hampir sama yaitu 0.9%. Komplikasi sinus koronarius terjadi pada 2% pasien yang menjalani implantasi TRJ. Pergeseran kabel-pacu lebih banyak pada uji klinis TRJ (5.7%) dibandingkan DKI non-torakotomi (1.8%).³²⁶

DAFTAR PUSTAKA

1. Johansson BW. Complete heart block. A clinical, hemodynamic and pharmacological study in patients with and without an artificial pacemaker. *Acta medica Scandinavica Supplementum*. 1966;451:1-127.
2. Barold SS. Indications for permanent cardiac pacing in first-

- degree AV block: class I, II, or III? Pacing and clinical electrophysiology : PACE. 1996;19(5):747-51.
3. Alboni P, Menozzi C, Brignole M, Paparella N, Gaggioli G, Lolli G, et al. Effects of permanent pacemaker and oral theophylline in sick sinus syndrome the THEOPACE study: a randomized controlled trial. *Circulation*. 1997;96(1):260-6.
 4. Sutton R, Kenny RA. The natural history of sick sinus syndrome. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 1986;9(6 Pt 2):1110-4.
 5. Nielsen JC, Thomsen PE, Hojberg S, Moller M, Vesterlund T, Dalsgaard D, et al. A comparison of single-lead atrial pacing with dual-chamber pacing in sick sinus syndrome. *European heart journal*. 2011;32(6):686-96.
 6. Michaelsson M, Jonzon A, Riesenfeld T. Isolated congenital complete atrioventricular block in adult life. A prospective study. *Circulation*. 1995;92(3):442-9.
 7. Carroz P, Delay D, Girod G. Pseudo-pacemaker syndrome in a young woman with first-degree atrio-ventricular block. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2010;12(4):594-6.
 8. Rasmussen K. Chronic sinus node disease: natural course and indications for pacing. *European heart journal*. 1981;2(6):455-9.
 9. Sasaki Y, Shimotori M, Akahane K, Yonekura H, Hirano K, Endoh R, et al. Long-term follow-up of patients with sick sinus syndrome: a comparison of clinical aspects among unpaced, ventricular inhibited paced, and physiologically paced groups. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 1988;11(11 Pt 1):1575-83.
 10. Jose AD, Collison D. The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man. *Cardiovascular research*. 1970;4(2):160-7.
 11. Edhag O, Swahn A. Prognosis of patients with complete heart block or arrhythmic syncope who were not treated with artificial pacemakers. A long-term follow-up study of 101 patients. *Acta medica Scandinavica*. 1976;200(6):457-63.
 12. Coumbe AG, Naksuk N, Newell MC, Somasundaram PE, Benditt DG, Adabag S. Long-term follow-up of older patients with Mobitz type I second degree atrioventricular block. *Heart (British Cardiac Society)*. 2013;99(5):334-8.
 13. Healey JS, Toff WD, Lamas GA, Andersen HR, Thorpe KE, Ellenbogen KA, et al. Cardiovascular outcomes with atrial-based pacing compared with ventricular pacing: meta-analysis of randomized trials, using individual patient data. *Circulation*. 2006;114(1):11-7.
 14. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, Roberts RS, Yusuf S, Gillis AM, et al. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. *Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators*. *The New England journal of medicine*. 2000;342(19):1385-91.
 15. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, Silverman R, Leon A, Yee R, et al. Ventricular Pacing or Dual-Chamber Pacing for Sinus-Node Dysfunction. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(24):1854-62.
 16. Lamas GA, Orav EJ, Stambler BS, Ellenbogen KA, Sgarbossa EB, Huang SKS, et al. Quality of Life and Clinical Outcomes in Elderly Patients Treated with Ventricular Pacing as Compared with Dual-Chamber Pacing. *New England Journal of Medicine*. 1998;338(16):1097-104.
 17. Toff WD, Camm AJ, Skehan JD. Single-Chamber versus Dual-Chamber Pacing for High-Grade Atrioventricular Block. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(2):145-55.
 18. Castelnovo E, Stein K, Pitt M, Garside R, Payne E. The effectiveness and cost-effectiveness of dual-chamber pacemakers compared with single-chamber pacemakers for bradycardia due to atrioventricular block or sick sinus syndrome: systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2005;9(43):iii, xi-xiii, 1-246.
 19. Sweeney MO, Bank AJ, Nsah E, Koullick M, Zeng QC, Hettrick D, et al. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease. *The New England journal of medicine*. 2007;357(10):1000-8.
 20. Cheng S, Keyes MJ, Larson MG, McCabe EL, Newton-Cheh C, Levy D, et al. Long-term outcomes in individuals with prolonged PR interval or first-degree atrioventricular block. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2009;301(24):2571-7.
 21. Nielsen JC, Thomsen PE, Hojberg S, Moller M, Riahi S, Dalsgaard D, et al. Atrial fibrillation in patients with sick sinus syndrome: the association with PQ-interval and percentage of ventricular pacing. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2012;14(5):682-9.
 22. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, et al. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2013;15(8):1070-118.
 23. Lamas GA, Knight JD, Sweeney MO, Mianulli M, Jorapur V, Khalighi K, et al. Impact of rate-modulated pacing on quality of life and exercise capacity--evidence from the Advanced Elements of Pacing Randomized Controlled Trial (ADEPT). *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*.

- 2007;4(9):1125-32.
24. Oto MA, Muderrisoglu H, Ozin MB, Korkmaz ME, Karamehmetoglu A, Oram A, et al. Quality of life in patients with rate responsive pacemakers: a randomized, cross-over study. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 1991;14(5 Pt 1):800-6.
 25. Sud S, Klein GJ, Skanes AC, Gula LJ, Yee R, Krahn AD. Implications of mechanism of bradycardia on response to pacing in patients with unexplained syncope. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2007;9(5):312-8.
 26. Brignole M, Menozzi C, Moya A, Andresen D, Blanc JJ, Krahn AD, et al. Pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3): a randomized trial. *Circulation*. 2012;125(21):2566-71.
 27. Brignole M, Sutton R, Wieling W, Lu SN, Erickson MK, Markowitz T, et al. Analysis of rhythm variation during spontaneous cardioinhibitory neurally-mediated syncope. Implications for RDR pacing optimization: an ISSUE 2 substudy. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2007;9(5):305-11.
 28. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2002;288(24):3115-23.
 29. Brignole M, Sutton R, Menozzi C, Garcia-Civera R, Moya A, Wieling W, et al. Early application of an implantable loop recorder allows effective specific therapy in patients with recurrent suspected neurally mediated syncope. *European heart journal*. 2006;27(9):1085-92.
 30. Moya A, Garcia-Civera R, Croci F, Menozzi C, Brugada J, Ammirati F, et al. Diagnosis, management, and outcomes of patients with syncope and bundle branch block. *European heart journal*. 2011;32(12):1535-41.
 31. Brignole M, Menozzi C, Moya A, Garcia-Civera R, Mont L, Alvarez M, et al. Mechanism of syncope in patients with bundle branch block and negative electrophysiological test. *Circulation*. 2001;104(17):2045-50.
 32. Tabrizi F, Rosenqvist M, Bergfeldt L, Englund A. Long-term prognosis in patients with bifascicular block--the predictive value of noninvasive and invasive assessment. *Journal of internal medicine*. 2006;260(1):31-8.
 33. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(5):e247-346.
 34. Scheinman MM, Peters RW, Suave MJ, Desai J, Abbott JA, Cogan J, et al. Value of the H-Q interval in patients with bundle branch block and the role of prophylactic permanent pacing. *The American journal of cardiology*. 1982;50(6):1316-22.
 35. Gronda M MA, Occhetta E, et al. . Electrophysiological study of atrio-ventricular block and ventricular conduction defects. Prognostic and therapeutical implications. *G Ital Cardiol* 1984;14(10):768-73.
 36. Ho RT, Stopper M, Koka AR. Alternating bundle branch block. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2012;35(2):223-6.
 37. Santini M, Castro A, Giada F, Ricci R, Inama G, Gaggioli G, et al. Prevention of syncope through permanent cardiac pacing in patients with bifascicular block and syncope of unexplained origin: the PRESS study. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2013;6(1):101-7.
 38. Bartoletti A, Fabiani P, Adriani P, Baccetti F, Bagnoli L, Buffini G, et al. Hospital admission of patients referred to the Emergency Department for syncope: a single-hospital prospective study based on the application of the European Society of Cardiology Guidelines on syncope. *European heart journal*. 2006;27(1):83-8.
 39. Brignole M, Menozzi C, Lolli G, Bottoni N, Gaggioli G. Long-term outcome of paced and nonpaced patients with severe carotid sinus syndrome. *The American journal of cardiology*. 1992;69(12):1039-43.
 40. Claesson JE, Kristensson BE, Edvardsson N, Wahrborg P. Less syncope and milder symptoms in patients treated with pacing for induced cardioinhibitory carotid sinus syndrome: a randomized study. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2007;9(10):932-6.
 41. Sugrue DD, Gersh BJ, Holmes DR, Jr., Wood DL, Osborn MJ, Hammill SC. Symptomatic "isolated" carotid sinus hypersensitivity: natural history and results of treatment with anticholinergic drugs or pacemaker. *Journal of the American College of Cardiology*. 1986;7(1):158-62.
 42. Gaggioli G, Brignole M, Menozzi C, Devoto G, Oddone D, Gianfranchi L, et al. A positive response to head-up tilt testing predicts syncopal recurrence in carotid sinus syndrome patients with permanent pacemakers. *The American journal of cardiology*. 1995;76(10):720-2.

43. Maggi R, Menozzi C, Brignole M, Podoleanu C, Iori M, Sutton R, et al. Cardioinhibitory carotid sinus hypersensitivity predicts an asystolic mechanism of spontaneous neurally mediated syncope. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2007;9(8):563-7.
44. Madigan NP, Flaker GC, Curtis JJ, Reid J, Mueller KJ, Murphy TJ. Carotid sinus hypersensitivity: beneficial effects of dual-chamber pacing. *The American journal of cardiology*. 1984;53(8):1034-40.
45. Brignole M, Sartore B, Barra M, Menozzi C, Lolli G. Is DDD superior to VVI pacing in mixed carotid sinus syndrome? An acute and medium-term study. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 1988;11(11 Pt 2):1902-10.
46. Brignole M, Sutton R, Menozzi C, Garcia-Civera R, Moya A, Wieling W, et al. Lack of correlation between the responses to tilt testing and adenosine triphosphate test and the mechanism of spontaneous neurally mediated syncope. *European heart journal*. 2006;27(18):2232-9.
47. DiMarco JP. Implantable cardioverter-defibrillators. *The New England journal of medicine*. 2003;349(19):1836-47.
48. Israel CW, Gronefeld G, Iscolo N, Stoppler C, Hohnloser SH. Discrimination between ventricular and supraventricular tachycardia by dual chamber cardioverter defibrillators: importance of the atrial sensing function. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2001;24(2):183-90.
49. Fenelon G, Huvelle E, Brugada P. Initial clinical experience with a new small sized third-generation implantable cardioverter defibrillator: results of a multicenter study. *European Ventak Mini Investigator Group. Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 1997;20(12 Pt 1):2967-74.
50. Anvari A, Stix G, Grabenwoger M, Schneider B, Turel Z, Schmidinger H. Comparison of three cardioverter defibrillator implantation techniques: initial results with transvenous pectoral implantation. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 1996;19(7):1061-9.
51. Cardinal DS, Connelly DT, Steinhaus DM, Lemery R, Waters M, Foley L. Cost savings with nonthoracotomy implantable cardioverter-defibrillators. *The American journal of cardiology*. 1996;78(11):1255-9.
52. Pacifico A, Johnson JW, Stanton MS, Steinhaus DM, Gabler R, Church T, et al. Comparison of results in two implantable defibrillators. *Jewel 7219D Investigators. The American journal of cardiology*. 1998;82(7):875-80.
53. Flaker GC, Tummala R, Wilson J. Comparison of right- and left-sided pectoral implantation parameters with the Jewel active can cardio defibrillator. *The World Wide Jewel Investigators. Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 1998;21(2):447-51.
54. Gold MR, Shih HT, Herre J, Breiter D, Zhang Y, Schwartz M. Comparison of defibrillation efficacy and survival associated with right versus left pectoral placement for implantable defibrillators. *The American journal of cardiology*. 2007;100(2):243-6.
55. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. The New England journal of medicine*. 1997;337(22):1576-83.
56. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS) : a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation*. 2000;101(11):1297-302.
57. Bokhari F, Newman D, Greene M, Korley V, Mangat I, Dorian P. Long-term comparison of the implantable cardioverter defibrillator versus amiodarone: eleven-year follow-up of a subset of patients in the Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS). *Circulation*. 2004;110(2):112-6.
58. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest : the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation*. 2000;102(7):748-54.
59. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. The New England journal of medicine*. 1999;341(25):1882-90.
60. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *The New England journal of medicine*. 2002;346(12):877-83.
61. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *The New England journal of medicine*. 2004;350(21):2140-50.
62. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *The New England journal of medicine*. 2005;352(3):225-37.
63. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. The New England journal of medicine*. 1996;335(26):1933-40.
64. Bigger JT, Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. *Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. The New England journal of medicine*. 1997;337(22):1569-75.
65. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson

- KP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *The New England journal of medicine*. 2004;350(21):2151-8.
66. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2004;351(24):2481-8.
 67. Wever EF, Hauer RN, van Capelle FL, Tijssen JG, Crijns HJ, Algra A, et al. Randomized study of implantable defibrillator as first-choice therapy versus conventional strategy in postinfarct sudden death survivors. *Circulation*. 1995;91(8):2195-203.
 68. Siebels J, Kuck KH. Implantable cardioverter defibrillator compared with antiarrhythmic drug treatment in cardiac arrest survivors (the Cardiac Arrest Study Hamburg). *American heart journal*. 1994;127(4 Pt 2):1139-44.
 69. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. *Cardiac Arrest Study Hamburg*. *Canadian Implantable Defibrillator Study*. *European heart journal*. 2000;21(24):2071-8.
 70. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2004;292(23):2874-9.
 71. Eisenberg M, Bergner L, Hallstrom A. Epidemiology of cardiac arrest and resuscitation in children. *Annals of emergency medicine*. 1983;12(11):672-4.
 72. Mushlin AI, Hall WJ, Zwanziger J, Gajary E, Andrews M, Marron R, et al. The cost-effectiveness of automatic implantable cardiac defibrillators: results from MADIT. *Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial*. *Circulation*. 1998;97(21):2129-35.
 73. Silka MJ, Kron J, Dunnigan A, Dick M, 2nd. Sudden cardiac death and the use of implantable cardioverter-defibrillators in pediatric patients. *The Pediatric Electrophysiology Society*. *Circulation*. 1993;87(3):800-7.
 74. Hamilton RM, Dorian P, Gow RM, Williams WG. Five-year experience with implantable defibrillators in children. *The American journal of cardiology*. 1996;77(7):524-6.
 75. Alexander ME, Cecchin F, Walsh EP, Triedman JK, Bevilacqua LM, Berul CI. Implications of implantable cardioverter defibrillator therapy in congenital heart disease and pediatrics. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2004;15(1):72-6.
 76. Choi GR, Porter CB, Ackerman MJ. Sudden cardiac death and channelopathies: a review of implantable defibrillator therapy. *Pediatric clinics of North America*. 2004;51(5):1289-303.
 77. Karamlou T, Silber I, Lao R, McCrindle BW, Harris L, Downar E, et al. Outcomes after late reoperation in patients with repaired tetralogy of Fallot: the impact of arrhythmia and arrhythmia surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 2006;81(5):1786-93; discussion 93.
 78. Khairy P, Landzberg MJ, Gatzoulis MA, Lucron H, Lambert J, Marcon F, et al. Value of programmed ventricular stimulation after tetralogy of fallot repair: a multicenter study. *Circulation*. 2004;109(16):1994- 2000.
 79. Kammeraad JAE, van Deurzen CHM, Sreeram N, Bink-Boelkens MTE, Ottenkamp J, Helbing WA, et al. Predictors of sudden cardiac death after mustard or senning repair for transposition of the great arteries. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(5):1095-102.
 80. Dubin AM, Berul CI, Bevilacqua LM, Collins KK, Etheridge SP, Fenrich AL, et al. The use of implantable cardioverter-defibrillators in pediatric patients awaiting heart transplantation. *Journal of cardiac failure*. 2003;9(5):375-9.
 81. Steinberg JS, Fischer A, Wang P, Schuger C, Daubert J, McNitt S, et al. The clinical implications of cumulative right ventricular pacing in the multicenter automatic defibrillator trial II. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2005;16(4):359-65.
 82. Nielsen JC, Kristensen L, Andersen HR, Mortensen PT, Pedersen OL, Pedersen AK. A randomized comparison of atrial and dual-chamber pacing in 177 consecutive patients with sick sinus syndrome: echocardiographic and clinical outcome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(4):614- 23.
 83. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, Greenspon AJ, Freedman RA, Lee KL, et al. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation*. 2003;107(23):2932-7.
 84. Olshansky B, Day JD, Moore S, Gering L, Rosenbaum M, McGuire M, et al. Is dual-chamber programming inferior to single-chamber programming in an implantable cardioverter-defibrillator? Results of the INTRINSIC RV (Inhibition of Unnecessary RV Pacing With AVSH in ICDs) study. *Circulation*. 2007;115(1):9- 16.
 85. Sweeney MO. The nature of the game. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2005;16(5):483-5.
 86. Josephson ME. *Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and Interpretations*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lea & Febiger; 1993.
 87. Bardy GH, Smith WM, Hood MA, Crozier IG, Melton IC, Jordaens L, et al. An entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. *The New England journal of medicine*. 2010;363(1):36-44.
 88. Winters SL, Packer DL, Marchlinski FE, Lazzara R, Cannom DS, Breithardt GE, et al. Consensus statement on indications, guidelines for use, and recommendations for follow-up of implantable cardioverter defibrillators. *North American Society of Electrophysiology and Pacing*. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2001;24(2):262-9.

89. Rashba EJ, Olsovsky MR, Shorofsky SR, Kirk MM, Peters RW, Gold MR. Temporal decline in defibrillation thresholds with an active pectoral lead system. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(4):1150-5.
90. Newman D, Barr A, Greene M, Martin D, Ham M, Thorne S, et al. A population-based method for the estimation of defibrillation energy requirements in humans. Assessment of time-dependent effects with a transvenous defibrillation system. *Circulation*. 1997;96(1):267-73.
91. Hodgson DM, Olsovsky MR, Shorofsky SR, Daly B, Gold MR. Clinical predictors of defibrillation thresholds with an active pectoral pulse generator lead system. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2002;25(4 Pt 1):408-13.
92. Carlsson J, Schulte B, Erdogan A, Sperzel J, Guttler N, Schwarz T, et al. Prospective randomized comparison of two defibrillation safety margins in unipolar, active pectoral defibrillator therapy. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2003;26(2 Pt 1):613-8.
93. Venditti FJ, Jr., John RM, Hull M, Tofler GH, Shahian DM, Martin DT. Circadian variation in defibrillation energy requirements. *Circulation*. 1996;94(7):1607-12.
94. Hohnloser SH, Dorian P, Roberts R, Gent M, Israel CW, Fain E, et al. Effect of amiodarone and sotalol on ventricular defibrillation threshold: the optimal pharmacological therapy in cardioverter defibrillator patients (OPTIC) trial. *Circulation*. 2006;114(2):104-9.
95. Lewis WR, Luebke DL, Johnson NJ, Harrington MD, Costantini O, Aulisio MP. Withdrawing implantable defibrillator shock therapy in terminally ill patients. *The American journal of medicine*. 2006;119(10):892-6.
96. Saad EB, Saliba WI, Schweikert RA, Al-Khadra AS, Abdul-Karim A, Niebauer MJ, et al. Nonthoracotomy implantable defibrillator lead extraction: results and comparison with extraction of pacemaker leads. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2003;26(10):1944-50.
97. Geist M, Newman D, Greene M, Paquette M, Dorian P. Permanent explantation of implantable cardioverter defibrillators. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2000;23(12):2024-9.
98. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, Freedman RA, Hayes DL, Hlatky MA, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(9):1703-19.
99. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002;346(24):1845-53.
100. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA, 3rd, Freedman RA, Gettes LS, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices): developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2008;117(21):e350-408.
101. Mond HG, Proclemer A. The 11th world survey of cardiac pacing and implantable cardioverter- defibrillators: calendar year 2009--a World Society of Arrhythmia's project. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2011;34(8):1013-27.
102. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail*. 2008;10(10):933-89.
103. Khan NK, Goode KM, Cleland JG, Rigby AS, Freemantle N, Eastaugh J, et al. Prevalence of ECG abnormalities in an international survey of patients with suspected or confirmed heart failure at death or discharge. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(5):491-501.
104. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, Lucci D, Marchionni N, Marini M, et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J*. 2002;143(3):398-405.
105. Siswanto B, Sunanto, Munawar M, Kusmana D, Hanafiah A, Waspadji S, et al. Predictor of Mortality and Rehospitalization of Acute Decompensated Heart Failure at Six Months Follow Up. *Crit Care & Shock*. 2006;9(3):61-7.
106. Eriksson P, Hansson PO, Eriksson H, Dellborg M. Bundle-branch block in a general male population: the study of men born 1913. *Circulation*. 1998;98(22):2494-500.
107. Vassallo JA, Cassidy DM, Marchlinski FE, Buxton AE, Waxman HL, Doherty JU, et al. Endocardial activation of left bundle branch block. *Circulation*. 1984;69(5):914-23.
108. Burkhardt JD, Wilkoff BL. Interventional electrophysiology and cardiac resynchronization therapy: delivering electrical therapies for heart failure. *Circulation*. 2007;115(16):2208-20.
109. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CARDiac RESynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J*. 2006;27(16):1928-32.

110. Merkely B, Roka A, Kutryifa V, Boersma L, Leenhardt A, Lubinski A, et al. Tracing the European course of cardiac resynchronization therapy from 2006 to 2008. *Europace*. 2010;12(5):692-701.
111. Cleland JG, McDonagh T, Rigby AS, Yassin A, Whittaker T, Dargie HJ, et al. The national heart failure audit for England and Wales 2008-2009. *Heart*. 2011;97(11):876-86.
112. Harjola VP, Follath F, Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, et al. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(3):239-48.
113. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376(9744):875-85.
114. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364(1):11-21.
115. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Francis JA, Harston WE, Tristani FE, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1986;314(24):1547-52.
116. Bogale N, Witte K, Priori S, Cleland J, Auricchio A, Gadler F, et al. The European Cardiac Resynchronization Therapy Survey: comparison of outcomes between de novo cardiac resynchronization therapy implantations and upgrades. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(9):974-83.
117. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, Hall WJ, McNitt S, Brown M, et al. Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy by QRS Morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation*. 2011;123(10):1061-72.
118. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J*. 2006;27(22):2725-36.
119. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, et al. The EuroHeart Failure survey programme-- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J*. 2003;24(5):442-63.
120. Khand AU, Rankin AC, Kaye GC, Cleland JG. Systematic review of the management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur Heart J*. 2000;21(8):614-32.
121. Crijns HJ, Tjeerdsma G, de Kam PJ, Boomsma F, van Gelder IC, van den Berg MP, et al. Prognostic value of the presence and development of atrial fibrillation in patients with advanced chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2000;21(15):1238-45.
122. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, Granger CB, Michelson EL, McMurray JJ, et al. 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.
123. Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, Cleland J, Hanrath P, Komajda M, et al. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. *Eur Heart J*. 2005;26(13):1303-8.
124. Talajic M, Khairy P, Levesque S, Connolly SJ, Dorian P, Dubuc M, et al. Maintenance of sinus rhythm and survival in patients with heart failure and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(17):1796-802.
125. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, Sack S, Vogt J, Misier AR, et al. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(12):2109-16.
126. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med*. 2001;344(12):873-80.
127. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA, et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(8):1454-9.
128. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA*. 2003;289(20):2685-94.
129. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2140-50.
130. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(15):1539-49.
131. Al-Majed NS, McAlister FA, Bakal JA, Ezekowitz JA. Meta-analysis: cardiac resynchronization therapy for patients with less symptomatic heart failure. *Ann Intern Med*. 2011;154(6):401-12.
132. Lindenfeld J, Feldman AM, Saxon L, Boehmer J, Carson P, Ghali JK, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy with or without a defibrillator on survival and hospitalizations in patients with New York Heart Association class IV heart failure. *Circulation*. 2007;115(2):204-12.
133. Sipahi I, Carrigan TP, Rowland DY, Stambler BS, Fang JC.

- Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2011;171(16):1454-62.
134. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med.* 2009;361(14):1329-38.
 135. Abraham WT, Young JB, Leon AR, Adler S, Bank AJ, Hall SA, et al. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation.* 2004;110(18):2864-8.
 136. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C, et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(23):1834-43.
 137. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med.* 2010;363(25):2385-95.
 138. Gold MR, Thebault C, Linde C, Abraham WT, Gerritse B, Ghio S, et al. Effect of QRS duration and morphology on cardiac resynchronization therapy outcomes in mild heart failure: results from the Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE) study. *Circulation.* 2012;126(7):822-9.
 139. Sipahi I, Chou JC, Hyden M, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J.* 2012;163(2):260-7 e3.
 140. Beshai JE, Grimm RA, Nagueh SF, Baker JH, 2nd, Beau SL, Greenberg SM, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med.* 2007;357(24):2461-71.
 141. Thibault B, Harel F, Ducharme A, White M, Ellenbogen KA, Frasure-Smith N, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and a QRS complex <120 milliseconds: the Evaluation of Resynchronization Therapy for Heart Failure (LESSER-EARTH) trial. *Circulation.* 2013;127(8):873-81.
 142. Muto C, Solimene F, Gallo P, Nastasi M, La Rosa C, Calvanese R, et al. A randomized study of cardiac resynchronization therapy defibrillator versus dual-chamber implantable cardioverter-defibrillator in ischemic cardiomyopathy with narrow QRS: the NARROW-CRT study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6(3):538-45.
 143. Bilchick KC, Dimaano V, Wu KC, Helm RH, Weiss RG, Lima JA, et al. Cardiac magnetic resonance assessment of dyssynchrony and myocardial scar predicts function class improvement following cardiac resynchronization therapy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2008;1(5):561-8.
 144. Delgado V, van Bommel RJ, Bertini M, Borleffs CJ, Marsan NA, Arnold CT, et al. Relative merits of left ventricular dyssynchrony, left ventricular lead position, and myocardial scar to predict long-term survival of ischemic heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Circulation.* 2011;123(1):70-8.
 145. Gorcsan J, 3rd, Oyenuga O, Habib PJ, Tanaka H, Adelstein EC, Hara H, et al. Relationship of echocardiographic dyssynchrony to long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation.* 2010;122(19):1910-8.
 146. Hara H, Oyenuga OA, Tanaka H, Adelstein EC, Onishi T, McNamara DM, et al. The relationship of QRS morphology and mechanical dyssynchrony to long-term outcome following cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J.* 2012;33(21):2680-91.
 147. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med.* 2013;369(15):1395-405.
 148. Koplan BA, Kaplan AJ, Weiner S, Jones PW, Seth M, Christman SA. Heart failure decompensation and all-cause mortality in relation to percent biventricular pacing in patients with heart failure: is a goal of 100% biventricular pacing necessary? *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(4):355-60.
 149. Hayes DL, Boehmer JP, Day JD, Gilliam FR, 3rd, Heidenreich PA, Seth M, et al. Cardiac resynchronization therapy and the relationship of percent biventricular pacing to symptoms and survival. *Heart Rhythm.* 2011;8(9):1469-75.
 150. Cheng A, Landman SR, Stadler RW. Reasons for loss of cardiac resynchronization therapy pacing: insights from 32 844 patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5(5):884-8.
 151. Morgan JM, Delgado V. Lead positioning for cardiac resynchronization therapy: techniques and priorities. *Europace.* 2009;11 Suppl 5:v22-8.
 152. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, Fleck E, Ding J, Yu Y, et al. Effect of Resynchronization Therapy Stimulation Site on the Systolic Function of Heart Failure Patients. *Circulation.* 2001;104(25):3026-9.
 153. Morgan JM, Delgado V. Lead positioning for cardiac resynchronization therapy: techniques and priorities. *Europace.* 2009;11(suppl 5):v22-v8.
 154. Spragg DD, Dong J, Fetters BJ, Helm R, Marine JE, Cheng A, et al. Optimal left ventricular endocardial pacing sites for cardiac resynchronization therapy in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(10):774-81.
 155. Bordachar P, Derval N, Ploux S, Garrigue S, Ritter P, Haisaguerre M, et al. Left ventricular endocardial stimulation for severe heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(10):747-53.
 156. van Deursen C, van Geldorp IE, Rademakers LM, van Hunnik A, Kuiper M, Klersy C, et al. Left ventricular endocardial pacing improves resynchronization therapy in canine left bundle-

- branch hearts. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2009;2(5):580-7.
157. Bulava A, Lukl J. Similar long-term benefits conferred by apical versus mid-septal implantation of the right ventricular lead in recipients of cardiac resynchronization therapy systems. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2009;32 Suppl 1:S32-7.
 158. Mullens W, Grimm RA, Verga T, Dresing T, Starling RC, Wilkoff BL, et al. Insights from a cardiac resynchronization optimization clinic as part of a heart failure disease management program. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(9):765-73.
 159. Sawhney NS, Waggoner AD, Garhwal S, Chawla MK, Osborn J, Faddis MN. Randomized prospective trial of atrioventricular delay programming for cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2004;1(5):562-7.
 160. Vidal B, Tamborero D, Mont L, Sitges M, Delgado V, Ber-ruezo A, et al. Electrocardiographic optimization of interven-tricular delay in cardiac resynchronization therapy: a simple method to optimize the device. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18(12):1252-7.
 161. Marsan NA, Bleeker GB, Van Bommel RJ, Borleffs C, Bertini M, Holman ER, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with ischemic versus non-ischemic heart failure: Dif-ferential effect of optimizing interventricular pacing interval. *Am Heart J*. 2009;158(5):769-76.
 162. Abraham WT, Leon AR, St John Sutton MG, Keteyian SJ, Fieberg AM, Chinchoy E, et al. Randomized controlled trial comparing simultaneous versus optimized sequential interven-tricular stimulation during cardiac resynchronization therapy. *Am Heart J*. 2012;164(5):735-41.
 163. Ellenbogen KA, Gold MR, Meyer TE, Fernandez Lozano I, Mittal S, Waggoner AD, et al. Primary results from the Smart-Delay determined AV optimization: a comparison to other AV delay methods used in cardiac resynchronization therapy (SMART-AV) trial: a randomized trial comparing empirical, echocardiography- guided, and algorithmic atrioventricular delay programming in cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2010;122(25):2660-8.
 164. Martin DO, Lemke B, Birnie D, Krum H, Lee KL, Aonuma K, et al. Investigation of a novel algorithm for synchronized left-ventricular pacing and ambulatory optimization of cardiac resynchronization therapy: results of the adaptive CRT trial. *Heart Rhythm*. 2012;9(11):1807-14.
 165. Rao RK, Kumar UN, Schafer J, Vilorio E, De Lurgio D, Foster E. Reduced ventricular volumes and improved systolic func-tion with cardiac resynchronization therapy: a randomized trial comparing simultaneous biventricular pacing, sequential biventricular pacing, and left ventricular pacing. *Circulation*. 2007;115(16):2136-44.
 166. Ritter P, Delnoy PP, Padeletti L, Lunati M, Naegele H, Borri-Brunetto A, et al. A randomized pilot study of optimization of cardiac resynchronization therapy in sinus rhythm patients using a peak endocardial acceleration sensor vs. standard methods. *Europace*. 2012;14(9):1324-33.
 167. Gasparini M, Bocchiardo M, Lunati M, Ravazzi PA, Santini M, Zardini M, et al. Comparison of 1-year effects of left ventricular and biventricular pacing in patients with heart failure who have ventricular arrhythmias and left bundle-branch block: the Bi vs Left Ventricular Pacing: an International Pilot Evaluation on Heart Failure Patients with Ventricular Arrhythmias (BELIEVE) multicenter prospective randomized pilot study. *Am Heart J*. 2006;152(1):155 e1-7.
 168. Boriani G, Kranig W, Donal E, Calo L, Casella M, Delarche N, et al. A randomized double-blind comparison of biventricular versus left ventricular stimulation for cardiac resynchronization therapy: the Biventricular versus Left Univentricular Pacing with ICD Back-up in Heart Failure Patients (B-LEFT HF) trial. *Am Heart J*. 2010;159(6):1052-8 e1.
 169. Liang Y, Pan W, Su Y, Ge J. Meta-analysis of randomized con-trolled trials comparing isolated left ventricular and biventricular pacing in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2011;108(8):1160-5.
 170. Thibault B, Ducharme A, Harel F, White M, O'Meara E, Guer-tin MC, et al. Left ventricular versus simultaneous biventricular pacing in patients with heart failure and a QRS complex ≥ 120 milliseconds. *Circulation*. 2011;124(25):2874-81.
 171. Boriani G, Gardini B, Diemberger I, Bacchi Reggiani ML, Biffi M, Martignani C, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials evaluating left ventricular vs. biventricular pacing in heart failure: effect on all-cause mortality and hospitalizations. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(6):652-60.
 172. Chatterjee NA, Upadhyay GA, Ellenbogen KA, McAlister FA, Choudhry NK, Singh JP. Atrioventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis and systematic review. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(1):68-76.
 173. Kay GN, Ellenbogen KA, Giudici M, Redfield MM, Jenkins LS, Mianulli M, et al. The Ablate and Pace Trial: a prospective study of catheter ablation of the AV conduction system and permanent pacemaker implantation for treatment of atrial fibrillation. *APT Investigators. J Interv Card Electrophysiol*. 1998;2(2):121-35.
 174. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, Ellenbogen KA. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation : a meta-analysis. *Circulation*. 2000;101(10):1138-44.
 175. Leclercq C, Walker S, Linde C, Clementy J, Marshall AJ, Rit-ter P, et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2002;23(22):1780-7.
 176. Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULtiple STimulation in cardiomyopa-thy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(1):111-8.

177. Brignole M, Botto G, Mont L, Iacopino S, De Marchi G, Oddone D, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. *Eur Heart J*. 2011;32(19):2420-9.
178. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, Turk K, Duran A, Hamdan MH, et al. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16(11):1160-5.
179. Wein S, Voskoboinik A, Wein L, Billah B, Krum H. Extending the boundaries of cardiac resynchronization therapy: efficacy in atrial fibrillation, New York heart association class II, and narrow QRS heart failure patients. *J Card Fail*. 2010;16(5):432-8.
180. Upadhyay GA, Choudhry NK, Auricchio A, Ruskin J, Singh JP. Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(15):1239-46.
181. Wilton SB, Leung AA, Ghali WA, Faris P, Exner DV. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus those without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2011;8(7):1088-94.
182. Buck S, Rienstra M, Maass AH, Nieuwland W, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC. Cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and atrial fibrillation: importance of new-onset atrial fibrillation and total atrial conduction time. *Europace*. 2008;10(5):558-65.
183. Smit MD, Maass AH, Hillege HL, Wiesfeld AC, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC. Prognostic importance of natriuretic peptides and atrial fibrillation in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(5):543-50.
184. Gasparini M, Auricchio A, Regoli F, Fantoni C, Kawabata M, Galimberti P, et al. Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(4):734-43.
185. Chen L, Hodge D, Jahangir A, Ozcan C, Trusty J, Friedman P, et al. Preserved left ventricular ejection fraction following atrioventricular junction ablation and pacing for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19(1):19-27.
186. Tops LF, Schalij MJ, Holman ER, van Erven L, van der Wall EE, Bax JJ. Right ventricular pacing can induce ventricular dyssynchrony in patients with atrial fibrillation after atrioventricular node ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(8):1642-8.
187. Brignole M, Gammage M, Puggioni E, Alboni P, Raviele A, Sutton R, et al. Comparative assessment of right, left, and biventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2005;26(7):712-22.
188. Orlov MV, Gardin JM, Slawsky M, Bess RL, Cohen G, Bailey W, et al. Biventricular pacing improves cardiac function and prevents further left atrial remodeling in patients with symptomatic atrial fibrillation after atrioventricular node ablation. *Am Heart J*. 2010;159(2):264-70.
189. Leclercq C, Cazeau S, Lellouche D, Fossati F, Anselme F, Davy JM, et al. Upgrading from single chamber right ventricular to biventricular pacing in permanently paced patients with worsening heart failure: The RD-CHF Study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007;30 Suppl 1:S23-30.
190. European Heart Rhythm A, European Association for Cardio-Thoracic S, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369-429.
191. Auricchio A, Prinzen FW. Update on the pathophysiological basics of cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2008;10(7):797-800.
192. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA*. 2002;288(24):3115-23.
193. Kerr CR, Connolly SJ, Abdollah H, Roberts RS, Gent M, Yusuf S, et al. Canadian Trial of Physiological Pacing: Effects of physiological pacing during long-term follow-up. *Circulation*. 2004;109(3):357-62.
194. Steinberg JS, Fischer A, Wang P, Schuger C, Daubert J, McNitt S, et al. The clinical implications of cumulative right ventricular pacing in the multicenter automatic defibrillator trial II. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16(4):359-65.
195. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, Greenspon AJ, Freedman RA, Lee KL, et al. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation*. 2003;107(23):2932-7.
196. Delnoy PP, Ottervanger JP, Vos DH, Elvan A, Misier AR, Beukema WP, et al. Upgrading to biventricular pacing guided by pressure-volume loop analysis during implantation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22(6):677-83.
197. Hoijsen CJ, Meurling C, Brandt J. Upgrade to biventricular pacing in patients with conventional pacemakers and heart failure: a double-blind, randomized crossover study. *Europace*. 2006;8(1):51-5.
198. van Geldorp IE, Vernooij K, Delhaas T, Prins MH, Crijns HJ, Prinzen FW, et al. Beneficial effects of biventricular pacing in chronically right ventricular paced patients with mild cardiomyopathy. *Europace*. 2010;12(2):223-9.
199. Baker CM, Christopher TJ, Smith PF, Langberg JJ, Delurgio DB, Leon AR. Addition of a left ventricular lead to conventional pacing systems in patients with congestive heart failure: feasibility, safety, and early results in 60 consecutive patients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2002;25(8):1166-71.

200. Eldadah ZA, Rosen B, Hay I, Edvardsen T, Jayam V, Dickfeld T, et al. The benefit of upgrading chronically right ventricle-paced heart failure patients to resynchronization therapy demonstrated by strain rate imaging. *Heart Rhythm*. 2006;3(4):435-42.
201. Laurenzi F, Achilli A, Avella A, Peraldo C, Orazi S, Perego GB, et al. Biventricular upgrading in patients with conventional pacing system and congestive heart failure: results and response predictors. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007;30(9):1096-104.
202. Leon AR, Greenberg JM, Kanuru N, Baker CM, Mera FV, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation: effect of upgrading to biventricular pacing after chronic right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(8):1258-63.
203. Shimano M, Tsuji Y, Yoshida Y, Inden Y, Tsuboi N, Itoh T, et al. Acute and chronic effects of cardiac resynchronization in patients developing heart failure with long-term pacemaker therapy for acquired complete atrioventricular block. *Europace*. 2007;9(10):869-74.
204. Valls-Bertault V, Fatemi M, Gilard M, Pennec PY, Etiene Y, Blanc JJ. Assessment of upgrading to biventricular pacing in patients with right ventricular pacing and congestive heart failure after atrioventricular junctional ablation for chronic atrial fibrillation. *Europace*. 2004;6(5):438-43.
205. Vatankulu MA, Goktekin O, Kaya MG, Ayhan S, Kucukdurmaz Z, Sutton R, et al. Effect of long-term resynchronization therapy on left ventricular remodeling in pacemaker patients upgraded to biventricular devices. *Am J Cardiol*. 2009;103(9):1280-4.
206. Foley PW, Muhyaldeen SA, Chalil S, Smith RE, Sanderson JE, Leyva F. Long-term effects of upgrading from right ventricular pacing to cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. *Europace*. 2009;11(4):495-501.
207. Frohlich G, Steffel J, Hurlimann D, Enseleit F, Luscher TF, Ruschitzka F, et al. Upgrading to resynchronization therapy after chronic right ventricular pacing improves left ventricular remodelling. *Eur Heart J*. 2010;31(12):1477-85.
208. Marai I, Gurevitz O, Carasso S, Nof E, Bar-Lev D, Luria D, et al. Improvement of congestive heart failure by upgrading of conventional to resynchronization pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006;29(8):880-4.
209. Paparella G, Sciarra L, Capulzini L, Francesconi A, De Asmundis C, Sarkozy A, et al. Long-term effects of upgrading to biventricular pacing: differences with cardiac resynchronization therapy as primary indication. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010;33(7):841-9.
210. Poole JE, Gleva MJ, Mela T, Chung MK, Uslan DZ, Borge R, et al. Complication rates associated with pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator generator replacements and upgrade procedures: results from the REPLACE registry. *Circulation*. 2010;122(16):1553-61.
211. Albertsen AE, Nielsen JC, Poulsen SH, Mortensen PT, Pedersen AK, Hansen PS, et al. Biventricular pacing preserves left ventricular performance in patients with high-grade atrio-ventricular block: a randomized comparison with DDD(R) pacing in 50 consecutive patients. *Europace*. 2008;10(3):314-20.
212. Chan JY, Fang F, Zhang Q, Fung JW, Razali O, Azlan H, et al. Biventricular pacing is superior to right ventricular pacing in bradycardia patients with preserved systolic function: 2-year results of the PACE trial. *Eur Heart J*. 2011;32(20):2533-40.
213. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfese L, et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med*. 2013;368(17):1585-93.
214. Curtis AB, Adamson PB, Chung E, Sutton MS, Tang F, Worley S. Biventricular versus right ventricular pacing in patients with AV block (BLOCK HF): clinical study design and rationale. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18(9):965-71.
215. Kindermann M, Hennen B, Jung J, Geisel J, Bohm M, Frohlig G. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: the Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(10):1927-37.
216. Martinelli Filho M, de Siqueira SF, Costa R, Greco OT, Moreira LF, D'Avila A, et al. Conventional versus biventricular pacing in heart failure and bradyarrhythmia: the COMBAT study. *J Card Fail*. 2010;16(4):293-300.
217. Stockburger M, Gomez-Doblas JJ, Lamas G, Alzueta J, Fernandez-Lozano I, Cobo E, et al. Preventing ventricular dysfunction in pacemaker patients without advanced heart failure: results from a multicentre international randomized trial (PREVENT-HF). *Eur J Heart Fail*. 2011;13(6):633-41.
218. Yu CM, Chan JY, Zhang Q, Omar R, Yip GW, Hussin A, et al. Biventricular pacing in patients with bradycardia and normal ejection fraction. *N Engl J Med*. 2009;361(22):2123-34.
219. Cleland JG, Freemantle N, Erdmann E, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, et al. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(6):628-34.
220. Lam SK, Owen A. Combined resynchronisation and implantable defibrillator therapy in left ventricular dysfunction: Bayesian network meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj*. 2007;335(7626):925.
221. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(3):225-37.
222. Kleemann T, Becker T, Doenges K, Vater M, Senges J, Schneider S, et al. Annual rate of transvenous defibrillation lead defects in implantable cardioverter-defibrillators over a period of >10 years. *Circulation*. 2007;115(19):2474-80.
223. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, Anderson J, Callans DJ, Raitt MH, et al. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2008;359(10):1009-17.
224. Goldenberg I, Vyas AK, Hall WJ, Moss AJ, Wang H, He H, et

- al. Risk stratification for primary implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(3):288-96.
225. Boriani G, Mantovani LG, Biffi M, Schaliq MJ, Martignani C, Leclercq C, et al. Cardiac resynchronization therapy: a cost or an investment? *Europace*. 2011;13 Suppl 2:ii32-8.
226. Gang UJ, Hvelplund A, Pedersen S, Iversen A, Jons C, Abildstrom SZ, et al. High-degree atrioventricular block complicating ST-segment elevation myocardial infarction in the era of primary percutaneous coronary intervention. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2012;14(11):1639-45.
227. Behar S, Zissman E, Zion M, Hod H, Goldbourt U, Reicher-Reiss H, et al. Prognostic significance of second-degree atrioventricular block in inferior wall acute myocardial infarction. *SPRINT Study Group. The American journal of cardiology*. 1993;72(11):831-4.
228. Col JJ, Weinberg SL. The incidence and mortality of intraventricular conduction defects in acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 1972;29(3):344-50.
229. Ginks WR, Sutton R, Oh W, Leatham A. Long-term prognosis after acute anterior infarction with atrioventricular block. *Br Heart J*. 1977;39(2):186-9.
230. Ritter WS, Atkins JM, Blomqvist CG, Mullins CB. Permanent pacing in patients with transient trifascicular block during acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 1976;38(2):205-8.
231. Brodell GK, Cosgrove D, Schiavone W, Underwood DA, Loop FD. Cardiac rhythm and conduction disturbances in patients undergoing mitral valve surgery. *Cleve Clin J Med*. 1991;58(5):397-9.
232. Chung MK. Cardiac surgery: postoperative arrhythmias. *Crit Care Med*. 2000;28(10 Suppl):N136-44.
233. Jaeger FJ, Trohman RG, Brener S, Loop F. Permanent pacing following repeat cardiac valve surgery. *The American journal of cardiology*. 1994;74(5):505-7.
234. Reade MC. Temporary epicardial pacing after cardiac surgery: a practical review. Part 2: Selection of epicardial pacing modes and troubleshooting. *Anaesthesia*. 2007;62(4):364-73.
235. Reade MC. Temporary epicardial pacing after cardiac surgery: a practical review: part 1: general considerations in the management of epicardial pacing. *Anaesthesia*. 2007;62(3):264-71.
236. Merin O, Ilan M, Oren A, Fink D, Deeb M, Bitran D, et al. Permanent pacemaker implantation following cardiac surgery: indications and long-term follow-up. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2009;32(1):7-12.
237. Glikson M, Dearani JA, Hyberger LK, Schaff HV, Hammill SC, Hayes DL. Indications, effectiveness, and long-term dependency in permanent pacing after cardiac surgery. *The American journal of cardiology*. 1997;80(10):1309-13.
238. Kim MH, Deeb GM, Eagle KA, Bruckman D, Pelosi F, Oral H, et al. Complete atrioventricular block after valvular heart surgery and the timing of pacemaker implantation. *The American journal of cardiology*. 2001;87(5):649-51, A10.
239. Bates MG, Matthews IG, Fazal IA, Turley AJ. Postoperative permanent pacemaker implantation in patients undergoing trans-catheter aortic valve implantation: what is the incidence and are there any predicting factors? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011;12(2):243-53.
240. Khawaja MZ, Rajani R, Cook A, Khavandi A, Moynagh A, Chowdhary S, et al. Permanent pacemaker insertion after CoreValve transcatheter aortic valve implantation: incidence and contributing factors (the UK CoreValve Collaborative). *Circulation*. 2011;123(9):951-60.
241. Berul CI, Cecchin F. Indications and techniques of pediatric cardiac pacing. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2003;1(2):165-76.
242. Cohen MI, Bush DM, Vetter VL, Tanel RE, Wieand TS, Gaynor JW, et al. Permanent epicardial pacing in pediatric patients: seventeen years of experience and 1200 outpatient visits. *Circulation*. 2001;103(21):2585-90.
243. Khairy P, Landzberg MJ, Gatzoulis MA, Mercier LA, Fernandes SM, Cote JM, et al. Transvenous pacing leads and systemic thromboemboli in patients with intracardiac shunts: a multicenter study. *Circulation*. 2006;113(20):2391-7.
244. Bar-Cohen Y, Berul CI, Alexander ME, Fortescue EB, Walsh EP, Friedman JK, et al. Age, size, and lead factors alone do not predict venous obstruction in children and young adults with transvenous lead systems. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2006;17(7):754-9.
245. Figa FH, McCrindle BW, Bigras JL, Hamilton RM, Gow RM. Risk factors for venous obstruction in children with transvenous pacing leads. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 1997;20(8 Pt 1):1902-9.
246. Klug D, Vaksman G, Jarwe M, Wallet F, Francart C, Kacet S, et al. Pacemaker lead infection in young patients. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2003;26(7 Pt 1):1489-93.
247. Jaeggi ET, Hamilton RM, Silverman ED, Zamora SA, Hornberger LK. Outcome of children with fetal, neonatal or childhood diagnosis of isolated congenital atrioventricular block. A single institution's experience of 30 years. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(1):130-7.
248. Michaelsson M, Engle MA. Congenital complete heart block: an international study of the natural history. *Cardiovasc Clin*. 1972;4(3):85-101.
249. Villain E, Coatedoat-Chalumeau N, Marijon E, Boudjemline Y, Piette JC, Bonnet D. Presentation and prognosis of complete atrioventricular block in childhood, according to maternal antibody status. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(8):1682-7.

250. Breur JM, Udink Ten Cate FE, Kapusta L, Cohen MI, Crosson JE, Boramanand N, et al. Pacemaker therapy in isolated congenital complete atrioventricular block. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2002;25(12):1685-91.
251. Karpawich PP, Gillette PC, Garson A, Jr., Hesslein PS, Porter CB, McNamara DG. Congenital complete atrioventricular block: clinical and electrophysiologic predictors of need for pacemaker insertion. *The American journal of cardiology*. 1981;48(6):1098-102.
252. Beaufort-Krol GC, Schasfoort-van Leeuwen MJ, Stienstra Y, Bink-Boelkens MT. Longitudinal echocardiographic follow-up in children with congenital complete atrioventricular block. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2007;30(11):1339-43.
253. Bonatti V, Agnetti A, Squarcia U. Early and late postoperative complete heart block in pediatric patients submitted to open-heart surgery for congenital heart disease. *Pediatr Med Chir*. 1998;20(3):181-6.
254. Gross GJ, Chiu CC, Hamilton RM, Kirsh JA, Stephenson EA. Natural history of postoperative heart block in congenital heart disease: implications for pacing intervention. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2006;3(5):601-4.
255. Murphy DA, Tynan M, Graham GR, Bonham-Carter RE. Prognosis of complete atrioventricular dissociation in children after open-heart surgery. *Lancet*. 1970;1(7650):750-2.
256. Squarcia U, Merideth J, McGoon DC, Weidman WH. Prognosis of transient atrioventricular conduction disturbances complicating open heart surgery for congenital heart defects. *The American journal of cardiology*. 1971;28(6):648-52.
257. Weindling SN, Saul JP, Gamble WJ, Mayer JE, Wessel D, Walsh EP. Duration of complete atrioventricular block after congenital heart disease surgery. *The American journal of cardiology*. 1998;82(4):525-7.
258. Kongrad E. Prognosis for patients with congenital heart disease and postoperative intraventricular conduction defects. *Circulation*. 1978;57:867-70.
259. Villain E. Indications for pacing in patients with congenital heart disease. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2008;31 Suppl 1:S17-20.
260. Flinn CJ, Wolff GS, Dick M, 2nd, Campbell RM, Borkat G, Casta A, et al. Cardiac rhythm after the Mustard operation for complete transposition of the great arteries. *The New England journal of medicine*. 1984;310(25):1635-8.
261. Rein AJ, Simcha A, Ludomirsky A, Appelbaum A, Uretzky G, Tamir I. Symptomatic sinus bradycardia in infants with structurally normal hearts. *J Pediatr*. 1985;107(5):724-7.
262. Gillette PC, Shannon C, Garson A, Jr., Porter CJ, Ott D, Cooley DA, et al. Pacemaker treatment of sick sinus syndrome in children. *Journal of the American College of Cardiology*. 1983;1(5):1325-9.
263. Kay R, Estioko M, Wiener I. Primary sick sinus syndrome as an indication for chronic pacemaker therapy in young adults: incidence, clinical features, and long-term evaluation. *American heart journal*. 1982;103(3):338-42.
264. Anand N, McCrindle BW, Chiu CC, Hamilton RM, Kirsh JA, Stephenson EA, et al. Chronotropic incompetence in young patients with late postoperative atrial flutter: a case-control study. *European heart journal*. 2006;27(17):2069-73.
265. Silka MJ, Manwill JR, Kron J, McAnulty JH. Bradycardia-mediated tachyarrhythmias in congenital heart disease and responses to chronic pacing at physiologic rates. *The American journal of cardiology*. 1990;65(7):488-93.
266. Stephenson EA, Casavant D, Tuzi J, Alexander ME, Law I, Serwer G, et al. Efficacy of atrial antitachycardia pacing using the Medtronic AT500 pacemaker in patients with congenital heart disease. *The American journal of cardiology*. 2003;92(7):871-6.
267. Cecchin F, Frangini PA, Brown DW, Fynn-Thompson F, Alexander ME, Friedman JK, et al. Cardiac resynchronization therapy (and multisite pacing) in pediatrics and congenital heart disease: five years experience in a single institution. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2009;20(1):58-65.
268. Dubin AM, Janousek J, Rhee E, Strieper MJ, Cecchin F, Law IH, et al. Resynchronization therapy in pediatric and congenital heart disease patients: an international multicenter study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(12):2277-83.
269. Janousek J, Gebauer RA, Abdul-Khaliq H, Turner M, Kornyei L, Grollmuss O, et al. Cardiac resynchronization therapy in paediatric and congenital heart disease: differential effects in various anatomical and functional substrates. *Heart (British Cardiac Society)*. 2009;95(14):1165-71.
270. Thambo JB, Dos Santos P, De Guillebon M, Roubertie F, Labrousse L, Sacher F, et al. Biventricular stimulation improves right and left ventricular function after tetralogy of Fallot repair: acute animal and clinical studies. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2010;7(3):344-50.
271. Efthimiadis GK, Giannakoulas G, Parcharidou DG, Pagourelis ED, Kouidi EJ, Spanos G, et al. Chronotropic incompetence and its relation to exercise intolerance in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2011;153(2):179-84.
272. Sharma S, Elliott P, Whyte G, Jones S, Mahon N, Whipp B, et al. Utility of cardiopulmonary exercise in the assessment of clinical determinants of functional capacity in hypertrophic cardiomyopathy. *The American journal of cardiology*. 2000;86(2):162-8.
273. Agarwal S, Tuzcu EM, Desai MY, Smedira N, Lever HM, Lytle BW, et al. Updated meta-analysis of septal alcohol ablation versus myectomy for hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(8):823-34.
274. Alam M, Dokainish H, Lakkis NM. Hypertrophic obstructive

- cardiomyopathy-alcohol septal ablation vs. myectomy: a meta-analysis. *European heart journal*. 2009;30(9):1080-7.
275. Chang SM, Nagueh SF, Spencer WH, 3rd, Lakkis NM. Complete heart block: determinants and clinical impact in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy undergoing nonsurgical septal reduction therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(2):296-300.
 276. Jeanrenaud X, Goy JJ, Kappenberger L. Effects of dual-chamber pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet*. 1992;339(8805):1318-23.
 277. Topilski I, Sherez J, Keren G, Copperman I. Long-term effects of dual-chamber pacing with periodic echocardiographic evaluation of optimal atrioventricular delay in patients with hypertrophic cardiomyopathy >50 years of age. *The American journal of cardiology*. 2006;97(12):1769-75.
 278. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, Grillo M, Bloise R, Ronchetti E, et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2004;292(11):1341-4.
 279. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *The New England journal of medicine*. 2003;348(19):1866-74.
 280. Schwartz PJ, Spazzolini C, Crotti L. All LQT3 patients need an ICD: true or false? *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2009;6(1):113-20.
 281. Eldar M, Griffin JC, Abbott JA, Benditt D, Bhandari A, Herre JM, et al. Permanent cardiac pacing in patients with the long QT syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 1987;10(3):600-7.
 282. Moss AJ, Liu JE, Gottlieb S, Locati EH, Schwartz PJ, Robinson JL. Efficacy of permanent pacing in the management of high-risk patients with long QT syndrome. *Circulation*. 1991;84(4):1524-9.
 283. Viskin S, Fish R, Zeltser D, Belhassen B, Heller K, Brosh D, et al. Arrhythmias in the congenital long QT syndrome: how often is torsade de pointes pause dependent? *Heart (British Cardiac Society)*. 2000;83(6):661-6.
 284. Avasthi K, Gupta S, Avasthi G. An unusual case of complete heart block with triplet pregnancy. *Indian Heart J*. 2003;55(6):641-2.
 285. Kenmure AC, Cameron AJ. Congenital complete heart block in pregnancy. *Br Heart J*. 1967;29(6):910-2.
 286. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2011;32(24):3147-97.
 287. Suri V, Keenanasseril A, Aggarwal N, Vijayvergiya R, Chopra S, Rohilla M. Maternal complete heart block in pregnancy: analysis of four cases and review of management. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009;35(3):434-7.
 288. Linde CL, Bocray A, Jonsson H, Rosenqvist M, Radegran K, Ryden L. Re-used pacemakers--as safe as new? A retrospective case-control study. *European heart journal*. 1998;19(1):154-7.
 289. McGregor M. The reuse of cardiac pacemakers. *Can J Cardiol*. 1992;8(7):697-701.
 290. Rosengarten M, Chiu R, Hoffman R. A prospective trial of new versus refurbished cardiac pacemakers: a Canadian experience. *Can J Cardiol*. 1989;5(3):155-60.
 291. Baman TS, Meier P, Romero J, Gakenheimer L, Kirkpatrick JN, Sovitch P, et al. Safety of pacemaker reuse: a meta-analysis with implications for underserved nations. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2011;4(3):318-23.
 292. Mugica J, Duconge R, Henry L. Survival and mortality in 3,701 pacemaker patients: arguments in favor of pacemaker reuse. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 1986;9(6 Pt 2):1282-7.
 293. Garcia-Bolao I, Alegria E. Implantation of 500 consecutive cardiac pacemakers in the electrophysiology laboratory. *Acta cardiologica*. 1999;54(6):339-43.
 294. Yamamura KH, Kloosterman EM, Alba J, Garcia F, Williams PL, Mitran RD, et al. Analysis of charges and complications of permanent pacemaker implantation in the cardiac catheterization laboratory versus the operating room. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 1999;22(12):1820-4.
 295. Giudici MC, Paul DL, Bontu P, Barold SS. Pacemaker and implantable cardioverter defibrillator implantation without reversal of warfarin therapy. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2004;27(3):358-60.
 296. Chow V, Ranasinghe I, Lau J, Stowe H, Bannon P, Hendel N, et al. Peri-procedural anticoagulation and the incidence of haematoma formation after permanent pacemaker implantation in the elderly. *Heart, lung & circulation*. 2010;19(12):706-12.
 297. Dreger H, Grohmann A, Bondke H, Gast B, Baumann G, Melzer C. Is antiarrhythmia device implantation safe under dual antiplatelet therapy? *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2010;33(4):394-9.
 298. Kenneth A, Ellenbogen GN, Chu-Pak Lau, and Bruce L. Wilkoff. *Clinical Cardiac Pacing, Defibrillation, and Resynchronization Therapy* 4th ed: Elsevier; 2011.
 299. Rajappan K. Permanent pacemaker implantation technique: part I: arrhythmias. *Heart (British Cardiac Society)*. 2009;95(3):259-64.
 300. Rajappan K. Permanent pacemaker implantation technique: part II. *Heart (British Cardiac Society)*. 2009;95(4):334-42.
 301. Beltott PH, Reynolds DW. Permanent pacemaker implantation. In: Ellenbogen KA, Kay N, Wilkoff BL, eds. *Clinical cardiac pacing*. Philadelphia: WB Saunders, 1995.
 302. Baddour LM, Bettmann MA, Bolger AF, Epstein AE, Ferrieri

- P, Gerber MA, et al. Nonvalvular cardiovascular device-related infections. *Circulation*. 2003;108(16):2015-31.
303. Klug D, Balde M, Pavin D, Hidden-Lucet F, Clementy J, Sadoul N, et al. Risk factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large prospective study. *Circulation*. 2007;116(12):1349-55.
304. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, et al. Risk factor analysis of permanent pacemaker infection. *Clin Infect Dis*. 2007;45(2):166-73.
305. Bloom H, Heeke B, Leon A, Mera F, Delurgio D, Beshai J, et al. Renal insufficiency and the risk of infection from pacemaker or defibrillator surgery. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2006;29(2):142-5.
306. Greenspon AJ, Prutkin JM, Sohail MR, Vikram HR, Baddour LM, Danik SB, et al. Timing of the most recent device procedure influences the clinical outcome of lead-associated endocarditis results of the MEDIC (Multicenter Electrophysiologic Device Infection Cohort). *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(7):681-7.
307. Johansen JB, Jorgensen OD, Moller M, Arnsbo P, Mortensen PT, Nielsen JC. Infection after pacemaker implantation: infection rates and risk factors associated with infection in a population-based cohort study of 46299 consecutive patients. *European heart journal*. 2011;32(8):991-8.
308. Nery PB, Fernandes R, Nair GM, Sumner GL, Ribas CS, Menon SM, et al. Device-related infection among patients with pacemakers and implantable defibrillators: incidence, risk factors, and consequences. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2010;21(7):786-90.
309. de Oliveira JC, Martinelli M, Nishioka SA, Varejao T, Uipe D, Pedrosa AA, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis before the implantation of pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2009;2(1):29-34.
310. Asif A, Salman LH, Lopera GG, Carrillo RG. The dilemma of transvenous cardiac rhythm devices in hemodialysis patients: time to consider the epicardial approach? *Kidney Int*. 2011;79(12):1267-9.
311. Lekkerkerker JC, van Nieuwkoop C, Trines SA, van der Bom JG, Bernards A, van de Velde ET, et al. Risk factors and time delay associated with cardiac device infections: Leiden device registry. *Heart (British Cardiac Society)*. 2009;95(9):715-20.
312. Rjinders B.J. Pacemaker and ICD infections. Erasmus MC. University Medical Center Rotterdam. 2007
313. Tarakji KG, Chan EJ, Cantillon DJ, Doonan AL, Hu T, Schmitt S, et al. Cardiac implantable electronic device infections: presentation, management, and patient outcomes. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2010;7(8):1043-7.
314. Klug D, Wallet F, Lacroix D, Marquie C, Kouakam C, Kacet S, et al. Local symptoms at the site of pacemaker implantation indicate latent systemic infection. *Heart (British Cardiac Society)*. 2004;90(8):882-6.
315. Viola GM, Awan LL, Darouiche RO. Nonstaphylococcal infections of cardiac implantable electronic devices. *Circulation*. 2010;121(19):2085-91.
316. Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, Knight BP, Levison ME, Lockhart PB, et al. Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(3):458-77.
317. Dababneh AS, Sohail MR. Cardiovascular implantable electronic device infection: a stepwise approach to diagnosis and management. *Cleve Clin J Med*. 2011;78(8):529-37.
318. Sohail MR, Sultan OW, Raza SS. Contemporary management of cardiovascular implantable electronic device infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8(7):831-9.
319. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, et al. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(18):1851-9.
320. Margey R, McCann H, Blake G, Keelan E, Galvin J, Lynch M, et al. Contemporary management of and outcomes from cardiac device related infections. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2010;12(1):64-70.
321. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, et al. Infective endocarditis complicating permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infection. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(1):46-53.
322. Baddour LM. Long-term suppressive antimicrobial therapy for intravascular device-related infections. *Am J Med Sci*. 2001;322(4):209-12.
323. Wenzel RP. Minimizing surgical-site infections. *The New England journal of medicine*. 2010;362(1):75-7.
324. Darouiche RO, Wall MJ, Jr, Itani KM, Otterson MF, Webb AL, Carrick MM, et al. Chlorhexidine- Alcohol versus Povidone-Iodine for Surgical-Site Antisepsis. *The New England journal of medicine*. 2010;362(1):18-26.
325. Da Costa A, Kirkorian G, Cucherat M, Delahaye F, Chevalier P, Cerisier A, et al. Antibiotic prophylaxis for permanent pacemaker implantation: a meta-analysis. *Circulation*. 1998;97(18):1796-801.
326. van Rees JB, de Bie MK, Thijssen J, Borleffs CJ, Schalijs MJ, van Erven L. Implantation-related complications of implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy devices: a systematic review of randomized clinical trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(10):995- 1000.