Atrial Fibrillation in Chronic Obstruktive Pulmonary Disease

Silmi Kaffah¹, Yoga Yuniadi², Erlang Samoedro¹.

¹Departemen Pulmonologi Dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

²Departemen Kardiologi Dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Jakarta

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) often coexists with cardiovascular disease (comorbidities) that may have a significant impact in prognosis. Atrial fibrillation (AF) is the most common comorbid, which is supraventricular tachyarrhythmias uncoordinated and ineffective atrial activation. Emergence of atrial fibrillation if not handled properly associated with morbidity and mortality are high. Exact pathogenesis of AF in COPD but may associated with atrial factors, inflammation, activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), coronary heart disease, disorders of the autonomic tone and pharmacological. Complications of AF consisted of thromboembolic events including stroke. The management of AF with COPD should be adjusted to optimize therapeutic result

(J Kardiol Indones. 2015;36:94-110)

Keywords: Atrial Fibrillation, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Pathophysiology, Complication, Management

Fibrilasi Atrium pada Penyakit Paru Obstruktif Kronik

Silmi Kaffah¹, Yoga Yuniadi², Erlang Samoedro¹.

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) yang disertai penyakit kardiovaskular sebagai komorbid akan memperberat prognosis. Komorbid tersering adalah fibrilasi atrium yaitu takiaritmia supraventrikular yang tidak terkoordinasi dan tidak efektifnya aktivasi atrium. Munculnya fibrilasi atrium apabila tidak tertangani dengan baik berkaitan dengan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Patofisiologi fibrilasi atrium pada PPOK diduga antara lain akibat faktor atrium, inflamasi, aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron, penyakit jantung koroner, gangguan tonus otonom dan farmakologis. Komplikasi fibrilasi atrium adalah terjadinya tromboemboli sistemik yaitu stroke. Penatalaksanaan fibrilasi atrium pada PPOK harus disesuaikan agar mencapai hasil pengobatan optimal.

(J Kardiologi Indones. 2015;36:94-110)

Kata kunci: Penyakit Paru Obstruktif Kronik, Fibrilasi Atrium, Patofisiologi, Komplikasi, Tatalaksana

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) akan tetap menjadi masalah kesehatan di dunia dan merupakan penyebab kematian terbanyak ke empat di dunia.¹ Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) tahun 2004, enam puluh empat juta orang menderita PPOK dan sebanyak tiga juta orang di dunia meninggal akibat

PPOK setiap tahunnya. *World Health Organization* (WHO) juga memprediksi tahun 2030, PPOK akan menjadi penyebab ketiga kematian di dunia.² Merokok merupakan faktor resiko utama terjadinya PPOK, namun merokok bukan satu-satunya faktor resiko PPOK. Faktor terjadinya PPOK selain rokok antara lain paparan terhadap debu organik, anorganik, bahan kimia dan polusi udara yang dihasilkan dari pembakaran kayu atau bahan biomassa lainnya.¹

Definisi PPOK menurut GOLD 2015 adalah penyakit paru yang dapat dicegah dan diobati ditandai oleh hambatan aliran udara yang bersifat progresif dan berhubungan dengan respons inflamasi pada paru dan saluran pernapasan terhadap partikel dan gas berbahaya. Eksaserbasi dan penyakit komorbid

Alamat Korespondensi

dr. Silmi Kaffah

¹Departemen Pulmonologi Dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. ²Departemen Kardiologi Dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Jakarta. E-mail: yogayl36@gmail.com

berperan serta terhadap keparahan masing-masing pasien.³ Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) mendefinisikan PPOK adalah penyakit paru yang dapat dicegah dan diobati, ditandai oleh hambatan aliran udara yang tidak sepenuhnya reversibel, bersifat progresif dan berhubungan dengan respons inflamasi paru terhadap partikel atau gas yang beracun disertai efek ekstra paru yang berkontribusi terhadap derajat berat penyakit.⁴

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) sering disertai dengan penyakit lain (komorbid) yang akan memperberat prognosis. Penyakit kardiovaskular merupakan faktor komorbid utama pada PPOK.⁵ Hipertensi pulmoner pada PPOK dianggap sebagai akibat kondisi hipoksia vasokonstriksi pulmoner, polisitemia dan kerusakan vaskular paru oleh emfisema. Hipertensi pulmoner merupakan mekanisme yang mendasari terjadinya hipertrofi ventrikel kanan dan kor pulmonal. Hipertensi pulmoner terjadi apabila tekanan arteri pulmoner rata-rata >20 mmHg, akibat dari peningkatan resistensi vaskuler pulmoner, sehingga terjadi dilatasi dan hipertrofi ventrikel kanan (kor pulmonal).⁶

Fibrilasi atrium (FA) merupakan komplikasi kardiovaskular tersering pada PPOK. Kor pulmonal, asidosis, hipoksemia dan penyakit jantung iskemik (PJI) merupakan penyebab utama hubungan PPOK dengan aritmia. Risiko aritmia pada pasien PPOK dipengaruhi oleh derajat PPOK, misalnya terjadi pada PPOK eksaserbasi dengan supraventrikular takikardi. Pada PPOK stabil tidak menutup kemungkinan didapatkan insiden fibrilasi atrium yang cukup besar.⁶

Penelitian prospektif oleh Buch dkk yang dilakukan di *The Copenhagen City Heart Study* (CCHS) menjelaskan bahwa penurunan persentase Volume Ekspirasi Paksa detik pertama prediksi (VEP₁% prediksi) adalah faktor independen mulainya onset baru FA, apabila tidak diobati dapat menyebabkan stroke dan angka kematian yang tinggi. Penelitian ini juga menekankan pentingnya elektrokardiografi (EKG) rutin pada pasien dengan PPOK.⁷ Sin dkk mendapatkan pada pasien PPOK mempunyai risiko tinggi terjadinya gagal jantung kongestif, aritmia dan infark miokard akut. Pasien rawat inap PPOK dengan gagal napas akut mempunyai tingkat kematian 70% yang berkaitan dengan aritmia. Angka kematian PPOK dengan aritmia pada pasien rawat inap sebesar 31% dan tanpa aritmia sebesar 8%.⁸ Tinjauan pustaka ini akan membahas tentang fibrilasi atrium pada pasien PPOK.

Diagnosis PPOK Berdasarkan Gold 2015

Penegakan diagnosis PPOK harus mempertimbangkan beberapa aspek antara lain derajat berat gejala pasien, nilai spirometri, risiko eksaserbasi dan komorbiditas. Dalam mendiagnosis PPOK dapat dipikirkan apabila pasien dengan gejala sesak napas, batuk kronik, produksi sputum dan mempunyai riwayat faktor risiko. Spirometri digunakan dalam penegakkan diagnosis apabila didapatkan Volume Ekspirasi Paksa detik pertama (VEP₁) dan Kapasitas Volume Paksa (KVP) kurang dari 0,70. Sesak napas pada PPOK dapat dinilai dengan kuisioner seperti *The Modified British Medical Research Council* (mMRC) dan *COPD Assessment Test* (CAT). *The Modified British Medical Research Council* (mMRC) digunakan untuk menilai gejala yang berhubungan dengan status kesehatan dan memperkirakan risiko mortalitas. *Cut of point* mMRC adalah 2, nilai mMRC bernilai 0 sampai dengan 4 berupa pernyataan sesak. **Tabel 1** menjabarkan isi kuisioner mMRC.^{3,9} *COPD Assessment Test* (CAT) adalah suatu kuisioner yang singkat dan mudah untuk menilai pengaruh PPOK terhadap status kesehatan. Kuisioner CAT merupakan kuisioner yang terdiri dari 8 pernyataan tervalidasi dengan nilai 0 sampai 40. Nilai *cut of point* CAT kurang dari 10. Pasien PPOK dengan nilai CAT kurang dari 10 dimasukkan dalam kelompok A dan C. Kuisioner CAT dapat pula digunakan untuk menilai efektifitas pengobatan terutama dalam hal pencegahan dan penatalaksanaan PPOK eksaserbasi maupun untuk mengevaluasi progresifitas penyakit. **Tabel 2** menjabarkan tentang isi kuisioner CAT.^{3,11}

Tabel 1. Kuisioner *The Modified British Medical Research Council* (mMRC)

Derajat	Keluhan sesak napas
0	Saya tidak sesak kecuali saat latihan berat
1	Saya sesak saat berjalan bergegas atau saat mendaki bukit kecil
2	Pada permukaan yang datar, saya berjalan lebih lambat dibandingkan teman sebaya
3	Saya harus berhenti untuk bernapas setelah berjalan kira-kira 100 yard (91,44 meter)
4	Saya terlalu sesak untuk keluar rumah atau sesak saat menggunakan atau melepaskan pakaian.

Dikutip dari (3)

Tabel 2. COPD Assessment Test (CAT)

COPD Assessment Test (CAT)							
Saya tidak pernah batuk	0	1	2	3	4	5	Saya selalu batuk
Tidak ada dahak sama sekali	0	1	2	3	4	5	Dada saya penuh dengan dahak
Tidak ada rasa berat (tertekan) di dada	0	1	2	3	4	5	Dada saya terasa berat (tertekan) sekali
Ketika saya jalan mendaki/naik tangga saya tidak sesak	0	1	2	3	4	5	Ketika saya jalan mendaki/naik tangga saya sangat sesak
Aktivitas sehari-hari saya di rumah tidak terbatas	0	1	2	3	4	5	Aktivitas sehari-hari di rumah sangat terbatas
Saya tidak khawatir keluar rumah meskipun menderita penyakit paru	0	1	2	3	4	5	Saya sangat khawatir keluar rumah meskipun saya menderita penyakit paru
Saya dapat tidur dengan nyenyak	0	1	2	3	4	5	Saya tidak dapat tidur dengan nyenyak
Saya sangat bertenaga	0	1	2	3	4	5	Saya tidak punya tenaga sama sekali

Dikutip dari (11)

Klasifikasi spirometri berdasarkan GOLD 2015, nilai *cut off points* untuk diagnosis PPOK adalah VEP_1/KVP kurang dari 0,70 pasca bronkodilator (BD). Kelompok GOLD 1 memiliki nilai VEP_1 lebih dari 80% prediksi, hambatan aliran udara ringan dan pasien tidak sadar jika mereka mempunyai kelainan fungsi paru. Kelompok GOLD 2 mempunyai nilai VEP_1 50% sampai 80% dan pasien mulai berobat disebabkan keluhan respirasi kronik. Kelompok GOLD 3 memiliki nilai VEP_1 30% hingga 50%. Kelompok GOLD 4 memiliki nilai VEP_1 kurang dari 30%. **Tabel 3** menjelaskan pembagian kelompok PPOK berdasarkan VEP_1 .³ Risiko munculnya onset baru FA pada PPOK 1,8 kali lebih tinggi pada VEP_1 % prediksi 60-80% dibandingkan dengan VEP_1 % prediksi $\geq 80\%$. Risiko FA pada PPOK yang menjalani rawat inap 1,3 kali lebih tinggi pada VEP_1 % prediksi $< 60\%$ dibandingkan dengan VEP_1 % prediksi $> 80\%$.⁷

Eksaserbasi akut pada PPOK merupakan timbulnya perburukan dibandingkan dengan kondisi sebelumnya. Gejala eksaserbasi antara lain sesak bertambah, produksi sputum meningkat, dan perubahan warna sputum menjadi purulen. Eksaserbasi akut dibagi menjadi tiga yaitu tipe I (eksaserbasi berat) apabila memiliki tiga gejala diatas, tipe II (eksaserbasi sedang) memiliki dua gejala diatas, tipe III (eksaserbasi

ringan) memiliki 1 gejala diatas ditambah infeksi saluran napas lebih dari 5 hari, demam tanpa sebab lain, peningkatan batuk, peningkatan mengi atau peningkatan frekuensi pernapasan $>20\%$ nilai dasar.⁴ Pada PPOK stabil didapatkan 7% fibrilasi atrium, 9 % *prolonged corrected QT* (QTc), 2% *left bundle branch block* (LBBB) dan 7 % *right bundle branch block*, dan memiliki gambaran iskemik pada EKG sebanyak 21%. Fibrilasi atrium yang terjadi pada PPOK eksaserbasi yang dirawat inap sebanyak 8-13%.¹⁰

Pendekatan diagnosis PPOK dengan melihat gejala, riwayat eksaserbasi, nilai spirometri yang dikombinasikan dengan penyakit komorbid lebih merefleksikan PPOK dibandingkan hanya menilai hambatan aliran udara. Derajat PPOK berdasarkan GOLD dibagi atas A,B,C dan D. **Kelompok A** memiliki risiko ringan dan gejala sedikit yang ditandai dengan riwayat eksaserbasi 0 - 1 dalam 1 tahun, tidak terdapat riwayat rawat inap akibat eksaserbasi dan nilai CAT <10 atau mMRC 0 sampai 1. Nilai spirometri termasuk kelompok GOLD 1 atau 2. **Kelompok B** memiliki risiko ringan dan gejala yang lebih banyak ditandai dengan riwayat eksaserbasi 0 - 1 dalam 1 tahun, tidak terdapat riwayat rawat inap akibat eksaserbasi dan nilai CAT ≥ 10 atau mMRC ≥ 2 . Pasien **kelompok C** memiliki risiko tinggi, gejala sedikit ditandai dengan

Tabel 3. Pembagian kelompok PPOK berdasarkan VEP_1

Kelompok PPOK ($VEP_1/KVP < 0,70$)	Nilai VEP_1
GOLD 1 : Ringan	$VEP_1 \geq 80\%$ prediksi
GOLD 2 : Sedang	$50\% \leq VEP_1 < 80\%$ prediksi
GOLD 3 : Berat	$30\% \leq VEP_1 < 50\%$ prediksi
GOLD 4 : Sangat Berat	$VEP_1 < 30\%$ prediksi

Dikutip dari (3)

riwayat eksaserbasi ≥ 2 dalam 1 tahun dan ≥ 1 terdapat riwayat rawat inap akibat eksaserbasi dan nilai CAT < 10 atau mMRC 0-1. Nilai spirometri termasuk kelompok GOLD 3 atau 4. Pasien **kelompok D** memiliki risiko tinggi, gejala banyak ditandai dengan riwayat eksaserbasi ≥ 2 dalam 1 tahun, ≥ 1 terdapat riwayat rawat inap akibat eksaserbasi dan nilai CAT ≥ 10 atau mMRC ≥ 2 . Nilai spirometri termasuk kelompok GOLD 3 atau 4. Risiko eksaserbasi yang lebih tinggi dihubungkan dengan perburukan VE1 yang lebih cepat dan status kesehatan. Nilai CAT lebih dari 10 dihubungkan dengan gangguan status kesehatan. Penelitian prospektif yang menyatakan peningkatan risiko eksaserbasi pada kelompok PPOK sesuai GOLD menyatakan bahwa eksaserbasi, rawat inap dan kematian berhubungan dengan perburukan hambatan aliran udara dan derajat berat spirometri. Gambar 1 menjelaskan pembagian PPOK berdasarkan gejala, spirometri dan riwayat eksaserbasi.³

sudah mencapai 2% di Eropa, yang meningkat dua kali lipat dalam sepuluh tahun terakhir. Prevalensi fibrilasi atrium bervariasi menurut usia dan jenis kelamin. Berdasarkan usia, < 49 tahun prevalensi FA 0,12%-0,16%, usia 60-70 tahun prevalensi FA 3,7%-4,2% pada dan usia > 80 prevalensi FA 10%-17%. Fibrilasi atrium lebih sering ditemukan pada laki-laki dengan perbandingan laki-laki dan perempuan 1,2 : 1.¹²

Definisi FA berdasarkan *American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines* (ACC/AHA/ESC) tahun 2006 adalah takiaritmia supraventrikular yang ditandai dengan aktivasi atrium yang tidak terkoordinasi dengan menurunnya fungsi mekanik atrium. Pada Elektrokardiografi (EKG), FA ditandai dengan gelombang fibrilasi yang bergetar cepat, bervariasi pada amplitudo yang berakibat hilangnya gelombang P, bentuk serta waktu yang

Gambar 1. Alur diagnosis PPOK berdasarkan GOLD 2015
Dikutip dari (3)

Fibrilasi Atrium

Dalam dua puluh tahun terakhir FA menjadi salah satu masalah kesehatan yang menyebabkan meningkatnya biaya perawatan Rumah Sakit (RS) di negara barat. Diperkirakan jumlah pasien dengan fibrilasi atrium pada tahun 2030 di Eropa sebanyak 14-17 juta jiwa dan 120.000-215.000 kasus baru FA per tahunnya. Prevalensi FA semakin meningkat. Angka penderita FA

menyebabkan respon ventrikel yang cepat apabila konduksi atrioventrikular (AV) intak. Respon ventrikel terhadap FA tergantung dari elektrofisiologi nodus AV dan jalur konduksi lainnya, tonus simpatis dan vagal, ada tidaknya jalur konduksi tambahan dan obat-obatan.¹³

Definisi FA terbaru menurut the *American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society*

(ACC/AHA/HRS) tahun 2014 adalah takiaritmia supraventrikular yang tidak terkoordinasi dan tidak efektifnya aktivasi atrium. Pada gambaran EKG ditemukan interval R-R yang tidak teratur (saat terdapat Atrial Ventrikular/AV), tidak terlihatnya gelombang P dan aktivitas atrium yang tidak teratur. Perubahan hemodinamik FA dapat disebabkan karena kontrol laju ventrikel kurang optimal (terlalu cepat atau terlalu lambat), hilangnya koordinasi aktivitas atrium, variabilitas kecepatan pengisian ventrikel dan aktivasi saraf parasimpatis.¹⁴

Tabel 4. Faktor risiko dan petanda hayati/ *biomarker* untuk fibrilasi atrium

Faktor risiko Klinis
Bertambahnya umur
Hipertensi Infark miokard Penyakit jantung katup Gagal jantung
Obesitas
<i>Obstructive Sleep Apnea</i> (OSA)
Bedah jantung toraks
Merokok
<i>Exercise</i> /latihan
Alkohol
Hipertiroid
Peningkatan nadi
Ras Eropa
Riwayat keluarga
Genetik
EKG
Left Ventricular Hypertrophy (LVH)
Ekokardiografi
Pembesaran atrium kiri
Penurunan dari pemendekan fraksi ventrikel kiri
Peningkatan ketebalan dinding ventrikel kiri
<i>Biomarkers</i> /petanda hayati
Peningkatan <i>C-Reactive Protein</i> (CRP)
Peningkatan <i>B-type Natriuretic Peptide</i> (BNP)

Dikutip dari (14)

Fibrilasi atrium berdasarkan *The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology* (ESC) tahun 2010 didefinisikan berdasarkan kriteria dibawah ini yang meliputi:¹⁵

1. Gambaran EKG memperlihatkan gambaran interval R-R yang tidak teratur (absolut aritmia) dan tidak mengikuti pola tertentu.
2. Tidak terlihat gelombang P pada EKG di semua sadapan. Gambaran P yang tidak teratur dapat terlihat jelas di sadapan V₁
3. Interval P-P pada fibrilasi atrium pendek (200 ms)

setara dengan frekuensi denyut atrium 300 kali per menit.

Beberapa faktor risiko secara klinis, gambaran EKG, petanda biokimia berhubungan dengan risiko meningkatnya insiden FA. Sebuah analisis epidemiologi menemukan 56% dari populasi yang berisiko FA memiliki faktor risiko lebih dari satu. Oleh karena itu, untuk mencegah FA melalui pendekatan faktor risiko yakni dengan kontrol tekanan darah dan program penurunan berat badan. Banyak kasus yang berpotensi menyebabkan fibrilasi atrium yang bersifat reversibel seperti alkohol, bedah jantung-toraks dan non kardiak, infark miokard, perikarditis, hipertiroid, pneumonia dan emboli paru. Tabel 4 dibawah ini adalah faktor risiko FA.¹⁴

Klasifikasi fibrilasi atrium

Klasifikasi FA berdasarkan *The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology* (ESC) tahun 2010 dibagi atas lima yakni awitan pertama (*first diagnosed*), paroksismal, persisten, persisten menahun (*long-standing persistent*) dan permanen. Penjelasan klasifikasi adalah sebagai berikut:¹⁵

1. **Fibrilasi Atrium awitan pertama/first diagnosed atrial fibrillation** adalah FA pertama kali yang dialami, terlepas dari durasi dan beratnya gejala yang muncul akibat FA tersebut.
2. **Fibrilasi atrium paroksismal/paroxysmal atrial fibrillation** adalah FA yang muncul dan menghilang dalam 7 hari, berlangsung hanya dalam 48 jam. Waktu 48 jam merupakan tolak ukur karena pada FA yang muncul >48 jam kemungkinan kembali ke irama sinus lebih rendah dan perlu dipertimbangkan pemberian antikoagulan untuk menurunkan risiko stroke.
3. **Fibrilasi atrium persisten/Atrial fibrillation persistent** dapat ditegakkan bila >7 hari atau membutuhkan kardioversi sebagai metode terminasi, baik secara farmakologik atau elektrik.
4. **Fibrilasi atrium persisten menahun/ Long-standing persistent atrial fibrillation** adalah FA yang sudah berlangsung ≥1 tahun saat dilakukan strategi kontrol irama (*Rhythm control strategy*)
5. **Fibrilasi atrium permanen/permanent atrial fibrillation** adalah sudah diketahui oleh pasien dan dokter. Intervensi kontrol irama secara agresif tidak menjadi prioritas dalam pengobatan.

Klasifikasi ini berguna untuk manajemen klinis pasien fibrilasi atrium, terutama apabila gejala terkait FA perlu dipertimbangkan. Keputusan klinis perlu dipertimbangkan faktor individu dan komorbid. *Silent atrial fibrillation (Silent AF)* bersifat asimtomatik yang bermanifestasi terhadap komplikasi terkait FA seperti stroke iskemik atau takikardiomiopati yang didiagnosis berdasarkan EKG. *Silent AF* dapat hadir sebagai salah satu bentuk temporal fibrilasi atrium. Aritmia cenderung berkembang dari persisten fibrilasi atrium (*non self terminating* atau membutuhkan kardioversi dalam 48 jam) ke *long standing persistent atrial fibrillation*/fibrilasi atrium persisten menahun (>1 tahun) dan akhirnya fibrilasi atrium permanen (diterima). *First onset atrial fibrillation* /awitan pertama fibrilasi atrium dapat terjadi pada serangan pertama atau berulang dan sudah dianggap menjadi permanen. Berbagai tipe

FA dapat dilihat pada gambar 2 di bawah ini.¹⁵

sampai 170 kali per menit. Fibrilasi atrium merupakan sumber morbiditas dan kematian karena terjadi kerusakan fungsi jantung dan meningkatkan risiko stroke. Gambar 3 menggambarkan EKG dengan FA. Tidak terdapat gelombang P yang digantikan oleh aktivitas listrik yang tidak teratur. Laju ventrikel irregular dan kacau.¹⁶

Gejala FA kadang bersifat asimtomatik. Pada sebagian orang dapat muncul sebagai gagal jantung atau kolaps kardiovaskular. Pasien sebagian besar mengeluhkan palpitasi, sesak napas, kelelahan, pusing dan nyeri dada. Oleh karena gejalanya non spesifik, tidak dapat mendiagnosis dan menentukan onset dari FA. Pemeriksaan standar yang digunakan untuk mengevaluasi fungsi jantung dan faktor komorbid termasuk dengan EKG, pemeriksaan darah lengkap, pemeriksaan profil metabolik lengkap, *thyroid stimulating hormone (TSH)*, foto toraks dan ekokardiografi. Ekokardiografi memberikan informasi

Gambar 2. Tipe fibrilasi atrium
Dikutip dari (15)

Diagnosis Fibrilasi atrium

Pada gambaran EKG pada FA ditemukan penggantian gelombang P dengan aktivasi sinkron dari atrium dengan gelombang yang cepat dalam ukuran, amplitude dan waktu yang berbeda. Kompleks QRS menjadi sempit, respon ventrikel cepat berkisar 90

mengenai ukuran jantung, ukuran ruang jantung, anatomi dan fungsi katup, kelainan gerakan dinding, fungsi sistolik dan diastolik dan penyakit perikardial. Bila dicurigai secara klinis penyakit jantung iskemik, maka kadar isoenzim kreatin kinase dan troponin harus diperoleh. Beberapa pasien diperlukan pemeriksaan tambahan seperti *stress testing* dan studi elektrofisiologi. Tabel 5 menunjukkan evaluasi awal untuk FA.¹⁶

Gambar 3. Gambaran EKG ada fibrilasi atrium
Dikutip dari (16)

Tabel 5. Evaluasi awal fibrilasi atrium.

Pemeriksaan	Tujuan
Foto toraks	Mengidentifikasi kemungkinan penyakit paru. (pneumonia, kongesti vaskular, PPOK)
Darah lengkap	Mengidentifikasi kondisi komorbid. (anemia, infeksi)
Profil metabolik lengkap	<ul style="list-style-type: none"> - Mengidentifikasi gangguan elektrolit yang dapat menyebabkan atau memperberat fibrilasi atrium. - Menilai fungsi ginjal dan hepar, serta kadar glukosa darah.
Ekokardiografi	Menilai ukuran dan besar jantung; tekanan dan ukuran ruang jantung; efusi perikardial; kelainan gerakan dinding; fungsi sistolik dan diastolik.
1EKG	<ul style="list-style-type: none"> - Mendiagnosis fibrilasi atrium dan mengidentifikasi kelainan aritmia lainnya seperti atrial flutter dan takikardi. - Mengidentifikasi kondisi jantung (hipertrofi ventrikel kiri, iskemi, keregangan/<i>strain</i>, cedera/<i>injury</i>)
Pemeriksaan <i>thyroid-stimulating hormone</i> /TSH	Mengidentifikasi hipertiroid

Dikutip dari (16)

Pemeriksaan fisis yang ditemukan pada FA antara lain nadi yang irregular, pulsasi vena jugularis yang irregular, intensitas bunyi jantung pertama yang bervariasi atau tidak terdengar keempat bunyi yang terdengar selama irama sinus. Temuan pemeriksaan fisis ini ditemukan pula pada pasien dengan atrial flutter, kecuali didapatkan irama regular dan osilasi vena yang cepat sesekali terlihat pada jugularis.¹³ Evaluasi klinis juga termasuk Skor EHRA untuk FA (*EHRA score of AF-related symptoms*) merupakan sistem skoring yang dibuat oleh EHRA (*European Heart Rhythm Association*) untuk menentukan

berat ringannya klasifikasi penderita fibrilasi atrium berdasarkan gejalanya. Pembagian skor EHRA ini terdiri atas lima kelompok yaitu EHRA I, II, III dan IV. EHRA I menunjukkan tidak ada gejala. EHRA II menunjukkan gejala ringan dan aktivitas sehari-hari tidak terganggu. EHRA III menunjukkan gejala berat dan aktivitas sehari-hari terganggu. EHRA V menunjukkan gejala yang menyebabkan disabilitas dan tidak dapat melanjutkan aktivitas normal sehari-hari. Klasifikasi *Atrial Fibrillation (AF) related symptoms* (skor EHRA) akan diringkas dalam Tabel 6 di bawah ini.¹⁵

Tabel 6. Skor EHRAKlasifikasi *AF related symptoms* (skor EHRA)

Kelas EHRA	Keterangan
EHRA I	Tidak ada gejala
EHRA II	Gejala ringan/ <i>mild symptoms</i> ; aktivitas sehari-hari tidak terganggu.
EHRA III	Gejala berat/ <i>severe symptoms</i> ; aktivitas sehari-hari terganggu
EHRA IV	Gejala disabilitas/ <i>disabling symptoms</i> ; tidak dapat melanjutkan aktivitas normal sehari-hari.

Dikutip dari (15)

Patofisiologi Fibrilasi Atrium pada PPOK

Fibrilasi atrium terjadi ketika **kelainan struktur** dan/atau **elektrofisiologi** merubah atrium untuk membentuk impuls yang tidak normal dan/atau lebih cepat. Kelainan ini disebabkan oleh mekanisme patofisiologis yang beragam sehingga FA menjadi fenotip untuk beberapa jalur penyakit yang mekanismenya sulit dipahami. Penyakit lain seperti amiloidosis, hemokromatosis dan sarkoidosis dapat menyebabkan fibrilasi atrium. Faktor penyebab ekstra kardial yang dapat menyebabkan fibrilasi atrium

Gambar 4. Mekanisme fibrilasi atrium
Dikutip dari (14)

antara lain hipertensi, *sleep apnea*, obesitas, penggunaan alkohol/obat-obatan dan hipertiroid. **Gambar 4** dibawah ini menunjukkan skema mekanisme yang terjadi pada FA.¹² Berbagai faktor yang diduga menjadi penyebab aritmia pada PPOK antara lain hipoksemia, asidosis, alkalosis, hipokalemi, obat-obatan (digitalis, metilxantin, agonis beta adrenergik, propelan aerosol, steroid), etanol, penyakit jantung koroner, kor pulmonal, dan stimulasi sistem adrenergik dan/atau antikolinergik.¹⁷

Faktor atrium

Perubahan histopatologi yang sering terjadi pada fibrilasi atrium adalah fibrosis atrium dan hilangnya massa otot atrium. Fibrosis pada atrium mendahului timbulnya fibrilasi atrium. Fibrosis intersisial mungkin ditimbulkan akibat apoptosis yang menyebabkan hilangnya miofibril, akumulasi glikogen, gangguan penyatuan sel pada *gap junctions*.¹³ Gangguan struktur atrium antara lain inflamasi, fibrosis, hipertrofi yang mendasari penyakit jantung terkait dengan hipertensi, penyakit jantung koroner, penyakit jantung katup, kardiomiopati dan gagal jantung. Hal ini menyebabkan pelebaran atrium kiri, dilatasi atrium dan menyebabkan tekanan pada dinding atrium. Kelainan struktur ini menyebabkan terdapat heterogenitas dalam mengubah konduksi impuls dan/atau refrakter, dan menghasilkan substrat *arrhythmogenic*.¹⁴

Penelitian *cross sectional* yang dilakukan Yildiz dkk, pada pasien PPOK didapatkan peningkatan total durasi QRS dibandingkan dengan kelompok kontrol. Ventrikular aritmia pada PPOK berhubungan dengan peningkatan QT *dispersion* (QTd) karena perubahan otonom. Peningkatan dinding bebas ventrikel, ketebalan septum interventrikel, dimensi interna ventrikel kanan, dan diameter atrium kanan didapatkan pula pada pasien PPOK. Fraksi ejeksi/*ejection fraction* dan *fraction shortening* menurun pada pasien PPOK dibandingkan dengan kontrol. Ketebalan dinding posterior ventrikel kiri, diameter internal (diastolik), *mass index*, diameter atrium kiri dan denyut jantung sama pada pasien PPOK dan kelompok kontrol.¹⁸

Penelitian Asad dkk mendapatkan Gelombang P pada pasien PPOK tidak konstan, dan pada PPOK eksaserbasi didapatkan peningkatan peningkatan amplitudo yang menunjukkan regangan pada atrium kanan.¹⁹ Hipertrofi dan kelainan fungsional

ventrikel kanan pada PPOK banyak ditemui. Hipertrofi ventrikel kiri juga terdapat pada pasien PPOK yang disebabkan perubahan biokimia dan anatomi, termasuk menurunnya norepinefrin dan kelainan histokimia serabut saraf, penekanan aktivitas miofibrin adenosin trifosfat dan meningkatnya serat kolagen. Tekanan ventrikel kanan yang meningkat pada hipertensi pulmoner menghasilkan pergeseran ke kiri *ventricular septal shift* yang ditandai pada akhir sistol dan awal diastol dengan geometri distorsi ventrikel kiri, sehingga terjadi perpanjangan waktu relaksasi isovolumetrik ventrikel kiri dan berkurangnya pengisian awal diastolik.²⁰

Inflamasi

Aktivasi leukosit memegang peranan penting dalam jalur inflamasi yang mendasari fibrilasi atrium. Sitokin dan kemokin ikut andil dalam mengatur dan mengaktifkan leukosit, hal ini dinilai mediator potensial dalam pembentukan trombus terkait fibrilasi atrium (*AF-related thrombosis*). Mediator inflamasi tersebut antara lain *C-reactive protein* (CRP), *tumor necrosis factor α* (TNF- α), *interleukine* (IL)-6, IL-8, dan *monoattractant protein 1* (MCP-1). Meningkatnya nilai *C-Reactive Protein* (CRP) dapat memprediksi risiko terjadinya fibrilasi atrium dan terdapatnya sumbatan spontan kontras pada atrium kiri yang terlihat pada ekokardiografi, terutama pada pasien yang memiliki risiko stroke rendah atau sedang. Meningkatnya kadar TNF- α pada plasma dan jaringan atrium kiri merupakan korelasi positif terhadap diameter atrium kiri pada pasien dengan penyakit jantung reumatik dan fibrilasi atrium kronik. Meningkatnya TNF α juga dilaporkan pada pasien fibrilasi atrium persisten daripada fibrilasi paroksismal. Rendahnya serum IL-2 pada pasien rawat inap, menunjukkan keberhasilan terapi kardioversi dengan gejala onset yang baru. Meningkatnya kadar IL-6 berkorelasi dengan durasi dan terdapatnya FA serta meningkatnya diameter atrium kiri. Beberapa penelitian menghubungkan peningkatan IL-8 dengan fibrilasi atrium permanen. MCP-1 dilaporkan meningkat secara signifikan selama fibrilasi atrium, dan mencapai kadar tertinggi pada kasus trombus atrium.²¹

Andreas dkk mendapatkan inflamasi menetap pada PPOK derajat sedang sampai berat, yang memiliki komorbid kardiovaskular, ditandai dengan kenaikan CRP. Pada PPOK terdapat pula aktivasi neurohumoral, yaitu terdapatnya inflamasi, kakeksia, efek pada ventilasi

dan disfungsi otot skeletal yang berkontribusi pada patogenesis PPOK, dan melibatkan disfungsi otot pernapasan. **Gambar 5** menjelaskan tentang kaitan

Gambar 5. Kaitan aktivasi neurohumoral dengan PPOK
Dikutip dari (22)

aktivasi neurohumoral dengan PPOK.²²

Aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron/ The Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS)

Aktivasi RAAS mencetuskan efek elektrofisiologi dan struktural di atrium dan ventrikel yang akan menyebabkan aritmia. Selain berdampak negatif pada efek hemodinamik, aktivasi dari beberapa kaskade sinyal sel, terjadi peningkatan kalsium intraselular, hipertrofi, apoptosis, pelepasan sitokin dan mediator inflamasi, stres oksidatif dan produksi faktor terkait pertumbuhan yang akan merangsang fibrosis. Komponen RAAS (termasuk Angiotensin-II, *Angiotensin-Converting Enzyme* (ACE dan aldosteron) yang disintesis secara lokal di atrial miokardium dan meningkat saat *atrial tachypacing* dan fibrilasi atrium. Varian pada gen ACE akan meningkatkan konsentrasi plasma angiotensin II terkait risiko FA, sedangkan ekspresi berlebihan kardio selektif ACE menyebabkan dilatasi arteri, fibrosis dan meningkatkan kecurigaan fibrilasi atrium.¹⁴ Angiotensin II diregulasi dalam merespon peregangan atrium dan jaringan atrium pada pasien dengan FA permanen yang ditandai oleh peningkatan ekspresi ACE. Penghambatan angiotensin mungkin dapat mencegah FA dengan menurunkan fibrosis.¹³

Efek sistemik yang ditimbulkan PPOK menyebabkan edema masif dan disertai penurunan aliran darah ke ginjal sehingga menyebabkan meningkatnya kadar renin, aldosteron, vasopresin dan peptida natriuretik. Kondisi ini yang kita sebut dengan kor pulmonal. Pasien dengan edema akibat PPOK mengalami retensi natrium dan air yang berat, penurunan aliran ginjal dan filtrasi glomerulus, serta aktivasi neurohumoral yang menyerupai edema pada pasien penyakit miokard. Pada pasien PPOK didapatkan *cardiac output* yang normal, resistensi vaskular sistemik dan tekanan darah arteri yang rendah. Pada tekanan darah arteri yang rendah menyebabkan perangsangan aktivasi neurohumoral serta retensi natrium dan air. Hiperkapnia menyebabkan turunnya perfusi ginjal oleh karena menurunnya resistensi perifer dan baroreseptor arteri menjadi aktif, sehingga meningkatkan produksi norepinefrin dan sistem RAAS.²³

Penyakit jantung koroner (PJK)

PPOK merupakan faktor risiko penting terjadinya aterosklerosis. Penurunan sedikit fungsi faal paru, akan meningkatkan risiko stroke, penyakit jantung iskemik, dan kematian mendadak 2-3 kali lipat, terlepas dari faktor risiko lainnya. Hambatan aliran udara merupakan faktor risiko penting untuk cedera jantung. Peningkatan CRP, akan meningkatkan risiko 2 kali lipat yang memainkan peran dalam inflamasi sistemik dan berkembang menjadi penyakit jantung iskemik. Meningkatnya produksi sitokin proinflamasi dan faktor jaringan oleh monosit, maka akan meningkatkan *low density lipoprotein* (LDL) oleh makrofag dan menginduksi secara langsung ekspresi sel endotel. CRP dapat deposit ke dinding arteri selama aterosclerosis, berinteraksi dengan mediator inflamasi lain membuat *foam cells* yang membentuk plak aterosklerosis. Pasien dengan obstruksi jalan napas berat, dikaitkan dengan inflamasi sel netrofil yang meningkat sehingga membentuk plak aterosklerosis.²⁴

Hipoksia pada pasien PPOK juga dapat memperberat penyakit jantung koroner yang menimbulkan FA. Penelitian Stein dkk menemukan pada pasien PPOK terdapat rerata kompleks prematur atrial 189 kali dan pada pasien bukan PPOK didapatkan rerata kompleks prematur atrial 15 kali melalui pemeriksaan Holter 24 jam.²⁵ Incalzi dkk juga menemukan hal serupa bahwa munculnya kompleks prematur atrial pada PPOK, berhubungan dengan hiperkarbia dan hipoksia.²⁶

Gangguan tonus otonom

Tonus otonom memegang peranan penting dalam munculnya FA. Salah satu faktor yang mempengaruhi konduksi nodus atrioventrikular (nodus AV) adalah refrakter intrinsik dari nodus AV. Ganglion otonom mengandung saraf simpatis dan parasimpatis. Peningkatan parasimpatis dan pengurangan tonus simpatis memberikan efek dromotropik negatif pada konduksi nodus AV. Tonus simpatis juga memberikan efek kronotropik tersembunyi konduksi pada nodus AV. Fluktuasi tonus otonom menghasilkan respon ventrikel berbeda pada fibrilasi atrium, seperti laju ventrikel rendah selama tidur namun meningkat saat latihan.¹³

Hipoksia dapat menyebabkan meningkatnya saraf simpatis yang berakhir dapat mencetuskan aritmia.²⁷ Hipoksia kronik pada PPOK diketahui dapat menyebabkan kondisi hiperadrenergik. Hipoksia akut juga dapat meningkatkan mikroneurografik dari aktivitas simpatis.²² Merokok dalam jangka waktu lama secara signifikan akan mengurangi kapasitas vital (KV) paru dan merokok memiliki faktor risiko untuk terjadinya fibrosis paru, gangguan vaskularisasi paru yang akhirnya menyebabkan hipertensi pulmoner.²⁸ Kondisi hiperkapnia akan memicu sistem simpatis dan semakin tingginya kadar katekolamin. Pada pasien PPOK terutama pada eksaserbasi akut, didapatkan kadar katekolamin yang tinggi.²²

Farmakologis

Kortikosteroid dosis tinggi dihubungkan dengan risiko timbulnya FA. Beberapa mekanisme yang menyebabkan berkembangnya FA yang diterapi dengan kortikosteroid dosis tinggi. Pertama, kortikosteroid dosis tinggi menyebabkan secara lokal kehilangan kalium secara langsung pada membran sel yang dapat menyebabkan aritmia. Kedua, glukokortikosteroid dosis tinggi mempunyai efek mineralokortikosteroid, seperti retensi natrium dan cairan yang menyebabkan hipertensi, pembesaran atrium kiri dan gagal jantung kongestif yang kita ketahui sebagai faktor risiko fibrilasi atrium. Van der Hooft dkk melakukan penelitian terhadap 385 pasien kasus baru fibrilasi atrium, dan didapatkan risiko timbulnya fibrilasi atrium secara bermakna lebih tinggi pada pasien yang menerima kortikosteroid dosis tinggi oral atau parenteral yakni dosis harian >7,5 mg prednison selama satu bulan.²⁹ Huerta dkk melaporkan terdapat hubungan antara

penggunaan oral kortikosteroid jangka pendek dan teofilin dengan aritmia jantung (termasuk fibrilasi atrium) pada pasien PPOK.³⁰

Penggunaan β -2 agonis (salbutamol, terbutalin, fenoterol, prokaterol, salmeterol, formoterol) pada pasien PPOK dikaitkan dengan meningkatnya risiko miokard infark, gagal jantung kongestif, henti jantung dan kematian jantung akut. Stimulasi β -2 adrenergik akan meningkatkan denyut jantung, kebutuhan oksigen miokard, dan menyebabkan cedera atau nekrosis miokard secara langsung yang pada akhirnya menyebabkan iskemia, gagal jantung kongestif progresif atau kematian mendadak. Sinus takikardi adalah kondisi aritmia supraventrikular pertanda kondisi berat patologi yang mendasari iskemia, infark miokard atau gagal jantung kongestif. Sinus takikardi selain petanda stimulasi parasimpatis, juga mempunyai prognosis buruk kardiovaskular. Peningkatan denyut jantung telah terbukti meningkatkan risiko kardiomiopati, PJK, fatal infark miokard, dan kematian mendadak. Stimulasi β -2 adrenergik menyebabkan hipokalemi, yang akhirnya meningkatkan risiko takikardi ventrikular dan fibrilasi atrium. Penggunaan kortikosteroid dan diuretik pada PPOK menyebabkan menurunnya kadar kalium. Sebuah meta analisis Salpeter dkk didapatkan risiko sinus takikardi akibat pemakaian β -2 agonis adalah 3,06.³¹

Reseptor β -2 adrenergik terdistribusi luas pada sistem respirasi dan kardiovaskular. Sering kali klinisi tidak merekomendasikan penggunaan β bloker pada pasien PPOK yang mendapat inhalasi β -2 agonis, karena akan memperberat kardiovaskular sebagai komorbid. Penelitian terkini menunjukkan inhalasi β -2 agonis kerja singkat (salbutamol, terbutalin, fenoterol, prokaterol) dan kerja lama (indakaterol, salmeterol, formoterol) lebih dari 1 tahun dianggap aman pada pasien tanpa penyakit kardiovaskular atau dengan penyakit kardiovaskular yang stabil (aritmia, PJK atau gagal jantung). Beta bloker kardioselektif adalah reseptor selektif β bloker mempengaruhi fungsi jantung. Beta bloker yang bersifat tidak kardioselektif adalah β bloker yang bekerja pada semua beta adrenergik reseptor, yang dapat menyebabkan bronkospasme, efek ekstra kardiak, namun juga mempengaruhi stimulasi reseptor α yang menyebabkan vasodilatasi perifer dan koroner. Pemakaian β bloker yang bersifat kardioselektif (tanpa efek intrinsik simpatomimetik) seperti metoprolol, bisoprolol, dan nebivolol sangat dianjurkan pada pasien PPOK.³²

Berdasarkan GOLD 2015, merekomendasikan

bronkodilator, kortikosteroid dan *Phosphodiesterase-4 Inhibitor* (PDE-4) sebagai terapi utama. Penggunaan bronkodilator inhalasi dengan kombinasi β_2 agonis dan antikolinergik (*evidence A*), penggunaan metilsantin oral kurang disarankan karena sedikit efikasi dan banyak terdapat efek samping. Kortikosteroid inhalasi direkomendasikan pada pasien PPOK berat dan sangat berat yang tidak terkontrol dengan bronkodilator kerja lama (*evidence A*). Penggunaan monoterapi kortikosteroid jangka panjang dan kortikosteroid oral tidak disarankan.³

Komplikasi Fibrilasi Atrium Pada Ppok

Mekanisme tromboemboli pada fibrilasi atrium antara lain faktor risiko yang berhubungan dengan stasis atrium, disfungsi endotel dan hiperkoagulabilitas. Pembentukan trombus pada *left atrial appendage* (LAA) menyebabkan stroke iskemik dan kardioemboli pada pasien fibrilasi atrium. Setelah tindakan kardioversi baik dengan elektrik, spontan ataupun dengan farmakologis juga dapat menyebabkan peningkatan risiko tromboemboli. Pengamatan dan evaluasi klinis diperlukan, 80% tromboemboli terjadi pada 3 hari pertama, dan hampir semua terjadi dalam 10 hari. Hubungan yang kuat didapatkan antara hipertensi dan stroke pada FA, terutama disebabkan oleh emboli yang berasal dari LAA. Usia lanjut merupakan faktor risiko untuk aterosklerosis dan pembentukan plak di arkus aorta dengan independen stroke pada fibrilasi atrium. Umur merupakan risiko potensial ketika dikombinasi

dengan faktor risiko lain seperti hipertensi, jenis kelamin, usia >75 tahun dengan fibrilasi atrium yang merupakan faktor risiko stroke. Sistem scoring berdasarkan CHA₂DS₂VASc merupakan sebuah perhitungan risiko stroke pada FA, terdapat kelompok pasien dengan karakteristik tertentu untuk mengalami kejadian tromboemboli.¹³

Terapi anti koagulan berdasarkan scoring CHA₂DS₂VASc dinilai dari jumlah skor tersebut. Skor CHA₂DS₂VASc ≥ 2 diberikan anti koagulan oral seperti vitamin K antagonis dengan dosis disesuaikan untuk mencapai *international normalized ratio* INR 2-3 dan tidak ada kontraindikasi. Skor CHA₂DS₂VASc 1 diberikan antikoagulan oral atau aspirin 75-325 mg per hari, namun pemberian antikoagulan oral lebih dianjurkan dibandingkan aspirin. Skor CHA₂DS₂VASc 0 diberikan aspirin 75-325 mg per hari atau tanpa antikoagulan, lebih dianjurkan tanpa pemberian antikoagulan dibandingkan dengan aspirin. Terapi tromboprolifaksis pada pasien fibrilasi atrium dapat dilihat di **tabel 9** di bawah ini.¹⁵

Pemberian antikoagulan memiliki risiko perdarahan. Risiko perdarahan pada pasien fibrilasi atrium yang mendapat antikoagulan dapat diperkirakan dengan menggunakan sistem scoring HASBLED. Terdapat 7 karakteristik klinik pada sistem scoring ini. Definisi hipertensi adalah jika tekanan sistolik >160 mmHg. Abnormalitas fungsi ginjal didefinisikan apabila terdapat dialisis kronik atau transplantasi ginjal atau kadar serum kreatinin $\geq 200 \mu\text{mol/L}$. Abnormalitas fungsi hati didefinisikan apabila terdapat hepatitis kronik (sirosis) atau kadar bilirubin >2x

Tabel 9. Terapi tromboprolifaksis pada fibrilasi atrium

Kategori risiko	Skor CHA ₂ DS ₂ VASc	Rekomendasi antitrombotik
1 faktor risiko mayor atau >2 faktor risiko bukan mayor (klinik)	>2	Antikoagulan oral (oral anticoagulan/OAC)
1 faktor risiko bukan mayor (klinik)	1	OAC, atau Aspirin 75-325 mg/hari Anjuran :antikoagulan oral dibandingkan aspirin
Tidak ada faktor risiko	0	Aspirin 75-325 mg/hari atau Tidak ada pemberian antitrombotik Anjuran : tidak ada pemberian antitrombotik dibandingkan aspirin

Dikutip dari (15)

nilai normal atau kadar aspartat aminotransferase/alanin aminotransferase/alkalifosfatase $>3\times$ nilai normal. Perdarahan/bleeding adalah mengalami riwayat perdarahan sebelumnya dan ada predisposisi (perdarahan diatesis, anemia). INR labil apabila didapatkan kadar tidak stabil atau tingginya kadar INR atau waktu rata-rata terapeutik yang rendah ($<60\%$). Obat-obatan seperti antiplatelet, anti inflamasi non steroid/AINS, atau penyalahgunaan alkohol. Apabila skor ≥ 3 pasien dikatakan mempunyai risiko tinggi perdarahan sehingga diperlukan perhatian dan evaluasi secara teratur selama pemberian terapi antitrombotik Parameter yang digunakan tercantum dalam **tabel 10**.^{15,33}

Tabel 10. Sistem skoring HASBLED untuk menilai risiko perdarahan pada pasien AF dengan penggunaan antikoagulan

Karakteristik klinis	Skor
Hipertensi	1
Abnormalitas fungsi ginjal dan hati	1 atau 2
Stroke	1
Perdarahan (<i>Bleeding</i>)	1
INR labil	1
Usia tua (<i>Elderly</i>) dengan usia >65 years	1
Obat-obatan (<i>drugs</i>) dan alkohol	1 atau 2

Dikutip dari (22)

Pemberian vitamin K antagonis (VKAs) seperti warfarin, merupakan antikoagulan oral aktif yang diperbolehkan digunakan dalam jangka waktu lama. Meskipun efektif, tetapi memiliki banyak kekurangan seperti yang disebutkan dalam **tabel 11**.³⁴ Pemberian *new oral anti coagulants* (NOACs) untuk pencegahan stroke pada atrial fibrilasi terdiri atas 2 klasifikasi, yaitu menghambat trombin secara langsung (oral) misalnya dabigatran dan menghambat faktor Xa secara langsung misalnya rivaroxaban dan apixaban. Sama halnya dengan VKAs yang menginhibisi faktor koagulasi vitamin K dependen (faktor II, VII, IX, dan X), obat ini juga menghambat aktivitas koagulasi. Rivaroxaban secara signifikan mengurangi fatalnya perdarahan, namun juga dapat meningkatkan risiko perdarahan saluran cerna. Penelitian RE-LY, dabigatran etexilate secara signifikan mengurangi risiko stroke dan emboli sistemik. Penelitian *double blind* yang dilakukan ROCKET menyebutkan rivaroxaban lebih inferior dibandingkan warfarin untuk mencegah risiko stroke dan emboli sistemik. Penelitian ARISTOTLE, didapatkan perubahan signifikan dalam mengurangi risiko stroke atau emboli sistemik sebanyak 21 % dengan apixaban dibandingkan dengan warfarin. Keuntungan dari NOACs dapat dilihat di **tabel 12**.^{34, 35}

Penelitian obeservasi longitudinal oleh Huang dkk pada 227 kelompok PPOK dengan fibrilasi atrium, dibandingkan dengan kelompok bukan PPOK yang

Tabel 11. Keterbatasan vitamin K antagonis (VKAs)

Keterbatasan	Implikasi klinis
Onset lambat dan kerja offset	Membutuhkan <i>bridging</i> dengan kerja cepat dari anti koagulan
Variasi individu mempengaruhi efek antikoagulan	Variabilitas dosis yang dibutuhkan
Narrow therapeutic window	Membutuhkan monitor rutin koagulasi
Terdapat interaksi makanan dan obat lain	Dietary precautions
Mengurangi sintesis vitamin K- protein dependen	Risiko nekrosis kulit pada pasien dengan defisiensi protein C atau S
	Potensial menyebabkan osteoporosis

Dikutip dari (34)

Tabel 12. Keuntungan NOACs

Keuntungan	Implikasi klinis
Onset cepat	Tidak membutuhkan bridging
Dapat memprediksi efek antikoagulan	Tidak memerlukan monitor rutin koagulasi
Spesifik target enzim koagulasi	Risiko rendah
Potensial rendah interaksi makanan	Tidak membutuhkan dietary precautions
Potensial rendah interaksi obat	Efek samping rendah
	Membutuhkan beberapa pembatasan obat

Dikutip dari (34)

sama-sama diberi warfarin, dalam pengamatan 1 tahun didapatkan kasus kematian lebih tinggi pada kelompok PPOK dengan fibrilasi atrium ($P < 0,001$) dibandingkan kelompok bukan PPOK ($P < 0,027$). Kejadian stroke pada kedua kelompok didapatkan hasil sebanding ($P = 0,788$). Setelah dilakukan uji multivariat didapatkan PPOK merupakan faktor risiko independen penyebab seluruh kematian selama 1 tahun, kematian karena kardiovaskular, tetapi bukan faktor risiko untuk stroke. Pemberian anti koagulan tidak adekuat pada pasien dengan FA pada PPOK. Terdapatnya PPOK pada FA merupakan penyebab semua kematian selama pengamatan 1 tahun, penyebab kematian kardiovaskular tetapi bukan faktor risiko untuk stroke.³⁶

Penelitian Shi dkk pada 70 pasien PPOK eksaserbasi yang dibagi menjadi dua kelompok yang mendapatkan antikoagulan dan kontrol didapatkan hasil yakni terapi konvensional dengan low molecular weight (LMW) heparin dapat meningkatkan status koagulasi pada PPOK eksaserbasi, mengurangi kekentalan darah, meningkatkan fungsi kardiopulmoner dan mengurangi komplikasi. Oleh karena itu low molecular weight heparin dapat digunakan pada PPOK eksaserbasi. Aktivitas koagulasi pada pasien PPOK eksaserbasi secara signifikan didapatkan peningkatan kadar D-Dimer dan fibrinogen.³⁷

Tatalaksana Fibrilasi Atrium Pada PPOK

Pada prinsipnya tatalaksana fibrilasi atrium terdiri dari 3 komponen yaitu kontrol irama jantung/*rhythm control*, kontrol laju jantung/*rate control* dan menurunkan risiko tromboemboli dengan pemberian antikoagulan. Rekomendasi yang telah ditetapkan oleh *European Society of Cardiology* (ESC) tahun 2010 mengenai AF pada penyakit paru adalah sebagai berikut:¹⁵

Kelas I.

1. Koreksi hipoksemia dan asidosis direkomendasikan sebagai terapi primer pada pasien yang mengalami AF saat eksaserbasi penyakit paru kronik.
2. Kardioversi elektrik harus dicoba dilakukan pada pasien dengan penyakit paru yang mengalami hemodinamik tidak stabil sebagai akibat AF.

Kelas II

1. Antagonis kanal kalsium nondihidropiridin (diltiazem atau verapamil) direkomendasikan

untuk mengontrol irama ventrikel pada pasien dengan penyakit paru obstruktif.

2. Penghambat beta-1 selektif (misal, bisoprolol) pada dosis kecil sebaiknya dipertimbangkan sebagai pilihan obat untuk mengendalikan laju jantung.

Kelas III

1. Teofilin dan agonis beta tidak direkomendasikan pada pasien penyakit paru bronkospastik yang mengalami AF.
2. Penyekat beta yang tidak selektif, sotalol, propafenon dan adenosin tidak direkomendasikan pada penyakit paru obstruktif yang mengalami AF.

Kesimpulan

1. Komplikasi kardiovaskular tersering yang terdapat pada PPOK adalah aritmia jantung dalam hal ini adalah fibrilasi atrium.
2. Patofisiologi fibrilasi atrium pada PPOK adalah akibat faktor atrium, inflamasi, aktivasi RAAS, penyakit jantung koroner, gangguan tonus otonom dan farmakologis.
3. Komplikasi yang dapat ditimbulkan dari fibrilasi atrium adalah tromboemboli sistemik. Sistem skoring CHA₂DS₂VASc merupakan perhitungan risiko stroke pada fibrilasi atrium, terdapat kelompok pasien dengan karakteristik tertentu untuk mengalami kejadian tromboemboli.
4. Pada prinsipnya tatalaksana fibrilasi atrium pada PPOK terdiri dari 3 komponen yaitu kontrol irama jantung/*rhythm control*, kontrol laju jantung/*rate control* dan menurunkan risiko tromboemboli dengan pemberian antikoagulan.
5. Salah satu tatalaksana fibrilasi atrium pada PPOK adalah koreksi hipoksemia dan asidosis direkomendasikan sebagai terapi primer terutama pada PPOK eksaserbasi.

Daftar Pustaka

1. Hurd Suzanne, Buist SA, Rabe KF, Arizuetto A, Barnes PJ, Fukuchi Y, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:532-55.
2. World Health Organization. World health report. Available at: <http://www.who.int/respiratory/copd/en/>, Accessed on April 9, 2015.

3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease update 2015;2-50
4. Yunus F, Wiyono HW, Antariksa B, Kusumo DK, Djajalaksana S, Riyadi J, dkk. Definisi. Di: Antariksa B, Djajalaksana S, Yunus F, Kusumo DK, Wiyono HW, eds. Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK). Jakarta Perhimpunan Dokter Paru Indonesia 2011.h.1-2,55.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease update 2014; 48-49
6. Shujaat A, Minkin R, Eden E. Pulmonary hypertension and chronic cor pulmonale in COPD. *International Journal of COPD* 2007;2(3):272-282.
7. Buch P, Friberg J, Scharling, Lange P, Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 2003; 21:1012-6.
8. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; 28:1245-57.
9. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Gamham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale such as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:581-6
10. Laratta CR, van Eeden S. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: cardiovascular links. *BioMed research international*. 2014;2014:528789
11. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Leidy NK. Development and first validation of the COPD assessment test. *Eur Respir J* 2009;34:648-54.
12. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clinical epidemiology*. 2014;6:213-20.
13. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. ACC/AHA/ESC 2006.
14. January CT, Alpert JS, Cigarroa JE, Conti JB, Ezekowitz MD, Field ME, et al. Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. AHA/ACC/HRS 2014.
15. 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). *European heart journal*. 2010;31(19):2369-2429.
16. Gutierrez C, Blanchard DG. Atrial fibrillation : diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2011;83(1):61-68.
17. Shih H, Webb CR, Conway WA. Frequency and significance of cardiac arrhythmias in chronic obstructive lung disease. *Chest* 1988; 94:44-8.
18. Yildiz P, Tukek T, Akkaya V, Sozen AB, Yildiz A, Korkut F, et al. Ventricular arrhythmias in patients with COPD are associated with QT dispersion. *Chest* 2002; 122:2055-61.
19. Asad N, Johnson VMP, Spodick DH. Acute right atrial strain: regression in normal as well as abnormal p-wave amplitudes with treatment of obstructive pulmonary disease. *Chest* 2003; 124:560-4.
20. Schena M, Clini E, Errera D, Quadri A. Echo-doppler evaluation of left ventricular impairment in chronic cor pulmonale. *Chest* 1996; 109:1146-51.
21. Guo Y, Lip GYH, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* 2012;60:2263-70.
22. Andreas S, Anker SD, Scanlon PD, Somers VK. Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease. *Chest* 2005; 128:3618-24.
23. Anand IS, Chandrasekhar, Ferrari R, Srama R, Guleria R, Jindal SK, et al. Pathogenesis of congestive state in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 1992; 86:12-21.
24. Sin DD, Man SFP. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular disease? *Circulation* 2003; 107:1514-9.
25. Stein PK, Nelson P, Rottman JN, Howard D, Ward SM, Kleiger RE, et al. Heart rate variability reflects severity of COPD in PiZ α 1-antitrypsin deficiency. *Chest* 1998; 113:327-33.
26. Incalzi RA, Pistelli R, Fuso L, Cocchi A, Bonnetti MG, Giordano A. Cardiac arrhythmias and left ventricular function in respiratory failure from chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1990; 97:1092-7.
27. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;173(8):910-6.
28. Shibata Y, Watanabe T, Osaka D, Abe S, Inoue S, Tokairin Y, et al. Impairment of pulmonary function is an independent risk factor for atrial fibrillation: the Takahata study. *International journal of medical sciences*. 2011;8(7):514-22.
29. Van der Hooft CS, Heeringa J, Brusselle GG, Hofman A, Witteman JCM, Kingma JH, et al. Corticosteroids and the risk of atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2006; 166:1016-29.
30. Huerta C, Lanes SF, Garcia Rodriguez LA. Respiratory medications and the risk of cardiac arrhythmias. *Epidemiology*. 2005;16:360-366.
31. Salpenter SR, Ormiston TM, Salpenter EE. Cardiovascular effects of β -agonists in patients with asthma and COPD: a meta analysis. *Chest* 2004; 125:2309-21.
32. Loukeri AA, Kampolis CF, Taksis I, Loukeri PSN, Tzagaraki A, Kythreotis P. Inhaled beta-2 agonist and beta blockers in patients

- with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular comorbidities: therapeutic dilemmas, myths and realities. *Pneumon* 2013, 26(1):59-74.
33. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-100.
 34. Eikelboom JW, Weitz JI. Update on antithrombotic therapy; new anticoagulants. *Circulation*. 2010;121:1523-1532.
 35. Camm AJ, Lip GYH, Caterina RD, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et.al. Focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2012 (33): 2719-2747.
 36. Huang B, Yang Y, Liang Y, Zhang H, Tian L, Shao X, et. al. Clinical characteristics and prognostic significance of chronic obstructive pulmonary disease in patients with atrial fibrillation: result from a multicenter atrial fibrillation registry study. *Journal Am Med Dir Assoc*. 2013;15(8):576-81.
 37. Shi X, Li H. Anticoagulation therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the acute exacerbation stage. *Experimental and therapeutic medicine*. 2013 (5): 1367-1370.