



Diagnosis dan Tatalaksana Sindrom Brugada

Herick Alvenus Willim,¹ Infan Ketaren²

¹Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura, ²SMF Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, Rumah Sakit Umum Daerah dr. Soedarso, Pontianak, Kalimantan Barat, Indonesia

ABSTRAK

Sindrom Brugada (SB) adalah abnormalitas listrik jantung bawaan yang langka. SB merupakan salah satu penyebab utama kematian mendadak pada usia muda tanpa penyakit jantung organik. SB dapat bersifat asimtomatik ataupun simtomatik. Beberapa pasien dapat mengalami sinkop, bahkan aritmia yang mengancam nyawa seperti fibrilasi ventrikel. EKG menjadi kunci utama diagnosis SB. Diperlukan stratifikasi risiko dan strategi lanjutan untuk mencegah henti jantung mendadak.

Kata kunci: Fibrilasi ventrikel, henti jantung mendadak, sindrom brugada

ABSTRACT

Brugada syndrome (BS) is a rare inherited abnormality of heart electrical activity. BS is one of the leading causes of sudden cardiac death among youth without underlying organic heart disease. BS can be asymptomatic or symptomatic. Some patients may experience syncope, even life-threatening arrhythmia such as ventricular fibrillation. ECG test is the main key of diagnosis. Risk stratification and further strategies are needed to prevent sudden cardiac death. **Herick Alvenus Willim, Infan Ketaren. Diagnosis and Management of Brugada Syndrome**

Keywords: Brugada syndrome, sudden cardiac death, ventricular fibrillation

PENDAHULUAN

Sindrom Brugada (SB) merupakan abnormalitas listrik jantung langka dengan karakteristik EKG berupa gambaran blok cabang berkas kanan (*right bundle branch block* - RBBB) dan ST elevasi persisten di sadapan prekordial kanan (V1-V3). SB berkaitan dengan fibrilasi ventrikel (*ventricular fibrillation* - VF) dan merupakan faktor risiko utama henti jantung mendadak, terutama pada laki-laki muda tanpa penyakit jantung struktural. SB bertanggung jawab terhadap 12% dari seluruh kasus kematian mendadak dan 20% dari kasus kematian mendadak pada pasien tanpa kelainan struktural jantung.¹

DEFINISI

SB merupakan penyakit kanalopati terkait mutasi gen kanal natrium jantung, menyebabkan berkurangnya potensial aksi epikardium ventrikel kanan. Hal ini menyebabkan gradien voltase transmural yang diduga berkaitan dengan elevasi ST pada sadapan prekordial kanan dan menjadi predisposisi aritmia ventrikel yang mengancam nyawa.²

EPIDEMIOLOGI

Prevalensi SB di seluruh dunia diperkirakan sebesar 1-5 per 10.000 penduduk;³ di Asia Tenggara lebih tinggi daripada negara-negara Barat, yaitu sebesar ≥ 5 per 10.000 penduduk terutama di Thailand dan Filipina.³ SB diyakini sebagai salah satu penyebab utama kematian mendadak di usia muda.³ SB lebih banyak dialami pria delapan kali lipat dibandingkan wanita.⁴

Insidens kejadian aritmia yang mengancam nyawa pada pasien SB sebesar 13,5% per tahun pada pasien dengan riwayat henti jantung mendadak, 3,2% per tahun pada pasien dengan riwayat sinkop, dan 1% per tahun pada pasien asimtomatik.⁵ VF pada pasien SB terjadi pada rerata usia 41 ± 15 tahun, dapat saat beristirahat atau tidur.⁶

PERAN GENETIK

SB merupakan penyakit transmisi autosomal dominan bersifat sporadik pada 60% pasien. Pada tahun 1998, ditemukan pertama kali mutasi patogenik pada gen *SCN5A*. Gen *SCN5A* mengkode subunit alfa pada kanal natrium jantung (*Nav1.5*). Sejak saat itu, lebih

dari 350 mutasi patogenik ditemukan pada gen-gen lainnya. Meskipun demikian, hanya 35% pasien SB yang ditemukan memiliki kelainan genetik, 30% di antaranya mengalami mutasi patogenik pada gen *SCN5A*, hanya 5% pada gen-gen lain. Pada 65% kasus SB tidak ditemukan penyebab genetik.¹

PATOFISIOLOGI

Mekanisme munculnya ST elevasi di sadapan prekordial kanan pada SB belum sepenuhnya dimengerti. Mutasi pada gen *SCN5A* menyebabkan gangguan fungsi kanal natrium, sehingga aliran masuk natrium (I_{Na}) berkurang dibandingkan aliran keluar kalium (I_{K}). Saat ini terdapat 2 hipotesis yang mencoba menjelaskan perubahan EKG pada SB.¹

Hipotesis pertama tentang repolarisasi, menjelaskan adanya gradien voltase transmural akibat heterogenitas potensial aksi epikardium dan endokardium ventrikel kanan (ketidakseimbangan I_{Na} dan I_{K}). Hal ini menyebabkan dispersi repolarisasi transmural dan mencetuskan ST elevasi.¹ Berkurangnya I_{Na} menyebabkan I_{K} merepolarisasi sel pada



fase 1 melebihi jarak voltase aktifnya kanal $L\text{-type } Ca^{+2}$. Inaktivasi kanal Ca^{+2} (sepanjang arus repolarisasi I_{to}) mengakibatkan hilangnya potensial aksi secara dominan di sel subepikardial. Hal ini dapat menyebabkan re-eksitasi lokal dan dapat menimbulkan ekstrasistol dan aritmia ventrikel (Gambar 1).^{7,8}

Hipotesis kedua tentang depolarisasi, menjelaskan bahwa terjadinya perlambatan konduksi di *Right Ventricular Outflow Tract* (RVOT) menyebabkan terjadinya ST elevasi pada sadapan prekordial kanan. Perbedaan

regional kecepatan konduksi pada epikardium ventrikel kanan dapat diakibatkan oleh berkurangnya I_{Na} dan mencetuskan terjadinya gelombang eksitasi *reentrant* epikardial.¹

MANIFESTASI KLINIS

SB dapat asimtomatik ataupun simptomatik. Dua pertiga pasien asimtomatik saat terdiagnosis. Sepertiga pasien SB mengalami gejala seperti sinkop atau henti jantung mendadak saat istirahat atau saat tidur malam hari. Gejala berhubungan dengan SB akibat aritmia *re-entry* ventrikel pada daerah

tertentu di ventrikel kanan. Gejala ini dapat muncul sesaat dalam hitungan detik, berakhir spontan, dan menyebabkan palpitasi. Aritmia berkepanjangan dapat menyebabkan sinkop, respirasi agonal nokturnal, hingga VF dan henti jantung.^{9,10}

PEMILICU SERANGAN ARITMIA

Pasien SB dapat mengalami serangan aritmia dan henti jantung mendadak saat kondisi demam tinggi, konsumsi alkohol, dan seringkali saat tidur di malam hari. Serangan aritmia ini juga dapat dipicu oleh stimulasi vagal tertentu seperti memakan makanan berukuran besar.¹¹

EKG - KUNCI DIAGNOSIS

Terdapat 3 pola EKG pada SB di sadapan prekordial kanan. Pola EKG tipe-1 diperlukan untuk menegaskan diagnosis definitif SB. Brugada tipe-1 ditandai dengan ST elevasi tipe *coved-type* ≥ 2 mm diikuti gelombang T negatif. Brugada tipe-2 ditandai dengan ST elevasi tipe *saddleback* ≥ 2 mm diikuti gelombang T positif atau bifasik. Brugada tipe-3 ditandai dengan ST elevasi tipe *coved-type* atau *saddleback* < 1 mm (Gambar 2).^{8,12}

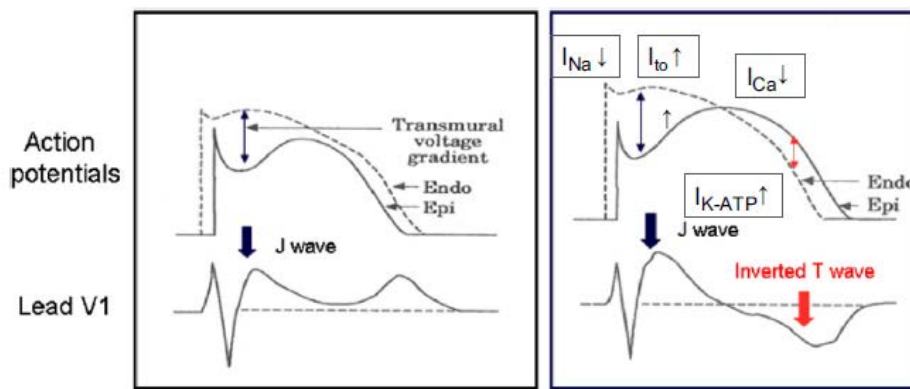
Pemasangan sadapan V1-V2 di daerah yang lebih tinggi dari daerah standar (hingga spatium intercostal 2 atau 3) dapat meningkatkan sensitivitas temuan pola Brugada tipe-1 tanpa mengubah nilai prognosis.¹⁰

SB dapat didiagnosis dengan hanya menggunakan kriteria EKG tanpa memerlukan kriteria klinis.¹³ Kriteria EKG diagnosis SB:

1. ST elevasi pola tipe 1 ≥ 2 mm pada ≥ 1 sadapan prekordial kanan (V1-V2) yang diposisikan pada spatium intercostal 2, 3, atau 4 yang muncul spontan atau setelah tes provokasi obat menggunakan obat antiaritmia kelas I intravena (Gambar 3).
2. ST elevasi morfologi tipe 2 atau tipe 3 pada ≥ 1 sadapan prekordial kanan (V1-V2) yang diposisikan pada spatium intercostal 2, 3, atau 4 ketika tes provokasi obat menggunakan obat antiaritmia kelas I intravena menginduksi munculnya morfologi EKG tipe 1.¹³

TES PROVOKASI OBAT

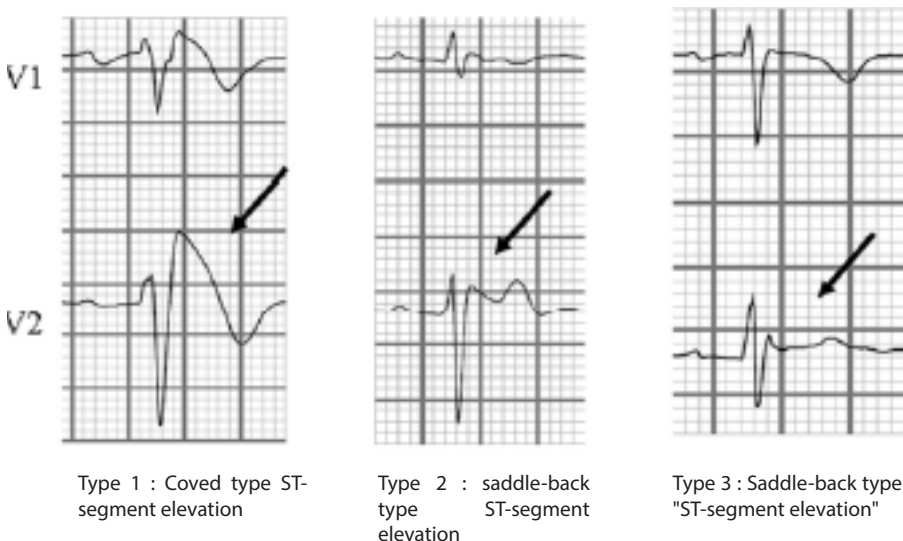
Obat penghambat kanal natrium seperti *ajmaline*, *flecainide*, *pilsicainide*, dan *procainamide* dapat digunakan pada



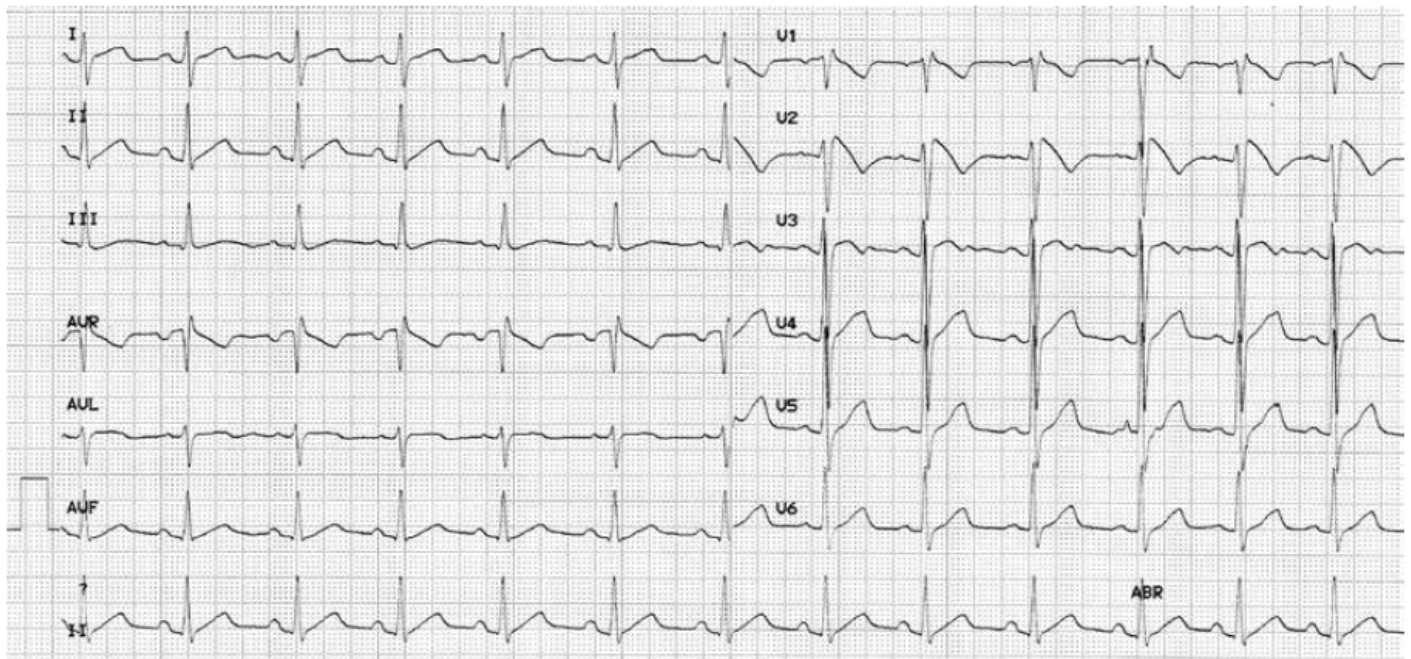
Gambar 1. Mekanisme abnormalitas segmen ST-T pada sindrom Brugada. Aksentuasi potensial aksi dan gradien voltase transmural menyebabkan munculnya ST elevasi. Adanya takik dan pemanjangan repolarisasi di epikardium (Epi) ventrikel kanan dibandingkan endokardial (Endo) menyebabkan munculnya gelombang T inversi.⁸

Tabel 1. Obat untuk tes provokasi obat sindrom Brugada⁷

| Nama Obat | Dosis |
|---------------------|---|
| <i>Flecainide</i> | 2 mg/kg (maksimal 150 mg) selama 10 menit |
| <i>Ajmaline</i> | 1 mg/kg selama 10 menit |
| <i>Procainamide</i> | 10 mg/kg selama 20-30 menit |
| <i>Pilsicainide</i> | 1 mg/kg selama 10 menit |



Gambar 2. Tiga pola EKG pada sindrom Brugada¹²



Gambar 3. EKG sindrom Brugada tipe-1¹

tes provokasi obat untuk menginduksi munculnya pola EKG Brugada tipe-1 (Tabel 1). Tes provokasi obat dilakukan pada gambaran EKG yang tidak diagnostik seperti Brugada tipe-2 dan tipe-3 (Gambar 4).⁷

Tes ini harus dilakukan dengan pengawasan ketat tanda-tanda vital, EKG 12 lead, dan fasilitas resusitasi jantung. Tes provokasi obat harus dihentikan jika muncul pola EKG Brugada tipe-1 yang jelas, jika muncul aritmia ventrikel, jika kompleks QRS melebar $\geq 130\%$ dari baseline, dan jika dosis maksimal telah dicapai. Jika muncul takiaritmia ventrikel, isoproterenol dapat efektif mengembalikan EKG normal. Sensitivitas tes ini pada pasien dengan mutasi SCN5A (20% penderita SB) diperkirakan 71-80%.⁷

RISIKO ARITMIA

Apabila diagnosis SB telah ditegakkan, selanjutnya adalah penilaian risiko VF/henti jantung.¹⁰

Gejala

Pasien SB simptomatik memiliki risiko lebih tinggi mengalami kejadian aritmia dibandingkan pasien asimtomatik. Pasien dengan riwayat henti jantung mendadak memiliki risiko kejadian aritmia 7,7% per tahun. Pasien dengan riwayat sinkop memiliki risiko kejadian aritmia 1,9% per tahun. Pasien asimtomatik memiliki risiko kejadian aritmia 0,5% per tahun.¹⁵

Jenis Kelamin

Pria SB memiliki risiko klinis lebih tinggi dan

prognosis lebih buruk dibandingkan wanita. Pria SB memiliki risiko mengalami sinkop 18% dan henti jantung mendadak 6% lebih tinggi dibandingkan wanita.¹⁶

Usia

Henti jantung mendadak akibat SB jarang pada anak. Risiko signifikan pada anak yang memiliki riwayat henti jantung mendadak dan gambaran EKG Brugada yang spontan. Risiko aritmia pada SB berkurang signifikan setelah usia 70 tahun.^{17,18}

Riwayat Keluarga

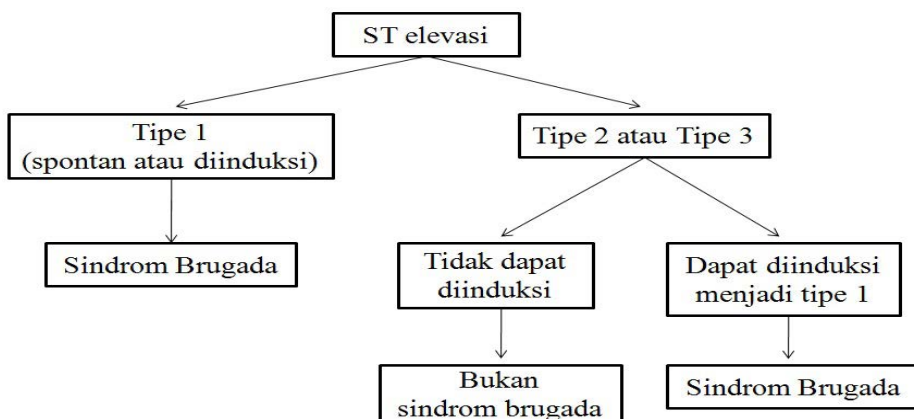
Riwayat keluarga dengan henti jantung mendadak dan mutasi SCN5A meningkatkan risiko terjadinya aritmia.¹⁸

Variabel EKG

Gambaran EKG Brugada tipe-1 yang muncul spontan lebih berisiko mengalami serangan aritmia. Beberapa variabel EKG lain juga dapat digunakan untuk menilai risiko aritmia (Tabel 2 & Gambar 5).¹⁰

Studi Elektrofisiologi

Studi elektrofisiologi untuk stratifikasi risiko dan pendekatan terapi optimal pada pasien SB asimtomatik masih kontroversial. Pasien SB asimtomatik yang mengalami VF yang diinduksi saat studi elektrofisiologi memiliki risiko tinggi mengalami kematian mendadak.⁸ Beberapa penelitian menunjukkan bahwa



Gambar 4. Algoritma diagnosis sindrom Brugada¹⁴



studi elektrofisiologi kurang bermakna dalam stratifikasi risiko aritmia pada pasien SB.^{8,19}

Tes Genetik

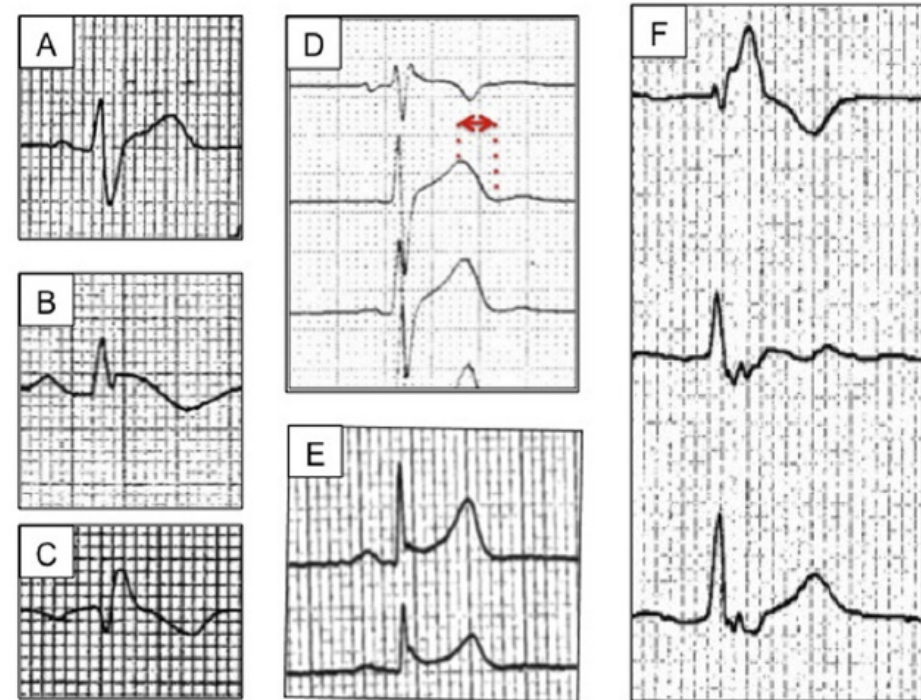
Tes genetik terhadap mutasi *SCN5A* direkomendasikan bagi individu dengan kecurigaan klinis SB kuat berdasarkan riwayat klinis, riwayat keluarga, dan gambaran EKG. Tes genetik tidak diindikasikan pada kasus EKG Brugada tipe-2 dan tipe-3.²⁰

Tabel 2. Variabel EKG yang berhubungan dengan peningkatan risiko aritmia pada sindrom Brugada¹⁰

| Variabel EKG | Definisi |
|----------------------------------|--|
| Gelombang S di lead I | Gelombang S >0,1 mV |
| Pola Brugada tipe-1 di lead lain | Brugada tipe-1 di sadapan inferior atau lateral |
| Tanda aVr | Gelombang R ≥0,3 mV atau R/q ≥0,75 di aVr |
| Interval T puncak – T akhir | Interval puncak T – akhir T >100 ms di sadapan prekordial |
| Repolarisasi dini | Gelombang J >0,1 mV pada dua sadapan inferolateral |
| Fragmentasi QRS | Minimal 4 <i>spikes</i> pada satu atau 8 <i>spikes</i> pada semua sadapan prekordial |

Tabel 3. Diagnosis banding sindrom Brugada²¹

| Abnormalitas EKG ST elevasi di V1-V3 | |
|---|---|
| RBBB atipikal | <i>Friedreich ataxia</i> |
| Infark miokard akut, terutama ventrikel kanan | Hipertrofi ventrikel kiri |
| Perikarditis akut/mioperikarditis | Kardiomiopati aritmogenik ventrikel kanan |
| Hemoperikardium | Tumor mediastinum |
| Emboli paru | <i>Pectus excavatum</i> |
| Diseksi aneurisma aorta | Setelah kardioversi elektrik |
| Penyakit sistem saraf pusat dan otonom | Repolarisasi dini, terutama pada atlet |
| <i>Duchenne muscular dystrophy</i> | Hipotermia |



Gambar 5. Variabel EKG yang berhubungan dengan peningkatan risiko aritmia pada SB. A: Gelombang S di sadapan I; B: Pola Brugada tipe-1 di sadapan II; C: tanda aVr; D: Pemanjangan interval T puncak – T akhir di V1 – V3; E: Repolarisasi dini di sadapan II dan III; F: Fragmentasi QRS di V1 – V3¹⁰

DIAGNOSIS BANDING

Beberapa kondisi dapat menyebabkan abnormalitas EKG mirip EKG SB (Tabel 3).²¹

TATALAKSANA

Modifikasi Gaya Hidup

European Society of Cardiology (ESC) (2015) merekomendasikan modifikasi gaya hidup pada semua pasien yang terdiagnosis SB:

1. Hindari obat-obatan yang dapat

menginduksi terjadinya ST elevasi pada sadapan prekordial kanan (obat antiaritmia kelas IA & IC, antidepresan trisiklik, obat anestesi *bupivacaine* & propofol, asetilkolin, alkohol, kokain, dan ergometrin)

2. Hindari konsumsi alkohol berlebihan
3. Hindari makan makanan yang berlebihan
4. Penanganan demam yang sesuai menggunakan antipiretik^{22,23}

Implantable Cardioverter-Defibrillator (ICD)

Saat ini, satu-satunya strategi yang terbukti efektif mencegah henti jantung mendadak pada pasien SB adalah pemasangan ICD.¹

ESC merekomendasikan pemasangan ICD pada pasien SB dengan kondisi:

1. Pernah mengalami henti jantung mendadak
2. Pernah terdokumentasi mengalami *sustained ventricular tachycardia*²²

ICD juga dapat dipertimbangkan pada pasien dengan kondisi:

1. EKG pola Brugada tipe-1 spontan dan memiliki riwayat sinkop
2. Pasien SB yang mengalami VF saat dilakukan *programmed ventricular stimulation* (PVS) pada dua atau tiga ekstra stimulus pada 2 daerah²²

Terapi Farmakologis

Quinidine, obat golongan *I_o* inhibitor, dapat mengembalikan pola EKG normal, mengurangi induksi VF, dan dapat efektif digunakan pada takikardi ventrikel (*ventricular tachycardia* – VT) berulang.²⁴ Akan tetapi, obat ini sekarang sulit didapat. Isoproterenol meningkatkan arus kalsium dan dapat digunakan pada kegawatdaruratan dalam menangani serangan aritmia berulang pada SB.²⁴ Dosis *quinidine* dalam keadaan akut sebanyak 1000-2000 mg/hari, sedangkan dosis isoproterenol sebanyak 1-2 µg bolus dilanjutkan dengan infus kontinu 0,15-0,20 µg/menit.⁸

Kateter Ablasi

Kateter ablasi epikardial pada anterior RVOT diduga dapat mencegah *electrical storms* pada pasien SB dengan riwayat serangan aritmia berulang.²² *American Heart Association* (AHA) pada tahun 2017 merekomendasikan intensifikasi terapi *quinidine* atau kateter ablasi pada pasien SB yang mengalami ICD *shocks*



berulang akibat VT polimorfik dan pada pasien SB dengan EKG Brugada tipe-1 spontan simtomatik yang menolak ICD atau bukan kandidat ICD.²⁵

SIMPULAN

Sindrom Brugada (SB) merupakan

abnormalitas listrik jantung bawaan yang menjadi salah satu penyebab utama kematian mendadak pada usia muda tanpa penyakit jantung struktural. SB dapat asimtomatik dan simtomatik seperti sinkop hingga aritmia mengancam nyawa seperti VT dan VF; dapat dipicu oleh demam, konsumsi alkohol

berlebihan, obat-obatan tertentu, dan saat tidur. Diagnosis SB berdasarkan temuan EKG pola Brugada tipe-1 secara spontan ataupun diinduksi. Tatalaksana SB meliputi modifikasi gaya hidup, pemasangan ICD, terapi farmakologis, dan kateter ablasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Brugada R, Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Brugada J, Brugada P. Brugada syndrome. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2014;10(1):25-8.
2. Kurita T, Shimizu W, Inagaki M, Suyama K, Taguchi A, Satomi K, et al. The electrophysiologic mechanism of ST-segment elevation in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(2):330-4.
3. Antzelevitch C. Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006;29(10):1130-59.
4. Fowler SJ, Priori SG. Clinical spectrum of patients with a Brugada ECG. *Curr Opin Cardiol.* 2009;24:74-81.
5. Fauchier L, Isorni MA, Clementy N, Pierre B, Simeon E, Babuty D. Prognostic value of programmed ventricular stimulation in Brugada syndrome according to clinical presentation: An updated meta-analysis of worldwide published data. *Int J Cardiol.* 2013;168:3027-9.
6. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Giordano U, et al. Natural history of Brugada syndrome: Insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002;105:1342-7.
7. Obeyesekere MN, Klein GJ, Modi S, Leong-Sit P, Gula L, Yee R, et al. How to perform and interpret provocative testing for the diagnosis of brugada syndrome, long-qt syndrome, and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4:958-64.
8. Kusano K. Brugada syndrome: Recent understanding of pathophysiological mechanism and treatment. *Journal of Arrhythmia.* 2013;29(2):77-82.
9. Batchvarov VN. The brugada syndrome-diagnosis, clinical implications and risk stratification. *Eur Cardiol.* 2014;9(2):82-7.
10. Gourraud JB, Barc J, Thollet A, Marec H, Probst V. Brugada syndrome: Diagnosis, risk stratification and management. *Arch Cardiovasc Disc.* 2017;110:188-95.
11. Ozyilmaz I, Akyol B, Ergul Y. Sudden cardiac arrest while eating a hot dog: A rare presentation of brugada syndrome in a child. *Pediatrics.* 2017;140(4):e20162485
12. Mizusawa Y, Wilde AAM. Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5:606-16.
13. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C. HRS/EHRA/APHRs Expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm.* 2013;10(12):1932-63.
14. Vira A, Rahman E. Brugada syndrome: Diagnosis and management. *The Medicine Forum.* 2017;18:45-7.
15. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, Meregalli PG, Gaita F, Tan HL, et al. Long term prognosis of patients diagnosed with brugada syndrome: results from the finger brugada syndrome registry. *Circulation.* 2010;121:635-43.
16. Benito B, Sarkozy A, Mont L, Henkens S, Berruezo A, Tamborero D, et al. Gender differences in clinical manifestations of brugada syndrome. *JACC.* 2008;52(19):1567-73.
17. Andorin A, Behr ER, Denjoy I, Crotti L, Dagradi F, Jesel L, et al. Impact of clinical and genetic findings on the management of young patients with brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2016;13:1274-82.
18. Conte G, DEA C, Sieira J, Levinstein M, Chierchia GB, Di Giovanni G, et al. Clinical characteristics, management, and prognosis of elderly patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014;25:514-9.
19. Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, Della Bella P, Ottonelli AG, Sassone B, et al. Risk stratification in brugada syndrome: Results of the PRELUDE (programmed electrical stimulation predictive value) registry. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:37-45.
20. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: This document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace.* 2011;13(8):1077-109.
21. Brugada P, Benito B, Buraga R, Brugada J. Brugada syndrome: Update 2009. *Hellenic J Cardiol.* 2009;50:352-72.
22. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2015;36:2793-867.
23. Postema P, Wolpert C, Amin A, Probst V, Broggrefe M, Roden DM. Drugs and Brugada syndrome patients: Review of the literature, recommendations and up-to-date website (www.brugadadrugs.org). *Heart Rhythm.* 2009;6(9):1335-41.
24. Vohra J, Rajagopalan S. Update on the diagnosis and management of Brugada syndrome. *Heart, Lung and Circulation.* 2015;24:1141-8.
25. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:1677-749.