

Sindrom Brugada

Nofia Dian Ardiani Sukamto¹, Muhammad Galih Irianto²

¹Mahasiswa, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

²Bagian Ilmu Kedokteran Forensik, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Abstrak

Sindrom brugada merupakan kelainan genetik yang diturunkan secara autosomal dominan dengan karakteristik adanya elevasi segmen ST pada sadapan prekordial kanan. Terdapat 12 gen yang berkaitan dengan sindrom brugada. Sindrom brugada merupakan penyebab kematian mendadak pada pasien tanpa kelainan struktur jantung. Prevalensi sindrom brugada di Asia lebih tinggi daripada di Amerika dan Eropa. Sindrom ini lebih banyak menyerang pria daripada wanita dengan rasio 8:1 terutama pada usia <40-45 tahun. Gejala yang timbul pada sindrom brugada biasanya terjadi pada saat istirahat atau tidur. Beberapa tanda dan gejala yang berhubungan dengan sindrom ini, yaitu sinkop, *nocturnal agonal respiration*, fibrilasi ventrikel atau kematian mendadak, palpitasi, nyeri dada, demam. Gambaran EKG pada sindrom brugada memiliki 3 tipe, yaitu tipe 1, tipe 2, dan tipe 3. Tipe 1 dengan elevasi segmen ST (*coved type*) ≥ 2 mm (0,2 mV) diikuti defleksi negatif gelombang T. Tipe 2 memiliki kriteria elevasi segmen ST yang tinggi disertai dengan gelombang T positif atau bifasik yang memberi gambaran seperti *saddleback*. Tipe 3 dengan elevasi segmen ST berbentuk *coved type* atau *saddleback type* <1 mm dengan gelombang T positif. *Implantable cardioverter-defibrillator* (ICD) merupakan terapi lini pertama untuk pasien yang beresiko tinggi (sinkop tanpa episode prodromal, riwayat keluarga dengan kematian mendadak) dan pasien dengan gambaran EKG tipe 1 atau tipe 2. Pembuktian kasus kasus kematian mendadak yang melibatkan sistem kardiovaskular harus selalu melibatkan pemeriksaan penunjang untuk mengkonfirmasi penyebab kematian tersebut.

Kata kunci: EKG, Elevasi segmen ST, Kematian mendadak, Sindrom brugada

Brugada Syndrome

Abstract

Brugada syndrome is an inherited autosomal dominant genetic disorder characterized by ST-segment elevation in the right precordial leads. Twelve genes have been linked to brugada syndrome. Brugada syndrome is a cause of sudden cardiac death in patient without structural cardiac abnormalities. The prevalence of brugada syndrome in Asia is higher than United States and Europe. This syndrome occurs more often in men than in women with a ratio 8:1 especially at age <40-45 years. These symptoms are usually occurs at rest or during sleep. Several signs and symptoms related to brugada syndrome include syncope, nocturnal agonal respiration, ventricular fibrillation or sudden cardiac death, palpitation, chest pain, and fever. There are three ECG pattern in brugada syndrome: type 1, type 2, and type 3. Type 1 with a coved type ST-segment elevation ≥ 2 mm (0,2 mV) followed by a negative deflection T wave. Type 2 high ST segment elevation with positive or biphasic T wave and saddleback appearance. Type 3 has either saddleback appearance or a coved type ST-segment elevation <1mm with positive T wave. Implantable cardioverter defibrillator (ICD) is first line therapy for patient with high risk feature (syncope with nonprodrome episode, family history of sudden cardiac death) and patient with ECG pattern type 1 or type 2. To proof the sudden death cases that involved the cardiovascular system should be investigated with workup to confirm the causes of the death.

Key word : Brugada syndrome, ECG, ST-segment elevation, Sudden cardiac death

Korespondensi: Nofia Dian Ardiani S, Alamat Purwosari Batanghari Nuban Lampung Timur, HP 082177890079, Email : nofiadian8@gmail.com

Pendahuluan

Sindrom brugada adalah suatu kelainan aritmogenik yang diturunkan secara autosomal dominan. Sindrom brugada memiliki karakteristik adanya elevasi segmen ST pada sadapan prekordial kanan. Sindrom ini berkaitan dengan peningkatan risiko kematian jantung mendadak akibat takikardia ventrikel polimorfik dan fibrilasi ventrikel.¹

Pada tahun 1992, elektrofisiologis Pedro dan Joseph Brugada melaporkan 8 kasus mengenai sinkop atau henti jantung mendadak pada pasien dengan hasil elektrokardiografi

(EKG) adanya elevasi segmen ST di sadapan prekordial kanan V1-V3 tanpa adanya kelainan pada struktur jantung baik secara makroskopis maupun mikroskopis.²

Suatu studi di Eropa mengatakan bahwa insidensi kematian mendadak pada populasi umum (usia 7 sampai 64 tahun) adalah 1,34 per 100.000 per hari. Prevalensi sindrom brugada di Asia lebih tinggi daripada di Amerika dan Eropa. Gambaran EKG sindrom brugada tipe 1 di Asia adalah (0%-0,36%) dan di Eropa (0%-0,25%). Tipe 2 dan 3 lebih sering terjadi di Asia (0,12%-

2,23%) daripada di Eropa (0,0%-0,6%) atau Amerika (0,02%). Sindrom ini lebih banyak menyerang pria daripada wanita dengan rasio 8:1 terutama pada usia <40 sampai 45 tahun. Sindrom brugada jarang menyerang anak-anak.^{3,4}

Sindrom brugada beresiko menyebabkan kematian mendadak terutama pada pasien yang memiliki riwayat keluarga yang mengalami kematian mendadak pada usia muda (<40 sampai 45 tahun), sinkop tanpa episode prodromal, dan adanya episode *paroxysmal atrial fibrillation* (PAF).⁴ Pasien yang memiliki riwayat keluarga dengan kematian mendadak lebih beresiko 11 kali lipat mengalami gangguan

irama jantung. *Atrial fibrillation* menyertai 10-20% pasien sindrom brugada.⁵

Isi

Sindrom brugada merupakan kelainan genetik yang diturunkan secara autosomal dominan dengan berbagai derajat ekspresi fenotipe. Terdapat 12 gen yang berkaitan dengan sindrom brugada. Kromosom yang terkait dengan sindrom brugada antara lain 3p21, 3p24, 12p13.3, 10p12.33, 19q13.1, 11q13-q14, 11q23.3, 12p11.23, 7q21-q22, 1p13.3, 17p13.1, 12p12.1.¹ Berikut ini adalah mutasi gen yang terjadi pada sindrom brugada yang dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Mutasi gen pada sindrom brugada (BrS)⁴

Subtipe	Lokus kromosom	Kanal ion	Gen/protein	Insidensi (%)
BrS1	3p21	I _{Na} ↓	SN5A/Na _v 1.5	11-28
BrS2	3p24	I _{Na} ↓	GPD1-L	<1
BrS3	12p13.3	I _{Ca} ↓	CACNA1C/Ca _v 1.2	6.6
BrS4	10p12.33	I _{Ca} ↓	CACNAB2b/Sa _v β2b	4.8
BrS5	19q13.1	I _{Na} ↓	SCN1B/Na _v β1	<1
BrS6	11q13-q14	I _{to} ↑	KCNE3/MiR2	<1
BrS7	11q23.3	I _{Na} ↓	SCN3B/Navβ3	<1
BrS8	12p11.23	I _{K-ATP} ↑	KCNJ8	2
BrS9	7q21-q22	I _{Ca} ↓	CACNA2D1/Ca _v α2δ	<1
BrS10	1p13.3	I _{to} ↑	KCND3	<1
BrS11	17p13.1	I _{Na} ↓	MOG1	<1
BrS12	12p12.1	I _{K-ATP} ↑	ABCC9/SUR2A	<1

Berdasarkan tabel diatas, sekitar 20% pasien sindrom brugada menunjukkan adanya mutasi gen pada kanal natrium (BrS 1, 5, 7, dan 11) dan sekitar 10% pasien dengan mutasi gen pada kanal kalsium (BrS 3, 4, dan 9). Pada kasus yang jarang (<1%), telah dilaporkan adanya mutasi pada *glycerol-3-phosphate dehydrogenase-1-like enzyme* (BrS 2), *transient outward current* (BrS 6 dan 10), dan kanal K_{ATP} (BrS 8 dan 12).⁴

Pada tahun 1998 pertama kali ditemukan penyebab mutasi yaitu SCN5A yang merupakan gen yang mengkode subunit α dari kanal natrium jantung.³ Akibat dari mutasi ini menyebabkan hilangnya fungsi kanal natrium jantung yang berdampak pada menurunnya aliran inflow natrium sehingga fase 0 depolarisasi potensial aksi berkurang. Keadaan ini menyebabkan kerja *transient outward current* (I_{to}) berlawanan dengan penurunan aliran inward natrium dan menyebabkan adanya gambaran “*spike and dome*”. Sebagian

besar kelainan ini terjadi pada epikardium karena pada bagian ini memiliki ekspresi I_{to} yang paling tinggi pada saat potensial aksi di endokardium tidak mengalami perubahan. Adanya perbedaan voltase saat melewati miokardium menyebabkan munculnya elevasi segmen ST pada gambaran EKG.⁵

Kelainan kanal natrium pada sel sel epikardium akan menyebabkan blokade konduksi yang terlokalisir. Dampak dari tidak efektifnya kerja kanal natrium juga dapat menyebabkan pemendekan fase plateu dan fase 2 karena penurunan aktivasi kanal kalsium sehingga menyebabkan memendeknya durasi potensial aksi di lapisan epikardium. Pemendekan fase 2 akan memberi dampak pada memendeknya periode refrakter. Kombinasi dari konduksi blok yang terlokalisir dan pemendekan fase 2 di epikardium menyebabkan penyebaran listrik di epikardium cenderung menimbulkan reentry fase 2 sehingga dapat menyebabkan terjadinya aritmia ventrikular.⁵

Sejak saat itu >100 mutasi SCN5A pada sindrom brugada telah dilaporkan. Mutasi yang telah dilaporkan antara lain *missense mutation*, *nonsense mutation*, *nucleotide insertion/deletion*, dan *splice site mutation*.³

Penyebab mutasi yang lain juga ditemukan di *calcium channel genes* (CACNA1C, CACNB2b, CACNA2D1), *sodium channel β -subunit genes* (SCN1B, SCN3B), *glycerol-3-phosphate dehydrogenase1-like enzyme* (GPD1L), dan MOG1.³

Manifestasi sindrom brugada yang paling berbahaya adalah kematian mendadak. Sindrom brugada kemungkinan besar merupakan penyebab 4% kematian mendadak dan 20% kematian mendadak pada pasien tanpa kelainan struktur jantung. Beberapa risiko dapat meningkatkan terjadinya henti jantung mendadak, seperti :

1. Pria,
2. Riwayat keluarga dengan kematian mendadak pada usia muda (<40 sampai 45 tahun),
3. Sinkop tanpa episode prodromal,
4. Episode *paroxysmal atrial fibrillation* (PAF).^{4,5}

Gejala yang timbul pada sindrom brugada biasanya terjadi pada saat istirahat atau tidur. Beberapa tanda dan gejala yang berhubungan dengan sindrom brugada antara lain :

1. Fibrilasi ventrikel atau kematian mendadak,
2. Sinkop,
3. *Nocturnal agonal respiration*,
4. Palpitasi,
5. Nyeri dada,
6. Demam,
7. Asimptomatik, namun EKG menunjukkan adanya elevasi segmen ST pada sadapan V1-V3.^{6,7}

Pemeriksaan fisik pada pasien sindrom brugada biasanya normal. Namun tetap diperlukan pemeriksaan fisik untuk menyingkirkan kemungkinan penyebab lain dari sinkop atau henti jantung pada pasien yang sehat (murmur jantung pada kardiomiopati hipertrofi atau defek septal).⁷

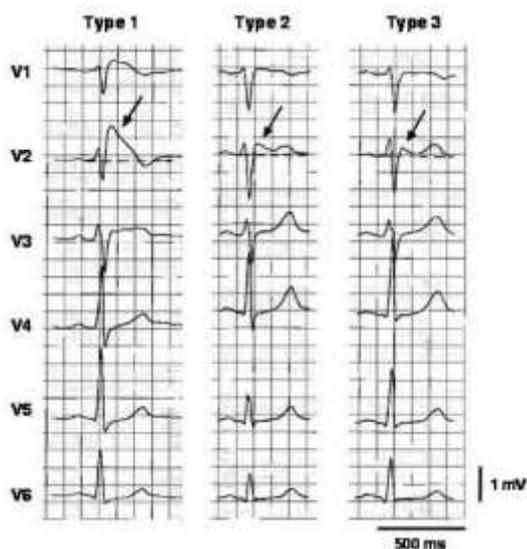
Kriteria diagnosis sindrom brugada yaitu dengan melihat gejala yang timbul dan

melakukan deteksi abnormalitas gambaran EKG.³ Berdasarkan pernyataan dari konsensus “*Europe Heart for Brugada Syndrome*”, terdapat 3 tipe gambaran EKG, yaitu :

1. Tipe 1 ditegakkan berdasarkan adanya elevasi segmen ST (*coved type*) ≥ 2 mm (0,2mV) pada ≥ 1 sadapan pada sadapan prekordial kanan V1-V3 dan diikuti dengan defleksi negatif gelombang T. Ditemukannya elevasi segmen ST ini dapat terjadi secara spontan,
2. Tipe 2 ditegakkan berdasarkan adanya elevasi segmen ST yang tinggi namun amplitudo gelombang J meningkat ≥ 2 mm dan akan perlahan menurun dengan elevasi segmen ST tetap ≥ 1 mm yang disertai dengan gelombang T positif atau bifasik yang memberi gambaran seperti *saddleback*,
3. Tipe 3 ditegakkan berdasarkan adanya elevasi segmen ST berbentuk *coved type* atau *saddleback type* < 1 mm dengan gelombang T positif.^{8,9}

Elektrokardiografi perlu dilakukan pada pasien sindrom brugada untuk melihat apakah adanya abnormalitas pada jantung. Pada pasien sindrom brugada dapat dilakukan “*drug challenge*” secara intravena dengan menggunakan obat-obat seperti antiaritmia. Pada beberapa pasien, pemberian obat yang dapat memblok kanal natrium dapat memodifikasi hasil EKG dan membantu mendagnosis sindrom brugada.⁷ Ketika dilakukan perekaman 12 sadapan EKG saat *drug challenge*, letakkan sadapan prekordial pada sela iga kedua. Pada posisi ini dapat meningkatkan sensitivitas identifikasi gambaran EKG sindrom brugada.¹ Berikut ini adalah beberapa obat yang dapat digunakan untuk *drug challenge* yang dapat dilihat pada Tabel 2.

Drug challenge tidak perlu dilakukan pada sindrom brugada tipe 1 karena tidak akan memberi informasi baru. *Drug challenge* dianjurkan pada pasien dengan gambaran EKG tipe 2 atau 3 untuk mendapatkan diagnosis yang pasti.



Gambar 1. Gambaran EKG pada sindrom brugada⁹

Tabel 2. Obat yang dapat digunakan untuk *drug challenge*³

Obat	Dosis maksimum	Kapan harus dihentikan
Flecainide	2 mg/kg selama 10 menit	• Jika timbul sindrom brugada tipe 1
Procainamide	10 mg/kg selama 10 menit	• Jika elevasi segmen ST ≥ 2 mm pada tipe 2
Pilsicainide	1 mg/kg selama 10 menit	• Jika QRS melebar $> 130\%$
Ajmaline	1 mg/kg selama 5 menit	• Jika timbul disaritmia

Pada pemeriksaan penunjang dapat dilakukan pemeriksaan kadar serum pottasium dan kalsium pada pasien dengan elevasi segmen ST di sadapan perikordial kanan. Hiperkalemia dan hiperkalsemia dapat memberikan gambaran EKG yang serupa dengan sindrom brugada. Selain itu dapat juga dilakukan pemeriksaan creatinine kinase-MB (CK-MB) dan troponin pada pasien yang memiliki gejala yang kompatibel dengan sindrom koroner akut.⁷

Ekokardiografi, *magnetic resonance imaging* (MRI), *computed tomography* (CT) dilakukan untuk menyingkirkan kardiomiopati ventrikel kanan, iskemia miokard, cedera miokard, miokarditis atau penyebab aritmia lainnya.⁶

Diagnosis banding gambaran EKG sindrom brugada yaitu :¹⁰

1. Infark miokard akut

2. *Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy* (ARVC)
3. Perikarditis akut
4. Emboli paru
5. Angina pectoris
6. Hemopericardium
7. Iskemia ventrikel kanan
8. Hipertrofi ventrikel kiri
9. Efusi perikardium
10. Tumor mediastinum
11. Multiple mieloma
12. Defisiensi thiamine
13. Hiperkalemia
14. Hiperkalsemia
15. Hipotermia

Implantable cardioverter-defibrillator (ICD) merupakan terapi lini pertama untuk pasien yang beresiko tinggi (sinkop tanpa episode prodormal, riwayat keluarga dengan

kematian mendadak) dan pasien dengan gambaran EKG tipe 1 atau tipe 2.⁵ Pasien dengan sindrom brugada dan riwayat keluarga dengan henti jantung mendadak harus diterapi dengan ICD. Pasien asimtomatik tanpa riwayat keluarga dengan henti jantung mendadak tidak direkomendasikan untuk dilakukan ICD, cukup dilakukan follow-up. Pasien dengan sinkop atau henti jantung dan diduga atau terdiagnosis sindrom brugada harus dirawat. Pantau jantung secara berlanjut hingga terapi definitif (ICD) dapat dilakukan.⁷

Pemasangan ICD dapat menimbulkan komplikasi seperti pneumotorak, efusi perikard, trombosis vena, hematoma, sinus takikardi, aritmia supraventrikular, kerusakan alat, sadapan tidak berfungsi dengan baik.¹¹

Hati-hati dalam penggunaan obat-obat seperti obat antiaritmia, obat psikotropik, anestesi, antihistamin, dan kokain karena dapat menyebabkan terjadinya fibrilasi ventrikel dan gambaran EKG tipe 1. Terapi antiaritmia dapat dipertimbangkan apabila pasien mengalami aritmia yang rekuren.^{3,5}

Demam dapat memicu terjadinya fibrilasi ventrikel dan gambaran EKG tipe 1. Apabila episode sinkop dalam keadaan demam menunjukkan adanya aritmia maligna, dapat dilakukan pemeriksaan EKG dan diberi obat antipiretik.⁵

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Postema *et al* tentang keamanan obat pada pasien sindrom brugada, terdapat empat kategori obat yang telah disetujui oleh American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), dan European Society of Cardiology (ESC) yaitu obat yang harus dihindari, obat yang sebaiknya dihindari, obat antiaritmia, dan obat diagnostik¹²

1. Obat yang harus dihindari
 - Antiaritmia : ajmalin, ethacizine, prokainamid, propafenon, pilsicanid
 - Psikotropik : amitripilin, klomipramin, desipramin, oxacarbazepin
 - Anestesi/analgesik : bupivacain, procain, propofol
 - Obat lain : asetilkolin, kokain, kanabis, ergonovin
2. Obat yang sebaiknya dihindari
 - Antiaritmia : amiodaron, verapamil, lidokain, propranolol

- Psikotropik : bupropion, karbamazepin, klotiapin, dosulepin, doxepin, fluoxetine, fenitoin

3. Obat antiaritmia
 - Bepridil
 - Isoproterenol
 - Isoprenalin
 - Quinidin
 - Cilostazol
4. Obat diagnostik
 - Ajmalin
 - Flekainid
 - Pilsicainid
 - Prokainamid

Pada tahun 2015, *European Society of Cardiology* (ESC) mengeluarkan *guidelines* untuk manajemen ventrikel aritmia dan pencegahan henti jantung mendadak

1. Kelas I → perubahan gaya hidup
 - Menghindari obat-obat yang dapat menyebabkan elevasi segmen ST di sadapan prekordial kanan
 - Menghindari konsumsi alkohol
 - Segera obati demam dengan antipiretik
2. Kelas IIA
 - Pertimbangkan pemasangan ICD pada pasien dengan gambaran EKG tipe 1 dan riwayat adanya sinkop
 - Pertimbangkan penggunaan quinidine atau isoproterenol untuk mengobati *electrical storm*
 - Pertimbangkan penggunaan quinidine untuk pasien yang tidak memenuhi syarat untuk menggunakan ICD dan pasien yang perlu terapi untuk supraventrikular aritmia.
3. Kelas IIB
 - Pertimbangkan ICD pada pasien yang mengalami fibrilasi ventrikel selama stimulasi ventrikel terprogram
 - Pertimbangkan penggunaan ablasi kateter pada pasien dengan riwayat *electrical storm* atau syok ICD berulang⁷

Sorajja *et al* merekomendasikan algoritma manajemen perioperatif untuk pasien sindrom brugada, yaitu :⁵

1. **Evaluasi preoperatif**
 - Konsultasi EP
 - Skrining obat-obatan yang digunakan oleh pasien
 - Pemeriksaan laboratorium
 - Elektrolit
 - Kalsium

- Magnesium
- Hentikan terapi takiaritmia jika ICD sudah terpasang
- Letakkan *external defibrillation pads*
- Jika terpasang pacemaker atau membutuhkan pacing melalui ICD, atur alat ke *nontracking pacing mode*

2. Pengelolaan intraoperatif

- Monitoring dengan EKG
 - Jika terjadi elevasi segmen ST, beri infus isoproterenol
 - Jika terjadi fibrilasi ventrikel atau takikardi, beri infus proterenol
 - Jika terjadi bradikardi, beri atropin dengan atau tanpa epinefrin
- Pasang probe suhu dan pertahankan pasien pada keadaan normotermia
- Gunakan obat-obatan
 - Antiemetik : droperidol dan ondansetron
 - Opioid dan analgesik : fentanil, meperidin, ketorolak
 - Anestesi lokal : pilih obat kerja cepat seperti lidokain, mepivakain, ropivakain
 - Anestesi inhalasi : sevofluran
 - Anestesi intravena : propofol, etomidat
 - *Neuromuscular blockers* : suksinilkolin, vekuronium
 - *Neuromuscular blockers reversal agent* : neostigmin dengan atropin atau glikoprolat

3. Pengelolaan post operatif

- Atur kembali ICD atau pacemaker ke pengaturan awal
- Monitoring irama jantung secara berkala hingga 36 jam post operatif

Ketika terjadi kematian mendadak dapat dilakukan pemeriksaan molekular untuk mengetahui apakah kematian tersebut disebabkan oleh sindrom brugada atau kelainan jantung lainnya.¹³

Ringkasan

Sindrom brugada adalah suatu kelainan aritmogenik yang diturunkan secara autosomal dominan dengan karakteristik adanya elevasi segmen ST pada sadapan prekordial kanan. Sindrom brugada lebih sering menyerang pria usia <40 sampai 45 tahun dan paling banyak ditemukan di Asia. Terdapat 12 gen yang

berhubungan dengan mutasi gen yang terjadi pada sindrom brugada, yaitu SN5A, GPD1-L, CACNA1C, CACNAB2b, SCN1B, KCNE3, SCN3B, KCNJ8, CACNA2D1, KCND3, MOG1, dan ABCC9.

Gejala yang timbul pada sindrom brugada biasanya terjadi pada saat istirahat atau tidur. Beberapa tanda dan gejala yang berhubungan dengan sindrom ini, yaitu sinkop, *nocturnal agonal respiration*, fibrilasi ventrikel atau kematian mendadak, palpitasi, nyeri dada, demam.

Gambaran EKG pada sindrom brugada memiliki 3 tipe, yaitu tipe 1, tipe 2, dan tipe 3. Tipe 1 dengan elevasi segmen ST (*coved type*) ≥ 2 mm (0,2 mV) diikuti defleksi negatif gelombang T. Tipe 2 memiliki kriteria elevasi segmen ST yang tinggi disertai dengan gelombang T positif atau bifasik yang memberi gambaran seperti *saddleback*. Tipe 3 dengan elevasi segmen ST berbentuk *coved type* atau *saddleback type* < 1 mm dengan gelombang T positif. *Drug challenge* dianjurkan pada pasien dengan gambaran EKG tipe 2 atau 3 untuk mendapatkan diagnosis yang pasti.

Pasien dengan sindrom brugada dan riwayat keluarga dengan kematian mendadak harus diterapi dengan ICD. Pasien asimtomatik tanpa riwayat keluarga dengan kematian mendadak tidak direkomendasikan untuk dilakukan ICD, cukup dilakukan follow-up. Terapi antiaritmia dapat dipertimbangkan apabila pasien mengalami aritmia yang rekuren.

Simpulan

Sindrom brugada diturunkan secara autosomal dominan yang disebabkan karena adanya mutasi gen. Gejala-gejala timbul pada saat istirahat atau tidur. Hasil pemeriksaan fisik pada pasien dengan sindrom brugada biasanya normal. Diagnosis ditegakkan berdasarkan gejala yang timbul dan deteksi gambaran abnormalitas dari EKG.

Terapi lini pertama sindrom brugada adalah pemasangan *implantable cardioverter-defibrillator* (ICD). Namun ICD tidak diindikasikan untuk pasien asimtomatik tanpa riwayat keluarga dengan henti jantung mendadak. Penggunaan obat-obatan seperti obat antiaritmia, psikotropika, anestesi, antihistamin, dan kokain harus hati-hati karena dapat menyebabkan ventrikel fibrilasi dan gambaran EKG tipe 1.

Daftar Pustaka

1. Gehshan JM, Rizzolo D. Understanding brugada syndrome. *J Am Acad Physician Assist.* 2015; 28(6):32-6.
2. Brugada P, Brugada J, Brugada R. *The brugada syndrome: From bench to bedside.* Edisi ke-2. Malden: Blackwell Futura; 2008.
3. Mizusawa Y, Wilde AAM. Brugada syndrome. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2012; 5(3):606-16.
4. Kusano KF. Brugada syndrome: Recent understanding of pathophysiological mechanism and treatment. *J Arrhythmia.* 2013; 29(2):77-82.
5. Sorajja D, Ramakrishna H, Poterack A, Shen W-K, Mookadam F. Brugada syndrome and its relevance in the perioperative period. *Ann Card Anaesth.* 2015; 18(3):403-13.
6. Shimizu W. Clinical features of brugada syndrome. *J Arrhythmia.* 2013; 29(2):65-70.
7. Dizon JM, Nazif TM. Brugada syndrome. *J. Cardiology [internet].* 2013 [disitasi tanggal 9 Januari 2017]. Tersedia dari : <https://emedicine.medscape.com/article/163751-clinical#b2>
8. Brugada R, Brugada J, Brugada P. *Clinical approach to sudden cardiac death syndromes.* London: Springer London; 2010.
9. Nishizaki M, Yamawake N, Sakurada H. ECG interpretation in brugada syndrome. *J Arrhythmia.* 2013;29(2):56-64.
10. Sheikh AS, Ranjan K. Brugada syndrome: a review of the literature. *Clin Med.* 2014; 14(5):482-9.
11. Shimizu A. Indication of ICD in brugada syndrome. *J Arrhythmia.* 2013; 29(2):110-6.
12. Postema PG, Wolpert C, Amin AS. Drugs and brugada syndrome patients: review of the literature, recommendations and an up-to-date website. *Hear Rhythm.* 2009; 6(9):1335-41.
13. Payne-James J, Jones R, Karch SB, Manlove J. *Simpson's Forensic Medicine.* Edisi ke-3. London : Hodder Arnold; 2011.