

QT Dispersion and T-Wave Alternans of Early Repolarization Electrocardiogram

Reza Octavianus, Yoga Yuniadi, Budhi Setianto

Department of Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine, University of Indonesia, and National Cardiovascular Center Harapan Kita, Jakarta

Background. It has been well known that early repolarization is only normal ECG variant without significant clinical consequences. However, recent studies show variable results of its relation to ventricular arrhythmias occurrence. This study is aimed to seek correlation between early repolarization with more established ventricular arrhythmia marker.

Methods. Correlation of early repolarization with QT dispersion and T wave alternans (TWA) in comparison with normal ECG pattern was conducted in a cross sectional study. QT interval was measured using tangential methods. QT dispersion is defined as difference of longest and shortest QT interval in 12-lead ECG. TWA is determined by means of time domain modified moving average (MMA).

Results. Twenty six subjects with early repolarization and 36 subjects with normal ECG participated in this study. Median age was 30 (20-49) years. Maximum TWA are 29.5 (9 – 81) vs. 27 (5 – 81) ($p=0.493$), and QT dispersion 20.4 (2.8 – 47.2) vs. 13.2 (2.4 – 46.0) ms ($p=0.053$) in early repolarization and normal ECG group respectively.

Conclusion. No significant difference of QT dispersion and TWA between subjects with early repolarization as compared to that with normal ECG.

(J Kardiol Indones. 2012;33:83-90)

Keywords: ECG, early repolarization, QT dispersion, T wave alternans

Dispersi Qt dan T-Wave Alternans pada Elektrokardiogram dengan repolarisasi Dini

Reza Octavianus, Yoga Yuniadi, Budhi Setianto

Latar belakang. Repolarisasi dini sejak lama dianggap sebagai suatu varian normal EKG dan tidak memberi dampak klinis yang signifikan. Beberapa penelitian akhir-akhir ini menunjukkan hasil yang berlainan mengenai keterkaitan antara repolarisasi dini dengan kejadian aritmia ventrikel. Penelitian ini ingin mengetahui hubungan antara repolarisasi dini dengan marka aritmia ventrikel yang sudah diakui.

Metodologi. Suatu studi potong lintang mencari hubungan dispersi QT dan T-wave alternans dengan EKG repolarisasi dini dibandingkan dengan EKG normal. Penghitungan interval QT memakai metoda tangensial. Dispersi QT adalah selisih antara interval QT terpanjang dengan terpendek pada EKG 12 sadapan. T wave alternans (TWA) diukur memakai metoda time domain modified moving average (MMA).

Hasil. Sebanyak 26 subyek repolarisasi dini dan 36 subyek dengan EKG normal ikut dalam penelitian ini. Median umur subyek 30 (20-49) tahun. Nilai pada kelompok repolarisasi dini dan kelompok normal secara berurutan untuk TWA maksimum adalah 29.5 (9 – 81) vs. 27 (5 – 81) ($p=0.493$), dan untuk dispersi QT 20.4 (2.8 – 47.2) vs. 13.2 (2.4 – 46.0) ms ($p=0.053$).

Kesimpulan. Tidak didapatkan perbedaan nilai dispersi QT dan TWA antara subyek dengan repolarisasi dini dibandingkan subyek dengan EKG normal.

(J Kardiol Indones. 2012;33:83-90)

Kata kunci: EKG, repolarisasi dini, dispersi QT, T wave alternans

Latar Belakang

Selama lebih dari 60 tahun, elevasi segmen ST tanpa disertai dengan nyeri dada atau ketidaknormalan konduksi yang timbul terutama pada individu muda dengan bradikardia, dianggap sebagai varian normal yang dinamakan repolarisasi dini.¹ Repolarisasi dini

ini terjadi pada sebesar 5% dari populasi.²

Pola elektrokardiografi berupa elevasi segmen ST yang sering disertai dengan *slurring* atau *notching* dari akhir kompleks QRS, yang disebut dengan gelombang J. Pola ini pertama kali disebutkan sebagai varian normal oleh Shipley dan Hallaran pada tahun 1936.³

Analisa yang dilakukan pada 670 pasien dengan gambaran repolarisasi dini dari total 2000 pasien dalam 7 tahun terakhir yang kemudian dipantau selama 12 tahun, memberikan hasil yang baik dengan tidak adanya kejadian aritmia fatal.⁴ Tetapi pada laporan-laporan beberapa kasus yang dilakukan pada penelitian lebih besar, menunjukkan adanya hubungan yang jelas antara gambaran repolarisasi dini dengan kejadian

Alamat Korespondensi:

Dr. dr. Yoga Yuniadi, SpJP(K). Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular FKUI, dan Pusat Jantung Nasional Harapan Kita, Jakarta. E-mail: yogayun@yahoo.com

fibrilasi ventrikel idiopatik.^{5,6} Pada sebuah penelitian kasus-kontrol, repolarisasi dini ditemukan 6 kali lebih banyak pada 206 pasien dengan ventrikel fibrilasi idiopatik dibandingkan pada 412 pasien kontrol dan subyek dengan fibrilasi ventrikel idiopatik yang menyertai repolarisasi dini meningkatkan risiko kematian mendadak jantung berulang.²

Dispersi QT dan *T-wave alternans* merupakan parameter variabilitas repolarisasi ventrikel yang telah banyak dipakai sebagai prediktor kejadian aritmia maligna seperti pada pasien-pasien dengan infark miokard akut dan kardiomiopati hipertrofi. Kejadian aritmia maligna juga sering dijumpai pada populasi dengan gambaran elektrokardiografi repolarisasi dini. Penelitian ini bertujuan menilai dispersi QT dan *T-wave Alternans* pada individu dengan gambaran repolarisasi dini dibandingkan dengan individu dengan gambaran elektrokardiografi normal.

Metodologi Penelitian

Subyek

Penelitian potong lintang dikerjakan pada subyek yang memiliki gambaran EKG repolarisasi dini dan subyek dengan EKG normal yang dilakukan tes treadmill. Pusat Jantung Nasional Harapan Kita Jakarta, pada bulan September-November 2011. Kriteria eksklusi meliputi riwayat infark miokard akut dengan elevasi ST segmen, riwayat pericarditis, kardiomiopati, terdapat gangguan konduksi listrik seperti RBBB/LBBB lengkap, penyakit jantung koroner, diabetes mellitus ataupun sedang menjalani pengobatan diabetes mellitus, dan hipertensi ataupun sedang menjalani pengobatan hipertensi.

Cara Kerja

Penilaian dispersi QT dan *T-Wave Alternans* pada subyek dengan repolarisasi dini dan pada subyek dengan elektrokardiografi normal sebagai kontrol. Dispersi QT dihitung dengan menggunakan kaliper digital Mitutoyo® dengan ketepatan dua angka di belakang koma. *T-wave alternans* dinilai dengan menggunakan metode *modified moving average* (MMA) pada tes treadmill (protokol Bruce).

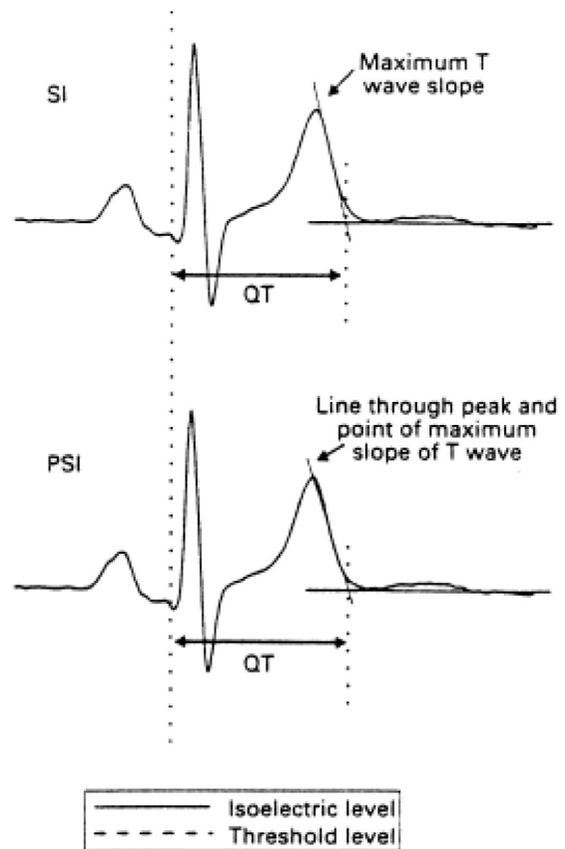
Metode tangent dipakai untuk menghitung interval QT pada bagian paling curam dari *descending* gelombang T (SI) atau melalui puncak gelombang T

dan *maximum slope point* untuk mengukur interval QT. Dihitung nilai terpanjang dan terpendek interval QT dari 12 sadapan elektrokardiogram, kemudian selisih dari nilai terpanjang dan terpendek dari interval QT adalah dispersi QT.⁷

MMA merupakan cara pengukuran TWA dengan metode *time-domain*. Dasar dari pengukuran dari TWA pada *time-domain* adalah pembentukan kompleks median PQRST dari detak ganjil dan genap. Kompleks detak median ini dibentuk untuk meminimalisir efek dari *noise* dan memungkinkan perbandingan pada fluktuasi gelombang T pada detak berikutnya dengan membandingkan penilaian ST pada segmen ST.⁸ (Gambar 1)

Analisa Statistik

Data kontinu diuji normalitas dengan menggunakan uji Saphiro-wilk dan disajikan dalam bentuk nilai

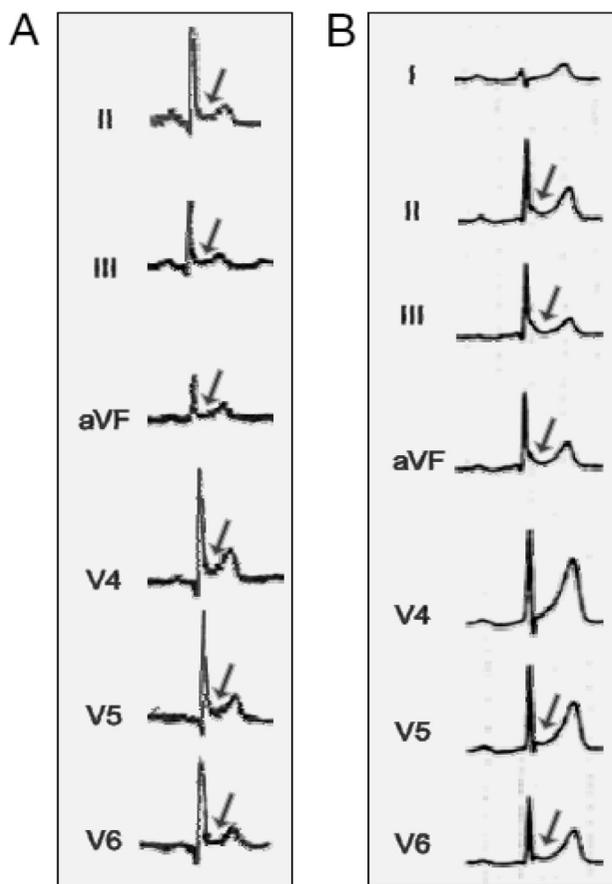


Gambar 1. Cara Menghitung QT Interval secara tangensial. Dikutip dari kepustakaan no. 34.

rerata dengan simpangan baku atau nilai tengah dan nilai minimum-maksimal. Untuk membedakan nilai rerata pada 2 kelompok dilakukan dengan uji independent-T atau Mann-Whitney. Untuk melihat perbedaan proporsi antar dua kelompok digunakan uji Pearson chi-square atau Fisher exact. Tingkat kemaknaan untuk uji statistik diatas adalah $P < 0,05$. Analisis statistik menggunakan SPSS versi 15.0.

Definisi Operasional

Repolarisasi dini adalah gambaran elektrokardiografi berupa elevasi segmen ST ($> 0,1$ mV) pada dua atau lebih sadapan limb atau prekordial tanpa adanya iskemia akut, perikarditis dan ketidaknormalan QRS lain yang menyebabkan elevasi segmen ST sekunder, terdapat cekung ke atas dari segmen ST, *notch* atau *slur* pada terminal kompleks QRS, dan gelombang T yang tinggi simetris.⁹ (Gambar 2)



Gambar 2. Gambaran Elektrokardiografi Repolarisasi Dini. Dikutip dari kepustakaan no.9.

Elektrokardiografi normal didefinisikan sebagai irama sinus ditandai dengan gelombang P positif di sadapan II dan negatif di sadapan aVR. Interval PR 0,12-0,20", gelombang P normal dengan tanpa P mitral ataupun pulmonal, tidak terdapat q patologis berupa dalamnya gelombang q lebih dari 1/3 tinggi gelombang R, durasi kompleks QRS 0,08-0,12", QRS aksis normal, segmen ST isoelektrik, gelombang T positif.¹⁰

Dispersi QT adalah penghitungan selisih dari nilai terpanjang dan terpendek interval QT dari 12 sadapan elektrokardiogram.⁷

T-wave alternans adalah perbedaan pada amplitudo, morfologi, dan atau polaritas dari komponen segmen ST atau gelombang T pada elektrogram yang timbul setiap selang dari detak jantung sehingga menimbulkan pola ABABAB.¹¹

Diabetes mellitus didefinisikan sesuai kriteria *American Diabetes Association (ADA)*¹² yaitu konsentrasi glukosa darah puasa (tanpa asupan kalori selama sedikitnya 8 jam) ≥ 126 mg/dl atau didapatkan keluhan klasik hiperglikemia (poliuria, polidipsia, dan BB turun tanpa sebab yang jelas) disertai dengan glukosa plasma acak ≥ 200 mg/dl atau kadar glukosa plasma 2 jam ≥ 200 mg/dl pada tes toleransi glukosa oral (bila tanpa keluhan hiperglikemia maka harus diulang tes pada hari lain) atau apabila penderita sedang menggunakan obat anti hiperglikemia oral atau insulin atau bila penderita telah didiagnosis diabetes mellitus oleh dokter yang merujuk.

Hipertensi adalah tekanan darah sistolik ≥ 140 atau diastolik ≥ 90 mmHg sesuai dengan kriteria JNC VII¹³ atau sudah didiagnosis hipertensi oleh dokter yang merujuk atau dalam terapi obat anti hipertensi.

Iskemia akut dengan elevasi segmen ST didefinisikan sebagai elevasi baru dari segment ST dari *J-point* pada dua sadapan yang berdekatan dengan point rujukan $\geq 0,2$ mV pada laki-laki atau $\geq 0,15$ mV pada perempuan di sadapan V2-V3 dan atau $\geq 0,1$ mV pada sadapan lain, disertai nyeri dada dan peningkatan enzim jantung.¹⁴

Perikarditis ditandai dengan nyeri dada yang bersifat pleuritik dan menjalar ke bahu kiri dan otot trapezius kiri. Nyeri dada bertambah berat dengan inspirasi atau berbaring terlentang dan berkurang dengan posisi bersandar ke depan.¹⁵

Hasil Penelitian

Tabel 1 Menggambarkan data karakteristik subjek, yaitu didapatkan angka rata-rata dari *T-Wave Alternans*

maksimum sebesar 29 μv dan paling banyak didapatkan pada sadapan V1. Untuk dispersi QT didapatkan angka rata-rata sebesar 15 ms.

Tabel 1. Data Karakteristik Subyek

Variabel	Deskripsi
Usia (tahun)	30 (20 – 49)
Repolarisasi awal	36 (58.1%)
TWA maksimum	29 (5 – 81)
Lokasi TWA maksimum	
Sadapan I	6 (9.7%)
Sadapan II	1 (1.6%)
Sadapan III	5 (8.1%)
Sadapan V1	13 (21.0%)
Sadapan V2	2 (3.2%)
Sadapan V3	2 (3.2%)
Sadapan V4	2 (3.2%)
Sadapan V5	4 (6.5%)
Sadapan V6	12 (19.4%)
Sadapan aVF	8 (12.9%)
Sadapan aVL	7 (11.3%)
Denyut Nadi (x/menit)	115.5 (83 – 125)
Dispersi QT (ms)	15 (2.4 – 47.2)
Tekanan Darah Sistolik (mmHg)	110 (90 – 135)
Tekanan Darah Diastolik (mmHg)	80 (60 – 90)
Denyut Nadi Istirahat (x/menit)	77.5 (53 – 120)

Keterangan: deksripsi data yang bersifat numerikal menggunakan rerata \pm SD jika data terdistribusi dengan normal atau nilai tengah (min – maks) jika data tidak terdistribusi dengan normal.

Tabel 2 menggambarkan hasil perbandingan antara nilai *T-Wave Alternans* dengan dispersi QT, dimana tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara repolarisasi dini dengan subyek elektrogram normal sebagai subyek.

Dilakukan uji *interobserver* untuk perhitungan dispersi QT antara dua penilai, dan didapatkan bahwa keduanya memiliki hasil yang relatif homogeny dengan nilai koefisien Crobach Alpha > 0.9 dan koefisien *Intra-Class Correlation* (ICC) > 0.9.

Pembahasan

Gambaran elektrokardiogram repolarisasi dini adalah gambaran dengan elevasi segmen ST tanpa disertai nyeri dada ataupun konduksi listrik jantung yang tidak normal sering ditemukan pada individu usia muda dengan bradikardia. Selain itu juga didapatkan adanya *slurring* atau *notching* dari akhir kompleks QRS. Selama 60 tahun lebih, gambaran ini dianggap sebagai suatu varian normal.¹⁻³ Hal ini dipertegas oleh studi yang dilakukan oleh Klastki dan kawan-kawan yang menyatakan bahwa tidak ada perbedaaan dalam hal mortalitas dan morbiditas pasien dengan gambaran ini dalam waktu pemantauan selama 12 tahun.⁴

Namun pada tahun 2008 dan 2009, melalui studi yang dilakukan oleh Haissaguerre dan kawan-kawan serta Tikkanen dan kawan-kawan, membuktikan hal yang sebaliknya. Mereka menyatakan bahwa gambaran

Tabel 2. Gambaran Karakteristik Pasien Berdasarkan Status Repolarisasi Awal

Variabel	Repolarisasi Dini (N=26)	EKG Normal (N=36)	Nilai P
TWA Maksimum	29.5 (9 – 81)	27 (5 – 81)	0.493
Denyut Nadi (x/menit)	116.5 (99 – 125)	114.5 (83 – 125)	0.271
Dispersi QT (ms)	20.4 (2.8 – 47.2)	13.2 (2.4 – 46.0)	0.053
Tekanan Darah Sistolik (mmHg)	115 (90 – 130)	110 (90 – 135)	0.982
Tekanan Darah Diastolik (mmHg)	80 (60 – 80)	80 (60 – 90)	0.785
Denyut Nadi Istirahat (x/menit)	80.7 \pm 12.2	77.0 \pm 12.8	0.253

Tabel 3. Uji Keandalan Pengukuran Dispersi QT Antar Pengamat

Variabel	Cronbach alpha	ICC (95% i.k)
Dispersi QT	0.933	0.933 (0.856 – 0.969)

repolarisasi dini ini dapat merupakan pencetus suatu aritmia takikardia ventrikel maligna. Haissaguerre menyatakan bahwa repolarisasi dini ini lebih sering ditemukan pada subyek dengan fibrilasi ventrikel dibandingkan dengan subyek kontrol.² Tikkanen

semakin menegaskan hubungan ini dengan menyatakan bahwa kenaikan *J-point* lebih dari 0,2 mV pada sadapan inferior secara bermakna meningkatkan risiko kematian akibat jantung. Sehingga disimpulkan bahwa gambaran repolarisasi dini pada sadapan inferior pada elektrokardiografi standar berhubungan dengan peningkatan kematian karena jantung.¹⁶

Nam dan kawan-kawan melakukan studi apakah kejadian aritmia takikardia ventrikel ini disebabkan oleh kelainan depolarisasi atau repolarisasi. Dengan menggunakan *signal-averaged electrocardiographic* untuk menilai potensial lambat suatu konduksi, didapatkan bahwa potensial lambat ini hanya terjadi kurang dari 10 persen pada kasus fibrilasi ventrikel idiopatik.¹⁷ Demikian pula dengan studi yang dilakukan oleh Vijgen dan kawan-kawan, bahwa pada repolarisasi dini terdapat suatu alternans repolarisasi yang merupakan tanda kerentanan terjadinya suatu aritmia ventrikel.¹⁸ Sehingga disimpulkan bahwa repolarisasi dini ini adalah suatu gangguan proses repolarisasi ventrikel.

Telah banyak pembuktian mengenai hubungan antara dispersi waktu *recovery* ventrikel dan aritmia. Juga diyakini bahwa elektrokardiografi permukaan standar memiliki informasi mengenai waktu *recovery* tersebut. Didapatkan adanya peningkatan dispersi QT pada pasien dimana yang telah terbukti adanya heterogenitas dari waktu *recovery* ventrikel, sehingga disimpulkan bahwa dispersi QT adalah cerminan dispersi dari waktu *recovery* ventrikel.^{19,20} Beberapa studi prospektif besar, menilai nilai prediktif dispersi QT pada kematian akibat jantung dan penyebab lain pada populasi umum.²¹ Studi-studi klinis sudah menunjukkan bahwa TWA merupakan indikator dari instabilitas listrik jantung dan kerentanan untuk terjadinya takiaritmia ventrikel, termasuk fibrilasi ventrikel, dan analisa TWA dapat digunakan sebagai stratifikasi risiko kematian jantung mendadak sebagai suatu nilai heterogenitas repolarisasi ventrikel.²² Semakin besar nilai TWA mengindikasikan risiko yang lebih besar terjadinya aritmia ventrikel ini.

Oleh karena itu, dilakukan pengukuran heterogenitas repolarisasi ventrikel dengan menilai dispersi QT, karena merupakan cara yang paling sederhana dan mudah dengan dilakukan penilaian oleh minimal dua penilai. Dan juga diperkuat dengan penggunaan TWA sebagai penilaian yang lebih objektif untuk pengukuran heterogenitas ini. Dan metode MMA memberikan hasil yang lebih akurat dibandingkan dengan metode pengukuran spektral.

Studi dilakukan oleh Kirchoff dan kawan-kawan,

menguji manfaat TWA sebagai cara stratifikasi risiko kejadian aritmia ventrikel pada pasien sindroma Brugada. Sindroma Brugada memiliki mekanisme aritmia dan respons terhadap obat-obatan seperti quinidine, isoprenaline dan juga terhadap suhu dan frekuensi detak jantung yang mirip dengan repolarisasi dini. Dengan menggunakan metode spektral, mereka tidak mendapatkan TWA yang *sustained* pada keseluruhan pasien.²³ Ikeda dan kawan-kawan juga tidak menemukan adanya nilai TWA yang dapat digunakan untuk stratifikasi risiko ini.²⁴ Abe dan kawan-kawan dengan menggunakan metode spektral, juga tidak menemukan perbedaan bermakna antara nilai TWA antara subyek dengan repolarisasi dini dengan kontrol.²⁵

Sebanyak 20-40% dari tes TWA dengan menggunakan metode spectral tidak mendapatkan hasil yang memuaskan, dan hasil tersebut dinyatakan dengan *indeterminate*. Hal ini disebabkan untuk dapat dikatakan positif TWA, maka harus didapatkan TWA yang *sustained* selama 128 detak jantung. Sementara dengan metode MMA, kejadian yang tidak *sustained* dari suatu TWA dapat dideteksi sehingga dikatakan lebih sensitif.

Selain itu, pada metode spektral juga digunakan faktor *update* sebesar 1/32 sedangkan dengan MMA menggunakan nilai 1/8. Dengan *update* 1/32 ini menyebabkan didapatnya banyak perhitungan yang lebih rendah dibandingkan nilai TWA dengan menggunakan MMA. Pada studi FINCAVAS, jika faktor *update* 1/32 digunakan, maka nilai rata-rata TWA berkisar antara 20 sampai 30 μ V dan akan mencapai nilai rata-rata 50 sampai 60 μ V jika menggunakan faktor *update* 1/8. Sehingga disimpulkan bahwa penggunaan metode MMA lebih baik dibandingkan metode spektral.²⁶

Pertama, peran dari pagar struktural yang berbeda antara pasien dengan gangguan struktural jantung (pagar fibrotik, mal-distribusi *gap junction*, perubahan arsitektur dari jaringan ikat) yang terjadi pada kasus penyakit jantung koroner ataupun kardiomiopati hipertrofik dengan populasi tanpa disertai ketidanknormalan struktur jantung.²⁷

Pada populasi tanpa kelainan jantung, akan terjadi suatu *T Wave Alternans* yang konkordan antara dua sel pada *threshold* yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan populasi dengan gangguan struktural jantung. Demikian pula *threshold* untuk kejadian suatu *T Wave Alternans* yang diskordan.¹ Pada penelitian menggunakan metode *Modified Moving Average* ini ditentukan batas tertinggi dari frekuensi jantung adalah 125x/menit,²⁶ yang dapat berperan sebagai penyebab tidak

bermaksudnya perbedaan nilai *T Wave Alternans* antara dua subyek ini, dikarenakan *threshold* dari alternans diskordan belum tercapai.

Hal kedua yang dapat menjelaskan hasil ini adalah tidak terdeteksinya suatu kontraksi premature ventrikel yang kritikal untuk terjadinya suatu perubahan dari alternans konkordan ke alternans diskordan pada penelitian ini. Kontraksi premature ventrikel yang kritikal, dapat menyebabkan kanal sodium pada potensial aksi sebelumnya, belum mengalami *recovery* yang sempurna sehingga menyebabkan impuls akan berjalan sangat lambat ke daerah berikutnya.²⁸ Sehingga pada daerah yang mengalami kontraksi premature ventrikel yang kritikal akan mengalami pola potensial aksi pendek-panjang-pendek, sementara daerah distal dari impuls akan mengalami pola potensial aksi panjang-pendek-panjang.

Dispersi interval QT pada sebuah penelitian dengan repolarisasi dini dilaporkan secara bermakna akan lebih tinggi dibandingkan dengan elektrokardiografi normal sebagai kontrol. Penemuan ini terjadi karena terdapatnya perbedaan morfologi yang jelas dari gelombang T antara 12 sadapan, atau disebabkan oleh ketidakakuratan pengukuran dalam hal menentukan akhir gelombang T pada subyek dengan repolarisasi dini.²⁹

Abe dan kawan-kawan menemukan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna dalam nilai dispersi QT antara pasien dengan fibrilasi ventrikel idiopatik dengan subyek kontrol, ataupun pada pasien dengan elevasi gelombang J dan tanpa elevasi gelombang J.²⁵

Banyak studi yang menunjukkan bahwa terdapat variabilitas yang besar terhadap *inter* dan *intra observer* pada perhitungan dispersi QT yang dilakukan secara manual. Dan persentase kejadian ini terjadi mencapai 25-40%.⁷ Pada penelitian ini didapatkan hasil yang tidak berbeda bermakna pada penghitungan dispersi QT dari dua penilai independen yang dapat disebabkan dengan tidak adanya perbedaan yang jelas bermakna antara morfologi gelombang T memberikan hasil tidak berbedanya nilai dispersi QT antara dua subyek ini.

Keterbatasan Penelitian

Walaupun pengukuran dispersi QT tidak memakai instrument yang merupakan standar emas yaitu dengan *digitizing board* akan tetapi kaliper digital Mitutoyo juga merupakan alat ukur jarak yang presisi dengan

keteapatan hingga 0.01 mm. Aplikasi hasil penelitian ini terbatas pada pasien repolarisasi dini tanpa kelainan jantung struktural dan gender laki-laki.

Kesimpulan

Tidak ada perbedaan bermakna pada nilai dispersi QT dan *T-Wave Alternans* pada populasi dengan repolarisasi dini dibandingkan dengan elektrokardiografi normal sebagai kontrol.

Daftar Pustaka

1. Myers GB, Klein HA, Stofer BE, Hiratzaka T. Normal variations in multiple precordial sadapans. *Am Heart J* 1946;34:785–808.
2. Haissaguerre M, Derval N, Sacher F, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med* 2008;358:2016–23.
3. Shipley R, Hallaran W. The four sadapan electrocardiogram in 200 normal men and women. *Am Heart J* 1936;11:325–45.
4. Klatsky AL, Oehm R, Cooper RA, Udaltsova N, Armstrong MA. The early repolarization normal variant electrocardiogram: correlates and consequences. *Am J Med* 2003;115:171–7.
5. Otto CM, Tauxe RV, Cobb LA, et al. Ventricular fibrillation causes sudden death in Southeast Asian immigrants. *Ann Intern Med* 1984;101:45–7.
6. Tikkanen JT, Anttonen O, Junttila MJ, et al. Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. *N Engl J Med* 2009;361:2529–37.
7. Malik M, Batchvarov VN. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1749–66.
8. Hostetler B, Xue J, Young B, Kaiser W, Findeis M. Detect short run of TWA event with time-domain algorithm. *Computers in cardiology* 2005;5:483–486.
9. Wasserburger RH, Alt WJ. The Normal RS-T segment elevation variant. *Am J Cardiol* 1961;8:184–192.
10. Garcia TB, Holtz NE. 12 Sadapan ECG. *Art of Interpretation*. Jones & Bartlett Learning, 2001. p 3–403
11. Walker ML, Rosenbaum DS. Repolarization alternans: implications for the mechanism and prevention of sudden cardiac death. *Cardiovasc Research* 2003;57:599–614
12. American diabetes association, standards of medical care in diabetes-2009 position statement. *Diabetes care*. 2009;32(suppl 1):S14
13. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evalu-

- ation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560-72
14. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal* 2007;28, 2525–2538
 15. Goyle KK, Walling AD. Diagnosing pericarditis. *Am Fam Physician* 2002;66:1695-702
 16. Tikkanen JT, Anttonen O, Junttila MJ, et al. Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. *N Engl J Med* 2009;361:2529–37.
 17. Nam GB, Kim YH, Anzelevitch C. Augmentation of J waves and electrical storm in patients with early repolarization. *N Eng J Med* 2008;358:2078-2079.
 18. Vijgen JM, Julka B, Rosenbaum D. Arrhythmogenic T wave alternans is primarily a disturbance of early repolarization. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:107A-108A.
 19. Han J, Moe GK. Nonuniform recovery of excitability in ventricular muscle. *Circ Res* 1964;14:44.
 20. Kuo CS, Munakata K, Reddy P, Surawicz B. Characteristics and possible mechanism of ventricular arrhythmia dependent on the dispersion of action potential durations. *Circ* 1983;67:1356-67.
 21. De Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, Hofman A, van Bommel JH, et al. QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly. The Rotterdam study. *Circ* 1998;97:467-72.
 22. Gehi AK, Stein RH, Metz LD, Gomes JA. Microvolt T-wave alternans for the risk stratification of ventricular tachyarrhythmic events: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(1):2275-2284
 23. Kirchoff P, Eckardt L, Rolf S, Esperer, HD, Paul M, et al. T wave alternans does not assess arrhythmic risk in patients with brugada syndrome. *A.N.E* 2004;9(2):162-165.
 24. Ikeda T, Sakurada H, Sakabe K. Assessment of noninvasive markers in identifying patients at risk in Brugada syndrome: Insights into risk stratification. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1628-1634.
 25. Abe A, Ikeda T, Tsukada T, Ishiguro H, Miwa Y, et al. Circadian variation of late potentials in idiopathic ventricular fibrillation associated with J waves: Insights into alternative pathophysiology and risk stratification. *Heart Rhythm* 2010;7:675–682
 26. T-wave alternans. *GE healthcare* 2008:1-51
 27. Pastore JM, Rosenbaum DS. Role of structural barriers in the mechanism of alternans-induced reentry. *Circ Res* 2000;87:1157-1163.
 28. Verrier RL, Klingenstein T, Malik M, El-sherif N, Exner D, Hohnloser SH, et al. Microvolt T-wave alternans. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(13):1309-1324
 29. Divaleris P, Pantazis A, Gialafos E, Gaifalos J, Toutouzas P, et al. Assessment of ventricular repolarization alterations in subjects with early repolarization. *Int J Cardiol* 2004;96:273-279.