

Clinical Implications of Early Repolarization

Reza Octavianus, Yoga Yuniadi, Budhi Setianto

Early repolarization described as J-point elevation with concaved ST segment, notch or slurred at terminal QRS complex on surface electrokardiography. This electrokardiography pattern that usually exists in young male population, for about 60 years has been concluded as benign normal variant electrokardiography. Klatsky in 2002, has strengthened this issues with his study with 1000 electrokardiographies with early repolarization which were followed for 12 years. There was no significant case for hospitality or malignant ventricular arrhythmias among population with early repolarization compared with normal elektrokaradiography without early repolarization.

But, recent studies with larger samples, show different thing, which is there was a correlation between early repolarization and malignant ventricular arrhythmias. So the issue is, whether we can still consider this early repolarization as a normal variant or not. And how about the management of asymptomatic population with early repolarization such as syncope or evidence of malignant ventricular arrhythmias.

T-wave Alternans is a difference at amplitude or morphology of ST segment and T wave in every other heart beat. T-wave Alternans measurement is a non-invasive method to value cardiac cells heterogeneity. This examination has been proven to be useful as a risk stratification for malignant ventricular arrhythmias events in large studies. Higher T-wave Alternans value accompanied with higher risk for developing these arrhythmias. T-wave Alternans measurement has been approved in the guideline for management of wide QRS complex tachyarrhythmias for detection ventricular arrhythmias with I and IIa class of recommendation. The more practical Modified Moving Average technique which can be performed in healthy subjects with early repolarization is useful for risk stratification. Large studies have approved the use of Modified Moving Average for measure T-wave Alternans in these arrhythmias risk stratification.

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

(J Kardiol Indones. 2012;33:178-89)

Keywords: early repolarization, clinical implications

Implikasi Klinis Repolarisasi Dini

Reza Octavianus, Yoga Yuniadi, Budhi Setianto

Repolarisasi dini ditandai dengan terdapatnya elevasi titik J dengan elevasi segmen ST berbentuk cekung, terdapatnya *notch* atau *slurring* pada akhir kompleks QRS pada elektrogram permukaan. Gambaran elektrogram yang sering terdapat pada laki-laki usia muda ini selama 60 tahun dianggap sebagai variasi normal yang tidak berbahaya. Hal ini dipertegas oleh studi yang dilakukan oleh Klatsky pada tahun 2002, dengan pemantauan selama 12 tahun pada 1000 elektrogram repolarisasi dini tidak meningkatkan angka kejadian perawatan di rumah sakit ataupun kejadian aritmia ventrikel yang fatal.

Tetapi beberapa penelitian yang dilakukan berikutnya dengan jumlah sampel lebih besar, menunjukkan adanya hubungan antara repolarisasi dini dengan kejadian aritmia ventrikel ganas. Sehingga yang jadi permasalahan sekarang, apakah repolarisasi dini ini tetap akan dianggap sebagai gambaran variasi normal atau tidak. Dan bagaimana tatalaksana dari repolarisasi dini ini pada populasi yang tidak menunjukkan gejala seperti hilang kesadaran atau pernah terjadinya kejadian aritmia ventrikel fatal.

T-wave Alternans adalah perbedaan amplitude dan atau bentuk dari segmen ST dan gelombang T pada setiap selang detak jantung. Pemeriksaan *T-wave Alternans* adalah pemeriksaan non-invasif untuk menilai suatu heterogenitas sel jantung. Pemeriksaan ini sudah dibuktikan dapat digunakan sebagai stratifikasi resiko kejadian aritmia ventrikel fatal pada studi-studi besar. Semakin tinggi nilai *T-wave Alternans* semakin besar resiko terjadinya aritmia ini. Penilaian *T-wave Alternans* sendiri sudah terdapat dalam panduan tatalaksana aritmia dengan QRS lebar sebagai deteksi kejadian aritmia, mendapat rekomendasi kelas I dan IIa. Pemeriksaan dengan metode *Modified Moving Average* yang praktis dapat dilakukan pada pasien-pasien yang sehat dengan gambaran repolarisasi dini untuk stratifikasi resiko. Banyak studi yang menggunakan metode *Modified Moving Average* untuk menilai *T-wave Alternans* ini, membuktikan bahwa metode ini dapat digunakan untuk stratifikasi resiko aritmia ventrikel.

(J Kardiol Indones. 2012;33:178-89)

Kata kunci: repolarisasi dini, implikasi klinis

Alamat Korespondensi:

Dr. dr. Yoga Yuniadi, SpJP, Divisi Aritmia dan Elektrofisiologi,
Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular FKUI dan Pusat
Jantung Nasional Harapan Kita, Jl. S Parman Kav 87 Jakarta 11420.
E-mail: yogayun@yahoo.com

Pendahuluan

Elevasi segmen ST pada elektrogram permukaan tanpa disertai dengan nyeri dada atau abnormalitas konduksi yang timbul terutama pada individu muda dengan bradikardia, selama lebih dari enam puluh tahun dianggap sebagai suatu varian normal yang dinamakan repolarisasi dini.¹ Pola elektrogram berupa elevasi segmen ST ini disebut dengan gelombang J

dan sering disertai dengan *slurring* atau *notching* dari akhir kompleks QRS. Gelombang J ini didapatkan pada titik akhir kompleks QRS dan awal dari segmen ST, sehingga gelombang J ini merupakan cerminan dari transisi fase depolarisasi ventrikel menuju fase repolarisasi ventrikel. Pola ini pertama kali disebutkan sebagai varian normal oleh Shipley dan Hallaran pada tahun 1936.²

Varian elektrokardiogram normal yang tidak membahayakan ini kemudian dipertegas oleh Klastky dan kawan-kawan pada penelitian mereka pada tahun 2002. Mereka mengumpulkan sebanyak kurang lebih 1000 elektrokardiogram dengan gambaran repolarisasi dini. Dengan masa pemantauan selama 12 tahun, mereka mendapatkan hasil bahwa pasien dengan repolarisasi dini tidak meningkatkan risiko perawatan di rumah sakit atau kematian akibat aritmia yang fatal jika dibandingkan pada pasien dengan gambaran elektrokardiogram normal.³ Sehingga disimpulkan bahwa repolarisasi dini adalah suatu fenomena yang tidak berbahaya.

Tetapi pada laporan-laporan beberapa kasus yang dilakukan pada penelitian lebih besar, menunjukkan adanya hubungan yang jelas antara gambaran repolarisasi dini dengan kejadian fibrilasi ventrikel idiopatik.^{4,5} 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 resiko kematian mendadak jantung.⁶

Sehingga dengan penemuan-penemuan ini, masih dapatkah dianggap bahwa repolarisasi dini adalah suatu varian normal yang tidak berbahaya, atau apakah repolarisasi dini ini tidak sejinak apa yang dianggap sebelumnya atau bahkan dapat sangat mematikan melalui suatu aritmia ventrikel yang fatal.

Tujuan Presentasi

- Memberikan informasi mengenai kriteria repolarisasi dini
- Menjelaskan berbahayanya suatu gambaran repolarisasi dini terhadap aritmia ventrikel fatal melalui penelitian-penelitian yang telah dilakukan
- Menjelaskan bagaimana tatalaksana subyek dengan gambaran repolarisasi dini .
- Menjelaskan melalui penelitian besar mengenai peran T-wave alternans sebagai cara noninvasive

stratifikasi risiko kejadian takiaritmia ventrikel dan metode pengukurannya.

Prevalensi

Seperti yang dilaporkan oleh Wellens dan kawan-kawan, sekitar dua sampai lima persen dari populasi menunjukkan gambaran repolarisasi dini pada rekaman elektrogramnya. Populasi ini terutama terdiri dari laki-laki, usia dewasa muda, dan individu dengan garis keturunan Amerika Afrika. Repolarisasi dini ini pada awalnya dianggap sebagai gambaran yang tidak berbahaya, sampai pada beberapa studi eksperimental dan beberapa laporan kasus menunjukkan adanya efek aritmogenik pada elektrogram ini.⁷

Selain itu, repolarisasi dini sering ditemukan pada seorang atlet, pengguna kokain dan pasien dengan kardiomiopati hipertrofi.^{8,9} Gambaran elektrogram pada repolarisasi dini sangat dinamis dan dipengaruhi oleh frekuensi detak jantung, dimana gambaran ini akan hilang dengan olahraga atau pacu jantung dengan frekuensi cepat, dan juga menghilang dengan semakin meningkatnya usia.¹⁰

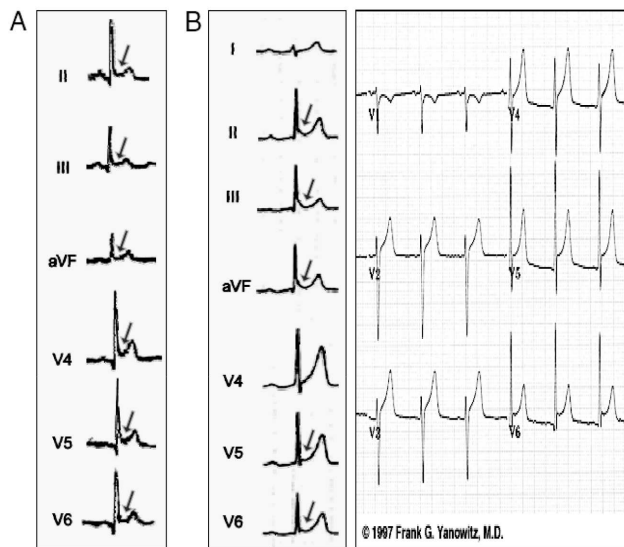
Terdapat satu hal yang menarik dari repolarisasi dini ini, yaitu ditemukan kesamaan dalam hal tampilan elektrogram dengan sindrom yang sangat aritmogenik yaitu sindrom Brugada sehingga berpotensi untuk salah dalam menentukan diagnosis. Kemudian menjadi pertanyaan apakah repolarisasi dini ini juga bersifat aritmogenik seperti sindrom Brugada.¹¹

Kriteria Elektrogram Repolarisasi Dini

Kriteria diagnostik dari gambaran elektrogram dari repolarisasi dini ini, sesuai dengan yang di jelaskan oleh Wasserburger dan kawan-kawan,¹² berupa :

- Elevasi segmen ST (>0,1 mV) di dua atau lebih pada sadapan *limb* atau prekordial dengan tidak adanya iskemia akut, perikarditis atau ketidaknormalan QRS yang dapat menyebabkan elevasi segmen ST sekunder.
- Segmen ST dengan kurva cekung ke atas menuju puncak gelombang T
- *Notch* dan atau *slur* dari terminal kompleks QRS
- Gelombang T tinggi simetris

Gambaran elevasi segmen ST yang cekung ke atas ke arah puncak gelombang T, membantu kita untuk membedakan elevasi segmen ST pada infark miokard akut dimana terdapat gambaran elevasi segmen ST yang cembung menuju puncak gelombang T.



Gambar 1. Gambaran Elektrogram Repolarisasi Dini (13,14)

Hubungan Repolarisasi Dini Dengan Kematian Jantung Mendadak

Kematian jantung mendadak masih merupakan masalah kesehatan utama yang menyebabkan 350.000 kematian tiap tahunnya di Amerika Serikat. Walau dengan adanya kemajuan dalam hal sistem medis gawat darurat, hanya 3 sampai 10% saja dari pasien yang mengalami henti jantung di luar rumah sakit dapat diselamatkan melalui tindakan resusitasi.^{15,16}

Penyebab utama dari henti jantung adalah takiaritmia ventrikel, dimana terjadi pada 60 sampai 80% kasus penyakit jantung koroner, diikuti kemudian oleh penyakit kardiomiopati.^{17,18} Tetapi, terdapat sebesar 10 sampai 20% kasus kematian jantung mendadak tanpa disertai adanya kelainan struktural jantung. Penyebab utama dari hal ini adalah gangguan listrik jantung berupa sindrom QT panjang, sindrom Brugada, Torsade de pointes, sindrom QT pendek.

Repolarisasi dini, walaupun kondisi ini biasanya dianggap aman bahkan sebagai varian normal, potensi aritmogeniknya telah terbukti dari beberapa penelitian eksperimental.⁷

Michel Haissaguerre pada tahun 2008 melakukan sebuah penelitian kasus kontrol melibatkan 206 subyek dengan riwayat fibrilasi ventrikel idiopatik sebelumnya dengan subyek yang tidak memiliki riwayat penyakit jantung sebagai kontrol. Dilakukan telaah hubungan repolarisasi dini dengan kejadian fibrilasi ventrikel idiopatik yang mengakibatkan sinkop

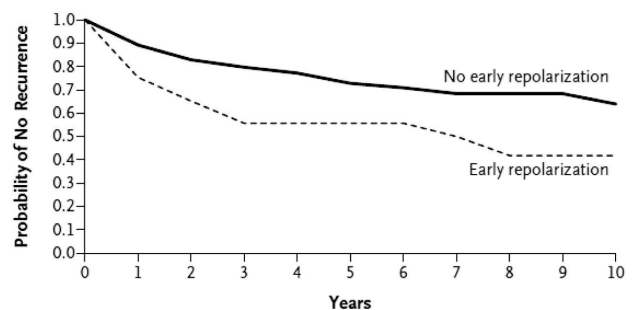
dan atau kematian jantung mendadak. Penelitian ini mendapatkan hasil bahwa repolarisasi dini lebih sering ditemukan pada subyek dengan fibrilasi ventrikel idiopatik dibandingkan subyek kontrol (31% vs 5%, $P < 0,001$). Dengan waktu follow up 61 ± 50 bulan, monitor defibrillator menunjukkan lebih tingginya kejadian rekurensi dari fibrilasi ventrikel pada subyek dengan ketidaknormalan repolarisasi ini dibandingkan dengan subyek tanpa kelainan repolarisasi ventrikel (*hazard ratio* 2,1; 95% interval kepercayaan 1,2-3,5; $P = 0,008$).⁶

Pemeriksaan elektrogram juga dilakukan pada saat terjadinya aritmia (termasuk kontraksi prematur ventrikel frekuen dan episode fibrilasi ventrikel) pada 18 subyek. Pada kesemua subyek ini ditemukan peningkatan amplitude dari repolarisasi dini yaitu titik J dari $2,6 \pm 1$ mm menjadi $4,1 \pm 2$ mm dengan nilai $P < 0,001$.⁶

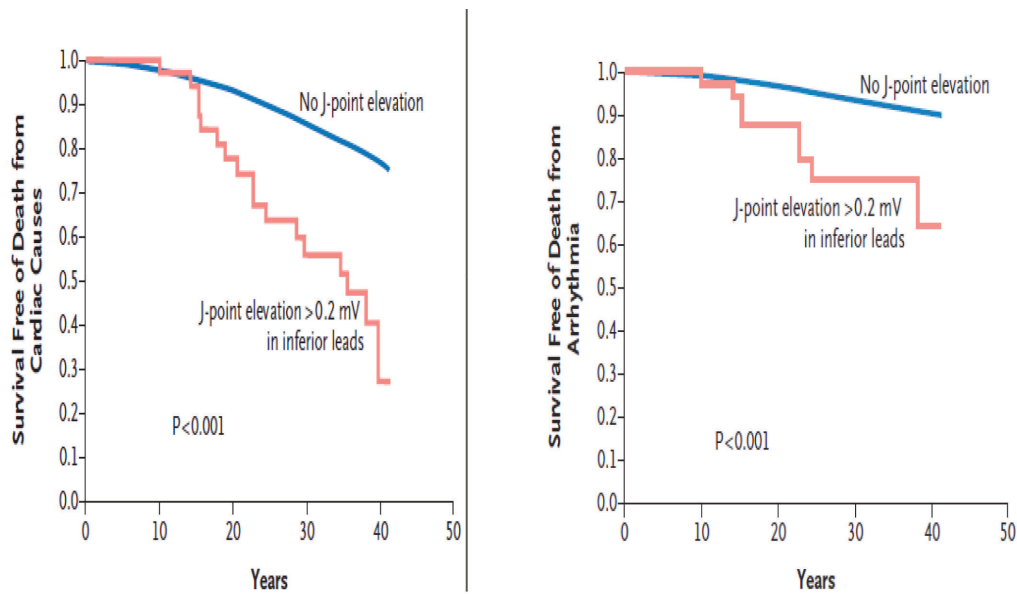
Rosso dan kawan-kawan pada tahun 2008, menemukan bahwa elevasi *J-point* pada sadapan inferior serta sadapan I dan aVL lebih sering terdapat pada 45 pasien dengan fibrilasi ventrikel idiopatik dibandingkan pada kontrol. Elevasi *J-point* pada sadapan V4-V6 terjadi pada sejumlah pasien yang sama dengan subyek kontrol.¹⁹

Tikkanen dan kawan-kawan, pada tahun 2009 melakukan penelitian mengenai prevelansi dan kemaknaan prognostik dari repolarisasi dini pada elektrogram 12-sadapan. Repolarisasi dini kemudian distratifikasi berdasarkan derajat elevasi *J-point* ($\geq 0,1$ mV atau $> 0,2$ mV) pada sadapan inferior atau lateral.⁵

Didapatkan hasil bahwa gambaran repolarisasi dini sebesar 0,1 mV atau lebih ditemukan pada 630 subyek (5,8%) dengan perincian sebesar 384 (3,5%) pada sadapan inferior dan 262 subyek (2,4%) pada sadapan



Gambar 2. Kurva Tahunan Tidak Adanya Kejadian Rekurensi Fibrilasi Ventrikel Pada Subyek Dengan atau Tanpa Repolarisasi Dini (6)



Gambar 3. Hubungan Antara Elevasi *J-point* Pada Sadapan Inferior Dengan Kematian Akibat Jantung dan Aritmia(5)

lateral, dengan elevasi pada kedua sadapan sebesar 16 subyej (0,1%). Kenaikan *J-point* setidaknya 0,1 mV di sadapan inferior berhubungan dengan meningkatnya kematian yang disebabkan oleh jantung (*adjusted relative risk* 1,28; 95% interval kepercayaan 1,04-1,59; $P=0,03$). Pada 36 subyek (0,3%) dengan kenaikan *J-point* lebih dari 0,2 mV pada sadapan inferior secara bermakna meningkatkan resiko kematian akibat jantung (*adjusted relative risk* 2,92; 95% interval kepercayaan 1,85-4,92; $P<0,001$). Sehingga disimpulkan bahwa gambaran repolarisasi dini pada sadapan inferior pada elektrogram standar berhubungan dengan peningkatan kematian karena jantung.⁵

Mekanisme Aritmia

Gambar 6 menjelaskan secara skematik mengenai mekanisme yang mendasari terjadinya repolarisasi dini. Elektrokardiogram dan potensial aksi direkam dari dua tempat berbeda di jantung (daerah A dan B). Pada keadaan normal (kiri), durasi potensial aksi adalah sama dan terdapat sedikit variasi dalam hal waktu depolarisasi dan repolarisasi setempat. Kedua fase ini kemudian menghasilkan kompleks QRS dan gelombang T. Pada segmen ST, semua sel jantung dalam keadaan terdepolarisasi, sehingga hanya sedikit terdapat aliran arus. Jika daerah A mengalami suatu repolarisasi dini, terdapat gradien voltase yang tinggi

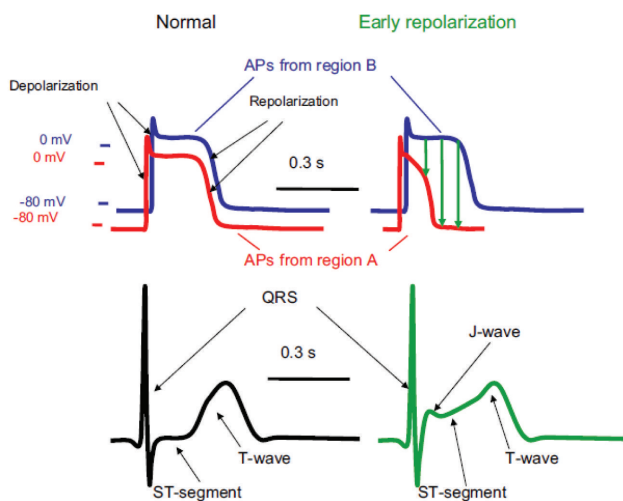
dengan daerah B, yang masih berada pada fase plateau. Dan pada saat yang sama daerah A sudah berada dalam fase istirahat. Aliran arus menuju daerah yang telah mengalami repolarisasi dini menyebabkan elevasi segmen ST pada elektrogram yang menrefleksikan aktivitas listrik di daerah A.²⁰

Daerah A dan B pada gambar 4 dapat mewakili dua daerah jantung yang berbeda atau hanya dua lapisan myocardium yang berbeda, yang berhubungan dengan terjadinya gradien voltase regional atau transmural. Agar dapat terjadi gambaran repolarisasi dini yang khas, dibutuhkan adanya sebagian daerah miokard terrepolarisasi lebih dahulu dari sebahagian yang lain. Jika semua daerah miokard mengalami repolarisasi dini, maka yang akan terjadi adalah pemendekan dari interval QT, bukan elevasi segmen ST atau gelombang J yang merupakan karakteristik dari repolarisasi dini.²⁰

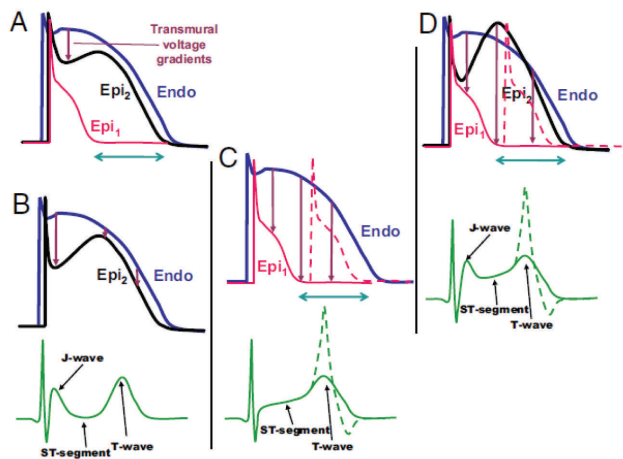
Fase 0 dari potensial aksi disebabkan oleh aktivasi arus Na yang masuk ke dalam sel. Aliran arus Kalium keluar sel sementara (Ito) kemudian menginisiasi fase repolarisasi awal (fase 1). Selanjutnya, aliran keluar Kalium ini diimbangi oleh aliran ke dalam ion Calcium melalui pengaktifan kanal calcium jenis L sehingga terjadi fase plateau (fase 2). Dan akhirnya pada fase 3, terjadi aktivasi dari arus *delayed-rectifier* yang menginisiasi repolarisasi membrane menuju potensial istirahat. Peningkatan arus repolarisasi atau

penurunan arus depolarisasi mempercepat repolarisasi. Gradien voltase pada awal repolarisasi menyebabkan terbentuknya gelombang J, perbedaan gradient berikutnya pada potensial aksi menyebabkan elevasi segment ST.²⁰

Jika repolarisasi dini dipercepat dengan adanya Ito yang lebih banyak, *notch* pada fase 1 akan meningkat dan atau *all-or-none* repolarisasi akan muncul, menghasilkan gradient voltase yang besar. Gradien voltase ini dapat menginisiasi aritmogenesis, dengan terjadinya potensial aksi baru pada kubah potensial aksi daerah yang lain (*reentry* fase 2)²⁰



Gambar 4. Mekanisme Gambaran Repolarisasi Dini Pada Elektrokardiogram(20)



Gambar 5. Efek Dari Repolarisasi Dini Pada Potensial Aksi dan Elektrokardiogram(20)

Gambar 5 menjelaskan efek dari repolarisasi dini terhadap potensial aksi dan elektrokardiogram. Panel A menunjukkan potensial aksi dari endokardial dan daerah epikardial. Salah satu dari sel epikardial (*epi2*) menunjukkan gambaran *spike and dome* dengan repolarisasi fase satu yang menonjol. Sel epikardial yang lain (*epi1*) mengalami fase repolarisasi *all or none* langsung dari fase 1, terjadi repolarisasi fase 3 dini. Gambar 9B dan 9C mengilustrasikan gambaran elektrogram sebagai akibat dari proses potensial aksi pada daerah *epi1* atau *epi2*. Potensial aksi pada *epi2* memiliki gradient voltase yang besar pada fase awal repolarisasi dan menghasilkan gelombang J yang tinggi. Kemudian gradient voltase ini turun dengan cepat, sehingga menghasilkan sedikit elevasi pada segmen ST. Berbeda dengan *epi1*, potensial aksi yang berbeda menyebabkan terdapatnya gradient voltase pada saat segmen ST. Karena gradient voltase tetap meningkat pada fase 1 dan fase 3 pada *epi1*, maka tidak terdapat gelombang J yang jelas, tetapi terjadi elevasi dari segmen ST. Adanya gradient depolarisasi yang besar mengikuti repolarisasi *epi1* dapat kembali mengaktifkan sel *epi1* sehingga timbul ektopi yang sangat awal. Kombinasi dari skenario ini, menyebabkan terjadinya gelombang J yang jelas bersamaan dengan elevasi segmen ST dan aritmia.²⁰

Tatalaksana

Tidak terdapat satupun studi kontrol yang terpublikasikan mengenai tatalaksana repolarisasi dini, dan rekomendasi yang ada bersumber dari laporan kasus dan studi kecil.

Ketika dihadapkan pada pasien dengan episode kematian jantung mendadak, takiaritmia ventrikel atau sinkop dengan gambaran repolarisasi dini pada elektrogram yang berada pada sadapan inferolateral, harus disingkirkan seluruh penyebab lain dari tampilan klinis ini, termasuk penyebab iskemik maupun non-iskemik. Juga harus disingkirkan penyebab lain seperti sindrom QT panjang maupun QT pendek, sindrom Brugada dan dysplasia ventrikel kanan aritmogenik.⁷ Jika telah disingkirkan, maka elevasi titik J di sadapan inferolateral harus dipergunakan sebagai tanda diagnostic untuk mendeteksi subyek dengan resiko tinggi untuk terjadinya sinkop yang tidak dapat dijelaskan adan atau insidens mati mendadak dalam keluarga pada usia muda.

Pencegahan primer kematian jantung mendadak pada pasien repolarisasi dini tanpa gejala menjadi

tantangan saat ini. Hanya sedikit criteria yang dapat dipercaya untuk mengstratifikasi resiko kematian jantung mendadak. Elevasi *J-point* > 2mm pada sadapan inferior memprediksi peningkatan sebanyak 3 kali lipat resiko kematian jantung mendadak.⁵ Tetapi, pada kelompok resiko tinggi ini pun, tidak terdapat perbedaan dengan populasi kontrol sampai kurang lebih 10 tahun setelah pemeriksaan elektrokardiogram

Pada subyek dengan repolarisasi dini yang pernah mengalami fibrilasi ventrikel idiopatik, harus dilakukan pemasangan *implantable cardioverter-defibrillator (ICD)* jika tidak terdapat kontraindikasi.²¹ Pada pasien yang telah dipasang ICD dan sering terjadi nonsustained ventricular takiaritmia dan atau shock ICD, tambahan terapi antiaritmia dengan quinidine dapat membantu.²² Belum ada data mengenai modifikasi gaya hidup, tetapi penting untuk menganjurkan pada seseorang yang sangat aktif dengan bradikardia saat istirahat dan repolarisasi dini ganas untuk mengurangi program pelatihan fisiknya.

Sampai ditemukan perkembangan terbaru, para dokter tetap harus melakukan observasi pada pasien dengan gambaran repolarisasi dini di daerah inferolateral pada elektrokardiogram, karena takiaritmia ventrikel yang mengancam jiwa dapat muncul dan dapat terjadi kematian jantung mendadak. Karena banyak subyek dengan gambaran seperti tersebut di atas tetapi tidak terjadi kejadian aritmia fatal dikemudian hari, maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai siapa subyek yang berada dalam resiko tinggi untuk terjadinya aritmia dan tindakan prevensi yang dapat mencegah terjadinya aritmia.

T-Wave Alternans

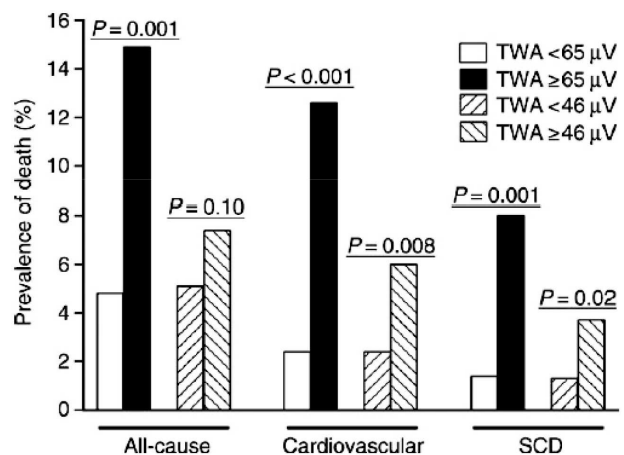
Istilah *alternans* pada elektrogram didefinisikan sebagai perubahan pada amplitude dan atau morfologi dari sebuah komponen pada elektrogram yang timbul setiap selang dari detak jantung.²³ Fenomena *T-Wave Alternans (TWA)*, pola berulang ABABAB pada amplitude dan morfologi dari segmen ST atau gelombang T, telah lama diketahui berhubungan dengan kejadian aritmia. TWA mencerminkan heterogenitas spasial dari repolarisasi, dipengaruhi oleh gangguan dari siklus ion Calcium didalam sel.²⁴

Studi-studi klinis sudah menunjukkan bahwa TWA merupakan indicator dari instabilitas listrik jantung dan kerentanan untuk terjadinya takiaritmia ventrikel, termasuk fibrilasi ventrikel, dan analisa

TWA dapat digunakan sebagai stratifikasi resiko kematian jantung mendadak.²⁵ Semakin besar nilai TWA mengindikasikan resiko yang lebih besar terjadinya aritmia ventrikel ini. Dengan pengukuran TWA dengan menggunakan metode *Modified Moving Average*, jika didapatkan angka >46µV, akan meningkatkan resiko kematian jantung mendadak pada pasien.²⁶

Niemenen dan kawan-kawan pada tahun 2007 melakukan studi pada sebanyak 1037 pasien yang dilakukan tes dengan menggunakan sepeda ergometer sesuai dengan indikasi. Nilai TWA dihitung secara kontinu selama tes eksersise sejak istirahat sampai fase pemulihan dengan menggunakan sadapan standar. Dilakukan uji pada beberapa nilai rujukan, yaitu 46µV dan 65µV. Selama pemantauan yang dilakukan dalam 44±7 bulan, terdapat 59 kematian. Sebanyak 34 pasien dinyatakan sebagai kematian akibat jantung dan 20 pasien sebagai kematian jantung mendadak, dimana 4 pasien tidak diketahui penyebabnya. Dilakukan analisa data dengan *adjusted relative risk* untuk kematian jantung mendadak adalah 7,4(95% CI, 2.8-19.4; P<0.001 dan kematian kardiovaskular sebesar 6.0 (95% CI, 2.8-12.8; P<0.001) dan untuk kematian dengan penyebab apapun sebesar 3.3 (95% CI, 1.8-6.3; P=0.001).²⁷

Adachi dan kawan-kawan pada tahun 1999, melakukan penelitian pada 58 pasien kardiomiopati dilatasi (DCM). DCM adalah suatu penyakit dengan prognosis yang sangat jelek dan sering berakhir



Gambar 6. Prevalensi kematian kardiovaskular, semua penyebab, dan kematian jantung mendadak pada dua nilai rujukan yang berbeda (27)

dengan kematian mendadak atau kematian akibat makin memburuknya fungsi jantung. Dilakukan pemeriksaan TWA dengan menggunakan metode spectral. Didapatkan hasil bahwa sebanyak 23 pasien dengan TWA positif, 25 pasien dengan TWA negatif dan 10 kasus indeterminate. Dengan analisis univariat didapatkan bahwa persentase pasien dengan takikardia ventrikel dan diameter diastolic LV pada kelompok TWA positif secara bermakna lebih besar daripada kelompok TWA negative (61% vs 8%, $p < 0.001$ dan 65 ± 11 mm vs 58 ± 8 mm, $p < 0.05$). Sensitivitas, spesifisitas dan ketepatan prediksi TWA untuk kejadian takikardia ventrikel sebesar 88%, 72%, dan 77%.²⁸

Bloomfield dan kawan-kawan melakukan test TWA pada pasien-pasien 5 tahun paska infark miokard. TWA tidak normal ditemukan pada 68% pasien (positif dan indeterminate). Angka kematian dalam 2 tahun pada kelompok TWA positif dan indeterminate tidak berbeda secara bermakna (14.5% vs 20.1%). Tetapi dengan masa pantau yang sama, angka kematian pada TWA tidak normal (17.8%) berbeda secara bermakna jika dibandingkan dengan TWA negative (3.8%, $P = 0.020$, hazard ratio 4.8).²⁹

Modified Moving Average

Modified Moving Average (MMA) secara klinis dapat menghasilkan nilai TWA yang dapat bermanfaat untuk menilai faktor resiko kematian jantung mendadak pada pasien. Dapatnya MMA dilakukan melalui pemeriksaan test eksersise rutin dan rekaman ambulatory membuatnya menjadi pemeriksaan praktis bagi pasien. MMA melaporkan besarnya TWA daripada klasifikasi normal atau abnormal, sehingga metode ini lebih baik dalam hal stratifikasi resiko aritmia.³⁰

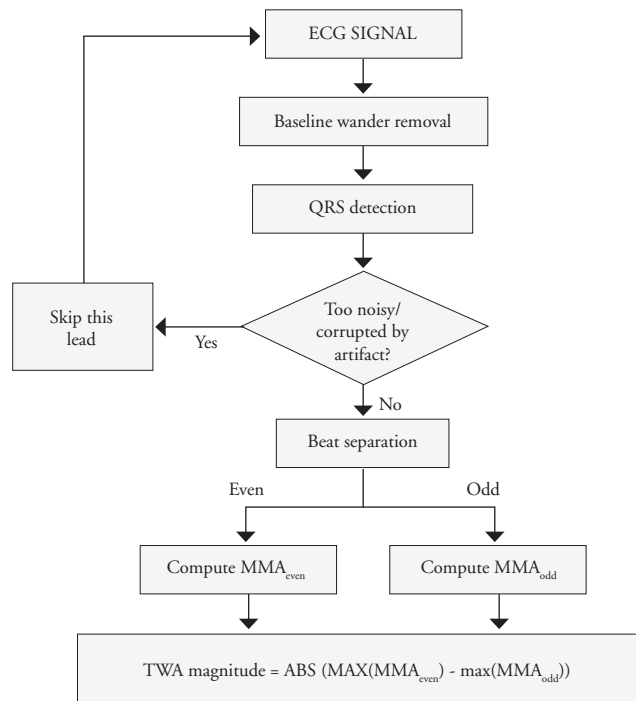
MMA merupakan cara pengukuran TWA dengan metode *time-domain*. Dasar dari pengukuran dari TWA pada *time-domain* adalah pembentukan kompleks median PQRST dari detak ganjil dan genap. Kompleks detak median ini dibentuk untuk meminimalisir efek dari *noise* dan memungkinkan perbandingan pada fluktuasi gelombang T pada detak berikutnya dengan membandingkan penilaian ST pada segmen ST.³¹

Gambar 7 menjelaskan tahap-tahap proses penilaian TWA dengan metode MMA, dimana nilai alternans didapat dengan perbedaan maksimum kompleks median pada detak ganjil dengan detak genap.³²

Metode MMA ini sudah banyak untuk menghitung nilai TWA pada penelitian-penelitian besar seperti FINCAVAS, REFINE, ATRAMI dan juga EPHEBUS.

EPHEBUS adalah penelitian yang memanfaatkan metode MMA untuk menilai TWA dengan penggunaan ambulatory ecg. Penelitian ini mengambil sebanyak 493 pasien yang dirawat paska infark miokard disertai gagal jantung dengan atau tanpa diabetes mellitus. Nilai batasan untuk memprediksi kematian jantung mendadak adalah $47 \mu V$. Nilai TWA lebih dari $47 \mu V$ ini meningkatkan resiko relative kematian jantung mendadak menjadi 7.1 (95% CI 2.7-18.3, $P < 0.001$), yaitu 11 dari 18 pasien mengalami kematian jantung mendadak.³³

FINCAVAS adalah sebuah penelitian di Finlandia yang menggunakan metode MMA juga untuk menilai TWA dengan tes eksersise menggunakan sepeda ergometer. Dengan total pasien sebanyak 1037 pasien, mereka membandingkan nilai batasan $46 \mu V$ dengan $65 \mu V$ sebagai predictor kematian jantung mendadak, kematian akibat kardiovaskular dan kematian oleh penyebab apapun. Didapatkan bahwa kematian akibat



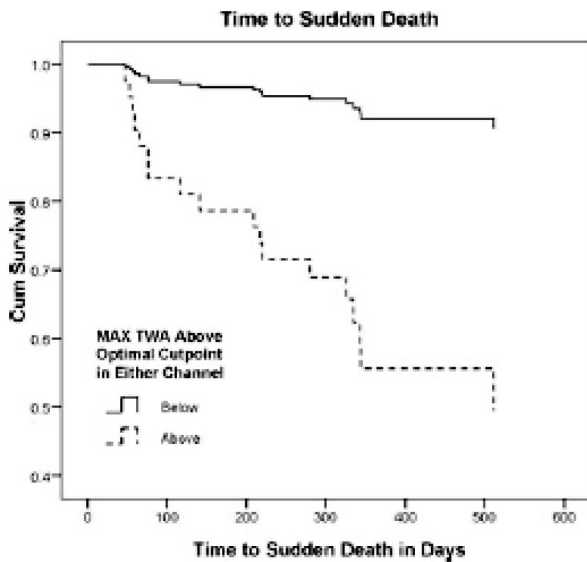
Gambar 7. Tahap-tahap penilaian TWA dengan MMA. (Dikutip dari referensi no. 32)

jantung mendadak meningkatkan resiko relative menjadi 7.4, kematian akibat kardiovaskular dengan relative risk 6,0 dan kematian dengan penyebab apa saja dengan relative risk 3.3 pada nilai batasan 65µV.²⁷

Penelitian REFINE menilai kombinasi pemeriksaan tonus otonom dengan menggunakan *heart-rate turbulence(HRT)* ditambah dengan pemeriksaan TWA dengan menggunakan metode MMA akan mengidentifikasi pasien yang memiliki resiko besar terjadinya kejadian kardiovaskular

mayor berupa kematian akibat kardiovaskular dan henti jantung yang dilakukan resusitasi jantung paru. Penelitian ini melibatkan 322 pasien dengan nilai curah jantung dibawah 50% paska infark miokard, kemudian di pantau selama 47 bulan. Didapatkan sebesar 20% pasien dengan ketidaknormalan nilai HRT dan nilai TWA eksersise, memiliki 5.2 kali lebih tinggi *adjusted risk* untuk terjadinya kematian kardiovaskular dan henti jantung yang dilakukan resusitasi.³⁴

ATRAMI adalah pemeriksaan TWA menggunakan metode MMA dengan menganalisa elektrogram ambulatory selama 24 jam untuk mengidentifikasi pasien paska infark miokard yang memiliki resiko tinggi terjadinya aritmia yang dipantau selama 20-30 bulan. Penelitian ini melibatkan 1284 pasien paska infark miokard, mendapatkan hasil bahwa terjadi peningkatan kejadian aritmia yang mengancam jiwa sebesar 4-7 kali lebih besar pada nilai TWA diatas nilai batasan 46µV.³⁵



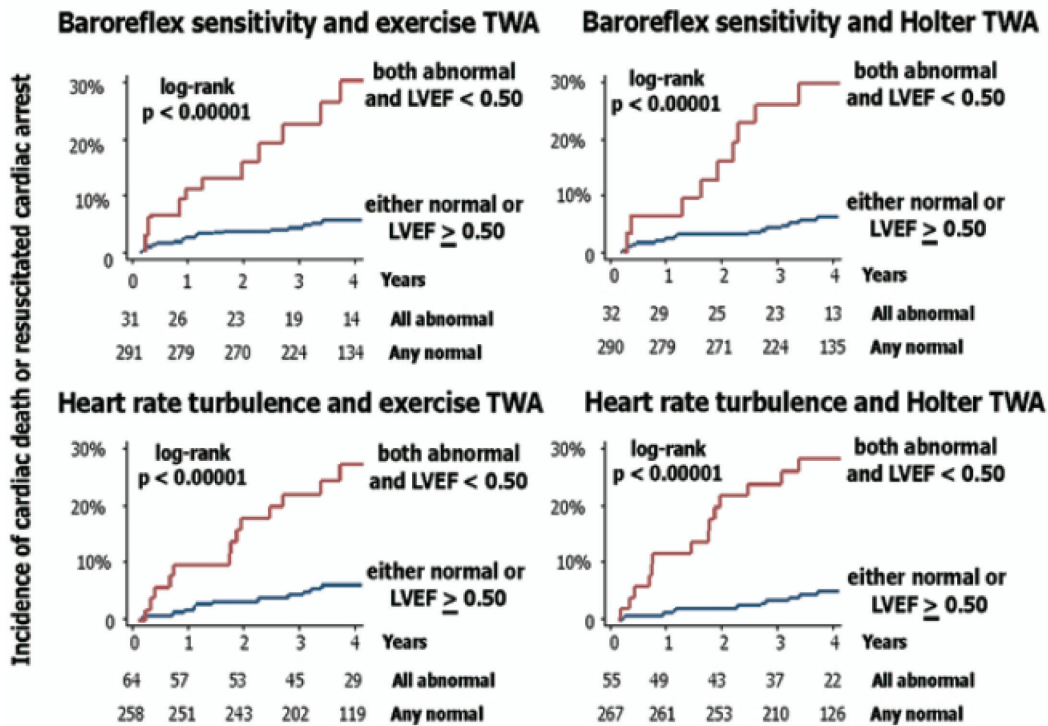
Gambar 8. Regresi Cox yang menggambarkan hubungan nilai TWA maksimal diatas nilai batasan sebagai predictor kematian jantung mendadak.(Dikutip dari referensi no. 33)

Manfaat Klinis Pemeriksaan TWA

Data mengenai manfaat penilaian TWA untuk menentukan pemasangan segera atau penundaan pemasangan ICD sampai sekarang belum banyak didapatkan. Sampai saat ini, hanya trial ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) yang menguji kapasitas TWA sebagai penuntun pemasangan ICD profilaktik. Angka kejadian aritmia lebih tinggi pada pasien-pasien dengan TWA positif (hazard ratio: 2.1, p=0.03) atau studi elektrofisiologi

Tabel 1. *Adjusted Hazard Ratios* untuk menilai kapasitas penilaian parameter noninvasive saja dan kombinasi dengan fraksi ejeksi untuk memprediksi kematian akibat jantung atau henti jantung yang dilakukan resusitasi(34)

Noninvasive Parameters Alone		Noninvasive Parameters Plus LVEF	
Parameters Alone (10 to 14 Weeks Post-MI)	Hazard Ratio* (95% CI) p Value	Parameters Plus LVEF (Beyond 8 Weeks Post-MI)	Hazard Ratio† (95% CI) p Value
Abnormal exercise TWA + BRS (n = 52) vs. others	3.27 (1.42-7.00) 0.005	Abnormal exercise TWA + BRS + LVEF <0.50 (n = 31) vs. others	5.22 (2.25-12.13) <0.001
Abnormal Holter TWA + BRS (n = 53) vs. others	3.17 (1.42-6.94) 0.005	Abnormal Holter TWA + BRS + LVEF <0.50 (n = 32) vs. others	4.77 (2.08-10.90) <0.001
Abnormal exercise TWA + HRT (n = 91) vs. others	3.58 (1.52-7.38) 0.003	Abnormal exercise TWA + HRT + LVEF <0.50 (n = 64) vs. others	5.08 (2.17-11.89) <0.001
Abnormal Holter TWA + HRT (n = 93) vs. others	4.18 (2.06-8.32) 0.001	Abnormal Holter TWA + HRT + LVEF <0.50 (n = 55) vs. others	6.22 (2.88-13.42) <0.001



Gambar 9. Insidens kematian akibat jantung atau henti jantung yang dilakukan resusitasi, menggunakan sensitivitas baroreflex atau HRT, ditambah nilai TWA yang tidak normal dan fraksi ejeksi dibawah 0.50 vs pasien dengan kriteria lain. (Dikutip dari referensi no. 34)

positif (hazard ratio 2.4, $p=0.007$) dibandingkan pada pasien dengan test TWA negative atau indeterminate serta studi elektrofisiologi negative pada waktu pemantauan 1 tahun.²⁴

Studi-studi klinis menunjukkan bahwa besarnya nilai TWA dapat menggambarkan efek dari pengobatan farmakologis. Agen yang memblok beta-adrenergik dan sodium channel mengurangi nilai TWA, sehingga mencerminkan kapasitas dari obat ini untuk menurunkan mortalitas akibat kardiovaskular dan kematian jantung mendadak. Pada sindroma Brugada, obat yang memblok channel sodium akan memprovokasi terbentuknya elektrogram tipikal Brugada dan juga perubahan pada TWA makroskopik serta aritmia. Efek proaritmia yang disebabkan oleh agen kardiovaskular ataupun nonkardiovaskular juga dapat dinilai melalui peningkatan nilai TWA.²⁴

Panduan tatalaksana pasien dengan aritmia ventrikel dan pencegahan kematian jantung mendadak menunjukkan bahwa pemeriksaan TWA untuk menilai resiko aritmia masuk ke dalam kelas rekomendasi I dan IIa dengan *level of evidence A*.³⁶

Recommendations

Class I

1. Ambulatory ECG is indicated when there is a need to clarify the diagnosis by detecting arrhythmias, QT-interval changes, T-wave alternans (TWA), or ST changes, to evaluate risk, or to judge therapy. (*Level of Evidence: A*)

Class IIa

It is reasonable to use TWA to improve the diagnosis and risk stratification of patients with ventricular arrhythmias or who are at risk for developing life-threatening ventricular arrhythmias. (*Level of Evidence: A*)

Pemanfaatan rekaman ambulatory secara kontinu atau intermiten sangat membantu dalam mendiagnosis kecurigaan suatu aritmia, menentukan frekuensi kejadiannya dan gejala yang timbul akibat aritmia. Rekaman holter kontinu cukup dilakukan selama 24 atau 48 jam jika aritmia diketahui atau dicurigai timbul setidaknya sekali dalam sehari.³⁶

Rangkuman

1. Repolarisasi dini tidak seaman apa yang diperkirakan sebagai suatu varian normal elektrogram, karena dari penelitian terakhir dapat merupakan pencetus dari aritmia ventrikel yang mengancam jiwa.
2. T-wave alternans memberikan gambaran mengenai ketidakstabilan listrik jantung yang dapat menyebabkan aritmia.
3. T-wave alternans dapat digunakan sebagai stratifikasi resiko kejadian takiaritmia ventrikel dan sudah dibuktikan oleh banyak penelitian-penelitian besar.
4. Metode MMA yang digunakan untuk menilai TWA, dapat dilaksanakan secara praktis pada pasien-pasien yang dilakukan pemeriksaan eksersise ataupun pemasangan ekg ambulatory.

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. Shipley R, Hallaran W. The four sadapan electrocardiogram in 200 normal men and women. *Am Heart J* 1936;11:325–45.
3. 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.
4. Otto CM, Tauxe RV, Cobb LA, et al. Ventricular fibrillation causes sudden death in Southeast Asian immigrants. *Ann Intern Med* 1984;101:45–7.
5. Tikkanen JT, Anttonen O, Junttila MJ. Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. *N Engl J Med* 2009;361:2529–37.
6. Haissaguerre M, Derval N, Sacher F, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med* 2008;358:2016–23.
7. Wellens HJ. Early Repolarization Revisited. *N Engl J Med* 2008;358:2063–2065.
8. Bjørnstad H, Storstein L, Meen HD. Electrocardiographic findings according to level of fitness and sport activity. *Cardiology* 1993;83:268
9. Hollander JE, Lozano M, Fairweather P. “Abnormal” electrocardiograms in patients with cocaine-associated chest pain are due to “normal” variants. *J Emerg Med* 1994; 12:199
10. Gritsenko ET: Several aspects of early ventricular repolarization syndrome. *Kardiologija* 1990; 30:81
11. Martini B, Nava A, Thiene G. Ventricular fibrillation without apparent heart disease. Description of six cases. *Am Heart J* 1989;118:1203
12. Wasserburger RH, Alt WJ. The Normal RS-T segment elevation variant. *Am J Cardiol* 1961;8:184–192.
13. Takagi M, Aihara N, Takaki H. Clinical characteristics of patients with spontaneous or inducible ventricular fibrillation without apparent heart disease presenting with J wave and ST segment elevation in inferior sadapans. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:844–8.
14. Yanowitz FG. ECG learning centre. Available at <http://library.med.utah.edu/kw/ecg>
15. Zipes DP, Wellens HJJ. Sudden cardiac death. *Circulation* 1998;98:2334–51.
16. Survivors of out-of-hospital cardiac arrest with apparently normal heart: need for definition and standardized clinical evaluation: consensus statement of the Joint Steering Committees of the Unexplained Cardiac Registry of Europe and of the Idiopathic Ventricular Fibrillation Registry of the United States. *Circulation* 1997;95:265–72.
17. Josephson M, Wellens HJ. Implantable defibrillators and sudden cardiac death. *Circulation* 2004;109:2685–91.
18. Rubart M, Zipes DP. Mechanisms of sudden cardiac death. *J Clin Invest* 2005;115:2305–15
19. Rosso R, Kogan E, Belhassen B. J-point elevation in survivors of primary ventricular fibrillation and matched kontrol subjects. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1231–1238.
20. Benito B, Guasch E, Rivard L, Nattel S. Clinical and mechanistic issues in early repolarization. *J Am Coll Cardiol*.2010;56:1177–86.
21. Myerburg RJ, Reddy V, Castellanos A. Indications for implantable cardioverter-defibrillators based on evidence and judgment. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:747–63.
22. Haissaguerre M, Sacher F, Nogami A, et al. Characteristics of recurrent ventricular fibrillation associated with inferolateral early repolarization role of drug therapy. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:612–9.
23. Walker ML, Rosenbaum DS. Repolarization alternans: implications for the mechanism and prevention of sudden cardiac death. *Cardiovasc Research* 2003;57:599–614
24. Verrier RL, Klingenbehen T, Malik M, El-shef N, Exner DV, et al. Microvolt T-wave alternans. *JACC* 2011;58:1309–1324.
25. 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
26. Verrier RL, Nearing BD, La Rovere MT, Pinna GD, Mittleman MA, et al. Ambulatory electrocardiogram-based tracking of T-wave alternans in postmyocardium infarction patients to asses risk of cardiac arrest or arrhythmic death. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14(7):705–711.

27. Nieminen T, Lehtimäki T, Viik J, Lehtinen R, Nikus K, Koobi T, et al. T-wave alternans predicts mortality in a population undergoing a clinically indicated exercise test. *Eur H J* 2007;28:2332-2337.
28. Adachi K, Ohnishi Y, Shima T, Yamashiro K, Takei A, Tamura N, et al. Determinant of microvolt-level T-wave alternans in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:374-380.
29. Bloomfield DM, Steinman RC, Namerow PB. Microvolt T-wave alternans distinguishes between patients likely and patients not likely to benefit from implanted cardiac defibrillator therapy. *Circ* 2004;110:1885-9.
30. T-wave alternans. *GE healthcare* 2008:1-51
31. 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.
32. Nijm GM, Swiryn S, Larson AC, Sahakian AV. Estimation of T-wave alternans from multi-lead ECG signals using a modified moving average method. *Computers in cardiology* 2008;35:517-520
33. Stein PK, Sanghavi D, Domitrovitch P, Mackey RA, Deedwania P. Ambulatory ECG-based T-wave alternans predicts sudden cardiac death in high-risk post-mi patients with left ventricular dysfunction in the EPHEBUS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:1037-1042.
34. Exner DV, Kavanagh KM, Slawnych MP, Mitchell B, Ramadan D, et al. Noninvasive risk assessment early after a myocardium infarction the REFINE study. *J Am Cardiol* 2007;50:2275-84
35. Verrier RL, Nearing BD, La Rovere MT, Pinna GD, Mittlemann MA, et al. Ambulatory electrocardiogram-based tracking of T-wave alternans in post-myocardium infarction patients to assess risk of cardiac arrest or arrhythmic death. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:705-711.
36. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Myerburg RJ, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:e247-346.