

Ventriküler Repolarizasyon Heterojenite Değerlendirilmesinde T-Dalgası Alternansının Rolü

Y. Doç. Dr. Mustafa Kemal BATUR, Prof. Dr. Ali OTO
Hacettepe Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Son yıllarda ventrikül repolarizasyon anormalliklerinin değerlendirilmesi üzerine yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Ventrikül repolarizasyon heterojenitesinin uzaysal boyutu olan QT Dispersiyon ile kalp hastalıkları arasındaki ilişki bir çok yönden araştırılarak ortaya konmuştur. Ventrikül repolarizasyonun heterojenitesinin dinamik boyutu olan ve T dalgası morfolojisinin atımdan atıma değişmesiyle karakterize "T Dalgası Alternansı (TDA)", iskeminin tetiklediği ciddi takiaritmilerin noninvaziv risk belirlemede ümit vaat eden yöntemlerden birisi olarak ortaya konmuştur.

Bu derlemede TDA'nın mekanizması, klinik manifestasyonları, miyokardiyal iskemi ile ilişkisi ve halen TDA saptanmasındaki metodolojik problemler gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: QT dispersiyonu, T-dalgası alternansı, ventriküler repolarizasyon

Klinik ve deneysel birçok araştırmada primer veya sekonder QT aralığı uzamasının ventriküler aritmiler için predispozan faktör olduğu gösterilmiştir (1-3). Repolarizasyonun uzaması aritmi riskini arttırmakla birlikte ventriküler aritmi oluşması için zorunlu değildir. Daha çok repolarizasyonun uniform bir biçimde olmaması ventriküler aritmiler için asıl tetikleyici faktördür. İlk defa repolarizasyonun uniform biçimde olmaması ile ventriküler fibrilasyon eşliğinin düşmesi arasındaki ilişki 1964 yılında Han ve Moe (4) tarafından gösterilmiştir. Elektrofizyolojik çalışmalarla yapılan araştırmalarda repolarizasyon heterojenitesinin aritmi uyarılmasıyla olan ilgisi desteklenmiştir (5-6). Bu bulgular daha sonra yüzey EKG'sinden repolarizasyon heterojenitesinin büyüklüğünü ölçmeye yönelik çalışmalara kaynak olmuştur. Repolarizasyon heterojenitesinin 2 boyutu vardır:

1. Repolarizasyonun Uzaysal (Spatial) Heterojenitesi

Ventrikülün uzaysal heterojenitesi 12-derivasyonlu EKG'de derivasyonların QT mesafesi ölçüldükten sonra, en uzun QT mesafesi ile en kısa QT mesafesinin çıkarılmasıyla saptanır. Repolarizasyon süresinin dispersiyonu veya QT dispersiyonu olarak da anılır. Ventriküler repolarizasyon dispersiyonunun uzaması ciddi ventriküler aritmilerin oluşması için substrat oluşturarak özellikle re-entran aritmilerin oluşmasını kolaylaştırır (7-11).

2. Repolarizasyonun Dinamik Heterojenitesi

Repolarizasyon süre ve/veya amplitudunda atımdan atıma olan değişiklik repolarizasyonun dinamik (zaman bağımlı) boyutudur ve T-dalgası alternansı olarak bilinir (Şekil 1).

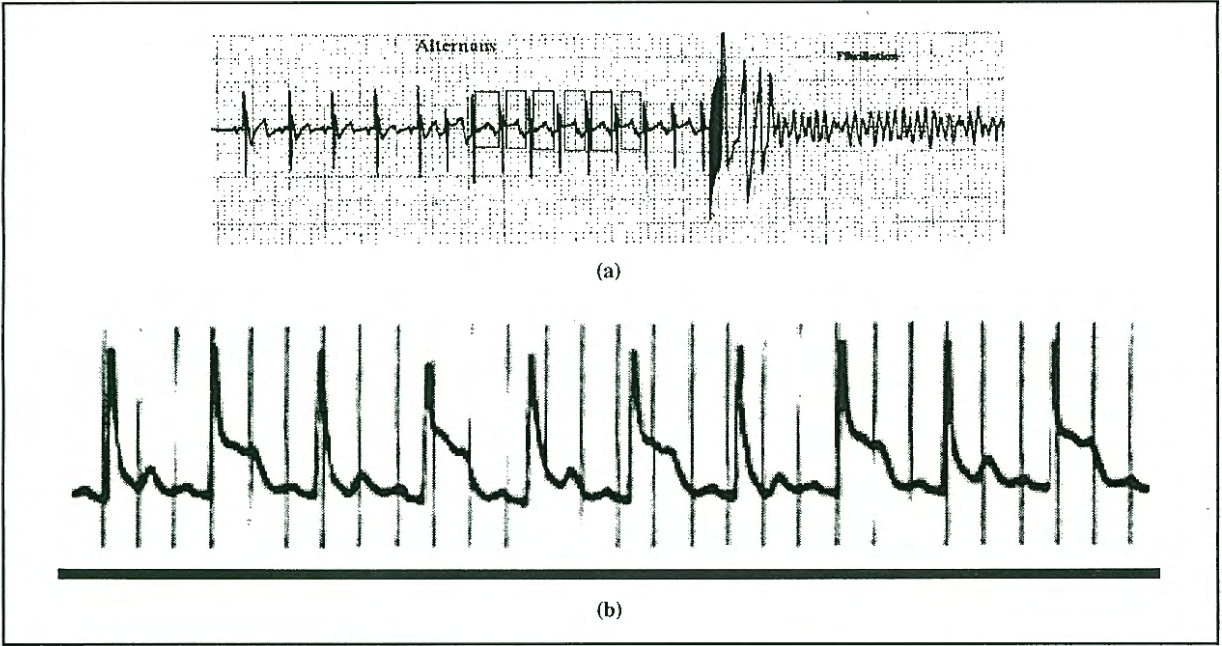
T dalgası alternansı (TDA) ilk kez normal kalp ritmi süresince ventriküler repolarizasyonda atımdan atıma saptanan geçici morfolojik değişikliklerle tanımlanmış bir EKG anormalliğidir. Klinik gözlemler ve hayvan deneyleri, normal yüzey EKG'de pek sık gözlenmeyen, T dalgasının atımdan atıma olan morfolojik değişiminin hayatı tehdit eden ventriküler aritmilerin gelişmesine olan eğilimi arttırdığını göstermiştir (12-14).

REPOLARİZASYON HETEROJENİTESİNİN MEKANİZMALARI

İskeminin Oluşturduğu TDA'nın İyonik Mekanizmaları

İyon kanallarının ve iyon kinetiğinin miyokardiyal bölgeler arasında dağılım farklılığı konumsal heterojeniteye (repolarizasyon dispersiyonu) neden olur. Antzelevich ve arkadaşları(15) iyon kanallarının önemli bir parçası olan potasyumun geçici dışa doğru akım kanallarının miyokarda farklı dağılım gös-

Alındığı tarih: 4 Eylül 1998, revizyon 14 aralık 1998
Yazışma adresi: Mustafa Kemal Batur Birlik Mah. 48. Sok. 17/7
Çankaya - Ankara
Tel.: (0 312) 442 17 53 Faks: (0 312) 232 50 57



Şekil 1. Gözle görülebilen T-dalgası alternansı (TDA)'na iki örnek: (a)'da T-dalgası alternansı başladıktan kısa bir süre sonra ventriküler fibrilasyon oluşurken, b)'de ise gözle görülebilen TDA'na başka bir örnek görülüyor (Ian C. Gilchrist'in izniyle. Am J Cardiol 1991; 68: 1534-1535)

terebileceğini bildirmişlerdir. Repolarizasyonun dinamik heterojenitesini oluşturan mekanizmalar daha karmaşıktır. Çünkü TDA'nın kalp hızı (16), repolarizasyon süresi (17), diastolik siklus uzunluğu (18) ile yakın ilişkisi vardır. İyonik kanal kinetiğinin atımdan atıma değişimi TDA oluşmasının temel mekanizmasıdır.

Kalsiyum teorisi: Kalsiyumun hücreler arasında ve hücre içindeki hareketleri TDA oluşmasında önemli rolü vardır (19-21). Bu bilgi verapamil, diltiazem gibi kalsiyum kanal blokerlerinin miyokard iskemisi ve reperfüzyon sırasında olan ventriküler fibrilasyon ile TDA'nı baskılaması gözlemlerine dayanmaktadır. Floresan kalsiyum işaretleyicisi Indo 1 ile yapılan çalışmalarda kalsiyum hareketlerinin alternans gözlenen bölgeler ile uyumlu olduğu gösterilmiştir (22). Yine sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum serbestleşmesini bloke eden "ryanodine"de iskemiye bağlı olan TDA'nı bloke etmektedir. İyonize kalsiyumun yanısıra kalsiyum-sodyum değiştirici pompaların da alternansa katkısı vardır (23).

Potasyum teorisi: Gecikmiş rectifier yavaş potasyum kanalları (IKs) repolarizasyonun başlangıcı ve hızını belirler. Kendini QT aralığının uzaması olarak gösteren gecikmiş ventrikül repolarizasyonu, normal IKs kanallarının yavaş kinetiğinden veya aksiyon

potansiyelinin 1, 2 ve 3. fazındaki içe ve dışa doğru akımlarının dengeye ulaşana kadar geçen zamanın değişmesinden kaynaklanır (24-25). Siklus uzunluğuna göre çok yavaş IKs kinetiği atımdan atıma T-dalgası değişikliklerine neden olarak TDA'nı oluşturur. Aksiyon potansiyelinin uzadığı durumda (1 nolu atım) IKs kanalları normale göre daha yavaş kapalı duruma gelir. Arkadan gelen aksiyon potansiyeli (2 nolu atım) uyarıldığında henüz IKs kanalları tamamen kapanmamıştır. Bu ikinci atımda faz 3 repolarizasyonun başlaması için gereken IKs kanalların sayısına, bazı IKs kanallarının halen açık olmasından dolayı, daha çabuk ulaşılır. Dolayısıyla depolarizasyon sırasında bütün iyon kanalları kapalı durumda olan birinci atıma göre ikinci atım daha kısa olur. Kalp hızı sabit olduğunda, aktivasyon kısa olduğu için diastolik peryod daha uzundur.

Diastolik dönem uzamış olduğundan bu kez IKs kanallarının daha büyük bir kısmı kapalı duruma gelecektir. Böylece arkadan gelen yeni aksiyon potansiyeli (3 nolu atım) başladığında hemen tüm IKs kanalları kapalı olduğu için olaylar 1 nolu atımdaki gibi olacaktır ve QT aralığı uzayacaktır. Kısa ve uzun aksiyon potansiyelleri alterne oluşurken bir süre sonra sabit kalp hızında yeniden bir dengeye ulaşır. Kanal kinetiğinde veya siklus uzunluğundaki bir değişiklik alternansı yeniden başlatır. Dolayısıyla TDA

oluşumunda en kritik belirleyiciler bu hipotetik şemaya göre repolarizasyona süresi ile siklus uzunluğudur. Yine TDA'nın büyüklüğü uzamış repolarizasyonun süresine ve etkilenen miyokardın miktarına bağlıdır. Sonuç olarak TDA'nın, aksiyon potansiyelinin aktivasyon sırasındaki farklılığına değil, morfolojisine ait değişiklikler ile yakından ilgili olduğu gösterilmiştir. Potasyumun hücre dışı birikimi aksiyon potansiyel süresinin elektriksel toparlanmasını deprese ederek postrepolarizasyon refrakterliğe sebep olur. Postrepolarizasyon refrakterlik ise miyokardda aritmi oluşumunda reentrinin en önemli belirleyici mekanizması olan tekyönlü blokla sonuçlanır. Böylece reentriye bağlı ventriküler takiaritmilere olan eğilim artar.

ÇIPLAK GÖZLE GÖRÜLEBİLİR VE GÖRÜLEMİYEN T-DALGASI ALTERNANSI

T-Dalgası alternansı ventriküler aritmilerle beraber gözlenen ama pek sık rastlanmayan bir EKG anormalliği olarak tanımlandığından beri sadece çok az sayıda olgu bildirimini dışında rapor edilmemiştir (26,27,28). Geniş sayıda hastayı içeren International Long QT Syndrome Registry çalışmasında 30 hastada 12 derivasyonlu EKG'da TDA saptanmıştır (28). Bu hastalarda repolarizasyon gecikmesinin büyüklüğü ile TDA arasında yakın ilişki saptanmıştır. Yine TDA'nın bu hastalar için artmış kardiyak olaylar açısından risk oluşturduğu görülmüştür. Yapılan tüm bu çalışmalar ancak normal EKG'de görülebilen TDA verilerine göre yapılmıştır. Oysa aksiyon potansiyelinde olduğu halde yüzey EKG'de gözlenmeyen alternans olduğu gösterilmiştir (29). Bu sebeple aslında bir çok EKG'de olası TDA, çıplak gözle görülemezinden dolayı saptanamamaktadır. Nitekim Adam ve arkadaşları (13) ile Verrier ve arkadaşları (30) bilgisayarlı yöntemlerle EKG sinyalini işleyerek saptadıkları gözle görülemeyen TDA büyüklüğünün ventriküler fibrilasyona olan eşiğin azalmasıyla doğru orantılı olduğunu saptamışlardır. Rosenbaum ve arkadaşları (12) ise elektrofizyolojik çalışmaya alınan 69 hastada yaptıkları testlerde TDA'nın ventriküler aritmi uyarılması ve gelecekte oluşacak aritmileri tahmin etme açısından bağımsız bir belirleyici olduğunu göstermişlerdir.

Çıplak gözle görülemeyen repolarizasyon morfolojik anormalliklerini, günümüzde bilgisayar desteğinde

elektrokardiyogram sinyal işleme teknikleriyle mikrovoltlar seviyesinde saptamak mümkündür. Çıplak gözle görülemeyen TDA'nı saptamak için geliştirilen yöntemler gelişme aşamasında olup henüz herkesce kabul gören bir yöntem yoktur ve araştırmaya açık bir konudur. Bugün için T dalgası alternansını belirlemek için kullanılan başlıca 4 yöntem vardır:

1. Fast Fourier dönüşüm (12,13,14)
2. Kompleks demodülasyon yöntemi (31)
3. Otokorelasyon yöntemi (17)
4. Otoregresif model (32)

Yukarıdaki yöntemlerin hepsi değişik çalışma gruplarının kullandığı yöntemlerdir, ancak hiçbirisi henüz kabul edilen bir yöntem değildir ve çeşitli kısıtlılıkları vardır.

Verrier'in (33) çalışmasında TDA, kompleks demodülasyon yöntemiyle elde edilmiştir. Pacemaker kullanılarak kalp hızının sabitlendiği köpeklerde, sol ön inen koroner arter bağlanarak TDA'nın yüksek seviyelere (en yüksek 16.23 mVxms) ulaştığı gözlemlenmiştir. Ancak bu yöntemin faz dönmelerinden etkilenmemesi için 23'den fazla alternans oluşumuna ihtiyaç vardır.

Rosenbaum'un (12) çalışmasında yine pacemaker kullanılmıştır. R-dalgasından itibaren T-dalgasına denk gelen belli bir zaman aralığında her nokta için T-dalgası alternans sinyalinin güç spektrumu elde edilmiş, daha sonra bu spektrumların ortalaması alınmıştır. Bu ortalama spektrumda 0,5 Hz.'de bir teppe aranmıştır. T-dalgası alternansı atımdan atıma değiştiği için, alternans olduğu durumlarda bu değer yüksek çıkmıştır. Güç hesaplamalarında Fourier Transformasyon yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntem de faz dönmelerinin olduğu durumlarda başarısızlıkla sonuçlanmıştır.

Yukarıdaki yöntemler kalp hızından T-dalgası alternansı etkilendiği için pacemaker ise sabit kalp hızında yapılmıştır. Oysa ideal invazif olmayan bir yöntemde kalp hızına müdahale etmek mümkün değildir. Örneğin bizim çalışmamızda, insanda akut iskemi için ideal bir model olan perkütan transluminal koroner anjiyoplasti sırasında, hıza ve oklüzyon süresine dışardan müdahale etmek etik olarak mümkün değildir. Dolayısıyla bizim çalışmamızda kalp hızı değişken hastalardan alınan kayıtlarda analiz yapı-

maktadır. Ayrıca sinyalde faz dönmelerinin oluşması nedeniyle gözle görünür alternans olması durumunda dahi güç spektrumunun tespiti yukarıdaki Fourier Transform veya Kompleks Demodülasyon yöntemleri ile çok zordur. Bu nedenle faz dönmeleri olması durumunda da alternansı kantifiye etmek amacıyla bir yöntem geliştirilmesi gerekmektedir.

T-DALGASI ALTERNANSI: KORONER ARTER HASTALIĞINDA OLASI KLİNİK UYGULAMALAR

T-dalgası alternansı, ilk defa 1913'de George R. Mines tarafından kurbağa miyokardının elektriksel aktivitesine elektrolitlerin etkisini araştırırken saptayıp tanımladığı bir EKG fenomenidir (34). T-dalgası alternansı şimdiye kadar uzun QT sendromunda, Prinzmetal anginada, akut miyokard iskemisi ve infarktüsünde, koroner arter hastalığında, mitral kapak prolapsusunda ve iskemik dilate kardiyomyopatiye rapor bildirilmiştir (26,30).

Prinzmetal Angina ve T-Dalgası Alternansı

Daha önce yayınlanan bazı olgularda variant angina atakları sırasında çıplak gözle görülebilen TDA bildirilmiştir (27, 35-36). Yine variant angina ile ilgili geniş çalışma gruplarında Kleinfeld ile Rozanski (27,36), Salerno ve arkadaşları (37) ve Turitto ile El-Sherif (35) iskemik atak süresince çıplak gözle görülen TDA ile ventriküler aritmiler arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptamışlardır. Salerno 86 hastalık grubunda iskemi sırasında ventriküler aritmi gelişen 46 hastasının 16 (%35)'sında gözle görülebilir TDA saptamıştır. İskemi sırasında ventriküler aritmi oluşmayan geriye kalan 40 hastasında TDA gözlemlenememiştir. İzo-alan ölçümü sonrası yaptığı incelemede TDA'nın oluşmasını azalmış iletme ve repolarizasyon heterojenitesine bağlanmıştır.

Turitto ve El-Sherif (35) 65 hastada ST segment alternansı olduğunda aritmi insidansını %78 olarak saptarken, ST alternansı gözlenmeyenlerde ise %32 olarak saptamıştır ($p<0.05$).

Bypass Greft Oklüzyonu ve T-Dalgası Alternansı

Sutton ve arkadaşları (29) kardiyopulmoner bypass cerrahisine giden 36 hastanın sol ventrikül epikardından kaydettiği monofazik aksiyon potansi-

yellerinde elektriksel alternansı incelemiştir. Ortalama 90 saniye süren oklüzyonlarda dahi hastaların 14 (%39)'ünde aksiyon potansiyel morfoloji ve süresinde elektriksel alternans olduğu saptanmıştır. Hastaların hiçbirinde yüzey EKG'de alternans saptanmamıştır. Bu durum da deneysel modellerde uygulanan en az 2 dakikalık oklüzyon sürelerine göre bu çalışmadaki oklüzyon sürelerinin az olmasına bağlanmıştır.

Stabil Koroner Arter Hastalığı ve T-Dalgası Alternansı

Verrier ve arkadaşları (38) Angina and Silent Ischemia Study (ASIS) çalışmasından 10 hastayı Holter monitorizasyon ile takip etmişler ve bu hastalarda iskemi (en az 3 dakika ve en az 2 mm ST çökmesiyle giden) periyodlarında ve bu periyodlardan 1 saat önceki stabil dönemlerde TDA çalışmışlardır. Hastalarda iskemi döneminde ortalama 0.77 ± 0.08 mVxms, öncesinde 0.28 ± 0.02 mVxms TDA saptamışlardır. ST segment çökme miktarıyla TDA değeri arasında bir ilişki saptanmamıştır. Böylece stabil koroner arter hastalığında saptanan TDA'nın risk değerlendirmesinde kullanılabileceği ortaya konulmuştur.

Koroner Anjiyoplasti ve T-Dalgası Alternansı

Koroner anjiyoplasti sırasında oluşturulan oklüzyon sırasında oluşan TDA hakkında birkaç olgu bildirim ve 7 hastayı geçmeyen çalışmalar dışında bilgimiz yoktur (39-44).

Joyal ve arkadaşları (39) sol ön inen (LAD) koroner arter lezyonu olan bir hastaya balon anjiyoplasti uygularken TDA saptamışlar ve TDA alternansı ile mekanik alternansın beraber gözlenmediğini göstermişlerdir. Hasta PTKA öncesi asetilsalisilik asit ve dipiridamol ile tedavi edilmiştir.

Okamoto ve arkadaşları (40) LAD lezyonuna balon anjiyoplasti uygularken balon 60 saniye kadar şişirilmiş ancak önemli diseksiyon gelişince balon ikinci kez 90 saniye, üçüncü kez ise 180 saniye yeniden şişirilmiştir. Birinci ve 2. şişirilişte TDA saptanmazken üçüncü şişirmeden sonuna doğru TDA gözlenmiş. Araştırmacılar bu bulgudan yola çıkarak TDA için en önemli belirleyicinin koroner damarın oklüzyon süresi olduğu sonucuna varmışlardır. Bu hastaya ise PTKA öncesi nifedipin ve nitrat tedavi veril-

miştir. Üçüncü şişirme sonrası hastada ventriküler ektopik atımlar saptanmıştır.

Ian Gilchrist (41) PTKA yapılan 407 hastanın 2 veya daha fazla derivasyonda EKG'sini takip etmiş 4 LAD koroner arter, 1 sirkumfleks (Cx) koroner arter olgusunda gözle görülebilen TDA saptanmıştır. Vakaların en az şişirme süresi 180 saniyedir. Yine tüm vakalar PTKA öncesi kalsiyum antagonistleri ve nitratlar ile tedavi edilmiştir. Bu sırada hiçbir hastada ventriküler aritmi gözlenmemiştir. Bu veriler sonucunda araştırmacı TDA gelişmesi için oklüzyon süresinin önemli bir faktör olduğu sonucuna varmıştır. Yine PTKA'de gözlenen TDA'nın ciddi bir komplikasyona yol açmadığına dikkat çekmiştir.

Sochanski ve arkadaşları (42) 3'ü kalsiyum antagonistleri biri ise beta bloker tedavisi alan ciddi LAD koroner lezyonu olan 4 olguda TDA saptanmıştır. Dört olguda da ilginç olarak balonun ilk şişirilmesinde TDA saptanırken diğer şişirmelerde TDA saptanmamış. T-dalgası alternansının PTKA'da bu hastalarda önemli bir komplikasyona yol açmadığına dikkat çekmiştir. Yine elektriksel alternansın mekanik alternans ile birlikte olmadığını saptamışlardır.

Kwan ve arkadaşları (43) 65 hastanın PTKA sırasında intrakoroner EKG'sini incelemişler ve 5 LAD hastasında ortalama 174±57 saniyede ST alternansı gözlemişlerdir. Bu hastaların sadece ikisinde aynı anda yüzey EKG'de TDA saptamışlardır. Yine hastalara uygulanan ikinci balon şişmesinde, yaklaşık 300 saniye sürmesine rağmen, TDA oluşmamış ve araştırmacılar bunu iskemik önşartlanmaya (ischemic preconditioning) bağlamışlardır.

İnsana uygulanan PTKA sırasında bilgisayarlı sinyal işleme teknikleri ile TDA, ilk kez Nearing ve arkadaşları (33) tarafından 7 hasta üzerinde çalışılmıştır. Hastaların hepsinde maksimum 0.49 mVxms'yi bulan TDA saptanmıştır. Hastaların hepsinde TDA saptanması aslında bir çok hastada olması muhtemel TDA'nın gözle görülemediği, bunun bilgisayarlı sinyal işleme teknikleri ile ortaya çıkarılabileceğini ortaya koymasından dikkat çekici bulunmuştur.

Bugüne kadar insana uygulanan PTKA sırasında TDA incelemesi yapılan en geniş hasta grubunu Orta Doğu Teknik Üniversitesi ile beraber geliştirdiğimiz sistem ile yaptığımız çalışma içermektedir (45). Bu çalışmada güç izgesi yoğunluğu esasına dayanan

yöntemimizle 97 (43 LAD-Grup 1; 26 RCA-Grup2; 28 Cx, Diag.-Grup 3) hastadan balon şiştiği sırada kayıt aldık. Ortalama yaş 56±8, kadın erkek oranı 22/77 idi. Balon şiştiği sırada hesaplanan TDA değerleri milivxms olarak tabloda belirtilmiştir.

| Derivasyon | Tüm Grup | Grup 1 | Grup 2 | Grup |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| X ortalama | 1.39±0.08* | 1.61±0.13* | 1.24±0.08* | 1.19±0.14* |
| X zirve | 1.72±0.09* | 1.99±0.16* | 1.52±0.09* | 1.49±0.16* |
| Y ortalama | 1.20±0.06* | 1.34±0.11* | 1.25±0.12* | 0.92±0.04* |
| Y zirve | 1.48±0.07* | 1.66±0.12* | 1.56±0.14* | 1.12±0.06* |
| Z ortalama | 1.47±0.09* | 1.79±0.17* | 1.24±0.13* | 1.17±0.09* |
| Z zirve | 1.87±1.12* | 2.19±0.25* | 1.80±0.20* | 1.69±0.14 |

İskeminin tetiklediği TDA balon şişirmeden öncesine göre tüm gruplarda anlamlı olarak farklıydı (*p<0.001). Ayrıca grup 1'deki TDA artış yüzdesi diğer gruplardan daha fazlaydı (p<0.05). Tüm hasta grubu için ortalama balon şişme süresi 78.7±12.4 saniye idi ve gruplar arasında balon şişirme süreleri arasında fark yoktu (p>0.05).

Sonuç olarak tüm gruplarda iskeminin -kısa balon şişirme sürelerine rağmen- TDA oluşumunu tetiklediği ve bunun özellikle sol ön inen (LAD) koroner arter grubu için daha belirgin olduğunu gözledik.

Sonuç

Sonuç olarak TDA belirleme yöntemleri henüz belli bir standartta değildir ve araştırmaya açık bir konudur. Populasyonda normal değerlerin saptanması özellikle ventriküler fibrilasyon için risk altındaki hastaların saptanmasında faydalı olacaktır. Yapılan çalışmalarla koroner kalp hastalıklarının risk belirlenmesinde TDA'nın ümit veren noninvazif bir elektrokardiyolojik yöntem olduğu gösterilmiştir. Kuşkusuz bu parametrenin kabul görmesi için yöntem ile ilgili standartların ortaya konmasına ve geniş hasta gruplarıyla yapılacak olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, et al: The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. Circulation 1991; 84: 1136-1142.

2. **Algra A, Tijssen JGR, Roelandt TC, et al:** QTc prolongation measured by standard 12-lead electrocardiography is an independent risk factor for sudden death due to cardiac arrest. *Circulation* 1991; 83: 1888-1893
3. **Surawicz B, Knochel SB. Long QT:** Good, bad, indifferent? *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 398-401
4. **Han J, Moe GK:** Nonuniform recovery of excitability in ventricular muscle. *Circ Res* 1964; 14: 44-49
5. **Vassalo JA, Casidy DM, Kindwall KE, et al:** Nonuniform recovery of excitability in the left ventricle. *Circulation* 1988; 78: 1365-1370
6. **Surawicz B:** Electrophysiologic substrate of torsade de pointes: dispersion of repolarisation or early afterdepolarisation? *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 172-177
7. **Campbell RWF:** QT Dispersion. Oto A, ed. *Practice and Progress in Cardiac Pacing and Electrophysiology*. The Netherlands, Kluwer Academic Publishers, 1996: 71-76
8. **Batur MK, Aksöyek S, Oto A ve ark:** Circadian variations of QTc dispersion: is it a clue to morning increase of sudden cardiac death? *Clin Cardiol* (baskıda).
9. **Day CP, McComb JM, Campbell RWF:** QT dispersion: An indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990; 63: 342-4
10. **Aksöyek S, Batur MK, Atalar E ve ark:** Akut miyokard infarktüsü sonrası gelişen ventriküler taşiaritmilerde QT dispersiyonu. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 1996; 24: 88-92
11. **Aksöyek S, Atalar E, Batur MK ve ark:** Akut miyokard infarktüsünde başarılı trombolitik tedavinin QT dispersiyonu üzerine etkisi. *MN Kardiyoloji* 1997; 4: 1-3
12. **Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, et al:** Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1994; 330: 235-241
13. **Adam DR, Smith JM, Akselrod S, et al:** Fluctuations in T-wave morphology and susceptibility to ventricular fibrillation. *J Electrocardiol* 1984; 17: 209-218
14. **Smith JM, Clancy EA, Valeri CR, et al:** Electrical alternans and cardiac electrical instability. *Circulation* 1988; 77: 110-121
15. **Lukas A, Antzelevich C:** Differences in the electrophysiological response of canine ventricular epicardium and endocardium to ischaemia. Role of transient outward current. *Circulation* 1993; 88: 2903-2909
16. **Fisch C, Edmands, RE, Greenspan K:** T wave alternans: an association with abrupt rate change. *Am Heart J* 1971; 81: 817-819
17. **Zareba W, Moss AJ, leCessie S, et al:** T wave alternans in long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1541-1544
18. **Cinca J, Sassine A, Deceuninck P, et al:** The dependence of T wave alternans on diastolic resting period duration. *Eur J Cardiol* 1978; 7: 299-303
19. **Hashimoto H, Suzuki K, Miyake S, et al:** Effects of calcium antagonists on the electrical alternans of the ST segment and on associated mechanical alternans during acute coronary occlusion in dogs. *Circulation* 1983; 68: 667-672
20. **Nearing BD, Verrier RL:** Diltiazem reduces T-wave alternans and vulnerability to fibrillation during both coronary artery occlusion and reperfusion. (Abstract) *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 346A
21. Effects of heart rate and diltiazem hydrochloride on alternans of ST segment elevation and ventricular arrhythmia during acute myocardial ischaemia in dogs. *Cardiovasc Res* 1989; 23: 520-528
22. **Lee H-C, Mohabir R, Smith N, et al:** Effect of ischemia on calcium-dependent fluorescence transients in rabbit hearts containing indo 1. Correlation with monophasic action potentials and contraction. *Circulation* 1988; 78: 1047-1059
23. **Saitoh H, Bailey JC, Surawicz B:** Action potential duration alternans in dog Purkinje and ventricular muscle fibers: Further evidence in support of two different mechanisms. *Circulation* 1989; 80: 1421-1431
24. **McAllister RE, Noble D, Tsien RW:** Reconstruction of the electrical activity of cardiac Purkinje fibers. *J Physiol* 1975; 251: 1-9
25. **Anumonowo JMB, Freeman LC, Kwok WM, et al:** Potassium channels in the heart: electrophysiology and pharmacological regulation. *Cardiovasc Drug Rev* 1991; 9: 299,307
26. **Schwartz PJ, Malliani A:** Electrical alternation of the T-wave: Clinical and experimental evidence of its relationship with the sympathetic nervous system and with the long QT syndrome. *Am Heart J* 1975; 89: 45-50
27. **Rozanski JJ, Kleinfeld M:** Alternans of the ST segment in Prinzmetal's angina. *PACE* 1982; 5: 359-365
28. **Puletti M, Curione M, Righetti G, et al:** Alternans of the ST segment and T-wave in acute myocardial infarction. *J Electrocardiol* 1980; 13: 297-300
29. **Sutton PMI, Taggart P, Lab M, et al:** Alternans of epicardial repolarization as a localized phenomenon in man. *Eur Heart J* 1991; 12: 70-78
30. **Verrier RL, Nearing BD:** Electrophysiologic basis for T wave alternans as an index of vulnerability to ventricular fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994; 5: 445-461
31. **Nearing BD, Huang AH, Verrier RL:** Dynamic tracking of cardiac vulnerability by complex demodulation of the T-wave. *Science* 1991; 252: 437-440
32. **Zareba W, Badilini F, Moss AJ, et al:** Automatic detection of non-visible T-wave alternans from three-channel Holter recordings. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25 (Suppl): 409A
33. **Nearing BD, Oesterle SN, Verrier RL:** Quantification of ischaemia induced vulnerability by recording T wave alternans analysis in dog and human. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 1440-1449

- 34. Mines GR:** On functional analysis by the action of electrolytes. *J hysiol* 1913; 46: 188-235
- 35. Turitto G, El-Sherif:** Alternans of the ST segment in variant angina. *Chest* 1988; 93: 587-591
- 36. Kleinfeld MJ, Rozanski JJ:** Alternans of the ST segment in Prinzmetal's angina. *Circulation* 1977; 55: 574-577
- 37. Salerno JA, Previtali M, Panciroli C, et al:** Ventricular arrhythmias during acute myocardial ischaemia. The role and significance of R-ST-T alternans and the prevention of ischaemic sudden death by medical treatment. *Eur Heart J* 1986; 7: 63-75
- 38. Verrier RL, Nearing BD, Gail BS, et al:** T-wave alternans during ambulatory ischemia in patients with stable coronary disease. *ANE* 1996; 1 (2 Pt. 1): 113-120
- 39. Joyal M, Feldman RL, Pepine CJ:** ST-segment alternans during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1984; 54: 915-916
- 40. Okamoto S, Inden M, Konishi T, et al:** ST segment alternans during percutaneous transluminal coronary angioplasty-A case report. *Angiology* 1991; 42: 30-34
- 41. Gilchrist IC:** Prevalence and significance of ST-segment alternans during coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1534-1535
- 42. Sochanski M, Feldman T, Chua KG, et al:** ST segment alternans during coronary angioplasty. *Cathet Cardiovasc Diag* 1992; 27: 45-48
- 43. Kwan T, Feit A, Chadow H, et al:** Intracoronary ST-T alternans during coronary balloon angioplasty. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1995; 35 (2): 121-126
- 44. Okino H, Arima S, Yamaguchi H, et al:** Marked alternans of the elevated ST segment during occlusion of the left anterior descending coronary artery in percutaneous transluminal coronary angioplasty: Clinical background and electrophysiologic features. *Int J Cardiol* 1992; 37: 23-32
- 45. Batur MK, Oto A, İder Z ve ark.:** T wave alternans in induced ischemia in human. *Eur Heart J* 1998; 19 (supp): 433, Abst. 2337