

## Mikrovolt T-dalgası değişim testi

### The microvolt T-wave alternans test

Dr. Selçuk Görmez, Dr. Demet Erciyes, Dr. Murat Gülbaran<sup>#</sup>

Şişli Florence Nightingale Hastanesi Kardiyoloji Bölümü; <sup>#</sup>Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Ani kalp ölümü (AKÖ) riski altındaki hastaları önceden belirlemek amacıyla değişik klinik parametreler ve girişimsel olmayan testler geliştirilmeye çalışılmıştır. Elektrokardiyografideki T-dalgasında vurudan vuruya ortaya çıkan mikrovolt düzeyindeki değişimlerin ölçümüne dayanan mikrovolt T-dalgası değişim (MTDD) testi, AKÖ riski bulunan hastaların risk derecelendirmesinde kullanılan girişimsel olmayan bir tanı yöntemidir. Özellikle son on yıl içinde yapılan çalışmalar, MTDD testinin miyokart enfarktüsü geçirmiş veya iskemik ya da iskemik olmayan kardiyomyopatisi bulunan hastalar arasında aritmik mortalite açısından yüksek riskli olanları belirlemek için etkili bir yöntem olduğunu, ayrıca çok yüksek bir negatif öngördürücü değeri bulunduğunu ortaya koymuştur. Bu yazıda, son çalışmalar ışığında MTDD testi gözden geçirildi.

**Anahtar sözcükler:** Aritmi, kardiyak/önleme ve kontrol; kardiyomyopati; ani ölüm, kardiyak/önleme ve kontrol; elektrokardiyografi; risk değerlendirmesi; taşikardi, ventrikül.

Tüm kardiyovasküler ölümlerin yaklaşık yarısını oluşturan ani kalp ölümü (AKÖ) gelişmiş ülkelerde halen en önde gelen ölüm nedenidir.<sup>[1]</sup> Ani ölümden altta yatan ritim bozukluklarının %80'den fazlasını ventrikül taşiaritmileri oluşturmaktadır.<sup>[2]</sup> Bu nedenle, AKÖ için risk altında bulunan hastaları önceden belirlemek amacıyla değişik klinik parametreler ve girişimsel olmayan testler geliştirilmeye çalışılmıştır. Bunlar arasında azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve miyokart skarı tayini gibi yapısal parametreler, kalp hızı değişkenliği, kalp hızı türbulansı ve baroreseptör duyarlılığı gibi otonomik tonus ölçümleri, sinyal ortalamalı EKG (geç potansiyeller) gibi depolarizasyon, T-dalga alternansı ve QT dispersiyonu gibi elektriksel repolarizasyon anormalliklerinin değerlendirilmesi ya da Holter testi ile sık ventrikül ektopisi veya süresiz ventrikül taşikardisinin gösterilmesi sayılabilir.

Several clinical parameters and noninvasive tests have been developed to identify patients under the risk for sudden cardiac death (SCD). The microvolt T-wave alternans (MTWA) test is a noninvasive diagnostic method based on the measurement of subtle (microvolt) beat-to-beat alternation of the T-wave on the surface electrocardiogram and used for risk stratification of patients under the risk for SCD. Studies in the last decade have shown that the MTWA test is an effective method to distinguish patients with a high risk for arrhythmogenic mortality among patients suffering ischemic or nonischemic cardiomyopathies or with a history of myocardial infarction, with a high negative predictive value. This review revisits the MTWA test in the light of the most recent clinical studies.

**Key words:** Arrhythmias, cardiac/prevention & control; cardiomyopathies; death, sudden, cardiac/prevention & control; electrocardiography; risk assessment; tachycardia, ventricular.

### Ani kalp ölümünden korunma

Takılabilir kardiyoverter defibrilatör (TKD) tedavisi klinik kullanıma girinceye kadar miyokart enfarktüsü (ME) geçirmiş ve kronik kalp yetersizliği bulunan hastaların AKÖ riskini azaltmada temel strateji, beta-blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri ve aldosteron antagonistlerinden oluşan farmakolojik tedaviye dayanmaktaydı. Medikal tedaviye eklenen TKD tedavisi ile AKÖ riskini daha fazla azaltabilmek mümkün olmuş; ancak, bu sefer de karşımıza maliyet ve doğru hasta seçiminde karşılaşılan zorluklar çıkmıştır. Hastaların AKÖ'den ikincil korunmasında TKD endikasyonu net olmakla birlikte, birincil korunma tamamen farklı bir konu başlığıdır.<sup>[3]</sup> Büyük randomize kontrollü çalışmalar düşük EF'li ve daha önce ME geçirmiş ya da kronik kalp yetersizliği bulunan hastalarda TKD'nin profilaktik olarak uygulanmasının mortalite

Geliş tarihi: 26.11.2009 Kabul tarihi: 11.02.2010

Yazışma adresi: Dr. Selçuk Görmez, Florence Nightingale Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Abide-i Hürriyet Cad., No: 290, 34381 Şişli, İstanbul. Tel: 0216 - 325 08 79 e-posta: selcukgormez@yahoo.com

yararı sağladığını göstermiştir.<sup>[4,5]</sup> Ancak, bu kadar büyük bir hasta grubuna TKD takmanın getireceği mali yük ve hastaların sadece EF temeline dayalı olarak seçilmesi bu stratejinin en önemli kısıtlılıkları olarak karşımıza çıkmaktadır. Ejeksiyon fraksiyonunun AKÖ için en önemli risk belirleyicisi olduğu çok iyi bilinmekle birlikte, kimi kısıtlılıkları da söz konusudur. Örneğin, EF'nin belirlenmesinde kullanılan yöntemlere göre anlamlı değişkenlikler söz konusu olabilmektedir. Ayrıca, düşük EF'nin pozitif öngördürücü değerinin güçlü olmaması nedeniyle, profilaksi amaçlı TKD uygulanan hastaların büyük çoğunluğu cihazın tedavisine hiç gereksinim duymamaktadırlar.<sup>[5]</sup> Ek olarak, AKÖ olaylarının büyük çoğunluğu EF'si kısmen korunmuş hastalarda olmaktadır. Yüksek AKÖ riski bulunan hastaların daha yüksek bir doğrulukla saptanabilmesi, en uygun tedavi yönteminin belirlenebilmesi için son derece önemlidir. Bu nedenle, EF parametresini tamamlayıcı testler hep gündemde olmuştur. Bu yazıda, seçilmiş hasta grubunda yaşamı tehdit edici aritmi riskini belirlemede kullanılan ve girişimsel olmayan bir yöntem olarak öne çıkan mikrovolt T-dalga değişim (MTDD) testi, son çalışmalar ışığında gözden geçirilecektir.

Elektrokardiyografik dalga formunun şekil veya büyüklüğünün vurudan vuruya farklılık göstermesi elektriksel değişim (alternans) olarak tanımlanmaktadır. Gözlenebilir (makrovolt) elektriksel değişim ilk kez 1908 yılında Hering tarafından tanımlanmıştır.<sup>[6]</sup> Kısa bir süre sonra Lewis bu durumun normal bir kalpte belirgin bir hızlanma sonrasında ve miyokart hastalığında olabileceğini belirtmiştir.<sup>[6]</sup> 1948 yılında Kalter ve Schwartz yaklaşık 6000 hastanın EKG'sini incelemişler ve beşinde gözledikleri makroskobik T-dalga değişiminin (TDD) mortalite ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır.<sup>[7]</sup> Daha sonraları çeşitli olgu raporlarında TDD'nin miyokart iskemisinde, koroner spazmda, elektrolit bozukluklarında ve özellikle doğumsal uzun QT sendromunda görüldüğü bildirilmiştir.<sup>[7]</sup> Schwartz ve Malliani<sup>[8]</sup> ise ilk kez TDD ile AKÖ patogenezi arasında potansiyel ilişkiye dikkat çekmişlerdir.

T dalgasındaki gözle görülemeyen mikrovolt seviyesindeki elektriksel değişimin değerlendirilmesi ise ilk kez 1982 yılında bildirilmiştir.<sup>[7]</sup> 1980'lerde Cohen ve ark. köpekler üzerinde yaptıkları çalışmalarda MTDD ile ventrikül fibrilasyonu arasında yakın ilişki gözlemişler ve EKG tabanlı bu yöntemin bir risk belirleyicisi olarak prognostik önemini ortaya koymuşlardır.<sup>[7,9]</sup> Özellikle son 10 yıl içinde yapılan çalışmalar, MTDD'nin ME geçirmiş veya iskemik ya

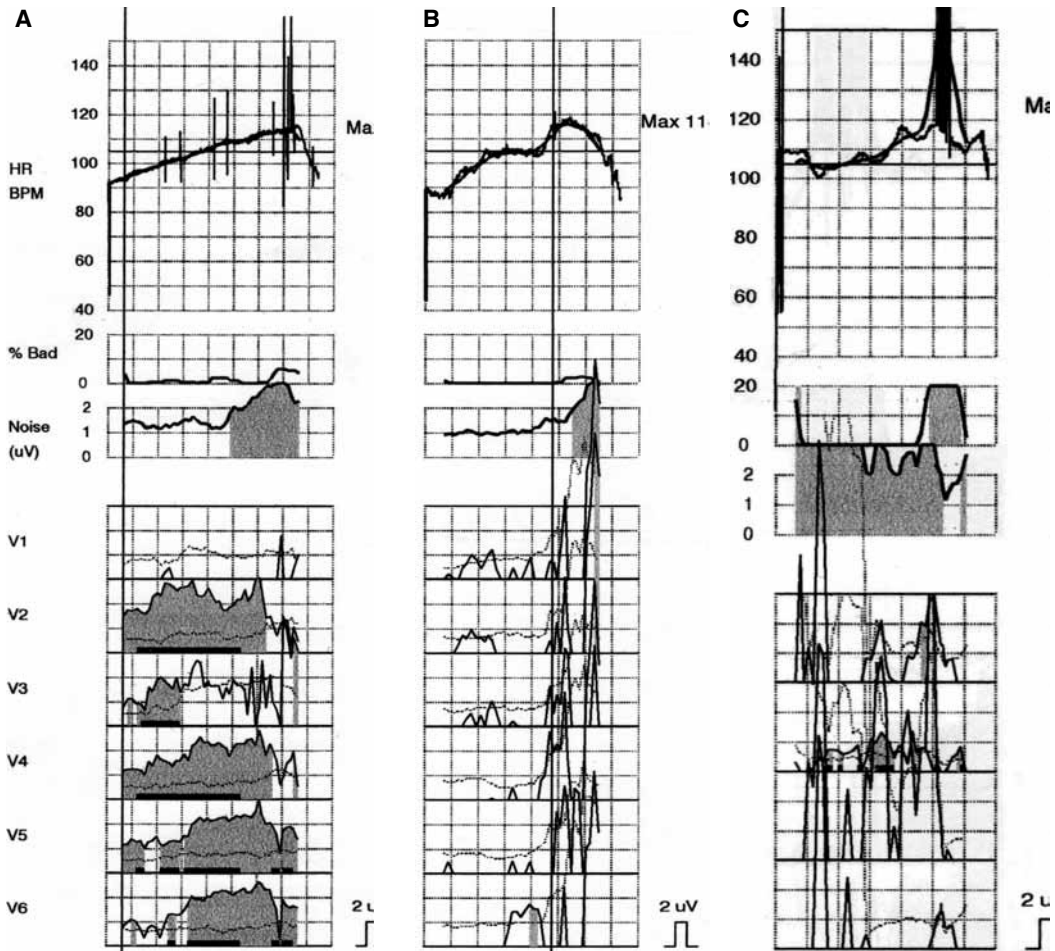
da iskemik olmayan kardiyomiyopatisi bulunan hastalar arasında aritmik mortalite açısından yüksek riskli olanları belirlemek için etkili bir yöntem olduğunu ve çok yüksek bir negatif öngördürücü değeri bulunduğunu ortaya koymuştur.

### T-Dalga değişiminin mekanizması

Deneysel çalışmalarda miyokarttaki aksiyon potansiyel süresindeki değişimin düzenli olmadığı gösterilmiştir.<sup>[10]</sup> Ventriküler miyokartın önemli bir kısmının aksiyon potansiyelinde vurudan vuruya gözlenen uzama ve kısaltmalar değişim uyumsuzluğu (alternans diskordansı) olarak adlandırılmaktadır. Transmembran potansiyelindeki uzamsal gradientin vurudan vuruya büyüklük ve yön bakımından değişimli olması yüzey EKG'sinde MTDD'nin oluşmasının temel nedenidir. Pastore ve ark.<sup>[10]</sup> uzamsal repolarizasyon gradiyenti sonucu oluşan değişim uyumsuzluğunun tek yönlü ileti bloğu ve fonksiyonel yeniden giriş (re-entri) üzerinden ventrikül fibrilasyonu oluşturabileceğini göstermişlerdir. Laboratuvar çalışmalarında miyokart içinde yapısal kalp hastalıklarındakine benzer şekilde oluşturulan bariyerlerin, komşu hücreler arasında iyonik farklılık yaratarak değişim uyumsuzluğu oluşturduğu ve böylece yeniden giriş yoluyla özellikle monomorfik ventrikül taşikardisini başlattığı saptanmıştır.<sup>[11]</sup> Berger<sup>[12]</sup> bu bulgular üzerinden yeniden girişli (re-entran) aritmilerin temelindeki ortak mekanizmanın repolarizasyon değişim uyumsuzluğu olduğunu, metabolik ve kronotropik stres altında bunun tek yönlü blok ve yeniden giriş geliştirebileceğini ileri sürmüştür. Mikrovolt T-dalga değişiminin hücre düzeyindeki elektriksel değişimden kaynaklandığı ve hücre içi kalsiyum döngüsünün MTDD mekanizmasında önemli rol oynadığı bilinmektedir.<sup>[13]</sup> Tüm bu bulgular MTDD'nin sadece AKÖ ile ilişkili olmakla kalmayıp, aynı zamanda AKÖ'nün nedeni de olabileceğini düşündürmektedir.

### MTDD ölçüm tekniği

Mikrovolt T-dalga değişiminin saptanabilmesi ve ölçülebilmesi için çeşitli bilgisayar algoritmaları geliştirilmiştir. Analitik ve spektral olmak üzere başlıca iki yöntem bulunmakla birlikte, en çok kullanılan teknik fast Fourier dönüşüm algoritmasının uygulandığı spektral yöntemdir.<sup>[9]</sup> Hastanın cildi hazırlandıktan sonra, özel elektrotlar yoluyla üç Frank ortogonal derivasyonda en az 128 vurunun EKG sinyalleri kaydedilir. Mikrovolt T-dalga değişiminin saptanabilmesi için kalp hızının artırılması gerekir. Bu genellikle koşu bandı veya bisiklet egzersiz testiyle, egzersiz yapamayacak durumdaki hastalarda ise farmakolojik



**Şekil 1.** Mikrovolt T-dalga değişim testi sonuç örnekleri. (A) Pozitif, (B) Negatif, (C) Şüpheli. Şişli Florence Nightingale Hastanesi Aritmi ve Elektrofizyoloji Kliniği arşivinden alınmıştır.

stres testi ile sağlanır. Değişim voltajı ( $V_{alt}$ ) ve değişim oranı (K skoru) hesaplanır; K skoru  $\geq 3$  ve  $V_{alt} \geq 1.9$  ise MTDD anlamlı olarak değerlendirilir.<sup>[14]</sup> Sürekli değişim, anlamlı olarak saptanan MTDD'nin kalp hızının eşik değerinin üzerindeki hızlarında en az bir dakika sürmesi şeklinde tanımlanır.<sup>[15]</sup>

### MTDD testinin yorumlanması, sınıflandırılması ve kısıtlamaları

Her gelişen yeni yöntemde olduğu gibi, MTDD testinin değerlendirilmesi için oluşturulan sınıflandırma şemaları, ilk klinik çalışmaların sonuçlarına göre geliştirilmiştir. Test sonuçları pozitif, negatif veya şüpheli (belirsiz) olarak sınıflandırılır (Şekil 1). Eğer başlangıç kalp hızı dakikada 110 veya daha düşük olduğunda sürekli değişim var ise test pozitif kabul edilir. Eşik kalp hızının dakikada 110 olarak belirlenmesinin nedeni, MTDD'nin sağlıklı kişilerde de bu hızdan daha yüksek kalp hızlarında ortaya çıkabilmesidir. Bu yüzden, yüksek kalp hızlarında saptanan MTDD prognostik açıdan anlamlı değildir. Elde edi-

len sonuç pozitif olma ölçütlerini karşılamıyor ve testin negatif olduğu en yüksek kalp hızı dakikada 105 ve daha fazla ise test negatif olarak değerlendirilir. Şüpheli ya da belirsiz sonuç ise pozitif ya da negatif olarak sınıflandırılmayan testlerdir. Bunlar test sonuçlarının yaklaşık %12-25'ini oluşturur ve yöntemin en önemli kısıtlaması olarak karşımıza çıkar. Testin diğer kısıtlamaları ise, atriyal ve ventriküler ekstrasistol veya atriyal fibrilasyon bulunması, hastaların kalp hızlarının egzersiz yapamamaları ya da beta-bloker ilaç kullanmaları nedeniyle dakikada 105 vurdan daha fazla hızlandırılmaması ve aşırı gürültülü/parazitli sinyal kaydı olarak sayılabilir.<sup>[16-18]</sup>

### Antiarritmik ilaç tedavisi altındaki hastalarda MTDD testi

Antiarritmik ilaçlar ventrikül repolarizasyonunu uzattığı için repolarizasyon değişimini etkileyebilirler. Çeşitli çalışmalarda prokainamid, flekainid, amiodaron, D-sotalol ve beta-blokerlerin MTDD'yi azaltarak test sonuçlarını etkilediği, hatta pozitif test sonuçları-

nın ilaç sonrasında negatife dönebildiği gösterilmiştir.<sup>[19-21]</sup> Bu nedenle, hastalardan testten en az 24 saat önce antiaritmik ilaçlarını kesmeleri istenmelidir. Bunun yanı sıra, antiaritmik tedavi altındaki hastaların ilaçlarında herhangi bir değişiklik söz konusu olursa, testin yeni antiaritmik ile tedaviye başlandıktan sonra tekrarlanması gerekir.

### Klinik çalışmalar

İlk klinik çalışmalarda kalp hızını artırmak için atriyumlardan uyarı verme (pacing) kullanılmıştır.<sup>[22,23]</sup> Ancak, bu yöntem girişimsel olduğu için yerini girişimsel olmayan bisiklet veya koşu bandı testi ya da egzersiz yapamayacak hastalarda farmakolojik stres testine bırakmıştır.

### Ventrikül taşiaritmisi riski olan hastalarda MTDD testi

Elektrofizyolojik çalışma (EFÇ) ile MTDD test sonuçlarının karşılaştırıldığı ilk önemli klinik çalışma 1994 yılında Rosenbaum ve ark.<sup>[22]</sup> tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada EFÇ yapılacak 83 hasta incelenmiş ve MTDD varlığı ile ventrikül taşikardisi veya ventrikül fibrilasyonu uyarımı arasında mükemmel bir ilişki saptanmıştır. Yirmi aylık takip sonucunda, MTDD testinin aritmisiz sağkalım için anlamlı bir öngördürücü olduğu ( $p < 0.001$ ) ve test sonucu pozitif olan hastalarda ventrikül aritmi uyarımına hassasiyetin 5.2 kat arttığı gösterilmiştir. Hohnloser ve ark.<sup>[16]</sup> ventrikül taşiaritmisi öyküsü nedeniyle TKD uygulanacak 95 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, MTDD testini gelecekteki taşiaritmik olayları öngörmeye anlamlı tek risk belirleyicisi olarak bildirmişlerdir. Gold ve ark.<sup>[17]</sup> da, 313 hastanın incelendiği çokmerkezli bir çalışmada benzer sonuçlar elde etmişlerdir.

### Miyokart enfarktüsü geçirmiş hastalarda MTDD testi

Miyokart enfarktüsü sonrası risk katmanlandırılmasında MTDD testinin etkinliğini belirlemek için birçok çalışma yapılmıştır.<sup>[24-27]</sup> Miyokart enfarktüsü sonrası 5-21 gün içinde MTDD testi yapılan 448 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, MTDD'nin akut ME sonrası ilk ay evrim geçirdiği, dolayısıyla testin bu bir aylık süreç sonunda, kararlı dönemde ( $\geq 2$  ay sonra) yapılması gerektiği bildirilmiştir.<sup>[24]</sup> Ikeda ve ark.<sup>[25]</sup> ME sonrası sağkalan ve  $13 \pm 6$  ay izlenen 102 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, aritmik olaylar açısından MTDD testinin negatif öngördürücü değeri %98, pozitif öngördürücü değeri ise %28 olarak bildirilmiş ve geç potansiyeller ile birlikte değerlendirildiğinde pozitif öngördürücü değerin %50'ye yükseldiği

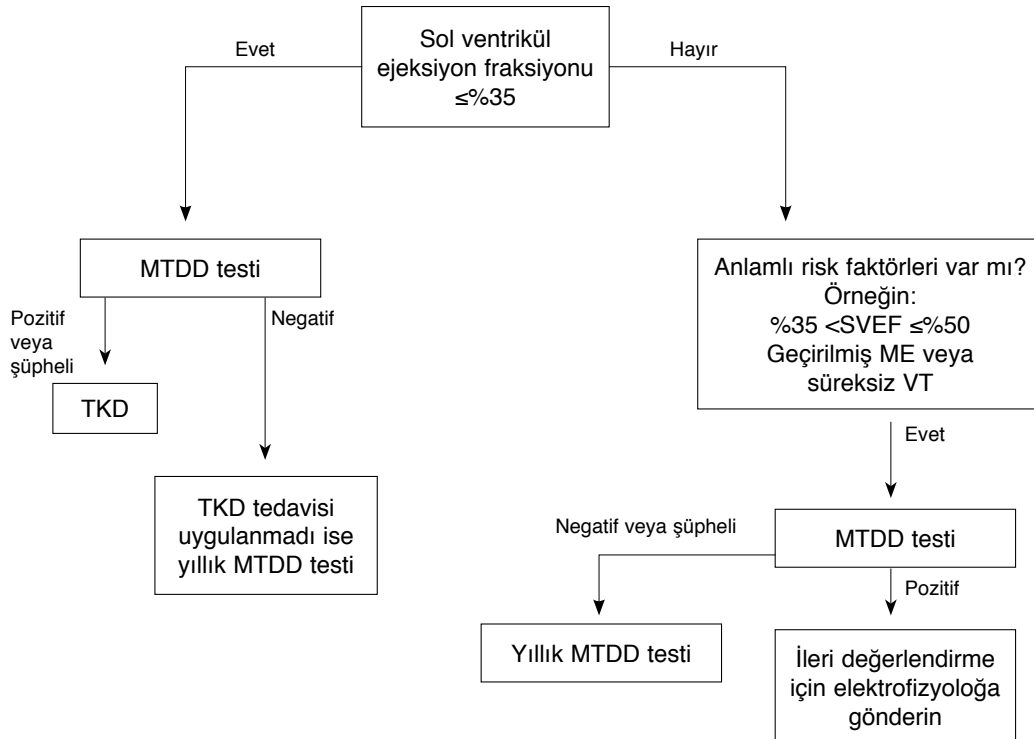
belirtilmiştir. Bir başka klinik takip çalışmasında ise, ME geçirmiş 379 hasta hastaneden taburcu olmadan hemen önce MTDD testi ve diğer girişimsel olmayan risk belirleyicileri ile değerlendirilmiştir.<sup>[26]</sup> Bu çalışmada pozitif MTDD testi ile aritmik olaylar arasında bir ilişki bulunmamış, ancak düşük fonksiyonel kapasite nedeniyle tamamlanamamış MTDD testinin ölüm için en anlamlı öngördürücü olduğu bildirilmiştir. Ancak bu çalışma, MTDD testinin ME sonrası sekizinci günde, yani MTDD'nin oldukça kararsızken yapılması ve şüpheli ve tamamlanamamış test sayısının fazlalığı (%49) nedeniyle önemli eleştiriler almıştır. 2002 yılında Ikeda ve ark.<sup>[27]</sup> ME geçirmiş (ortalama süre  $2.7 \pm 5.4$  ay) 850 hastada düşük EF ( $< \%40$ ), MTDD testi, süresiz ventrikül taşikardisi ve geç potansiyelleri değerlendirdikleri çokmerkezli bir çalışmada, MTDD testi hastaların %36'sında pozitif, %52'sinde negatif bulunmuş, ventrikül taşiaritmisi ve AKÖ için sadece MTDD testi (HR 11.4) ve düşük EF (HR 6.6) anlamlı öngördürücüler olarak saptanmıştır. Chow ve ark.<sup>[28]</sup> MADIT II çalışmasındaki<sup>[4]</sup> hasta grubuna benzer (ME geçirmiş, EF  $\leq \%30$ , kendiliğinden veya uyarılabilir sürekli ventrikül taşiaritmisi bulunmayan) 193 hastayı içeren bir çalışmada, 18 aylık izleme süresinin sonunda ventriküler taşiaritmik olayları MTDD testi pozitif olan hastalarda %11.8, negatif olan hastalarda ise %2 olarak bildirmişlerdir (HR 6.0,  $p = 0.035$ ). Yakın zamanda yayımlanan bir başka çalışmada ise, 14 değişken arasından sadece MTDD testinin TKD tedavisinden mortalite yararı sağlamayacak düşük risk grubundaki hastaları ayırt edebileceği gösterilmiştir.<sup>[29]</sup> Bütün bu pozitif çalışmaların yanında belki de tek negatif çalışma, ME sonrası düşük EF ( $\leq \%30$ ) nedeniyle TKD uygulanmış 575 hastada MTDD testinin ventriküler taşiaritmik olayları öngörme gücünü araştıran MASTER çalışmasıdır.<sup>[30]</sup> Bu çalışmada MTDD testi tüm nedenlere bağlı mortaliteyi öngörebilirken (HR 2.04,  $p = 0.02$ ), ventrikül taşiaritmileriyle ilişkili bulunmamıştır. Bu sonuçlar, TKD şoklarının uygun olsalar bile AKÖ için yeterli bir gösterge olamayacağı ya da TKD'nin bizzat kendisinin de proaritmik olabileceği şeklinde yorumlarla açıklanmaya çalışılmıştır.

### Dilate kardiyomiyopati hastalarda MTDD testi

Dilate kardiyomiyopati (DKMP) artmış ani ölüm riski ile ilişkili bir klinik durumdur. Son yıllarda, kendiliğinden oluşan ventrikül aritmileri, otonomik tonus ölçümleri ya da EFÇ gibi klasik risk belirteçlerinin gelecekteki taşiaritmik olayları öngörmeye yetersiz kaldığı bu hasta grubunda, MTDD testinin önemli bir risk belirleyicisi olabileceği öne sürülmektedir.

Ancak, özellikle iskemik olmayan DKMP'li hastalar ile yapılan çalışmalarda hem olumlu hem olumsuz sonuçlar yayımlanmıştır. Adachi ve ark.<sup>[31]</sup> DKMP'li 82 hasta ile yaptıkları bir çalışmada, sadece pozitif MTDD testinin ve düşük EF'nin ( $\leq\%35$ ) yüksek riskli hastaları belirleyebildiğini göstermişlerdir. Klingenhoben ve ark.<sup>[18]</sup> ise DKMP'li 107 hastanın (40 iskemik olmayan, 67 iskemik kardiyomiyopati) 18 aylık takibi sonrasında, sadece MTDD testinin aritmik olaylar için bağımsız, anlamlı bir risk belirleyicisi olduğunu belirtmişlerdir. Bunun kadar önemli olabilecek bir diğer bulgu da, MTDD test sonucu negatif bulunan hastaların ventrikül taşikardisi, ventrikül fibrilasyonu veya AKÖ için ileri derecede düşük risk altında oldukları sonucudur. Hohnloser ve ark.<sup>[32]</sup> da DKMP'li 137 hastada benzer sonuçlar bildirmişlerdir. Marburg kardiyomiyopati çalışmasında ise, iskemik olmayan kardiyomiyopati 343 hasta aritmi riskinin öngörülebilmesi amacıyla  $52\pm 21$  ay takip edilmiştir.<sup>[33]</sup> Bu çalışmada sadece düşük EF ve beta-bloker ilaç kullanmama risk öngördürücüsü olarak belirlenirken, aralarında MTDD testinin de bulunduğu diğer girişimsel olmayan aritmi risk öngördürücülerinin herhangi bir yararının bulunmadığı bildirilmiştir. Yine EF'nin  $\%35$  veya altında olduğu, iskemik ve iskemik olmayan hastaların alındığı SCD-HeFT

çalışmasının 490 hastayı içeren altgrubunda yapılan bir değerlendirmede, MTDD testi aritmik olayları veya mortaliteyi öngörme ile ilişkili bulunmamıştır.<sup>[34]</sup> Önceki çalışmalarla çelişen bu sonuçlar, yöntem, hasta seçimi ve hasta sayısındaki farklılıklar ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bloomfield ve ark.<sup>[35]</sup> ise, iskemik ( $\%49$ ) ve iskemik olmayan ( $\%51$ ) DKMP'li 549 hastanın (EF  $\leq\%40$ ) ortalama  $20\pm 6$  ay izlendiği çokmerkezli bir çalışmada, MTDD testinin her iki hasta grubunda da yüksek riskli olanları belirlemekle kalmayıp, aynı zamanda TKD tedavisinden yarar görmeyecek düşük riskli hastaları da ayırt edebildiğini göstermişlerdir. Chow ve ark.<sup>[36]</sup> daha önce ventrikül aritmisi olmayan, EF'nin  $\%35$  veya altında olduğu iskemik kardiyomiyopati 768 hastada MTDD testinin tüm nedeni ölümler (HR 2.24,  $p=0.002$ ) ve aritmik mortalite (HR 2.29,  $p=0.04$ ) için bağımsız ve güçlü bir öngördürücü olduğunu açıklamışlardır. ABCD çalışmasında 566 hasta ortalama iki yıl izlenmiş ve EF'nin  $\%40$ 'dan düşük olduğu iskemik kardiyomiyopati hastalarda MTDD testi ile EFÇ karşılaştırılmıştır.<sup>[37]</sup> Her iki testin negatif olduğu hastalar AKÖ için düşük risk altında bulunurken, her iki testin de pozitif bulunduğu hastaların yüksek riskli olduğu görülmüştür ( $\%2$  ve  $\%12$ ,  $p=0.017$ ). ALPHA çalışmasında iskemik olmayan DKMP'li 446 hasta 18-24 ay izlenmiş ve



**Şekil 2.** Ani kalp ölümünden birincil korunmada mikrovolt T-dalga değişim (MTDD) testinin klinik kullanımı için algoritma. SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; TKD: Takılabilir kardiyoverter defibrilatör; ME: Miyokart enfarktüsü; VT: Ventrikül taşikardisi.

pozitif MTDD testi yaşamı tehdit eden aritmiler için dört kat artmış risk ile ilişkili bulunmuştur.<sup>[38]</sup> Ikeda ve ark.nın<sup>[39]</sup> ME geçirmiş ancak EF'nin nispeten korunduğu ( $\geq 40$ ) hastalarda yaptıkları geniş ölçekli bir çalışmada, pozitif MTDD testi olanlarda AKÖ riski negatif olanlara göre 20 kat daha fazla bulunmuştur. Bu bulgular, EF'nin korunduğu ancak MTDD testi pozitif olan hastalarda Holter testi ya da EFÇ gibi daha ileri testlerin uygulanabileceğini düşündürmektedir. Tüm bu çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde, EFÇ gibi diğer risk öngördürücü testlerin tersine, MTDD testinin TKD tedavisinden yarar görmeyecek DKMP'li hastaları yüksek negatif öngördürücü değeri ile ( $> 90$ ) belirleyebileceği; bununla birlikte, diğer risk belirleyici testlere benzer şekilde, düşük pozitif öngördürücü değeri ( $20-30$ ) nedeniyle TKD tedavisinden yarar görebilecek yüksek riskli DKMP hastalarını ise ancak onlar ile birlikte (düşük EF, geç potansiyeller) ayırt edebileceği söylenebilir.

#### Meta-analiz ve kılavuzlarda MTDD testi

Toplam 2608 kişiyi içeren 19 ayrı çalışmanın incelendiği bir meta-analizde MTDD testinin aritmik olaylar için negatif öngördürücü değeri oldukça yüksek ( $97.2$ ), pozitif öngördürücü değeri ise diğer girişimsel olmayan risk belirleyicileri gibi düşük ( $19.3$ ) bulunmuştur.<sup>[40]</sup> İskemik ve iskemik olmayan DKMP grupları arasında ise öngördürücü değer açısından herhangi bir farklılık saptanmamıştır. Yakın zamanda yayımlanan bir meta-analizde ise yıllık AKÖ riski, MTDD testi negatif olan hastalarda yalnızca  $0.3$  bulunurken, testin negatif olmadığı hastalarda  $4.4$  bulunmuştur (HR 13.6).<sup>[41]</sup>

ACC/AHA/ESC'nin 2006 yılında yayımladığı ventrikül aritmilerinin tedavisi ve AKÖ'den korunma kılavuzunda, yaşamı tehdit edici aritmi gelişme riskini belirlemek için sinyal ortalamalı EKG gibi diğer girişimsel olmayan yöntemler sınıf IIB endikasyon ile önerilirken, MTDD testi için sınıf IIA endikasyon önerilmiştir.<sup>[42]</sup> Bugün TKD tedavisi için MTDD testi endikasyonu bulunmamakla birlikte, MTDD testi genellikle EF'yi tamamlayıcı bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Hastaların AKÖ'den birincil korunması amacıyla MTDD testinin klinik kullanımıyla ilgili önerilen algoritma Şekil 2'de sunulmuştur.<sup>[43]</sup>

#### MTDD'nin gelecekteki rolü

Günümüzde AKÖ riski yüksek ve düşük olan hastaları birbirinden yüksek pozitif öngördürücü gücü ile ayırt edebilecek tek bir test veya test grubu bulunmamaktadır. Elektrofizyolojik çalışmanın girişimsel bir yöntem olması, maliyeti ve düşük öngördürücü gücü

nedeniyle uygulanmasında önemli sınırlılıklar vardır. Girişimsel olmayan diğer yöntemlerin ise özgüllük ve öngördürücü değerleri düşüktür. Diğer yandan AKÖ riski altında bulunan her hastaya TKD tedavisi uygulamak, bizzat bu tedavi yönteminin kendisinin hasta için oluşturabileceği riskler ve ekonomik maliyetinin yüksek olması nedeniyle mantıklı görünmemektedir. Mikrovolt T-dalga değişim testi, girişimsel olmayan ve kolay uygulanabilen bir yöntem olarak ME geçirmiş hastalarda ve iskemik olan ya da olmayan DKMP'li hastalarda AKÖ riskini öngörmeye ve özellikle yüksek negatif öngörü değeri ile TKD tedavisinden yarar sağlamayacak hastaların belirlenmesinde giderek daha fazla umut vermektedir. Bahsedilen hasta gruplarında, negatif MTDD testi hastaların konservatif bir şekilde tedavi edilmesini mümkün hale getirirken, pozitif sonuç hastalara EFÇ gibi daha ileri tetkiklerin ya da TKD tedavisinin uygulanması açısından yol gösterici olmaktadır. Bununla birlikte, daha büyük ölçekli klinik çalışmalar ile aksi kanıtlanıncaya kadar, pozitif öngördürücü gücü düşük olan MTDD testinin, EF ve EFÇ gibi diğer risk belirleyici testler ile birlikte kullanılması gerektiği, onları tamamlayıcı bir yöntem olduğu da unutulmamalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 2001;104:2158-63.
2. Bayés de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J* 1989;117:151-9.
3. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1576-83.
4. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-83.
5. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-37.
6. David D, Naito M, Michelson EL, Morganroth J, Mardelli TJ, Blenko T. Atrial alternans: experimental echocardiographic and hemodynamic demonstration during programmed pacing. *Am J Cardiol* 1981;48:468-72.
7. Armoundas AA, Tomaselli GF, Esperer HD. Pathophysiological basis and clinical application of T-wave alternans. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:207-17.
8. 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 Q-T syndrome. *Am Heart J* 1975;89:45-50.
9. Smith JM, Clancy EA, Valeri CR, Ruskin JN, Cohen RJ. Electrical alternans and cardiac electrical instability. *Circulation* 1988;77:110-21.
  10. Pastore JM, Girouard SD, Laurita KR, Akar FG, Rosenbaum DS. Mechanism linking T-wave alternans to the genesis of cardiac fibrillation. *Circulation* 1999; 99:1385-94.
  11. Pastore JM, Rosenbaum DS. Role of structural barriers in the mechanism of alternans-induced reentry. *Circ Res* 2000;87:1157-63.
  12. Berger RD. Repolarization alternans: toward a unifying theory of reentrant arrhythmia induction. *Circ Res* 2000;87:1083-4.
  13. Walker ML, Rosenbaum DS. Repolarization alternans: implications for the mechanism and prevention of sudden cardiac death. *Cardiovasc Res* 2003;57:599-614.
  14. Bloomfield DM, Hohnloser SH, Cohen RJ. Interpretation and classification of microvolt T wave alternans tests. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:502-12.
  15. Hohnloser SH, Klingenhoben T, Zabel M, Li YG, Albrecht P, Cohen RJ. T wave alternans during exercise and atrial pacing in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997;8:987-93.
  16. Hohnloser SH, Klingenhoben T, Li YG, Zabel M, Peetermans J, Cohen RJ. T wave alternans as a predictor of recurrent ventricular tachyarrhythmias in ICD recipients: prospective comparison with conventional risk markers. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:1258-68.
  17. Gold MR, Bloomfield DM, Anderson KP, El-Sherif NE, Wilber DJ, Groh WJ, et al. A comparison of T-wave alternans, signal averaged electrocardiography and programmed ventricular stimulation for arrhythmia risk stratification. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2247-53.
  18. Klingenhoben T, Zabel M, D'Agostino RB, Cohen RJ, Hohnloser SH. Predictive value of T-wave alternans for arrhythmic events in patients with congestive heart failure. *Lancet* 2000;356:651-2.
  19. Kavesh NG, Shorofsky SR, Sarang SE, Gold MR. The effect of procainamide on T wave alternans. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:649-54.
  20. Groh WJ, Shinn TS, Engelstein EE, Zipes DP. Amiodarone reduces the prevalence of T wave alternans in a population with ventricular tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:1335-9.
  21. Klingenhoben T, Grönfeld G, Li YG, Hohnloser SH. Effect of metoprolol and d,l-sotalol on microvolt-level T-wave alternans. Results of a prospective, double-blind, randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2013-9.
  22. Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, Garan H, Ruskin JN, Cohen RJ. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1994;330:235-41.
  23. Estes NA 3rd, Michaud G, Zipes DP, El-Sherif N, Venditti FJ, Rosenbaum DS, et al. Electrical alternans during rest and exercise as predictors of vulnerability to ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1997;80:1314-8.
  24. Hohnloser SH, Huikuri H, Schwartz PJ, Vijgen J, Pedretti RF, Levy S, et al. T-wave alternans in post myocardial infarction patients (ACES Pilot Study). [Abstract] *J Am Coll Cardiol* 1999;33:144A.
  25. Ikeda T, Sakata T, Takami M, Kondo N, Tezuka N, Nakae T, et al. Combined assessment of T-wave alternans and late potentials used to predict arrhythmic events after myocardial infarction. A prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:722-30.
  26. Tapanainen JM, Still AM, Airaksinen KE, Huikuri HV. Prognostic significance of risk stratifiers of mortality, including T wave alternans, after acute myocardial infarction: results of a prospective follow-up study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:645-52.
  27. Ikeda T, Saito H, Tanno K, Shimizu H, Watanabe J, Ohnishi Y, et al. T-wave alternans as a predictor for sudden cardiac death after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;89:79-82.
  28. Chow T, Schloss E, Waller T, Chung E, Menon S, Booth T, et al. Microvolt T-wave alternans identifies MADIT II type patients at low risk of ventricular tachyarrhythmic events. [Abstract] *Circulation* 2003;108:IV-323.
  29. Chan PS, Nallamothu BK, Spertus JA, Masoudi FA, Bartone C, Kereiakes DJ, et al. Impact of age and medical comorbidity on the effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:16-24.
  30. Chow T, Kereiakes DJ, Onufer J, Woelfel A, GURSOY S, Peterson BJ, et al. Does microvolt T-wave alternans testing predict ventricular tachyarrhythmias in patients with ischemic cardiomyopathy and prophylactic defibrillators? The MASTER (Microvolt T Wave Alternans Testing for Risk Stratification of Post-Myocardial Infarction Patients) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1607-15.
  31. 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;34:374-80.
  32. Hohnloser SH, Klingenhoben T, Bloomfield D, Dabbous O, Cohen RJ. Usefulness of microvolt T-wave alternans for prediction of ventricular tachyarrhythmic events in patients with dilated cardiomyopathy: results from a prospective observational study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:2220-4.
  33. Grimm W, Christ M, Bach J, Müller HH, Maisch B. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg Cardiomyopathy Study. *Circulation* 2003;108:2883-91.
  34. Gold MR, Ip JH, Costantini O, Poole JE, McNulty S, Mark DB, et al. Role of microvolt T-wave alternans in assessment of arrhythmia vulnerability among patients with heart failure and systolic dysfunction: primary results from the T-wave alternans sudden cardiac death in heart failure trial substudy. *Circulation* 2008;118:2022-8.

35. Bloomfield DM, Bigger JT, Steinman RC, Namerow PB, Parides MK, Curtis AB, et al. Microvolt T-wave alternans and the risk of death or sustained ventricular arrhythmias in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:456-63.
36. Chow T, Kereiakes DJ, Bartone C, Booth T, Schloss EJ, Waller T, et al. Prognostic utility of microvolt T-wave alternans in risk stratification of patients with ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1820-7.
37. Costantini O, Hohnloser SH, Kirk MM, Lerman BB, Baker JH 2nd, Sethuraman B, et al. The ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) Trial: strategies using T-wave alternans to improve efficiency of sudden cardiac death prevention. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:471-9.
38. Salerno-Uriarte JA, De Ferrari GM, Klersy C, Pedretti RF, Tritto M, Sallusti L, et al. Prognostic value of T-wave alternans in patients with heart failure due to nonischemic cardiomyopathy: results of the ALPHA Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1896-904.
39. Ikeda T, Yoshino H, Sugi K, Tanno K, Shimizu H, Watanabe J, et al. Predictive value of microvolt T-wave alternans for sudden cardiac death in patients with preserved cardiac function after acute myocardial infarction: results of a collaborative cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2268-74.
40. 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;46:75-82.
41. Hohnloser SH, Ikeda T, Cohen RJ. Evidence regarding clinical use of microvolt T-wave alternans. *Heart Rhythm* 2009;6(3 Suppl):S36-44.
42. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, 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): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006;114:e385-484.
43. Myles RC, Jackson CE, Tsorlalis I, Petrie MC, McMurray JJ, Cobbe SM. Is microvolt T-wave alternans the answer to risk stratification in heart failure? *Circulation* 2007;116:2984-91.