

# The diagnostic role of pharmacological provocation testing in cardiac electrophysiology: a clinical consensus statement of the European Heart Rhythm Association and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) of the ESC, the ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy, the Association of European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), the Paediatric & Congenital Electrophysiology Society (PACES), the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS)

Dr. Fatma Sevde Nur Kılavuz, Dr. Mehmet Gürler, Dr. İbrahim Etem Dural

Dr. Fatma Sevde Nur Kılavuz, Dr. Mehmet Gürler, Dr. İbrahim Etem Dural

**Çalışmanın Adı:** The diagnostic role of pharmacological provocation testing in cardiac electrophysiology: a clinical consensus statement of the European Heart Rhythm Association and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) of the ESC, the ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy, the Association of European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), the Paediatric & Congenital Electrophysiology Society (PACES), the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS)

Yayınlandığı Kongre: EHRA 2025

Link: <https://academic.oup.com/europace/article/27/4/euaf067/8100200>

## Giriş

Tanısal farmakolojik provokasyon testi, kardiyak elektrofizyolojide ani kardiyak ölüm (AKÖ), ani kardiyak arrest (AKA), aritmiler, semptomlar veya EKG (elektrokardiyografi) anormalliklerinin potansiyel nedenlerini teşhis etmek için kullanılan çok önemli bir araçtır. Testler gizli aritmi sendromlarını ve EKG paternlerini ortaya çıkararak etyoloji ve potansiyel tetikleyici faktörlerin anlaşılmasına katkıda bulunabilir. Brugada sendromundan (BrS) şüphelenilen hastalar için; sodyum kanal blokeri (SKB) provokasyon testi yapılabilmektedir. Epinefrin, izoproterenol, adenozin ve asetilkolin provokasyon testleri diğer kullanılan testlerdendir. Bu testler düzenlenmiş koşullar altında gerçekleştirilir. Tanı koydurucu EKG değişikliklerini tetiklemek ve sistematik olarak gözlemek için tasarlanmıştır. Testlerin çeşitliliği, hasta ve genellikle ailesi için kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin sunulmasında önemlidir.

## Amaç:

2022 Avrupa Kardiyoloji Derneği Ventriküler Aritmilerin Tedavisi ve Ani Kardiyak Ölümün Önlenmesi Kılavuzu (2022 ESC VASCD) provokasyon testleri hakkında rehberlik sunmuş ancak endikasyonları ve gerekliliklerini derinlemesine açıklamamıştır. Uzman grubu EHRA ECGen Komitesi'nden oluşturulmuş bu klinik uzlaşma bildirisi genel kardiyoloji ve aritmi uzmanlarına, subklinik aritmi sendromlarının ve AKA'nın nedenlerinin teşhisi için mevcut uygulamaya odaklanıp yukarıda belirtilen kılavuzların tavsiyelerini de temel alarak; kimi, ne zaman, nerede ve nasıl test edecekleri konusunda tavsiyelerde bulunmayı amaçlamaktadır.

## Yöntem:

Yayınlanmış veriler birden fazla yüksek kaliteli randomize kontrollü çalışmalar, meta-analiz ve büyük gözlemsel çalışmalardan elde edilmiştir. ESC (European Society of Cardiology) gibi klasifikasyonu olmayıp uzman görüşlerine dayanılarak öneri bildirimi sunulmuştur. %70 uzman görüş birliği sağlandığında önerilebilir; %90 uzman görüş birliği sağlandığında ise önerilir olarak kanı bildirilmiştir. En az %70 görüş birliği sağlanan ifadeler dikkate alınmıştır. SKB provokasyon test protokolleri uzman merkezler arasında farklılık gösterebilmektedir.

## Yöntemlerin Karşılaştırılması

### 1- Sodyum kanal blokörü provokasyon testi:

SKB provokasyon testi, Brugada sendromunun tanısında kullanılan önemli bir araçtır. Bu testin doğru protokol ve ekipmanla uygulanması, test sonucunun doğru şekilde yorumlanması kritik önem taşır. EHRA (European Heart Rhythm Association) tarafından yayınlanan bu klinik uzlaşma raporu (2), SKB testinin protokollerini, ilaç seçimini, test sırası ve sonrası izlenecek adımları ayrıntılandırmaktadır.

Kesin Brugada Sendromu (BrS) tanısı konmuş bireyde (Proband) patolojik SCN5A varyantı var ise 1.derece yakınlarla prediktif genetik test önerilmelidir. Gen varyantı olmayan ve normal ekg bulgusu olan asemptomatik bireye güvence verilerek taburcu edilmelidir. Gen varyantı olmayan, anormal ekg bulgusu olan veya semptomatik olan bireyde SKB provokasyon testinin değeri belirsizdir. Spontan tip1 Brugada ekg paterni mevcut ise SKB provokasyon testi önerilmez. Spontan tip1 Brugada ekg paterni mevcut değil ise SKB provokasyon testi önerilir. Brugada fenotipini taklit eden hiperkalemi, konus dalı

miyokart infarktüsü, SKB zehirlenmesi gibi durumlarda SKB testi gerekebilir.

Ani kardiyak ölüm sonrası 1. ve 2.derece yakınarda adım adım değerlendirme planlanarak 12 derivasyonlu ekg, ekokardiyografi ve egzersiz stres testi yapılmalıdır. Tetikler sonucunda ekg paterni tip 2/3 Brugada ise SKB provokasyon testi önerilebilir. Normal ekg paterni olup egzersiz stres testi ve ekokardiyografik değerlendirme de normal ise ölüm yaşı, ölüm şekli, antemortem semptomlar/EKG, otopsi/moleküler otopsi bulguları değerlendirilir. BrS ile uyumlu ise SKB provokasyon testi önerilirken BrS ile uyumlu değil ise SKB provokasyon testi gerekliliği belirsiz olup önerilebilir. Normal ekg paterni olup anormal ekg stres testi veya ekokardiyografi bulgusu mevcut ise alternatif tanılar düşünülmelidir. Bu durumda SKB provokasyon testi önerilmemektedir. Tip2/3 BrS eko paterni ile benign RBBB (sağ dal bloğu) arasında ayırım yapmak önemlidir. Doğrulanmış tip2/3 BrS ekg paterni görüldüğünde ailede ani kardiyak ölüm öyküsü ve/veya semptomları sorgulanır. Bu kriterler varsa SKB provokasyon testi önerilebilirken yoksa SKB provokasyon testi önerilmez.

### **SKB provokasyon testlerinde ilaç seçimi**

Ajmalin sınıf 1A grubu antiaritmik ilaçtır. Yarılanma ömrü 5 dakikadır. Maksimal doz 1mg/kg'dan 100 mg'a kadar çıkabilir. 5-10 dakika boyunca sürekli olarak veya 10 mg/dk boluslar halinde infüzyon uygulanır.

Flekainid sınıf 1C grubu antiaritmik ilaçtır. Yarılanma ömrü 13-15 saattir. Maximal doz 2 mg/kg'dan 150 mg'a kadar çıkabilir. 10 dakika boyunca sürekli olarak ya da 10 mg/dk'lık boluslar halinde infüzyon uygulanır.

Pilsikainid sınıf 1C grubu antiaritmik ilaçtır. Yarılanma ömrü 3-6 saattir. Maximal doz 1 mg/kg 'dır. 5-10 dakika boyunca sürekli olarak veya 10 mg/dk boluslar halinde infüzyon uygulanır.

Prokainamid sınıf 1A antiaritmik ilaçtır. Yarılanma ömrü 3-5 saattir. Maximal doz 15-18 mg/kg 'dan 1000 mg a kadar çıkabilir. 5 ila 10 dakika boyunca sürekli olarak ya da 100 mg/dk'lık bir hıza ulaşan boluslar halinde uygulanır.

SKB provokasyon testi yapılan merkezde bulunması halinde %90 görüş birliği ile ajmalin kullanımı flekainide tercih edilir. SKB testi sırasında ekg çekiminin sürekli veya her 30 ila 60 saniyede bir yapılması önerilir. Vücut ağırlığına göre maksimum dozun uygulanması, tip 1 brugada ekg paterni, QRS'nin başlangıçtan itibaren %30'dan daha fazla genişlemesi, izole prematüre ventriküler komplekslerden daha fazla ventriküler aritmi gelişmesi, derin bradikardi veya sinüs arresti, tip 2 ikinci derece veya üçüncü derece kalp bloğu ve/veya alerjik reaksiyon gelişmesi gibi durdurma kriterlerinden birinin gözlenmesi halinde testin sonlandırılması önerilir.

Tip 1 Brugada Paterni için en az 0,2 mV'luk J noktası yükselmesi ile birlikte ST yükselmesi ve T dalgası inversiyonu gerekir; J noktasının zamanlaması en iyi bir ekstremité derivasyonunda veya bir lateral göğüs derivasyonunda ölçülür. Standart (4.interkostal boşluk) veya yüksek (2.veya 3.interkostal boşluk) prekordiyal derivasyon pozisyonlarında konumlandırılmış. V1 ve V2'den oluşan en az bir sağ prekordiyal EKG derivasyonunda tip 1 Brugada Paterni gelişmesi, SKB testinin pozitif olduğunu gösterir. Test sonlandırıldığında kullanılan ilacın yarı ömrüne göre değişmekle birlikte ekg başlangıç koşullarına dönmelidir.

SKB testleri doğru endikasyon ile, protokole uygun ortamlarda, gerekirse uzman merkezlere sevk ederek veya danışarak, yarı ömrü kısa olan ilaç tercihi yapılarak, yüksek sağ prekordiyal derivasyonlar kullanılarak yapılmalıdır.

### **2- Epinefrin provokasyon testi:**

Epinefrin provokasyon testi adrenerjik stresi farmakolojik olarak taklit eder. Yüksek sempatik tonus sırasında EKG değişikliklerinin veya aritmilerin gözlenmesi amaçlamaktadır. Özellikle 3 ön tanıda kullanılır: Uzun QT Sendromu (LQTS), Katekolaminerjik Polimorfik Ventriküler Taşikardi (CPVT), Aritmojenik Sağ Ventriküler Kardiyomyopatisi (ARVC). Tipik ve yaygın olarak Mayo (aşamalı), Shimizu (bolus) protokolleri uygulanır. Test botunca sürekli EKG izlenir. Test başlangıcı, bolus uygulama sonrası ve ya infüzyon sırasında aralıklarla EKG kaydı alınır. Test sırasında terleme, kusma, hipotansiyon, çarpıntı, supraventriküler ve ventriküler taşikardiler gözlemlenebilir.

LQTS hastaları, taşikardi sonrası toparlanma fazında uyumsuz bir repolarizasyon yanıtına sahiptir. Epinefrin infüzyonu özellikle LQT1'de bu uyumsuz QT yanıtını ortaya çıkarmak amaçlı kullanılır.

ESC 2022 kılavuzunda LQTS de epinefrin yüklemesi rutin diagnostik test olarak önerilmemektedir.

Epinefrin infüzyonu, CPVT olarak doğrulanmış vakaların teşhisinde daha iyi bir duyarlılığa sahiptir. Ancak hastalarının %70'i, egzersiz testi sırasında olduğu kadar yüksek bir kalp atış hızı elde edemedikleri için yanlış negatif olarak yorumlandı.

Görüş birliği %90 oranıyla epinefrin testi, yalnızca egzersiz EKG testinin uygulanabilir olmadığı durumlarda CPVT' yi teşhis etmek için uygun olabilir. Aynı ankette %90 oranla destek gören görüş; epinefrin testi herhangi bir yapısal, toksikolojik veya metabolik bozukluk olmadığında couple VT ve/veya polimorfik VT indüklenmesi durumunda CVPT nin tanısı için diagnostik bir testtir.

Epinefrin provokasyon testi sırasında izole ventriküler ektojik atımların, tanı kriterlerini tam karşılamayan CPVT şüphesi olan bireylerin teşhisinde yararlı olup olmadığı belirsizdir yorumu ise %70 oranında görüş birliği ile desteklenmiştir.

CPVT tanısında tekrarlayan couplet atımlar, dakikada 10 PVC izlenmesi, 3 ardışık PVC görülmesi, polimorfik VT, sürekli bigeminal atım pozitif test kriterlerindedir. Tek başına PVC ler ve couplet atımlar daha düşük tanısal değer taşır.

ARVC şüphesi olan ve aritmi duyarlılığı olan vakaların erken tanımlanması için provokasyon testi önerilmiştir. Test için üç

dakika boyunca yüksek doz (45 µg/dk) izoproterenol infüzyonu kullanılmıştır. Polimorfik PVC (≥ 3 morfoloji), sık couplet atımlar, sustained/non-sustained LBBB formasyonunda ≥ventriküler taşikardiler izlenmesi testin pozitif sayılma kriterleridir.

Başlangıçta ARVC tanı kriterlerini karşılamayıp testlerde pozitifliği olan hastalar %15 oranında 1 yıl içinde tanı kriterlerini karşılayan grup içerisine dahil olmuştur.

ARVC için tanı kriterlerini karşılamayan şüpheli bireylerde epinefrin provokasyon testinin yararlı olup olmadığı %70 görüş birliği ile belirsizdir.

Genel değerlendirmede epinefrin provokasyon testi klinik kullanımı sınırlıdır görüşü ön plandadır.

Epinefrin provokasyon testi CPVT veya LQTS'de egzersiz testinin yerine kullanılması tavsiye edilmez, kullanımı egzersiz testi mümkün olmadığında şüpheli CPVT vakaları ile sınırlıdır. ARVC tanısı/prognozundaki rolü ise belirsizliğini koruyor.

### 3- Adenozin provokasyon testi

Adenozin, hücre yüzeyindeki A1 ve A2 reseptörleri aracılığıyla etki gösterir. Etkisi hızlı başlar, kısa sürer ve doz bağımlıdır. Sinoatrial (SA) nod ve atrioventriküler (AV) nod üzerinde negatif kronotropik ve negatif dromotropik etkilere sahiptir. Arteriyel düz kas gevşemesini sağlar.

Adenozin testi AV nodu içeren re-entran mekanizma aracılı paroksizmal supraventriküler taşikardinin (SVT) kesilmesinde; aksesuar yol, çift AV nod fiziolojisi, dormant pulmoner ven ileti tanımlanmasında ve düzenli geniş QRS taşikardisinin ayırıcı tanısında kullanılır. 12 mg intravenöz (iv) yoldan hızlı uygulama ile başlanır. 6 mg iv hızlı uygulama ile başarı oranı %62 iken 12 mg iv hızlı uygulama ile başarı oranı %91'e yükselmektedir. Maksimum tek doz (AV blok veya 3 saniye süren sinüs duraklaması olana kadar) 24 mg'dır.

Test sonucunda dar/geniş QRS'li taşikardinin kesilmesi, AV nodunu içeren re-entran mekanizmaya (AVNRT/AVRT) işaret eder. Dar QRS taşikardisinin kesilmesi, tetiklenmiş odaklı atriyal taşikardi göstergesi olabilir. Sinüs ritmindeki hastalarda geçici AV nod blokajı, preeksitasyonu ortaya çıkarabilir. Ani kardiyak arrestten kurtulan hastalarda preeksitasyonun ortaya çıkması, hızlı iletilen atriyal aritmilere işaret edebilir.

Geçici hipotansiyon, bronkospazm, yüz kızarması, baş ağrısı, geçici atriyal fibrilasyon epizodları bilinen yan etkileridir. Aşırı duyarlılık, belirgin hipotansiyon, aort stenozu, sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu, yüksek dereceli AV blok ve bronkospazm varlığında yapılması kontraendikedir. Uzun QT sendromu (LQTS) ve bazal QT uzaması olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Atrial fibrilasyon (Af) ile beraber bilinen Wolf Parkinson White sendromu veya geniş QRS'li düzensiz taşikardisi olan olgularda ventriküler fibrilasyon (VF) riski arttığı için adenozin kullanılması önerilmez.

### Asetilkolin ve Ergonovin testi

Aritmi ile sonuçlanan koroner arter spazmı (CAS) nadir görülen ancak dokümente edilmiş bir senkop ve ani kardiyak ölüm nedenidir. Tanı konması genellikle zordur. Bu nedenle yüksek derecede spontan koroner arter spazmının şüphesi halinde asetilkolin veya ergonovin testi yapılmalıdır. Kardiyak arrest sonrası sağ kalımı olan hastalarda, spontan koroner arter spazmının başka yöntemler ile tespit edilemediği durumlarda, koroner vazospazm yapmak için bir düz kas uyarıcısı olan asetilkolin veya ergonovin ile provokatif test yapmanın faydası vardır. Bu test uygun protokoller altında, uzman merkezlerde uygulanmalıdır. İşlemden 48 saat önce medikal tedavi kesilir. Stabil hastada koroner anjiyografi sırasında asetilkolin veya ergonovin doğrudan koroner arter içine verilir. İlaç uygulamadan önce intrakoroner nitrat kullanımı en aza indirilir. Her doz öncesi ve sonrası anjiyogram çekilir. Yerel olarak kabul edilmiş bir protokole göre, baskın olmayan sol koroner artere asetilkolinin infüzyonu için tipik doz aralığı 0,2 mikrogram ila 100 mikrogramdır (bazı merkezler, 200 mikrogram). Sağ koroner arter (RCA) ve dominant bir sol koroner arter için maksimum asetilkolin dozu 100 mikrogramlık dozlar kullanılsa da 50 mikrogram önerilir. Detaylandırılırsa; otomatik pump kullanımı varsa 1. Aşamada 0.182 mikrogram/ml 2 dakika boyunca, 2. Aşama 1.82 mikrogram/ml 2 dakika boyunca, 3. Aşama 18.2 mikrogram/ml 2 dakika boyunca uygulanabilir. Manuel uygulamada ise RCA veya dominant sol koroner arter için 1. Aşama 2 mikrogram 60 saniyede uygulanıp 3 dakika bekleme, 2. Aşamada 20 mikrogram 60 saniyede uygulanıp 3 dakika bekleme, 3. Aşamada ise 50 mikrogram 20 saniyede şeklinde uygulanır.

Epikardiyal koroner spazm COVADIS kriterlerine göre sınıflandırılmıştır. COVADIS Kriterleri; Göğüs ağrısı, iskemik EKG değişiklikleri ve ≥ %90 vazokonstriksiyondur. İşlem anında ciddi mikrovasküler spazm gelişebilir. Koroner akım geçici olarak azalır. Göğüs ağrısı ve iskemik ekg değişiklikleri görülür. Yan etki olarak ventriküler taşikardi/fibrilasyon (%2' den az), atriyal fibrilasyon (%4' ten az), tedavi gerektirmeyen geçici bradikardi ve paroksizmal AF görülebilir.

Ciddi sol ana koroner darlığı veya ciddi üç damar hastalığı olan hastalarda koroner arter spazmı testi yapılması önerilmez. Açıklanamayan kardiyak arrest geçirmiş tüm bireylerde spazm testinin yararı henüz belirsizdir.

### Sonuç:

Provokasyon testlerinin klinik rolü, özellikle BrS ve CPVT gibi genetik bozukluklar ve CAS gibi kötü tanımlanmış hastalıklar için tanıyı ortaya çıkabilmektir. Faydaları, bu hastalıkların teşhisi için altın standartta olmaması nedeniyle sınırlıdır. Bununla birlikte, altın standartların oluşturulması ve daha doğru genomik veriler ile BrS gibi poligenik genetik bozukluklar için teşhis aşamasında yardımcı olmaktadır.

Ayrıca geleneksel yaklaşımlar ve yapay zeka algoritmalarının beraber kullanımı provokasyon testi öncesi temel EKG'nin yorumlanması, tanı için daha yüksek risk taşıyan hastaların seçimini kolaylaştırması, testin sonucunu tahmin etmesi ve bazı hastalarda provokasyon testini gereksiz hale getirmesi mümkündür. Bu algoritmaların doğruluğu ve kullanılabilirliği daha sonra EKG, genomik ve klinik verileri içeren çok modlu bir yaklaşımla geliştirilebilir. Bu, keşif ve doğrulama için sağlam yöntemler ve büyük derin fenotipli ve genotipli kohortlar gerektirecektir.

Bizce provokasyon testi hala kullanılacaktır, ancak yanlış tanı ve bunun hastalar üzerindeki yıkıcı etkisini önlemek için bu fikir birliği beyanının savunduğu gibi hastalık ve hastaya özgü yaklaşımlar geliştirilmelidir.