

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KARDİYAK RESENKRONİZASYON TEDAVİSİNİN METABOLİK
PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Ali Hıdır KAYIŞOĞLU

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Kocaeli 2012

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KARDİYAK RESENKRONİZASYON TEDAVİSİNİN METABOLİK
PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Ali Hıdır KAYIŞOĞLU

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ahmet VURAL

Ana Bilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Dilek URAL

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Kocaeli 2012

Etik Kurul Onayının Tarih ve Proje No: 24.01.2012 KAEK 2012/26 Karar No: 2/1

ÖNSÖZ

Tez danışmanım ve üniversitemizin aritmi adına ülkemize ve dünyaya açılan penceresi olan değerli hocam Prof. Dr. Ahmet Vural' a teşekkürlerimi sunarım.

Görev sürem boyunca bilgi ve birikimleri ile eğitimimde emekleri olan Kardiyoloji Anabilim Dalı'nın kıymetli ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Dilek Ural ve değerli hocalarımız Prof. Dr. Ertan Ural, Prof. Dr. Güliz Kozdağ, Doç. Dr. Göksel Kahraman, Doç. Dr. Ayşen Ağır, Doç. Dr. Tayfun Şahin, Doç. Dr. Teoman Kılıç, Doç. Dr. Ulaş Bildirici'ye emeklerinden dolayı teşekkürlerimi sunuyorum.

Çalışma hayatım ve tez süresince bilgi ve deneyimini esirgemeyen her fırsatta yardımına koşan Yrd. Doç. Dr. Umut Yengi Çelikyurt'a ne kadar teşekkür etsem azdır.

Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda beş yıl boyunca birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum Dr. Eser Acar ve çok değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma; hemşire, teknisyen ve personeline de ayrıca teşekkür ederim.

Aileme şükranlarımı sunarım.

Hepimizin kıymetli hocası, Prof. Dr. Baki Komsuoğlu'nu saygı ile anıyorum.

Dr. Ali Hıdır Kayışoğlu

İÇİNDEKİLER

1	AMAÇ VE KAPSAM	1
2	GENEL BİLGİLER	2
2.1	KALP YETERSİZLİĞİNİN TANIMI, EPİDEMİYOLOJİSİ VE KLİNİK ÖNEMİ	2
2.2	SOL DAL BLOĞU VE KALP YETERSİZLİĞİ.....	3
2.3	KALP YETERSİZLİĞİ VE METABOLİK DEĞİŞİKLİKLER	3
2.3.1	<i>Kalp Yetersizliği ve Böbrek Fonksiyonları</i>	3
2.3.2	<i>Kalp Yetersizliği ve Tiroit Fonksiyonları</i>	4
2.3.3	<i>Kalp Yetersizliği ve Ürik asit metabolizması</i>	6
2.3.4	<i>Kalp Yetersizliği ve Karaciğer Fonksiyonları</i>	8
2.3.5	<i>Kalp Yetersizliği ve Anemi</i>	9
2.3.6	<i>Kalp Yetersizliği tedavisinde kullanılan ilaçların metabolik etkileri</i>	12
2.3.6.1	ACE inhibitörleri/ARB ler	12
2.3.6.2	Beta blokerler	12
2.3.6.3	Aldesteron Antagonistleri	12
2.3.6.4	Diüretikler	12
2.3.6.4.1	Furosemide	12
2.3.6.4.2	Tiyazid diüretikleri.....	12
2.3.6.4.2.1	Hidroklortiyazid (HCTZ)	12
2.3.6.4.2.2	Klortatidon	12
2.3.6.4.2.3	İndapamide	13
2.3.6.5	Digoksin	13
2.3.6.6	Diğer ilaçlar	13
2.3.6.6.1	Amiodarone	13
2.3.6.6.2	Statinler	14
2.4	KARDİYAK RESENKRONİZASYON TEDAVİSİ.....	14
2.5	KARDİYAK RESENKRONİZASYON TEDAVİ ENDİKASYONLARI	14
2.6	KARDİYAK RESENKRONİZASYON TEDAVİSİ VE KLİNİK ÇALIŞMALAR	15
3	GEREC - YÖNTEM	19
3.1	HASTA SEÇİMİ	19
3.2	DIŞLANMA KRİTERLERİ.....	20
3.3	İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	20
4	BULGULAR	20
5	TARTIŞMA	34
6	ÖZET	41
6	SUMMARY	42
	KAYNAKLAR	43

SİMGELER VE KISALTMALAR

%	Yüzde
±	Artı-Eksi
ACC	American College of Cardiology
ACE inh	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
AF	Atriyal Fibrilasyon
AV	Atriyovenriküler
AHA	American Heart Association
ARB	Anjiyotensin Reseptör Blokeri
BVP	Biventriküler Pacemaker
CARE-HF	Cardiac Resynchronization in Chronic Heart Failure
COMPANION	Comparison of Medical Therapy, Pacing and ICD in Heart Failure
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyografi
ELITE	The Evaluation of Losartan in the Elderly
ESC	European Society of Cardiology
GFR	Glomerular Filtrasyon Hızı
g/dL	Gram/Desilitre
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HT	Hipertansiyon
ICD	İmplant edilebilen kardiyoverter defibrilatör
IVD	İnterventriküler Dissenkroni
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KMP	Kardiyomiyopati
KRT	Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi
LA	Sol Atriyum
LBBB	Sol Dal Bloğu
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
MIRACLE	Multicenter InSync Raandomized Clinical Evaluation
MIRACLE ICD	Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation Implantable Cardioverter-Defibrillator
mg	Miligram
mg/dL	Miligram/Desilitre

MUSTIC	Multisite Stimulation in Cardiomyopathies
ng/mL	Nanogram/Mililitre
NYHA	New York Heart Association
PATH-CHF	Pacing Therapies in Congestive Heart Failure
pg/mL	Pikogram/Mililitre
RAAS	Renin Anjiyotensin Aldesteron Sistemi
RV	Sağ Ventrikül
SV	Sol Ventrikül
SV EF	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
SVEDÇ	Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı
SVEDV	Sol Ventrikül Diyastol Sonu Volümü
SVESÇ	Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı
SVESV	Sol Ventrikül Sistol Sonu Volümü
sT ₃	Serbest Triiodotironin Hormonu
sT ₄	Serbest Tetraiodotironin Hormonu
TSH	Tiroit Stimulan Hormon
U/L	Ünite/Litre
Val-HeFT	Valsartan Heart Failure Treatment
VIGOR CHF	Biventricular Pacing in Congestive Heart Failure Study
VKİ (kg/m ²)	Vücut Kitle İndeksi (Kilogram/metrekare)

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1	<u>Hastaların genel özellikleri.....</u>	<u>22</u>
Tablo 2	<u>EKG özellikleri</u>	<u>22</u>
Tablo 3	<u>Hastaların almakta olduğu medikal tedavi.....</u>	<u>23</u>
Tablo 4	<u>Hastaların bazal ekokrdiyografik parametreleri.....</u>	<u>23</u>
Tablo 5	<u>Resenkronizasyon tedavisine cevap veren ve cevap vermeyen hastaların bazal ekokardiyografik parametrelerinin karşılaştırılması.....</u>	<u>24</u>
Tablo 6	<u>Resenkronizasyon tedavisine cevap veren ve cevap vermeyen hastaların bazal ve 6. ekokardiyografik parametrelerinin karşılaştırılması</u>	<u>24</u>
Tablo 7	<u>Hastaların bazal böbrek fonksiyonları.....</u>	<u>26</u>
Tablo 8	<u>Resenkronizasyon tedavisine cevap veren ve cevap vermeyen hastaların bazal böbrek fonksiyonlarının karşılaştırılması</u>	<u>27</u>
Tablo 9	<u>Resenkronizasyon tedavisine cevap veren ve cevap vermeyen hastaların bazal ve 6. ay böbrek fonksiyonlarının karşılaştırılması.....</u>	<u>27</u>
Tablo 10	<u>Hastaların bazal tiroit fonksiyonları.....</u>	<u>28</u>
Tablo 11	<u>Resenkronizasyon tedavisine cevap veren ve cevap vermeyen hastaların bazal tiroit fonksiyonlarının karşılaştırılması.....</u>	<u>28</u>
Tablo 12	<u>Resenkronizasyon tedavisine cevap veren ve cevap vermeyen hastaların bazal ve 6. ay tiroit fonksiyonlarının karşılaştırılması.....</u>	<u>28</u>

Tablo 13	<u>Hastaların bazal karaciğer fonksiyonları.....</u>	<u>31</u>
Tablo 14	<u>Resenkronizasyon tedavisine cevap veren ve cevap vermeyen hastaların bazal karaciğer fonksiyonlarının karşılaştırılması.....</u>	<u>32</u>
Tablo 15	<u>Resenkronizasyon tedavisine cevap veren ve cevap vermeyen hastaların bazal ve 6. ay karaciğer fonksiyonlarının karşılaştırılması.....</u>	<u>32</u>
Tablo 16	<u>Hastaların bazal hemoglobin düzeyleri.....</u>	<u>33</u>
Tablo 17	<u>Resenkronizasyon tedavisine cevap veren ve cevap vermeyen hastaların bazal hemoglobin değerlerinin karşılaştırılması.....</u>	<u>33</u>
Tablo 18	<u>Resenkronizasyon tedavisine cevap veren ve cevap vermeyen hastaların bazal ve 6. ay hemoglobin değerlerinin karşılaştırılması.....</u>	<u>33</u>
Tablo 19	<u>Hastaların bazal lipit profilleri.....</u>	<u>35</u>
Tablo 20	<u>Resenkronizasyon tedavisine cevap veren ve cevap vermeyen hastaların bazal lipit profillerinin karşılaştırılması.....</u>	<u>35</u>
Tablo 21	<u>Resenkronizasyon tedavisine cevap veren ve cevap vermeyen hastaların bazal ve 6. ay lipit profillerinin karşılaştırılması.....</u>	<u>36</u>

1 AMAÇ VE KAPSAM

Kalp yetersizliği (KY), morbidite ve mortalitesinin yüksek olması nedeni ile günümüzde ciddi kardiyovasküler hastalıkların başında gelmektedir.

Kalp yetersizliği hastalarında biventriküler pacemaker (BVP) uygulamasının, kalbin hemodinamik parametrelerini olumlu yönde etkilediği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (1,2). Çalışmalarda, BVP tedavisi ile birlikte hastaların fonksiyonel kapasitesinin düzeldiği, 6 dakikalık yürüme mesafesinin arttığı, hayat kalitesinin iyileştiği, hastaneye yatış oranlarının azaldığı ortaya konulmuştur (3). Mortaliteyi değerlendiren COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing and ICD in Heart Failure) ve CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Chronic Heart Failure) çalışmalarında, BVP tedavisinin ortalama hayat süresini arttırarak mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (4,5).

BVP tedavisi sonrası ekokardiyografik değişiklikler üzerine yapılan çalışmalarda; mitral yetersizliğinin azaldığı, diyastolik akım paterninin düzeldiği, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (SV EF) arttığı ortaya konulmuştur. BVP tedavisi, atriyoventriküler (AV), ventriküller arası ve sol ventrikül içi dissenkroninin düzelmesine yol açmaktadır. Dissenkroninin ortadan kaldırılmasıyla kalp boşluklarında küçülme ve normale doğru yaklaşımın geliştiiği (tersine yeniden şekillenme, reverse remodeling) gösterilmiştir.

BVP tedavisinin mortalite ve morbidite üzerine olumlu etkileri gösterilmesine rağmen metabolik parametreler, böbrek ve karaciğer fonksiyonları, tiroit fonksiyonları üzerine yapılan çalışmalar sınırlıdır.

Bu çalışmada optimal medikal tedavi alan kalp yetersizliği hastalarında BVP tedavisinin metabolik parametreler üzerine olan etkisi araştırıldı.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 *KALP YETERSİZLİĞİNİN TANIMI, EPİDEMİYOLOJİSİ VE KLİNİK ÖNEMİ*

Kalp yetersizliği, konjesyon ve/veya hipoperfüzyon ile ilişkili semptom ve bulgularla karakterize klinik bir sendromdur. Kalp yetersizliği, ventriküllerin kanı pompalama (sistolik fonksiyon bozukluğu), kanla dolma (diyastolik fonksiyon bozukluğu, sistolik fonksiyonların korunduğu) veya her iki yeteneğini bozan yapısal ya da fonksiyonel bir kalp hastalığına bağlı olarak gelişebilir (6,7).

Kalp yetersizliği en sık görülen kronik hastalıklardan biridir (8). Toplumdaki prevalansı ve insidansı yaşla beraber artış göstermektedir. Kalp yetersizliği prevalansı 45-54 yaş arasında %1-2 iken 75 yaş üzerindeki prevalansı yaklaşık %10'dur (9). Kalp yetersizliği hastalarının sayısı dünyada yaklaşık 22 milyon, Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 5 milyondur (10). Her yıl dünyada yaklaşık 2 milyon, Amerika Birleşik Devletleri'nde 550.000 yeni hastaya kalp yetersizliği tanısı konmaktadır (6,7).

Kalp yetersizliği dünyada yılda 300.000 ölüme neden olmaktadır. Hastalığın ölüm oranı, ilerleyici pompa yetersizliği veya ani ölüme bağlı olarak %50 gibi yüksek orandadır (7). En sık görülen kalp hastalıklarından biri olan kalp yetersizliği son 20-25 yıl içinde önemli bir toplumsal sağlık sorunu haline gelmiştir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE inh), beta blokerler ve aldosteron antagonisti gibi ilaçların konvansiyonel tedavilere eklenmesi ile kalp yetersizliği olan hastalarda morbidite ve mortalitede azalma sağlanmışsa da New York Kalp Cemiyeti (NYHA) sınıflamasına göre evre III-IV fonksiyonel sınıfta olanlarda yıllık ölüm oranları %14-18'e ulaşmaktadır (7).

Her yıl kalp yetersizliği hastalarının önemli bir kısmı semptomlarındaki akut alevlenme nedeniyle hastanede yatarak tedaviye ihtiyaç duymaktadır.

2.2 SOL DAL BLOĞU VE KALP YETERSİZLİĞİ

Tüm kalp yetersizliği hastalarının yaklaşık %15'inde ve orta ciddi semptomu olan hastaların %30'undan fazlasında QRS genişliğinin 120 ms'den fazla olduğu ventriküller arası ve ventrikül içi ileti gecikmesi mevcuttur (7,8). Kalp yetersizliği hastalarında en sık görülen ventriküller arası ileti gecikmesi sol dal bloğudur (LBBB). LBBB insidansı, NYHA sınıf 3-4 semptomları olan hastalarda yaklaşık %20-30 olarak belirtilmektedir. Bu oran LBBB'nin genel hasta popülasyonundaki prevalansından belirgin olarak daha fazladır (9,10).

QRS süresindeki uzama çoğunlukla sol dal bloğu şeklindedir. Sol dal bloğunun ortaya çıkması bazı fonksiyonel anormalliklere yol açar. Sol ventrikülün kontraksiyonu ve relaksasyonu sağ ventriküle göre normalde olduğundan daha fazla gecikir. Sol ventrikül sistolündeki gecikme SV diyastolünü göreceli olarak kısaltır. Sağ ve sol ventrikül kontraksiyonu ve relaksasyonu arasındaki asenkroni, kalp siklusu sırasında ventrikül basınçları ve volümlerinde dinamik değişikliklere yol açar. Yukarıda söz edilen bu iki faktörün etkisi ile ortaya çıkan anormal septal hareket septumun SV EF katkısının azalmasına neden olur (11).

2.3 KALP YETERSİZLİĞİ VE METABOLİK DEĞİŞİKLİKLER

2.3.1 Kalp Yetersizliği ve Böbrek Fonksiyonları

Kalp yetersizliği ve böbrek yetmezliği sıklıkla bir arada bulunur ve birindeki bozukluk diğer organdaki hastalığı arttırır. Böbrek fonksiyon bozukluğu hem akut hem de kronik kalp yetersizliği hastalarında en önemli prognostik göstergelerden biridir. Eşlik eden böbrek fonksiyon bozukluğu kalp yetersizliğinin her aşamasında morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Yaşın artması ile birlikte kalp yetersizliği ve böbrek disfonksiyonu prevalansları artmaktadır. Hipertansiyon, diyabetes mellitus, ateroskleroz her iki organ hastalıkları için risk faktörleridir.

Kalp yetersizliği hastalarında böbrek fonksiyonlarında ki bozulma klinik kötüye gidişin önemli bir göstergesidir. Kardiyorenal etkileşimde birçok mekanizma vardır. Bunlar ;

- Hemodinamik anormallikler
- Nörohormonal ve inflamatuvar aktivasyon
- Oksidatif stres
- Anemi
- Elektrolit imbalansları
- D vitamini metabolizması

Kreatininin tek başına kullanılması böbrek fonksiyonlarını yeterince yansıtmayabilir. Bunun yerine glomerular filtrasyon hızı (GFR) kullanımı daha kullanışlı ve böbrek rezervi göstermesi açısından daha kıymetlidir. Kalp yetersizliğinde venöz konjesyon, düşük kardiyak debi, ateroskleroz, nörohormonal ve sitokin aktivasyonları ile diüretik kullanımı böbrek fonksiyonlarında kötüleşmenin temel nedenleridir. Renin anjiyotensin aldesteron sistemi (RAAS) aktivasyonu da hem böbrek yetmezliği hem de kalp yetersizliği patogeneğinde önemli rol oynar. RAAS blokajı kalp yetersizliği semptomlarını ve böbrek disfonksiyonunu azaltır, hospitalizasyon süresini kısaltır, mortaliteyi azaltır. Kompense kalp yetersizliği hastalarında renal hipoperfüzyon ve düşük kardiyak debi renal disfonksiyona neden olmakta ve mevcut renal disfonksiyonu arttırmaktadır. Kalp yetersizliğinin dekompanzasyonunda venöz konjesyon ve artmış intra-abdominal basınç renal disfonksiyonda önemli rol oynar (12).

Kalp ve böbreğin patofizyolojik bozukluğunda, iki organdan herhangi birinin disfonksiyonuna bağlı, diğer organın disfonksiyonunun oluşması durumu kardiyorenal sendrom olarak tanımlanmaktadır. Beş kategoride incelenmektedir. Tip 1 kardiyorenal sendrom akut kardiyak bozulmayla gelişen böbrek fonksiyonlarında azalma olarak tanımlanır. Tip 2 kardiyorenal sendrom uzun süreli kardiyak fonksiyon bozuklukları ile gelişen böbrek fonksiyonlarında azalmadır. Tip 3 kardiyorenal sendrom böbrek fonksiyonlarında akut bozulma ile kardiyak disfonksiyon gelişmesi durumudur. Tip 4 kardiyorenal sendrom böbrek fonksiyonlarındaki uzun süreli anormalliklerle kardiyak hastalık gelişmesi durumu olarak tanımlanır. Tip 5

kardiyorenal sendrom kalp ve böbrekte eş zamanlı olarak disfonksiyona yol açan sistemik durumlar olarak tanımlanmaktadır.

2.3.2 Kalp Yetersizliği ve Tiroit Fonksiyonları

Kalp ve tiroidin yakınlığı embriyolojik dönemden gelmektedir. Embriyolojik dönemde birlikte göç ederler. Tiroit hormonlarının hedef dokuları kardiyovasküler sistem ve iskelet sistemidir. Tiroit hormonları damar düz kasları üzerine direkt etki ederek arteriyoller üzerinde vazodilatasyon yaparak sistemik damar direncini azaltırlar. Ortalama arteriyel basınç ve RAAS aktivasyonunda azalma yaparlar. Renal sodyum reabsorbsiyonunu artırıp plazma hacmini arttırlar. Plazma hacmi artışı ve eritropoetin artışı plazma hacmini artırır ve kardiyak preload artışına neden olur. Sistemik damar direncinde azalma, preloadda ve venöz dönüşte artış ile kardiyak debi artışına neden olurlar. Hipertiroidide kalp debisi 2-3 kat artarken, hipotiroidide kalp debisinde yaklaşık % 40 azalma olabilir.

T₃ damar düz kaslarına hem direk etki ile hem de nitrik oksit sentezini arttırarak vazodilatasyona neden olmaktadır. Artmış kardiyak debi ve azalmış damar direnci özellikle yaşlı hastalarda sistolik kan basıncında artmaya ve izole sistolik hipertansiyona neden olabilmektedir. Hipertiroidide vücuttaki tiroit hormon fazlasına bağlı olarak çeşitli kardiyovasküler değişiklikler olabilmektedir. Bunlar arasında en iyi bilinenler atriyal fibrilasyon, hipertansiyon ve yüksek debili kalp yetersizliğidir. Normal koroner arter yapısına sahip hipertiroidili hastalarda angina pectoris benzeri göğüs ağrısı sık karşılaşılan durumlardandır. Bu ağrının sıklıkla nedeni artmış kardiyak sirkülasyon, miyokard kontraktilesindeki artış ve kalbin iş yükünün artmış olmasıdır. Hipertiroidili hastaların %2-20`sinde atriyal fibrilasyon görülebilmektedir. Hipertiroidiye bağlı atriyal fibrilasyon gelişimi her dekatta artış göstermektedir. Atriyal fibrilasyonu olan hipertiroidi hastalarında ötiroidi sağlandıktan sonra sinüs ritmine dönme olasılığı artmaktadır.

Hipertiroidide istirahat kalp hızı, kardiyak debi ve miyokard kontraktilesinde artış vardır. Bu artışlar yapısal kalp hastalığı olmayan kişilerde

yüksek debili kalp yetersizliği yapabileceği gibi yapısal kalp hastalığı ve/veya kalp yetersizliği olan hasta grubunda ise dekompanzasyon sıklığını arttırmaktadır.

Hipotiroidinin kardiyovasküler belirtileri hipertiroideki kadar belirgin olmayabilir. Hafif derecede bradikardi, diyastolik hipertansiyon, dar nabız basıncı, prekordiyal kalp seslerinin azalması veya derinden gelmesi ve apikal vuru şiddetindeki azalma hipotiroidi belirtilerindedir. Hipotiroidide lipit parametrelerinde değişiklikler izlenebilmektedir. LDL ve apolipoprotein B artışı ve bu yükselmelere bağlı total kolesterol yüksekliği sık rastlanan değişikliklerdir. LDL yükselmesinin temel nedeni kolesterol metabolizmasındaki azalma değil LDL reseptör sayısındaki azalmadır. Hipotiroidide albümin dağılım hacmindeki değişiklikler nedeni ile plevral ve perikardiyal efüzyon izlenebilmekte ve tiroit hormon replasmanı ile efüzyon gerilemektedir. Hipotiroidi; hiperkolesterolemi, hipertansiyon, hiperhomosisteinemi gibi aterosklerotik kalp hastalığı risk faktörü artışı nedeni ile tedavi edilmediği takdirde iskemik kalp hastalığına neden olabilmektedir.

Kalp yetersizliğinde yapısal bir tiroit hastalığı olmasa bile tiroit perfüzyonunun bozulmasına bağlı tiroit fonksiyon bozukluğu gelişebileceği gibi T_3 ve T_4 üretiminin azalması ve periferde T_4 - T_3 dönüşümünün etkilenmesi ile vücuttaki tiroit hormon metabolizması baskılanmış olur. sT_3 düzeyi kalp yetersizliği hastalarının yaklaşık % 30'unda düşüktür. sT_3 düşüklüğü mortalitenin önemli göstergelerinden biridir (13-16).

Tiroit hormonlarının hedef dokuları kardiyovasküler sistemdir. sT_3 , pozitif inotropik ve kronotropik etkilere sahiptir. İskelet kasında ve periferik damarlarda relaksasyona neden olarak kan basıncı regülasyonunda görev alır. sT_3 azalması iskelet kasında oksidatif metabolizmayı azaltır, dokularda laktat birikimine neden olur. Bunun sonucunda kalp yetersizliği hastalarındaki egzersiz kapasitesinin daha kötü ve maksimal oksijen kullanımlarının daha düşük olmasını açıklar (17).

Kalp yetersizliğindeki tiroit disfonksiyonu bu şekilde gelişirken resenkronizasyon tedavisi sonrası sT_3 düzeyi ve sT_3/sT_4 oranlarının yükselmesi ve tiroit disfonksiyonu gelişimi azalması rapor edilmiştir (18).

2.3.3 Kalp Yetersizliği ve Ürik asit metabolizması

Ürik asit zayıf asittir ve ekstrasellüler ortamda sodyum ürat şeklinde dağılmıştır. Ürat konsantrasyonu, pürin metabolizması (hem endojen hem de eksojen) ile renal klirensin etkinliği kombine edilerek belirlenir. Pürin metabolizması günlük besinle olduğu kadar genetik faktörlerin hücre işlevini düzenlemesiyle de ilgilidir. Ürik asit sulu ortamda çok az çözünür ve sürekli yüksek serum düzeylerinde bulunması yumuşak dokularda ürat kristalleri şeklinde depolanmasına yol açar. Ürik asidin insan vücudundan başlıca atılım (2/3) yolu böbreklerdir. Geri kalan 1/3'ü gastrointestinal sistemden elimine edilir. Plazmada % 98'i sodyum ürat şeklinde serbest olarak dolaşır ve glomerular filtrasyona tabidir; % 5'ten azı da proteine bağlıdır.

Plazma ürik asit seviyeleri hayat boyunca farklılıklar gösterir, full-term doğan bir bebekte daha yüksek iken erişkinde daha düşüktür. Erkeklerde kadınlara oranla plazma seviyesi daha yüksektir. Postmenopozal dönemdeki kadınlarda erkeklerle eşit düzeydedir. Plazma ürat seviyelerindeki bu farklılık renal atılım farklılığına dayanır, çünkü sağlıklı insanda ürik asidin renal atılım kadınlarda (%12) erkeklerden (%8) daha fazladır. Renal ürat klirensininde genetik farklılıkların da rolünün olduğu bilinmektedir (19).

Ürik asit, antioksidan özelliklere sahiptir ve insan serumundaki serbest radikallerin % 60'ının temizlenmesinden sorumludur. Antioksidanlar belirli durumlarda pro-oksidan olabilmektedir. Ürik asidin aterosklerotik sürecin erken safhalarında bir antioksidan gibi davrandığı ve plazma antioksidan kapasitesinin en güçlü belirleyicisi olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte aterosklerotik sürecin geç dönemlerinde serum ürik asit seviyeleri kadınlarda 6 mg/dL, erkeklerde 6,5-7,0 mg/dL üstüne çıktığında bu antioksidan durum paradoksal bir şekilde pro-oksidan bir hale dönmektedir. Bu paradoksal durum hastalık sürecinin safhası, doku ve substrat lokalizasyonu, asidite, oksidan çevre, diğer lokal antioksidanların azalması, oksidan madde ve enzimlerin ortama salınma ve ortamda bulunma durumu gibi birçok çevresel faktöre bağlıdır (20).

Kalp yetersizliği hastalarında böbrek fonksiyonlarından ve diüretik dozundan bağımsız yüksek ürik asit seviyeleri; bozulmuş oksidatif metabolizma, hiperinsülinemi, inflamatuvar sitokin aktivasyon artışı ve bozulmuş endotel fonksiyonları ile ilişkilidir. Kalp yetersizliği hastalarında serum ürik asit seviyelerindeki yükseklik kötü prognoz ile ilişkilidir. Serum ürik asit seviyelerindeki yükseklik kötü böbrek fonksiyonları ve azalmış egzersiz kapasitesi ile yakından ilişkilidir. Hiperürisemi kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir prognostik değerdir. Allopurinol ürik asit seviyelerini düşürmektedir (21).

2.3.4 Kalp Yetersizliği ve Karaciğer Fonksiyonları

Transaminazlar egzersiz, gebelik, ateş gibi bazı fizyolojik durumlarda da yükselebilir. Hemoliz, kas hastalıkları, miyokard enfarktüsü, pulmoner emboli gibi karaciğer dışı hastalıklarda da yükselebilir. Transaminaz yüksekliğine sistemik hastalıklarda sebep olabilmektedir. Kalp yetersizliği, myeloproliferatif hastalıklar, orak hücreli anemi, inflamatuvar barsak hastalıkları, kistik fibrozis, sepsis, tiroit hastalıkları, kollojen doku hastalıkları, pankreatit, diyabetes mellitus, hiperlipidemi gibi kronik sistemik hastalıklara bağlı olarak transaminaz seviyeleri ileri derece yüksek bulunabilir. Konjestif kalp yetersizliğinde karaciğer fonksiyon testleri etkilenmektedir. Kalp yetersizliğinde karaciğer fonksiyon bozukluğu, bozukluğun tipine ve tanımına göre %15 ile %65 arasında değişen bir prevelansa sahiptir (22).

Bu etki konjestif kalp yetersizliğine sekonder gelişen karaciğer komplikasyonlarına bağlanmıştır. Bu komplikasyonlar üç grupta incelenmektedir:

- a) Konjestif hepatik fibrozis ve kardiyak siroz
- b) Kardiyojenik iskemik hepatit
- c) Kardiyak debinin ileri derecede azalmadığı düşük evre kalp yetersizliği sonucu oluşan hafif-orta dereceli hepatik hücresel hasar.

İleri evre kalp yetersizliğine bağlı ciddi hepatik hasar sonucu oluşan iskemik hepatit gibi durumlarda karaciğer fonksiyon testlerinin normalin 10-20 kat artabilir. Hafif dereceli hepatik hücresel hasar sonucu karaciğer fonksiyon testlerinde hafif-orta derece artış beklenir. Kardiyak siroz ve konjestif hepatik fibrozis lobüllerdeki rejenerasyon nodüllerinde eşlik edebildiği kollajen depozitleriyle karakterizedir. Kardiyak siroz ve konjestif hepatik fibrozis artan venöz basınç hipoksi ve hepatoselüler nekroz sonucu oluşur (23).

Kardiyak iskemik hepatit akut ve ciddi bir kardiyak debi düşüşünden sonraki dramatik serum transaminaz artışıyla karakterizedir. Başlangıç semptomları genelde apati ve güçsüzlüktür. Fakat bazı durumlarda mental konfüzyon, oliguri, flapping ve hepatik komaya neden olmaktadır. Serum transaminaz yüksekliklerine ek olarak yükselmiş LDH, bilirubin, protrombin zamanı artışı gözlenir. Kardiyak iskemik hepatitli olgularda karaciğer fonksiyon testlerindeki anormallikler 1-3 gün içerisinde pik yapmakta ve 5-45 gün (ortalama 10 gün) içinde normale dönmektedir. Kalp yetersizliğinin evresinin artmasıyla bağlantılı olan perfüzyon azlığı karaciğeri etkilemekte ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükselmeye neden olmaktadır. Konjestif kalp yetersizliğine bağlı olarak karaciğer daha az kanlanmaktadır. Kan akımındaki azalma ve oksijen kullanımındaki artış anoksik nekroza (sentizonal alanda) neden olmakta ve sol ventrikül fonksiyonlarındaki küçük değişiklikler karaciğer enzimlerini etkilemektedir. Konjestif kalp yetersizliği olan hastalardaki hepatik laboratuvar değişiklikleri ve klinik bulguları araştıran Arruda ve arkadaşları 2002 yılında konjestif kalp yetersizliği tanılı 50 hastadaki ALT, AST, alkalın fosfataz (ALP), gama glutamil transpeptidase (GGT), bilirubin ve koagülasyon testlerini incelemişlerdir. Hastalar bu çalışmada kalp yetersizliği evresine göre ayrılmış ve herhangi bir etiyoloji sonucu oluşmuş karaciğer patolojisi olan hastalar bu çalışmaya alınmamıştır. Bu çalışmanın sonucunda transaminaz seviyelerinde sadece evre 4 kalp yetersizliği olan hastalarda anlamlı bir artış saptanmıştır. Hastalarda ki transaminaz yüksekliği iskemik hepatitte olduğu gibi 10-20 katına ulaşmamıştır.

Evre 1,2,3 kalp yetersizliği olan hastalarda konjesyon ve azalmış hepatik perfüzyon hepatosit hasarına yol açıp belirgin transaminaz yüksekliğine neden olmamıştır. Alkalın fosfataz ve gama glutamil transferaz seviyelerinde ise kalp

yetersizliği evresi ile paralel bir artış saptanmıştır. Evre 1 ve evre 2 kalp yetersizliği hastalarında ölüm izlenmemiş, evre 3 hastaların % 11'inde ve evre 4 hastaların % 31'inde ölüm izlenmiştir (23).

2.3.5 Kalp Yetersizliği ve Anemi

Dünya Sağlık Örgütü tarafından, hemoglobin düzeyinin erkeklerde 13 g/dL, kadınlarda ise 12 g/dL'nin altında olması anemi olarak kabul edilmektedir. Anemi kalp yetersizliği bulunan hastalarda yaygın bir durumdur ve sıklığı % 4 ile % 55 arasında değişmektedir (24).

Anemi kronik kalp yetersizliğinde mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir. Kronik kalp yetersizliğinde semptomların artmasına, egzersiz toleransında azalmaya etkisi vardır. Anemide oluşan kardiyovasküler değişikliklerin temeli dokulara kan akımını artırmaya yönelik adaptasyon mekanizmalarıdır. Dokulara kan akımını artırmaya yönelik debi artışı, ardyük azalması, önyük, kontraktilite ve kalp hızında artış sonucu oluşur. Ardyükün azalmasından sorumlu mekanizma, kan vizkozitesinin azalması ve vazodilatasyon nedeniyle periferik vasküler direncin düşmesidir. Vazodilatasyondan sorumlu mekanizma ise nitrik oksit artışıdır (25).

Hemoglobin düzeyinin düşük olması sonucu, nitrik oksit aktivitesi inhibisyonu azalır ve yaygın vazodilatasyon meydana gelir. Bu durumda kan basıncı düşer ve nörohormonal aktivasyon, sıvı ve tuz tutulumu artar. Böylece, olayların oluşumunda kısır bir döngü içine girilir.

Anemi sıklığı ve ciddiyeti kalp yetersizliği ciddiyetinin artmasıyla paralellik göstermektedir. Ortalama hemoglobin düzeyi NYHA sınıf II hastalarda 13.6 g/dL iken, sınıf IV hastalarda 10,9 g/dL'ye düşmektedir. Anemili hastaların oranı evre I'den IV'e sırasıyla %9.1, %19.2, %52.6 ve %79.1 şeklinde artmaktadır. Kalp yetersizliğinde tedaviye yanıt vermeyen dirençli hastalarda ortalama hemoglobin değeri daha da düşük (10.2 g/dL) bulunmuştur (26).

Kalp yetersizliğinde anemi sıklığı yaşla artmaktadır. Ayrıca, kan basıncı yüksek, tip 2 diyabetli ve böbrek fonksiyonları bozuk olanlarda anemi daha sık görülmektedir. Kalp yetersizliğine aneminin eşlik ettiği hastalarda serum albümin,

protein ve kolesterol düzeyleri daha düşüktür. Kalp yetersizliğinde anemi bulunması kardiyovasküler olayların daha sık meydana gelmesine neden olur. Bu hastaların diüretik ve digoksin ihtiyacı artar, tıbbi tedaviye daha fazla direnç gelişir (27).

Dekompanse kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda hemoglobin düzeylerinin kötü sonuçlarla bağımsız ilişkide olduğu saptanmış; hemoglobinin desilitrede 1 gr azalışı, 60 günlük hastaneye tekrar yatışta veya ölüm oranında % 12 risk artışıyla ilişkili bulunmuştur (28).

ELITE –2 altgrup çalışmasında (The Evaluation of Losartan in the Elderly), orta derecede kalp yetersizliği olanlarda, geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak, düşük hemoglobin düzeyinin mortalite artışıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (29).

Anemi, kalp yetersizliğinde sıklıkla rastlanan bir durum olsa da, bunun primer kalp yetersizliğinden mi, yoksa kalp yetersizliğine sıklıkla eşlik eden diğer sorunlardan mı kaynaklandığı tam olarak bilinmemektedir. Ayrıca, aneminin kendisi de kalp yetersizliğine neden olabilmektedir. Kalp yetersizliğinde anemiye birden fazla etken neden olmaktadır. Demir alımında azalma bu faktörlerden biridir. Beslenmede demir eksikliği ve özellikle sağ kalp yetersizliğinin neden olduğu pasif konjesyona bağlı malabsorbsiyon demir alımını azaltmaktadır. Ayrıca, bu hastalarda yaygın olarak kullanılan aspirin ve warfarin, kronik kan kaybına neden olarak demir eksikliğine katkı sağlar. Aspirin kullanımıyla hemoglobin düzeyindeki düşüş arasında anlamlı bir ilişki olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Kalp yetersizliğinde sık görülen plazma hacmindeki artış da, hemodilüsyon nedeniyle hemoglobin düzeyini düşürmektedir. Renin-anjiyotensin aldosteron sistemi aktivasyonu ve antidiüretik hormon, sıvı ve sodyum tutulumuna neden olarak hemodilüsyona yol açmaktadır. Androne ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada kalp yetersizliği bulunan 37 hastanın %54'ünde gerçek anemi, %46'sında da hemodilüsyon saptanmış; hem hemodilüsyon hem de gerçek anemi kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (30).

Böbrek fonksiyon bozukluğuna rağmen, kalp yetersizliğinde eritropoetin kan düzeyi normal veya artmış olabilir; çünkü, kalp yetersizliğinde fonksiyonel sınıf kötüleştikçe eritropoetin seviyesi artmaktadır. Renal eritropoetin üretimindeki artışın kardiyak performansın bozulmasıyla ilişkili olduğu ileri sürülebilir. Renal hipoperfüzyon ve hipoksi eritropoetin üretiminin güçlü bir uyarıcısıdır. İlerlemiş kalp yetersizliğinde

eritropoetin düzeyindeki artış olmaktadır. Belirgin derecede yüksek veya normalin üzerindeki eritropoetin düzeyine karşın dirençli anemi görülebilir. Bu durumda, kalp yetersizliği ve anemi olan hastalarda eritropoetin etkilerine göreceli bir direnç söz konusudur. Kalp yetersizliğinde görülen eritropoetin direncinin proinflamatuvar sitokinler ve kötü beslenmeden kaynaklandığı düşünülmektedir (31).

2.3.6 Kalp Yetersizliği tedavisinde kullanılan ilaçların metabolik etkileri

2.3.6.1 ACE inhibitörleri/ARB ler

Kalp yetersizliği tedavisinin olmazsa olmaz parçası olan ACE inhibitörleri ve ARB'ler mortaliteyi azaltır, lipit profiline nötr etkilidirler. Diyabetik ve hipertansif nefropatiyi önlemede etkilidirler. Akut böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmazlar. Tedaviye eklenmelerinden sonra bazal kreatinin değerlerinde % 50 ve üzerinde yükselme yaptıkları durumlarda kullanılmamalıdır. Yeni gelişen diyabet riskini azaltıcı etkileri vardır. Ayrıca losartanın ürikozürük etkisi ile ürik asit atılımını arttırarak serum ürik asit seviyesini düşürücü etkisi vardır.

2.3.6.2 Beta blokerler

Kalp yetersizliğinin akut dekompanzasyon aşaması dışında sürekli kullanımı mortaliteyi azaltmaktadır. Metoprolol, atenolol ve propranololün lipit profili üzerine olumsuz etkileri ve yeni gelişen diyabet riskini arttırıcı etkileri varken yeni jenerasyon beta blokerlerden olan nebivolol ile karvedilol lipit profiline ve yeni gelişen diyabet üzerine nötr etkilidirler. Serum ürik asit seviyelerini arttırıcı etkileri vardır.

2.3.6.3 Aldesteron Antagonistleri

Metabolik olarak oldukça zayıf etkilidirler. Serum üre, kreatinin, potasyum ve ürik asit seviyelerinde yükselmeye neden olurlar.

2.3.6.4 Diüretikler

2.3.6.4.1 Furosemide

Serum üre, kreatinin ve ürik asit seviyelerinde yükselmeye neden olurlar. Yeni gelişen diyabet riskini arttırlar. Lipit profili üzerine olumsuz etkileri vardır.

2.3.6.4.2 Tiyazid diüretikleri

2.3.6.4.2.1 Hidroklorotiyazid (HCTZ)

Sıklıkla ACE inhibitörü veya ARB tedavisi ile birlikte kullanılırlar. Serum üre, kreatinin ve ürik asit seviyelerinde yükselmeye neden olurlar. Yeni gelişen diyabet riskini arttırlar. Lipit profili üzerine olumsuz etkileri vardır.

2.3.6.4.2.2 Klortatidon

HCTZ'ye göre metabolik parametreleri daha az etkilemekle birlikte serum üre, kreatinin ve ürik asit seviyelerinde yükselmeye neden olabilir.

2.3.6.4.2.3 İndapamide

Diğer tiyazid diüretiklerinden farklı olarak metabolik parametreler üzerine nötr etkilidir.

2.3.6.5 Digoksin

Mortalite üzerine etkisi yoktur ancak hospitalizasyonu azaltıcı etkisi vardır. Metabolik etkileri zayıftır. Anoreksiye neden olabilir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımı atılımındaki azalmadan dolayı toksisite riskini arttırabilir. Plazma proteinlerine bağlanarak taşınır. Zayıf ve hipoproteinemik hastalarda toksisite riski artabilir.

2.3.6.6 Diğer ilaçlar

2.3.6.6.1 Amiodarone

Yapısal olarak tiroksine çok benzemektedir. İçeriğinin yaklaşık % 37'sinde iyot bulunmaktadır. Amiodarone tedavisi alan hastalarda hem hipertiroidi hem de hipotiroidi gelişebilmektedir. Amiodarone tedavisi alan hastaların yaklaşık % 15'inde tiroit disfonksiyonu , % 25 hastada da karaciğer hasarına bağlı enzim yükseklikleri görülebilmektedir. Tiroit üzerine olan yan etkileri ilacın ilk kullanılmaya başlamasından itibaren görülebileceği gibi çok uzun süre sessiz seyredip sonrasında tiroit disfonksiyonu gelişmesine neden olabilir. Tiroit disfonksiyonu ve hepatotoksisite gelişen hastalarda amiodarone tedavisine devam edilmez. Hastaların yaklaşık % 80'inde bulantı, iştahsızlık gibi gastrointestinal semptomlar görülebilmekle birlikte ilacın ilk kullanılmaya başlamasından itibaren bulantı ve iştahsızlık etkisi azalır.

2.3.6.6.2 Statinler

Koroner arter hastalığında kullanılan statinlerin karaciğer ve kas enzimlerini yükseltici etkisi vardır. Rosuvastatinin ise kreatinin klirensini etkilemeden yüksek dozlarda proteinüriyi arttırıcı etkisi vardır (32).

2.4 KARDİYAK RESENKRONİZASYON TEDAVİSİ

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi son yıllarda son dönem kalp yetersizliği hastalarının tedavilerinde sıklıkla kullanılmakta olan bir tedavi yöntemidir. Bu tedavi seçeneğinin klinik uygulamalarına Cazeau ve arkadaşları tarafından 1994 yılında başlanmıştır (33).

Resenkronizasyon tedavisinin amacı, konjestif kalp yetersizliği hastalarında yeniden şekillenme sürecinin yavaşlatılması veya tersine döndürülmesidir (34). Tedavide, AV kontraksiyonu ve SV dolum zamanı optimize edilerek, ventriküller arası ve ventrikül içi mekanik gecikme azaltılarak sağ ve sol ventrikül

kontraksiyonun birbirleriyle koordine olması amaçlamaktadır (35). Akut veya kronik BVP veya SV stimülasyonunun, normal sinüs ritmi veya sağ ventrikül pacing ile karşılaştırıldığında kontraksiyon gücü, kardiyak debi, SV EF ve pulmoner arter basıncı gibi kontraktıl cevap ölçümlerinde iyileşme sağladığı gösterilmiştir (3).

2.5 KARDİYAK RESENKRONİZASYON TEDAVİ ENDİKASYONLARI

ESC 2012 akut ve kronik kalp yetersizliği tanı ve tedavi kılavuzuna göre (SV EF) \leq % 35, optimal medikal tedaviye rağmen fonksiyonel kapasite NYHA sınıf 3 veya ambulator sınıf 4 semptomları, QRS süresi >120 ms üzerinde olan sinüs ritmindeki hastalara sınıf I kanıt düzeyi A endikasyon ile KRT önerilmektedir (36).

ESC 2012 akut ve kronik kalp yetersizliği tanı ve tedavi kılavuzuna göre SV EF \leq % 35, optimal medikal tedaviye rağmen fonksiyonel kapasite NYHA sınıf 3-4 semptomları olan, QRS süresi >130 ms üzerinde olan permanent AF hastalara sınıf IIa kanıt düzeyi B endikasyon ile resenkronizasyon tedavisi önerilmektedir. AF hızı medikal tedavi ile kontrol altına alınamıyorsa AV nod ablasyonu yapılması önerilmektedir. Ventrikül hızı yavaş olan AF için AV nod ablasyonu yapılması önerilmemektedir (36).

ESC 2012 akut ve kronik kalp yetersizliği tanı ve tedavi kılavuzuna göre pacemaker endikasyonu olan SV EF \leq %35, fonksiyonel kapasite NYHA sınıf 3-4 semptomları olan, QRS süresi >120 ms üzerinde olan hastalara sınıf I kanıt düzeyi B endikasyon ile resenkronizasyon tedavisi önerilmektedir (36).

ESC 2012 akut ve kronik kalp yetersizliği tanı ve tedavi kılavuzuna göre pacemaker endikasyonu olan SV EF \leq %35, fonksiyonel kapasite NYHA sınıf 3-4 semptomları olan, QRS süresi <120 ms altında olan hastalara sınıf IIa kanıt düzeyi C endikasyon ile resenkronizasyon tedavisi önerilmektedir (36).

ESC 2012 akut ve kronik kalp yetersizliği tanı ve tedavi kılavuzuna göre pacemaker endikasyonu olan SV EF \leq %35, fonksiyonel kapasite NYHA sınıf 2 semptomları olan, QRS süresi <120 ms altında olan hastalara resenkronizasyon tedavisi önerilmemektedir (Sınıf IIa kanıt düzeyi C) (36).

2.6 KARDİYAK RESENKRONİZASYON TEDAVİSİ VE KLİNİK ÇALIŞMALAR

PATH-CHF (Pacing Therapies in Congestive Heart Failure) çalışması, orta-ciddi kalp yetersizliği ve ventriküller arası ileti gecikmesi olan hastalarda RV, SV ve biventriküler pacingin akut hemodinamik ve uzun dönem klinik yararlarını değerlendirmek amacıyla yapılmış tek kör, randomize, kontrollü bir çalışmadır. Çalışmanın primer sonlanım noktaları, pacingin pik egzersizde oksijen kullanımı, kardiyopulmoner egzersiz testinde anaerobik eşik ve 6 dakikalık yürüme uzaklığı üzerine etkileridir. Çalışmanın sekonder sonlanım noktaları NYHA sınıfında, yaşam kalitesinde ve hastaneye yatış sıklığında değişmedir (37). Çalışmaya alınan 41 hasta biventriküler veya tek başına sol ventriküler uyarı ile 4 haftalık ilk tedaviye randomize edilmişler. Hastalar daha sonra 4 hafta tedavisiz takip edilmişler ve sonraki 4 haftalık ikinci tedavide ilk aldıkları uyarının tersi uyarı almışlardır. En iyi KRT tedavisine 9 ay boyunca devam edilmiş. 36 hastada tek başına sol ventriküler uyarı seçilmiştir. Resenkronizasyon tedavisi, 1 aylık tedavi sonrasında hastaların egzersiz kapasitesini, NYHA fonksiyonel sınıfı ve yaşam kalitesini bazalle karşılaştırıldığında iyileştirmiş ve bu iyileşmeler 1 aylık tedavinin kesilmesinden sonra ikinci tedavi ile tekrarlamıştır (38). Kronik pacing ile de, sistol sonu ve diyastol sonu hacimlerde belirgin azalma gösterilmiştir (37).

MIRACLE (Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation) çalışması, NYHA semptom sınıfı 3-4 olan kronik kalp yetersizliği hastalarında yapılmış olan prospektif, çift kör, randomize, kontrollü bir çalışmadır. Optimal medikal kalp yetersizliği tedavisi alan, QRS süresi ≥ 130 msn, ekokardiyografide SV diyastol sonu çapı ≥ 55 mm ve EF \leq %35 olan NYHA semptom sınıfı 3-4 olan hastalarda, resenkronizasyon tedavisi üç primer sonlanımda (NYHA semptom sınıfı, yaşam kalitesi, egzersiz kapasitesi) kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Tüm hastalar Doppler ekokardiyografi ile cihaz implantasyonu öncesi ve üç ve altıncı ay takiplerde değerlendirilmişler. Çalışmada, resenkronizasyon tedavisinin kalp yetersizliği nedeninden bağımsız olarak (iskemik veya not-iskemik) yaşam kalitesi, fonksiyonel durum ve egzersiz kapasitesinde iyileşme sağladığı bulunmuştur. BVP tedavisinin,

kalp yapısında iyileşme ile birlikte tersine yeniden şekillenme göstergeleri olan mitral yetersizlik jet alanında ve SV kitlesinde belirgin azalma sağladığı da gösterilmiştir. Kardiyak resenkronizasyon grubunda SV diyastol sonu ve sistol sonu çap ölçümlerinde 6 aylık sürede azalma ve EF`de belirgin artma bulunmuştur (39).

MIRACLE ICD (Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation Implantable Cardioverter-Defibrillator) çalışması, orta ciddi sistolik kalp yetersizliği, ventriküler dissenkronisi ve implante edilebilen kardiyoverter defibrilatör (ICD) implantasyonu için endikasyonu olan hastalarda kardiyak resenkronizasyonunun etkinliğini değerlendiren randomize, çift kör, paralel-kontrollü klinik bir çalışmadır. Kombine resenkronizasyon tedavisi ve ICD yeteneği olan cihaz implante edilen 369 randomize hastadan 182 hasta kontrol (ICD aktif durumda, KRT kapalı) ve 187 hasta KRT (ICD aktif durumda, KRT açık) grubuna alınmıştır. Altıncı ayda KRT grubuna alınan hastalarda ortalama yaşam kalitesi skorunda ve fonksiyonel sınıfta daha fazla iyileşme gözlenmiştir. Sonuçta, orta ciddi kalp yetersizliği, SV sistolik disfonksiyonu, geniş QRS aralığı ve ICD endikasyonu olan hastalarda KRT'nin yaşam kalitesinde ve NYHA fonksiyonel sınıfta sağladığı iyileşme ICD endikasyonu olmayan hasta grubuyla benzer saptanmıştır (40).

Ayrıca BVP implantasyonunun, ekokardiyografik incelemede SV sistol ve diyastol sonu çaplarında belirgin azalma sağladığı CONTAK CD (Guidant CONTAK CD CRT-D System Trial) ve VIGOR CHF (Biventricular Pacing in Congestive Heart Failure Study) çalışmalarında da gösterilmiştir (3).

MUSTIC (Multisite Stimulation in Cardiomyopathies) çalışması, NYHA sınıf 3 kalp yetersizliği ve ventrikül içi ileti gecikmesi olan hastalarda BVP'nin klinik etkinliğini araştıran randomize kontrollü bir çalışmadır. Çalışmaya alınan 131 hasta (42/67'si sinüs ritminde; 33/64'ü AF ritminde), dokuz ve onikinci aylarda 6 dakikalık yürüme mesafesi, pik oksijen tüketimi, yaşam kalitesi, NYHA sınıfı, ekokardiyografi ve radyonüklid teknikle SV EF'u değerlendirilerek takip edilmiş. 12. ayda tüm sinüs ritimli ve atriyal fibrilasyonlu %88 hastada BVP programlanmış. Bazal değerlerle karşılaştırıldığında, 6 dakikalık yürüme mesafesi, pik oksijen tüketimi, yaşam kalitesi, NYHA sınıfında iyileşme saptanmış. Ejeksiyon fraksiyonunun sinüs ritimli hastalarda %5, AF'li hastalarda %4 arttığı, mitral

yetersizliğinin sinüs ritimli hastalarda %45, AF'li hastalarda %50 azaldığı saptanmış (41).

MUSTIC çalışmasında SV çaplarında azalma 3. ayda gözlenmiş ve bu azalma altı ve onikinci aylardaki takiplerde devam etmiştir. Bu gözlem, yakın zamanda CARE-HF genişlemiş çalışmasında doğrulanmış ve 29 aylık takip sonucunda SV hacminde progresif azalma gözlenmiştir (34). MUSTIC çalışmasında, ventrikül boşluklarının idiyopatik dilate kardiyomiopati hastalarında iskemik kardiyomiopati hastalarına göre daha fazla azaldığı saptanmıştır (34).

COMPANION çalışmasında, 1520 kalp yetersizliği olan hasta randomize olarak, tek başına optimal medikal tedavi ve resenkronizasyon tedavisi ile optimal medikal tedavi veya KRT-ICD ile optimal medikal tedavi olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Primer sonlanım noktaları olan ölüm veya herhangi bir nedenle hastaneye yatış riski, KRT ve KRT-ICD implante edilmiş olan hastalarda sadece farmakolojik tedavi alan hastalarla karşılaştırıldığında %20 azalmıştır. Tüm nedenlere bağlı ölümün rölatif riski KRT`de %24, KRT-ICD`de %36 azalmıştır (4). Resenkronizasyon tedavisinin, beraberinde ICD implante edilmiş olsun veya olmasın toplam hastaneye yatışı ve mortaliteyi belirgin olarak azalttığı gösterilmesi ile çalışma planlanan süreden önce sonlandırılmıştır (3).

CARE-HF çalışmasında, resenkronizasyon tedavisinin SV sistolik disfonksiyonuna ve kardiyak dissenkroniye bağlı gelişen orta ya da ciddi kalp yetersizliği hastalarında komplikasyon ve ölüm riskini azalttığı bulunmuştur. Ayrıca medikal tedavi alan gruba göre resenkronizasyon tedavisi uygulanan grupta 3. ve 18. aylarda SV EF belirgin olarak daha fazla, SV sistol sonu hacmi belirgin olarak daha az, mitral yetersizlik alanı daha az ve ventriküller arası mekanik gecikme daha kısa olarak bulunmuştur (5).

Resenkronizasyon tedavisinin, ventrikül kontraksiyonunu arttırdığı ve sekonder mitral yetersizlik derecesini azalttığı gösterilmiştir. Kısa dönemde görülen kardiyak fonksiyonlarda iyileşme, oksijen kullanımında artış olmaksızın hemodinamide iyileşme ile ilişkilidir. KRT veya KRT ve ICD implantasyonu, devamlı semptomatik olan hastaların optimal medikal tedavisine eklendiğinde, yaşam kalitesinde,

fonksiyonel sınıfta, egzersiz kapasitesinde, 6 dakikalık yürüme testi egzersiz mesafesinde ve ejeksiyon fraksiyonunda iyileşme sağlamaktadır. Birçok resenkronizasyon tedavisi çalışmasının meta-analizinde, resenkronizasyon tedavisinin kalp yetersizliği nedenli hastaneye yatışları % 32, tüm nedenli mortaliteyi % 25 azalttığı gösterilmiştir. Fakat büyük çok merkezli resenkronizasyon tedavisi çalışmalarında hastaların yaklaşık 1/3'ünde resenkronizasyon tedavisine rağmen iyileşme sağlanamamaktadır (42).

3 GEREÇ - YÖNTEM

Çalışma, 2010-2011 yıllarında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda BVP implantasyonu yapılan ve laboratuvar parametrelerine ulaşılabilen 65 hastanın dosyalarının geriye dönük taraması ile yapıldı. Çalışmaya 20' si kadın (% 30), 45' i erkek (% 70) olmak üzere yaşları 22-81 arasında (ortalama 58±12,7) değişen toplam 65 hasta alındı. Hastaların resenkronizasyon tedavisi öncesi ve cihaz implantasyonu sonrası altıncı ay metabolik parametreleri kıyaslandı. GFR hesaplanması için Cockcroft-Goult formülü kullanıldı. Bu formül

$$\text{GFR} = (140 - \text{yaş}) \times \text{vücut ağırlığı} / (\text{serum kreatinin} \times 72)$$

olarak tanımlanmıştır. Kadın hastalarda GFR değeri 0,85 ile çarpılarak hesaplandı. Kronik böbrek yetmezliği GFR değeri <60 mL/dk olarak kabul edildi. Resenkronizasyon tedavisine yanıt SV EF' de % 25 ve daha fazla artış olarak kabul edildi (43).

Hastaların bazal ve altıncı ay ekokardiyografileri deneyimli bir kardiyolog tarafından yapıldı.

Farklı bir merkezden BVP implantasyonu amacı ile tarafımıza yönlendirilen non-iskemik dilate KMP tanısı konup son bir yıl içerisinde koroner anjiyografi yapılan ve koroner anjiyografisinde % 50'den daha az darlık olan veya darlık saptanmayan hastalar alındı. Merkezimizde dilate KMP tanısı konan hastalara ise

etiyojolojiyi belirlemeye yönelik olarak son bir yıl içerisinde koroner anjiyografi yapılan ve koroner anjiyografisinde % 50'den daha az darlık olan veya darlık saptanmayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.1 HASTA SEÇİMİ

Medikal tedaviye rağmen kalp yetersizliği semptomları NYHA 3-4 olan non-iskemik dilate kardiyomiyopati (KMP) hastaları çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınan dilate KMP hastalarının tanımı:

1. QRS genişliği 120 msn'den fazla olan sol dal bloklü hastalar
2. SV EF %35 ve daha az olan hastalar
3. Transtorasik ekokardiyografide dissenkroni saptanan hastalar
4. Optimal medikal tedaviye rağmen NYHA sınıf 3-4 semptomatik olan
5. Anjiyografik incelemesinde normal koroner arterler saptanan hastalar

Kocaeli Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra çalışma retrospektif olarak başlatıldı.

Çalışma; BVP implantasyonu yapılan hastaların bazal ve altıncı ay kontrol laboratuvar parametreleri kullanılarak yapıldı. Çalışmaya 65 hasta dahil edildi.

3.2 DIŞLANMA KRİTERLERİ

1. 2010-2011 yılları içerisinde BVP implantasyonu yapılan ancak laboratuvar parametreleri eksik olan veya parametrelere ulaşamaması durumunda
2. Miyokard infarktüsü geçiren hastalar
3. Anjiyografik incelemesinde kritik koroner darlık saptanan hastalar çalışmaya alınmadı.

3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırmanın istatistik analizinde SPSS 16.0 paket programı kullanıldı. Devamlı değişkenler ortalama±standart sapma olarak hesaplandı. KRT'ye cevap veren ve vermeyen hastaların bazal kan parametreleri arasındaki farkı değerlendirmek için Mann-Whitney U testi kullanıldı. KRT'ye cevap veren ve tedaviye yanıtız hasta gruplarının kan parametrelerinin KRT tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması paired sample t-test ya da Wilcoxon signed-rank test ile yapıldı. $p < 0.05$ değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4 BULGULAR

Çalışmaya 20' si kadın (% 30) , 45' i erkek (% 70) olmak üzere yaşları 22-81 arasında değişen (ortalama yaş, 58 ± 13) toplam 65 hasta alındı. Hastaların tamamı non-iskemik dilate KMP hastası olup 6 hasta (% 9) AF, 59 hasta (% 91) sinüs ritminde idi. Hastaların en düşük SV EF değeri % 10, en yüksek SV EF değeri % 35 ortalama SV EF değeri % 21 ± 6 idi. Hastaların ortalama QRS süresi 142 ± 17 msn idi.

Hastaların vücut kitle indeksleri (VKİ) en düşük $21,4 \text{ kg/m}^2$, en yüksek $37,5 \text{ kg/m}^2$, ortalama $27,5 \pm 3 \text{ kg/m}^2$ idi. Hastaların resenkronizasyon tedavisi sonrası ortalama vücut kitle indeksleri $27,2 \pm 3,1 \text{ kg/m}^2$ idi.

Hastaların 53' ü (% 81) resenkronizasyon tedavisine cevap vermiş ve 12 hasta (% 19) resenkronizasyon tedavisine cevap vermemiştir. Hastaların beşi dekompanzasyon nedeni ile hastanede yatırılarak izlendi. Bu beş hastanın dördü resenkronizasyon tedavisine cevap vermeyen hasta grubundaki hastalardandı. Altı aylık izlemde mortalite izlenmedi. Resenkronizasyon tedavisine cevap veren ve cevap vermeyen hastaların metabolik parametrelerindeki değişiklikler ilgili bölümlerdeki aşağıdaki tablolarda belirtilmiştir.

Hastaların genel özellikleri tablo 1 de verilmiştir.

Tablo 1 Hastaların genel özellikleri

Genel Özellikler	
Yaş (Yıl)	58±13
Erkek	45 (%70)
Bayan	20 (%30)
EF (%)	21±6
VKİ (kg/m ²)	27,5±2,93
HT	31 (48)
DM	8 (12)
KBY	12 (18)

Hastaların EKG özellikleri tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2 EKG Özellikleri

EKG Özellikleri	
Sinüs ritmi	59 (91)
Atriyal fibrilasyon	6 (9)
QRS süresi (msn)	142±17

Hastaların almakta olduğu medikal tedavi tablo 3’te verilmiştir.

Tablo 3 Hastaların almakta olduğu medikal tedavi

Medikal tedavi	Hasta sayısı (%)
Beta bloker kullanımı	62 (95)
ACE inh. / ARB kullanımı	60 (92)
Spirinolakton kullanımı	54 (83)
Furosemide kullanımı	50 (77)
Allopurinol kullanımı	2 (3)
Statin kullanımı	5 (7)
Amiodarone kullanımı	3 (4)

Çalışma hastalarının bazal ekokardiyografik özellikleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (tablo 4). Resenkronizasyon tedavisi sonrası sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çap ve volümlerinde belirgin azalma saptandı, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Ekokardiyografik parametreler ile ilgili parametreler tablo 4, tablo 5 ve tablo 6'dadır.

Tablo 4 Çalışma hastalarının bazal ekokardiyografik parametreleri

Ekokardiyografi	Bazal Değerler
LVEDÇ (mm)	66±10
LVESÇ (mm)	52±13
LA (mm)	43±7
RV (mm)	26±3
LVEDV (mL)	212±83
LVESV (mL)	142±68
EF (%)	21±6

Tablo 5 Resenkronizasyon tedavisine cevap veren ve cevap vermeyen hastaların bazal ekokardiyografik parametrelerinin karşılaştırılması

Ekokardiyografi	Cevap var bazal	Cevap yok bazal	p
LVEDÇ (mm)	65±10	68±8	0,36
LVESÇ (mm)	52±13	53±16	0,47
LA (mm)	43±7	46±14	0,11
RV (mm)	26±3	26±4	0,63
LVEDV (mL)	208±84	230±82	0,26
LVESV (mL)	139±70	156±60	0,22
EF (%)	22±6	17±6	0,06

Tablo 6 Resenkronizasyon tedavisine cevap veren ve cevap vermeyen hastaların bazal ve 6. ay ekokardiyografik parametrelerinin karşılaştırılması

Eko parametreleri	KRT cevabı var bazal (n=53)	KRT cevabı var 6. ay (n=53)	p	KRT cevabı yok bazal (n=12)	KRT cevabı yok 6. ay (n=12)	p
LVEDÇ (mm)	65±10	59±11	<0,001	68±8	67±6	0,51
LVESÇ (mm)	52±13	44±14	<0,001	53±16	58±6	0,34
LA (mm)	43±7	41±4	0,02	46±14	46±4	0,15
RV (mm)	26±3	24±3	<0,001	26±4	27±4	0,95
LVEDV (mL)	208±84	161±61	<0,001	230±82	218±62	0,14
LVESV (mL)	139±70	87±49	<0,001	156±60	149±50	0,10
EF (%)	22±6	33±6	<0,001	18±6	20±7	0,06

4.1.1 Böbrek Fonksiyonları

Çalışmaya alınan tüm hastaların bazal üre değerleri 44 ± 23 mg/dL idi. Resenkronizasyon tedavisine cevap veren hastaların bazal üre değeri 42 ± 17 mg/dL iken resenkronizasyon tedavisine cevap vermeyen hastalarda bazal üre değeri 64 ± 35 mg/dL idi. Resenkronizasyon tedavisine cevap vermeyen hastaların bazal üre değerlerine kıyasla resenkronizasyon tedavisine cevap veren hastaların bazal üre değerleri daha düşüktü. Ancak her iki hasta grubunun bazal üre değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,06$). Tedaviye cevap vermeyen hasta grubunun bazal üre değerleri tedavi sonrası hafif yükselmekle birlikte resenkronizasyon tedavisi sonrası, gerek tedaviye cevap veren gerekse tedaviye cevap vermeyen hasta gruplarının bazal değerleri ile altıncı ay üre değerleri arasında anlamlı değişiklik saptanmadı (bazal ve altıncı ay karşılaştırılması, p değerleri sırası ile $p=0.50$; $p=0.41$).

Çalışmaya alınan tüm hastaların bazal kreatinin değerleri $1,0\pm 0,3$ mg/dL idi. Resenkronizasyon tedavisine cevap veren hastaların bazal kreatinin değeri $0,96\pm 0,3$ mg/dL iken resenkronizasyon tedavisine cevap vermeyen hastalarda bazal kreatinin değeri $1,1 \pm 0,7$ mg/dL idi. Resenkronizasyon tedavisine cevap vermeyen hastaların bazal kreatinin değerlerine kıyasla resenkronizasyon tedavisine cevap veren hastaların bazal kreatinin değerleri daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,31$). Resenkronizasyon tedavisine cevap veren hasta grubunda tedavi sonrası kreatinin değerlerinde herhangi bir artış gözlenmedi. Resenkronizasyon tedavisi sonrası resenkronizasyon tedavisine cevap veren hasta grubunda bazal ile altıncı ay kreatinin değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı ($p=0,95$). Resenkronizasyon tedavisine cevap vermeyen hasta grubunda, bazale göre kreatinin değerleri hafif yükselme göstermekle birlikte kreatinin değerlerinde anlamlı artış olmadı. ($p=0,58$).

Çalışmaya alınan tüm hastaların bazal GFR değerleri 91 ± 31 mL/dk idi. Resenkronizasyon tedavisine cevap veren hastaların bazal GFR değeri 94 ± 30 mL/dk

iken resenkronizasyon tedavisine cevap vermeyen hastalarda bazal GFR değeri 68 ± 26 mL/dk idi. Resenkronizasyon tedavisine cevap vermeyen hastaların bazal GFR değerleri resenkronizasyon tedavisine cevap veren hastaların bazal GFR değerlerine göre daha düşük olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,12$). Resenkronizasyon tedavisi sonrası hem tedaviye cevap alınan hem de tedaviye yanıtız hasta gruplarında bazal ile altıncı ay GFR değerlerinde anlamlı değişiklik gelişmedi (p değerleri sırası ile $p=0,77$ ve $p=0,42$).

Çalışmaya alınan hastaların bazal ürik asit değerleri $6,2\pm 2,0$ mg/dL idi. Resenkronizasyon tedavisine cevap veren hastaların bazal ürik asit değeri $6,0\pm 2,0$ mg/dL iken resenkronizasyon tedavisine cevap vermeyen hastaların bazal ürik asit değeri $6,9\pm 2,0$ mg/dL idi. Tedaviye cevap veren hastaların bazal ürik asit değerleri daha düşük olmakla birlikte, resenkronizasyon tedavisine cevap veren ve cevap vermeyen hastaların bazal ürik asit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,16$). Biventriküler pacemaker uygulamasından sonra tedaviye cevap veren hasta grubunun bazal ürik asit değerleri tedavi sonrası anlamlı bir şekilde düşüş gösterdi ($p=0,041$). Tedaviye cevapsız kalan hasta grubunun bazal ürik asit değerlerinde ise anlamlı bir düşüş gözlenmedi ($p=0,80$).

Böbrek fonksiyonları ile ilgili metabolik parametreler tablo 7, tablo 8 ve tablo 9'da yer almaktadır.

Tablo 7 Hastaların bazal böbrek fonksiyonları

Böbrek Fonksiyonları	Bazal Değerler
Üre (mg/dL)	44 ± 23
Kreatinin (mg/dL)	$1,0\pm 0,3$
GFR (mL/dk)	91 ± 31
Ürik Asit (mg/dL)	$6,2\pm 2,0$

Tablo 8 Resenkronizasyon tedavisine cevap veren ve cevap vermeyen hastaların bazal böbrek fonksiyonlarının karşılaştırılması

Böbrek fonksiyonları	KRT cevabı var bazal (n=53)	KRT cevabı yok bazal (n=12)	p
Üre (mg/dL)	42±17	64±35	0,06
Kreatinin (mg/dL)	0,96 ±0,3	1,1±0,7	0,31
GFR (mL/dk)	94±30	68±26	0,12
Ürik Asit (mg/dL)	6,0±2,0	6,9±2,0	0,16

Tablo 9 Resenkronizasyon tedavisine cevap veren ve cevap vermeyen hastaların bazal ve 6. ay böbrek Fonksiyonlarının karşılaştırılması

Böbrek Fonksiyonları	KRT cevabı var bazal (n=53)	KRT cevabı var 6. ay (n=53)	p	KRT cevabı yok bazal (n=12)	KRT cevabı yok 6. ay (n=12)	p
Üre (mg/dL)	42±17	41±17	0,50	64±35	66±36	0,41
Kreatinin (mg/dL)	0,96 ±0,3	0,95±0,3	0,95	1,1±0,7	1,2±0,4	0,58
GFR (mL/dk)	94±30	95±32	0,77	68±26	67±26	0,42
Ürik Asit (mg/dL)	6,0±2,0	5,7±2,3	0,041	6,9±2,0	6,8±1,4	0,80

4.1.2 Tiroit Fonksiyonları

Hastaların bazal TSH değerleri 1,4±0,9 mIU/L idi. Resenkronizasyon tedavisine cevap veren hastalarda bazal TSH değeri 1,3±0,8 mIU/L idi. Resenkronizasyon tedavisine cevap vermeyen hastaların bazal TSH değeri 1,6±1,3 mIU/L idi. Resenkronizasyon tedavisine cevap veren hasta grubunun bazal TSH değerleri daha düşük olmasına rağmen, tedaviye cevap veren ve vermeyen hastaların bazal TSH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,90). Biventriküler pacemaker uygulamasından sonra tedaviye cevap veren hastaların bazal TSH değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artış gösterdi (p=0,002).

Resenkronizasyon tedavisine cevap vermeyen hastaların ise bazal TSH değerleri tedavi sonrası herhangi bir değişiklik göstermedi ($p=0,49$).

Hastaların bazal sT_3 değerleri $2,8\pm0,6$ pg/mL idi. Resenkronizasyon tedavisine cevap veren hastalarda bazal sT_3 değeri $2,8\pm0,6$ pg/mL idi. Resenkronizasyon tedavisine cevap vermeyen hastalarda bazal sT_3 değeri $2,6\pm0,5$ pg/mL idi. Resenkronizasyon tedavisine cevap veren ve vermeyen hastaların bazal sT_3 değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,24$). Resenkronizasyon tedavisi sonrası altıncı ay sT_3 seviyelerinde resenkronizasyon tedavisine cevap veren hasta grubunda bazal ile karşılaştırıldığında sT_3 seviyesinde artış saptandı, bu artış istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,033$). Resenkronizasyon tedavisi sonrası altıncı ay sT_3 seviyelerinde resenkronizasyon tedavisine cevap vermeyen hasta grubunda bazal ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,13$).

Hastaların bazal sT_4 değerleri $1,4\pm0,3$ ng/mL idi. Resenkronizasyon tedavisine cevap veren hastalarda bazal sT_4 değeri $1,4\pm0,3$ ng/mL idi. Resenkronizasyon tedavisine cevap vermeyen hastalarda bazal sT_4 değeri $1,3\pm0,3$ ng/mL idi. Resenkronizasyon tedavisine cevap veren ve vermeyen hastaların bazal sT_4 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,13$). Bazal ve altıncı ay sT_4 değerleri karşılaştırıldığında, resenkronizasyon tedavisi sonrası tedaviye cevap veren hastaların sT_4 değerleri anlamlı bir düşüş ($p<0,001$) göstermesine rağmen, tedaviye yanıtız kalan hasta grubunda anlamlı bir değişiklik saptanmadı ($p=0,43$).

Hastaların bazal sT_3/sT_4 oranları $2,1\pm0,6$ idi. Resenkronizasyon tedavisine cevap veren hastalarda bazal sT_3/sT_4 oranları $1,94\pm0,6$ idi. Resenkronizasyon tedavisine cevap vermeyen hastalarda bazal sT_3/sT_4 oranları $2,0\pm0,6$ idi. Resenkronizasyon tedavisine cevap veren ve vermeyen hastaların bazal sT_3/sT_4 oranları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,59$). Biventriküler pacemaker uygulamasından sonra tedaviye cevap veren hasta grubunda bazal ve altıncı ay sT_3/sT_4 oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p<0,001$).

Tedaviye cevapsız kalan hasta grubunda ise bazal ve altıncı ay sT₃/sT₄ oranı arasında anlamlı bir değişiklik gözlenmedi (p=0,87).

Tiroit fonksiyonları ile ilgili metabolik parametreler tablo 10, tablo 11 ve tablo 12’de yer almaktadır.

Tablo 10 Hastaların bazal tiroit fonksiyonları

Tiroit Fonksiyonları	Bazal Değerler
TSH (mIU/L)	1,4 ±0,9
sT ₃ (pg/mL)	2,8 ±0,6
sT ₄ (ng/mL)	1,4±0,3
sT ₃ /sT ₄ Oranı	2,1±0,6

Tablo 11 Resenkronizasyon tedavisine cevap veren ve cevap vermeyen hastaların bazal tiroit fonksiyonlarının karşılaştırılması

Tiroit Fonksiyonları	KRT cevabı var bazal (n=53)	KRT cevabı yok bazal (n=12)	P
TSH (mIU/L)	1,3±0,8	1,6±1,3	0,90
sT ₃ (pg/mL)	2,8±0,6	2,6±0,5	0,24
sT ₄ (ng/mL)	1,4±0,3	1,3±0,3	0,13
sT ₃ /sT ₄ Oranı	1,94±0,6	2,0±0,6	0,59

Tablo 12 Resenkronizasyon tedavisine cevap veren ve cevap vermeyen hastaların bazal ve 6. ay tiroit Fonksiyonlarının karşılaştırılması

Tiroit Fonksiyonları	KRT cevabı var bazal (n=53)	KRT cevabı var 6. ay (n=53)	P	KRT cevabı yok bazal (n=12)	KRT cevabı yok 6. ay (n=12)	P
TSH (Mıu/L)	1,3±0,8	1,81±1,2	0,002	1,6±1,3	1,6±1,5	0,49
sT ₃ (pg/mL)	2,8±0,6	3,0±0,4	0,033	2,6±0,5	2,6±0,8	0,13
sT ₄ (ng/mL)	1,4±0,3	1,3±0,3	<0,001	1,3±0,3	1,3±0,5	0,43
sT ₃ /sT ₄ Oranı	1,94±0,6	2,36±0,5	<0,001	2,0±0,6	2,0±0,7	0,87

4.1.3 Karaciğer Fonksiyonları

Hastaların bazal AST değerleri 25 ± 14 U/L idi. Resenkronizasyon tedavisine cevap veren hastalarda bazal AST değeri 25 ± 16 U/L idi. Resenkronizasyon tedavisine cevap vermeyen hastalarda bazal AST değerleri 22 ± 5 U/L idi. Resenkronizasyon tedavisine cevap veren ve vermeyen hastaların bazal AST değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,72$). Resenkronizasyon tedavisi sonrası bazal ile altıncı ay AST değerleri karşılaştırıldığında hem tedaviye cevap veren hem de tedaviye cevapsız kalan hasta gruplarında anlamlı değişiklik saptanmadı (p değerleri sırası ile $p=0,14$; $p=0,61$).

Hastaların bazal ALT değerleri 26 ± 15 U/L idi. Resenkronizasyon tedavisine cevap veren hastalarda bazal ALT değeri 26 ± 16 U/L idi. Resenkronizasyon tedavisine cevap vermeyen hastalarda bazal ALT değeri 25 ± 11 U/L idi. Resenkronizasyon tedavisine cevap veren ve tedaviye cevapsız hastaların bazal ALT değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,66$). Resenkronizasyon tedavisi sonrası bazal ile altıncı ay ALT değerleri karşılaştırıldığında hem tedaviye cevap veren hem de tedaviye cevapsız kalan hasta gruplarında anlamlı değişiklik saptanmadı (p değerleri sırası ile $p=0,19$; $p=0,13$).

Hastaların bazal total protein değerleri $7,2\pm 0,6$ g/dL idi. Resenkronizasyon tedavisine cevap veren hastalarda bazal total protein değeri $7,3\pm 0,6$ g/dL idi. Resenkronizasyon tedavisine cevap vermeyen hastalarda bazal total protein değeri $7,2\pm 0,3$ g/dL idi. Resenkronizasyon tedavisine cevap veren hasta grubundaki total protein değerleri tedaviye yanıtız hasta grubunun total protein değerinden daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,61$). Resenkronizasyon tedavisi sonrası bazal ile altıncı ay total protein değerleri karşılaştırıldığında tedaviye cevap veren hasta grubunda total protein değerlerinde az miktarda artış izlenirken, tedaviye cevapsız kalan hasta grubunda total protein değerlerinde az miktarda düşüş izlendi. Bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p değerleri sırası ile $p=0,35$; $p=0,67$).

Hastaların bazal albümin değerleri $4,1\pm 0,4$ g/dL idi. Resenkronizasyon tedavisine cevap veren hastalarda bazal albümin değeri $4,2\pm 0,4$ g/dL idi. Resenkronizasyon tedavisine cevap vermeyen hastalarda bazal albümin değeri $4,0\pm 0,3$ g/dL idi. Resenkronizasyon tedavisine cevap veren hasta grubundaki albümin değerleri daha yüksek olmasına rağmen tedaviye yanıt veren ve tedaviye yanıtız hasta grubundaki bazal albümin değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,11$). Resenkronizasyon tedavisi sonrası bazal ile altıncı ay albümin değerleri karşılaştırıldığında tedaviye cevap veren hasta grubunda albümin değerlerinde az miktarda artış izlenirken, tedaviye cevapsız kalan hasta grubunda albümin değerlerinde az miktarda düşüş izlendi. Bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p değerleri sırası ile $p=0,19$; $p=0,53$).

Karaciğer fonksiyonları ile ilgili metabolik parametreler tablo13, tablo 14 ve tablo 15'te yer almaktadır.

Tablo 13 Hastaların bazal karaciğer fonksiyonları

Karaciğer Fonksiyonları	Bazal Değerler
AST (U/L)	25 ± 14
ALT (U/L)	26 ± 15
Total Protein (g/dL)	$7,2\pm 0,6$
Albümin (g/dL)	$4,1\pm 0,4$

Tablo 14 Resenkronizasyon tedavisine cevap veren ve cevap vermeyen hastaların bazal karaciğer fonksiyonlarının karşılaştırılması

Karaciğer Fonksiyonları	KRT cevabı var bazal (n=53)	KRT cevabı yok bazal (n=12)	P
AST (U/L)	25 ± 16	22 ± 5	0,72
ALT (U/L)	26 ± 16	25 ± 11	0,66
Total Protein (g/dL)	$7,3\pm 0,6$	$7,2\pm 0,3$	0,61
Albümin (g/dL)	$4,2\pm 0,4$	$4,0\pm 0,3$	0,11

Tablo 15 Resenkronizasyon tedavisine cevap veren ve cevap vermeyen hastaların bazal ve 6. ay karaciğer fonksiyonlarının karşılaştırılması

Karaciğer Fonksiyonları	KRT cevabı var bazal (n=53)	KRT cevabı var 6. ay (n=53)	P	KRT cevabı yok bazal (n=12)	KRT cevabı yok 6. ay (n=12)	P
AST (U/L)	25±16	23±9	0,14	22±5	20±4	0,61
ALT (U/L)	26±16	24±12	0,19	25±11	19±7	0,13
Total Protein (g/dL)	7,3±0,7	7,3±0,5	0,35	7,2±0,3	7,1±0,7	0,67
Albümin (g/dL)	4,2±0,4	4,2±0,3	0,19	4,0±0,3	3,9±0,5	0,53

4.1.4 Hemogloblin Üzerine Etkisi

Hastaların bazal hemogloblin değerleri 13,6±1,5 g/dL idi. Resenkronizasyon tedavisine cevap veren hastalarda bazal hemogloblin değeri 13,6±1,5 g/dL idi. Resenkronizasyon tedavisine cevap vermeyen hastalarda bazal hemogloblin değeri 13,4±1,4 g/dL idi. Resenkronizasyon tedavisine cevap veren ve vermeyen hastaların bazal hemogloblin değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,37). Resenkronizasyon tedavisi sonrası bazal ile altıncı ay hemogloblin değerleri karşılaştırıldığında hem tedaviye cevap veren hem de tedaviye cevapsız kalan hasta gruplarında anlamlı değişiklik saptanmadı (p değerleri sırası ile p=0,46 ; p=0, 56).

Hemogloblin değerleri ile ilgili metabolik parametreler tablo16, tablo 17 ve tablo 18’de yer almaktadır.

Tablo 16 Hastaların bazal hemogloblin düzeyleri

Hemogram	Bazal Değer
Hemogloblin (g/dL)	13,6±1,5

Tablo 17 Resenkronizasyon tedavisine cevap veren ve cevap vermeyen hastaların bazal hemogloblin değerlerinin karşılaştırılması

Hemogloblin Değerleri	KRT cevabı var bazal (n=53)	KRT cevabı yok bazal (n=12)	P
Hemogloblin (g/dL)	13,6 ±1,5	13,4±1,4	0,37

Tablo 18 Resenkronizasyon tedavisine cevap veren ve cevap vermeyen hastaların bazal ve 6. ay hemogloblin değerlerinin karşılaştırılması

Hemogloblin Üzerine etkisi	KRT cevabı var bazal (n=53)	KRT cevabı var 6. ay (n=53)	P	KRT cevabı yok bazal (n=12)	KRT cevabı yok 6. ay (n=12)	P
Hemogloblin (g/dL)	13,6 ±1,5	13,8±1,4	0,46	13,4±1,4	13,1±1,56	0,56

4.1.5 Lipit Profili Üzerine Etkisi

Hastaların bazal total kolesterol değerleri 178±41 mg/dL idi. Resenkronizasyon tedavisine cevap veren hastalarda bazal total kolesterol değeri 178±38 mg/dL idi. Resenkronizasyon tedavisine cevap vermeyen hastalarda bazal total kolesterol değeri 189±52 mg/dL idi. Resenkronizasyon tedavisine cevap veren hasta grubunda bazal kolesterol değeri daha düşük olmakla birlikte her iki hasta grubun bazal kolesterol değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,35). Biventriküler pacemaker uygulamasından sonra tedaviye cevap veren hastaların kolesterol değerleri tedaviye cevap vermeyen hastalara göre biraz daha fazla artış gözlemlendi. Ancak, gerek tedaviye cevap veren gerekse tedaviye cevapsız kalan hasta gruplarının bazal değerlere göre altıncı ayda görülen kolesterol artış değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p değerleri sırası ile p=0,10; p=0,68).

Hastaların bazal trigliserid değerleri 171±90 mg/dL idi. Resenkronizasyon tedavisine cevap veren hastalarda bazal trigliserid değeri 166±83 mg/dL idi

Resenkronizasyon tedavisine cevap vermeyen hastalarda bazal trigliserid değeri 191 ± 118 mg/dL idi. Resenkronizasyon tedavisine cevap veren hastaların bazal trigliserid değerleri daha düşük olmasına rağmen tedaviye yanıt veren ve yanıtız hasta gruplarının bazal trigliserid değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,66$). Resenkronizasyon tedavisi sonrası hem tedaviye yanıt veren hem de tedaviye yanıtız hasta gruplarının trigliserid değerlerinde artış saptandı. Ancak, gerek tedaviye cevap veren gerekse tedaviye cevapsız kalan hasta gruplarının bazal değerlere göre altıncı ayda görülen trigliserid artış değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p değerleri sırası ile $p=0,37$; $p=0,50$).

Hastaların bazal HDL değerleri 39 ± 9 mg/dL idi. Resenkronizasyon tedavisine cevap veren hastalarda bazal HDL değeri 39 ± 9 mg/dL idi. Resenkronizasyon tedavisine cevap vermeyen hastalarda bazal HDL değeri 38 ± 12 mg/dL idi. Resenkronizasyon tedavisine cevap veren ve vermeyen hastaların bazal HDL değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,40$). Resenkronizasyon tedavisi sonrası, hem tedaviye cevap veren hem de tedaviye cevap vermeyen hasta gruplarının bazal ve altıncı ay HDL değerleri arasında anlamlı bir değişiklik gelişmedi (p değerleri sırası ile $p=0,13$; $p=0,15$).

Hastaların bazal LDL değerleri 105 ± 30 mg/dL idi. Resenkronizasyon tedavisine cevap veren hastalarda bazal LDL değeri 103 ± 29 mg/dL idi. Resenkronizasyon tedavisine cevap vermeyen hastalarda bazal LDL değeri 112 ± 33 mg/dL idi. Tedaviye cevap veren hastaların bazal LDL değerleri daha düşük olmakla birlikte, resenkronizasyon tedavisine cevap veren ve vermeyen hastaların bazal LDL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,51$). Biventriküler pacemaker uygulamasından sonra tedaviye cevap veren hasta grubunun bazal LDL değerlerinde hafif yükselme gözlenirken tedaviye cevapsız kalan hasta grubunun LDL değerlerinde ise azalma gözlemlendi. Ancak, bazal ile altıncı ay LDL değerleri karşılaştırıldığında her iki grupta da tedavi sonrası gelişen LDL değişiklikleri istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. ($p=0,20$). ($p=0,49$).

Lipit profili ile ilgili metabolik parametreler tablo 19, tablo 20 ve tablo 21’de yer almaktadır.

Tablo 19 Hastaların bazal lipit profilleri

Lipit Profili	Bazal Değerler
Total Kolesterol (mg/dL)	178±41
Trigliserid (mg/dL)	166±83
HDL (mg/dL)	39±9
LDL (mg/dL)	105±30

Tablo 20 Resenkronizasyon tedavisine cevap veren ve cevap vermeyen hastaların bazal lipit profillerinin karşılaştırılması

Lipit profili	KRT cevabı var bazal (n=53)	KRT cevabı yok bazal (n=12)	P
Total Kolesterol (mg/dL)	178±38	189±52	0,35
Trigliserid (mg/dL)	166±83	191±118	0,66
HDL (mg/dL)	39±9	38±12	0,40
LDL (mg/dL)	103±29	112±33	0,51

Tablo 21 Resenkronizasyon tedavisine cevap veren ve cevap vermeyen hastaların bazal ve 6. ay lipit profillerinin karşılaştırılması

Lipit Profili	KRT cevabı var bazal (n=53)	KRT cevabı var 6. ay (n=53)	P	KRT cevabı yok bazal (n=12)	KRT cevabı yok 6. ay (n=12)	P
T.Kolesterol (mg/dL)	178±38	185±41	0,10	189±52	195±47	0,68
Trigliserid (mg/dL)	166±83	174±83	0,37	191±118	230 ±138	0,50
HDL (mg/dL)	39±9	41±7	0,13	38±12	43±9	0,15
LDL (mg/dL)	103±29	109±32	0,20	112±33	103±27	0,49

5 TARTIŞMA

5.1 Böbrek Fonksiyonları

Böbrek fonksiyon bozukluğu kalp yetersizliği hastalarında en önemli prognostik değere sahip göstergelerden biridir. Kalp yetersizliğine eşlik eden böbrek fonksiyon bozukluğu hastalığın her aşamasında morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir (44,45).

Çalışmamızda, kardiyak resenkronizasyon tedavisi uygulanan kalp yetersizliği hastalarının böbrek fonksiyonu değerlendirildi. Çalışma hastalarımızın bazal üre ve kreatinin değerleri resenkronizasyon tedavisi sonrası klinik izlem süresince anlamlı bir değişiklik göstermedi. Resenkronizasyon sonrası tedaviye cevap veren hasta grubu bazal üre ve kreatinin değerlerini korurken, cevapsız hasta grubunda hafif bir artış izlendi. Resenkronizasyon tedavisine cevap alınan hasta grubunda gözlenen üre ve kreatinin değerlerindeki kötüleşmeme, tedavinin olumlu hemodinamik etkileri ve böbrek kan akımında yaptığı düzelmeler ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Kardiyak resenkronizasyon tedavisinden önce ve sonra hastaların optimal medikal tedavisinde bir değişiklik olmamasına rağmen, tedaviye cevapsız kalan hasta grubunda görülen hafif üre ve kreatinin artışının, kalp yetersizliğinin doğal seyrine bağlı olarak gelişebileceği düşünüldü.

Resenkronizasyon tedavisine cevap veren hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, bazal üre ve kreatinin değerleri cevap vermeyen hasta grubuna göre belirgin olarak daha düşük idi. Resenkronizasyon tedavisi uygulanan kalp yetersizliği hastalarının alındığı 330 hastalık çalışmada (46), kreatinin değerleri 0,6-1 mg/dL arası, 1,1-1,3 mg/dL arası ve 1,4-3,0 mg/dL arasındaki hastalar olarak üç gruba ayrılarak değerlendirilmiş. Ortalama 19,7±9 ay izlenen hastaların bazal kreatinin düzeyleri daha yüksek olan hastalarda daha fazla dekompanzasyon nedeni ile hastane yatışı ve daha yüksek mortalite saptanmış. Kreatinin değerlerindeki 0,1 mg/dL'lik yükselme mortalitede % 11 artışa neden olduğu ve bazal kreatinin yüksekliği olan hastaların daha kötü sağ kalımı rapor edilmiş (46). Fung ve

arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada (47) bazal kreatinin değerleri düşük olan hasta grubunda kreatinin değerleri korunurken bazal kreatinin değerleri yüksek olan hasta grubunda resenkronizasyon tedavisi sonrası kreatinin değerlerinde yükselme izlenmiş. Resenkronizasyon tedavisi sonrası kalp yetersizliği hastalarında böbrek fonksiyonlarını değerlendiren başka bir çalışmada ise, tedaviye cevap veren hasta grubunun üre ve kreatinin değerlerinde kötüye gidiş olmadığı gösterilmiş (44).

Bazal böbrek fonksiyonu ile resenkronizasyon tedavisine cevap alma arasında sıkı bir ilişki bulunmaktadır. Resenkronizasyon tedavisinin etkisi ile böbrek fonksiyonları arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda, bazal üre ve kreatinin düzeyleri daha düşük olan hastaların resenkronizasyon tedavisine daha iyi cevap verdiği rapor edilmiştir (45,47).

Çalışmamızda, bazal üre ve kreatinin değerleri daha iyi olan hastaların resenkronizasyon tedavisine vermiş oldukları anlamlı cevap, miyokardın böbrekler vasıtasıyla ortadan kaldırılan toksik metabolitlerin ve hormonal sistemik remodeling faktörlerden korunması, kalbin volüm yükünden kurtulması ile ilişkili olabilir.

Boerrigter ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (44) resenkronizasyon tedavisi uygulanan 225 hasta grubu ve 228 kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiş. Bazal GFR değerleri > 90 mL/dk, 60- 90 mL/dk arası ve 30-60 mL/dk olarak üç gruba ayrılmış, bazal GFR değerleri 30 mL/dk'dan daha az olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiş. Altı ay sonunda GFR >90 mL/dk ve 60-90 mL/dk olan grupta GFR ve kan üre azotu değerlerinde istatistiksel anlamlı değişiklikler izlenmezken, GFR 30-60 mL/dk arası olan hasta grubunda GFR değeri artarken üre ve kreatinin seviyesinde düşüş saptanmış (44). Fung ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada (47), 85 hasta alınmış ve üç ay sonundaki GFR değerleri bazal ile kıyaslanmış. Resenkronizasyon tedavisine cevap veren hastalarda GFR'de artma saptanmış, resenkronizasyon tedavisine yanıt vermeyen grubunda ise GFR'de azalma saptanmamış.

Çalışmamızda, bazal GFR değeri düşük olan gruba göre bazal GFR değeri yüksek olan hastalar tedaviye anlamlı olarak daha iyi cevap vermiştir. Resenkronizasyon tedavisine cevap vermeyen hasta grubuna kıyasla cevap veren hasta grubunda bazal GFR değerlerinin daha yüksek oluşu komorbiditesi daha az

olan, korunmuş renal fonksiyonları olan hastaların resenkronizasyon tedavisine daha iyi cevap verebileceği kanaatine varılmıştır.

Resenkronizasyon tedavisine hem cevap veren hem de cevap vermeyen hastaların tedavi sonrası GFR değerlerinde kötüye gidiş olmamıştır. Tedaviye olumlu cevap aldığımız hasta grubunda resenkronizasyon sonrası, sol ventrikül fonksiyonlarındaki düzelme, mitral yetersizliğindeki azalma, kardiyak debi artışı, kardiyak dolum basınçlarındaki azalma, ortalama aort basıncında artma, sağ kalp ve vena kavadaki basınçta azalma yolu ile renal perfüzyonda meydana gelen artma GFR değerlerinin korunmasına yol açabileceği düşünüldü. Bazal GFR değerleri düşük olan cevapsız hasta grubunda resenkronizasyon tedavisine cevap alınamasa da, böbreklerin GFR değerinde kötüye gidiş göstermemesi tedavinin en azından hemodinamik parametreleri olumsuz etkilemediği düşünülebilir.

Kalp yetersizliğinde artmış ürik asit seviyeleri kötü prognozun önemli bir göstergesidir (21,48). Kalp yetersizliği hastalarında ürik asit seviyesi ile morbidite ve mortalite arasında ciddi bir ilişkinin olduğunu gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır. Anker ve arkadaşlarının 112 hasta üzerine yaptığı çalışmada ürik asit seviyeleri yüksek olan kalp yetersizliği hastalarında maksimal oksijen tüketiminin daha az olduğu, transplantasyon ihtiyacının daha yüksek olduğu, ortalama hayat süresinin daha az olduğu gösterilmiş. Ayrıca, yüksek ürik asit seviyeleri mortalitenin bağımsız bir göstergesi olarak rapor edilmiş (21). Malek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (49), akut kalp yetersizliği nedeni ile hastaneye yatırılan 1255 hastada, ürik asit seviyeleri ile hospitalizasyon süresi ve mortalite arasındaki ilişki incelenmiş. Ürik asit seviyesi yüksek olan hastaların hastane içi ve uzun dönem mortalitelerinin daha fazla olduğu rapor edilmiş.

Çalışmamızda, bazal ürik asit seviyeleri benzer olan hasta gruplarında, resenkronizasyon tedavisine cevap vermeyen hasta grubuna göre tedaviye olumlu cevap veren hasta grubunun ürik asit seviyelerinde anlamlı bir şekilde düşüş saptandı. Kalp yetersizliği hastalarında doku perfüzyonunun bozulması ile birlikte artan katabolik süreç, azalan anabolik süreç, fiziksel inaktivasyon, kas ve doku yıkımı, hücrelerde laktik asit birikimi, hücresel düzeyde oksijen sunumu ve oksijen kullanımının azalması ile inflamatuvar sitokinler artmaktadır (50). Azalan oksijen

sunumu ve kullanımı ile hücrelerde anaerobik solunum artmakta, azalan aerobik solunum sonucunda pro-inflamatuvar sitokin salınımı artmakta, sitokinlerin olumsuz etkileri ile hücrel yıkım artmaktadır. Bu hücrel yıkımın önüne geçilemediği durumlarda önlenemeyen kilo kaybından kaşeksiye uzanan derin bir katabolik süreç başlamaktadır. Bu seyir, dekompanzasyon ve mortalitenin arttığı ve ilaç tedavisinin etkinliğinin azaldığı kalp yetersizliğinin terminal evresidir (50). Ürik asit, pürin metabolizmasının son ürünü olup yıkılan proteinlerin ve yıkılan kas dokusunun, artmış katabolizmanın iyi bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Az miktardaki ürik asit antioksidan rol üstlenirken, ürik asit seviyesinin artması paradoksal olarak pro-oksidan rol oynamaya başlamaktadır. Ürik asidin doku düzeyinde olan bu olumsuz etkileri, ürik asit seviyeleri daha yüksek olan hastaların morbidite ve mortalitesinin daha yüksek olmasına yol açmaktadır (21).

Resenkronizasyon tedavisi ile ürik asit seviyesi arasındaki ilişkiyi değerlendiren henüz bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda, tedaviye olumlu cevap aldığımız hasta grubunda anlamlı olarak ürik asit seviyesinin düşmesi, resenkronizasyon tedavisinin doku düzeyinde dolaşımı düzelttiği, katabolik süreci tersine çevirdiği kanaatine varıldı. Ürik asit seviyesindeki düşme, kardiyak resenkronizasyon tedavisine alınan olumlu cevabın metabolik göstergelerinden biri olarak kabul edilebilir.

5.2 Tiroit Fonksiyonları

Kalp yetersizliği ile tiroit fonksiyonları arasında ilişki olduğunu gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır. Kalp yetersizliği hastalarında düşük sT_3 seviyeleri mortalite ve sağ kalımın öngördürücü belirteçlerinden biri olarak kabul edilmektedir. (14,15,17). Fontana ve arkadaşları (17), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %30 ve altında olan toplam 240 kalp yetersizliği hastasında sT_3 ile kardiyopulmoner egzersiz arasındaki ilişkiyi değerlendirmiş. Düşük sT_3 seviyesi olan hastalarda daha düşük maksimal oksijen kullanımı ve azalmış egzersiz kapasitesinin olduğu sonucuna varılmış. Kozdağ ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada (14), toplam 111 kalp yetersizliği bulunan hasta grubunda tiroit fonksiyonları ve ekokardiyografik parametreler arasındaki ilişki incelenmiş. Ortalama 12 ± 8 ay takip süresi sonunda

sT_3/sT_4 oranı daha düşük olan hasta grubunda sol ventrikül diyastol sonu çaplarının daha geniş olduğu ve bu hasta grubunda mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi ile tiroit fonksiyonları arasındaki ilişkiyi ortaya koyan Çelikyurt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya (18), 57 hasta alınmıştır. Resenkronizasyon tedavisi sonrası altıncı ay ekokardiyografik incelemeleri ve tiroit fonksiyonları değerlendirilmiştir. Resenkronizasyon cevabı olan hasta grubunda sT_3 seviyelerinde artış, sT_4 seviyelerinde düşüş ve sT_3/sT_4 oranında artış saptanmıştır.

Kalp yetersizliği ile TSH arasındaki ilişkiyi inceleyen Calvo-Romero ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (51) dekompanse kalp yetersizliği tanısı ile hastaneye yatırılan 106 hastanın tiroit fonksiyonları incelenmiştir. Başlangıçta tiroit fonksiyonları normal aralıklarda olan dekompanse kalp yetersizliği hastalarının kompanzasyon sonrasında TSH seviyelerinde artış saptanmıştır. Kalp yetersizliği hastalarında kompanzasyon döneminde bazal TSH değerlerine göre artmış TSH değerleri artmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir.

Çalışmamızda, resenkronizasyon tedavisine cevap vermeyen hasta grubuna göre tedaviye olumlu cevap veren hasta grubunda bazal değerler ile kıyaslandığında sT_3 seviyelerinde, sT_3/sT_4 oranlarında ve TSH seviyelerinde anlamlı derecede olumlu artış saptandı. Resenkronizasyon tedavisi ile artan sT_3 seviyeleri, artan sT_3/sT_4 oranı ve azalan sT_4 seviyeleri resenkronizasyon tedavisine olumlu tiroit cevabı olarak kabul edilebilir. Periferik dokularda sT_4 'ün sT_3 'e çevrilmesini sağlayan 5' deiyodinaz enzim aktivitesinde kronik hastalıklarda azalma olmaktadır. sT_3 seviyeleri düşük olan hastalarda daha geniş kalp boşlukları, daha düşük SV EF, düşük maksimal oksijen kullanımı ve azalmış egzersiz kapasitesi ile ilişkili bulunmuş (14,17).

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi ile birlikte hücresel düzeyde doku dolaşımındaki düzelmeyen, 5' deiyodinaz enzim aktivitesini artırarak sT_3 seviyelerindeki artışa yol açabileceği düşünüldü. Böbrekte artmış perfüzyon ve karaciğerde azalmış konjesyon sonucu enzim aktivitesi artmakta T_4 'ün T_3 'e dönüşümü artmaktadır. Bunun sonucunda sT_3 ve sT_3/sT_4 oranı artarken sT_4 düzeyi düşmektedir. Serbest T_3 düzeyinde ve sT_3/sT_4 oranında artışa rağmen TSH düzeyinde

de artış olması çelişkili gibi görünmekle birlikte, tiroit ve hipofiz bezleri arasındaki feed-back mekanizmasının dışında Calvo-Romero ve arkadaşlarının belirttiği gibi, çalışmamızda TSH artışının resenkronizasyon tedavisinin olumlu hemodinamik ve kalp fonksiyonları ile ilişkili olabileceği kanaatine varıldı.

5.3 Lipit Profili

Çalışmamızdaki resenkronizasyon cevabı olan ve olmayan hasta gruplarında bazal ve altıncı ay total kolesterol, LDL, HDL ve trigliserid değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik izlenmemiştir. Ancak total kolesterol, HDL ve trigliserid değerlerinde istatistiksel olmasa da az miktarda yükselme vardı. Bu sonuçlar kalp yetersizliği semptomlarının azalmasına bağlı olarak iştah artışı ve malabsorbsiyonun azalmasına bağlanabilir. Ayrıca kalp yetersizliğine bağlı karaciğer konjesyonunun azalmasına bağlı olarak lipit yapımı ve yıkımı arasındaki döngünün korunduğu söylenebilir. Karaciğer konjesyonunda lipit üretimi azalırken mevcut lipitlerin yıkımı artmakta, malabsorbsiyonunda etkisi ile özellikle total kolesterol ve LDL düzeyleri düşmektedir.

Kalp yetersizliği ve total kolesterol düzeyleri ile mortalitenin incelendiği çalışmalarda total kolesterol seviyesinin düşük oluşu kötü prognoz ile ilişkili bulunmuş ve mortalitenin bağımsız göstergeleri olarak kabul edilmiş (52-54). Non-iskemik kalp yetersizliği hastalarında kolesterol seviyesi ve mortalitenin araştırıldığı 614 hastalık çalışmada total kolesterol düzeyleri daha düşük olan hasta grubunda daha yüksek mortalite ve ivedi kardiyak transplantasyon ihtiyacı saptanmış. (54). Kalp yetersizliği ve LDL düzeyi ile ilgili yapılan çalışmada ise LDL düzeyi 89 mg/dL den daha az olan hastalarda mortalite daha yüksek bulunmuş (53).

Çalışma hastalarımızın bazal lipit değerleri her iki hasta grubunda da benzer değerlerde idi. Tedaviye olumlu cevap alınan grupta hem total kolesterol hem de LDL kolesterol değerlerinde hafif artış saptanırken cevapsız hasta grubunda LDL kolesterol değerinde hafif bir düşüş saptanması tedavinin olumlu etkilerini gösterebileceği düşünüldü.

Sonuç, böbrek fonksiyonları normal olan kalp yetersizliği hastaları kardiyak resenkronizasyon tedavisine anlamlı olarak daha iyi cevap vermekte, resenkronizasyon tedavisi ile birlikte kalp yetersizliği hastalarının ürik asit metabolizması ve tiroit fonksiyonları anlamlı derecede düzelmektedir.



6 ÖZET

Kalp yetersizliği morbidite ve mortalitesinin yüksek olması nedeni ile günümüzde ciddi kardiyovasküler hastalıkların başında gelmektedir. Kardiyak resenkronizasyon tedavisinin mortalite ve morbidite üzerine olumlu etkileri gösterilmesine rağmen metabolik parametreler, böbrek ve karaciğer fonksiyonları, tiroit fonksiyonları üzerine yapılan çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışmada, resenkronizasyon tedavisinin metabolik parametreler üzerine olan etkisi araştırıldı.

Çalışmaya 20' si kadın (% 30) , 45' i erkek (% 70) olmak üzere yaşları 22-81 arasında (ortalama 58 ± 13 yaş) değişen toplam 65 hasta alındı. Hastaların tamamı non-iskemik dilate KMP tanısına sahip olup, 6 hasta (% 9) AF, 59 hasta (% 91) sinüs ritminde idi. Hastaların en düşük SV EF değeri % 10, en yüksek SV EF değeri % 35 ortalama SV EF değeri % 21 ± 6 idi. Hastaların ortalama QRS süresi 142 ± 17 msn idi. Hastaların resenkronizasyon tedavisi öncesi ve altı ay sonrası metabolik parametreleri karşılaştırıldı.

Çalışma hastaları kardiyak resenkronizasyon tedavisine yanıt alınan ve alınmayan hastalar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki grubun bazal klinik ve metabolik özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Kardiyak resenkronizasyon tedavisine cevap veren ve vermeyen hasta gruplarında bazal ile karşılaştırıldığında altıncı ay lipit profili, üre, kreatinin, karaciğer fonksiyonları ve hemoglobin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi.

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi sonrası, tedaviye cevap vermeyen hasta grubuna göre tedaviye olumlu cevap veren hasta grubunun ürik asit seviyesinde anlamlı düşüş, sT_3 , sT_3/sT_4 oranlarında ve TSH seviyelerinde anlamlı artış tespit edildi. İmplantasyon öncesi böbrek fonksiyonları iyi olan hasta grubunun resenkronizasyon tedavisine anlamlı olarak daha iyi cevap verdiği saptandı.

Sonuç olarak, böbrek fonksiyonları normal olan kalp yetersizliği hastaları kardiyak resenkronizasyon tedavisine anlamlı olarak daha iyi cevap vermekte, resenkronizasyon tedavisi ile birlikte kalp yetersizliği hastalarının ürik asit metabolizması ve tiroit fonksiyonları anlamlı derecede düzelmektedir.

SUMMARY

Heart failure is one of the serious cardiovascular disease because of its high morbidity and mortality. Although the benefits of cardiac resynchronization therapy on mortality and morbidity has been shown, the studies about its efficacy on metabolic parameters, renal and hepatic functions, thyroid functions are limited. In our study, the effects of cardiac resynchronization therapy on metabolic parameters was studied.

Sixty-five patients (mean age 58 ± 13 years; 45 males) undergoing CRT were included to the study. All of the patients were having nonischemic dilated cardiomyopathy, 6 patients (9%) were on atrial fibrillation and 59 patients (91%) were on sinus rhythm. The lowest left ventricular ejection fraction was 10%, the highest ejection fraction was 35%, and the mean ejection fraction was $21 \pm 6\%$. The mean QRS duration was 142 ± 17 ms. The metabolic parameters of patients before and after six months CRT were compared.

The patients were divided into two groups as CRT responders and non-responders. There was no statistically difference between the basal characteristics of two groups. The lipid parameters, urea and creatinin, GFR, hepatic functions and hemoglobin level were not statistically different between the two groups before CRT. After CRT, the value of fT_3 , TSH and fT_3/fT_4 were higher in the CRT responder group than the CRT non-responder group. The level of uric acid and fT_4 was lower in the CRT responder group than the CRT non-responder group. This loss was statistically significant.

In conclusion, CRT improves fT_3 levels and fT_3/fT_4 . The uric acid level which is one of the important prognostic marker of heart failure was decreased in CRT responder group. The decrease of uric acid can be considered as a metabolic reflection of the response of resynchronization therapy.

Key words: Cardiac resynchronization therapy, metabolic parameters, thyroid functions, uric acid

KAYNAKLAR

1. Breithardt OA, Stellbrink C, Franke A et al. Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group; Guidant Congestive Heart Failure Research Group. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on left ventricular Doppler indices in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2002 Jan; 143(1):34-44.
2. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardio* 2004 Nov 2; 44(9):1834-40.
3. Bhatia V, Bhatia R, Dhindsa S et al. Cardiac resynchronization therapy in heart failure: recent advances and new insights. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2003 Jul 1; 3(3):129-42.
4. Saxon LA, Bristow MR, Boehmer J et al. Predictors of sudden cardiac death and appropriate shock in the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Trial. *Circulation* 2006 Dec 19; 114(25):2766-72. Epub 2006 Dec 11.
5. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E et al. Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005 Apr 14; 352(15):1539-49. Epub 2005 Mar 7.
6. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines.

7. Saxon LA, Marco T. Resynchronization Therapy for Heart Failure. http://www.hrsonline.org/ClinicalGuidance/upload/resynch_therapy_HF.pdf
8. Kashani A, Barold SS. Significance of QRS complex duration in patients with heart failure. *J Am Coll cardiol* 2005; 46: 2183-2192.
9. Zannad F, Huvelle E, Dickstein K et al. Left bundle branch block as a risk factor for progression to heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007 Jan; 9(1):7-14. Epub 2006 Aug 4.
10. Saxon LA, De Marco T, Schafer J et al. VIGOR Congestive Heart Failure Investigators. Effects of long-term biventricular stimulation for resynchronization on echocardiographic measures of remodeling. *Circulation* 2002 Mar 19; 105(11):1304-10.
11. Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H et al. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of Interventricular asynchrony. *Circulation* 1989; 79: 845-853.
12. Metra M, Voors AA. The puzzle of kidney dysfunction in heart failure: an introduction *Heart Fail Rev* (2012) 17:129–131.

13. Manowitz NR, Mayor GH, Klepper MJ et al. Hypothyroidism and thyroid sick syndrome in patients with moderate to severe congestive heart failure. *Am J Ther* 1996;3:797–801.
14. Kozdag G, Ural D, Vural A et al. Relation between free triiodothyronine/free thyroxine ratio, echocardiographic parameters and mortality in dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2005;7:113–8.
15. Iervasi G, Pingitore A, Landi P et al. Low T₃ syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. *Circulation* 2003;107:708–13.
16. Shanoudy H, Soliman A, Moe S, et al. Early manifestations of “sick euthyroid” syndrome in patients with compensated chronic heart failure. *J Card Fail* 2001;7:146–52.
17. Fontana M, Passino C, Poletti R et al. Low triiodothyronine and exercise capacity in heart failure. *International Journal of Cardiology* 154 (2012) 153–157.
18. Celikyurt U, Agacdiken A, Geyik B et al. Effect of Cardiac Resynchronization Therapy on Thyroid Function *Clin. Cardiol.* 34, 11, 703–705 (2011).

19. Roch-Ramel F, Guisan B. Renal transport of urate in humans. *News Physiol Sci* 1999; 14 : 80-84.
20. Naghavi M, John R, Naguib S et al. pH Heterogeneity of human and rabbit atherosclerotic plaques; a new insight into detection of vulnerable plaque. *Atherosclerosis* 2002; 164(1):27-35.
21. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M et al. Uric Acid and Survival in Chronic Heart Failure Validation and Application in Metabolic, Functional and Hemodynamic Staging. *Circulation*. 2003;107:1991-1997.
22. Van Deursen VM, Damman K, Hillege HL et al. Abnormal Liver Function in Relation to Hemodynamic Profile in Heart Failure Patients. *Journal of Cardiac Failure*, 2010 Vol:16 No:1
23. Arruda LAB, Bachur LF. Clinical evaluation and hepatic laboratory assesment in individuals with congestive heart failure. *Arq Bras Cardiol* 2007; 88(5) : 524-529.
24. Anand IS, Kuskowski MA, Rector TS et al. Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: results from Val-HeFT. *Circulation* 2005;112:1121-7.

25. Anand IS, Chandrashekhar Y, Ferrari R et al. Pathogenesis of oedema in chronic severe anaemia: studies of body water and sodium, renal function, haemodynamic variables, and plasma hormones. *Br Heart J* 1993;70:357-62.
26. Silverberg DS, Wexler D, Blum M et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1737-44.
27. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A et al. The role of anemia in the progression of congestive heart failure. Is there a place for erythropoietin and intravenous iron? *J Nephrol* 2004;17:749-61.
28. Felker GM, Gattis WA, Leimberger JD et al. Usefulness of anemia as a predictor of death and rehospitalization in patients with decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2003; 92:625-8.
29. Sharma R, Francis DP, Pitt B et al. Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the ELITE II trial. *Eur Heart J* 2004;25:1021-8.

30. Androne AS, Katz SD, Lund L et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003; 107:226-9.
31. Felker GM, Adams KF Jr, Gattis WA et al, Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:959-66.
32. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ et al. Effect of Two Intensive Statin Regimens on Progression of Coronary Disease. *N Engl J Med* 2011;365:2078-87.
33. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2007 Sep; 28(18):2256-95. Epub 2007 Aug 28.
34. Donal E, Leclercq C, Linde C et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on disease progression in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006 May; 27(9):1018-25. Epub 2006 Jan 27.
35. Sutton MS, Keane MG. Reverse remodelling in heart failure with cardiac resynchronisation therapy. *Heart* 2007 Feb; 93(2):167-71. Epub 2006 Apr 27. Review.
36. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/Guidelines-Acute%20and%20Chronic-HF-FT.pdf>

37. Abraham WT, Hayes DL. Cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Circulation* 2003 Nov 25; 108(21):2596-603.
38. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S et al. Pacing Therapies in Congestive Heart Failure (PATH-CHF) Study Group. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002 Jun 19; 39(12):2026-33.
39. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT et al. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) Study Group. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003 Apr 22; 107(15):1985-90. Epub 2003 Mar 31.
40. Young JB, Abraham WT, Smith AL et al. Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003 May 28; 289(20):2685-94.
41. Linde C, Leclercq C, Rex S et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTISITE STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002 Jul 3; 40(1):111-8
42. Knebel F, Reibis RK, Bondke HJ et al. Tissue Doppler echocardiography and biventricular pacing in heart failure: patient selection, procedural guidance, follow-up, quantification of success. *Cardiovasc Ultrasound* 2004 Sep 15;2:17.
43. Penicka M, Bartunek J, De Bruyne B et al. Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue

Doppler imaging echocardiography. *Circulation* 2004 Mar 2; 109(8):978-83.
Epub 2004 Feb 9.

44. Boerrigter G, Costello-Boerrigter LC, Abraham WT et al. Cardiac Resynchronization Therapy Improves Renal Function in Human Heart Failure With Reduced Glomerular Filtration Rate. *J Card Fail.* 2008 September ; 14(7): 539–546.
45. Davis MK and Virani SA. Cardiac Resynchronization Therapy in the Cardiorenal Syndrome. *Int J Nephrol* 10.4061/2011/168461.
46. Shalaby A, El-Saed A, Voigt A et al. Elevated Serum Creatinine at Baseline Predicts Poor Outcome in Patients Receiving Cardiac Resynchronization Therapy *PACE* 2008; 31:575–579
47. Fung JW, Szeto CC, Chan JY et al. Prognostic value of renal function in patients with cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiol* 2007;122:10–16.
48. Leyva F, Anker SD, Godsland IF *et al.* Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation. *Eur Heart J* 1998; 19: 1814–22.
49. Málek F, Ošťádal P, Pařenica J et al. Uric acid, allopurinol therapy, and mortality in patients with acute heart failure-results of the Acute HEart FAilure Database registry. *J Crit Care* 2012.03.011.
50. Berry C. and Clark AL . Catabolism in chronic heart failure *Eur Heart J* (2000) 21, 521–532.

51. Calvo-Romero JM, Rodriguez EM. Serum-free thyroxine and thyrotropin concentrations in euthyroid patients with decompensated congestive heart failure. *Int J Cardiol.* 2005;102:367–368.
52. Horwich T, Hernandez A, Dai D et al. Cholesterol levels and in-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure. *Am Heart J* 2008;156:1170-6.
53. Rauchhaus M, Clark A, Doehner W et al. The Relationship Between Cholesterol and Survival in Patients With Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1933–40.
54. Afsarmanesh N, Horwich T, Fonarow C. Total cholesterol levels and mortality risk in nonischemic systolic heart failure. *Am Heart J* 2006;152:1077-83.
55. Gideon Charach, Jacob George, Arie Roth et al. Baseline Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Outcome in Patients With Heart Failure. *Am J Cardiol* 2010;105:100 –104.