



T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

İŞLEM SIRASINDA ELEKTROKARDİYOĞRAFI KILAVUZLUĞUNDA SOL  
VENTRİKÜL LEADİ İÇİN UYGUN KORONER SİNÜS YAN DAL SEÇİMİNİN  
KARDİYAK RESENKRONİZASYON TEDAVİSİNE YANITA ETKİSİNİN  
ARAŞTIRILMASI

Dr. Abdulcebbar ŞİPAL

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

KOCAELİ 2016



**T.C.**

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**İŞLEM SIRASINDA ELEKTROKARDİYOĞRAFİ KILAVUZLUĞUNDA SOL  
VENTRİKÜL LEADİ İÇİN UYGUN KORONER SİNÜS YAN DAL SEÇİMİNİN  
KARDİYAK RESENKRONİZASYON TEDAVİSİNE YANITA ETKİSİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Abdulcebbar ŞİPAL**

**KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ahmet VURAL**

**KOCAELİ 2016**

## ÖNSÖZ

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi' nin ve kliniğimizin kurucusu, bize sunduğu üstün imkanlar sayesinde bugünlere gelmemizi sağlayan, hocamız Prof. Dr. Baki Komsuoğlu' na en içten dileklerle teşekkür eder, kendisini saygı ile anarım.

Tez çalışması boyunca danışmanlığımı yürüten, bana bu konuda çalışma imkanı sağlayan, önemli tecrübeleri ile bana yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Ahmet Vural' a teşekkürü borç bilirim.

Görev sürem boyunca bilgi ve birikimleri ile eğitimimde emekleri olan Kardiyoloji Anabilim Dalı' nın kıymetli öğretim üyeleri, Prof. Dr. Dilek Ural, Prof. Dr. Ertan Ural, Prof. Dr. Ayşen Ağaçdiken Ağır, Doç. Dr. Göksel Kahraman, Doç. Dr. Tayfun Şahin, Doç. Dr. Teoman Kılıç, Doç. Dr. Ulaş Bildirici ve Doç. Dr. Umut Çelikyurt' a emeklerinden dolayı teşekkürlerimi sunuyorum.

Kardiyoloji Anabilim Dalı' nda çalışma sürem boyunca hiç esirgemediği desteği, dostluğu ve samimiyeti için Dr. Müjdat Aktaş' a ve çok değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma; hemşire, teknisyen ve personelimize de ayrıca teşekkür ederim.

Hayatıma girdiği günden itibaren, bana kayıtsız ve şartsız destek olan biricik eşim Selen Şipal' e ve kızıma, en zor ve en mutlu günlerimde varlıklarıyla ve dualarıyla yanımda olan annem, babam kardeşlerim ve amcalarıma sonsuz şükranlarımı sunarım.

## İÇİNDEKİLER

1	GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2	GENEL BİLGİLER .....	3
2.1	KALP YETERSİZLİĞİ .....	3
2.1.1	Tanımı, epidemiyolojisi, etiyolojisi .....	3
2.1.2	Fizyopatolojisi .....	6
2.1.3	Sınıflandırılması .....	6
2.1.4	Fonksiyonel Kapasite .....	7
2.1.4.1	Belirti ve Bulgular .....	8
2.1.4.2	Genel Tanısal Testler .....	9
2.1.5	Kalp Yetersizliği Tedavisi .....	10
2.1.5.1	Kalp Yetersizliğinde İlaç Dışı Tedavi .....	11
2.1.5.2	Kalp Yetersizliğinde Farmakolojik Tedavi .....	11
2.1.6	Kalp Yetersizliğinde Prognoz .....	14
2.2	KALBİN İLETİ SİSTEMİ .....	16
2.2.1	Normal Kalbin Elektriksel Aktivasyonu .....	16
2.2.2	Kalp Yetersizliğinde Kalbin Elektriksel Aktivasyonunda Gözlenen Değişimler .....	18
2.3	KARDİYAK YENİDEN ŞEKİLLENME .....	22
2.3.1	Tanımı .....	22
2.3.2	Klinik Önemi .....	24
2.4	KARDİYAK RESENKRONİZASYON TEDAVİSİ .....	26
2.4.1	Fizyopatoloji .....	27
2.4.1.1	AV Asenkronizasyon .....	27
2.4.1.2	Ventriküller Arası Asenkronizasyon .....	28
2.4.1.3	Ventrikül İçi Asenkronizasyon .....	29
2.4.2	KRT'nin Hemodinamik ve Klinik Etkileri .....	32
2.4.3	Tersine Yeniden Şekillenme Üzerine Etkileri .....	35
2.4.4	Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi Klinik Çalışmaları .....	35
2.4.4.1	Ciddi Kalp Yetersizliğinde Yapılan KRT Çalışmaları .....	35
2.4.4.2	Hafif - Orta Kalp Yetersizliğinde Yapılan KRT Çalışmaları .....	36
2.4.5	Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi Kılavuzlardaki Yeri .....	40
2.4.6	İmplantasyon Prosedürü .....	42

2.4.6.1	Koroner Sinüs Anatomisi .....	43
2.4.6.2	KRT' ye Yanıtın Koroner Sinüs Lead Pozisyonu ile İlişkisi .....	47
2.4.6.3	İmplantasyon Komplikasyonları .....	48
2.4.7	Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi Sonrası İzlem .....	48
2.4.8	Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisine Yanıtın Değerlendirilmesi .....	49
2.4.9	Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi Programlanması .....	53
3	GEREÇ ve YÖNTEM .....	54
3.1	Hastalar .....	54
3.2	Çalışma Protokolü .....	54
3.3	Pil implantasyonu .....	55
3.4	Ekokardiyografi .....	55
3.5	Elektrokardiyografi .....	56
3.6	İstatistiksel Analiz .....	56
4	BULGULAR .....	57
5	TARTIşMA .....	69
6	ÖZET .....	78
7	SUMMARY .....	80
8	KAYNAKLAR .....	82

## KISALTMALAR

<b>ACC/AHA</b>	:	American College of Cardiology/American Heart Association
<b>ADEi</b>	:	Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
<b>ARB</b>	:	Anjiotensin reseptör blokeri
<b>ARVD</b>	:	Aritmojenik sağ ventriküler displazi
<b>AV</b>	:	Atriyoventriküler
<b>BNP</b>	:	B-tipi natriüretik peptid
<b>BVP</b>	:	Biventriküler pacemaker
<b>CARE-HF</b>	:	Cardiac Resynchronization in Chronic Heart Failure
<b>COMPANION</b>	:	Comparison of Medical Therapy, Pacing and ICD in Heart Failure
<b>DM</b>	:	Diyabetes mellitus
<b>EF</b>	:	Ejeksiyon fraksiyonu
<b>EKG</b>	:	Elektrokardiyografi
<b>EKO</b>	:	Ekokardiyografi
<b>ESC</b>	:	European Society of Cardiology
<b>HT</b>	:	Hipertansiyon
<b>ICD</b>	:	İmplant edilebilen kardiyoverter defibrilatör
<b>IN-CHF</b>	:	İtalian Network on Congestive Heart Failure
<b>IVK</b>	:	İzovolümetrik kontraksiyon
<b>IVS</b>	:	İnterventriküler septum

<b>IVG</b>	:	İzovolümetrik gevşeme
<b>KMP</b>	:	Kardiyomiyopati
<b>KRT</b>	:	Kardiyak resenkronizasyon tedavisi
<b>KY</b>	:	Kalp yetersizliği
<b>LAO</b>	:	Sol anterior oblik
<b>LAVI</b>	:	Sol atriyum volüm indeksi
<b>LBBB</b>	:	Sol dal bloğu
<b>MADIT-CRT</b>	:	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial–Cardiac Resynchronization Therapy)
<b>MÉRİT-HF</b>	:	Metoprolol CR/XL Randomized İntervention Trial in Congestive Heart Failure
<b>MIRACLE</b>	:	Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation
<b>MIRACLE ICD</b>	:	Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation Implantable Cardioverter-Defibrillator
<b>mm</b>	:	Milimetre
<b>msn</b>	:	Milisaniye
<b>MUSTIC</b>	:	Multisite Stimulation in Cardiomyopathies
<b>MY</b>	:	Mitral yetersizliği
<b>NYHA</b>	:	New York Heart Association
<b>OMT</b>	:	Optimum medikal tedavi
<b>PATH-CHF</b>	:	Pacing Therapies in Congestive Heart Failure
<b>PROSPECT</b>	:	Predictors of response to cardiac resynchronization therapy
<b>RAFT</b>	:	Resynchronization/Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial

<b>RAO</b>	:	Sağ anteriyor oblik
<b>RBBB</b>	:	Sağ dal bloğu
<b>REVERSE</b>	:	The Resynchronization Reverses Remodelling in Systolic Left Ventricular Dysfunction
<b>RV</b>	:	Sağ ventrikül
<b>SA</b>	:	Sol atriyum
<b>SoIV</b>	:	Sol ventrikül
<b>SVDSÇ</b>	:	Sol ventrikül diyastol sonu çapı
<b>SVDSV</b>	:	Sol ventrikül diyastol sonu volümü
<b>SVSSÇ</b>	:	Sol ventrikül sistol sonu çapı
<b>SVSSV</b>	:	Sol ventrikül sistol sonu volümü
<b>TSİ</b>	:	Doku senkronizasyon görüntülemesi
<b>TTİ</b>	:	Doku tracking inceleme
<b>TYŞ</b>	:	Tersine yeniden şekillenme
<b>VKİ</b>	:	Vücut kitle indeksi
<b>VO2max</b>	:	Zirve oksijen tüketimi



## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Kalp Yetersizliğinin Tanımı .....	3
Tablo 2. Kalp Yetersizliğinin Etiyolojisi .....	5
Tablo 3. Kalp Yetersizliğinin Yapısal Anormalliğe Göre (ACC/AHA) Sınıflandırılması .....	7
Tablo 4. Tipik Kalp Yetersizliği Belirti ve Bulguları .....	9
Tablo 5. KRT Çalışmalarının Sonlanım Noktaları, Tasarımı ve Sonuçları .....	38
Tablo 6. Avrupa Kardiyoloji Cemiyetinin KRT'ye ilişkin önerileri (2013).....	41
Tablo 7. KRT'ye Olumlu Yanıtın Klinik ve Bazı Temel Ekokardiyografik Göstergeleri .....	51
Tablo 8. Hastaların Bazal Klinik ve Demografik Özellikleri.....	57
Tablo 9. Sol Ventrikül Leadinin İmplant Edildiği Koroner Sinüs Yan Dalı.....	58
Tablo 10. İki Gruptaki Hastaların İşlem Öncesi ve İşlem Sonrası 6. Ay QRS Sürelerinin (msn) Karşılaştırılması.....	59
Tablo 11. Birinci Grupta Sol Leadin Bırakıldığı Yan Dalın ve Denenen Yan Dalların Ortalama QRS Sürelerinin Karşılaştırılması.....	59
Tablo 12. İki Grubun İşlem Sonrası 6. Aydaki Ortalama QRS Sürelerinin Karşılaştırılması .	60
Tablo 13. İki Grubun Bazal Transtorasik Ekokardiyografi Bulgularının Karşılaştırılması.....	62
Tablo 14. Birinci Grubun Bazal ve 6. ay Transtorasik Ekokardiyografik Bulgularının Karşılaştırılması .....	63
Tablo 15. İkinci Grubun Bazal ve 6. ay Transtorasik Ekokardiyografik Bulgularının Karşılaştırılması .....	65
Tablo 16. İki Gruptaki Hastaların Bazal ve 6. ay NYHA Fonksiyonel Sınıfı ve pro-BNP Düzeylerinin Karşılaştırılması .....	66
Tablo 17. İki Grubun İşlem Sonrası 6. Ay Transtorasik Ekokardiyografi Bulgularının Karşılaştırılması .....	67
Tablo 18. İki grubun işlem sonrası 6. Ay NYHA fonksiyonel sınıfı ve pro-BNP değerlerinin karşılaştırılması .....	68

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Normal kalpte kontakt elektroanatomik haritalama ile biventriküler aktivasyon.....	18
Şekil 2. Sol dal bloğu olgusunda kontakt haritalama ile sağ ve sol ventriküler aktivasyon ....	19
Şekil 3. Sol dal bloğu olan dilate kardiyomiyopatili bir kalpte non kontakt haritalama ile sol ventriküler aktivasyon.....	20
Şekil 4. QRS süresi ile sol ventrikül aktivasyonunun ilişkisi. ....	21
Şekil 5. Kardiyak yeniden şekillenmeye etki eden ve tetikleyen faktörler .....	23
Şekil 6. Ventriküler yeniden şekillenme ve ventriküler disfonksiyonun ilerleyişi. ....	24
Şekil 7. A. Atriyoventriküler (AV) ileti gecikmesinin mitral inflow akımlarına etkisi .....	27
Şekil 8. Koroner sinüs ve yan dallarının sağ ön oblik (RAO) projeksiyonundaki şematik anatomisi .....	43

## RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Sol dal bloğı olan hastada interventriküler asenkroni. ....	29
Resim 2. M-mode kesit incelemesinde septum ve arka duvarın pik kontraksiyon süreleri arasındaki farkın ölçümesi .....	31
Resim 3. Kalp siklusu boyunca miyokart doku Doppler hızlarının grafiksel gösterilmesi.....	32
Resim 4. Koroner sinüs anatomisinin angiyoğrafik sınıflaması. ....	47

## GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. KRT ve dobutaminle yapılan inotropik tedavi karşılaştırılması ..... 33

Grafik 2. İki grupta görülen ciddi ventriküler aritmi sıklığı oranları ..... 60



## 1 GİRİŞ ve AMAÇ

Geride bıraktığımız çeyrek asırda yaşlı popülasyonun artması, koroner olay gelişen hastalarda sağkalımı uzatmada kaydedilen başarılar ve sol ventrikül sistolik disfonksiyonu gelişen hastaların daha iyi medikal tedavisi ve izlemi neticesinde özellikle endüstriyel toplumlarda kalp yetersizliği (KY) insidans ve prevalansı artmıştır. Farmakolojik tedavi, kaydedilen ilerlemelere rağmen KY' i önlemede ya da ilerleyişini tersine çevirmede yeterince etkili değildir. İleri evre KY' si olan hastaların genelde %50' si 4 yıl içinde ölmektedir . KY nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların %40' ında 1 yıl içinde ölüm ya da yeniden hastaneye yatış gerçekleşmektedir (1). Elektriksel ileti gecikmeleri, altta yatan kardiyomiyopatisi olan hastalarda, sol ventrikül işlev bozukluğunu ve KY belirtilerini artırmaktadır.

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT), senkronizasyon bozukluğuna bağlı sol ventrikül fonksiyonlarındaki bozulmanın kalp sitümülasyonu yöntemiyle düzeltilmesidir. Optimal farmakolojik tedaviye karşın New York Kalp Birliği (NYHA) işlevsel sınıfı III veya IV, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF)  $\leq$  %35, sol ventrikül diastol sonu çapı (SVDSÇ)  $>55$  mm ve QRS süresi  $\geq 120$  msn olan hastalarda KRT ile fonksiyonel kapasitede artış, semptomlarda iyileşme, mortalitede anlamlı derecede azalma saptanmıştır (2). Ayrıca KRT' nin sol ventrikül yeniden şekillenmesini tersine döndürdüğü, sol ventrikül sistol sonu ve diastol sonu basıncını azalttığı ve sol ventrikül EF' sini artırdığı gösterilmiştir (3). KRT oldukça yüksek maliyetli bir tedavi şeklidir. Her ne kadar KRT ileri evre KY' si olan hastalarda mortalite ve morbiditeyi azaltan bir tedavi seçeneği olsada, hastaların yaklaşık %25–30' unda KRT ile semptomlarda düzelme görülmeyebilir. Bu nedenle resenkronizasyon tedavisinden cevap almayı belirleyen klinik ve ekokardiyografik parametreler ve mortaliteyi etkileyen faktörler hala araştırma konusu olarak güncelliğini korumaktadır.

Kardiyak resenkronizasyon tedavisine yanıtın sol lead pozisyonu ile ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Sol leadin ventrikülün en son elektromekanik aktivasyon gösteren bölgesine konumlandırılması önerilmektedir (4). Bu amaçla implantasyon sırasında venografi yapılmalı ve leadin sol ventrikül mid veya basal seviyesinde posterior, posterolateral veya lateral venlerden uygun dala implantasyonu yapılmalıdır. Bu

Çalışmamızda sol lead implantasyonu için güncel kılavuzların önerdiği yan dalların, işlem sırasında biventriküler pacing elektrokardiyografi (EKG) ile elde edilen QRS süresi göz önüne alınarak seçilmesinin klinik ve ekokardiyografik yararını araştırmayı amaçladık.



## 2 GENEL BİLGİLER

### 2.1 KALP YETERSİZLİĞİ

#### 2.1.1 Tanımı, epidemiyolojisi, etiyolojisi

Kalp yetersizliği, istirahat veya efor sırasında nefes darlığı, çabuk yorulma ve/veya halsizlik gibi belirtileri, pulmoner konjesyon ve pretibial ödem gibi sıvı retansiyonu bulguları ve dinlenme sırasında kalpte yapısal ya da işlevsel bir anormalliğin objektif bir kanıtını bulandıran bir sendrom olarak tanımlanmıştır (Tablo 1) (5). Diüretik veya vazodilatör tedaviden yanıt alınması tanıda tek başına yeterli değildir ancak uygun tanısal incelemelerden sonra tanının belirgin olmaması halinde yararlıdır. Kalp yetersizliği, ventriküllerin kanı vücuda pompalama (sistolik fonksiyon), kanla dolma (diyastolik fonksiyon) veya her iki yeteneğini bozan yapısal ya da işlevsel bir kalp hastalığına bağlı olarak gelişebilir (6).

**Tablo 1. Kalp Yetersizliğinin Tanımı (19)**

<b>KY, hastalarda şu özelliklerin görüldüğü klinik bir sendromdur:</b>
<b>1-Tipik KY belirtileri;</b> istirahat ya da egzersiz sırasında nefes darlığı, halsizlik, yorgunluk, ayak bileklerinde ödem
<b>2-Tipik KY bulguları;</b> taşikardi, takipne, pulmoner ral, plevral efüzyon, juguler ven basıncında artış, periferik ödem, hepatomegali
<b>3-Dinlenme sırasında kalpte yapısal ya da işlevsel anormalliğe ilişkin objektif kanıt;</b> kardiomegali, üçüncü kalp sesi, kalp üfürümleri, ekokardiyografide anormallikler, natriüretik peptid konsantrasyonunda artış

Kalp yetersizliği, kalbin dokuların ihtiyaçı için yeterli miktarda kanı pompalayamaması veya bunu sadece yüksek doluş basınçları ile gerçekleştirebildiği bir tablodur. Kalp yetersizliği patogenezinde genel olarak geçerli tek bir mekanizma ortaya koymak zordur. En sık rastlanan kalp yetersizliği tabloları miyokard kasılma bozukluğunun neden olduğu pompa yetersizliğidir. Ancak kalp yetersizliği, kalbin gevşeme yetersizliğine, kapakların yapısal ve fonksiyonel bozukluklarına, bazen de vasküler ve hümorale faktörlere bağlı olabilir. Adaptasyon mekanizmaları kan volümünü, kardiyak doluş basınçlarını, kalp hızını ve kas kitlesini artırarak normal fizyolojiyi sağlamaya çalışır. Ancak bu mekanizmaların da uzun süreçte kardiyak iş yükünü artırması nedeniyle kalbin kasılma ve gevşeme kapasitesi daha da bozulmakta ve kalp yetersizliği hızlı ilerleme göstermektedir (6).

Kalp yetersizliği sık görülmesi, uzayan yaşam süresi ile prevalansının her geçen yıl artması ve çok yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahip olması nedenleriyle önemli bir halk sağlığı problemidir. Yaşla birlikte sıklığı artmakta olup 65 yaş üzeri görülme sıklığı %3-5, 75 yaş üzerinde ise %25'lere varmaktadır. Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin verilerine göre erişkin popülasyonda kalp yetersizliği prevalansı % 1-2'dir (1). Coğrafi dağılım olarak bakıldığında, örneğin Amerika Birleşik Devletlerin'de 4.7 milyon insanda (tüm nüfusun %1,5-2'si) kalp yetersizliği görülmekte olup, her yıl 550.000 kişiye yeni kalp yetersizliği tanısı konulmaktadır (7). Türkiye' de ise HAPPY (Heart failure prevalence and predictors in Turkey) çalışmasının verilerine göre KY prevalansı mutlak değer %2,9 saptanmıştır (8). Framingham çalışmasında 45-75 yaşları arasındaki insanlarda her 10 yılda bir kalp yetersizliği görülme sıklığı iki kat artmıştır. 65 yaşın altındaki tüm yaş gruplarında kalp yetersizliği erkeklerde kadınlardan daha fazla görülmektedir. İskemik kalp hastalıklarının erkeklerde daha fazla görülmesi bu durumu açıklayabilir. 75 yaşın üzerinde ise kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmektedir (9).

Kalp yetersizliği hastalarının hastanede yatış süreleri diğer hastalıklara nispeten daha uzundur. Tedavide modern çağın başladığı 1990'lı yıllardan önce, hastaların %60-70'i tanı konduktan sonraki 5 yıl içinde ölmekte ve pek çok ülkede kötüleşen belirtilerle hastane başvuruları, epidemiler halinde, sık ve tekrarlayıcı nitelikte seyretmekteydi. Yeni ve etkili tedaviler bu iki sonucu da iyileştirmiş, son yıllarda hastaneye yatışlarda %30-50 oranında, mortalitede ise daha küçük ancak anlamlı oranda rölatif bir azalma sağlamıştır



(10-12). Kalp yetersizliğinin etiyojisinde çok sayıda faktör tek başına veya çoğu zaman olduğu gibi eş zamanlı olarak rol alır. Aşağıda en sık nedenler tablo halinde verilmiştir.

**Tablo 2. Kalp Yetersizliğinin Etiyojisi (13)**

**Miyokard Hastalıkları**

- Koroner arter hastalıkları
- Hipertansiyon
- Kardiyomiyopatiler (Dilate KMP, Hipertrofik KMP, Restriktif KMP,

Aritmojenik Sağ Ventriküler Displazi, sınıflandırılmayan KMP)

- Metabolik/İnfiltratif hastalıklar (Amiloidoz, Hemokromatoz, Sarkoidoz)
- Endokrin hastalıklar (Diyabet, Hipo/Hipertiroidi, Cushing, Adrenal yetmezlik, Aşırı büyüme hormonu, Feokromasitoma)
- İmmun/inflamatuvar hastalıklar (Viral miyokardit, Chagas hastalığı)
- Toksik (Alkol, Sitotoksik ilaçlar, Negatif inotropik ilaçlar)
- İdiyopatik

**Kapak hastalıkları**

- Mitral darlık / yetersizlik
- Aort darlığı / yetersizlik
- Pulmoner darlık / yetersizlik
- Triküspid darlığı / yetersizlik

**Perikard hastalıkları**

- Efüzyon
- Konstuksiyon

**Endokard / endomiyokard hastalıkları**

- Löffler endokarditi
- Endomiyokardiyal fibrozis

**Konjenital kalp hastalıkları**

**Aritmiler**

- Atriyal / Ventriküler bradiaritmiler
- Atriyal / Ventriküler taşiaritmiler

**Yüksek debili durumlar**

### 2.1.2 Fizyopatolojisi

Kalp yetersizliği, bir 'indeks olayın' kalbin sistolik ve/veya diyastolik fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilemesiyle başlar. Bu indeks olay, miyokard infarktüsü gibi akut başlangıçlı veya hemodinamik olarak basınç ve/veya hacim yüküne neden olabilen kapak hastalıkları gibi sinsi başlangıçlı olabilir. Bu süreçte kalp debisinin ve doku perfüzyonunun sağlanabilmesi bazı kompensatuar mekanizmaların devreye girmesine bağlıdır. Kalbin pompalama işlevini sürdürebilmesini sağlayan başlıca kompensatuar mekanizmalar şunlardır:

1. Frank- Starling mekanizması
2. Nörohumoral sistemlerin aktivasyonu
3. Miyokardiyal yeniden şekillenme (remodeling)

İlk iki mekanizma hızlı bir şekilde, miyokard hasarı veya aşırı ventriküler yüklenmenin başlangıcından sonra dakikalar veya saatler içerisinde devreye girer ve kalbin pompalama işlevini normal düzeye getirir. Miyokardiyal yeniden şekillenme ise yavaş gelişir. Haftalar, aylarca sürebilir ve kalbin hemodinamik yüke uzun süreli uyumunda önemli rol oynar. Bütün bu mekanizmaların, kalbin işlevini normal sınırlarda devam ettirme kapasitesinin bir sınırı vardır. Bu sınır aşıldığında asemptomatik kalp yetersizliğinden semptomatik kalp yetersizliğine geçiş gözlenir.

### 2.1.3 Sınıflandırılması

Güncel ACC/AHA kılavuzları kalp yetersizliğini, kalp yetersizliğinin ortaya çıkışı ve ilerlemesini vurgulayan bir evreleme sistemi kullanarak sınıflamıştır (14). Bu sınıflama sistemine göre kalp yetersizliği gelişmesi bazı risk faktörleri ile ilişkilidir ve miyokardiyal hasarla başlar. Bu sınıflama tedavi için önemlidir. Çünkü sol ventrikül fonksiyon bozukluğu saptanmadan başlanan tedavi ile kalp yetersizliğine bağlı mortalite ve morbidite azaltılabilir (15).

**Tablo 3. Kalp Yetersizliğinin Yapısal Anormalliğe Göre (ACC/AHA) Sınıflandırılması**

<b>ACC/AHA kalp yetersizliği evreleri</b>	
<b>Evre A</b>	KY gelişme riski yüksek. Saptanan herhangi bir yapısal ya da fonksiyonel anormallik yok. Herhangi bir bulgu ya da <u>semptom</u> yok.
<b>Evre B</b>	Yapısal kalp hastalığı var, ancak KY ile ilişkili herhangi bir bulgu ya da <u>semptom</u> yok.
<b>Evre C</b>	Semptomatik KY ve altta yatan yapısal kalp hastalığı mevcut
<b>Evre D</b>	Maksimum tıbbi tedaviye rağmen gelişmiş yapısal kalp hastalığı ve istirahat halinde saptanmış KY <u>semptomları</u> mevcut.

#### **2.1.4 Fonksiyonel Kapasite**

Kalp yetersizliği hastalarının sınıflandırılması New York Heart Association (NYHA) tarafından geliştirilen, belirti oluşması için gereken efor miktarını değerlendiren gösterge çizelgesi ile yapılır. Her ne kadar öznel şikayetlerden oluşan bir sınıflandırma olma da NYHA fonksiyonel sınıflamasının kronik kalp yetersizliğinde prognozun güçlü bir öngördürücüsü olduğu kanıtlanmıştır. NYHA fonksiyonel sınıflanma çizelgesi aşağıda verilmiştir.

- **Sınıf I** : Fizik aktivitede kısıtlılık yok. Olağan fizik aktivite yorgunluk, nefes darlığı ve çarpıntı gibi şikayetlere sebep olmaz.
- **Sınıf II**: Fizik aktivitede hafif kısıtlılık var. İstirahatte semptom görülmez. Olağan fizik aktivite sonucunda minimal yorgunluk, çarpıntı, nefes darlığı ve göğüs ağrısı olabilir.

- **Sınıf III:** Fizik aktivitede belirgin kısıtlılık var. Hasta istirahatte normal olmasına rağmen olağan fizik aktivite bile belirgin semptom oluşmasına neden olur.
- **Sınıf IV:** Fiziksel aktivitede kısıtlama olmadan hiçbir aktivite gerçekleştirilemez. Konjestif kalp yetersizliği belirtileri istirahatte dahi ortaya çıkabilir.

Kalp yetersizliği hastalarının %60' ında NYHA sınıflandırmasına göre sınıf II ve III belirtiler mevcuttur. Farmakolojik tedavinin yararlarına rağmen kalp yetersizliği hastalarının yaklaşık %20'sinde orta-ileri derecede belirtiler devam etmekte ve bu hastalarda yıllık mortalite %50'lere kadar ulaşmaktadır. Leclercq ve arkadaşları 50 hastanın ortalama 15 aylık mortalite oranını NYHA sınıf III hastalar için %12.5, sınıf IV hastalar için %52.2 olarak bildirmişlerdir (16). Ölüm sıklıkla pompa yetersizliği ve aritmi nedeniyle olmaktadır. MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure) çalışmasında NYHA sınıf III belirtileri olan hastalar daha çok ani ölüm (%64) nedeniyle kaybedilirken, NYHA sınıf IV belirtileri olan hastalarda ölüm nedeni (%33) ağırlıklı olarak pompa yetersizliğidir (17).

## **2.1.5. Kalp Yetersizliğinde Tanı**

### **2.1.4.1 Belirti ve Bulgular**

Kalp yetersizliği tanısı özellikle asemptomatik dönemde zor olabilmektedir. Sol ventrikül disfonksiyonu olan hastaların yaklaşık yarısı asemptomatiktir. Semptomu olan hastalar arasında en sık ve en erken semptom özellikle eforla olan nefes darlığıdır. Kalp yetersizliği belirti ve bulguları (Tablo 4.) bireye özgül değildir. Belirti ve bulguların saptanması ve yorumlanması obez bireylerde, yaşlılarda ve kronik akciğer hastalığı olanlarda özellikle zor olabilir (1,18).

**Tablo 4. Tipik Kalp Yetersizliği Belirti ve Bulguları**

<b>Belirtiler</b>	<b>Bulgular</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Nefes darlığı , ortopne</li><li>• Egzersiz toleransında azalma</li><li>• Paroksizmal noktürnal dispne</li><li>• Ayak bileği şişliği</li><li>• Çarpıntı, senkop</li><li>• Kilo artışı (&gt;2 kg/hafta)</li><li>• Hışıltı, gece gelen öksürük,</li><li>• İştahsızlık, şişkinlik hissi</li><li>• Kilo kaybı (İleri yetersizlikte)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Jügüler ven basıncında artış</li><li>• Hepatojuguler reflü</li><li>• Üçüncü kalp sesi, üfürüm</li><li>• Periferik ödem</li><li>• Akciğerlerde krepitasyon</li><li>• Akciğerlerde havalanma azlığı, bazallerde matite</li><li>• Taşikardi, düzensiz nabız, taşipne (&gt;16 solunum/dk)</li><li>• Hepatomegali, asit</li><li>• Kaşeksi</li></ul>

#### **2.1.4.2 Genel Tanısal Testler**

Anamnez ve fizik muayene ile oluşan kalp yetersizliği şüphesi, objektif testlerle doğrulanmalıdır. Kalp yetersizliği olan hastaların değerlendirilmesinin diğer amaçları, kalpte işlev bozukluğu tipinin ve nedensel faktörlerin ortaya çıkarılması, prognozu belirlemek ve tedaviyi yönlendirmektir (19).

*Hastayı değerlendirirken tanıyı teyit etmek için;*

- Natriüretik peptid
- Elektrokardiyografi (EKG)
- Göğüs radyografisi
- Ekokardiyografi (EKO) en önemli tetkiklerdir.

*Kalp yetersizliğinin nedeninin aydınlatmak ve tedaviyi planlamak için ise;*

- Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme
- Bilgisayarlı Tomografi görüntüleme
- Radyonüklid ventrikülografi
- Akciğer fonksiyon testleri
- Egzersiz testi (Altı dakika yürüyüş testi ile semptomlar değerlendirilebilir)
- Holter (Çarpıntı ve senkop gibi şikâyeti olanlarda aritmilerin takibinde)
- İnvaziv yöntemler: Koroner anjiyografi, sağ kalp kateterizasyonu, pulmoner arter kateterizasyonu, endomiyokardiyal biyopsi kullanılabilir (20-22) .

### **2.1.5 Kalp Yetersizliği Tedavisi**

Tanı konmuş kalp yetersizliği hastalarında tedavi hedefleri, belirti ve bulguları iyileştirmek (örn: ödem), hastane başvurularını önlemek ve sağkalımı arttırmaktır. Etkin farmakolojik tedaviler hem yaşam kalitesini iyileştirmekte ve işlevsel kapasitenin artışı sağlamakta, hem de mortalite ve hastane başvurularını azaltmaktadır. Kalp yetersizliğinde farmakolojik tedavi dışı yaklaşımların da önemli bir yeri vardır. Bunlar arasında KRT son 10 yılda önemli faydalar sağladığı ispatlanarak ön plana çıkmıştır.

### 2.1.5.1 Kalp Yetersizliğinde İlaç Dışı Tedavi

Son yıllarda kalp yetersizliği tedavisindeki ilaçla tedavi ve girişimsel yaklaşımlarda kaydedilen önemli gelişmelere karşın ilaç dışı yaklaşım ilkeleri halen önemini korumaktadır. Yaklaşım ilkeleri başlıca; hasta ve ailenin eğitimi, kilo izlemi, ideal kilonun korunması, diyet ve egzersizdir. Bu ilaç dışı yaklaşımlar bazen hasta uyumunun düşük olacağı düşüncesiyle gözardı edilebilmektedir. Ancak unutulmaması gereken bir nokta, bu yaklaşımlara uyumu düşük olan hastaların ilaç tedavisine de uyumlarının düşük olacağıdır.

*Kalp yetersizliğinin tedavisinde ilaç dışı yaklaşımlar:*

- Sigaranın bırakılması
- Fazla kiloların verilmesi
- Hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabetin kontrolü
- Alkolün bırakılması
- Günlük tuz alımının 3 gramı geçmemesi
- Yapabileceği kadar fiziksel etkinliğe izin verilerek fiziksel kondüsyonun korunması ve düzeltilmesi
- Enfeksiyonlara karşı aşılınmak
- İleri kalp yetersizliği olan hastalarda günlük sıvı alımı 1,5-2 litre/gün ile sınırlandırılması
- Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, sınıf I antiaritmikler, lityum benzeri ilaçlar, non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri (verapamil, diltiazem), trisiklik antidepressanlar, kortikosteroidlerden kaçınılması

### 2.1.5.2 Kalp Yetersizliğinde Farmakolojik Tedavi

#### 2.1.5.2.1 ADE İnhibitörleri ve Beta Blokerler

Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ADEİ) sistolik KY hastalarında morbidite ve mortaliteyi azalttıkları gösterilmiştir. Bu tedavilerin birbirini tamamlayıcı olduğu ve sistolik KY tanısı konduktan sonra mümkün olan en kısa sürede başlanmalarına ilişkin görüş birliği bulunmaktadır. Betablokerler sıklıkla EF' de önemli iyileşme

sağlarken, ADE inhibitörlerinin sol ventrikül yeniden şekillenmesi üzerinde ılımlı etkisi bulunmaktadır (23-26).

#### **2.1.5.2.2 Mineralokortikoid/aldosteron Reseptör Antagonistleri**

Kontrendikasyon ya da tolerans sorunu yoksa sol ventrikül  $EF \leq 35$  olan ve semptomatik KY bulunan, betabloker veya ADEİ' ler ile tedavi edilmekte olan ve ciddi böbrek işlev bozukluğu olmayan veya hiperkalemisi olmayan hastalarda endikedir. Eplerenona ek olarak infarktüs sonrası sol ventrikül  $EF < 40$  olan hastalarda endikedir (27-29).

#### **Anjiyotensin Reseptör Blokerleri**

Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) temel olarak ADEİ' leri tolere edemeyen hastalarda alternatif olarak önerilir (30). Ancak sol ventrikül  $EF < 40$  olan, ADEİ ve betabloker ile optimal tedaviye rağmen semptomatik seyreden KY hastalarında ARB' ler artık ilk tercih değildir. Bunun nedeni, EMPHASİS-HF çalışmasında, eplerenonun ARB üzerine eklenmesine göre ADEİ' lere eklenmesi ile mortalite ve morbiditede daha büyük bir azalma sağlamasıdır.

#### **İvabradin**

İvabradin sinus düğümündeki If kanallarını inhibe eden bir ilaçtır. Farmakolojik etkisi sinüs ritmindeki hastalarda kalp hızını yavaşlatmasıdır ancak atriyal fibrilasyonda ventrikül hızını yavaşlatmamaktadır. “The Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine” (Trial-SHIFT) çalışmasında, kalp yetersizliğinde sol ventrikül işlevlerini ve yaşam kalitesini iyileştirdiği görülmüş ancak kardiyovasküler nedenli ölüm, ya da tüm nedenlere bağlı ölüm azalmasının anlamlı olmadığı saptanmıştır (31).



## **Diüretikler**

Kalp yetersizliği olan hastaların tedavisinde ilk adım, sıvı birikmesinin kontrol altına alınmasıdır. Diüretikler sıvı yüklenmesine bağlı pulmoner ve periferik göllenmesi olan hastaların semptomatik tedavisinde vazgeçilmez ilaçlardır. Diüretik kullanımı ile hastaların nefes darlığının hızlı bir şekilde düzelmesi ve egzersiz toleransının artması nedeniyle sıvı yükü olan hastalara rutin olarak önerilmektedir (32). Bu ilaçların yaşam süresi üzerine olan etkileri ile ilgili yapılan çalışma olmamakla beraber, ACE inhibitörü ve beta-bloker kullanan hastalara tolere edilebildiği ölçüde verilmelidir.

## **Digoksin**

Kalp glikozitleri atriyal fibrilasyon varlığında kalp yetersizliğinde ventrikül hızını yavaşlatmak için kullanılabilir (146). Atriyal fibrilasyon varlığında beta-bloker ile birlikte digoksin kullanımı bu ilaçların tek kullanımından daha etkilidir. Tüm ilaçların kullanıldığı kalp yetersizliği tedavisine rağmen semptomları gerilemeyen hastalarda mortaliteyi azaltmasa da hastaneye yatış sıklığını azaltır ve semptomları geriletir (33).

## **Hidralazin ve İsosorbiddinitrat**

Orijinal vazodilatör tedavidir. Bazı özel durumlar hariç özgül bir rolü yoktur. Ancak ADEİ ve ARB kullanılmayan durumlarda kullanılabilir. Nitratların tek başına kullanımı genellikle önerilmez (34).

Farmakolojik tedavinin yararlarına rağmen KY hastalarının yaklaşık %20'sinde orta-ileri derecede semptomlar devam etmekte ve bu hastalarda yıllık mortalite %50'ye kadar çıkmaktadır. Optimal medikal tedaviye rağmen semptomları devam eden hastalarda yüksek morbidite ve mortalite oranları izlenmesi nedeniyle kalıcı kalp pili, üç odacıklı kalıcı kalp pili / implante edilebilen kardiyoverter defibrilatör, ultrafiltrasyon, sol ventrikül destek cihazları, kalp transplantasyonu uygulamaları KY kılavuzlarında önerilmiştir (1).

## 2.1.6 Kalp Yetersizliğinde Prognoz

Kalp yetersizliği, yüksek mortalite hızı ile ilişkilidir. Genelde hastaların %50'si 4 yıl içinde ölmektedir. Kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların %40'ı 1 yıl içinde ölmekte ya da yeniden hastaneye yatırılmaktadır (1). Yapılan çalışmalarda, KEF-KY hastalarının mortalitesi de normal popülasyona göre yüksek saptanmıştır (35).

Sistolik kalp yetersizliğinde mortalite ile ilişkili pek çok faktör bulunmaktadır. New York Kalp Birliği fonksiyonel sınıfı, azalmış sol ventrikül EF ve azalmış kardiyak indeks, diastolik işlev bozukluğu, azalmış sağ ventrikül işlevi, maksimal egzersizle zirve oksijen basıncının düşmesi, doku perfüzyonunun bozulmasına bağlı bulgular sistolik KY olgularında prognoz belirleyici olarak en sık kullanılan faktörlerdir. Tedavi ile hemodinamik düzelmenin olmaması ve konjesyon bulgularının devam etmesi (ortopne, juguler venöz dolgunluk, ödem, kilo artışı ya da diüretik ihtiyacının artışı) kötü prognozla ilişkilidir (34). Komorbid faktörler ve kalp yetersizliğinin nedeni de önemli prognoz göstergelerindedir (36-38). Bunlar dışında erkek cinsiyet, S3 veya yükselmiş juguler venöz basınç, fonksiyonel mitral yetersizliği varlığı, 6 dakikalık yürüme mesafesi, düşük kan basıncı, yüksek pulmoner arter basıncı ve EKG' de uzun QRS süresi ve sol dal bloğu (LBBB) saptanması mortalite belirleyicilerindedir. Sağkalım ile noradrenalin, renin, arjinin-vazopressin, aldosteron, atrial ve B tipi natriüretik peptitler, endotelin-1 düzeyleri, C-reaktif protein düzeyleri arasında güçlü ters koorelasyon saptanmıştır. Sistolik KY'de kullanılan prognostik değişkenler aşağıda verilmiştir.

### *Demografik özellikler, hikâye ve fizik muayene*

- Yaş, cinsiyet, NYHA sınıfı, vücut kitle indeksi
- Konjesyon bulguları, artmış jugular venöz basınç, S3, düşük sistolik kan basıncı, yüksek kalp hızı
- Diyabetes mellitus, böbrek işlev bozukluğu, depresyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ)
- İskemik etyoloji, miyokard enfarktüsü hikâyesi

### *Rutin laboratuvar testler*

- Serum sodyumu
- Karaciğer enzimleri, bilirubin
- Serum kreatinin/kreatinin klirensi
- BUN/üre
- Serum albumini
- Ürik asit
- Hemoglobin
- Troponin I/T
- Üriner albümin kreatinin oranı

### *Nörohormonlar, sitokinler ve ilişkili faktörler*

- Plazma renin aktivitesi
- Anjiotensin II
- Aldosteron
- Katekolaminler
- Endotelin-1
- Natriüretik peptitler
- Vazopresin/Ko-peptin
- Sitokinler

### *Elektrokardiyografi bulguları*

- Geniş QRS
- Sol ventrikül kalınlaşması
- Atriyal fibrilasyon
- Kompleks ventrikül aritmileri

- Kalp hızı değişkenliğinde azalma

### *Görüntüleme*

- Sol ventrikül boyutları ve oransal kısalma
- Telekardiyografide kardiyotorasik oran
- Duvar hareket indeksi
- Atım oranı
- Sol atrium boyutu
- Restriktif dolma paterni
- Azalmış sağ ventrikül fonksiyonu
- İskemi ve canlılık değerlendirmesi, aritmojenik substrat

### *Egzersiz testi/hemodinamik değişkenler (dinlenme/egzersiz)*

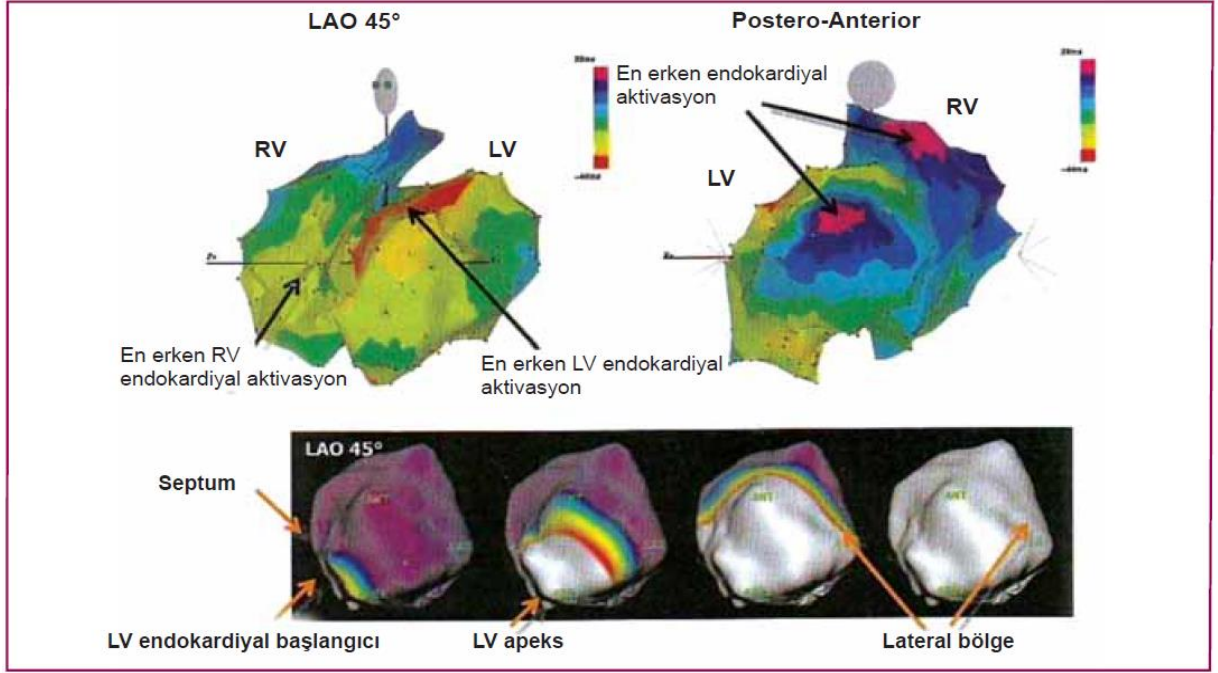
- Zirve oksijen tüketimi (VO<sub>2</sub>max)
- Maksimum/pik (normal >20 mL/kg/dk)
- 6-dk yürüme testi (normal >600 md)
- Kardiak indeks (normal >2.5 L/min/m<sup>2</sup>)
- Sol ventrikül diyastol sonu basıncı/pulmoner arter köşe basıncı (normal <12 mmHg)

## **2.2 KALBİN İLETİ SİSTEMİ**

### **2.2.1 Normal Kalbin Elektriksel Aktivasyonu**

Ventriküler iletim sistemi trifasiküler yapıdadır. Sağ dal ve sol dalın ön ve arka dalları ventrikül içi iletimi sağlar. Sağ dal intramiyokardiyal olarak ilerledikten sonra sağ ventrikül apeksinde ön papiller kasın tabanındaki purkinje pleksuslarında sonlanıncaya

kadar ventriküller arası septumun sağ yarısında ilerler. Sol dal ventriküller arası septum içinde kısa bir intramiyokardiyal gidişe sahiptir. Daha sonra ön alt, arka alt, sentro-septal bölüme ayrılır. Sonuncu bölüm sol ventrikülün midseptal alanını innerve eder ve ana sol dal ya da sol dalın ön ya da arka bölümlerinden ya da her ikisinden kaynaklanır. Ön alt bölümü arka alt bölümünden daha uzun bir gidişe sahip olduğundan hasara daha duyarlıdır. Bu üç alt bölüm purkinje lifleri ağı içinde devam eder, septumun alt üçte birinde subendokardiyal alanda yerleşiktir ve papiller kaslara uzanır. Normal kalpte endokardiyal ventriküler aktivasyonun ilk yeri genellikle sol ventrikül, interventriküller septum ya da anterior bölgedir. On milisaniye (msn) içinde aktivasyon sağ ventrikül endokardiyumunda, sağ dalın çıkışında ön papiller kasın bağlantısının yanından başlar. Bu bölgelerin aktivasyonu sonrasında depolarizasyon sağ ve sol ventrikülde aynı anda ilerler. Depolarizasyon apekten tabana, septumdan yan duvara her iki ventrikülde ilerler. En geç aktive olan endokardiyal alanlar sağ ventrikülde pulmoner konus ve atriyoventriküler (AV) sulcus yanındaki bazal alanlardır. Tümüyle sol ventrikül arka-yan alan kalbin en geç depolarize olan alanıdır. Depolarizan dalga formu sentrifugal olarak endokardiyumdan epikardiyuma yayılır. En erken ventriküler epikardiyal aktivasyon yeri sağ ventrikülün pretrabeküler alanıdır. Daha sonra apekten tabana yayılım gösterir (39) (Şekil 1).

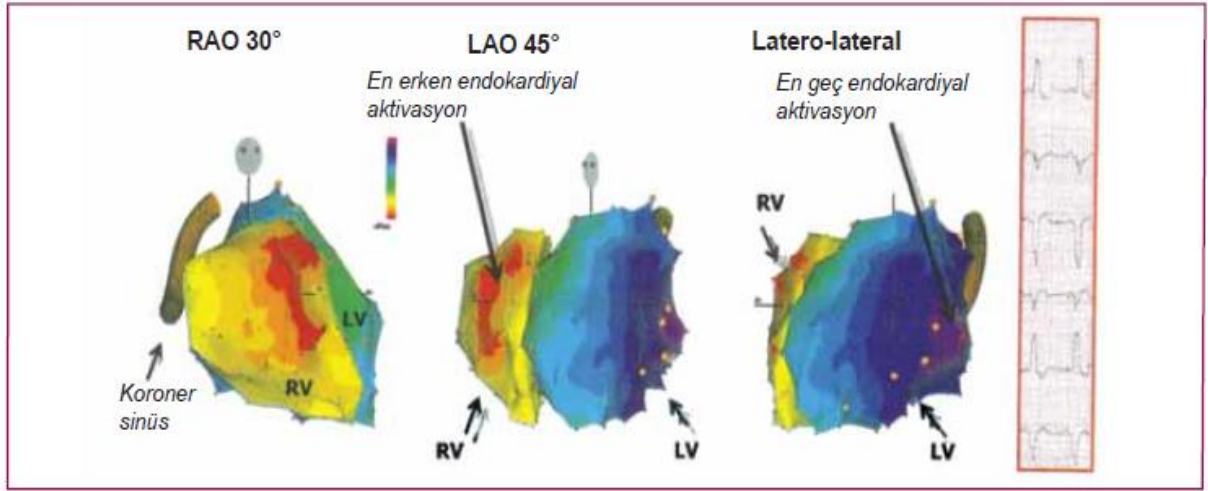


**Şekil 1. ÜST PANEL:** Normal kalpte kontakt elektroanatomik haritalama ile biventriküler aktivasyon, en erken aktivite LV septumda izlenirken, en geç sağ ve sol ventrikülün arka-yan duvarında izlenmekte. **ALT PANEL:** Normal kalpte non-kontakt haritalama ile sol ventriküler aktivasyon, aktivasyon septal bölgeden başlayarak ön, yan duvarlara ve en son arka duvara yayılmakta (39).

## 2.2.2 Kalp Yetersizliğinde Kalbin Elektriksel Aktivasyonunda Gözlenen Değişimler

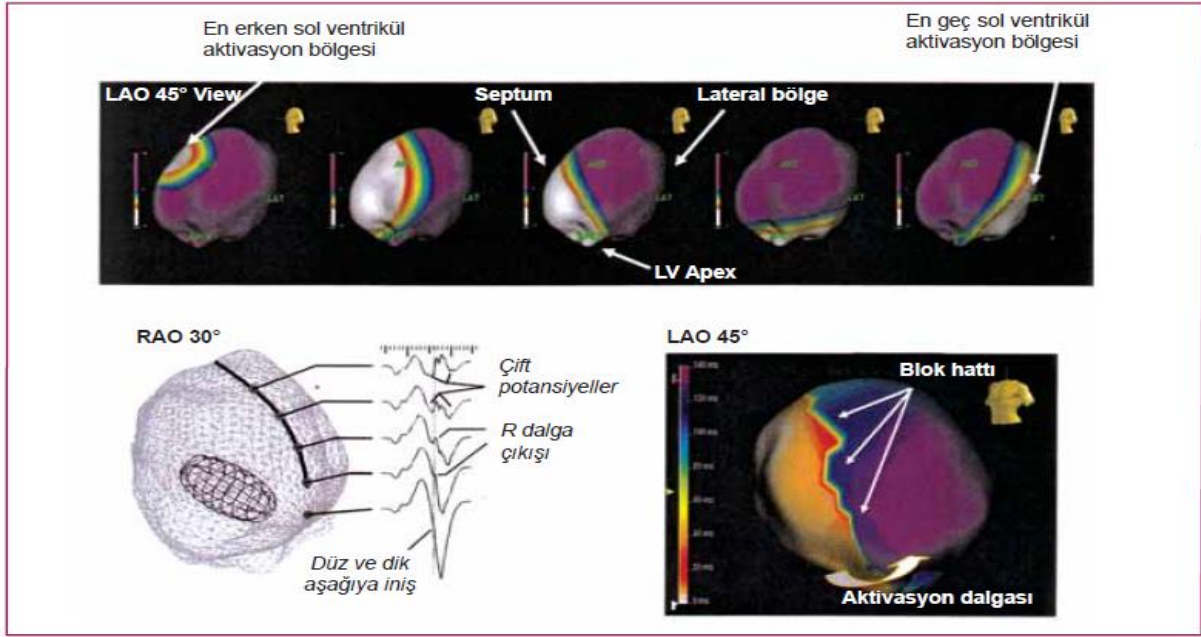
Elektriksel ve yapısal remodeling önemli bir uyarlayıcı mekanizma olarak ilk etapta kalbin pompalama fonksiyonunun devamını sağlarsa da ilerleyen süreçte hastalığın ilerlemesine ve kalp yetersizliğinin kötü prognozuna katkıda bulunur. Kalp yetersizliğinde kalbin ileti sisteminde birçok değişiklik meydana gelir. Elektriksel uyarı primer olarak yavaş iletim özellikleri ile çalışan miyokardiyum üzerinden olmaya başlar. Hızlı çalışan özelleşmiş iletim sistemi geri planda kalır. Ventriküllerin bütünüyle aktivasyonu için gerekli olan zaman normalden daha uzun olur ve bu da EKG'ye QRS süresinde uzama olarak yansır.

Sol dal bloğunda ilk aktivite sağ ventrikül ön-yan duvarında izlenir. Sırasıyla apeks, septum, çıkış yolu ve bazal bölgeye yayılır. Septumdan ilerleyen aktivite sol ventriküle ulaşır, sağ ventrikülde olanın tersine Purkinje sistemini kullanmaksızın septumda başlayan aktivite alttan ön-yan duvara yayılır. Genellikle de sağ ventrikül aktivasyonundan 40-70 msn. sonradır. Bütünsel olarak kalbin aktivasyon zamanı uzamıştır (Şekil 2).



**Şekil 2.** Sol dal bloğu olgusunda kontakt haritalama ile sağ ve sol ventriküler aktivasyon. En erken aktivite, RV ön-yan bölgede izlenirken, 45 msn sonra sol ventrikül septal aktivite izlenmekte. En geç aktivite sol ventrikül arka-yan duvarda izlenmekte (39). (RV: Sağ ventrikül, RAO: Sağ anterior oblik, LAO: Sol anterior oblik)

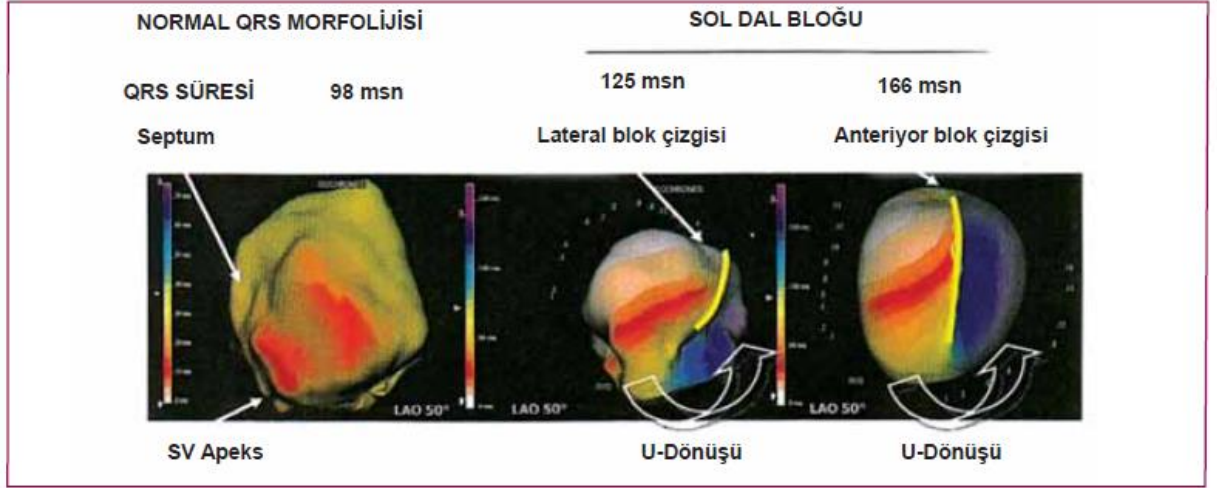
İleti yollarındaki bozukluğa bağlı, ön yada ön-yandan ilerlemeyen aktivite mitral annulus yanında bazal yan/arka-yan duvarda sonlanır. Sol dal bloğunda aktivasyon süresi 80-150 msn. sürer. İletimde gecikme, endokarddan ziyade intramiyokardiyal gecikmeye bağlıdır. Transseptal iletimin iyi olduğu nispeten dar QRS kompleksli sol dal bloklarında, sol ventrikül içindeki ileti bloğu daha yan bir hat üzerinde izlenir (39) (Şekil 3).



**Şekil 3. ÜST PANEL:** Sol dal bloğu olan dilate kardiyomiyopati bir kalpte non kontakt haritalama ile sol ventriküler aktivasyon. Aktivite mid-septumda başlamakta, öndeki fonksiyonel blok nedeniyle apeks etrafından U dönüşü ile dönmekte. **ALT PANEL:** Solda intrakardiyak EKG’de ön bölgede ileti kusurunu gösteren parçalanmış sinyaller. Sağda sol ventrikül içindeki fonksiyonel blok hattı izlenmekte (39)

Normal ileti sistemine sahip kalpte purkinje ağından iletim yoluyla 50-80 msn. içinde ventriküler elektriksel aktivasyonun yayılımı olur ve ardından benzer şekilde senkron kontraksiyon gelişir. Ventriküler ileti gecikmesi olan kalp yetersizlikli hastalarda elektriksel aktivasyon zinciri anlamlı şekilde değişmiştir. Aktivasyon biçimi U şeklini alır (Şekil 4). Bu şekilde erken ve geç aktivasyon/kontraksiyon bölgeleri oluşur. Elektriksel aktivasyon süresi 100-150 msn. kadar uzar. En geç aktivasyon bölgeleri sol ventrikül yan ve arka-yan duvarlarıdır ve bu bölgeler sol ventrikülün kardiyak resenkronizasyon tedavisi için hedef bölgeleridir.





**Şekil 4.** QRS süresi ile sol ventrikül aktivasyonunun ilişkisi. Normal QRS süresi olgusunda sol ventrikül sürekli ve homojen aktivasyon gösterirken, QRS süresi uzadıkça yandan öne kayan blok hattı izlenmektedir, sol ventrikül aktivasyonu U dönüşü ile yayılmaktadır (39) (SV: Sol ventrikül).

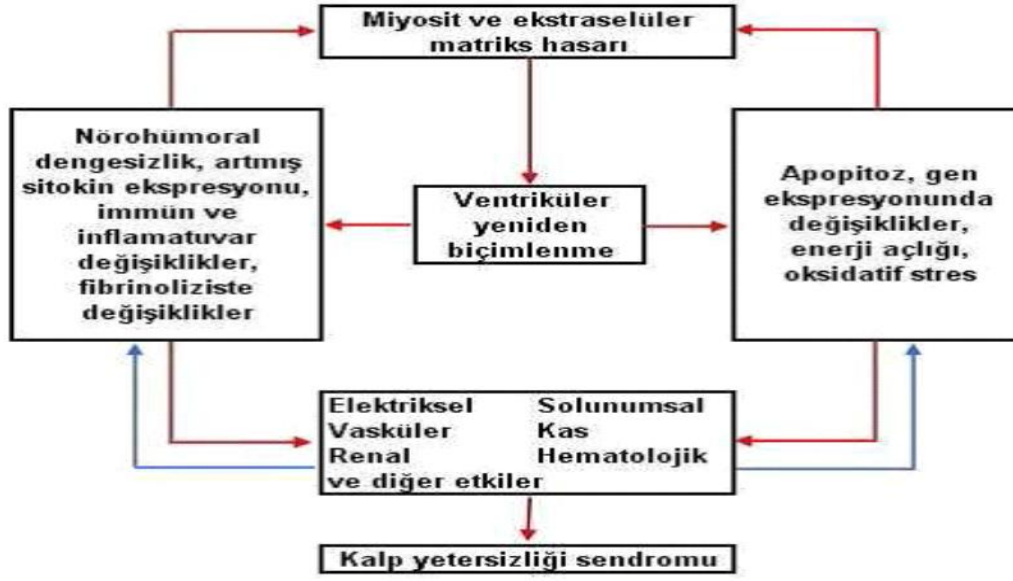
Biventriküler kalp pili ile sağ ventrikül endokardiyumundan ve sol ventrikül epikardiyumundan uyarı verilir. Sağ ventrikülden verilen uyarı endokardiyal olarak yayılarak transseptal yayılımla sol ventriküler septum, ön duvar, sonrada yan bölgeye yayılır. Daha sonra intramiyokardiyal gecikmeye uğrayarak epikardiyuma ilerler. Sol ventrikül epikardiyumundan yapılan uyarı radyal olarak epikardiyumda ve daha sonra endokardiyumda yayılır. Farklı iki yerden gelen dalga formları sol ventrikülün ön-üst bölgesi seviyesinde karşılaşır. Sol dal bloğunda rastladığımız U biçimli aktivasyon biçimi bu şekilde ortadan kalkar. Epikardiyal ve endokardiyal aktivasyon dalgalarının zıt yönlerden gelmesi ile transmural aktivasyon zinciri senkronize olur. Biventriküler pacing ventrikül içi ve ventriküller arası asenkroniyi azaltır. Hatta bazı olgularda bütünü ile ortadan kaldırır. Biventriküler ve sol ventriküler aktivasyon zamanlarının her ikisinin birden azalması pacemaker implantasyonu öncesi uzamış olan QRS süresini de kısaltır.

## 2.3 KARDİYAK YENİDEN ŞEKİLLENME

### 2.3.1 Tanımı

Kardiyak yeniden şekillenme (remodeling) kardiyak hasar sonrası kalp boyutlarında, şeklinde ve fonksiyonunda görülen değişikliklere sebep olan moleküler, hücresel, intertisyel ve genetik değişiklikler olarak tanımlanır (40-41). Esasen kardiyak veya ventriküler yeniden şekillenme terimleri konjestif kalp yetersizliğinin seyrinde meydana gelen yapısal dinamik değişiklikleri tanımlar. Kardiyak yeniden şekillenme, kalp yetersizliğinin klinik seyrini etiyolojiden bağımsız olarak belirleyen majör bir faktördür (42). Kardiyak resenkronizasyon sonrası, yeniden şekillenmenin durması ve geriye doğru olumlu yönde işlemesi, tersine yeniden şekillenme (reverse remodeling) olarak tanımlanmaktadır.

Kardiyak yeniden şekillenme fizyolojik (adaptif) veya patolojik olabilir. Fizyolojik yeniden şekillenme sporcularda görülebilen dengeleyici yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri içerir. Patolojik yeniden şekillenme akut miyokard infarktüsü, basınç yüklenmesi (aort darlığı, hipertansiyon), volüm yüklenmesi (kapak yetersizlikleri), idiyopatik dilate kardiyomiyopati ve inflamatuvar miyokard hastalıkları sonrası gözlenir. Başlatıcı neden farklı olsa da hastalıkların sebep olduğu hücresel ve moleküler değişiklikler ortaktır. Remodelingi başlatan faktörler aslında kalp yetersizliğinin prognozunu belirler. Kardiyak yeniden şekillenme kalp yetersizliği semptomları gözlenmeden aylar, hatta yıllar önce başlar, belirtiler geliştikten sonra da devam eder. Yeniden şekillenme sürecindeki moleküler ve hücresel değişiklikler miyosit hipertrofisi, kontraktıl proteinlerdeki değişiklikler, miyosit ölümü ve apoptoz, ekstrasellüler matriks değişiklikleri ve fetal genlerin ekspresyonu olarak sıralanabilir (Şekil 5).



**Şekil 5.** Kardiyak yeniden şekillenmeye etki eden ve tetikleyen faktörler

Yeniden şekillenme koordinasyonu ve regülasyonu hücresel değişiklikler gibi karmaşık ve halen araştırılma aşamasındadır. Yeniden şekillenme sürecinin ilerlemesinde sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı olarak gelişen nörohumoral aktivasyonun önemli rolü vardır. Dolaşımda veya doku düzeyinde norepinefrin, anjiotensin II, aldosteron, endotelin ve sitokin düzeyleri artmıştır. Azalmış debiye sekonder doku hipoperfüzyonunu kompanse etmek için artan nörohumoral aktivasyon, kardiyak fonksiyonların giderek daha da bozulmasına neden olur. Renal hipoperfüzyona sekonder renin ve anjiotensin düzeyleri yükselir. Sodyum ve su tutulumu artar, arteryel ve venöz konstrüksiyon gelişir, artan önyük ve ardyüke bağlı kalbin hemodinamik yükü ağırlaşır.

Nörohumoral aktivasyon ayrıca terminal diferansiye kardiyomiyositlerin genetik büyüme özelliklerini değiştirir ve bu hücreler üzerindeki oksidatif stresi artırır. Hücresel düzeyde miyokardiyal kasılma bozulur, apoptoza eğilim artar. Nörohumoral aktivasyona bağlı düzeyleri yükselen norepinefrin, anjiotensin II, endotelin gibi peptidlerin ve sitokinlerin matriks metalloproteinaz mRNA seviyelerini arttırdıkları gösterilmiştir (43). Artan metalloproteinazların etkisi ile intertisyel doku yapısında önemli değişiklikler olur; kollagen yıkımı artar, kollagen fenotipinde değişiklikler izlenir. Ekstrasellüler matrikste



fonksiyon bozukluğuna neden olan etken miyokard hasarıdır. Miyokard hasarı, hücrelerin protein ekspresyonunda ve organellerin tamir süreçlerinde değişiklikler yaparak miyokard hücrelerinin yapısını fetal fenotipe doğru kaydırır. Bu durum, miyokardın yeniden şekillenmesinde anahtar rolü oynayan miyosit hipertrofisine neden olur. Miyosit hipertrofisini, kalp boşluklarında dilatasyonu, intertisyel fibrozu ve bozulmuş ventriküler geometriyi içeren anatomik değişiklikler kardiyak yeniden şekillenmenin en belirgin özellikleridir.

Ventrikül hacim artışı varlığında artan diyastolik hacim stresi, sarkomerlerde seri şeklinde replikasyona, miyositlerde uzamaya ve ventrikül dilatasyonuna neden olur. Bu etki, sistolik stresi normale çeviren orantılı duvar kalınlaşmasına neden olan sistolik streste orta dereceli bir artışa neden olur. Kronik hacim artışı olan ventrikül daha fazla sferik olur. Başlangıçta bu süreç, atım hacminin sağlanmasına yardımcı olsa da, zamanla duvar incelmeye ve miyokard kontraktilesinin kaybına yol açar. Ventrikül yapısındaki bu değişiklikler papiller kas geometrisini bozabilir ve fonksiyonel mitral yetersizliğine neden olabilir. Anormal artmış yüke uzun süre maruz kalan ventrikül, yeniden şekillenmeye rağmen kompensasyonu sürdürmede başarısız kalabilir ve sonunda kanı pompalama gücünde kayıp gelişir (45-46).

Kalp yetersizliğinin kompensasyon mekanizmaları arasında yer alan nörohormonal aktivasyon miyokard hücresinin aktif membran özelliklerini değiştirerek kasılmada artmaya yol açar; ayrıca aksiyon potansiyelini uzatır ve kalsiyum dengesinde değişikliklere neden olur. Uzun aksiyon potansiyelleri, aritmojenik olan ve polimorfik ventriküler taşikardiye yol açabilen erken ve geç ard-depolarizasyonlara neden olur. Yeniden şekillenme sadece miyokard ile sınırlı olmadığından miyokard hücreleri arasında bulunan gap-junctionlarda meydana gelen elektriksel değişiklikler ve inflamatuvar mediyatörlerin aktivasyonu ileti gecikmeleri ve bloklar ile sonuçlanabilir. Bu ileti bozuklukları, monomorfik ventriküler taşikardi ve ventriküller arası senkronizasyon bozukluğunun gelişmesine zemin hazırlar. Ventriküller arası veya ventrikül içi senkronizasyon bozukluğu ventrikülün gevşeme ve kasılma sürecinin uyumunu bozarak ventrikülün verimini daha da düşürür (47).

Sol ventrikül fonksiyonunda azalma; belirtilerin kötüleşmesi, egzersiz toleransında azalma, artan morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Konjestif kalp yetersizliğinin etiyojisinden bağımsız olarak morbidite ve mortalitedeki artış, sol ventrikül büyümesi ve kontraktıl performansta bozulma ile orantılıdır. Sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda olumsuz klinik sonuçları öngördürmede sol ventrikül sistol sonu volümü (SVSSV) iyi bir öngördürücüdür ve sol ventrikül tersine yeniden şekillenme ile kardiyovasküler prognoz arasındaki ilişki birçok klinik çalışma ile gösterilmiştir (48).

## **2.4 KARDİYAK RESENKRONİZASYON TEDAVİSİ**

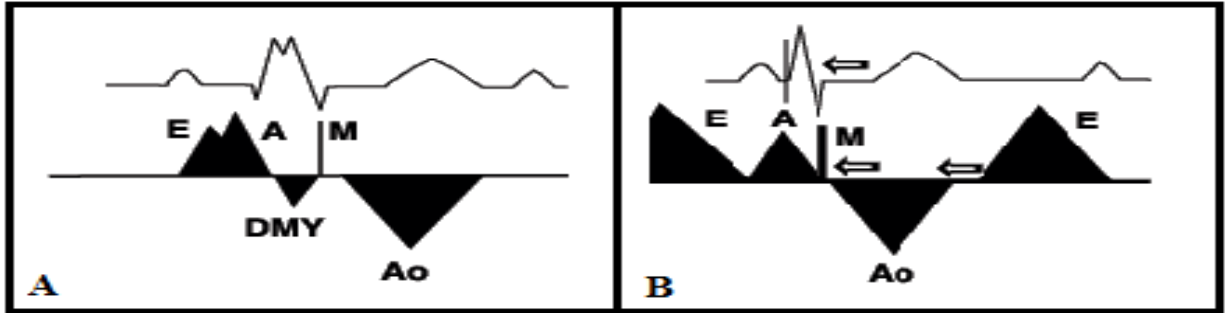
Kardiyak resenkronizasyon tedavisi, son yıllarda son dönem kalp yetersizliği hastalarının tedavilerinde sıklıkla kullanılmakta olan bir tedavi yöntemidir. Bu tedavi seçeneğinin klinik uygulamalarına Cazeau ve arkadaşları tarafından 1994 yılında başlanmıştır (49). İleri derecede kalp yetersizliği ve geniş QRS morfolojisine sahip hastalarda biventriküler pacemaker implantasyonu sonrası klinik ve hemodinamik iyileşme olduğunu bildirmişlerdir. Ancak kalp yetersizliğinde biventriküler pacemaker uygulamalarında dönüm noktası 1998'de Daubert ve arkadaşları tarafından tüm sistemin transvenöz yolla takılması olmuştur. Sol ventrikül elektrodu ilk kez koroner sinüs yoluyla implante edilmiştir (50).

Kardiyak resenkronizasyon tedavisinin amacı, cihaz implantasyonuna uygun konjestif kalp yetersizliği hastalarında yeniden şekillenme sürecinin yavaşlatılması veya tersine döndürülmesidir (78). Tedavide AV kontraksiyon ve SV dolun zamanı optimize edilerek, ventriküller arası ve ventrikül içi mekanik gecikme azaltılarak sağ ve sol ventrikül kontraksiyonun birbirleriyle uyumlu olması amaçlanmaktadır. Akut veya kronik biventriküler pacemaker veya sol ventrikül stimülasyonunun, normal sinüs ritmi veya sağ ventrikül pacing ile karşılaştırıldığında kontraksiyon gücü, kardiyak debi, SV ejeksiyon fraksiyonu ve pulmoner arter basıncı gibi kontraktıl cevap ölçümlerinde iyileşme sağladığı gösterilmiştir (51).

## 2.4.1 Fizyopatoloji

### 2.4.1.1 AV Asenkronizasyon

Atriyoventriküler senkronizasyon bozukluğu, atriyum ve ventrikül kontraksiyonları arasında gecikme olarak tanımlanmaktadır. Sol dal bloklu hastalarda, izovolumetrik kontraksiyon süresi uzamakta (20-100 msn), sol ventrikül ejeksiyon süresi kısaltmakta ve izovolumetrik gevşeme süresi artmaktadır (52-54). Uzunlaşmış depolarizasyon veya anormal repolarizasyon diyastolik dönemin erken kademesinde bölgesel miyokard kasılmasına yol açabilmekte, izovolumetrik gevşemenin yaklaşık olarak %300'ün üzerinde uzaması ile birlikte mitral kapağın açılması gecikmekte ve böylece sol ventrikül doluş süresi kısaltmakta, bitişik E ve A dalgaları gelişmektedir. Diyastolik doluş süresinin kısaltılması yanında diyastolik disfonksiyon da oluşmaktadır. Bu hastalara implante edilen biventriküler pacemaker ile sağlanan AV senkronizasyon sonucunda diyastolik doluşta düzelme, diyastolik mitral yetersizliğinde ve sol atriyum basıncında azalma sağlanmıştır (55). AV interval için yapılan çalışmalarda hem erken dönemde, hem de geç dönemde herkes için geçerli bir yöntem henüz bulunamamıştır. Her hasta için sol ventrikül doluş ve çıkışını en iyi arttıran değer optimal AV intervali olarak ayarlanmalıdır (Şekil 7).



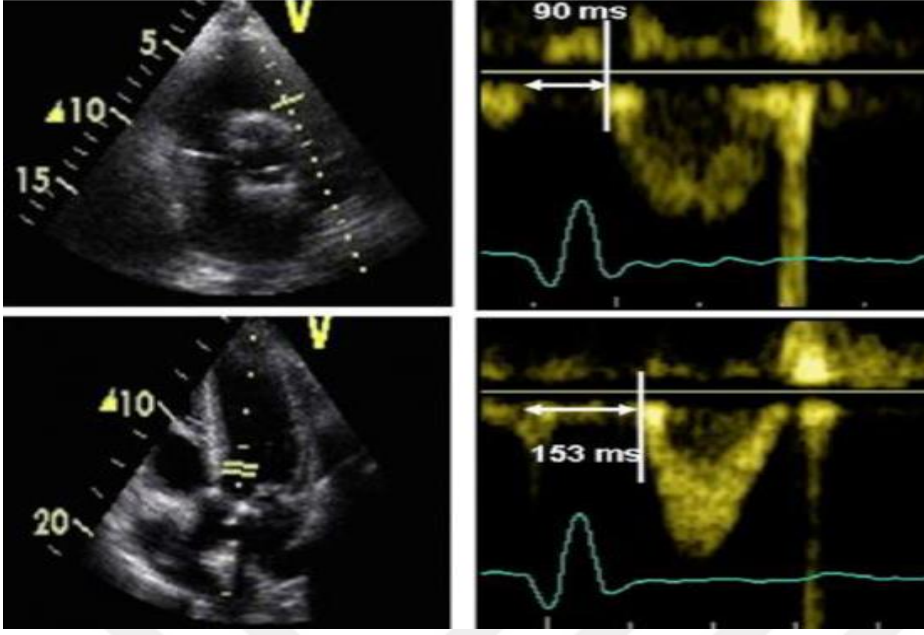
**Şekil 7.** A. Atriyoventriküler (AV) ileti gecikmesinin mitral inflow akımlarına etkisi ve diyastolik mitral yetersizliği (MY) görülmektedir. B. AV optimizasyonu sonrasında diyastolik doluş süresi artmakta ve diyastolik MY ortadan kalkmaktadır. (M: mitral kapanma, Ao: aort sistolik akımı, MY: mitral yetersizliği)

### 2.4.1.2 Ventriküller Arası Asenkronizasyon

Normal His-Purkinje sistemi üzerinden sol sağ ventrikül aktivasyonu sırasında her iki ventrikülün kontraksiyon başlangıçları arasındaki zaman farkı 6 msn iken, sol dal bloğu bu farkın 85 msn'ye kadar uzamasına yol açar. Ayrıca sol dal bloğu, aort kapağının açılması ve kapanmasını, mitral kapağın açılmasını geciktirir. Böylece sistol ve diyastol sırasındaki kapakların açılım ve kapanma konumları tersine döner. Sol dal bloğu sırasında sağ ventriküle göre sol ventrikül kontraksiyonu gecikmekte, sol ventrikül diyastol sonunda iken sağ ventrikül kontraksiyonu başlamakta, transseptal gradiyent tersine döndüğünden dolayı diyastol sırasında septum sol ventriküle doğru hareket etmektedir. Kapak pozisyonlarının değişmesi, ventriküllerin uyumlu çalışmaması ve septumun paradoks hareketi kalbin sistolik fonksiyonunun azalmasına yol açmaktadır (52).

Ventrikül içi ileti gecikmesine bağlı olarak sistol sırasında aort kapağı açılımı (sol ventrikül pre-ejeksiyon süresi) ile pulmoner kapağın açılımı (sağ ventrikül pre-ejeksiyon süresi) arasındaki farkın 40 msn üzerinde olması ventriküller arası asenkronizasyon olarak tanımlanmaktadır (56-57) (Şekil 10). BVP implantasyonu ile kalp yetersizlikli hastalarda ventriküller arası asenkronizasyon düzeltilmektedir. Ayrıca ventriküller arası asenkronizasyon varlığı ve miktarının KRT'ye cevapta önemli bir parametre olduğu bildirilmiştir (58-59).





**Resim 1.** Sol dal bloğı olan hastada interventriküler asenkroni. Üstteki iki resimde parasternal kısa ekseninde RV çıkış yoluna CW doppler konularak RV pre-ejeksiyon süresi, alttaki resimlerde ise apikal beş boşluk penceresinde LV çıkış yoluna PW doppler konularak LV pre-ejeksiyon süresi ölçümü gösterilmektedir. Normalde elektriksel uyarı sonrası her iki ventrikül kasılması eş zamanlıdır. Ancak sol dal bloklu hastalarda sol ventrikül kontraksiyonu gecikmektedir. Aort ve pulmoner kapakların açılması arasındaki süre farkı interventriküler asenkronizasyon miktarını göstermektedir.

### 2.4.1.3 Ventrikül İçi Asenkronizasyon

Ventrikül içi ileti gecikmesi sonucu sol ventrikül segmentlerinin düzenli ve eş zamanlı olarak kasılmaması, segmentler arasında pik kontraksiyon zaman aralığı gelişmesi ventrikül içi asenkronizasyon olarak tanımlanmaktadır.

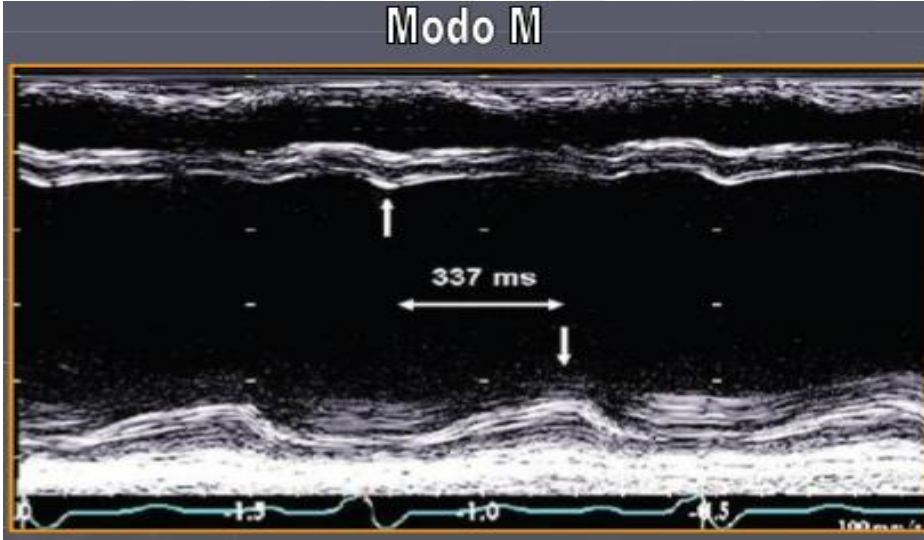
Sol ventrikül segmentlerinin farklı zamanlarda kasılması, sistolik performansın düşmesine, duvar stresi ve sistol sonu volümünün artmasına, gevşemenin gecikmesine neden olmaktadır (60-61).

Sol dal bloğuna bağlı olarak gelişen septal anormal hareket, sol ventrikül sistolik çapının %13 oranında artmasına ve bölgesel septal ejeksiyon fraksiyonunun %40 azalmasına yol açmaktadır. Sol dal bloğu sırasında, sol ventrikül miyokardı transmiyositer aktivasyon ile gecikmeli bir şekilde uyarılmaktadır. Sol ventrikül segmentlerinin geç uyarılması sonucu kontraksiyon gecikmekte ve böylece en erken uyarılan segment sistol fazını tamamlayıp diyastol fazına geçtiği sırada sol ventrikülün en son uyarılan segmenti henüz sistol fazında kalmaktadır. Böylece sistol sırasında güç birliği yapamayan sol ventrikül segmentlerinin farklı yönlerde hareketleri oluşmaktadır. Erken kontraksiyon, ventrikül içi basınç düşük iken oluşmakta ve sol ventrikül ejeksiyonun tam olarak gerçekleşmemesine yol açmaktadır. Geç kontraksiyon yüksek basınç sırasında oluşmakta ve erken kontrakte olan segmentlere paradoksal direnç uygulanmasına yol açmaktadır. Ejeksiyon fraksiyonunda %10-15, kalp debisinde %20, ortalama arteryel basınçta %30 azalmaya ve dp/dt'de %50 düşüşe yol açtığı yapılan kısıtlı hemodinamik çalışmalarda ortaya konmuştur (52, 54, 62-63).

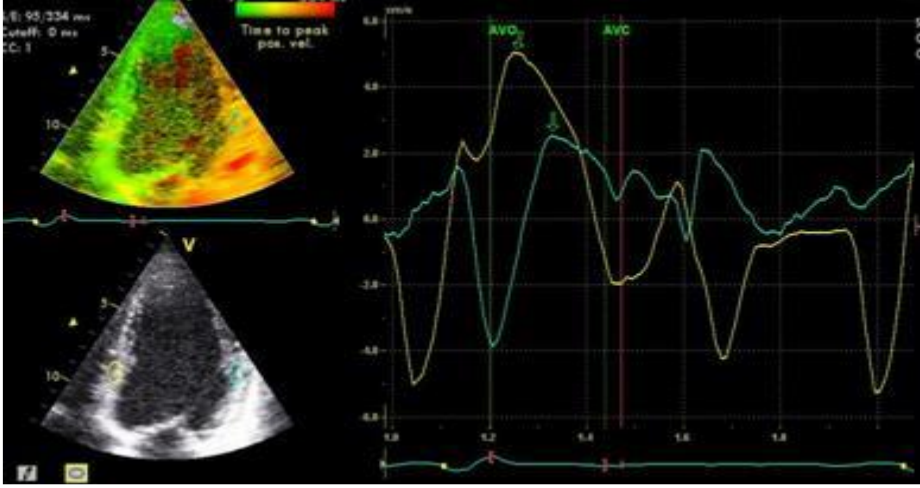
Ventrikül içi asenkronizasyon ekokardiyografik inceleme ile kolayca ortaya konulabilmektedir. Parasternal kısa eksen pencereden M-mode kesit incelemesinde septum ve arka duvarın pik kontraksiyon süreleri arasındaki farkın 130 ms'nin üzerinde olması ventrikül içi asenkronizasyon olarak kabul edilmektedir (64). Ekokardiyografik olarak ventrikül içi asenkroniyi incelemenin bir diğer metodu, doku Doppler görüntüleme tekniğidir. Sol ventrikül segmentlerinin pik sistolik hıza ulaşma süreleri arasındaki farkın değerlendirilmesi esasına dayanır. Bazı araştırmacılar, 12 sol ventrikül segmentinde pik sistolik hıza ulaşma sürelerinin standard sapmasının 34 ms'nin üzerinde olmasını asenkroni olarak kabul ederken, bazıları sadece bazal septum ve yan segmentler arasındaki pik sistolik hıza ulaşma süresi arasındaki farkın 60 ms'nin üzerinde olmasını yeterli görmektedir (65-66). İki boyutlu ekokardiyografik incelemede, sol ventrikül segmentlerinin birbirinden uyumsuz olarak kasılması ve gevşemesi çalkalama hareketi şeklinde görülmekte ve çalkalama hareketi ciddi bir ventrikül içi asenkroni olduğuna işaret etmektedir. KRT ile sağlanan en önemli etki septum-arka/yan duvarlar arasındaki gecikme miktarını azaltarak ventrikül içi asenkronizasyonun düzeltilmesidir. KRT, sol ventrikül segmentleri arasındaki heterojen aktivasyonu azaltıp, kontraksiyon koordinasyonunu arttırmakta ve böylece senkron kasılma sağlanmaktadır. Bunun sonucunda sol ventrikül

doluşunda ve atım hacminde artış, senkron papiller adale kontraksiyonuna bağlı mitral yetersizliğinde azalma olmaktadır (67-68).

Ventrikül içi asenkronizasyon varlığı ve derecesi ile KRT'ye yanıt arasında kuvvetli bir ilişki olduğu bulunmuştur. BVP implante edilen kalp yetersizlikli hastalarda tüm fizyopatolojik mekanizmalar değerlendirildiğinde en fazla hemodinamik düzelmenin ventrikül içi asenkronizasyonun azaltılması ile sağlandığı bildirilmiştir (64, 69-70). Kalp yetersizliği hastalarında ventrikül içi asenkronizasyon varlığının kalp yetersizliğinin kötüleşmesi ve mortalite için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (70).



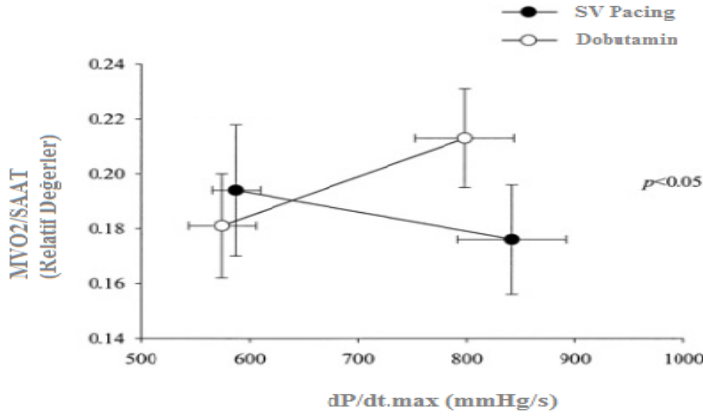
**Resim 2.** M-mode kesit incelemesinde septum ve arka duvarın pik kontraksiyon süreleri arasındaki farkın 130 msn üzerinde olması ventrikül içi asenkronizasyon olarak kabul edilmektedir (64).



**Resim 3.** Kalp siklusu boyunca miyokart doku Doppler hızlarının grafiksel gösterilmesi. Sistolde lateral duvarın pik sistolik hızı (yeşil) septal duvarın (sarı) pik sistolik hızına göre gecikmiştir.

#### 2.4.2 KRT'nin Hemodinamik ve Klinik Etkileri

Kardiyak resenkronizasyon tedavisinin etkinliği, her iki ventrikülün resenkronizasyonuna ve atriyoventriküler resenkronizasyonuna (atriyo-biventriküler pacing) ve sol ventrikül performansının artmasına dayanmaktadır. Çalışmalarda, enerji harcamasında artış olmadan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun ve miyokard etkinliğinin arttırıldığı (artan  $dp/dt$  ve pulse pressure) gösterilmiştir (71). Kardiyak resenkronizasyon tedavisinin inotropiklerle benzer şekilde sol ventrikül  $dp/dt'$  yi arttırdığı, dobutamin ile karşılaştırıldığında miyokardın oksijen tüketiminde dobutamin gibi artış yapmadığı, hatta hafif bir azalma meydana geldiği gösterilmiştir. Nelson ve arkadaşları, BVP implante edilen 10 hastada dobutamin infüzyonu ve biventriküler uyarımın inotropik etkilerini karşılaştırmış ve her iki uygulama ile sol ventrikül  $dp/dt'$  sinde düzelme tespit etmişlerdir (72) (Şekil 11). Bununla beraber dobutamin infüzyonu ile oksijen tüketimi artarken biventriküler stimülasyonla azaldığını saptamışlardır. Ayrıca uzun dönemli takiplerde sistolik fonksiyonların düzelmesi ile birlikte sol ventrikül boyutlarının azaldığı bilinmektedir (56, 73-74). Kardiyak resenkronizasyon tedavisi; kalbin enerji ihtiyacını arttırmadan, etkili ventrikül kontraksiyonu sağlayarak SV EF' unu arttırmaktadır (66).



**Grafik 1.** Kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT) ve dobutaminle yapılan inotropik tedavide mekanoenerjetikler. KRT tedavisi ile inotropik tedavi karşılaştırıldığında, KRT'nin daha düşük oksijen tüketim oranlarında (MVO2) sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında dobutamine benzer artışlar sağladığı gözlenmiştir (72).

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi ile atriyoventriküler, ventriküller arası ve ventrikül içi gecikme düzeltilebilmektedir. Her iki ventrikülün eş zamanlı uyarımı, sağ ve sol ventrikül ejeksiyonu arasındaki süreyi kısaltır ve ventriküller arasındaki paradoks hareketi düzelterek septumun atım hacmine katkısını sağlar (56). Oto ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada pulmoner ve aort kapak açılma zamanlarının biventriküler stimülasyonla birbirine yaklaşmasının semptomatik iyileşme ile birlikte olduğunu göstermişlerdir (73). Ayrıca sol ventrikülün sistolünün erken tamamlanması, diyastolik doluş sürecini uzatıp pasif doluş fazını iyileştirir. Böylelikle kardiyak resenkronizasyon tedavisi; kalp debisini ve atım hacmini artırır, pulmoner kapiller basıncı azaltır ve sol ventrikül sistolik performansının dolaylı bir göstergesi olan maksimal basınç yükselme hızını artırır. Sinüs ritmindeki hastalarda sol atriyum ve sol ventrikül kasılma zamanının optimizasyonu diyastolik mitral yetersizliğini önler ve diyastolik doluş süresini uzatır. Ayrıca sol ventrikül yan duvarının, özellikle arka papiller kasın zamanında uyarılması, sistolik mitral yetersizliğinin azalmasına yol açar (75). Mitral yetersizliği dilate kardiyomiyopati ve azalmış sol ventrikül fonksiyonu olan hastalarda sık görülmektedir. Bu

hastaların sayılarının hızla artması ve mitral yetersizliği varlığının azalmış yaşam süresi ile ilişkili olması, mitral yetersizliği tedavisinin önemini ortaya koymaktadır (76).

Kardiyak resenkronizasyon tedavisinin bir diğer avantajı kalp yetersizliği hastalarında gösterilen nörohümorale aktivitenin azaltılmasıdır. Norepinefrin, epinefrin, B-tipi natriüretik peptid (BNP) , kalp hızı değişkenliği parametrelerine olumlu etki saptanmıştır (77-79). Nelson ve arkadaşlarının yaptığı, son evre kalp yetersizliği olan 10 hastayı içeren çalışmada kardiyak resenkronizasyon tedavisi uygulamasının kalbin oksijen tüketimini arttırmadığı gösterilmiştir (72). Ayrıca KRT tedavisinin kalp hızı değişkenliğini arttırabildiği, sempatik aktivasyonu ve ventrikül aritmi sıklığını azaltabileceği gösterilmiştir (80-81).

Biventriküler uyarıma karşı gelişen akut hemodinamik yanıt, uyarının hemen başında ortaya çıkar ve daha çok sistolik fonksiyon parametreleri üzerinde etkilidir. Akut hemodinamik çalışmalarda biventriküler stimülasyonla sol ventrikül dP/dt'sinde artış tespit edilmiş ve bu artış mekanik senkronizasyon bozukluğunun düzelmesiyle ilişkili önemli bir gösterge olarak kabul edilmiştir (82-84). Sol ventrikül veya her iki ventrikül uyarımında gözlenen hemodinamik etki, bazal QRS süresi ile korelasyon gösterir. Oğuz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada QRS süresi daha uzun olan hastaların uzun dönemde biventriküler kalp pilinden yararlanma olasılıklarının daha fazla olduğu, biventriküler stimülasyon ile akut dönemde sol ventrikül dP/dt'si artanların uzun dönemde tedaviden yararlandığı gösterilmiştir (74). Bütün randomize klinik çalışmalar; KRT tedavisi devamlı semptomatik olan hastaların optimal medikal tedavisine eklendiğinde semptomlarda önemli düzeyde azalma ve egzersiz kapasitesinde artış olduğunu doğrulamıştır. Ortalama olarak NYHA fonksiyonel sınıf 0.5-0.8 puan azalmış, 6 dakikalık yürüyüş mesafesi %20 artmış ve tepe oksijen tüketimi %10-15 oranında artmıştır. Fonksiyonel yararlar ve yaşam kalitesinde düzelleme sürekli olmuştur (85-86).

### 2.4.3 Tersine Yeniden Şekillenme Üzerine Etkileri

Kardiyak resenkronizasyon tedavisinin kalp fonksiyonları üzerine olan olumlu etkileri haricinde kalbin boyutları ve geometrisi üzerine olan etkilerini inceleyen çalışmalar sonucunda bu tedavi ile sol ventrikül diyastol ve sistol sonu hacimlerinin azaldığı, sol ventrikül kas kitlesinin azaldığı, ve aortik zaman/akım eğrisi altında kalan alanın iyileştiği gösterilmiştir (Şekil 12). Bu bulgular kardiyak resenkronizasyon tedavisinin hemodinamik iyileşme ile birlikte kalpteki yeniden şekillenmeyi de engellediğini ortaya koymuştur (87). Kardiyak resenkronizasyon tedavisi uygulaması ile iyileşen pompa fonksiyonu nörohumoral aktiviteyi azaltır, HRV (heart rate variability) düzelir, BNP azalır; daha küçük sistolik çap ventriküler gerilimi azaltır ve diastol sonu çap da azalır. Deneysel olarak oluşturulan sol dal bloğunun sonucu oluşan sol ventrikül dilatasyon ve asimetrik hipertrofi biventriküler pacing ile düzeltilebilir (88). Tersine yeniden şekillenme aynı zamanda miyokardiyal perfüzyon rezervlerini artırır ve bu rezerv özellikle iskemik kalp hastalığında hayati bir avantaj sağlar (89).

### 2.4.4 Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi Klinik Çalışmaları

#### 2.4.4.1 Ciddi Kalp Yetersizliğinde Yapılan KRT Çalışmaları

MUSTIC çalışmasında (Multisite Stimulation in Cardiomyopathies trial) ciddi KY'li, QRS süresi  $\geq 150$ ms olan, sinüs ritmindeki 67 hastada, üçer ay süreyle aktif uyarı olan ve olmayan dönemler kıyaslanarak, hastaların KRT'ye yanıtı değerlendirilmiştir. Atrial-biventriküler uyarının egzersiz toleransını ve yaşam kalitesini belirgin ölçüde arttırdığı, KY' den kaynaklanan hastane yatışlarını azalttığı gösterilmiştir (90).

MIRACLE çalışmasında (Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation trial) fonksiyonel kapasitesi NYHA III-IV, sol ventrikül EF'si  $\leq 35$ %, QRS süresi  $\geq 130$  ms olan 453 hasta, KRT ve optimal medikal tedavi alan ve yalnızca medikal tedavi alan gruplara ayrılmıştır. KRT ile optimal medikal tedavi alan grupta, NYHA sınıfında ve yaşam kalitesi skorunda ve 6 dakika yürüme mesafesinde belirgin iyileşme görülmüştür. Bu sonuçlara, ölüm ve hastaneye yatış sonlanım noktalarında azalma eşlik etmiştir (91).

CARE-HF çalışmasında (Cardiac Resynchronisation in Heart Failure trial) fonksiyonel kapasitesi NYHA III-IV, sol ventrikül EF'si  $\leq$ %35 ve geniş QRS süresi olan 813 hastada, KRT'nin optimal medikal tedaviye mortalite açısından üstün olduğu gösterilmiştir. Kardiyovasküler hastalıklara bağlı hastane yatışı ve tüm nedenlere bağlı mortalitede %37 göreceli risk azalması görülmüştür (92).

COMPANION çalışmasında (Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure trial) sol ventrikül EF'si  $\leq$ %35, QRS süresi  $\geq$ 120 msn, fonksiyonel kapasitesi NYHA III-IV olan 1520 hasta, optimal medikal tedavi, optimal medikal tedavi ile birlikte yalnızca KRT (KRT-P), optimal medikal tedavi ile birlikte defibrilatör özellikli KRT (KRT-D) olmak üzere randomize edilmiştir. KRT-P ve KRT-D kollarında hastane yatışı belirgin derecede azalmış, KRT-D grubunda mortalitede azalma daha fazla görülmüştür (93).

#### **2.4.4.2 Hafif - Orta Kalp Yetersizliğinde Yapılan KRT Çalışmaları**

REVERSE-HF çalışmasında (The Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction trial), sol ventrikül EF'si  $\leq$ %40, QRS süresi  $\geq$ 120 ms, fonksiyonel kapasitesi NYHA I ve II olan, 610 KY'li hasta, KRT-açık ve KRT-kapalı grupları olarak randomize edilmiştir. Avrupa'dan çalışmaya katılan hastalar 2 yıl, Kuzey Amerika'dan çalışmaya katılan hastalar 1 yıl izlenmiştir. Her iki grupta, birincil sonlanım noktasında (KY nedenli hastane yatışı, kötüleşen fonksiyonel kapasite- NYHA sınıfı, yaşam kalite skoru) belirgin bir farklılık görülmemiştir. 24 ay izlenen Avrupa kohortunda, KRT-açık grubunda %19 oranında, KRT-kapalı grubunda %34 oranında klinik yanıtta kötüleşme görülmüştür (p= 0,01). Kardiyak resenkronizasyon tedavisi - açık grupta sol ventrikul sistol sonu hacminde azalma görülmüştür (94).

MADIT- CRT çalışmasında (Multi center Automatic Defibrillator Implantation with Cardiac Resynchronization Therapy), QRS süresi  $\geq$ 130ms, sol ventrikül EF'si  $\leq$ %30, fonksiyonel kapasitesi NYHA I-II olan 1820 hasta, ICD veya KRT-D kollarına randomize edilerek 2.4 yıl izlenmiştir. Hastaların üçte ikisinde QRS süresi  $\geq$ 150 ms ve %80'inde fonksiyonel kapasite NYHA II olarak görülmüştür. Ölüm ve hastaneye yatış sonlanımları



KRT-D grubunda %17.2, ICD grubunda %25.3 olarak saptanmıştır (p<0,001). Bu çalışmada yeniden şekillenmede düzelme, sol ventrikül sistol sonu hacminde azalma, KRT-D grubunda daha fazla olmuştur. Ayrıca KRT grubunda KY nedenli hastane yatışlarında %41'lik bir azalma görülmüştür (95).

RAFT çalışmasında (Resynchronization/Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial) fonksiyonel kapasitesi NYHA I-II olan 1798 KY hastası 40 ay süreyle izlenmiştir. Çalışmanın birincil sonlanım noktası olarak kabul edilen hastaneye yatış ve ölüm; KRT-D grubunun %33.2'sinde, ICD grubunun %40.3'ünde meydana gelmiştir. Kalp yetersizliği sınıfına göre hastalar tabakalandırıldığında, fonksiyonel kapasitesi NYHA II olan grupta birincil sonlanım noktalarında %27 göreceli risk azalması saptanmıştır. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi fonksiyonel kapasitesi NYHA II olan grupta, hem ölüm hem de hastaneye yatışdan bağımsız faydalı etkisi görülmüştür. Kardiyak resenkronizasyon tedavisinin, fonksiyonel kapasite NYHA sınıf II KY hastalarında mortaliteyi azalttığı, ilk kez RAFT çalışmasıyla gösterilmiştir (96).

**Tablo 5. KRT Çalışmalarının Sonlanım Noktaları, Tasarımı ve Sonuçları**

	<b>Sonlanım noktaları</b>	<b>Tasarım</b>	<b>Sonuçlar</b>
<b>MUSTIC-SR</b>	1.6DKYT, 2.YK, 3.pVO2, 4.hastaneye yatış	Tek kör, kontrollü, çapraz, 6 ay izlem	KRT-P ile 6DKYT, YK, pVO2'de iyileşme, hastaneye yatışta azalma
<b>MIRACLE</b>	1.NYHA sınıf, 2.YK, 3. pVO2	Çift kör, 6 ay izlem	KRT-P ile NYHA, 6DKYT, pVO2'de iyileşme
<b>MUSTIC AF</b>	1.6DKYT, 2.YK, 3.pVO2, 4.hastaneye yatış	Tek kör, kontrollü, çapraz, 6 ay izlem	KRT-P ile 6DKYT, YK, pVO2'de iyileşme, hastaneye yatışta azalma
<b>PATH CHF</b>	1. 6DKYT, 2. pVO2	Tek kör, kontrollü, çapraz, 12 ay izlem	KRT-P ile 6DKYT, pVO2'de iyileşme
<b>MIRACLE ICD</b>	1.6DKYT, 2.YK, 3.hastaneye yatış	Çift kör, IKD'ye karşı KRT, 6 ay izlem	KRT-D ile hepsinde düzelmeye (IKD değil)
<b>CONTAK CD</b>	1.Mortalite, 2.hastaneye yatış, 3.pVO2, 4.6DKYT, 5.NYHA sınıf, 6.YK, 7.DSÇ, 8. EF	Çift kör, IKD'ye karşı KRT, 6 ay izlem	KRT-D ile 6DKYT, pVO2'de iyileşme, DSÇ'de azalma, EF'de artış

<b>MIRACLE ICD II</b>	1.VE/CO2, 2. pVO2, 3.6DKYT, 4.NYHA sınıf, 5.YK, 6.SV hacimleri, 7.EF	Çift kör, IKD'ye karşı KRT, 6 ay izlem	KRT-P ile NYHA, VE/CO2, SV volümleri, EF'de iyileşme
<b>COMPANION</b>	1. Tüm nedenlere bağlı ölüm veya hastaneye yatış	Çift kör, kontrollü, OPT'ye karşı, KRT-P veya KRT-D, 15 ay izlem	KRT-P/KRT-D ile 1'de azalma
<b>CARE-HF</b>	1. Major kardiyak olaya bağlı ölüm veya hastaneye yatış 2. Herhangi bir nedene bağlı ölüm	Çift kör, kontrollü, OPT'ye karşı, KRT-P, 29 ay izlem	KRT-P ile 1 ve 2'de azalma
<b>REVERSE</b>	1.Birleşik sonlanımda kötüleşme 2. SSHi 3.KY'ye bağlı hastaneye yatış 4. Mortalite	Çift kör, kontrollü, OPT'ye karşı, KRT-P±D, 12 ay izlem	Primer sonlanımda anlamlı değişim yok KRT-P/KRT-D ile 2 ve 3'te azalma, 4'te azalma yok
<b>MADIT-CRT</b>	1. KY'ye bağlı olay veya ölüm 2. Mortalite 3. SSH	Kontrollü, KRT-P, KRT-D 2,4 yıl izlem	KRT-D ile 1 ve 3'te azalma, 2'de azalma yok

<b>RAFT</b>	1. Herhangi bir nedene bağlı ölüm veya KY'ne bağlı hastaneye yatış 2. Herhangi bir nedene bağlı ölüm 3. Kardiyak nedenli ölüm 4. KY'ye bağlı hastaneye yatış	Kontrollü, KRT-P'ye karşı KRT-D, 40 ay izlem	KRT ile 4'te azalma
-------------	---	--	---------------------

**DŞÇ**, diyastol sonu çap; **EF**, ejeksiyon fraksiyonu; **IKD**, intrakardiyak defibrillatör; **KRT-P/D**, kardiyak resenkronizasyon tedavisi pacing/defibrilatör; **KY**, kalp yetersizliği; **NYHA**, New York Heart Association; **OPT**, optimal tedavi; **pVO<sub>2</sub>**, zirve oksijen kullanımı; **SSH<sub>i</sub>**, sistol sonu hacim/indeksi; **SV**, sol ventrikül; **VE/CO<sub>2</sub>**, ventilasyon/karbondioksit oranı; **YK**, yaşam kalitesi; **6DKYT**, 6 dakika yürüme testi.

#### 2.4.5 Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi Kılavuzlardaki Yeri

Resenkronizasyon tedavisi ile ilgili öneriler 2002 yılında ACC/AHA/NAPSE (North American Society for Pacing and Electrophysiology) nin " Kardiyak pacemaker ve aritmi cihazları " kılavuzunda, 8 büyük çalışmanın dahil edilme kriterini temel alan ACC/AHA 2005 güncellenmiş "Yetişkinlerde kronik kalp hastalıklarının tanı ve tedavisi" kılavuzunda ve 2006 ACC/AHA " Ani ölüm önleme ve ventriküler aritmi tedavisi" kılavuzunda yer almıştır. Biventriküler uyarımın ani kardiyak ölümü önleme endikasyonu ile uygulanması ilk defa 2006 ACC/AHA "Ani ölüm önleme ve ventriküler aritmi tedavis " kılavuzunda önerilmiştir. Her üç kılavuzda da KRT endikasyonu sadece KRT-P olarak vardır (97-98). Randomize büyük çalışmaların dahil edilme kriterlerini temel alan, 2009 ACC/AHA " Yetişkinlerde kronik kalp yetersizliğinin tanı ve tedavisi güncellemesi " kılavuzunda KRT, iskemik ya da iskemik olmayan nedenlerle sol ventrikül EF≤%35, NYHA sınıf III-IV, şiddetli semptomları olan, optimal medikal tedavi alan, sinüs ritminde, QRS süresi ≥120 msn olan hastalarda sınıf I (kanıt düzeyi A) endikasyonla önerilmiştir. Bu kılavuzda KRT endikasyonu KRT-D (Kardiyak resenkronizasyon tedavisi-defibrilatör) olarak verilmiştir (99).

Son olarak 2013 yılında yayınlanan Avrupa Kardiyoloji Cemiyetinin KRT'ye ilişkin önerileri tablo 6'da verilmiştir.

**Tablo 6. Avrupa Kardiyoloji Cemiyetinin KRT'ye ilişkin önerileri (2013)**

Öneriler	Sınıf	Kamıt Düzeyi
LBBB; QRS süresi $\geq 150$ msn, sinüs ritminde olan kronik kalp yetersizliği, sol ventrikül EF $\leq 35\%$ , OMT <sup>o</sup> ye rağmen NYHA sınıf II, III ve IV olanlarda	I	A
LBBB; QRS süresi 120-150 msn, sinüs ritminde olan kronik kalp yetersizliği, sol ventrikül EF $\leq 35\%$ , OMT <sup>o</sup> ye rağmen NYHA sınıf II, III ve IV olanlarda	I	B
QRS süresi $\geq 120$ msn, atriyal fibrilasyonu olan, kronik kalp yetersizliği, sol ventrikül EF $\leq 35\%$ , OMT <sup>o</sup> ye rağmen NYHA sınıf II, III ve IV olanlarda, ayrıca $\geq 100\%$ e yakın biventriküler uyarı oranı sağlanabilecekse	IIa	B
LBBB yok; QRS $\geq 150$ msn, sinüs ritminde olan kronik kalp yetersizliği, sol ventrikül EF $\leq 35\%$ , OMT <sup>o</sup> ye rağmen NYHA sınıf II, III ve IV olanlarda	IIa	B
QRS süresi $\geq 120$ msn, atriyal fibrilasyonu olan, kronik kalp yetersizliği, sol ventrikül EF $\leq 35\%$ , OMT <sup>o</sup> ye rağmen NYHA sınıf II, III ve IV olan ancak biventriküler uyarı tam olarak sağlanamayan hastalarda AV nod ablasyonu	IIa	B
Atriyal fibrilasyonu olup, hız kontrolü amaçlı AV nod ablasyonu yapılacak hastalara düşük sol ventrikül EF mevcutsa	IIa	B
LBBB yok; QRS süresi 120-150 msn, sinüs ritminde olan kronik kalp yetersizliği, sol ventrikül EF $\leq 35\%$ , OMT <sup>o</sup> ye rağmen NYHA sınıf II, III ve IV olanlarda	IIb	B

OMT: Optimal medikal tedavi, EF:Ejeksiyon fraksiyonu, SV:Sol ventrikül, AV:Atrioventriküler, KRT:Kardiyak resenkronizasyon tedavisi

Ayrıca yeni kılavuzda, KRT-D için önerilerde güncellemeler yapılmıştır. KRT-D'nin mortalite açısından KRT-P'ye göre çok az daha iyi olduğu ancak komplikasyon oranının ve maliyetinin daha fazla olduğu belirtilmiştir. İmplant edilebilir kardiyak defibrilatör implantasyonu planlandığında endikasyon varlığında KRT sınıf IA endikasyonla önerilmektedir. Ancak KRT implantasyonu planlandığında klinik koşullara bakılarak KRT-D IIa B endikasyonla önerilmektedir. KRT-D için klinik koşullar; 1 yıldan uzun yaşam beklentisi, stabil KY, NYHA sınıf II, iskemik kalp hastalığı ve eşlik eden hastalık olmaması olarak verilmiştir. Şiddetli KY, son dönem böbrek yetersizliği ya da diyaliz, başka eşlik eden hastalıklar ve kaşeksi varlığında KRT-P ön planda önerilmiştir. Ayrıca NYHA sınıf IV hastaların ayakta tedavi edilebilen hasta (son bir ayda hastane yatışı olmamış ve 6 aydan daha uzun yaşam beklentisi olan) olması şartı konulmuştur (100).

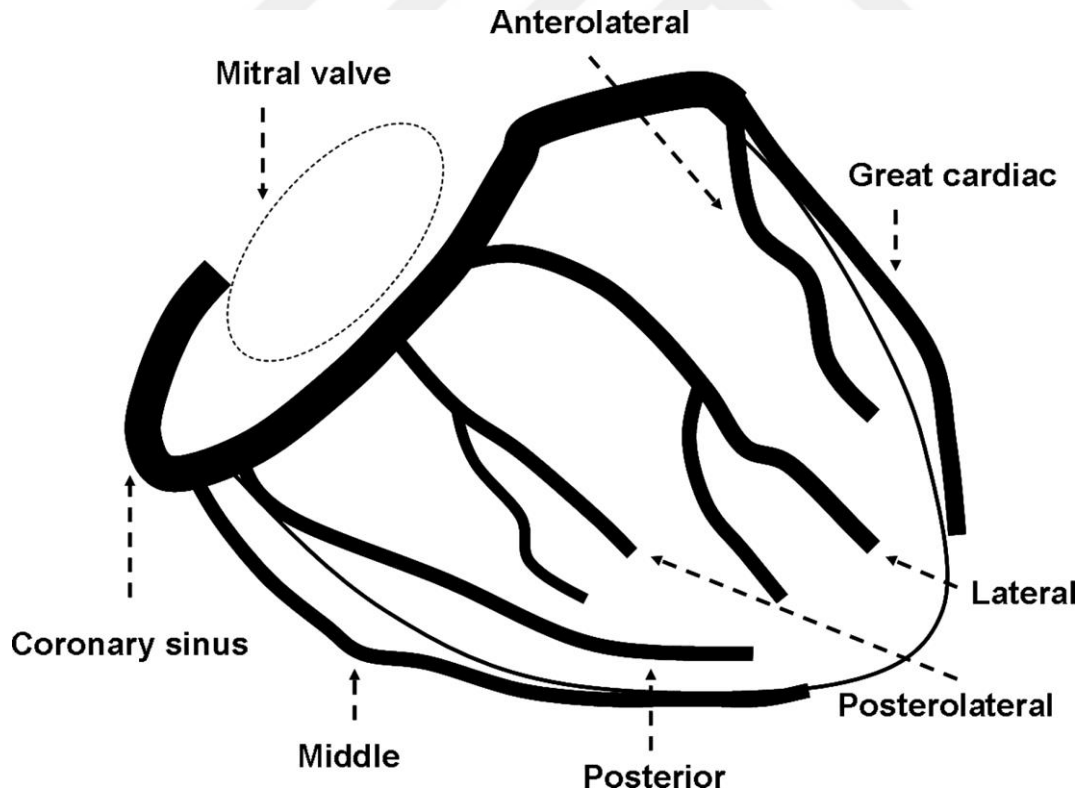
#### **2.4.6 İmplantasyon Prosedürü**

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi amacıyla üç odacıklı kalp pili yerleştirilmektedir. Sağ atrium, sağ ventrikül ve koroner sinüs yan dalları vasıtasıyla sol ventriküle elektrod yerleştirilir. Sağ ventrikül elektrodunun daha önce yerleştirilmesi sıklıkla tercih edilmektedir. Nedeni AV nod altı ileti gecikmesi olan bu hastalarda koroner sinüs kateteri yerleştirilmesi sırasında gelişmesi muhtemel AV bloktur. SV elektrodu koroner sinüs yoluyla yerleştirilir. Girişim sırasında önerilen teknik koroner sinüse kılavuz kateter yerleştirilmesidir. Koroner sinüse kılavuz kateter doğrudan yerleştirilebilir veya boya verilerek koroner sinüs ağzı saptanır. Kılavuz kateter içinden inner kateter, elektrofizyoloji kateteri, perkütan koroner girişim veya koroner diagnostik kateter geçirilerek koroner sinüs kanülize edilebilir. Koroner sinüs anjiyografisi yapılarak koroner venöz anatomi belirlenir, sol ventrikül serbest duvarından

gelen venler tespit edilerek elektrod bu venlere yerleştirilir (101). Elektrod yerleşimi için sol ventrikül lateral ve posterolateral dallar sıklıkla tercih edilir. Elektrod yeri sol anterior oblik (LAO) pozisyonda floroskopi ile değerlendirilir.

#### 2.4.6.1 Koroner Sinüs Anatomisi

**Koroner Sinüs (KS) ve Dalları:** Koroner venler, koroner sinüs ostiyumuna uzaklığına göre sınıflandırılır. Koroner sinüs ostiyumuna yakın olan ilk grup posteriyor interventriküler ven (PİV), ikincisi posteriyor kardiyak ven (PKV), uzak olanlar anterior interventriküler ven (AİV) olarak sınıflandırılır. Posteriyor kardiyak ven ve AİV arasında kalan venlerde left marjinal venler (LMV) olarak sınıflandırılır. Koroner sinüs, koroner venöz sisteminin (KVS) ana parçası olup, sağ atriyum bileşkesindeki KS ostiyumundan başlar, Marshall veninin dallanma yerine kadar devam eder. Marshall veni veya Vieussen kapağının ilerisinde KS büyük kardiyak ven (BKV) olarak isimlendirilir. Büyük kardiyak ven anterior interventriküler sulkusda AİV olarak devam eder. Koroner sinüsün ana dalları PİV, küçük kardiyak ven (KKV), PKV ve LMV'dir. Anterior interventriküler ven ise BKV'in devamıdır.



**Şekil 8.** Koroner sinüs ve yan dallarının sağ ön oblik (RAO) projeksiyonundaki şematik anatomisi

**Koroner Sinüs (KS):** Koroner venöz sistemin en geniş veni olup, BKV'nin devamıdır. Atriyoventriküler oluk içinde seyredip, KS ostiyumunda sağ atriyuma drene olur. Morfolojisi çok değişken olup ortalama uzunluğu 4-6 cm'dir. Ostiyumun çapı 4x5 mm ile 9x16 mm arasında değişir (102). Genel popülasyonda KS ostiyum çapı ile yaş arasında pozitif korelasyon mevcuttur (103). Bir BT çalışmasında KS'nin ortalama çapı  $9,5 \text{ mm} \pm 2,1$  olarak rapor edilmiştir (104). Klinik olarak önemli olan çok farklı şekilde varyasyonları olmakla birlikte, en sık olarak varikoid, filiform, wind sock şekilli veya bifid KS'ler bildirilmiştir. Bazı varyasyonları aritmilerle ilişkili olup, wind sock şeklindeki KS'lerde atriyoventriküler nodal reentry taşikardi sık olarak rastlanmaktadır (105-106). Koroner sinüs varyasyonlarının çoğu, hemodinamik öneme sahip olmamasına rağmen, bu varyasyonlar sol ventriküler pacing, radyofrekans ablasyon gibi işlemlerde KS'nin kanülasyonunu zorlaştırabilir. Koroner sinüs anomalileri genellikle izole olup, klinik olarak asemptomatiklerdir. Kimi zaman konjenital kalp hastalıkları ile birlikte görülebilir. Bazı KS anomalileri hemodinamiyi değiştirerek klinik tabloyu ağırlaştırabilir, bu nedenle çabuk tanınması ve tedavi edilmesi gereken durumlardır. Eğer tedavi edilmez ise, asemptomatik KS anomalileri bile spesifik cerrahi prosedür esnasında artan post-operatif mortalite ve morbiditeye yol açabilir (104, 106-107).

**Büyük Kardiyak Ven (BKV):** Anteriyor interventriküler venin devamıdır. Sol atriyoventriküler oluk boyunca sol sirkumfleks artere paralel olarak seyrederek, Marshall veni ostiyumunda KS olarak sonlanır. Anteriyor interventriküler ven; anteriyor interventriküler septumu, her iki ventrikülün anteriyor yüzeyini, sol atriyumun bir parçasını ve kalbin apikal bölgesini drene eder. Bilgisayarlı tomografi ile yapılan çalışmalarda popülasyonun tamamında izlenmiştir (104-107). Büyük kardiyak venler koroner ven anevrizmalarının en yaygın görüldüğü ikinci lokalizasyondur. Bilgisayarlı tomografi çalışmalarında %1,5 oranında görülür.

**Posteriyor İnterventriküler Ven (PİV):** Middle kardiyak ven ya da inferior interventriküler ven olarak adlandırılır. Bilgisayarlı tomografi çalışmalarında popülasyonun tamamında tespit edilmiştir (104, 107-109). Kalbin apeksinden diyaframatik yüzeyden başlar, posteriyor interventriküler olukta, sağ koroner arterin posteriyor desendan dalına paralel seyrederek. Koroner sinüs ostiyumunun proksimal inferior bölgesine drene olur. İnterventriküler septumun posteriyor 2/3'ünü ile apikal bölgeyi ve



ventriküllerin inferior duvarlarını drene eder. Posteriyor interventriküler venin distal parçası 4-5 mm çapında olup, insanların çoğunda dik açıyla, bir kısmında da dar açı yaparak KS'ye dökülür. Distal segmentinde çoğunlukla fuziform, daha az sıklıkla sakküler anevrizma izlenmektedir (104, 110). Koroner venlerin KS ile bileşke bölgesinde ortaya çıkan, özellikle divertiküler formdaki anevrizmalar ventriküler preeksitasyon gibi kardiyak aritmilerle ilişkili olduğu için klinik olarak önemlidir.

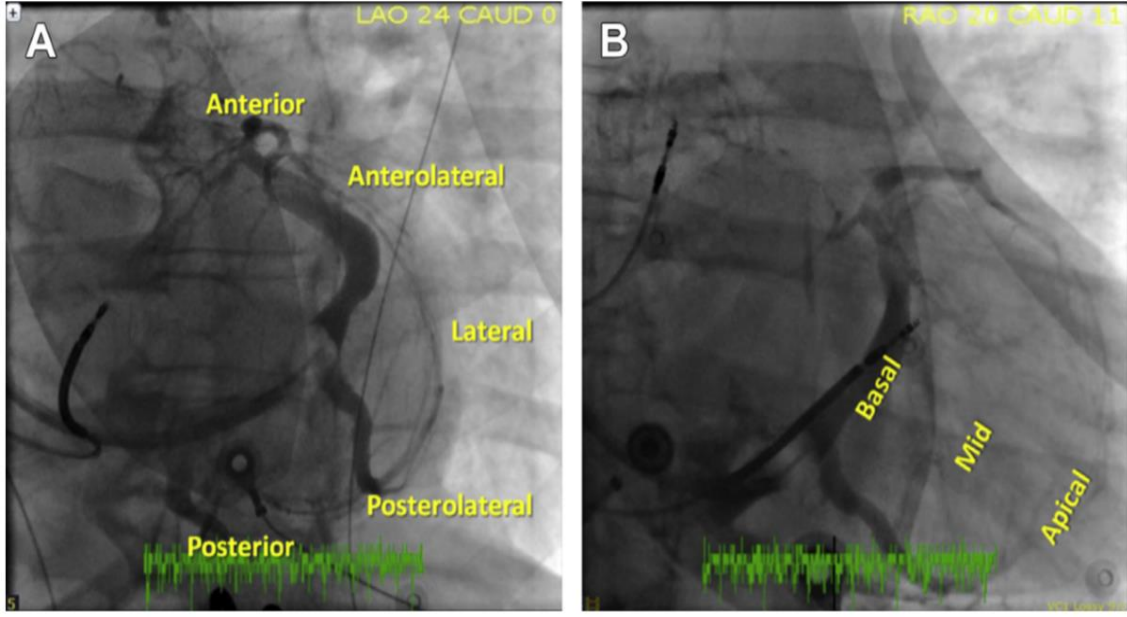
**Posteriyor Kardiyak Ven (PKV):** Sol ventrikülün diyafragmatik yüzü boyunca devam eder ve LMV ile PİV arasında seyredir. Sol ventrikülün ya posteriyor ya da lateral kesiminden orijin alır ve KS içine drene olur. Lateral dalları sol ventriküler pacing için uygundur. Koroner sinüs içine PİV'den önce drene olup, PİV ile yakın komşulukta seyredir. Vakaların %25'inde PİV ile birleşerek KS'ye açılır (111-112). Bilgisayarlı tomografi çalışmalarında %62-87 oranında tespit edilmiştir (104, 109). Genellikle KS ya da çok az vakada BKV'ye drene olur. Genellikle tek olmasına karşın multipl sayıda da izlenebilir. Distal çapı ortalama  $2,4 \pm 1$  mm'dir.

**Sol Marjinal Venler (SMV):** Lateral ven olarak da adlandırılır. Bu venler PİV ve AİV arasında kalan miyokardiyal duvarı drene ederler. Kardiyak resenkronizasyon tedavisinde ventriküler pacing için en uygun hedef venlerdir (104, 107, 113). Sol marjinal venler popülasyonun %60'ında tektir. Osteal düzeyde çapı 2,5 mm'dir. Distal miyokardiyal orijini çok farklılık göstermesine rağmen, genellikle KS'de (%80) ya da büyük kardiyak ven'de (%20) sonlanır (114-115). Bazen izole olarak sol atriya açılabilir (104). Bilgisayarlı tomografi çalışmalarında %57-87 oranında saptanmıştır (104, 107-109). Posteriyor kardiyak venin yokluğunda, SMV sol ventrikül posteriyor bölgesini drene eder. Bilgisayarlı tomografi çalışmalarda vakaların %12 SMV, %13'ünde PKV saptanmaz iken, neredeyse tüm vakalarda KRT tedavisi için uygun hedef ven izlenmektedir (104, 107). En küçük lead çapı ancak 1,5 mm'den büyük venler için uygundur, bu nedenle ince kalibrasyonlu venler lead konulması için uygun değildir. Aynı zamanda, KS ile akut açılanma gösteren venlerde KRT'de lead yerleştirilmesi için uygun değildir (115). Bu venler sol ventrikül miyokardını drene ederler, genellikle sirkumfleks arterin marjinal dalına paralel seyredirler. Çapı diğer koroner venlerde olduğu gibi değişken olup, kalp yetersizliği olan hastalarda genişlemişlerdir.

**Anteriyor İnterventriküler Ven (AİV):** Anteriyor ven olarak da isimlendirilir. Kalbin apeksinden orijin alır. Anteriyor interventriküler olukta ilerler, sol anteriyor desendan artere paralel seyrederek BKV'nin başlangıcında sonlanır. Miyokardiyal köprüleşme vakaların %8'inde AİV'in süperiorunda veya onun dallarında tespit edilmiştir. Popülasyonun neredeyse tamamında KS olarak devam eder. Çok az bir kısmının süperior vena kavaya (%1), hatta sol atriyumuna drenajı bildirilmiştir (104-105).

**Marshall Veni (MV):** Sol atriyal oblik ven olarak da isimlendirilir. Bu ven sol süperior vena kavanın bir kalıntısıdır. Sol atriyumun lateral ve inferioru boyunca iner ve KS ostiyumunun yaklaşık 3 cm proksimalinde BKV ve KS'nin birleşim bölgesine dar bir açı yaparak katılır. Bu ven yaklaşık 2-3 cm uzunluğunda kısa bir vendir. Vakaların %5-12'sinde obliterasyon ve fibrozis nedeniyle bir kord gibi görülür (104, 107, 116). Ortalama çapı 1 mm'dir. Popülasyonun %85-95'inde bulunur, ancak MV kateter koroner venöz anjiyografide vakaların %73'ünde, BT çalışmalarında ise %11-36'sında rapor edilmiştir (104, 107-108, 117). Marshall veni koroner venler genişlediği için, sistolik görüntülerinde daha iyi değerlendirilir. Bu ven bazen atriyal taşiaritmilerin aktivasyon kaynağı olabilir. Marshall ven, KS ve BKV arasındaki sınırı tespit etmek için bir belirteç olarak kullanılmaktadır. Bu bölgede, Vieussens kapakları sıklıkla mevcuttur. Bu kapaklar, kateterin kardiyak venlerin içine ilerletilmesine engel olabilir (118).

**Küçük Kardiyak Ven (KKV):** Sağ koroner ven olarak da isimlendirilir. Ortalama çapı 1 mm olan küçük bir vendir. Popülasyonun %30-50'sinde bulunur. Bilgisayarlı tomografi çalışmalarında %19-46 oranında tespit edilebilmektedir (107-108). Sağ ventrikülün posterolateral duvarından KS (%85), PİV (%12-29) ve nadir olarak da sağ atriyumuna (%1) drene olur (104, 119, 121).



**Resim 4.** Koroner sinüs anatomisinin angiyografik sınıflaması. (A) Sol ön oblik (LAO) projeksiyonda LV kısa aksı boyunca koroner sinüs ve dallarının anterior, anterolateral, lateral, posterior ve posterolateral segmentleri izlenmektedir. (B) Sağ ön oblik (RAO) projeksiyonda LV uzun aksı boyunca bazal, mid ve apikal segmentler izlenmektedir.

#### 2.4.6.2 KRT' ye Yanıtın Koroner Sinüs Lead Pozisyonu ile İlişkisi

Sol ventrikülü uyaran leadin yerleşimi resenkronizasyon tedavisine yanıt alınmasını belirleyen önemli bir faktördür. Günümüzde, sol ventrikül elektrodunun, posterior, posterolateral veya lateral kardiyak ven tarafından boşaltılan miyokardiyuma karşılık gelen sol ventrikül serbest duvarının mid veya bazal segmentlerine implantasyonun en fazla akut hemodinamik yararlarla beraber ekokardiyografik olarak en etkin resenkronizasyon sağlayan bölge olduğu kabul edilmektedir (122-124). Butter ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların SV elektrodu sol lateral serbest bölge ve ön bölgelere implante edilmiştir. Bu iki yaklaşım arasındaki farklar incelendiğinde SV elektrodu lateral bölgeye yerleştirilen hastaların tedaviden belirgin fayda sağladığı gösterilmiştir (125). Rutin olarak posterior, posterolateral ve lateral duvar pacing'i yapılarak tedavi yönlendirilmektedir. Ancak bu yandallardan hangisinin indeks hasta için daha uygun olduğu bir soru işareti olarak

kalmaktadır. Biz çalışmamızda önerilen bu yan dalları kendi aralarında kıyaslayarak tedaviye yanıtı arttırmayı amaçladık.

### **2.4.6.3 İmplantasyon Komplikasyonları**

Biventriküler kalp pili işlemi standart çift odacıklı pacemaker ve ICD sistemlerine oranla daha fazla preoperatif, intraoperatif ve postoperatif riske sahiptir. Çalışmalarda standart kalp pili işlem komplikasyonlarına ilaveten %1-2 düzeyinde koroner sinüs diseksiyonu, perforasyonu ve tamponat gibi komplikasyonlar bildirilmiştir. MIRACLE çalışmasında işlem sırasında koroner sinüste %4 diseksiyon ve %2 perforasyon gelişmiştir (126). Geç dönem elektrot komplikasyonu MUSTIC çalışmasında %13, CONTAK-CD çalışmasında %10.2 olarak saptanmıştır (127, 90). CARE-HF çalışmasında 29 aylık takip süresince sol ventrikül elektrodunun yerinden kayması % 3.8, cihazın enfeksiyonu % 0.7 oranında görülmüştür (128).

### **2.4.7 Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi Sonrası İzlem**

Kardiyak resenkronizasyon tedavisinden pek az yarar gören ya da hiç yarar görmeyen dikkate değer sayıda hasta vardır ve bunlar yanıtızsız kabul edilirler (91, 129-130). Kardiyak resenkronizasyon tedavisi yararını en üst düzeye çıkarmak için uygun tedavilerin yapılması ve hastaların yakın izlenmesi önemlidir. Hasta izlemesi, standart teknik inceleme (özümlü olmayan) ve özümlü KRT-P ya da KRT-D cihaz kontrolüyle yapılır. Pil yerleştirildikten hemen sonra özümlü KRT izlemesine başlanmalıdır; bu işlemin odak noktasını, işlemle ilişkili komplikasyonların saptanması, düzeltilmesi ve cihazın optimum şekilde programlanması oluşturmaktadır. Hastanın taburcu edilmeden önceki bakımında ise, klinik değerlendirmenin yanı sıra optimum AV ve VV aralıkları değerlendirmesini de kapsayan KRT cihaz programlaması bulunmalıdır. Hastalar taburcu edildikten 1 ay sonra yeniden görülmeli ve daha sonrası için 3-6 ay aralıklı vizitler planlanmalıdır.

Uzun dönemli KRT izlemesi, KY ile KRT tedavi ekipleri arasında eşgüdümü zorunlu kılmaktadır. Cihazın izlenmesine uyum konusu hasta ile önceden ele alınmalıdır. Kalp yetersizliği tedavisi sürmeli ve optimum hale getirilmelidir. Kardiyak resenkronizasyon tedavisine klinik yanıt, hastadan öykü alınarak ve fizik muayene ile değerlendirilmektedir. Ekokardiyografi ve kardiyopulmoner egzersiz testi, KR' nin kalp işlevi üzerindeki etkileriyle ilgili bilgi sağlamaktadır. Tipik bir cihaz izleme süreci; uyarı sisteminin incelenmesi, telemetri verilerinin incelenmesi, temeldeki ritmin değerlendirilmesi, algılama testleri, atriyal ve sol/sağ/biventriküler *uyarı* eşiği ve cihazın işlevinin optimum olması ile cihazın uzun ömürlü olması için uygun programlama bu testler arasında yer almaktadır.

Kalp yetersizliği için önemli aygıt özellikleri %100 biventriküler uyarı verilmesi, üç bağımsız uyarının ve algılama kanallarının işlevinin değerlendirmesi, AV ve VV aralıklarının optimum şekilde programlanması, atriyal aritmi tedavisi ve ventrikül aritmilerinin gözetimi konularındır. Tedaviye yanıtı belirsiz olan hastalarda, ekokardiyografi kılavuzluğunda AV ve VV zamanlama optimizasyonu uygulanması tavsiye edilmektedir.

Uzun dönemli izleme sırasında hastaların yaklaşık üçte birinde KRT'de aralıklı veya kalıcı kayıp olacaktır (131). Tedavideki bu kesinti çoğu zaman atriyal taşiaritmilerin ortaya çıkmasına bağlıdır ve bu hastalarda KY'nin kötüleşmesi nedeniyle hastaneye yatışların sık görülen bir nedenidir.

#### **2.4.8 Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisine Yanıtın Değerlendirilmesi**

Güncel QRS kriterleri temel alınarak seçilmiş KRT hastalarının yaklaşık % 30' u tedaviden fayda görmemektedir. Semptomları iyileşme veya kötüleşme göstermemekte ve ventriküler yeniden şekillenmenin düzelmesine yönelik ekokardiyografi kanıtı bulunmamaktadır. Bu hastaların KRT' den fayda görememelerinin sebebi tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Günümüzde KRT sonrası hemodinamik iyileşme ve cevap için QRS uzamasının yanısıra başka pek çok faktöründe senkronizasyon bozukluğunun düzeltilmesinde etkili olması bunda rol oynar. Resenkronizasyona uygun tipte mekanik senkronizasyon bozukluğunun olmaması, sol ventrikül skar yükünün fazla olması, koroner

sinüs leadinin en geç kasılan bölgeye yerleştirilememesi, lead bölgesinde skar olması, sol ventrikülün geri dönüşümsüz ileri derecede dilatasyonu ve hastanın eşlik eden morbid durumları bu etmenler arasında yer alır (132-134).

Önemli bir diğer konu da tedaviye yanıtı objektif sonlanım noktaları tanımlayarak belirlemektir. Kardiyak resenkronizasyon tedavisine yanıtın değerlendirilmesi için objektif kriterlerden bir tanesi, seri ekokardiyografi incelemesi (genelde KRT' den 3-6 ay sonra) ile sol ventrikül hacminde azalma ve sol ventrikül EF'sinde artış olduğunun yani "yeniden şekillenme" nin tersine döndüğünün gösterilmesidir (135-136, 140). Daha önceki çalışmalarda, KRT tedavisinden 3 ay sonra sol ventrikül sistol sonu hacminde yaklaşık %22 azalma ve sol ventrikül diyastol sonu hacminde yaklaşık %15 azalma olduğu saptanmıştır. Sol ventrikül EF' sinde ortalama %8 kadar bir düzelme olmuştur. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi ile yapılan büyük çok merkezli çalışmalarda, sol ventrikül sistol sonu ve sol ventrikül diyastol sonu çapında azalma olduğu gözlemlenmiştir. Klinik yanıt için mortalite, hastaneye yatış, NYHA fonksiyonel sınıfı ve yaşam kalitesi skoruna bakılmaktadır, objektif kapasite değerlendirilirken ise 6 dk yürüme testi, zirve VO2 kullanımına bakılmıştır. Farklı son noktalara göre KRT' ye yanıtın değerlendirilmesi değişik serilerin sonuçlarını karşılaştırmayı zorlaştırmaktadır. KRT' ye olumlu yanıtın göstergeleri Tablo 7' de özetlenmiştir.

**Tablo 7. KRT'ye Olumlu Yanıtın Klinik ve Bazı Temel Ekokardiyografik Göstergeleri**

<b>A.Klinik yanıt</b>	<b>B.Ekokardiyografi yanıtı</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• NYHA sınıf artışı (&gt;1)</li><li>• 6 dakikalık yürüme testinde artış (&gt;30m)</li><li>•Minnesota kalp yetmezliği yaşam skorunda düzelme (&gt;10 puan)</li><li>•Egzersiz testinde VO<sub>2</sub>max artışı (&gt;1ml/kg/dk)</li><li>• Hastaneye yatışta azalma</li><li>• Ölümde azalma</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ejeksiyon fraksiyonunda &gt;%5 mutlak artış</li><li>• Ejeksiyon fraksiyonunda &gt;%25 göreceli artış</li><li>• dP/dt artışı</li><li>• Mitral yetersizliğinde azalma</li><li>• Miyokart performans indeksinde azalma</li><li>• Sistol sonu hacminde &gt;%15 azalma</li><li>• Sol atrium hacminde azalma</li></ul>

VO<sub>2</sub>: Zirve oksijen tüketimi

Claudia Ypenburg ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, KRT uygulanan hastaların klinik durumları ve verileri cihaz implantasyonu öncesi ve sonrası karşılaştırılmıştır (137). Çalışmalarda sol ventrikül sistol sonu hacmindeki değişime göre hastalar negatif yanıtı, yanıtı, yanıt veren ve süper yanıt veren gruplara ayrılarak son nokta olan mortalite ve hastaneye yatış oranları değerlendirilmiştir (138). Süperyanıt veren grupta QRS süresinin daha uzun, LBBB' nin daha sık, mitral yetersizliğinin daha az ve senkronizasyon bozukluğunun daha belirgin olduğu saptanmıştır.

Kardiyak resenkronizasyon tedavisine yanıtı, yanıtı nedenleri şu şekilde sınıflandırılabilir (3, 137):

***Kardiyak resenkronizasyon tedavisi implantasyonu öncesinde:***

- Senkronizasyon bozukluğu değerlendirilmesindeki sorunlar
- Geniş QRS olmaması
- Organik kalp hastalığı veya konjenital kalp hastalığına bağlı KY olanlar
- Başka bir hastalık nedeniyle yaşam beklentisi düşük olan hastalar
- İskemik kalp hastalığı
- Yaygın skar dokusu
- Erkek cins
- Aşırı dilate sol ventrikül
- Mitral yetersizliği
- Koroner sinüs anatomisinin uygun olmaması

***Kardiyak resenkronizasyon tedavisi implantasyonu sonrasında:***

- Uygunsuz AV ve VV gecikme ayarı
- Medikal tedaviye uyumsuzluk
- Elektrodla ilgili problemler
- Kronik böbrek yetersizliği
- Aritmiler ve yetersiz pil uyarısı

Sonuç olarak, KRT için hasta seçiminde mutlaka kişisel değerlendirme gerekmektedir. KRT sonrası fayda için; ventrikül içi ve ventriküller arası senkronizasyon bozukluğunun minimize edilmesi, optimal AV interval sağlanması, sol leadin iskemik segmentlerden uzağa ve geç aktive olan sol ventrikül duvarına implantasyonu gerekmektedir.



#### 2.4.9 Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi Programlanması

Kardiyak resenkronizasyon amaçlı yerleştirilen üç odacıklı bir kalp pilinde optimal programlama denilince, atriyoventriküler süre ve her iki ventrikül elektrodu uyarı zamanlamasının (V-V aralık) sol ventrikül fonksiyonlarına en iyi katkıyı sağlayacak şekilde ayarlanması kastedilir. Cihaz programlamasında özgül olarak atriyal-eşzamanlı (sinüs ritmi bulunan hastalarda) kalıcı biventriküler uyarının aşağıdaki şekilde sağlanması amaçlanmalıdır (139, 101).

- Atriyoventrikül aralığının optimum hale getirilmesi
- İnterventriküler aralığının optimum hale getirilmesi
- Üst izleme sınırlarının belirlenmesi (en hızlı sinüs ritminden daha hızlı olmalıdır)
- Otomatik moda geçişin ayarlanması
- Kronotropik yetersizlik durumunda hıza yanıtı ayarlama
- Ventriküler ve atriyal aritmilerin saptanması için tanısal işlevlerin ayarlanması

### 3 GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1 Hastalar

Çalışmaya Kasım 2014 ile Eylül 2015 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Hastanesi, Kardiyoloji ABD polikliniğine başvuran ve güncel kılavuzlara uygun olarak KRT-D uygulanması kararı alınan 80 KY hastası dahil edilmiştir. Bu çalışma için Kocaeli Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 16/03/2016 tarihinde, 2016/7.12 sayılı karar ile etik kurul onayı alınmıştır. Hastalar aşağıdaki kriterlere göre değerlendirilmiştir.

##### Çalışmaya alınma kriterleri:

- Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olan (sol ventrikül EF  $\leq$  %35 ),
- Medikal tedaviye rağmen, NYHA evre II-IV KY semptomları bulunan,
- QRS süresi 120 msn ve üzerinde ölçülen,
- Sinüs ritminde ve komplet sol dal bloğu bulunan,
- Ekokardiyografide sol ventrikül mekanik dissenkronisi saptanan hastalar.

##### Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Son üç ay içinde akut koroner sendrom geçirmiş olan,
- Atriyal fibrilasyonu olan,
- Ciddi sistemik hastalık nedeniyle beklenen yaşam süresi bir yıldan az olan,
- Kapak replasmanı yapılmış ve/veya cerrahi tedavi ile müdahale gereken ciddi kapak hastalığı olan,
- Ekokardiyografi görüntü kalitesi yetersiz olan hastalar

#### 3.2 Çalışma Protokolü

Koroner sinüs yan dal seçimi, KRT-D implantasyon işlemi sırasında mevcut koroner sinüs yan dallarına sırasıyla sol leadin bırakılması sonrası çekilen yüzeysel elektrokardiyografideki QRS süresi göz önüne alınarak, en kısa QRS süresi saptanan yan

dalda bırakılmasına göre yapılan hastalar 1. grup olarak tanımlanmıştır. Koroner sinüs yan dal seçimi, kılavuzların önerdiği yan dallardan herhangi birine rastgele yapılan hastalar ise 2. grup olarak tanımlanmıştır. Middle kardiyak ven ve great kardiyak ven işlem sırasında denenmedi.

Çalışmaya alınan tüm hastaların yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boyu, VKİ, kardiyovasküler risk faktörleri, laboratuvar değerleri, kullandıkları ilaçlar, kardiyak hastalık dışındaki sistemik hastalıkları sorgulanmıştır. Hastalar iskemik ve iskemik olmayan KY nedenlerine göre gruplara ayrılmıştır. Hastaların efor kapasiteleri sorgulanarak NYHA sınıflamasına göre fonksiyonel kapasiteleri belirlenmiştir. Hastalara işlem öncesi ve işlem sonrası 6. ayda on iki derivasyonlu elektrokardiyografi ve ekokardiyografi yapılmıştır. İşlem öncesi elektrokardiyografide QRS süresi ve sol dal bloğu varlığı kayıt edilmiştir.

### **3.3 Pil implantasyonu**

Kalıcı kalp pili implantasyonu işleminde, lokal anestezi eşliğinde sol prepektoral bölgede batarya için uygun cep açıldıktan sonra subklaviyen ven yolu ile sağ atriyum ve sağ ventrikül apeksine elektrodlar yerleştirilmiştir. 1. grupta koroner sinüs elektrodu, koroner sinüs anjiyogramı sonrası mevcut koroner sinüsün sırasıyla posterior, posterolateral ve lateral dallarına yerleştirilerek ve pil jeneratör bağlantısı yapıldıktan sonra çekilen on iki derivasyonlu yüzeysel elektrokardiyografide en kısa QRS süresi ölçülen dalda bırakılmıştır. İkinci gruptaki hastalara koroner sinüs elektrodu güncel kılavuzlara uygun olarak posterior, posterolateral veya lateral yan dallardan birine rastgele bırakılmıştır. Bütün hastalara KRT-D implante edilmiştir. Bütün hastalarda şok ve tedavi zonları işlem sonunda ayarlanmıştır.

### **3.4 Ekokardiyografi**

Transtorasik ekokardiyografi GE Vivid 7 ekokardiyografi cihazı ile 3.5 MHz broadband transducer kullanılarak Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti kılavuzunda yer

alan standart görüntüler ve tekniklere uyularak hastalar sol yan yatar pozisyonda ve istirahatte iken ekokardiyografi yapılmıştır. Elektrokardiyografik monitorizasyon eşliğinde parasternal uzun eksen, parasternal kısa eksen, apikal iki, dört ve beş boşluk görüntüler elde edilmiştir. Bu görüntülerden SV sistol sonu ve diyastol sonu çapları, sol atriyum çapı, duvar kalınlıkları, ejeksiyon fraksiyonu, kapakların yapısı ve diyastolik fonksiyonların ölçümleri yapılmıştır. Sol ventrikül volümleri Teichholz metodu, ejeksiyon fraksiyonu konvansiyonel apikal 2 ve 4 boşluk görüntülerden biplan Simpson's metodu kullanılarak hesaplanmıştır.

### **3.5 Elektrokardiyografi**

Hastaların işlem öncesi ve işlem sonrası 6. ayda yüzeysel elektrokardiyografileri çekilmiştir (0.5-150 Hz, 25 mm/s, 10 mm/mV). QRS süreleri II, V1 ve/veya V6 derivasyonlarında değerlendirilmiştir. Her EKG'deki işlem öncesi ve işlem sonrası QRS sürelerinin ölçümü bağımsız iki klinisyen tarafından yapılmıştır.

### **3.6 İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama +/- standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (25. persantil - 75. persantil), kategorik değişkenler ise frekans (yüzdeler) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenler için student-t ile, normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için ise Mann Whitney U Testi ile belirlendi. Tekrarlayan ölçümler arasındaki farklılıkların belirlenmesinde normal dağılım varsayımı sağlandığında eşleştirilmiş t-testi, normal dağılım varsayımı sağlanmadığında ise Wilcoxon Signed Rank Testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ise Ki-kare analizi ile değerlendirildi. P değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

#### 4 BULGULAR

Çalışmaya sinüs ritminde ve komplet LBBB olan, ESC ve ACC/AHA kılavuzlarında belirlenen endikasyonlarla KRT-D implantasyonu uygulanan 80 hasta alındı. Hastaların 42'si erkek (%52.5), 38'i kadın (%47.5) idi. Yaş ortalaması  $65.05 \pm 9.05$  yıl idi. Hastaların 32'si iskemik (%40), 48'i non-iskemik (%60) kardiyomyopati olarak saptandı. Sol lead implantasyonu için yan dal seçimi "işlem sırasında EKG özellikleri kılavuzluğunda" yapılan 40 hasta (%50) 1. grup ve sol lead implantasyonu için yan dal seçimi "rastgele" yapılan 40 hasta (%50) 2. grup olmak üzere hastalar iki gruba ayrıldı. Grupların KRT-D implantasyonu öncesi temel klinik ve demografik özellikleri Tablo 8' de gösterilmiştir.

**Tablo 8. Hastaların Bazal Klinik ve Demografik Özellikleri**

Klinik ve demografik özellikler	1. Grup	2. Grup	P değeri
Yaş(yıl)	64.45±8.88	65.65±9.22	0,297
<b>Cinsiyet</b> Erkek(%) Kadın(%)	16 (%40) 24 (%60)	26 (%65) 14 (%35)	<b>0,044</b>
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	27.46±3.96	27.50±3.26	0,969
<b>Özgeçmiş</b> Hipertansiyon(%) Diyabetes mellitus(%)	16 (%25) 10 (%25)	30 (%75) 20 (%50)	<b>0,003</b> <b>0,038</b>
<b>Etiyoloji</b> İskemik(%) / non iskemik(%)	14(%35) / 26(%65)	18(%45) / 22 (%55)	0,494
<b>New York Kalp Cemiyeti sınıfı</b> NYHA II-III-IV	2.55±0.50	2.45±0.50	0,502
QRS süresi (msn)	158.85±13.93	154.110±13.50	0,210
<b>İlaç kullanımı</b> Asetilsalisilik asit(%) Beta bloker(%) ACE inh./ARB(%) Spironolaktone	22 (55) 40 (100) 40 (100) 40 (100)	18 (45) 40 (100) 36 (90) 36 (90)	0,502 1 0,116 0,116

(ACEi: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiotensin reseptör blokerleri)

İki grubun işlem öncesi temel klinik ve elektrokardiyografik özellikleri karşılaştırıldığında yaş ortalaması ( $64.45 \pm 8.88$  ve  $65.65 \pm 9.22$ ,  $p=0,297$ ), vücut kitle indeksi, iskemik/noniskemik oranı (sırasıyla 14/26 ve 18/22,  $p=0,494$ ), NYHA fonksiyonel sınıfı (sırasıyla  $2,55 \pm 0,50$  ve  $2,45 \pm 0,50$ ,  $p=0,502$ ), QRS süresi (sırasıyla  $158.85 \pm 13.93$  ve  $154.110 \pm 13.50$ ,  $p=0,210$ ) ve optimal medikal tedavi alımı arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu. İki grubun işlem öncesi pro-BNP değerleri ( $p=0,788$ ), hemoglobin değerleri ( $p=0,355$ ) ve ürik asit değerleri ( $p=0,500$ ) benzerdi.

Birinci grupta kadın cinsiyeti oranı anlamlı olarak daha fazlaydı [sırasıyla %60 ( $n=24$ ) ve %35 ( $n=14$ ),  $p=0,044$ ]. İkinci grupta hipertansiyon tanılı hasta sayısı 1. gruptan anlamlı olarak daha fazlaydı [sırasıyla 30(%75) ve 16(%40),  $p=0,044$ ]. İkinci grupta diyabetes mellitus tanılı hasta sayısı 1. gruptan anlamlı olarak daha fazlaydı [sırasıyla 20(%50) ve 10(%25)  $p=0,038$ ].

İki grup arasında sol leadin bırakıldığı koroner sinüs yan dalı arasında anlamlı fark yoktu. Birinci grupta işlem sırasında koroner sinüsün posterior, posterolateral ve lateral dalları sırasıyla denenerek, en kısa pacing QRS süresinin elde edildiği yan dala sol lead bırakıldı. Birinci grupta 20 hastada (%50) ve ikinci grupta ise 18 hastada (%45) olmak üzere hastaların %47,5' inde ( $n=38$ ) sol ventrikül leadi koroner sinüsün posterolateral yan dalına bırakıldı ( $p=0,360$ ). Tablo 9. te sol lead implantasyonu için seçilen yan dallar gösterilmiştir.

**Tablo 9. Sol Ventrikül Leadinin İmplant Edildiği Koroner Sinüs Yan Dalı**

<b>Koroner Sinüs Yan Dalı</b>	<b>1. Grup</b>	<b>2. Grup</b>
<i>Posterior</i>	18	16
<i>Posterolateral</i>	20	18
<i>Lateral</i>	2	6

İki grubun işlem sonrası 6. aydaki ortalama QRS süresinin bazale göre değişimleri karşılaştırıldığında; birinci grupta anlamlı olarak QRS süresinde kısalma gözlemlendi (sırasıyla  $p<0,001$  ve  $p=0,936$ ), ancak ikinci hasta grubunda işlem sonrası 6. aydaki ortalama QRS süresinin bazale göre değişimi anlamlı bulunmadı (Tablo 10).

**Tablo 10. İki Gruptaki Hastaların İşlem Öncesi ve İşlem Sonrası 6. Ay QRS Sürelerinin (msn) Karşılaştırılması**

	1. GRUP			2. GRUP		
	İşlem öncesi	İşlem sonrası	P	İşlem öncesi	İşlem sonrası	P
<b>QRS süresi (msn)</b>	158.85±13.93	139.45±10.25	<b>&lt;0,001</b>	154.1±13.5	154.1±13.4	0,936

Birinci gruptaki hastaların işlem sırasında sol ventrikül leadinin koroner sinüs yan dallarına sırasıyla konularak çekilen 12 derivasyonlu yüzeysel EKG' de ölçülen QRS süreleri karşılaştırıldığında, sol ventrikül leadinin bırakıldığı koroner sinüs yan dalının pacing QRS süresi denenen diğer koroner sinüs yan dallarının QRS süresi ortalamasına göre anlamlı olarak daha kısa idi ( $p<0,001$ ).

**Tablo 11. Birinci Grupta Sol Leadin Bırakıldığı Yan Dalın ve Denenen Yan Dalların Ortalama QRS Sürelerinin Karşılaştırılması**

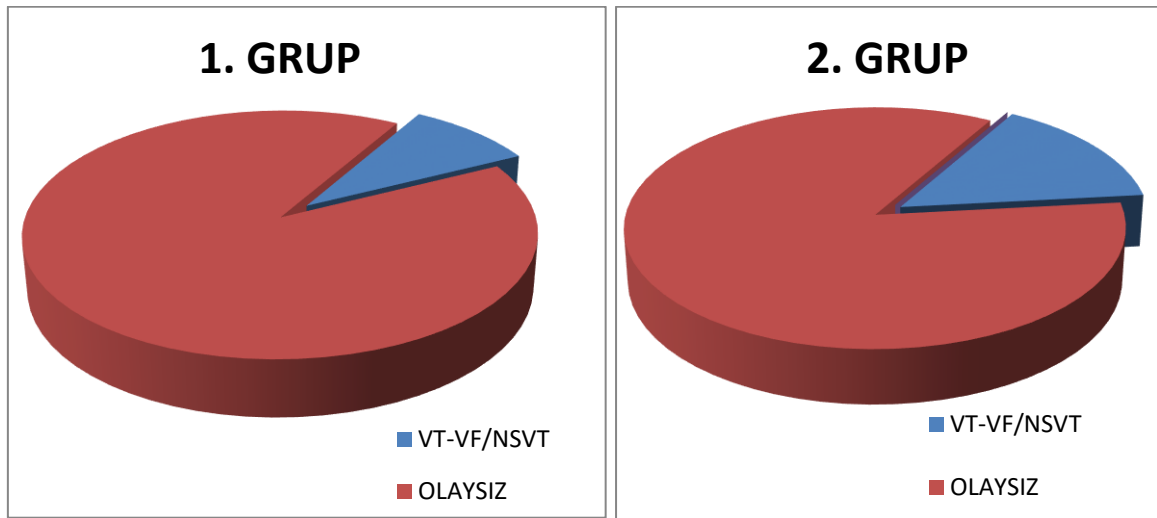
	Bırakılan yan dal	Denenmiş yan dallar	p değeri
<b>QRS süresi(msn)</b>	139.45±10	157±10	<b>&lt;0,001</b>

İki grubun işlem sonrası 6. aydaki ortalama QRS süreleri karşılaştırıldığında, işlem sırasında çekilen EKG' deki QRS süresi dikkate alınarak sol laed için koroner sinüs yan dal seçimi yapılan grup olan 1. grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede QRS süresinde kısalma gözlemlendi (Tablo 12).

**Tablo 12. İki Grubun İşlem Sonrası 6. Aydaki Ortalama QRS Sürelerinin Karşılaştırılması**

	1. Grup	2. Grup	p değeri
QRS süresi(msn)	139.45±10.25	154.15±13.43	<0,001

İki grubun 6 aylık takiplerinde ciddi ventriküler aritmi (VT/VF ve NSVT) görülme sıklığı karşılaştırıldığında 1. Grupta anlamlı olarak daha az sayıda ventriküler aritmi görüldü (sırasıyla ortalama 9.25±5.5 ve 13.2±5.1, p=0,002).



**Grafik 2.** İki grupta görülen ciddi ventriküler aritmi sıklığı oranları



İşlem öncesi 1. grupta sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) ortalama  $\%21.05 \pm 4.83$  ve 2. grupta sol ventrikül EF' si ortalama  $\%20.55 \pm 5.02$  olarak saptandı. İki grubun bazal ejeksiyon fraksiyonları arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,772$  ). Birinci grubun işlem öncesi sol ventrikül sistol sonu volüm (SVSSV) ortalaması 188 (132-202) ml ve ikinci grubun işlem öncesi sol ventrikül sistol sonu volüm (SVSSV) ortalaması 191 (157-212) ml olarak saptandı. İki grubun işlem öncesi SVSSV değerleri arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,878$ ). Birinci grubun işlem öncesi sol ventrikül diyastol sonu volüm (SVDSV) ortalaması 234.5 (187-262) ml ve ikinci grubun işlem öncesi sol ventrikül diyastol sonu volüm (SVDSV) ortalaması 239 (201-262) ml olarak saptandı. İki grubun işlem öncesi SVDSV değerleri arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,464$ ). Birinci grubun işlem öncesi sol ventrikül sistol sonu çap (SVSSÇ) ortalaması  $47.89 \pm 16.37$  mm ve ikinci grubun işlem öncesi sol ventrikül sistol sonu çap (SVSSÇ) ortalaması  $51.54 \pm 7.96$  mm olarak saptandı. İki grubun işlem öncesi SVSSÇ değerleri arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,658$ ). Birinci grubun işlem öncesi sol ventrikül diyastol sonu çap (SVDSÇ) ortalaması  $65.32 \pm 6.32$  mm ve ikinci grubun işlem öncesi sol ventrikül diyastol sonu çap (SVDSÇ) ortalaması  $63.94 \pm 5.50$  mm olarak saptandı. İki grubun işlem öncesi SVDSÇ değerleri arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,313$ ). İki grubun bazal sol atriyum çap ortalaması ( $p=0,147$ ), sağ ventrikül çap ortalaması ( $p=0,906$ ), diyastolik disfonksiyon derecesi ( $p=0,062$ ) ve mitral yetersizliği derecesi ( $p=0,609$ ) benzerdi. Bazal transtorasik ekokardiyografi bulguları tablo 13.'de gösterilmiştir.

**Tablo 13. İki Grubun Bazal Transtorasik Ekokardiyografi Bulgularının Karşılaştırılması**

	<b>1. GRUP</b>	<b>2. GRUP</b>	<b>p değeri</b>
<b>Bazal EF (%)</b>	21.05±4.83	20.55±5.02	0,772
<b>Bazal sağ ventrikül çapı (mm)</b>	26.45±1.73	26.35±1.61	0,906
<b>Bazal sol atriyum çapı (mm)</b>	45.45±4.79	47.20±4.18	0,147
<b>Bazal SVDSÇ (mm)</b>	65.32±6.32	63.94±5.50	0,313
<b>Bazal SVSSÇ (mm)</b>	47.89±16.37	51.54±7.96	0,658
<b>Bazal MY derecesi</b>	1.90±0.90	1.91±0.92	0,609
<b>Bazal SVSSV (ml)</b>	188.0 (132-202)	191(157-212)	0,878
<b>Bazal SVDSV (ml)</b>	234.5 (187-262)	239(201-262)	0,464

EF: Ejeksiyon fraksiyonu, MY: Mitral yetersizliği, SVSSV: Sol ventrikül sistol sonu volümü, SVDSV: Sol ventrikül diyastol sonu volümü, SVDSÇ: sol ventrikül diyastol sonu çap. SVSSÇ: sol ventrikül sistol sonu çap

Birinci grubun bazal ve işlem sonrası 6. ay ekokardiyografi bulguları karşılaştırıldığında sol ventrikül EF' sinde 6. ayda bazale göre anlamlı düzelme gözlemlendi (bazal ve 6. ay sırasıyla ortalama %21,05±4,83 ve %33,70±10,60 p<0,001). Birinci grubun bazal ve işlem sonrası 6. ay ekokardiyografi bulguları karşılaştırıldığında tersine yeniden şekillenme öngördürücüleri olarak da kabul edilen sol ventrikül çap ve volümlerinde (SVSSÇ, SVDSÇ, SVSSV, SVDSV) anlamlı azalma görüldü. SVSSV' ü işlem öncesi medyan 188 (132-202) ml olan birinci grupta işlem sonrası 6. ayda SVSSV' ü medyan 132 (67-168) ml olarak saptandı (p<0,001). SVDSV' ü işlem öncesi medyan 234,5

(187-262) ml olan birinci grupta işlem sonrası 6. ayda SVDSV' ü medyan 192,0 (123-225) ml olarak saptandı (p<0,001). Ayrıca birinci grubun bazal ve işlem sonrası 6. ay ekokardiyografik bulguları karşılaştırıldığında sol atriyal volüm indeksinde (p<0,001), sol atriyum çapında (<0,001), mitral yetersizliği derecesinde (p<0,001) ve diyastolik disfonksiyon derecesinde (p<0,001) anlamlı azalma görüldü. Birinci grubun bazal sağ ventrikül çap ortalaması işlem sonrası 6. aydaki sağ ventrikül çap ortalamasına benzerdi (p=0,157).

**Tablo 14. Birinci Grubun Bazal ve 6. ay Transtorasik Ekokardiyografik Bulgularının Karşılaştırılması**

	<b>Bazal</b>	<b>6. Ay</b>	<b>p değeri</b>
<b>EF (%)</b>	21.05±4.83	33.70±10.6	<b>&lt;0,001</b>
<b>Sağ ventrikül çapı (mm)</b>	26.45±1.73	26.25±1.89	<0,157
<b>Sol atriyum çapı (mm)</b>	45.45±4.79	42.50±4.46	<b>&lt;0,001</b>
<b>SVDSÇ (mm)</b>	65.32±6.32	59.22±7.85	<b>&lt;0,001</b>
<b>SVSSÇ (mm)</b>	47.89±16.37	45.44±9.62	<b>0,001</b>
<b>LAVİ (ml/m<sup>2</sup>)</b>	47,75±13,48	39,75±12	<b>&lt;0,001</b>
<b>Diyastolik disfonksiyon derecesi</b>	1,25±0,43	0,95±0,22	<b>&lt;0,001</b>
<b>MY derecesi</b>	1.90±0.90	1.28±1.08	<b>0,001</b>
<b>SVSSV (ml)</b>	188.0 (132-202)	132 (67-168)	<b>&lt;0,001</b>
<b>SVDSV (ml)</b>	234.5 (187-262)	192 (123-225)	<b>&lt;0,001</b>

EF: Ejeksiyon fraksiyonu, MY: Mitral yetersizliği, LAVİ: Sol atriyal volüm indeksi, SVSSV: Sol ventrikül sistol sonu volümü, SVDSV: Sol ventrikül diyastol sonu volümü, SVDSÇ: sol ventrikül diyastol sonu çap. SVSSÇ: sol ventrikül sistol sonu çap

İkinci grubun bazal ve işlem sonrası 6. ay ekokardiyografik bulguları karşılaştırıldığında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda 6. ayda bazale göre anlamlı yükselme gözlemlendi (bazal ve 6. ay sırasıyla ortalama  $20.55 \pm 5.02$  ve  $26.35 \pm 7.47$   $p < 0,001$ ). İkinci grubun bazal ve işlem sonrası 6. ay ekokardiyografi bulguları karşılaştırıldığında birinci gruba benzer şekilde sol ventrikül çap ve volümlerinde (SVSSÇ, SVDSÇ, SVSSV, SVDSV) anlamlı azalma görüldü. SVSSV' ü işlem öncesi medyan 191.5 (157-212) ml olan ikinci grupta işlem sonrası 6. ayda SVSSV' ü medyan 142.5 (127-194) ml olarak saptandı ( $p < 0,001$ ). SVDSV' ü işlem öncesi medyan 239 (201-262) ml olan İkinci grupta işlem sonrası 6. ayda SVDSV' ü medyan 205.5 (181-254) ml olarak saptandı ( $p < 0,001$ ). Ayrıca ikinci grubun bazal ve işlem sonrası 6. ay ekokardiyografik bulguları karşılaştırıldığında sol atriyum volüm indeksinde ( $p < 0,002$ ), sol atriyum çapında ( $p < 0,038$ ), mitral yetersizliği derecesinde ( $p < 0,001$ ) ve diyastolik disfonksiyon derecesinde ( $p < 0,021$ ) anlamlı azalma görüldü. İkinci grubun işlem sonrası 6. aydaki sağ ventrikül çap ortalaması bazal sağ ventrikül çap ortalamasına benzerdi ( $p = 0,801$ ).

**Tablo 15. İkinci Grubun Bazal ve 6. ay Transtorasik Ekokardiyografik Bulgularının Karşılaştırılması**

	<b>Bazal</b>	<b>6. Ay</b>	<b>p değeri</b>
<b>EF (%)</b>	20.55±5.02	26.35±7.47	<b>&lt;0,001</b>
<b>Sağ ventrikül çapı (mm)</b>	26.35±1.61	26.9±1.27	0,801
<b>Sol atriyum çapı (mm)</b>	47.2±4.18	46.35±4.01	<b>0,038</b>
<b>SVDSÇ (mm)</b>	63.97±5.5	60.82±6.12	<b>&lt;0,001</b>
<b>SVSSÇ (mm)</b>	51.54±7.96	47.94±8.76	<b>&lt;0,001</b>
<b>LAVİ (ml/m<sup>2</sup>)</b>	56.40±18.12	53.5±19.4	<b>0,002</b>
<b>Diyastolik disfonksiyon derecesi</b>	1.45±0.5	1.25±0.43	<b>0,021</b>
<b>MY derecesi</b>	2±0.84	1.45±0.98	<b>&lt;0,001</b>
<b>SVSSV (ml)</b>	191.5 (157-212)	142.5 (127-194)	<b>&lt;0,001</b>
<b>SVDSV (ml)</b>	239 (201-262)	205.5 (181-254)	<b>&lt;0,001</b>

EF: Ejeksiyon fraksiyonu, MY: Mitral yetersizliği, LAVİ: Sol atriyal volüm indeksi, SVSSV: Sol ventrikül sistol sonu volümü, SVDSV: Sol ventrikül diyastol sonu volümü, SVDSÇ: sol ventrikül diyastol sonu çap. SVSSÇ: sol ventrikül sistol sonu çap

İki grupta da işlem sonrası 6. aydaki ortalama NYHA fonksiyonel sınıfındaki iyileşme bazale göre istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla  $p<0,001$  ve  $p<0,001$ ). Ayrıca iki gruptaki hastaların işlem öncesine göre işlem sonrası 6. aydaki pro-BNP değerlerinde anlamlı olarak düşme vardı (sırasıyla  $p<0,001$  ve  $p=0,001$ ), (Tablo 16).

**Tablo 16. İki Gruptaki Hastaların Bazal ve 6. Ay NYHA Fonksiyonel Sınıfı ve pro-BNP Düzeylerinin Karşılaştırılması**

	1. GRUP			2. GRUP		
	İşlem öncesi	İşlem sonrası altıncı ay	P	İşlem öncesi	İşlem sonrası altıncı ay	P
<b>NYHA sınıfı</b>	2.55±0.5	1.65±0.73	<b>&lt;0,001</b>	2.45±0.5	1.85±0.92	<b>&lt;0,001</b>
<b>Pro-BNP (pg/ml)</b>	1355 (398-3372)	654 (180-2277)	<b>&lt;0,001</b>	1290 (358-3612)	976 (168-2619)	<b>0,001</b>

NYHA: New York Heart Association, pro- BNP: Brain Natriuretic Peptide

İki grubun işlem sonrası altıncı ay transtorasik ekokardiyografi bulguları karşılaştırıldığında 1. grupta sol ventrikül EF' si ortalama %33.70±10.6 ve 2. grupta sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ortalama %26.35±7.47 olarak saptandı. Birinci grupta EF' de anlamlı olarak daha fazla düzelme vardı (p=0,005 ). Birinci grubun işlem sonrası altıncı ay sol ventrikül sistol sonu volüm (SVSSV) ortalaması 132 (67-168) ml ve ikinci grubun işlem sonrası altıncı ay sol ventrikül sistol sonu volüm (SVSSV) ortalaması 142.5 (127-194) ml olarak saptandı. Birinci grupta SVSSV' de anlamlı olarak daha fazla azalma vardı (p=0,018 ). Birinci grubun sol ventrikül diyastol sonu volüm (SVDSV) ortalaması 192 (123-225) ml ve ikinci grubun sol ventrikül diyastol sonu volüm (SVDSV) ortalaması 205.5 (181-254) ml olarak saptandı. Birinci grupta SVDSV' de anlamlı olarak daha fazla azalma vardı (p=0,037). Birinci grupta sol atriyum volüm indeksi (LAVİ) ortalama 39.75±12 ml/m<sup>2</sup> ve ikinci grupta sol atriyum volüm indeksi ortalama 53.5±19.4 ml/m<sup>2</sup> olarak saptandı. Birinci grupta LAVİ' de anlamlı olarak daha fazla azalma vardı (p=0,001 ). Ayrıca İki grubun işlem sonrası altıncı ay transtorasik ekokardiyografi bulguları karşılaştırıldığında Birinci gruptaki hastaların sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunda

daha belirgin düzelme saptandı ( $p<0,001$ ). Ancak mitral yetersizlik derecesinde iki grup arasında anlamlı fark görülmedi ( $p=0,385$ ). İki grubun altıncı ay transtorasik ekokardiyografi bulguları tablo 17’de gösterilmiştir.

**Tablo 17. İki Grubun İşlem Sonrası 6. Ay Transtorasik Ekokardiyografi Bulgularının Karşılaştırılması**

	<b>1. Grup</b>	<b>2. Grup</b>	<b>p değeri</b>
<b>EF (%)</b>	33.70±10.6	26.35±7.47	<b>0,005</b>
<b>Sağ ventrikül çapı (mm)</b>	26.25±1.89	26.9±1.27	<b>0,052</b>
<b>Sol atriyum çapı (mm)</b>	42.50±4.46	46.35±4.01	<b>0,001</b>
<b>SVDSÇ (mm)</b>	59.22±7.85	60.82±6.12	0,315
<b>SVSSÇ (mm)</b>	45.44±9.62	47.94±8.76	0,228
<b>LAVİ (ml/m<sup>2</sup>)</b>	39,75±12	53.5±19.4	<b>0,001</b>
<b>Diyastolik disfonksiyon derecesi</b>	0,95±0,22	1.25±0.43	<b>&lt;0,001</b>
<b>MY derecesi</b>	1.28±1.08	1.45±0.98	0,385
<b>SVSSV (ml)</b>	132 (67-168)	142.5 (127-194)	<b>0,018</b>
<b>SVDSV (ml)</b>	192 (123-225)	205.5 (181-254)	<b>0,037</b>

EF: Ejeksiyon fraksiyonu, MY: Mitral yetersizliği, LAVİ: Sol atriyal volüm indeksi, SVSSV: Sol ventrikül sistol sonu volümü, SVDSV: Sol ventrikül diyastol sonu volümü, SVDSÇ: sol ventrikül diyastol sonu çap. SVSSÇ: sol ventrikül sistol sonu çap

İki grubun işlem sonrası altıncı ay NYHA fonksiyonel sınıfı ve pro-BNP düzeyindeki azalma karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 18).

**Tablo 18. İki grubun işlem sonrası 6. Ay NYHA fonksiyonel sınıfı ve pro-BNP değerlerinin karşılaştırılması**

	<b>1. Grup</b>	<b>2. Grup</b>	<b>P değeri</b>
<b>Altıncı ay</b>			
<b>NYHA sınıfı</b>	1.65±0.73	1.85±0.92	0,402
<b>Altıncı ay</b>	654	976	
<b>Pro-BNP (pg/ml)</b>	(180-2277)	(168-2619)	0,590

NYHA: New York Heart Association, pro- BNP: Brain Natriuretic Peptide

Çalışmaya alınan iki gruptaki 80 hastanın 62' sinde (%77,5) KRT' ye klinik (NYHA fonksiyonel sınıfında  $\geq 1$  iyileşme) ve ekokardiyografik yanıt (SVSSV' de  $\geq 15$  azalma) alındı. Birinci grupta 6 (%15) ve ikinci grupta ise 12 (%30) hastada KRT' ye yanıt alınmadı. Birçok çalışmada KRT' ye yanıtı çok iyi olan ve super responder olarak nitelendirilen hasta grubunu tanımlamakta kullanılan klinik (NYHA  $\geq 1$  iyileşme) ve ekokardiyografi kriterleri (EF' de bazale göre iki kat artış veya EF' nin  $> 45$  olması ve SVSSV' de % 15 azalma) dikkate alındığında (europace-1) birinci grupta işlem sonrası altıncı ayda 10 hasta (%25) süperresponder olarak saptandı. Buna karşın ikinci grupta süperresponder kriterlerini karşılayan hasta olmadı.



## 5 TARTIŞMA

Kardiyak resekronizasyon tedavisi, belli kriterlere sahip kalp yetersizliği bulunan hasta grubuna uygulanan etkili bir tedavi metodudur. Ancak, güncel kalp yetersizliği kılavuz endikasyonlarına göre uygulanan hastaların yaklaşık %30' u hala bu tedaviye cevap vermemektedir.

Kardiyak resenkronizasyon tedavisine cevabı belirlemede etkili olabilen QRS' nin yapısı ve süresi değişik çalışmalarda incelenmiştir (141-144). İşlem öncesi çentiği az olan komplet sol dal bloklü hastalar ve işlem sonrası çentiği az gelişen biventriküler pacing QRS özelliğine sahip olanlar bu tedaviye daha iyi cevap vermektedir. Ayrıca işlem sırasında ekokardiyografi kılavuzluğunda yan dal seçimi, işlem öncesi kardiyak MRG ile skar yükü değerlendirilerek uygun sol ventrikül segmentinin seçilmesi gibi çalışmalar resenkronizasyon tedavisine cevabı artırmış ve uygun sol ventrikül segmentinin hedeflenmesinin önemini ortaya koymuştur (145-147). Kardiyak resenkronizasyon tedavisine cevabı artırmak amacıyla hala çalışmalar devam etmektedir.

Çalışmamızda, işlem sırasında biventriküler pacing ile en iyi QRS yapısı ve süresinin elde edildiği yan dala sol ventrikül lead implantasyonu yapılarak kardiyak resenkronizasyon tedavisine cevabı araştırıldı.

Bir çok çalışmada işlem sonrası QRS süresindeki kısalma resenkronizasyon tedavisine cevabı öngördüren bağımsız bir parametre olarak saptanmıştır. Lecog ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada QRS süresindeki azalma ile ejeksiyon fraksiyonunda artış ve sol ventrikül sistol sonu volümündeki azalmanın ilişkili olduğu gösterilmiştir (142). Rickard ve arkadaşlarının geniş bir hasta popülasyonunda yaptığı çalışmada ise implantasyon sonrası QRS süresinde kısalma olan hasta grubunda, olmayan hasta grubuna göre sol ventrikül sistol ve diyastol sonu volümünlerinde belirgin olarak daha fazla azalma ve ejeksiyon fraksiyonunda daha fazla artış saptanmıştır (141). Qing ve arkadaşlarının çalışmasında da implantasyon sonrası QRS süresindeki azalmanın resenkronizasyon tedavisine cevabı öngördürmede önemli bir parametre olduğu bildirilmiştir (143). Sebag ve arkadaşları işlem sonrası QRS süresindeki  $\geq 20$  msn azalmanın daha iyi bir klinik ve ekokardiyografik cevapla ilişkili olduğunu göstermişlerdir (144). Yeim ve arkadaşlarının çalışmasında da işlem öncesi QRS süresinin genişliği ve işlem sonrası QRS süresindeki

azalmanın resenkronizasyon tedavisine cevabı öngördüren parametreler olduğu saptanmıştır (148). Serdoz ve arkadaşlarının çalışmasında ise işlem sonrası QRS süresindeki >40 msn daralmanın resenkronizasyon tedavisine cevabı öngördüren bağımsız bir parametre olduğu saptanmıştır (149). Tersine yeniden şekillenme ile güçlü bir ilişkisi olan QRS daralmasının lead implantasyonu esnasında optimal lokalizasyonu seçmek için kullanılabilecek basit bir parametre olduğu ortaya konulmuştur (141).

Çalışmamızda, biventriküler pacing ile en iyi QRS yapısı ve süresinin elde edildiği yan dala implantasyon yapılan hasta grubunda resenkronizasyon tedavisine alınacak cevap irdelendi. Herhangi bir değerlendirme yapılmadan kabul gören koroner sinüs yan dallarına sol ventrikül elektrodunun yerleştirildiği hasta grubu ise kontrol grubu olarak seçildi.

Her iki hasta grubunda sol ventrikül elektrodlarının yerleştirildiği koroner sinüs yan dallarının türü açısından anlamlı fark olmamasına rağmen, kontrol grubuna göre çalışma grubu hastaları resenkronizasyon tedavisine anlamlı olarak daha iyi cevap verdi. Ayrıca işlem sonrası çalışma grubu hastalarının QRS genişliği anlamlı derecede kısalma gösterdi (sırasıyla  $p < 0,001$  ve  $p = 0,936$ ). Resenkronizasyon tedavisi ile QRS özelliği arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalara benzer şekilde, kontrol grubuna göre işlem sonrası QRS daralması görülen çalışma grubu hastaları resenkronizasyon tedavisine daha iyi cevap verdi. Kontrol grubuna göre çalışma grubu hastalarında resenkronizasyon tedavisine anlamlı olarak daha fazla cevap alınmasındaki en önemli faktörün, sol ventrikül pacing lokalizasyonunun olduğu ve biventriküler pacing ile seçilen yan daldan sol ventrikülün daha optimum bir şekilde uyarılmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Her iki hasta grubunda sol elektrodun yerleştirildiği yan dallar arasında anlamlı fark olmamasına rağmen, çalışma grubu hastalarında daha iyi cevap alınmasının nedeni, yan dalların sol ventrikülde farklı açılarda ve lokalizasyonlarda seyir göstermesi, koroner sinüs anatomisinin değişkenlik göstermesi, farklı derecelerde skar dokusu ve sol ventrikül dilatasyonunun bulunması olabilir. Sol ventrikül elektrodunun yerleştirilmesinde yan daldan ziyade sol pacing lokalizasyonunun önemli olduğunu vurgulayan çalışmamızın sonucunu destekleyen bir çalışmada, sol elektrod lokalizasyonu için standart, tek iyi bir koroner sinüs yan dalı olmadığı ve yan dal seçiminin bireysel olarak optimize edilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır (150).

Çalışmamızda resenkronizasyon tedavisine yanıt kriteri olarak NYHA fonksiyonel sınıfında  $\geq 1$  iyileşme ve sol ventrikül sistol sonu volümünde  $\geq 15\%$  azalma olması alınmıştır (151-152). Bax ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada klinik olarak yanıt vermeyen hastaların oranı  $31\%$  olarak saptanmıştır (153). Bu oran diğer çalışmalarla da uyumluluk göstermektedir (151, 154-157). Örneğin, MIRACLE çalışmasında hastaların  $32\%$ 'sinde NYHA fonksiyonel sınıfında iyileşme görülmemiştir (158). PROSPECT çalışmasında ise klinik olarak hastaların  $69\%$ 'u iyileşmiş,  $15\%$ 'inde değişiklik olmamış ve  $16\%$ 'sı kötüleşme görülmüştür (159).

Çalışmamızda, her iki hasta grubunda da anlamlı olarak resenkronizasyon tedavisine klinik cevap alındı. Ancak, kontrol grubuna göre biventriküler pacing ile yan dal seçimi yapılan çalışma grubu hastalarında resenkronizasyon tedavisine alınan klinik cevap anlamlı olmasa da daha fazla idi (NYHA sırasıyla  $1,65 \pm 0,73$  ve  $1,85 \pm 0,92$   $p=0,402$ ).

Birçok çalışmada resenkronizasyon tedavisine yanıtı çok iyi olan ve superresponder olarak nitelendirilen hasta grubunu tanımlamakta kullanılan kriterler, klinik olarak NYHA fonksiyonel sınıfında  $\geq 1$  iyileşme ve ekokardiyografik olarak ejeksiyon fraksiyonunda bazale göre iki kat artış veya ejeksiyon fraksiyonunun  $> 45\%$  olması ve sol ventrikül sistol sonu volümünde  $> 15\%$  azalma kriterleri alınmıştır (160). MADIT-CRT (Multi center Automatic Defibrillator Implantation with Cardiac Resynchronization Therapy) çalışması ve Gasparini ve arkadaşlarının yapmış olduğu (161) çalışmalara benzer şekilde hastalarımızın bir kısmı resenkronizasyon tedavisine süper cevap verdi. Kontrol grubunda hiçbir hastada resenkronizasyon tedavisine süper cevap alınmazken, çalışma grubu hastalarının  $25\%$ 'inde süper cevap alındı. Kontrol grubu hastalarına kıyasla çalışma grubu hastalarında gerek klinik cevabın yüksek olması, gerekse sadece çalışma grubunda süper cevapların alınması sol ventrikül pacing lokalizasyonun çok önemli olduğunu vurgulamaktadır.

Kardiyak resenkronizasyon tedavisine yanıtın artırılması ile ciddi ventriküler taşiaritmi ve şok tedavisi görülme sıklığı da azalmaktadır (162-164). Kontrol grubuna göre çalışma hasta grubunda ventriküler taşiaritmi istatistiksel olarak anlamlı oranda daha az sayıda görüldü ( $p=0,002$ ). Çalışmamıza benzer şekilde MADIT-CRT (Multi center Automatic Defibrillator Implantation with Cardiac Resynchronization Therapy) çalışmasının iki yıllık takibi sonunda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda belirgin

düzelme olan ( $\geq$  %50) hasta grubunda daha az sayıda ventriküler taşiaritmi ve şoklama tedavisi saptanmıştır. Kardiyak resenkronizasyon tedavisinden fayda gören hasta grubunda gözlenen tersine yeniden şekillenme ve bunun sonucu olarak sol ventrikül volümlerinde gerileme ve ejeksiyon fraksiyonda düzelme ventriküler taşiaritmi görülme riskini azaltmaktadır (162-163). Ventriküler taşikardi yükünün azalması, morbidite ve mortalite artışına yol açan, hasta yaşam kalitesinde kötüleşmeye neden olan şok tedavisinin de sıklığının azalmasına yol açmaktadır.

Bu çalışmada kontrol grubuna göre biventriküler pacing ile yan dal seçimi yapılan hasta grubunda ventriküler aritmi yükünün anlamlı olarak daha az görülmesinin temel nedeninin, sol ventrikülün optimum lokalizasyondan uyarılması sonucu tedaviye daha iyi cevabın alınmasına ve uygun lokalizasyondan yapılan sol pacing ile ventriküler aritmilerin tetiklenememesine bağlı olabileceği düşünüldü.

Çalışma ve kontrol grubu hastalarının bazal ekokardiyografik özellikleri karşılaştırıldığında; sol ventrikül sistol sonu volüm, sol ventrikül diyastol sonu volüm, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu değeri, sol atriyum volüm indeksi ve sol atriyum çapı açısından anlamlı bir farklılık yoktu. İşlem sonrası altıncı ayda, kontrol grubuna göre biventriküler pacing ile yan dal seçimi yapılan çalışma grubu hastalarında sol ventrikül sistol ve diyastol sonu hacimlerinde anlamlı olarak daha fazla gerileme ( $p<0,001$ ) dışında sol atriyum volüm ve çapında da anlamlı küçülme olduğu ( $p<0,001$ ) ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda daha belirgin artış olduğunu saptadık ( $p<0,001$ ). Çalışmamıza benzer şekilde CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Chronic Heart Failure) çalışmasında resenkronizasyon tedavisi uygulanan hasta grubunda üçüncü aydan itibaren sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun belirgin olarak arttığı, sol ventrikül sistolik ve diyastolik volüm indekslerinin azaldığı saptanmıştır (85). Benzer şekilde MIRACLE (Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation) çalışmasında da altı aylık resenkronizasyon tedavisi ile, sol ventrikül sistol ve diyastol sonu hacimleri azalmış; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ise artmıştır (165). Çalışmamızda Vural ve arkadaşlarının çalışma sonuçları ile uyumlu olarak resenkronizasyon tedavisi sonrasında sol ventrikül diyastol ve sistol sonu volümlerindeki azalmaya paralel olarak, parasternal sol atriyum çapında da azalma olduğunu saptadık (166).

İskemik ve noniskemik kardiyomiyopatisi olan hastaların resenkronizasyon tedavisine cevapları farklı olabilmektedir. MUSTIC (Multisite Stimulation in Cardiomyopathies) ve MIRACLE (Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation) çalışmalarında, sol ventrikül sistolik fonksiyonlarındaki iyileşmenin noniskemik kardiyomiyopatisi olan hastalarda iskemik kardiyomiyopatisi olanlara göre daha belirgin olduğu gösterilmiştir (167-168). Yine, PROSPECT (Predictors of response to cardiac resynchronization therapy) çalışmasının alt grup analizinde klinik ve ekokardiyografik yanıt oranlarının noniskemik kardiyomiyopati grubunda iskemik gruba göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (159).

Çalışmamızda iskemik ve noniskemik kardiyomiyopatisi olan hastaların resenkronizasyon tedavisine cevapları farklı bulunmadı ( $p>0,005$ ). Çalışmamızdaki hasta sayısının az olması veya iskemik kardiyomiyopatisi olan hastalarımızın skar yoğunluğunun diğer büyük çalışmalara göre daha az olması etkili olabilir.

Lellouche ve arkadaşları implantasyon öncesi bakılan BNP düzeylerinin, resenkronizasyon tedavisine cevabı öngören bir parametre olduğunu göstermişlerdir (169). Kardiyak resenkronizasyon tedavisine yanıt veren hastaların bazal BNP düzeyleri yanıt vermeyenlere göre daha yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde Cappola ve arkadaşları bazal BNP düzeylerinin sol ventrikül genişlemesinin bağımsız bir öngörücüsü olduğunu göstermiştir (170). Yine, Pitzalis ve arkadaşları bazal ve birinci aydaki yüksek BNP düzeylerinin kalp yetersizliği progresyonu açısından yüksek risk oluşturduğunu saptamışlardır (171). CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Chronic Heart Failure) çalışmasının analizinde, cihaz implantasyonundan önce bakılan BNP değerlerinin prognostik öneminin sürdüğü gösterilmiştir. Ancak, üçüncü ayda bakılan BNP değerlerinin bazal değerlere göre sonlanım noktalarının daha güçlü bir öngörücüsü olduğu saptanmıştır (172). Çalışmamızda, iki grup arasında işlem öncesi ve işlem sonrası 6. ay pro-BNP düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamasına karşın her iki grupta da yanıt alınan hastalarda işlem sonrası 6. ay pro-BNP düzeylerinde işlem öncesine göre anlamlı olarak azalma saptandı ( $p$  değerleri sırasıyla  $<0,001$  ve  $0,001$ ). Bu sonuçlara göre, BNP/pro-BNP düzeyleri sol ventrikülün yeniden şekillenmesinin bir öngördürücüsü olarak kabul edilebilir.

Tedaviye yetersiz yanıtın nedenleri arasında, implantasyon öncesi senkronizasyon bozukluğunun olmaması, elektrodların uygun yere yerleştirilmesi ile ilgili kısıtlılıklar, skar yükü, yetersiz uyarı ve cihaz ayarları sayılabilir (1743-175). Kardiyak resenkronizasyon tedavisinde en fazla faydayı elde edebilmek için uygun hasta seçimi, elektrodların mümkün olduğunca hedef bölgeye yerleştirilmesi ve kardiyak resenkronizasyon tedavisi sonrası pil uyarımının devamlı olması önemlidir. Ayrıca optimal pil programlanmasının yapılmasının da yanıtızlık oranını azalttığı gösterilmiştir (2, 176).

Kardiyak resenkronizasyon tedavisine yanıtın uygun SolV lead lokalizasyonu ile yakın ilişkisi bir çok çalışmada gösterilmiş olup uygun segmentin saptanması amacıyla çok sayıda yöntem denenmiştir. Bu amaçla yapılan bir çalışmada ekokardiyografi rehberliğinde sol lead implantasyonunun tedaviye yanıtı artırdığı gösterilmiştir. Sol ventrikül lead implantasyonu için maksimum mekanik gecikme olan bölgeleri hedefleyerek kardiyak resenkronizasyon tedavisi implantasyonu yapılan, 220 hastanın alındığı TARGET (Targeted Left Ventricular Lead Placement to Guide Cardiac Resynchronization Therapy) çalışmasında, hastaların bazal iki boyutlu ekokardiyografi speckle-tracking radyal strain görüntüleri alınmış ve hastalar iki gruba randomize edilmiş. Birinci grupta sol ventrikül leadi en geç peak kontraksiyonun olduğu, maksimum mekanik gecikme olan segmente yerleştirilmiş. İkinci grupta ise standart kardiyak resenkronizasyon tedavisi implantasyonu yapılmış. Standart kardiyak resenkronizasyon tedavisi implantasyonu ile karşılaştırıldığında sol ventrikül lead bırakılması için iki boyutlu speckle-tracking ekokardiyografinin kullanımı anlamlı ölçüde kardiyak resenkronizasyon tedavisine yanıtta ve klinik durumda iyileşme, birleşik ölüm ve kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışlarda azalma sağlanmıştır (146-147).

İskemik kardiyomiopati hastalarda transmural skar dokusunun yerini belirlemek için kontrast tutulumlu MRG' nin kullanıldığı çalışmalar olmuştur. Bleeker ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yoğun transmural skar dokusu içeren segmente yakın sol lead implantasyonu yapılan hastalarda kardiyak resenkronizasyon tedavisine yanıtın daha kötü olduğu gösterilmiştir (145). Yeni kardiyak MRG teknikleri kılavuzluğunda sol lead implantasyonu için skar dokusundan uzak bölgeler daha rahat belirlenebilir ve kardiyak resenkronizasyon tedavisine cevap artırılabilir.

İntrakardiyak elektrokardiyografi kayıtları kullanılarak sol ventrikül lead implantasyonu için yan dal seçimi yapılmış çalışmalar da olmuştur. Singh ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve 71 hastanın alındığı çalışmada, yüzeysel elektrokardiyografideki QRS başlangıcından sol ventrikül leadinde ilk sinyal algılandığı ana kadarki sürenin bazal QRS süresine oranı ile bulunan sol ventriküler lead elektriksel gecikme (LVLED: Q-LV/QRS) ölçülmüştür. LVLED' deki azalma kötü sonlanımla ilişkili bulunmuştur. Bu çalışma ayrıca QRS süresindeki kısalmanın iyi klinik yanıtla ilişkili olabileceğini de göstermiştir (177).

Bizim çalışmamızda da işlem sırasında çekilen elektrokardiyografideki QRS süresi dikkate alınarak sol lead için koroner sinüs yan dal seçimi yapılan çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede QRS süresinde kısalma gözlemlendi ( $p<0,001$ ) ve kontrol grubuna kıyasla resenkronizasyon tedavisine daha iyi cevap alındı.

Sol ventrikül ve sağ ventrikül leadleri arasındaki mesafenin klinik sonlanımla ilişkisi de araştırılmıştır. Heist ve arkadaşlarının yaptığı ve 51 hasta içeren bir çalışmada sol ventrikül ve sağ ventrikül leadleri arasındaki mesafe lateral göğüs grafisinde ölçülmüş ve düzeltilmiş horizontal leadler arası maksimum mesafenin akut hemodinamik yanıt alınan hastalarda daha uzun olduğu gösterilmiştir (178). Bu çalışma sol ventrikül elektrodu için en uygun bölgenin birçok değişkene bağlı olduğunu göstermektedir.

Yukarıdaki çalışmalar, sol ventrikül pacing lokalizasyonunun resenkronizasyon tedavisine cevap almada çok önemli olduğunu vurgulamaktadır. İşlem sırasında biventriküler pacing QRS yapısına ve süresine göre araştırılıp en uygun yan dalda elde edilen ortalama QRS süresi, denenmiş diğer dallara göre anlamlı derecede daha kısa bulundu ( $p<0,001$ ). Biventriküler pacing yapılarak seçilen en uygun yan dal lokalizasyonunun daha canlı olması, skar alanından uzak olması ve sol ventrikülün daha kısa sürede uyarılması çalışma grubu hastalarında ortalama QRS süresindeki kısalmanın temel nedenleri olabileceği kanaatine varıldı.

Sol ventrikül lead implantasyonu için yoğun skar dokusu olan segmentten kaçınmanın mı, yoksa geç elektriksel aktivasyon görülen segmenti hedef almanın mı daha iyi klinik yanıtla ilişkili olduğu konusu tartışmalıdır. Kardiyak resenkronizasyon tedavisine uygun hastayı seçip ancak, uygun sol ventrikül segmentini uyarmamak kardiyak

resenkronizasyon tedavisine yanıtızlığın potansiyel bir nedeni olarak durmaktadır. Birçok çalışmada lateral ve posterolateral sol ventrikül pacing daha iyi klinik sonlanımla ilişkili bulunmuş olsa da bazı uzun dönem çalışmalarda bu doğrulanamamıştır. Mevcut çalışmalarda kullanılan bazı yöntemler değerlendirildiğinde, ekokardiyografi kılavuzluğunda koroner sinüs yan dal seçimi, ekokardiyografinin kateter laboratuvarında kullanım zorlukları nedeniyle ve sol ventrikül dP/dtmax direkt ölçümünün invazif, pahalı ve rutin kulanıma uygun olmaması nedeniyle kolay uygulanabilir ve tekrarlanabilir yöntemlere ihtiyaç olduğu görülmüştür.

Yapılan alışma metodları dikkate alındığında, çalışmamızda biventriküler pacing ile yan dal seçimi maruz kalınan radyasyon dozunu ve işlem süresini artırmaktadır. Ancak, resenkronizasyon tedavisine en iyi cevap almada biventriküler pacing ile koroner sinüs yan dalları denenerek sol ventrikülün optimum lokalizasyondan uyarılması, skar alanından uzaklaşılması açısından çok önemli bir metod olabileceği düşünülmektedir.

Kardiyak resenkronizasyon tedavisinde sol leadinin implante edileceği en uygun koroner sinüs yan dal seçimi, koroner sinüs ve yan dal anatomisinin kompleks ve bireysel varyasyonlarının sıklığı ve implantasyondaki diğer teknik sorunlar nedeniyle her zaman mümkün olamamaktadır. Ancak kardiyak resenkronizasyon tedavisi için seçilen hastalarda bu gibi engellerle karşılaşıldığında subselektif venografi, venoplasti ve retrograd snare yakalama yöntemleri gibi farklı teknikler kullanarak ısrarcı olunabilir.

Bu alışma kardiyak resenkronizasyon tedavisine yanıt veren hasta sayısını artırmak için, uygun koroner sinüs yan dal anatomisi olan hastalarda kolay uygulanabilir ve ulaşılabilir bir teknik olarak işlem sırasında biventriküler pacing elektrokardiyografi kılavuzluğunda koroner sinüs yan dal seçiminin yararlı olabileceği konusunda bizi umutlandırmaktadır. Bu metodun daha fazla sayıda hastanın alındığı ve takip süresinin daha uzun olduğu çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.



## 6. SONUÇ

Bir çok çalışmada gerek işlem öncesi QRS özelliği gerekse işlem sonrası biventriküler pacing QRS yapısı ve süresinin resenkronizasyon tedavisine cevap almada önemli olduğu ortaya konulmuştur. Sol ventrikülün en uygun bölgeden pacing edilmesi resenkronizasyon tedavisine cevabı artırmaktadır. Çalışmamızda, en uygun koroner sinüs yan dalını belirlemek amacıyla yeni bir yaklaşım metodu kullanıldı. Biventriküler pacing ile en iyi QRS yapısı ve süresinin elde edildiği koroner sinüs yan dalına sol ventrikül elektrodunun yerleştirilmesi sonucu, resenkronizasyon tedavisine hem klinik hem de ekokardiyografik olarak daha iyi cevap alındığı kanaatine varıldı.



## 6 ÖZET

### İŞLEM SIRASINDA ELEKTROKARDİYOĞRAFI KILAVUZLUĞUNDA SOL VENTRİKÜL LEADİ İÇİN UYGUN KORONER SİNÜS YAN DAL SEÇİMİNİN KARDİYAK RESENKRONİZASYON TEDAVİSİNE YANITA ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

**Amaç:** Kardiyak resenkronizasyon tedavisinin kalp yetersizliği hastalarında klinik iyileşme sağladığı, sol ventrikül sistolik fonksiyonunu düzelttiği ve sol ventrikül tersine yeniden şekillenme ile hastalığın ilerlemesini önlediği veya yavaşlattığı saptanmıştır. Fakat kardiyak resenkronizasyon tedavisinin umut verici etkilerine rağmen hastaların yaklaşık %30'u bu tedaviden klinik olarak fayda görmemektedir. Bunun önemli nedenlerinden biri sol ventrikül lead implantasyonu için uygun sol ventrikül segmentinin seçilememesidir. Çalışmamızda sol ventrikül leadinin implante edileceği yan dalın, işlem sırasında on iki derivasyonlu yüzeysel elektrokardiyoğrafide QRS süresi göz önüne alınarak seçilmesinin klinik ve ekokardiyoğrafik yararını araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmamıza Kasım 2014 ile Eylül 2015 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, aritmi polikliniğine başvuran ve güncel kılavuzlara uygun olarak KRT-D uygulanması kararı alınan, 42'si erkek (%52.5), 38'i kadın (%47.5) toplam 80 kalp yetersizliği hastası dahil edilmiştir. Koroner sinüs yan dal seçimi, KRT-D implantasyonu işlemi sırasında koroner sinüs yan dallarına sırasıyla sol leadin bırakılması sonrası çekilen yüzeysel elektrokardiyoğrafideki QRS süresi göz önüne alınarak, en kısa QRS süresi saptanan yan dalda bırakılmasına göre yapılan hastalar ve standart KRT-D implantasyonu yapılan hastalar olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların implantasyon öncesi ve implantasyon sonrası 6. ayda transtorasik ekokardiyoğrafik ölçümleri alındı, elektrokardiyoğrafleri çekildi, rutin fizik muayeneleri yapıldı ve fonksiyonel kapasiteleri değerlendirildi. Kardiyak resenkronizasyon tedavisine yanıt; NYHA fonksiyonel sınıfta  $\geq 1$  iyileşme ve sol ventrikül sistol sonu volümünde  $>15$  azalma olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan iki gruptaki 80 hastanın 62' sinde (%77,5) resenkronizasyon tedavisine klinik (NYHA fonksiyonel sınıfında  $\geq 1$  iyileşme) ve ekokardiyoğrafik yanıt (sol ventrikül sistol sonu volümünde  $>15$  azalma) alındı. Birinci grupta 34 (%85) ve ikinci grupta ise 28 (%70) hastada resenkronizasyon tedavisine cevap alındı. İki grubun işlem

sonrası 6. aydaki ortalama QRS süreleri karşılaştırıldığında, işlem sırasında çekilen yüzeysel elektrokardiyografideki QRS süresi dikkate alınarak sol laed için koroner sinüs yan dal seçimi yapılan çalışma grubunda, istatistiksel olarak anlamlı derecede QRS süresinde kısalma gözlemlendi ( $p<0,001$ ). Birinci grubun işlem öncesi ortalama QRS süresi  $158.85\pm 13.93$  ms. iken, işlem sonrası 6. ayda ortalama QRS süresi  $139.45\pm 10.25$  ms. olarak saptandı. İki grubun işlem sonrası altıncı ay transtorasik ekokardiyografi bulguları karşılaştırıldığında çalışma grubunda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda anlamlı olarak daha fazla düzelme vardı (sırasıyla  $\%33.70\pm 10.6$  ve  $\%26.35\pm 7.47$ ,  $p=0,005$ ). İki grubun işlem sonrası altıncı ayda sol ventrikül sistol sonu volüm ortalaması karşılaştırıldığında çalışma grubunda anlamlı olarak daha fazla azalma vardı (sırasıyla  $132$  ( $67-168$ ) ml ve  $142.5$  ( $127-194$ ) ml,  $p=0,018$ ). İki grubun işlem sonrası altıncı aydaki sol atriyal volüm indeksi karşılaştırıldığında, çalışma grubunda anlamlı olarak daha fazla azalma vardı (sırasıyla  $39.75\pm 12$  ml/m<sup>2</sup> ve  $53.5\pm 19.4$  ml/m<sup>2</sup>,  $p=0,001$ ). Sol lead implantasyonu için güncel kılavuzların önerdiği yan dalların, intraoperatif on iki derivasyonlu yüzeysel elektrokardiyografide QRS süresi göz önüne alınarak seçilmesinin, standart KRT-D implantasyonuna kıyasla daha iyi klinik ve ekokardiyografik yanıtla ilişkili bulundu.

**Sonuç:** Çalışmamızda standart sol ventrikül lead implantasyonu ile karşılaştırıldığında, intraoperatif elektrokardiyografi kılavuzluğunda koroner sinüs yan dal seçimi yapılması ile, işlem sonrası 6. ayda hastalarda klinik ve ekokardiyografik olarak istatistiksel açıdan anlamlı iyileşme sağlandı.

## 7 SUMMARY

### INVESTIGATION OF EFFECT OF CORONARY SINUS SIDE BRANCH CHOICE GUIDED BY INTRAOPERATIVE ELECTROCARDIOGRAPHY ON CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY RESPONSE

**Background:** Cardiac resynchronization therapy provides clinical improvement, improves left ventricular systolic function and slows or prevent the progression of the disease due to reverse remodelling in heart failure patients. Despite the promising effects of cardiac resynchronization therapy, approximately 30% of patients do not benefit from this therapy clinically. Failure to select optimal left ventricle segment for lead implantation is one of the most important causes of unresponsiveness. In our study, we aimed to investigate the clinical and echocardiographic benefits of left ventricular lead implantation guided by intraoperative 12-lead surface electrocardiography.

**Methods:** We included 80 [42 male (52.5%)] heart failure patients who successfully underwent CRT-D device implantation according to current guidelines, from November 2014 to September 2015. Patients were divided into two groups. In group 1, left ventricular lead placement was implanted within coronary sinus side branches using 12-lead electrocardiography and left ventricular pacing lead was implanted in areas with the shortest QRS duration. In group 2, patients underwent standard CRT-D procedure. Electrocardiography, echocardiography and functional status were evaluated and physical examination was performed before and 6 months after CRT implantation. Response to CRT-D was defined as a reduction of left ventricular end-systolic volume of >15 % and an improvement in NYHA class by  $\geq 1$ .

**Results:** 62 (77.5%) patients showed clinical (improvement in NYHA class by  $\geq 1$ ) and echocardiographic (reduction of LV end-systolic volume of  $\geq 15$  %) response to CRT. After six months of CRT, 34 (85%) and 28 patients (70%) were responders in group 1 and 2, respectively. When mean QRS duration of two groups were compared at 6 months after the procedure, shortening of the QRS duration was statistically significant in the study group than in the control group ( $p < 0,001$ ). Mean QRS duration was  $158.85 \pm 13.93$  ms before the implantation and was  $139.45 \pm 10.25$  ms after the procedure at 6 months in group 1. Comparison of transthoracic echocardiography findings showed that there was a

significantly greater improvement in left ventricular ejection fraction in group 1 ( $33.70\% \pm 10.6$  and  $26.35\% \pm 7.47$  respectively,  $p = 0.005$ ). In addition, study group had a significantly greater reduction in mean left ventricular end-systolic volume at 6 months compared to control group [132 (67-168) mL and 142.5 (127-194) mL respectively,  $p = 0.018$ ]. When we analyzed the postprocedural left atrial volume index at 6 months, we have detected a significantly greater reduction in the study group ( $39.75 \pm 12$  mL/m<sup>2</sup> and  $53.5 \pm 19.4$  mL/m<sup>2</sup> respectively,  $p = 0.001$ ). Selection of the coronary sinus side branches proposed by the current guidelines for left ventricular lead implantation according to the surface 12-lead electrocardiography during the procedure was associated with better clinical and echocardiographic responses compared to standard CRT-D implantation procedure.

**Conclusion:** In our study, when compared with standard LV lead implantation, selection of coronary sinus side branches using intraoperative electrocardiography guidance, provided statistically significant improvement in terms of clinical and echocardiographic variables at 6 months after the procedure.

## 8 KAYNAKLAR

1. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G, Mc-Murray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 933-89.
2. 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; 28: 2256-2295.
3. Van Bommel RJ, Bax JJ et al. Characteristics of heart failure patients associated with good and poor response to cardiac resynchronization therapy: a PROSPECT subanalysis. *Eur Heart J* 2009; 30: 2470-2477.
4. Goresan J 3rd. Is the magnet a better crystal ball for predicting response to cardiac resynchronization therapy? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008 Sep; 1(5): 569-571.
5. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2008; 29 (19): 2388-2442.
6. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH. et al.: ACC/AHA 2005 Guidelines Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult-Summary Article: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: Endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; 112:154-235
7. Kannel WB: Incidence and epidemiology of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2000; 5: 167.

8. Değertekin M, Erol C, Ergene O, et.al. [Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study]. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2012 Jun; 40(4): 298-308.
9. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: The Framingham study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 6-13.
10. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 315-322.
11. Stewart S, Ekman I, Ekman T, Oden A, Rosengren A. Population impact of heart failure and the most common forms of cancer: a study of 1 162 309 hospital cases in Sweden (1988 to 2004) *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3: 573-580.
12. Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, Lewsey JD, Stewart S, Redpath A, Chalmers JW, Capewell S, McMurray JJ. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation* 2009; 119: 515-523.
13. McMurray J, Komajda M, Anker S, Gardner R. Heart Failure: Epidemiology, Pathophysiology and Diagnosis. In: Camm J, Lüscher TF, Serruys PW. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine* [1st Ed.]. Blackwell Publishing 2006: 685-719
14. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. *Circulation* 2005; 112: 1825-1852.
15. Hunt SA, Baker DW, Chin MH et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:2101-13.
16. Leclercq C, Cazeau S, Ritter P, et.al. A pilot experience with permanent biventricular pacing to treat advanced heart failure. *Am Heart J.* 2000; 6: 862.

17. MERIT-HF Study Group. Effect of Metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001.
18. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 317–327.
19. Rodeheffer J, Relfield M, Kalp yetmezliği tanı ve değerlendirme, Mayo Clinic Cardiology 3. Baskı 2006
20. Hardaway B, Tang WHW. Sistolik fonksiyon bozukluğu olan kalp yetersizliği Kardiyovasküler Hastalıklar El Kitabı (Griffin BP, Topol E). Türkçe 3.Baskı, Ankara 2010; 105-122.
21. Hess OM, Carroll JD. Clinical Assesment of heart failure. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine (Braunwald E, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP). 8th edition. Philadelphia: Saunders; 2008:1713-34.
22. Working Group on Cardiac Rehabilitation & Excercise Physiology and Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Recommendations for exercise testing in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2001; 22: 37-45.
23. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl Med* 1987; 316: 1429-1435.
24. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl Med* 1991; 325: 293-302.
25. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-2007.
26. Rodeheffer RJ, Redfield MM. Systolic ventricular dysfunction and pharmacologic therapy in heart failure. Mayo Clinic Cardiology: Concise Textbook (Murphy JG, Lloyd



MA). 3rd edition. Rochester, MN: Mayo Clinic Scientific Press and New York: Informa Healthcare USA, 2007; 773-780.

27. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.

28. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11-21.

29. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-1321.

30. Maggioni AP, Anand I, et al. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1414-1421.

31. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875–885.

32. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997; 96: 509-16.

33. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med*. 1997; 336: 525–533.

34. Lucas C, Johnson W, Hamilton MA, et al. Freedom from congestion predicts good survival despite previous class IV symptoms of heart failure. *Am Heart J* 2000; 140:840.

35. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1948-1955.

36. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, et al. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1017.
37. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27: 65.
38. Alla F, Briançon S, Juillière Y, et al. Differential clinical prognostic classifications in dilated and ischemic advanced heart failure: the EPICAL study. *Am Heart J* 2000; 139: 895.
39. Yu CM, Hayes DL, Auricchio A. *Cardiac Resynchronization Therapy*. Blackwell Futura 2006. Fantoni C, Auricchio A. Electrical activation sequence. Chapter 3; p35-54. Myocardial mechanoenergetics Chapter 4; p55-75.
40. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol Rev* 1999; 79(1): 215-62.
41. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(3): 569-82.
42. Udelson JE, Konstam MA. Relation between left ventricular remodeling and clinical outcomes in heart failure patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Card Fail* 2002; 8(Suppl 6): S465-71.
43. Feldman AM, Li YY, McTieman CF. Matrix Metalloproteinases in pathophysiology and treatment of heart failure. *Lancet* 2001; 357: 654-5.
44. Hurst JW. Diagnosis and management of heart failure. In: Hurst JW, ed. *The heart* 10th ed. International Edition McGraw Hill, 2001; 687-725.
45. Donal E, Leclercq C, Linde C, Daubert JC. Effects of cardiac resynchronization therapy on disease progression in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006 May; 27(9): 1018-25

46. Colucci WS, Braunwald E. Pathophysiology of Heart Failure. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, ed. Braunwald's Heart Disease: A Text Book Of Cardiovascular Medicine [7 th ed.]. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 509-539.
47. Mc Anulty HJ, Rahimtoola HS, Murphy E, et. al. Natural history of "high risk" bundle branch block. N Engl J Med 1982; 307: 137.
48. White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, Whitlock RM, Wild CJ Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. Circulation 1987; 76(1): 44-51.
49. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, Lazaraus A, Limousin M, Henao L, Mundler O, Daubert JC, Mugica J. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. Pacing Clin Electrophysiol 1994; 17: 1974-9.
50. Daubert JC, Ritter P, Le Breton H, et. al: Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into the coronary veins. Pacing Clin Electrophysiol 1998; 21: 239-45.
51. Bhatia V, Bhatia R, Dhindsa S, Virk A. Cardiac resynchronization therapy in heart failure: recent advances and new insights. Indian Pacing Electrophysiol J 2003 Jul 1; 3(3):129-42.
52. Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H, Olson S, Shafer P, Wooley CF. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. Circulation 1989; 79: 845-53.
53. Hultgren HN, Craige E, Fujii J, Nakamura T, Bilisoly J. Left bundle branch block and mechanical events of the cardiac cycle. Am J Cardiol 1983; 52: 755-62.
54. Takeshita A, Basta LL, Kioschos JM. Effect of intermittent left bundle branch block on left ventricular performance. Am J Med 1974; 56: 251-5.
55. Brecker SJ, Xiao HB, Sparrow J, Gibson DG. Effects of dual-chamber pacing with short atrioventricular delay in dilated cardiomyopathy. Lancet 1992; 340: 1308-12.

56. Porciani MC, Puglisi A, Colella A, et al. Echocardiographic evaluation of the effect of biventricular pacing: the InSync Italian Registry. *Eur Heart J Suppl* 2000; 2 Suppl J: J23-30.
57. Rouleau F, Merheb M, Geffroy S, et. al. Echocardiographic assessment of the interventricular delay of activation and correlation to the QRS width in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24: 1500-6.
58. Zardini M, Tritto M, Bargiggia G, et. al. The Insync Italian Registry: analysis of clinical outcome and considerations on the selection of candidates to left ventricular resynchronisation. *Eur Heart J* 2000; 21(suppl J): J16-J22.
59. Penicka M, Bartunek J, De Bruyne B, Vanderheyden M, Goethals M, De Zutter M, Brugada P, Geelen P. Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography. *Circulation* 2004 Mar 2; 109(8) :978-83.
60. Park RC, Little WC, O'Rourke RA. Effect of alteration of left ventricular activation sequence on the left ventricular end-systolic pressure volume relationship in closed-chest dogs. *Circ Res.* 1985; 57: 706.
61. Heyndricks GR, Vantrimpnt PJ, Rousseau MF, et. al. Effects of asynchrony on myocardial relaxation at rest and exercise in conscious dogs. *Am J Physiol.* 1988; 254: H817.
62. Bramlet DA, Morris KG, Coleman RE, Albert D, Cobb FR. Effect of rate-dependent left bundle branch block on global and regional left ventricular function. *Circulation* 1983; 67: 1059-65.
63. Bourassa MG, Boiteau GM, Allenstein BJ. Hemodynamic studies during intermittent left bundle branch block. *Am J Cardiol* 1962; 10: 792-9.
64. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, et. al. Cardiac resynchronisation therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1615-22.

65. Bax JJ, Molhoek SG, van Erven L, et. al. Usefulness of myocardial tissue Doppler echocardiography to evaluate left ventricular dyssynchrony before and after biventricular pacing in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003; 91: 94-7.
66. Yu CM, Chau E, Sanderson JE, Fan K, Tang MO, Fung WH, Lin H, Kong SL, Lam YM, Hill MR, Lau CP. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation* 2002 Jan 29; 105(4): 438-45.
67. Fung JW, YU CM, Yip G, et. al. Variable left ventricular activation pattern in patients with heart failure and left bundle branch block. *Heart* 2004; 90: 17-9.
68. Breithardt OA, Sinha AM, Schwammenthal E, et. al: Acute effects of cardiac resynchronisation therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 765-70.
69. Achilli A, Sassara M, Ficili S, et. al: Long-term effectiveness of cardiac resynchronisation therapy in patients with refractory heart failure and narrow QRS. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 2117-24.
70. Bader H, Garrigue S, Lafitte S, et. al: Intra-left ventricular electromechanical asynchrony. A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 248-56.
71. Philippon F. Cardiac resynchronization therapy: device-based medicine for heart failure. *J Card Surg* 2004 May-Jun; 19(3):270-4.
72. Nelson GS, Berger RD, Fetters BJ, et al. Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle branch block. *Circulation* 2000; 102: 3053-9.
73. Oto A, Yıldırım E, Sade M, Batur K, Aksöyek G, Kabakçı G. Konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda kalıcı kalp pilinin etkisi. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2000; 28(suppl): SB110.

74. Oğuz E, Dağdeviren B, Bilsel T, et al. Dilate kardiyomyopati hastalarda atriyoventriküler stimülasyonun klinik durum ve kardiyak performansa etkisi. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2000; 28(suppl): SB111.
75. Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M, et al. Evaluation of ventricular pacing sites in patients with severe heart failure: results of an acute hemodynamic study. *Circulation* 1997; 96: 3273.
76. Ypenburg C, Lancellotti P, Tops LF, Boersma E, Bleeker GB, Holman ER, Thomas JD, Schalij MJ, Piérard LA, Bax JJ. Mechanism of improvement in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2008 Mar; 29(6): 757-65.
77. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, Huth C, Schöndube F, Wolfhard U, Böcker D, Krahnfeld O, Kirkels H; 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.
78. Adamson PB, Kleckner KJ, VanHout WL, Srinivasan S, Abraham WT. Cardiac resynchronisation therapy improves heart rate variability in patients with symptomatic with heart failure. *Circulation* 2003; 108: 266-9.
79. Livanis EG, Flevari P, Theodorakis GN, Kolokathis F, Leftheriotis D, Kremastinos DT. Effect of biventricular pacing on heart rate variability in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 175-8.
80. Hamdan MH, Zagrodzky JD, Joglar JA, et al. Biventricular pacing decreases sympathetic activity compared with right ventricular pacing in patients with depressed ejection fraction. *Circulation* 2000; 102: 1027.
81. Oğuz E, Akyol A, Erdinler İ, Gürkan K, Ulufer T. Biventriküler kalp pili tedavisinin kalp hızı değişkenliği üzerine etkisi. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2001; 29: SB205.

82. Auricchio A, Stellbrink C, Block M, Sack S, Vogt J, Bakker P, et. al. Effect of paicing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. *Circulation*. 1999; 99: 2993-3001
83. Kass DA, Chen CH, Curry C, Talbot M, Berger R, Fetics B, et. al. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation*. 1999; 99: 1567-73.
84. Nelson GS, Curry Cw, Wyman BT, et al. Predictors of systolic augmentation from left ventricular preexcitation in patients with dilated cardiomyopathy and intraventricular conduction delay. *Circulation* 2000; 101: 2703.
85. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure (CARE-HF). *N Engl J Med* 2005; 352: 1540-48.
86. Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, McKenna W, Fitzgerald M, Deharo JC, Alonso C, Walker S, Braunschweig F, Bailleul C, Daubert JC. 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.
87. Auricchio A, Spinelli JC, Trautmann SI, et al. Effects of resynchronization therapy on ventricular remodelling. *J Card Fail* 2000; 8: S549.
88. Vernoooy K, Cornelussen R, Verbeek A. Cardiac resynchronisation therapy cures dyssynchronopathy in canine left bundle-branch block hearts. *Eur Heart J* 2007; 17: 2148-55.
89. Knaapen P, Campen LM, Cock CC. Effects of cardiac resynchronisation therapy on myocardial perfussion reserve. *Circulation* 2004; 110: 646-651.
90. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, for the MUSTIC study investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Eng J Med* 2001; 344: 873-880.

91. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure (MIRACLE). *N Engl J Med* 2002; 346: 1845-53.
92. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure (CARE-HF). *N Engl J Med* 2005; 352: 1539-49.
93. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure (COMPANION). *N Engl J Med* 2004; 350: 2140-50.
94. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1834-43.
95. Moss AJ, Hall WJ, Can nom DS, Kle in H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events (MADIT-CRT). *N Engl J Med* 2009; 361: 1329-38.
96. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure (RAFT). *N Engl J Med* 2010; 363: 2385-89.
97. Daubert JC, Ritter P, Le Breton H, et al. Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into the coronary veins. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 239-245.
98. Borek PP. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi. *Kardiyovasküler Hastalıklar El Kitabı* (Griffin BP, Topol E) 3. Baskı Ankara 2010; 734-742.
99. Mariell Jessup, William T. Abraham, Donald E. Et al. Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure 2009.



100. Brignole M, Auricchio A, et al. Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force on Cardiac Pacing and Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2013.
101. Oğuz E. Kardiak resenkronizasyon tedavisi. Kalıcı Kalp Pilleri ve İmlante Edilebilir Defibrilatörler (Oto A, Aytemir K, Çeliker A, Köse S, Özin B). *Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basım Evleri* 2006; 191-200.
102. Ortale JR, Gabriel EA, Iost C, Márquez CQ. The anatomy of the coronary sinus and its tributaries. *Surg Radiol Anat* 2001; 23: 15-21.
103. Mlynarski R, Mlynarska A, Tendera M, Sosnowski M. Coronary sinus ostium: the key structure in the heart's anatomy from the electrophysiologist's point of view. *Heart Vessels* 2011; 26: 449-56.
104. Genç B, Solak A, Şahin N, Gür S, Kalaycıoğlu S, Öztürk V. Assessment of the coronary venous system by using cardiac CT. *Diagn Interv Radiol* 2013; 19: 286-93.
105. Shah SS, Teague SD, Lu JC, Dorfman AL, Kazerooni EA, Agarwal PP. Imaging of the coronary sinus: normal anatomy and congenital abnormalities. *Radiographics* 2012; 32: 991-1008.
106. Saremi F, Muresian H, Sánchez-Quintana D. Coronary veins: comprehensive CT-anatomic classification and review of variants and clinical implications. *Radiographics* 2012; 32: 1-32.
107. Malagò R, Pezzato A, Barbiani C, Sala G, Zamboni GA, Tavella D, et al. Noninvasive cardiac vein mapping: role of multislice CT coronary angiography. *Eur J Radiol* 2012; 81: 3262-9.
108. Jongbloed MR, Lamb HJ, Bax JJ, Schuijf JD, de Roos A, van der Wall EE, et al. Noninvasive visualization of the cardiac venous system using multislice computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 749-53.
109. Mlynarski R, Mlynarska A, Sosnowski M. Anatomical variants of coronary venous system on cardiac computed tomography. *Circ J* 2011; 75: 613-8.

110. Saremi F, Channual S, Sarlaty T, Tafti MA, Milliken JC, Narula J. Coronary venous aneurysm in patients without cardiac arrhythmia as detected by MDCT: an anatomic variant or a pathologic entity. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 257-65.
111. Ortale JR, Gabriel EA, Iost C, Marquez CQ. The anatomy of the CS and its tributaries. *Surg Radiol Anat* 2001; 23: 15-21.
112. Ludinghausen M, Ohmachi N, Boot C. Myocardial coverage of the CS and related veins. *Clin Anat* 1992; 5: 1-15.
113. Morgan JM, Delgado V. Lead positioning for cardiac resynchronization therapy: techniques and priorities. *Europace* 2009; 11: 22-8.
114. Pejkovic B, Bogdanovic D. The great cardiac vein. *Surg Radiol Anat* 1992; 14: 23-8.
115. Saremi F, Thonar B, Sarlaty T, Shmayevich I, Malik S, Smith CW, et al. Posterior interatrial muscular connection between the coronary sinus and left atrium: anatomic and functional study of the coronary sinus with multidetector CT. *Radiology* 2011; 260: 671-9.
116. Von Lüdinghausen M. The venous drainage of the human myocardium. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 2003; 168: 1-104.
117. De Oliveira IM, Scanavacca MI, Correia AT, Sosa EA, Aiello VD. Anatomic relations of the Marshall vein: importance for catheterization of the coronary sinus in ablation procedures. *Europace* 2007; 9: 915-9.
118. Karaca M, Bilge O, Dinçkal MH, Üçerler H. The anatomic barriers in the coronary sinus: implications for clinical procedures. *J Interv Card Electrophysiol* 2005; 14: 89-94.
119. Parsonnet V. The anatomy of the veins of the human heart with special reference to normal anastomotic channels. *J Med Soc N J* 1953; 50: 446-52.
120. Ortale JR, Gabriel EA, Iost C, Márquez CQ. The anatomy of the coronary sinus and its tributaries. *Surg Radiol Anat* 2001; 23: 15-21.
121. Cendrowska-Pinkosz M. The variability of the small cardiac vein in the adult human heart. *Folia Morphol (Warsz)* 2004; 63: 159-62.

122. Macías A, Gavira JJ, Castaño S, et al. Left ventricular pacing site in cardiac resynchronization therapy: clinical follow-up and predictors of failed lateral implant. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 421-427.
123. Philippon F. Cardiac resynchronization therapy: device-based medicine for heart failure. *J Card Surg* 2004; 19: 270-274.
124. Yeim S, Bordachar P, Reuter S, Laborderie J, O'Neill MD, Lafitte S, Deplagne A, Garrigue S, Roudaut R, Jais P, Haissaguerre M, Dossantos P, Clementy J. Predictors of a positive response to biventricular pacing in patients with severe heart failure and ventricular conduction delay. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30: 970-975.
125. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, et al: Pacing Therapy for Chronic Heart Failure II Study Group. Effect of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients. *Circulation* 2001; 104: 3026-9.
126. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 2539-50.
127. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007; 93: 1137–1146
128. Yu CM, Chau E, Sanderson JE, et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation*, 2002; 105: 438-445.
129. Young JB, Abraham WT, Smith AL et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioverter defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD trial. *JAMA* 2003; 289: 2685-2694.

130. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S et al. , Pacing Therapies in Congestive Heart Failure ( PATH-CF) Study Grup. Long -term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 2026-2033.
131. Bradley K, Desai A, Coman J, et al. Long term retention of cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 72-77.
132. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, et. al: Pacing Therapy for Chronic Heart Failure II Study Group. Effect of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients. *Circulation* 2001; 104: 3026-9.
133. 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; 109: 978-83
134. Bax JJ, Marwick TH, Molhoek SG, et al: Left ventricular dyssynchrony predicts benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure before pacemaker implantation. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1238-40
135. Yu CM, Fung JW, Zhang Q, Chan CK, Chan YS, Lin H, Kum LC, Kong SL, Zang Y, Sanderson JE. Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodelling in both ischemic and nonischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2004; 110: 66-73.
136. Yu CM, Bleeker GB, Fung JW, etal. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*, 2005; 112: 1580-1586
137. Ypenburg C, van Bommel RJ, Borleffs CJW, et al. Long-term prognosis after cardiac resynchronization therapy is related to the extend of left ventricular reverse remodelling at midterm follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 483-490.
138. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac resynchronization therapy fort he prevention of heart failure events. *N Engl J Med* 2009; 361: 1329-1338.

139. Bhan A, Kapetanakis S, Monaghan MJ. Optimization of cardiac resynchronization therapy. *Echocardiography* 2008; 25: 1031-1039.
140. Yu CM, Bleeker GB, Fung JW, et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*, 2005; 112: 1580-1586.
141. Rickard J, Popovic Z, Verhaert D, Sraow D, Baranowski B, Martin DO, Lindsay BD, Varma N, Tchou P, Grimm RA, Wilkoff BL, Chung MK. The QRS narrowing index predicts reverse left ventricular remodeling following cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011 May; 34(5): 604-11.
142. Lecog G, Leclercq C, Leray E, Crocq C, Alonso C, Place C, Mabo P, Daubert C. Clinical and electrocardiographic predictors of a positive response to cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure. *Eur Heart J* 2005; 26: 1094-1100.
143. Qing Q, Li-gang D, Wei H, Ke-ping C, Fang-zheng W, Shu Z. Potential predictors of non-response and super-response to cardiac resynchronization therapy. *Chin Med J* 2011; 124(9): 1338-41.
144. Sebag FA, Martins RP, Defaye P, Hidden-Lucet F, Mabo P, Daubert JC, Leclercq C. Reverse electrical remodeling by cardiac resynchronization therapy: Prevalence and Clinical Impact. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012 Nov; 23(11): 1219-27.
145. Bleeker GB, Kaandorp TA, Lamb HJ et al (2006) Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 113(7): 969–976
146. Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR, et al. Targeted Left Ventricular Lead Placement to Guide cardiac Resynchronization Therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1509–18.
147. Saba S, Marek J, Schwartzman D, et al. Echocardiography-guided left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking Assisted Resynchronization Therapy for Electrode Region trial. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 427–34.

148. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008;117: 2608-2616.
149. Serdoz LV, Daleffe E, Merlo M, et.al. Predictors for restoration of normal left ventricular function in response to cardiac resynchronization therapy measured at time of implantation. *Am J Cardiol* 2011; 108: 75-80.
150. Gold MR, Auricchio A, Hummel JD et al (2005) Comparison of stimulation sites within left ventricular veins on the acute hemodynamic effects of cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2(4): 376–381
151. Yu CM, Fung WH, Lin H, Zhang Q, Sanderson JE, Lau CP. Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003; 91: 684-8.
152. Yu CM, Fung JW, Zhang Q, et al. Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodeling in both ischemic and nonischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 04; 110: 66-73.
153. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1834-40.
154. 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; 109: 978-83.
155. Yu CM, Chau E, Sanderson JE, et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation* 2002; 105: 438-45.

156. Breithardt OA, Stellbrink C, Herbots L, et al. Cardiac resynchronization therapy can reverse abnormal myocardial strain distribution in patients with heart failure and left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 486-94.
157. Sogaard P, Egeblad H, Kim WY, et al. Tissue Doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodeling during long-term cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 723-30.
158. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845-53.
159. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008; 117: 2608-16.
160. António N, Teixeira R, Coelho L et al. Identification of 'super-responders' to cardiac resynchronization therapy: the importance of symptom duration and left ventricular geometry. *Europace*. 2009 Mar; 11(3): 343-9.
161. Gasparini M, Regoli F, Ceriotti C, et al. Remission of left ventricular systolic dysfunction and of heart failure symptoms after cardiac resynchronization therapy: temporal pattern and clinical predictors. *Am Heart J* 2008; 155:507–14.
162. Higgins SL, Yong P, Sheck D, McDaniel M, Bollinger F, Vadecha M, et al. Biventricular pacing diminishes the need for implantable cardioverter defibrillator therapy. Ventak CHF Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:824–7.
163. Ermis C, Seutter R, Zhu AX, Benditt LC, VanHeel L, Sakaguchi S, et al. Impact of upgrade to cardiac resynchronization therapy on ventricular arrhythmia frequency in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2258-63.
164. Lin G, Rea RF, Hammill SC, Hayes DL, Brady PA. Effect of cardiac resynchronisation therapy on occurrence of ventricular arrhythmia in patients with implantable cardioverter defibrillators undergoing upgrade to cardiac resynchronisation therapy devices. *Heart* 2008;94:186-90.

165. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, Smith AL, DeLurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Fisher WG, Ellestad M, Messenger J, Kruger K, Hilpisch KE, Hill MR; 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.
166. Vural A, Ağaçdiken A, Ural D, Şahin T, Kozdağ G, Kahraman G, Ural E, Akbaş H, Süzer K and Komsuoğlu B: Effect of Cardiac Resynchronization Therapy on Left Atrial Reverse Remodeling and Spontaneous Echo Contrast. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine* 2004 Feb; Vol.202(2): 143-153.
167. Duncan A, Wait D, Gibson D, Daubert JC. Left ventricular remodelling and haemodynamic effects of multisite biventricular pacing in patients with left ventricular systolic dysfunction and activation disturbances in sinus rhythm: sub-study of the MUSTIC (Multisite Stimulation in Cardiomyopathies) trial. *Eur Heart J* 2003; 24: 430-41.
168. Sutton MG, Plappert T, Hilpisch KE, Abraham WT, Hayes DL, Chinchoy E. Sustained reverse left ventricular structural remodeling with cardiac resynchronization at one year is a function of etiology: quantitative Doppler echocardiographic evidence from the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). *Circulation* 2006; 113: 266-72.
169. Lellouche N, De Diego C, Cesario DA, et al. Usefulness of preimplantation B-type natriuretic peptide level for predicting response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2007; 99: 242-6.
170. Cappola TP, Harsch MR, Jessup M, et al. Predictors of remodeling in the CRT era: influence of mitral regurgitation, BNP, and gender. *J Card Fail* 2006; 12: 182-8.
171. Pitzalis MV, Iacoviello M, Di Serio F, et al. Prognostic value of brain natriuretic peptide in the management of patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 509-14.



172. Berger R, Shankar A, Fruhwald F, et al. Relationships between cardiac resynchronization therapy and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with heart failure and markers of cardiac dyssynchrony: an analysis from the Cardiac Resynchronization in Heart Failure (CARE-HF) study. *Eur Heart J* 2009; 30: 2109-16.
173. Ypenburg C, Van De Veire N, Westenberg JJ et al (2008) Noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy—part 2: follow-up and optimization of settings. *Pacing Clin Electrophysiol* 31: 1628–1639
174. Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R, Trambaiolo P, Fedele F, Santini M (2002) Doppler myocardial imaging to evaluate the effectiveness of pacing sites in patients receiving biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 39: 489–499
175. Bleeker GB, Schalij MJ, Van Der Wall EE, Bax JJ (2006) Posterolateral scar tissue resulting in non-response to cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 17: 899–901
176. Molhoek SG, Bax JJ, Bleeker GB, et al. Long-term follow-up of cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 701-707.
177. Singh JP, Fan D, Heist EK et al (2006) Left ventricular lead electrical delay predicts response to cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 3(11): 1285–1292
178. Heist EK, Fan D, Mela T et al (2005) Radiographic left ventricular-right ventricular interlead distance predicts the acute hemodynamic response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 96(5): 685–690