

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI



**BİVENTRİKÜLER İMPLANTE EDİLEBİLEN KARDİYOVERTER
DEFİBRİLATÖR TAKILAN HASTALARDA VENTRİKÜLER
ARİTMİYE BAĞLI ICD ŞOKLAMASI İLE YÜZEYEL EKG
REPOLARİZASYON PARAMETRELERİNİN İLİŞKİSİ**

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

DR. HÜSEYİN ORTA

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ALİ ELİTOK

İSTANBUL - 2022

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji Anabilim Dalı' ndaki uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan onur duyduğum, şu an emekli olan saygıdeğer hocalarım Sayın Prof. Dr. Mustafa Özcan'a, Sayın Prof. Dr. Taner Gören'e Prof. Dr. Zehra Buğra'ya, halen Kardiyoloji Anabilim Dalı'nın çok değerli öğretim üyeleri olan saygıdeğer hocalarım Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Aytaç Öncül'e , Sayın Prof. Dr Kamil Adalet'e, Sayın Prof. Dr. Sabahattin Umman'a, Sayın Prof. Dr. Berrin Umman'a, Sayın Prof. Dr. Fehmi Mercanoğlu'na, Sayın Prof. Dr. Ahmet Kaya Bilge'ye, Sayın Prof. Dr. Murat Sezer'e, Sayın Doç.Dr. Samim Emet'e, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ekrem Karaayvaz'a , Sayın Dr. Öğr. Üyesi Derya Baykız'a ve tezimin konusunun belirlenmesinden basılmasına kadar olan süreç boyunca tecrübesini, yardımını ve desteğini esirgemeyen danışmanım Prof.Dr. Ali Elitok' a,

Öz ablam olsa ancak bu kadar severdim diye defalarca kendisine de ifade ettiğim, disiplini ve iyi niyetiyle eşine rastlanmasının mümkün olmadığını düşündüğüm Öğr.Gör.Dr. Pelin Karaca Özer' e,

Uzun soluklu bu eğitim periyodu boyunca tanıdığım beraber çalışmaktan keyif aldığımı üstümde emeği olan asistan arkadaşlarıma, hemşirelere, sekreterlere, teknisyen ve personellere,

Dosyaların arşivden çıkarılmasında olan destekleri ve ağabeylikleri sebebiyle Cumhuriyet ve Turhan Akarçay' a

Tezime yön veren fikirleri beyan eden ve istatistiksel anlamda tezime şekil veren İstanbul Medeniyet Üniversitesi Kardiyoloji AD'dan değerli ağabeyim Dr.Öğr.Üyesi Adem Atıcı' ya,

Beraber büyüdüğümü hissettiğim, kardeş olmak için kan bağına gerek olmadığını bana gösteren, hayatla ilgili her şeyi paylaştığım can dostlarım eşkıdemim Dr. Erdem Çevik' e ve Dr. Mustafa Yılmaz' a

Asistanlık sürecimin son yıllarını güzelleştiren iyi günde, kötü günde yanımda olduğunu hissettiğim sadece tez sürecinde değil yaşamının her anında benimle olduğunu bildiğim hayat arkadaşım Dr. Zarifa Abdulleyava' ya,

Kendisine olan hayranlığım nedeniyle bu mesleği tercih ettiğim, hayattaki net tavrı, çalışkanlığı ile herkese örnek olacak, her başım sıkıştığında bana yardımcı olan gelişimimde katkısı çok büyük olan canım halam Prof. Dr. Kadriye Orta Kılıçkesmez' e,

Beni yetiştiren, doğruyu yanlış gösteren, hayatta en önemli olan şeyin dürüstlük ve çalışmak olduğunu öğreten, hiç bir zaman hiç bir koşulda bana olan inançlarını kaybetmeyen, desteklerini esirgmeyen bugünlere gelmemi sağlayan canım annem Özden Orta' ya ve canım babam Prof.Dr. Abdül Halim Orta' ya

Aynı evde benden 5,5 yıl sonra hayata gelen ve bir anda benim için en önemli insan olan, saf sevginin ne demek olduğunu bana öğreten ve kendisinden çok şey öğrendiğim, varlığından güç bulduğum canım kardeşim Zeynep Orta' ya

Hiç bir koşulda karşılık verilemeyecek boyutta beni sevdiğini bildiğim, her zaman mutlu olmamı isteyen hayatta gördüğüm en güçlü kadınların başında gelen, her sabah beni arayıp o güne mutlu başlamamı sağlayan benim için çok değerli olan babannem Halide Orta' ya en içten dileklerimle teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
GRAFİKLER LİSTESİ.....	x
I. ÖZET	1
ABSTRACT	4
II. GİRİŞ VE AMAÇ.....	7
III.GENEL BİLGİLER.....	9
A. Kalp Yetersizliği.....	9
A.1. Kalp Yetersizliği Tanımı ve Türleri	9
A.2. Epidemiyoloji ve Etiyoloji.....	11
A.3. Kalp Yetersizliği Patofizyolojisi:	14
A.3.a. Nörohumoral Aktivasyon	15
A.4. Sınıflandırma ve Evrelendirme.....	15
A.5. Semptom ve Bulgular	16
A.6. Kalp Yetersizliği Tanısı.....	17
A.7. Kalp yetersizliği.....	18
A.7.a. Kalp Yetersizliği Gelişimini Önleyici Tedaviler	18
A.7.b. Düşük EF KY Tedavisi.....	19
A.7.c. İntrakardiyak Defibrilatör	21
A.7.d. Korunmuş EF KY Tedavisi	21
B. Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi	22
B.1. Kardiyak Senkronizasyon Bozukluğu	22

B.2. CRT'nin Semptomlar, Kardiyak Yapı ve Sağkalım Üzerine Etkisi	23
B.3. CRT'nin Kılavuzlardaki Yeri	23
B.4. CRT Optimizasyonu	24
B.5. CRT'nin klinik faydasını etkileyen faktörler	25
C. Ventriküler Aritmiler	25
C.1. Ventriküler Aritmilerin Sınıflandırılması	25
C.1.a. Ventriküler Taşikardi ve Fibrilasyonun Mekanizmasına Göre Sınıflandırılması	26
C.1.b. Ventriküler Aritmilerin Süresine Göre Sınıflandırılması	27
C.1.c. Ventriküler Aritmilerin QRS Morfolojisine Göre Sınıflandırılması.....	27
C.2. Ventriküler Aritmiler İle Birlikte Olabilen Durumlar	28
C.3. Prematür Ventriküler Kompleksler ve Süreksiz Ventriküler Taşikardi.....	28
C.4.İskemik VT ve Ani Kardiyak Ölüm	29
C.5. Ventriküler Aritmisi Olan İskemik Dilate Kardiyomiyopatide Doğal Seyir.....	29
D. Ventriküler repolarizasyon parametreleri ve klinik önemleri.....	30
D.1. QT intervali.....	30
D.2. Düzeltilmiş QT intervali (QTc)	30
D.3. QT dispersiyonu	30
D.4. Tp-Te (T peak-Tend) intervali.....	30
IV. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
İstatistiksel Analiz	33
V. BULGULAR.....	35
VI. TARTIŞMA	44
SONUÇ	48
KAYNAKLAR.....	49

KISALTMALAR

ADEI: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü

AF: Atrial fibrilasyon

AKÖ: Ani kardiyak ölüm

ATP : Anti-taşikardi pacing

AUC:Area under curve

ARB: Anjiotensin reseptör blokerleri

ARNI: Anjiotensin reseptör-neprisilin inhibitör

ARIC: Atherosclerosis Risk In Communities)

ARVC: Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisi

AV: Atriyo-ventriküler

AVID: Antiarrhythmic versus Implantable Defibrillators

BB: Beta bloker

BNP: B-tipi natriüretik peptit

CIDS: Canadian Implantable Defibrillator Study

CRT: Kardiyak resenkronizasyon tedavi

DEF-KY: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği

DM: Diyabetes mellitus

EAD: Erken ard depolarizasyon

EF: Ejeksiyon fraksiyonu

EKG: Elektrokardiyografi

ESC: European Society of Cardiology

GAD: Geç ard depolarizasyon

ICD: İmplant edilebilir kardiyoverter defibrilatör

İVİG: İnterventriküler ileti gecikmesi

HEF-KY: Hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği

HES: Hipereozinofilik sendrom

HT: Hipertansiyon

KEF-KY: korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği

KY: Kalp yetersizliği

LBBB: Sol dal bloğu

MI: Myokard infarktüsü

MRA: Mineralokortikoid reseptör antagonistleri

NYHA: New York Heart Association

OMT: Optimal medikal tedavi

PAH: Periferik arter hastalığı

RAAS: Renin anjiotensin aldosteron sistemi

RBBB: Sağ dal bloğu

RV: Sağ ventrikül

SGLT 2: Sodyum-glukoz taşıma proteini 2

SoVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

STEMI: ST yükselmeli miyokard enfarktüsü

SVO: Serebrovasküler olay

TDR: Transmural dispersiyon repolarizasyon

VES: Ventriküler ekstra sistol

VF: Ventriküler fibrilasyon

VT: Ventriküler taşikardi

QTC: Düzeltilmiş QT intervalı

QTCD: Düzeltilmiş QT dispersiyon

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Kalp yetersizliğinin tanımı: DEF-KY, HEF-KY, KEF-KY	10
Tablo 2: Pieske ve ark. Korunmuş EF kalp yetersizliği tanı algoritması	11
Tablo 3: Kalp yetersizliği etiyojisi	12
Tablo 4: Kalp yetersizliğinin fonksiyonel kapasiteyle ilişkili semptomlara göre (NYHA) sınıflandırılması.....	16
Tablo 5: Kalp Yetersizliğinin Semptom ve Bulguları	17
Tablo 6: Kalp yetersizliği ve sol dal bloğuna bağlı CRT takılan hastaların demografik ve klinik özellikleri	36
Tablo 7: Kalp yetersizliği ve sol dal bloğu olan hastaların CRT öncesi ve sonrası elektrokardiyografik verileri.....	38
Tablo 8: CRT takıldıktan sonra takiplerinde ölen hastaların EKG değişimleri arasındaki farkın mortalite üzerindeki öngördürücü etkisi	39
Tablo 9: CRT takıldıktan sonra takip edilen hastaların EKG değişimleri arasındaki farkın VT üzerindeki öngördürücü etkisi	39
Tablo 10: CRT takılan hastalarda yapılan lojistik regresyon analizinde bağımsız mortalite prediktörleri	40
Tablo 11: CRT takılan hastalarda yapılan lojistik regresyon analizinde bağımsız VT prediktörleri	40
Tablo 12: CRT takıldıktan sonra takiplerinde ölen hastaların işlem sonrası EKG parametrelerinin mortalite üzerindeki öngördürücü etkisi	41
Tablo 13: CRT takıldıktan sonra takip edilen hastaların işlem sonrası EKG parametrelerinin VT üzerindeki öngördürücü etkisi.....	42

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Ventriküler aritmilerin oluşum mekanizmaları	26
Şekil 2: Tp-Te intervali	32



GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1: Tp-Te değerlerinin CRT öncesi ve CRT sonrası karşılaştırılması	37
Grafik 2: PR, QRS, QT ve QTc sürelerinin CRT öncesi ve CRT sonrası karşılaştırılması....	37
Grafik 3: Tp-Te/QTc oranının CRT öncesi ve CRT sonrası karşılaştırılması	38
Grafik 4: ROC eğrisi analizinde V2 ile V4 Tp-Te sürelerinin ventriküler aritmiyi öngörmedeki duyarlılık ve özgüllükleri	43



I. ÖZET

Amaç: Kalp yetersizliği yapısal ve veya fonksiyonel bir kardiyak anormalliğin neden olduğu belirtilere eşlik edebilen tipik semptomlarla tanı konulan bir klinik sendromdur. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi (CRT-ICD) özellikle düşük ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve sol dal bloğu morfolojisine sahip hasta grubunda morbidite ve mortaliteyi azaltmaktadır.

Elektrokardiyografiden elde edilen depolarizasyon parametreleri CRT-ICD planlamasında temel parametrelerdendir. Literatürde repolarizasyon parametrelerinin de belirli hasta gruplarında ani ölüm ve ventriküler aritmilerle ilişkili olduğu saptanmıştır.

Bu çalışmada CRT-ICD uygulanan hastalarda işlem öncesi ve sonrası elde edilen elektrokardiyografik repolarizasyon parametrelerinin ventriküler aritmiler ve mortalite ile olan ilişkisine bakılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya İstanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalına 01.01.2016 - 31.12.2020 tarihleri arasında başvuran ve CRT-ICD implantasyonu yapılmış olan hastalar alındı. Hastaların CRT-ICD implantasyonu için yatışı yapıldığı zamanda ve CRT-ICD implantasyonu yapıldıktan sonra çekilen rutin EKG kayıtlarına ulaşıldı. Medtronic CareLink 2090 Programmer cihazında kayıtlı olay ve tedavi epizodları incelendi.

EKG'ler Mortara ELI 250c cihazı ile çekilmiş olup kalp hızı, QRS ve QT mesafeleri manuel olarak hesaplanmıştır. Her derivasyon için üç QT mesafesinin ortalama değeri hesaplandı. T peak-T end interval ölçümü için "Tangent Metodu" kullanıldı. T dalgasının zirvesinden T dalgasının en dik noktasındaki teğet ile izoelektrik çizgi arasındaki kesişime kadar geçen süre digital olarak software Cardio Calipers Version 3.3 (Iconico, Inc, New York, NY, USA) cihazı ile milisaniye cinsinden ölçüldü.

Bulgular: Kalp yetersizliği ve dal bloğuna (BBB) bağlı CRT-ICD takılan toplam 80 hasta çalışmaya dahil edildi. Etiyoloji 43 hastada (%54) iskemik, 37 hastada (%46) non-iskemikti. Hastaların ortalama yaşı 64.9 ± 9.9 olup, %77' si erkekti (n = 62). CRT takılmış hastaların 70' i (%87) sinüs ritminde olup, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SoV EF) ortalaması 29.2 ± 5.8 di. ICD interrogasyonunda 26 hastada (%32) VT, 2 hastada (%2) VF saptandı. Ventriküler aritmilerin 5' inin (%6) anti-taşikardi pacing (ATP), 6'sının (%7) şok ile sonlandırıldığı tespit edildi. CRT takıldıktan ortalama 43.1 ± 18.4 (7-114) ay takip süresi sonunda toplamda 20 (%25) hasta öldü.

TpTe değerleri karşılaştırıldığında, V5, V6, D1, D2, D3, aVF, aVR, aVL derivasyonlarında CRT öncesine göre CRT sonrasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzama olduğu tespit edildi.

CRT sonrasında, öncesine göre PR ve QRS sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde kısalma (181.87 msn'ye karşı 153.2 msn, $p < 0.001$; 168.1 msn'ye karşı 152.9 msn, $p < 0.001$; sırasıyla), QTC süresinde ise istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzama izlenmiştir (475.9' e karşı 491.6 msn, $p = 0.005$)

CRT sonrasında, öncesine göre Tp-Te/QTc oranının ise anlamlı olarak artışı izlenmiştir (0.20 ± 0.06 ' ya karşı 0.18 ± 0.05 ; $p = 0.029$).

CRT öncesi ve sonrası Tp-Te değişimlerinin ventriküler aritmi ve mortalite üzerinde istatistiksel olarak anlamlı öngördürücü etkisi saptanmadı.

Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde mortalitenin bağımsız prediktörleri SoV EF (OR: 0.898, CI: 0.810-0.994, $p = 0.038$) ve CRT sonrası QRS süresi (OR: 0.978, CI: 0.957-0.999, $p = 0.046$) iken, çok değişkenli analizde SoV EF (OR: 0.902, CI: 0.814-1.000, $p = 0.050$) idi.

Yine tek değişkenli lojistik regresyon analizinde SoV EF, VT' nin bağımsız prediktörü iken (OR: 0.890, CI: 0.800-0.990, $p = 0.031$), çok değişkenli analizde istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (OR:0.903, CI: 0.812-1.003, $p = 0.057$).

CRT sonrası elektrokardiyografik parametrelerin mortalite üzerinde istatistiksel olarak anlamlı öngördürücü etkisi saptanmadı. CRT sonrası elektrokardiyografik parametrelerden V2 ile V4 derivasyonlarındaki Tp-Te sürelerinin ventriküler aritmi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı öngördürücü etkisi saptanmıştır.

ROC eğrisi analizinde V2 Tp-Te süresinin 98,4 msn üzerinde olması %57 duyarlılık, %68 özgüllükle VT' yi öngördürür iken (AUC: 0.610, 95% CI 0.463-0.757), V4 Tp-Te süresinin 100,2 ms nin üzerinde olması %50 duyarlılık, %71 özgüllükle VT' yi öngördürmekteydi (AUC: 0.631, 95% CI 0.487-0.775).

Sonuç: Çalışmamızda mortalitenin bağımsız tek prediktörü sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu olup elektrokardiyografik parametrelerin mortalite üzerine öngördürücü etkisi saptanmamıştır. CRT sonrası V2 ile V4 derivasyonlarındaki Tp-Te sürelerinin ventriküler aritmi üzerinde anlamlı öngördürücü etkisi saptandı. CRT sonrası V2 derivasyonundaki Tp-Te

süresinin 98,4 msn üzerinde olması %57 duyarlılık, %68 özgüllük; V4 derivasyonundaki Tp-Te süresinin 100,2 msn nin üzerinde olması %50 duyarlılık, %71 özgüllükle VT' yi öngördürmekteydi. CRT-ICD implantasyonu yapılan hastalarda ventriküler aritmilerin değerlendirilmesi amacıyla potansiyel değiştirilebilir risk faktörü olarak Tp-Te aralığının değerlendirilmesi ve bunun etkinliğinin gösterilmesi için daha geniş serili klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Elektrokardiyografi, repolarizasyon, Tp-Te süresi, ventriküler aritmi, kalp yetersizliği



ABSTRACT

Objective : Heart failure is a clinical syndrome diagnosed by typical symptoms that may accompany signs caused by a structural or functional cardiac abnormality. Cardiac resynchronization therapy (CRT-ICD) reduces morbidity and mortality, particularly in the patient group with low ejection fraction (EF) and left bundle branch block morphology.

Depolarization parameters obtained from electrocardiography are the basic parameters in cardiac resynchronization treatment planning. In the previous study, repolarization parameters were also found to be associated with sudden cardiac death and ventricular arrhythmias in certain patient groups.

In this study, it was aimed to examine the relationship of repolarization parameters obtained before and after the procedure with ventricular arrhythmias and cardiovascular death in patients who underwent CRT-ICD implantation.

Material and Method: Patients who applied to Istanbul Medical Faculty Cardiology Department between 01.01.2016 - 31.12.2020 and had CRT-ICD implantation were included in the study. Routine ECG records taken at the time of hospitalization for CRT-ICD implantation and after CRT-ICD implantation were obtained. Events and treatment episodes recorded on the Medtronic CareLink 2090 Programmer were reviewed.

ECGs were taken with Mortara ELI 250c device. Heart rate, QRS and QT distances were calculated manually. The mean value of the three QT intervals was calculated for each lead. The 'Tangent Method' was used for T peak-end interval measurement. The time from the peak of the T wave to the intersection between the tangent at the steepest point of the T wave and the isoelectric line was measured digitally in milliseconds with software Cardio Calipers Version 3.3 (Iconico, Inc, New York, NY, USA).

Results: A total of 80 patients with CRT-ICD due to heart failure and bundle branch block (BBB) were included in the study. Etiology was ischemic in 43 patients (54%) and non-ischemic in 37 patients (46%). The mean age of the patients was 64.99.9 years and 77% were male (n = 62). Seventy (87%) of the patients with CRT were in sinus rhythm, and the mean left ventricular ejection fraction (LV EF) was $29.2 \pm 5.8\%$. In ICD interrogation, VT was detected in 26 patients (32%) and VF in 2 patients (2%). It was determined that 5 (6%) of

ventricular arrhythmias were terminated with anti-tachycardia pacing (ATP), and 6 (7%) with shock. A total of 20 (25%) patients died during the mean follow-up period of 43.1 ± 18.4 (7-114) months after CRT-ICD implantation.

TpTe values were compared and it was observed that there was a statistically significant prolongation after CRT in leads V5, V6, D1, D2, D3, aVF, aVR, aVL compared to before CRT.

After CRT, there was a statistically significant shortening in PR interval and QRS duration (181.87 vs. 153.2 ms, $p < 0.001$; 168.1 vs. 152.9 ms, $p < 0.001$; respectively), while a statistically significant prolongation in QTc duration was observed (475.9 vs. 491.6 ms, $p = 0.005$) TpTe/QTc ratio increased significantly after CRT compared to before (0.200.06 vs. 0.180.05; $p = 0.029$).

Tp-Te changes before and after CRT did not have a statistically significant predictive effect on ventricular arrhythmia and mortality.

In univariate logistic regression analysis, independent predictors of mortality were LV EF (OR: 0.898, CI: 0.810-0.994, $p = 0.038$) and post-CRT QRS duration (OR: 0.978, CI: 0.957-0.999, $p = 0.046$), whereas in multivariate analysis LV EF was (OR: 0.902, CI: 0.814-1.000, $p = 0.050$).

In addition, while LV EF was an independent predictor of VT in univariate logistic regression analysis (OR: 0.890, CI: 0.800-0.990, $p = 0.031$), it did not reach statistical significance in multivariate analysis (OR: 0.903, CI: 0.812-1.003, $p = 0.057$).

There was no statistically significant predictive effect of electrocardiographic parameters on mortality after CRT. A statistically significant predictive effect of Tp-Te times in leads V2 and V4, which is one of the electrocardiographic parameters after CRT, on ventricular arrhythmia was determined.

A statistically significant predictive effect of Tp-Te times in leads V2 and V4, which is one of the electrocardiographic parameters after CRT, on ventricular arrhythmia was determined.

In ROC curve analysis, Tp-Te time in V2 greater than 98.4 ms predicted VT with 57% sensitivity and 68% specificity (AUC: 0.610, 95% CI 0.463-0.757). A TpTe time in V4

greater than 100.2 ms predicted VT with 50% sensitivity and 71% specificity (AUC: 0.631, 95% CI 0.487-0.775).

Conclusion: In this study, left ventricular ejection fraction was the only independent predictor of mortality, and there was no predictive effect of electrocardiographic parameters on mortality. Tp-Te times in leads V2 and V4 after CRT were found a predictive effect on ventricular arrhythmia. Tp-Te interval in lead V2 after CRT was over 98.4 ms with 57% sensitivity and 68% specificity; a Tp-Te time over 100.2 ms in lead V4 predicted VT with 50% sensitivity and 71% specificity.

Clinical studies with larger series are needed to evaluate the Tp-Te interval as a potential modifiable risk factor for the evaluation of ventricular arrhythmias in patients with CRT-ICD implantation and to demonstrate its effectiveness.

Keywords: electrocardiography, repolarization, Tp-Te time, ventricular arrhythmia, heart failure

II. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetersizliği yapısal ve veya fonksiyonel bir kardiyak anormalliğin neden olduğu belirtilere eşlik edebilen, tipik semptomlarla tanı konulan bir klinik sendromdur (1).

Kalp yetersizliğinde ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olarak ölümlerin büyük bir bölümü ani ve beklenmedik şekilde ortaya çıkmaktadır. Gelişmekte olan teknolojiyle beraber mortaliteye azaltıcı etkisi olduğu bilinen farmakolojik tedavinin yanında ani kardiyak ölümlerin primer ve sekonder olarak önlenmesinde implante edilebilir kardiyoverter defibrilatörlerin (ICD) kullanımı artmaktadır.

Kalp yetersizliği seyri sırasında kalpte görülen temel fizyopatolojik değişim yeniden şekillenmedir(2). Yeniden şekillenme sürecinde kalp boşlukları genişlemekte ve hastaların üçte birinde ventrikül içi ileti gecikmesi özellikle sol dal bloğu gelişmektedir. Düşük ejeksiyon fraksiyonu olan ve özellikle depolarizasyon süresi uzamış, dal bloğu sebebi ile kalpte mekanik dissenkroni gelişmiş ve kalbin fonksiyonlarının olumsuz etkilenmiş olduğu durumlarda, üç odacıklı özel pacemaker sisteminin resenkronizasyon tedavisi vasıtasıyla, ventrikül içi ileti gecikmesi zemininde gelişen dissenkroniyi gidererek, kalbin fonksiyonlarını düzeltereği birçok randomize kontrollü klinik çalışmada kanıtlanmış ve güncel kılavuzlarda yüksek öneri düzeyi ile yerini almıştır.

Kardiyak resenkronizasyon tedavisinin hastaların fonksiyonel kapasitesini düzelttiği, günlük yaşam kalitesini iyileştirdiği, efor kapasitesini artırdığı ve mortaliteyi anlamlı derecede düşürdüğü gösterilmiştir (3). Bu hastalarda mortaliteye olan temel olumlu etkilerden bir tanesinin ICD'lerin ventrikül kaynaklı aritmileri tanınması ve tedavi etmesi olduğu bilinmektedir.

Elektrokardiyografi (EKG) kalp kasının ve iletim sisteminin çalışmasını incelemek üzere kalpte meydana gelen elektriksel faaliyetin kaydedilmesini sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. EKG non-invazif, kolay uygulanabilir, tekrarlanabilir, hızlı sonuç vermesi ve ucuz olması, aynı zamanda ritim, iletim, depolarizasyon ve repolarizasyon ile ilgili çok değerli bilgiler vermesi nedeniyle güncel klinik uygulamalarda önemini korumaktadır.

Elektrokardiyografinin depolarizasyon parametreleri kardiyak resenkronizasyon tedavi (CRT) planlamasında temel parametrelerden birisidir. Daha önce yapılan çalışmalarda

elektrokardiyografide bakılan repolarizasyon parametrelerinin belirli hasta gruplarında ani ölüm ve ventriküler aritmilerle ilişkisi gösterilmiştir. Çalışmamızın amacı kurumumuzda mevcut kılavuz önerileri esas alınarak takılmış olan CRT – ICD li 80 adet hastanın işlem öncesi ve CRT –ICD implantasyonu sonrası çekilmiş olan elektrokardiyografilerinde bakılacak olan repolarizasyon parametrelerinin, ventriküler aritmiler ve kardiyovasküler ölüm ile olan ilişkisine bakmaktır.



III.GENEL BİLGİLER

A. Kalp Yetersizliği

A.1. Kalp Yetersizliği Tanımı ve Türleri

Kalp yetersizliği (KY), kalbin doku ve organlara metabolik açıdan gerekli olan oksijeni sunamaması ile karakterize kardiyak fonksiyonel ve / veya yapısal bozuklukların tümü olarak tanımlanabilir. Klinik yansımasına bakıldığında zaman tanımlanmış belirti (nefes darlığı, yorgunluk, ayak bilekleri ve karında olmak üzere şişlik gibi) ve bulguların (akciğerlerde duyulan raller, artmış boyun venöz basıncı, periferik ödem gibi) gözlemlendiği karmaşık bir sendrom olarak dikkat çekmektedir.

Kalp yetersizliği belirti ve bulguları ortak bir çatı altında toplanabilse de hastalığa yol açan kardiyak patolojiler birbirinden farklılıklar göstermektedir. Kardiyak sebeplerin büyük kısmı sistolik veya diyastolik sol ventrikül disfonksiyonu olmasına rağmen kalp ritim ve iletim kusurları, kalp kapak patolojileri, perikard hastalıklarının da kalp yetersizliğine sebep olabileceği unutulmamalıdır.

Kalp yetersizliğinin sebeplerinin saptanması tedavi planlanması açısından kritik bir öneme sahiptir. 2021 Avrupa Kalp Cemiyetinin (European Society of Cardiology, ESC) kalp yetersizliği güncel kılavuzunda kalp yetersizliği; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna (EF), kalp yetersizliğinin seyrine ve semptomların ciddiyetine göre sınıflandırılmaktadır (1).

Bunların arasında EF baz alınarak yapılan sınıflandırma gerek tedavi planı gerekse mortalite açısından en temel sınıflandırmadır. Sol ventrikül EF'si atım hacminin (diyastol sonu hacim - sistol sonu hacim) diyastol sonu hacmine bölünmesi ile belirlenir. Bu denklemde kalbin kasılma fonksiyonu azaldıkça EF normale göre düşer ve genellikle diyastol sonu ve sistol sonu hacimleri artar. EF %40'ın altında olan grup düşük EF KY (DEF-KY), %50 ve üzeri olan grup korunmuş EF KY (KEF-KY), önceki kılavuzda sınırda (mid-range)olarak adlandırılan %40– 49 arası grup ise yeni kılavuzda hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği KY (HEF-KY) olarak tekrar isimlendirilmiştir. (Tablo 1).

Hasta takip verileri baz alındığında Amerika Birleşik Devletleri'nde kalp yetersizliği vakalarının yarısını DEF-KY oluşturmaktadır(4). DEF-KY karmaşık bir patofizyolojiye sahiptir ve genellikle hastalığı başlatan bir sebep bulunmaktadır. İnsan vücudunda farklı kompensatuar mekanizmalar devreye girse ve geçici bir iyileşme süreci oluştursa da çoğu zaman klinik tablo hastalığın ilerlemesi olarak gözükmemektedir.

Tablo 1: Kalp yetersizliğinin tanımı: DEF-KY, HEF-KY, KEF-KY

DEF-KY	HEF-KY	KEF-KY
Semptom ± Bulgu	Semptom ± Bulgu	Semptom ± Bulgu
SoV EF < %40	SoV EF = %40-49	SoV EF ≥ %50
-	1. Artmış natriüretik peptit düzeyleri 2. En az bir ek kriter varlığı a. Yapısal kalp hastalığı (sol ventrikül hipertrofisi ve/veya sol atriyal büyüme) b. Diyastolik disfonksiyon	1. Artmış natriüretik peptit düzeyleri 2. En az bir ek kriter varlığı a. Yapısal kalp hastalığı (sol ventrikül hipertrofisi ve/veya sol atriyal büyüme) b. Diyastolik disfonksiyon

KEF-KY prevalansı ise %1,1 ile %5,5 arasındadır(5). Tanı koymak DEF-KY'ye göre daha komplikedir. Temel fark olarak KEF-KY'de sol ventrikül geniş izlenmez, bunun yerine artmış doluş basınçlarının yansıması olarak, artmış sol ventrikül duvar kalınlığı ve/veya artmış sol atriyum hacmi dikkati çeker. Çoğu vakada mevcut tabloya diyastolik disfonksiyonun eşlik ettiği görülür. Günümüzde kabul gören KEF-KY tanısal algoritması Pieske ve ark. tarafından geliştirilmiş ve bu algorithmada ekokardiyografik ölçümlere ek olarak, NT-BNP ve BNP gibi biyobelirteçler de kullanılmıştır (6).

Tablo 2: Pieske ve ark. Korunmuş EF kalp yetersizliği tanı algoritması

	FONKSİYONEL	MORFOLOJİK	BİYOBELİRTEÇ (SİNÜS RİTMİ)	BİYOBELİRTEÇ (AF)
MAJÖR	Septal e' <7 cm/sn veya lateral e' <10cm/sn veya ortalama E/e' >15 veya triküspit jet velositesi >2.8 m/sn (sPAB>35mmHg)	LAVI >34ml/m2 veya LVMI > 149/122g/m2 (E/K) ve RWT > 0,42	NT-proBNP >220 pg/ml Veya BNP >80 pg/ml	NT-proBNP >660 pg/ml Veya BNP >240 pg/ml
MİNÖR	ortalama E/e' 9-14 GLS <%16	LAVI >29-34 ml/m2 veya LVMI > 115/95 /m2 (E/K) veya RWT > 0,42 veya SoV duvar kalınlığı >12mm	NT-proBNP 125- 220 pg/ml Veya BNP 35-80 pg/ml	NT-proBNP > 365-660 pg/ml veya BNP > 105-240 pg/ml

A.2. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Gelişmiş ülkelerde KY erişkin bireylerde yaklaşık olarak %1-2 oranında görülmektedir. KY prevalansının 70 yaş ve üzerindeki bireylerde %10'a kadar çıktığı gözlenmiştir(7). Yaşamın bir döneminde KY gelişme riski 55 yaş üstü erkeklerde %33, kadınlarda %28 bulunmuştur (8). Ülkemizde durumu yansıtan HAPPY çalışmasına göre 35 yaş üzerinde olan bireylerde, KY prevalansının mutlak değeri %2,9 olarak gözlenmiştir(9). Kadın ve erkekler arasında sırasıyla KY insidansı; 65 yaş altında %0,1 ve %0,04'dür. Bu hastaların sağkalım oranları kötü prognoz özellikleri ile bilinen meme ve bağırsak kanserlerinden bile daha kötüdür. Etiyolojiye bakıldığında DEF-KY ve KEF-KY aynı koşullarda değerlendirilmemelidir.

KY etiyojisine sebep olan etmenlerin çoğu temelde miyokardın işlevsel ve yapısal değişikliklerine yol açarak KY tablosuna sebep olmaktadır. Epidemiyoloji ve etiyojide; miyokardı etkileyen durumlar, anormal dolumu gösteren durumlar ve aritmiler olacak şekilde 3 ana başlıkta toplanmıştır. KY'nin pek çok farklı etiyojik nedenleri Tablo 3 'de gösterilmiştir (10).

Tablo 3: Kalp yetersizliği etiyojisi

Miyokard Hastalıkları		
İskemik Kalp Hastalığı	Miyokardiyal skar	
	Miyokardiyal baskılanma	
	Epikardiyal KAH	
	Anormal koroner mikrosirkülasyon	
	Endotelyal disfonksiyon	
Toksik hasar	Madde kötüye kullanımı	Alkol, kokain, amfetamin, anabolik steroidler
	Ağır metaller	Çinko, demir, kobalt, kurşun
	İlaçlar	Sitotoksik, immünmodülatör ilaçlar, antidepresanlar, antiaritmikler
	Radyasyon	
İmmün aracılı İnflamatuar hasar	Enfeksiyon ilişkili	Bakteri, spiroket, mantar, protoza, parazit, riketsiya, virüsler
	Enfeksiyon dışı nedenler	Lenfositik/dev hücreli miyokardit, otoimmün hastalıklar
İnfiltrasyon	Malignite ilişkili	Direkt infiltrasyon ve metastazlar
	Malignite dışı nedenler	Amiloidoz, sarkoidoz, hemokromatoz, glikojen depo hastalıkları

Metabolik bozukluklar	Hormonal	Tiroid, paratiroid hastalıkları, akromegali, GH eksikliği, hiperkortizolemi, Addison hastalığı, diyabet, feokromasitoma
	Beslenme	Tiamin, L-karnitin, selenyum, demir, fosfat, kalsiyum eksiklikleri, obezite
Genetik anormallikler	Çeşitli formlar	HKM, DKM, SoV bozuklukları, ARVC, restriktif KMP, müsküler distrofiler, laminopatiler
Anormal Dolum Durumları		
Hipertansiyon		
Kapak ve miyokard yapısal defektleri	Kazanılmış	Mitral, aort, triküspit ve pulmoner kapak hastalıkları
	Konjenital	ASD, VSD
Perikardiyal endomiyokardiyal patolojiler	Perikardiyal	Konstriktif perikardit, perikardiyal efüzyon
	Endomiyokardiyal	HES, endokardiyal fibroelastozis
Artmış output durumları		Ciddi anemi, sepsis, tirotoksikozis, Paget hastalığı, gebelik, arterio-venöz fistüller
Volüm fazlalığı		Böbrek yetmezliği,
Aritmiler		
Taşiaritmiler		Atriyal, ventriküler aritmiler
Bradiaritmiler		Sinüs nod disfonksiyonu, ileti bozuklukları

A.3. Kalp Yetersizliği Patofizyolojisi:

Kalp debisi, her bir ventrikülün bir dakikada pompaladığı toplam kan miktarı olarak tanımlanabilir. Debi, kalp atım hızı ile atım hacminin çarpımına eşittir. Kalp atışı başına ventrikül tarafından pompalanan kana atım hacmi denir. Atım hacmini belirleyen üç ana etmen önyük(preload), ardyük(afterload) ve kalbin kontraktilitesidir.

Sol ventrikül (SoV) fonksiyonları temelde sistolik ve diyastolik fonksiyonlardan oluşur. KY' de etiyoloji çok çeşitli olmasına rağmen %30 diyastolik disfonksiyona karşılık %70 oranında sistolik disfonksiyon görülmektedir. Sistolik disfonksiyona eşlik eden diyastolik disfonksiyon da sık olarak izlenmektedir (2) Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ventrikülde mevcut olan kan miktarında artışa ve takibinde hem sistolik hem de diyastolik hacimlerde artışa neden olur. Böylelikle kalp yetersizliğinin temel patofizyolojisini oluşturan sol ventrikül end-diyastolik basınç artışı, sol atriyal basınçta yükselmeye ve pulmoner arter basıncında artışa neden olur.

Sağ ventrikül yetersizliğinin klinikte en sık sebebi sol ventrikül yetersizliğidir. Sağ ventrikül yetersizliği ile ventrikül içinde artan kan miktarı sonucu sağ atriyal basınçta yükselme gözlenir. Böylelikle vena kavalara üzerine basınç yansır. Öncelikle karaciğerde, gastrointestinal sistem ve bilateral alt ekstremitelerde yükselen basınç karın ağrısı, hepatomegali ve periferik ödem gibi klinik belirti ve bulgulara neden olur(1).

KEF-KY olan hastalarda ön planda olan mekanizma diyastolik disfonksiyondur. Diyastolik fonksiyonları ana hatlarıyla sol ventrikül gevşemesi ve sertliği belirlemektedir. SoV gevşemesini aktin-miyozin köprülerinin ayrılmasını içeren hücresel mekanizmalar kontrol etmektedir. Aktin-miyozin köprülerinin ayrılması için gerekli olan ATP iskemi benzeri durumlarda azaldığından ventrikülün gevşeme süresi uzar. SoV sertliği kalp kasının kompliyansı ile ilişkilidir. Bunu belirleyen parametrelerden bir tanesi ekstrasellüler matrikstir. Dokular arasında artan kollajen ve fibroziste artış SoV sertliğinde artışa yol açar. Patofizyolojide etkili olduğu düşünölen diğer durumlar arteriyel sertlik, arteriyel ve ventriküler sertlik arasındaki ilişki ve kronotropik inkompetanstır (11).

A.3.a. Nörohumoral Aktivasyon

Nörohumoral aktivasyon üç başlıkta ele alınabilir.

Sempatik sinir sistemi aktivasyonu: Sempatik sinir sistemi aktivasyonunun devamlı olması, β -adrenerjik reseptör yanıtında, norepinefrin depolarında ve miyokardın sempatik uyarılmasında azalma ile sonlanır. Bu değişiklikler ilerleyen dönemde miyosit hipertrofisi, fibrozisi ve nekrozuna katkıda bulunur. Ekstrakardiyak etkileri arasında ise Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonu, sodyumun artmış tübüler geri emilimi, nörojenik vazokonstriksiyon ve vasküler hipertrofi görülür.

RAAS aktivasyonu: Kalp yetersizliği ilerledikçe, böbreklerin yeterli düzeyde perfüze olamaması nedeniyle artan sempatik uyarı jukstaglomerüler aparatı renin salınımını artırır. Renin, biyolojik olarak aktif olmayan anjiyotensinojeni anjiyotensin I'e çevirir. Ardından ACE anjiyotensin I'i anjiyotensin II'ye çevirir. Anjiyotensin II oluşumu sadece RAAS bağımlı değildir. Anjiyotensin II adrenal korteksten aldosteron salınımını da uyarmaktadır. Aldosteron distal nefrondan NA- K pompası aracılığıyla sodyum emilimini artırmaktadır. İlerleyici dönemde aldosteron, kalp kasında hipertrofi ve fibrozisi uyarır, endotel disfonksiyonuna ve norepinefrin geri alınımının azalmasına yol açar.

Diğer nörohormonal değişiklikler: Arjinin-vazopresinin uygunsuz salınımı vazokonstriksiyonu olumsuz etkileyen antidiüretik etkiye sahiptir. Endotelin, nöropeptid-Y ve diğer periferik vazokonstriktörler de vasküler tonusu artırarak patofizyolojide rol alırlar (11).

A.4. Sınıflandırma ve Evrelendirme

Kalp yetersizliği klinik seyir durumuna göre sınıflandırılmaktadır. Kronik kalp yetersizliği belirli bir süredir kalp yetersizliği olan hastaları tanımlarken, tipik semptom ve bulguları o ana kadar hiç göstermeyen düşük EF'li hastalar 'asemptomatik sol ventrikül sistolik disfonksiyonu' tanımına girmektedir. Tedavisi düzenlenen belirti ve bulguları en az 1 aydır aynı olan hastalar 'stabil', kronik stabil hastaların bulgularının kötüleşmesi 'dekompanseasyon' olarak adlandırılır. Diğer klinik sınıflama da semptom durumu baz alınarak yapılmaktadır. NYHA (New York Heart Association)sınıfını belirleyen durum hastanın semptomunun ciddiyeti ve fonksiyonel kapasitesidir (1)(Tablo 2.3).

Tablo 4: Kalp yetersizliğinin fonksiyonel kapasiteyle ilişkili semptomlara göre (NYHA) sınıflandırılması

Sınıf I	Kalp hastalığı olup hareket kısıtlaması yoktur. Olağan fiziksel etkinlik halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yol açmaz.
Sınıf II	Hafif hareket kısıtlaması vardır. Dinlenim haliyle rahat, ancak olağan fiziksel etkinlik halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yol açar.
Sınıf III	Belirgin hareket kısıtlaması vardır. Dinlenim haliyle rahat, ancak olağan düzeyin altında fiziksel etkinlik halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yol açar.
Sınıf IV	Kısıtlılık olmadan herhangi bir fiziksel etkinlik sürdürülemez. Dinlenim sırasında semptomlar vardır. Herhangi bir fiziksel aktiviteyle rahatsızlık artmaktadır.

A.5. Semptom ve Bulgular

Kalp yetersizliği hastasında mevcut olan belirtiler hastayı medikal yardım almaya yöneltse de, özellikle erken evrelerde tanı koymak hekimler için zorlayıcı olabilmektedir. Bu durumun en temelinde KY belirtilerinin çoğunun özgül olmaması gelmektedir. KY için daha özgül olduğu bilinen belirtiler (örneğin ortopne, paroksizmal nokturnal dispne) hastalarda daha az sıklıkta görülmekte ve bu sebeple de duyarlılığı düşük olmaktadır (12). KY'nin pek çok bulgusunun altında yatan ana neden sodyum ve su tutulumu olması nedeniyle özgül değildir. Boyun ven dolgunluğunun artışı veya kalp tepe atımının laterale kayması gibi daha özgül bulguları tespit etmek daha da zordur. Bunun dışında hassaslığı ve özgüllüğü farklı pek çok semptom ve bulgu Tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5: Kalp Yetersizliğinin Semptom ve Bulguları

Semptomlar		Bulgular	
Tipik	Atipik	Spesifik	Nonspesifik
Nefes darlığı	Gece öksürüğü	Boyun ven dolgunluğu	Kilo alımı
Ortopne	Hırıltılı solunum	Hepatojuguler reflü	Kilo kaybı (ileri evre)
PND	İştah kaybı	S3 (Gallop ritmi)	Oligüri
Halsizlik	Çarpıntı	Periferik ödem	Taşikardi
Ayak bileği ödemi	Senkop	Ral	Takipne
Azalmış egzersiz kapasitesi	Bendopne	Kalp tepe atımının laterale kayması	Hepatomegali

A.6. Kalp Yetersizliği Tanısı

Kalp yetersizliği tanısı konulurken öncelikle hastanın geçmiş klinik öyküsü, şikayetleri, semptomları, fizik muayene bulguları ve elektrokardiyografisi göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir. Kalp yetersizliği açısından klinik şüphe görülen hastalarda B-tipi natriüretik peptid (BNP) düzeyleri tanıda kullanılmalıdır.

Kalp yetersizliği dışlanması negatif prediktif değeri yüksek olan natriüretik peptid düzeyi için akut olmayan durumlarda üst limit BNP için 35 pg / ml, N-terminal pro – BNP (NT - proBNP) için 125 pg / ml, akut durumlarda ise BNP için 100 pg / ml, NT - proBNP için 300 pg / ml olarak belirlenmiştir(13). Eğer natriüretik peptid düzeyleri yüksek saptanırsa bu duruma sebep olabilecek kardiyak ve kardiyak dışı diğer nedenler de akılda tutulmalıdır. Kardiyak nedenler arasında en ön sıralarda akut koroner sendromlar, AF, kalp kapak hastalıkları, miyokarditler ve sol ventrikül hipertrofisi, kardiyak dışı sebepler arasında ise ileri yaş, iskemik inme, subaraknoid kanama, böbrek ve karaciğer yetmezliği ile kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) yer almaktadır. Kolay uygulanabilirliği, tekrarlanabilirliğiyle kardiyolojinin en temel tetkiklerinden olan EKG etiyolojiyi işaret etmesi (Koroner arter hastalığı, AF vs.) açısından son derece önemlidir. Kalp yetersizliği olan hastalarda elektrokardiyografik bulgularda anormallikler oldukça sık izlenmektedir. EKG tamamen normal olan bir hastada KY olma ihtimali oldukça düşüktür (< %10)(14). Ekokardiyografi, non invaziv, hızlı ve kolaylıkla tekrarlanabilen bir tanı aracıdır. Tedavideki farklılıkları

oluşturan en temel farkın EF olduğu düşünüldüğünde KY tanısında ekokardiyografi vazgeçilmeyecek en temel tetkiklerdendir. 2 boyutlu, 3 boyutlu, akım Doppler, doku Doppler, strain incelemeleri gibi ekokardiyografinin temelini oluşturan incelemeler kardiyak durumu detaylı değerlendirme ve tedaviye yanıtı izlememize yardımcı olmaktadır. Akciğer grafisi de basit bir tetkik olması ve kalp yetersizliğine özgül olmadığı bilinen semptomların ayırıcı tanısında yol göstermesi nedeniyle öncelikli düşünülmesi gereken tanı yöntemlerindendir. Bu temel tetkiklerin değerlendirmede yeterli olmadığı, etiyolojinin net olarak saptanamadığı durumlarda kardiyak manyetik rezonans görüntüleme önerilmektedir. Örneğin klinik pratikte çok sık karşılaşılmayan kompleks konjenital kalp hastalıkları olan hastalarda sınıf 1 endikasyon ve C kanıt düzeyi ile önerilmektedir (1). Bilgisayarlı tomografi koroner arter hastalığı açısından düşük-orta riskli grupta dışlama amacıyla önerilirken (Sınıf 2b, Kanıt düzeyi C) (1), koroner anjiyografi ise refrakter anginası, semptomatik ventriküler aritmi veya resüsite edilmiş kardiyak arrest öyküsü olan hastalarda önerilir (Sınıf 1, kanıt düzeyi C) (1). Bunların dışında radyonüklid ventrikülografi, egzersiz testi, holter, sağ kalp kateterizasyonu, endomiyokardiyal biyopsi tanıyı aydınlatması ve tedavi planlaması amacıyla belirli hasta gruplarında ileri tetkik olarak yapılabilir.

A.7. Kalp yetersizliği

A.7.a. Kalp Yetersizliği Gelişimini Önleyici Tedaviler

Kalp yetersizliği riski taşıyan ve herhangi bir semptomu bulunmayan sol ventrikül disfonksiyonu mevcut hastalarda semptom gelişimini önlemek, KY nedeniyle takipli olan hastalarda ise morbidite ve mortaliteyi azaltmak ana hedeftir. Yüksek risk grubunda olup semptomu olmayan hastalarla yapılmış pek çok klinik çalışma risk faktörü kontrolünün yaşam beklentisini artırdığını göstermiştir. Kan basıncı ve kan şekerinin kontrolü, obezitenin önlenmesi, fiziksel aktivitenin artırılması, sigaranın bırakılması ve alkol alımının sınırlandırılmasının KY gelişim riskini azalttığı bilinmektedir. Kan basıncı kontrolünün kalp yetersizliği gelişimini engellediğini gösteren pek çok klinik çalışma mevcuttur. SPRINT çalışmasında kontrol altına alınmış ve optimal seyreden kan basınçlarının kardiyovasküler ölüm ve hastane yatışlarında belirgin azalmaya sebep olduğu görülmüştür(15).Sigaranın bırakılması kardiyovasküler hastalık riskini azaltmakla birlikte fazla alkol tüketimi artmış toksik kardiyomiyopati riski ile ilişkilidir (16).

ST yükselmeli miyokard enfarktüsünün (STEMI) erken döneminde revaskülarizasyonun sağlanması miyokard kaybını azaltarak kalp yetersizliğini engelleyen en

önemli tedavi şeklidir. Revaskularizasyon sonrası statin, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ADEİ), beta bloker (BB) ve mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA) kullanımı sağkalımı artırırken KY gelişimini de engeller. Tip2 DM tanısı ile takipli olan hastalarda ise yapılan çalışmalar ışığında kalp yetersizliğini önlemede sodyum-glukoz taşıma proteini 2 inhibitörlerinin(SGLT2) kullanımının düşünülebileceği kılavuzlarda yerini almıştır (1).

A.7.b. Düşük EF KY Tedavisi

Kalp yetersizliğinde intrinsik ve nörohumoral kompensatuar mekanizmalar bulunmaktadır. İntrinsik mekanizma temelde miyokard hipertrofisidir. Miyokard hipertrofisi miyositlerde yeniden şekillenmeyi başlatarak hücre kaybına yol açar. Nörohumoral mekanizmalar ise adrenarjik aktivasyon ve RAAS aktivasyonudur. Bu mekanizmalar aracılığıyla erken dönemde kasılma gücü ve kalp debisindeki azalma önlenmeye çalışılır. Ancak mevcut klinik ilerledikçe periferik vazokonstrüksiyon, taşikardi, önyük ve ardyük artışı, miyokardın oksijen tüketiminde artış ile sodyum ve su tutulumu gelişir ve KY semptomatik hale gelmiş olur.

KY tedavisinin hedefi bu yolları baskılayarak hastalığın önüne geçmektir. Sağkalım üzerine olumlu etkileri kanıtlanmış olan nörohumoral antagonistlerin (ADEİ, anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), MRA, BB), SGLT2 inhibitörlerinin kontrendikasyon olmadıkça bütün Düşük EF'li KY hastalarının tedavisinde tolere edilebilen en yüksek dozda olması önerilmektedir. ADEİ mortalite ve morbiditeyi azalttığı farklı klinik çalışmalarla gösterilmiş öncelikli tedavi seçeneğidir. Kontrendikasyon olmadığı sürece tolere edilebilen en yüksek dozda verilmelidir. Hem semptomatik, hem de asemptomatik SoV sistolik disfonksiyonu olan hastalarda klinik yararı kanıtlanmıştır. Yan etkileri sebebiyle ADEİ kullanamayan hastalarda ARB kullanımı önerilmektedir.

BB de ADEİ gibi DEF-KY tanısı sonrasında öncelikli tedaviye eklenmelidir. Klinik olarak stabil hastalarda düşük doz olarak başlanmalı ve hastanın tolere ettiği maksimum doza ulaşılmalıdır(6)

MRA semptomatik, EF < %35 olan kalp yetersizliği hastalarında ölüm ve hastane yatışlarını azaltması nedeniyle önerilmektedir.

SGLT2 inhibitörleri glukozun %90 oranında geri emiliminin sağlandığı böbrek proksimal konveks tübüllerinde glukoz reabsorbsiyonunu engelleyerek etkisini gösterir.

Böylece üriner glukoz atılımı ile beraber sodyum atılımını artırır. Osmotik diürez ve natriürezle beraber sıvı atılımı da artar. Bu mekanizmayla ekstravasküler ve intravasküler volümde azalmaya neden olurlar. Kan basıncında ve vücut ağırlığında azalma ortaya çıkar. Diüretiklerden farklı olarak renal fonksiyonlar üzerine olumsuz etkisi olmadığı gibi renal klinik kötüleşme ile ilgili sonuçları anlamlı şekilde düzelttiği bildirilmektedir. Söz konusu olumlu etkiler, SGLT2 inhibitörlerinin diyabetten bağımsız KY’de etkin bir medikasyon olmasına yol açmıştır (1).

Konjesyon bulguları olan hastalarda semptomatik rahatlama amacıyla diüretik tedavi öneriliyor olsa da yapılan randomize kontrollü çalışmalarda mortalite ve morbidite üzerine etkisi gösterilememiştir (17) ancak Cochrane meta-analizinde kronik kalp yetersizliği olan hastalarda furosemid ve tiazid grubu diüretiklerin plasebo ile kıyaslandığında ölüm riskini ve kalp yetersizliği kötüleşmesini azalttığı, egzersiz kapasitesinde artışa sebep olduğu gösterilmiştir (18).

PARADIGM-HF çalışmasının sonuçlarının açıklanması ile tüm nedenlere bağlı ölüm ve hastane yatışını azalttığı ispat edilen bir diğer ajan ise anjiyotensin reseptör neprisilin inhibitörü (ARNI)’dür(19). Kombinasyon içeriğindeki valsartan ile renin-anjiyotensin sisteminin blokajı, sakubitril ile natriüretik peptid ve bradikinin yıkımına sebep olan neprisilin enziminin inhibisyonu sağlanır. EF %40’ın altında, ambulator, semptomatik, BNP düzeyleri yüksek (BNP $\geq$ 150 pg / mL veya NT - proBNP $\geq$ 600 pg / mL), GFR $\geq$ 30 mL / min / 1.73 m² olan ve ADEİ tedavisini tolere edebilen hastalarda etkili bulunmuştur.

Sinüs düğümünde bulunan If kanal blokajıyla kalp hızını azaltarak mortaliteyi ve hastane yatışını azaltan bir diğer ajan ivabradindir. SHIFT çalışması sonucuna göre semptomatik EF < %35 ve maksimum tolere edilebilen BB, ADEİ ve MRA tedavisi altında kalp hızı > 70 atım / dk olan sinüs ritmindeki DEF-KY hastalarında tedaviye ivabradin eklenmesi önerilmektedir(20).

Hidralazin-isosorbit dinitrat ADEİ ve ARB tedavisini kullanamayan hasta grubunda önerilse de diğer popülasyon için genel bir öneri değeri bulunmamaktadır(21).

AF’nin eşlik ettiği semptomatik DEF-KY hastalarında önerilen tedavilerle kalp hızı, hedef değer olan 70-90 atım/dk düşürülemediğinde önerilen ajan digoksindir(22). İntoksikasyon riskinin özellikle yaşlı hasta grubunda fazla olması nedeniyle dikkatli kullanılmalı ve hastalar bu açıdan yakın takip edilmelidir. Farmakolojik ve nonfarmakolojik

optimal medikal tedaviye rağmen hastaların yaklaşık %20'sinde semptomatik iyileşme gözlenememekte ve yıllık mortalite %50'lerde görülmektedir. Optimal medikal tedavi (OMT) yetersiz kaldığında ICD, CRT, sol ventrikül destek cihazları ve kalp transplantasyonu uygun hastalarda düşünülmelidir.

A.7.c. İntrakardiyak Defibrilatör

Orta ve hafif semptomatik olan DEF-KY hastalarında ölümün en sık sebepleri ani ve beklenmedik elektriksel bozukluklar, ventriküler aritmiler, bradikardi ve asistoli gibi aritmik olaylardır. Medikal tedavi hastalığın ilerleme hızını azaltsa da, aritmi epizotları geliştiğinde ani ölümü engellemek için ICD gerekmektedir.

Hemodinamik instabilite ile kalıcı semptomatik ventriküler aritmi yaşamış, iyi işlevsel statüde 1 yıldan uzun süreli sağkalımı öngörülen hastalarda ikincil koruma amaçlı ICD implantasyonu önerilmektedir(1).

Birincil koruma amaçlı ICD implantasyonu ise NYHA sınıf 2-3, EF %35'in altında, 3 aydan uzun süredir optimal medikal tedavi almış, iyi işlevsel statüde 1 yıldan uzun süreli sağkalımı öngörülen hastalarda ani kardiyak ölümü önlemek için önerilmektedir(1).

A.7.d. Korunmuş EF KY Tedavisi

KEF-KY mekanizma olarak DEF-KY'den farklıdır ve kendi içinde de birden fazla farklı fenotipler barındırmaktadır. KEF-KY'de kesin olarak mortalite ve morbiditeyi azalttığı ispat edilmiş bir tedavi bulunmamaktadır. Bu sebeple çoğu yaşlı ve semptomatik olan bu hasta grubunda ana amaç yaşam kalitesini artırmaktır. Diüretikler DEF-KY'de olduğu gibi konjesyon bulguları olan hastalarda semptomatik iyileşme amacıyla tercih edilecek ilk basamak ajanlardır. Beta bloker ve MRA'nın semptomatik iyileşme üstüne etkileri kanıtlanamamıştır. ARB grubundan kandesartan için NYHA sınıfında iyileşme sağladığını gösteren bir çalışma olmasına rağmen yeterli kanıt yoktur (23). Semptomatik iyileşme için hipertansiyon uygun şekilde tedavi edilmelidir. Diüretikler, ADEİ/ARB ve MRA uygun ajanlar olarak görülmekle birlikte BB'ler kan basıncı kontrolünde yeterli etkiyi gösterememektedir. Eşlik eden koroner arter hastalığı ve miyokardiyal iskemi KEF-KY hastalarında azalmış sağkalımla ilişkili olduğundan erken dönemde revaskülarize edilmelidir. Diyabetik hastalarda glukozürik ve osmotik diüretik etkisiyle kan basıncı kontrolü ve kilo kaybı sağlayan empagliflozin düşünülmelidir.

B. Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi

B.1. Kardiyak Senkronizasyon Bozukluğu

Kalbin ileti sistemi de kalp yetersizliği gelişmesiyle birlikte yeniden şekillenme sonucu değişikliklere uğrar. Normal ileti sistemine sahip sağlıklı kalpte Atriyoventriküler (AV) düğüm, his demeti, purkinje sistemini izleyen, sağ ve sol dalların eş zamanlı aktivasyonu, apekten bazale doğru septum ve lateral duvarda eş zamanlı kasılma olur.

Kalp yetersizliği geliştiğinde hızlı iletinin gözleendiği iletim sisteminin bir kısmında görece daha yavaş iletim gözlenir. Bu durumun EKG karşılığı ise genişleyen QRS morfolojisi, dal bloğu veya interventriküler ileti gecikmesi olarak izlenir. *Rajni K. Rao ve arkadaşları* tarafından yürütölen çalışmada kalp yetersizliği mevcut hastaların %41'inde QRS süresi > 120 msn olarak izlenmiştir. Bunların %7'sinde sağ dal bloğu (RBBB), %34'ünde ise sol dal bloğu (LBBB) veya diğer interventriküler ileti gecikmesi (İVİG) raporlanmıştır. İncelenen hastaların QRS süresi 150 msn üzerinde olanların oranı %17 dir(24). QRS süresinde artış ile hastalığın gidişatı arasında kuvvetli ilişki saptanmıştır. Elektriksel aktivasyonda meydana gelen ileti değişiklikleri sonucunda aynı zamanda kasılması gereken septum ve lateral duvardan; septum erken, lateral duvar geç kasılır. Bu anormal kasılma paterni ventriköl doluşunda bozukluk, kontraktilitede azalma ve paradoksal septal harekete neden olur (25).

Kardiyomiyopatisi olan hastalarda AV nod fonksiyonunun bozukluğu ve intraventriküler iletim anormallikleri sol ventriköl işlevlerini daha da bozar. Sol dal bloğu, sol ventriköl segmentlerinde kasılma zamanlamasını değiştirerek miyokard içi kan akışının yeniden düzenlenmesine neden olur. Değişen miyokard metabolizması başta kalsiyum miktarı ile stres kinaz proteinlerinin etkilenmesi gibi bölgesel moleküler süreçleri de etkileyerek sol ventriköl mekanik senkronizasyon kusuru gelişmesine yol açar(26).

Sol ventriköl mekanik senkronizasyon bozukluğu 3 ana grupta sınıflandırılabilir:

Atriyoventriküler senkronizasyon bozukluğu: EKG'de yansıması PR mesafesinde uzamadır. Uzayan atriyoventriküler ileti, diyastolik doluş süresini azaltarak klinik etki yaratır(27).

İnterventriküler senkronizasyon bozukluğu: Sağ ventriköl sistölü esnasında sol ventrikölün diyastol evresinde olması olarak tanımlanır. Altta yatan sebep sol ventriköl

kontraksiyonunun gecikmesidir. Bu durumda interventriküler basınç farkı nedeniyle septum sola doğru itilir ve sol ventrikül doluşunda azalma meydana gelir. Septumun sistole eşlik etmesi bozulduğu için EF’de göreceli düşüş izlenir.

Intravenriküler senkronizasyon bozukluğu: Sol ventrikül segmentleri arasında senkronizasyon kusuru olarak tanımlanır. En önemli neden interventriküler septumda izlenen uygunsuz erken hareket ve serbest duvarın gecikmesiyle septumun ejeksiyona olan katkısının ortadan kalkmasıdır. Ayrıca gerilen serbest duvar end-sistolik basınç artışıyla etkin olmayan kasılmaya neden olur.

B.2. CRT’nin Semptomlar, Kardiyak Yapı ve Sağkalım Üzerine Etkisi

Randomize kontrollü çalışmalarda CRT uygulanan hastaların efor kapasitelerinde artış ve NYHA işlevsel sınıfında 0,5 - 0,8 puan azalma gözlenmiştir. Kardiyopulmoner efor boyunca tüketilen oksijen düzeyinde %10-15 artış ve 6 dakika yürüme testinde katedilen mesafede %20 artış izlenmiştir. CRT ile yapılan ilk büyük çalışma olan MUSTIC çalışması incelendiği zaman hastaların hastaneye 7 kat daha düşük oranda yattığı rapor edilmiştir(28). CARE-HF çalışmasında CRT uygulanan grupta majör kardiyovasküler kökenli planlanmamış hastaneye yatış oranında %39 azalma izlenmiştir(3). CRT’nin morbidite ve mortalite sonlanım noktalarını daha iyi anlamakta CARE-HF ve COMPANION çalışmaları önemli yer tutar. Sırayla 1520 ve 813 hastanın alındığı, 2 yılı aşkın izlem süresi olan büyük ölçekli, randomize çalışmalarda major kardiyovasküler olaylardan, ölüm ve yeniden hastaneye yatış bileşik sonlanım noktasında anlamlı derecede azalma kaydedilmiştir. CRT’nin bu çalışmalar sonrası SoV yeniden şekillenmesine ters etki yaptığı, end sistolik ve end diyastolik basınçları azalttığı ve SoV Ejeksiyon Fraksiyonunu artırdığı kanıtlanmıştır (29).

B.3. CRT’nin Kılavuzlardaki Yeri

CRT ileri evre kalp yetersizliği hastalarında pek çok randomize kontrollü çalışmalar neticesinde gerek mortalitede azalma, gerekse klinik olarak fayda göstermiş olması sonrasında kılavuzlarda güçlü öneri ve kanıt düzeyleri ile yerini almıştır. CRT’den en fazla fayda görecektir olan hasta grubu, QRS süresi daha geniş, LBBB, kadın ve non-iskemik kardiyomiyopatili hastalar olarak tanımlanabilir. Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti 2021 Kardiyak Pacing ve CRT kılavuzunda QRS süresi > 150 msn, LBBB, EF < %35, sinüs ritminde CRT sınıf 1 endikasyon ile önerilirken, QRS süresi 130 - 149 msn , LBBB, EF < %35, sinüs ritminde CRT sınıf 2a endikasyon ile önerilmiştir. LBBB olmayan EF<%35 hasta

grubunda QRS süresi > 150 ms iken sınıf 2a, 130 - 149 ms iken sınıf 2b endikasyon konulmuştur. 2016 yılında yayınlanan kılavuzda olduğu gibi QRS süresi 130 ms' den az ise CRT kontrendike olarak belirlenmiştir(30) . The Euro Heart Failure çalışması baz alındığı zaman kalp yetersizliği mevcut hasta grubunda %45 geçici veya kalıcı AF mevcutken, yeni AF gelişme oranı %13'tür. Son çalışmalar ışığında öneriler AF ablasyonu için uygun olmayan kalıcı AF veya başarısız AF ablasyonundan sonra hastalarda CRT takılması üzerine olmuştur. Çünkü AF ablasyonunun seçilmiş hastalarda SoV EF'yi iyileştirdiği ve KY'nin hastaneye yatış oranını azalttığı bilinmektedir. Özellikle, semptomlardan bağımsız olarak, taşikardinin neden olduğu kardiyomiyopati olasılığının yüksek olduğu AF hastalarında SoV işlev bozukluğunu tersine çevirmek için AF ablasyonu önerilir(30). Bu nedenle, kalıcı AF ve DEF-KY'si olan hastalarda AF ablasyonu yapılmadığında veya hasta tarafından reddedildiğinde CRT düşünülmelidir. Bu durumun göz önüne alınması nedeniyle kılavuzlarda AF grubunda optimal medikal tedavi altında, EF < %35 ve QRS süresi > 130 ms olan, NYHA sınıf 3 ya da ambulator sınıf 4 fonksiyonel kapasitede ve %100'e yakın biventriküler uyarım sağlanabilecek hastalarda sınıf 2a endikasyon ile CRT önerilmiştir. Biventriküler pacing oranını artırmak amacıyla da bu hastalara AV düğüm ablasyonu sınıf 2a endikasyon, B kanıt düzeyi ile kılavuzda yer almaktadır(30). NYHA sınıf I olan hastalarda CRT ile ilgili kanıtlanmış net fayda mevcut değildir.

B.4. CRT Optimizasyonu

Standart CRT programında aynı zamanlı RV ve SoV uyarımı olmalıdır. AV gecikme 100 – 120 ms arasında tutulmalı ve SoV elektrot mümkünse lateral veya posterior venin içine yerleştirilmelidir. Temel olarak %100 biventriküler pacing yapılmalı, SoV elektrod pozisyonu iyi belirlenmeli, AV senkronizasyon dikkatle planlanmalı, SoV -RV aynı anda uyarımı için interventriküler interval optimize edilmelidir. Biventriküler uyarı yüzdesinin CRT yanıtı üzerine etkisinin incelendiği 1812 hastalık bir çalışmada biventriküler pacing oranı %93-100 olan grup ile %0-92 ile olan grup karşılaştırılmış ve tüm nedenlere bağlı ölüm ve hastane yatışı açısından yüksek pace oranı olan grupta %44 azalma olduğu saptanmıştır (HR 0,56; p = 0,00001) (31). Düşük pacing oranına sahip hastalarda AV gecikme, atrial kaynaklı hızlanmalar ve VES'ler en sık gözlenen sebeplerdir. Optimizasyon için diğer önerilen durumlar ise SoV elektrodun SoV postero-lateral bölgesinde olması (32, 33), AV gecikme ve VV gecikme optimal programlanmasıdır.

B.5. CRT'nin klinik faydasını etkileyen faktörler

CRT tedavisine yanıt her hastada aynı değildir. Ortalama değer olarak toplam hasta sayısının 2/3'ü fayda görmektedir. Bu durum üzerine yapılan incelemelerde klinik faydayı öngördürecek faktörler tanımlanmıştır. QRS morfolojisi olarak LBBB morfolojisi mevcut hastalarda sol ventrikül dissenkronisi nedeniyle klinik fayda izlenmişken, intervenriküler ileti gecikmesi veya RBBB mevcut hastalarda sol ventrikül içi dissenkroni görülmemesi dolayısıyla hastane yatışı ve ölüm üzerine yarar gösterilememiştir(33). İkinci olarak önemli olan faktör QRS süresidir, en önemli klinik faydanın 150 msn üzerinde QRS süresine sahip hastalar üzerine olduğu saptanmıştır. Kalp yetersizliğinin iskemi nedenli olması CRT yanıtı açısından önemlidir. İskemik etiyojide skar alanının fazla olması pace işlemine olan yanıtı azaltarak ana mekanizma olan yeniden şekillenmenin geri çevirme etkisini azaltacaktır. Bir başka belirlenen faktör biventriküler pace yüzdesidir, hastanın pace yüzdesinin % 95 üzerinde olması CRT den alınacak yararı artırmada önemlidir. SoV elektrodunun yerleşim bölgesi de yanıtı belirleyen bir etmendir, lateral duvar mid-bazal seviyedeki uyarımın tedavi yanıtını artırdığı gösterilmiştir.

C. Ventriküler Aritmiler

Ventriküler aritmiler, prematür ventriküler komplekslerden ventriküler fibrilasyona kadar uzanan ritim bozukluklarını kapsamaktadır. Bu ritim bozuklukları asemptomatik olabileceği gibi, hastaların bir kısmında ilk belirti ventriküler taşikardi ve kardiyak arrest olabilmektedir. Genel olarak hayatı tehdit eden ventriküler aritmilerin büyük çoğunluğu, altta yatan iskemik kalp hastalığı ile ilişkilidir. Ventriküler aritmilere yaklaşımda ve ani kardiyak ölüm riskini değerlendirirken en önemli konu bu tabloya neden olan kardiyak koşulların veya varsa genetik durumların saptanması ve bu sebeplere karşı spesifik tedavi yaklaşımlarının belirlenmesidir (29).

C.1. Ventriküler Aritmilerin Sınıflandırılması

Ventriküler aritmiler, his demetinin altından kaynaklanan ve sıklıkla özelleşmiş ileti yollarının elektriksel iletme katılmaması nedeniyle oluşan geniş QRS morfolojisine sahip ritim bozukluklarıdır. Ventriküler atım, sinüs ritminin erken fazı sırasında meydana geliyorsa prematür ventrikül kompleks veya ventriküler ekstrasistol (VES) olarak adlandırılmaktadır (34).

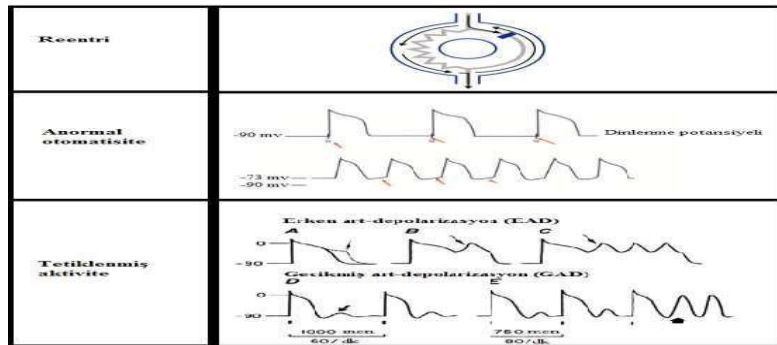
C.1.a. Ventriküler Taşikardi ve Fibrilasyonun Mekanizmasına Göre Sınıflandırılması

Ventriküler aritmilerin oluşum mekanizması; artmış otomatisme, tetiklenmiş aktivite ve reentri yoluyla olmaktadır.

Spontan faz 4 aktivitesi olan otomasite özelliği kalpte sinüs düğümü, AV düğüm ve purkinje liflerinde bulunmaktadır. Ancak artan katekolaminerjik uyarılma sonrasında normal miyokard dokusunda da izlenebilmektedir. Değişen sebeplerle hasarlanmış olan purkinje liflerinin de bu mekanizmada yer aldığını gösteren yayınlar mevcuttur. Bu tip aritmilerin genel olarak programlı uyarılar ile başlatılıp sonlandırılması beklenmemektedir (35).

Tetiklenmiş aktivite, aksiyon potansiyeli sırasında erken ard depolarizasyon (EAD) veya sonrasında geç ard depolarizasyon (GAD) görülen membran potansiyelindeki osilasyonlar nedeniyle oluşur (36). Yapılan araştırmalar erken ard-depolarizasyonun özellikle uzun QT ile ilişkili aritmilerden sorumlu olduğunu düşündürmektedir. Geç ard depolarizasyon artmış hücre içi kalsiyum yüküne bağlı olup, kalp hızı beta adrenerjik uyarı ile artar. Beta adrenerjik uyarı cAMP kullanılarak hücre içi kalsiyumu artırır ve bu etki adenosin ile nötralize edilebilir. Bu mekanizma özellikle izole sağ ventrikül çıkış yolu VT'si gibi VT'lerden sorumludur (37).

Reentri mekanizmasıyla aritmilerin oluşması için ise mevcut olan iki veya daha fazla potansiyel iletim yolunun en az birinde tek taraflı blok oluşmalı ve bu bloke olan yolun tekrar uyarılabilmesi için gerekli zamanı oluşturacak yavaş ileti olmalıdır. Tek yönlü blok genel olarak erken vuru nedeniyle ya da artmış kalp hızında oluşabilir ve fonksiyoneldir (38). Ancak ileti bloklarının meydana gelmesinde kapak anulusları, yoğun skar oluşumu gibi anatomik engeller de unutulmamalıdır (39). Yavaş iletinin oluşmasında temel mekanizma ise myositlerin meydana gelen fibroz dokular nedeniyle ayrılması ve konneksinlerin anormal dizilimidir (40).



Şekil 1: Ventriküler aritmilerin oluşum mekanizmaları

C.1.b. Ventriküler Aritmilerin Süresine Göre Sınıflandırılması

Ventriküler Ekstrasistol (VES): Genel olarak His purkinje sisteminden veya ventrikül miyokardından köken alan atımlardır. His demetinden uzaklaştıkça meydana gelen QRS morfolojilerinin genişlediği gözlenmektedir. T dalgası üzerine gelen VES'ler sağlıklı bireylerde bile VF'yi başlatabilir (41, 42).

Ventriküler Taşikardi (VT): Birbirini takip eden en az 3 adet 100/dk üzerinde hıza sahip olan ventriküler vuru, ventriküler taşikardi olarak adlandırılır. Eğer ritim 30 saniye altında spontan sonlanırsa süresiz (non-sustained) VT, 30 saniye üzerinde sürüyor ya da hemodinamik bozulmaya yol açıyorsa sürekli (sustained) VT, sonlandırma için yapılan tedavilere rağmen hemen tekrarlıyor ve birkaç saat boyunca sürekli devam ediyor ise kesintisiz (incessant) VT denir (41, 42).

C.1.c. Ventriküler Aritmilerin QRS Morfolojisine Göre Sınıflandırılması

Monomorfik VT: Sıklıkla ventriküler taşikardinin başlangıç evresinde morfoloji değişse de devamında standart olarak aynı QRS morfolojisinin olduğu VT'ler monomorfik VT olarak adlandırılır. VT ler V1 derivasyonunda QRS'in yönüne göre LBBB paterni veya RBBB paterni olarak ikiye ayrılır. RBBB paternine sahip olan tüm VT'ler sol ventrikülden kaynaklanmaktadır. Ancak LBBB paternine sahip olan VT'lerin sağ veya sol ventrikülden kaynaklanabilecekleri unutulmamalıdır. QRS morfolojisi düzenli ve yüksek amplitüdlü ritimler genel olarak yapısal hastalık olmayan hastalarda görülür. Skar dokusu meydana gelmiş hastalarda VT'lerin QRS amplitüdleri daha küçük ve QRS'leri daha geniş olma eğilimindedir. QRS'teki çentiklenme skar dokusu olabileceğine dair bir göstergedir. Altta yatan yapısal hastalık olmayanlarda genel olarak tek VT morfolojisi izlenirken, yapısal hastalık varlığında değişken VT morfolojileri görülebilir (43, 44).

Polimorfik VT: Her yeni vuruda değişkenlik gösteren QRS konfigürasyonlarını tarif etmekte kullanılan isimlendirmedir. Temel olarak kanalopatiler veya yapısal hastalık varlığında reentri mekanizmasıyla oluşabilir. Polimorfik terimi morfolojik görünüm için kullanılmaktadır (34).

Torsades de Pointes: QT uzamasına sekonder olarak görülen polimorfik ventriküler taşikardidir. En temel özelliği QRS kompleksinin izoelektrik hat boyunca dönmesidir (34).

Ventriküler Flutter: Ventriküler taşikardinin, ani hemodinamik bozulmayla kendini gösteren organize elektriksel aktivite kaybı olarak tanımlanır. Genellikle ventriküler fibrilasyona dejenere olur. Bu nedenle süre olarak kısadır (45).

Ventriküler Fibrilasyon: Özel bir QRS morfolojisinin tanımlanamadığı kaotik ventriküler ritimdir. Polimorfik VT ile ayrımı zor olabilir. Miyokard enfarktüsü, elektrolit bozuklukları, kardiyomiopatiler ve kanalopatilerde görülebilir (45).

C.2. Ventriküler Aritmiler İle Birlikte Olabilen Durumlar

VES'ler ve süreksiz VT atakları altta yatan herhangi bir yapısal kalp hastalığı olmayan insanlarda görülebilse de, sürekli VT ve VF gibi ritm bozuklukları için bu durum geçerli değildir. Elektrolit bozuklukları, ilaç kullanımı, uzun-kısa QT sendromu, Brugada sendromu, Katekolaminerjik polimorfik VT gibi kanalopatilerde de VT ve VF görülebilmektedir. Efor testi süresince izlenen sık VES'ler veya süreksiz VT atakları ise genellikle artmış otomatisite ile ilişkilidir. Bazal ekg veya ritim kayıtlarında mevcut olan VES'lerin efor testi sırasında azalması iyi prognoz göstergesidir (29).

C.3. Prematür Ventriküler Kompleksler ve Süreksiz Ventriküler Taşikardi

Kardiyovasküler sebepli ölümlerin yaklaşık yarısına yakını anidir ve bunların birçoğunun altında yatan durum ventriküler aritmilerdir(27). VES'lerin görülmesi yaşla doğru orantılıdır. VES'ler sağlıklı popülasyonda 20 yaş altında % 0,6 ve 50 yaş üstünde ise % 2,7 oranında görülmektedir. Genel olarak VES'ler iyi prognoza sahiptir. Ancak altta yatan yapısal kalp hastalığı olanlarda veya coupling intervali kısa olan ve R on T yapan VES'lerin kardiyak olaylarla ilişkisi daha yüksek olarak görülmüştür (29).

ARIC(Atherosclerosis Risk In Communities) çalışmasının sonuçlarına bakılacak olursa, orta yaşlı hastaları içeren grupta 2 dakikalık monitör takibinde VES izlenmesi; mevcut kalp hastalığından bağımsız olarak, hem iskemik olay izlenmesi, hem de mortalite artışıyla ilişkili bulunmuştur (46).

Sık VES, 12 derivasyonlu EKG kaydında en az 1 VES veya saatte 30 adetten fazla VES olması olarak tanımlanabilir. Sık VES'ler kardiyovasküler risk artışı ve mortalite artışı ile ilişkilidir (47). Tayvan'da yapılan, altta yatan yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarda 24 saatlik holter monitorizasyonu sonrası, süreksiz ventriküler taşikardi saptanması, inme ve artmış ölüm riski ile bağımsız olarak ilişkili saptanmıştır (48).

C.4.İskemik VT ve Ani Kardiyak Ölüm

İskemik kalp hastalığında, AKÖ'nün temel sebebi akut miyokard iskemisi ve skar zemininde meydana gelen VT'lerdir. MI geçiren hastalarda, iskemi nedeniyle beslenemeyen miyositlerde fibrozis meydana gelirken, hayatta kalan miyositlerde ise elektriksel olarak yeniden şekillenme izlenir(49). Bu yeni gelişen elektriksel farklılıklar, kalp dokusunda anizotropik iletim meydana getirir. Bu durum kalpte meydana gelen aritmilerin temel mekanizmasını açıklar. Yapılan hayvan modellerinde de iskemi nedeniyle hasarlanmış miyokard ve normal miyokard dokusu arasında mevcut olan heterojen bölgelerin reentran aritmiler için substrat olabileceği gösterilmiştir. İnsanlarda ise yapılan değerlendirilmelerle belirlenen skar heterojenitesinin, spontan ventriküler aritmilerle doğrudan ilişkisi gösterilmiştir (50, 51). Yapılan çalışmalar sonrasında iskemik kalp hastalığında AKÖ riskinin belirlenmesinde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu önemli bir yere sahiptir. EF'nin azalmış olması AKÖ riskini artırmakta ve bu durum sonrası ICD implantasyonunun ise AKÖ riskini azalttığı kanıtlanmıştır. ICD implantasyonu için genel olarak SoV EF değerinin %30-35 altında olması kullanılmaktadır.

C.5. Ventriküler Aritmisi Olan İskemik Dilate Kardiomyopatide Doğal Seyir

Kılavuzlar altta yatan sebepten bağımsız olarak düşük sol ventrikül sistolik fonksiyonu olan hastalara kardiyak arrest geçirmeleri ya da hemodinamilerini bozan VT saptanması durumunda ICD implantasyonu önerirler (29, 52, 53). Bu önerinin verileri AVID, CIDS ve CASH gibi sekonder ICD koruma çalışmalarından gelmektedir. AVID(Antiarrhythmic versus Implantable Defibrillators 1993-1997) çalışmasında sustained VT ataklarına VF ya da sol ventrikül disfonksiyonu veya senkop eşlik ettiği durumlarda ICD implante edilmesi, amiodaron veya sotalol ile karşılaştırıldığında total mortaliteyi birinci yıl %39, ikinci yıl %27 ve üçüncü yıl %31 oranında azaltmıştır. CIDS (Canadian Implantable Defibrillator Study, 1990-1998) çalışmasında da, AVID'e hemen hemen benzer hasta grubunda, ICD implantasyonu, amiodaron tedavisine oranla 3 yıllık total mortaliteyi %20 azaltmıştır. Senkopa yol açan VT veya VF'li hastalarda yapılan CASH (1987-1998) çalışmasında ise, ICD implante edilmiş hastalarda amiodaron veya metoprolol tedavilerine göre 2 yıllık total mortalitenin %37 oranında azaldığı tespit edilmiştir(54, 55). Sadece EF< % 35 olan hastalarda ICD takılmasının amiodarona üstün olduğu gözlenmiştir ve bu üç çalışmaya dahil edilen hastaların hepsi ICD'den yarar görmemiştir(56, 57).

D. Ventriküler repolarizasyon parametreleri ve klinik önemleri

D.1. QT intervali

QT intervali, QRS kompleksinin başladığı noktadan, T dalgasının bitimine kadar olan süre olarak belirtilmekte ve ventriküllerin depolarizasyon ve repolarizasyon süresini göstermektedir. Bu süre birden çok değişkenden etkilenebilmekte ve farklılık gösterebilmektedir. Bu intervalde olan bir takım değişiklikler bazı patolojik durumlar hakkında bilgi verebilir(58).

QT intervali ilaçlar, elektrolit bozuklukları, kardiyovasküler hastalıklar, konjenital uzun QT sendromları, kanalopatiler ön planda olmak üzere birçok patolojik durumdan etkilenebilir. QT intervalinde olan değişikliklerin proaritmik bir risk oluşturduğu unutulmamalıdır(59).

D.2. Düzeltilmiş QT intervali (QTc)

Düzeltilmiş QT intervali (QTc), QT intervalinin hızdan etkilenimini hesaba katarak yapılan düzeltmenin sonucudur. Çoğunlukla yüksek kalp hızlarında gözlenen QT kısalmasını düzeltmek için kullanılır. QTc hesaplanmasında en çok Bazett ve Fridericia formülleri kullanılır. Fridericia formülü $QTc = QT / \sqrt[3]{RR}$, Bazett formülü ise $QTc = QT / \sqrt{RR}$ dır. Bu formüllerin çok yüksek ve çok düşük kalp hızlarında yanıltıcı olabileceği bilinmedir (58).

D.3. QT dispersiyonu

QT dispersiyonu, on iki derivasyonlu yüzey EKG’de en uzun QT mesafesi ile en kısa QT mesafesi arasındaki fark olarak tanımlanmıştır. Düzeltilmiş QT dispersiyonu (QTcd) ise düzeltilmiş QT mesafeleri arasındaki farkı ifade etmektedir. Artmış QTd miyokard içi repolarizasyon farklılıkları sonucu oluşmakta ve bu durumun VA gelişiminde ve AKÖ riskinde artışla ilişkisi olduğu düşünülmektedir (60, 61).

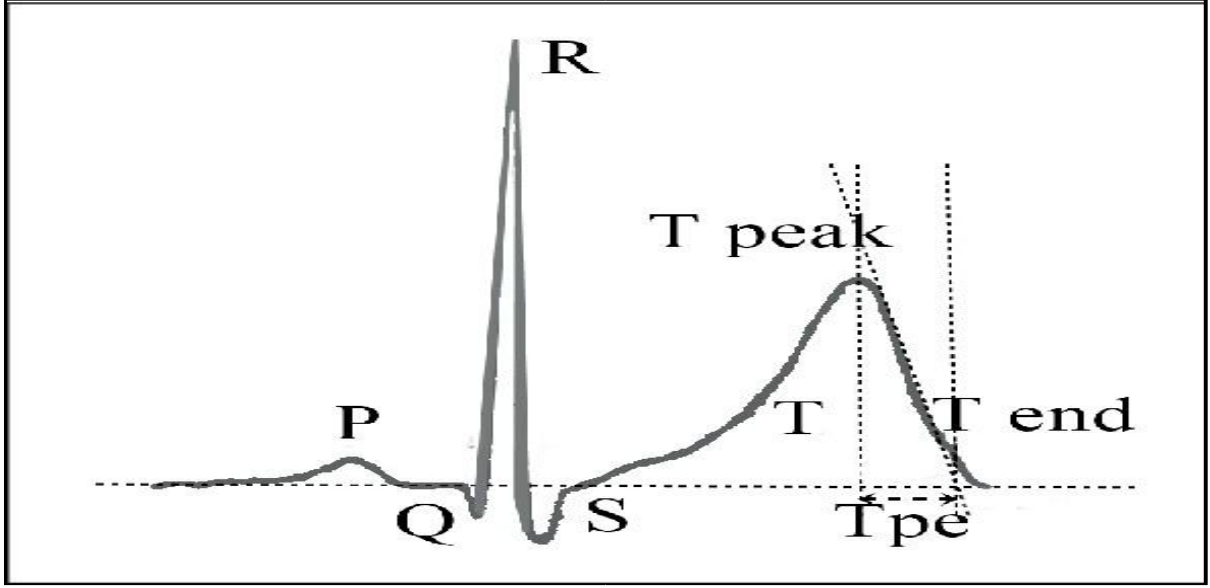
D.4. Tp-Te (T peak-Tend) intervali

Tp-Te intervali, T dalgasının pik noktası ile izoelektrik hatta dönüşü arasındaki geçen süreyi göstermektedir. TP-Te intervali repolarizasyonu değerlendirmek için kullanılır. Repolarizasyonun transmural dispersiyonunun (TDR) karşılığıdır. TDR, miyokard heterojenitesinin yansımasıdır. Miyokard; endokardiyal, midmiyokardiyal (M hücreleri) ve epikardiyal hücrelerden oluşur. Bu hücreler her ne kadar yapı olarak benzeseler de

birbirlerinden oldukça farklı elektrofizyolojik özellikler göstermektedirler. Midmiyokardiyal M hücrelerinin K kanal miktarı daha az olmasına rağmen daha çok Na kanalı içermektedirler. Bu nedenle midmiyokardiyal M hücrelerinin repolarizasyonu diğer hücrelerden daha yavaş olur. Repolarizasyon esnasında ventrikül içinde olan bu asenkroni fizyolojik TDR yi oluşturur. EKG ile bu farkın gösterebileceği kanıtlanmıştır(62, 63).

Epikardiyal alanın repolarizasyonu T dalgasının pik yaptığı yerde biterken, M hücrelerinin repolarizasyonu ise T dalgasının sonunda bitmektedir(63) . Bu nedenle T dalgasının pik noktası ile izoelektrik hatta dönüşü arasındaki mesafeye Tp-Te adı verilmiş ve TDR yi gösterdiği kabul edilmiştir. (Şekil 2). Tp-Te ile VA, KKY ve AKÖ arasındaki ilişkiler üzerine yapılan çalışmalar mevcuttur(64, 65). Aynı zamanda Tp-Te uzaması reentran aritmi gelişmesinde etkili bir faktör olarak dikkati çekmektedir(63). Bu nedenlerle miyokardiyal repolarizasyonu değerlendirirken Tp-Te intervali de mutlaka ölçülmelidir(30).

TP-Te intervali akut miyokard enfarktüsü sonrası majör aritmojenik faktör olarak rapor edilen repolarizasyon dağılımının bir ölçüsüdür. Bir çalışmada yüzeysel EKG ile ölçülen Tp-Te intervalinin, intrakoroner EKG kayıtlarında belirlendiği üzere, primer PCI sonrası başarılı reperfüzyonu olan STEMI hastalarında önemli ölçüde azaldığı görülmüştür(66) .Daha önceki çalışmalarda Tp-Te intervalinde uzamanın Brugada sendromu, uzun QT sendromları, hipertrofik kardiyomiyopati ve miyokard enfarktüsü nedeniyle primer perkütan koroner girişim geçiren hastalarda artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(67) . Sağ ventrikül taşikardisinin (VT) iki baskın etiyolojisi olan aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisi (ARVC) ve sağ ventrikül çıkışından kaynaklanan idiyopatik VT arasındaki ayırım prognozları ve tedavi edici özellikleri nedeniyle kritiktir. Tp-Te intervali transmural repolarizasyon dağılımını gösterir ve uzaması yüksek mortalite ile ilişkilidir.43 hastanın (25 ARVC,13 RVOT) sinus ritim elektrokardiyogramının sağ ventrikülden kaynaklanan VT ile karşılaştıran bir çalışmada her prekordiyal derivasyonda Tp-Te intervali ölçülmüş ve ARVC'li hastalar idiyopatik hastalarla karşılaştırıldığında tüm prekordiyal derivasyonlarda önemli ölçüde uzamış Tp-Te intervalleri görülmüştür. ARVC tanısı için V1'de 97 ms olan Tp-Te eşik değeri %84 duyarlı ve %62 özgül bulunmuştur. RV kaynaklı VT'li hastalarda sinüs ritminde uzamış Tp-Te aralığının ARVC tanısını desteklediği görülmüştür(68) .



Şekil 2: Tp-Te intervali

IV. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya İstanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalına 01.01.2016 - 31.12.2020 tarihleri arasında başvuran güncel kılavuzlara göre yapılan incelemeler sonrasında CRT-ICD implantasyonu yapılmış olan hastalar alındı. Hastaların CRT-ICD implantasyonu için yatışı yapıldığı zamanda ve CRT ICD implantasyonu yapıldıktan sonra çekilen rutin EKG kayıtlarına arşivden ulaşıldı. Hastaların tıbbi özgeçmişleri ve kronik hastalıklarına ilişkin bilgiler poliklinik muayeneleri sırasında alınan anamnez formlarından elde edildi. Düzenli olarak poliklinik kontrolünde Medtronic CareLink 2090 programmer cihazı ile CRT-ICD interrogasyonu yapılan hastaların aritmik olay ve tedavi epizodlarının kayıtlarına hastane sisteminden ulaşıldı. CRT – ICD implantasyonu sonrası EKG de pace ritmi görülmeyen ve düzenli olarak poliklinik kontrolüne gelmeyen hastalar çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya alınan hastaların hayatta olup olmadıkları kontrol edilerek hayatta olmayan hastalar kaydedildi.

Hastaların EKG si Mortara ELI 250c cihazında çekilmiş olup kalp hızı, QRS ve QT mesafeleri manuel olarak hesaplanmıştır. Her derivasyon için üç QT mesafesinin ortalama değeri hesaplandı. QT aralığı QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının sonuna kadar ölçüldü ve Bazett formülü kullanılarak kalp atış hızı için düzeltildi. Tpeak-Tend interval ölçümü için „Tangent Metodu“ kullanıldı(69). Amplitüdü 1.5 mm“den küçük T dalgaları olan derivasyonlardan Tpeak-Tend interval ölçümü yapılmadı. T dalgasının zirvesinden T dalgasının en dik noktasındaki teğet ile izoelektrik çizgi arasındaki kesişime kadar geçen süre digital olarak software Cardio Calipers Version 3.3 (Iconico, Inc, New York, NY, USA) cihazı ile milisaniye cinsinden ölçüldü.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel testler Statistical Package for the Social Sciences 21.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normalliğini analiz etmek için Kolmogorov-Smirnov ya da shapiro wilk testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sayısal veriler ortalama $\pm$ SD olarak, normal dağılım göstermeyen parametreler ortanca (25-75) yüzdelik dilim olarak ifade edilirken kategorik veriler yüzde olarak ifade edildi. Ciddi sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan hastalarda CRT implantasyonu öncesi ve sonrası aynı deneklerden elde edilen değerlerin karşılaştırılmasında verilerin dağılımına göre paired t testi

ve/veya Wilcoxon testi ile kullanıldı. Hastalarda ölümü bağımsız olarak öngören parametreleri değerlendirmek için tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Tek değişkenli analiz yapıldıktan sonra, elde edilen sonuçlara göre çoklu regresyon modeli oluşturuldu. ROC analizi kullanılarak mortalite gelişimini en iyi şekilde öngören EKG değişim parametrelerinin spesifitesi ve sensitivitesi saptandı. İstatistiksel anlamlılık iki yönlü olacak şekilde p değerinin <0.05 saptanması kabul edildi.



V. BULGULAR

Kalp yetersizliği ve dal bloğuna (BBB) bağlı CRT takılan toplam 80 hasta çalışmaya dahil edildi. Etiyoloji 43 hastada (%54) iskemik, 37 hastada (%46) non-iskemikti. Hastaların ortalama yaşı 64.9 ± 9.9 olup, %77'si erkekti ($n = 62$). 48 (%60) hastada hipertansiyon (HT), 30 (%37) hastada diabetes mellitus (DM), 7 (%9) hastada serebrovasküler olay (SVO), 9 (%11) hastada periferik arter hastalığı (PAH) mevcuttu. 58 (%72) hasta ACEi/ARB, 76 (%95) hasta beta bloker, 66 (%82) hasta diüretik, 53 (%66) hasta mineralokortikoid reseptör antagonisti (MRA), 10 (%12) hasta digoksin, 4 (%5) hasta Anjiotensin reseptör-neprisilin inhibitör (ARNI) tedavisi almaktaydı. CRT takılmış hastaların 70'i (%87) sinüs ritminde olup, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SoV EF) ortalaması 29.2 ± 5.8 'di.

ICD interrogasyonunda 26 hastada (%32) VT, 2 hastada (%2) VF saptandı. Ventriküler aritmilerin 5'inin (%6) anti-taşıkardi pacing (ATP), 6'sının (%7) şok ile sonlandırıldığı tespit edildi.

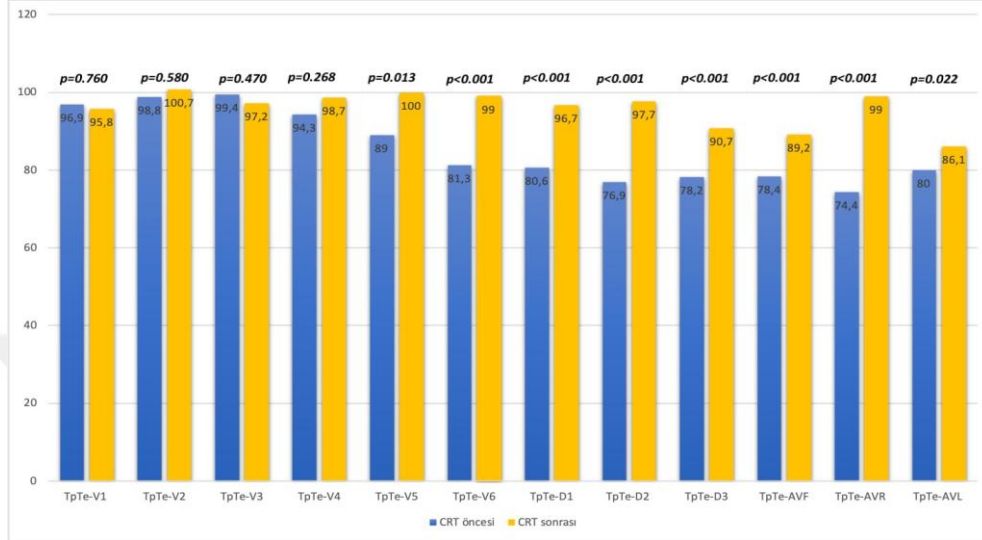
CRT takıldıktan ortalama 43.1 ± 18.4 (7-114) ay takip süresi sonunda toplamda 20 (%25) hasta öldü.

Kalp yetersizliği ve sol dal bloğuna bağlı CRT takılan hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 6'da gösterilmektedir.

Tablo 6: Kalp yetersizliği ve sol dal bloğuna bağlı CRT takılan hastaların demografik ve klinik özellikleri

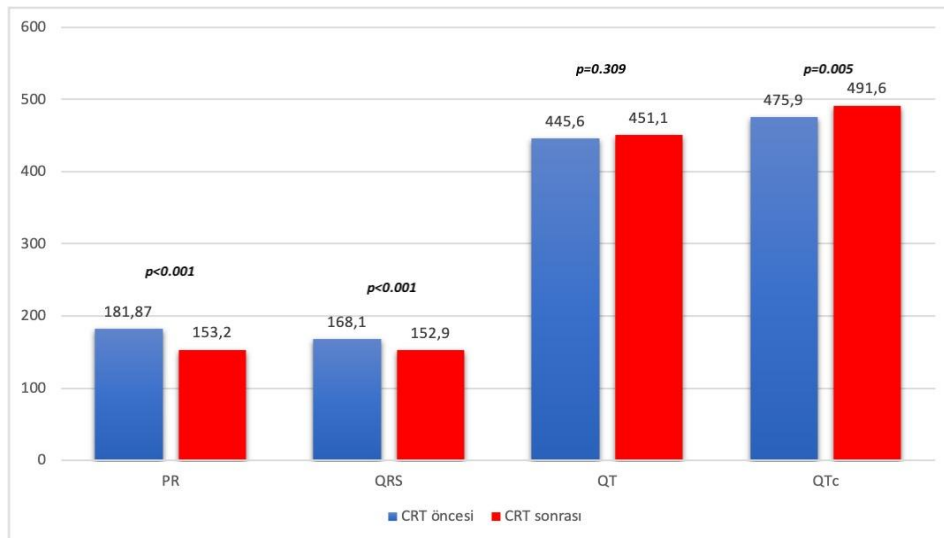
Değişkenler	Total (n=80)
Yaş (yıl)	64.9±9.9
Erkek, n (%)	62(77)
İskemik KMP, n (%)	43(54)
Ölüm , n (%)	20(25)
VT, n (%)	26(32)
VT sayısı	0(0-127)
VF, n (%)	2(2)
ATP, n (%)	5(6)
Şok, n (%)	6(7)
Şok sonrası başarı, n (%)	6(7)
Sinüs ritmi, n (%)	70(87)
Kalp hızı (atım/dk)	73.5±13.4
Sol dal bloğu, n (%)	77(96)
Sağ dal bloğu, n (%)	2(2)
SoV EF (%)	29.2±5.8
SVDSÇ (cm)	6.2±0.7
SVSSÇ (cm)	5.2±0.7
Kronik hastalık	
HT, n (%)	48(60)
DM, n (%)	30(37)
SVO, n (%)	7(9)
PAH, n (%)	9(11)
Laboratuvar bulguları	
Haemoglobın(g/dl)	12.8±1.8
WBC (10 ³ /µl)	8(5-15)
hs-TnT (NR<14pg/ml)	24(3-294)
Pro-BNP	1399(7-35000)
Tedavi	
ACEİ/ARB, n (%)	58(72)
BB, n (%)	76(95)
ARNİ, n (%)	4(5)
MRA, n (%)	53(66)
Digoksin, n (%)	10(12)
Diüretik, n (%)	66(82)

Tp-Te değerleri karşılaştırıldığında, V₅, V₆, D1, D2, D3, aVF, aVR, aVL derivasyonlarında CRT öncesine göre CRT sonrasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzama olduğu izlenmiştir (89'e karşı 100 ms, p = 0.013; 81.3'e karşı 99 ms, p <0.001; 80.6'e karşı 96.7 ms, p <0.001; 76.9'e karşı 97.7 ms, p <0.001; 78.2'e karşı 90.7 ms, p <0.001; 78.4'e karşı 89.2 ms, p <0.001; 74.4'e karşı 99 ms, p <0.001; 80'e karşı 86.1 ms, p = 0.022; sırasıyla) (grafik 1).



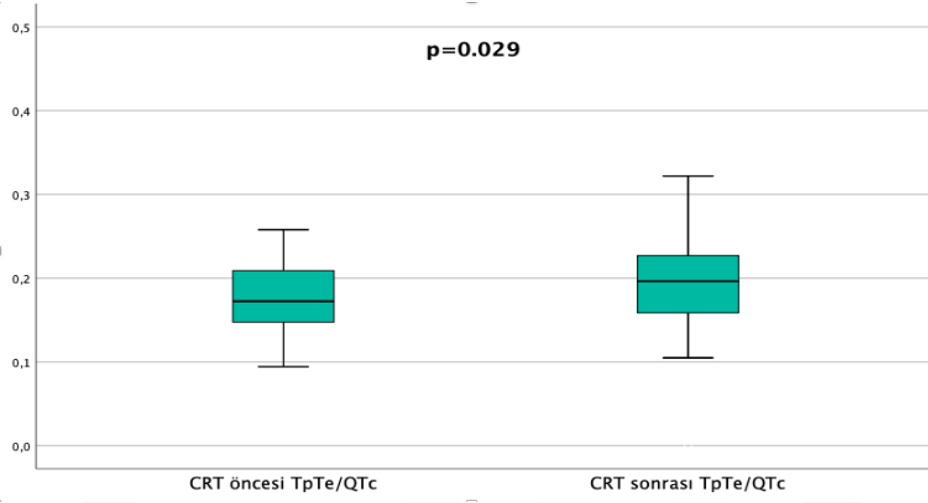
Grafik 1: Tp-Te değerlerinin CRT öncesi ve CRT sonrası karşılaştırılması

CRT sonrasında, öncesine göre PR ve QRS sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde kısalma (181.87' ye karşı 153.2 ms, p <0.001; 168.1' e karşı 152.9 ms, p <0.001; sırasıyla), QT_c süresinde ise istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzama izlenmiştir (475.9' e karşı 491.6 ms, p = 0.005) (grafik 2).



Grafik 2: PR, QRS, QT ve QTc sürelerinin CRT öncesi ve CRT sonrası karşılaştırılması

CRT sonrasında, öncesine göre Tp-Te/QTc oranının ise anlamlı olarak arttığı izlenmiştir (0.20 ± 0.06 ya karşı 0.18 ± 0.05 ; $p = 0.029$) (grafik 3).



Grafik 3: Tp-Te/QTc oranının CRT öncesi ve CRT sonrası karşılaştırılması

Hastaların CRT öncesi ve sonrası elektokardiyografik verileri Tablo 7’ de gösterilmektedir.

Tablo 7: Kalp yetersizliği ve sol dal bloğu olan hastaların CRT öncesi ve sonrası elektokardiyografik verileri

Değişkenler	CRT öncesi	CRT sonrası	p
PR (milisaniye)	181.87±40.9	153.2±28.5	<0.001
QRS (milisaniye)	168.1±21.7	152.9±26.3	<0.001
QT (milisaniye)	445.6±49.3	451.1±41.6	0.309
QTc (milisaniye)	475.9±44.2	491.6±43.7	0.005
TpTe/QTc (oran)	0.18±0.05	0.20±0.06	0.029
TpTe-V1 (milisaniye)	96.9±20.8	95.8±25.2	0.760
TpTe-V2 (milisaniye)	98.8±20.6	100.7±26.8	0.580
TpTe-V3 (milisaniye)	99.4±21.2	97.2±24.7	0.470
TpTe-V4 (milisaniye)	94.3±30.3	98.7±28.4	0.268
TpTe-V5 (milisaniye)	89.0±29.5	100.0±35.0	0.013
TpTe-V6 (milisaniye)	81.3±22.2	99.0±30.5	<0.001
TpTe-D1 (milisaniye)	80.6±19.6	96.7±28.4	<0.001
TpTe-D2 (milisaniye)	76.9±14.3	97.7±27.4	<0.001
TpTe-D3 (milisaniye)	78.2±16.7	90.7±21.5	<0.001
TpTe-AVF (milisaniye)	78.4±16.7	89.2±20.3	<0.001
TpTe-AVR (milisaniye)	74.4±17.7	99.0±31.9	<0.001
TpTe-AVL (milisaniye)	80.0±19.5	86.1±20.7	0.022

CRT öncesi ve sonrası Tp-Te değişimlerinin ventriküler aritmi ve mortalite üzerinde istatistiksel olarak anlamlı öngördürücü etkisi saptanmamış olup Tablo 8 ve Tablo 9’da gösterilmektedir.

Tablo 8: CRT takıldıktan sonra takiplerinde ölen hastaların EKG değişimleri arasındaki farkın mortalite üzerindeki öngördürücü etkisi

Değişken	AUC	<i>p</i>	95%CI
Delta-V5	0.525	0.813	0.337-0.713
Delta-V6	0.551	0.636	0.365-736
Delta-D1	0.492	0.943	0.296-0.689
Delta-D2	0.404	0.368	0.186-0.622
Delta-D3	0.471	0.785	0.325-0.617
Delta-AVF	0.460	0.705	0.236-0.683
Delta-AVR	0.455	0.670	0.241-0.668
Delta-AVL	0.585	0.427	0.317-0.852
Delta-PR	0.422	0.463	0.250-0.594
Delta-QRS	0.356	0.177	0.176-0.536
Delta-TPTE/QTc	0.515	0.887	0.324-0.706

Tablo 9: CRT takıldıktan sonra takip edilen hastaların EKG değişimleri arasındaki farkın VT üzerindeki öngördürücü etkisi

Değişken	AUC	<i>p</i>	95%CI
Delta-V5	0.496	0.965	0.321-0.671
Delta-V6	0.477	0.799	0.308-0.647
Delta-D1	0.495	0.956	0.323-0.668
Delta-D2	0.427	0.656	0.286-0.628
Delta-D3	0.427	0.413	0.251-0.604
Delta-AVF	0.532	0.715	0.345-0.720
Delta-AVR	0.580	0.364	0.413-0.748
Delta-AVL	0.510	0.912	0.321-0.698
Delta-PR	0.401	0.278	0.213-0.588
Delta-QRS	0.636	0.137	0.459-0.813
Delta-TPTE/QTc	0.504	0.961	0.325-0.684

Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde mortalitenin bağımsız prediktörleri SoV EF (OR: 0.898, CI: 0.810-0.994, $p = 0.038$) ve CRT sonrası QRS süresi (OR: 0.978, CI: 0.957-0.999, $p = 0.046$) iken, çok değişkenli analizde SoV EF (OR: 0.902, CI: 0.814-1.000, $p = 0.050$) idi (Tablo 10).

Tablo 10: CRT takılan hastalarda yapılan lojistik regresyon analizinde bağımsız mortalite prediktörleri

Değişkenler	Univariate			Multivariate		
	OR	95%CI	p	OR	95%CI	p
Yaş	1.001	0.951-1.054	0.969			
Erkek cinsiyet	1.217	0.349-4.242	0.757			
SoV EF	0.898	0.810-0.994	0.038	0.902	0.814-1.000	0.050
İskemik KMP	1.598	0.577-4.425	0.362			
HT	1.727	0.622-4.799	0.294			
DM	1.152	0.408-3.249	0.790			
QRS süresi	0.978	0.957-0.999	0.046	0.979	0.957-1.002	0.062
TPTE/QTc	1.215	0.984-1.413	0.381			
Delta-D2	0.992	0.976-1.009	0.367			

Yine tek değişkenli lojistik regresyon analizinde SoV EF, VT' nin bağımsız prediktörü iken (OR: 0.890, CI: 0.800-0.990, $p = 0.031$), çok değişkenli analizde istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (OR:0.903, CI: 0.812-1.003, $p = 0.057$) (Tablo 11).

Tablo 11: CRT takılan hastalarda yapılan lojistik regresyon analizinde bağımsız VT prediktörleri

Değişkenler	Univariate			Multivariate		
	OR	95%CI	p	OR	95%CI	p
Yaş	1.030	0.973-1.091	0.307			
Erkek Cinsiyet	1.421	0.428-4.722	0.566			
SoV EF	0.890	0.800-0.990	0.031	0.903	0.812-1.003	0.057
İskemik KMP	1.615	0.574-4.544	0.363			
HT	0.873	0.303-2.514	0.801			
DM	2.963	0.953-9.209	0.060			
Delta QRS süresi	1.011	0.990-1.033	0.301	2.535	0.783-8.204	0.121
TPTE/QTc	4.770	0.384-11.413	0.608			
Delta-D2	0.994	0.978-1.011	0.513			

CRT sonrası elektrokardiyografik parametrelerin mortalite üzerinde istatistiksel olarak anlamlı öngördürücü etkisi saptanmamış olup Tablo 12’ de gösterilmektedir.

Tablo 12: CRT takıldıktan sonra takiplerinde ölen hastaların işlem sonrası EKG parametrelerinin mortalite üzerindeki öngördürücü etkisi

Değişken	AUC	<i>p</i>	95%CI
İ.S PR	0.518	0.861	0.319-0.716
İ.S QRS	0.557	0.578	0.363-0.750
İ.S QT	0.399	0.321	0,176-0.622
İ.S QTC	0.382	0.247	0.216-0.548
İ.S TP-TE/QTC	0.496	0.965	0.320-0.671
İ.S TP-TE V1	0.546	0.655	0.381-0.710
İ.S TP-TE V2	0.573	0.471	0.411-0.735
İ.S TP-TE V3	0.524	0.81	0.325-0.724
İ.S TP-TE V4	0.476	0.81	0.284-0.667
İ.S TP-TE V5	0.444	0.585	0.266-0.623
İ.S TP-TE V6	0.336	0.106	0.132-0.540
İ.S TP-TE D1	0.573	0.471	0.350-0.796
İ.S TP-TE D2	0.569	0.499	0.362-0.776
İ.S TP-TE D3	0.589	0.383	0.420-0.758
İ.S TP-TE AVF	0.467	0.743	0.225-0.708
İ.S TP-TE AVR	0.502	0.983	0.296-0.709
İ.S TP-TE AVL	0.486	0.887	0.236-0.735

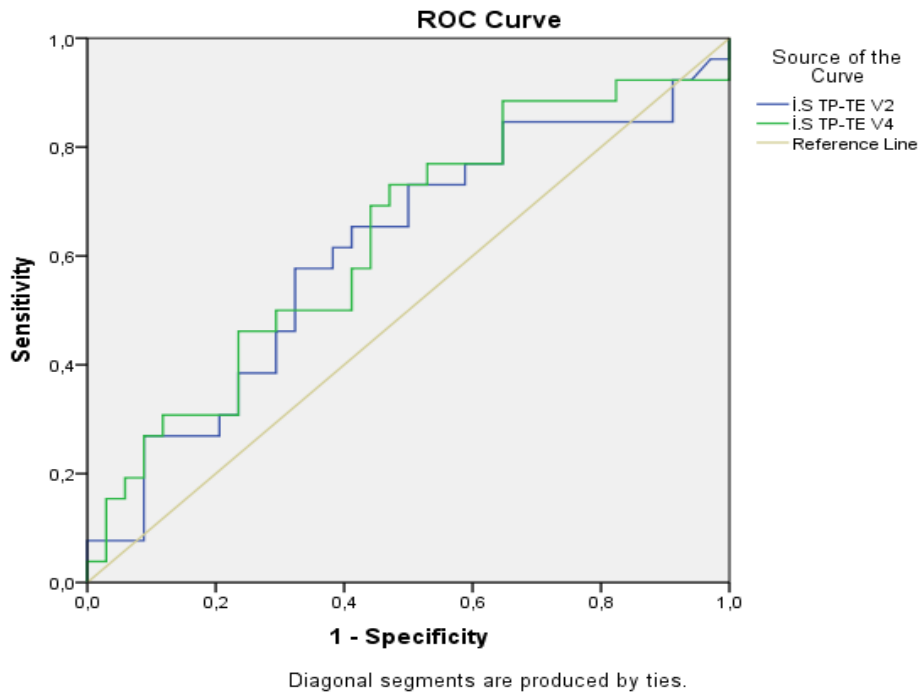
CRT sonrası elektrokardiyografik parametrelerden V2 ile V4 derivasyonlarındaki Tp-Te sürelerinin ventriküler aritmi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı öngördürücü etkisi saptanmış olup Tablo 13’ de gösterilmektedir (p = 0,027, AUC 0.700, 95% CI 0.544-0.857; p = 0.018, AUC 0.716, 95% CI 0.567-0.864; sırasıyla).

Tablo 13: CRT takıldıktan sonra takip edilen hastaların işlem sonrası EKG parametrelerinin VT üzerindeki öngördürücü etkisi

Değişken	AUC	p	95%CI
İ.S PR	0.553	0.561	0.370-0.736
İ.S QRS	0.532	0.722	0.362-0.702
İ.S QT	0.648	0.104	0.482-0.813
İ.S QTC	0.676	0.053	0.521-0.830
İ.S TP-TE/QTC	0.418	0.368	0.236-0.600
İ.S TP-TE V1	0.664	0.072	0.503-0.825
İ.S TP-TE V2	0.700	0.027	0.544-0.857
İ.S TP-TE V3	0.625	0.169	0.441-0.809
İ.S TP-TE V4	0.716	0.018	0.567-0.864
İ.S TP-TE V5	0.471	0.749	0.282-0.660
İ.S TP-TE V6	0.565	0.477	0.384-0.746
İ.S TP-TE D1	0.447	0.561	0.262-0.632
İ.S TP-TE D2	0.559	0.514	0.384-0.735
İ.S TP-TE D3	0.567	0.462	0.392-0.741
İ.S TP-TE AVF	0.643	0.115	0.463-0.824
İ.S TP-TE AVR	0.476	0.794	0.292-0.661
İ.S TP-TE AVL	0.609	0.231	0.432-0.786

CRT sonrası elektrokardiyografik parametrelerden V2 ile V4 derivasyonlarındaki Tp-Te sürelerinin ventriküler aritmi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı öngördürücü etkisi saptanmış olup Tablo 13’ de gösterilmektedir ($p = 0,027$, AUC 0.700, 95% CI 0.544-0.857; $p = 0.018$, AUC 0.716, 95% CI 0.567-0.864; sırasıyla).

ROC eğrisi analizinde V2 Tp-Te süresinin 98,4 msn üzerinde olması %57 duyarlılık, %68 özgüllükle VT’ yi öngördürürken (AUC: 0.610, 95% CI 0.463-0.757), V4 Tp-Te süresinin 100,2 msn nin üzerinde olması %50 duyarlılık, %71 özgüllükle VT’ yi öngördürmekteydi (AUC: 0.631, 95% CI 0.487-0.775) (grafik 4).



Grafik 4: ROC eğrisi analizinde V2 ile V4 Tp-Te sürelerinin ventriküler aritmiyi öngörmedeki duyarlılık ve özgüllükleri

VI. TARTIŞMA

Çalışmamıza İstanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji bölümünde 2016 yılından itibaren kalp yetersizliği ve dal bloğuna bağlı CRT takılmış olan 43 iskemik, 37 non-iskemik etyolojide toplam 80 hasta dahil edilmiştir. Hastaların CRT öncesi ve CRT sonrası yüzeyel EKG'leri karşılaştırılarak, ICD interrogasyonunda tespit edilen ventriküler aritmiler ile EKG'de ölçülen repolarizasyon parametrelerinin ilişkisi araştırıldı. Ayrıca repolarizasyon parametrelerinin mortalite üzerine etkisi değerlendirildi.

ICD interrogasyonunda 26 hastada (%32) VT, 2 hastada (%2) VF saptandı. Ventriküler aritmilerin 5'inin (%6) anti-taşikardi pacing (ATP), 6'sının (%7) şok ile sonlandırıldığı tespit edildi. CRT takıldıktan ortalama 43.1 ± 18.4 ay takip süresi sonunda toplamda 20 (%25) hasta öldü.

CRT sonrasında, öncesine göre, PR ve QRS sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde kısalma, QT_C süresinde ise istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzama izlendi. Tp-Te değerleri karşılaştırıldığında, V_5 , V_6 , D1, D2, D3, aVF, aVR, aVL derivasyonlarında CRT sonrasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzama olduğu izlendi.

CRT öncesi ve sonrası Tp-Te değişimlerinin ventriküler aritmi ve mortalite üzerinde istatistiksel olarak anlamlı öngördürücü etkisi saptanmadı. Tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizinde mortalitenin bağımsız tek prediktörü sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu idi.

CRT sonrası elektrokardiyografik parametrelerin mortalite üzerinde istatistiksel olarak anlamlı öngördürücü etkisi saptanmazken, V_2 ile V_4 derivasyonlarındaki Tp-Te sürelerinin ventriküler aritmi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı öngördürücü etkisi saptandı. ROC eğrisi analizinde V_2 Tp-Te süresinin 98,4 ms üzerinde olması %57 duyarlılık, %68 özgüllük; V_4 Tp-Te süresinin 100,2 ms nin üzerinde olması %50 duyarlılık, %71 özgüllükle VT'yi öngörmekteydi.

Daha önce yapılan çalışmalarda elektrokardiyografide bakılan repolarizasyon parametlerinin belirli hasta gruplarında ani kardiyak ölüm (AKÖ) ve ventriküler aritmilerle ilişkisi gösterilmiştir.

Ventriküler repolarizasyonun geleneksel EKG belirteçleri yanısıra T dalgasının tepe noktasından sonuna kadar olan aralık gibi ventriküler repolarizasyonun nispeten yeni EKG belirteçleri, ventriküler aritmik olayları ve AKÖ'yü öngörmek için yakın zamanda önerilmiştir. Bu EKG belirteçleri uzun QT ve Brugada sendromları gibi konjenital iyon kanaloopatilerinde, miyokard enfarktüsü, kardiyomiyopatiler ve hatta pulmoner emboli, hipertansiyon ve Chagas hastalığı gibi diğer hastalıklarda kullanılmıştır. Ancak, bu belirteçlerinin AKÖ ve ventriküler aritmi prediktif değeri ile ilgili veriler tartışmalıdır.

Tp-Te aralığının prognostik önemini inceleyen toplam 29 çalışmanın meta-analizinde uzamış bir Tp-Te aralığı, çalışmalar arasında önemli heterojenite olmakla birlikte, VT/VF, AKÖ, kardiyovasküler ölüm veya tüm nedenlere bağlı ölümlerde 1,14 kat artmış risk ile ilişkili bulunmuştur(67). Bu çalışmaların ortalama takip süresi 42 ± 48 ay olup, Tp-Te aralığının ortalama prediktif cut-off değeri 103.3 ± 17.4 ms dir. Alt grup analizlerinde, Brugada sendromunda uzamış Tp-Te aralığı ile ilişkili VT/VF ve/veya AKÖ riskinin, hipertansiyonda 1.52, kalp yetersizliğinde 1.07 ve iskemik kalp hastalığında 1.06' ya kıyasla 5.6 kat artışla en yüksek olduğunu gösterilmiştir.

Genel sağlıklı bir popülasyonda EKG ile T-dalga morfolojisi parametrelerinin ve Tp-Te intervalinin AKÖ için öngördürücü değerini değerlendiren bir çalışmada ise, %46' sı erkek toplam 5618 yetişkin AKÖ açısından takip edilmiştir. Ortalama 7.7 ± 1.4 yıllık takip süresi sonunda toplamda 72 AKÖ meydana gelmiş ve Tp-Te intervalinin tek veya çok değişkenli analizlerde AKÖ ile ilişkisi bulunmamıştır(70).

SoV EF $\leq$ %35 olan ve primer koruma amaçlı VVI ICD implante edilen 228 hastanın ortalama 22.3 ± 7.7 aylık takip süresince prospektif olarak izlendiği bir çalışmada, Tp-Te ile ICD şoku arasındaki ilişki araştırıldı. Hastalar uygun ICD şoku olan 112 hasta ve şok olmayan 116 hasta olmak üzere iki gruba ayrıldı(71). Tp-Te ortalama süresi, şoklu hastalarda, şok olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha uzundu (115.3 ± 22.2 'ye karşı 104.7 ± 20.2 ms, $p < 0.001$). İskemik etiyoloji ve Tp-Te süresi, uygun ICD şokunun bağımsız öngördürücüleri olarak bulundu. Mortalite açısından ise gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Bizim çalışmamızda da CRT implantasyonu sonrası Tp-Te süresinin mortalite üzerine öngördürücü etkisi saptanmadı. Lojistik regresyon analizinde SoV EF mortalitenin bağımsız tek

prediktörüydü. V2 ve V4 derivasyonlarında ölçülen Tp-Te süreleri, ventriküler aritmi öngördürücüleri olarak tespit edildi.

CRT implantasyonunun Tp-Te ile temsil edilen repolarizasyon dispersiyonu üzerindeki etkisi ise yine tartışmalıdır. Bazı deneysel ve küçük örneklemli klinik çalışmalar, CRT implantasyonundan sonra hem repolarizasyon dispersiyonunun hem de ventriküler aritminin arttığını öne sürmüştür(72-74). Tersine, diğer çalışmalar biventriküler pacing ile Tp-Te'nin kısaldığını ve ventriküler aritminin azaldığını göstermiştir(75, 76).

Pacing bölgesine bağlı QT aralığındaki ve transmural repolarizasyon dağılımındaki değişiklikleri ve bunların torsade de pointes gelişimindeki potansiyel rolünü inceleyen bir çalışmada; SoV epikardiyal pacing'in ve biventriküler pacing'in heterojen miyokardın transmural aktivasyon dizisini değiştirerek QT, JT ve Tp-Te ile ölçülen transmural repolarizasyon dağılımını artırdığını ve torsade gelişimine yol açabileceğini iddia etmişlerdir(73). Bizim çalışmamızda da CRT sonrası, öncesine göre QT, QTc ve V1-V3 derivasyonları hariç, diğer tüm derivasyonlarda Tp-Te süreleri uzama göstermiştir.

CRT-D implantasyonu sonrası 128 hastada QT aralığı, Tp-Te ve Tp-Te/QT oranının ventriküler aritmilerle ilişkili olup olmadığını araştıran bir çalışmada, 58 hastada (%45) sürekli olmayan VT saptanıp tedavi gerektirmezken, 18 hastada (%14) VT veya VF için uygun ICD terapisi gerekti. Uygun ICD şoku olan hastalar ile sürekli olmayan VT'si olan hastalarda, VT'si olmayan hastalara göre Tp-Te/QT oranı ve Tp-Te süresinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. Artan QT aralığı ventriküler aritmi riski ile ilişkili bulunmadı(72). Bu çalışmada elektrokardiyografik parametreler bizim çalışmamızdan farklı olarak sadece V5 derivasyonundan ölçülmüştür. Bu çalışma ile benzer olarak bizim çalışmamızda da CRT implantasyonu sonrası ölçülen QT ve QTc sürelerinin ventriküler aritmi üzerine öngördürücü etkisi bulunmadı. Farklı olarak bizim çalışmamızda Tp-Te/QTc oranının ventriküler aritmiler ile ilişkisi bulunmamış olup, sadece V2 ve V4 derivasyonlarında Tp-Te sürelerinin ilişkisi bulunmuştur.

CRT implantasyonu yapılmış 100 hastanın retrospektif incelendiği bir başka çalışmada, CRT öncesi LBBB olan hastalarda, işlem sonrası Tp-Te aralığında uzama tespit edildi. Tp-Te süresi 12 derivasyonun ortalaması elde edilerek hesaplandı. Ortalama 1 yıllık takip sonrasında toplam 22 hastada uygun ICD şoku izlendi. CRT sonrası Tp-Te, uygun ICD terapisinin tek bağımsız belirleyicisiydi(74). Bu çalışmada CRT-D sonrası implant EKG'sindeki 12 derivasyonun ortalama Tp-Te'sinden elde edilen 110 ms'lik bir Tp-Te kesme

değerinin, uygun ICD tedavisi için sırasıyla %74 ve %77' lik bir duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğu bildirildi. Bizim çalışmamızda ise Tp-Te süresi tüm derivasyonların ortalaması alınarak değil, her derivasyon için ayrı ayrı ölçülerek kaydedildi. V2 ile V4 derivasyonlarındaki Tp-Te sürelerinin ventriküler aritmi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı ön gördürücü etkisi saptandı. Ventriküler aritmeyi öngörmeye, V2 Tp-Te süresinin 98,4 msn üzerinde olmasının %57 duyarlılık, %68 özgüllüğe; V4 Tp-Te süresinin 100,2 ms nin üzerinde olması %50 duyarlılık, %71 özgüllüğe sahip olduğunu gösterdik.

Bulgularımızı destekleyen bir vaka serisi, CRT hastalarında Tp-Te ölçümünün potansiyel klinik faydasını göstermiştir. CRT ile ilişkili VF' li hastalarda Tp-Te süresini en aza indiren interventriküler (V-V) pacing aralığı seçilerek cihaz optimizasyonu yapılmıştır. CRT ile ilişkili VF' li iki hasta bu repolarizasyon optimizasyonu ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir(77).

Bizim çalışmamızda diğer çalışmaların aksine Tp-Te süresi tek derivasyondan ölçülerek ya da tüm derivasyonların ortalaması alınarak değil, her derivasyon için ayrı ayrı ölçülerek analiz edildi. 80 hastanın CRT sonrası, öncesine göre PR ve QRS süreleri ortalaması kısalırken; QT, QTc ve V1-V4 derivasyonları hariç, diğer tüm derivasyonlarda Tp-Te süreleri uzama gösterdi. CRT sonrası PR ve QRS sürelerindeki kısalma ile, QTc ve V5-V6-D1-D2-D3-AVF-AVR-AVL derivasyonlarındaki Tp-Te sürelerindeki uzama istatistiksel olarak anlamlı idi. CRT sonrası en uzun Tp-Te aralığı ortalaması V2 derivasyonundan kaydedildi. CRT sonrası V2 ile V4 derivasyonlarındaki Tp-Te sürelerinin ventriküler aritmi üzerinde ön gördürücü etkisi saptandı. Elektrokardiyografik parametrelerin mortalite üzerinde ön gördürücü etkisi saptanmazken, SoV EF mortalitenin bağımsız tek prediktörü idi.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı örneklem sayısının azlığıdır. Bu durum verilerin tahmin değerini sınırlamaktadır.

SONUÇ

Çalışmamızda mortalitenin bağımsız tek prediktörü sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu olup elektrokardiyografik parametrelerin mortalite üzerine öngördürücü etkisi saptanmamıştır. CRT sonrası V2 ile V4 derivasyonlarındaki Tp-Te sürelerinin ventriküler aritmi üzerinde anlamlı öngördürücü etkisi saptandı. CRT sonrası V2 derivasyonundaki Tp-Te süresinin 98,4 msn üzerinde olması %57 duyarlılık, %68 özgüllük; V4 derivasyonundaki Tp-Te süresinin 100,2 msnin üzerinde olması %50 duyarlılık, %71 özgüllükle VT' yi öngördürmekteydi.

CRT-ICD implantasyonu yapılan hastalarda ventriküler aritmilerin değerlendirilmesi amacıyla potansiyel değiştirilebilir risk faktörü olarak Tp-Te aralığının değerlendirilmesi ve bunun etkinliğinin gösterilmesi için daha geniş serili klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726.
2. Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Pathol*. 2012;21(5):365-71.
3. 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(5):430-41.
4. Bloom MW, Greenberg B, Jaarsma T, Januzzi JL, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17058.
5. Oren O, Goldberg S. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Diagnosis and Management. *Am J Med*. 2017;130(5):510-6.
6. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137-46.
7. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2004;25(18):1614-9.
8. Nakou ES, Vardas PE. New therapeutic options in heart failure. What's on the horizon? An overview. *Int J Cardiol*. 2013;170(2):95-106.
9. Değertekin M, Erol C, Ergene O, Tokgözoğlu L, Aksoy M, Erol MK, et al. [Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study]. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2012;40(4):298-308.
10. Lilly LS. Pathophysiology of heart disease: a collaborative project of medical students and faculty: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
11. Association NYH, Committee C. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Blood Vessels 1953.
12. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJ, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *Bmj*. 2015;350:h910.
13. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess*. 2009;13(32):1-207, iii.
14. Group SR. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2103-16.

15. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of heart failure: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(4):367-73.
16. Täger T, Fröhlich H, Grundtvig M, Seiz M, Schellberg D, Goode K, et al. Comparative effectiveness of loop diuretics on mortality in the treatment of patients with chronic heart failure - A multicenter propensity score matched analysis. *Int J Cardiol.* 2019;289:83-90.
17. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(2):Cd003838.
18. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004.
19. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010;376(9744):875-85.
20. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Jr., Ferdinand K, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med.* 2004;351(20):2049-57.
21. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J.* 2015;36(28):1831-8.
22. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet.* 2003;362(9386):777-81.
23. Rao RK, Kumar UN, Schafer J, Vilorio E, De Lurgio D, Foster E. Reduced ventricular volumes and improved systolic function with cardiac resynchronization therapy: a randomized trial comparing simultaneous biventricular pacing, sequential biventricular pacing, and left ventricular pacing. *Circulation.* 2007;115(16):2136-44.
24. Cheng A, Helm RH, Abraham TP. Pathophysiological mechanisms underlying ventricular dyssynchrony. *Europace.* 2009;11 Suppl 5:v10-4.
25. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H, et al. [Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy]. *Rev Port Cardiol.* 2008;27(5):639-87.
26. Sade LE, Özin B, Müderrisoğlu H. Echocardiographic evaluation of regional mechanical dyssynchrony and candidates for cardiac resynchronization therapy. *Archives of the Turkish Society of Cardiology.* 2005;33(7):413-22.
27. Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTISITE STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(1):111-8.
28. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The CARE-HF study (CArdiac RESynchronisation in Heart Failure study): rationale, design and end-points. *Eur J Heart Fail.* 2001;3(4):481-9.
29. Qu Z, Weiss JN. Mechanisms of ventricular arrhythmias: from molecular fluctuations to electrical turbulence. *Annu Rev Physiol.* 2015;77:29-55.

30. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2021;42(35):3427-520.
31. Gold MR, Daubert C, Abraham WT, Ghio S, St John Sutton M, Hudnall JH, et al. The effect of reverse remodeling on long-term survival in mildly symptomatic patients with heart failure receiving cardiac resynchronization therapy: results of the REVERSE study. *Heart Rhythm*. 2015;12(3):524-30.
32. Moss AJ, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP, Estes M, Foster E, et al. Multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT): design and clinical protocol. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2005;10(4 Suppl):34-43.
33. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(14):e91-e220.
34. Huelsing DJ, Spitzer KW, Pollard AE. Spontaneous activity induced in rabbit Purkinje myocytes during coupling to a depolarized model cell. *Cardiovasc Res*. 2003;59(3):620-7.
35. Spitzer KW, Pollard AE, Yang L, Zaniboni M, Cordeiro JM, Huelsing DJ. Cell-to-cell electrical interactions during early and late repolarization. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17 Suppl 1:S8-s14.
36. Lerman BB. Mechanism, diagnosis, and treatment of outflow tract tachycardia. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(10):597-608.
37. Kléber AG, Rudy Y. Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias. *Physiol Rev*. 2004;84(2):431-88.
38. de Bakker JM, Coronel R, Tasseron S, Wilde AA, Opthof T, Janse MJ, et al. Ventricular tachycardia in the infarcted, Langendorff-perfused human heart: role of the arrangement of surviving cardiac fibers. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(7):1594-607.
39. de Bakker JM, van Capelle FJ, Janse MJ, Tasseron S, Vermeulen JT, de Jonge N, et al. Slow conduction in the infarcted human heart. 'Zigzag' course of activation. *Circulation*. 1993;88(3):915-26.
40. Viskin S, Rosso R, Rogowski O, Belhassen B. The "short-coupled" variant of right ventricular outflow ventricular tachycardia: a not-so-benign form of benign ventricular tachycardia? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16(8):912-6.
41. Belhassen B, Viskin S. Idiopathic ventricular tachycardia and fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1993;4(3):356-68.
42. Josephson ME, Waxman HL, Cain ME, Gardner MJ, Buxton AE. Ventricular activation during ventricular endocardial pacing. II. Role of pace-mapping to localize origin of ventricular tachycardia. *Am J Cardiol*. 1982;50(1):11-22.
43. Bazan V, Bala R, Garcia FC, Sussman JS, Gerstenfeld EP, Dixit S, et al. Twelve-lead ECG features to identify ventricular tachycardia arising from the epicardial right ventricle. *Heart Rhythm*. 2006;3(10):1132-9.

44. Chattipakorn N, Shinlapawittayatorn K, Chattipakorn S. Electrophysiological mechanisms of ventricular fibrillation induction. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2005;5(1):43-50.
45. Massing MW, Simpson RJ, Jr., Rautaharju PM, Schreiner PJ, Crow R, Heiss G. Usefulness of ventricular premature complexes to predict coronary heart disease events and mortality (from the Atherosclerosis Risk In Communities cohort). *Am J Cardiol.* 2006;98(12):1609-12.
46. Ataklte F, Erqou S, Laukkanen J, Kaptoge S. Meta-analysis of ventricular premature complexes and their relation to cardiac mortality in general populations. *Am J Cardiol.* 2013;112(8):1263-70.
47. Lin CY, Chang SL, Chung FP, Chen YY, Lin YJ, Lo LW, et al. Long-Term Outcome of Non-Sustained Ventricular Tachycardia in Structurally Normal Hearts. *PLoS One.* 2016;11(8):e0160181.
48. Tang PT, Shenasa M, Boyle NG. Ventricular Arrhythmias and Sudden Cardiac Death. *Card Electrophysiol Clin.* 2017;9(4):693-708.
49. Roes SD, Borleffs CJ, van der Geest RJ, Westenberg JJ, Marsan NA, Kaandorp TA, et al. Infarct tissue heterogeneity assessed with contrast-enhanced MRI predicts spontaneous ventricular arrhythmia in patients with ischemic cardiomyopathy and implantable cardioverter-defibrillator. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2009;2(3):183-90.
50. Watanabe E, Abbasi SA, Heydari B, Coelho-Filho OR, Shah R, Neilan TG, et al. Infarct tissue heterogeneity by contrast-enhanced magnetic resonance imaging is a novel predictor of mortality in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014;7(6):887-94.
51. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2006;114(10):e385-484.
52. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J.* 2015;36(41):2793-867.
53. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest : the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation.* 2000;102(7):748-54.
54. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS) : a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation.* 2000;101(11):1297-302.

55. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg . Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J*. 2000;21(24):2071-8.
56. Hallstrom AP, McAnulty JH, Wilkoff BL, Follmann D, Raitt MH, Carlson MD, et al. Patients at lower risk of arrhythmia recurrence: a subgroup in whom implantable defibrillators may not offer benefit. Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillator (AVID) Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(4):1093-9.
57. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS, Bailey JJ, Childers R, Deal BJ, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(11):982-91.
58. Malik M, Batchvarov VN. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(6):1749-66.
59. Zareba W, Moss AJ, le Cessie S. Dispersion of ventricular repolarization and arrhythmic cardiac death in coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1994;74(6):550-3.
60. Lee KW, Okin PM, Kligfield P, Stein KM, Lerman BB. Precordial QT dispersion and inducible ventricular tachycardia. *Am Heart J*. 1997;134(6):1005-13.
61. Antzelevitch C. T peak-Tend interval as an index of transmural dispersion of repolarization. *Eur J Clin Invest*. 2001;31(7):555-7.
62. Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT, et al. T(p-e)/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol*. 2008;41(6):567-74.
63. Gellert KS, Rautaharju P, Snyder ML, Whitsel EA, Matsushita K, Heiss G, et al. Short-term repeatability of electrocardiographic Tpeak-Tend and QT intervals. *J Electrocardiol*. 2014;47(3):356-61.
64. Panikkath R, Reinier K, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Hattenhauer J, Mariani R, et al. Prolonged Tpeak-to-tend interval on the resting ECG is associated with increased risk of sudden cardiac death. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(4):441-7.
65. Shenthur J, Deora S, Rai M, Nanjappa Manjunath C. Prolonged Tpeak-end and Tpeak-end/QT ratio as predictors of malignant ventricular arrhythmias in the acute phase of ST-segment elevation myocardial infarction: a prospective case-control study. *Heart Rhythm*. 2015;12(3):484-9.
66. Elitok A, Ikitimur B, Onur I, Oz F, Emet S, Karaayvaz EB, et al. The relationship between T-wave peak-to end interval and ST segment recovery on intracoronary ECG during primary PCI. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(6):1086-91.
67. Tse G, Gong M, Meng L, Wong CW, Georgopoulos S, Bazoukis G, et al. Meta-analysis of T(peak)-T(end) and T(peak)-T(end)/QT ratio for risk stratification in congenital long QT syndrome. *J Electrocardiol*. 2018;51(3):396-401.

68. Golcuk E, Yalin K, Kaya Bilge A, Elitok A, Aksu T, Akgun T, et al. Usefulness of T(peak) - T(end) interval to distinguish arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy from idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2014;37(12):1665-70.
69. Wolk R, Stec S, Kulakowski P. Extrasystolic beats affect transmural electrical dispersion during programmed electrical stimulation. *Eur J Clin Invest.* 2001;31(4):293-301.
70. Porthan K, Viitasalo M, Toivonen L, Havulinna AS, Julia A, Tikkanen JT, et al. Predictive value of electrocardiographic T-wave morphology parameters and T-wave peak to T-wave end interval for sudden cardiac death in the general population. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6(4):690-6.
71. Sen Ö, Yilmaz S, Sen F, Balci KG, Akboga MK, Yayla C, et al. T-peak to T-end Interval Predicts Appropriate Shocks in Patients with Heart Failure Undergoing Implantable Cardioverter Defibrillator Implantation for Primary Prophylaxis. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2016.
72. Barbhaiya C, Po JR, Hanon S, Schweitzer P. Tpeak - Tend and Tpeak - Tend /QT ratio as markers of ventricular arrhythmia risk in cardiac resynchronization therapy patients. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2013;36(1):103-8.
73. Medina-Ravell VA, Lankipalli RS, Yan GX, Antzelevitch C, Medina-Malpica NA, Medina-Malpica OA, et al. Effect of epicardial or biventricular pacing to prolong QT interval and increase transmural dispersion of repolarization: does resynchronization therapy pose a risk for patients predisposed to long QT or torsade de pointes? *Circulation.* 2003;107(5):740-6.
74. Lellouche N, De Diego C, Akopyan G, Boyle NG, Mahajan A, Cesario DA, et al. Changes and predictive value of dispersion of repolarization parameters for appropriate therapy in patients with biventricular implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm.* 2007;4(10):1274-83.
75. Anh D, Srivatsa U, Bui HM, Vasconcellos S, Narayan SM. Biventricular pacing attenuates T-wave alternans and T-wave amplitude compared to other pacing modes. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008;31(6):714-21.
76. Santangelo L, Russo V, Ammendola E, Cavallaro C, Vecchione F, Garofalo S, et al. Biventricular pacing and heterogeneity of ventricular repolarization in heart failure patients. *Heart Int.* 2006;2(1):27.
77. Türkoğlu C, Aliyev F, Celiker C, Cetin G, Alici G, Uzunhasan I, et al. Optimization of repolarization during biventricular pacing: a new target in patients with biventricular devices? *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2010;15(1):36-42.