



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

BİVENTRİKÜLER PACE MAKER İMPLANTE EDİLEN HASTALARDA DİSSENKRONİ İLE MİYOKARDİYAL FİBROZİS BELİRTEÇLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Vildan (YÜKSEKDAĞ) CEVHER

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mesut DEMİR**

ADANA-2016



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

BİVENTRİKÜLER PACE MAKER İMPLANTE EDİLEN HASTALARDA DİSSENKRONİ İLE MİYOKARDİYAL FİBROZİS BELİRTEÇLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Vildan (YÜKSEKDAĞ) CEVHER

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mesut DEMİR**

ADANA-2016

TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesindeki katkılarından dolayı Prof. Dr. Mesut DEMİR'e teşekkür ederim.

Cihaz implantasyonunu gerçekleştiren ve hastaların izlenmesinde katkıları bulunan başta Prof. Dr. Mesut DEMİR olmak üzere Prof. Dr. Mehmet KANADAŞI ve Doç. Dr. Ali DENİZ'e, tezin değerlendirme aşamasında büyük emek veren hocam Prof. Dr. Ayhan USAL'a ve Yrd. Doç Dr. Rabia (EKER) AKILLI'ya teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca çalışmalarımın her aşamasında katkılarını esirgemeyen, her konuda bana destek olan değerli hocalarıma minnettarlığımı sunarım.

Bana zevkli bir ortam sunan, her zaman yanımda hissettiğim asistan arkadaşlarıma, tüm anabilim dalı ve kateter laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim.

En zor ve en mutlu anlarımda kayıtsız ve şartsız bana her an destek veren aileme teşekkür ederim.

ÖZET

Biventriküler Pace maker İmplantı Edilen Hastalarda Dissenkroni İle Miyokardiyal Fibrozis Belirteçleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Amaç: Kalp yetersizliğinde bazı hastalarda görülen dissenkroni sol ventrikülde ciddi miyokardiyal yüklenmeye ve yeniden şekillenmeye neden olmaktadır. Bu etkiler sebebiyle oluşan miyokardiyal fibrozisin kalp yetersizliğinin progresyonundan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT) ile sol ventriküler dissenkroninin düzeltilmesi hedeflenmektedir. Bunun sonucunda miyokardiyal yüklenme ve yeniden şekillenmenin düzeltilmesinin miyokardiyal fibrozis gelişimini engelleyebileceği düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı, KRT uygulanan kalp yetersizliği hastalarında miyokardiyal fibrozis belirteçlerini ve bu belirteçlerle dissenkroni arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Yöntem: Çalışmaya optimal tıbbi tedaviye rağmen fonksiyonel kapasitesi New York Heart Association (NYHA) sınıf II-IV olan, ejeksiyon fraksiyonu (EF) $\leq$ % 45 ve QRS süresi $\geq$ 120 msn olan 51 hasta (27 erkek, 24 kadın, ortalama yaşları $63,3 \pm 10,5$) dahil edildi. Hastaların KRT öncesi ve 6 ay sonrası elektrokardiyografi (EKG), 6 dakika yürüme testi, M-mod, B-mod ve renkli Doppler teknikleriyle ekokardiyografik incelemeleri yapıldı. Ayrıca serum örneklerinde miyokardiyal fibrozis belirteçleri olarak Tip I Kollajen C-Terminal Propeptit (PICP) ve Tip I Kollajen C-Terminal Telopeptit (ICTP) düzeyi ile PICP/ICTP oranı bakıldı. Miyokardiyal fibrozis belirteçleri ile EKG'deki QRS süresi ve ekokardiyografideki dissenkroni parametreleri arasındaki ilişki değerlendirildi.

Bulgular: KRT sonrası 6. ayda dissenkroni göstergelerinden QRS süresinin kısaldığı ($p=0.0001$) ve 6 dakika yürüme mesafesinin arttığı ($p=0.0001$) gözlemlendi. Kollajen döngüsünün sentez ürünü olan PICP düzeyi KRT öncesi $560,2 \pm 300,4$ $\mu\text{g/L}$ iken KRT sonrası 6. ayda $476,9 \pm 285,8$ $\mu\text{g/L}$ ölçüldü ($p=0,004$). Kollajen döngüsünün yıkım ürünü olan ICTP düzeyi ise KRT öncesi $15,0 \pm 11,5$ $\mu\text{g/L}$ iken KRT sonrası 6. ayda $16,6 \pm 9,0$ $\mu\text{g/L}$ ölçüldü ($p=0,173$). PICP/ICTP oranı KRT öncesi $79,7 \pm 10$ iken KRT sonrası 6. ayda $37,1 \pm 32,8$ olarak bulundu ($p=0,0001$). Ayrıca KRT sonrası ekokardiyografideki dissenkroni parametrelerinin (septum-posterior duvar hareket gecikmesi (SPDHG), interventriküler mekanik gecikme (IVMG) ve aortik preejeksiyon süresi) anlamlı olarak düzeldiği gözlemlendi. Bununla birlikte mitral yetersizliği (MY), sol ventrikül diyastol sonu çapı (SVDSC) ve sol ventrikül sistol sonu çapında (SVSSC) azalma, EF' de ise anlamlı artma olduğu saptandı. PICP düzeyi ve PICP/ICTP oranı ile EF arasında negatif yönlü bir ilişki saptanırken ($p=0.008$, $r= -0.37$) PICP düzeyi ile intraventriküler dissenkroni parametrelerinden biri olan SPDHG arasında ise pozitif yönlü bir ilişki tespit edildi ($p =0,039$, $r= 0.29$). Ancak ICTP ve PICP/ICTP oranı ile diğer dissenkroni parametreleri arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları KRT'nin sol ventriküldeki dissenkroniyi azalttığını, buna paralel olarak ta miyokardiyal fibrozis belirteçlerinde olumlu değişikliklere yol açtığını göstermektedir. Sol ventrikül üzerindeki mekanik stresin

azalması ve buna bağlı yeniden şekillenmenin geri döndürölmesi kardiyak fibrozisi engellemedeki önemli mekanizmalardan biri olabilir.

Anahtar kelimeler: Kardiyak resenkronizasyon tedavisi, dissenkroni, miyokardiyal fibrozis



ABSTRACT

Evaluation of The Relationship Between Dyssynchrony and Myocardial Fibrosis Markers in Patients with Biventricular Pace Maker

Aim: Dyssynchrony seen in some patients with heart failure causes severe myocardial loading and remodeling in left ventricle. Myocardial fibrosis caused by these effects is thought to be responsible for the progression of heart failure. The goal of cardiac resynchronization therapy (CRT) is the correction of dyssynchrony. Consequently, the correction of myocardial loading and remodeling is thought to be able to prevent development of the myocardial fibrosis. The aim of this study is to evaluate myocardial fibrosis markers in patients with heart failure CRT applied and to assess the relationship between these markers and dyssynchrony.

Method: Fifty one patients (27 male, 24 female, mean age 63.3 ± 10.5 , ejection fraction (EF) $\leq 45\%$, QRS duration ≥ 120 msec, despite the optimal medical therapy NYHA functional class II-IV) were included into the study. Electrocardiography (ECG), 6 minute walk test, and echocardiography by using M-mode, B-mode and Coloured Doppler techniques were applied before and 6 months after CRT to all patients. Furthermore, Type I Collagen C-Terminal Propeptide (PICP), Type I Collagen C-Terminal Telopeptide (ICTT) levels and PICP/ICTT ratio were studied as myocardial fibrosis markers in blood samples. The relationship between myocardial fibrosis markers and QRS duration on ECG and dyssynchrony parameters in echocardiography is evaluated.

Results: It is observed that QRS duration which is one of dyssynchrony parameters was shortened ($p=0.0001$) while 6 minute walk distance was increased ($p=0.0001$) 6 months after CRT. PICP level which is collagen turnover's synthesis product measured before CRT as 560.2 ± 300.4 $\mu\text{g/L}$ while it is measured as 476.9 ± 285.8 $\mu\text{g/L}$ ($p=0.004$) 6 months after CRT. ICTT level which is collagen turnover's degradation product measured before CRT as 15.0 ± 11.5 $\mu\text{g/L}$ while it is measured as 16.6 ± 9.0 $\mu\text{g/L}$ ($p=0.173$) 6 months after CRT. PICP/ICTT ratio before and 6 months after CRT was 9.7 ± 10 and 37.1 ± 32.8 ($p=0.0001$) respectively. In addition, significant improvement was observed in the echocardiographic dyssynchrony parameters (septum-posterior wall motion delay (SPWMD), interventricular mechanical delay (IVMD) and aortic pre ejection time) after CRT. At the same time it is determined that mitral regurgitation (MR), left ventricular end diastolic diameter (LVEDD) and left ventricular end systolic diameter (LVESD) were decreased while ejection fraction (EF) was significantly increased. It is determined a negativ relationship between EF and PICP level and PICP/ICTT ratio ($p=0.008$, $r = -0.37$). A positive correlation was found between PICP level and SPWMD which is one of the intraventricular dyssynchrony parameters ($p = 0.039$, $r = 0.29$). However, no significant association was determined between ICTT level and PICP/ICTT ratio and other dyssynchrony parameters.

Conclusion: Our results show that CRT reduces the left ventricular dyssynchrony and consequently leads to positive changes in myocardial fibrosis markers. Reducing the mechanical stresses on left ventricle and returning of consequent remodeling may be one of the important mechanisms in the prevention of cardiac fibrosis.

Key words: Cardiac resynchronization thrapy, dyssynchrony, myocardial fibrosis

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET	II
ABSTRACT.....	IV
İÇİNDEKİLER	V
KISALTMALAR LİSTESİ	VII
TABLolar LİSTESİ.....	IX
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Kalp Yetersizliği	4
2.1.1. Kalp Yetersizliği Tanımı	4
2.1.2. Kalp Yetersizliğinin Sınıflandırması	4
2.1.3. Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetersizliği	4
2.1.4. Epidemiyoloji.....	4
2.1.5. Etyoloji.....	5
2.1.6. Kalp Yetersizliği Semptom ve Bulguları.....	5
2.1.7. Kalp Yetersizliğinde Prognoz	7
2.1.8. Tedavi	8
2.1.8.1. Farmakolojik Olmayan Tedavi Yöntemleri	8
2.1.8.2. Farmakolojik Tedavi.....	8
2.1.8.3. Cihaz Tedavileri.....	13
2.2. Kardiyak Fibrozis ve Sol Ventrikül Dissenkronisinin Fiziopatolojisi.....	14
2.2.1. Kollajen Sentez ve Yıkımı	14
2.2.2. Ekstrasellüler Matriks ve Remodeling İlişkisi.....	16
2.2.3. Kalp Yetersizliğinde Dissenkroni	17
2.2.4. Mekanik Dissenkroni Tipleri	18
2.2.4.1. Atriyoventriküler Dissenkroni	18
2.2.4.2. İnterventriküler Dissenkroni	18
2.2.4.3. İntraventriküler Dissenkroni	19
2.2.5. Sol Ventrikül Dissenkronisi Ve Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi	20
2.3. Kardiyak Fibrozis Belirteçleri	20
2.3.1. Tip III Kollajen N-Terminal Propeptit (PIIINP).....	21
2.3.2. Tip I Kollajen N-Terminal Propeptit (PINP)	21

2.3.3. Tip I Kollajen C-Terminal Propeptit (PICP)	21
2.3.4. Tip I Kollajen C-Terminal Telopectit (ICTP)	22
2.3.5. İnflamasyon Belirteçleri	22
2.4. Ekokardiyografik Parametreler	23
2.4.1. M-Mod Ekokardiyografi	23
2.4.2. Konvansiyonel Doppler Görüntüleme	23
2.4.3. Doku Doppler Görüntüleme	24
2.5. Kalp Yetersizliğinde Kardiyak Resenkronizasyon Çalışmaları	25
2.6. Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisine Yanıtın Öngörülmesi	28
2.7. Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisinin Kılavuzlardaki Yeri	29
3. GEREÇ ve YÖNTEM	30
3.1. Hastalar	30
3.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri	30
3.3. Ekokardiyografi	31
3.4. Rutin Kan Tahlilleri	35
3.4.1. Serum Kollajen Düzeyleri	35
3.5. Cihaz İmplantasyonu	35
3.6. Etik Kurul Onayı	35
3.7. Çalışma Sınırlılıkları	35
3.8. İstatistiksel Analiz	36
4. BULGULAR	37
4.1. Demografik Veriler	37
4.2. Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Kardiyolojik Parametrelerin Dağılımları	39
4.3. Kardiyolojik Parametrelerin, Laboratuvar Değişkenleri İle Korelasyonlarının İncelenmesi	44
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇLAR	55
7. KAYNAKLAR	57
8. ÖZGEÇMİŞ	67

KISALTMALAR LİSTESİ

ACC	: American College of Cardiology
ADE-inh	: Anjiotensin Converting Enzim İnhibitörü
AF	: Atrial Fibrilasyon
AHA	: American Heart Association
Ao	: Aorta Kapak
AV	: Atriyoventriküler
BNP	: Brain Natriüretik Peptid
CARE-HF	: Cardiac Resynchronization in Chronic Heart Failure
COMET	: Carvedilol or Metoprolol European Trial
COMPANION	: Comparison of Medical Therapy, Pacing and ICD in Heart Failure
CONTAK CD	: Guidant CONTAK CD CRT-D System Trial
CRP	: C-Reaktif Protein
DDG	: Doku Doppler Görüntüleme
DKM	: Dilate Kardiyomiyopati
DM	: Diyabetes Mellitus
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
ELITE II	: The Evaluation of Losartan in the Elderly II
HKM	: Hipertrifik Kardiyomiyopati
HT	: Hipertansiyon
ICD	: İmplant Edilebilen Kardiyoverter Defibrilatör
ICTP	: Tip I Kollajen C-Terminal Telopektit
IKMP	: İskemik Kardiyomiyopati
IVMG	: İnterventriküler mekanik gecikme
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KRT	: Kardiyak Rezenkronizasyon Tedavisi
KRT-D	: Defibrilatör Fonksiyonlu KRT
KRT-P	: Kalp pili fonksiyonlu KRT
MIRACLE	: Multicenter InSync Raandomized Clinical Evaluation

MIRACLE ICD	: Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation Implantable Cardioverter Defibrillator
MUSTIC	: Multisite Stimulation in Cardiomyopathies
NYHA	: New York Heart Association
PATH-CHF	: Pacing Therapies in Congestive Heart Failure
PICP	: Tip I Kollajen C-Terminal Propeptit
PIIINP	: Tip III Kollajen N-Terminal Propeptit
PINP	: Tip I Kollajen N-Terminal Propeptit
RKÇ	: Randomize Kontrollü Çalışma
SADHG	: Septal Posteriyor Duvar Hareket Gecikmesi
SA	: Sol Atriyum
SDB	: Sol Dal Bloğu
SENIORS	: Study of the Effects of Nebivolol on Outcomes and Hospitalisation in Seniors with Heart Failure
SgDB	: Sağ Dal Bloğu
SgV	: Sağ Ventrikül
SV	: Sol Ventrikül
SOSVD	: Studies Of Left Ventricular Dysfunction
SVDSÇ	: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı
SVDSH	: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Hacmi
SVSSÇ	: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı
SVSSH	: Sol Ventrikül Sistol Sonu Hacmi
Val-HeFT	: Valsartan Heart Failure Trial

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Kalp yetersizliği nedenleri.....	5
Tablo 2. Kalp yetersizliği semptomları	6
Tablo 3. Kalp yetersizliğinin yapısal anormalliğe göre (ACC/AHA) ya da fonksiyonel kapasiteyle ilişkili semptomlara göre (NYHA) sınıflandırılması.....	7
Tablo 4. Kalp yetersizliği tanısında Framingham kriterleri	7
Tablo 5. KRT çalışmalarının sonlanım noktaları, tasarımı ve sonuçları	27
Tablo 6. Kardiyak resenkronizasyon tedavisine yanıtı etkileyen parametreler	29
Tablo 7. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı	37
Tablo 8. Hastalara ait klinik parametrelerinin ölçüm sonuçları	37
Tablo 9. Komorbid hastalıkların dağılımı	38
Tablo 10. Hastaların kullandıkları ilaçların dağılımı	38
Tablo 11. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. ay kardiyolojik ölçümlerinin dağılımı	43
Tablo 12. PICP, ICTP ve PICP/ICTP oranı parametreleri ile değişkenler arası korelasyonlar	45

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Tip I ve Tip III kollajenin yapımı ve yıkımı	15
Şekil 2. Parasternal kısa eksen papiller kas düzeyinden alınan kesitte septum ve posteriyor duvarın pik sistolik kontraksiyonları arasındaki farkın ölçümü.....	32
Şekil 3. QRS başlangıcından aortik ejeksiyon fazı başlangıcına kadar geçen süre (Aortik preejeksiyon süresi)	32
Şekil 4. QRS başlangıcından pulmoner ejeksiyon fazı başlangıcına kadar geçen süre (Pulmoner preejeksiyon süresi)	33
Şekil 5. Pulse wave doku Doppler ile lateral duvar için QRS başlangıcı ve Sm dalgasının başlangıcı arasındaki sürenin ölçümü.....	34
Şekil 6. Pulse wave doku Doppler ile septum için QRS başlangıcı ve Sm dalgasının başlangıcı arasındaki sürenin ölçümü	34
Şekil 7. Komorbite dağılımı	38
Şekil 8. Kullanılan ilaçların dağılımı.....	39
Şekil 9. KRT öncesi ve sonrasındaki 6. aydaki PICP değişimi	40
Şekil 10. KRT öncesi ve sonrası 6. aydaki ICTP değişimi	41
Şekil 11. KRT öncesi ve sonrası 6. aydaki PICP/ICTIP oranı değişimi	41
Şekil 12. KRT öncesi ve sonra 6. aydaki MY dağılımı.....	44

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kalp yetersizliği (KY) kalbin yapısal veya fonksiyonel bozukluğundan kaynaklanan, dolum veya pompa fonksiyonlarında bozulmanın izlendiği, yorgunluk, egzersiz ile olan nefes darlığı, efor kapasitesinde azalma, ortopne, paroksizmal noktürnal dispne ve ödem ile karakterize olabilen, kişinin hem yaşam süresinde hem de yaşam kalitesinde azalmaya neden olan karmaşık bir klinik sendromdur. Prevalansı % 2 ile 3 arasında olup 75 yaş üzerinde artarak 70-80 yaş arasındaki nüfusta prevalansı % 10 ile 20'lere çıkmaktadır. En sık neden olan koroner kalp hastalığının erkeklerde daha erken yaşlarda ortaya çıkması nedeniyle genç yaş gruplarında KY erkeklerde daha sık görülür. Yaşlılarda her iki cinsiyetteki prevalans eşitlenmektedir.¹ Kalp yetersizliği hastalarının çoğunluğu uygulanan farmakolojik tedaviye yanıt vermekte ve hem yaşam kalitesi düzelmekte hem de yaşam süresi uzamaktadır. Ancak hastalarda yaşam tarzı değişiklikleri (tuz ve sıvı kısıtlaması, vücut ağırlığının azaltılması, sigaranın bırakılması vb) ve farmakolojik tedavi (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE) inhibitörleri, beta blokerler, Anjiyotensin Reseptör Blokerleri (ARB), aldosteron antagonistleri, digoksin, ivabradin, hidralazin ve isosorbit dinitrat kombinasyonu vb) almasına rağmen semptomlarda düzelme gözlenememektedir. Bu hastalarda tedavi seçeneklerinden biri de kardiyak resenkronizasyon tedavisidir (KRT).

Kronik kalp yetersizliği hastalarında sistolik disfonksiyona eşlik eden intraventriküler ileti anormallikleri sıklıkla gözlenebilmektedir. Kalp yetersizliği olan hastalarda QRS süresinin 120 ms'den uzun olması % 25-50, sol dal bloğu % 15-27 oranında görülmektedir.² Atriyal ileti zamanında değişikliklere yol açan atriyumlar arası dissenkroni, atriyum kasılmasının uzamasına ve yetersiz olmasına neden olarak sol ventrikül doluşunun azalmasına ve atriyum sistolü sona ermeden mitral kapağın erken kapanmasına yol açmaktadır. Uzun PR aralığına bağlı atriyoventriküler dissenkroni, ventrikülün erken ve geç doluş dönemlerinin çakışmasına, kısa PR mesafesi ise ventrikül kontraksiyonunun başlamasına bağlı olarak atriyal katkının azalmasına dolayısıyla da ventrikül performansının azalmasına neden olmaktadır.³ Dilate kardiyomiyopati hastalarında ileti gecikmesi, ventrikülün anormal depolarizasyonuna, ventriküller arası ve ventrikül içi kasılma ve gevşeme uyumunun bozulmasına, bölgesel ve global duvar stresi artışına, etkin ejeksiyon süresinin ve atım volümünün azalmasına

yol açmaktadır.^{4,5} Dolayısıyla senkronizasyon bozukluğu, ventrikül fonksiyonlarının azalmasına, sol ventrikülün yeniden şekillenmesine ve kalp yetersizliğine neden olmakta; ve sonuç olarak morbidite ve mortaliteyi artıran bir patofizyolojik sürece yol açmaktadır.

KRT atriyo-ventriküler, interventriküler ve intraventriküler ileti gecikmesine bağlı sol ventrikül fonksiyonlarındaki bozulmanın kardiyak stimülasyon yöntemi ile düzeltilmesini sağlar.⁶ KRT, miyokardın senkron bir şekilde kasılmasını sağlayarak yeniden şekillenmeyi geri döndürmektedir. KRT'nin bu etkisi 3 ile 9 aydan sonra başlayıp 18. aya kadar da devam etmektedir.⁷

Uzun bir süredir kullanımda olmasına rağmen KRT' nin miyokardiyal fibrozis üzerine etkisini araştıran çeşitli çalışmalar olmakla birlikte miyokardiyal fibrozisi gerilettiğine dair net bir sonuca varılamamıştır. Yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Kollajen tip I sentez ürünü olan Tip I Kollajen C-Terminal Propeptit (PICP), esas olarak kardiyak orijinlidir. Genel olarak ta ekstrakardiyak nedenlerle sentezi zordur. PICP, en iyi miyokardiyal fibrozis beliteçleri arasında kabul edilmektedir. Lopez⁸ ve ark. yaptıkları bir çalışmada NYHA II-IV kalp yetersizliği olan hastalarda loop diüretiklerinden torasemid ve furosemidin doku ve kan örneklerinde fibrozis üzerine etkilerini kıyaslamışlardır. Hastalara kalp yetersizliğinin diğer farmakolojik tedavilerine ek olarak diüretik olarak bir gruba torasemid, diğer gruba ise furosemid eklenmiş ve 8 ay sonra yapılan biyopsi ve serum PICP düzeyleri karşılaştırılmıştır. Torasemid grubunda hem PICP düzeyinin hem de dokuda fibrozis bulgularının azaldığı görülürken furosemid grubunda PICP düzeyinin sabit kaldığı ve bununla korele olarak dokuda fibrozisin azalmadığı gösterilmiştir. Querejeta⁹ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise PICP düzeyleri kalp yetersizliği olmayan hipertansif hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Yine bu çalışmada kalp yetersizliği hastalarındaki PICP düzeyi hem kontrol grubundan hem de hipertansif hastalardan daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada hastalara ayrıca endomiyokardiyal biyopsi de uygulanarak periferik dolaşımdan ve koroner sinüsten alınan kandaki PICP düzeyi ile doku örneklerindeki kollajen fibril düzeyi karşılaştırılmış ve aralarında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Bu sonuçlar PICP düzeyinin kalp yetersizliği hastalarında miyokardiyal fibrozisi göstermede kullanılabilecek güçlü bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Tip I Kollajen C-Terminal Propeptit (ICTP) tip I kollajen'in yıkım ürünüdür¹⁰ ve kollojen tip I yıkım

ürün belirteci olarak kullanılabilmektedir.¹¹ Klappacher¹⁰ ve arkadaşları aynı Schwarzkopff¹² ve arkadaşları gibi ICTP düzeyini dilate kardiyomiyopati hastalarında yüksek bulmuşlardır. Klappacher ve arkadaşları farklı olarak ICTP düzeylerinin miyokardiyal kollajen dokusu ile ilişkili olduğunu da göstermişlerdir. Lopez⁸ ve arkadaşlarının yaptığı KY hastalarında torasemid-furosemid tedavi karşılaştırması çalışmasında PICP düzeyi, miyokardiyal fibrozisi gerileyen grupta azalmış olmasına rağmen bu grupta ICTP düzeylerinin sabit kaldığı gözlemlenmiştir.

Bu çalışmanın amacı, optimal tıbbi tedaviye rağmen semptomatik olan ve kılavuzlarda belirtildiği şekliyle kardiyak resenkronizasyon tedavisi planlanan hastalarda KRT öncesi ve KRT sonrası 6. ayda dissenkroni parametreleri ile serumdan alınan örneklerde miyokardiyal fibrozis belirteçleri kabul edilen PICP, ICTP düzeyi ve PICP/ICTP oranına bakılması ve KRT'nin miyokardiyal fibrozis belirteçleri üzerine etkisinin incelenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalp Yetersizliği

2.1.1. Kalp Yetersizliği Tanımı

Kalp yetersizliği (KY) kalbin yapısal ya da fonksiyonel hastalıkları sonucunda ventrikülün doluşunun veya vücudun gereksinimi olan kanın pompalanmasının bozulduğu klinik bir sendromdur.¹

2.1.2. Kalp Yetersizliğinin Sınıflandırması

- Yeni başlangıçlı: İlk kez gelişen
- Geçici: Yineleyen ya da ataklarla seyreden
- Kronik: İnatçı ve stabil, ağırlaşan ya da dekompanze

Kronik KY bulunan hastalarda KY'in ağırlaşması (dekompanstasyon), hastaneye yatış gerektiren en yaygın KY formudur ve KY olgularının % 80'ini oluşturur.¹

2.1.3. Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetersizliği

Diyastolik KY bulunan hastalarda KY semptom ve bulguları vardır ve sol ventrikül EF'si > % 40-50 dolaylarında korunmaktadır.¹³ Hangi sınır değerinde EF'nin korunmuş kabul edileceği konusunda görüş birliği yoktur. Kalp yetersizliği ile ilgili randomize klinik çalışmaların çoğunda EF'nin < % 35 olması sistolik kalp yetersizliği olarak kabul görmüştür.^{14,15}

2.1.4. Epidemiyoloji

KY prevalansı % 2 ile 3 arasında olup 75 yaş üzerinde artarak 70-80 yaş arasındaki nüfusta prevalans % 10 ile 20 arasında görülmektedir. Daha genç yaş gruplarında KY erkekler arasında daha sıktır; bunun sebebi en sık neden olan koroner kalp hastalığının erkeklerde daha erken yaşlarda ortaya çıkmasıdır. Yaşlılarda her iki cinsiyetteki prevalans eşitlenmektedir.¹ Nüfusun yaşlanması, koroner olay gelişen hastalarda sağkalımı uzatılması ve ikincil korunmadaki başarılar sayesinde toplam KY prevalansı yükselmektedir.^{16,17} Aynı şekilde, çeşitli çalışmalarda KY insidansının yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir. Framingham çalışmasında, KY'inin yıllık insidansı 50-59

yaş arası her 1000 erkekte 3 iken, 80-89 yaş arası her 1000 erkekte 27'ye yükselmiştir. Aynı yaş grubundaki kadınlarda yıllık insidans 1000 vakada 2'den 22'ye ulaşmıştır ve kadın/erkek oranı 1/3 olarak bulunmuştur.¹⁸

2.1.5. Etiyoloji

Kalpte işlevsel bozukluk nedenlerinin başında kalp kasında hasar ya da kayıp olması, akut veya kronik iskemi, atriyal fibrilasyon (AF) gibi bir taşiaritminin gelişmesi ya da hipertansiyonla damar direncinde artışın olmasıdır. Miyokart kaybının en sık nedeni koroner arter hastalığıdır. KY bulunan hastaların yaklaşık % 70'inde temel nedendir.^{17,19} Hastaların % 10'unda kapak hastalığı, % 10'unda da kardiyomiyopati bulunmaktadır. Kalp yetersizliği nedenleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Kalp yetersizliği nedenleri¹

Koroner Kalp Hastalığı	Birçok Belirti ve Bulgu
Hipertansiyon	Çoğu zaman sol ventrikül hipertrofisi ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonuyla bağlantılı
Kardiyomiyopatiler	Çoğu zaman sol ventrikül hipertrofisi ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonuyla bağlantılı
İlaçlar	B-blokerler, kalsiyum antagonistleri, antiaritmikler, sitotoksik ilaçlar
Toksinler	Alkol, madde, kokain, eser maddeler (civa, kobalt, arsenik)
Endokrin	Diabetes mellitus, hipo/hipertiroidi, Cushing sendromu, adrenal yetersizlik, aşırı büyüme hormonu, feokromasitoma
Nutrisyonel	Tiamin, selenyum, karnitin eksikliği, obezite, kaşeksi
İnfiltratif	Sarkoidoz, amiloidoz, hemokromatoz, bağ dokusu hastalığı
Diğer	Chagas hastalığı, HIV enfeksiyonu, peripartum kardiyomiyopati, son evre böbrek yetersizliği

2.1.6. Kalp Yetersizliği Semptom ve Bulguları

Kalp yetersizliğinin başlıca semptomları dispne, egzersiz kapasitesinde azalma ve yorgunluktur. Kalp yetersizliğinin başlangıç dönemlerinde dispne yalnızca egzersizle ortaya çıkarken, kalp yetersizliğinin ilerlemesi ile dispne daha az eforla ve hatta istirahat sırasında görülmeye başlar. Dispnenin kaynağı multifaktoriyeldir. En önemli mekanizma interstisyel ve intraalveolar sıvı birikiminin jukstakapiller J reseptörlerini aktive etmesi ve hızlı nefes alıp vermeye neden olmasıdır. Dispneye katkıda bulunan diğer faktörler arasında pulmoner kompliyansın azalması, hava yolu rezistansının artması, solunum kasları/diafragmanın yorgunluğu ve anemi sayılabilmektedir. Ortopne genelde yatar pozisyonda sıvının splanik dolaşım ve alt ekstremiteden santral dolaşıma redistribüsyonu sonucunda pulmoner kapiller basıncın artması ile oluşmaktadır. İleri

derece sol ventrikül disfonksiyonu ya da dekompanze KY durumunda görülebilmektedir. Paroksizmal nokturnal dispne (PND) geceleri hastayı uykudan uyandıran akut nefes darlığı ve öksürük atakları ile karakterizedir.

Kalp yetersizliğinin semptomları Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2. Kalp yetersizliği semptomları²⁰

Major Semptomlar	Minör Semptomlar
Dispne	Kilo kaybı
Ortopne	Öksürük
Paroksizmal nokturnal dispne (PND)	Noktüri
Periferik ödem	Çarpıntı
Pulmoner ödem	Periferik siyanoz
Yorgunluk	Depresyon
Egzersiz kapasitesinde azalma	
Kaşeksi	

Kalp yetersizliği, yerleşik kardiyovasküler olay olup olmaması, neden olan risk faktörlerinin varlığı ve hastanın semptomlarına göre evrelendirilir. Buna göre; Evre A, kalp yetersizliği gelişmesi için yüksek risk altında olup yapısal kalp hastalığı olmayan hastaları; Evre B, yapısal kalp hastalığı olan fakat olup kalp yetersizliği kliniği bulunmayan hastaları; Evre C, altta yatan yapısal kalp hastalığına bağlı kalp yetersizliği semptom ve bulguları olan hastaları; Evre D, mekanik dolaşım desteğine, sürekli inotropik desteğe veya kardiyak transplantasyona gerek duyan son dönem kalp yetersizliği hastalarını kapsar. Bu sınıflama sistemine göre kalp yetersizliği gelişmesi bazı risk faktörleri ile ilişkilidir ve miyokardiyal hasarla başlar. Bu sınıflamanın önemi; sol ventrikül fonksiyon bozukluğu saptanmadan tedaviye başlandığında kalp yetersizliğine bağlı mortalite ve morbidite azaltılabilmektedir.²¹

Tablo 3. Kalp yetersizliğinin yapısal anormalliğe göre (American College of Cardiology/ American Heart Association)(ACC)/AHA) ya da fonksiyonel kapasiteyle ilişkili semptomlara göre (NYHA) sınıflandırılması^{14,22}

ACC/AHA Kalp Yetersizliği Evreleri		NYHA Fonksiyonel Sınıflandırması	
Evre A	Kalp yetersizliği gelişme riski yüksek. Saptanan herhangi bir yapısal ya da işlevsel anormallik yok; herhangi bir bulgu ya da semptom yok.	Sınıf I	Fiziksel hareket kısıtlanması yok. Olağan fiziksel etkinlik beklenenin üzerinde halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yol açıyor.
Evre B	Kalp yetersizliği gelişmesiyle yakından bağlantılı gelişmiş yapısal kalp hastalığı var, ancak herhangi bir bulgu ya da semptom yok	Sınıf II	Hafif hareket kısıtlanması var. Dinlenme halinde rahat, ancak olağan fiziksel etkinlik halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yol açıyor
Evre C	Semptomatik kalp hastalığı ve altta yatan yapısal kalp hastalığı var.	Sınıf III	Belirgin hareket kısıtlanması var. Dinlenme halinde rahat, ancak olağan düzeyin altında fiziksel etkinlik halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yol açıyor
Evre D	Maksimum tıbbi tedaviye rağmen gelişmiş yapısal kalp hastalığı ve dinlenme halinde saptanmış kalp yetersizliği semptomları var.	Sınıf IV	Rahatsızlık duymadan herhangi bir fiziksel etkinliği sürdürmüyor. Dinlenme sırasında semptomlar var. Herhangi bir fiziksel aktivite yapılması durumunda rahatsızlık artıyor.

KY tanısında kullanılan Framingham kriterleri Tablo 4’de belirtilmiştir. İki major veya 1 major ve 2 minör kriterin bulunması KY tanısı koymak için yeterlidir.

Tablo 4. Kalp yetersizliği tanısında Framingham kriterleri²³

Major kriterler	Minör kriterler
PND veya ortopne	Ayak bileği ödemi
Boyun venöz dolgunluğu	Gece öksürüğü
Raller	Efor dispnesi
Kardiyomegali	Hepatomegali
Akut pulmoner ödem	Plevral effüzyon
S3 galo	Maksimum vital kapasitenin 1/3 oranında azalması
Juguler venöz basıncın >16 cm H ₂ O	Taşikardi (kalp hızının >120/dk olması)
Dolaşım zamanının >25 sn olması	
Hepatojugüler reflü	

2.1.7. Kalp Yetersizliğinde Prognoz

Sonlanım genellikle olumsuzdur, ancak bazı hastalar uzun yıllar yaşayabilmektedir. Genelde hastaların % 50’si 4 yıl içinde ölmektedir. KY nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların % 40’ı 1 yıl içinde ölmekte ya da yeniden hastaneye yatmaktadır.¹

2.1.8. Tedavi

2.1.8.1. Farmakolojik Olmayan Tedavi Yöntemleri

Semptomatik KY'de sıvı retansiyonunu önlemek için sodyum kısıtlanması yapılır. Diyetteki tuz miktarı NYHA sınıf I-II olan hastalarda 3 gr altında, NYHA sınıf III-IV olan hastalarda ise 2 gr altında olmalıdır. Hastalar yaygın tüketilen gıdaların tuz içeriği konusunda eğitilmelidir.

Özellikle hiponatremi ile seyreden şiddetli KY semptomları olan hastalarda günlük sıvı alımının 1.5-2 L ile sınırlandırılması düşünülebilir. Hafif ya da orta şiddette semptomları olan bütün hastalarda rutin sıvı kısıtlamasının klinik yarar sağlamadığı düşünülmektedir.²⁴ Alkol negatif inotropik etki yapabilir ve kan basıncında artış ve aritmi riskiyle bağlantılı olabilir. Aşırı tüketim zararlı olabilir. Alkol tüketimi günde 10-20 g ile sınırlandırılmalıdır (günde 1-2 bardak şarap).

KY'nin ilerlemesini önlemek, semptomları azaltmak ve genel sağlık durumunu iyileştirmek için vücut ağırlığı azaltılmalıdır. Kalp yetersizliği olan obez kişilerde [vücut kitle indeksi (VKİ) >30 kg/m²] Kalp yetersizliği bulunan hastalarda sigarayı bırakmanın etkilerini, ileriye dönük olarak değerlendiren çalışma yapılmamıştır. Gözlem çalışmaları, sigarayı bırakmayla morbidite ve mortalite azalması arasındaki pozitif ilişkiyi desteklemektedir.^{25,26} Hastaların destek ve önerilerle sigarayı bırakması sağlanmalıdır.

2.1.8.2. Farmakolojik Tedavi

Tıbbi tedavinin hedefleri yaşam süresini uzatmak ve semptomları fonksiyonel durumu iyileştirmektir.

ADE İnhibitörleri: Kontrendikasyon ya da tolerans sorunu yoksa semptomatik KY bulunan ve EF < % 40 olan bütün hastalarda ADE inhibitörü tedavisi uygulanmalıdır. ADE inhibitörleri kardiyak atım hacmini artırır, konjestif semptomları azaltır, kardiyak disfonksiyonun progresyonunu yavaşlatır ve kardiyovasküler mortaliteyi azaltırlar.^{27,28} Hastaneye yatırılmış hastalarda ADE inhibitörü tedavisi taburcu edilmeden önce başlatılmalıdır. ADE inhibitörlerinin etkinliği Coopertaive North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS), Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOSVD) ve A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure (V-HeFT)

çalışmalarında gösterilmiştir.²⁷⁻³⁰ CONSENSUS çalışmasında enalaprilin kalp yetersizliği olan hastalarda mortaliteyi azalttığı saptanmıştır. V-HeFT çalışmasında ADE inhibitörlerinin hidralazin ve isosorbid dinitrat kombinasyonuna göre mortalitede daha fazla iyileşme sağladığı gösterilmiştir.²⁸

ADE inhibitörleri asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda da yararlıdır. Tedavi edilen hastalarda kardiyak fonksiyonlar daha iyi korunur ve semptomatik kalp yetersizliğine ilerleme olasılığı azalır.³⁰ ADE inhibitörleri zaman zaman böbrek işlevinde bozulma, hiperpotasemi, semptomatik hipotansiyon, öksürük, çok seyrek olarak da anjiyo ödeme yol açabilmektedir. ADE inhibitörleri yalnızca böbrek fonksiyonları yeterli ve serum potasyum düzeyi normal olan hastalarda kullanılmalıdır.³¹

Beta Blokerler: Kalp yetersizliği olan hastalarda beta blokerlerin olaysız sağkalım oranlarını iyileştirdiği gösterilmiştir.³²⁻³⁴ Beta bloker tedavi, hipertansiyondan bağımsız olarak, NYHA sınıf II, III ya da IV kalp yetersizliği olan hastalarda düşünülmelidir. MERIT-HF çalışmasında, sınıf II IV kalp yetersizliği ve ejeksiyon fraksiyonu % 40'ın altında olan 3991 hasta metoprolol CR/XL (kontrollü salınan/uzun etki süreli) ile plasebo gruplarına randomize edilmiştir. Metoprolol 12,5 veya 25 mg/gün dozda başlanmış ve kademeli olarak her iki haftada bir hedef doz olan 200 mg/gün'e kadar arttırılmıştır. Metoprolol kolunda tüm nedenlere bağlı mortalite anlamlı derecede azaldığı için çalışma erken sonlandırılmıştır. Tüm nedenlere bağlı ölümden % 34 (p=0,00015), KY nedeniyle hastaneye yatışta ise % 31 (p<0,001) oranında azalma elde edilmiştir.³⁵

CIBIS II çalışması çok merkezli olup sınıf III veya IV KY ve ejeksiyon fraksiyonu % 35'in altında olan 2647 hasta bisoprolol ve plasebo gruplarına randomize edilmiştir.³⁶ Hastalar aynı zamanda diüretik ve ADE inhibitörü tedavilerini de almıştır. Optimal hedef doz olan 10 mg/gün bisoprolol tedavisinin mortalite üzerine olan etkileri araştırılmıştır. 1,4 yıllık takip sonrasında, bisoprololün mortalite üzerine olan olumlu etkisi nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır. Tüm nedenlere bağlı mortalitede anlamlı derecede azalma saptanmıştır (% 11,8 vs % 17,3). Bütün nedenlere bağlı hastaneye başvuruda % 15 ve KY'ne bağlı hastaneye başvuruda % 30 oranında azalma saptanmıştır (p<0,0001).

Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS)³⁷ çalışmasına sınıf III veya IV KY ve EF % 25'in altında olan 2289 hasta alınmıştır.

Hastalar karvedilol ve plasebo gruplarına randomize edilmiştir. Karvedilolün plaseboya göre mortalite oranlarında anlamlı derecede azalmaya neden olmasından dolayı çalışma 10,4 aylık izlem süresi sonrasında erkenden sonlandırılmıştır. Karvedilol mortaliteyi % 35 oranında azaltmıştır (p=0.00013).

Karvedilol ile KY nedeniyle hastaneye yatış ve herhangi bir nedenle hastaneye yatış sayıları anlamlı olarak azalmıştır (p<0,001). Study of the Effects of Nebivolol on Outcomes and Hospitalisation in Seniors with Heart Failure (SENIORS)³⁸ nebivololün morbidite ve mortalite üzerine olan etkisini araştıran ilk ve tek randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmadır. Bu çalışmaya, 70 yaş ve üzerinde, EF'si % 35 veya altında olan 2135 hasta alınmıştır. Nebivolol günde tek doz 1,25 mg olarak başlanmış ve tolere eden hastalarda 16 hafta içerisinde 10 mg'a kadar arttırılmıştır. Bu çalışmanın birincil sonlanım noktaları tüm nedenlere bağlı mortalite veya kardiyovasküler nedenle hastane başvurularıdır. 21 aylık tedavi periyodu sonrasında, nebivolol grubundaki hastaların % 31,1'i ve plasebo grubundaki hastaların % 35,3'ü birincil sonlanım noktalarına ulaşmıştır (p=0,039).

Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET)²⁷ çalışmasında, NYHA sınıf II-IV, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu % 35'in altında olan, ADE inhibitörü ve diüretik tedavisi alan 1511 hasta günde iki kez 25 mg karvedilol veya günde iki kez 50 mg metoprolol gruplarına randomize edilmiştir. 5 yıllık izlemin sonucunda, diüretik ve ADE inhibitörü ile tedavi edilen hastalarda karvedilol ile metoprolole göre sağkalım sürelerinin daha fazla olduğu saptanmıştır. Karvedilol ile tedavi edilen grupta mutlak mortalite % 5,7 oranında azalmıştır. Karvedilol ortalama sağkalım süresini metoprolole göre 1,4 yıl daha fazla uzatmıştır. Tüm nedenlere bağlı mortalite karvedilol grubunda % 34, metoprolol grubunda % 40 olarak saptanmıştır (p=0,0017).

Bisoprolol günde bir kez 1,25 mg, karvedilol günde iki kez 3,125-6,25 mg, metoprolol CR/XL günde bir kez 12,5-25 mg ya da nebivolol günde bir kez 1,25 mg dozunda başlanmalıdır. Dozlar kan basıncı, kalp hızı, ağırlık ve klinik durum takip edilerek önceki beta bloker dozu tolere ediliyorsa, 1-2 haftada bir arttırılmalıdır.

KY'nin ağırlaştığını düşündüren bulgular, semptomatik hipotansiyon (örn. sersemlik hali) ya da aşırı bradikardi (kalp hızı <50 atım/dk) varsa doz yükseltilmemelidir. Yukarıdaki sorunlar yoksa, kanıta dayalı hedef doza-bisoprolol günde bir kez 10 mg, karvedilol günde iki kez 25-50 mg, metoprolol CR/XL günde bir

kez 200 mg ya da nebivolol günde bir kez 10 mg–ya da tolere edilen maksimum doza ulaşana kadar beta bloker dozu iki katına çıkarılmalıdır.¹

Anjiyotensin Reseptör Blokerleri (ARB): Ejeksiyon fraksiyonu <% 40 olan ve ADE inhibitörlerini tolere edemeyen NYHA fonksiyonel sınıf II-IV kalp yetersizliği hastalarında alternatif tedavi olarak kullanımı önerilmektedir. Kalp yetersizliğinde ADE inhibitörleri ile ARB’leri karşılaştıran The Evaluation of Losartan in the Elderly (ELITE) II çalışmasında EF’si düşük (<%40) ve NYHA sınıf II-IV olan hastalar losartan 50 mg/gün ve kaptopril 3x50 mg/gün gruplarına randomize edilmiştir. İki grup arasında tüm nedenlere bağlı ölüm (% 17,7 vs % 15,9, p=0,1) ve kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış (% 17,1 vs % 18,6, p=0,3) açısından anlamlı fark saptanmamıştır.²⁸ Anjiyotensin reseptör blokerlerinin kalp yetersizliğinde kullanımı ile ilgili klinik kanıtlar birkaç ARB üzerinde yoğunlaşmaktadır. Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) ve Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) çalışmalarında kandesartan ve valsartanın kalp yetersizliği olan hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azalttığı fakat tüm nedenlere bağlı mortaliteyi etkilemediği gösterilmiştir.²⁹⁻³² CHARM-Alternatif çalışmasında ADE inhibitörü almayan hasta grubunda kardiyovasküler ölüm ve kalp yetersizliği nedeniyle hastane başvurularında plaseboya göre % 23 oranında düzelme saptanmıştır (p=0,0004).³² Val-HeFT çalışmasındaki ADE inhibitörü ya da beta bloker almayan hastaların alt grup analizinde, valsartanın kombine morbidite ve mortalite son noktalarında iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir.²⁹ Yine, CHARM çalışmasında ejeksiyon fraksiyonu % 40’ın üzerinde olan hastalarda kardiyovasküler ölüm ya da hastane başvurularını plaseboya göre % 11 oranında azalttığı gösterilmiştir (p=0,1).³³

Diüretikler: Kalp yetersizliği ve klinik konjesyon bulgu ya da semptomları olan hastalarda diüretikler tavsiye edilmektedir. Diüretikler KY hastalarında pulmoner ve sistemik venöz konjesyon semptom ve bulgularının giderilmesini sağlar.³⁴ Diüretikler hafif KY semptomları bulunan hastalarda renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonuna neden olur ve genellikle bir ADE inhibitörü/ARB ile kombinasyon halinde kullanılmalıdır. Doz belirlenirken hastanın bireysel gereksinimleri göz önünde bulundurulmalı ve hasta klinik açıdan dikkatle izlenmelidir. Orta şiddette ya da şiddetli KY’de genellikle bir kıvrım diüretiği gerekli olacaktır. Dirençli ödemde kıvrım diüretikleriyle kombinasyon halinde tiyazid diüretikler kullanılabilir, ancak dehidratasyon, hipovolemi, hiponatremi ya da hipopotasemi konusunda dikkatli

olunmalıdır. Diüretik tedavisi sırasında potasyum, sodyum ve kreatinin düzeylerinin izlenmesi çok önemlidir.

Aldosteron Antagonistleri: Kontrendikasyon ya da tolerans sorunu yoksa, EF <% 35 olan ve semptomatik KY bulunan (NYHA fonksiyonel sınıf III ya da IV) ve hiperpotasemi ya da önemli boyutlarda böbrek fonksiyon bozukluğu bulunmayan bütün hastaların tedavisine düşük doz aldosteron antagonisti de eklenmelidir. Bir ADE inhibitörünü de kapsayan mevcut tedaviye aldosteron antagonistleri eklendiğinde ağırlaşan KY nedeniyle hastaneye yatışları azaltır ve sağkalımı olumlu etkiler. RALES çalışmasında EF <% 35 ve NYHA fonksiyonel sınıf III-IV kalp yetersizliği olan 1663 hastaya diüretik, ADEI (% 95) ve digoksenden (% 74) oluşan geleneksel tedaviye ek olarak 25-50 mg/gün spironolakton uygulanmıştır.³⁵ Spironolakton tedavisinin başlatılmasını izleyen ortalama 2 yılda ölümlerde % 30 relatif risk azalması, KY'nin ağırlaşması nedeniyle hastaneye yatışlarda ise % 35 relatif risk azalması sağlanmıştır. Spironolakton ile NYHA sınıfında da düzelme olmuştur. EPHESUS çalışmasına akut miyokart enfarktüsünden 3-14 gün sonra EF <% 40 olan ve KY ya da diyabet bulunan 6632 hasta dahil edilmiştir.³⁶ Hastalara ADEI/ARB (% 87) ve beta blokeri de (% 75) kapsayan geleneksel tedaviye ek olarak 25-50 mg/gün eplerenon uygulanmıştır. Eplerenon tedavisi ile ölümlerde % 15 relatif risk azalması sağlanmıştır.

Digoksin: Semptomatik KY ve AF bulunan hastalarda ventrikül hızını yavaşlatmak için digoksin kullanılabilir. AF bulunan ve EF <% 40 olan hastalarda beta blokere ek olarak ya da ondan önce kalp hızını kontrol altına almada kullanılmalıdır. Sinüs ritmi olan semptomatik KY ve EF < % 40 olan hastalarda digoksin tedavisi ventrikül fonksiyonlarını iyileştirmekte, KY'nin ağırlaşması nedeniyle hastaneye yatışları azaltmakta, ancak sağkalım üzerinde etki yapmamaktadır.²⁸

ivabradin: Sinüs düğümünde If kanallarını inhibe ederek kalp hızını yavaşlatan bir ilaçtır. EF ≤%35 ve sinüs ritminde olan, kalp hızı >70 vuru/dk' nın üstünde kalan, kanıtlanmış dozda (ya da tolere edilebilen maksimum dozda) betabloker, ADE inhibitörü (veya ARB) ve bir MRA (ya da ARB) tedavisine rağmen belirtileri devam eden (NHYA sınıf II-IV) hastalarda, KY nedeniyle hastaneye yatışları azaltmak için kullanılabilir. Ayrıca EF ≤%35 ve sinüs ritminde olan, kalp hızı >70 vuru/dk ve betabloker tedavisini tolere edemeyen hastalarda, KY nedeniyle hastaneye yatışları azaltmak için düşünülebilir.³⁹

Hidralazin ve İsosorbid Dinitrat Kombinasyonu: EF < % 40 olan semptomatik hastalarda hem ADE inhibitörleri hem de ARB'ler tolere edilemiyorsa, alternatif olarak hidralazin ve isosorbid dinitrat kombinasyonu kullanılabilir. ADEI, beta bloker ve ARB ya da aldosteron antagonisti tedavisine rağmen semptomların devam ettiği hastalarda tedaviye hidralazin ve isosorbid dinitrat kombinasyonunun eklenmesi düşünülmelidir. Ancak, ADE inhibitörlerine göre daha fazla yan etki oluşturur ve daha az etkilidir.²⁸

2.1.8.3. Cihaz Tedavileri

Kalp yetersizliğinde optimal farmakolojik tedaviye rağmen yüksek morbidite ve mortalite nedeniyle yeni tedavi yöntemleri bulunmaya çalışılmıştır. Araştırmalar sonucunda uygun hastalarda kalp nakli, dinamik kardiyomiyoplasti operasyonu, sol ventrikül destek cihazları, ultrafiltrasyon ve kalıcı kalp pili uygulamaları gibi yöntemler geliştirilmiştir.³⁷ Bu yöntemlerden KRT, mortaliteyi ve morbiditeyi azalttığı kanıtlanmış bir tedavi yöntemidir. KRT atriyoventriküler, interventriküler ve intraventriküler ileti gecikmesine bağlı sol ventrikül fonksiyonlarındaki bozulmanın kardiyak stimülasyon yöntemi ile düzeltilmesidir. Kalp yetersizliği olan hastalarda biventriküler pacemaker (PM) implantasyonu sonucunda sağlanan resenkronizasyon yardımı ile semptomlarda, sol ventrikül fonksiyonlarında ve sağ kalımda olumlu sonuçlar elde edilmiştir.⁶

Kalp yetersizliği hastalarında ilk KRT uygulamaları PR mesafesi uzun hastalara standart iki odacıklı PM implantasyonu sonucunda sağlanan atriyoventriküler (AV) senkronizasyon ile başlamıştır. Sol atriyum ve sol ventrikül kontraksiyonları arasındaki zamanın uzaması diyastolik mitral yetersizliğinin (MY) ve diyastolik doluş süresinin kısalmasına yol açmaktadır. Birinci derece AV bloklu hastalara implante edilen çift odacıklı PM ile sağlanan AV senkronizasyon sonucunda diyastolik doluşta düzelme ve diyastolik MY'de azalma sağlanmıştır. Ancak, iki odacıklı PM tedavisi ile sağlanan AV optimizasyonun uzun dönem yararı bulunmamıştır.⁴⁰ Tüm kalp yetersizlikli hastaların % 15'inin, NHYA evre III-IV olanların ise % 30-50'sinin geniş QRS kompleksine sahip olduğu bildirilmiştir.⁴¹ QRS süresi ile ejeksiyon fraksiyonu arasında ters ilişki olduğu ve QRS süresi arttıkça bu ters ilişkinin kuvvetlendiği gösterilmiştir.³⁸ Kalp yetersizliğinde biventriküler PM uygulaması ve yararları 1994 yılında Cazeau ve arkadaşları⁴² tarafından gündeme getirilmiştir. İleri derece kalp yetersizliği ve geniş QRS morfolojisi olan hastalarda biventriküler PM implantasyonu sonrası klinik ve hemodinamik

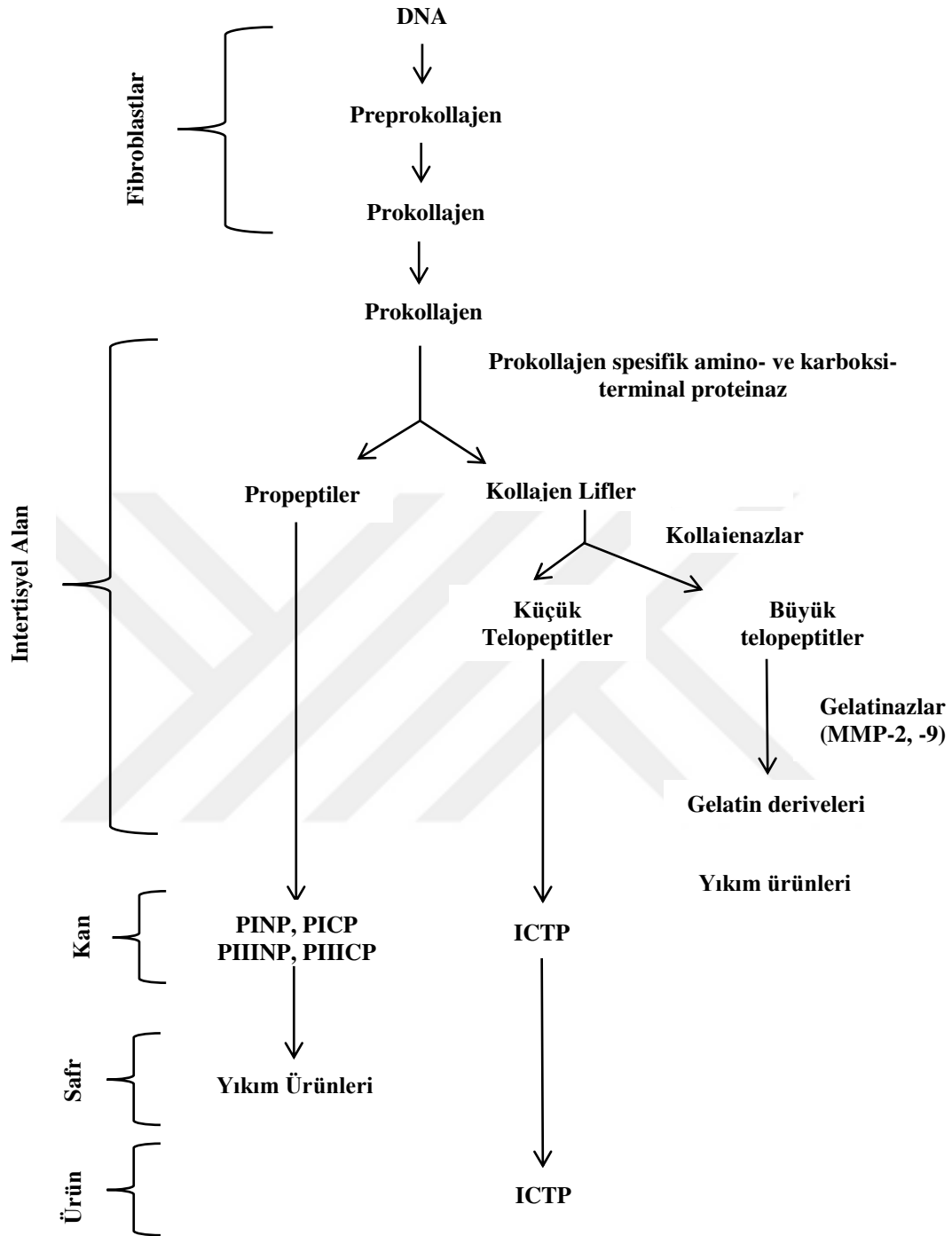
iyileşme oluğunu bildirmişlerdir. Ancak kalp yetersizliğinde biventriküler PM uygulamalarında dönüm noktası, 1998'de Daubert ve arkadaşları⁴³ tarafından tüm sistemin transvenöz yolla takılması olmuştur. Sol ventrikül elektrodu ilk kez koroner sinüs yoluyla implante edilmiştir. Bu tarihten sonra KRT'nin kalp yetersizliğindeki yararını gösteren randomize kontrollü çalışmalar yapılmaya başlanmıştır.

2.2. Kardiyak Fibrozis ve Sol Ventrikül Dissenkronisinin Fizyopatolojisi

2.2.1. Kollajen Sentez ve Yıkımı

Kollajen temel yapı proteini'dir. Fibroblastlar tarafından üretilir. Ekstrasellüler matriksin (ESM) % 85'i tip I kollajen ve % 11'i tip III kollajen oluşmaktadır. Kollajen sentez ve yıkımı, iskemi veya inflamasyon olmayan durumlarda 80 ila 120 gün arasında dengede olduğu tahmin edilmektedir.⁴⁴ Bu döngü fibroblastlar ve fibroblastlardan ayrıştırılan miyofibroblastlar tarafından düzenlenmektedir. Bu hücreler mekanik gerilime, otokrin ve parakrin faktörler (örn; anjiotensin II gibi vazoaktif peptitler ve transforme büyüme faktörü ya da bağ doku büyüme faktörü gibi büyüme faktörleri) ve dolaşımda üretilen hormonlar (örn; aldosteron) tarafından düzenlenmektedir. Bunlara ek olarak monosit ve makrofajlardan salgılanan proinflamatuvar sitokinlerde (örn; tümör nekroz faktör, interlökin-1 ve -6) fibroblastların ve miyofibroblastların fonksiyonlarını etkilemektedir. Yukarıda sayılan bu faktörlerin farklı oranlardaki etkileri sonucunda kollajen liflerinin öncülerinin sentezi ve yıkımı gerçekleşmektedir.³⁷

Fibroblastlardan salınan prokollajen interstisyel alana geçer. Prokollajen interstisyel alanda prokollajen spesifik amino- ve karboksi- terminal telopeptitazlar ile propeptit ve kollajene ayrılır. Propeptitlerden, kollajenin sentezini gösteren tip I kollajen N- terminal propeptit (PINP), tip I kollajen C- terminal propeptit (PICP), tip III kollajen N- terminal propeptit (PIIINP), tip III kollajen C- terminal propeptit (PIIICP) oluşur. Bunların yıkım ürünleri de kana geçer. Propeptitlerin ayrılmasıyla geriye kalan üçlü sarmal yapıdaki kollajen diğer kollajenlerle birleşerek kollajen lifleri oluşur. Oluşan kollajen lifleri de intestinal kollajenaz (MMP-1), nötrofil kollajenaz (MMP-8) ve kollajenaz-3 (MMP-13) ile küçük ve büyük telopeptitlere ayrılır. Küçük telopeptitler, kollajen tip I'ın yıkımını gösteren C-terminal telopeptit kollajen tip I (ICTP)'dir. Büyük telopeptitler ise spontan olarak üçlü sarmal yapısı bozularak gelatinazlar (MMP-2,-9) aracılığıyla yıkılırlar (Şekil 1).¹¹



PIIINP: Tip III Kollajen N-Terminal Propeptit, **PINP:** Tip I Kollajen N-Terminal Propeptit, **PICP:** Tip I Kollajen C-Terminal Propeptit, **ICTP:** Tip I Kollajen C-Terminal Telopeptit, **MMP:** Matriks metalloproteinazlar.

Şekil 1. Tip I ve Tip III kollajenin yapımı ve yıkımı¹¹

2.2.2. Ekstrasellüler Matriks ve Remodeling İlişkisi

KY'de ESM dengesinin bozulması kardiyak fibrozise neden olmaktadır. Kardiyak fibrozis, diyastolik fonksiyon ve pompalama kapasitesinin temel belirleyicisidir ve aritmiye zemin hazırlamaktadır.⁴⁴ Çeşitli nedenlerle ortaya çıkan miyosit hasarı veya nekrozu ve sonrasında, hemodinamik yüklenmeye ve eşlik eden nörohümorale faktörlere bağlı olarak miyosit düzeninde ve ESM yapısında birtakım değişiklikler başlar (yeniden şekillenme-remodelling). Sol ventrikül geometrisi, giderek artan dilatasyona ve hipertrofiye bağlı olarak değişir, ventrikül daha küresel bir şekil alır. Sol ventrikül boyutlarında izlenen artış, kalbin duvarları üzerindeki hemodinamik stresi artırır ve papiller kas-mitral kapak geometrisinin bozulmasına bağlı olarak gelişen MY'yi artırır. Bu değişiklikler “yeniden şekillenme” sürecini daha da hızlandırır. Kardiyak yeniden şekillenme, kalp yetersizliği semptomları gözlenmeden aylar, hatta yıllar önce başlar, semptomlar geliştikten sonra da devam eder.

Yeniden şekillenme sürecinin ilerlemesinde sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı olarak gelişen nörohümorale aktivasyonun önemli rolü vardır. Sempatik tonus artar. Dolaşımda veya doku düzeyinde norepinefrin, anjiyotensin II, aldosteron, endotelin ve sitokin düzeyleri artmıştır. Azalmış debiye ikincil doku hipoperfüzyonunu kompanse etmek için artan nörohümorale aktivasyon, kardiyak fonksiyonların daha da bozulmasına neden olur. Renal hipoperfüzyona sekonder renin ve anjiyotensin seviyeleri yükselir. Artan sempatik aktivite, renin-anjiyotensin aktivitesini daha da artırır. Sodyum ve su tutulumu artar, arteriyel ve venöz konstrüksiyon gelişir; sonuçta artan preload ve afterloada bağlı kalbin hemodinamik yükü artar. Nörohümorale aktivasyon ayrıca kardiyomiyositlerin genetik büyüme özelliklerini değiştirir ve bu hücreler üzerindeki oksidatif stresi artırır. Sonuçta hücre düzeyinde miyokart kasılması bozulur, apoptoza eğilim artar. Bunu destekleyen bir çalışmada artan sitokinlerin ve nörohormonların, MMP mRNA düzeylerini arttırdıkları gösterilmiştir.²²

Fibroblastlarda proliferasyon, fenotipik değişiklik ve /veya aktivitesinde artış ile MMP ekspresyonu artar.⁴⁴ Artan metalloproteinazların etkisi ile interstisyel doku yapısında önemli değişiklikler olur; Kollajen tip I sentezi azalırken, kollajen tip III artar. Sentezlenen tip III kollajen ince olup oluşan tip I kollajen de ince ve denaturasyona dayanıklı olmaz. ESM'de meydana gelen bu değişiklikler, miyosit dizilimini ve kalbin geometrisini bozarak ventriküler dilatasyona neden olur.^{45,46}

Değişen miyosit dizilimi ve artan interstisyel fibrozis, intraventriküler iletide gecikmelere ve dal bloklarına neden olur. Özellikle sol dal bloğu, anormal ventriküler aktivasyona, mitral ve aortik kapakların geç açılıp kapanmasına neden neden olur. Bu şekilde kalbin mekanik özellikleri değişerek ejeksiyon fraksiyonu ve kardiyak output azalır, sol ventrikül volümü ve mitral yetersizliği artar. Miyositlerde meydana gelen yapısal değişikliklere ve artan interstisyel fibroze bağlı olarak uyarı iletiminde heterojenite meydana gelir ve re-entran aritmilere zemin oluşur.⁴⁷ Tüm bu mekanik, nörohormonal ve sitokin yollarının aracılık ettiği patolojik süreçlerin sonucunda miyokart fibrozisi gelişir.⁴⁸

Gelişen fibroz doku; miyokart disfonksiyonu ve yetersizliğinin önemli bir göstergesidir. Non invazif testler ile fibrozisin değerlendirilmesi klinik açıdan tedavi stratejisinin belirlenmesi ve hastanın takipleri için kullanışlı bir araç olabilir. KY deneysel çalışmalarında, mekanik yük artışı ile birlikte prokollajen tip III mRNA'nın arttığı ve bunun sonucunda fibroblastlardan kollajen sentezinin de arttığı gösterilmiştir.⁴⁹⁻⁵¹ Kardiyak kollajen döngüsünün biyokimyasal belirteçlerle ölçülmesi kardiyak doku onarımının ve fibrozisin gösterilmesinde yararlı olduğu hem deneysel hem de klinik⁵² olarak gösterilmiştir.

Miyokardiyal fibrozisi azaltmak için başlanan KY tedavisinin etkinliğini değerlendirebilmek için kollajen tiplerinin metabolizmasından kaynaklanan değişik serum peptitlerin ölçümü yapılabilmektedir. Ayrıca bu belirteçler hasta takiplerinde de yol gösterici olabilmektedir.⁵³

2.2.3. Kalp Yetersizliğinde Dissenkroni

Ventrikül veya ventriküllerin sistolik senkronizasyon bozukluğuna dissenkroni denir. Sistolik mekanik dissenkroni, kalbin farklı bölgelerinin koordine olmayan zamanlama ile kasılmasıdır. Miyokart segmentlerinde eş zamanlı kasılma meydana gelmemektedir. Sistolik dissenkronide elektrokardiyografide (EKG), QRS süresi genellikle uzamış olarak saptanır. QRS süresinde uzama, ventrikül veya ventriküller arası elektromekanik bir gecikmenin olduğunun basit bir göstergesidir. Sol dal bloğu, sağ dal bloğu veya intraventriküler iletimde gecikme morfolojik olarak geniş QRS şeklinde görülür.⁵⁴ QRS genişlemesi, AV dissenkroni, intra-ventriküler dissenkroni ve interventriküler dissenkroniye yol açarak kalp performansını olumsuz etkilemektedir.⁵⁵

KY bulunan tüm hastaların % 15'inde, orta ya da ciddi semptomları olan hastaların ise % 30'undan fazlasında inter-ventriküler ya da intra- ventriküler ileti gecikmesi vardır ve QRS süresi 120 msan'ın üzerindedir, bu durumda sağ ve sol ventrikül kontaksiyonlarında mekanik dissenkroniye yol açar. Söz konusu ileti gecikmesinin dilate kardiyomiyopatili hastalarda morbitide ve mortaliteyi arttıran bağımsız risk faktörü olduğu çok iyi bilinmektedir.⁵⁵

2.2.4. Mekanik Dissenkroni Tipleri

2.2.4.1. Atriyoventriküler Dissenkroni

Sinüs düğümü ve atriyoventriküler düğümün disfonksiyonuna bağlı olarak, atriyum kontraksiyonu ile ventrikül sistolü arasındaki zamanlama uygun olmaz, gecikme olur ve buna atriyoventriküler dissenkroni denir. Buna bağlı olarak mitral kapak tam olarak kapanamaz ve geç diyastolik (presistolik) mitral yetersizliği meydana gelir. İzovolumik kontraksiyon zamanında uzamaya bağlı olarak ventrikül doluş zamanı kısalır. Sonuç olarak, SV doluşunda sol atriyal katkı azalır.^{56,57}

2.2.4.2. İnterventriküler Dissenkroni

Sol dal bloğunda olduğu gibi ventriküllerin elektriksel aktivasyonlarının eş zamanlı olmaması sonucunda sol ventrikül (SV) kontraksiyonu sağ ventrikül (SgV) kontraksiyonuna göre normalde olduğundan daha fazla gecikir. SgV'ye kıyasla, SV kontraksiyonundaki ve relaksasyonundaki gecikme interventriküler dissenkroniye neden olur. SgV kontraksiyonunun daha önce olması sağ ventrikül ejeksiyonunun sol ventrikülün henüz diyastol sonunda olduğu döneme rastlamasına neden olur. SgV içerisindeki yüksek basınç gradienti, transseptal basınç gradiyentini tersine çevirerek septumun sol ventriküle doğru anormal hareketine yol açar ve buna paradoksal septal hareket denir. Sonuç olarak, SV lateral duvar kontraksiyonu gecikirken, septumun erken kontraksiyonu paradoksal septal harekete ve septumun ejeksiyon fraksiyonuna katkısının azalmasına neden olur. Ek olarak, sol dal bloğunda aort kapağının kapanmasındaki gecikme ve mitral kapağın açılmasındaki gecikme sol ventrikül doluş süresinin kısalmasına neden olur.⁵⁸

İnterventriküler mekanik gecikme SV ve SgV preejeksiyon periyodu arasındaki fark olarak tanımlanmaktadır. Preejeksiyon periyodu hesabı pulse wave doppler

ekokardiyografi ile yapılır. EKG'deki QRS dalgasının başlangıcından pulmoner ve aort akımının başlangıcına kadar olan sürenin hesaplanmasıyla bulunur. Daha sonra SV preeksiyon periyodundan SgV preeksiyon periyodunun çıkarılmasıyla interventriküler mekanik gecikme hesaplanır. Bu farkın 40 ms'den büyük olması interventriküler dissenkroniyi gösterir.⁵⁸ Ancak, ekokardiyografik yöntemler ile belirlenen interventriküler dissenkroninin KRT için uygun adayları öngörmede değerinin sınırlı olduğu bilinmektedir.⁵⁸

2.2.4.3. İntraventriküler Dissenkroni

Sol ventrikülün herhangi bir bölgesinin daha önce uyarılması, erken ve geç kontrakte olan bölgelerin ortaya çıkmasına neden olur. Erken kasılan bölgeler, henüz ventrikül içinde basınç düşük olduğundan ejeksiyona neden olamazlar. Geç kasılan bölgelerde kasılma ise yüksek stres ortamında olur ve erken kasılan bölgelerde paradoksal gerilmeye yol açar. Sonuç olarak SV sistolik gücü azalır, sistol sonu volüm ve duvar gerilimi artar, relaksasyon gecikir.⁵⁸

Sol ventrikül lateral duvarı ya da eşzamanlı sağ-sol ventrikül uyarılarak interventriküler ve intraventriküler kontraksiyonun resenkronizasyonu ile daha koordine kontraksiyon elde edilmesiyle çalışılır. Böylece izovolumik kontraksiyon zamanı kısalır, diyastolik doluş süresi uzar, atım volümü artar, paradoksal septal hareket azalır. Sol ventrikül lateral duvarının uyarılmasıyla posterior papiller kas erken uyarılır ve böylece sistolik mitral yetersizliği azalır. Tüm bunlara, zamanla gerçekleşen tersine yeniden şekillenmenin neden olduğu düşünülmektedir.^{59,60}

Parasternal kısa eksen görüntüde papiller kas seviyesinden alınan kesitlerde M-mode ekokardiyografi ile septum ile arka duvar arasındaki hareket gecikmesine bakılarak tespit edilir. Bu sürenin ≥ 130 ms olması intraventriküler dissenkroni lehine yorumlanmaktadır.⁵⁸ SV septum bazali ile lateral duvarın bazaline sample volüm yerleştirilerek doku doppler görüntüleme yöntemi ile alınan görüntülerde, QRS dalgasının başlangıcından pik sistolik dalgaya kadar geçen sürelerin en büyüğü ile en küçüğü arasındaki fark ≥ 65 ms olması intraventriküler dissenkroni göstergesi olarak kabul edilmiştir. İntraventriküler dissenkroni bulunan hastalarda, KRT'ye yanıt ve KRT sonrasında prognoz daha iyi bulunmuştur.^{37,61-64}

2.2.5. Sol Ventrikül Dissenkronisi Ve Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi

Asenkron ventrikül, sol ventrikülde dilatasyona, EF'nin azalmasına neden olmaktadır. Miyokart dokusunda kan akımının yeniden dağılımına neden olur.^{21,37} Kardiyak dokuda fibroz doku birikimi ile yapısal değişiklikler meydana gelir. Histolojik olarak miyokardiyal fibrozis, SV dilatasyonu ile EF depresyonuna,^{36,38} ventriküler aritmilere⁶⁵ ve miyokardiyal kan akımındaki değişiklikler ile koroner akım rezervinin azalmasına neden olmaktadır.⁶⁶

KRT atriyo-ventriküler, interventriküler ve intraventriküler ileti gecikmesine bağlı sol ventrikül fonksiyonlarındaki bozulmanın kardiyak stimülasyon yöntemi ile düzeltilmesini sağlar.⁶ Randomize kontrollü çalışmalarda, ventrikül yeniden şekillenmeyi düzelterek fonksiyonel kapasiteyi arttırdığı gösterilmiştir.⁶⁷⁻⁶⁹ KRT'nin bu etkisi 3 ila 9 aydan sonra başlayıp 18. aya kadar devam etmektedir.⁷

KRT, aşırı kardiyak kollajen tip I sentez ve birikiminin sınırlandırılması KRT'nin etki mekanizmasından biridir.⁷⁰ KRT, anlamlı olarak miyokardiyal kollajen liflerde azalma ile miyokardiyal fibrozisin gerilemesini sağlamaktadır.⁶⁸

2.3. Kardiyak Fibrozis Belirteçleri

Tip I kollajen daha fazla bulunmakla birlikte sert ve deformasyona dirençlidir. Ancak daha az spesifik bir belirteçtir. Tip III kollajen ise daha az bulunmasına ve daha kolay deformasyona uğramasına rağmen daha az spesifiktir.

Miyokart dokusundaki kollajen lifleri, MMP için substrattırlar. MMP 'lerden kollajen tip I ve tip III yıkımında en çok affinitesi olan MMP-1'dir. Farklı dokularda MMP-1'in yeni sentezlenen kollajenin % 40'nın yıkımından sorumludur.⁴⁴ ICTP, kollajen tip I yıkım ürün belirteci olarak kullanılır.¹¹ PINP ile PIIINP ve PICP ile PIIICP kollajen sentez belirteçleri olarak kullanılmaktadır.⁴⁴ Bu belirteçler miyokarda spesifik değildir. Hipertansif, diyabetik hastaların çeşitli organları etkilemesiyle özellikle de vasküler dokuları etkilemesiyle prokollajen parçaları salınır.

Kalp dışındaki diğer organlarda da fibrozis gerçekleşmesiyle bu belirteçlerin düzeyi artabilmektedir. Bu nedenle osteoporoz, renal yetersizlik ya da karaciğerde fibrozisi olan hastalarda da bu belirteçlerin serum düzeyleri artmaktadır.⁶⁹

2.3.1. Tip III Kollajen N-Terminal Propeptit (PIIINP)

PIIINP, kolajen tip III sentez belirteçidir. PIIINP düzeyleri kardiyak orjinlidir. İskemik kalp hastalarında ve dilate kardiyomiyopati hastalarında kardiyak tip III kollajen içeriği ile serum PIIINP düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.¹⁰

KY, dilate ve hipertrofik kardiyomiyopatisi olan hastalarda serum PIIINP düzeyleri sağlıklı gruba göre daha yüksektir. Diyastolik disfonksiyonu gelişen hipertansif hastalarda sadece hipertansif hastalara göre serum PIIINP değerleri daha yüksek bulunmuştur.⁶⁹

Akut miyokart enfarktüsü hastalarında da serum PIIINP düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve PIIINP >5µg/l olması kardiyak ölüm ve hastane içi konjestif KY gelişebileceğini gösteren bir belirteçtir.⁷¹

PIIINP'nin dezavantajı, bazen prokollajenden tam olarak ayrılamaz. Kollajen liflerinden ayırlamadığında kollajen tip III sentezi değerlendirilmesinde yanıltıcı olabilmektedir.⁶⁹

2.3.2. Tip I Kollajen N-Terminal Propeptit (PINP)

Hipertrofik kardiyomiyopati,⁷² sistolik KY⁷³ ve diyastolik KY⁶⁹ olan ve olmayan hipertansif hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında PINP düzeyleri farklı bulunmamıştır.

PINP, PICP ile karşılaştırıldığında tam olarak bölünmediğinden ve monomerlerine yıkılmadığından PINP değerlendirilememektedir.⁶⁹

2.3.3. Tip I Kollajen C-Terminal Propeptit (PICP)

PCIP kollajen tip I sentezinin bir belirteçidir. Prokollajenden tamamen ayrılır.^{9,8} Genel olarak ekstrakardiyak nedenlerle sentezi zordur. Esas olarak kardiyak orjinlidir. Hipertansif kalp hastalarında PICP düzeyleri koroner sinüsten alınan kan örneklerinde önkoldan alınan kan örneklerine göre daha yüksek bulunmuştur. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ise PICP düzeylerinin hem koroner sinüsten hem ön koldan alınan kanda benzer olduğu saptanmıştır.^{9,74-76} İdiopatik dilate kardiyomiyopati⁹ ve hipertansif kalp hastalarında⁸ miyokardiyal fibrozis ile PICP düzeylerinin ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca hipertansif kalp hastalarında, PICP düzeyleri SV kitle indeksi ve SV duvar sertliğiyle ilişkili bulunmuştur.^{23,9,74-76} Aynı benzerlikler dilate

kardiyomiyopati hastalarında da gösterilmiştir.⁷⁷ Ek olarak hipertansif kalp hastalarında PICP düzeyleri, miyokardiyal fibrozis SV duvar sertliği antihipertansif tedavi cevaba paralel olarak azalmaktadır.^{10,8,75} Son olarak kabul edilebilir sensitivite ve spesifite ile korunmuş EF'li hipertansif kalp hastalarında,³⁸ artan PICP düzeyleri ciddi miyokardiyal fibrozis⁷⁴ ile ilişkili bulunmuştur.

2.3.4. Tip I Kollajen C-Terminal Telopektit (ICTP)

ICTP, tip I kollajen'in yıkım belirtecidir.¹⁰ ICTP, dilate kard, yom, yopati (DKM) ve HKM hastalarında arttığı gösterilmiştir. Büyük ihtimalle Serum ICTP düzeyleri miyokarttaki kollajen içeriği ile ilişkilidir. ICTP değerleri >7,6 µg/l olması mortalite artışı ile ilişkili bulunmuştur.⁷⁸

Akut miyokart enfarktüsü geçiren hastalarda PINP veya PIIINP değil ICTP'nin total ve kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir belirleyici olduğu gösterilmiştir.⁷⁹ ICTP'nin PICP ile kombinasyonu tip I kollajenin döngüsünü dolaylı yoldan değerlendirmek için kullanılabilir. Bu bilgi hipertansif hayvan deneylerinden elde edilmiştir.⁸⁰ PICP/ICTP oranı, kollajen tip I sentez ve yıkımın dengesini gösteren bir indeks olabilir. Hipertansif kalp hastalarında bu oranın artışı miyokardiyal fibrozisin ciddiyetini göstermektedir.⁷⁵

2.3.5. İnflamasyon Belirteçleri

Kalp yetersizliğinde inflamasyon belirteçlerinin araştırılması ise 1950'lere dayanmaktadır. 1956 yılında yapılan bir çalışmada C-reaktif protein (CRP) kalp yetersizliği hastalarında tespit edilmiş ve ciddi kalp yetersizliği olan hastalarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir.⁸¹ Natriüretik peptidlerin tanımlanması çok eskiye dayanmasa da klinik kullanıma çok hızlı girmiştir. Vücutta etki gösteren aktif hormon Brain Natriüretik Peptid (BNP'dir. Normal popülasyonda yaşla birlikte düzeyi artmaktadır. Natriüretik peptidlerin tanıma negatif prediktif değerleri daha anlamlıdır. Bu nedenle dispne yakınmasıyla başvuran hastaların, yakınmasının kardiyak kökenli olup olmadığının dışlanması çok yardımcı bir tetkiktir. Bu amaçla önerilen değerler, son Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzunda (2012 yılı) değişikliğe uğramıştır. Akut durumlar için BNP <100 pg/ml, NT-proBNP <300 pg/ml; akut olmayan durumlarda da BNP <35 pg/ml, NT-proBNP <125 pg/ml ise kalp yetersizliği düşünülmemesi

önerilmektedir. KRT ile ventrikül duvarlarının senkron kasılması sağlanarak duvar gerilimi azalmaktadır. Bu şekilde BNP sentezi için en önemli uyarıcı hafifletilmiş olmaktadır. KRT implantasyonu sonrası BNP düzeylerindeki azalmanın bir nedeni de budur. Birçok çalışmada yanıt veren hastalarda BNP düzeyi azalırken, KRT'ye yanıt vermeyen hastalarda, dissenkroni devam ettiği için BNP düzeylerinde azalma gözlenmemiştir.⁸²

2.4. Ekokardiyografik Parametreler

2.4.1. M-Mod Ekokardiyografi

Papiller kas düzeyinden alınan parasternal kısa ya da uzun eksen M-mod ile septum ile posterior duvar kontraksiyonları arasındaki süre (SPDHG) kolaylıkla belirlenebilir. Söz konusu sürenin 130 ms'nin üzerinde olması intraventriküler dissenkroninin göstergesi olarak kabul edilmektedir. Pitzalis ve arkadaşları^{83,84} yapılan iki küçük çaplı kontrollü çalışmada SPDHG'nin sol ventrikül dissenkronisini saptamada oldukça kullanışlı bir parametre olduğu ve 130 ms'nin üzerindeki SPDHG değerinin KRT uygulanan olgularda kalp yetersizliğinin progresyonundaki (klinik durumda kötüleşme, hospitalizasyon, kardiyak transplantasyon ve ölüm) azalma ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Buna karşın, Marcus ve arkadaşları özellikle iskemik dilate kardiyomyopati olgularda olmak üzere septum veya posterior duvara ait belirgin bir endokardiyal hareketin saptanamadığı durumlarda ya da söz konusu hareketin düzensiz olması durumunda SPDHG değerinin ölçümünde güçlükler yaşanabileceğinden söz etmektedirler. Bu durum günlük pratikte SPDHG'nin kullanımını kısıtlayan ciddi bir dezavantajdır. Aynı araştırmacılar 79 olguyu 6 ay süre ile izledikleri çalışmalarında, KRT yanıtız grup ile yanıt veren grup arasında SPDHG değeri açısından anlamlı farklılık saptamamışlardır.⁸⁵ Bu sebeple, M-mod ekokardiyografinin tek başına dissenkroninin belirlenmesinde kullanımı önerilmemektedir.⁸⁶

2.4.2. Konvansiyonel Doppler Görüntüleme

İnterventriküler dissenkroni pulse-wave Doppler ekokardiyografinin kullanıldığı, sol ve sağ ventrikül preeksiyon intervalleri arasındaki zaman farkı ile belirlenebilir. Pulse wave Doppler ile QRS başlangıcından pulmoner ve aortik kapak düzeylerinde ventrikül ejeksiyonlarının başlaması arasındaki süre interventriküler mekanik gecikme

olarak adlandırılmaktadır. Bu sürenin 40 msn ve üzerinde veya aortik preejeksiyon zamanının 140 msn üzerinde olması interventriküler dissenkroninin göstergesi olarak kabul edilmektedir.^{58,87}

2.4.3. Doku Doppler Görüntüleme

Doku Doppler görüntüleme (DDG) miyokardın farklı bölgelerinde pik sistolik hızın ölçülmesine ve söz konusu hızın elektriksel aktivite (QRS kompleksi) ile ilişkisini değerlendirmemize imkân sağlar. Doku Doppler ölçümleri pulse-wave DDG (PW-DDG) ya da post-processing gerektiren renk kodlamalı DDG teknikleri ile yapılabilir. Pulse wave-DDG ile sadece tek bir noktadan miyokardiyal velositenin ölçümü yapılabilir. Eş zamanlı olarak farklı segmentlerin miyokardiyal hızları ölçülemediği için ölçümler her bir segment için peşi sıra tekrarlanır. Bu durum söz konusu teknik için önemli dezavantajları beraberinde getirmektedir. Kalp hızındaki değişimler, respiratuar siklus gibi faktörler miyokardiyal hızı etkileyeceğinden ölçümlerin eş zamanlı yapılamaması hata kaynağı olabilir. Pulse wave-DDG ile QRS kompleksinin başlangıcından sistolik hareketin başlangıcına ya da daha az sıklıkla pik sistolik harekete kadar geçen zaman ölçülmektedir.^{36,64} Septum ve lateral duvarın bazal segmentlerinden ölçülen pik sistolik velositeler arasında 60 msn üzerinde gecikme olması intraventriküler dissenkroniye işaret etmektedir.^{36,6}

Bordachar ve arkadaşları³⁵ PW-DDG ile belirlenen dissenkroninin KRT sonrası kardiyak outputda düzelme ve mitral yetersizlikte azalma ile olan ilişkisinden bahsetmişlerdir. Bununla birlikte yukarıda bahsedildiği gibi PW-DDG uygulaması zaman alıcı ve potansiyel hata kaynakları içeren bir yöntemdir. Buna karşın renk kodlamalı DDG (C-DDG) tekniği post-processing uygulama gerektirmesine rağmen PW-DDG'a ait potansiyel hata kaynaklarından büyük ölçüde izole edilmiştir. Bu renk kodlamalı görüntülerde farklı miyokardiyal segmentlerin hızları post-processing uygulamalar sayesinde eş zamanlı olarak elde edilebilir ve aynı grafik üzerinde değerlendirilebilir. Miyokardiyal hız traseleri farklı ekokardiyografik pencerelerden yazdırılabilir. İki-segmentli modelde, apikal dört boşluk görüntüde septum ile lateral duvar arasında gecikme hesaplanabilmektedir. Yine, dört-segmentli modelde septum, lateral, inferior ve anterior duvarların bazal segmentleri kullanılmaktadır. En erken pik yapan hız eğrisinin pik noktası ile en geç pik yapan eğrinin pik noktası arasında geçen

sürenin 65 msn ve üzerinde olması SV dissenkronisi olarak tanımlanmaktadır.³⁷ Söz konusu tekniğin bu sınır değeri kullanıldığında, KRT sonrası klinik iyileşmeyi öngörmedeki duyarlılık ve özgüllüğü sırası ile % 80 ve % 80, SVESV’de % 15 azalma olarak tanımlanan, SV tersine yeniden şekillenmeyi öngörmedeki duyarlılık ve özgüllüğü % 92 ve % 92 olarak bildirilmiştir.³⁷ Yu ve arkadaşları⁸⁸ renk kodlamalı DDG tekniğini bir adım daha ileri taşıyarak 12 segment modelini geliştirmişlerdir. Söz konusu yöntem ile 12 farklı SV segmentinden elde 12 eğri elde edilmektedir. Eğrilerden hesaplanan 12 farklı sürenin standart sapması dissenkroni indeksi olarak tanımlanmakta ve 33 msn ve üzerinde olmasının SV tersine yeniden şekillenmesini öngörmedeki duyarlılık ve özgüllüğü sırası ile % 96 ve % 78 olarak bildirilmektedir. Aynı çalışmada 12 segment modeli diğer DDG ve strain rate görüntüleme temelli diğer parametreler ile karşılaştırıldığında SV tersine yeniden şekillenmesini öngörmeye en güçlü ve bağımsız parametre olarak bildirilmektedir. Bununla birlikte DDG’den türetilmiş tekniklerin bir takım dezavantajları da mevcuttur. En önemlisi bazı olgularda hangi sistolik hızın pik hız olduğunu belirlemede yaşanan güçlülüdür. Ek olarak pik velositelerin standart sapmalarının hesaplandığı teknikler oldukça zaman alıcı ve operatör bağımlılığı yüksek tekniklerdir. Pulse wave-DDG ve C-DDG’nin kısıtlamalarından biri de pik sistolik hız olarak ölçülen segmental longitudinal miyokardiyal hareketin, aktif olarak kasılan bir segmente mi yoksa komşu segmentlerin aktif kasılmasına bağlı pasif bir hareket mi olduğunu ayırt edememesidir.

2.5. Kalp Yetersizliğinde Kardiyak Resenkronizasyon Çalışmaları

- PATH-CHF (Pacing Therapies for Congestive Heart Failure) çalışması: Çalışmaya NYHA evre III-IV, QRS ≥ 120 ms ve PR ≥ 150 ms olan 53 hasta alınmıştır. Primer sonlanım 6 dakika yürüme testi olarak planlanmıştır. Çalışma sonucunda KRT ile 6 dakika yürüme testinde % 23 artış sağlanmıştır. Ayrıca NYHA evresinde düzelleme, yaşam kalitesinde artış ve kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatışta azalma tespit edilmiştir. KRT ile sağlanan yararlı etkiler 1 yıllık izlemde de devam etmiştir.^{89,90}

- MUSTIC (Multisite Stimulation in Cardiomyopathy) çalışması: Cihazların tamamı transvenöz yolla implante edilen ilk randomize çalışmadır. PM endikasyonu olmayan NYHA sınıf III, QRS ≥ 150 ms, EF ≤ 35 , sol ventrikül diyastol sonu çapı (DSC) ≥ 60 mm ve egzersiz mesafesi ≤ 450 m olan 58 hasta çalışmaya alınmıştır. On iki

ayın sonunda 6 dakika yürüme testi bazale göre %23 (ortalama 70 m) oranında artmıştır (p <0.001). Minnesota yaşam kalite skorlaması %36 (ortalama 17 puan) ve NYHA 0,7 evre azalmıştır.^{6,91}

- MIRACLE (Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation) çalışması: Çalışmaya PM endikasyonu olmayan NYHA evre III -IV, QRS $\geq$ 130 msn, EF $\leq$ % 35 ve SVDİÇ $\geq$ 55 mm 453 hasta alınmıştır. 225 hasta optimal tıbbi tedavi (kontrol) grubuna ve 228 hasta optimal tıbbi tedavi + KRT (tedavi) grubuna randomize edilmiştir. Çalışmanın primer sonlanım noktaları; NYHA sınıfı, yaşam kalite skorlaması ve 6 dakika yürüme testi, sekonder sonlanım noktaları; klinik düzelme, QRS süresi, kardiyak fonksiyonlar, nörohormonal aktivite, kalp yetersizliğinde kötüleşme, morbidite ve mortalite şeklinde planlanmıştır. Hastalar 6 ay izlenmişlerdir. Altı ay sonunda KRT grubunda NYHA evresi ve yaşam kalite skoru azalmış (p <0,001), 6 dakika yürüme testi ve treadmill egzersiz süresi artış göstermiştir (p<0,005). Total egzersiz süresinde kontrol grubuna göre 72 sn artış saptanmıştır. Kalp yetersizliğinde kötüleşmeye bağlı hastaneye yatış, intravenöz pozitif inotropik gereksinimi ve hastanede yatış süresi (ortalama 3.6 gün) azalmıştır. Bu çalışmada 6 ay sonunda mortalitede azalma olmamıştır.³⁷

- VENTAK-CHF / CONTAK-CD çalışması: Standart IKD endikasyonu olan NYHA evre I-IV, QRS $\geq$ 120 msn ve EF $\leq$ %35 olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Randomizasyon çift kör, 3'er aylık 6 ay çapraz ve 6 ay paralel kontrollü olacak şekilde iki fazlı planlanmıştır. 490 hasta randomize edilmiştir. Çalışma sonucunda NYHA evre III-IV hasta grubu dikkate alındığında KRT ile 6 dakika yürüme testi, yaşam kalitesi, sol ventrikül hacim ve fonksiyonlarının iyileştiği gösterilmiştir.⁹²

- MIRACLE-ICD (Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation -ICD) çalışması: Prospektif, çok merkezli, çift kör, randomize çalışmadır. Standart IKD endikasyonu olan ancak PM endikasyonu $\leq$ % 35, sol ventrikül diyastol sonu çapı (DSÇ) $\geq$ 60 mm ve egzersiz olmayan NYHA evre II-IV, QRS $\geq$ 130 msn, EF $\leq$ % 35 olan 369 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalara IKD fonksiyonlu biventriküler PM (KRT-D) implante edilmiştir. 182 hasta KRT inaktif, 187 hasta KRT aktif ve tüm hastalar IKD fonksiyonları aktif olacak şekilde 6 ay takip edilmiştir. Çalışmanın sonucunda kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışta azalma, yaşam kalite skorlamasında iyileşme, treadmill egzersiz süresinde artış, sol ventrikül çaplarında azalma ve EF'de artış saptanmıştır.⁹³

- COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure) çalışması: PM ve IKD indikasyonu olmayan NYHA evre III-IV, QRS $\geq$ 120 msn, EF $\leq$ % 35, SVDSÇ $\geq$ 60 mm olan hastalar alınmıştır. Yaklaşık 2500 kişinin alınması planlanan çalışma erken sonlandırılmıştır. Çalışmaya alınan hastalar (n = 1520) üç tedavi koluna ayrılmış ve ortalama 16 ay takip edilmişlerdir. Hastalar optimal tıbbi tedavi (n = 308), tıbbi tedavi + KRT (n = 617) ve tıbbi tedavi + KRT-D (n = 595) gruplarına randomize edilmişlerdir. Tıbbi tedavi ile KRT, tıbbi tedavi ile KRT-D grupları 12 aylık tedavi sonrası karşılaştırılmıştır. Tüm nedenlere bağlı mortalite ve tüm nedenlere bağlı hospitalizasyon % 18,6 ve % 19,3 azalmıştır (p =0,015 ve p =0,011). Kalp yetersizliğine bağlı ölüm ve hospitalizasyon % 34 ve % 40 azalmıştır (p =0,002 ve p<0,001). Tüm nedenlere bağlı mortalite % 24 ve % 36 azalmıştır (p=0,06 ve p = 0,004). İlk defa bu çalışmada KRT'nin mortalite üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir.⁹⁴ KRT çalışmalarının sonlanım noktaları, tasarımı ve sonuçları tablo 5'de özetlenmiştir.⁹⁵

Tablo 5. KRT çalışmalarının sonlanım noktaları, tasarımı ve sonuçları

	Sonlanım Noktaları	Tasarım	Sonuçlar
MUSTIC-SR	6DKYT, YK, pVO2, hastaneye yatış	Tek kör, kontrollü çapraz, 6 ay izlem	KRT-P ile 6DKYT, YK, pVO2'de iyileşme, hastaneye yatışta azalma
MIRACLE	NYHA sınıf, YK, pVO2	Çift kör, 6 ay izlem	KRT-P ile NYHA, 6DKYT, pVO2'de iyileşme
MUSTIC AF	6DKYT, YK, pVO2, hastaneye yatış	Tek kör, kontrollü çapraz, 6 ay izlem	KRT-P ile 6DKYT, YK, pVO2'de iyileşme, hastaneye yatışta azalma
PATH CHF	6DKYT, pVO2	Tek kör, kontrollü, çapraz, 12 ay izlem	KRT-P ile 6DKYT, pVO2'de iyileşme
MIRACLE ICD	6DKYT, YK, hastaneye yatış	Çift kör, IKD'ye karşı KRT, 6 ay izlem	KRT-D ile hepsinde düzelme (IKD değil)
CONTAK ICD	Mortalite, hastaneye yatış, pVO2, 6DKYT, NYHA sınıf, YK, DSÇ, EF	Çift kör, IKD'ye karşı KRT, 6 ay izlem	KRT-D ile 6DKYT, pVO2'de iyileşme, DSÇ'de azalma, EF'de artış
MIRACLE ICD II	VE/CO2, pVO2, 6DKYT, NYHA sınıf, YK, SV hacimleri, EF	Çift kör, IKD'ye karşı KRT, 6 ay izlem	KRT-P ile NYHA, VE/CO2, SV volümleri, EF'de iyileşme
COMPANION	1. Tüm nedenlere bağlı ölüm veya hastaneye yatış	Çift kör, kontrollü OPT'ye karşı, KRT-P veya KRT-D, 15 ay izlem	KRT-P/KRT-D ile 1'de azalma
CARE-HF	1. Major kardiyak olaya bağlı ölüm veya hastaneye yatış 2. Herhangi bir nedene bağlı ölüm	Çift kör, kontrollü, OPT'ye karşı, KRT-P, 29 ay izlem	KRT-P ile 1 ve 2'de azalma

Tablo 5'in devamı

REVERSE	1. Birleşik sonlanımda kötüleşme 2. SSHi 3. KY'ye bağlı hastaneye yatış 4. Mortalite	Çift kör, kontrollü, OPT'ye karşı, KRT-P±D, 12 ay izlem	Primer sonlanımda anlamlı değişim yok, KRT-P/KRT-D ile 2 ve 3'te azalma 4'te azalma yok
MADIT-CRT	1. KY'ye bağlı olay veya ölüm 2. Mortalite 3. SSH	Kontrollü, KRT-P, KRT-D 2,4 yıl izlem	KRT-D ile 1 ve 3'te azalma 2'de azalma yok
RAFT	1. Herhangi bir nedene bağlı ölüm veya KY'ne bağlı hastaneye yatış 2. Herhangi bir nedene bağlı ölüm 3. Kardiyak nedenli ölüm 4. KY'ye bağlı hastaneye yatış	Kontrollü, KRT-P'ye karşı KRT-D 40 ay izlem	KRT ile 4'te azalma

DSÇ, diyastol sonu çap; EF, ejeksiyon fraksiyonu; IKD, intrakardiyak defibrillatör; KRT-P/D, kardiyak resenkronizasyon tedavisi pacing/defibrilatör; KY, kalp yetersizliği; NYHA, New York Heart Association; OPT, optimal tedavi; PVO, zirve oksijen kullanımı; SSH/i, sistol sonu hacim/indeksi; SV, sol ventrikül; VE/CO₂, ventilasyon/karbondioksit oranı; YK, yaşam kalitesi; 6DKYT, 6 dakika yürüme testi.

2.6. Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisine Yanıtın Öngörülmesi

Genelde çalışmalarda KRT'ye yanıt farklı şekillerde değerlendirilmiştir. NYHA sınıfı, yaşam kalitesi anket puanı, altı dakika yürüme testi mesafesi, kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış sıklığı veya kardiyak mortalite gibi sonlanım noktalarını kullanan çalışmalar bulunmaktadır. Bu parametrelere göre yanıtın değerlendirilmesi problemlere neden olduğu için son yıllarda daha objektif olan ekokardiyografik parametreler kullanılmaya başlanmıştır. EF'nin $\geq$ % 15 artması veya sistol sonu hacminin $\geq$ % 15 azalması (bazı çalışmalarda $\geq$ % 10), MY'de iyileşme gibi kriterler, önemli çalışmalarda yanıtın değerlendirilmesi için kullanılmıştır.⁹⁶ Araştırılmış bu yöntemlere rağmen KRT sonrası hastaların önemli bir oranı (~%30-50) hala tedaviye yanıt vermemektedir.⁶ Bu durumu açıklamak için; uygun olmayan hasta seçimi, sol ventrikül elektrotunun uygun yerde olmaması, son dönem geri dönüşsüz kalp yetersizliği, programlama hatası gibi sebepler sayılabilir.⁹⁷ Ayrıca miyokarttaki skar dokusunun KRT yanıtıyla ilişkili olduğu

gösterilmiştir.⁹⁸ Daha önceki çalışmalarda KRT'ye yanıtı etkileyen parametreler tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. Kardiyak resenkronizasyon tedavisine yanıtı etkileyen parametreler

Parametre	Yanıt Olasılığı Yüksek	Yanıt Olasılığı Düşük
QRS morfolojisi	Sol dal bloğu	Sağ dal bloğu, diğer
QRS genişliği	>150 msn	< 150 msn
Tıbbi tedavi	Hedef dozlarda optimal tedavi	Hedef dozlara ulaşılabilmesi
Sağ ventrikül fonksiyonları	TAPSE > 14 mm Düşük MPI	TAPSE ≤ 14 mm Yüksek MPI
Miyokardiyal canlılık	Uyarı bölgesinde canlılığın olması Miyokardın global olarak canlı olması Skar dokusunun az olması	Uyarı bölgesinde canlılığın olmaması Miyokardın global olarak canlı olmaması Skar dokusunun fazla olması
Mekanik dissenkroni	Olması	Olmaması
Renal fonksiyonlar	Korunmuş veya hafif/orta bozulmuş	Son dönem böbrek yetersizliği

MPI: miyokart performans indeksi; **TAPSE:** triküspid halka düzleminde sistolik yer değiştirmesi

2.7. Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisinin Kılavuzlardaki Yeri

Cihaz tedavisinin hedefi ileri derece kalp yetersizliği olan hastalarda, optimal ilaç tedavisine rağmen semptomatik olan ve ejeksiyon fraksiyonu düşük ($EF < \% 35$) ve QRS uzaması (QRS süresi >120 msn) saptanan NYHA sınıf III-IV hastalarda morbidite ve mortaliteyi azaltmak için kardiyak resenkronizasyon tedavisi uygulanması önerilmektedir.⁹⁹ ACC/AHA/HRS tarafından 2008 yılında yayınlanan cihaza dayalı tedavi kılavuzunda, ejeksiyon fraksiyonu $\% 35$ veya altında, QRS süresi 120 msn veya üzerinde ve sinüs ritminde olan optimal tıbbi tedaviye karşın sınıf III-IV kalp yetersizliği semptomları saptanan hastalarda ICD ile birlikte ya da ICD olmaksızın KRT önerilmektedir (sınıf I, kanıt düzeyi: A). $EF \% 35$ veya altında, QRS süresi 120 msn veya üzerinde ve atriyal fibrilasyonu olan optimal tıbbi tedaviye karşın sınıf III-IV kalp yetersizliği semptomları saptanan hastalarda ICD ile birlikte ya da ICD olmaksızın KRT düşünülebilir (sınıf IIa, kanıt düzeyi: B).

$EF \% 35$ veya altında olan optimal tıbbi tedaviye karşın sınıf III-IV kalp yetersizliği semptomları saptanan ve ventrikülden pacing bağımlılığı yüksek olan hastalarda KRT tedavisi düşünülebilir (sınıf IIa, kanıt düzeyi: C). $EF \% 35$ veya altında, sınıf I-II semptomları olan ve önerilen optimal tıbbi tedaviyi almakta olan hastalarda kalıcı kalp pili ve/veya ICD implantasyonu ile birlikte ventrikülden pacing oranlarının yüksek olacağı tahmin ediliyorsa KRT düşünülebilir (sınıf IIb, kanıt düzeyi: C).¹⁰⁰

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hastalar

Çalışmaya 2013- 2015 tarihleri arasında ÇÜTF Kardiyoloji Anabilim Dalı'na başvuran, güncel kılavuzlarda yer alan KRT endikasyonlarını karşılayan; optimal tıbbi tedaviye rağmen NYHA sınıf II, III ve ambulator IV kalp yetersizliği semptomları olan, $EF \leq 45$ ve EKG'de SDB olanlarda QRS süresi ≥ 120 ms ve SDB olmayanlarda QRS süresi >150 ms olan 51 hasta alındı. Tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve çalışmaya katılmak konusunda yazılı onamları alındı. Hastaların bazal demografik özellikleri, ilaç kullanım durumları kayıt edildi ve fonksiyonel kapasiteleri sorgulandı. Ayrıntılı fizik incelemenin ardından elektrokardiyografik ve ekokardiyografik verileri kaydedildi daha sonra uygun kriterleri kardiyak resenkronizasyon tedavisi uygulandı.

Bütün hastalar, yaş, cinsiyet, diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon ailede koroner arter hastalığı öyküsü ve diğer eşlik eden hastalıklar yönünden sorgulanmıştır. KRT öncesi ve 6 ay sonrasında 12 derivasyonlu EKG çekilmiştir. Hastalara KRT öncesi ve 6 ay sonrasında ayrıntılı ekokardiyografik inceleme yapılmıştır ve kayıt altına alınmıştır. KRT öncesi ve 6 ay sonrasında 6 dk yürüme testi yapılmıştır. Hastalara KRT öncesi ve 6 ay sonrasında serum tip I kollajen C-terminal propeptit ve tip I kollajen C-terminal telopeptit düzeyleri bakılmak üzere kan alınmıştır.

3.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

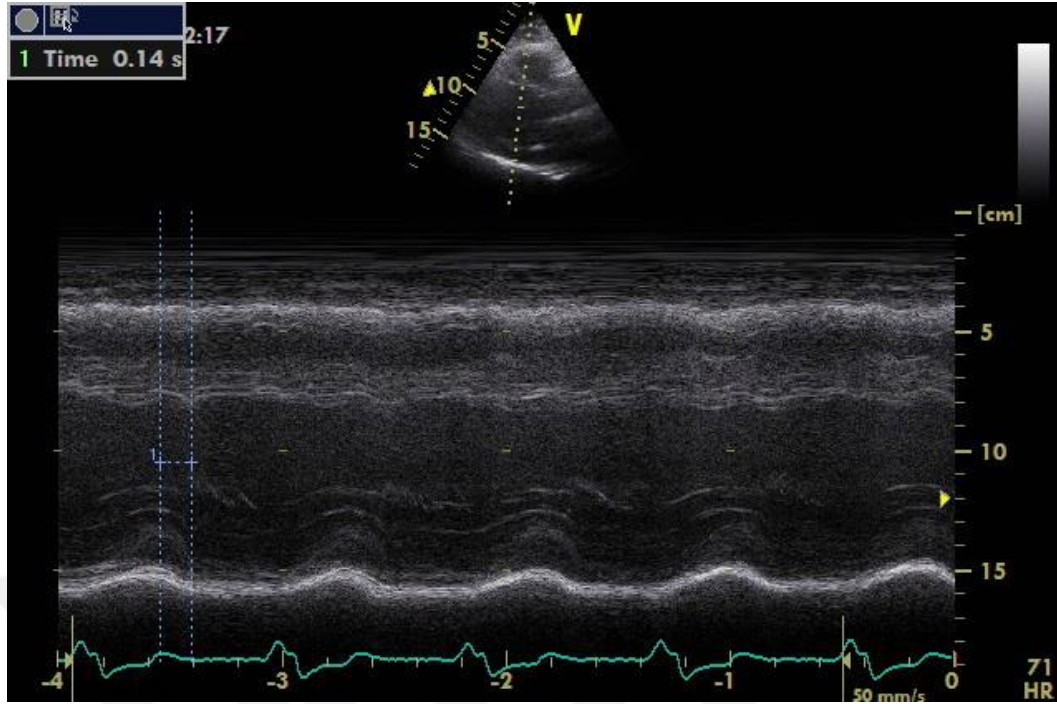
Çalışma dışı bırakılma kriterleri aşağıdaki şekilde belirlenmiştir:

- KY açısından optimal tıbbi tedavi almayanlar
- NYHA sınıf I
- $QRS < 120$ ms
- Kalp dışı nedenlerle yaşam beklentisi bir yıldan az olanlar
- Dialize giren hastalar
- Karaciğer yetersizliği ya da fibrozisi olan hastalar
- Osteoporozu olan hastalar
- KRT lead sistem implantasyonun başarısızlığı
- Yazılı bilgilendirilmiş onam vermeyi reddeden hastalar

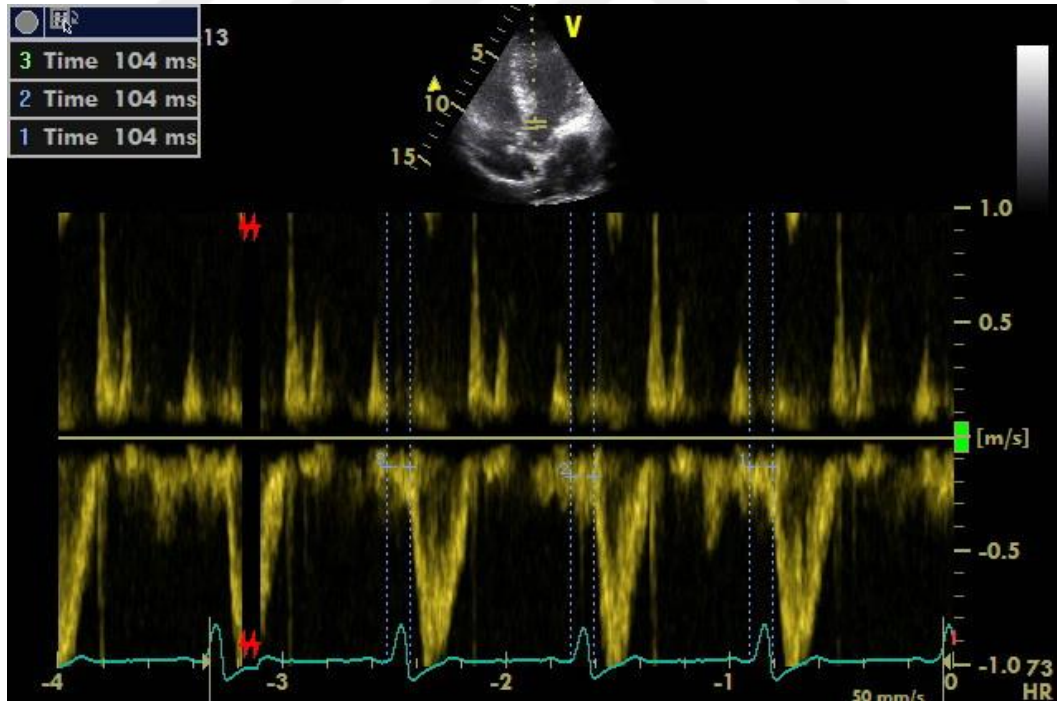
3.3. Ekokardiyografi

Hastalardan KRT öncesi ve KRT ‘ den 6 ay sonra transtorasik ekokardiyografi kayıtları alındı. Ekokardiyografik inceleme, sol lateral pozisyonda “*General Electric marka vivid s5 model 050569vs5n seri numaralı*” ekokardiyografi cihazı 2.5-3.5 MHz transdüser kullanılarak, parasternal uzun ve kısa aks ve apikal 2, 4, boşluk görüntülerden yapıldı. Ekokardiyografik ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Derneği’nin önerdiği kriterler baz alınarak yapıldı. Hastalara sırasıyla M-mod ekokardiyografik, iki boyutlu ekokardiyografik, PW Doppler, renkli Doppler, PW ve renkli doku Doppler ekokardiyografik değerlendirilmeler yapıldı. Parasternal uzun akstan, M-mod (mitral kordal seviyede, ventrikülün uzun aksına dik) ile sol ventrikül diyastol sonu çapı, sol ventrikül sistol sonu çapı kaydedildi ve bu ölçümlerden yararlanılarak ejeksiyon fraksiyonu hesaplandı.

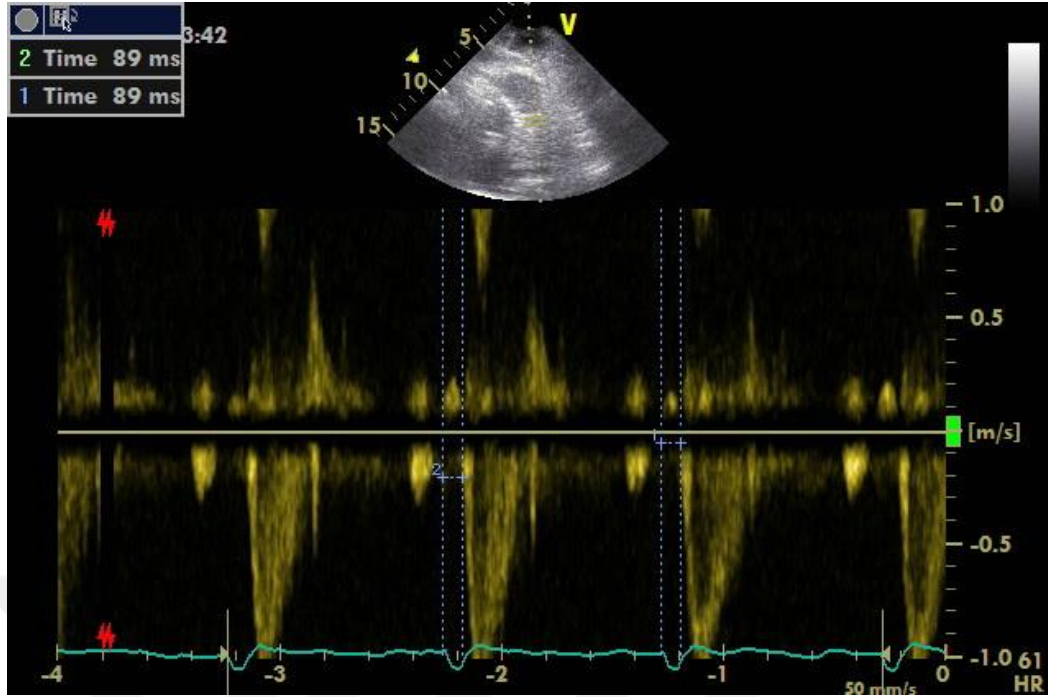
Apikal dört boşluk görüntülerden, diyastol-sonu ve sistol-sonu görüntülerde endokardiyal sınırlar çizilerek, modifiye Simpson metoduna göre, diyastol ve sistol sonu hacimler ve ejeksiyon fraksiyonu hesaplandı.¹⁰¹ Parasternal kısa eksen de papiller kas düzeyinde septum ve posteriyör duvarın kontraksiyonları arasındaki süre SPDHG olarak hesaplandı.⁸³ Bu sürenin 130 ms’nin üzerinde olması intraventriküler dissenkroni göstergesi olarak kabul edildi (Şekil 2). Pulse wave Doppler ile aortik ve pulmoner kapak düzeylerinde QRS başlangıcı ile ejeksiyonun başlangıcı arasındaki süre sırasıyla aortik ve pulmoner preejeksiyon zamanları olarak belirlendi (Şekil 3 ve 4). Aortik preejeksiyon ile pulmoner preejeksiyon zamanları arasındaki fark IVMG olarak hesaplandı. Bu sürenin 40 ms ve üzerinde veya aortik preejeksiyon zamanının 140 ms üzerinde olması interventriküler dissenkroni göstergesi olarak kabul edildi.^{87,102}



Şekil 2. Parasternal uzun eksen papiller kas düzeyinden alınan kesitte septum ve posteriyor duvarın pik sistolik kontraksiyonları arasındaki farkın ölçümü



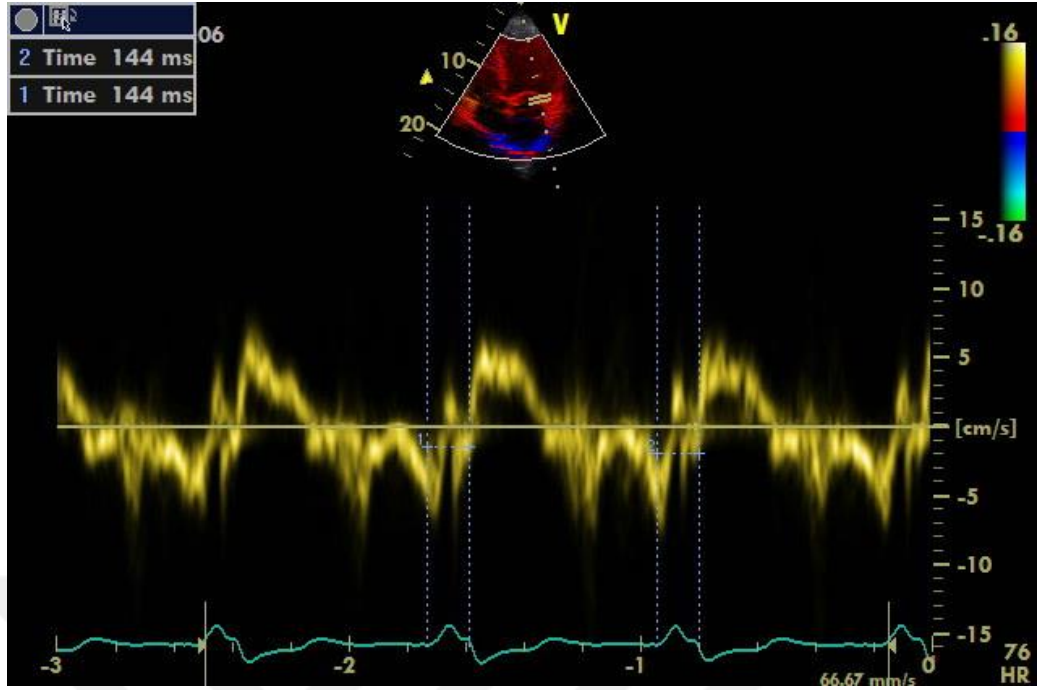
Şekil 3. QRS başlangıcından aortik ejeksiyon fazı başlangıcına kadar geçen süre (Aortik preejeksiyon süresi)



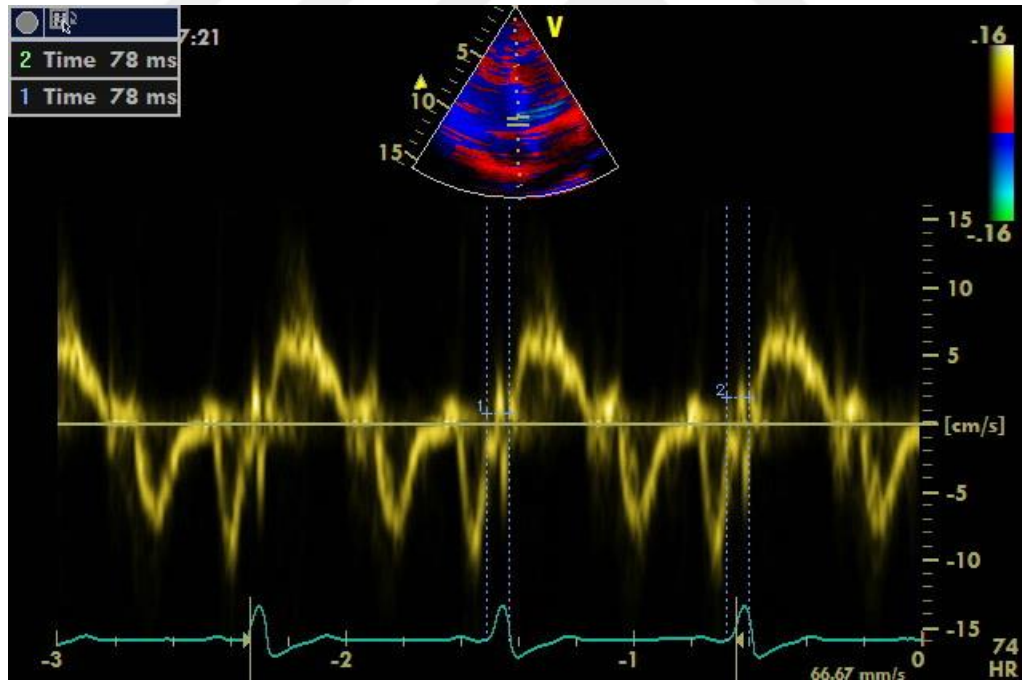
Şekil 4. QRS başlangıcından pulmoner ejeksiyon fazı başlangıcına kadar geçen süre (Pulmoner preejeksiyon süresi)

Pulse wave doku Doppler ölçümleri [ekokardiyografi yapılırken (*real-time*)], mitral kapağın septal yaprakçığının anülüse yapıştığı yerin hemen distalindeki septumdan (bazal septum) ve bazal lateral segmentlerden yapıldı. Pulse wave doku Doppler kullanılarak apikal 4 boşluktan 10-mm genişlikte örnek volüm septal ve lateral mitral anülüse konularak, QRS başlangıcı ile pik sistolik velosite (S_m)'nin başlangıcı arasındaki süre kaydedildi (Şekil 5 ve 6). Lateral duvar ile septum arasındaki gecikmenin 60 msn ve üzerinde olması intraventriküler dissenkroni olarak kabul edildi.³⁶

Apikal 2 ve 4 boşluktan, renkli doku Doppler örnekleri en az 3 kardiyak siklusu içerecek şekilde kaydedildi. Kayıtlar, iki boyutlu *grey-scale* görüntü 150/s *frame* hızında, 10,8 mm derinlikte iken yapıldı. Kayıtların global kardiyak hareketten etkilenmemesi için, ekspriyumun sonunda alınmasına özen gösterildi. Örnek volümleri, septal ve lateral duvarların bazal segmentlerine yerleştirildi. Septum ile lateral duvarın pik velositeleri arasında geçen süre hesaplandı (Şekil 7). Bu sürenin 65 msn ve üzerinde olması intraventriküler dissenkroni olarak kabul edildi.³⁷



Şekil 5. Pulse wave doku Doppler ile lateral duvar için QRS başlangıcı ve Sm dalgasının başlangıcı arasındaki sürenin ölçümü



Şekil 6. Pulse wave doku Doppler ile septum için QRS başlangıcı ve Sm dalgasının başlangıcı arasındaki sürenin ölçümü

3.4. Rutin Kan Tahlilleri

Hastalardan otuz dakikalık istirahat sonrası oturur pozisyonda, antekübital venden steril şartlarda, başvuru sırasında kan örnekleri alınmıştır. Rutin kan incelemesi yapılmıştır [tam kan sayımı, biyokimya, lipid profili, tiroid fonksiyon testi, BNP].

3.4.1. Serum Kollajen Düzeyleri

Serum tip I kollajen C-terminal propeptit (Algen, Sunredbio, CA, USA) ve tip I kollajen C-terminal telopeptit (Algen, Cusabio, China) düzeyleri uygun ticari kitler kullanılarak Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile çalışıldı.

3.5. Cihaz İmplantasyonu

Sol pektoral insizyon ile pacemaker cebi oluşturulduktan sonra sol subklavyen ven ponksiyonu yapıldı. Defibrilasyon elektrodu sağ ventrikül apeksine yerleştirildi. Koroner sinüs kanülasyonunu izleyerek venografi ile koroner sinüs ve dalları görüntülendi. Sol ventrikül elektrodu koroner sinüsün postero lateral dalına yerleştirildi. Tüm elektrodların pacing ve sensing özellikleri test edildi. Bu çalışmada kullanılan cihazlar Medtronic Tıbbi ve St Jude Tıbbi ve Biotronik Tıbbi tarafından üretilmiştir. KRT-D uyumlu Medtronic, St Jude ve Biotronik transvenöz çift sarmal defibrilasyon lead sistemi kullanıldı.

3.6. Etik Kurul Onayı

Çalışma TTU-2015-4909 protokol numarası ile 3 Temmuz 2015 tarihinde Çukurova Üniversitesi Etik Kurulunda onaylanmıştır. Çalışmaya katılan tüm olgular çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve gönüllü onamları alınmıştır.

3.7. Çalışma Sınırlılıkları

Çalışmamızın bazı önemli kısıtlılıkları mevcuttur. En önemli kısıtlılıklarından biri çalışmaya alınan hasta sayısının göreceli olarak az olmasıdır (özel hasta popülasyonu ve girişimsel işlemler gerektiren prosedür nedeniyle). Bununla birlikte benzer çalışmalarda da bizim çalışmamızdaki sayıya yakın hasta sayılarına ulaşılabilmektedir. İzlem süresinin 6 ayla sınırlı olması bir diğer önemli kısıtlılıktır.

Dolayısıyla uzun dönem sonuçlar bilinmemektedir. Fibrozis belirteçlerinden PINP, PIIINP, MMP düzeylerine bakılmamış olması da çalışmamızın diğer bir kısıtlılığıdır. Ancak bu belirteçler çalışma maliyetini ciddi arttıracığı için en popüler olarak kabul edilen 2 fibrozis belirteciyle sınırlı kalınabildi. Sol ventrikül dissenkronisi, ventrikülün elektriksel aktivasyon modeli, miyokart liflerinin dağılımı ve bu lifler üzerindeki torsiyon güçlerini ilgilendiren üç boyutlu ve kompleks bir konudur. Bu özelliklerin incelenmesinde üç boyutlu ekokardiyografi veya radyal ve çevresel dissenkroniyi değerlendiren parametrelerin seçilmesi daha doğru olabilirdi. Doku senkronizasyon görüntüleme, iki- boyutlu strain ve üç-boyutlu ekokardiyografi gibi yeni kullanıma giren görüntüleme tekniklerini içeren ekokardiyografi yazılımının olmaması nedeniyle bu özellikler yeterli düzeyde incelenememiştir. Yine özellikle iskemik hastalarda görülen yaygın skar dokusunun, klinik ve ekokardiyografik yanıt oranlarında azalmaya yol açabilmesi nedeniyle lokalizasyonu ve büyüklüğünün belirlenmesi için magnetik rezonans görüntülemenin yapılamaması da çalışmanın eksiklerindendir. Manyetik rezonans görüntülemenin kullanımı, ekokardiyografi ile birlikte KRT için uygun hastaların seçiminde de yararlı bir yöntem olabilir. Çalışma dizaynında dissenkroni ve miyokardiyal fibrozis belirteçlerinin KRT öncesi ve sonrası değerlendirilmesi planlandığından kontrol grubunun olmaması da kısıtlılıklar arasında yer almaktadır.

3.8. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Gruplar arasındaki sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edildi, parametrik dağılım ön şartı sağlanmadığından Mann Whitney U testi kullanıldı. Zamana bağlı test sonuçlarının karşılaştırılmasında Wilcoxon ve Tekrarlı ölçüm Varyans Analizi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmamız Çukurova Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim dalında yürütülmüştür. Hastanemizin kardiyoloji polikliniğine amacıyla başvuran 51 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar 6 ay boyunca takip edilmiştir ve tedavi öncesi ve tedavi sonrası kardiyolojik bulguları değerlendirilmiştir.

4.1. Demografik Veriler

Bu bölümde çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar parametreleri özetlenmiştir. Hastaların yaş ortalaması $63,3 \pm 10,5$ olduğu saptanmıştır; % 52,9' u erkek, % 47,1'i de kadın hastadır. Etiyolojileri incelendiğinde % 41,2'sinin (21 hasta) iskemik olduğu saptanmıştır.

Tablo 7. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı

		Hasta sayısı	%
Cinsiyet	Erkek	27	52,9
	Kadın	24	47,1
NYHA	NYHA fonksiyonel kapasite II	7	13,7
	NYHA fonksiyonel kapasite III	32	62,7
	NYHA fonksiyonel kapasite IV	12	23,5
Etiyoloji	Non iskemik kardiyomiyopati	30	58,8
	İskemik kardiyomiyopati	21	41,2
Sigara	Kullanan	34	66,7
	Kullanmayan	17	33,3

NYHA: New York Kalp Cemiyeti

Hastalara ait klinik parametrelerin ölçüm sonuçları tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8. Hastalara ait klinik parametrelerinin ölçüm sonuçları

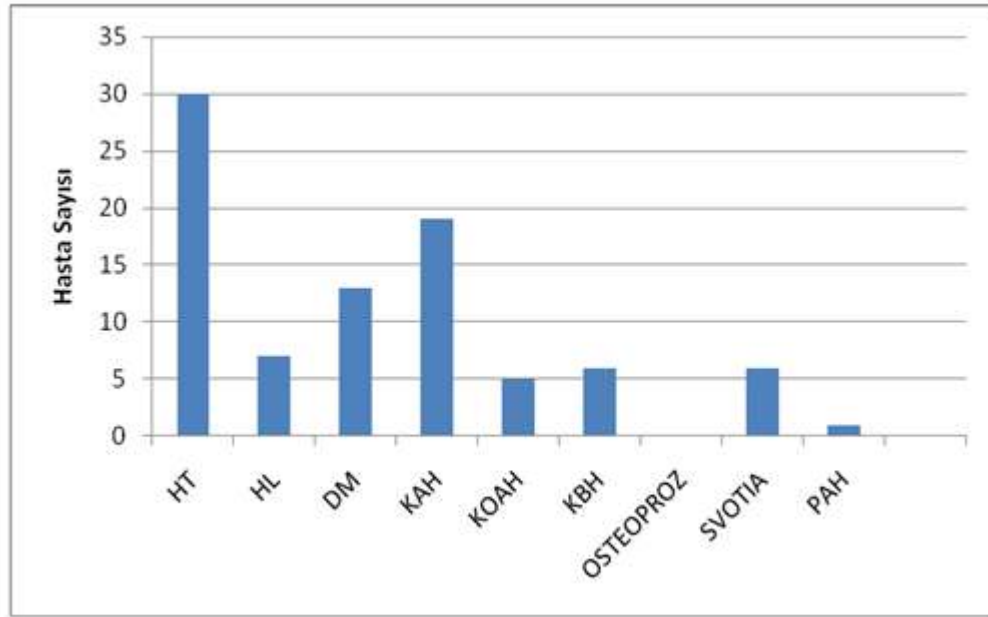
	n	Ort±SS	Med(Min-Maks)
Yaş	51	$63,3 \pm 10,5$	65 (38-83)
Kalp hızı	51	$81,2 \pm 15,1$	80 (52-123)
Diyastolik K. B.	51	$71,2 \pm 14,9$	70 (51-130)
Sistolik K. B.	51	$112,2 \pm 18,2$	110 (54-159)

Diyastolik K.B: Diyastolik kan basıncı, **Sistolik K.B:** Sistolik kan basıncı

Hastaların komorbite hastalıkları incelenmiş ve % 58,8'inde HT, % 13,7'sin de HL, % 25,5'in de DM, % 37,3'ün de KAH, % 9,8'in de KOAH, % 11,8'in de KBH, % 11,8'in de SVO/TIA, % 2'sin de PAH olduğu saptanmıştır (Tablo 9).

Tablo 9. Komorbit hastalıkların dağılımı

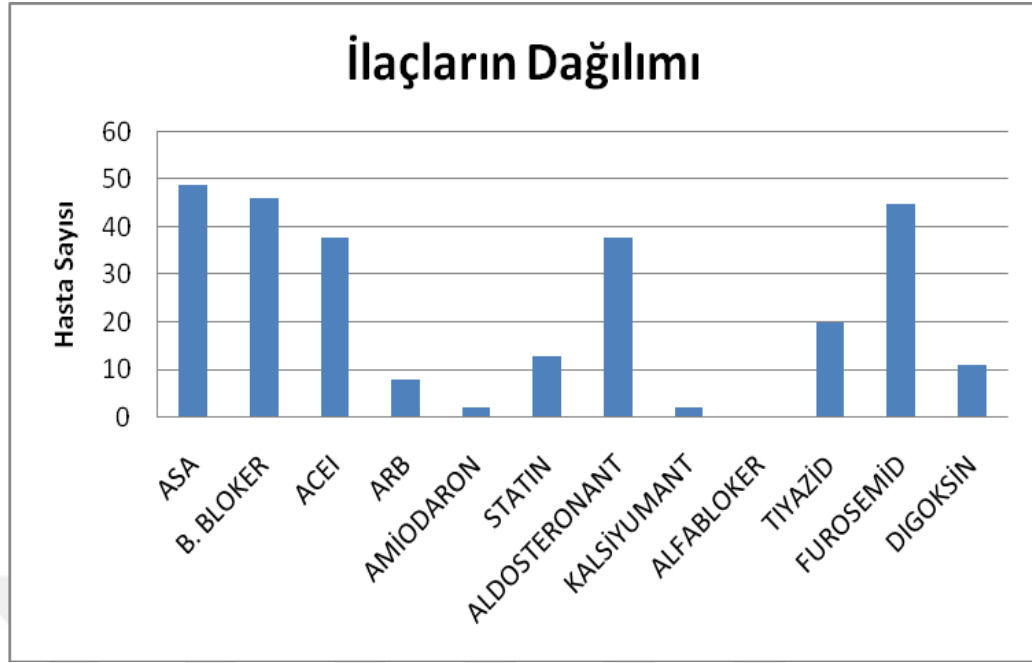
	Hasta sayısı	%
Hipertansiyon (HT)	30	58,8
Hiperlipidemi (HL)	7	13,7
Diyabet Mellitus (DM)	13	25,5
Koroner arter hastalığı (KAH)	19	37,3
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)	5	9,8
Kronik böbrek hastalığı (KBH)	6	11,8
Osteoporoz	0	0,0
Serebrovasküler olay/geçici iskemik atak(SVO/TİA)	6	11,8
Periferik arter hastalığı (PAH)	1	2,0

**Şekil 7. Komorbite dağılımı**

Çalışmaya dahil edilen hastaların kullandıkları ilaçlar sorulmuş ve kullanılan ilaçların sıklıkları tablo 10’da özetlenmiştir.

Tablo 10. Hastaların kullandıkları ilaçların dağılımı

	n	%
Aspirin	49	96,1
Beta Blokerler	46	90,2
ADE inhibitörleri	38	74,5
Aniotensin reseptör blokerleri (ARB)	8	15,7
Amiodaron	2	3,9
Statin	13	25,5
Aldosteron antagonistleri	38	74,5
Kalsiyum antagonistleri	2	3,9
Alfablokerler	0	0,0
Tiyazid grubu diüretikler	20	39,2
Furosemid	45	88,2
Digoksin	11	21,6



Şekil 8. Kullanılan ilaçların dağılımı

4.2. Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Kardiyolojik Parametrelerin Dağılımları

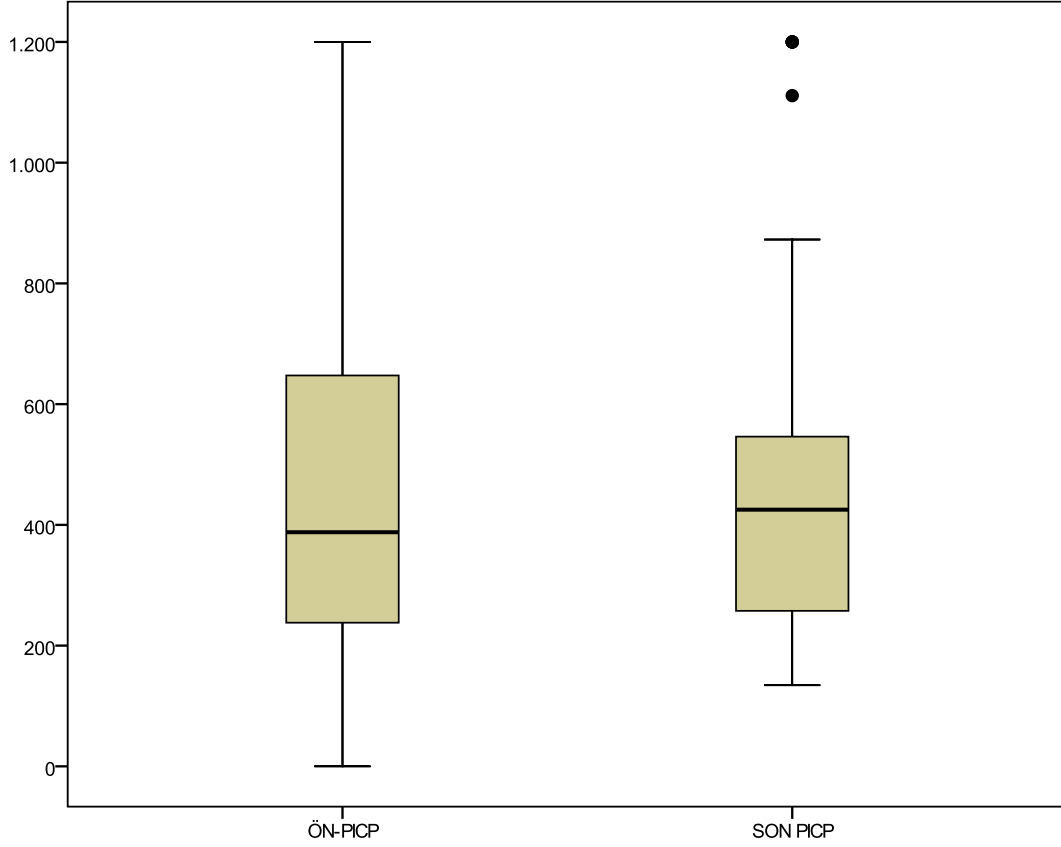
Bu bölümde hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. ay kardiyolojik ölçüm parametrelerinin sonuçlarına yer verilmiştir. Bu bölümde incelenen değişkenler 6 dk yürüme testi, QRS süresi, PICP değerleri, ICTP değerleri, PICP/ICTP oranı, EF, SVDSÇ, SVSSÇ, MY, SPDHG, PW-DDG (lateral-septal gecikme) IVMG, Aortik preejeksiyon süresi Tedavi öncesi ve 6. ay kontroldeki değişimler istatistik olarak incelendiğinde ICTP değişkeni hariç diğer tüm parametrelerin istatistik anlamlı olarak değiştiği saptanmıştır.

Hastaların KRT öncesi 6 dakika yürüme mesafesi ortalama 238 m (70 - 460) iken; KRT sonrası 6 dakika yürüme mesafesi ortalama 335 m (175 - 570) olarak saptanmıştır ($p=0,0001$). KRT sonrasındaki 6 dakika yürüme mesafesindeki artış istatistik olarak anlamlı bulunmuştur.

Hastaların KRT öncesi QRS süresi ortalama $165,7 \pm 29,5$ ms iken; KRT sonrası 6. aydaki QRS süresi ortalama $133,5 \pm 26,4$ ms olarak saptanmıştır ($p=0,0001$). Tedavi sonrasındaki QRS süresindeki azalış istatistik olarak anlamlı bulunmuştur.

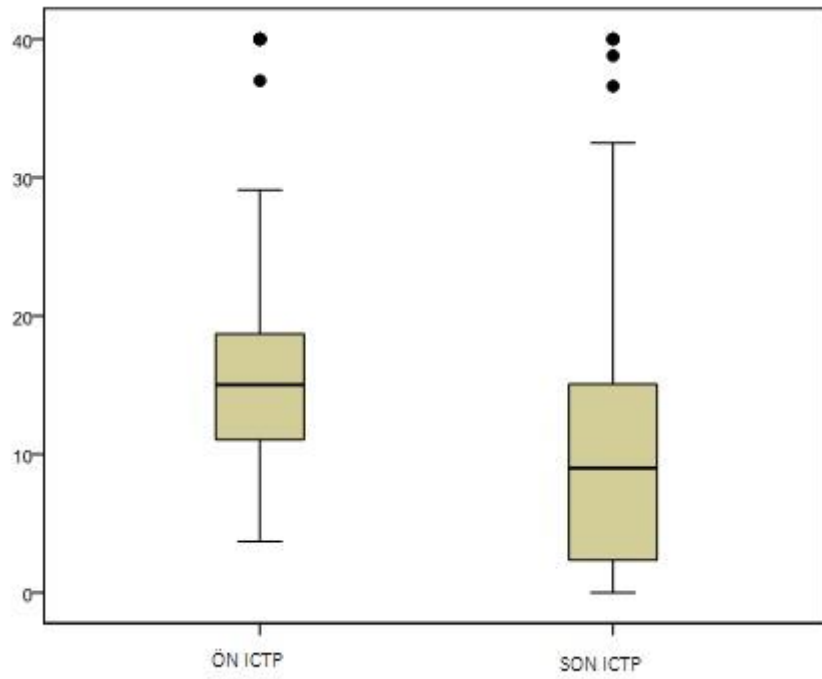
Hastaların KRT öncesi PICP ölçüm değeri ortalama $475,9 \mu\text{g/L}$ ($134,4-1200 \mu\text{g/L}$) iken; KRT sonrası 6. aydaki PICP ölçüm değeri ortalama $425,3 \mu\text{g/L}$ ($191,6-1200 \mu\text{g/L}$)

olarak saptanmıştır (p=0,004). Tedavi sonrasındaki PICP ölçüm değerindeki düşüş istatistik olarak anlamlı bulunmuştur (Şekil 9).



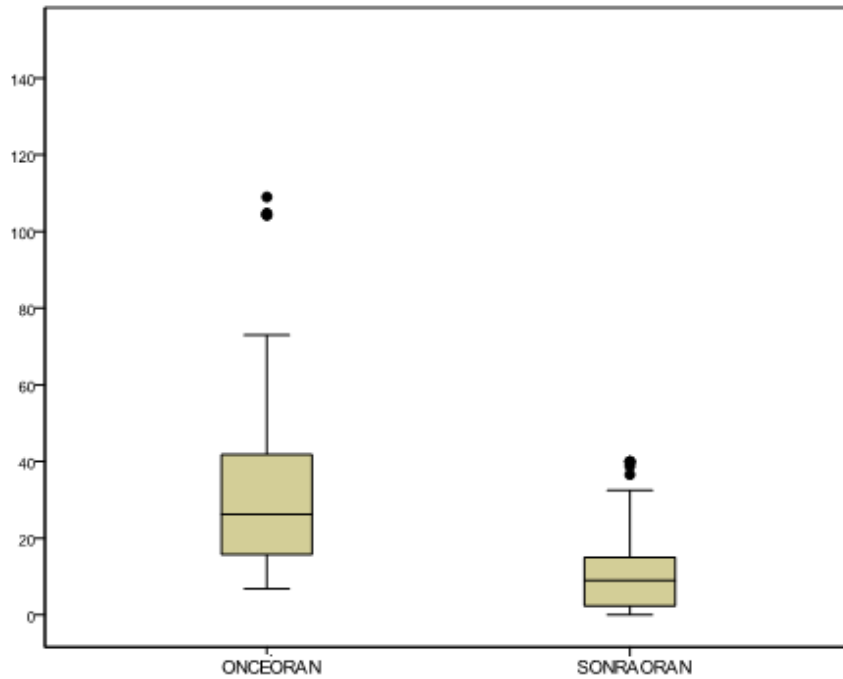
Şekil 9. KRT öncesi ve sonrasındaki 6. aydaki PICP değişimi

Hastaların KRT öncesi ICTP ölçüm değeri ortalama 15 µg/L (3,7-40 µg/L) iken; KRT sonrası 6. aydaki ICTP ölçüm değeri ortalama 12,2 µg/L (1-40 µg/L) olarak saptanmıştır (p=0,173). KRT öncesi ve sonrasındaki 6. aydaki ICTP ölçüm değerleri karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.



Şekil 10. KRT öncesi ve sonrası 6. aydaki ICTP değişimi

Hastaların KRT öncesi PICP/ICTP Oranı ölçüm değeri ortanca 46,8 (7,7-525,5) iken; KRT sonrası 6. aydaki oran ölçüm değeri ortanca 28 (6,8-173,5) olarak saptanmıştır ($p=0,0001$). KRT sonrası 6. aydaki PICP/ICTP Oranı ölçüm değerindeki azalış istatistik olarak anlamlı bulunmuştur.



Şekil 11. KRT öncesi ve sonrası 6. aydaki PICP/ICTP oranı değişimi

Kadın ve erkek arasında PICP, ICTP, PICP/ICTP oranı ölçüm değerleri karşılaştırıldığında KRT öncesinde ve sonrası 6. ayda cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Hastaların KRT öncesi EF değeri ortalama $28,9 \pm 4,2$ iken; KRT sonrası 6. aydaki EF değeri ortalama $34,8 \pm 7,3$ olarak saptanmıştır ($p=0,0001$). KRT sonrası 6. aydaki EF değerindeki artış istatistik olarak anlamlı bulunmuştur.

Hastaların SVDSÇ, SVSSÇ ve SPDHG ölçüm sonuçlarının KRT sonrası 6. ayda istatistik anlamlı olarak düştüğü saptanmıştır ($p=0,0001$).

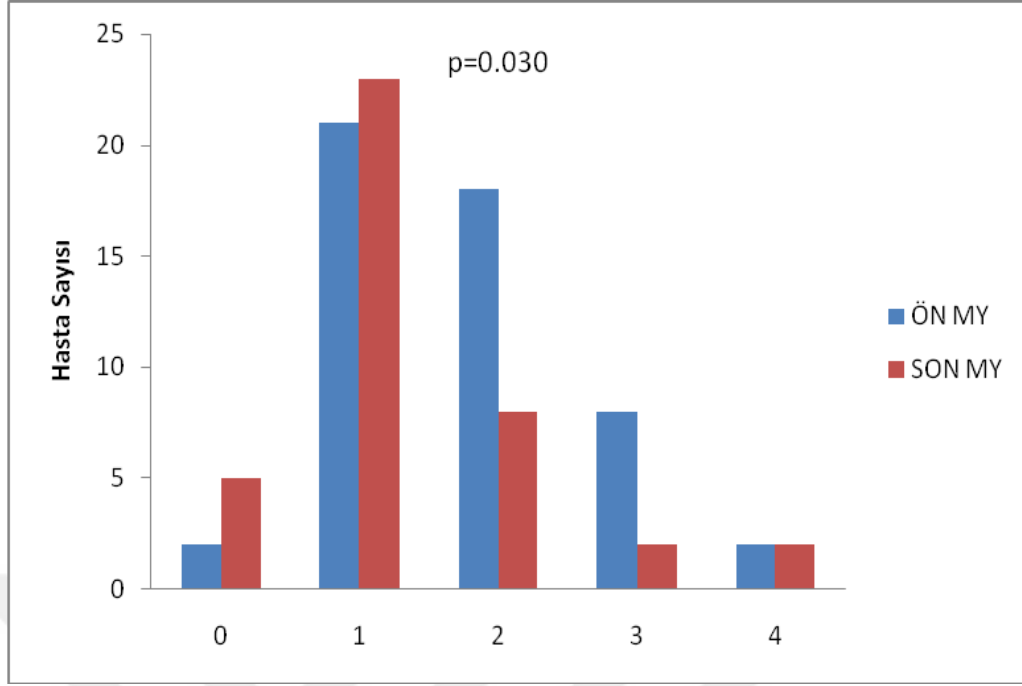
Hastaların KRT öncesi interventriküler gecikme zamanı değeri ortalama 43 msn (10-87 ms) iken; KRT sonrası 6. aydaki interventriküler gecikme zamanı değeri ortalama 31 msn (5-68) olarak saptanmıştır ($p=0,0001$). KRT sonrası 6. aydaki interventriküler gecikme zamanı ölçüm değerindeki azalış istatistik olarak anlamlı bulunmuştur. Aynı şekilde KRT öncesi PW-DDG (lateral-septal gecikme zamanı) değeri ortalama 60 msn (10-120) iken; KRT sonrası 6. aydaki PW-DDG (lateral-septal gecikme zamanı) değeri ortalama 40 msn (10-65) olarak saptanmıştır ($p=0,0001$). KRT sonrası 6. aydaki PW-DDG (lateral-septal gecikme zamanı) ölçüm değerindeki azalış da istatistik olarak anlamlı bulunmuştur.

Hastaların KRT öncesi aortik preejeksiyon süresi ortalama $142,9 \pm 21,0$ ms iken; KRT sonrası 6. aydaki aortik preejeksiyon süresi ortalama $122,1 \pm 21,2$ ms olarak saptanmıştır ($p=0,001$). KRT sonrasındaki aortik preejeksiyon süresindeki azalış istatistik olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 11. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. ay ölçümlerinin dağılımı

	Tedavi Öncesi			Tedavi Sonrası			P değeri
	N	Ort±SS	Med(Min-Maks)	N	Ort±SS	Med(Min-Maks)	
6 dk yürüme mesafesi (metre)	51	255,8±83,8	238 (70-460)	40	334,2±82,7	335 (175-570)	0,0001
QRS süresi (ms) *	51	165,7±29,5	160 (100-280)	40	133,5±26,4	130 (80-200)	0,0001
PICP(µg/L)	51	560,2±300,4	475,9 (191,6-1200)	40	476,9±285,8	425,3 (134,4-1200)	0,004
ICTP(µg/L)	51	15,0±11,5	12,2 (1-40)	40	16,6±9,0	15 (3,7-40,0)	0,173
PICP /ICTIP ORANI	51	79,7±10	46,8 (7,7-525,5)	40	37,1±32,8	28 (6,8-173,5)	0,0001
EF(%)*	51	28,9±4,2	30 (20-43)	40	34,8±7,3	35 (23-55)	0,0001
SVDSÇ(mm)*	51	66,5±8,3	67 (50-86)	40	62,6±8,4	60 (49-80)	0,0001
SVSSÇ(mm)*	51	54,6±8,9	54 (38-71)	40	48,8±10,0	50 (24-70)	0,0001
LA(mm)*	51	45,4±7,5	44 (32-66)	40	45,5±7,3	45 (35-65)	0,627
MY	51	1,7±0,9	2 (0-4)	40	1,3±0,9	1 (0-4)	0,030
SPDHG (msn)	51	189,4±78,3	200 (13-320)	40	125,1±45,8	120 (40-250)	0,0001
IVMG (msn)	51	49,4±16,6	43 (10-87)	40	31,4±14,7	31 (5-68)	0,0001
PW-DDG (lateral-septal gecikme) (msn)	51	60,3±17,2	60 (10-120)	40	39,5±16,0	40 (10-65)	0,0001
Aortik preejeksiyon süresi (msn)	26	142,9±21,0	142 (90-180)	15	122,1±21,2	120 (90-155)	0,001

PICP: Tip I Kollajen C-Terminal Propeptit, **ICTP:** Tip I Kollajen C-Terminal Telopeptit, **EF:** Ejeksiyon fraksiyonu, **SVDSÇ:** Sol ventrikül diyastol sonu çapı, **SVSSÇ:** Sol ventrikül sistol sonu çapı, **SPDHG:** Septum ile posteriyor duvar arasındaki mekanik gecikme, **IVMG:** İnterventriküler mekanik gecikme, **PW-DDG:** Pulse-wave doku Doppler görüntüleme, **p*:** Bağımlı Grup T testi; **p:** Wilcoxon testi



Şekil 12. KRT öncesi ve sonra 6. aydaki MY dağılımı

4.3. Kardiyolojik Parametrelerin, Laboratuvar Değişkenleri İle Korelasyonlarının İncelenmesi

Bu bölümde kardiyolojik değişkenlerin, PICP, ICTP, PICP/ICTP Oranı parametreleriyle korelasyon ilişkisi incelenmiştir. Bu değişkenler ile yaş arasında istatistik olarak anlamlı herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

PICP ve ICTP değişkenlerinin birbirleri ile istatistik olarak anlamlı bir korelasyonu olmadığı saptanmıştır. KRT öncesi PICP ile KRT öncesi PICP/ICTP oranı arasında yüksek düzeyde pozitif yönlü bir korelasyon saptanmıştır ($r=0,78$; $p=0,0001$). KRT sonrası 6. aydaki PICP ile KRT sonrası 6.aydaki PICP/ICTP oranı arasında orta düzeyde pozitif yönlü bir korelasyon saptanmıştır ($r=0,59$; $p=0,0001$).

KRT öncesi ICTP ile KRT öncesi PICP/ICTP oranı arasında yüksek düzeyde ters yönlü bir korelasyon saptanmıştır ($r=-0,67$; $p=0,0001$). KRT sonrası 6. aydaki ICTP ile KRT sonrası 6. aydaki PICP/ICTP oranı arasında yüksek düzeyde ters yönlü bir korelasyon saptanmıştır ($r=-0,87$; $p=0,0001$).

KRT öncesi ve KRT sonrası 6. aydaki PICP'nin KRT öncesi ve KRT sonrası 6. aydaki EF ile negatif yönlü düşük bir korelasyonu olduğu saptanmıştır ($r=0,033$;

p=0,017). KRT öncesi ve KRT sonrası 6. aydaki PICP'nin KRT öncesi ve KRT sonrası 6. aydaki bazal SPDHG ile pozitif yönlü bir korelasyonu olduğu saptanmıştır.

PICP/ICTP oranı ile kardiyolojik parametreler incelendiğinde, KRT öncesi PICP/ICTP oranı değerleri ile KRT öncesi ve sonrası 6. aydaki EF arasında negatif yönde bir korelasyon saptanmıştır. Tablo 13'de PICP, ICTP ve PICP/ICTP oranı parametreleri ile değişkenler arası korelasyonlar değerlendirilmiştir.

Tablo 12. PICP, ICTP ve PICP/ICTP oranı parametreleri ile değişkenler arası korelasyonlar

		ÖNPICP	ÖNICTP	ÖNPICP/ICTP Oranı
Bazal 6 dk yürüme mesafesi (metre)	<i>r</i>	0,26	0,05	0,27
	<i>p</i>	0,065	0,724	0,053
Bazal QRS süresi (ms)	<i>r</i>	0,09	0,13	0,17
	<i>p</i>	0,505	0,345	0,230
Bazal Ejeksiyon fraksiyonu (%)	<i>r</i>	-0,37	-,15	-0,36
	<i>p</i>	0,008	0,287	0,011
Bazal SVDSÇ(mm)	<i>r</i>	-0,01	0,04	-0,01
	<i>p</i>	0,934	0,747	0,880
Bazal SVSSÇ(mm)	<i>r</i>	-0,03	0,02	-0,01
	<i>p</i>	0,834	0,880	0,921
Bazal MY	<i>r</i>	-0,12	0,21	-0,08
	<i>p</i>	0,402	0,129	0,566
Bazal SPDHG (msn)	<i>r</i>	0,29	0,08	0,10
	<i>p</i>	0,039	0,565	0,471
Altıncı aydaki EF (%)	<i>r</i>	-0,611	-0,36*	-0,69
	<i>p</i>	0,0001	0,025	0,0001
Altıncı aydaki SPDHG (msn)	<i>r</i>	0,60	0,34*	0,48
	<i>p</i>	0,0001	0,030	0,0001
Bazal IVMG (msn)	<i>r</i>	0,20	-0,04	0,11
	<i>p</i>	0,151	0,803	0,436
Bazal PW-DDG (lateral-septal gecikme) (msn)	<i>r</i>	0,03	-0,06	0,17
	<i>p</i>	0,850	0,670	0,848
Bazal Aortik preejeksiyon süresi (msn)	<i>r</i>	0,22	0,11	0,17
	<i>p</i>	0,287	0,587	0,406

ÖNPICP: Bazal Tip I Kollajen C-Terminal Propeptit, **ÖNICTP:** Bazal Tip I Kollajen C-Terminal Telopeptit, **EF:** Ejeksiyon fraksiyonu, **SVDSÇ:** Sol ventrikül diyastol sonu çapı, **SVSSÇ:** Sol ventrikül sistol sonu çapı, **MY:** Mitral yetersizlik, **SPDHG:** Septum ile posteriyor duvar arasındaki mekanik gecikme, **IVMG:** İnterventriküler mekanik gecikme, **PW-DDG:** Pulse-wave doku Doppler görüntüleme, **r:** korelasyon katsayısı; **p:** istatistik anlamlılık derecesi

5. TARTIŞMA

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi, 10 yıldan fazla bir süredir kalp yetersizliğinin tedavisinde uygulanan nonfarmakolojik bir tedavi metodudur. KRT atriyo-ventriküler, interventriküler ve intraventriküler ileti gecikmesine bağlı sol ventrikül fonksiyonlarındaki bozulmanın kardiyak stimülasyon yöntemi ile düzeltilmesini sağlar.⁶ KRT, miyokardın senkron bir şekilde kasılmasını sağlayarak yeniden şekillenmeyi geri döndürmektedir. KRT ile düzelen bu dissenkroniyle birlikte miyokardiyal fibrozis gelişiminin engellenebileceği düşünülmektedir. KRT'nin bu etkisi 3 ile 9 aydan sonra başlayıp 18. aya kadar da devam etmektedir.⁷

Bu çalışmanın amacı, KRT öncesi ve sonrası 6. ayda serumdan alınan örneklerde miyokardiyal fibrozis belirteçleri olarak kabul edilen PICP, ICTP düzeyi ve PICP/ICTP oranına bakmak ve kalp yetersizliği hastalarında KRT'nin 6. aydaki miyokardiyal fibrozis belirteçleri üzerine olan etkisini değerlendirmektir. Ayrıca biventriküler pacemaker takılan bu hastalarda miyokardiyal fibrozis belirteçlerinin dissenkroni ile arasındaki ilişkinin de değerlendirilmesidir.

Kalp yetersizliğindeki nihai yapısal değişikliklerden sorumlu tutulan fibrozisin oluşum mekanizmasının anlaşılabilmesi açısından kollajen döngüsünün bilinmesi gerekir. Öncelikle fibroblastlardan salınan prokalollajen interstisyel alana geçer. Prokollajen interstisyel alanda spesifik amino- ve karboksi- terminal telopeptitazlar ile propeptit ve kollajene ayrılır. Propeptitlerden, kollajenin sentezini gösteren tip I kollajen N- terminal propeptit (PINP), tip I kollajen C- terminal propeptit (PICP), tip III kollajen N- terminal propeptit (PIIINP) ve tip III kollajen C- terminal propeptit (PIIICP) oluşur. Bunların yıkım ürünleri de kana geçer. Propeptitlerin ayrılmasıyla geriye kalan üçlü sarmal yapıdaki kollajen diğer kollajenlerle birleşerek kollajen liflerini oluşturur. Oluşan kollajen lifleri de intestinal kollajenaz (MMP-1), nötrofil kollajenaz (MMP-8) ve kollejenaz-3 (MMP-13) ile küçük ve büyük telopeptitlere ayrılır. Küçük telopeptitler, kollajen tip I'in yıkımını gösteren C-terminal telopeptit kollajen tip I (ICTP)'dir . Büyük telopeptitler ise spontan olarak üçlü sarmal yapısı bozularak gelatinazlar (MMP-2,-9) aracılığıyla yıkılırlar.¹¹ Kalpte çeşitli nedenlerle oluşan kollajen döngüsü bozuklukları sonucunda ortaya çıkan fibrozis, diyastolik fonksiyon ve pompalama kapasitesinin temel belirleyicisidir ve aritmiye zemin hazırlamaktadır.⁴⁴ Çeşitli nedenlerle ortaya

çıkan miyosit hasarı veya nekrozu ve sonrasında, hemodinamik yüklenmeye ve eşlik eden nörohümorale faktörlere bağlı olarak miyosit düzeninde ve ESM yapısında birtakım değişikliklere neden olur (yeniden şekillenme-remodelling). Sol ventrikül geometrisi, giderek artan dilatasyona ve hipertrofiye bağlı olarak değişir, ventrikül daha küresel bir şekil alır. Sol ventrikül boyutlarında izlenen artış, kalbin duvarları üzerindeki hemodinamik stresi ağırlaştırır ve papiller kas-mitral kapak geometrisinin bozulmasına bağlı olarak gelişen MY'yi artırır. Bu değişiklikler yeniden şekillenme sürecini daha da hızlandırır. Kardiyak yeniden şekillenme, kalp yetersizliği semptomları gözlenmeden aylar, hatta yıllar önce başlar, semptomlar geliştikten sonra da devam eder.

Yeniden şekillenme sürecinin ilerlemesinde sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı olarak gelişen nörohümorale aktivasyonun önemli rolü vardır. Sempatik tonus artar. Dolaşımda veya doku düzeyinde norepinefrin, anjiyotensin II, aldosteron, endotelin ve sitokin düzeyleri artmıştır. Azalmış debiye ikincil doku hipoperfüzyonunu kompanse etmek için artan nörohümorale aktivasyon, kardiyak fonksiyonların daha da bozulmasına neden olur. Renal hipoperfüzyona bağlı olarak renin ve anjiyotensin seviyeleri yükselir. Artan sempatik aktivite, renin-anjiyotensin aktivitesini daha da artırır. Sodyum ve su tutulumu artar, arteriyel ve venöz konstrüksiyon gelişir; sonuçta artan preload ve afterloada bağlı kalbin hemodinamik yükü ağırlaşır. Nörohümorale aktivasyon ayrıca kardiyomiyositlerin genetik büyüme özelliklerini değiştirir ve bu hücreler üzerindeki oksidatif stresi artırır. Sonuçta hücresel düzeyde miyokart kasılması bozulur. Kardiyak fibrozisin bu derece önemli klinik sonuçları olması nedeniyle uygulanan tedavi seçeneklerindeki en kritik nokta fibrozisin durdurulması hatta geri döndürülebilmesi olarak ifade edilebilir. KRT de bu tedavi seçeneklerinden biridir. Ancak uzun bir süredir kullanımda olmasına rağmen miyokardiyal fibrozis üzerine etkisini araştıran çeşitli çalışmalar olmakla birlikte KRT'nin miyokardiyal fibrozisi gerilettiğine dair genel bir sonuca da varılamamıştır. Yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Miyokardiyal fibrozis oluşumu için de farklı görüşler ortaya konulmuştur. Bunlardan kabul gören görüş, fibroblast ve miyofibroblastlar ile kollajen sentezinin artması ve aynı zamanda değişmeyen ya da azalan ekstrasellüler matriks kollajen yıkımıdır.⁷⁰ Karşıt görüş ise kollajen sentezinin inhibisyonu ve/veya kollajen yıkım artışı şeklindedir. Çalıştığımız belirteçlerden biri olan PICP, esas olarak kardiyak orginlidir. Genel olarak ta ekstrakardiyak nedenlerle sentezi zordur. Yapılan bir çalışmada hipertansif kalp hastalarında PICP düzeyleri koroner sinüsten ve periferik dolaşımdan alınan kan

örneklerinde karşılaştırılmıştır. Koroner sinüsten alınan örneklerdeki PICP düzeyleri periferik kan örneklerine göre daha yüksek bulunmuştur. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ise PICP düzeylerinin hem koroner sinüsten hem periferden alınan kanda benzer olduğu saptanmıştır.⁷⁴⁻⁷⁶ Querejeta⁹ ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da PICP'nin kalp yetersizliği olmayan hipertansif hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Kalp yetersizliği hastalarında ise PICP düzeyi hem kontrol hem hipertansif hastalara göre daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada hastalara ayrıca endomiyokardiyal biyopsi uygulanarak periferik kandan ve koroner sinüsten alınan kandaki PICP düzeyi ile doku örneklerindeki kollajen fibril düzeyi karşılaştırılmıştır. Bu parametrelerin direkt olarak ilişkili olduğu (PICP düzeyi yüksek olanlarda kollajen fibrillerinin daha fazla olduğu) gösterilmiştir.

Lopez⁸ ve ark. yaptıkları bir çalışmada NYHA II-IV kalp yetersizliği olan hastalarda loop diüretiklerinden torasemid ve furosemidin doku ve kan örneklerinde fibrozis üzerine etkilerini kıyaslamışlardır. Hastalara kalp yetersizliğinin diğer farmakolojik tedavilerine ek olarak diüretik olarak bir gruba torasemid, diğer gruba ise furosemid eklenmiş ve 8 ay sonra yapılan biyopsi ve serum PICP düzeyleri karşılaştırılmıştır. Torasemid grubunda hem PICP düzeyinin hem de dokuda fibrozis bulgularının azaldığı görülürken furosemid grubunda PICP düzeyinin sabit kaldığı ve bununla korele olarak dokuda fibrozisin azalmadığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da NYHA II-IV kalp yetersizliği hastaları alınmış olup KRT implantasyonundan 6 ay sonra serum PICP düzeyinin azaldığı gösterilmiştir. KRT'nin etki mekanizmalarından biri de aşırı kardiyak kollajen tip I sentez ve birikiminin sınırlandırılmasıdır.⁷⁰ Çalışmamızda da KRT ile PICP düzeylerinin artmayıp aksine azalması bize KRT'nin bu mekanizma ile etkili olduğunu düşündürmektedir. Buradaki hipotez KRT'nin sol ventrikül dissenkronisini düzelterek sol ventrikül üzerindeki mekanik stresi azaltmasıdır. Bu sayede miyokart hücrelerinde gerilime bağlı sinyal yollarının uyarılması (mitojenle aktive olan protein kinaz yolağı vb) ve dolayısıyla kollajen sentez ve salınımının azaltılması mümkün olabilir.¹⁰³ Kalp yetersizliği hastalarında KRT'nin sempatik sinir sistemi veya renin-anjiyotensin-aldestoron sistemi üzerinden etki ederek miyokardiyal kollajen tip I sentez ve depolanmasına etki edebileceği düşünülse de Boriani¹⁰⁴ ve arkadaşlarının yaptığı KRT'nin klinik yararları ve uzun dönem etkilerini inceleyen çalışmada bu yöntemin plazma epinefrin, norepinefrin, renin aktivitesi ve aldosteron ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Bu da KRT'nin kollajen tip I üzerine olan

bu etkisinin daha çok mekanik faktörlere bağlı olduğunu düşündürmektedir. Querejeta⁷⁴ ve arkadaşlarının hipertansif hastalarda yaptığı çalışma PICP düzeyinin kardiyak biyopsideki kollajen doku örnekleriyle karşılaştırılmasında aralarındaki direkt ilişkiyi ortaya koyan ilk çalışmadır. Ve bu çalışmada miyokardiyal fibrozisi değerlendirmede serum PICP düzeyinin ekokardiyografi parameterlerinden daha üstün olduğu ifade edilmektedir ve elde edilen sonuçlar miyokardiyal fibrozisin endomiyokardiyal biyopsi yapılmadan sadece PICP düzeylerine bakılarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir. Buna dayanarak serum PICP ölçümünün KY hastalarının prognoz tayininde ve uygulanacak tedavinin etkilerinin değerlendirilmesinde kullanılabilecek nisbeten ucuz ve noninvaziv bir yöntem olarak kullanılması düşünülebilir.

Çalıştığımız diğer bir fibrozis belirteci olan ICTP'ye baktığımızda ise KRT sonrası 6.ayda düzeylerinin sabit kaldığı saptandı. Bu sonuç KRT'nin kollajen yıkımı üzerine de etki ettiğini düşündürmektedir. Çünkü ICTP tip I kollajen'in yıkım ürünüdür¹⁰ ve kollojen tip I yıkım ürün belirteci olarak kullanılabilmektedir.¹¹ Klappacher¹⁰ ve arkadaşları ICTP düzeyini dilate kardiyomiyopati hastalarında yüksek bulmuşlardır. Aynı şekilde Schwarzkopf¹² ve arkadaşları da dilate kardiyomiyopati hastalarında ICTP düzeylerini yüksek bulmuşlardır. Klappacher¹⁰ ve arkadaşları farklı olarak ICTP düzeylerinin miyokardiyal kollajen dokusu ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Yıkım ürünü olan ICTP'nin KRT sonrası sabit kalması KRT'nin etkin bir tedavi olduğunu bir kere daha düşündürmektedir. Çünkü kalp yetersizliği hastalarında miyokardiyal fibrozisin ilerleyişinin devam etmesine bağlı olarak aynı şekilde ICTP'nin de artışının devam etmesi beklenirdi. Ancak çalışmamızda KRT ile miyokardiyal fibrozis azaldığından bu artış izlenmemiş olabilir. Lopez⁸ ve arkadaşlarının yaptığı KY hastalarında torasemid-furosemid tedavi karşılaştırması çalışmasında PICP düzeyi, miyokardiyal fibrozisi gerileyen grupta azalmış olmasına rağmen bu grupta ICTP düzeylerinin sabit kaldığı gözlemlenmiştir.

Garc'ia-Bolao¹⁰³ ve arkadaşları 2009 yılında yaptıkları çalışmada KRT 'ye cevap alınan hastalarda PICP/ICTP oranının azaldığını göstermişlerdir. Kollajen tip I döngüsünün değerlendirilmesi için serumdan alınan PICP ile aynı şekilde alınan ICTP düzeylerinin birbirine oranlarının KRT'ye cevap alınan hastalar hakkında güçlü bir öngördürücü olarak kullanılabileceği belirtilmektedir. Çalışmamızda PICP/ICTP oranının, KRT sonrası 6. ayda azaldığı ve EF ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak Garc'ia-Bolao¹⁰³ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki gibi güçlü bir belirteç

olduğu ortaya konulamamıştır. Bu durum ise hasta sayısının az olması ve süresinin 6 ayla kısıtlı olmasına bağlanabilir.

MUSTIC-SR, MIRACLE, MUSTIC AF, PATH CHF, CONTAK CD çalışmalarında KRT'nin kalp yetersizliği nedeninden bağımsız olarak (iskemik veya noniskemik) yaşam kalitesi, fonksiyonel durum ve egzersiz kapasitesinde iyileşme sağladığı bulunmuştur. Çalışmamızda hastaların tedavi öncesi 6 dakika yürüme mesafesi ortalaması 238 metre iken; tedavi sonrası 6. aydaki yürüme mesafesi ortalaması 335 metreye çıkmıştır. Dolayısıyla KRT uygulanan hastaların fonksiyonel durumunun iyileştiğini söyleyebiliriz. KRT'nin bu etki mekanizması ventriküler yeniden şekillenmeyi düzelterek fonksiyonel kapasiteyi arttırdığı şeklinde yorumlanmaktadır.⁶⁷⁻⁶⁹ Ancak çalışmamızda Garc'ia-Bolao'nun¹⁰³ aksine 6 dakika yürüme mesafesi ile PICP, ICTP ya da PICP/ICTP oranı arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. Bu durum fonksiyonel kapasiteyi etkileyen birden fazla faktörün olmasına bağlanmaktadır.

Asenkroni zamanla sol ventrikülde dilatasyona, EF'nin düşmesine ve miyokardiyal kan akımının değişmesine neden olur.¹⁰⁵⁻¹⁰⁸ Bu durum en sık elektrokardiyografide sol dal bloku morfolojisi ile birlikte QRS süresinde uzama şeklinde kendini göstermektedir. Çalışmamıza QRS süresi, PATH-CHF, CONTAK CD, CARE-HF ve RAFT çalışmalarında olduğu gibi 120 milisaniye ve üstünde olan hastalar alındı. Hastalarımızda dissenkronin göstergesi olan QRS süresinin KRT sonrası 6. ayda kısaldığı saptandı. QRS değeri ortalama $165,7 \pm 29,5$ msn iken; tedavi sonrası QRS süresi ortalama $133,5 \pm 26,4$ msn olarak saptadı ($p=0,0001$). KRT ile sekron miyokardiyal kasılma sağlandı. Düzelen dissenkroni klinik olarak ta EKG' de kendisini QRS süresinin kısalması şeklinde göstermiştir. Ancak QRS süresi ile PICP, ICTP ya da PICP/ICTP oranı arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. Bu çalışmada her ne kadar QRS süresi istatistiksel olarak belirgin kısalmış olsa da KRT sonrası altıncı ayda QRS süresinin ortalamasına bakıldığında $133,5 \pm 26,4$ msn olması yani hala 120 msn'nin üzerinde olması sol ventrikül dissenkronisinin azalsa da devam ettiğini düşündürmektedir. QRS süresi 120 msn'nin altına düşen hastalarda QRS süresi ile PICP düzeyi ile PICP/ICTP oranı ile aralarında pozitif yönlü korelasyon ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Ancak çalışmamızda QRS süresi 120 msn altında olan hastaları istatistiksel olarak değerlendirilebilecek sayıda olmadığından bu karşılaştırma yapılamamıştır.

Eko parametreleri değerlendirildiğinde MADIT CRT ve MUSTIC çalışmasında olduğu gibi SVSSÇ ölçüm sonuçlarının KRT tedavi sonrası 6. ayda anlamlı olarak düştüğü saptanmıştır ($p=0,0001$). Stanciu¹⁰⁹ ve arkadaşlarının kronik kalp yetersizliği olan hastalarda KRT'nin anti inflamatuvar ve anti-remodeling ilişkisini araştırmak için yaptığı çalışmada SVSSÇ'nin azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışmada ayrıca serum NT-proBNP, IL-6 and IL-8 düzeylerinin azaldığı ve bu azalmanın SVSSÇ ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda da KRT ile altıncı ayda SVSSÇ ve SVDSC azalmasına rağmen miyokardiyal fibrozis belirteçleri ile herhangi bir korelasyon saptanmadı. Çalışmamızda sol ventrikül sistol sonu çapıyla sol ventrikül diyastol sonu çapının miyokardiyal fibrozis belirteçleri ile korelasyonun saptanmaması takip süresi ile ilişkili olabilir. Çünkü Stanciu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hasta sayısı 27 olmasına rağmen takip süreleri 12 aydır.

KRT ile kalbin mekanik özellikleri değişerek ejeksiyon fraksiyonu ve kardiyak output artar. Cleland ve arkadaşlarının¹¹⁰ çalışmasında olduğu gibi çalışmamızda KRT sonrası EF değerleri 6. ayda anlamlı olarak artmıştır.⁴⁷ Leong D. P ve arkadaşları yaptıkları prospektif bir çalışmada dilate KMP hastalarında KRT öncesinde kardiyak MR'da miyokardiyal fibrozisi göstermişler. Hastaların 5 aylık takibindeki MR görüntülerinde kardiyak fibrozisin azaldığı bununla birlikte SV EF'sinin de arttığı gösterilmiştir.¹¹¹ Bizim çalışmamızda miyokardiyal fibrozis belirteçlerinden PICP düzeyi ve PICP/ICTP oranı ile EF arasında düşüğe olsa ters bir korelasyon saptandı. Ancak ICTP düzeyleri ile EF arasında bir ilişki saptanmadı. Buradan EF artışı ile birlikte kardiyak output ve miyokart perfüzyonu artmakta bu sayede de miyokardiyal fibrozisin önüne geçildiği düşünülmektedir. Senkron kasılan sol ventrikülün kardiyak outputu arttırması da diğer miyokardiyal fibrozis önleyici mekanizmalardan biri olarak kabul edilebilir.

KRT'nin dissenkroni açısından ekokardiyografik olarak değerlendirilmesinde papiller kas düzeyinden alınan parasternal kısa ya da uzun eksen M-mod kayıtlar ile SPDHG kolaylıkla belirlenebilir. Söz konusu sürenin 130 ms'nin üzerinde olması intraventriküler dissenkroninin göstergesi olarak kabul edilmektedir. Pitzalis ve arkadaşlarınca^{83,84} yapılan iki küçük çaplı kontrollü çalışmada SPDHG'nin sol ventrikül dissenkronisini saptamada oldukça kullanışlı bir parametre olduğu ve 130 ms'nin üzerindeki SPDHG değerine sahip hastalara KRT uygulandığında kalp yetersizliğinin progresyonunda (klinik durumda kötüleşme, hastaneye yatışı, kardiyak transplantasyon

ve ölüm) azalma olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda SPDHG'nin KRT öncesinde ortalama 189,4 ms'den KRT sonrası 6. ayda ise ortalama 125 ms'ye kadar gerilediği saptandı. Ek olarak SPDHG ile ICTP düzeyi ve PICP/ICTP oranı ile olmasa da PICP düzeyi arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı. Aynı şekilde Leong D. P¹¹¹ ve arkadaşları dilate KMP hastalarında yaptıkları çalışmada KRT ile hastaların 5 aylık takibindeki MR görüntülerinde miyokardiyal fibrozisin azaldığını EF'nin arttığını ve intraventriküler dissenkroninin de düzeldiğini göstermişlerdir. KRT ile dissenkroninin düzelmesi sonucu miyokardiyal fibrozisin de düzeldiği ve aralarında pozitif yönlü korelasyon olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda SPDHG'nin kardiyak fibrozis belirteçleri ile aralarındaki ilişkinin anlamlı olması SPDHG'nin KRT öncesi ortalamasının 189 ms'den KRT sonrası 6. ayda 125 ms'ye kadar gerilemesine yani 130 ms'nin altına düşmesine bağlı olabilir. Ayrıca miyokardiyal fibrozis değerlendirmesinde ekokardiyografik parametrelerden SPDHG'nin daha spesifik bir parametre olabileceğini de düşündürmektedir.

Ekokardiyografide doku dopplerde Pulse wave-DDG ile septum ve lateral duvarın bazal segmentlerinden ölçülen pik sistolik hızlar arasında 60 ms üzerinde gecikme olması intraventriküler dissenkroniye işaret etmektedir.^{36,6} KRT öncesi PW-DDG ile belirlenen intraventriküler gecikme zamanı ortalaması $60,3 \pm 17,2$ ms iken; KRT sonrası 6. ayda PW-DDG ile belirlenen intraventriküler gecikme zamanı ortalaması $39,5 \pm 16,0$ ms olarak saptandı ($p=0,0001$). Tedavi sonrasındaki PW-DDG ile belirlenen intraventriküler gecikme zamanı ölçüm değerindeki azalış da istatistik olarak anlamlı bulunmuş olmasına rağmen PW-DDG ile belirlenen intraventriküler gecikme zamanı ile miyokardiyal fibrozis belirteçleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bunun nedeni PW-DDG ile sadece tek bir noktadan miyokardiyal hız ölçümü yapılması ve eş zamanlı olarak farklı segmentlerin miyokardiyal hızlarının ölçülebilmesi olabilir. Bordachar ve arkadaşlarının¹¹² yaptıkları bir çalışmada, PW-DDG ile belirlenen intraventriküler dissenkroninin hemodinamik değişkenlerle güçlü bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Fakat bu değişkenlerin uzun dönemli takip gerektiren sol ventrikül tersine yeniden şekillenmesini yansıtmamakta olduğunu da göstermektedir. Ancak daha uzun süre takipli ve daha geniş ölçekli çalışmalarla miyokardiyal fibrozis belirteçleri ile PW-DDG bulguları arasındaki ilişki daha doğru bir şekilde değerlendirilebilir.

MADIT CRT, CARE-HF ve REVERSE çalışmalarında, KRT'li hastalarda sadece ICD takılan hastalara göre mitral yetersizliğin şiddetinde önemli derecede iyileşmeler gözlenmiştir. Çalışmamızda da hastaların KRT sonrası 6. aydaki mitral yetersizliklerinde anlamlı düzelme olduğu saptandı. Burada aslında KRT'nin mitral yetersizliği üzerinde olan bu olumlu yöndeki etkisi sol ventriküldeki yeniden şekillenmeyi tersine döndürerek dissenkroniyi düzeltmesi sonucudur. Sol ventrikül lateral duvarının uyarılmasıyla posterior papiller kas erken uyarılır ve böylece sistolik mitral yetersizliği azalır.^{59,60} Ancak çalışmamızda mitral yetersizlikteki azalış ile miyokardiyal fibrozis belirteçleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Çalışmaya alınan hastaların %41,2 'si iskemik %58,8'i noniskemik kardiyomiyopatili hastalardan oluşmaktaydı. Bu iki farklı hasta grubunda mitral yetersizlik nedenleri de farklıdır. İskemik mitral yetersizlik hastalarında skar dokusunun varlığı belki de miyokardiyal fibrozis belirteçleri ile mitral yetersizlik arasındaki ilişkinin ortaya konulamamasının nedenidir.

Pulse-wave doku Doppler ekokardiyografinin kullanıldığı, sol ve sağ ventrikül preejeksiyon intervalleri arasındaki zaman farkı 40 msn ve üzerinde olması interventriküler dissenkroninin göstergesi olarak kabul edilmektedir.^{58,87} Çalışmamızda interventriküler dissenkroni değerlendirmesinde hastaların KRT öncesi interventriküler gecikme zamanı (İVMG) ortalaması $49,4 \pm 16,6$ msn iken; KRT sonrası altıncı ayda bu ortalama $31,4 \pm 14,7$ msn olarak saptandı ($p=0,0001$). Tedavi sonrasında bu parametredeki azalış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olmasına karşın interventriküler gecikme zamanındaki azalma PICP, ICTP düzeyi ve PICP/ICTP oranıyla karşılaştırıldığında ise aralarında bir ilişki saptanmadı. KRT ile İVMG'nin miyokardiyal fibrozis belirteçleri ile arasında anlamlı ilişki saptanmaması yeterli hasta sayısına ulaşılamamasına bağlanabilir.

Wiesbauer ve arkadaşları¹¹³ interventriküler dissenroni parametrelerinden, aortik preejeksiyon süresini 140 ms kesim değeri ile ekokardiyografik olarak dissenkroni parametresi olarak kabul etmiştir. Aortik preejeksiyon süresi, tüm ekokardiyografi cihazlarında bulunan PW Doppler ile ölçülebilen, kolay ve hızlı bir şekilde uygulanabilen bir parametredir. Çalışmamızda hastaların KRT öncesi aortik preejeksiyon süresi ortalama $142,9 \pm 21,0$ msn iken; tedavi sonrası bu süre ortalama $122,1 \pm 21,2$ msn olarak saptandı ($p=0,001$). Tedavi sonrasındaki bu azalış istatistik olarak anlamlı bulundu. Ancak aortik preejeksiyon süresi ile miyokardiyal fibrozis

belirteçleri arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Leong D. P¹¹¹ ve arkadaşları da çalışmalarında aynı şekilde intraventriküler dissenkroni ile miyokardiyal fibrozisin ilişkili olduğunu göstermiş olmasına rağmen interventriküler dissenkroni ile miyokardiyal fibrozis arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır. St John Sutton ve arkadaşları,¹¹⁴ aortik preejeksiyon süresinin 160 msn üzerinde olmasının interventriküler dissenkroninin iyi bir göstergesi olduğunu rapor etmişlerdir. Çalışmamıza aortik preejeksiyon süresi 140 msn ve üzerinde olan hastalar alınmıştır. Aortik preejeksiyon süresinin 160 msn ve üzerinde tutulması durumunda dissenkronin daha iyi bir göstergesi olabileceğinden miyokardiyal fibrozis belirteçleri ile arasındaki ilişki daha net olarak değerlendirilebilirdi.

Sonuçta KRT ile kardiyak fibrozis belirteçleri kabul edilen PICP düzeyi ve PICP/ICTP oranının KRT sonrası 6. ayda istatistiksel olarak azaldığı gösterilmiştir. Buradaki KRT mekanizmasını kollajen sentezini azaltarak miyokardiyal fibrozisi azalttığı şeklinde yorumlayabiliriz. Belki de ilerde yapılacak daha büyük çaplı çalışmalar ile PICP düzeyi hastaların tedavi takiplerinde ve prognoz belirlenmesinde kullanılabilecek bir belirteç olabilir.

ICTP düzeyi ise artış ya da azalış göstermemiştir. ICTP kollajen döngüsünün yıkım belirteçi olup ICTP'nin düzeyinin artış ya da azalış göstermemesinin nedeni KRT ile miyokart dokusunda kollajen yıkımının engellenmiş olması olabilir.

Biventriküler pacemaker hastalarında 6 dakika yürüme mesafesinde artış olduğu ve EKG'de dissenkroni göstergesi olan QRS süresinin ise kısaldığı gösterilmiştir. Ancak bunlar miyokardiyal fibrozis ile ilişkili değildir. Ekokardiyografi de KRT ile SVSSÇ, SVDSÇ, MY'nin azaldığı, EF'nin arttığı gösterilmiş olup EF'nin miyokardiyal fibrozis belirteçlerinden PICP düzeyi ve PICP/ICTP oranı ile ters orantılı olduğu bulunmuştur.

KRT sonrası 6.ayda ekokardiyografide dissenkroni ölçütlerinden septum-posteriyor duvar arasındaki mekanik gecikme, interventriküler mekanik gecikme, Pulse-wave doku doppler görüntüleme ile belirlenen lateral duvar ile septum arasındaki gecikme ve aortik preejeksiyon süresi KRT ile azalmaktadır.

Ekokardiyografideki dissenkroni ölçütlerinden sadece septum posteriyor duvar mekanik gecikmesinin, miyokardiyal fibrozis belirteçlerinden sadece PICP düzeyi ile pozitif yönlü ilişkisi gösterilmiştir. Ancak ICTP düzeyi ya da PICP/ICTP oranı ile ilişki saptanmamıştır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda KY hastalarında KRT ile 6. ayda kollajen sentez belirteci olan PICP düzeyinin azaldığı gösterilmiştir.
2. KY hastalarında KRT ile 6. Ayda kollajen sentez-yıkım göstergesi olarak kullanılabilecek PICP/ICTP oranının azaldığı saptanmıştır.
3. KY hastalarında KRT ile 6. ayda kollajen yıkım belirteci olan ICTP düzeyinin sabit kaldığı gösterilmiştir.
4. KY hastalarında KRT ile 6. ayda fonksiyonel durum ve egzersiz kapasitesinde iyileşme olduğu gösterilmiştir.
5. Kardiyak dissenkroni klinik olarak EKG’de QRS genişlemesi ile kendini göstermekte olup KRT ile QRS süresi kısalmaktadır. Ancak QRS süresi ile miyokardiyal fibrozis belirteçleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.
6. KRT ile 6. ayda sol ventrikül sistol sonu çapı, sol ventrikül diyastol sonu çapı, mitral yetersizliği azalmıştır. Ancak bunlarla miyokardiyal fibrozis belirteçleri arasında bir ilişki yoktur.
7. Ekokardiyografik incelemede KRT ile EF’nin arttığı, EF ile miyokardiyal fibrozis belirteçlerinden PICP düzeyi ve PICP/ICTP oranı arasında ters ilişki olduğu saptanmıştır. Ancak EF ile ICTP düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
8. Ekokardiyografide dissenkroni ölçütlerinden septum-posterior duvar arasındaki mekanik gecikme, interventriküler mekanik gecikme, Pulse-wave doku Doppler görüntüleme ile belirlenen lateral duvar ile septum arasındaki gecikme ve aortik preejeksiyon süresi KRT ile azalmaktadır.
9. Ekokardiyografideki dissenkroni ölçütlerinden sadece septum posterior duvar mekanik gecikmesi ile miyokardiyal fibrozis belirteçlerinden sadece PICP düzeyi pozitif yönlü ilişkilidir. Septum-posterior duvar mekanik gecikmesi ICTP düzeyi ya da PICP/ICTIP oranı ile ilişkili değildir.
10. Sonuç olarak bu çalışmada elde edilen sonuçlarla KRT’nin sol ventriküldeki dissenkroniyi azalttığı gösterildi. Sol ventrikül üzerindeki mekanik stresin azalması ve buna bağlı yeniden şekillenmenin geri döndürülmesi kardiyak fibrozisi engellemedeki önemli mekanizmalardan biri olabilir. Çalışmamızda

kullanılan belirteçlerin, kardiyak fibrozisteki gerilemenin doku örnekleme yapılmadan tespitinin sağlanmasında kullanılabileceği düşünülmüştür. Ancak bu yorumu yapabilmek için daha büyük ölçekli ve daha uzun süre takipli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



7. KAYNAKLAR

1. **Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G.** ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* **2008**;10: 93389.
2. **Hawkins NM, PESrie MC, MacDonald MR, Hogg KJ, McMurray JJ.** Selecting patients for cardiac resynchronization therapy: electrical or mechanical dyssynchrony? *Eur Heart J* **2006**; 27: 1270-1281.
3. **Mullens W, Tang WH, Grimm RA.** Using echocardiography in cardiac resynchronization therapy. *Am Heart J* **2007**; 154:1011-1020.
4. **Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H, Olson S, Shafer P, Wooley CF.** Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. *Circulation* **1989**; 79: 845-853.
5. **Xiao HB, Brecker SJ, Gibson DG.** Effects of abnormal activation on the time course of the left ventricular pressure pulse in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* **1992**; 68: 403-407.
6. **Bax JJ, Marwick TH, Molhoek SG.** Left ventricular dyssynchrony predicts benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with endstage heart failure before pacemaker implantation. *Am J Cardiol* **2003**; 92: 1238-1240.
7. **Ghio S, Freemantle N, Scelsi L, Serio A, Magrini G, Pasatti M.** Long-term left ventricular reverse remodelling with cardiac resynchronization therapy: results from the CARE-HF trial. *Eur J Heart Fail* **2009**; 11: 480-488.
8. **Lopez B, Querejeta R, Gonzalez A, Sanchez E, Larman M, Diez J.** Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* **2004**; 43:2028-2035.
9. **Querejeta R, Lopez B, Gonzalez A, Sanchez E, Larman M, Ubago JLM, Diez J.** Increased collagen type I synthesis in patients with heart failure of hypertensive origin: relation to myocardial fibrosis. *Circulation* **2004**; 110:1263-1268.
10. **Klappacher G, Franzen P, Haab D, Mehrabi M, Binder M, Plesch K, Pacher R, Grimm M, Pribill I, Eichler HG.** Measuring extracellular matrix turnover in the serum of patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy and impact on diagnosis and prognosis. *Am J Cardiol* **1995**; 75: 913-918.
11. **Lijnen PJ, Maharani T, Finahari N, Prihadi JS.** Serum Collagen Markers and Heart Failure. *Cardiovascular & Haematological Disorders-Drug Targets*, **2012**; 12: 51-55.

12. **Schartzkopff B, Fassbach M, Pelzer B, Brehm M, Strauer BE.** Elevated serum markers of collagen degradation in patients with mild to moderate dilated cardiomyopathy. *Eu J Heart Fail*, **2002**; 4: 439-404.
13. **Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J.** Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* **2004**; 350:2140-2150.
14. Heart Failure Society of America (HFSA) practice guidelines. HFSA guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction--pharmacological approaches. *J Card Fail* **1999**;5: 357-832.
15. AHA medical/scientific statement. 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart. *Circulation* **1994**; 90: 644-645.
16. **Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ.** Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period. *Arch Intern Med* **1999**; 159: 29-34.
17. **Murdoch DR, Love MP, Robb SD.** Importance of heart failure as a cause of death. Changing contribution to overall mortality and coronary heart disease mortality in Scotland 1979-1992. *Eur Heart J* **1998**; 19: 1829-1835.
18. **Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D.** The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* **1993**; 22: 13.
19. **Fox KF, Cowie MR, Wood DA.** Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J* **2001**; 22: 228-236.
20. **Hess OM, Carroll JD.** *Clinical Assessment of Heart Failure In: Braunwald E*, ed. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Eighth ed. Philadelphia: Elsevier, **2008**:561-581.
21. **Hunt SA, Baker DW, Chin MH.** ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *Journal of the American College of Cardiology* **2001**; 38: 2101-2113.
22. **Hunt SA, Abraham WT, Chin MH.** ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* **2005**;112:154-235.
23. **Plaksej R, Kosmala W, Frantz S, Herrmann S, Niemann M, Störk S, Wachter R, Angermann CE, Ertl G, Bijnsens B, Weidemann F.** Relation of circulating markers of fibrosis and progression of left and right ventricular dysfunction in hypertensive patients with heart failure. *J Hypertens* **2009**; 27: 2483-2491.

24. **Travers B, O'Loughlin C, Murphy NF.** Fluid restriction in the management of decompensated heart failure: no impact on time to clinical stability. *J Card Fail* **2007**; 13: 128-132.
25. **Evangelista LS, Doering SV, Dracup K.** Usefulness of a history of tobacco and alcohol use in predicting multiple heart failure readmissions among veterans. *Am J Cardiol* **2000**; 86: 1339-1342.
26. **Suskin N, Sheth T, Negassa A, Yusuf S.** Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* **2001**; 37: 1677-1682.
27. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOSVD Investigators. *N Engl J Med* **1991**; 325:293-302.
28. **Cohn JN, Johnson G, Ziesche S.** A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* **1991**; 325:303-310.
29. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* **1987**; 316:1429-1435.
30. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOSVD Investigators. *N Engl J Med* **1992**; 327:685-691.
31. **McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R.** Practical recommendations for the use of ADE inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail* **2005**; 7: 710-721.
32. **Packer M, Bristow MR, Cohn JN.** The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* **1996**; 334:1349-1355.
33. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* **1999**; 353:9-13.
34. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* **1999**; 353:2001-2007.
35. **Packer M, Coats AJ, Fowler MB.** Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* **2001**; 344:1651-1658.
36. **Bax JJ, Molhoek SG, van Erven L.** Usefulness of myocardial tissue Doppler echocardiography to evaluate left ventricular dyssynchrony before and after biventricular pacing in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* **2003**; 91: 94-97.
37. **Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH.** Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* **2004**; 44: 1834-1840.

38. **Iuliano S, Fisher SG, Karasik PE, Fletcher RD, Singh SN.** QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure. *American Heart Journal* **2002**; 143:1085-1091.
39. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* **2012**; 33:1787-1847.
40. **Shinbane JS, Chu E, DeMarco T.** Evaluation of acute dual-chamber pacing with a range of atrioventricular delays on cardiac performance in refractory heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* **1997**; 30: 1295-1300.
41. **Shamim W, Francis DP, Yousufuddin M.** Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure. *International Journal Of Cardiology* **1999**; 70: 171-178.
42. **Cazeau S, Ritter P, Bakdach S.** Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. Pacing and clinical electrophysiology, *Pace* **1994**; 17: 1974-1979.
43. **Daubert JC, Ritter P, Le Breton H.** Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into the coronary veins. Pacing and clinical electrophysiology, *PAPACE* **1998**; 21: 239-245.
44. **Faiez Z, Patrick R, Wafae I.** Extracellular matrix fibrotic markers in heart failure. *Heart Fail Rev* **2010**; 15: 319-329.
45. **Braunwald E.** Clinical aspects of heart failure. In: Braunwald E, ed. High-output failure; pulmonary edema' in heart disease. Philadelphia: WB Saunders, **2001**.
46. **Hurst J.** Diagnosis and management of heart failure. In: Hurst JW, ed. The heart. 10th ed. International Edition ed: McGraw Hill, **2001**.
47. **Braunwald E, Ross J, Sonnenblick EH.** Medical progress. Mechanisms of contraction of the normal and failing heart. *N Engl J Med* **1967**; 277:794-800.
48. **Diez J.** Mechanisms of cardiac fibrosis in hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* **2007**; 9: 546-550.
49. **Carver W, Nagpal ML, Nachtigal M.** Collagen expression in mechanically stimulated cardiac fibroblasts. *Circ Res* **1991**; 69: 116-122.
50. **Chapman D, Weber KT, Eghbali M.** Regulation of fibrillar collagen types I and III and basement membrane type IV collagen gene expression in pressure overloaded rat myocardium. *Circ Res* **1990**; 67: 787-794.
51. **Mukherjee D, Sen S.** Collagen phenotypes during development and regression of myocardial hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Circ Res* **1990**; 67: 1474-1480.

52. **Weber KT.** Monitoring tissue repair and fibrosis from a distance. *Circulation* **1997**; 96: 2488-2492.
53. **Lopez B, Gonzalez A, Querejeta R.** The use of collagen-derived serum peptides for the clinical assessment of hypertensive heart disease. *J Hypertens* **2005**; 23: 1445-1451.
54. **Baldasseroni S.** Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: A report the Italian Network on congestive Heart Failure. *American Heart Journal* **2002**; 143:398-405.
55. **Kamil A.** *Klinik Kardioloji, Tanı ve Tedavi.* İstanbul Tıp Kitapevi, **2013**;46:631-636.
56. **Brecker SJ.** Effects of dual chamber pacing with short atrioventriküler delay in dilated cardiomyopathy. *Lancet* **1992**; 340: 1308-1312.
57. **Kass DA.** Ventriküler dyssynchrony and mechanisms of resynchronization therapy. *Eur Heart J* **2002**; 4: 23-30.
58. **Bax JJ, Ansalone G, Breithardt OA.** Echocardiographic evaluation of cardiac resynchronization therapy: ready for routine clinical use? A critical appraisal. *J Am Coll Cardiol* **2004**; 44: 1-9.
59. **Abraham WT, Fisher WG, Smith AL.** Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* **2002**; 346:1845-1853.
60. **Auricchio A.** Cardiac resynchronization therapy: Current state of the art. Cost versus benefit. *Circulation* **2004**; 109:300-307.
61. **Ansalone G.** Doppler myocardial imaging in patients with heart failure receiving biventricular pacing treatment. *Am Heart J* **2001**; 142:881-896.
62. **Garrigue S.** Usefulness of biventricular pacing in patients with congestive heart failure and right bundle branch block. *Am J Cardiol* **2001**; 88: 1436-1441.
63. **Notobartolo D.** Usefulness of the peak velocity difference by tissue Doppler imaging technique as an effective predictor of response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* **2004**; 94: 817-820.
64. **Penicka M, Bartunek J, De Bruyne B.** Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography. *Circulation* **2004**; 109:978-983.
65. **McLenachan JM, Dargie HJ.** Ventricular arrhythmias in hypertensive left ventricular hypertrophy. Relationship to coronary artery disease, left ventricular dysfunction, and myocardial fibrosis. *Am J Hypertens* **1990**; 3: 735-740.

66. Schwartzkopff B, Motz W, Frenzel H, Vogt M, Knauer S, Strauer BE. Structural and functional alterations of the intramyocardial coronary arterioles in patients with arterial hypertension. *Circulation* **1993**; 88: 993-1003.
67. Duncan A, Wait D, Gibson D, Daubert JC. MUSTIC (Multisite Stimulation in Cardiomyopathies) Trial. Left ventricular remodelling and haemodynamic effects of multisite biventricular pacing in patients with left ventricular systolic dysfunction and activation disturbances in sinus rhythm: sub-study of the MUSTIC (Multisite Stimulation in Cardiomyopathies) trial. *Eur Heart J* **2003**; 24: 430-441.
68. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White GB, DeVries DW, Feldman AM. Comparison of Medical Therapy, Pacing, Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. The comparison of medical therapy, pacing and defibrillation in heart failure (COMPANION) Investigators. *N Engl J Med* **2004**; 350: 2140-2150.
69. Diaz-Infante E, Mont L, Leal J, Garcia-Bolao I, Fernandez-Lozano I, Hernandez-Madrid A, Pe´rez-Castellano N, Sitges M, Pavo´n-Jime´nez R, Barba J, Caverio MA, Moya JL, Pe´rez-Isla L, Brugada J. SCARS Investigators. Predictors of lack of response to resynchronization therapy. *Am J Cardiol* **2005**; 95: 1436-1440.
70. Weber KT, Eghbali M. Collagen matrix synthesis and degradation in the development and regression of left ventricular hypertrophy. *Cardiovasc Rev Rep* **1991**; 12: 61-69.
71. Poulsen SH, Host NB, Jensen SE, Egstrup K. Relationship between serum amino-terminal propeptide of type III procollagen and changes of left ventricular function after acute myocardial infarction. *Circulation*, **2000**; 101:1527-1532.
72. Lombardi R, Betocchi S, Losi MA, Tocchetti CG, Aversa M, Miranda M, D'Alessandro G, Cacace A, Chiampì Q, Chiarello M. Myocardial collagen turnover in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, **2003**; 108:1455-1460.
73. Alla F, Kearney-Schwartz A, Radauceanu A, Das Doros S, Dousset B, Zannad F. Early changes in serum markers of cardiac extracellular matrix turnover in patients with uncomplicated hypertension and type II diabetes. *Eur J Heart Fail* **2006**; 8:147-153.
74. Querejeta R, Varo N, Lo´pez B, Larman M, Artin˜ano E, Etayo JC, Martı´nez Ubago JL, Gutierrez-Stampa M, Emparanza JJ, Gil MJ, Monreal I, Minda´n JP, Dı´ez J. Serum carboxy-terminal propeptide procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circulation* **2000**; 101:1729-1735.
75. Dı´ez J, Querejeta R, Lo´pez B, Gonza´lez A, Larman M, Martı´nez-Ubago JL. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation* **2002**; 105:2512-2517.
76. Dı´ez J, Laviades C, Mayor G, Gil MJ, Monreal I. Increased serum concentrations of procollagen peptides in essential hypertension: relation to cardiac alterations. *Circulation* **1995**; 91: 1450-1456.

77. Izawa H, Murohara T, Nagata K, Isobe S, Asano H, Amano T, Ichihara S, Kato T, Ohshima S, Murase Y, Iino S, Obata K, Noda A, Okumura K, Yokota M. Mineralocorticoid receptor antagonism ameliorates left ven-tricular diastolic dysfunction and myocardial fibrosis in mildly symptom-atic patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: a pilot study. *Circulation* **2005**; 112: 2940-2945.
78. Kitahara T, Takeishi Y, Arimoto T, Nüzeki T, Koyama Y, Sasaki T, Suzuki S, Nozaki N, Hirono O, Nitaka J, Watanabe T, Kubata I. Serum carboxy-terminal telopeptide of type I collagen (ICTP) predicts cardiac events in chronic heart failure patients with preserved left ventricular systolic function. *Circ J* **2007**; 71: 929-935.
79. Manhenke C, Orn S, Squire I, Radauceanu A, Alla F, Zannad F, Dickstein K. The prognostic value of circulating markers of collagen turnover after acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* **2011**; 150:277-282.
80. Díez J, Panizo A, Gil MJ, Monreal I, Herná'ndez M, Pardo Minda'n J. Serum markers of collagen type I metabolism in spontaneously hyper-tensive rats: relation to myocardial fibrosis. *Circulation* **1996**; 93: 1026-1032.
81. Elster SK, Braunwald E, Wood HF. A study of C-reactive protein in the serum of patients with congestive heart failure. *American Heart Journal* **1956**; 51: 533-541.
82. Yu CM, Fung JW, Zhang Q. Improvement of serum NT-ProBNP predicts improvement in cardiac function and favorable prognosis after cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Journal of Cardiac Failure* **2005**; 11: 42-46.
83. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol* **2002**; 40:1615-1622.
84. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R. Ventricular asynchrony predicts a better outcome in patients with chronic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* **2005**; 45: 65-69.
85. Marcus GM, Rose E, Vilorio EM. Septal to posterior wall motion delay fails to predict reverse remodeling or clinical improvement in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* **2005**; 46: 2208-2214.
86. Gorcsan J, Abraham T, Agler DA. Echocardiography for cardiac resynchronization therapy: recommendations for performance and reporting-a report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group endorsed by the Heart Rhythm Society. *J Am Soc Echocardiogr* **2008**; 21: 191-213.
87. Cazeau S, Bordachar P, Jauvert G. Echocardiographic modeling of cardiac dyssynchrony before and during multisite stimulation: a prospective study. *Pacing Clin Electrophysiol* **2003**; 26: 137-143.
88. Linde C, Leclercq C, Rex S. 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: 111-118.

89. Auricchio A, Stellbrink C, Block M. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of pACED patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. *Circulation* **1999**; 99: 2993-3001.
90. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *Journal of the American College of Cardiology* **2002**; 39: 2026-2033.
91. Havranek EP, Masoudi FA, Westfall KA, Wolfe P, Ordin DL, Krumholz HM. Spectrum of heart failure in older patients: results from the National Heart Failure project. *American Heart Journal* **2002**; 143:412-417.
92. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *Journal of the American College of Cardiology* **2003**; 42: 1454-1459.
93. Young JB, Abraham WT, Smith AL. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* **2003**; 289:2685-2694.
94. Yu CM, Chau E, Sanderson JE. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation* **2002**; 105:438-445.
95. Linde C, Ellenbogen K, McAlister FA. Cardiac resynchronization therapy (CRT): clinical trials, guidelines, and target populations. Heart rhythm: *The Official Journal Of The Heart Rhythm Society* **2012**; 9:3-13.
96. Pavlopoulos H, Nihoyannopoulos P. Recent advances in cardiac resynchronization therapy: echocardiographic modalities, patient selection, optimization, non-responders-all you need to know for more efficient CRT. *The International Journal of Cardiovascular Imaging* **2010**; 26: 177-191.
97. Vidal B, Delgado V, Mont L. Decreased likelihood of response to cardiac resynchronization in patients with severe heart failure. *European Journal of Heart Failure* **2010**; 12: 283-7.
98. Ypenburg C, Schalij MJ, Bleeker GB. Impact of viability and scar tissue on response to cardiac resynchronization therapy in ischaemic heart failure patients. *Eur Heart J* **2007**; 28: 33-41.
99. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* **2008**;10: 933-89.

100. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac pace makers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* **2008**; 51: 1-62.
101. Otto CM. *Left and right ventricular systolic function*. In: Otto CM, ed. Textbook of clinical echocardiography. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, **2004**; 131-165.
102. Bax JJ, Ansalone G, Breithardt OA. Echocardiographic evaluation of cardiac resynchronization therapy: ready for routine clinical use? A critical appraisal. *J Am Coll Cardiol* **2004**; 44: 1-9.
103. García-Bolao I, López B, Macías A, Gavira JJ, Azcarate P, Díez J. Impact of collagen type I turnover on the long-term response to cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal*, **2008**; 29: 898-906.
104. Boriani G, Regoli F, Saporito D, Martignani C, Toselli T, Biffi M, Francolini G, Dienberger I, Bacchi L, Rapezzi C, Ferrari R, Branzi A. Neurohormones and inflammatory mediators in patients with heart failure undergoing cardiac resynchronization therapy: time courses and prediction of response. *Peptides* **2006**; 27: 1776-1786.
105. Kass DA. Ventricular dyssynchrony and mechanisms of resynchronization therapy. *Eur Heart J Suppl* **2002**; 4: 23-30.
106. Donal E, Leclercq C, Linde C, Daubert JC. Effects of cardiac resynchronization therapy on disease progression in chronic heart failure. *Eur Heart J* **2006**; 27: 1018-1025.
107. Vernooy K, Verbeek XA, Peschar M, Crijns HJ, Arts T, Cornelussen RN, Prinzen FW. Left bundle branch block induces ventricular remodelling and functional septal hypoperfusion. *Eur Heart J* **2005**; 26: 91-98.
108. Thambo JB, Bordachar P, Garrigue S, Lafitte S, Sanders P, Reuter S, Girardot R, Crepin D, Reant P, Roudaut R, Jais P, Haissaguerre M, Clementy J, Jimenez M. Detrimental ventricular remodeling in patients with congenital complete heart block and chronic right ventricular apical pacing. *Circulation* **2004**; 110:3766-3772.
109. Stanciu AE, Vatasescu RG, Stanciu MM, Iorgulescu C, Vasile AI, Dorobantu M. Cardiac resynchronization therapy in patients with chronic heart failure is associated with anti-inflammatory and anti-remodeling effects. *Clinical Biochemistry* **2013**; 46: 230-234.
110. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in heart failure (the CARDiac R Esynchronization-Heart Failure [CARE-HF] Trial). *N Eng J Med* **2005**; 352:1539-1549.

- 111. Leong DP, Chakrabarty A, Shipp N, Molaee PPL, Joerg ML, Sullivan T, Worthley SG, Pasquale CG, Sanders P, SeSVanayagam JB.** Effects of myocardial fibrosis and ventricular dyssynchrony on response to therapy in new-presentation idiopathic dilated cardiomyopathy: insights from cardiovascular magnetic resonance and echocardiography, *European Heart Journal* **2012**; 33: 640–648.
- 112. Bordachar P, Lafitte S, Reuter S.** Echocardiographic parameters of ventricular dyssynchrony validation in patients with heart failure using sequential biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* **2004**; 44: 2157-2165.
- 113. Wiesbauer F, Baytaroglu C, Azar D.** Echo Doppler parameters predict response to cardiac resynchronization therapy. *Eur J Clin Invest* **2009**; 39: 1-10.
- 114. Sutton JM, Plappert T, Hilpisch KE, Chinchoy E.** Baseline aortic pre-ejection interval (bAPEI) as a predictor of response to cardiac resynchronization therapy (abstract). *Circulation* **2002**; 106:380.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Vildan (YÜKSEKDAĞ) CEVHER
Doğum Tarihi ve Yeri : 13.02.1986 / Samandağ/HATAY
Medeni Durumu : Evli
Adres : Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi
Kardiyoloji Anabilimdalı Sarıçam/ADANA
Telefon : 0506 842 39 21
e-mail : drmonalisaa@hotmail.com
Mezun olduğu Tıp Fakültesi : Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Varsa Mezuniyet Derecesi : -
Görev Yerleri : Siverek Ana Sağlık Ocağı / ŞANLIURFA
Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi
Kardiyoloji Anabilimdalı Sarıçam/ADANA
Dernek Üyelikleri : Türk Kardiyoloji Derneği
Yabancı Diller : İngilizce