



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KARDİYAK RESENKRONİZASYON TEDAVİSİ
OPTİMİZASYONUNDA İNVAZİV, ELEKTROKARDİYOĞRAFİK VE
EKOKARDİYOĞRAFİK YÖNTEMLERİN KARŞILAŞTIRILMASI
VE AKUT DÖNEMDE HEMODİNAMİK VERİLERE ETKİLERİNİN
İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. BEGÜM YETİŞ

Ankara, 2010



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KARDİYAK RESENKRONİZASYON TEDAVİSİ
OPTİMİZASYONUNDA İNVAZİV, ELEKTROKARDİYOĞRAFİK VE
EKOKARDİYOĞRAFİK YÖNTEMLERİN KARŞILAŞTIRILMASI
VE AKUT DÖNEMDE HEMODİNAMİK VERİLERE ETKİLERİNİN
İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. BEGÜM YETİŞ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. MEHMET BÜLENT ÖZİN

Ankara, 2010

*Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi ikinci mezunlarından biri olarak öğrencilik ve asistanlık hayatımın önemli kısmında emeği geçen, bugünlere gelmemi sağlayan saygı değer hocam **Prof. Dr. Mehmet Haberal'a**,*

*Bilgi ve deneyimlerinden öğrencilik ve ihtisas sürem boyunca her aşamada yararlandığım, bilimsel çalışmalarda bizlere öncülük eden, tezimin hazırlanmasında bana yol gösteren ve yardımcı olan tez danışmanım, elektrofizyoloji eğitimimde emeği olan, çok değerli hocam, **Prof. Dr. M. Bülent Özın' e***

*Öğrencilik yaşamım, asistanlık sürecinde engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tıp etiğini öğreten ve bilim yolunda ilerlememizi sağlayan değerli hocam, kardiyoloji anabilim dalı başkanımız **Prof. Dr. İ. Haldun Müderrisoğlu'na***

*Her zaman yanımda olan, hem mesleki hem manevi açıdan asistanlık hayatım boyunca beni destekleyen, bıkmadan içtenlikle yardım eden ve ışık tutan, tez aşamasında da büyük emeği olan sevgili hocam **Doç. Dr. İlyas Atar'a***

*Ekokardiyografi eğitimimde ve tez aşamasında büyük emeği olan, bilgisi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sayın hocamız **Doç. Dr. L. Elif Sade'ye***

*Çalışma azmini daima örnek aldığım, bilimsel çalışmalarda da bize her zaman destek olan, anjiyografi eğitimimde emekleri olan değerli hocam **Prof. Dr. Aylin Yıldırım'a**,*

*Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden birçok şey öğrendiğim, sonsuz yardım ve destekleri olan sayın hocalarım **Doç. Dr. Melek Uluçam, Doç. Dr. Bahar Pirat, Doç. Dr. Serpil Eroğlu ve Yrd. Doç. Dr. Alp Aydınalp'e***

*Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve birçok şey öğrendiğim **Uzm. Dr. Egemen Tayfun'a**,*

*Birlikte çalışmaktan her zaman çok mutlu olduğum, manevi açıdan yanımda olan ve beni destekleyen, **sevgili asistan arkadaşlarıma**,*

*Ekokardiyografi eğitimime katkısı olan sayın **Vahide Şimşek'e**,*

Ankara, Adana, Konya ve İstanbul Başkent Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji Bölümü'nde görevli, tek tek ismini sayamadığım tüm hocalarıma ve tüm meslektaşlarıma,

Ankara, Adana, Konya ve İstanbul Başkent Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji Bölümü koroner yoğun bakım, katater laboratuvarı ve poliklinik hemşireleri, teknisyenleri, sekreterleri ve yardımcı personeline,

*Bugünlere gelmemi sağlayan, beni hayatımın her anında destekleyen ve yanımda olan, canım **annem ve babam, çok sevgili biricik kardeşime**,*

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım

Dr. Begüm YETİŞ

Ankara, 2010

ÖZET

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi optimizasyonunda invaziv, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik yöntemlerin karşılaştırılması ve akut dönemde hemodinamik verilere etkilerinin incelenmesi

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT), atriyoventriküler ve ventrikül içi ileti gecikmesine bağlı sol ventrikül fonksiyonlarındaki bozulmanın kardiyak stimülasyon yöntemiyle düzeltilmesidir. Son yıllarda KRT ile QRS süresi 120 ms'n'den geniş, atım oranı % 35 altında olan, ilaç tedavisine dirençli kalp yetersizliği olgularında fonksiyonel kapasitede artış, semptomatik iyileşme sağlanabileceği ve mortalitenin azalabileceği ortaya konmuştur. Ayrıca KRT ile sol ventrikül (SV) senkronizasyon bozukluğunda, atım oranında ve sol ventrikül yeniden şekillenmesinde düzelme sağlandığı gözlenmiştir. Resenkronizasyon tedavisinin yararını en üst düzeye çıkarmak için cihaz implante edildikten sonra stimülasyon parametrelerinin en uygun şekilde ayarlanması önemlidir. Klinikte KRT sonrası atriyoventriküler (AV) ve interventriküler (VV) gecikme ayarlarının optimizasyonu ile belirgin hemodinamik düzeltilmeler elde edilmiş ve en uygun optimizasyonun sağlanabilmesi için invaziv veya noninvaziv yöntemler karşılaştırılmıştır. Ancak AV ve VV gecikme ayarı yöntemlerinden hangisinin standart değerlendirme için kullanılması gerektiği ve orta-uzun dönem sonuçlar üzerine etkisi ile ilgili yeterli veri yoktur. Biz çalışmamızda optimizasyon için invaziv hemodinamik gösterge olan sol ventrikül dP/dt değeri ile bulunan optimal AV ve VV gecikme süresi değerlerini referans alarak ekokardiyografik (EKO) ve elektrokardiyografik (EKG) yöntemlerde ölçülen gecikme süreleri ile korelasyonunu inceledik. Bu şekilde en fazla hemodinamik faydayı sağlayacak optimizasyon yöntemini bulmayı amaçladık.

Kılavuzların önerileri doğrultusunda seçilen, iskemik ve noniskemik kardiyomiyopati tanısı olan 17'si erkek, 4'ü kadın olmak üzere 21 hasta çalışmaya dahil edildi. Atım oranı ortalaması $\% 23,23 \pm 3,94$ ve QRS süresi ortalaması $148,57 \pm 20,33$ ms idi. Hastalar 1:1 randomize edilerek ekokardiyografi ve invaziv yöntem ile optimizasyon gruplarına ayrıldı. Optimizasyon pil implantasyonu sonrası 24 saat içinde yapıldı. İnvaziv yöntem ile sol ventrikül dP/dt ölçüldü ve optimal hemodinamik yanıtı sağlayan AV ve VV aralıkları belirlendi. Ekokardiyografik yöntemde ise çıkım yolu zaman hız integrali (LVOT TVI), maksimal diyastolik dolum (DD) zamanı ve İterative yöntem kullanılarak optimal AV ve VV aralıkları belirlenmeye çalışıldı. Yöntemlerden bağımsız olarak optimizasyon ile

hastalarda olumlu hemodinamik değişiklikler sağlandı. İnvaziv yöntem referans olarak alındığında saptanan AV gecikme süresi, EKO'da LVOT TVI ve İterative yöntem eş zamanlı kullanıldığında saptanan AV gecikme süresi ile, ayrıca sadece maksimal diyastolik dolum zamanına göre bakılan değerler ile korele bulundu. Yalnızca LVOT TVI kullanıldığı zaman elde edilen değerler ile dP/dt kullanılarak bulunan AV süreleri arasında korelasyon izlenmedi. İterative yöntem ve LVOT TVI yönteminin eş zamanlı kullanıldığı metod ile yalnız DD zamanı veya yalnız LVOT TVI'ın kullanıldığı yöntemler korele bulundu. Optimal AV gecikme süresi ayarlandıktan sonra invaziv SV dP/dt ölçümü, EKG'de QRS süresi bakılması ve EKO'da LVOT TVI ile bulunan optimal VV gecikme sürelerinde hemodinamik verilerde artış izlendi, fakat VV gecikme süresi optimizasyonunda kullanılan yöntemlerin hiçbiri arasında korelasyon saptanmadı.

Sonuç olarak, invaziv yöntemler referans olarak kabul edilse de buna benzer AV gecikme süresi ayarlaması yapabileceğimiz LVOT TVI ve İterative yöntemin eş zamanlı kullanılması optimizasyonda kullanılabilecek güvenilir bir yöntemdir. İnterventriküler gecikme ayarı için ise invaziv yöntemlerle korele sonuçlar veren ve hemodinamik verilerde iyileşme sağlayacak yeni yöntemlere ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: kardiyak resenkronizasyon tedavisi, üç odacıklı pil, kalp yetersizliği, KRT optimizasyonu

ABSTRACT

Comparison of invasive, electrocardiographic and echocardiographic methods in the optimization of cardiac resynchronization therapy and assesment of the effect of these methods on acute hemodynamic response

Cardiac resynchronization therapy (CRT) is an effective way of improving left ventricular (LV) dysfunction augmented by atrioventricular and interventricular conduction delay. In recent years, various studies has demonstrated that CRT improves morbidity, functional status and survival in patients with symptomatic heart failure despite optimal medical therapy, reduced LV ejection fraction (EF <35%) and a QRS duration greater than 120 milliseconds. Resynchronization therapy is also associated with restoration of synchronous contraction and improvement in EF and LV remodelling. Optimal programming of the device is essential to obtain the best hemodynamic results. Marked hemodynamic improvement has been obtained by optimization of the atrioventricular (AV) and interventricular (VV) delay and studies have been carried out comparing invasive and noninvasive methods for optimization. Currently there is no consensus on the ideal optimization technique and methods. In the present study, optimal AV and VV delay intervals were determined by measurement of invasive dP/dt and the optimal AV and VV delay intervals assesed by echocardiographic (ECHO) and electrocardiographic (ECG) methods were compared with this reference method.

Twenty one patients (17 men, 4 women) having ischemic or nonischemic cardiomyopathy who are candidates for CRT according to the guidelines were included in the study. The mean EF of this group was $23,23 \pm 3,94$ % and the mean QRS duration was $148,57 \pm 20,33$ milliseconds. The optimization measurements were performed within 24 hours of device pacemaker implantation. Invasively LV dP/dt was measured and the AV and VV delay intervals resulting in the greatest dP/dT were determined. Similarly the optimal AV and VV delays were determined echocardiographically by using time velocity integral of left ventricular outflow tract (LVOT TVI), Iterative method and maximal diastolic filling time (DFT). Optimization resulted in improved hemodynamic results irrespective of the methods used. The optimal AV delay times determined by maximal DFT and determined with the combined use of LVOT TVI and Iterative methods were correlated with optimal AV delay intervals obtained from LV dP/dt measurements. The LVOT TVI method alone was not concordant with invasive methods or maximal DFT. The results obtained by

combined use of LVOT TVI and Iterative methods were correlated with the results obtained by LVOT TVI and DFT. After optimization of AV delay, the VV delay optimization was performed. For this optimization invasive LV dP/dt, QRS duration in ECG and LVOT TVI methods were compared and despite improvement in hemodynamics by optimization, no correlation was found between these methods..

In conclusion, the combined use of LVOT TVI and Iterative methods seems reasonable to replicate the results of dP/dt measurements and to obtain maximal hemodynamic benefit from CRT. We are still in the need of another noninvasive method for VV interval optimization since the current methods are not concordant with invasive dP/dT measurements.

Key words: cardiac resynchronization therapy, three chamber pacemaker, heart failure, optimization of CRT

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	vi
İÇİNDEKİLER.....	
viii	
KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	
xiii	
TABLolar	
xiv	
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Kalp yetersizliği tanımı ve epidemiyolojisi.....	3
2.2 Kalp yetersizliğinde tanımlayıcı terimler.....	3
2.2.1. Akut ve kronik kalp yetersizliği.....	4
2.2.2. Sistolik ve diyastolik kalp yetersizliği	4
2.2.3. Sol ve sağ kalp yetersizliği.....	4
2.3 Kalp yetersizliği etiyolojisi.....	5
2.4 Tanı.....	5
2.5 Prognoz	8
2.6 Kalp yetersizliğinde tedavi.....	10
2.6.1. Kalp yetersizliğinde ilaç tedavisi.....	11
2.6.1.1. Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri.....	11
2.6.1.2. Diüretikler.....	11
2.6.1.3. Aldosteron reseptör blokerleri.....	12
2.6.1.4. Beta blokerler.....	12
2.6.1.5. Anjiotensin II reseptör blokerleri.....	13
2.6.1.6. Kardiyak glikozidler	13
2.6.1.7. Vazodilatör tedavi.....	13
2.6.1.8. Pozitif inotropik tedavi.....	13
2.7 Kalp yetersizliği patofizyolojisi ve kardiyak senkronizasyon bozukluğu.....	14

2.7.1. AV senkronizasyon bozukluğu.....	16
2.7.2. İnterventriküler dissenkroni.....	16
2.7.3. İntraventriküler dissenkroni.....	16
2.8 Kardiyak senkronizasyon bozukluğunu değerlendirmede ekokardiyografinin yeri.....	17
2.8.1. M-mode ekokardiyografi.....	17
2.8.2. Doppler ekokardiyografi.....	17
2.8.3. Doku Doppler görüntüleme (DDG)	19
2.8.4. <i>Tissue tracking</i> inceleme, <i>strain</i> ve <i>strain rate</i> görüntüleme	21
2.8.5. Doku senkronizasyon görüntüleme.....	21
2.9 Kardiyak senkronizasyon bozukluğunun tedavisi.....	22
2.10 KRT ile ilgili önemli çalışmaların özeti.....	24
2.11 KRT'nin kılavuzlardaki yeri.....	26
2.12 İmplantasyon prosedürü	28
2.13 Uzun dönem izlem.....	29
2.14 Kardiyak resenkronizasyon tedavisinde yanıtın değerlendirilmesi.....	30
2.15 Yanıtsızlık saptanan hastaya ne yapalım?.....	32
2.15.1. Hasta Seçimi.....	34
2.15.2. KRT Programlanması.....	36
2.15.3. AV gecikme optimizasyonu.....	36
2.15.3.1. Atrioventriküler gecikme optimizasyonunda kullanılan ekokardiyografi dışındaki yöntemler.....	37
2.15.3.2. Atrioventriküler gecikme optimizasyonunda kullanılan ekokardiyografik yöntemler.....	38
2.15.4. Ventrikül-Ventrikül (VV) aralığının optimizasyonu.....	40
2.16 KRT sonrası medikal tedavi ve takip.....	41
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	42
3.1 Hastalar.....	42
3.2 Çalışma Protokolü.....	42
3.3 Pil implantasyonu ve sol ventrikül kataterizasyonu.....	43
3.4 Ekokardiyografi	45
3.4.1 Ekokardiyografi ile AV gecikme optimizasyonu.....	46

3.5 EKG ile VV gecikme optimizasyonu.....	46
3.6 İstatistiksel analiz	49
4. BULGULAR	51
5. TARTIŞMA	69
6. SONUÇLAR	78
7. KAYNAKLAR	79
8. EKLER	
EK-1	
EK-2	
EK-3	



KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim

ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association

AF: Atriyal Fibrilasyon

AV: Atriyoventriküler

CARE-HF: Cardiac Resynchronization in Heart Failure Study

COMPANION: The Comparison of Medical Therapy Pacing and Defibrillation in Heart Failure

dP/dt max: Zamana göre maksimal basınç değişimi - delta pressure/delta time

DD: Diyastolik Dolum

DDG: Doku Doppler Görüntüleme

DKMP: Dilate Kardiyomiyopati

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

NYHA: New York Kalp Cemiyeti

ICD: Implantable Cardioverter Defibrillator

KAG: Koroner Anjiyografi

KMP: Kardiyomiyopati

KRT: Kardiyak resenkronizasyon tedavisi

KRT-D: KRT-Defibrilatör

KRT-P: KRT-Pil

KY: Kalp yetersizliği

LAO: Sol anterior oblik

LBBB: Sol dal bloğu

LVEF: Sol ventrikül atım oranı

LVOT TVI: Sol ventrikül çıkım yolu zaman hız integrali

MADIT-CRT: Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy

METS: Metabolik eşdeğer

MIRACLE: Multicenter Insync Randomized Clinical Evaluation

MUSTIC: Multiside Stimulation In Cardiomyopathy

OMT: Optimal medikal tedavi

PATH-CHF: Pacing Therapies for Congestive Heart Failure

PROSPECT: Predictors of Response to CRT

REVERSE: Resynchronization Reverses Remodelling in Systolic Left Ventricular Dysfunction

PW: Pulse Wave

PVO2: Zirve oksijen tüketimi

RAO: Sağ anterior oblik

SV: Sol ventrikül

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

VV: Ventriküler-ventriküler

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Kardiyak resenkronizasyon öncesi (A-B) ve sonrası (C-D) interventriküler gecikme.....	18
Şekil 2.2. Aort ve pulmoner kapakların açılması arasındaki süre farkı interventriküler senkronizasyon bozukluğu miktarını göstermektedir.....	18
Şekil 2.3. Atriyoventriküler (AV) ileti gecikmesinin mitral akıma etkisi görülmektedir. AV ileti zamanı uzun bırakıldığında E ve A dalgasında füzyon olmakta ve diyastolik MY görülmektedir. Alttaki şekilde ise AV optimizasyon sonrasında diyastolik doluş süresi artmakta ve diyastolik MY ortadan kalkmaktadır.....	19
Şekil 2.4. Yanıtsızlık saptanan hastada izlenmesi önerilen algoritma.....	33
Şekil 2.5. AV aralığının (AVA) ayarlanması sırasında E ve A dalga değişimleri.....	39
Şekil 3.1. Koroner sinüs anatomisi 1. Koroner sinüs, 2. Büyük kardiyak ven, 3.Middle kardiyak ven, 4.Posterior ven, 5. Lateral ven, 6. Anterior interventriküler ven.....	43
Şekil 3.2. Aynı hastada a) Pil aktif olmayan konumda ve b) biventriküler uyarı sırasında SV dP/dt max ölçümü.....	45
Şekil 3.3. Farklı gecikme sürelerinde LVOT TVI bakılarak VV optimizasyonu.....	47
Şekil 3.4. Aynı hastada a) Pil aktif olmayan konumda b) sol ventrikül ve c) sağ ventrikül önde olacak şekilde VV ayarı yapılması durumunda aynı hastanın farklı EKG kayıtları.....	48-49
Şekil 4.1. Optimal AV gecikme ayarı ile SVdP/dt'de sağlanan maksimal artışın % değişimin ortalaması ile EKO'da elde edilen DD zamanı ve LVOT TVI değişiminde maksimal artışın % ortalamaları.....	57
Şekil 4.2. VV gecikme ayarı ile SV dP/dt'deki maksimal % değişim ile EKO'da elde edilen LVOT TVI değeri ve EKG'de QRS süresinde bazale göre maksimal % değişim değerlerinin ortalamaları.....	58
Şekil 4.3. - Şekil 4.8. AV aralığının optimizasyonunda kullanılan yöntemlerin korelasyon grafikleri.....	61-63
Şekil 4.9. - Şekil 4.14. VV gecikme optimizasyonunda kullanılan yöntemlerin korelasyon grafikleri.....	64-65

TABLÖLAR

Tablo 2.1. New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıflaması ve özgül aktivite skalası.....	6
Tablo 2.2. Kalp yetersizliğinde tedavi hedefleri.....	10
Tablo 2.3. KRT kılavuz endikasyonları.....	27
Tablo 2.4. Yanıtı değerlendirmede 6. ay göstergeleri.....	31
Tablo 4.1. Çalışmaya alınan hastaların temel klinik özellikleri.....	51
Tablo 4.2. Çalışmaya alınan hastaların ekokardiyografik özellikleri.....	53
Tablo 4.3. Hastaların aldığı ilaç tedavileri açısından değerlendirilmesi.....	54
Tablo 4.4. Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar özellikleri.....	54
Tablo 4.5. Kardiyak senkronizasyonda kullanılan cihaz ve elektrodların başlangıç özellikleri.....	55
Tablo 4.6. Optimal AV gecikme süresi ayarlandığında hemodinamik ölçümlerde meydana gelen değişiklikler.....	56
Tablo 4.7. Farklı yöntemlerle elde edilen optimal AV gecikme süreleri.....	57
Tablo 4.8. Farklı yöntemlerle saptanan VV gecikme sürelerinin ortalama değerleri.....	59
Tablo 4.9. Optimal AV gecikme süresine göre yöntemlerin karşılaştırılması.....	60
Tablo 4.10. Optimal VV gecikme süresine göre yöntemlerin karşılaştırılması.....	64
Tablo 4.11. AV gecikme ayarı ile elde edilen hemodinamik verilerde değişim düzeylerinin iskemik ve noniskemik KMP gruplarında karşılaştırılması.....	66
Tablo 4.12. Ayarlanan optimal AV ve VV gecikme ayarlarının iskemik ve noniskemik KMP gruplarındaki ortalama değerleri.....	66
Tablo 4.13. Alt grup analizinde iskemik ve noniskemik KMP hastalarında AV gecikme ayarı için kullanılan yöntemlerin karşılaştırılması.....	67
Tablo 4.14. Alt grup analizinde iskemik ve noniskemik KMP hastalarında VV gecikme ayarı için kullanılan yöntemlerin karşılaştırılması.....	68

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik hastalıklar arasında insidans ve prevalans oranları açısından önemli bir yere sahip olan kalp yetersizliği özellikle endüstriyel toplumlarda major bir halk sağlığı sorunudur ve yaş arttıkça görülme sıklığı artmaktadır. Son yıllarda yaşlı nüfusun artması, koroner olay gelişen hastalarda sağkalımı uzatmada kaydedilen başarılar ve yüksek risk altındaki kişilerde ya da ikincil korumada uygulanan tedaviler ile yaşam süresinin uzatılması sonucunda kalp yetersizliği prevalansı yükselmektedir. Farmakolojik tedavideki ilerlemelere rağmen, kalp yetersizliğine bağlı mortalite yüksektir (1). Kalp yetersizliği seyri sırasında kalpte görülen temel fizyopatolojik değişim yeniden şekillenmedir. Yeniden şekillenme sürecinde kalp boşlukları genişlemektedir ve kalbin elektriksel aktivitesi değişmektedir. Elektrokardiyografide QRS süresinin 120 milisaniye (msn)'den uzun olması % 25-50, sol dal bloğu ise % 15-27 oranında görülmektedir. 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, mitral yetersizliğine yol açmaktadır (2). Tüm hastaların ilaçları iyi tolere edemeyeceği de dikkate alınırsa günlük pratikte ilaç tedavisiyle elde edilen sonuçların her zaman yeterli olmayacağı söylenebilir. Kapak işlev bozukluğu, devam eden iskemi ve ritim bozukluklarında da ilaç tedavisi yetersiz kalmaktadır.

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT), üç odacıklı kalıcı kalp pili aracılığıyla atriyoventriküler ve ventrikül içi ileti gecikmesine bağlı sol ventrikül fonksiyonlarındaki bozulmanın kardiyak stimülasyon yöntemiyle düzeltilmesidir. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi ile hem sol ventrikülün kendi içinde hem de sağ ventrikül ile aynı anda kasılması sağlanır. Optimal medikal tedaviye yanıtız, QRS süresi 120 msn'den geniş, New York Kalp Cemiyeti (NYHA) sınıf III-IV kalp yetersizliği semptomları olan, sol ventrikül atım oranı (EF) % 35 ve altında olan hastalarda KRT ile semptomatik iyileşme sağlanabileceği ve mortalitenin azalabileceği ortaya konmuştur (2). Resenkronizasyon tedavisi ile sol ventrikül doluş süresi uzar. Sol ventrikül sistolik işlevlerinde düzelme ile hastaların fonksiyonel kapasitesi, yaşam kalitesi artar ve hastaneye yatışlar azalır (3). Resenkronizasyon tedavisinin yararını en üst düzeye çıkarmak için uygun ayarlamaların yapılması ve cihazın sağladığı etki yönünden hastanın izlenmesi önemlidir. Her ne kadar kardiyak resenkronizasyon tedavisi

ileri evre kalp yetersizliği olan hastalarda mortaliteyi ve morbiditeyi azaltan bir tedavi seçeneği olsa da hastaların yaklaşık % 25'inde KRT ile semptomlarda düzelme gözlenmeyebilir. Tedaviye yanıtıslılığının sebeplerinden biri işlem sonrası dönemde uygun ventriküler ve atriyoventriküler gecikme süresinin ayarlanamaması olarak gösterilmiştir (3, 4). Ekokardiyografik veya ekokardiyografi dışındaki (invaziv, elektrokardiyografi, intrakardiyak elektrogram vb.) metodların kullanılması ile atriyoventriküler ve ventriküller arası gecikme süreleri ayarlanarak en iyi hemodinamik veriler elde edilmeye çalışılır (5). Bugün için tedavi sonrası pil ayarlarının yapılmasında kullanılan yöntemlerden hangisinin en güvenilir olduğu bilinmemektedir ve bu konuda yöntemler arasında karşılaştırmannın yapıldığı çalışmalar devam etmektedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalp yetersizliği tanımı ve epidemiyolojisi

Kalp yetersizliği (KY) günümüzde insidansı ve prevalansı giderek artan önemli bir sendromdur. Kalp yetersizliği prevalansı % 2 ile 3 arasında değişmekte ve 70-80 yaş arasındaki nüfusta prevalans birden yükselerek % 10-20'ye ulaşmaktadır (1). Veriler kalp yetersizliği gelişim riskinin tüm yaşam boyunca % 20 olduğunu göstermektedir. Daha genç yaş gruplarında KY erkekler arasında daha yaygındır; bunun nedeni en yaygın etmen olan koroner arter hastalığının erkeklerde daha erken yaşlarda gelişmesidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 5 milyon kalp yetersizliği hastası bulunmaktadır. Bu ülkede yılda 550 bin kişiye yeni KY tanısı konulmaktadır, ayrıca hastalık nedeniyle yılda 56 milyar dolar harcadığı saptanmıştır (6, 7, 8).

Kalp yetersizliği, kalbin yapısal veya işlevsel bozukluğuna bağlı olarak, periferik dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılayabilecek kadar kanı pompalayamadığı, sonuç olarak ventrikül ve atriyumların diyastol sonu basınçlarının arttığı ve oluşan konjesyona bağlı semptomların ortaya çıktığı karmaşık bir klinik sendrom olarak tanımlanmıştır. Kalp yetersizliği hastalarında aşağıdaki özellikler vardır:

- Tipik kalp yetersizliği semptomları (dinlenme ya da egzersiz sırasında nefes darlığı, halsizlik, yorgunluk, ayak bileklerinde şişme)
- Kalp yetersizliği bulguları (taşikardi, takipne, pulmoner raller, plevral efüzyon, jugüler ven basıncında artış, periferik ödem, hepatomegali)
- Dinlenme sırasında kalpte yapısal ya da işlevsel anormallığe ilişkin objektif kanıtlar (kardiyomegali, üçüncü kalp sesi, kalp üfürümleri, ekokardiyografide anormallikler, natriüretik peptid konsantrasyonunda artış) (1, 9).

2.2. Kalp yetersizliğinde tanımlayıcı terimler

Kalp yetersizliği hastalarının özelliklerini belirtmek için birçok terim ve tanımlama bulunmaktadır. Hastalığın patofizyolojisi göz önüne alındığında ve tedavide hastanın semptom değerlendirmesi ön planda olduğu için günümüzde bu tanımlar önemini yitirmiştir. Kılavuzlarda ve yayınlarda yer aldığı için burada kısaca tanımlamalardan bahsedilecektir.

2.2.1. Akut ve kronik kalp yetersizliği

Kalp yetersizliği, başlangıç zamanına göre ve klinik tablonun özelliklerine dayanarak akut kalp yetersizliği, yeni başlangıçlı, geçici ve kronik KY gruplarına ayrılır. Yeni başlangıçlı KY’de tablo ilk kez gelişmektedir. Geçici KY ise belli bir zaman diliminde semptomların gelişmesi olarak tanımlanır, bu tabloda uzun süreli tedavi gerekebilir. Hafif miyokardit, iskemi sırasında geçici dekompanseasyon veya revaskülarizasyon ile düzelen yetersizlik bu duruma örnek olarak verilebilir. Kronik KY’de tablo yavaş gelişerek asemptomatik seyirli olur. Bu vakaların klinik tablosunun ağırlaşması hastaneye KY nedenli yatışların en sık nedenidir. Tedavi, altta yatan ve olayı tetikleyen faktöre bağlı olarak yapılır (1, 10).

2.2.2. Sistolik ve diyastolik kalp yetersizliği

Sistolik kalp yetersizliği kalbin sistolik işlevinin azalması, dolaşımdaki konjesyon ve nöroendokrin sistemlerin progresif aktivasyonu ile beraberdir. Gelişmiş ülkelerde sistolik KY’nin en sık nedeni iskemik kalp hastalığıdır. Bu gruptaki hastalarda çoğunlukla diyastolik işlev bozukluğu da bulunmaktadır. Diyastolik KY tanısı, sıklıkla KY belirti ve bulguları olmasına rağmen istirahat halinde sol ventrikül (SV) sistolik işlevi korunmuş (atım oranı > %40) hastalarda d ş n lmelidir (1, 11). Bu nedenle bazı hastalarda KY tanısında diyastolik işlev atım oranından daha önemli olabilmektedir. İzole diyastolik KY’nin nedenleri arasında, başlıca sol ventrikül hipertrofisi ile giden sistemik hipertansiyon, hipertrofik kardiyomiyopati ve normal EF’li aort darlığı sayılabilir. Diyastolik kalp yetersizliği kadınlarda, ileri yaşta, hipertansiyon ve diabetes mellitusla beraber izlenir ve KY olgularının yarısından sorumludur (12, 13).

2.2.3. Sol ve sağ kalp yetersizliği

Sol ve sağ kalp yetersizliği tanımlamaları hastalarda mevcut olan konjestif bulguların pulmoner veya sistemik venlerde oluşuna göre kullanılmaktadır. Sol kalp yetersizliği olan hastalarda pulmoner konjesyon belirtileri daha belirgindir ve etiyolojisinde genellikle miyokard enfarktüsü, hipertansiyon, aort veya mitral kapak hastalıkları bulunur. Sol KY seyrinde zamanla sağ KY’nin de ortaya çıkmasıyla sıvı birikimi artar ve ayak bileği  demi,

konjestif hepatomegali, asit ve plevra sıvısı oluşur. Her iki tip KY'nin prognozu benzer saptanmıştır (14).

Bunlar dışında sekonder nedenlere bağlı gelişen yüksek ve düşük debili kalp yetersizliği olarak da ayırım yapılmıştır, burada başlıca anormallik kalp kökenli değildir ve tablo tedavi ile geri çevrilebilir. Kalp yetersizliği, semptomların şiddetine dayalı olarak da sınıflandırılabilir. En sık kullanılan, NYHA tarafından tanımlanan, semptom ve egzersiz kapasitesine dayalı sınıflandırmadır (1).

2.3. Kalp yetersizliği etiyojisi

Kalpde başlıca işlevsel bozukluk yaratan nedenler koroner arter hastalıkları ve hipertansiyondur. Miyokard hastalığına bağlı kalp yetersizliği nedenleri aşağıda sınıflandırılmıştır:

- Koroner kalp hastalığı (en sık)
- Hipertansiyon
- Kardiyomiyopatiler
- Kapak hastalıkları
- Aritmiler (en sık neden yüksek ventrikül hızlı atriyal fibrilasyon)
- İlaçlar (kemoterapötikler, antiaritmikler, sitotoksik ilaçlar vb.)
- Toksinler (alkol, katekolamin, kokain, antrasiklikler, radyasyon)
- Metabolik, nutrisyonel ve endokrin nedenler (tiroid hastalıkları, adrenal yetmezlik, feokromasitoma, akromegali, diabetes mellitus, ailevi depo hastalıkları, beslenme bozuklukları, amiloid, ailevi akdeniz ateşi)
- Sistemik hastalıklar (bağ doku hastalıkları, müsküler distrofiler, nöromusküler hastalıklar)
- Diğer (Chagas hastalığı, HIV enfeksiyonu, peripartum kardiyomiyopati, son evre böbrek yetmezliği) (15, 16, 17).

2.4. Tanı

Kalp yetersizliği belirti ve bulguları, hastalar arasında farklılık gösterir. Sol ventrikül disfonksiyonu olan hastaların yarısı asemptomatiktir. İyi bir anamnez ve fizik muayene önemlidir. Nefes darlığı, yorgunluk ve halsizlik tipik belirtilerdir. Obez ve yaşlı hastalarda

semptomları değerlendirme zorlaşır. Semptomlarla kardiyak işlev bozukluğu derecesi arasında zayıf bir ilişki vardır. Semptomlar, tedaviden sonra devam ediyorsa prognozla daha yakından ilişkilidir, KY'nin ağırlık derecesini sınıflandırmada ve tedavinin etkilerini izlemekte kullanılabilir. Kalp yetersizliğinin ağırlık derecesi sınıflandırılırken çoğu zaman NYHA işlevsel sınıflandırması kullanılır (Tablo 2.1) (1, 9).

Tablo 2.1. NewYork Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıflaması ve özgül aktivite skalası

Sınıf I	Kalp hastalığı olup fiziksel aktivite kısıtlılığı olmayan hastalardır. Sıradan bir fiziksel aktiviteyle nefes darlığı ya da yorgunluk oluşmamaktadır.	Hastalar ≤ 7 metabolik eşdeğeri (METS) enerji gerektiren aktiviteleri rahat yaparlar Basketbol, kayak, hentbol, 5 mil/saat yürüme gibi
Sınıf II	Kalp hastalığı olup fiziksel aktivite açısından hafif bir kısıtlılığı olan hastalardır. Dinlenme sırasında asemptomatikler Sıradan bir fiziksel aktivite nefes darlığı ya da yorgunluk oluşturmaktadır.	Hastalar ≤ 5 METS enerji gerektiren aktiviteleri rahat yaparlar. Dans, bahçe işi, cinsel aktivite, 4 mil/saat yürüme gibi Hastalar ≥ 7 METS enerji gerektiren aktiviteleri yapamazlar.
Sınıf III	Kalp hastalığı olup fiziksel aktivite açısından belirgin derecede kısıtlanmış olan hastalardır. Dinlenme sırasında asemptomatikler. Ancak sıradan bir fiziksel aktiviteden daha az aktivite bile nefes darlığı ya da yorgunluk oluşturmaktadır.	Hastalar ≤ 2 METS enerji gerektiren aktiviteleri rahat yaparlar. Durmaksızın duş alma ve giyinebilme, basit ev işleri, golf oynama ve 2.5 mil/saat yürüme gibi Hastalar ≥ 5 METS enerji gerektiren aktiviteleri yapamazlar.
Sınıf IV	Kalp hastalığı olup herhangi bir fiziksel aktiviteyi rahatsızlık hissetmeden sürdüremez. Kalp yetersizliği semptomları dinlenme sırasında da vardır.	Hastalar ≥ 2 METS enerji gerektiren aktiviteleri kesin yapamaz Hastalar sınıf III kalp yetersizliğinde belirtilen hiçbir aktiviteyi gerçekleştiremez.

Bunun dışında Amerikan Kardiyoloji Koleji ve Amerikan Kalp Birliği (ACC/AHA) NYHA sınıflandırmasını da içine alacak şekilde başka bir sınıflandırma da tanımlamıştır (Evre A, B, C ve D olarak). Bu sınıflandırma büyük ölçüde hastaların klinik durumuna dayalıdır ve hekimlerin tedavilerini özgül hasta alt gruplarına odaklanmış biçimde yönlendirmesine izin vermektedir (1, 6).

Evre A: Yapısal kalp hastalığı olmayan, kalp yetersizliği gelişmesi açısından yüksek riskli hastalar

Evre B: Yapısal kalp hastalığı olan ama henüz kalp yetersizliği semptomları gelişmemiş olanlar

Evre C: Altta yatan kalp hastalığı ile ilişkili şimdi veya geçmişte kalp yetersizliği olan hastalar

Evre D: Özel tedavi gerektiren son dönem kalp yetersizliği hastaları kapsar (17).

Fizik muayene bulguları kompensasyonun derecesine, kronikliğine ve odacık tutulumuna göre farklılık gösterir. Pulmoner raller, plevral effüzyona bağlı matite, jüğüler venöz dolgunluk, ödem, asit, hepatomegali, S3 ve pulsus alternans saptanabilir. Vital bulgular önemlidir. Taşikardi, takipne ve düşük amplitüdlü nabız ileri derecede yetmezlik ile ilişkilidir. Kan basıncı ve kilo değerlendirmesi takipte önemlidir (1, 17).

Klinik KY kuşkusu daima daha objektif testlerle, özellikle kalp işlevini değerlendirmeyi hedef alan incelemelerle doğrulanmalıdır. Hastayı değerlendirirken tanısal tetkik olarak:

- Kan tetkikleri, biyokimyasal parametreler, natriüretik peptid
- Elektrokardiyografi
- Göğüs radyografisi
- Ekokardiyografi (EKO), transözofageal ekokardiyografi, stres ekokardiyografi
- Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (KMR)
- Bilgisayarlı Tomografi (BT) görüntüleme
- Radyonüklid ventrikülografi
- Akciğer fonksiyon testleri
- Egzersiz testi (Altı dakika yürüyüş testi ile semptomlar değerlendirilebilir)
- Holter (Çarpıntı ve senkop gibi şikayeti olanlarda aritmilerin takibinde)
- İnvaziv yöntemler: Koroner anjiyografi, sağ kalp kateterizasyonu, pulmoner arter kateterizasyonu, endomiyokardiyal biyopsi kullanılabilir (9, 17-22) .

2.5. Prognoz

Kalp yetersizliği yüksek mortalite hızı ile ilişkilidir. Tüm kalp yetersizliği hastalarında ani kardiyak ölüm ve KY'nin ilerlemesine bağlı 5 yıllık mortalite % 50 düzeyindedir. Yapılan çalışmalarda normal EF olan kalp yetersizliği hastalarının mortalitesi de normal popülasyona göre yüksek saptanmıştır (13).

Sistolik KY'de çok sayıda faktör mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Erkek cinsiyet, koroner arter hastalığı varlığı, S3 veya yükselmiş jugüler venöz basınç, düşük nabız ve kan basıncı, ayrıca NYHA fonksiyonel sınıfı ve 6 dakikalık (dk) yürüme mesafesinin her biri mortalite için belirleyicidir. Zirve oksijen tüketimi (pVO2) 10-15 ml/kg/dk ve NYHA sınıf III olan hastaların yıllık mortalitesi % 20 bulunmuş, NYHA sınıf IV ve 10 ml/kg/dk altında pVO2 maks olan hastalarda ise yıllık mortalitenin % 60'a yükseldiği saptanmıştır. Bunlar dışında telekardiyografide belirlenen kardiyotorasik oran, EKO'da belirlenen ventrikül hacim ve kitlesi, kapak yetersizlikleri prognoz üzerinde etkilidir. Kardiyak indeks, atım işi indeksi ve atım oranının KY'de doğrudan sağkalımla orantılı olduğu gösterilirken; kalp atım hızı, sistemik ve pulmoner damar direnci, pulmoner arter basınçları ve pulmoner kapiller kama basıncı ters orantı göstermektedir. De Groote ve arkadaşları özellikle sağ ventrikül (RV) EF'sinin % 35'in altında olduğu hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (23). Sağkalım ile noradrenalin, renin, arjinin-vasopressin, aldosteron, atriyal ve B tipi natriüretik peptidler (BNP) ve endotelin-1 düzeyleri arasında güçlü ters korelasyon saptanmıştır. Bu belirteçlerin miktarı altta yatan kardiyovasküler fonksiyon bozukluğunun şiddetini de yansıtır.

Sistolik kalp yetersizliğinde kötü sağkalım için genel klinik belirleyiciler aşağıda verilmiştir (1, 17, 24-26):

- Demografik özellikler
 - İleri yaş*
 - İskemik etiyoloji*
 - Resüsitasyonla geri döndürülen ani ölüm*
 - Tedaviye uyumsuzluk
 - Anemi, diabetes mellitus, akciğer hastalığı, depresyon gibi komorbid hastalıklar

➤ Klinik

- Fonksiyonel kapasite*
- Daha önce KY nedeniyle hastaneye yatırılma*
- Hipotansiyon*
- Taşikardi
- Pulmoner raller
- Aort stenozu
- Vücut kitle indeksi düşüklüğü
- Obstrüktif uyku apnesi
- İnatçı konjesyon ve sıvı birikimi bulguları, karaciğer yetmezlik bulguları
- Diüretiklere azalmış cevap

➤ Elektrokardiyografi (EKG) bulguları

- Taşikardi*
- Q dalgaları*
- Geniş QRS (130 msn üzeri)*
- SV hipertrofisi*
- Kompleks ventriküler aritmiler*
- Sol dal bloğu (LBBB)
- Düşük kalp hızı değişkenliği
- Atrial fibrilasyon
- T dalga alternansı

➤ İşlevsel, egzersizle ilişkili

- Maksimum egzersizle düşük pVO₂*
- Egzersize yetersiz cevap, dik ventilasyon/karbondiyoksit eğimi
- 6 dk yürüme mesafesinde azalma
- Nokturnal Cheyne-Stokes solunum

➤ Kardiyak ve nörohormonal belirteç düzeylerinde değişme

- BNP, pro-BNP'de belirgin artış *
- Serum sodyum <135 mg/dL*
- Troponinde yükselme
- Biyolojik göstergelerde, nörohümorale aktivasyonda artış*
- Kreatinin klirens <60 mL/dk
- Ürik asit artışı

➤ Görüntüleme

- Ciddi azalmış (< % 25) sol ventrikül atım oranı (SVEF)*
- Kalp boşluklarında yeniden şekillenme (SV diyastol çapı > 65 mm), azalmış kardiyak indeks (< 2,5 lt/dk/m²)
- Yüksek sol ventrikül dolum basıncı
- Pulmoner hipertansiyon
- Restriktif mitral dolum paterni
- Azalmış sağ ventrikül fonksiyon

* ile belirtilenler güçlü tahmin göstergeleridir.

2.6. Kalp yetersizliğinde tedavi

Yıllık mortalite oranı yüksek olduğu için tedavi hedefi mortalite ve morbidite azaltılması amaçlı olmalıdır. Tedavi hedefleri kalp yetersizliği kılavuzunda belirtilmiştir (1). Aşağıdaki tablo bu tedavi hedeflerini içermektedir (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Kalp yetersizliğinde tedavi hedefleri

1.Prognoz	Mortaliteyi azaltmak
2.Morbidite	Semptom ve bulguları gidermek Yaşam kalitesini iyileştirmek Ödem ve sıvı retansiyonunu gidermek Egzersiz kapasitesini artırmak Halsizlik ve nefes darlığını azaltmak Hastaneye yatışı azaltmak Yaşam sonuna kadar bakım sunmak
3.Önleme	Miyokardda hasar oluşumu Miyokard hasarının ilerlemesi Miyokardda yeniden biçimlenme Semptomların ve sıvı retansiyonunun yinelenmesi Hastaneye yatış

Kalp yetersizliğinde farmakolojik olmayan tedavinin de önemli bir yeri vardır. Sağlık çalışanları tarafından kapsamlı KY eğitimi ve danışmanlığı sunulması tavsiye edilmektedir. Kalp yetersizliğinin tedavisinde ilaç dışı yaklaşımlarda:

- Sigaranın bırakılması
- Fazla kiloların verilmesi
- Hipertansiyon, hiperlipidemi ve kan şekeri kontrolü
- Alkolün bırakılması
- Günlük tuz alımının 3 gramı geçmemesi
- Yapabileceği kadar fiziksel etkinliğe izin verilerek fiziksel kondisyonun korunması ve düzeltilmesi
- Enfeksiyonlara karşı aşılanmak
- İleri kalp yetersizliği olan hastalarda günlük sıvı alımının 1,5-2 litre/gün ile sınırlandırılması
- Steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar, sınıf I antiaritmikler, kalsiyum kanal blokerleri (verapamil, diltiazem, kısa etki süreli dihidropridinler), trisiklik antidepressanlar, kortikosteroidler ve lityum benzeri ilaçlardan kaçınılması önerilir (27-29).

2.6.1. Kalp yetersizliğinde ilaç tedavisi

2.6.1.1. Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri

Kalp yetersizliği ilerlemesinin ve mortalitenin en önemli nedeni olan nörohormonal aktivasyonu baskılayan vazgeçilmez ilaç gruplarından biridir. Akut miyokard enfarktüsü sonrası yeniden enfarktüs riski ve KY sıklığını azaltması nedeniyle erken dönemde başlanmalıdır. Hastalar için ACE inhibitörleri, çalışmalarda elde edilen sonuçlara uygun olacak şekilde, düşük doz ile başlanmalı, çıkılabilen en yüksek doza kadar çıkılmalı ve hastaların klinik düzelmesine göre doz ayarlanmalıdır (1, 30, 31).

2.6.1.2. Diüretikler

Konjestif kalp yetersizliği olan hastaların tedavisinde ilk adım sıvı retansiyonunun kontrol altına alınmasıdır. Diüretikler sıvı yüklenmesine bağlı pulmoner ve periferik

konjesyonu olan hastaların semptomatik tedavisinde vazgeçilmez ilaçlardır. Diüretik kullanımı ile hastaların nefes darlığının hızlı bir şekilde düzelmesi ve egzersiz toleransının artması nedeniyle sıvı yükü olan hastalara rutin olarak önerilmektedir. Bu ilaçların yaşam süresini artırdığını gösteren çalışma olmamakla beraber, ACE inhibitörü ve beta bloker kullanan hastalara tolere edilebildiği ölçüde verilmelidir (1, 31).

2.6.1.3. Aldosteron reseptör blokerleri

Hastalarda ACE inhibitörü ve diüretiklere eklenen spironolakton tedavisinin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (1). Hiperkalemisi olmayan ve ciddi renal fonksiyon bozukluğu olmayan (kreatinin < 2,5 mg/dL) hastalarda endikedir. Daha önceki yıllarda sadece spironolakton tedavisi (RALES çalışması) önerilirken, miyokard enfarktüsü sonrası sistolik işlev bozukluğu olan hastalarda EHPESUS çalışması sonrası eplerenonun faydasının gösterilmesi ile bu ilaç da kılavuzlardaki yerini almıştır (32). Eplerenon ile spironolaktonda görülebilen ağırlı jinekomasti ve galaktore oluşmaz (1, 17). European Society of Cardiology (ESC) kılavuzunda NYHA sınıf III-IV ve ilerlemiş sol ventrikül işlev bozukluğu olan ($EF \leq 35\%$) hastalarda önerilmektedir.

2.6.1.4. Beta blokerler

Kalp yetersizliğinde yeniden şekillenmenin patofizyolojisinde temel olarak katekolaminler ile sempatik uyarı artışı rol oynamaktadır. Beta blokerler bu nörohormonal eksen üzerinde etki göstermektedir. İskemik veya iskemik olmayan kardiyomiyopati hastalarında diğer tedavilere ek olarak, kontraendike olmadığı sürece önerilmektedir. Miyokard enfarktüsü sonrası SV sistolik işlev bozukluğu olan hastalarda KY belirtilerinden bağımsız olarak verilen beta blokerler, ACE inhibitörleri gibi mortalitede belirgin azalma sağlamaktadır. Önerilen beta blokerler bisoprolol, karvedilol, metoprolol süksinat ve nebivololdur (1, 33). Hedef doza 2-4 haftada bir titre edilerek ulaşılır. İlaç titrasyonu sırasında vazodilatör ve diüretik tedavi rejimi ayarlanır.

2.6.1.5. Anjiyotensin II reseptör blokerleri

Anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB) semptomatik KY olan hastalarda mortalite ve morbidite azaltıcı özelliklerinin olması nedeniyle ACE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalarda önerilmektedir. Miyokard enfarktüsü sonrası gelişen sistolik işlev bozukluğuna bağlı mortaliteyi azaltmada ARB ve ACE inhibitörleri benzer etkilere sahiptir. Maksimal ilaç tedavisine rağmen (ACE ve beta bloker) semptomatik olan hastalarda tedaviye eklenmesi önerilmiştir (17).

2.6.1.6. Kardiyak glikozidler

Pozitif inotropik ve negatif kronotropik etkileri vardır. Kalp yetersizliğinde atriyal fibrilasyonu olan hastalarda yarar sağlar. Atriyal fibrilasyon varlığında beta bloker ile birlikte digoksin kullanımı daha etkin hız kontrolü sağlar. Digoksin, sinüs ritminde olan hastalarda mortaliteyi azaltmaz fakat optimal medikal tedaviye rağmen belirtileri gerilemeyen hastalarda hastaneye yatış sıklığını, hospitalizasyon süresini azaltması ve belirtileri geriletmesi nedeniyle bazı hastalarda önerilmektedir (1, 34).

2.6.1.7. Vazodilatör tedavi

Vazodilatör tedavinin KY’de bazı özel durumlar hariç özgül bir rolü yoktur. Ancak ACE inhibitörü ve ARB kullanılamayan durumlarda hidralazin / isosorbit dinitrat kombinasyonu kullanılabilir. Nitratların tek başına kullanımı genellikle önerilmez. Ancak nefes darlığı ve göğüs ağrısı yakınması olan hastalarda yardımcı tedavi olarak kullanılması önerilir (17).

2.6.1.8. Pozitif inotropik tedavi

Pozitif inotropik tedavi geçici hemodinamik destek için kullanılır ve sağkalımı artırmaz. Tekrarlayıcı ya da uzun süreli oral pozitif inotropiklerle yapılan tedavi mortalite artışına neden olduğundan önerilmemektedir. Ciddi hipotansiyonu olmayan hastalarda dobutamin veya milrinon tercih edilebilir. Pozitif inotropik olarak sık olarak kullanılan dobutamin tedavisinin prognoz üzerine olan etkisi net bilinmemektedir. Ciddi hipotansiyon

durumunda dopamin, norepinefrin ve fenilefrin gibi vazopresörler mekanik yardımcı destek amaçlı kullanılabilir. Etkisini kalsiyum duyarlılaştırıcı özelliği ile gösteren levosimendan kronik KY'nin akut dekompanseasyonunda etkin bir tedavidir. Levosimendan tedavisi sistolik işlev bozukluğuna bağlı semptomatik KY'si olan ve hipotansiyonu olmayan hastalara önerilmektedir (1, 33).

Evre A ve B kalp yetersizliği hastalarında ACE inhibitörleri ve beta blokerler mortalite ve hastaneye yatışları azaltır. Evre C olan hastalarda yapısal kalp hastalığı ile beraber semptomlar mevcuttur. Bu evrede ACE inhibitörleri ve beta blokere ek olarak aldosteron antagonisti olan spironolaktonun faydası kanıtlanmıştır. Digoksin kullanımı ise hastaneye yatışı azaltmış olmasına rağmen mortaliteyi azaltmamıştır. Evre D kalp yetersizliği, sık ve uzun süreli hastaneye yatışları olan, optimal medikal tedaviye rağmen NYHA sınıf III-IV fonksiyonel kapasitesi olan hastaları kapsar. Tedavi hedefinde uygun hastalarda kalp nakline geçiş planlanmalıdır (1, 29, 30, 32). Farmakolojik tedavinin yararlarına rağmen KY hastalarının yaklaşık % 20'sinde ise orta-ileri derecede semptomlar devam etmekte ve bu hastalarda yıllık mortalite % 50'ye kadar çıkmaktadır.

Optimal medikal tedaviye rağmen semptomları devam eden hastalarda yüksek morbidite ve mortalite oranları izlenmesi nedeniyle kalp transplantasyonu, dinamik kardiyomioplasti operasyonu, sol ventrikül destek cihazları, ultrafiltrasyon ve kalıcı kalp pili, üç odacıklı kalıcı kalp pili / implante edilebilen kardiyoverter defibrilatör uygulamaları KY kılavuzlarında önerilmiştir (1).

2.7. Kalp yetersizliği patofizyolojisi ve kardiyak senkronizasyon bozukluğu

Kardiyak adaptasyon mekanizmaları atım hacmini normal sınırlar içinde tutmaya yöneliktir. Miyokard akut ön yük ve ard yük artışına Frank-Starling mekanizması ile kontraktilitesini artırarak yanıt verir (35). Kronik basınç yüklenmesi önce hipertrofiye neden olur; daha sonra yeniden şekillenme sonucu ventriküllerde dilatasyon başlar. Kronik hacim yüklenmesinde ise önce ventrikül dilatasyonu meydana gelir. Ventrikül içi çapların artışı duvar geriliminin artmasına ve daha sonra ventrikül hipertrofisine neden olur. Başlangıçta ventrikül performansını artıran ve yeniden şekillenme olarak adlandırılan bu patofizyolojik süreç zamanla kardiyak performansta azalma ve KY belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olur (36). Kalp yetersizliğine neden olan başlatıcı bir olay sonucunda aktive olan nörohormonal faktörler de ventriküllerde yeniden şekillenmeye yol açarak kalp kası

hücrelerinin yapısında ve fonksiyonlarında değişmeye neden olurlar. Mekanik yük artışı, anjiyotensin artışı ve adrenerjik aktivasyon gibi nörohormonal sistem aktivasyonu, iskemi, genetik faktörler ve benzeri birçok mekanizma ile kalp, elektriksel ve yapısal olarak yeni bir şekil alır. Bu süreçte kardiyomiyositlerde büyüme, fibrozis, ekstrasellüler hücre artışı meydana gelir. Ventrikül küresel bir hal alır. Hücre zarındaki iyon kanalları değişir, aksiyon potansiyeli ve repolarizasyon süresi uzar. Kalp kası hücreleri arasındaki iletim yavaşlar ve SV dilatasyonu sonucunda ileti süresi de uzar (37).

Ventriküler dissenkronizasyon, kalbin koordine olmayan elektriksel aktivitesi sonucunda ventriküler segmentlerin farklı zamanlarda kasılması olarak tanımlanmaktadır (38). Kalp yetersizliği hastalarının yaklaşık % 15-27'sinde EKG'de sol dal bloğu vardır. Bu hastalarda QRS süresinin uzaması ile hastalığın prognozu arasında güçlü bir ters ilişki gösterilmiştir. Sol dal bloğu gelişen dilate kardiyomiyopati hastalarda hem pompa yetersizliğinden ölüm, hem de ani ölüm riski yıllık 2 kata yakın artmaktadır (39, 40). Dilate kardiyomiyopati hastalarında ileti gecikmesi, ventrikülün anormal depolarizasyonuna, ventriküller arası / ventrikül içi kasılma ve gevşeme uyumunun bozulmasına, duvar stresi artışına, etkin ejeksiyon süresinin ve atım volümünün azalmasına yol açar. Kasılma sırasındaki bozulma ve gecikme sol ventrikül basınç yükselme hızını azaltır; zamana göre basınç değişimi (dP/dt) düşer. İzovolümetrik kontraksiyonun etkinliği azalır, mitral kapak kapanması zorlaştığı için atım öncesi mitral regürjitasyon meydana gelir. Diyastolik mitral regürjitasyonun meydana gelmesi diyastol sonu volümünün azalmasına neden olur. Sol ventrikül kontraksiyonunun sol atriyum kontraksiyonuna göre gecikmesi, sol ventrikül diyastolik doluş süresini kısaltır (41, 42). Kalp yetersizliği sürecinde meydana gelen senkronizasyon bozuklukları elektriksel ya da mekanik düzeyde olabilir. Elektriksel ve mekanik senkronizasyon bozuklukları her zaman birlikte gözlenmeyebilir. Kalp yetersizliği hastalarında senkronizasyon bozukluğu atriyoventriküler (AV) düzeyde, interventriküler düzeyde, intraventriküler düzeyde olabileceği gibi intramural gecikmeden de bahsedilmektedir. QRS süresi ile interventriküler dissenkroni arasındaki korelasyon mevcut iken intraventriküler dissenkroni arasında zayıf bir korelasyon vardır (43, 44).

2.7.1. AV senkronizasyon bozukluğu

Ağır KY hastalarının %35'inde görülmektedir. Bu hastalarda AV iletimde bozulma sonucu ventrikül sistolü ve atriyal kasılma arasındaki zamanlama uyumu bozulmuştur. Mitral kapak tam olarak kapanamaz ve geç diyastolde sol ventrikül ve sol atriyum arasında basınç farkı gelişir. Buna bağlı olarak diyastolik mitral yetersizliği (MY) oluşur ve sol ventrikül doluşuna atriyal katkı azalır. Ventrikül dolum zamanı kısalır ve atım volümü azalır (45, 46).

2.7.2. İnterventriküler dissenkroni

Sağlıklı bireylerde her iki ventrikülün kasılması eşzamanlıdır. Sol dal bloğunda ise SV aktivasyonu gecikmektedir. Sağ ventrikül sola oranla daha erken aktive olmakta ve kontraksiyona başlamaktadır. Böylece iki ventrikül arasında mekanik senkronizasyon bozukluğu gelişmektedir. İnterventriküler senkronizasyon bozukluğu, kalp siklusu boyunca her iki ventrikül arasında basınç-volüm değişikliklerine ve sonuçta buna bağlı anormal interventriküler septal harekete (septal paradoksal hareket) neden olmaktadır. Bunun sonucunda ise mitral subvalvüler aparey işlevi bozulmakta ve MY artmaktadır. Sol ventrikül lateral duvarı geç kasılmaktadır. İzole sol dal bloklulu hastalarda anormal septal hareket nedeniyle bölgesel EF'de % 40, global EF'de % 10-15 ve kalp debisinde % 20 azalma meydana gelmektedir, ayrıca diyastolik doluş süresinde azalma, izovolümetrik kontraksiyon ve relaksasyon zamanlarında uzama saptanmıştır (45, 47, 48).

2.7.3. İntraventriküler dissenkroni

Sağlıklı bireylerde tüm ventrikül segmentlerinin kontraksiyonu 40 ms içinde gerçekleşmektedir. Bu durumu çok kuvvetli senkron ventrikül kontraksiyonu sağlamaktadır (49). Kalp yetersizliği olan hastalarda iletim, sağ ventrikülden anteroseptal ve inferoseptal duvarlara ve daha sonra serbest duvara doğru yayılma şeklinde farklılaşır. Sol ventrikül elektriksel iletiminde en fazla posterior ve/veya lateral duvarların depolarizasyonu gecikmektedir. Ancak tüm hastalar için bu durum geçerli değildir. Sol ventrikül segmentleri arasında gelişen asenkron kontraksiyon SV sistolik fonksiyonlarında azalma, debide azalma, mitral kapağın etkin kapanmasında bozulma ve fonksiyonel MY'de artış ile sonuçlanan

kaotik bir çalkalanma hareketine neden olmaktadır. Sistolik kalp yetersizlikli hastaların % 30-50'sinde ventriküler dissenkroni vardır ve bu durum hastalığın progresyonunu artırmaktadır (33, 50).

2.8. Kardiyak senkronizasyon bozukluğunu değerlendirmede ekokardiyografinin yeri

Dissenkroniyi değerlendirmede kullanılan ve bu gecikmelerin objektif göstergesi olan çeşitli ekokardiyografik yöntemler mevcuttur.

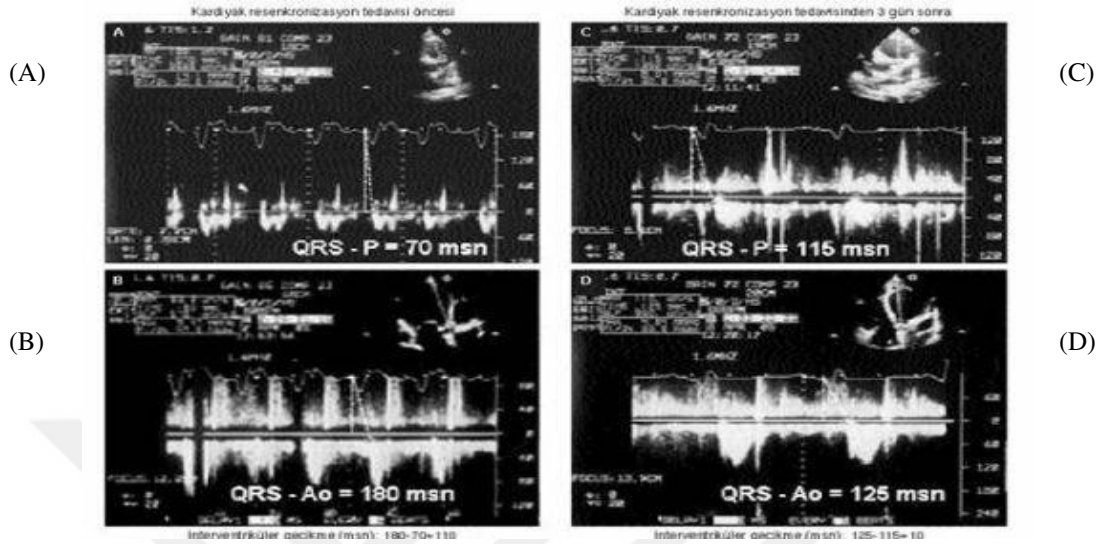
2.8.1. M-mode ekokardiyografi

Parasternal kısa eksende M-mode görüntülemesi ile saptanan septal ve posterior duvarın kasılma zamanlamaları arasındaki fark intraventriküler dissenkroni varlığının gösterilmesinde kullanılabilir. Pitzalis ve arkadaşları geniş QRS'li kalp yetersizliği hastalarında bu farkın 130 ms üzerinde olmasının KRT'ye verilecek cevabı değerlendirmede pozitif prediktif değerinin % 80 olduğunu göstermişlerdir (51, 52) Marcus ve arkadaşlarının bu yöntemin uygulanabilirliği ile ilgili yaptığı araştırma özellikle iskemik kardiyomiyopati olgularında septum veya posterior duvar hareketi yoksa, bu duvar hareketleri irregüler ise M-mode ile ölçümlerin tam yapılamayacağı ya da yanlış sonuç verebileceğini göstermiştir. KRT yanıtı olan grup ile yanıtız hastalarda bu değerlerin değişmediği saptanmıştır (52, 53). Ölçüm yapılan duvarlar arası hareket süresi ne kadar fazla ise senkronizasyon tedavilerinden sağlanan yarar o kadar fazla olmuştur. Yapılan bir çalışmada M-mod kullanımının ciddi KY ve sol dal bloğu olanlarda kardiyak resenkronizasyon tedavisi sonrası uzun dönemli iyileşmenin güçlü bir göstergesi olduğu ve hasta seçiminde güvenilir olduğu bulunmuştur (54).

2.8.2. Doppler ekokardiyografi

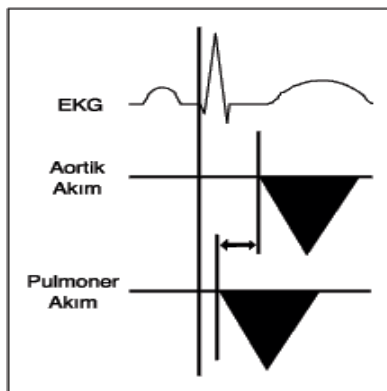
Doppler eko, kalp ve büyük damarlardan geçen kan akımının yönü, hızı ve paterni hakkında bilgi verir. Doppler ekokardiyografide eritrositlerden yansıyan sesin frekansı, transdüserden gönderilen sesin frekansı ile karşılaştırılır. Kardiyak senkrozasyon bozukluğu değerlendirmede standart pulsed-wave (PW) Doppler kullanılarak ölçülen sol ventrikül aktivasyon süresi (QRS başlangıcından aortik akıma kadar geçen süre: QRS-Ao) ve sağ

ventrikül aktivasyon süresi (QRS başlangıcından pulmoner akıma kadar geçen süre: QRS-P) arasındaki farka bakılarak interventriküler dissenkroni saptanır (Şekil 2.1) (5, 55).



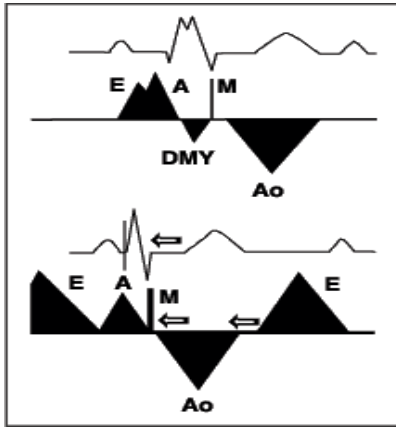
Şekil 2.1. Kardiyak resenkronizasyon öncesi (A-B) ve sonrası (C-D) interventriküler gecikme

Sol ve sağ ventrikül preeksiyon interval farkı 39 msn sınır değer kabul edilmektedir. İnterventriküler senkronizasyon bozukluğu aort ve pulmoner kapakların açılma zamanları arasındaki fark olarak tanımlanmaktadır. Çalışmalarda interventriküler senkronizasyon bozukluğu varlığı için 20 - 40 msn'lik farklar alınmıştır (Şekil 2.2) (56-58). İnterventriküler mekanik gecikmenin 40 msn ve üzerinde olması ya da QRS-Ao'nun 160 msn ve üzerinde olması KRT'ye verilecek cevap için öngördürücüdür (59, 60).



Şekil 2.2. Aort ve pulmoner kapakların açılması arasındaki süre farkı interventriküler senkronizasyon bozukluğu miktarını göstermektedir.

Atrioventriküler senkronizasyon değerlendirilirken Doppler ekokardiyografide E ve A dalgaları değerlendirilir ve senkronizasyon bozukluğunda E ve A dalgalarında füzyon gelişir. Biatriyal dilatasyon sonucu interatriyal ileti zamanı uzamaktadır. İnteratriyal iletinin uzaması sol atriyum kontraksiyonunun gecikmesine neden olmaktadır. Bu durum SV'in sol atriyumdan daha erken uyarılmasına ve sol atriyumun kapalı mitral kapağa karşı kontraksiyonuna neden olmaktadır. Bu hastalara implante edilen biventriküler kalıcı kalp pili ile sağlanan AV senkronizasyon sonucunda AV gecikme süresi ayarlanarak diyastolik doluşta düzelme, diyastolik MY ve sol atriyum basıncında azalma sağlanmıştır (46, 61). Optimal AV gecikmede A dalgası tam olarak tamamlandığı an mitral kapak kapanır (Şekil 2.3) (62, 63, 64).



Şekil 2.3 Atrioventriküler (AV) ileti gecikmesinin mitral akıma etkisi görülmektedir. AV ileti zamanı uzun bırakıldığında E ve A dalgasında füzyon olmakta ve diyastolik MY görülmektedir. Altteki şekilde ise AV optimizasyon sonrasında diyastolik doluş süresi artmakta ve diyastolik MY ortadan kalkmaktadır (M: mitral kapanma, Ao: aort sistolik akımı, DMY: diyastolik mitral yetersizliği).

Doppler ile sol ventrikül dP/dt değeri de hesaplanabilir. Bu değer sol ventrikülde birim zaman içerisindeki basınç değişimine karşılık gelir ve SV global fonksiyonunu gösterir. Normal değeri 1200 mmHg/sn üzeridir. 700 mmHg/sn altında bulunması da senkronizasyon bozukluğu ile birlikte (42).

2.8.3. Doku Doppler görüntüleme (DDG)

Doku Doppler görüntüleme ile miyokardın farklı bölgelerinde pik sistolik hızların ölçümü ve pik sistolik hızların zamanlamasının elektriksel aktivite ile ilişkisinin değerlendirilmesi mümkündür. Bu yöntemle ventriküllerin global veya bölgesel, sistolik veya diyastolik fonksiyonları kantitatif olarak değerlendirilebilir. Pulse wave doku Doppler görüntüleme (PW-DDG) ile QRS kompleksinin başından sistolik hareketin başlangıç noktasına ya da zirve yaptığı noktaya göre ölçümler alınmaktadır. Bu yöntemin dezavantajı

sadece bir bölgenin ölçümü yapılabildiğinden farklı segmentlerin sistolik hızları eş zamanlı karşılaştırılamamaktadır. Ayrıca değişen kalp hızı, solunum ve yüklenme koşullarından etkilenir. Renkli doku Doppler (C-DDG) farklı duvarların aynı kardiyak siklus esnasında değerlendirilmesine olanak sağlar, ölçümler sırasında solunum, kalp hızı ve prob yerleşimine bağlı oluşan farklılıklardan etkilenmemektedir. Resenkronizasyon tedavisi sonrası miyokardiyal segmentlerin kendi arasındaki ve kendi içindeki senkronizasyonun sağlanmasının bir göstergesi olarak ölçülen sürelerde kısalma meydana gelir. Yapılan çalışmalarda LBBB ve KY bulunan hastalarda KRT sonrası septal ve lateral duvar arasındaki gecikme süresinin azalmasının, EF'deki yükselme ile ilişkili olduğu bulunmuştur (55, 64-67). İntraventriküler senkronizasyon bozukluğunun DDG ile değerlendirilmesi için bazı çalışmalarda iki segment modeli, bazılarında ise çok sayıda segment modeli kullanılmıştır. Septal-posterior duvar gecikmesi 130 msn üzeri olması intraventriküler senkronizasyon bozukluğunu gösterir. Bunun dışında DDG ile septal ve lateral duvar arası gecikmenin 65 msn üzeri olması tanı koydurucudur, sensitivitesi ve spesivitesi % 80 olarak saptanmıştır. Oniki segment modeli kullanılarak yapılan DDG'de zirve sistolik velosite ölçülerek dissenkronite indeksi bakılır, standart deviasyonu alınır. Bu yöntem ile mekanik senkronizasyon bozukluğu bakılması şu ana kadar geliştirilmiş en güçlü parametredir (51). Yu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada miyokardın 12 segmentinden zirve sistolik kontraksiyon zamanı kayıt edilmiştir. 12 segmentin herhangi ikisi arasındaki gecikme 100 msn üzeri ise veya pik sistolik hıza ulaşınca kadar olan zaman intervalinin standart deviasyonu (SD) 33 msn ise intraventriküler ileti gecikmesi var kabul edilmiştir. Dissenkroni indeksinin 33 msn ve üzerinde olmasının KRT sonrası sol ventrikül tersine yeniden şekillenmesini öngörmedeki duyarlılık ve özgüllüğünün sırası ile % 96 ve % 78 olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada normal bireylerde, geniş QRS kompleksi olan (120 msn üzeri) ve dar QRS kompleksi olan (120 msn altı) KY hastalarında senkronizasyon bozukluğu bakılmıştır. Geniş QRS kompleksli KY hastalarının % 73'ünde önemli dissenkroni saptanmış ve KY olup dar QRS olanların ise % 51'inde dissenkroni tespit edilmiştir (68). Notabartolo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 6 farklı segmentin pik sistolik hızlar ölçülüp hızın en kısa ve en uzun süre olduğu değerlerin farkı alınmıştır. Bu farkın en fazla olduğu hastalarda KRT yanıtının en fazla olduğu görülmüştür (110 msn üzeri fark olanlarda yanıt % 76) (69).

2.8.4. *Tissue tracking* inceleme, *strain* ve *strain rate* görüntüleme

Tissue Tracking inceleme (TTİ) sistol esnasında her miyokard bölgesinin longitudinal hareket genliğini ölçen yeni bir ultrasonografik yöntemdir. Miyokardiyal deformasyonunun renk kodlu görüntülenmesidir. Sol ventrikül renk bandlarının genişliğinden bölgesel ve global sistolik performans ve zamanlamadaki bölgesel farklılıklar görüntülenerek kontraktıl senkroni değerlendirilir. Sol dal bloğu ve sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda sistolde renk bandlarının dağılımı düzensizdir, SV lateral duvarda hareket izlenmez, diyastolde lateral duvarda gecikmiş longitudinal kısalma görülebilir. Bu bulgu sol ventrikül dissenkronisini gösterir ve KRT için prediktiftir. Ayrıca TTİ optimal elektrod yeri tayini için de kullanılır. Bir diğer yöntem olan *strain rate* bölgesel duvar hareketlerinin yüksek çözünürlükte incelenmesini sağlar. Miyokard üzerindeki iki noktanın eş zamanlı hareketlerinin ve bunun yanısıra bu iki nokta arasındaki nisbi uzaklığın belirlenmesi prensibine dayanır. *Strain* analizinde segmental uzama ve kısalmanın yüzdesi verilir. Aktif sistolik kasılma ile pasif sistolik yer değiştirme ayrımını DDG'ye göre daha iyi yapar. Temel olarak *strain*, deformasyon miktarını; *strain rate* ise lokal deformasyon hızını yani kısalma-uzamanın zamansal değişimini ifade eder. Yapılan bir çalışmada *tissue tracking* yöntemi ile gecikmiş kasılma gösteren miyokardial segmentlerin yaygınlığının ve tedavi ile gecikmedeki iyileşmenin değerlendirilebileceği, ayrıca *strain rate* analizleri ile de geciken segmentlerde gözlenen hareketin gerçek kasılmaya bağlı olup olmadığının değerlendirilebileceği gösterilmiştir (53, 55, 70).

2.8.5. Doku senkronizasyon görüntüleme

Dissenkroninin değerlendirilmesinde kullanılan bir diğer yöntem ise doku senkronizasyon görüntülemesidir (TSI) . Bu teknik longitudinal miyokardiyal hareketin velositesinin maximum olduğu noktaya kadar geçen sürenin renk ile kodlanması esasına dayanmaktadır. İki boyutlu ekoda bölgesel pik hızların zamanlamaları renk kodlamalarına dönüştürülerek dissenkroni değerlendirilir. Yeşil renk normal süre olup 20-150 ms'dir. Sarı-turuncu renk 150-300 msn orta derecede gecikme ve kırmızı renk 300-500 msn ciddi gecikme olarak değerlendirilir. Doku senkronizasyon analizi apeks dışındaki miyokardiyal segmentlerde yapılabilir. Resenkronizasyon tedavisinde TSI ile akut cevabın değerlendirildiği bir çalışmada; anteroseptal duvar ile posterior duvar arasındaki dissenkroni

varlığının 65 msn üzeri olması durumunda KRT sonrası cevap alınan hasta grubunu belirlemede sensitivite ve spesivitenin sırasıyla, %87 ve %100 olduğu gösterilmiştir (71).

Bunlar dışında gelecek için ümit verici yöntemler arasında üç boyutlu eko ve velosite vektör görüntüleme (VVI) yöntemleri de mevcuttur (50). Üç boyutlu eko ile aynı kalp siklusu içinde SV segmentleri arasındaki senkronizasyon değerlendirilebilir, bölgesel duvar hareketleri görüntülenebilir (72). Hangi ekokardiyografik tekniğin hastaların değerlendirilmesinde daha etkin olduğunu belirlemek için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır. Mekanik senkronizasyon bozukluğu manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile de belirlenebilir. Sol ventrikül yapısal ve fonksiyonel özelliklerini gösterir, kalbin venöz sistemi de bu tetkikle izlenebilir. Miyokard dokusunda skar mevcutsa değerlendirme yapmak zorlaşır (73).

2.9. Kardiyak senkronizasyon bozukluğunun tedavisi

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi tıbbi tedaviye dirençli kalp yetersizliğinde son yılların en önemli gelişmelerinden birisidir. İlk KRT, PR mesafesi uzun olan hastalarda iki odacıklı pil uygulaması ile atriyum ve ventrikül kasılması zamanlarının ayarlanarak diyastolik mitral yetersizliğini azaltma ve diyastolik dolum süresinde düzelme sağlama prensibi ile uygulanmıştır, fakat sonuçlarda uzun dönemde fayda izlenmemiştir. Kardiyak resenkronizasyon tedavisinin ilk klinik uygulamalarına 1994 yılında başlanmıştır. Fransa’da Cazeau ve arkadaşları, Hollanda’da Bakker ve arkadaşları ağır kalp yetersizliği bulunan ve kalp pili için geleneksel endikasyonu bulunmayan hastalara uyguladıkları ilk atrioventriküler pil vakalarını yayınlamışlardır (2). Ancak KY’de üç odacıklı kalıcı kalp pili uygulamalarında dönüm noktası 1998’de Daubert ve arkadaşları tarafından tüm sistemin transvenöz yolla takılması olmuştur. Bu çalışmalarda SV elektrodu ilk kez koroner sinüs yoluyla implante edilmiştir (50, 74).

Kardiyak resenkronizasyon tedavisinin esas rolü sistolik ve diyastolik sol ventrikül performansını artırarak dirençli kalp yetersizliği vakalarında semptomatik iyileşme sağlamaktır. Üç odacıklı kalıcı kalp pili implantasyonu ile uygulanan bu tedavide sinüs ritminde sağ atriyuma, sağ ventrikül apeksine ve SV epikardiyal yüzeyine (koroner sinüs yoluyla retrograd olarak veya cerrahi olarak) yerleştirilen 3 adet elektrod yardımı ile kalbin 4 boşluğunun koordineli bir şekilde kasılması sağlanmaya çalışılır. Bu elektrodlarla ventrikül ve atriyum iletileri arasındaki zamanlama değiştirilebilmekte, böylece hastalarda

intraventriküler ve interventriküler kontraksiyon bozukluğu düzeltilerek EF ve kardiyak çıktı artırılmaktadır (75). Bazı durumlarda tek başına sol ventrikül stimülasyonu AV aralığa bağlı olarak kalbin kendi iletisi ile füzyon yapar ve sol ventrikül atımını artırır. Sol dal bloğu olan, KRT için standart kriterleri karşılayan, özellikle sol ventrikül lateral duvarda gecikmesi olan, ileri yaşta ve/veya eşlik eden ciddi komorbiditesi olan, pil için bradikardi endikasyonu olmayan seçilmiş hastalarda izole sol ventrikülden uyarım düşünülebilir (2, 75).

Tedavi ile sistolik fonksiyondaki iyileşme ilk hafta içinde fark edilir. Kardiyak resenkronizasyon tedavisinde AV senkronizasyon ile diyastolik doluşta uzama, diyastolik MY ve sol atriyum basıncında azalma sağlanmıştır (42). Tedavi sonrası en az 3 hafta veya daha uzun zamanda sol ventrikülde yeniden şekillenme oluşur. Uzun dönemde sol ventrikül çap ve volümünde azalma izlenmiştir. Bu tedavi ile septum-posterior/lateral duvarlar arasındaki gecikme miktarı azaltılarak intraventriküler senkronizasyon bozukluğu düzeltilir. Resenkronizasyon tedavisi SV segmentleri arasındaki heterojen aktivasyonu azaltıp, kontraksiyondaki koordinasyonu arttırmakta ve böylece senkron kasılma sağlamaktadır. Bunun sonucunda SV doluşunda ve atım hacminde, dp/dt 'de artış, pulmoner köşe basıncında azalma, papiller adalelerin senkron kontraksiyonuna bağlı MY'de azalma olmaktadır (76, 77). Üç odacıklı kalıcı kalp pili ile KY hastalarında interventriküler senkronizasyon bozukluğu da düzeltilmektedir. Interventriküler senkronizasyon bozukluğu varlığı ve miktarının KRT'ye cevapta önemli bir parametre olduğu bildirilmiştir (43, 78). Tedavi sonrası ayrıca elektriksel yeniden şekillenme de oluşur. Sol dal bloğu veya interventriküler iletim bozukluğu olan hastalarda bazal QRS süresi kısalır.

Rastgele yöntemli bütün çalışmalarda KRT ile belirtilerde ve NYHA işlevsel sınıfında 0,5-0,8 puan azalma, 6 dk yürüme testinde alınan mesafede % 20 uzama, kardiyopulmoner efor sırasındaki oksijen tüketiminde % 10-15 artma saptanmıştır. Minnesota Kalp Yetersizliği ile Yaşama (Minnesota Living With Heart Failure) anketi ile ölçülen yaşam kalitesi, tüm çalışmalarda anlamlı olarak iyileşmiştir. Hastaların çalışmalarda BNP düzeylerine de bakılmış ve KRT ile azalma olduğu saptanmıştır. Natriüretik peptid düzeyleri belirgin yüksek olan hastalarda KRT ile görece daha az yarar sağlanmakta, ancak riskin yüksek olması nedeniyle mutlak yarar benzer düzeyde olmaktadır (1, 75).

2.10. KRT ile ilgili önemli çalışmaların özeti

KRT'nin uzun dönemli etkileri ilk kez kontrollü olmayan çalışmalarda değerlendirilmiş ve bu çalışmalarda biventriküler uyarımın sağladığı yararlar ölçülmüştür. Daha sonra, ICD endikasyonu olan ya da olmayan ilerlemiş KY ve sinus ritmi bulunan hastalarda KRT'nin klinik değerinin belirlenmesi için rastgele yöntemli, çok merkezli çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Günümüze kadar tamamlanmış randomize kontrollü çalışmalara 4000'den fazla hasta dahil edilmiştir. Klinik çalışmaların çoğu normal sinus ritminde şiddetli kalp yetersizliği olan, medikal tedaviye dirençli sınıf III-IV KY semptomları bulunan, geniş QRS süresi olan (QRS 120 msn ve üzeri veya 150 msn üzeri) hastaları kapsar. Daha yeni çalışmalarda birleşik son nokta olarak kardiyak mortalite, tüm sebeplere bağlı mortalite ve kalp yetersizliği için hastane yatış gibi sonuçlar yer almaktadır. Randomize klinik çalışmalarda görece tutarlı biçimde 6 dk yürüme testi, NYHA fonksiyonel sınıf ve Minnesota Kalp yetersizliği ile yaşama anketinde iyileşme bulunmuştur (1, 79).

İlk çok merkezli KRT çalışması olan MUSTIC (Multisite Stimulation in Cardiomyopathy) KRT'nin güvenilirlik ve etkinliğini incelemek amaçlı iki ayrı çalışma olarak planlanmıştır. İlk grupta sinus ritmi olan hastalar çalışmaya alınmış, ikinci grup ise atriyal fibrilasyonlu hastayı içermiştir. Hastaların bir kısmına biventriküler uyarım verilirken bir gruba sadece sağ ventriküler uyarım yapılmıştır. Normal sinus ritmi grubunda, kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatışların KRT uygulanmayanlara oranla 7 kat azalmış olduğu ve fonksiyonel kapasitenin arttığı gösterilmiştir. Oniki ayın sonunda 6 dakika yürüme testi bazale göre % 23 oranında artmıştır. Minnesota yaşam kalite skorlaması ortalama 17 puan ve NYHA 0.7 evre azalmıştır (80). MUSTIC AF (Multisite Stimulation in Cardiomyopathy Atrial Fibrillation arm) çalışması AV nod ablasyonu planlanan son dönem KY ve atriyal fibrilasyonlu 43 hastada yapılmıştır. Sonuç olarak 6 aylık izlemde hastaneye yatış azalmış, yaşam kalitesi skoru ve 6 dk yürüme testi mesafesinde iyileşme saptanmıştır. Zirve O₂ tüketiminde de değişim izlenmiştir (75).

PATH-CHF (Pacing Therapies for Congestive Heart Failure) çalışmasına NYHA sınıf III-IV, QRS 120 msn üzeri ve PR 150 msn'den fazla olan 53 hasta alınmıştır. Primer sonlanım 6 dakika yürüme testi olarak planlanmıştır. Çalışma sonucunda KRT ile 6 dakika yürüme testinde % 23 artış sağlanmıştır. Bunun dışında zirve O₂ tüketimi, ayrıca dP/dt max gibi hemodinamik verilerde iyileşme, NYHA evresinde düzelme, yaşam kalitesinde artış ve

KY'e bağı hastaneye yatışta azalma tespit edilmiştir. KRT ile sağlanan yararlı etkiler birinci yıl takipte de devam etmiştir (81, 82).

MIRACLE (Multicenter Insync randomized clinical evaluation) çalışması ise morbidite sonlanım noktalarının çalışıldığı prospektif, randomize ve çift-kör kontrollü çalışmadır. İki yıl boyunca orta / ciddi kalp yetersizliği olan 453 hasta alınmıştır. Tüm hastalar optimal medikal tedavi almıştır. Bütün hastalara üç odacıklı kalp pili takılmış ve hastalar 6 haftalık biventriküler uyarım ve tedavi almayan grup olarak randomize edilmiş ve semptom takibi yapılmıştır. Kontrol grubuna kıyasla KRT grubunda yaşam kalitesi ve 6 dk yürüme mesafesi artmış, NYHA sınıfında ise gerileme olmuştur. Zirve VO2 tüketimi ve EF'de artış izlenmiştir. Ayrıca hastaneye yatış ve hastanede kalış süresi azalmıştır. Bu çalışmanın sonuçları ile FDA (Food and Drug Administration)'dan 2001 yılında KRT için onay alınmıştır (83). MIRACLE ICD'de (Multicenter InSynch ICD Randomized Clinical Evaluation) KRT'nin ICD tedavisi ile kombinasyonunun hastaneye yatış ve semptomlarda azalma gibi birleşik son noktalara etkisi araştırılmıştır, sonuçta 6 haftalık izlemde tedavi güvenli bulunmuş ve sonlanım noktalarında anlamlı iyileşme saptanmıştır (82).

COMPANION (The Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure) çalışmasında 1520 hasta çalışmada yer almıştır. İskemik ve noniskemik KY olan hastalar üç gruba ayrılmıştır. Bir gruba optimal medikal tedavi (OMT), bir gruba OMT ve KRT-pil (KRT-P), diğer gruba ise KRT-defibrilatör (KRT-D) tedavisi uygulanmıştır. Sonuçta, KRT ile hastaneye yatış ve ölüm oranı % 34 azalırken, KRT-D ile bu azalma % 40 olarak saptanmıştır. Tüm nedenlere bağılı ölümlerin azalması ile sağlanan fayda KRT-P grubunda % 24 oranında görece anlamlı, KRT-D grubunda ise % 36 istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Primer sonlanım noktaları olan tüm sebeplerden ölüm ve hastaneye yatış cihaz implante edilen grupta belirgin azalmıştır, KRT-D grubunda mortaliteyi azaltıcı etki kısa sürede ortaya çıkmıştır ve bu etkinin defibrilatöre bağılı olduğu düşünülmüştür (84).

CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure Study) çalışmasında EKO ile kardiyak senkronizasyon bozukluğu olan, QRS 120 msn üzeri, iskemik ve noniskemik etiyojjiye sekonder EF % 35 altında olan 813 hasta kayıt edilmiştir. Resenkronizasyon tedavisi ve OMT ile yalnız OMT karşılaştırılmıştır (78). Ortalama 29 aylık izlem sonunda major kardiyovasküler olaylar için ölüm ve hastaneye yatış birleşik son noktasında % 37 ve ölüm riskinde yalnız OMT'ye göre % 36 anlamlı risk azalması gözlenmiştir. Mortalite üzerindeki etki, başlıca kalp yetersizliği ile ilişkili ölümlerde azalma ile ilişkilidir. Uzun

dönemli takipte ise ani ölümlerde KRT grubunda önemli sayıda azalma saptanmıştır ve bu çalışma KRT'nin tek başına mortaliteyi azalttığını gösteren ilk çalışmadır (82).

Çok merkezli ve randomize bir çalışma olan MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial–Cardiac Resynchronization Therapy) çalışması 2009 yılında ESC kongresinde açıklanmıştır. Aralık 2004 ile Nisan 2008 tarihleri arasında herhangi bir nedenle implante edilebilen kardiyoverter defibrilatör (ICD) implantasyonu yapılacak olan 1820 hasta dahil edilmiştir. Bu çalışmada hafif kardiyak semptomları olan, SVEF'si azalmış, geniş QRS kompleksli hastalarda KRT'nin ölüm veya kalp yetersizliği ile ilişkili olayları azaltıp azaltmayacağı araştırılmıştır. Bu çalışma göstermiştir ki NYHA I veya II kalp yetersizliği, geniş QRS kompleksli ve SVEF düşük hastalarda ICD ile beraber KRT, tek başına ICD tedavisine kıyasla ölüm veya kalp yetersizliği ilişkili olay riskini % 34 azaltmaktadır (82, 85). MIRACLE, MUSTIC, InSync ICD ve CONTAK CD çalışmalarının metaanalizi KRT uygulanmış hastalarda kontrol grubuna oranla kalp yetersizliğine bağlı ölümün rölatif olarak % 51 oranında azaldığını göstermiştir. Çalışmalar incelendiğinde dikkati çeken önemli bir nokta ventriküler dissenkronizasyonun belirlenmesi için standart görüntüleme yöntemi kriterinin olmamasıdır (75).

2.11. KRT'nin kılavuzlardaki yeri

Resenkronizasyon tedavisi ile ilgili öneriler 2002 yılında ACC/AHA/NASPE (North American Society for Pacing and Electrophysiology)'nin “ Kardiyak pacemaker ve antiarritmi cihazları ” kılavuzunda ve 8 büyük çalışmanın dahil edilme kriterini temel alan ACC/AHA 2005 güncellenmiş “ Yetişkinlerde kronik kalp hastalıklarının tanı ve tedavisi ” kılavuzunda yer almıştır. Ani ölüm önleme ve ventriküler aritmi tedavisi 2006 ACC/AHA Kılavuzunda ani kardiyak ölümün önlenmesi amacıyla KRT'nin, NYHA fonksiyonel sınıfı III-IV, SVEF %35 ve altında, QRS süresi 160 msn üzeri olan veya ventriküler dissenkronizasyon için diğer kanıtların varlığında QRS süresi 120 msn ve üzeri olan ve kronik kalp yetersizliği tedavisi alan hastalarda 1 yıldan fazla yaşam beklentisi varsa sınıf IIa, kanıt düzeyi B endikasyonla önerilebileceğini bildirmiştir. Biventriküler uyarımın ani kardiyak ölümü önleme endikasyonu ile uygulanması ilk defa bu tedavi kılavuzunda önerilmiştir. Ayrıca bu kılavuzda daha önceki tedavi kılavuzlarından farklı olarak QRS süresi 160 ms ve üzeri olan hastalarda diğer dissenkronizasyon kanıtı aranmazken QRS süresi 120 ms ve üzeri olan hastalarda diğer dissenkronizasyon kanıtlarının varlığının gerekli

olduğu bildirilmiştir. Ancak kılavuz diğer bu kriterlerin hangileri olduğu veya ölçümlerinin nasıl yapılması gerektiği ile ilgili herhangi bir bilgi vermemiştir. Bu kılavuzda göze çarpan diğer bir dikkat çekici nokta ise sinüs ritminde olma şartının aranmamasıdır. Her üç kılavuzda da KRT endikasyonu sadece KRT-P olarak vardır (74, 82). 2007 yılında yayınlanan Avrupa Kardiyoloji Cemiyetinin önerileri aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 2.3) (2, 75).

Tablo 2.3. KRT için kılavuz endikasyonları

<i>Endikasyon</i>	<i>Kanıt Düzeyi</i>
OMT'ye rağmen NYHA fonksiyonel sınıfı III/IV SVEF $\leq$ %35, SV dilatasyonu (SV diyastol sonu çapı 55 mm üzeri) QRS $\geq$ 120 msn olup sinüs ritminde olan hastalarda KRT-pil	Sınıf I, KD A
OMT'ye rağmen NYHA fonksiyonel sınıfı III/IV SVEF $\leq$ %35, SV dilatasyonu, QRS $\geq$ 120 msn olup sinüs ritminde olan, fonksiyonel uyumu iyi olan ve bir yıldan fazla yaşam beklentisi olan hastalarda KRT-defibrilatör	Sınıf I, KD B
Kalıcı pil endikasyonu mevcut, NYHA fonksiyonel sınıfı III/IV SVEF $\leq$ %35, SV dilatasyonu olan	Sınıf IIa, KD C**
ICD endikasyonu olan OMT'ye rağmen NYHA fonksiyonel sınıfı III/IV, SVEF $\leq$ %35, SV dilatasyonu, QRS $\geq$ 120 msn olan hastalarda KRT-defibrilatör	Sınıf I, KD B
OMT'ye rağmen NYHA fonksiyonel sınıfı III/IV SVEF $\leq$ %35, SV dilatasyonu, QRS $\geq$ 120 msn olan hastalarda AV nod ablasyonu için endikasyon varsa ve kalıcı AF bulunan semptomatik kalp yetersizliği hastaları	Sınıf IIa, KD C*

OMT: Optimal medikal tedavi, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, SV: sol ventrikül, AV: Atriyoventriküler, KD: Kanıt düzeyi, KRT: Kardiyak resenkronizasyon tedavisi, AF:atriyal fibrilasyon

*yeni kılavuzda QRS 130 msn ve üzeri olan hastalarda SV dilatasyonu kriteri olmadan öneri KD B olarak geçmektedir

**yeni kılavuzda QRS 130 msn ve üzeri olan, yavaş ventrikül hızlı ve %95 üzerinde pil bağımlılığı olan aynı hasta grubunda benzer endikasyon ile önerilmiş

Hasta için en uygun cihazın ICD olduğu düşünülüyorsa, bir yılı aşan sağkalım beklentisi ve sağlık hizmeti ile ilgili maliyet hesapları değerlendirilerek seçim yapılması gerektiğine karar verilmiştir (75). Avrupa Kardiyoloji Derneği 2010 Ağustos ayında KRT ile ilgili yeni öneriler içeren bir kılavuz yayınlamıştır. Kalıcı pil ihtiyacı olan bradiaritmi, senkop gibi özel durumlarda, ayrıca KY'de tamamlayıcı tedavi olarak belirtileri daha hafif olan hastalarda KRT'e yönelik önerilerle güncelleştirme verilmiştir. Yeni kılavuzda farklı

olarak KRT-D tedavisi endikasyonu değişmiştir ve sınıf I, kanıt düzeyi A endikasyon olarak önerilmektedir. Ayrıca NYHA sınıf IV hastaların ayakta tedavi edilebilen hasta (son bir ayda hastane yatışı olmamış ve 6 aydan daha uzun yaşam beklentisi olan) olması şartı konulmuştur. MADIT CRT ve REVERSE alışma sonuçlarında daha hafif KY hastalarında KRT ile morbiditede azalma saptanmıştır. Semptomları NYHA sınıf II, OMT alan, EF % 35 altında ve QRS 150 msn üzerinde, sinüs ritminde olan hastalarda KRT sınıf I, kanıt düzeyi A olarak önerilmiştir. Atriyal fibrilasyon ve kalıcı pil ihtiyacı olan hastalarla ilgili de yeni öneriler yapılmıştır (Bkz. Tablo 2.3). Kardiyak transplantasyona uygun olmayanlarda resenkronizasyon tedavisi EF % 25 ve altı, pVO2 < 14 ml /kg/dk altında, NYHA sınıf III/IV olan hastalarda sınıf IIb, kanıt düzeyi B endikasyonla önerilmiştir (86).

2.12. İmplantasyon prosedürü

Kardiyak resenkronizasyon tedavisinde atriyoventriküler ve ventriküler senkronizasyon bozukluğunun düzeltilmesi amacıyla sağ ventrikül, sol ventrikül serbest duvar ve sağ atriya elektrodlar yerleştirilmekte ve bu elektrodlar, her üç elektrod arasında stimölasyon zamanlamasının ayarlanabildiği kalıcı kalp pili bataryalarına bağlanmaktadır (41). Sol ventriküle elektrod yerleştirilmesi ilk başta torakotomi yoluyla gerçekleştirilmesine rağmen günümüzde cihaz implantasyonu sırasında çoğunlukla transvenöz yol kullanılmaktadır. Venöz yol olarak genelde sefalik veya aksiler ven kullanılır. İşlemden SV elektrodu koroner sinüs yoluyla yerleştirilir. Girişim sırasında önerilen teknik koroner sinüse kılavuz kateter yerleştirilmesidir. Koroner sinüse kılavuz kateter doğrudan yerleştirilebilir veya boya verilerek koroner sinüs ağzı saptanır. Kılavuz kateater içinden inner kateter, elektrofizyoloji kateteri, perkütan koroner girişim veya koroner diagnostik kateter geçirilerek koroner sinüs kanölize edilebilir. Koroner sinüs anjiyografisi yapılarak koroner venöz anatomi belirlenir, sol ventrikül serbest duvarından gelen venler tespit edilerek elektrod bu venlere yerleştirilir (42). Elektrod yerleşimi için sol ventrikül lateral ve posterolateral dallar sıklıkla tercih edilir. Elektrod yeri sol anterior oblik (LAO) pozisyonda floroskopi ile değerlendirilir. Lateral göğüs grafisinde SV-sağ ventrikül elektrodları arasındaki mesafe KRT cevabı için öngördürücü kriterdir. Yüksek uyarı eşiği veya diafragma uyarımı halinde elektroda tekrar pozisyon verilmelidir (17). Hastaların orta-ileri derecede kalp yetersizliğine sahip olması girişim riskini artırır. Koroner venöz anatomideki değişiklikler elektrod yerleştirilmesinde teknik zorluklara yol açar. İmplantasyon sırasında

koroner sinüs veya koroner venler zarar görebilir. Koroner sinüs diseksiyonu gelişebilir, ayrıca nadir de olsa koroner sinüs perforasyonu oluşabilir. Elektrod yerleştirilmesi ile ilgili bir diğer komplikasyon diafragma stimülasyonudur. Test sırasında olmasa bile işlem sonrasında hastanın hareketleri ile elektrod yeri değişebilir (% 5-10) ve bu durum tekrar programlama veya elektroda yeniden pozisyon verilmesini gerektirebilir (79, 82). Koroner sinüs içinde ilerlenememesi, uygun yan dal yokluğu, yüksek uyarı eşiği gibi işlemde karşılaşılan zorluklar nedeniyle koroner sinüs elektrodu % 10 hastada yerleştirilememektedir.

2.13. Uzun dönem izlem

Uzun dönemde hastalar taburcu edildikten bir ay sonra ve daha sonra planlanan 3-6 aylık vizitlerde görülmelidir. Kalp yetersizliği tedavisi hastanın her muayenesinde gözden geçirilmeli ve optimumda tutulmalıdır. Hastanın hikayesi, efor kapasitesi sorgulanmalıdır. Elektrokardiyografi, EKO ve kardiyopulmoner egzersiz testi KRT'nin kalp işlevi üzerindeki etkilerini değerlendirmede objektif veri sağlar. Pil ayarlarında telemetri verileri incelenir, temeldeki ritim, algılama testleri değerlendirilir, cihaz işlevinin optimumda tutulması için uygun programlama yapılır. Kalp yetersizliği için önemli aygıt özellikleri % 100 biventriküler uyarı verilmesi, üç odacık uyarımının sağlanması, atriyoventriküler (AV) ve ventriküler-ventriküler (VV) iletim aralıklarının programlanmasını içerir. Atrial ve ventriküler aritmilerin varlığı da takip edilmelidir (3, 75). Uzun dönemli izleme sırasında hastaların yaklaşık üçte birinde KRT'de aralıklı veya kalıcı kayıp olacaktır. Tedavideki bu kesinti çoğu zaman atriyal taşiaritmilerin olmasına bağlıdır ve hastalarda KY nedeniyle hastaneye yatışların sık nedenidir. Biventriküler uyarımın elektriksel etkinliğini izlemenin yanında zaman içinde optimal AV ve VV aralıkları değiştirmek gereklidir. Bunun nedeninin ventrikülde zamanla gelişen yeniden şekillenme ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (75).

2.14. Kardiyak resenkronizasyon tedavisinde yanıtın değerlendirilmesi

Kardiyak resenkronizasyon tedavisinden elde edilecek yanıt tahmin etmede önemli sorunlarla karşılaşılmaktadır. Tedaviye yanıtta genellikle hospitalizasyon ve ölüm klinik sonlanım noktaları olarak kullanılmaktadır. KRT'e yanıtızsızlık için oran % 20-30

civarındadır, fakat yayınlanan veriler doğrultusunda bunun iyimser bir tahmin olduğu düşünülmektedir. Subjektif veya kısmen objektif bir parametre olan fonksiyonel kapasitenin yanıtı değerlendirmek için kullanıldığı çalışmalarda tedaviye yanıt vermeyen hastaların oranı genellikle düşüktür. Daha objektif bir kriter olan sol ventrikülün yeniden biçimlenmesinin yanıt olarak değerlendirmede kullanıldığı çalışmalarda ise yanıtızlık oranı daha yüksek bulunmuştur (% 40 - 46). Bu farklılık muhtemelen cihaz yerleştirilmesinin sağladığı önemli plasebo etkisine bağlıdır ve gerçek etkinlik hakkında fikir yürütebilmek için cihazın kullanıldığı grupta elde edilen faydadan plasebo ile elde edilen faydanın çıkarılması gereklidir (87). MIRACLE çalışmasında kontrol grubundaki hastaların (KRT inaktif olanlar) % 28'inde NYHA sınıfı bir veya iki basamak artmıştır. Kardiyak resenkronizasyon tedavi grubunda ise hastaların % 63'ünde NYHA sınıfı iyileşmiştir. Bu durumda plasebo etki haricinde kalan etkinlik % 35 kadardır ve bu da % 65 oranında yanıtızlığa denk gelmektedir. Araştırmacılar, cihaz implantasyonu sonrası ciddi oranda plasebo etkisi görüldüğünü daha önce bildirmişlerdir (83, 88). Tedaviye yanıtızlığın bir önemli nedeni de sol ventrikül elektrodunun yerleştirilmesi ile ilgilidir. Epikard implantasyonu giderek daha sık kullanılmakla birlikte, başarısız elektrod implantasyonları da yanıtız hasta grubuna dahil edilmelidir (89, 90).

Önemli bir diğer konu da tedaviye yanıtı objektif sonlanım noktaları tanımlayarak belirlemektir. Klinik yanıtta mortalite, hospitalizasyon, NYHA fonksiyonel sınıfı ve yaşam kalitesi skoruna bakılmaktadır, objektif kapasite değerlendirilirken ise 6 dk yürüme testi, zirve VO₂ kullanımına bakılmıştır. Yeniden şekillenme göstergesi olarak da SV sistol sonu volümünde % 15 ve daha fazla azalma, SVEF'de % 25 ve üzeri iyileşme olup olmamasına göre sınıflandırma yapılmıştır (4, 91).

Yanıtın değerlendirilmesinde klinik göstergeler;

- NYHA fonksiyonel sınıfında ≥ 1 artış
- 6 dk yürüme testi mesafesinde ≥ 30 m artış
- Minnesota Kalp yetersizliği ile yaşam anketinde ≥ 10 puan azalma
- Kardiyopulmoner egzersiz testinde maksimal oksijen kullanımında en az 1 mL/kg/dk artış olarak belirlenmiştir (3, 4, 86, 92).

Yanıtın değerlendirilmesinde 6.ay göstergeler tabloda yer almaktadır (Tablo 2.4).

Tablo 2.4. Yanıtı değerlendirmede 6. ay göstergeleri

Sol ventrikül işlevleri	EF'de >%5 artış EF'de >%25 göreceli artış Atım hacminde >%15 artış E/E' oranında azalma dP/dt'de artış Mitral akım restriktif paterninde düzelme Miyokardiyal performans indeksinde azalma
Sol ventrikül yapısı	Sistol sonu hacminde > %15 azalma Sferisite indeksinde azalma
Diğer	Mitral yetersizliğinde azalma Sol atriyum hacminde azalma

EF: Ejeksiyon fraksiyonu, E: EKO'da PW ile bakılan mitral E dalgası, E': Doku Doppler ile bakılan diyastolik disfonksiyon belirteci

Claudia Ypenburg ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KRT uygulanan hastaların klinik durumları ve EKO verileri cihaz implantasyonu öncesi ve sonrası karşılaştırılmıştır. Çalışmalarda sol ventrikül sistol sonu volümündeki değişime göre hastalar negatif yanıtlı, yanıtız, yanıt veren ve süper yanıt veren gruplara ayrılarak son nokta olan mortalite ve hastaneye yatış oranları değerlendirilmiştir (85). Sonuçta sol ventrikül ters yeniden şekillenme miktarı en fazla olan hasta grubunda klinik iyileşme, SV fonksiyonlarında düzelme ve mitral yetersizliğinde azalma daha fazla izlenmiştir. Uzun dönemde hastane yatışları ve mortalite azalmıştır. Takipte 1. ve 2. yılda hastane yatışı olmayan hasta negatif yanıtlılarda % 90 ve % 70 oranında, süper yanıt veren grupta ise %98 ve %96 (p<0.001) oranında olmak üzere farklılık göstermiştir. Süper yanıt veren grupta QRS süresinin daha uzun, LBBB'nin daha sık, MY'nin daha az ve dissenkroninin daha belirgin olduğu saptanmıştır. Blanc ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KRT alan, noniskemik kardiyomiyopatili, sol dal bloklu ve EF % 21 olan 29 hasta incelenmiştir. Yanıt oranı yüksek hasta grubunu gösteren bu çalışmada 12. ayda fonksiyonel kapasitenin sınıf I / II olduğu ve EF'nin % 50 olduğu saptanmıştır (87).

KRT'ye yanıtızlık nedenleri şu şekilde gruplandırılabilir (3, 87):

KRT implantasyonu öncesinde:

- Hasta seçimi ile ilgili
 - Senkronizasyon bozukluğu değerlendirilmesindeki sorunlar
 - QRS geniş olmaması
 - Organik kalp hastalığı veya konjenital kalp hastalığına bağlı kalp yetersizliği olanlar
 - Başka bir hastalık nedeniyle yaşam beklentisi düşük olan hastalar
- İskemi varlığı
- NYHA fonksiyonel sınıf IV hastalar
- Mitral yetersizliği varlığı

KRT implantasyonu sırasında:

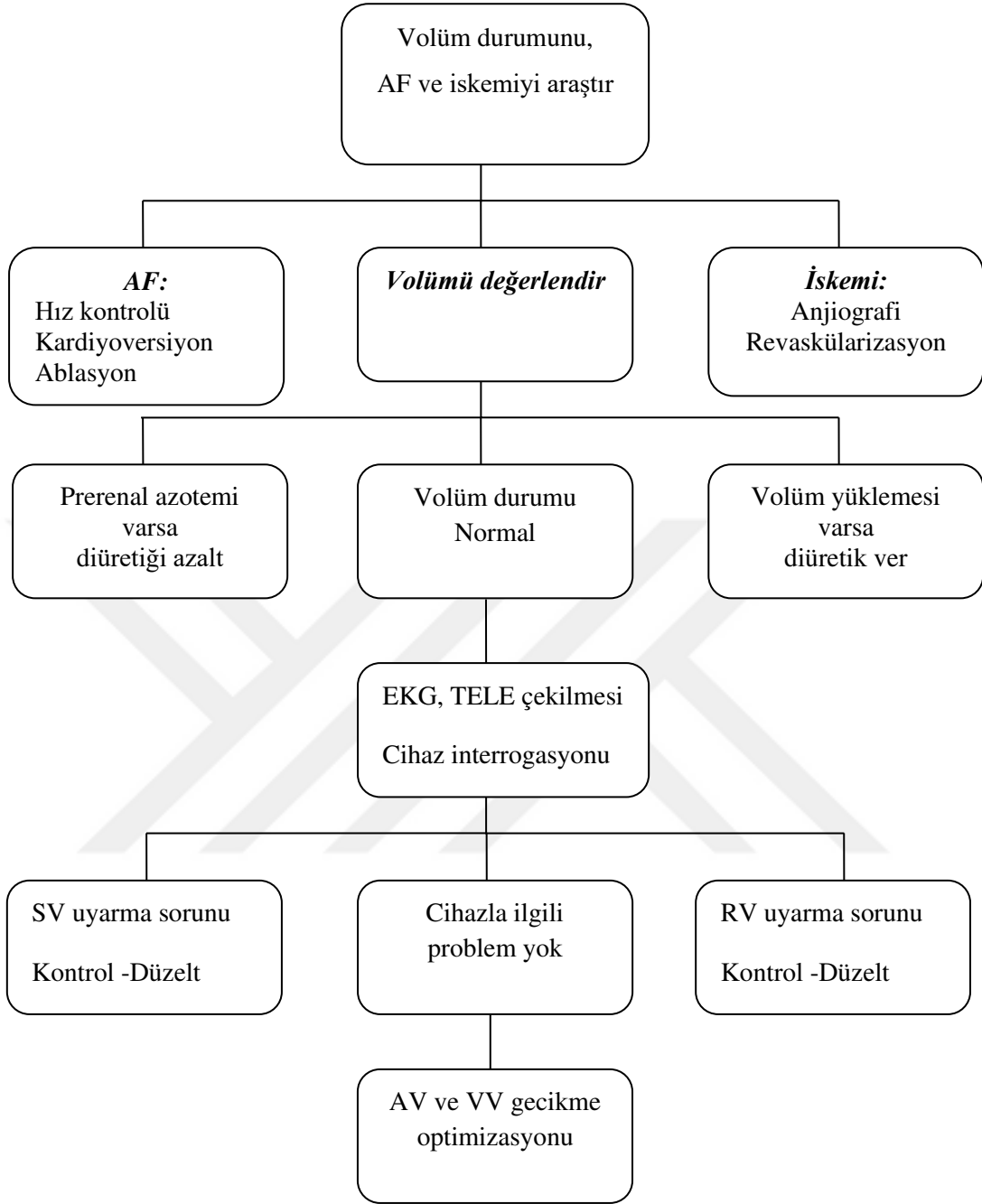
- Elektrodun uygun yere yerleştirilememesi
- Skar dokusu veya anevrizma varlığı

KRT implantasyonu sonrasında:

- Uygunsuz AV ve VV gecikme ayarı
- Medikal tedavideki sorunlar
- Elektrodla ilgili problemler

2.15. Yanıtsızlık saptanan hastaya ne yapalım?

Yanıtsızlığa karşı alınacak tedbirler arasında, KRT adayı hastaların daha iyi seçilmesi, SV elektrod yerleşiminin hedeflenen alana yapılması ve implantasyon sonrasında AV ve VV intervallerin optimize edilmesi sayılabilir. Bunun dışında klinik yanıtsız hastalarda altta yatan prerenal azotemi, AF ve iskemi varlığı da değerlendirilmelidir. Prerenal azotemi durumunda hastanın volüm durumu değerlendirilmeli ve gerekirse diüretik rejimi azaltılmalıdır. Atrial fibrilasyonu olan hastalarda hız kontrolü ve ablasyon veya kardiyoversiyon gerekli olabilir. Resenkronizasyon tedavisi sonrası yanıtsızlık nedenlerini değerlendirmek ve buna yönelik tedavi protokolü geliştirmek için gerekli işlemler bir algoritma olarak verilebilir (Şekil 2.4). Kontrolde akciğer grafisinde elektrodların yerleşimine bakılmalı ve bütünlüğü kontrol edilmelidir. Hastaların mutlaka bazal EKG'si olmalı ve tedavi sonrası EKG ile karşılaştırılmalıdır. EKG değişiklikleri incelenerek SV, sağ ventrikül veya biventriküler uyarımında oluşan farklılıklar saptanabilir (87, 92).



Şekil 2.4. Yanıtsızlık saptanan hastada izlenmesi önerilen algoritma

2.15.1. Hasta Seçimi

İşlem öncesinde senkronizasyon bozukluğunun saptanarak tedaviden yarar görecektir hasta grubunun belirlenmesi ilk aşamada atılması gereken ilk adımdır. Bu konuda kılavuzlarda önerilen kriterleri karşılayan hastaları seçmek önemlidir (2, 75). Daha düşük NYHA sınıfı olan hastalarla ilgili öneriler yeni kılavuzda sunulmuştur. REVERSE (The Resynchronization Reverses Remodelling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) çalışması bununla ilgili yapılan geniş çaplı, randomize, çift kör bir çalışma olup, burada ventriküler dissenkronizasyonun olduğu NYHA sınıf I-II olan KY hastalarında OMT ve OMT'ye eklenen KRT'nin (ICD ile beraber veya değil) KY seyrini nasıl etkilediği araştırılmıştır. Sonuçta hafif semptomatik veya asemptomatik kalp yetersizliği hastalarında KRT'nin sol ventrikül yeniden şekillenmesini geri döndürdüğü, hastaneye yatış riskini azalttığı ve uzun dönemde hastalığın ilerlemesini yavaşlatarak klinik yarar sağladığı izlenmiştir, fakat fonksiyonel kapasite veya hayat kalitesi artmamıştır. Bu grup hastalarda KRT'nin kullanımına yönelik daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu saptanmıştır (93).

Kılavuzlarda senkronizasyon bozukluğu çoğunlukla elektriksel senkron bozukluğunun bir göstergesi olan QRS süresi ile değerlendirilmektedir. Bu kriter her zaman mekanik senkronizasyon bozukluğunun da bir göstergesi olmayabilir. Yakın geçmişteki çeşitli çalışmalarda QRS süresinin KRT'ye cevap için yeterli belirteç olmadığına gösterilmesi, QRS süresi dar olan hastaların da mekanik senkronizasyon bozukluğu varlığında bu tedaviden yarar görmesi, geniş QRS'li hastaların bir kısmında ise tedaviye yanıt alınamaması ve sol ventrikül sistolik işlevindeki düzelmenin mekanik resenkronizasyon ile daha yakın ilişkili olduğunun saptanmasıyla mekanik senkronizasyon bozukluğunun hasta seçiminde önemli olduğu görüşü hakimiyet kazanmıştı (43, 44, 94, 95). Breithardt ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ekokardiyografik olarak lateral duvar gecikmesi saptanan hasta grubunda KRT ile mekanik senkronizasyonun sağlanması sonrası hemodinamik verilerde düzelme olduğu saptanmıştır (95). Resenkronizasyon tedavisi ile ilgili yapılan farklı çalışmalar göstermektedir ki KRT için bazı hastalar konvansiyonel olarak elektriksel dissenkroni (EKG ile) kriterine sahip olsa da aslında majör mekanik dissenkroni bu hastalarda mevcut değildir. Aksine QRS süresi 120 ms'nin altındaki kalp yetersizliği hastalarının muhtemelen % 20-30'unda mekanik dissenkroni mevcuttur ve KRT'den fayda görebilirler (44, 65, 90).

Son yıllarda mekanik senkronizasyon bozukluğunu saptamada birçok girişimsel olmayan görüntüleme tekniklerinin denenmesi heyecan verici bir araştırma konusu olmuş ve hızlı bir gelişim göstermiştir. Bu amaçla özellikle EKO ve doku Doppler yöntemi yaygın olarak kullanılmıştır. Bu çalışmalarda genellikle ekokardiyografinin hasta seçiminde oldukça yardımcı olabileceği gösterilmiş ancak tüm çalışmalarda farklı yöntemler ve kriterler kullanıldığı için bu çalışmalar pratik uygulamalara geçememiştir. Elektrokardiyografik kriterleri karşılamayan hastalarda EKO ile senkronizasyon bozukluğu kanıtları temelinde KRT implantasyonu yapılmıştır, ancak bu uygulamayı destekleyen yeterli kanıt bulunmamaktadır. PROSPECT (Predictors of Response to CRT) çalışması randomize olmayan ancak mekanik gecikmenin implantasyon öncesi kullanımına dair yapılan en büyük çalışmadır. Bu çalışmada ekokardiyografik parametrelerin KRT'ye cevabı belirlemede etkinliklerine bakılmıştır. Mekanik senkronizasyon bozukluğu Doku Doppler, M-mode gibi farklı yöntemlerle değerlendirilmiştir, ayrıca PW Doppler ile interventriküler gecikme, SV preejeksiyon zamanları, SV doluş zamanının kardiyak siklus uzunluğuna oranına bakılmıştır. Kardiyak resenkronizasyon tedavisine cevap alınan hasta grubunu tanımlamak için iki parametre kullanılmıştır. İlki 6. aydaki kalp yetersizliğinde klinik iyileşme, ikincisi ise yine altıncı aydaki sol ventrikül sistol sonu volümünde % 15 veya daha fazla azalmadır. Sonuçta, 12 ekokardiyografik parametrenin kalp yetersizliğinde klinik iyileşmeyi belirlemedeki sensitiviteleri % 6–74, spesifiteleri ise % 35–91 iken; sol ventrikül sistol sonu çapındaki değişimi belirlemede sensitiviteleri % 9–77, spesifiteleri ise % 31–93 bulunmuştur. Bu sonuçların analizi göstermiştir ki, hiçbir ekokardiyografik parametre KRT'ye yanıtı belirlemede tek başına yeterli değildir. Çalışmada QRS genişliğinin hasta seçiminde halen en önemli kriterlerden biri olduğu da vurgulanmıştır (3, 67).

Dar QRS kompleksli ve mekanik disenkronisi olan KY hastalarının KRT'den yarar görebileceği bildirilmiş olmasına rağmen Rethin Q çalışması (Cardiac-Resynchronization Therapy in Heart Failure with Narrow QRS Complexes) bu konuda yapılmış ilk klinik, prospektif, randomize ve kontrollü çalışmadır. Bu çalışmaya ICD endikasyonu mevcut, EF % 35 altında olan, NYHA sınıf III, QRS 130 ms'n'den az olan 172 hasta alınmıştır. Doku Doppler ile septal ve lateral ile anterior ve posterior duvar arası gecikme bakılmıştır. Bu çalışmada, QRS süresi 130 ms'n altında olan hastalarda, KRT'nin zirve VO₂'yi iyileştirmede gösterilmiştir. Bununla birlikte, QRS süresi 120–130 ms'n arasında olan bir takım alt grup hastaların KRT'den yarar gördüğüne dair bulgular saptanmıştır. Bu çalışma özellikle QRS 120 ms'n'in altında olan, NYHA sınıf III-IV olan hastaların kardiyak

resenkronizasyon tedavisinden yarar görmediğini gösteren ilk prospektif randomize, kontrollü çalışmadır. Ayrıca çalışma sonunda, kullanılan bazı mekanik dissenkroniyi gösteren ekokardiyografik parametrelerin de KRT'den yarar görecektir hastaları belirlemede (en azından bu grupta) fayda sağlamadığı ortaya konulmuştur (96).

2.15.2. KRT Programlanması

Üç odacıklı kalıcı kalp pilinin implantasyonu sonrasında yanıtın değerlendirilmesi ve gerekli pil ayarlamalarını yapmak hastanın tedaviden maksimum fayda görmesi ve optimal hemodinamik yanıtı elde etmek açısından önemlidir. Optimal programlama denince atriyoventriküler gecikme ve her iki ventrikül elektrodu stimülasyon zamanlamasının sol ventrikül fonksiyonlarına en iyi katkıyı sağlayacak şekilde ayarlanması kastedilir (5, 42). Optimizasyonun erken dönemde yapılması tedaviden KRT sonrası ilk 4-6 haftada gelişen yeniden şekillenme süreci sona ermeden yarar görülmesini sağlar (97). Biventriküler kalıcı pilden maksimum fayda sağlamak için ve KRT yanıtı olmadığı olduğu düşünülen hastalarda aşağıdaki maddeler göz önünde bulundurularak ayarlama yapılması gereklidir (42):

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

2.15.3. AV gecikme optimizasyonu

Sol atriyum ve sol ventrikül aralığının optimizasyonudur. Amaç sol ventrikül doluş süresini uzatmak ve bunu yaparken atriyum sistolünü ventrikül sistolünün izlemesini sağlamaktır. Özellikle PR aralığı uzaması ile birlikte intraventriküler ileti bozukluğunda SV sistolünün gecikmesi pasif doluş fazının ventrikül kontraksiyonu ile füzyonuna neden olur. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi sonrası atriyoventriküler gecikme kısaltılır, sol ventrikül kasılması daha erken olur, böylelikle pasif doluş süresi uzar ve diyastolik MY azalır, sol ventrikül debisinin artması sağlanır. Farklı vücut pozisyonlarında ve efor düzeylerinde optimal AV gecikme değişebileceği unutulmamalıdır (5, 42).

AV gecikme kapalı mitral kapaklara karşı atriyum kasılmasını önlemek için çok kısa tutulmamalıdır. AV intervalinin çok kısa olması mitral A dalgasının yok olmasına veya kapağın erken kapanması sonucu A dalgasının kesilmesine neden olur. Uzun AV gecikmede ise E ve A dalgaları füzyona uğrar, diyastolik dolum zamanı ve SV doluşu azalır, diyastolik MY oluşur. Optimal AV ayarında atriyum kasılması diyastolik doluşa en iyi katkıyı ve ventrikül kasılması öncesi en iyi ön yükü sağlar. Mitral E ve A dalgası ayrılır, A dalgası belirginleşir, A dalgası QRS başlamadan 40-60 ms önce sonlanır veya mitral kapanma kliği A dalgasından > 40 ms sonra QRS ile eş zamanlı oluşur. Çalışmalarda AV optimizasyon ayarlanmasında AV gecikme ampirik olarak 100-130 ms arası bırakılmıştır veya 24 saat içinde hemodinamik ölçümlere dayanarak ayarlanma yapılmıştır. Programlamanın optimizasyonu ekokardiyografi veya ekokardiyografi dışındaki yöntemlerle yapılabilir. Ekokardiyografi optimizasyon için en çok kullanılan ve kolay ulaşılabilen bir yöntemdir (5, 98, 99).

2.15.3.1. Atriyoventriküler gecikme optimizasyonunda kullanılan ekokardiyografi dışındaki yöntemler

İnvaziv SV dP/dt max ölçümü, impedans kardiyografi, pulse oksimetre kullanılarak parmaktan bakılan *photoplethysmographia*, intrakardiyak elektrogram, zirve endokardiyal akselerasyon ölçümü kullanılan yöntemler arasındadır (5).

İnvaziv SV dP/dt max

Zamana göre maksimal basınç (dP/dt) değişikliği SV sistolik fonksiyonunu değerlendirmede güvenilir bir yöntemdir. Bu yöntemde basınç algılayıcı kateter sol ventriküle yerleştirilerek aorttan ve ventrikül içinden basınç ölçümü yapılır ve SV dP/dt değeri elde edilir. Ölçülen dP/dt değeri sol ventrikül sistolik fonksiyonundaki değişikliklerden etkilenir, farklı uyarı modlarında hafif değişimleri dahi tespit eder. Bu teknikte en iyi dP/dt değerinin elde edildiği AV gecikme ayarı bulunduğundan sonra, AV gecikme sabit tutularak en iyi hemodinamik yanıtın sağlandığı V-V gecikme aralığı da tespit edilebilir. Tekrarlanabilirliğin zor olması, zaman alması, invaziv bir işlem olması ve maliyet dezavantajı vardır. Kurzidim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada SV dP/dt ölçülerek sağ atriyum tetiklendiği eşzamanlı biventriküler uyarım ve ardışık (sequential) biventriküler

uyarım sonrası oluşan hemodinamik veriler karşılaştırılmıştır. Genellikle sol ventrikül önde olmak üzere yapılan ardışık biventriküler uyarım ile SV sistolik fonksiyonlarında orta dereceli bir artış olduğu saptanmıştır (101, 100).

2.15.3.2. Atriyoventriküler gecikme optimizasyonunda kullanılan ekokardiyografik yöntemler

Ritter yöntemi, basitleştirilmiş mitral akım yöntemi, Iterative yöntem, maksimal doluş zamanı, aort zaman hız integrali (Aort-TVI), sol ventrikül çıkım yolu zaman hız integrali (LVOT TVI), Doppler temelli dp/dt ölçümü, miyokardiyal performans indeksi bakılması gibi yöntemler AV gecikme optimizasyonu için kullanılır (101). Bu ayarların yapılabilmesi için pilin devamlı uyarım halinde olması gerekir. Bu nedenle pil intrinsek AV gecikmeden daha kısa süreye programlanmalıdır. Ritter yönteminde AV gecikme kısa ve uzun değerlere ayarlanarak QRS başından A dalgasının sonuna kadar olan süre (QA) hesaplanır (QA kısa ve QA uzun). Daha sonra formüle konularak optimal AV gecikme ayarlanır (Formül 2.1).

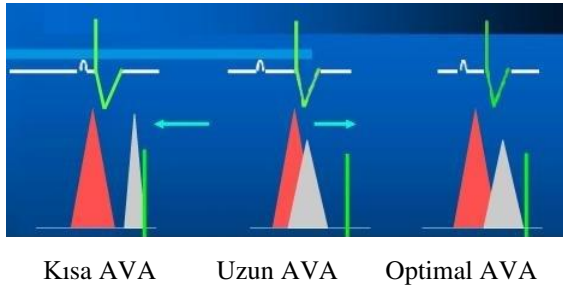
$$AV_{optimal} = AV_{uzun} - (QA_{kısa} - QA_{uzun}) \quad (1)$$

Basitleştirilmiş mitral akım yönteminde Doppler akım elde edilirken eş zamanlı kalp sesleri dinlenir. AV intervali uzun tutularak diyastolik doluş zamanı (DDZ) kısaltılır (102). Mitral A dalgasının bittiği noktadan mitral kapağın kapandığı yere (S1 duyulduğu nokta) kadar olan süre diyastolik mitral yetersizliğine karşılık gelir. Bu süre ventriküler uyarımın maksimal sağlandığı en uzun programlanmış AV aralığı süresinden çıkarılınca optimal AV gecikme süresi hesaplanır (Formül 2.2).

$$AV_{optimal} = AV_{uzun} - \text{diyastolik MY süresi} \quad (2)$$

Iterative yöntemde ise uzun AV gecikme süresi (220 msn) ayarlandıktan sonra 20 msn aralıklarla A dalgasının kesildiği değere kadar azaltılır. Bu yöntemde mitral kapak akımında PW Doppler ile ölçüm yapılarak gecikme ayarı yapılır. Mitral A dalgasının ilk kesildiği AV değerinden 10 msn artışla daha uzun değere ayarlanarak A dalgasının tam

oluştugu en kısa optimal süre belirlenir. Hedef, ideal simetrik A dalgasının kesilmediği maksimal diyastolik dolum zamanı sağlayan AV değeri saptamaktır.



Şekil 2.5. AV aralığının (AVA) ayarlanması sırasında E ve A dalga değişimleri

Aort hız zaman integrali (Aort TVI) metodunda AV gecikme 60 msn'den başlanarak artırılır ve bu sırada Aort TVI için en yüksek değerin elde edildiği AV gecikme süresi tespit edilir. Sawhney ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KRT uygulanan 20 hastada AV intervali Aort TVI'nın en fazla olduğu süreye ayarlanmış; 20 hastada ise AV intervali ampirik olarak 120 msn olacak şekilde ayarlanmıştır ve iki grup programlama sonrasında ve 3 aylık takipte değerlendirilmiştir. Programlamadan hemen sonra birinci grupta EF ve TVI'nın anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğunu, 3 aylık takipte de birinci grupta yaşam kalitesinin ve fonksiyonel kapasitenin anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğunu göstermişlerdir, ancak 6 dk yürüme testinde anlamlı bir düzelme izlenmemiştir. Doppler yöntemi ile transmitral akım (EA TVI) bakılması da farklı çalışma sonuçlarına göre etkinliği kanıtlanmış ve diğer yöntemlerle korelasyonu olan kullanımı değerli bir yöntemdir (60, 98, 99, 102).

Bir diğer metod olan Ismer metodunda bipolar özefageal elektrod sol atriyal elektrogram elde etmek üzere yerleştirilir. Özefageal elektroddan pıl belirteçleri ve mitral kapaktan PW Doppler kayıt edilerek formül ile optimal AV aralığı belirlenir (102).

Optimal AV interval için özellikle SV diyastolik doluş parametreleri ve aort kapak TVI sıklıkla kullanılmaktadır. Jansen ve arkadaşları KRT hastalarında çıkım yolu TVI, DD zamanını ve mitral akım TVI yöntemlerini AV gecikme süresini ayarlama da güvenilir yöntemler olarak tanımlamıştır, Ritter yönteminin kullanımı ise önerilmemiştir (97). MIRACLE çalışmasında da AV interval için Ritter eşitliği kullanılmıştır. Ancak bu çalışmalarda kabul edilebilir standart bir AV intervali saptanamamıştır. Başka bir çalışmada ise 100 hastalık bir grupta Iterative metod ile optimizasyon ve optimizasyon yapılmayan hastalar karşılaştırılmıştır ve 6 ayda optimizasyon yapılan grupta kardiyak çıktıda artma

görülmesine rağmen, SV boyutlarında, EF’de, hiçbir klinik son noktada (6 dk yürüme testi, fonksiyonel kapasite, yaşam kalitesi skoru, mortalite oranı, kardiyak transplantasyon) iyileşme olmamıştır (101, 103). Sonuç olarak AV interval için yapılan çalışmalarda hem erken dönemde, hem de geç dönemde herkes için geçerli bir yöntem henüz bulunamamıştır. İnvaziv dP/dt ölçümü kabul edilebilir en değerli yöntem gözükmektedir. Her hasta için SV doluş ve atım oranını en iyi arttıran değerlerde optimal AV intervali ayarlanmalıdır. Ayrıca implantasyon sonrası 3. ayda tekrar AV gecikme süresinin değerlendirilmesi önerilmektedir (50).

2.15.4. Ventrikül -Ventrikül (VV) aralığının optimizasyonu

Ventrikül içi ileti gecikmesi olan KY hastalarında septum ilk önce ve SV lateral duvarı en geç kasılır. Amaç bu iki duvarın birlikte kasılmasıdır. Son yıllarda geliştirilen cihazlarda sağ ve sol ventrikül uyarı zamanlamaları ayrı ayrı olarak ayarlanabilmektedir (42). Uygun V-V aralığının değerlendirilmesi için henüz standart bir yöntem saptanmamıştır. Ventriküller arası gecikme süresi, invaziv yöntemlerle dP/dt max ölçümü, doku Doppler yöntemleri, LVOT TVI, EKG, renk kodlamalı Doku Doppler, intrakardiyak elektrogram, *strain* ve *strain rate* ölçümü gibi yöntemlerin kullanılmasıyla da ayarlanabilir. İnvaziv yöntemler vakit aldığı ve maliyeti fazla olduğu için daha az tercih edilir. Yapılan dört küçük çaplı, randomize olmayan çalışmada VV optimizasyonu sonrası invaziv dP/dt’de hafif dereceli iyileşme olduğu saptanmıştır (maksimum % 8). Yöntemin kullanımı ile ilgili uzun dönemli takip ve klinik sonuçlar bu çalışmada belirtilmemiştir. Ventriküller arası gecikme süreleri ayarlanırken LVOT TVI kullanılarak kardiyak çıktı hesaplanır. Randomize olmayan üç çalışmada ayarlanan VV gecikme optimizasyonunda LVOT TVI kullanılarak hesaplanan kardiyak çıktı ampirik yapılan ayarlamadaki değerden daha yüksek bulunmuştur, fakat klinik yanıtlarda belirgin iyileşme olmamıştır (5, 101). Birçok hastada ortalama 20 msn’lik sol ventrikül preeksitasyonu gerekir, bazı hastalarda bu süre 40 msn’e ulaşır veya bir grup hastada sağ ventrikül preeksitasyonu gerekebilir, (98,104). Bazı durumlarda altta yatan iskemik kardiyak hastalığı mevcutsa SV’deki skar dokusu nedeniyle hastalarda SV uyarım önceliği daha fazla olması gerekebilir (105).

2.16. KRT sonrası medikal tedavi ve takip

Bazı hastalarda tedaviye cevap bir ay içinde bazılarında ise daha kısa zamanda izlenir. Cihaz implantasyonu ve ayarlarının yapılması yanında medikal tedavinin düzenlenmesi ve hastaların semptom, klinik yarar yönünden aralıklı değerlendirilmesi gereklidir. Mevcut hasta grubunda diüretik rejim dozunu ayarlamak önemlidir. KRT'den fayda sağlandığı takip döneminde renal fonksiyonlarda ileri derecede bozulmaya neden olmamak için diüretik dozu gerekirse azaltılmalıdır. Bunun yanında KRT sonrası B bloker tedavisi için ısrarcı olunmalıdır. COMPANION çalışmasında KRT / KRT-D ve B bloker tedavi alanlarda mortalite ve hospitalizasyon son noktalarında iyileşmenin daha belirgin olduğu görülmüştür (84, 92). Kardiyak rehabilitasyon programı KRT sonrası dönemde fonksiyonel kapasitede sağlanan kazanç nedeniyle yeniden düzenlenmelidir. Bunun dışında rutin cihaz kontrolünde aritmilerin varlığına da bakılmalıdır, çünkü aritmiler kalp yetersizliğinin prognozunu ve tedavilerden edinilen yararı etkiler (92).

Biz çalışmamızda atriyoventriküler ve ventriküller arası gecikme sürelerinin invaziv ölçümler, ekokardiyografik ölçümler ve elektrokardiyografi ile optimizasyonunun akut dönemde hemodinamik verilere etkisini inceledik. Bu incelemede invaziv SV dP/dT ölçümlerini referans olarak aldık ve ekokardiyografik yöntemlerin AV gecikme süresinin ayarlanmasındaki güvenilirliğini, ayrıca ekokardiyografik ve elektrokardiyografik yöntemlerin VV gecikme süresi optimizasyonundaki güvenilirliğini bu referansa göre değerlendirmeyi amaçladık.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hastalar

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine başvuran ve kardiyak resenkronizasyon tedavisi uygulanması kararı alınan 21 kalp yetersizliği hastası bilgilendirilerek çalışmaya dahil edildi. Bu çalışma için Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 14/10/2009 tarihli, KA 09/401 sayılı karar ile etik kurul onayı alınmıştır. Hastalar aşağıdaki kriterlere göre değerlendirildi.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- QRS süresinin 120 msn ve üzerinde olduğu
- İlaç tedavisine dirençli orta-ileri derecede kalp yetersizliği (NYHA Sınıf II-IV) semptomları olan
- Atım oranı % 35'in altında ve sol ventrikül dilatasyonu (sol ventrikül diyastol sonu çapı 55 mm'nin üzerinde) olan hastalar

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Ciddi sistemik hastalık nedeniyle beklenen yaşam süresi bir yıldan az olan hastalar
- Ekokardiyografik olarak görüntü kalitesi yetersiz olan hastalar
- Son üç ay içinde akut koroner sendrom geçirmiş hastalar
- Cerrahi tedavi ile müdahale gereken ciddi kapak hastalığı olan hastalar

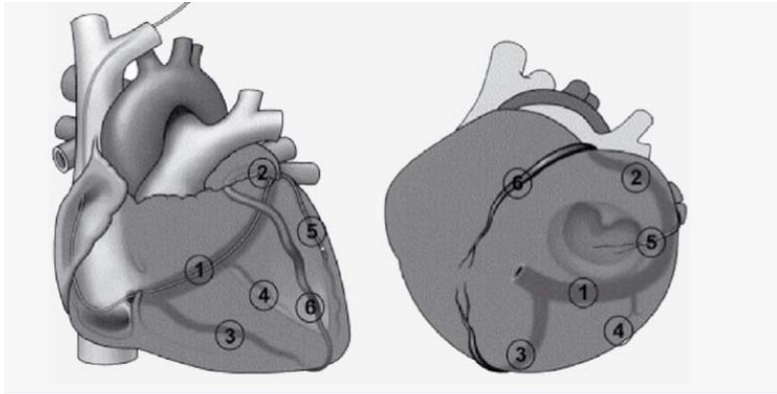
3.2. Çalışma Protokolü

Çalışmaya alınan tüm hastaların yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, kardiyovasküler risk faktörleri, kullandıkları ilaçlar sorgulandı, ayrıca EKG'de QRS süresi, PR süresi, dal bloğu varlığı ve tedavi sonrası QRS süresindeki değişim kayıt edildi. Hastaların kardiyak hastalık dışındaki sistemik hastalıkları tespit edildi. Bu hastalardan 20'si sinüs ritmindeydi, yalnızca bir hastada atriyal fibrilasyon mevcuttu. Bunun dışında altta yatan hastalığa ait ve KRT yanıtını da etkileyebilecek özellikle kreatinin, hemoglobin, elektrolitler, karaciğer fonksiyon

testleri gibi parametrelerin laboratuvar değerleri bakıldı. Ön ekokardiyografik değerlendirme yapıldı. Hastalar iskemik veya iskemik olmayan kalp yetersizliği nedenlerine göre gruplara ayrıldı. Hastaların efor kapasiteleri sorgulanarak NYHA sınıflamasına göre fonksiyonel kapasiteleri belirlendi.

3.3. Pil implantasyonu ve sol ventrikül kateterizasyonu

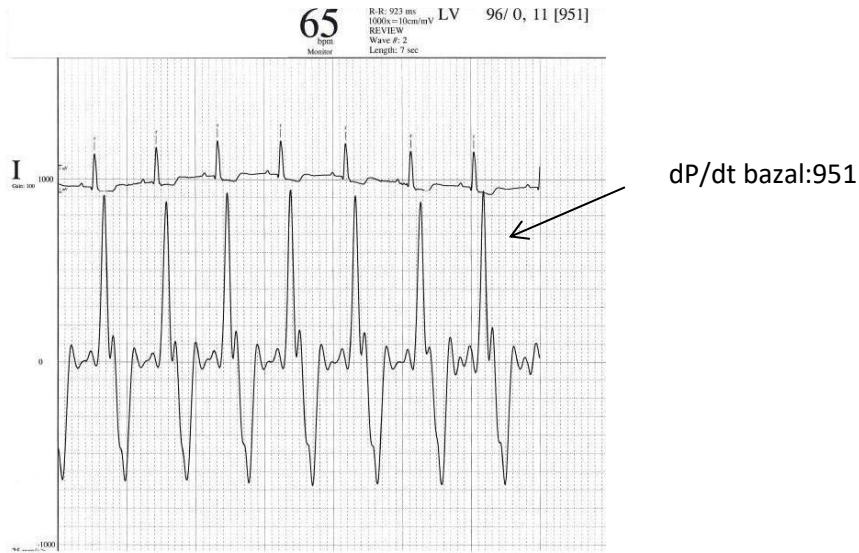
Kateter laboratuvarına alınan hastalara kalıcı kalp pili implantasyonu işleminde, lokal anestezi eşliğinde sol prepektoral bölgede batarya için uygun cep açıldıktan sonra subklaviyen ven yolu ile sağ ventrikül elektrodu sağ ventrikül apikal kesime ve sağ atriyal elektrod ise atriyal appendikse yerleştirildi. Koroner sinüs elektrodu koroner sinüs anjiyogramı sonrası optimal olarak koroner sinüsün uygun bir dalına yerleştirilerek tüm elektrodların uygun pil jeneratörüne bağlantısı yapıldı. Yalnızca bir hastada hastanın mevcut ICD cihazı biventriküler ICD'ye *upgrade* edildi. Kalp pili implantasyonundan sonra sol ventrikül elektrodunun anatomik yerleşimini tanımlayabilmek için floroskopi altında LAO 60° ve sağ anterior oblik (RAO) 30° görüntüler alındı (şekil 3.1). İşlem sonunda hastaların sağ femoral arterine 6 F kılıf yerleştirildikten sonra pigtail kateter ile sol ventrikül kateterizasyonu yapılarak sol ventrikül basınç ölçümleri kayıt edildi. Basınç hattına bağlı sistem ile ventrikül içi sistol sonu basıncı ve diyastol sonu basıncı kayıt edildi, invaziv SV dP/dt max değerleri ölçüldü.



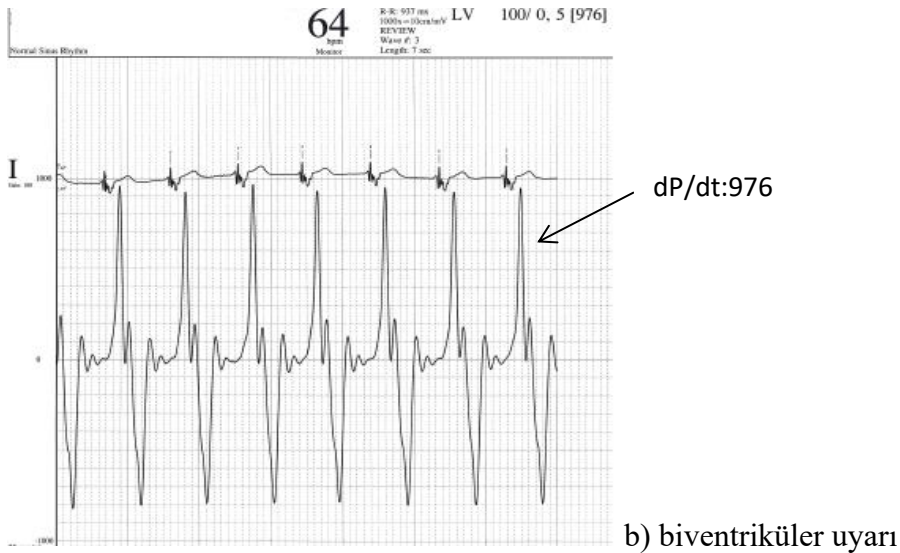
şekil 3.1 Koroner sinüs anatomisi 1. Koroner sinüs, 2. Büyük kardiyak ven, 3. Middle kardiyak ven, 4. Posterior ven, 5. Lateral ven, 6. Anterior interventriküler ven

Başarılı ve komplikasyonsuz gerçekleşen pil implantasyonu sonrası, öncelikle pil aktif olmayan konumdayken hemodinamik veriler elde edildi. Bunlar hastanın bazal değerleri olarak kayıt edildi. Sol ventrikül basınç değerleri birden fazla solunum siklusunda kayıt alındı

ve SV dP/dt max'ın ölçüm periyodu boyunca ortalama değeri hesaplandı. Daha sonra hastaların pil modu (20 hastada) DDDR ayarlanarak farklı AV gecikme sürelerinde hemodinamik veriler elde edildi. İnterventriküler gecikme süresi 0 değerinde sabit tutularak AV gecikme süresi ayarlandı. Atriyoventriküler aralık 60 - 160 msn arasında 10 msn aralıklarla değiştirildi ve biventriküler uyarımda SV dP/dt (dynes / s) ölçüldü. Her AV süresinin değişimi sonrası hemodinamik verinin stabilizasyonu için 20 sn beklendikten sonra tekrar ölçüm yapıldı. Daha sonra optimal hemodinamik çıktının sağlandığı, maksimal SV dP/dt elde edildiği AV gecikme değeri sabit tutularak VV gecikme süresi ayarlandı. Ventriküller arası gecikme sağ veya sol ventrikül uyarımının sırasıyla öncelikli olduğu 0-20-40-60 msn değerleri ayarlanarak SV dP/dt max, SV sistol sonu basıncı, diyastol sonu basıncı kayıtları alındı (Şekil 3.2). Pil ayarları bu optimizasyon sırasında en yüksek SV dP/dt max'ın elde edildiği değerlere göre yapıldı. Defibrilatör ile KRT uygulanan tüm hastalarda şok ve tedavi zonları da işlem sonunda ayarlandı. Kalıcı kalp pili takılırken elde edilen elektroda ait özellikler de değerlendirildi. Sol ventrikül elektrodunda R dalgası amplitüdü, SV elektrodunun koroner sinüsteki yerleşim yeri, elektrod direnci ve eşik değerleri de kayıt edildi.



a) pil aktif olmayan konumda



Şekil 3.2. Aynı hastada a) Pil aktif olmayan konumda ve b) biventriküler uyarı sırasında SV dP/dt max ölçümü

3.4. Ekokardiyografi

Transtorask ekokardiyografik değerlendirme ve AV / VV gecikme optimizasyonu sırasında ölçümler Acuson Sequoia C 256 (Acuson Siemens, Mountain View, CA, USA) cihazıyla yapıldı. Görüntüler hasta sol yan pozisyondayken alındı ve Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin kılavuzunda yer alan standart görüntüler ve tekniklere uyularak ekokardiyografi yapıldı (106).

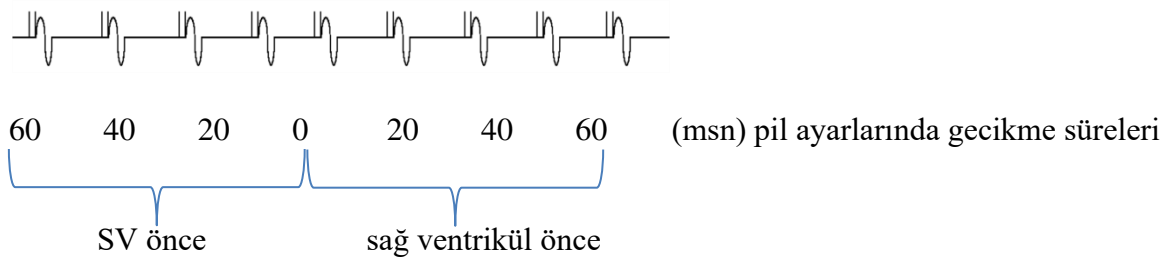
3.4.1. Ekokardiyografi ile AV gecikme optimizasyonu

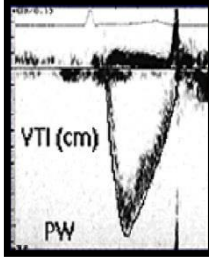
Hastaların işlem öncesi standart ölçümleri alındıktan sonra apikal 4-boşluk görüntüler üzerinden modifiye Simpson metodu ile SV volümleri ve atım oranı hesaplandı. Tüm hastalarda pil implantasyonu sonrası EKO’da pil aktif olmayan konumda ve sonrasında optimal AV gecikme süresinde biventriküler uyarım durumdayken sol ventrikül inferiyor septum ve lateral duvar bazalinden PW doku Doppler eğrilerine bakılarak QRS başlangıcından pik sistolik hıza ulaşma zamanları arasındaki fark hesaplandı, intraventriküler senkronizasyon bozukluğuna bakıldı.

Cihaz implantasyonu sonrası 24 saat içinde EKO ile optimizasyon yapıldı. Biz çalışmamızda optimal AV süresini tespit etmek için diğer yöntemlere göre uygulama kolaylığı

olan ve güvenilirliği bazı tetkiklere göre fazla olan maksimal diyastolik dolum zamanı, Iterative yöntemi ve LVOT TVI'ı kullandık. İnterventriküler gecikme süresi değerlendirilmesi için LVOT TVI kullanıldı. Pil ayarlarında atiyoventriküler gecikme süresi 20 msn aralıklarla değiştirilerek 60-160 msn aralığındaki değerlerde hedeflenen ölçümler alındı. Her değişim sonrası etkili hemodinamik verinin oluşması için 20 sn beklendi. Doppler dalgasının belirteci aynı yerde tutulmaya çalışılarak ekspirasyon sonunda ölçülen 4 değerın ortalaması alındı. Apikal 4-boşluk görüntüleme sırasında PW kullanılarak mitral diyastolik dolum zamanı (msn), mitral E ve A dalgası, kardiyak çıktının göstergesi olan LVOT TVI (cm) ölçülerek kayıt edildi. Optimizasyon sırasında diyastolik MY varlığı ve A dalgasının şekli, boyutu, E dalgasına göre mesafesi değerlendirildi. Iterative yöntem ile mitral E ve A süreleri bakılarak A dalgasının kesilmediği, A dalgasının belirginleştiği optimal DD zamanı ile eş zamanlı en yüksek LVOT TVI elde edildiği AV gecikme süresi optimal değer olarak alındı. Bunun yanında maksimal LVOT TVI, ayrı olarak maksimal DD zamanı bakıldı, bu yüksek hemodinamik verileri oluşturan AV gecikme süreleri de kayıt edildi.

Iterative yöntem ve LVOT TVI eş zamanı kullanımı ile saptanan optimal AV gecikme süresi sabit tutularak EKO ile VV gecikme ayarı yapıldı. Sağ ventrikül veya sol ventrikülün sırasıyla öncelikli olduğu 0-20-40-60 msn gecikme sürelerinde VV gecikme değerleri ayarlanarak LVOT TVI ölçümü yapıldı (Şekil 3.3). Her değişim sonrası yeterli hemodinamik çıktının oluşması için 20 sn beklendi. En yüksek LVOT TVI değerinin elde edildiği VV gecikme süresi optimal olarak belirlendi. Tüm Doppler ekokardiyografi sonuçları invaziv SV dP/dt ölçüm sonuçlarından bağımsız değerlendirildi.

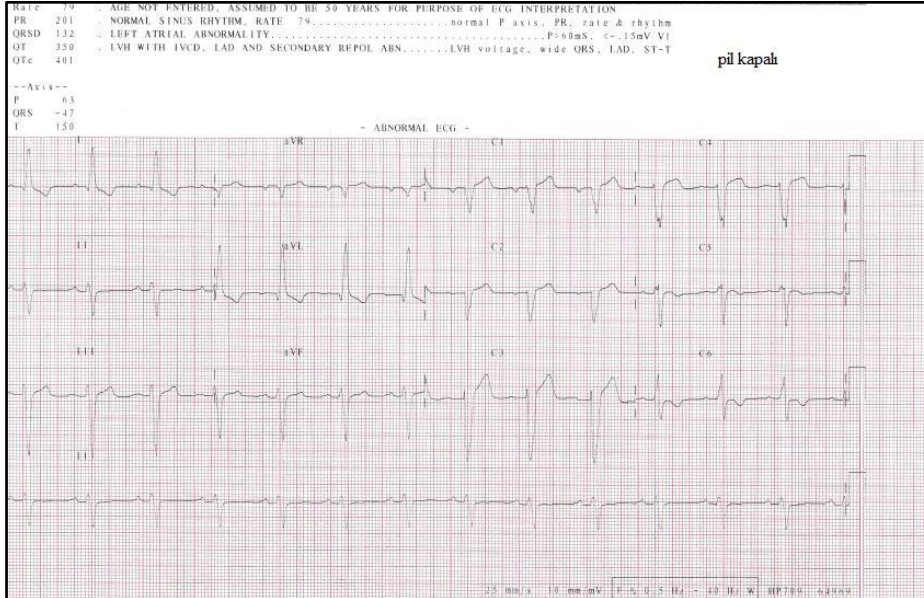




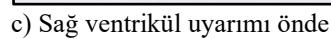
Şekil 3.3 Farklı gecikme sürelerinde LVOT TVI bakılarak VV optimizasyonu

3.5. EKG ile VV gecikme optimizasyonu

Her hastada sırasıyla SV veya sağ ventrikül 0-20-40-60 msn önde olacak şekilde VV ayarı yapıldıktan sonra 12 derivasyonlu standart EKG'ler çekildi. EKG'de sırasıyla prekordiyal derivasyonlarda R dalgasının belirginleştiği ve QRS dalgasının daraldığı VV gecikme sürelerine bakıldı. Tüm VV gecikme sürelerinde QRS süresi değerlendirildi (Şekil 3.4). En dar QRS süresinin elde edildiği VV gecikme süresi optimal değer olarak alındı.



a) pil aktif olmayan konumda



Şekil 3.4. Aynı hastada a) Pil aktif olmayan konumda, b) sol ventrikül ve c) sağ ventrikül önde olacak şekilde VV ayarı yapılması durumunda aynı hastanın farklı EKG kayıtları

Hastalar 1:1 randomize edilerek AV ve VV gecikme süreleri sırasıyla invaziv veya EKO ile belirlenen optimal değerler ayarlandı. Farklı gruptaki hastaların 6 ay sonraki takiplerinde EKO ile SV hacimleri ve EF’de değişim miktarına bakılması, efor kapasitesinin

Minnesota Kalp Yetersizliği yaşam anketi ile değerlendirilmesi planlandı. Çalışma süresinin yeterli olmaması nedeniyle planlanan bu takip tüm hastalarda yapılamadı ve sonuçta analiz için kullanılmadı.

3.6. İstatistiksel analiz

Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uyumu Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. Varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Bu testler sonucunda parametrik ve parametrik olmayan testlerden hangilerinin uygulanacağına karar verildi. Tüm istatistiksel analizler için *SPSS 15.0 for Windows (Statistical Program for the Social Services Inc, Chicago, IL, USA)* programı kullanıldı. Hemodinamik veriler için KRT öncesi bazal değerler ve KRT sonrası değerleri paired-sample Student-t test ile karşılaştırıldı. İskemik ve noniskemik KMP gruplarında elde edilen optimal AV ve VV gecikme süreleri arasında fark olup olmadığı independent samples t- test ile değerlendirildi. Hemodinamik verilerin bazal ve maksimum değerleri arasındaki fark yüzde olarak hesaplandı. İnvaziv SV dP/dt max, ventrikül içi sistol sonu basıncı, LVOT TVI ve DD zamanında (EA süresi) değişim yüzdelerinin ortalama değeri ki-kare ile karşılaştırıldı. Tüm gruplarda ve alt grup analizlerinde farklı yöntemlerle elde edilen optimal AV ve VV gecikme süreleri korelasyon analizleri ile karşılaştırıldı. Sayısal değişkenlerin birbiriyle ilişkilerinin derecesi Pearson korelasyon katsayısı ile belirlendi. Korelasyon katsayısı $-1 < r < 1$ değerleri arasında verildi. Sonuçlar, $p < 0.05$ olduğunda istatistiksel anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya kalp yetersizliği tanısı ile KRT uygulanması planlanan 21 hasta alındı. Hasta grubunu 17 erkek (% 81), 4 kadın (% 19) oluşturuyordu. Hastaların yaş ortalaması $61,23 \pm 11,99$ yıl ve tanı aldıkları yaş ortalaması $51,88 \pm 10,59$ yıl idi. Grupta iskemik KMP'li 14 hasta (% 66,7) ve noniskemik KMP'li 7 hasta (% 33,3) bulunmaktaydı. Hastaların pil öncesindeki temel klinik özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan hastaların temel klinik özellikleri

ÖZELLİKLER	
Yaş	61,23 ± 11,99
Tanı yaşı	51,88 ± 10,59
Cinsiyet Kadın / Erkek (%)	19,0 / 81,0
Kilo (kg)	77,47 ± 11,50
Boy (m)	1,67 ± 0,07
VKİ (kg/m ²)	27,56 ± 3,72
Etiyoloji (%)	
İskemik Kardiyomiyopati	66,7
Noniskemik Kardiyomiyopati	33,3
NYHA sınıf (%)	
II	38,1
III	57,1
IV	4,8
Hipertansiyon (%)	47,6
Hiperlipidemi (%)	38,1
Diabetes Mellitus (%)	38,1
Sigara (%)	14,3
KOAH (%)	14,3
Kompanse böbrek hastalığı (%)	14,3
LBBB (%)	81
Bazal QRS süresi (msn)	148,57 ± 20,33
Atriyal fibrilasyon (%)	4,8

NYHA: New York Kalp Cemiyeti, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, LBBB: Sol dal bloğu, VKİ: Vücut kitle indeksi

İskemik ve noniskemik KMP'li hasta gruplarında NYHA sınıfları ve bazal QRS süreleri açısından fark yoktu. Sinüs ritminde olan 20 hastaya (% 95,2) ve atriyal fibrilasyonu olan 1 (% 4,8) hastaya KRT uygulandı. Tedavi uygulanan 14 hastada LBBB ve birinci derece AV blok izlendi, 3 hastada yalnızca LBBB, 1 hastada sağ dal bloğu ve 3 hastada intraventriküler ileti bozukluğu mevcuttu. Ekokardiyografik olarak hastalar KRT öncesinde ve sonrasında değerlendirildi. Atım oranı, kapak yetersizlikleri, mitral E ve A dalgaları,

pulmoner arter basıncı bakıldı. Tüm hastalara pil takıldıktan hemen sonra yapılan EKO’da pil aktif olmayan durumdayken ve pil optimal AV gecikme süresinde biventriküler uyarı sağlarken QRS başlangıcından pik sistolik hıza ulaşma zamanına kadar olan süre ölçülerek intraventriküler gecikme bakıldı ve elde edilen değerlerin ortalaması alındı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Çalışmaya alınan hastaların ekokardiyografik özellikleri

ÖZELLİKLER	
EF (%)	23,23 ± 3,94
Diyastol sonu hacim (ml)	190,47 ± 38,48
Sistol sonu hacim (ml)	150,09 ± 31,30
Sol ventrikül sistol sonu çapı (cm)	5,06 ± 0,71
Sol ventrikül diyastol sonu çapı (cm)	6,32 ± 0,61
FK (%)	17,57 ± 5,43
PAB (mm Hg) *	48 ± 12,95
Restriktif patern varlığı (%)	38,1
Bazal E	83,14 ± 43,27
Bazal A	62,35 ± 27,61
Bazal diyastolik doluş zamanı (msn)	387 ± 106,33
Bazal LVOT TVI (cm)	14,98 ± 3,40
QRS-S lateral BV uyarı yok (msn)	216,57 ± 51,88
QRS-S septal BV uyarı yok (msn)	177,94 ± 37,15
QRS-S lateral BV uyarı var (msn)	208,15 ± 47,04
QRS-S septal BV uyarı var (msn)	193,63 ± 38,70
Mitral yetersizlik (%)	
1°	28,57
1-2°	14,29
2°	19,05
2-3°	9,52
3°	14,29
Triküspid yetersizliği (%)	
1°	19,05
1-2°	14,29
2°	9,52
2-3°	4,76

BV: Biventriküler, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, FK: Fraksiyonel kısalma, LVOT TVI: Sol ventrikül çıkım yolu zaman-hız integrali, QRS-S: *Pulse Wave* doku Doppler ile ölçülen QRS başlangıcından pik sistolik hıza ulaşma zamanı arasındaki süre, °: kapak yetersizlik derecesi, *PAB: Pulmoner Arter Basıncı (yükseklik 10 hastada mevcuttu)

Hastaların ileride KRT yanıtı da etkileyecek pil öncesi ilaç tedavileri kayıt edildi ve laboratuvar değerleri incelendi, böylelikle tedaviye uyum ve altta yatan komorbid hastalıklar da tespit edildi (Tablo 4.3, Tablo 4.4).

Tablo 4.3. Hastaların aldığı ilaç tedavileri açısından değerlendirilmesi

İLAÇLAR	(%)
Beta bloker	76,2
ACE inhibitörü veya ARB	81,0
Spironolakton	81,0
Diüretik	76,2
Digoksin	76,2
Coumadin	28,6

ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim, ARB: Anjiotensin reseptör blokleri

Tablo 4.4. Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar özellikleri

ÖZELLİK	Ortalama $\pm$ SS
Kreatinin (mg/dl)	1,02 $\pm$ 0,19
Potasyum (mg/dl)	4,35 $\pm$ 0,49
Sodyum (mg/dl)	137,52 $\pm$ 2,58
Açlık kan şekeri (mg/dl)	112,95 $\pm$ 52,55
Hemoglobin (g/dl)	13,73 $\pm$ 1,79

SS: Standart sapma

Resenkronizasyon tedavisi uygulanan hastaların hepsine biventriküler ICD implante edildi. Yalnızca AF'si olan bir hastada pil modu VVI-ICD (% 4,8) olarak ayarlanırken geri kalan tüm hastalarda DDDR modunda ICD uygulandı. Atriyal fibrilasyonlu hastada AV gecikme ayarı bu nedenle yapılamadı. Kontrolde bir hastada ciddi diafragma stimülasyonu gelişmesi nedeniyle sadece ICD fonksiyonu devrede olacak şekilde ayar yapıldı, biventriküler

uyarı kapatıldı. Takipte bir hasta batarya yeri enfeksiyonu nedeniyle revizyona alındı. Tablo 4.5’de implante edilen cihaz ve pil elektrod ölçümleri ayrıca elektrodun yerleşim yeri ile ilgili veriler yer almaktadır.

Tablo 4.5. Kardiyak senkronizasyonda kullanılan cihaz ve elektrodların başlangıç özellikleri

ÖZELLİK	
Mod (%)	
Biventriküler <i>ICD DDDR</i>	95,2
Biventriküler <i>ICD VVI</i>	4,8
Elektrod R dalgası (mA)	17,64 ± 7,3
Elektrod eşik (V)	0,86 ± 0,53
Elektrod direnç (ohm)	1126,14 ± 334,48
Elektrod yerleşim yeri (hasta sayısı)	
Lateral dal	7
Middle kardiyak ven	3
Posterolateral dal	6
Anterolateral dal	5

Hastaların katater laboratuvarında işlem sonunda AV gecikme süreleri 60-160 msn aralığında değiştirilerek elde edilen invaziv SV dP/dt değerleri grafik halinde gösterilmiştir (Bkz. EK-1). Yine ekokardiyografik yöntemlerle de elde edilen farklı AV gecikme sürelerindeki diyastolik dolum zamanı ve çıkım yolu zaman-hız integrali değerleri grafik halinde verildi (Bkz. EK-2 ve EK-3). En iyi SV dP/dt max sağlayan AV gecikme süresi ile farklı EKO yöntemleri ile hemodinamik verilerde en fazla düzelmeyi sağlayan AV gecikme süreleri korelasyon analizi ile karşılaştırıldı. Ayrıca AV gecikme süresi sabit tutularak EKG, EKO ve SV dP/dt max ölçümü ile saptanan optimal VV gecikme süreleri de korelasyon analizi ile karşılaştırıldı.

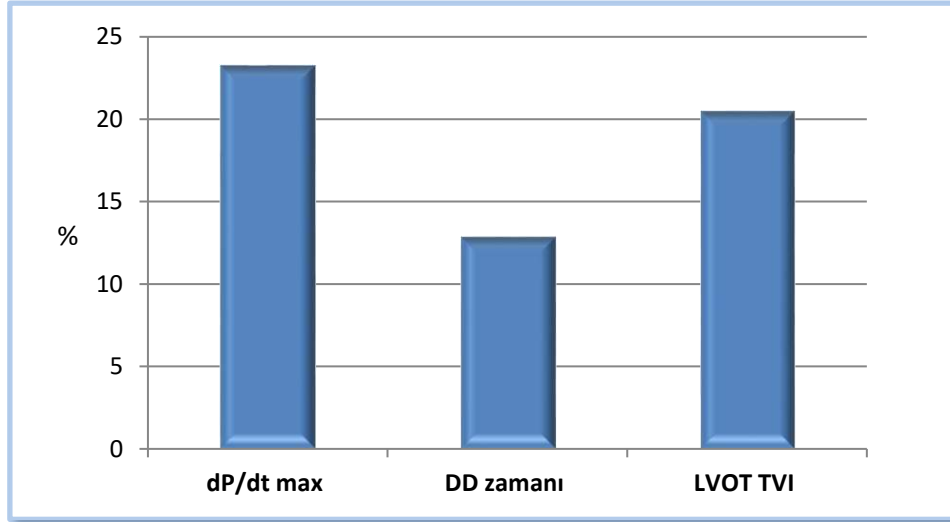
Tüm hasta gruplarında AV gecikme süresinin optimizasyonu ile SV dP/dt değeri ortalamaları bazalde (biventriküler uyarım öncesi) 1097,23 ± 408,91 dynes/s iken maksimum

ortalama $1300,42 \pm 503,43$ dynes/s'e artış olmuştur ($\% 23,29 \pm 15,60$) ($p < 0.001$). Sadece VV gecikme ayarlanabilen 1 hastada pil aktif olmayan konumda ve pil biventriküler uyarım yaparken bakılan SV dP/dt değerlerinde ise bazale göre $\% 90$ artış olmuştur. Hastaların ventrikül içi maksimal sistol sonu basınçlarına bakıldığında da AV gecikme ayarı yapıldıktan sonra $116,23 \pm 25,69$ 'dan $122,66 \pm 25,05$ mm Hg'ya anlamlı artış olduğu izlendi ($p < 0.001$). Atriyoventriküler gecikme ayarı ile bazal değerlerde elde edilen maksimal hemodinamik değişim düzeyleri Tablo 4.6'da verilmiştir. Ekokardiyografik yöntemle bakılan LVOT TVI değeri optimizasyon sonrası tüm hasta grupları için bazalde ortalama $17,98 \pm 3,40$ cm iken $18,05 \pm 4,40$ cm ($\% 20,5 \pm 14,8$) olmuştur ($p < 0.001$). Diyastolik dolum zamanı ise bazalde $387,0 \pm 106,3$ msn iken $445,1 \pm 106,3$ msn'e yükselmiştir ($\% 12,9 \pm 10,8$) ($p < 0.001$) (Şekil 4.1).

Tablo 4.6. Optimal AV gecikme süresi ayarlandığında hemodinamik ölçümlerde meydana gelen değişiklikler

Optimal AV gecikme sürelerine göre ortalama değişim	(%)
SV dP/dt değişim	$\% 23,29 \pm 15,60$
DD zamanı değişimi	$\% 12,9 \pm 10,84$
LVOT TVI değişimi	$\% 20,5 \pm 14,82$

DD: Diyastolik doluş, AV: Atriyoventriküler, SV: Sol ventrikül, LVOT TVI: Sol ventrikül çıkım yolu zaman-hız integrali



Şekil 4.1. Optimal AV gecikme ayarı ile SV dP/dt’de sağlanan maksimal artışın % değişimin ortalaması ile EKO’da elde edilen DD zamanı ve LVOT TVI değişiminde maksimal artışın % ortalamaları

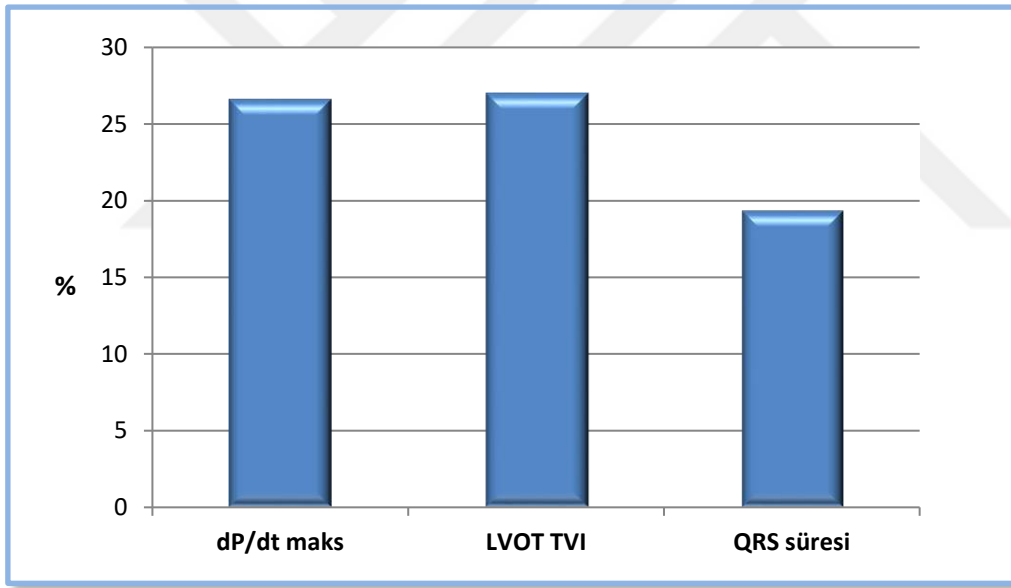
Farklı yöntemlerde en iyi hemodinamik verileri sağlayan AV gecikme sürelerinin ortalaması Tablo 4.7’de verilmiştir.

Tablo 4.7. Farklı yöntemlerle elde edilen optimal AV gecikme süreleri

Yöntemler	Optimize edilmiş AV gecikme süreleri ortalama değer (msn)
İnvaziv SV dP/dt max	123,5 ± 21,5
EKO ile DD zamanı ölçümü	97,0 ± 36,9
EKO ile LVOT TVI bakılması	111,0 ± 30,1
EKO’da Iterative yöntem ve LVOT TVI beraber kullanılarak ölçülen AV gecikme süresi	114,5 ± 22,8

DD: Diyastolik dolum, AV: Atriyovenriküler, SV: Sol ventrikül, LVOT TVI: Sol ventrikül çıkım yolu zaman-hız integrali

Çalışmamızda interventriküler gecikme süresinin ayarlanmasında ise invaziv olarak ölçülen SV dP/dt değeri optimal AV gecikme süresi sabitlendikten sonra hesaplandı ve VV gecikme ayarlanması ile uyarım öncesi bulunan (bazal) değere göre değişim SV dP/dt değeri için $\% 26,6 \pm 21,6$ ($257,0 \pm 186,3$ dynes/s) olmak üzere anlamlı bulundu ($p<0.001$). Ekokardiyografi ile optimal AV gecikme süresi sabitlendikten sonra ayarlanan farklı VV aralıklarında LVOT TVI değerlerine bakıldığında ise optimal VV değerinde elde edilen değerin bazale göre yaptığı artış $\% 27,0 \pm 22,2$ ($3,6 \pm 2,3$ cm) idi ($p<0.001$). İnvaziv veya EKO ile randomize edilen hastalarda AV gecikme süresi ayarlandıktan sonra optimizasyon yönteminden bağımsız elektrokardiyografik olarak farklı VV sürelerinde ölçülen en düşük QRS süreleri ortalaması $118,23 \pm 20,05$ saptandı. Bazal QRS değerlerinin ortalaması $148,57 \pm 20,33$ msn idi ve bazale göre QRS süresinde anlamlı azalma olduğu saptandı ($p<0.001$) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. VV gecikme ayarı ile SV dP/dt'deki maksimal % değişim ile EKO'da elde edilen LVOT TVI değeri ve EKG'de QRS süresinde bazale göre maksimal % değişim değerlerinin ortalamaları

Hastalarda AV gecikme ayarlanırken en yüksek SV dP/dt, LVOT TVI ve DD zamanının bazale göre yüzde artış değişimlerinin ortalaması karşılaştırıldı ve benzer olduğu

saptandı. İnterventriküler gecikme ayarları yapıldığında bazale göre SV dP/dt ve LVOT TVI'da ortalama yüzde artış değerleri arasında da benzer değişim izlendi (p:0.23).

Optimal AV gecikme süresi sabit tutularak bakılan ve en yüksek SV dP/dt'yi oluşturan, EKG'de en dar QRS süresini sağlayan, ayrıca EKO'da en yüksek LVOT TVI değeri sağlayan VV gecikme sürelerinin ortalaması tabloda verilmiştir (Tablo 4.8). Birinci derece AV bloğu olan 14 hastanın % 57'sinde invaziv veya EKO ile optimizasyonda en iyi hemodinamik veriler sol ventrikül uyarımı önde olduğu zaman elde edildi.

Tablo 4.8. Farklı yöntemlerle saptanan VV gecikme sürelerinin ortalama değerleri

Yöntemler	Optimize edilmiş VV gecikme süreleri ortalama değer (msn)
İnvaziv SV dP/dt max	15,2 ± 18,9
EKO ile LVOT TVI bakılması	16,2 ± 16,3
EKG'de en dar QRS süresine göre	15,2 ± 20,0

VV: Ventriküler - ventriküler, SV: Sol ventrikül, LVOT TVI: Sol ventrikül çıkım yolu zaman-hız integrali

Hastaların farklı yöntemlerle bulunan optimal AV gecikme süreleri ve VV gecikme süreleri arasında korelasyon analizi yapıldı (Tablo 4.9). İnvaziv yöntemle hesaplanan SV dP/dt max'ın en yüksek değerinin elde edildiği optimal AV gecikme süresi ile ekokardiyografi ile bakılan en yüksek LVOT TVI değeri sağlayan AV gecikme süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan zayıf pozitif korelasyon saptandı (r:0,2, p:0.40) (Şekil 4.3).

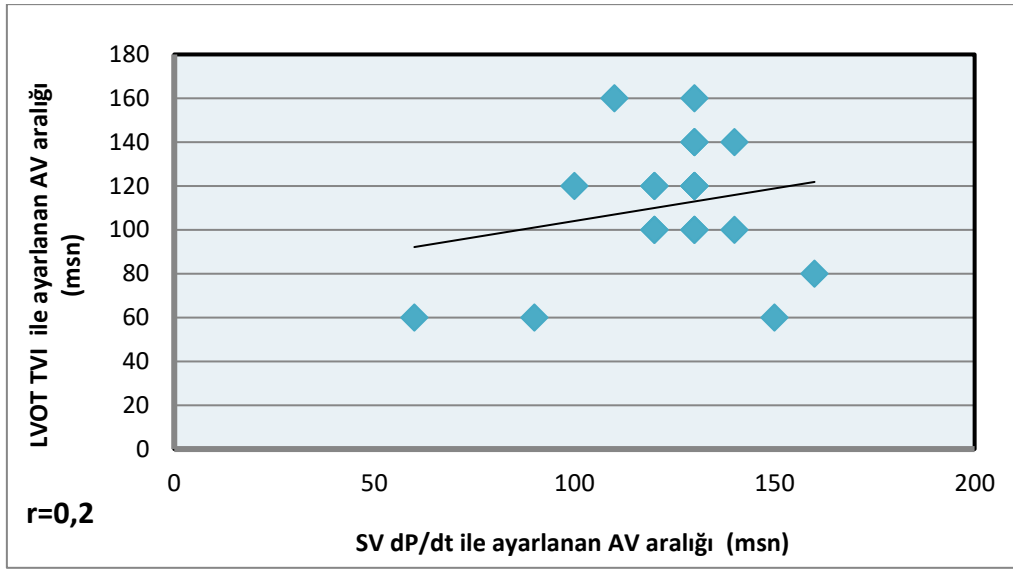
Maksimal DD zamanının olduğu optimal AV gecikme süresi ile SV dP/dt max'da elde edilen süreler arasında ise istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon izlenmiştir (r:0,50, p:0.03) (Şekil 4.4). Yine Iterative metodla ve eş zamanlı LVOT TVI beraber değerlendirmeye alındıktan sonra karar verilen AV gecikme süresi ve SV dP/dt max süresine göre ayarlanan AV gecikme süresi arasında da pozitif bir korelasyon saptandı (r:0,54, p:0.01) (Şekil 4.5).

Diyastolik dolumun en iyi sağlandığı AV gecikme süresi ile LVOT TVI'a göre ayarlanan gecikme süresi değerleri arasında zayıf istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif korelasyon vardı ($r:0,2$, $p:0.40$) (Şekil 4.6). Iterative yöntem ve LVOT TVI'ın beraber kullanılması ile karar verilen AV gecikme süresi ile yalnızca en yüksek DD zamanına göre karar verilen AV gecikme süresi arasında da pozitif korelasyon saptandı ($r:0,50$, $p:0.02$) (Şekil 4.7). Her iki yöntemin beraber kullanıldığı ve yalnızca en yüksek LVOT TVI değerine göre karar verilen AV gecikme süreleri arasında yine anlamlı pozitif bağıntı vardı ($r:0,55$, $p:0.02$) (Şekil 4.8)

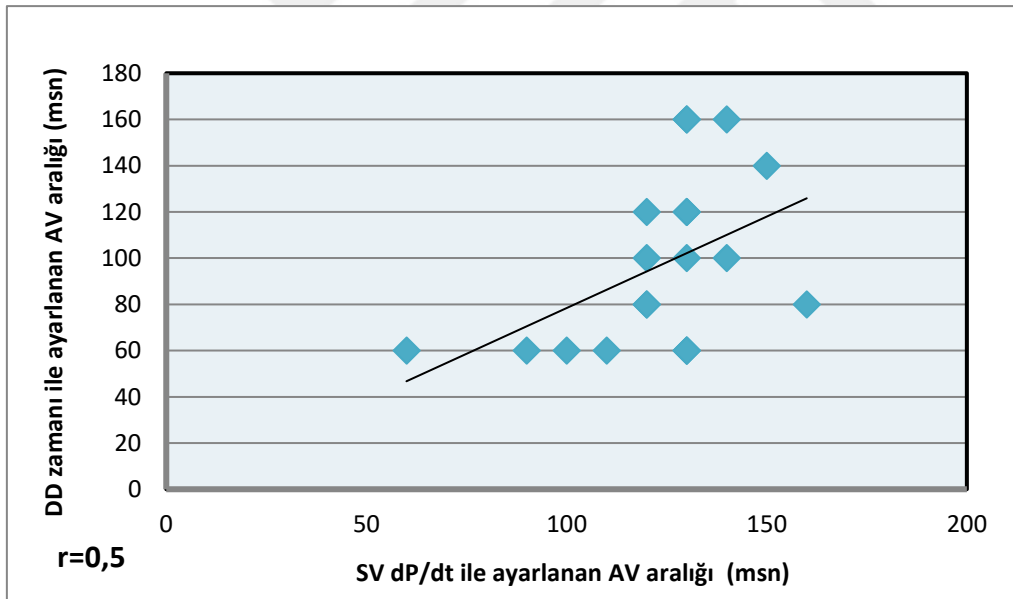
Tablo 4.9. Optimal AV gecikme süresine göre yöntemlerin karşılaştırılması

Optimizasyon yöntemleri	r	p
İnvaziv SV dP/dt max ile LVOT TVI ve Iterative yöntem	0,54	0.01
İnvaziv SV dP/dt max ve maksimal DD zamanı	0,50	0.03
İnvaziv SV dP/dt max ve LVOT TVI	0,2	0.40
LVOT TVI ve Iterative yöntem ile yalnızca maksimal DD zamanı	0,50	0.02
LVOT TVI ve Iterative yöntem ile yalnızca LVOT TVI	0,55	0.02
LVOT TVI ve maksimal DD zamanı	0,2	0.40

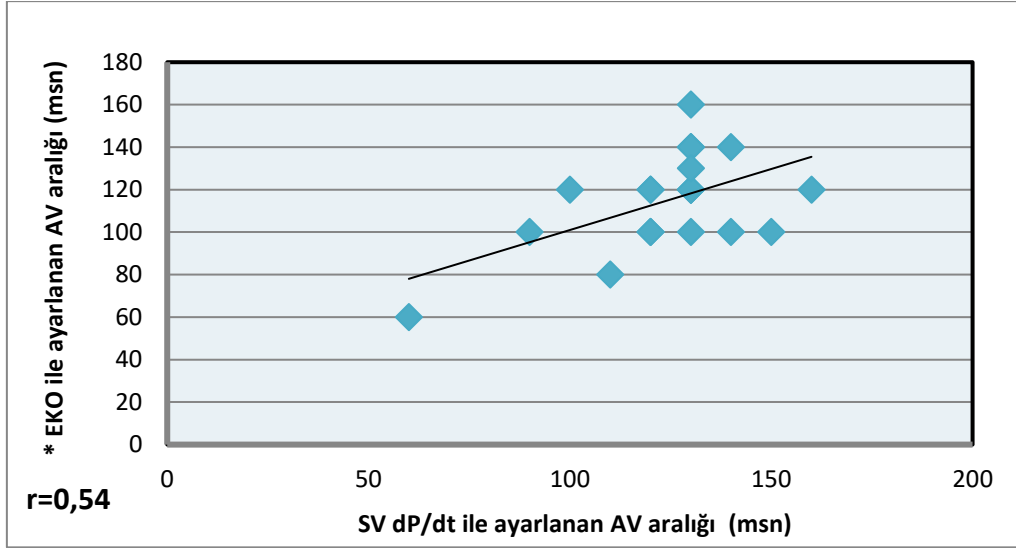
SV: Sol ventrikül, LVOT TVI: Sol ventrikül çıkım yolu zaman-hız integrali, DD:Diyastolik dolum



Şekil 4.3 Optimal AV gecikme süresinin SV dP/dt max ile LVOT TVI arasında korelasyonu

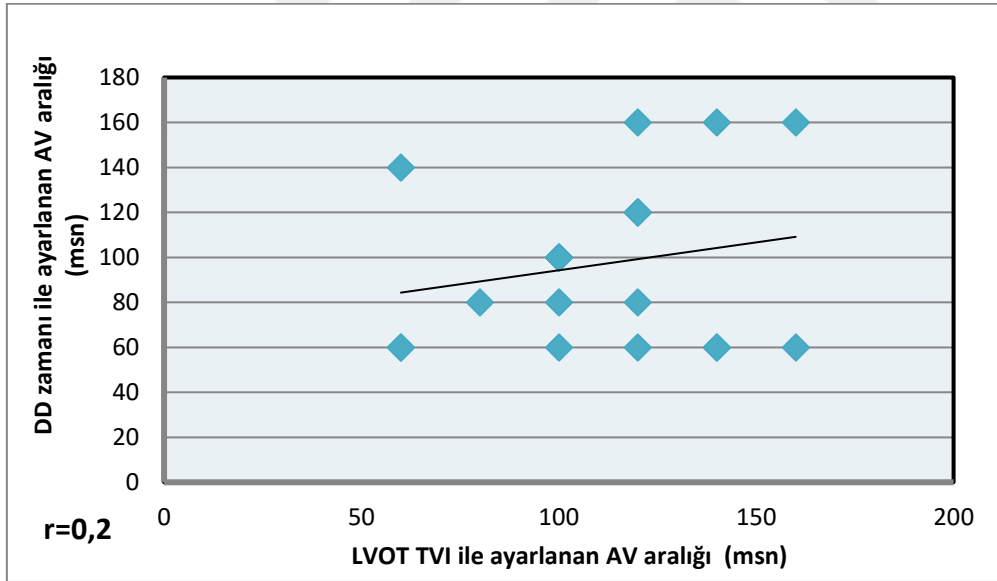


Şekil 4.4 Optimal AV gecikme süresinin SV dP/dt max ile DD zamanı arasında korelasyonu

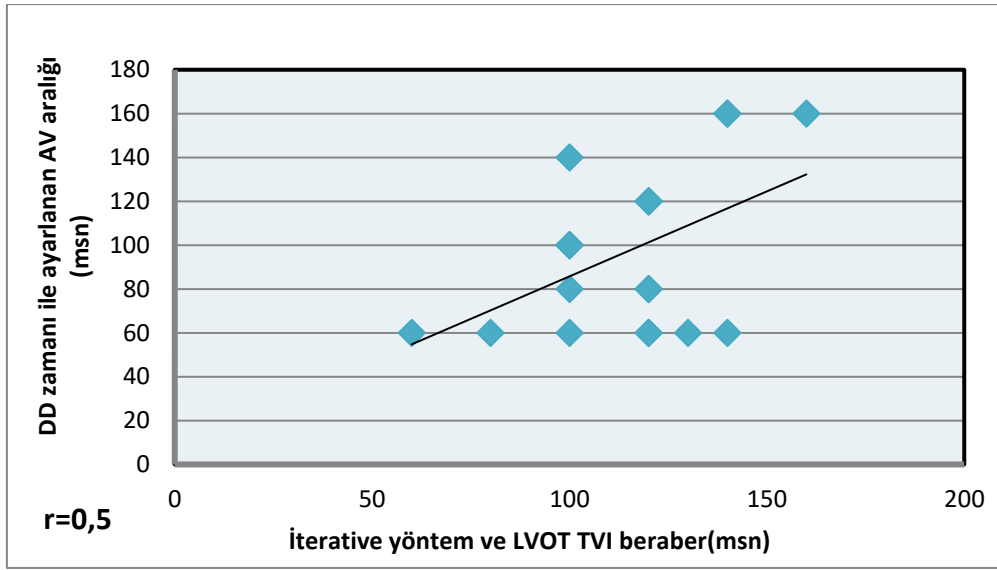


Şekil 4.5 Optimal AV gecikme süresinin SV dP/dt max ile EKO arasında korelasyonu

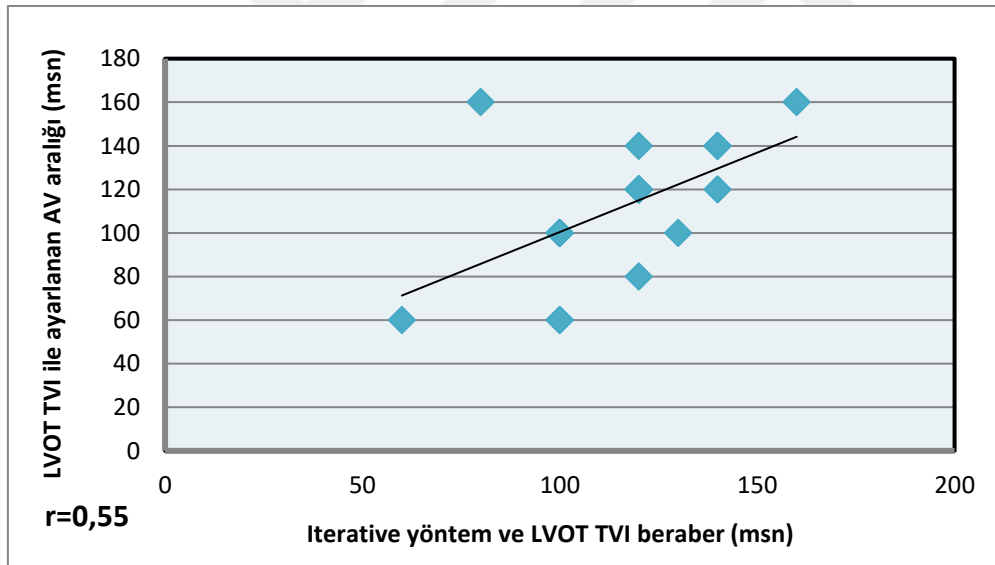
* EKO’da Iterative yöntem ve LVOT TVI beraber kullanıldığında



Şekil 4.6 Optimal AV gecikme süresinin LVOT TVI ile DD zamanı arasında korelasyonu



Şekil 4.7 Optimal AV gecikme süresinin İterative yöntem ve LVOT TVI beraber kullanılması ile DD zamanı arasında korelasyonu



Şekil 4.8 Optimal AV gecikme süresinin İterative yöntem ve LVOT TVI beraber kullanılması ile LVOT TVI arasında korelasyonu

Şekil 4.3 - Şekil 4.8 AV aralığının optimizasyonunda kullanılan yöntemlerin korelasyon grafikleri

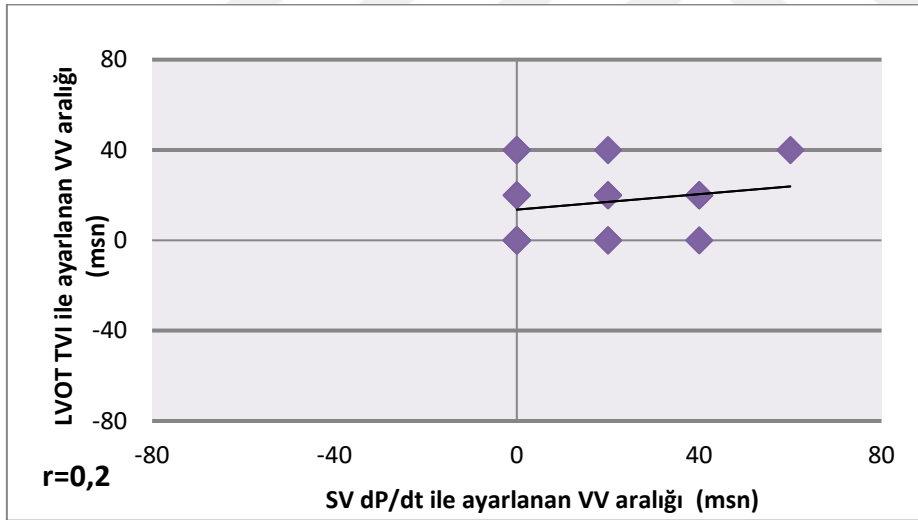
Optimal AV gecikme süresi sabit tutulduktan sonra EKO, EKG ve invaziv yöntem ile yapılan VV gecikme ayarı sürelerinin de birbirleri arasında korelasyonu olup olmadığına bakıldı. Tablo 4.10'da bu karşılaştırma ve "r" değerleri verilmiştir. İnterventriküler gecikme

sürelerini ayarlayan yöntemler arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptanmamıştır (Şekil 4.9 – Şekil 4.11). İnvaziv, EKG ve ekokardiyografik yöntemlerle optimizasyon yapılan % 42,9 hastada eşzamanlı ventrikül uyarımı (VV=0) ile optimal veriler elde edildi. Diğer hastalarda ise optimal VV süresi sol ventrikül uyarımının önde olduğu değerlerde saptandı ve pil ayarları bu şekilde bırakıldı. Bir hastanın pil modu VVI olduğu için bu hastada yalnızca VV gecikme ayarlandı.

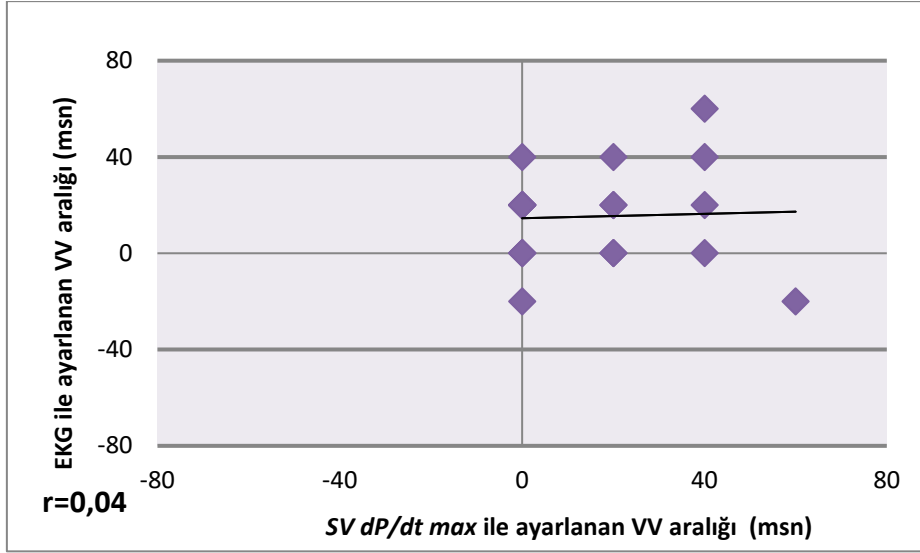
Tablo 4.10. Optimal VV gecikme süresine göre yöntemlerin karşılaştırılması

Optimal VV gecikme süresine göre yöntemlerin karşılaştırılması	r	p
İnvaziv SV dP/dt max ile EKO'da LVOT TVI	0,20	0,38
İnvaziv SV dP/dt max ve EKG	0,04	0,85
EKO'da LVOT TVI ve EKG	0,25	0,27

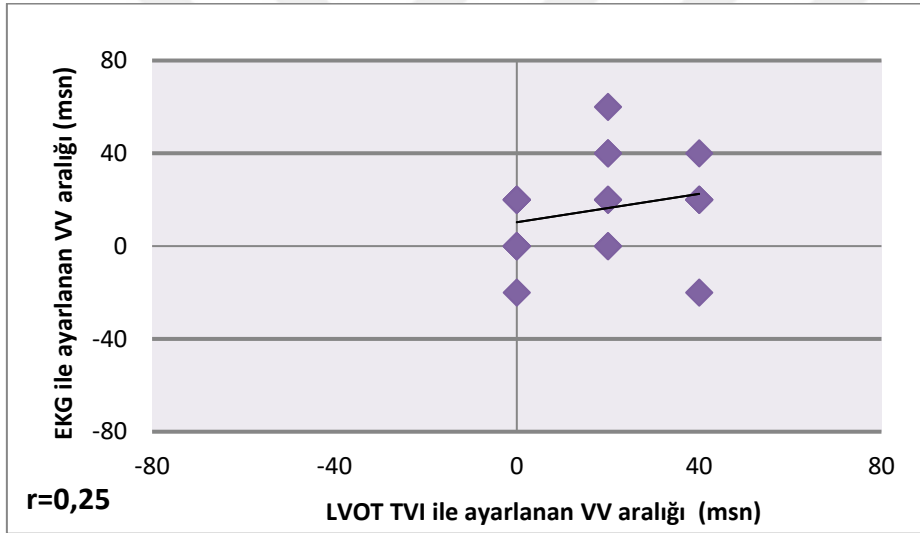
VV: Ventriküler - ventriküler, SV: Sol ventrikül, LVOT TVI: Sol ventrikül çıkım yolu zaman-hız integrali
 $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi, $-1 < r < 1$ korelasyon varlığını gösterir, $r:0$ korelasyon yoktur



Şekil 4.9 Optimal VV gecikme süresinin SV dP/dt max ile LVOT TVI arasında korelasyonu



Şekil 4.10 Optimal VV gecikme süresinin SV dP/dt max ile EKG arasında korelasyonu



Şekil 4.11 Optimal VV gecikme süresinin LVOT TVI ile EKG arasında korelasyonu

Şekil 4.9 - Şekil 4.11 VV gecikme optimizasyonunda kullanılan yöntemlerin korelasyon grafikleri

Altgrup analizi yapıldığında ise AV gecikme ayarı ile iskemik ve noniskemik KMP gruplarının dP/dt, LVOT TVI ve DD zamanlarındaki değişim değerlerine bakıldı ve benzer olduğu saptandı (Tablo 4.11).

Tablo 4.11 AV gecikme ayarı ile elde edilen hemodinamik verilerde değişim düzeylerinin iskemik ve noniskemik KMP gruplarında karşılaştırılması

AV gecikme ayarı ile hemodinamik verilerdeki değişim miktarı	İskemik KMP	Noniskemik KMP	p
SV dP/dt değişimi (dynes/s)	222 ± 109,44	260,57 ± 239,33	0,62
LVOT TVI değişimi (cm)	2,93 ± 1,45	2,80 ± 2,82	0,89
DD zaman değişimi (msn)	37,69 ± 44,56	34,28 ± 34,57	0,87

AV: Atriyoventriküler, SV: Sol ventrikül, DD: Diyastolik dolum, LVOT TVI: Sol ventrikül çıkım yolu hız zaman integrali, KMP: Kardiyomiyopati

Alt grup analizi yapıldığında iskemik ve noniskemik KMP gruplarında ayarlanan optimal AV ve VV gecikme değerleri Tablo 4.12’de görülmektedir. İnvaziv olarak belirlenen AV gecikme süresi noniskemik KMP grubunda iskemik KMP hastalarına göre daha düşük saptandı.

Tablo 4.12. Ayarlanan optimal AV ve VV gecikme ayarlarının iskemik ve noniskemik KMP gruplarındaki ortalama değerleri

AV ve VV gecikme (msn)	İskemik KMP	Noniskemik KMP	p
İnvaziv optimal AV gecikme	132,31 ± 12,35	107,14 ± 26,28	<0,05
EKO* optimal AV gecikme	115,38 ± 14,50	112,86 ± 34,98	AD
İnvaziv optimal VV gecikme	17,14 ± 20,54	11,43 ± 15,74	AD
EKO optimal VV gecikme	18,57 ± 16,57	11,43 ± 15,74	AD
EKG optimal VV gecikme	17,14 ± 17,29	11,43 ± 25,45	AD

AD:Anlamli değil, AV: Atriyoventriküler, VV: Ventriküler-ventriküler, KMP: kardiyomiyopati

*EKO’da İterative ve LVOT TVI eş zamanlı kullanımı

İskemik ve noniskemik KMP'li hastalar için optimal AV/VV gecikme değerleri için invaziv ve EKO yöntemlerinin karşılaştırıldığı analiz sonuçları ise Tablo 4.13 ve Tablo 4.14'de verildi. İnvaziv yöntem ve Iterative yöntem ile LVOT TVI kullanıldığı zaman bulunan AV gecikme değerleri yöntemler arası karşılaştırıldığında sadece noniskemik KMP grubunda korelasyon olduğu izlendi.

Tablo 4.13. Alt grup analizinde iskemik ve noniskemik KMP hastalarında AV gecikme ayarı için kullanılan yöntemlerin karşılaştırılması

Optimal AV gecikme süresine göre yöntemlerin karşılaştırılması	r	p
İnvaziv SV dP/dt max ve Iterative yöntem ile LVOT TVI		
İskemik KMP	0,06	0,80
Noniskemik KMP	0,84	0,01
İnvaziv SV dP/dt max ve DD zamanı		
İskemik KMP	0,14	0,64
Noniskemik KMP	0,38	0,39
İnvaziv SV dP/dt max ve LVOT TVI		
İskemik KMP	-0,52	0,07
Noniskemik KMP	0,72	0,06
DD zamanı ve LVOT TVI		
İskemik KMP	0,05	0,85
Noniskemik KMP	0,47	0,28

AV: Atriyoventriküler, SV: Sol ventrikül, DD: Diyastolik dolum, LVOT TVI: Sol ventrikül çıkım yolu zaman-hız integrali, KMP: Kardiomyopati

İnvaziv yöntem, EKG ve EKO ölçümleri sonrası bulunan optimal VV gecikme süreleri arasında iskemik KMP grubundaki hastalarda korelasyon izlenmedi. Optimal VV gecikme süresi ayarlanmasında EKG ve invaziv teknik arasında noniskemik KMP grubunda pozitif korelasyon bulundu.

Tablo 4.14. Alt grup analizinde iskemik ve noniskemik KMP hastalarında VV gecikme ayarı için kullanılan yöntemlerin karşılaştırılması

Optimal VV gecikme süresine göre yöntemlerin alt grup karşılaştırılması	r	p
İnvaziv SV dP/dt max ile EKO		
İskemik KMP	0,07	0,79
Noniskemik KMP	0,46	0,29
İnvaziv SV dP/dt max ve EKG		
İskemik KMP	-0,37	0,78
Noniskemik KMP	0,78	0,03
EKO ve EKG		
İskemik KMP	0,15	0,95
Noniskemik KMP	0,61	0,13

VV: Ventriküler –ventriküler, SV: Sol ventrikül, KMP: Kardiyomiyopati

Araştırmadaki hastaların 10’unda cihaz ayarları invaziv olarak optimize edilen AV ve VV gecikme sürelerinde bırakılırken, geri kalan hastalarda EKO ile ölçümler yapıp optimal gecikme sürelerine göre cihaz ayarları yapılmıştır. Hastaların randomizasyon sonrası uzun dönemli takiplerinde gecikme süreleri için invaziv ve EKO yöntemlerinin kullanılmasının hemodinamik verilere etkisinin karşılaştırılması uygun olmakla birlikte, bizim araştırmamızda süre kısıtlılığı olduğu için hastaların uzun dönemde takip değerlendirmesi yapılamamıştır.

5. TARTIŞMA

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi ilaç tedavisine yanıtız ilerlemiş kalp yetersizlikli olguların tedavisinde yaygın şekilde kullanılmaktadır. Kalp yetersizliğinde hem atriyoventriküler hem de intraventriküler iletim gecikmeleri sol ventrikül işlev bozukluğunu artırır. Eş zamanlı kasılmanın bozulması SV ters yeniden şekillenmesi ve bununla birlikte yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (2). Elektrokardiyografide QRS süresi 120 msn ve üzerinde olan, NYHA sınıf III-IV, EF % 35 ve altında olan KY hastalarında KRT’nin etkinliği kanıtlanmıştır. 2010 yılında KRT ile ilgili yayınlanan güncellemede NYHA sınıf II olan hastalarda da KRT sınıf I A, kanıt düzeyi A endikasyonla yer almıştır, ayrıca SV dilatasyonu

tedaviyi öngörmede ölçüt olarak alınmamıştır (86). Üç odacıklı kalıcı kalp pili tedavisine cevap, hastanın efor kapasitesinde artma, hastaneye yatışında azalma ve SV yeniden şekillenmesinde gerileme olarak tanımlanabilir (107). Hastaların tedaviden en fazla faydayı görmesi için hasta seçimi, elektrodların doğru yerleştirilmesi, optimum akut algılama parametreleri ve uygun uyarma eşiklerinin titiz biçimde saptanması, hasta taburcu edilmeden önce ve taburculuk sonrasında optimal ayarlarla pil programlanmasının yapılması önemlidir. Takipte ise % 100 biventriküler uyarımın varlığına, ayrıca AV ve VV gecikme sürelerinde herhangi bir değişim gerekip gerekmediğine, atriyal ve ventriküler aritmilerin varlığına bakılmalıdır (2, 107).

Kardiyak resenkronizasyon tedavisinde optimal programlama ile kastedilen, atriyoventriküler aralığın ve her iki ventrikül elektrodu stimülasyon zamanlamasının sol ventrikül fonksiyonlarına en iyi katkıyı sağlayacak şekilde ayarlanmasıdır. Kalpte KRT sonrası yeniden şekillenme gelişmeden senkronizasyon için uygun ayarlamaların erken dönemde yapılması hedeflenmelidir (42, 82). Önceki çalışmalarda iki odacıklı uyarımda sabit belirlenen AV gecikme süresi ve ayarlanan AV süresinin hemodinamik verilere etkisine bakılmış ve optimizasyon ile kardiyak çıktının arttırılabileceği gösterilmiştir. Nishimura ve arkadaşları sistolik disfonksiyonlu hastalarda bu ayarlama (Doppler ve invaziv yöntem) ile kardiyak çıktının % 50 arttığını ve diyastolik MY'nin azaldığını bulmuştur (61). Üç odacıklı pillerde de AV ve VV gecikme süreleri ayarlanabilmektedir. Bugün için ölçümde standardizasyon sağlayan, etkinliği kanıtlanmış ve güvenilirliği yüksek bir yöntem için ortak karara varılmamıştır. Yapılan çalışmaların ayarlama için uygun metodu kanıtlamamış olması, ölçümlerin zaman alıcı olması ve ayrıca bu konuda tecrübeli, eğitilmiş kişi sayısının yeterli olmaması nedeniyle optimizasyon yeterince yaygınlaşmamıştır. Günümüzde gecikme sürelerinin optimizasyonunda EKG, EKO, invaziv ve ekokardiyografik olmayan yöntemler gibi farklı uygulamaların kullanıldığı çalışmalar devam etmektedir. Resenkronizasyon tedavisinden fayda görmeyen, yanıtsız (*nonresponder*) hastalarda optimizasyon ile uzun dönemde yanıt artırılabilir mi veya sağlanan faydanın en üst seviyeye çıkarıldığı hasta grubu (*superresponder*) oluşturmak mümkün mü sorularının cevabı bilinmemektedir (5).

Sol ventrikülde dp/dt ölçümü, daha önceki çalışmalarda KRT'de ventrikül performansını ve kontraktilitesini değerlendirmede gösterge olarak kullanılmıştır (63, 108). Bu değer kalp hızından, önyük ve SV senkronizasyonundan etkilenmektedir (97). Önyükün AV gecikme süresi ayarlandıktan sonra değişmesi ile SV dp/dt değeri artar veya azalır.

Çalışmamızda AV süresi ayarlanırken invaziv yöntem ile dP/dt bakıldı. İnvaziv yöntemle optimizasyonun etkinliği bir çok çalışmada gösterildiği için akut dönemde hemodinamik ölçümlerde kullanılmasının optimizasyonda daha etkili olduğunu düşündük. Bu nedenle çalışmamızda SV dP/dt bakılması diğer yöntemlerin etkinliğini akut dönemde değerlendirmede referans yöntem olarak kabul edildi, Doppler yöntemleri ile belirlenen AV gecikme sürelerinin bu değerlerle korelasyonuna bakıldı. Çalışmada AV gecikme süresi ayarlanması sonrasındaki tüm SV dP/dt max değerlerinde ve ventrikül sistol sonu basıncında artış olduğunu saptadık. Aurricchio ve arkadaşları tek ventriküler ve iki ventrikül uyarımının yapıldığı durumlarda sabit veya ayarlanmış AV sürelerinin SV dP/dt ve aortik nabız basıncında yarattığı değişime bakmıştır. Akut yararın en fazla olması için SV uyarısının gerekli olduğu ve AV gecikme süresi ayarlanarak sağlanan yararın arttığı bulunmuştur (108). Yine Kass ve arkadaşları, dilate KMP'li hastalarda kateter çalışması yapmıştır. Atriyoventriküler gecikme sürelerinin değişimi ile ventrikül dolum basıncında (diastol sonu basıncı) ve sistolik fonksiyonlarda (dP/dt max) önemli değişim olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada optimal AV süresi ortalama 120 ms civarında bulunmuştur (109). PATH-CHF ve PATH-CHF II çalışmalarında cihaz takılması sırasında AV gecikme ayarının invaziv yöntemle yapılmasının kısa dönemli takipte egzersiz kapasitesini ve yaşam kalite skorunu arttırdığı gösterilmiştir (81, 110). Ayrıca 100 hastalık başka bir çalışmada akut olarak optimizasyon sonrası SV dP/dt'de % 22 artış saptanmıştır (102).

İnvaziv yöntemlerin kullanılması işlem süresini uzatması, masraflı ve teknik bakımdan zor olması nedeniyle çok tercih edilmemektedir. Ayrıca bu teknikle bulunan değerler egzersiz veya kalp hızının artışı gibi durumlardan etkilenebilmektedir. Ekokardiyografik yöntemler, invaziv tekniklere göre güvenle uygulanması, tekrar edilebilirliğinin fazla olması, tarama amaçlı takipte kullanılabilmesi, ek ekipman gerektirmediği için bir çok merkezde uygulanabilmesi açısından tercih edilen bir yöntemdir. Ekokardiyografi ile ayrıca hasta takibinde mitral yetersizlik ve SV ters yeniden şekillenmesi hakkında da bilgi edinilir. Sonuçların çoğu kısa dönemli takibi içermektedir. Yalnızca birkaç çalışmada uzun dönemde klinik sonuçlara bakılmıştır. Literatürde EKO yöntemlerini karşılaştıran bir çok çalışma bulunmaktadır. Sawhney ve arkadaşlarının 40 hastalık prospektif randomize çalışmasında hastaların bir kısmı sabit 120 ms AV gecikme süresi olan ve geri kalanı Aort TVI yöntemi ile AV süresi optimizasyonu yapılan gruba ayrılmıştır. Çoğunlukla 100-140 ms arasında olsa da hastalar arasında ayarlanmış AV gecikme süreleri arasında önemli farklılık saptanmıştır. Optimizasyon yapılan hastalarda yaşam kalite skorunda ve NYHA fonksiyonel sınıfında

iyileşme izlenmiştir (98). Kerlan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada EKO ile bakılan aort TVI ile mitral içe-akım (*mitral inflow*) yöntemleri karşılaştırılmıştır. Akut olarak bu yöntemlerin atım volümüne etkisi değerlendirilmiştir. Aort TVI ile elde edilen optimal AV süresinin daha uzun olduğu görülmüştür. Bu iki metod ile elde edilen değerler arasında korelasyon saptanmamıştır. Aortik TVI yöntemi kullanarak elde edilen optimal AV gecikme süresi ile sistolik fonksiyonlarda iyileşmenin daha fazla olduğu gözlenmiştir. Bu çalışma sonucunda SV sistolik performansını artıran metodların SV dolumunu değerlendiren ve artıran metodlara göre AV gecikme süresini ayarlama tercih edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (111). Çıkım yolu TVI kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalardan birinde 33 hastada AV gecikme ayarlandıktan sonra EF, miyokardiyal performans indeksi ve E/Ea (diastolik disfonksiyon belirteci) artmıştır. Takipte 1,5 ay sonra EF ve yaşam kalitesi değişmemiş, 6 dk yürüme mesafesi ve BNP düzeyinde iyileşme saptanmıştır (102). Iterative yöntem ile DD zamanının kullanıldığı bir çalışmada 215 hasta retrospektif incelenmiştir. Optimizasyon ile 23 aylık takipte NYHA sınıfı ve EF’de iyileşme olmuştur. Iterative metod kullanılarak AV optimizasyon yapılan ve optimizasyon yapılmayan grupların karşılaştırıldığı 100 hasta içeren bir diğer çalışmada ise optimizasyon yapılan hastalarda kardiyak çıktı artmasına rağmen, NYHA sınıfı ve yaşam kalitesi skorunda takipte iyileşme saptanmamıştır (112). Optimizasyon ile ilgili Stanton ve arkadaşlarının 2008 yılında yayınladığı makalede EKO’da en iyi kanıta dayalı uygulamanın CARE HF protokolüne göre kullanılan Iterative yöntem ile yapılabileceği belirtilmiştir. Bu ayarlamaların bazalde, 3. ve 6 ay kontrolünde yapılması önerilmiştir (102).

Biz çalışmamızda EKO yöntemlerinden LVOT TVI, yalnızca maksimal DD zamanı ve Iterative yöntem ile saptanan DD zamanını kullanarak KRT sonrası optimal AV gecikme sürelerini hesapladık. Referans aldığımız ve invaziv yöntemle bulunan AV gecikme süreleri ile EKO’da elde edilen AV sürelerinin korelasyonuna bakarak akut ve uzun dönemde klinik ve ekokardiyografik değerlerde iyileşmeyi sağlayabilecek en iyi Doppler yöntemini öngörmeyi hedefledik. Ekokardiyografik değerlendirmede akut olarak DD zamanında ve LVOT TVI değerlerinde AV gecikme süresi ayarlanması sonrası bazale göre anlamlı artış olduğunu saptadık. En uzun AV gecikme süresi Iterative yöntem ve LVOT TVI’nın beraber değerlendirildiği yöntemde bulundu. Çıkım yolu TVI ile invaziv SV dp/dt kullanılarak ölçülen AV gecikme süreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. İnvaziv yöntem ile DD zamanı karşılaştırıldığında ise sonuçta her iki yöntem arasında anlamlı korelasyon olduğu izlendi.

Çıkım yolu TVI ve Iterative yöntemin beraber kullanılarak AV gecikme süresinin ayarlandığı yöntem ile invaziv değerlerdirme arasındaki korelasyon da anlamlı saptandı. Yine LVOT TVI ile maksimal DD zamanına göre karar verilen AV gecikme sürelerinde zayıf istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki varken, Iterative yöntemde DD zamanı ve LVOT TVI beraber kullanılarak sırasıyla bu yöntemlerle karşılaştırıldığında birbirleri arasındaki pozitif korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Standart değerlerin ölçüm zorluğu (birden fazla farklı değer elde edilmesi) ve invaziv yöntemlerle korelasyonun olmaması nedeniyle LVOT TVI ölçümlerinin tek başına optimizasyonda kullanımı güvenilir gözükmemektedir. Bunun nedenlerinden biri de hastada ölçüm yaparken Doppler ölçüm imlecinin yerinin çok az değişiminin bile hemodinamik veriyi etkilemesinden kaynaklanıyor olabilir. Bizim çalışma sonuçlarımıza göre maksimal diyastolik dolum zamanı kullanımı invaziv yöntemlerle korelasyonu ve ölçüm kolaylığı nedeniyle tercih edilebilir. Çıkım yolu TVI ve Iterative yöntemin beraber kullanıldığı yöntemin invaziv yöntemlerle korelasyonu daha fazladır, invaziv yöntemler referans alındığında daha güvenilir gözükmemektedir. Literatürde, invaziv ve EKO Doppler yöntemlerinin karşılaştırıldığı bir çalışma 2007 yılında Jansen ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. Atriyoventriküler gecikme ayarı pil takılmasından sonra 24 saat içinde 30 hastada yapılmıştır. Doppler ile mitral akım (EA TVI), DD zamanı, LVOT TVI ve Ritter yöntemi, invaziv olarak SV dP/dt kullanılmıştır. Bu araştırmada SV dP/dt değerleri referans olarak alınmıştır. Hastanın kendi kalp hızından 5-10 atım fazla ritim ile atriyal uyarı (AP) modunda VV gecikme ayarlanmıştır. İnterventriküler gecikme süresi en iyi SV dP/dt'nin elde edildiği değer olarak ayarlanmıştır. Daha sonra optimal hemodinaminin sağlandığı VV gecikme sabit tutularak atriyal *sense* modunda AV gecikme süresine bakılmıştır. Sonuçlarda EA TVI, DD zamanı ve LVOT TVI ile saptanan optimal AV değerleri invaziv yöntem ile elde edilen değerlerle korele bulunmuştur. Ritter formülü yöntemi ile invaziv değer arasında korelasyon saptanmamıştır. Optimizasyonda en uygun metodun EA TVI değerlendirmesi olduğu belirtilmiştir. Mitral akım ve DD zamanı ölçümlerinin tekrarlanabilirlik açısından güvenilir olduğu bulunmuştur. Bu çalışmanın kısıtlılığı uzun dönemli etkilerin bilinmemesi olarak gösterilmiştir (97). Biz çalışmamızda DD zamanı, LVOT TVI baktık, EA TVI metodunu kullanmadık.

Pil moduna göre AV gecikme sürelerinin ayarlanması değişir. Gold ve arkadaşları *atriyal pace* (AP) ve *atriyal sense* (AS) modlarındaki farklı AV gecikme süresini karşılaştırmıştır. Bunun için invaziv SV dP/dt max ile intrakardiyak elektrogram (İEGM) ve

bunun yanında mitral *inflow*, aortik çıktı Doppler verileri de karşılaştırılmıştır. İntrakardiyak elektrogram ile SV dP/dt ölçümleri ile ayarlanan optimal AV süreleri arasında korelasyon olduğu saptanmıştır ve İEGM'in diğer yöntemlere göre daha güvenilir olduğu söylenmiştir. Ayrıca QRS süresi daha dar olanlarda daha uzun AV gecikme süresi bırakılması önerilmiştir. Genelde ampirik olarak AP ve AS arasında 20-30 msn fark bırakılır, ama bu yeterli olmayabilir. Her ikisi için de ayrı ayarlama gerekebilir. Optimal AV gecikme AP olduğunda daha uzun bırakılır (113). Bizim çalışmamızda iki hastada atriyal uyarım sırasında AV gecikme ayarı yapılmıştır. Atriyal uyarım yapılan hasta sayısının az olması nedeniyle hemodinamik veriler AS durumunda ayarlama yapılan hastalar ile karşılaştırılamamıştır.

Çalışmamızda resenkronizasyon tedavisinden sonra akut hemodinamik veriler ve tedaviye cevap üzerinde etkisi olabilecek bir diğer bulgu olan restriktif patern veya yalancı normalleşme KRT öncesi 8 hastada mevcuttu. Hasta sayısının yeterli olmaması nedeniyle veriler detaylı olarak burada verilmedi, ancak alt grup analizi yapıldığında bu grupta optimizasyon yöntemleri arasında korelasyon olmadığı saptandı. Sonuçlar restriktif paterne sahip hasta grubunda farklı optimizasyon yöntemleri araştırma gerekliliği sorusunu akla getirmektedir. Waggoner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AV gecikme sürelerinin ayarlandığı hastaların KRT öncesindeki SV diyastolik dolum paternleri kayıt edilmiştir ve sonuçta KRT'den elde edilen yararı belirleyen bir parametre olduğunu bulmuştur. Özellikle KRT öncesi yalancı normal / restriktif patern gibi bozulmuş diyastolik dolum paterni olan hastaların tedaviden daha fazla fayda gördüklerini bildirmişlerdir. (114). Restriktif paterni olan hastalarda optimizasyon yöntemlerine yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Ventriküller arası kasılma süresinin ayarlanması da hemodinamik verilerde iyileşmeyi sağlar. Anormal global aktivasyon, hasarlı miyokarda gelişen bölgesel hareket bozukluğu veya suboptimal SV elektrod pozisyonu gibi durumlar bu ayarlama ile dengelenebilir. Önceden yapılan araştırmalarda invaziv SV dP/dt ölçümü VV optimizasyonunda kullanılmıştır ve güvenilir bir yöntem olduğu bulunmuştur (115, 116). Van Gelder ve arkadaşları SV dP/dt değerini invaziv olarak eşzamanlı ventrikül uyarımı ve ardışık ventrikül uyarımı ile 53 hastada karşılaştırmıştır. Bu ölçüm için invaziv değerlendirmenin güvenilir olduğunu belirtmiştir. Ardışık uyarım sonrası (44 hastada sol ventrikül önde) hemodinamik verilerde ek düzelme saptanmıştır. Kurzidim ve arkadaşlarının yaptığı 22 hastalık bir çalışmada sağ ventrikül, SV ve eşzamanlı biventriküler uyarımda invaziv dP/dt max değerleri karşılaştırılmıştır. Eşzamanlı veya SV uyarımı sağ ventrikül uyarımına göre hemodinamik

verilerde iyileşme sağlamıştır. PR süresi 200 msn altında olan vakalarda SV önce uyarımı ile daha yüksek SV dP/dt değerleri saptanmıştır. Sol ventrikül önce uyarımının PR aralığı 200 msn altında olan 10 hastada eşzamanlı biventriküler uyarıma göre hemodinamik yanıt açısından eşit veya üstün olduğu savunulmuştur (100).

İnterventriküler optimizasyon yapılırken invaziv yöntemler dışında en sık EKO ile LVOT TVI ve aort TVI ölçümleri kullanılmaktadır. Bu teknik uygulanırken en önemli nokta Doppler imlecini sabit olarak, aynı yerde tutmaktır. Böyle yapılmadığı takdirde ölçümlerde ciddi farklılıklar oluşabilir (102). Vanderheyden ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ardışık (*sequential*) SV - sağ ventrikül stimülasyonunun sonuçlarına ve bunun interventriküler, intraventriküler senkronizasyon bozukluğuna etkisine bakılmıştır. Gecikme süreleri 0-60 ms arasında ayarlandıktan sonra Doppler ile LVOT TVI, SV dolum zamanı, interventriküler ve intraventriküler gecikme sürelerine bakılmıştır. Optimizasyon ile tüm bu parametrelerde iyileşme sağlanırken, SV yeniden şekillenmesi düzelmiş ve KRT'ye yanıtsız hasta grubu oranının 6 ay sonunda düşük olduğu saptanmıştır. Başlangıçta uzun PR aralığı olan hastalarda senkronizasyon bozukluğunun daha belirgin olup VV optimizasyonundan daha fazla fayda göreceği düşünülmüştür. Sonuç olarak, SV hemodinamik verilerini iyileştirmek için VV gecikme ayarının yapılması önerilmiştir (117). Sogaard ve arkadaşları ilk kez 3 boyutlu EKO ve *tissue tracking* yöntemlerini kullanarak VV ayarı yapılmasının yararını göstermiş, ayrıca ardışık ventrikül uyarımının önceliğinin de EKO verilerinde iyileşme sağladığını bulmuşlardır. Çalışmada 9 hastada sol ventrikül aktivasyonu, 11 hastada sağ ventrikül uyarımı öncelikli olacak şekilde ayarlama yapılmıştır. Optimizasyon yapılan grupta SVEF'de artış izlenmiştir. Özellikle kasılmanın geciktiği ventrikül duvarına bağlı bu farklılığın oluştuğu düşünülmüştür (118). Altta yatan iletim anormalliği VV aralığının optimizasyonundaki farklılıkları açıklayabilir. Septumu geciken hastalarda sağ ventrikülün önce, lateral duvarın geciktiği hastalarda ise sol ventrikül uyarımının önce bırakılabileceği yorumu yapılmıştır (5). Vidal ve arkadaşları 100 hastada KRT'nin optimizasyon yapılan hastalarda klinik etkisini göstermeye yönelik bir çalışma gerçekleştirmiştir. Çalışmada optimizasyon yapılmayan 49 hastaya ampirik 120 ms olan AV ayarı ile sabit VV ayarı (=0 ms) yapılmıştır, 51 hastada ise mitral akım yöntemi kullanılmış ve DD zamanı bakılarak AV optimizasyonu, sonrasında VV optimizasyonu yapılmıştır (Atriyoventriküler gecikme süresi 120-160 ms arasında VV gecikme ise (-30) - (+ 30) veya VV (=0) olarak ayarlanmıştır). İnterventriküler gecikme süresi değişiminde Aortik TVI ölçülmüştür. Optimizasyon yapılan grupta kardiyak çıktıda ve 6 dk

yürüme testi mesafesinde hafif artış olmuştur. Yaşam kalitesi skorunda ve NYHA sınıfında belirgin değişiklik izlenmemiştir. Tedaviye yanıtızsız hasta sayısı her iki grupta benzer bulunmuştur ve KRT'den izlenen yarar her iki grup arasında benzer saptanmıştır. Bu çalışmada beklenen hemodinamik etkilerin görülmemesinin sebebi olarak iskemik KMP'de daha uzun VV süreleri gerekebileceği yönünde yorumlanmıştır (112). Bordacher ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise VV süresi optimizasyonu ile kardiyak performans ve sol ventrikül senkronizasyonunda önemli artış olduğu gösterilmiştir, ama uzun dönemli takip yapılmamıştır (119). Leon ve arkadaşları MIRACLE ve Insync III çalışmalarındaki hasta gruplarını kullanarak yaptığı çalışmada VV optimizasyon sonrası atım volümünde artış izlemiş, fakat optimizasyon yapılmayan gruba göre yaşam kalitesi skoru ve NYHA sınıfında değişim gözlememiştir (5, 112, 120)

Çalışmamızda invaziv ve EKO kılavuzluğunda yapılan VV ayarları arasında korelasyon saptamadık. Ayrıca EKG ile en dar QRS süresine göre yapılan VV gecikme süresi ayarları da invaziv ve EKO grubu ile korele değildi. Vidal ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ekokardiyografi ve yüzey EKG'de QRS süresi ile ayarlanan AV süreleri arasında korelasyon varlığına bakılmıştır. Sol ventrikül önce 30 msn, eşzamanlı ventriküler ve sağ ventrikül 30 msn önde olacak şekilde ayar yapılmıştır. En iyi sol ventrikül senkronizasyonu yapan EKO ayarları ile yüzey EKG'de en dar QRS süresi oluşturan VV gecikme değerlerinin korelasyonuna bakılmıştır. Elektrokardiyografik olarak iki yöntem kullanılmıştır. Birinci yöntemde en dar QRS süresinin olduğu VV gecikme optimal olarak alınmıştır, ikinci yöntemde EKG'de V1, V2 derivasyonunda sol ventrikül (T1) ve sağ ventrikül (T2) pil uyarımının başladığı noktadan (*pacing spike*) en hızlı defleksiyonun olduğu QRS uyarı kompleksine kadar olan mesafe ölçülerek arasındaki farka bakılmıştır (T2-T1). Uyarılma başlangıcı, T2-T1 arasındaki intervalin ölçümü ile en iyi VV ayarı belirlenmiştir. İlk EKG yöntemi ile korelasyon saptanmazken, ikinci yöntem kullanıldığında EKG ve EKO ile saptanan VV gecikme süreleri arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur ve VV ayarı yapılırken bu yöntemin kullanılması önerilmiştir (121).

Tedavi optimizasyonu SV yeniden şekillenmesini, SV ve sol atriyum morfolojisini etkilediği için hastanın takibinde gecikme sürelerinin tekrar ayarlanması gerekebilir. Zhang ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada AV gecikmeyi işlemiden hemen sonra, 3. ve 6. ayda ayarlamıştır. Hastaların büyük bir kısmında 3 ve 6 ay içinde en az bir defa gecikme sürelerinin değişimi gerekmiştir. Bunun yanısıra hastaların ölçümlerdeki optimizasyon değerleri sadece

dinlenme esnasında alınmaktadır, fakat egzersiz sırasında bu değer değişim gösterir. Scharf ve arkadaşları KRT'li hastalarda AV gecikme süresinin egzersiz süresince uzun tutulmasını önermiştir (5, 102).

Bizim çalışmamızda hastalar invaziv ve EKO ile optimizasyon gruplarına 1:1 randomize edildi. Amaç referans yöntem kabul edilen invaziv SV dP/dt ile ayarlanan AV gecikme değerleri ile korelasyonu olan Iterative metod ve LVOT TVI yöntemini beraber kullanarak uzun dönemde klinik sonuçlarla ilgili değerlendirme yapmak, buna göre pratikte kullanıma uygun optimizasyon metoduna yönelik öneride bulunmaktır. Sosyal güvence ile ilgili yaşanan problemler ve buna bağlı çalışma süresinin kısıtlanması nedeniyle uzun dönemde takip sadece bazı hastalarda yapılmış olup burada sadece kısa dönemli sonuçlara yer verilebildi. Atriyum ve ventrikül fonksiyonları etkileştiği için hem AV hem de VV gecikme sürelerinin ayarlanması ve bunun için tek bir algoritma geliştirilmesi önemlidir. Şu ana kadar ki kanıtların çoğu optimizasyonun kısa dönemli klinik sonuçları iyileştirdiğini göstermektedir, uzun dönemli takipte mortalite ve morbiditeye etkisi bilinmemektedir. KRT optimizasyonunun zararı ve olumsuz etkileri gösterilmemiştir. Bu nedenle optimizasyonda kullanılan teknikler sınırlı olmasına rağmen tedaviye yanıtız hastalarda uygun yöntemin seçilerek hastaların takibinde klinik ve prognozunda değişiklik olup olmadığını görmek önemlidir. Optimizasyon yöntemlerinin seçimi ve kullanılması ile ilgili yeterli kanıtlara ulaşana kadar mevcut bilgiler ışığında egzersiz kapasitesinde hafif dereceli bir iyileşmenin dahi önemli olduğu kalp yetersizliği hastalarında gerekli zamanı ayırarak bu uygulamayı gerçekleştirmeliyiz.

Çalışma sınırlılıkları

Çalışmamıza alınan hasta sayısının az olması sonuçları yorumlamada zorluk yaratmaktadır. İnvaziv ve EKO yöntemleriyle ayarlama yapılan hastaların uzun dönemli takipte klinik değerlendirmesinin yapılamaması tedavinin etkinliğini değerlendirmemizi ve uzun dönemli sonuçları görmemizi engellemiştir. Çalışmaya devam edilerek uzun dönemde hastaların klinik, semptom ve fonksiyonel kapasitesi açısından takip edilmesi planlanmıştır. Doppler ile ölçümler görüntü kalitesi, hastanın kalp hızı, atriyal veya ventriküler erken vurunun fazlalığı, kan basıncı gibi durumlardan etkilenebilmektedir. İnvaziv ölçümler ise hasta istirahat halindeyken elde edilen ölçümlerdir. Egzersiz veya kalp hızı değiştiğinde bu verilerin değişimi söz konusudur. Ayrıca invaziv yöntemler daha zahmetli ve vakit alıcıdır.

İnvaziv ölçümleri yaparken değerlerde önemli farklılık yaratacak etkenlere dikkat edilmelidir. Elimizde optimizasyonun hasta hangi pozisyondayken yapılması, önce AV gecikme mi yoksa VV süresinin ayarlanması mı gerektiği, optimizasyon için ideal zamanlama ve ne sıklıkta yapılması gerektiğine dair veri yoktur. Optimizasyon yöntemlerinin uygunluğu ve uzun dönemli optimizasyon ayarlarının takibinin faydasına dair yapılması gereken geniş çaplı prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. Optimizasyon yapabilecek ve kendini aralıklı kontrol ederek ayar değişikliği yapabilecek cihazların araştırılması ümit verici olur.

6. SONUÇLAR

1. Biventriküler uyarım ile akut dönemde invaziv ve EKO yöntemleri ile bakılan hemodinamik değerlerde olumlu değişimler elde edilmiştir.
2. Mitral A dalgasının oluşumunu sağlayan, ayrıca mitral yetersizliği gelişip gelişmediğini anlamamızı sağlayan Iterative yöntem ile kardiyak çıktıda artış hakkında bilgi veren çıkım yolu TVI'ın beraber kullanılması diğer yöntemlere göre optimizasyonda kullanılabilecek daha güvenilir bir yöntemdir. Çıkım yolu TVI optimizasyon için tek başına değerlendirmede kullanılmamalıdır.
3. Hem AV aralık hem de interventriküler gecikme süresi ayarlandıktan sonra SV dP/dt max ve LVOT TVI değeri artar.
4. İnterventriküler gecikme süresinin (VV gecikme süresi) ayarlanmasında kullanılan çıkım yolu TVI ve EKG ile bakılan AV gecikme süreleri invaziv yöntemlerle uyumlu olmadığından bu yöntemler yerine alternatif yöntemler geliştirilmelidir.
5. Birinci derecede AV bloğu ve sol dal bloğu olan 14 hastanın % 57'sinde invaziv veya EKO ile optimizasyon yapıldığında sol ventrikül uyarımı öndeyken maksimal hemodinamik verilerin elde edildiği görülmüştür. Bu grup hastalarda pratikte SV uyarımı öncelikli tercih edilerek uzun dönemli sonuçların takip edilmesi uygun olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K. 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 Heart J* 2008; 29: 2388-2442.
2. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2007; 28: 2256-2295.
3. Van Bommel RJ, Bax JJ, et al. Characteristics of heart failure patients associated with good and poor response to cardiac resynchronization therapy: a PROSPECT (Predictors of Response to CRT) sub-analysis. *Eur Heart J* 2009; 30: 2470-2477.
4. Yu CM, Bleeker GB, Fung JW, et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2005; 112: 1580-1586.
5. Bhan A, Kapetanakis S, et al. Optimization of cardiac resynchronization therapy. *Echocardiography* 2008; 25: 1031-1039.
6. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2001; 104: 2996-3007.
7. American Heart Association. 2002 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, TX. American Heart Association; 2001.
Erişim: http://www.americanheart.org/downloadable/heart/HS_State_02.pdf
8. O'Connel JB. The economic burden of heart failure. *Clin Cardiol* 2000; 23: 6-10.
9. Hess OM, Carroll JD. Clinical Assesment of heart failure. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine* (Braunwald E, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP). 8th edition. Philadelphia: Saunders; 2008:1713-34.
10. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 384-416.
11. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 990-1003.
12. Sanderson JE. Heart failure with a normal ejection fraction. *Heart* 2005; 1: 1110-1121.
13. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1948-1955.
14. Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Lévy S, Linde C, Sendon JLL, Nieminen MS, Piérard L, Willem J Remme. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2005; 26: 1115-1140.

15. Murdoch DR, Love MP, Robb SD, McDonagh TA, Davie AP, Ford I, Capewell S, Morrison CE, McMurray JJ. 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.
16. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113:1807–1816.
17. Hardaway B, Tang WHW. Sistolik fonksiyon bozukluğu olan kalp yetersizliği Kardiyovasküler Hastalıklar El Kitabı (Griffin BP, Topol E). Türkçe 3.Baskı, Ankara 2010; 105-122.
18. Rihal CS, Davis KB, Kennedy JW, Gersh BJ. The utility of clinical, electrocardiographic and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function. *Am J Cardiol* 1995; 75: 220-3
19. Gillespie ND, McNeill G, Pringle T, Ogston S, Struthers AD, Pringle SD. Cross sectional study of contribution of clinical assessment and simple cardiac investigations to diagnosis of left ventricular systolic dysfunction in patients admitted with acute dyspnoea. *BMJ* 1997; 314: 936-40.
20. Harlan WR, Oberman A, Grimm R, Rosati RA. Chronic congestive heart failure in coronary artery disease: clinical criteria. *Ann Intern Me* 1977; 86: 133-8.
21. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ. Long term mechanical left ventricular assistance for end stage heart failure. *N Engl Med* 2001; 345:1435-1443.
22. Working Group on Cardiac Rehabilitation & Exercise Physiology and Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Recommendations for exercise testing in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2001; 22: 37-45.
23. De Groote P, Millaire A, Foucher-Hossein C, Nague O, Marchandise X, Ducloux G, et al. Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 948-54.
24. Cohn, JN, Ferrari R, et al. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 569-5.
25. Metra M, Faggiano P, et al. Use of cardiopulmonary exercise testing with hemodynamic monitoring in the prognostic assessment of ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 943-950.
26. Naqvi TZ, Goel RK, et al. Usefulness of left ventricular mass in predicting recovery of left ventricular systolic function in patients with symptomatic idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000; 85: 624-629.
27. Corra U, Giannuzzi P, Adamopoulos S, Bjornstad H, Bjarnason-Wehrens B, Cohen-Solal A, Dugmore D, Fioretti P, Gaita D, Hambrecht R, Hellermans I, McGee H, Mendes M, Perk J, Saner H, Vanhees L. Executive summary of the position paper of the Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology (ESC): core components of cardiac rehabilitation in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005; 12: 321–325.
28. Gohler A, Januzzi JL, Worrell SS, Osterziel KJ, Gazelle GS, Dietz R, Siebert U. A systematic meta-analysis of the efficacy and heterogeneity of disease management programs in congestive heart failure. *J Card Fail* 2006; 12: 554–567.

29. Roccaforte R, Demers C, Baldassarre F, Teo KK, Yusuf S. Effectiveness of comprehensive disease management programmes in improving clinical outcomes in heart failure patients. A meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 1133–1144.
30. Konstam MA, Rousseau MF, et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. SOLVD Investigators. *Circulation* 1992; 86: 431-438.
31. Remme WJ, Swedberg K: Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-60.
32. Pitt B, Zannad F, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.
33. Rodeheffer RJ, Redfield MM. Systolic ventricular dysfunction and pharmacologic therapy in heart failure. *Mayo Clinic Cardiology: Concise Textbook* (Murphy JG, Lloyd MA). 3rd edition. Rochester, MN: Mayo Clinic Scientific Press and New York: Informa Healthcare USA, 2007: 773– 80.
34. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-533.
35. Braunwald E: Normal and abnormal myocardial function. *Harrison's Principles of Internal Medicine* (Fauci A, Braunwald E, Isselbacher K et al). 14th edition. McGraw Hill 1998: 1297.
36. Cohn JN. Structural basis for heart failure. Ventricular remodeling and its pharmacological inhibition. *Circulation* 1995; 91: 2504-2507.
37. Xiao HB, Brecker SJ, et al. Effects of abnormal activation on the time course of the left ventricular pressure pulse in dilated cardiomyopathy. *British Heart Journal* 1992; 68: 403-407.
38. Burkhardt JD, Wilkoff BL. Interventional electrophysiology and cardiac resynchronization therapy: delivering electrical therapies of heart failure. *Circulation* 2007; 115: 2208-20.
39. Gottipaty VK, Krelis SP, Lu F, et al. The resting electrocardiogram provides a sensitive and inexpensive marker or prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 145
40. Baldasseroni S, Opasich C, et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J* 2002; 143: 398-405.
41. Oğuz E, Görgülü Ş. Kardiyak Resenkronizasyonun Kalp Fonksiyonları Üzerine Etkisi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2002; 4: 338-341.
42. Oğuz E. Kardiyak Resenkronizasyon tedavisi. Kalıcı Kalp Pilleri ve İmplant Edilebilir Defibrilatörler (Oto A, Aytemir K, Çeliker A, Köse S, Özın B). *Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basım Evleri* 2006: 191-200.
43. Achilli A, Sassara M, et al. Long-term effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with refractory heart failure and narrow QRS. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 2117-2124.
44. Bleeker G, Schalij BMJ, et al. Relationship between QRS duration and left ventricular dyssynchrony in patients with end-stage heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 544-549.
45. Bax JJ, Ansalone G, et al. Echocardiographic evaluation of cardiac resynchronization therapy: ready for routine clinical use? A critical appraisal. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1-9.

46. Brecker SJ, Xiao HB, et al. Effects of dual-chamber pacing with short atrioventricular delay in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1992; 340:1308-1312.
47. Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H, Olson S, Shafer P, Wooley CF: Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. *Circulation* 1989; 79: 845-53.
48. Özdemir K, Altunkeser BB, Danis G, et al: Effect of the isolated left bundle branch block on systolic and diastolic functions of left ventricle. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 1075-9.
49. Leclercq C, Kass DA. Retiming the failing heart: principles and current clinical status of cardiac resynchronization. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 194-201.
50. Melek MM, Esen ÖB, Esen AM, Barutçu İ. Kalp Yetersizliğinde Resenkronizasyon Tedavisi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2004; 32: 376-389.
51. Turhan S, Kılıçkap M. Kardiyak Resenkronizasyon tedavisinde ekokardiyografi. Klinik ekokardiyografi ve diğer görüntüleme yöntemleri (Erol Ç, Özkan M). 1.baskı MN Medikal ve Nobel Tıp. 2007; 223-230.
52. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, Massari F, Rizzon B, Luzzi G, Guida P, Andriani A, Mastropasqua F, Rizzon P. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1615-22.
53. Bektaşoğlu G, Tandoğan İ. Kardiyak resenkronizasyon tedavisinde ekokardiyografinin rolü. *Cumhuriyet Med J* 2009; 31: 316-330.
54. Pitzalis MV, Iacoviello M, et al. Ventricular asynchrony predicts a better outcome in patients with chronic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 65-69.
55. Sade LE, Özin B, Müderrisoğlu H. Kalpte bölgesel mekanik senkronizasyon bozukluğunun ve resenkronizasyon tedavisine aday hastaların ekokardiyografi ile değerlendirilmesi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2005; 33: 413-422.
56. Zardini M, Tritto M, Bargiggia G, et al: The InSync Italian Registry: analysis of clinical outcome and considerations on the selection of candidates to left ventricular resynchronisation. *Eur Heart J* 2000; 21: 16-22.
57. Bader H, Garrigue S, Lafitte S, et al: Intra-left ventricular electromechanical asynchrony. A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 248-56.
58. Penicka M, Bartunek J, De Bruyne B, et al: Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography. *Circulation* 2004; 109: 978-83
59. Adamson PB, St John Sutton M, Plappert T. Echo-defined ventricular dyssynchrony predicts magnitude of response to cardiac resynchronization. *Circulation* 2002; 106: 381.
60. St John Sutton M, Plappert T, Hilpisch KE. Baseline aortic preejection interval (bAPEI) as a predictor of response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2002; 106: 380.
61. Nishimura RA, Hayes DL, Holmes DR Jr, Tajik AJ: Mechanism of hemodynamic improvement by dual-chamber pacing for severe left ventricular dysfunction: an acute Doppler and catheterization hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 281-8.
62. Ramsaran EK, Spodick DH: Electromechanical delay in the left atrium as a consequence of interatrial block. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1132-4.
63. Kindermann M, Schwaab B, Berg M, Frohlig G: The influence of right atrial septal pacing on the interatrial contraction sequence. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23: 1752-7.

64. Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R, Trambaiolo P, Laurenti A, Fedele F, Santini M. Doppler myocardial imaging in patients with heart failure receiving biventricular pacing treatment. *Am Heart J* 2001; 142: 881-96.
65. Yu CM, Chau E, Sanderson JE, Fan K, Tang MO, Fung WH, Lin H, Kong SL, Lam YM, Hill MR, Lau CP. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation* 2002; 105: 438-45.
66. Garrigue S, Jaïs P, Espil G, Labeque JN, Hocini M, Shah DC, Haïssaguerre M, Clementy J. Comparison of chronic biventricular pacing between epicardial and endocardial left ventricular stimulation using Doppler tissue imaging in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2001; 88: 858-62.
67. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, Molhoek SG, Boersma E, Steendijk P, van der Wall EE, Schalij MJ. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1834-40.
68. Yu CM, Lin H, et al. High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration. *Heart* 2003; 89: 54-60.
69. Notabartolo D, Merlino JD, et al. 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.
70. Sogaard P, Egeblad H, Kim WY, Jensen HK, Pedersen AK, Kristensen BØ, Mortensen PT. Tissue Doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodeling during long-term cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 723-30.
71. Gorcsan J 3rd, Kanzaki H, Bazaz R, Dohi K, Schwartzman D. Usefulness of echocardiographic tissue synchronization imaging to predict acute response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1178-81.
72. Sugeng L, Weinert L, Lang RM. Left ventricular assessment using real time three-dimensional echocardiography. *Heart* 2003; 89: 29-36.
73. Helm RH, Lado AC. Cardiac magnetic resonance assesment of mechanical dyssynchrony. *Curr Opin Cardiol* 2008; 23: 44-6.
74. Daubert JC, Ritter P, Le Breton H, et al: Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into the coronary veins. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 239-45.
75. Çelebi ÖÖ, Diker E. Kardiyak resenkronizasyon tedavi endikasyonları konusunda son kılavuzun önerileri. *Türk Aritmi ve Pacemaker Fizyoloji Dergisi* 2008; 6: 7-13.
76. Fung JW, Yu CM, Yip G, et al: Variable left ventricular activation pattern in patients with heart failure and left bundle branch block. *Heart* 2004; 90: 17-9.
77. Breithardt OA, Sinha AM, Schwammenthal E, et al: Acute effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 765-70.
78. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al: CARE-HF study Steering Committee and Investigators. The CARE-HF study (CARDiac RESynchronisation in Heart Failure study): rationale, design and end-points. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 481-9.
79. Hayes D. Cardiac resynchronization therapy. *Mayo Clinic Cardiology: Concise Textbook*. 3rd ed. Rochester, MN: Mayo Clinic Scientific Press and New York: Informa Healthcare USA 2007: 467-472.
80. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al, for the Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators: Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344: 873-880.

81. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al: Pacing Therapies in Congestive Heart Failure (PATH-CHF) Study Group. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 2026-33.
82. Borek PP. Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi. Kardiyovasküler Hastalıklar El Kitabı (Griffin BP, Topol E) 3.Baskı Ankara 2010; 734-742.
83. Abraham WT, on behalf of the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) Investigators and Coordinators: Rationale and design of a randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with advanced heart failure: The Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). *J Card Fail* 2000; 6: 369-380.
84. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140-2150.
85. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac resynchronization therapy for the prevention of heart failure events. *N Engl J Med* 2009; 361: 1329–1338.
86. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, et al. Focused Update of ESC guidelines on device therapy in heart failure. An update of the 2008 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy *European Heart Journal* 2010, Erişim: www.escardio.org/guidelines, erişim tarihi: 2010
87. Ypenburg C, van Bommel RJ, et al. Long-term prognosis after cardiac resynchronization therapy is related to the extent of left ventricular reverse remodeling at midterm follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 483-490.
88. Mehra MR, Greenberg BH. Cardiac resynchronization therapy: caveat medicus! *J Am Coll Cardiol* 2004;43: 1145-8.
89. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al. Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003; 289: 2685-94.
90. Birnie DH, Tang ASL. The problem of non-response to cardiac resynchronization therapy. *Current Opinion in Cardiology* 2006; 21: 20-26.
91. Cohn JN. New therapeutic strategies for heart failure: left ventricular remodeling as a target. *J Card Fail* 2004; 10: 200–201.
92. Aranda JM, Woo JGW, et al. Management of heart failure after cardiac resynchronization therapy: integrating advanced heart failure treatment with optimal device function. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2193-2198.
93. Diker E. Önemli çalışmalardan özetler: Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi. *Türk Aritmi, Pacemaker ve Elektrofizyoloji Dergisi*. 2008; 6: 125-130.
94. Sade LE, Kanzaki H, Severyn D, Dohi K, Gorcsan J. Quantification of radial mechanical dyssynchrony in patients with left bundle branch block and idiopathic dilated cardiomyopathy without conduction delay by tissue displacement imaging. *Am J Cardiol* 2004; 94: 514-8.
95. Breithardt OA, Stellbrink C, Kramer AP et al. Echocardiographic quantification of left ventricular asynchrony predicts an acute hemodynamic benefit of cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 536–545.

96. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, et al. RethinQ Study Investigators. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2461-71.
97. Jansen, AH, Bracke FA, et al. Correlation of echo-Doppler optimization of atrioventricular delay in cardiac resynchronization therapy with invasive hemodynamics in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006; 97: 552-557.
98. Sawhney NS, Waggoner AD, et al. Randomized prospective trial of atrioventricular delay programming for cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2004; 1: 562-567.
99. Jansen AH, Bracke F, et al. Optimization of pulsed wave tissue Doppler to predict left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19: 185-191.
100. Kurzidim K, Reinke H, et al. Invasive optimization of cardiac resynchronization therapy: role of sequential biventricular and left ventricular pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28: 754-761.
101. Naqvi TZ, Rafique AM, et al. Echo-driven V-V optimization determines clinical improvement in non responders to cardiac resynchronization treatment. *Cardiovasc Ultrasound* 2006; 4: 39.
102. Stanton TN, Hawkins M, et al. How should we optimize cardiac resynchronization therapy? *Eur Heart J* 2008; 29: 2458-2472.
103. Meluzin J, Novak M, Mullerova J, et al. A fast and simple echocardiographic method of determination of the optimal atrioventricular delay in patients after biventricular stimulation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27: 58-64.
104. Tse HF, Yu C, Wong KK, Tsang V, Leung YL, Ho WY, Lau CP. Functional abnormalities in patients with permanent right ventricular pacing: the effect of sites of electrical stimulation. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1451-8.
105. Rodriguez LM, Timmermans C, et al. Variable patterns of septal activation in patients with left bundle branch block and heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 135-141.
106. Schiller NB, Shah PM, Crawford M et al. Recommendations for quantification of the left ventricle by two dimensional echocardiography. *J Am Soc Echo* 1989; 2: 358-67.
107. Molhoek SG, Bax JJ, et al. Long-term follow-up of cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 701-707.
108. Auricchio A, Stellbrink C, et al. 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.
109. Kass DA, Chen CH, et al. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation* 1999; 99: 1567-1573.
110. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, et al. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 2109-2116
111. Kerlan JE, Sawhney NS, et al. Prospective comparison of echocardiographic atrioventricular delay optimization methods for cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2006; 3: 148-154.
112. Vidal B, Sitges M, et al. Optimizing the programming of cardiac resynchronization therapy devices in patients with heart failure and left bundle branch block. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1002-1006.

113. Gold MR, Niazi I, et al. A prospective comparison of AV delay programming methods for hemodynamic optimization during cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 490-496.
114. Waggoner AD, De Las Fuentes L, et al. Left ventricular diastolic filling prior to cardiac resynchronization therapy: implications for atrioventricular delay programming. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008; 31: 838-844.
115. Van Gelder BM, Bracke FA, Meijer A, Lakerveld LJ, Pijls NH. Effect of optimizing the VV interval on left ventricular contractility in cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2004 Jun 15; 93 :1500-1503.
116. Perego GB, Chianca R, Facchini M, Frattola A, Balla E, Zucchi S, Cavaglià S, Vicini I, Negretto M, Osculati G. Simultaneous vs. sequential biventricular pacing in dilated cardiomyopathy: an acute hemodynamic study. *Eur J Heart Fail*. 2003; 5: 305-13.
117. Vanderheyden M, De Backer T, et al. Tailored echocardiographic interventricular delay programming further optimizes left ventricular performance after cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2005; 2: 1066-1072.
118. Sogaard P, Egeblad H, et al. Sequential versus simultaneous biventricular resynchronization for severe heart failure: evaluation by tissue Doppler imaging. *Circulation* 2002; 106: 2078-2084.
119. Bordachar P, Lafitte S, Reuter S, Sanders P, Jais P, et al. Echocardiographic parameters of ventricular dyssynchrony validation in patients with heart failure using sequential biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 2157-2165.
120. Leon AR, Abraham WT, Brozena S, Daubert JP, et al. Cardiac resynchronization with sequential biventricular pacing for the treatment of moderate to severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2298-2304.
121. Vidal B, Tamborero D, et al. Electrocardiographic optimization of interventricular delay in cardiac resynchronization therapy: a simple method to optimize the device. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 1252-1257.