



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Kardiyoloji Anabilim Dalı

**KARDİYAK RESENKRONİZASYON TEDAVİSİ UYGULANAN
HASTALARIN PİL OPTİMİZASYONUNDA İNVAZİF YÖNTEM VE
EKOKARDİYOĞRAFİK YÖNTEMİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hafize Corut

Ankara-2014



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Kardiyoloji Anabilim Dalı

**KARDİYAK RESENKRONİZASYON TEDAVİSİ UYGULANAN
HASTALARIN PİL OPTİMİZASYONUNDA İNVAZİF YÖNTEM VE
EKOKARDİYOĞRAFİK YÖNTEMİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hafize Corut

Tez Danışmanı: Prof. Dr. L. Elif Sade Akdoğan

Ankara-2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince sağladığı imkanlardan dolayı Başkent Üniversitesi kurucu rektörü *Prof. Dr. Mehmet Haberal'a*,

Kardiyoloji eğitimim süresince hem hekimlik mesleğine hem de hayata yaklaşımıyla bizlere örnek olan, engin bilgi ve deneyimlerinden her zaman faydalandığım, çok değerli hocam, kardiyoloji anabilim dalı başkanı *Prof. Dr. Haldun Müderrisoğlu'na*,

Tezimin fikir aşamasında yardımını aldığım, tecrübelerini ve derin bilgi birikimini her zaman bizimle paylaşan, emeği ve desteğini esirgemeyen sayın hocam *Prof. Dr. Bülent Özin'e*,

Tezimin her safhasında yanımda olan, kapısını rahatlıkla çalabildiğim, ekokardiyografi eğitimimde büyük emeği olan tez danışmanım *Prof. Dr. Elif Sade'ye*,

Klinik ve girişimsel kardiyoloji eğitimimde katkıları olan *Prof. Dr. Aylin Yıldırım'a ve Doç. Dr. Alp Aydınalp'e*,

Asistanlık hayatım boyunca desteğini her zaman hissettiğim, aritmi eğitimimde büyük katkıları olan sayın hocam *Prof. Dr. İlyas Atar'a*,

Ekokardiyografi eğitimimde önemli yer tutan sayın hocalarım *Prof. Dr. Melek Uluçam'a, Doç. Dr. Bahar Pirat'a ve Doç. Dr. Serpil Eroğlu'na*, ekokardiyografi teknisyenimiz *Vahide Şimşek'e*,

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden birçok şey öğrendiğim *Yard. Doç. Dr. Kaan Okyay'a, Yard. Doç. Dr. Uğur Abbas Bal'a, Uzm. Dr. Orçun Çiftçi'ye ve Uzm. Dr. Emir Karaçağlar'a*,

Asistanlığımın mutlu ve huzurlu bir ortam içerisinde geçmesinde katkısı olan eşkıdemlim *Dr. Kerem Can Yılmaz* başta olmak üzere *Dr. Selçuk Baysal'a, Dr. Burcu Ersoy'a, Dr. Gökhan Özyıldız'a, Dr. Aslı Bircan'a, Dr. Olgun Çelik'e, Dr. Senem Has Hasırcı'ya, Dr. Özge Turgay'a, Dr. Gürkan İş'e, Dr. Emre Özçalık'a, Dr. Hatice Kozan'a, Dr. Kadirhan Akyol'a, Dr. Afag Jafarzade'ye, Dr. Ersin Doğanözü'ne* ve eğitimim süresince uzmanlığını almış tüm diğer çalışma arkadaşlarıma,

Tez çalışmasındaki yardımlarından dolayı, *kateter laboratuvarı teknisyen, hemşire, personel ve sekreterlerine*,

Bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan ve desteklerini esirgemeyen *annem, babam, ablalarım ve ağabeylerime*,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hafize Corut

Ankara, 2014

ÖZET

KARDİYAK RESENKRONİZASYON TEDAVİSİ UYGULANAN HASTALARIN PİL OPTİMİZASYONUNDA İNVAZİF YÖNTEM VE EKO-KARDİYOĞRAFI YÖNTEMİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT), kalp yetersizliği (KY) tedavisi için yeni bir tedavi yöntemidir. KRT' ye yeterli yanıt alınamayan olgularda kalp pili optimizasyonu olumlu etkiler sağlamaktadır. Bu çalışmada KRT sonrası invazif olarak ve ekokardiyografi ile yapılan optimizasyonun, hemodinami ve hacim cevabı üzerindeki akut ve orta vadedeki etkilerinin karşılaştırılması hedeflenmiştir.

Atrioventriküler (AV) ve ventriküloventriküler (VV) gecikmenin programlamasında invazif yöntem ve ekokardiyografiyi karşılaştıran bu prospektif, klinik çalışmada olgular ekokardiyografi grubu (s=20) ve invazif grup (s=20) olarak ayrılmıştır. Başlangıçta tüm olgularda, her iki metotla, AV gecikme için 60' tan 160 msn' ye, VV gecikme için ise -60' dan, +60 msn' ye kadar tüm aralıklar test edilmiş ve sonrasında olguların yarısı invazif grup, yarısı ekokardiyografi grubu olarak randomize edilmiştir. Optimal AV ve VV gecikmeler, ekokardiyografi ile en iyi sol ventriküler çıkım yolu hız zaman integralini (SİVÇY-HZİ) ve en uygun diyastolik doluş zamanını (DDZ), invazif yöntemle ise en yüksek sol ventrikül dP/dt_{max} 'ını sağlayan değerler olarak tanımlanmıştır. Altı ay sonunda, sistol sonu hacminde $\geq\%15$ azalma, ve ejeksiyon fraksiyonunda (EF) $>\%5$ mutlak artış anlamlı hacim cevabı, New York Kalp Birliği (NYHA) sınıfında ≥ 1 artış ise klinik cevap olarak değerlendirilmiştir.

Optimal AV gecikmeler, $\%57.5$ olguda, en fazla ± 10 ms farkla, optimal VV gecikmeler ise $\%65$ olguda, en fazla ± 20 ms farkla uyumlu olarak saptanmıştır. Ekokardiyografi ile (DDZ: 360 ± 123 msn' den, 467 ± 137 msn' ye; $p < 0.001$, SİVÇY-HZİ: 13.5 ± 4 cm' den, 16 ± 4.4 cm' ye; $p < 0.001$) ve invazif yöntemle (SİV dP/dt_{max} : 1088 ± 327 dynes/s' den, 1336 ± 327 dynes/s' ye; $p < 0.001$) yapılan optimizasyonlarda, akut hemodinamik cevapta istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme olduğu görülmüştür. Altı ay sonunda, invazif yöntemle optimizasyon uygulanan hastaların $\%70$ ' inde klinik cevap, $\%40$ ' ında hacim cevabı, $\%70$ ' inde EF cevabı, ekokardiyografi ile optimizasyon uygulanan hastaların ise $\%45$ ' inde klinik cevap, $\%60$ ' ında hacim cevabı, $\%60$ ' inde EF cevabı izlenmiştir ($p=AD$). Optimizasyon metodu, 6 ay sonunda klinik cevap ve hacim cevabının öngördürücüsü olarak bulunmamıştır.

Sonuç olarak, KRT optimizasyonunda hem invazif hemodinamik, hem de ekokardiyografi Doppler metodlarının, uygulanabilir ve etkili yöntemler olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kalp yetersizliği, Kardiak Resenkronizasyon Tedavisi, Optimizasyon

ABSTRACT

COMPARISON OF DOPPLER ECHOCARDIOGRAPHIC AND INVASIVE HEMODYNAMIC METHODS FOR OPTIMIZATION OF PATIENTS RECEIVING KARDIAK RESYNCHRONIZATION THERAPY

Cardiac resynchronization therapy (CRT) is a novel therapy for patients with heart failure. Pacemaker optimization has favorable effects on patients who are poor responders to CRT. We aimed to compare acute and mid-term effects of invasive and echocardiographic optimization methods on hemodynamic and volume response after CRT.

In this prospective, clinical trial, to compare invasive and echocardiographic methods for atrioventricular (AV) and ventriculoventricular (VV) delay programming we randomized patients to either echocardiographic (n=20) or invasive method (n=20). AV delays from 60 to 160 ms, VV delays from -60 to +60 were tested by both methods in all patients initially, then the patients were randomly assigned to either invasive or echocardiography results for follow-up. Optimal AV and VV delays were defined as the ones that yielded the largest left ventricular outflow tract time velocity integral (LVOT-TVI) and diastolic filling time (DFT) by echocardiography and the largest LV dP/dt_{max} by invasive method. End systolic volume (ESV) decrease $\geq 15\%$ and absolute ejection fraction (EF) increase $> 5\%$ were considered as significant volume response, NYHA class increase ≥ 1 as clinical response at 6 months.

Initially determined optimal AV delays were concordant in 57.5% of patients within ± 10 ms, and VV delays were concordant in 65% of patients within ± 20 ms. We observed significant improvement in acute hemodynamic response by echo-guided optimization (improvement in DFT: from 360 ± 123 ms to 467 ± 137 ms; $p < 0.001$, and LVOT-TVI: from 13.5 ± 4 cm to 16 ± 4.4 cm ; $p < 0.001$) and by invasive optimization (improvement in LV dP/dt_{max} : from 1088 ± 327 dynes/s to 1336 ± 327 dynes/s; $p < 0.001$). At 6 months, by invasive optimization 70% of patients were clinical responders, 40% were volume responders, 70% were EF responders, and by echo-guided optimization these ratios were 45%, 60%, 60% respectively ($p = NS$). Optimization method did not predict clinical or volume response at 6 months.

In conclusion, both invasive hemodynamic and echocardiographic Doppler methods are comparable and effective for CRT optimization.

Key words; Heart Failure, Cardiac Resynchronization Therapy, Optimization

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
İNGİLİZCE ÖZET.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR.....	x
ŞEKİL BAŞLIKLARI.....	xii
TABLO BAŞLIKLARI.....	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Kalp Yetersizliğinin Tanımı ve Epidemiyolojisi.....	2
2.2. Kalp Yetersizliğinde Tanımlayıcı Terimler.....	2
2.2.1. Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği.....	2
2.2.2. Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetersizliği.....	3
2.3. Kalp Yetersizliğinde Sınıflama.....	3
2.4. Kalp Yetersizliğinin Etiyolojisi.....	5
2.5. Kalp Yetersizliğinde Tanı.....	5
2.5.1. Belirti ve Bulgular.....	5
2.5.2. Genel Tanısal Testler.....	6
2.6. Kalp Yetersizliğinde Prognoz.....	7
2.7. Kalp Yetersizliğinin Tedavisi.....	9
2.7.1. Kalp Yetersizliğinde İlaç Tedavisi.....	9
2.7.1.1. Anjiotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) İnhibitörleri ve Beta Blokerler.....	9
2.7.1.2. Mineralokortikoid/aldosteron reseptör antagonistleri.....	9
2.7.1.3. Anjiotensin reseptör blokerleri (ARB).....	10
2.7.1.4. İvabradin.....	10
2.7.1.5. Digoksin ve diğer dijital glikozidleri.....	10
2.7.1.6. Hidralazin ve isosorbid dinitrat kombinasyonu.....	10
2.8. Kardiak resenkronizasyon tedavisi.....	11
2.9. Kardiak resenkronizasyon tedavisi klinik çalışmaları.....	12
2.9.1. Ciddi kalp yetersizliğinde yapılan kardiak resenkronizasyon tedavisi çalışmaları.....	12

2.9.2. Orta-hafif kalp yetersizliğinde yapılan kardiyak resenkronizasyon tedavisi çalışmaları.....	13
2.10. Kardiyak resenkronizasyon tedavisinin kılavuzlardaki yeri.....	14
2.11. Kardiyak senkronizasyon bozukluğu - Mekanik senkronizasyon bozukluğu değerlendirilmesi.....	16
2.11.1. Atriyovenriküler dissenkroni değerlendirmesi.....	17
2.11.2. Ventriküller arası senkronizasyon bozukluğu değerlendirilmesi.....	17
2.11.3. M-mod ekokardiyografi ile ventrikül içi senkronizasyon bozukluğu değerlendirilmesi.....	18
2.11.4. Doku Doppler ekokardiyografi ile ventrikül içi senkronizasyon bozukluğunun değerlendirilmesi.....	19
2.11.5. <i>Strain ve strain rate</i> görüntüleme.....	20
2.11.6. Doku senkronizasyon görüntüleme.....	20
2.11.7. Üç boyutlu ekokardiyografi ile senkronizasyon bozukluğu değerlendirilmesi.....	21
2.12. İmplantasyon prosedürü.....	21
2.13. İmplantasyon komplikasyonları.....	22
2.14. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi sonrası izlem.....	22
2.15. Kardiyak resenkronizasyon tedavisine yanıtın değerlendirilmesi.....	23
2.16. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi programlanması.....	25
2.16.1. Atriyovenriküler gecikme optimizasyonu.....	26
2.16.1.1. Atriyovenriküler gecikme optimizasyonunda kullanılan ekokardiyografi dışındaki yöntemler.....	27
2.16.1.1.1. Girişimsel sol ventrikül dP/dt max.....	27
2.16.1.2 Atriyovenriküler gecikme optimizasyonunda kullanılan ekokardiyografi yöntemleri.....	27
2.16.2. Ventrikül – Ventrikül aralığının optimizasyonu.....	29
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	31
3.1. Hastalar.....	31
3.2. Çalışma Protokolü.....	31
3.3. Pil implantasyonu ve sol ventrikül kateterizasyonu.....	32
3.3.1. İnvazif yöntemle atriyovenriküler - ventriküloventriküler gecikme optimizasyonu.....	32
3.4. Ekokardiyografi.....	33

3.4.1. Kalp işlevlerinin ekokardiyografi ile değerlendirilmesi	33
3.4.2. Ekokardiyografi ile atriyoventriküler - ventriküloventriküler gecikme optimizasyonu	33
3.5. İstatistiksel analiz	34
4. BULGULAR	36
4.1. İki yöntemle yapılan optimizasyonun akut hemodinamik etkisi	41
4.2. İki yöntemle yapılan optimizasyonun kronik hemodinamik etkisi	43
4.3. Klinik ve hacim cevabının öngördürücüleri	49
4.4. Atriyoventriküler - ventriküloventriküler gecikme sürelerinin dağılımına göre ekokardiyografi ve hemodinami parametrelerindeki değişimler	50
4.5. Optimal atriyoventriküler gecikme süreleri her iki yöntemle uyumlu bulunan ve bulunmayan hastalarda altı aylık sonuçlar	53
5. TARTIŞMA	55
5.1. Kısıtlılıklar	60
5.2. Sonuç	60
6. KAYNAKLAR	61

KISALTMALAR

ACC/AHA	: American Collage of Cardiology/American Heart Association
ADEİ	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
AF	: Atriyal fibrilasyon
ARB	: Anjiotensin reseptör blokörü
Ao-HZİ	: Aort hız-zaman integrali
AV	: Atriyo-ventriküler
CARE-HF	: Cardiac REsynchronization-Heart Failure
COMPANION	: The Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure
DEF-KY	: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
ESC	: European society of cardiology
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
EF	: Ejeksiyon fraksiyon
EMPHASİS-HF	: Eplerenon in Mild Patients Hospitalization and Survival in Heart Failure
ICD	: İmplant edilebilir kardiyak defibrilatör
KAH	: Koroner arter hastalığı
KEF-KY	: Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
KY	: Kalp yetersizliği
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KRT	: Kardiyak resenkronizasyon tedavisi
LBBS	: Sol dal bloğu
SIVÇY-HZİ	: Sol ventrikül çıkım yolu hız-zaman integrali
MADIT-CRT	: Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy
METS	: Metabolik eşdeğer
MIRACLE	: Multicenter Insync Randomized Clinical Evaluation
MUSTIC	: Multisite Stimulation In Cardiomyopathy
MY	: Mitral yetersizliği
NYHA	: New York Kalp Birliği
OMT	: Optimal medikal tedavi

RAFT	: Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure
REVERSE-HF	: Resynchronization Reverses Remodelling in Systolic Left Ventricular Dysfunction-Heart Failure
TSİ	: Doku senkronizasyon görüntülemesi
TTİ	: Tissue tracking inceleme
VV	: Ventriküloventriküler
VO_{2max}	: Zirve oksijen tüketimi

ŞEKİL BAŞLIKLARI

Şekil 2.1. Atriyoventriküler ileti gecikmesinin mitral doluş akımlarına ve mitral yetersizliğine etkisi.....	17
Şekil 2.2. Aort ve pulmoner kapakların açılması arasındaki süre farkı ve ventriküller arası senkronizasyon bozukluğu miktarı.....	18
Şekil 2.3. M Mode ekokardiyografi ile septal ile arka duvar hareketleri arasındaki gecikme.....	19
Şekil 2.4. Kalp siklusu boyunca miyokart doku Doppler hızlarının grafiksel gösterilmesi.....	20
Şekil 4.1. Kardiyaj resenkronizasyon tedavisi sonrası 6. ayda klinik cevap, hacim cevabı ve atım oranı cevabının optimizasyon grubuna göre yüzde dağılımı.....	46
Şekil 4.2. Ekokardiyografi ile ve invazif olarak optimizasyon yapılan gruplarda sırasıyla SIVÇY-ZHİ ve dP/dt'de meydana gelen % değişimin atriyo-ventriküler gecikme sürelerine göre dağılımı.....	51
Şekil 4.3. Ekokardiyografi ile ve invazif olarak optimizasyon yapılan gruplarda sol ventrikül sistol sonu hacimlerinde meydana gelen % değişimin atriyo-ventriküler gecikme sürelerine göre dağılımı.....	51
Şekil 4.4. Ekokardiyografi ile ve invazif olarak optimizasyon yapılan gruplarda sırasıyla sol ventrikül çıkım yolu zaman-hız integrali ve dP/dt'de meydana gelen % değişimin ventrikülo-ventriküler gecikme sürelerine göre dağılımı.....	52
Şekil 4.5. Ekokardiyografi ile ve invazif olarak optimizasyon yapılan gruplarda sol ventrikül sistol sonu hacimlerinde meydana gelen % değişimin ventrikülo-ventriküler gecikme sürelerine göre dağılımı.....	52
Şekil 4.6. Hesaplanan her iki yöntem ile uyuşan ve uyuşmayan hastaların sol ventrikül sistol sonu hacim değişimleri.....	54

TABLO BAŞLIKLARI

Tablo 2.1. New York Kalp Birliği fonksiyonel sınıflandırması.....	4
Tablo 2.2. ACC/AHA kalp yetersizliği klinik evrelemesi.....	4
Tablo 2.3 Tipik kalp yetersizliği belirti ve bulguları.....	6
Tablo 2.4. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi için kılavuz endikasyonları.....	15
Tablo 2.5. Kardiyak resenkronizasyon tedavisine olumlu yanıtın klinik ve bazı temel ekokardiyografik göstergeleri.....	24
Tablo 4.1. Ekokardiyografi ve invazif yöntemle optimizasyon uygulanan hastaların temel özellikleri.....	37
Tablo 4.2. Ekokardiyografi ve invazif yöntemle optimizasyon uygulanan hastaların bazal ekokardiyografik özellikleri.....	38
Tablo 4.3. Kardiyak resenkronizasyonda kullanılan cihaz ve elektrotların başlangıç özellikleri.....	39
Tablo 4.4. İnvaziv olarak saptanan optimal atriyo-ventriküler süreleri ile ekokardiyografi ile saptanan optimal atriyo-ventriküler sürelerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 4.5. İnvaziv olarak saptanan optimal atriyo-ventriküler süreleri ile ekokardiyografi ile saptanan optimal atriyoventriküler sürelerinin karşılaştırılması.....	41
Tablo 4.6. Ekokardiyografi yöntemiyle atriyo-ventriküler – ventrikülo-ventriküler gecikme optimizasyonunun akut hemodinamik etkisi.....	42
Tablo 4.7. İnvazif yöntemle atriyo-ventriküler – ventrikülo-ventriküler gecikme optimizasyonunun akut hemodinamik etkisi.....	42
Tablo 4.8. Tüm hastalarda atriyo-ventriküler – ventrikülo-ventriküler gecikme ayarı ile bazal değerlerde elde edilen maksimal hemodinamik değişim düzeyleri.....	42
Tablo 4.9. Ekokardiyografi yöntemiyle atriyo-ventriküler – ventrikülo-ventriküler gecikme optimizasyonu yapılan hastaların bazal ve 6. ay ekokardiyografi bulguları farkının karşılaştırılması.....	43
Tablo 4.10. Ekokardiyografi ile optimizasyon yapılan hastalarda bazal ve 6. ay QRS süresi ve New York Kalp Birliği fonksiyonel sınıflandırması karşılaştırılması.....	44

Tablo 4.11. İnvazif yöntemle atriyo-ventriküler – ventrikulo-ventriküler gecikme optimizasyonu yapılan hastaların bazal ve 6. ay ekokardiyografi bulguları.....	45
Tablo 4.12. İnvazif yöntemle optimizasyon yapılan hastalarda bazal ve 6. ay QRS süresi ve New York Kalp Birliği fonksiyonel sınıflandırması karşılaştırılması.....	45
Tablo 4.13. 6. ayda ölçülen parametrelerde meydana gelen değişimlerin ekokardiyografi ve invazif optimizasyon gruplarında karşılaştırılması.....	47
Tablo 4.14. 6. ayda değerlendirilen elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve klinik parametrelerin iki grup arasında karşılaştırılması.....	48
Tablo 4.15. Regresyon analizi ile klinik cevap belirleyicileri.....	49
Tablo 4.16. Regresyon analizi ile yeniden şekillenme belirleyicileri.....	50
Tablo 4.17. Her iki yöntem ile uyuşan ve uyuşmayan atriyo-ventriküler gecikme gruplarındaki hastaların karşılaştırılması.....	53

1-GİRİŞ ve AMAÇ

Geride bıraktığımız 20 yıl boyunca yaşlı nüfus popülasyonunun artması, koroner olay gelişen hastalarda sağkalımı uzatmada kaydedilen başarılar ve sol ventrikül disfonksiyonunun daha iyi medikal tedavisi neticesinde özellikle endüstriyel toplumlarda kalp yetersizliği (KY) insidans ve prevalansı artmıştır. Medikal tedaviler, kaydedilen ilerlemelere rağmen KY' yi önlemede ya da ilerleyişini tersine çevirmede yeterince etkili değildir (1). İleri evre KY' si olan hastaların genelde %50' si 4 yıl içinde ölmektedir (1). KY nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların %40' ı 1 yıl içinde ölmekte ya da yeniden hastaneye yatırılmaktadır (1). Elektriksel ileti gecikmeleri, altta yatan kardiyomyopatisi olan hastalarda, sol ventrikül işlev bozukluğunu ve KY belirtilerini artırır.

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT), senkronizasyon bozukluğuna bağlı sol ventrikül fonksiyonlarındaki bozulmanın kalp stimülasyonu yöntemiyle düzeltilmesidir. KRT ile optimum farmakolojik tedaviye karşın New York Kalp Birliği (NYHA) işlevsel sınıfı III veya IV, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) $\leq$ %35, sol ventrikül diastol sonu çapı >55 mm ve QRS süresi ≥ 120 ms olan hastalarda fonksiyonel kapasitede artış, semptomlarda iyileşme, mortalitede anlamlı derecede azalma saptanmıştır (2). Ayrıca KRT' nin sol ventrikül yeniden şekillenmesini tersine döndürdüğü, sol ventrikül sistol sonu ve diastol sonu basıncını azalttığı ve sol ventrikül EF' yi artırdığı gösterilmiştir (3). KRT oldukça yüksek maliyetli bir tedavi şeklidir. Her ne kadar KRT ileri evre KY' si olan hastalarda mortalite ve morbiditeyi azaltan bir tedavi seçeneği olsada hastaların yaklaşık %25–30' unda KRT ile semptomlarda düzelme görülmeyebilir. Tedaviye yanıtızlığın nedenlerinden biri olarak işlem sonrası dönemde uygun AV ve VV gecikme sürelerinin ayarlanmaması gösterilmiştir (3,4). AV-VV gecikme optimizasyonu hem invazif olarak hem de ekokardiyografi ile yapılabilmektedir. Bugüne kadar daha pratik olması nedeniyle programlama yapılırken daha çok ekokardiyografi kullanılmıştır. Bazı çalışmalar invazif yöntem kullanılarak da AV-VV gecikme ayarının optimal şekilde yapılabileceğini göstermektedir (5,6). Ancak hangi yöntemle yapılan AV-VV gecikme optimizasyonunun daha iyi sonuçları sağladığını gösteren karşılaştırmalı bir çalışma yoktur. Hemodinamik düzelmeyi sağlayacak en uygun optimizasyon yöntemini saptamak amacıyla invazif olmayan ve invazif yöntemlerin karşılaştırıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır. Biz çalışmamızda, invazif hemodinamik göstergeler ve Doppler ekokardiyografi göstergeleri kılavuzluğunda AV ve VV gecikme optimizasyonu yapılan hastaların akut ve orta dönemde tedaviye yanıtlarını karşılaştırarak, bu iki yöntemin birbirine üstün olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalp yetersizliği tanımı ve epidemiyolojisi

Kalp yetersizliği, kalbin yapısal ve fonksiyonel bir bozukluğu nedeniyle dolumunun ve/veya boşalmasının bozulduğu, vücudun metabolik ihtiyaçlarını karşılayabilecek düzeyde yeterli kanı pompalayamadığı karmaşık bir klinik sendromdur. Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti KY kılavuzunda klinik tablonun özelliklerini temel alan bir KY tanımlaması yapılmıştır. Buna göre, KY hastalarında aşağıdaki özellikler vardır:

- Tipik KY semptomları (dinlenme ya da egzersiz sırasında nefes darlığı, halsizlik, yorgunluk, bacak şişliği)
- Kalp yetersizliği bulguları (taşikardi, taşipne, akciğerde raller, plevrada efüzyon, jüğüler ven basıncında artış, bacaklarda ödem, hepatomegali)
- Dinlenme sırasında kalpte yapısal ya da işlevsel anormalliğe ilişkin objektif kanıt (kardiyomegali, üçüncü kalp sesi, kalp üfürümleri, ekokardiyografide anormallikler, natriüretik peptid konsantrasyonunda artış) (1,7)

Kalp yetersizliği insidansı ve prevalansı giderek artmaktadır. Gelişmiş ülkelerde erişkin toplumun %1-2' sinde KY' ye rastlanmakta, KY prevalansı 70 yaş ve üzerindeki bireylerde >%10' a kadar yükselmektedir (10). 2013 yılında yapılan bir güncellemede Amerika Birleşik Devletleri' nde (ABD) 5,1 milyon KY hastası bulunmaktadır (8). Dünyada ise toplam 23 milyon KY hastası olduğu tahmin edilmektedir (9).

2.2. Kalp yetersizliğinde tanımlayıcı terimler

2.2.1. Akut ve kronik kalp yetersizliği

Kalp yetersizliği, semptomların başlangıç hızına göre akut veya kronik KY şeklinde sınıflandırılmaktadır. Akut KY hızlı başlayan ya da bulgu ve semptomlarda hızlı bir değişiklik gözlenen ve acil tedavi gerektiren KY olarak tanımlanmaktadır. Akut KY, yeni başlayan KY olabileceği gibi mevcut kronik KY' nin ağırlaşması da olabilir. Kronik KY' de ise adaptif mekanizmaların tedrici aktivasyonu ve kalpte büyüme vardır. İkibin sekiz Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti KY kılavuzunda klinik tablonun özelliklerini temel alan yeni bir KY sınıflandırması yapılmıştır (1).

Bunlar;

Yeni başlangıçlı: İlk kez gelişen, akut ya da yavaş başlangıçlı

Geçici: Yineleyen ya da ataklarla seyreden, örneğin; hafif miyokardit, iskemi sırasında geçici kötüleşme

Kronik: İnatçı, stabil, ağırlaşan ya da kötüleşen olarak tanımlanmıştır. Kronik KY bulunan hastalarda KY' nin ağırlaşması (kötüleşme) hastaneye yatış gerektiren en yaygın KY formudur.

2.2.2. Sistolik ve diyastolik kalp yetersizliği

Kalp yetersizliği fonksiyon bozukluğunun tipine göre sistolik ve diyastolik KY şeklinde sınıflandırılmaktadır. Kalp yetersizliğinin semptom ve bulguları sistolik işlevlerde anormalliğe bağlı kanın kalpten atılmasındaki kusurdan kaynaklanıyorsa sistolik KY, ventrikül dolumunda bozulmaya yol açan diyastolik işlev bozulmasından kaynaklanıyorsa diyastolik KY' den bahsedilir (11). Kalp yetersizliği hastalarının en az yarısında EF düşüktür ($EF \leq 35$). Hipertansiyon ve diyabet olasılıkla pek çok olguda katkıda bulunan etmenler olsada, koroner arter hastalığı (KAH) sistolik KY olgularının yaklaşık üçte ikisinin nedenidir (12). Diyastolik KY bulunan hastalarda KY semptom ve/veya bulguları vardır ve sol ventrikül $EF > 40-50$ dolaylarında korunmaktadır (13). Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY (KEF-KY) hastaları, düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY (DEF-KY) hastalarına göre daha yaşlı, sıklıkla kadın cinsiyette ve genellikle daha obez hastalardır. Bu grup hastada KAH' a daha az, hipertansiyon ve atriyal fibrilasyona (AF) ise daha sık rastlanmaktadır. KEF-KY hastalarının prognozu DEF-KY hastalarına göre daha iyidir (14).

2.3. Kalp yetersizliğinde sınıflama

Kalp yetersizliğinin şiddetini belirlemede çoğu zaman NYHA fonksiyonel sınıflandırması kullanılmaktadır (Tablo 2.1) (1,19).

Tablo 2.1. New York Kalp Birliği fonksiyonel sınıflandırması

Sınıf I	Fiziksel aktivitede kısıtlanma yok. Olağan fiziksel aktivite yorgunluk, çarpıntı veya dispneye neden olmaz	Hastalar ≥ 7 metabolik eşdeğeri (METS) enerji gerektiren aktiviteleri rahat yaparlar
Sınıf II	Fiziksel aktivitede hafif kısıtlanma var. İstirahatte rahat, olağan fizik aktivite halsizlik, çarpıntı veya dispneye yol açıyor.	Hastalar ≤ 5 METS enerji gerektiren aktiviteleri rahat yaparlar. Hastalar ≥ 7 METS enerji gerektiren aktiviteleri yapamazlar.
Sınıf III	Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlanma var. İstirahatte rahat ancak olağan düzeyin altında fiziksel aktivitede halsizlik, çarpıntı veya dispneye yol açıyor	Hastalar ≤ 2 METS enerji gerektiren aktiviteleri rahat yaparlar. Hastalar ≥ 5 METS enerji gerektiren aktiviteleri yapamazlar.
Sınıf IV	şıkayetsiz hiçbir fiziksel aktiviteyi yapamaz. İstirahat sırasında da semptomlar var. Herhangi bir fiziksel aktivite ile şıkayetler artmaktadır.	Hastalar ≥ 2 METS enerji gerektiren aktiviteleri kesin yapamaz

Bunun dışında , ACC/AHA KY kılavuzunda, KY’ nin ilerleyen sürecini kliniğe yansıtmak ve tedavi planını çizmek için bir sınıflama yayınlanmıştır (Tablo 2.2) (20).

Tablo 2.2 ACC/AHA kalp yetersizliği klinik evrelemesi

Evre A	Yapısal kalp hastalığı olmayan KY açısından yüksek riskli hastalar
Evre B	Yapısal kalp hastalığı olan ancak KY semptomları gelişmemiş hastalar
Evre C	Altta yatan kalp hastalığı ile ilişkili şimdi veya daha önce KY semptomları olan hastalar
Evre D	Maksimum tıbbi tedaviye rağmen istirahatte belirgin semptomları olan ve özel girişimler ihtiyaç duyan hastalar.

2.4. Kalp yetersizliğinin etiyolojisi

Kalpte başlıca işlevsel bozukluk nedenleri, kalp kasında hasar ya da kayıplar, akut ya da kronik iskemi, hipertansiyonla damar direncinde artış ya da AF gibi bir taşiaritminin gelişmesidir (15,16). Yaygın KY nedenleri aşağıda sınıflandırılmıştır:

- Koroner arter hastalığı (en sık)
- Hipertansiyon
- Kardiyomiyopatiler (Hipertrofik, dilate, restriktif, aritmojen sağ ventriküler, sınıflandırılmamış)
- Kapak hastalıkları
- Aritmiler (en sık yüksek ventrikül hızlı AF)
- İlaçlar (Antiaritmikler, sitotoksik ilaçlar vb.)
- Toksinler
- Endokrin (Diabetes mellitus, hipo/hipertroidi, Cushing sendromu, adrenal yetersizlik, feokromasitoma, aşırı büyüme hormonu)
- Nutrisyonel (Tiamin, selenyum, karnitin eksikliği. Obezite, kaşeksi)
- İnfiltratif (Sarkoidoz, amiloidoz, hemokromatoz, bağ dokusu hastalığı)
- Diğer (Chagas hastalığı, HIV enfeksiyonu, peripartum kardiyomyopati, son evre böbrek yetersizliği) (15,17,18).

2.5. Kalp yetersizliğinde tanı

2.5.1. Belirti ve bulgular

Kalp yetersizliği tanısı özellikle erken evrelerde zor olabilmektedir. Sol ventrikül disfonksiyonu olan hastaların yaklaşık yarısı asemptomatiktir. Semptomu olan hastalar arasında en sık ve en erken semptom özellikle eforla olan nefes darlığıdır. Kalp yetersizliği belirti ve bulguları (Tablo 2.3) bireye özgül değildir. Belirti ve bulguların saptanması ve yorumlanması obez bireylerde, yaşlılarda ve kronik akciğer hastalığı olanlarda özellikle zor olabilir (1,26).

Tablo 2.3 Tipik kalp yetersizliği belirti ve bulguları

Belirtiler	Bulgular
Nefes darlığı , ortopne	Jügüler ven basıncında artış
Egzersiz toleransında azalma	Hepatojuguler reflü
Paroksizmal noktürnal dispne	Üçüncü kalp sesi, üfürüm
Ayak bileği şişliği	Periferik ödem
Çarpıntı, senkop	Akciğerlerde krepitasyon
Kilo artışı (>2 kg/hafta)	Akciğerlerde havalanma azlığı, bazallerde matite
Hışıltı, gece gelen öksürük,	Taşikardi, düzensiz nabız, taşipne (>16 solunum/dk)
İştahsızlık, şişkinlik hissi	Hepatomegali, asit
Kilo kaybı (İleri yetersizlikte)	Kaşeksi

2.5.2. Genel tanısal testler

Hikâye ve fizik muayene ile oluşan KY kuşkusu, objektif testlerle doğrulanmalıdır. Kalp yetersizliği olan hastaların değerlendirilmesinin diğer amaçları, kalpte işlev bozukluğu tipinin ve nedensel faktörlerin ortaya çıkarılması, prognozu belirlemek ve tedaviyi yönlendirmektir (27). Hastayı değerlendirirken tanıyı teyit etmek için;

- Natriüretik peptid
- Elektrokardiyografi (EKG)
- Göğüs radyografisi
- Ekokardiyografi (EKO)

en önemli tetkilerdir.

Kalp yetersizliğinin nedeninin aydınlatmak ve tedaviyi planlamak için ise;

- Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme
- Bilgisayarlı Tomografi görüntüleme
- Radyonüklid ventrikülografi
- Akciğer fonksiyon testleri
- Egzersiz testi (Altı dakika yürüyüş testi ile semptomlar değerlendirilebilir)
- Holter (Çarpıntı ve senkop gibi şikâyeti olanlarda aritmilerin takibinde)
- İnvaziv yöntemler: Koroner anjiyografi, sağ kalp kateterizasyonu, pulmoner arter kateterizasyonu, endomiyokardiyal biyopsi kullanılabilir (18,19,28) .

2.6. Kalp yetersizliğinde prognoz

Kalp yetersizliği, yüksek mortalite hızı ile ilişkilidir. Genelde hastaların %50' si 4 yıl içinde ölmektedir. Kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların %40' ı 1 yıl içinde ölmekte ya da yeniden hastaneye yatırılmaktadır (1). Yapılan çalışmalarda, KEF-KY hastalarının mortalitesi de normal popülasyona göre yüksek saptanmıştır (21).

Sistolik KY' de mortalite ile ilişkili pek çok faktör bulunmaktadır. New York Kalp Birliği fonksiyonel sınıfı, azalmış sol ventrikül EF ve azalmış kardiyak indeks, diastolik işlev bozukluğu, azalmış sağ ventrikül işlevi, maksimal egzersizle zirve oksijen basıncının düşmesi, doku perfüzyonunun bozulmasına bağlı bulgular sistolik KY olgularında prognoz belirleyici olarak en sık kullanılan faktörlerdir. Tedavi ile hemodinamik düzelmenin olmaması ve konjesyon bulgularının devam etmesi (ortopne, juguler venöz dolgunluk, ödem, kilo artışı ya da diüretik ihtiyacının artışı) kötü prognozla ilişkilidir (22). Komorbid faktörler ve KY' nin nedeni de önemli prognoz göstergelerindendir (23,24,25). Bunlar dışında erkek cinsiyet, S3 veya yükselmiş juguler venöz basınç, fonksiyonel mitral yetersizliği varlığı, 6 dakikalık yürüme mesafesi, düşük kan basıncı, yüksek pulmoner arter basıncı ve EKG' de uzun QRS süresi ve sol dal bloğu (LBBB) saptanması mortalite belirleyicilerindendir. Sağkalım ile noradrenalin, renin, arjinin-vazopressin, aldosteron, atrial ve B tipi natriüretik peptitler, endotelin-1 düzeyleri, C-reaktif protein düzeyleri arasında güçlü ters korelasyon saptanmıştır.

Sistolik KY' de kullanılan prognostik değişkenler aşağıda verilmiştir:

- Demografik özellikler, hikâye ve fizik muayene
 - Yaş, cinsiyet, NYHA sınıfı, vücut kitle indeksi
 - Konjesyon bulguları, artmış jugular venöz basınç, S3, düşük sistolik kan basıncı, yüksek kalp hızı
 - Diyabetes mellitus, böbrek işlev bozukluğu, depresyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)
 - İskemik etyoloji, miyokard enfarktüsü hikâyesi
- Rutin laboratuvar testler
 - Serum sodyumu
 - Karaciğer enzimleri, bilirubin
 - Serum kreatinin/kreatinin klirensi
 - BUN/üre

- Serum albumini
- Ürik asit
- Hemoglobin
- Troponin I/T
- Üriner albümin kreatinin oranı
- Nörohormonlar, sitokinler ve ilişkili faktörler
 - Plazma renin aktivitesi
 - Anjiotensin II
 - Aldosteron
 - Katekolaminler
 - Endotelin-1
 - Natriüretik peptitler
 - Vazopresin/Ko-peptin
 - Sitokinler
- Elektrokardiyografi bulguları
 - Geniş QRS
 - Sol ventrikül kalınlaşması
 - Atrial fibrilasyon
 - Kompleks ventrikül aritmileri
 - Kalp hızı değişkenliğinde azalma
- Görüntüleme
 - Sol ventrikül boyutları ve oransal kısılma
 - Telekardiyografide kardiyotorasik oran
 - Duvar hareket indeksi
 - Atım oranı
 - Sol atrium boyutu
 - Restriktif dolma paterni
 - Azalmış sağ ventrikül fonksiyonu
 - İskemi ve canlılık değerlendirmesi, aritmojenik substrat
- Egzersiz testi/hemodinamik değişkenler (dinlenme/egzersiz)
 - Zirve oksijen tüketimi (VO_{2max})
 - Maksimum/pik (normal >20 mL/kg/dk)

- 6-dk yürüme testi (normal >600 md)
- Kardiak indeks (normal >2.5 L/min/m²)
- Sol ventrikül diyastol sonu basıncı/pulmoner arter köşe basıncı (normal <12 mmHg)

2.7. Kalp yetersizliğinin tedavisi

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

2.7.1. Kalp yetersizliğinde ilaç tedavisi

2.7.1.1. Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve betablokerler

Sistolik KY hastalarında morbidite ve mortaliteyi azalttıkları gösterilmiştir. Bu tedavilerin birbirini tamamlayıcı olduğu ve sistolik KY tanısı konduktan sonra mümkün olan en kısa sürede başlanmalarına ilişkin görüş birliği bulunmaktadır. Betablokerler sıklıkla EF' de önemli iyileşme sağlarken, ADEİ' lerin sol ventrikül yeniden şekillenmesi üzerinde ılımlı etkisi bulunmaktadır (59, 89, 90, 91).

2.7.1.2. Mineralokortikoid/aldosteron reseptör antagonistleri

Kontrendikasyon ya da tolerans sorunu yoksa sol ventrikül EF≤%35 olan ve semptomatik KY bulunan, betabloker veya ADEİ' ler ile tedavi edilmekte olan ve ciddi böbrek işlev bozukluğu olmayan veya hiperkalemisi olmayan hastalarda endikedir. Eplerenona ek olarak infarktüs sonrası sol ventrikül EF<%40 olan hastalarda endikedir (92, 93, 94).

2.7.1.3. Anjiotensin reseptör blokerleri

Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) temel olarak ADEİ' leri tolere edemeyen hastalarda alternatif olarak önerilir (95). Ancak sol ventrikül EF<%40 olan, ADEİ ve betabloker ile optimal tedaviye rağmen semptomatik seyreden KY hastalarında ARB' ler artık ilk tercih değildir. Bunun nedeni, EMPHASİS-HF çalışmasında, eplerenonun ARB üzerine eklenmesine göre ADEİ' lere eklenmesi ile mortalite ve morbiditede daha büyük bir azalma sağlamasıdır.

2.7.1.4. İvabradin

Sinüs düğümündeki If kanallarını inhibe eden bir ilaçtır. Tek bilinen farmakolojik etkisi sinüs ritmindeki hastalarda kalp hızını yavaşlatmasıdır.

2.7.1.5. Digoksin ve diğer dijital glikozidleri

Semptomatik KY ve AF' si olan hastalarda, öncelikle diğer tedavilerin tercih edilmesine rağmen, ventrikül hızını yavaşlatmak amacıyla digoksin kullanılabilir. Ayrıca, aşağıda özetlenen kanıtlara dayanarak önerildiği şekilde, sol ventrikül EF <%40 ve semtomatik KY olan sinüs ritmindeki hastalarda kullanılabilir (96).

2.7.1.6. Hidralazin ve isosorbid dinitrat kombinasyonu

Orijinal vazodilatör tedavidir. Bazı özel durumlar hariç özgül bir rolü yoktur. Ancak ADEİ ve ARB kullanılmayan durumlarda kullanılabilir. Nitratların tek başına kullanımı genellikle önerilmez.(22)

Farmakolojik tedavinin yararlarına rağmen KY hastalarının yaklaşık %20' sinde orta-ileri derecede semptomlar devam etmekte ve bu hastalarda yıllık mortalite %50' ye kadar çıkmaktadır.

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

2.8. Kardiak resenkronizasyon tedavisi

Miyokartta normal elektriksel uyarı öncelikle AV nodu geçer, his demetinde ilerler, purkinje sisteminin sağ ve sol dallarında eşzamanlı devam eder ve son olarak miyokart içinde yayılır. Tipik sol ventrikül miyokardiyal aktivasyonu ise apekten bazale doğru eşzamanlı olarak septumda ve sol ventrikül serbest duvarında gerçekleşir. Miyokardın sıkı elektromekanik eşgüdümü neticesinde senkron aktivasyonunu senkron ventrikül kasılması takip eder. Elektriksel aktivasyondaki anormallikler, çoğu vakada senkronizasyonun bozulmasına ve lateral duvarın gecikmiş kontraksiyonuna neden olmaktadır. Sonuçta kalbin mekano - enerjetik etkinliği azalmaktadır. Bu durum da KY ile sonuçlanmakta veya varolan KY' yi kötüleştirmektedir (32).

Sistolik mekanik senkronizasyon bozukluğu, kalbin farklı bölgelerinin kasılmasındaki eşgüdümün kaybolmasıdır. Sistolik senkronizasyon bozukluğunda yüzey EKG' de QRS süresi genellikle uzamış olarak saptanır. Sol dal bloğu, ventriküller arası ileti gecikmesi , veya sağ ventrikül pil uyarımı varlığında sol ventrikül aktivasyonu senkron değildir. Tüm KY hastalarının yaklaşık %15'inde, orta ve ileri derecede KY bulguları olanların ise %30'unda QRS süresi 120 msn üzerindedir(33, 34). Bu hastalarda QRS süresinin uzaması ile hastalığın prognozu arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir. QRS süresinde uzama, ventrikül içinde veya ventriküller arası elektromekanik bir gecikmenin olduğunun basit bir göstergesidir.

Sistolik senkronizasyon bozukluğu, ventrikül içi (sol ventrikül içinde) ve ventriküller arası (sol ventrikül ve sağ ventrikül arasında) senkronizasyon bozukluğu olmak üzere ikiye ayrılır. Ventrikül içi senkronizasyon bozukluğu sonucunda sol ventrikül duvarları arasında kasılma gecikmeleri meydana gelir. Bir duvarın kasılması sırasında diğerinin gevşemesi sol ventrikül boşalma miktarını ve verimini azaltır. Kasılma sırasındaki bozulma ve gecikme sol ventrikül basınç yükselme hızını azaltır; dp/dt düşer. Eşhacimli kasılmanın etkinliğinin azalmasıyla mitral kapağın etkin kapanması zorlaşır ve atım öncesi mitral yetersizliği meydana gelir. Sol ventrikül sistol süresi uzar ve buna bağlı olarak DDZ kısalır. Böylece ventrikül içi ileti gecikmesi kalp kası hücresi fonksiyon bozukluğunun ötesinde debide azalma ve KY gelişiminde hızlanma ile sonuçlanmaktadır.

Atriyo-ventriküler ileti uzaması atriyum sistolünü izleyerek sol ventrikül kasılmasının gecikmesine yol açar. Sol ventrikül diyastol sonu basıncındaki artış henüz mitral kapaklar kapanmadan sistolden önce mitral yetersizliğinin başlamasına neden olur.

Ventriküller arası senkronizasyon bozukluğu da sol ventrikül performansını etkiler. Sol ventrikül kontraksiyonunun gecikmesi durumunda sağ ventrikül sistolü sol ventrikül diyastolüne rastlar ve septumu sol ventriküle doğru iterek sol ventrikül doluşunu engeller.

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi, medikal tedaviye dirençli KY hastalarında prognozu değiştiren bir tedavi seçeneğidir. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi ile kontraksiyonun senkronizasyonu sağlandığında, sol ventrikülün pompa etkinliğinde ve ventrikül dolumda artış, mitral yetersizliğinin şiddetinde azalma görülmektedir. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi ile sol ventrikül hacimi de azalmakta ve EF artmaktadır. Ventriküler yeniden şekillenme (remodeling) durmakta ve hatta tersine dönmektedir (29). Uzun dönemde ise yaşam kalitesi artmakta, fonksiyonel kapasite iyileşmekte, hastaneye yatışlar azalmakta ve tüm nedenlere bağlı mortalite düşmektedir (30,31).

Kardiyak resenkronizasyon tedavisinde yerleştirilen sağ ve sol ventrikül leadleri, leadlerin yerleştiği yerden başlayarak birbirine karşı yönlerde dağılan iki ventrikül aktivasyon dalgası oluşturmaktadır. Kardiyak resenkronizasyon tedavisinin faydalı etkisi bu iki depolarizasyon dalgasının sol ventrikül duvarlarının senkronizasyonunu sağlamasında yatmaktadır (35).

2.9. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi klinik çalışmaları

2.9.1. Ciddi Kalp Yetersizliğinde Yapılan Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi Çalışmaları

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

MIRACLE çalışmasında (Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation trial) fonksiyonel kapasitesi NYHA III-IV, sol ventrikül EF' si ≤ 35 , QRS süresi ≥ 130 msn olan 453 hasta, KRT ve optimal medikal tedavi alan ve yalnızca medikal tedavi alan gruplara ayrılmıştır. KRT ile optimal medikal tedavi alan grupta, NYHA sınıfında ve yaşam kalitesi skorunda ve 6 dakika yürüme mesafesinde belirgin iyileşme görülmüştür. Bu sonuçlara, ölüm ve hastaneye yatış sonlanım noktalarında azalma eşlik etmiştir (29).

CARE-HF çalışmasında (Cardiac Resynchronisation in Heart Failure trial) fonksiyonel kapasitesi NYHA III-IV, sol ventrikül EF' si $\leq$ %35 ve geniş QRS süresi olan 813 hastada, KRT' nin optimal medikal tedaviye mortalite açısından üstün olduğu gösterilmiştir. Kardiyovasküler hastalıklara bağlı hastane yatışı ve tüm nedenlere bağlı mortalitede %37 göreceli risk azalması görülmüştür (31).

COMPANION çalışmasında (Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure trial) sol ventrikül EF' si $\leq$ %35, QRS süresi $\geq$ 120 msn, fonksiyonel kapasitesi NYHA III-IV olan 1520 hasta, optimal medikal tedavi, optimal medikal tedavi ile birlikte yalnızca KRT (KRT-P), optimal medikal tedavi ile birlikte defibrilatör özellikli KRT (KRT-D) olmak üzere randomize edilmiştir. KRT-P ve KRT-D kollarında hastane yatışı belirgin derecede azalmış, KRT-D grubunda mortalitede azalma daha fazla görülmüştür (30).

2.9.2. Orta-hafif kalp yetersizliğinde yapılan KRT çalışmaları

REVERSE-HF çalışmasında (The Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction trial), sol ventrikül EF' si $\leq$ %40, QRS süresi $\geq$ 120 ms, fonksiyonel kapasitesi NYHA I ve II olan, 610 KY' li hasta, KRT-açık ve KRT-kapalı grupları olarak randomize edilmiştir. Avrupa' dan çalışmaya katılan hastalar 2 yıl, Kuzey Amerika' dan çalışmaya katılan hastalar 1 yıl izlenmiştir. Her iki grupta, birincil sonlanım noktasında (KY nedenli hastane yatışı, kötüleşen fonksiyonel kapasite- NYHA sınıfı, yaşam kalite skoru) belirgin bir farklılık görülmemiştir. 24 ay izlenen Avrupa kohortunda, KRT-açık grubunda %19 oranında, KRT-kapalı grubunda %34 oranında klinik yanıtta kötüleşme görülmüştür ($p= 0,01$). Kardiyak resenkronizasyon tedavisi - açık grupta sol ventrikul sistol sonu hacminde azalma görülmüştür (37).

MADIT- CRT çalışmasında (Multi center Automatic Defibrillator Implantation with Cardiac Resynchronization Therapy), QRS süresi $\geq$ 130ms, sol ventrikül EF' si $\leq$ %30, fonksiyonel kapasitesi NYHA I-II olan 1820 hasta, ICD veya KRT-D kollarına randomize edilerek 2.4 yıl izlenmiştir. Hastaların üçte ikisinde QRS süresi $\geq$ 150 ms ve %80' inde fonksiyonel kapasite NYHA II olarak görülmüştür. Ölüm ve hastaneye yatış sonlanımları KRT-D grubunda %17.2, ICD grubunda %25.3 olarak saptanmıştır ($p<0,001$). Bu çalışmada yeniden şekillenmede düzelme, sol ventrikül sistol sonu hacminde azalma, KRT-D grubunda daha fazla olmuştur. Ayrıca KRT grubunda KY nedenli hastane yatışlarında %41' lik bir azalma görülmüştür (38).

RAFT çalışmasında (Resynchronization/Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial) fonksiyonel kapasitesi NYHA I-II olan 1798 KY hastası 40 ay süreyle izlenmiştir. Çalışmanın birincil sonlanım noktası olarak kabul edilen hastaneye yatış ve ölüm; KRT-D grubunun %33.2' sinde, ICD grubunun %40.3' ünde meydana gelmiştir. Kalp yetersizliği sınıfına göre hastalar tabakalandırıldığında, fonksiyonel kapasitesi NYHA II olan grupta birincil sonlanım noktalarında %27 göreceli risk azalması saptanmıştır. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi fonksiyonel kapasitesi NYHA II olan grupta, hem ölüm hem de hastaneye yatışdan bağımsız faydalı etkisi görülmüştür. Kardiyak resenkronizasyon tedavisinin, fonksiyonel kapasite NYHA sınıf II KY hastalarında mortaliteyi azalttığı, ilk kez RAFT çalışmasıyla gösterilmiştir (39).

2.10. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi kılavuzlardaki yeri

Resenkronizasyon tedavisi ile ilgili öneriler 2002 yılında ACC/AHA/NAPSE (North American Society for Pacing and Electrophysiology) nin 'Kardiyak pacemaker ve aritmi cihazları' kılavuzunda, 8 büyük çalışmanın dahil edilme kriterini temel alan ACC/AHA 2005 güncellenmiş 'Yetişkinlerde kronik kalp hastalıklarının tanı ve tedavisi' kılavuzunda ve 2006 ACC/AHA 'Ani ölüm önleme ve ventriküler aritmi tedavisi' kılavuzunda yer almıştır. Biventriküler uyarımın ani kardiyak ölümü önleme endikasyonu ile uygulanması ilk defa 2006 ACC/AHA 'Ani ölüm önleme ve ventriküler aritmi tedavisi' kılavuzunda önerilmiştir. Her üç kılavuzda da KRT endikasyonu sadece KRT-P olarak vardır (64,65). Randomize büyük çalışmaların dahil edilme kriterlerini temel alan, 2009 ACC/AHA 'Yetişkinlerde kronik kalp yetersizliğinin tanı ve tedavisi güncellemesi' kılavuzunda KRT, iskemik ya da iskemik olmayan nedenlerle sol ventrikül $EF \leq 35\%$, NYHA sınıf III-IV, şiddetli semptomları olan, optimal medikal tedavi alan, sinüs ritminde, QRS süresi ≥ 120 msn olan hastalarda sınıf I (kanıt düzeyi A) endikasyonla önerilmiştir. Bu kılavuzda KRT endikasyonu KRT-D (Kardiyak resenkronizasyon tedavisi-defibrilatör) olarak verilmiştir (63).

Son olarak 2013 yılında yayınlanan Avrupa Kardiyoloji Cemiyetinin KRT' ye ilişkin önerileri aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 2.4. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi için kılavuz endikasyonları

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

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

Ayrıca yeni kılavuzda, KRT-D için önerilerde güncellemeler yapılmıştır. KRT-D' nin mortalite açısından KRT-P' ye göre çok az daha iyi olduğu ancak komplikasyon oranının ve maliyetinin daha fazla olduğu belirtilmiştir. İmplant edilebilir kardiyak defibrilatör implantasyonu planlandığında endikasyon varlığında KRT sınıf IA endikasyonla önerilmektedir. Ancak KRT implantasyonu planlandığında klinik koşullara bakılarak KRT-D IIa B endikasyonla önerilmektedir. KRT-D için klinik koşullar; 1 yıldan uzun yaşam beklentisi, stabil KY, NYHA sınıf II, iskemik kalp hastalığı ve eşlik eden hastalık olmaması olarak verilmiştir. Şiddetli KY, son dönem böbrek yetersizliği ya da diyaliz, başka eşlik eden

hastalıklar ve kaşeksi varlığında KRT-P ön planda önerilmiştir. Ayrıca NYHA sınıf IV hastaların ayakta tedavi edilebilen hasta (son bir ayda hastane yatışı olmamış ve 6 aydan daha uzun yaşam beklentisi olan) olması şartı konulmuştur (66).

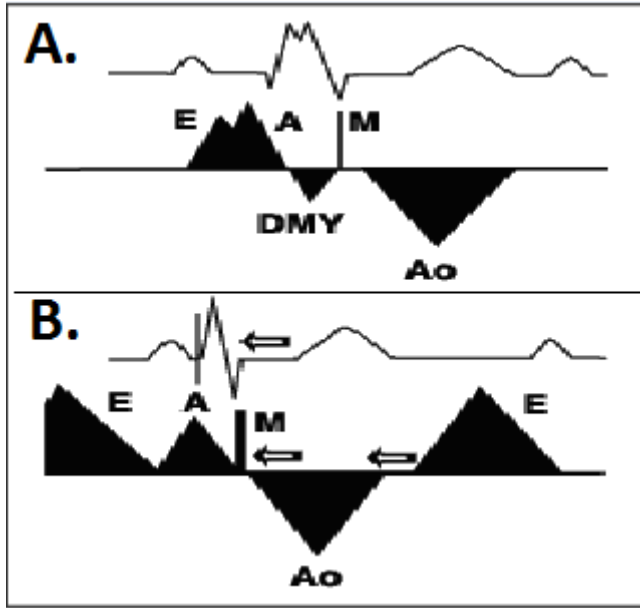
2.11. Kardiyak senkronizasyon bozukluğu - Mekanik senkronizasyon bozukluğu değerlendirilmesi

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi ile tedavi edilen hastaların yaklaşık üçte birinde herhangi bir fayda saptanamamaktadır (29). Kalp yetersizliği hastalarında QRS süresinin artması ve morfolojisinin değişmesi, kardiyak senkronizasyon bozukluğunun bir belirticidir. Ancak tek başına QRS süresinin uzun olması senkronizasyon bozukluğu varlığını her zaman göstermemektedir. Kardiyak resenkronizasyon tedavisine cevap açısından elektriksel senkronizasyon bozukluğu tek başına iyi bir öngördürücü değildir. QRS süresi ile mekanik senkronizasyon bozukluğu arasındaki korelasyon zayıftır. QRS süresi 120 msn' den fazla olan bazı KY hastalarında mekanik senkronizasyon bozukluğu izlenmeyebilir. Bleeker ve ark (40), yaptığı bir çalışmada QRS süresi <120 msn olan ileri KY hastalarında %27 oranında mekanik senkronizasyon bozukluğu tespit etmiştir. QRS süresi 120-150 msn arası olan hastaların %60' ında; QRS süresi >150 msn olan hastaların %70' inde mekanik senkronizasyon bozukluğu mevcuttur. Geniş QRS' li hastaların %20-30' unda senkronizasyon bozukluğu bulunmayabilir. Bu nedenle QRS süresinden bağımsız olarak mekanik senkronizasyon bozukluğu varlığının KRT' ye cevabı öngörmede katkısı olabileceği düşünülmektedir (41). Kardiyak resenkronizasyon tedavisine olumlu yanıt sol ventrikül lead yerleşim bölgesinin hastaya göre hedeflenmesi (skar alanından uzak ve en geç kasılan bölge), uygun cihaz programlanması ve implantasyon sonrası dikkatli takip ile artırılabilir (35).

Sistolde olan mekanik senkronizasyon bozukluğunu değerlendirmek için, birkaç tane ekokardiyografi yöntemi tanımlanmıştır. Bunlar arasında M-Mod ile septal-posterior duvar gecikmesinin ölçümü, ventriküller arası mekanik gecikme için Doppler ekokardiyografi, bölgesel gecikmenin değerlendirilmesi için doku Doppler görüntüleme, *strain*, *strain rate*, yerdeğiştirme haritaları ve 3 boyutlu görüntüleme üzerinden yapılan ölçümler yer alır.

2.11.1. Atriyoventriküler dissenkroni değerlendirilmesi

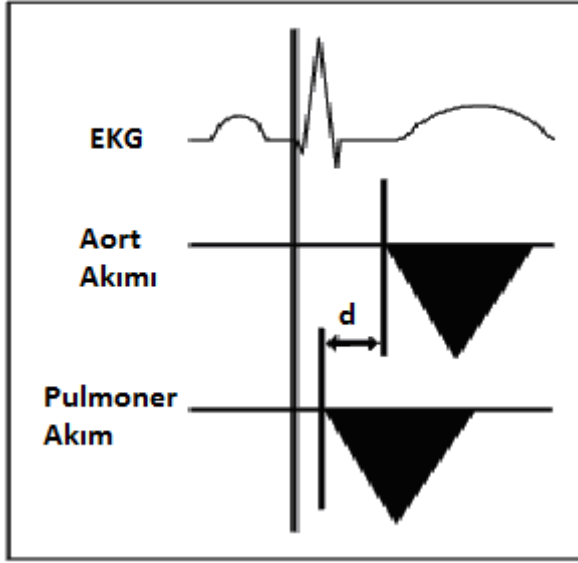
Tüm KY' li hastalarda Doppler mitral akımın şekline ve süresine özel dikkat harcanmalıdır. Sinüs ritmindeki olgularda A dalgasının bütünlüğü kontrol edilmeli ve mitral doluş süresi R-R süresinin %40' ından daha uzun olmalıdır (42). Atriyal fibrilasyonlu olgularda AV senkronizasyon bozukluğu değerlendirilmez.



Şekil 2.1. A. Atriyoventriküler (AV) ileti gecikmesinin mitral doluş akımlarına ve mitral yetersizliğine (MY) etkisi görülmektedir. **A.** Çok uzun AV ileti yüzünden diyastolik doluş süresinde kısalma, E ve A dalgalarında iç içe geçme ve diyastolik MY, **B.** AV optimizasyon sonrasında diyastolik doluş süresinde artma ve diyastolik MY' de ortadan kalkma (M: mitral kapanma, Ao: aort sistolik akımı, MY: mitral yetersizliği).

2.11.2. Ventriküller arası senkronizasyon bozukluğu değerlendirilmesi

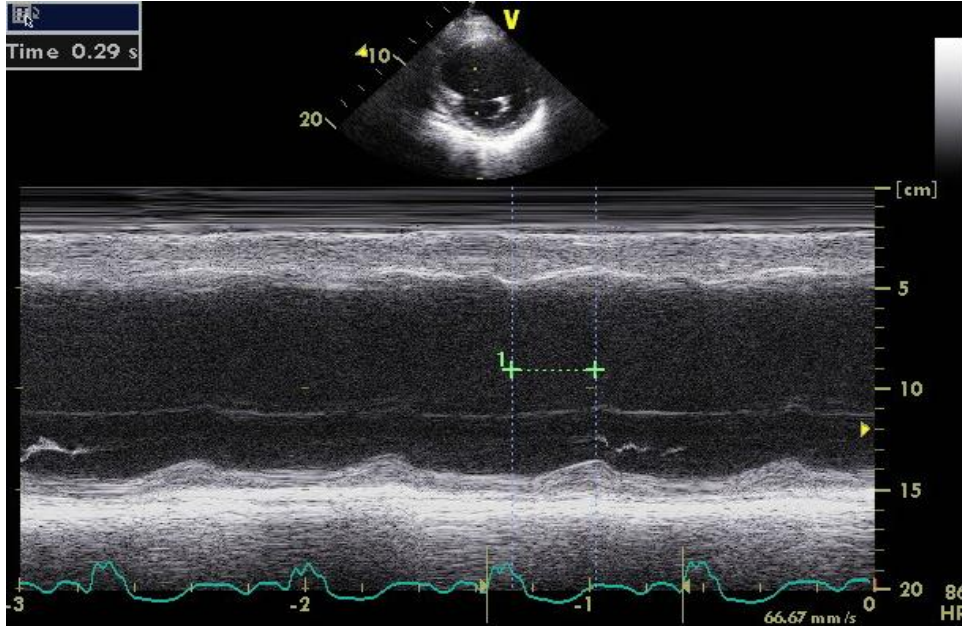
Apikal 5 boşluk görüntüden aort preejeksiyon intervali ve parasternal kısa eksenden pulmoner preejeksiyon intervali ölçülür, bu ikisi arasında 40 msn' den fazla fark olması ventriküller arası senkronizasyon bozukluğunun göstergesidir (43). CARE-HF çalışmasında, bu kriter 49.2 msn olarak bulunmuştur (31). Ardışık 3 siklusun ortalaması alınır. Ayrıca sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olanlarda aort preejeksiyon intervalinin 140 msn' den uzun olması sol ventrikül içi senkronizasyon bozukluğunun göstergesidir (44).



Şekil 2.2. Normalde elektriksel uyarı sonrası her iki ventrikül kasılması eşzamanlıdır. Ancak sol dal bloklı hastalarda sol ventrikül kontraksiyonu gecikir. Aort ve pulmoner kapakların açılması arasındaki süre farkı ventriküller arası senkronizasyon bozukluğu miktarını göstermektedir. d=Ventriküller arası gecikme

2.11.3. M-mod ekokardiyografi ile ventrikül içi senkronizasyon bozukluğu değerlendirilmesi

Parasternal kısa eksenle M-Mode görüntülemesi ile saptanan septal ve arka duvarın kasılma zamanlamaları arasındaki fark ventrikül içi senkronizasyon bozukluğu varlığının gösterilmesinde kullanılabilmektedir (Şekil 2.3) (45). Septumun arka duvardan önce kasılması radyal ventrikül içi senkronizasyon bozukluğu varlığını gösterir. Anteroseptal ve arka duvar arası gecikme >130 msn ise ciddi radyal senkronizasyon bozukluğu var demektir. Pitzalis ve ark. (45), ciddi hipokinezi ya da akinezi olduğunda bu kriterin ölçümünün çok zor olduğunu bulmuşlardır. Bu PROSPECT çalışmasındaki en az uygulanabilir kriterdir (46). RETHINQ çalışmasında, olguların sadece üçte birinde analiz edilebilmiştir (47).

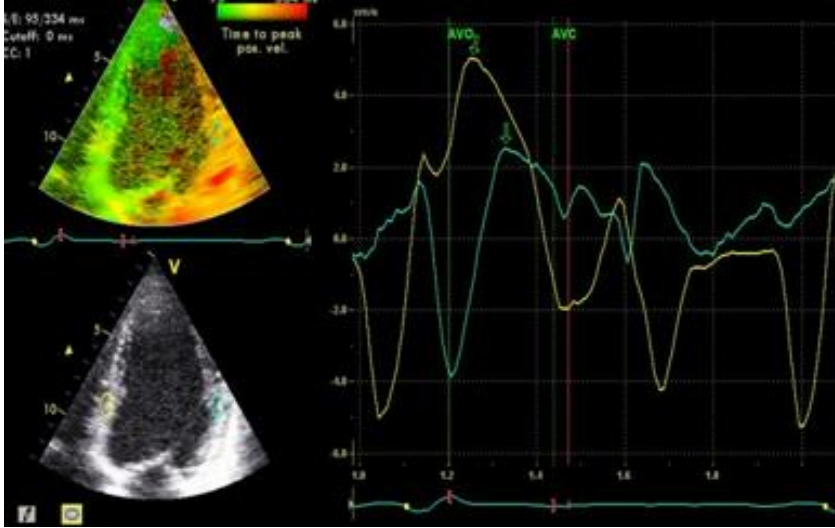


Şekil 2.3: M Mode EKO ile septum ile arka duvar hareketleri arasındaki gecikme.

2.11.4. Doku Doppler ekokardiyografi ile ventrikül içi senkronizasyon bozukluğunun değerlendirmesi

Doku Doppler görüntüleme bölgesel miyokart hızını ölçebilir. Pek çok çalışma sol ventrikülde yeniden şekillenmenin geri dönmesi, sistolik fonksiyonlarda artış, uzun dönem klinik sonuçlarda iyileşme gibi, KRT’ den alınan yanıtı belirlemede bölgesel sistolik senkronizasyon bozukluğunun değerlendirilmesini önermektedir (48,49). Apikal 2, 3 ve 4 boşluk görüntülerden, 6 bazal ve 6 mid sol ventrikül segmentinde QRS başlangıcından zirve sistolik hıza kadar olan süreler ölçülerek longitudinal senkronizasyon bozukluğu değerlendirilir. Septal ve lateral duvarlar arası gecikmenin 65 msn’ den uzun olması sık kullanılan parametrelerdendir (50,51). Oniki segmentin gecikme sürelerinin standart sapması hesaplanarak “dissenkroni indeksi” elde edilir (52). Yu indeksi olarak da bilinen bu indeksin 33 msn’ den uzun olması ya da 12 sol ventrikül segmentinden herhangi ikisi arasındaki gecikme 100 msn’ den uzun ise ventrikül içi ileti gecikmesi var kabul edilir. Longitudinal senkronizasyon bozukluğunun sol ventrikül yeniden şekillenmesindeki geri dönüş ve klinik düzelme yanıtlarını öngördürücü olduğu öne sürülmüştür (53).

Bommel ve ark. (3), PROSPECT çalışmasının alt grup analizinde KRT’ ye çok iyi yanıt verenlerde, yanıt vermeyenlere göre ventriküller arası ve septal-lateral duvarın doku Doppler değerlendirmesiyle saptanan senkronizasyon bozukluğunun önemli derecede fazla olduğunu göstermişlerdir (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Kalp siklusu boyunca miyokart doku Doppler hızlarının grafiksel gösterilmesi. Sistolde lateral duvarın pik sistolik hızı (yeşil) septal duvarın (sarı) pik sistolik hızına göre gecikmiştir.

2.11.5. Strain ve strain rate görüntüleme

Doku deformasyonunu değerlendirmeye yarayan güncel ekokardiyografi yöntemlerinden bir tanesi de iki boyutlu strain görüntülemesidir. Spekl takibi prensibine dayalı çalışan bu yöntem ile Doppler açısından bağımsız olarak bölgesel deformasyon, hız ve deformasyon hızı (*strain ve strain rate*) sayısal olarak değerlendirilebilir. Temel olarak *strain*, deformasyon miktarını; *strain rate* ise lokal deformasyon hızını yani kısalma-uzamanın zamansal değişimini ifade eder. Apikal pencereden longitudinal, parasternal kısa ekseninde radyal ve sirküferansiyel miyokart deformasyonunu ölçebilir. Negatif *strain* inceltme veya kısalmayı, pozitif *strain* ise kalınlaşma veya uzamayı ifade eder (54,55,56). Radyal senkronizasyon bozukluğu benek takibi yöntemi kullanılarak rahatça değerlendirilebilir. Gerek longitudinal gerekse radyal strain eğrilerinden hesaplanan septum-serbest duvar gecikmesi KRT sonrası hacim cevabı ve sağkalım için öngördürücü bulunmuştur.

2.11.6. Doku senkronizasyon görüntüleme

Senkronizasyon bozukluğunun değerlendirilmesinde kullanılan bir diğer yöntem ise doku senkronizasyon görüntülemesidir (TSI). Bu teknik longitudinal miyokardiyal hareket hızının sistolde zirvesine kadar geçen sürenin renk ile kodlanması esasına dayanmaktadır. Bu şekilde kodlanan hız verileri iki boyutlu görüntü üzerine aktararak görsel olarak

değerlendirme yapılabilmektedir. Yeşil renk erken kasılan segmenti, kırmızı renk ise kasılması geciken segmenti göstermektedir. Doku senkronizasyon görüntüleme ile KRT' ye akut cevabın değerlendirildiği bir çalışmada; anteroseptal duvar ile arka duvar arasındaki senkronizasyon bozukluğu varlığının (>65 ms) KRT sonrası cevap alınan hasta grubunu belirlemede duyarlılık ve özgüllüğünün sırasıyla %87 ve %100 olduğu gösterilmiştir (60). Kardiyak resenkronizasyon tedavisi sonrası 3 aylık takipte sol ventrikül yeniden şekillenmesinde düzelmenin değerlendirildiği bir başka çalışmada ise TSI' nın duyarlılık ve özgüllüğü %87 ve %81 olarak bulunmuştur (61).

2.11.7. Üç boyutlu ekokardiyografi ile senkronizasyon bozukluğu değerlendirmesi

Üç boyutlu ekokardiyografi ile sol ventrikül hacimleri ve sol ventrikül atım hacmi yüksek doğruluk oranları ile hesaplanabilir (57). Üç-boyutlu ekokardiyografi ile bölgesel duvar hareketleri ve buna bağlı olarak kalp siklusu boyunca gerçekleşen bölgesel hacim değişiklikleri net olarak değerlendirilebilir. Tüm segmentlerin eş zamanlı kasılması ile söz konusu hacim değişiklikleri siklusun neredeyse aynı zamanında gerçekleşecektir. Senkronizasyon bozukluğu durumunda ise her bir segmentin minimum hacme ulaşma süresi aynı olmaz (58). Renk kodlaması yapılmak sureti ile en geç aktive olan sol ventrikül segmenti başarı ile tanımlanır. Bu teknik uygun lead pozisyonunu belirleme amaçlı kullanılabilir. Bununla birlikte KRT için uygun adayları belirlemede 3-boyutlu ekokardiyografinin önemini değerlendiren, yeterli olgu sayısına sahip, prospektif çalışma yapılmamıştır.

Ekokardiyografi dışında manyetik rezonans görüntüleme, sol ventrikül haritalaması, radyonüklid inceleme gibi yöntemler araştırılmış, ancak ekokardiyografinin girişimsel olmaması, tekrarlanabilir olması ve radyasyon içermemesi şu an için ilk seçenek değerlendirme aracı olmasını sağlamıştır. Ancak kılavuzlarda, ekokardiyografi ile saptanan mekanik senkronizasyon bozukluğunun hasta seçiminde kullanılması henüz yer almamıştır. Çünkü PROSPECT çalışması dışında çok merkezli randomize kontrollü çalışma sonucu gelmemiştir. PROSPECT çalışması ise mekanik senkronizasyon bozukluğu açısından yetersizdir (46).

2.12. İmplantasyon prosedürü

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi amacıyla üç odacıklı kalp pili yerleştirilmektedir. Sağ atrium, sağ ventrikül ve koroner sinüs yan dalları vasıtasıyla sol ventriküle elektrod

yerleştirilir. Sağ ventrikül elektrodunun daha önce yerleştirilmesi sıklıkla tercih edilmektedir. Nedeni AV nod altı ileti gecikmesi olan bu hastalarda koroner sinüs kateteri yerleştirilmesi sırasında gelişmesi muhtemel AV bloktur. SV elektrodu koroner sinüs yoluyla yerleştirilir. Girişim sırasında önerilen teknik koroner sinüse kılavuz kateter yerleştirilmesidir. Koroner sinüse kılavuz kateter doğrudan yerleştirilebilir veya boya verilerek koroner sinüs ağzı saptanır. Kılavuz kateter içinden inner kateter, elektrofizyoloji kateteri, perkütan koroner girişim veya koroner diagnostik kateter geçirilerek koroner sinüs kanülize edilebilir. Koroner sinüs anjiyografisi yapılarak koroner venöz anatomi belirlenir, sol ventrikül serbest duvarından gelen venler tespit edilerek elektrod bu venlere yerleştirilir (77). Elektrod yerleşimi için sol ventrikül lateral ve posterolateral dallar sıklıkla tercih edilir. Elektrod yeri sol anterior oblik (LAO) pozisyonunda floroskopi ile değerlendirilir.

2.13. İmplantasyon komplikasyonları

Biventriküler kalp pili işlemi standart çift odacıklı pacemaker ve ICD sistemlerine oranla daha fazla preoperatif, intraoperatif ve postoperatif riske sahiptir. Çalışmalarda standart kalp pili işlem komplikasyonlarına ilaveten %1-2 düzeyinde koroner sinüs diseksiyonu, perforasyonu ve tamponat gibi komplikasyonlar bildirilmiştir. MIRACLE çalışmasında işlem sırasında koroner sinüste %4 diseksiyon ve %2 perforasyon gelişmiştir (7). Geç dönem elektrot komplikasyonu MUSTIC çalışmasında %13, CONTAK-CD çalışmasında %10.2 olarak saptanmıştır (10,67). CARE-HF çalışmasında 29 aylık takip süresince sol ventrikül elektrodunun yerinden kayması % 3.8, cihazın enfeksiyonu % 0.7 oranında görülmüştür (69).

2.14. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi sonrası izlem

Kardiyak resenkronizasyon tedavisinden pek az yarar gören ya da hiç yarar görmeyen dikkate değer sayıda hasta vardır ve bunlar yanıtız kabul edilirler (29,62,88). Kardiyak resenkronizasyon tedavisi yararını en üst düzeye çıkarmak için uygun tedavilerin yapılması ve hastaların yakın izlenmesi önemlidir. Hasta izlemesi, standart teknik inceleme (ölgül olmayan) ve ölgül KRT-P ya da KRT-D cihaz kontrolüyle yapılır. Pil yerleştirildikten hemen sonra ölgül KRT izlemesine başlanmalıdır; bu işlemin odak noktasını, işlemlle ilişkili komplikasyonların saptanması, düzeltilmesi ve cihazın optimum şekilde programlanması oluşturmaktadır. Hastanın taburcu edilmeden önceki bakımında ise, klinik değerlendirmenin yanı sıra optimum AV ve VV aralıkları değerlendirmesini de kapsayan KRT cihaz

programlaması bulunmalıdır. Hastalar taburcu edildikten 1 ay sonra yeniden görülmeli ve daha sonrası için 3-6 ay aralıklı vizitler planlanmalıdır.

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

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

Uzun dönemli izleme sırasında hastaların yaklaşık üçte birinde KRT' de aralıklı veya kalıcı kayıp olacaktır (87). Tedavideki bu kesinti çoğu zaman atriyal taşiaritmilerin ortaya çıkmasına bağlıdır ve bu hastalarda KY' nin kötüleşmesi nedeniyle hastaneye yatışların sık görülen bir nedenidir.

2.15. Kardiyak resenkronizasyon tedavisine yanıtın değerlendirilmesi

Güncel QRS kriterleri temel alınarak seçilmiş KRT hastalarının % 30' u tedaviden fayda görmemektedir. Semptomları iyileşme veya kötüleşme göstermemekte ve ventriküler yeniden şekillenmenin düzelmesine yönelik ekokardiyografi kanıtı bulunmamaktadır. Bu hastaların KRT' den fayda görememelerinin sebebi tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Günümüzde KRT sonrası hemodinamik iyileşme ve cevap için QRS uzamasının yanısıra başka pek çok faktöründe senkronizasyon bozukluğunun düzeltilmesinde etkili olması bunda rol oynar. Resenkronizasyona uygun tipte mekanik senkronizasyon bozukluğunun olmaması, sol ventrikül skar yükünün fazla olması, koroner sinüs leadinin en geç kasılan bölgeye yerleştirilememesi, lead bölgesinde skar olması, sol ventrikülün geri dönüşümsüz ileri derecede dilatasyonu ve hastanın eşlik eden morbid durumları bu etmenler arasında yer alır (71, 72,73).

Önemli bir diğer konu da tedaviye yanıtı objektif sonlanım noktaları tanımlayarak belirlemektir. Kardiyak resenkronizasyon tedavisine yanıtın değerlendirilmesi için objektif kriterlerden bir tanesi, seri ekokardiyografi incelemesi (genelde KRT'den 3-6 ay sonra) ile sol ventrikül hacminde azalma ve sol ventrikül EF' sinde artış olduğunun yani 'yeniden şekillenme' nin tersine döndüğünün gösterilmesidir (48,70,4). Daha önceki çalışmalarda, KRT tedavisinden 3 ay sonra sol ventrikül sistol sonu hacminde yaklaşık %22 azalma ve sol ventrikül diyastol sonu hacminde yaklaşık %15 azalma olduğu saptanmıştır. Sol ventrikül EF' sinde ortalama %8 kadar bir düzelme olmuştur. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi ile yapılan büyük çok merkezli çalışmalarda, sol ventrikül sistol sonu ve sol ventrikül diyastol sonu çapında azalma olduğu gözlemlenmiştir. Klinik yanıt için mortalite, hastaneye yatış, NYHA fonksiyonel sınıfı ve yaşam kalitesi skoruna bakılmaktadır, objektif kapasite değerlendirilirken ise 6 dk yürüme testi, zirve VO₂ kullanımına bakılmıştır. Farklı son noktalara göre KRT' ye yanıtın değerlendirilmesi değişik serilerin sonuçlarını karşılaştırmayı zorlaştırmaktadır.

KRT'ye olumlu yanıtın göstergeleri **Tablo 2.5'**de özetlenmiştir.

Tablo 2.5. Kardiyak resenkronizasyon tedavisine olumlu yanıtın klinik ve bazı temel ekokardiyografi göstergeleri

A.Klinik yanıt	B.Ekokardiyografi yanıtı
• NYHA sınıf artışı (>1) • 6 dakikalık yürüme testinde artış (>30m) • Minnesota kalp yetmezliği yaşam skorunda düzelme (>10 puan) • Egzersiz testinde VO_{2max} artışı (>1ml/kg/dk) • Hastaneye yatışta azalma • Ölümde azalma	• Ejeksiyon fraksiyonunda >%5 mutlak artış • Ejeksiyon fraksiyonunda >%25 göreceli artış • dP/dt artışı • Mitral yetersizliğinde azalma • Miyokart performans indeksinde azalma • Sistol sonu hacminde >%15 azalma • Sol atrium hacminde azalma

VO₂: Zirve oksijen tüketimi

Claudia Ypenburg ve arkadaşlarının (75) yaptığı bir çalışmada, KRT uygulanan hastaların klinik durumları ve verileri cihaz implantasyonu öncesi ve sonrası

karşılaştırılmıştır. Çalışmalarda sol ventrikül sistol sonu hacmindeki değişime göre hastalar negatif yanıtı, yanıtsız, yanıt veren ve süper yanıt veren gruplara ayrılarak son nokta olan mortalite ve hastaneye yatış oranları değerlendirilmiştir (74). Süperyanıt veren grupta QRS süresinin daha uzun, LBBB' nin daha sık, mitral yetersizliğinin daha az ve senkronizasyon bozukluğunun daha belirgin olduğu saptanmıştır.

Kardiyak resenkronizasyon tedavisine yanıtsızlık nedenleri şu şekilde sınıflandırılabilir (3,75):

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi implantasyonu öncesinde:

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

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi implantasyonu sonrasında:

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

Sonuç olarak, KRT için hasta seçiminde mutlaka kişisel değerlendirme gerekmektedir. KRT sonrası fayda için; ventrikül içi ve ventriküller arası senkronizasyon bozukluğu, optimal AV interval, iskemik segmentlerden uzağa ve geciken sol ventrikül duvarına elektrot implantasyonu gerekmektedir.

2.16. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi programlanması

Kardiyak resenkronizasyon amaçlı yerleştirilen üç odacıklı bir kalp pilinde optimal programlama denilince, atriyoventriküler süre ve her iki ventrikül elektrodu uyarı

zamanlamasının (V-V aralık) sol ventrikül fonksiyonlarına en iyi katkıyı sağlayacak şekilde ayarlanması kastedilir. Cihaz programlamasında özgül olarak atriyal-eşzamanlı (sinüs ritmi bulunan hastalarda) kalıcı biventriküler uyarının aşağıdaki şekilde sağlanması amaçlanmalıdır (76, 77).

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

2.16.1. Atrioventriküler gecikme optimizasyonu

Kardiyak resenkronizasyon tedavisinde kastedilen sol atrium - sol ventrikül aralığının optimizasyonudur. Amaç sol ventrikül doluş süresini uzatmak ve bunu yaparken atriyum sistolünü ventrikül sistolünün izlemesini sağlamaktır. Geniş QRS süresine sahip KY hastalarının, yaklaşık olarak yarısında birinci derece AV blok bulunmaktadır. Atrioventrikül süresinin uzaması sonucunda atriyum kasılması erken diyastol esnasında olur ve atriyum gevşemesi ventrikül sistolünden ziyade geç ventrikül diyastolünde gerçekleşir. Atriyum gevşemesi sonucunda geç diyastolik dönemde sol atriyum basıncının azalması, sol atriyum-sol ventrikül arası basınç gradientini ortadan kaldırır. Sonucunda, diyastolik dolum zamanı kısalır. Gerçekte bu gradient tersine de dönebilir, bu da diyastolik mitral yetersizliği oluşturur. Çünkü sol ventrikül, uygun zamanlı atriyum kasılması ile gerçekleşen diyastol sonu basınç artışını kaybeder (78). Atrioventriküler gecikme kısaltılarak sol ventrikül kasılmasının öne çekilmesi pasif doluş evresinin uzaması ve diyastolik mitral yetersizliğinin azalması ile sonuçlanır. Sol ventrikül debisinin artması sağlanır. Farklı vücut pozisyonlarında ve egzersiz düzeylerinde optimal AV gecikme değişebilmektedir (76,77,2).

Atrioventriküler gecikmenin çok kısa tutulması atriyum kasılmasının kapalı mitral kapaklara karşı gerçekleşmesine, mitral A dalgasının yok olmasına veya A dalgasının kesilmesine neden olur. Optimal AV ayarında mitral E ve A dalgası ayrılır, A dalgası belirginleşir. A dalgası QRS başlamadan 40-60 msn önce sonlanır veya mitral kapanma kliği A dalgasından > 40 msn sonra QRS ile eş zamanlı oluşur. Atrioventriküler gecikme

optimizasyonu ekokardiyografi ile ve ekokardiyografi dışında çeşitli yöntemlerle yapılabilir (76,79,80).

2.16.1.1. Atriyoventriküler gecikme optimizasyonunda kullanılan ekokardiyografi dışındaki yöntemler

Girişimsel sol ventrikül dp/dt_{max} ölçümü, impedans kardiyografi, pulse oksimetre kullanılarak parmaktan bakılan fotopletismografi, kalp içi elektrogram, zirve endokardiyal akselerasyon ölçümü ve otomatik algoritmalar (QuickOPT gibi) kullanılan yöntemler arasındadır.

2.16.1.1.1. Girişimsel sol ventrikül dp/dt_{max}

Girişimsel sol ventrikül dp/dt_{max} 0.014 inch basınç kateteri ile sol ventrikül içinden ölçülür. Sol ventrikül basıncı >1 solunum siklusu boyunca kaydedilir. Ölçüm periyodu boyunca elde edilen ortalama değer sol ventrikül dp/dt_{max} olarak alınır. Pil ayarlarının her değişiminden sonra, hemodinamik stabilizasyonu sağlamak için >20 saniye bekleme süresi gerekir. Ölçülen dp/dt değeri sol ventrikül sistolik fonksiyonundaki değişikliklerden etkilenir, farklı uyarı modlarında hafif değişimleri dahi tespit eder. En iyi dp/dt_{max} ayarının elde edildiği AV gecikme ayarı bulunduğundan sonra optimal VV gecikme tespit edilir (84). Kurzidim ve arkadaşlarının (5) yaptığı bir çalışmada, sağ atriyumun tetiklediği eşzamanlı biventriküler, sol ventriküler ve sağ ventriküler uyarım ile ardışık biventriküler uyarım sonucu sol ventrikül sistolik fonksiyonlarındaki değişim karşılaştırılmıştır. Sağ ventriküler uyarım ile karşılaştırıldığında, sol ventriküler ve biventriküler uyarım dp/dt_{max} ' ı artırmıştır. Genellikle sol ventrikül önde olmak üzere yapılan ardışık biventriküler uyarım ile sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında orta dereceli bir artış saptanmıştır (5). Bu yöntemin tekrarlanabilirliğinin zor olması, zaman alması, girişimsel bir işlem olması ve maliyet dezavantajı vardır.

2.16.1.2. Atriyoventriküler gecikme optimizasyonunda kullanılan ekokardiyografi yöntemleri

Aort zaman-hız integrali (Aort-HZI) ve SIVÇY-HZI, Ritter metodu kullanılarak ölçülen diyastolik mitral akım paterni, Iterative metod, DDZ, Doppler temelli dp/dt ölçümü, basitleştirilmiş mitral akım yöntemi ekokardiyografi kılavuzluğunda AV gecikme

optimizasyonunda kullanılan Doppler parametreleridir. Atriyoventriküler gecikme optimizasyonu, VV gecikme optimizasyonundan önce gerçekleştirilmelidir.

Ritter metodunda, mitral akım pulse wave Doppler kullanılarak optimal AV gecikme ayarlanır. Bu yöntem tam biventriküler uyarım garanti altına alınacak şekilde en kısa AV gecikme (60msn veya daha kısa) ve en uzun AV gecikme (200 msn veya daha uzun) ayarlanarak gerçekleştirilir. Bu ayarların tamamında QA aralığı (EKG' de Q dalgasının başlangıcından, mitral akımın A dalgasının sonuna kadar olan süre) not edilir. Bu, sol ventrikül sistolünün başlangıcı ile pil uyarımının arasındaki elektromekanik gecikmenin ölçüsü olarak kullanılır. Daha sonra formül kullanılarak optimal AV gecikme ayarlanır (76,81) (Formül 1).

$$AV \text{ optimal} = AV \text{ uzun} - (QA \text{ kısa} - QA \text{ uzun}) \quad (\text{Formül 1})$$

Eğer hastanın belirgin mitral yetersizliği bulunuyor ise, Ishikawa metodu (basitleştirilmiş mitral akım yöntemi) kullanılabilir. Uzun AV gecikme süresi seçilir. Bu, sistolik mitral yetersizlik başlarken, diyastolik mitral yetersizlik veya eşhacimli kasılmaya kadar diyastazise neden olur. Diyastolik mitral yetersizlik veya diyastazisin süresi, uzun AV intervalinden çıkarılarak optimum AV süresi elde edilir (Formül 2).

$$AV \text{ optimal} = AV \text{ uzun} - \text{diyastolik mitral yetersizliği süresi} \quad (\text{Formül 2})$$

Iterative metodla uzun AV aralığı programlanır (genellikle 160 – 200 msn arası) ve sonra mitral akımın A dalgasının kesildiği değere kadar 20 msn aralıklarla azaltılır. Daha sonra mitral A dalgasının tam olduğu en kısa optimal süre ayarlanana kadar 10 msn aralıklarla AV değeri artırılır. Optimal AV gecikme mitral A dalgasının kesilmediği en uzun DDZ ile karakterizedir (76).

Kardiyak debinin optimizasyonunun incelenmesinde çeşitli AV sürelerinde sol ventrikül çıkış yolundan ileri akımın, zaman – hız integrali ölçülür. AV süreleri, tipik olarak 20 msn farkla incelenir ve biventriküler uyarım yapılır. En geniş zaman – hız integrali, en yüksek atım hacmi ve büyük olasılıkla optimal AV süresidir.

Sawhney ve arkadaşlarının (79) yaptığı çalışmada KRT uygulanan hastaların yarısında AV intervali Aort – HZI' nın en fazla olduğu süreye ayarlanmış, yarısında da deneysel olarak 120 msn' ye ayarlanmıştır. Birinci grupta, programlamadan hemen sonra EF ve HZI' nin, 3 aylık takipte de yaşam kalitesinin ve fonksiyonel kapasitenin anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu göstermişlerdir, ancak 6 dakika yürüme testinde anlamlı bir düzelme izlenmemiştir (82,83). Jansen ve arkadaşları (84), KRT hastalarında SIVÇY - HZI, DDZ' nı ve mitral akım

HZI yöntemlerini AV gecikme süresini ayarlama da güvenilir yöntemler olarak tanımlamıştır. Vidal ve arkadaşları (85) ise iterative metotla optimizasyon yapılan ve optimizasyon yapılmayan hastaları karşılaştırmıştır. Altı aylık takip sonucunda optimizasyon yapılan grupta kalp debisinde artış görülmesine rağmen, birleşik sonlanım noktalarında (sağkalım, kalp transplantasyonundan korunma ve 6 dakika yürüme testi) iyileşme görülmemiştir. Oniki çalışmadan oluşan ve 4356 olgunun incelendiği bir metaanaliz, AV ve/veya VV optimizasyonunun KRT ile tedavi edilenlerde klinik ya da ekokardiyografi ile sonlanımlarda etkisi olmadığını göstermiştir (86).

2.16.2. Ventrikül – Ventrikül aralığının optimizasyonu

Ventrikül içi ileti gecikmesi olan dilate kardiyomyopati hastalarda; özellikle LBBB varlığında septum ilk önce ve sol ventrikül lateral duvarı en geç kasılmaktadır. Bu durumda amaç serbest duvar ile septumun birlikte kasılmasını sağlamaktır. Sağ ventrikül apeksine ve koroner sinüs yoluyla sol ventrikül serbest duvarına yerleştirilmiş elektrodlardan eş zamanlı uyarı ile bu başari lamayabilir. Bu durumda her iki elektrod uyarı zamanları arasında bir gecikme (V-V aralığı) gereklidir. Ardışık biventriküler stimulas yonda sol ventrikül veya sağ ventrikül stimulas yonu diğ erinden 20-60 msn önce olmaktadır. Ardışık stimulas yon, eş zamanlı sol ventrikül ve sağ ventrikül uyarılmasına kıyasla daha iyi sol ventrikül senkronisi sağlamaktadır. KRT hastaları ile yapılan küçük çaplı çalışmalarda ardışık stimulas yonun, eş zamanlı stimulas yona kıyasla sistolik fonksiyonu ve/veya dissenkroniyi düzelttiği gösterilmiştir. Merkezler, AV optimizasyonunun da yapıldığı gibi tüm KRT hastalarında V-V arası sürenin optimizasyonunun yapılmasına veya KRT’ ye cevap vermeyenlerde bu işlemin yapılmasına karar vermelidir. Uygun V-V aralığının değ erlendirilmesi için henüz standart bir yöntem saptanmamıştır. Ventriküller arası gecikme süresi, invaziv yöntemlerle dp/dt_{max} ölçümü, doku Doppler yöntemleri, SIVÇY-HZİ, EKG, renk kodlamalı doku Doppler, intrakardiyak elektro gram, strain ve strain rate ölçümü gibi yöntemlerin kullanılmasıyla da ayarlanabilir. Yapılan dört küçük çaplı, randomize olmayan çalışmada V-V optimizasyonu sonrası invaziv dp/dt_{max} ’ de hafif dereceli iyileş me olduğu saptanmıştır. Ventriküller arası gecikme süreleri ayarlanırken SIVÇY-HZİ kullanılarak kardiyak çıktı hesaplanır. Randomize olmayan üç çalışmada ayarlanan V-V gecikme optimizasyonunda SIVÇY-HZİ kullanılarak hesaplanan kardiyak çıktı ampirik yapılan ayarlamadaki değ erden daha yüksek bulunmuştur, fakat klinik yanıtlarda belirgin iyileş me olmamıştır (76,6). Birçok hastada ortalama 20 msn’

lik sol ventrikül preeksitasyonu gerekir, bazı hastalarda bu süre 40 msn' ye ulaşır veya bir grup hastada sağ ventrikül preeksitasyonu gerekebilir (79,97).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hastalar

Başkent Üniversitesi, Ankara Hastanesi, Kardiyoloji ABD polikliniğine başvuran ve KRT uygulanması kararı alınan 40 KY hastası bilgilendirilerek çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya 2011-2013 yılları arasında KRT uygulanan hastalar alınmıştır. Bu çalışma için Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 02/01/2012 tarihli, KA 12/44 sayılı karar ile etik kurul onayı alınmıştır. Hastalar aşağıdaki kriterlere göre değerlendirilmiştir.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- QRS süresi 120 msn ve üzerinde olan,
- Optimal ilaç tedavisine rağmen, NYHA evre II-IV KY semptomları olan,
- İleri derecede sistolik fonksiyon bozukluğu (sol ventrikül EF $\leq$ %35) olan hastalar

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

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

3.2. Çalışma Protokolü

Çalışmaya alınan tüm hastaların yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boyu, kardiyovasküler risk faktörleri, laboratuvar değerleri, kullandıkları ilaçlar, kardiyak hastalık dışındaki sistemik hastalıkları sorgulanmıştır. Elektrokardiyografide QRS süresi, dal bloğu varlığı kayıt edilmiştir. Hastalar iskemik ve iskemik olmayan KY nedenlerine göre gruplara ayrılmıştır. Hastaların efor kapasiteleri sorgulanarak NYHA sınıflamasına göre fonksiyonel kapasiteleri belirlenmiş ve ön ekokardiyografi değerlendirmesi yapılmıştır.

3.3. Pil implantasyonu ve sol ventrikül kateterizasyonu

Kalıcı kalp pili implantasyonu işleminde, lokal anestezi eşliğinde sol prepektoral bölgede batarya için uygun cep açıldıktan sonra subklaviyen ven yolu ile sağ atriyum ve sağ ventrikül apeksine elektrodlar yerleştirilmiştir. Koroner sinüs elektrodu koroner sinüs anjiyogramı sonrası koroner sinüsün lateral dalına yerleştirilerek tüm elektrodların pil jeneratörüne bağlantısı yapılmıştır. Kalp pili implantasyonu sonrası sol ventrikül elektrodunun anatomik yerleşimini tanımlayabilmek için floroskopi altında sol anterior oblik 60° ve sağ anterior oblik 30° görüntüler alınmıştır. Defibrilatör ile KRT uygulanan tüm hastalarda şok ve tedavi zonları işlem sonunda ayarlanmıştır. Kalıcı kalp pili takılırken elde edilen elektroda ait özellikler de değerlendirilmiştir. Sol ventrikül elektrodunda R dalgası amplitüdü, sol ventrikül elektrodunun koroner sinüste ki yerleşim yeri, elektrod direnci ve eşik değerleri de kayıt edilmiştir. İşlem sonunda hastaların sağ femoral arterine 6F kılıf yerleştirildikten sonra pigtail kateter ile sol ventrikül kateterizasyonu yapılarak sol ventrikül basınç ölçümleri kayıt edilmiştir. Basınç hattına bağlı sistem ile ventrikül içi sistol sonu basıncı ve optimal sol ventrikül dP/dt_{max} değerleri ölçülmüştür.

3.3.1. İnvaziv yöntemle atriyoventrikül - ventriküloventrikül gecikme optimizasyonu

Pil implantasyonu sonrası, öncelikle pil aktif olmayan konumdayken hemodinamik veriler elde edilmiştir. Toplam 10 solunum siklusunda sol ventrikül basınç değerleri kaydı alınmış ve ortalama dP/dt_{max} ile sol ventrikül sistol sonu basıncı hesaplanmıştır. Bu veriler hastanın bazal değerleri olarak kayıt edilmiştir. Daha sonra hastaların pil modu DDDR olarak ayarlanmıştır. İnterventriküler gecikme süresi 0 değerinde sabit tutularak AV gecikme süreleri ayarlanmıştır. Ventriküloventriküler aralık 60-160 msn arasında 10 msn aralıklarla değiştirilmiş ve her defasında sol ventrikül dP/dt_{maks} ve sol ventrikül sistol sonu basıncı ortalaması hesaplanmıştır. Atriyoventriküler gecikme sürelerinin her değişiminden sonra tekrar ölçüm almak için 20 sn beklenerek hemodinamik verilerin stabilizasyonu sağlanmıştır. Daha sonra optimal hemodinamik çıktının sağlandığı, maksimal sol ventrikül dP/dt' sinin elde edildiği AV gecikme ayarı sabit tutularak VV gecikme süresi ayarlanmıştır. Ventriküloventrikül gecikme süresi önce sol ventrikül ve daha sonra sağ ventrikül 20-40-60 msn önde olacak şekilde ayarlandıktan sonra sol ventrikül dP/dt_{max} , sol ventrikül sistol sonu

basıncı kayıtları alınmıştır. Pil ayarları bu optimizasyon sırasında en yüksek sol ventrikül $dP/dt_{\max}$ ' ın elde edildiği değerlere göre yapılmıştır

3.4. Ekokardiyografi

Transtorask ekokardiyografi değerlendirmesi ve AV/VV gecikme optimizasyonu sırasında ölçümler Vivid i (General Electric, Haifa, İsrail) cihazı kullanılarak yapılmıştır. Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti kılavuzunda yer alan standart görüntüler ve tekniklere uyularak hastalar yatar pozisyonda ve istirahatte iken ekokardiyografi yapılmıştır.

3.4.1. Kalp işlevlerinin ekokardiyografi ile değerlendirilmesi

Ekokardiyografi ile hastalar KRT öncesinde ve KRT uygulandıktan 6 ay sonra değerlendirilmiştir. Her kontrolde sol ventrikül sistol ve diyastol sonu hacimleri ve atım oranı, apikal 4 ve 2 boşluk görüntüler üzerinden modifiye Simpson metodu ile hesaplanmıştır. Kardiyak çıktının bir göstergesi olan SIVÇY-HZI hesaplanmıştır. Mitral yetersizliği olan hastalarda Proksimal eşsiz yüzey alanı (PEYA) yöntemi ile mitral yetersizliği kaçak hacmi ölçülmüştür. Triküspit anülüsünün sistolde zirve yol alımı (TAPSE) kullanılarak sağ ventrikül işlevleri değerlendirilmiştir. Doku Doppler yöntemi ile triküspit yetersizlik hızı ve tahmini sağ atriyum basıncı kullanılarak sistolik pulmoner arter basıncı hesaplanmıştır. Sol ventrikül inferiorseptum ve lateral duvar bazalinden PW doku Doppler eğrilerine bakılarak QRS başlangıcından pik sistolik hıza ulaşma zamanları arasındaki fark hesaplanmıştır, intraventriküler senkronizasyon bozukluğu değerlendirilmiştir. Apikal 4-boşluk kesitinde mitral kapağın uçlarından erken diyastolik (E) ve geç diyastolik (A) dalgalarının zirve hızları ölçülmüştür. Sol ventrikül lateral duvarının bazal kesiminden PW doku Doppler ile erken diyastolik (E') dalgaının zirve hızı ölçülmüştür. E/A oranı ve sol ventrikül diyastol sonu basıncının bir göstergesi olarak E/E' oranları hesaplanmıştır. Bu ölçümler diyastolik işlevlerin değerlendirilmesinde kullanılmıştır.

3.4.2. Ekokardiyografi ile atriyoventrikül - ventriküloventrikül gecikme optimizasyonu

Ekokardiyografi ile AV-VV gecikme optimizasyonu KRT implantasyonu sonrası 24 saat içinde yapılmıştır. Ekokardiyografi ile AV gecikme süresini belirlemede DDZ, İterative

yöntem, SIVÇY-HZI, aort hızı ölçümleri kullanılmıştır. VV gecikme süresi 0 değerinde sabit tutularak AV gecikme süresi 60 – 160 msn arasında 20 msn aralıklarla değiştirilerek ölçümler alınmıştır. Doppler dalgasının belirteci aynı yerde sabit tutulmaya çalışılarak ölçülen 4 değer in ortalaması alınmıştır. Her değişim sonrası hemodinamik stabilizasyonun oluşması için 20 sn beklenmiştir. Optimizasyon sırasında diyastolik mitral yetersizliği varlığı ve A dalgasının şekli, E-A süreleri değerlendirilmiştir. Optimal değer olarak en yüksek SIVÇY-HZI ve Aort hızının elde edildiği ve A dalgasının kesilmediği, belirginleştiği, diyastolik mitral yetersizliğinin kısıldığı AV gecikme optimal olarak kabul edilmiştir. Ventriküloventrikül gecikme süresinin değerlendirilmesinde ise SIVÇY-HZI ve Aort hızı kullanılmıştır. Optimal AV gecikme süresi sabit tutulduktan sonra sol ventrikül ve sağ ventrikül sırayla 20 – 40 – 60 msn önde olacak şekilde ayarlanan VV gecikme sürelerinde SIVÇY-HZI ve Aort hızı ölçümü yapılmıştır. Her değişim sonrası yeterli hemodinamik kararlılığın oluşması için 20 sn beklenmiştir. Sol ventrikül çıkım yolu zaman – hız integrali ve aort hızının en yüksek bulunduğu değer optimal VV gecikme süresi olarak kabul edilmiştir.

Hastalar 1:1 randomize edilerek AV-VV gecikme süreleri invazif ve ekokardiyografiyle belirlenen değerlere göre ayarlanmıştır. Farklı gruplardaki hastaların 6 ay sonraki takibinde tekrar ekokardiyografi ve invazif olarak AV-VV gecikme optimizasyonuna bakılması ve daha önce optimizasyonu ekokardiyografi ile yapılanların invazif değerlere göre, daha önce optimizasyonu invazif değerlere göre bırakılanların ekokardiyografiye göre bırakılması ve bu çaprazlamadan 6 ay sonra tekrar değerlendirilmesi planlanmıştır. Ancak invazif yöntemin tekrarlanmasıdaki etik sorunlar nedeniyle bu yöntem uygulanamamıştır. Her iki gruptaki hastalar 6 ay sonunda tekrar klinik olarak, EKG ve ekokardiyografi ile değerlendirilmiştir. Altıncı ay kontrolünde çekilen EKG’ deki QRS süreleri ve değerlendirilen fonksiyonel kapasiteleri biventriküler pil öncesi bulgularla karşılaştırılmıştır. Bu süre içinde KY nedeniyle hastane yatışlarının olup olmadığı sorgulanmıştır. Ekokardiyografi ile hacim ve atım oranı cevabı, pulmoner arter sistol basıncı, sağ ventrikül işlevleri, mitral yetersizliği kaçak hacmi değerlendirilmiştir. Bulgular biventriküler pil öncesi bulgularla karşılaştırılmıştır.

3.5. İstatistiksel analiz

Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edilmiştir. Normal dağılım gösteren bağımsız gruplar ANOVA ile karşılaştırılmıştır. Normal dağılım göstermeyenler Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi ile karşılaştırılmıştır. Kesikli değişkenler ve

yüzdeler arasındaki fark Ki-kare testi ile değerlendirilmiştir. Korelasyon analizleri Pearson korelasyon testi kullanılarak yapılmıştır. Bazal değerler ve optimizasyon ayarı sonrası değerler arasındaki değişim Paired-Samples T-Test ile değerlendirilmiş, ancak normal dağılıma uymayan değişkenler söz konusu olduğunda Wilcoxon testi kullanılmıştır. Klinik ve hacim cevabının öngördürücülerini saptamak için test edilen bağımsız değişkenler literatürdeki sınır değerlere göre dikotomize edilerek tekli logistik regresyon analizi kullanılmıştır. Tekli regresyonda p değeri <0.1 olanlar çoklu regresyon aralığında tekrar test edilmiştir. P değeri <0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmaya dilate kardiyomiyopati tanısı ile KRT uygulanan 40 hasta alındı. Hasta grubu 29 erkek (%72.5), 11 kadın (%27.5) olgudan oluşuyordu. Yaş ortalaması 63.8 ± 12.2 yıl idi. Grupta iskemik KMP' li 25 hasta (62.5) ve noniskemik kardiyomyopatili 15 hasta (37.5) bulunmaktaydı.

Uygulanan optimizasyon yöntemine göre hastalar EKO ile optimizasyon yapılanlar ve invaziv olarak optimizasyon yapılanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. 20 hastaya (%50) EKO ile, 20 hastaya (%50) invaziv yöntemle optimizasyon yapıldı. Grupların pil öncesindeki temel özellikleri Tablo 4.1 de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Ekokardiyografi ve invazif yöntemle optimizasyon uygulanan hastaların temel özellikleri

ÖZELLİK	EKO grubu (n=20)	İnvazif grup (n=20)	P değeri
Yaş (yıl)	63.3±14.0	64.3±10.3	AD
Cinsiyet	15/5 (75 / 25)	14/6 (70 / 30)	AD
Erkek/ Kadın (%)			
Boy (m)	1.67±0.1	1.66±0.05	AD
Kilo (kg)	77±16.3	77.1±12.5	AD
VKİ (kg/m2)	27.6±6.1	27.8±4.7	AD
Etiyoloji			
İskemik / Noniskemik	11 / 9	14 / 6	AD
QRS süresi (msn)	149.6±18.7	150.8±20.5	AD
LBBB varlığı (%)	14 (70)	15 (75)	AD
NYHA sınıfı	2.7±0.4	2.7±0.3	AD
Hipertansiyon	13	13	AD
Hiperlipidemi	6	7	AD
Diabetes Mellitus	7	9	AD
Sigara	2	1	AD
KOAH	3	3	AD
Kronik böbrek hastalığı (%)	5	1	AD
PR mesafesi (msn)	186±31	175±36	AD
Bazal kalp hızı	73±14	77±16	AD

AD:Anlamli değil, AF:Atrial fibrilasyon, EKO:Ekokardiyografi, KOAH:Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, LBBB:Sol dal bloğu, NSR:Normal sinüs ritmi, NYHA:New York Kalp Cemiyeti

Grupların pil implantasyonu öncesi ekokardiyografi özellikleri, kullandıkları ilaç tedavileri Tablo 4.2’ de verilmiştir. Hastalar yüksek oranda kılavuzlarda önerilen standart KY tedavilerine uyum göstermektedir.

Tüm hastalar başlangıçta sinüs ritmindeydi. Başlangıç EKG’ lerine göre yapılan değerlendirmede 29 hastada (%72.5) LBBB, 8 hastada (%20) intraventriküler ileti gecikmesi , 1 hastada (%2.5) sağ dal bloğu mevcuttu. İki hastada (%5) önceden başka nedenle takılmış olan kalıcı kalp pili nedeniyle pil ritmi izlendi. Gruplar arasında bazal temel özellikler

açısından anlamlı fark yoktu. Optimizasyonu ekokardiyografi ile yapılan grupta atım oranı invazif yöntemle yapılan gruba göre bir miktar daha düşüktü ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmuyordu.

Tablo 4.2. Ekokardiyografi ve invazif yöntemle optimizasyon uygulanan hastaların bazal ekokardiyografi özellikleri

Ekokardiyografi Özellikleri	EKO grubu (n=20)	İnvazif grubu (n=20)	P değeri
Atım oranı (%)	22.0±5.0	23.8±5.0	AD
Diyastol sonu hacim (ml)	216±48.3	194.9±57.2	AD
Sistol sonu hacim (ml)	166.5±40.3	148.2±44.7	AD
SIV diyastol sonu çapı (cm)	6.4±0.7	6.0±0.4	AD
SIV sistol sonu çapı (cm)	5.2±0.9	4.8±0.5	AD
Fraksiyonel kısalma (%)	19.3±6.7	19.8±4.4	AD
Sistolik PAB (mmHg)	44.2±14.9	40.4±16.6	AD
E dalga hızı (cm/sn)	82±25.4	76±26	AD
A dalga hızı (cm/sn)	67.4±33.3	71.3±28.2	AD
Diyastolik doluş zamanı (msn)	391±107	363±86	AD
SIVÇY-ZHI (cm)	13.5±3.5	13.4±3.2	AD
Aort akım hızı (m/sn)	139±35.9	122.1±27.5	AD
Mitral yetersizlik (%)			
Hafif	12 (60)	9 (45)	
Hafif-orta	3 (15)	6 (30)	
Orta	4 (20)	3 (15)	
Orta-Şiddetli	1 (5)	1 (5)	AD
Triküspit yetersizliği hızı (m/sn)	2.6±1	2.6±0.8	AD
TAPSE	17±3	17.5±2.8	AD
Mitral yetersizliği kaçak hacmi (ml)	26.8±14.8	24.7±13.0	AD
Lateral E' dalga hızı (cm/sn)	5.7±1.7	5.8±1.2	AD
Sol atriyum hacmi (ml)	59.5±23.5	61.1±10.9	AD
Ventriküller arası gecikme (msn)	48.9±24.1	48±24.4	AD
Ventrikül içi gecikme (msn)	69±44	86.5±45.8	AD

İLAÇLAR			
Beta blokör (%)	17 (85)	19 (95)	AD
ADE inh. veya ARB (%)	19 (95)	19 (95)	AD
Spironolakton (%)	14 (70)	15 (75)	AD
Diüretik (%)	18 (90)	15 (75)	AD
Digoksin (%)	13 (65)	9 (45)	AD
LABORATUVAR			
Kreatinin (mg/dl)	1.07±0.3	0.95±0.3	AD
Potasyum (mg/dl)	4.2±0.5	4.3±0.5	AD
Sodyum (mg/dl)	137.5±2.5	138.5±3.3	AD
Hemoglobin (g/dl)	13.0±1.7	13.6±1.3	AD

AD:Anlamli değil, ADE:Anjiotensin dönüştürücü enzim, ARB:Anjiotensin reseptör blokörü, PAB:Pulmoner arter basıncı, SIVÇY-ZHI:Sol ventrikül çıkım yolu hız-zaman integrali, TAPSE:Triküspit anülüsünün sistolde zirve yol alımı

Resenkronizasyon uygulanan 39 hastaya (%97.5) biventriküler – ICD, 1 hastaya (%2.5) yalnızca biventriküler kalp pili uygulandı. Bütün hastaların pil modu DDDR olarak ayarlandı. 6. ay kontrolünde 1 hastanın atriyal fibrilasyonda olduğu izlendi ve pil modu VVIR olarak değiştirildi. Takipte iki hasta pil cebi enfeksiyonu nedeniyle revizyona alındı. İki hastada ise pil kontrolü sırasında koroner sinüs leadinde eşik yükselmesi saptanması üzerine lead revizyonu yapıldı. Tablo 4.3’ te implante edilen cihaz, pil elektrod ölçümleri ve elektrodun yerleşim yeri ile ilgili veriler yer almaktadır.

Tablo 4.3. Kardiak resenkronizasyonda kullanılan cihaz ve elektrotların başlangıç özellikleri

ÖZELLİK	EKO grup (n=20)	İnvazif grup (n=20)	P değeri
Sol ventrikül elektrod R dalgası (mA)	15.9±8.2	14.8±6.6	AD
Sol ventrikül elektrod uyarı eşik (V)	0.9±0.5	1.0±0.9	AD
Sol ventrikül elektrod direnci (ohm)	1075±322.9	1184±508.8	AD
Elektrod yerleşim yeri (hasta sayısı)			AD
Posterolateral dal	17	19	
Anterolateral dal	1	0	
Middle kardiak ven	2	1	

En iyi SIV dP/dt_{max} ve ventrikül içi maximal sistol sonu basıncını sağlayan AV-VV gecikme süreleri ile ekokardiyografi ile hemodinami verilerinde en fazla düzelmeyi sağlayan AV-VV gecikme süreleri toplam 38 hastada karşılaştırıldı. Diğer 2 hastada ise optimal AV-VV gecikme sürelerinin ayarlanmasında sadece ekokardiyografi kullanıldı. Toplam 8 hastada iki yöntem ile bulunan AV gecikme süreleri eşitti. Onbeş hastada ise AV gecikme süreleri arasında 10 msn fark, 13 hastada AV gecikme süreleri arasında 20-40 ms arasında fark vardı. İki hastada ise iki yöntem ile bulunan AV gecikme süreleri arasında 40 msn’ den fazla fark saptandı. İki yöntem arasında AV gecikme değerlerinin Korelasyon Katsayısı 0.66 olarak hesaplandı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. İnvazif olarak saptanan optimal AV süreleri ile ekokardiyografi ile saptanan optimal AV sürelerinin karşılaştırılması (hasta sayıları verilmiştir)

Optimal AV ayar		Ekokardiyografi ile optimal AV ayar (msn)										
msn		60	70	80	90	100	110	120	130	140	150	160
İnvazif optimal AV ayar (msn)	60	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	70	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	80	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	90	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	110	2	0	1	0	4	0	1	0	0	0	0
	120	0	0	2	0	4	1	3	0	0	0	1
	130	0	0	0	0	0	0	3	1	3	0	0
	140	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0
	150	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	160	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

AV:Atriyoventriküler

Her iki yöntemin karşılaştırılması sırasında invazif yöntemle yapılan optimizasyonda AV gecikme süresinin ortalama olarak ekokardiyografi ile yapılan optimizasyona göre 16.7 ± 15 msn daha uzun olduğu görülmüştür ($p=0.006$).

İki teknik ile bulunan optimal VV gecikme süreleri arasındaki fark ortalama 17 ± 23 msn idi. Toplam 22 hastada VV gecikme süreleri her iki yöntem ile aynı bulundu. Oniki

hastada VV gecikme süreleri arasında 20-40 msn, 4 hastada ise 40 msn' den fazla fark saptandı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. İnvazif olarak saptanan optimal VV süreleri ile ekokardiyografi ile saptanan optimal VV sürelerinin karşılaştırılması (hasta sayıları verilmiştir)

Optimal VV ayar		Ekokardiyografi ile optimal VV ayar						
msn		60	40	20	0	- 20	- 40	- 60
İnvazif optimal VV ayar	60	0	0	1	2	0	0	0
	40	0	0	0	4	0	0	0
	20	0	0	3	1	0	0	0
	0	1	3	3	19	0	0	0
	- 20	0	0	0	0	0	0	0
	- 40	0	0	0	0	0	0	0
	- 60	0	0	1	0	0	0	0

VV:Ventriküloventriküler

4.1. İki Yöntemle Yapılan Optimizasyonun Akut Hemodinamik Etkisi

İnvazif yönleme göre optimizasyon yapılan grupta, sol ventrikül dP/dt_{max} değeri ortalamaları bazalde (biventriküler uyarım öncesi) 1088.3 ± 311.8 dynes/s iken, AV-VV gecikme süresinin optimizasyonu ile 1335.5 ± 327.4 dynes/s' ye yükselmiştir ($p < 0.001$). Hastaların ventrikül içi maksimal sistol sonu basınçlarında da AV-VV gecikme optimizasyonu sonrası 117.2 ± 19.3 mmHg' dan 122.9 ± 19.1 mmHg' ya anlamlı bir artış olduğu görülmüştür ($p < 0.001$). Ekokardiyografi ile AV-VV gecikme optimizasyonu yapılan grupta ise SIVÇY-ZHİ değeri 13.5 ± 3.8 cm' den 16.3 ± 4.4 cm' ye yükselmiştir ($p < 0.001$). Diyastolik doluş zamanı ise bazalde 360.6 ± 123.3 msn iken AV gecikme optimizasyonu sonrası 467.2 ± 137.1 msn olmuştur ($p < 0.001$) (Tablo 4.6, Tablo 4.7).

Tablo 4.6. Ekokardiyografi yöntemiyle atriyoventrikül-ventriküloventrikül gecikme optimizasyonunun akut hemodinamik etkisi

Yöntemler	Bazal (n=40)	Optimal (n=40)	P değeri
Diyastolik doluş zamanı (msn)	360.6±123.3	467.2±137.1	<0.001
SIVÇY-ZHİ (cm)	13.5±3.8	16±4.4	<0.001
Aort akım hızı (m/sn)	133±39	148±37	<0.001
E/A	1.5±1.2	1.1±0.5	AD

AD:Anlamli değil, SIVÇY-ZHİ:Sol ventrikül çıkım yolu hız-zaman integrali

Tablo 4.7. İnvazif yöntemle atriyoventrikül-ventriküloventrikül gecikme optimizasyonunun akut hemodinamik etkisi

Yöntemler	Bazal (n=38)	Optimal (n=38)	P değeri
Sol ventrikül dP/dt _{max} (dynes/s)	1088±327	1336±327	<0.001
Sistol sonu basınç (mmHg)	117±19	123±19	<0.001

Atriyoventrikül-ventriküloventrikül gecikme ayarı ile elde edilen artışlar Tablo 4.8’de görölmektedir.

Tablo 4.8. Tüm hastalarda atriyoventrikül-ventriküloventrikül gecikme ayarı ile bazal değerlerde elde edilen maksimal hemodinamik değışim düzeyleri

Optimal AV - VV gecikme süresine göre ortalama değışim	% artış
Sol ventrikül dP/dt _{max} (dynes/s)	26±17
Ventrikül içi maximal sistol sonu basıncı (mmHg)	6.8±6.4
Diyastolik doluş zamanı (msn)	22.5±13
SIVÇY-ZHİ (cm)	25±14.4
Aort akım hızı (m/sn)	10.6±6

AV – VV:Atriyoventrikül – Ventriküloventrikül, SIVÇY-ZHİ:Sol ventrikül çıkım yolu zaman – hız integrali

4.2. İki Yöntemle Yapılan Optimizasyonun Kronik Hemodinamik Etkisi

Ekokardiyografi ve invazif yöntemlerle AV-VV gecikme zamanı optimizasyonu yapılan tüm hastalar 6 ay sonra ekokardiyografi ile tekrar değerlendirildiğinde elde edilen ekokardiyografi bulguları Tablo 4.9’ da verilmiştir.

Tablo 4.9. Ekokardiyografi yöntemiyle atriyoventrikül-ventriküloventrikül gecikme optimizasyonu yapılan hastaların bazal ve 6. ay ekokardiyografi bulguları farkının karşılaştırılması

BULGULAR	Bazal (n=20)	6. ay (n=20)	P değeri
Atım oranı (%)	22.0±5.0	29.9±8.1	<0.001
Diyastol sonu hacmi (ml)	216.0±48.3	190.6±51.7	<0.001
Sistol sonu hacmi (ml)	166.5±40.3	135.3±46.2	<0.001
Sol ventrikül diyastol sonu çapı (cm)	6.4±0.7	6.1±0.6	0.006
Sol ventrikül sistol sonu çapı (cm)	5.2±0.9	4.8±0.7	0.016
Pulmoner arter basıncı (mmHg)	44.2±14.9	30.0±14.9	<0.001
E / E’	15.0±5.2	13.5±6.6	AD
Mitral E dalga hızı (cm/sn)	82.0±24.5	74.0±22.0	AD
Diyastolik doluş zamanı (msn)	391.1±107.8	508.7±123.2	<0.001
SIVÇY-ZHİ (cm)	13.5±3.5	16.0±3.6	0.001
Triküspit yetersizliği hızı (m/sn)	2.6±0.9	2.1±0.9	AD
Mitral yetersizliği kaçak hacmi (ml)	21.5 (15-36)	14 (1.5-21)	<0.001*
Lateral E’ dalga hızı (cm/sn)	5.7±1.7	6.2±2.3	AD
Sol atriyum hacmi (ml)	59.5±23.5	53.7±23.4	AD
Ventriküller arası ileti gecikmesi (msn)	55 (31-68)	28 (16-44)	0.002*
Ventrikül içi ileti gecikmesi (msn)	67 (31-96)	28 (16-44)	0.003*
TAPSE	16.9±3.0	18.9±2.8	0.002

AD:Anlamli değil, SIVÇY-ZHİ:Sol ventrikül çıkım yolu zaman-hız integrali, TAPSE:Triküspit anülüsünün sistolde zirve yol alımı, *:Mann Withney U Testi kullanıldı.

Ekokardiyografi ile AV-VV gecikme optimizasyonu yapılan grupta, 6. ay kontrolünde atım oranı, diyastol ve sistol sonu hacimleri, pulmoner arter basıncı, DDZ, TAPSE, mitral yetersizliği kaçak hacmi, ventriküller arası ileti gecikmesi, ventrikül içi ileti gecikmesi, SIVÇY-ZHİ’ nde anlamlı düzelme saptanmıştır. Diğer bulgularda anlamlı bir düzelme

saptanmamıştır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sol ventrikül diyastol sonu çapı, sol atriyum hacmi ve triküspit yetersizliği hızının optimizasyon yapılan grupta azaldığı izlenmiştir.

Ekokardiyografi ile optimizasyon yapılan hastaların 6. ay kontrolünde çekilen EKG'lerindeki QRS süreleri ve değerlendirilen fonksiyonel kapasiteleri biventriküler pil öncesi bulgularla karşılaştırıldığında (Tablo 4.10) 6. ayda fonksiyonel kapasitelerinde bazale göre anlamlı artış izlenirken, QRS süresinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

Tablo 4.10. Ekokardiyografi ile optimizasyon yapılan hastalarda bazal ve 6. ay QRS süresi ve NYHA karşılaştırılması

ÖZELLİK	Bazal (n=20)	6. ay (n=20)	P değeri
NYHA sınıfı	2.7±0.4	2.0±0.5	<0.001
QRS süresi (msn)	149.6±18.7	138.0±19.2	AD

NYHA:New York Kalp Cemiyeti

İki yöntemle AV-VV gecikme optimizasyonu yapılan gruplarda birbirine benzer şekilde 6. ay kontrolünde, pil öncesine göre atım oranı, DDZ, ventrikül içi ileti gecikmesi, ventriküller arası ileti gecikmesi, mitral yetersizliği kaçak hacmi, sistol sonu hacminde ve SIVÇY-ZHİ'nde anlamlı düzelme saptanmıştır. Öte yandan diyastol sonu hacmi, pulmoner arter basıncı ve TAPSE'de düzelme ekokardiyografi grubunda istatistiksel olarak anlamlı iken invazif grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sol atriyum hacmi ise invazif optimizasyon yapılan grupta anlamlı olarak küçülmüşken, ekokardiyografi grubunda anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Diğer bulgularda anlamlı bir düzelme saptanmamıştır (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. İnvazif yöntemle atriyoventrikül-ventriküloventrikül gecikme optimizasyonu yapılan hastaların bazal ve 6. ay ekokardiyografi bulguları

BULGULAR	Bazal (n=20)	6. ay (n=20)	P değeri
Atım oranı (%)	23.8±5.0	32.1±7.3	<0.001
Diyastol sonu hacim (ml)	194.9±57.2	181.2±63.9	AD
Sistol sonu hacim (ml)	148.2±44.7	124.9±51.8	0.043
Sol ventrikül diyastol sonu çapı (cm)	6.0±0.4	5.7±0.7	0.058
Sol ventrikül sistol sonu çapı (cm)	4.8±0.5	4.5±0.7	AD
Pulmoner arter basıncı (mmHg)	40.4±16.6	36.4±13.9	AD
E / E'	14.4±8.6	12.1±5.3	0.087
Mitral E dalga hızı (cm/sn)	76.0±26.0	71.7±22.0	AD
Diyastolik doluş zamanı (msn)	363.3±86.3	461.8±88.2	<0.001
SIVÇY-ZHİ (cm)	13.4±3.2	16.4±2.8	<0.001
Triküspit yetersizliği hızı (m/sn)	2.6±0.8	2.4±0.7	AD
Mitral yetersizliği kaçak hacmi (ml)	24 (17-30)	15 (10-22)	0.006*
Lateral E' dalga hızı (cm/sn)	5.8±1.2	6.25±1.2	0.009
Sol atriyum hacmi (ml)	61.1±10.9	55.19±14.0	0.020
Ventriküller arası ileti gecikmesi (msn)	44 (31-65)	27 (16-32)	0.001*
Ventrikül içi ileti gecikmesi (msn)	83 (44-127)	28 (22-40)	<0.001*
TAPSE	17.5±2.8	17.8±3.7	AD

AD:Anlamli değil, SIVÇY-ZHİ:Sol ventrikül çıkım yolu zaman – hız integrali, *:Mann Withney U Testi kullanıldı.

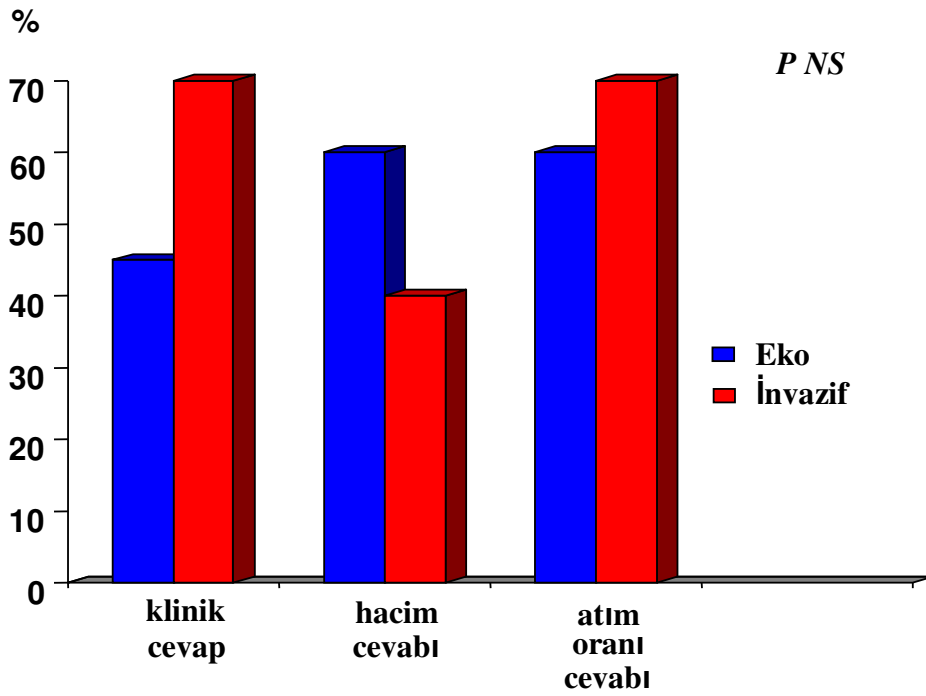
İnvazif yöntemle optimizasyon yapılan hastaların 6. ay kontrolünde çekilen EKG' lerindeki QRS süreleri ve değerlendirilen fonksiyonel kapasiteleri biventriküler pil öncesi bulgularla karşılaştırıldığında, 6. ay fonksiyonel kapasitelerinde ve QRS sürelerinde bazale göre anlamli düzelme izlenmiştir (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. İnvazif yöntemle optimizasyon yapılan hastalarda bazal ve 6. ay QRS süresi ve NYHA karşılaştırılması

ÖZELLİK	Bazal (n=20)	6. ay (n=20)	P değeri
NYHA sınıfı	2.75±0.3	1.75±0.3	<0.001
QRS süresi (msn)	150.8±20.5	126.7±14.9	<0.001

NYHA:New York Kalp Cemiyeti

Altı ay sonunda sistol sonu hacminde pil öncesine kıyasla %15' ten fazla bir azalmanın ve atım oranında %5' ten fazla bir artışın varlığı tedaviye hacim ve atım oranı cevabı olarak kabul edilmiştir. Klinik cevap ise 6. ayda NYHA sınıfında en az bir seviye azalma olarak değerlendirilmiştir. Bu kriterlere göre; takip sonunda ekokardiyografi ile optimizasyon yapılan grupta 9 hastada klinik cevap, 12 hastada hacim cevabı, 12 hastada ise atım oranı cevabı izlendi. İnvazif optimizasyon yapılan grupta ise 14 hastada klinik cevap, 8 hastada hacim cevabı ve 14 hastada ise atım oranı cevabı izlendi. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi sonrası 6. ayda, hastaların klinik cevabı, atım oranı ve hacim cevaplarının gruplara göre yüzdeleri şekiller üzerinde gösterilmiştir. Şekil 4.1 klinik cevaba göre, hacim cevabına göre ve atım oranı cevabına göre dağılımı göstermektedir.



Şekil 4.1 KRT sonrası 6. ayda klinik cevap (NYHA sınıfında en az 1 azalma), hacim cevabı (sistol sonu hacminde >%15 azalma) ve atım oranı cevabının (atım oranında >%5 artış) optimizasyon grubuna göre yüzde dağılımı

Altıncı ayda ekokardiyografi ile optimizasyon yapılan hastalar ile invazif olarak optimizasyon yapılan hastaların parametrelerinde meydana gelen değişimler birbiriyle karşılaştırılmıştır. Her iki grup arasında karşılaştırılan parametreler açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Altıncı ayda ölçülen parametrelerde meydana gelen değişimlerin ekokardiyografi ve invazif optimizasyon gruplarında karşılaştırılması

ÖZELLİK	EKO grubu (n=20)	İnvazif grup (n=20)	P değeri
Atım oranı artışı (%)	6 (3-13.5)	7.5 (4.2-13)	AD*
SIVSSH artışı (ml)	24 (13-57)	10.5 (0-57)	AD*
MY kaçak hacmindeki azalma (ml)	13 (6.3-18)	8 (0-14)	AD*
Sol atriyum hacmindeki azalma(ml)	6 (5-11)	3.5 (0.5-11)	AD*
DDZ artışı (msn)	98 (41-176)	106 (52-130)	AD*
Ventriküller arası gecikmede azalma (msn)	14 (1-46)	12.5 (6-38)	AD*
Ventrikül içi gecikmede azalma (msn)	16.5(5-58)	38 (11-104)	AD*
TAPSE	2 (0-2.7)	0 (0-2)	AD*
TY hızındaki azalma	0.4(0.2-1.3)	0.1(-0.3-0.5)	AD*

AD:Anlamli değil, DDZ:Diyastolik doluş zamanı, EKO:Ekokardiyografi, MY:Mitral yetersizliği, SIVSSH:Sol ventrikül sistol sonu hacim, TAPSE:Triküspit anülüsünün sistolde zirve yol alımı, TY:Triküspit yetersizliği, *:Mann Withney U Testi kullanıldı.

Hastaların 6. ay sonunda yapılan değerlendirmeler açısından da iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Altıncı ayda değerlendirilen elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve klinik parametrelerin iki grup arasında karşılaştırılması

ÖZELLİK	EKO grubu (n=20)	İnvazif grup (n=20)	P değeri
Atım oranı (%)	29.9±8.1	32.1±7.3	AD
Diyastol sonu hacmi (ml)	190.6±51.7	181.2±63.9	AD
Sistol sonu hacmi (ml)	135.3±46.2	124.9±51.8	AD
SIV diyastol sonu çapı (cm)	6.1±0.6	5.7±0.7	AD
SIV sistol sonu çapı (cm)	4.8±0.7	4.5±0.7	AD
Pulmoner arter basıncı (mmHg)	30.0±14.9	36.4±13.9	AD
E / E'	13.5±6.6	12.1±5.3	AD
Mitral E dalga hızı (cm/sn)	74.0±22.0	71.7±22.0	AD
Diyastol doluş zamanı (msn)	508.7±123.2	461.8±88.2	AD
SIVÇY-ZHİ (cm)	16.0±3.6	16.4±2.8	AD
Triküspit yetersizlik hızı (m/sn)	2.1±0.9	2.4±0.7	AD
Mitral yetersizliği kaçak hacmi (ml)	14 (1.5-21)	15 (10-22)	AD*
Lateral E' dalga hızı (cm/sn)	6.2±2.3	6.25±1.2	AD
Sol atriyum hacmi (ml)	53.7±23.4	55.19±14.0	AD
Ventriküller arası ileti gecikmesi (msn)	28 (16-44)	27 (16-32)	AD*
Ventrikül içi ileti gecikmesi (msn)	28 (16-44)	28 (22-40)	AD*
NYHA sınıfı	2±0.5	1.7±0.3	AD
QRS süresi (msn)	138±19	127±15	AD

AD:Anlamlı değil, EKO:Ekokardiyografi, NYHA:New York Kalp Birliği, SIVÇY-ZHİ:Sol ventrikül çıkım yolu hız-zaman integrali, *:Mann Withney U Testi kullanıldı.

Altı aylık takip sürecinde ekokardiyografi ile optimizasyon yapılan grupta 1 hasta (%5) ve kateter ile optimizasyon yapılan grupta 1 hasta (%5), KY' nin kötüleşmesi nedeniyle hastaneye yatırılarak tedavi edilmiştir. Kırk hastadan 4' ünde 6 aylık takipte paroksizmal AF atakları saptanmıştır. Bir hastada ise persistan AF izlenmiştir. Persistan AF gelişen hastanın ekokardiyografi ile optimizasyon yapılan gruptan olduğu, paroksizmal AF izlenen hastalardan

2' sinin ekokardiyografi ile, 2' sinin invazif olarak optimizasyon yapılan gruptan olduğu saptanmıştır.

4.3. Klinik ve Hacim Cevabının Öngördürücüleri

Klinik cevap ve yeniden şekillenmede geri dönüşün öngördürücüsü olabilecek parametreler incelendiğinde; kadın cinsiyet ve ventrikül içi gecikmenin klinik cevap için belirleyici olduğu, ventrikül içi gecikmenin ve iskemik etyolojinin ise yeniden şekillenmedeki geri dönüş için belirleyici olduğu görülmüştür. Çoklu regresyon analizinde ise klinik cevap belirleyicisi olarak ise hiçbir parametre anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.15). Yeniden şekillenmedeki geri dönüşün belirleyicisi olarak ise sadece ventriküller arası gecikme anlamlı bulunmuştur (Tablo 4.16). Dolayısıyla optimizasyon yöntemi ne klinik cevap ne de hacim cevabı için öngördürücü bulunmamıştır.

Tablo 4.15. Regresyon analizi ile klinik cevap belirleyicileri

KLİNİK CEVAP	Tekli		Çoklu	
	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P
Cinsiyet	4.8 (0.9-26)	0.07	4.3 (0.7-27)	AD
MY kaçak hacmi (ml) (>30 ml)	1.2 (0.3-4.8)	AD		
QRS süresi (msn) (>150 msn)	1.4 (0.4-5)	AD		
Sol dal bloğu	1.5 (0.4-6)	AD		
Sol atriyum hacmi (ml) (>40 ml)	1.1 (0.3-5)	AD		
Diyastol sonu hacim (ml) (>125 ml)	0.6 (0.3-3)	AD		
Ventriküller arası gecikme (msn) (>40 msn)	2.6 (0.7-9.4)	AD	1.6 (0.3-7.5)	AD
Ventrikül içi gecikme (msn) (>65 msn)	4 (1.1-15.4)	0.04	3.1 (0.6-14)	AD
Optimizasyon yöntemi	0.4 (0.1-1.3)	AD	0.3 (0.1-1.4)	AD
Etyoloji	1.8 (0.5-7)	AD		

MY:Mitral yetersizliği

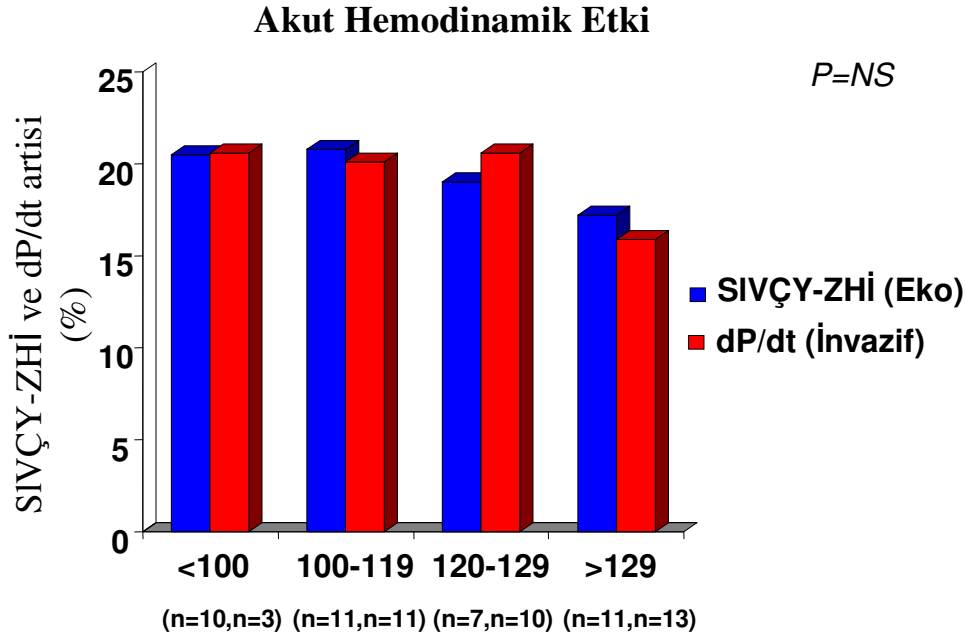
Tablo 4.16. Regresyon analizi ile yeniden şekillenme belirleyicileri

YENİDEN ŞEKİLLENME	Tekli		Çoklu	
Özellik	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P
Cinsiyet	2.1 (0.5-9)	AD		
MY kaçak hacmi (ml) (>30 ml)	0.5 (0.1-2)	AD		
QRS süresi (msn) (>150 msn)	0.54 (0.2-2)	AD		
Sol dal bloğu	1 (0.3-3.8)	AD		
Sol atriyum hacmi (ml) (>40 ml)	1.3 (0.3-6)	AD		
Diyastol sonu hacim (ml) (>125 ml)	0.4 (0.9-2)	AD		
Ventriküller arası gecikme (msn) (>40 msn)	2.3 (0.6-8.5)	0.01	4.6 (0.9-23)	0.05
Ventrikül içi gecikme (msn) (>65 msn)	6 (1.4-25)	0.1	1.3 (0.3-6.4)	AD
Optimizasyon yöntemi	2.3 (0.6-8)	0.1	2.4 (0.5-10)	AD
Etyoloji	5 (1.2-20)	0.03	3.1 (0.6-14)	AD

MY:Mitral yetersizliği

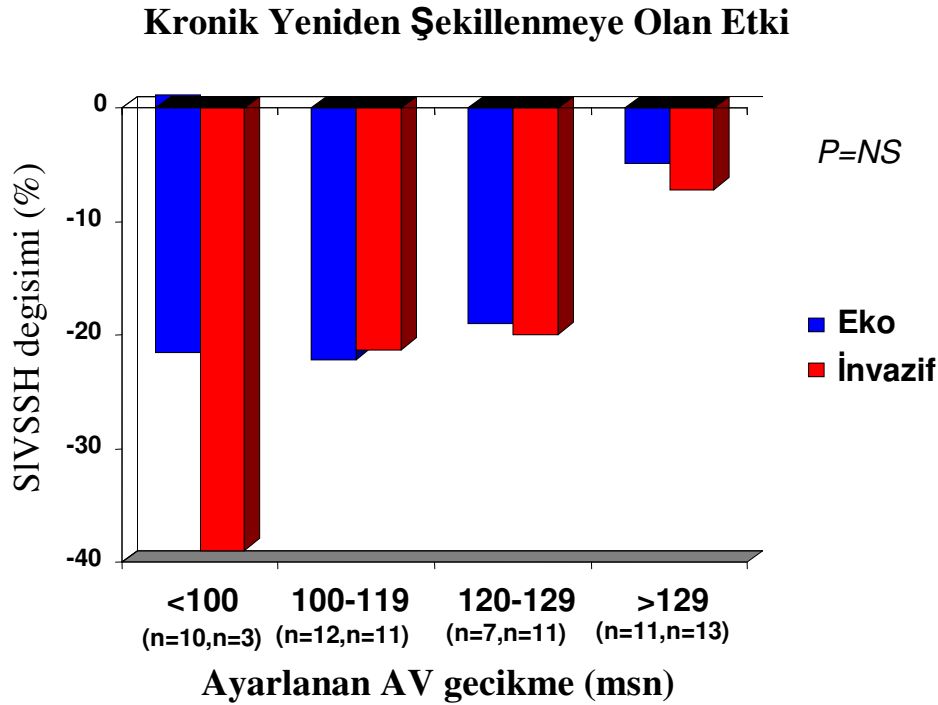
4.4. Atriyovenrikül - Ventriküloventrikül Gecikme Sürelerinin Dağılımına Göre Ekokardiyografi ve Hemodinami Parametrelerindeki Değişimler

Ayarlanan AV ve VV gecikme sürelerine göre sol ventrikül dp/dt_{max} , sol ventrikül çıkım yolu zaman-hız integrali ve sol ventrikül sistol sonu hacimleri karşılaştırılmıştır. Atriyovenrikül ve VV gecikme süreleri sınıflandırıldığında, ölçülen parametrelerde elde edilen değişimler grafiklerle sunulmuştur. (Şekil 4.2 – Şekil 4.5). Bu sınıflar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.



Ayarlanan AV gecikme (msn)

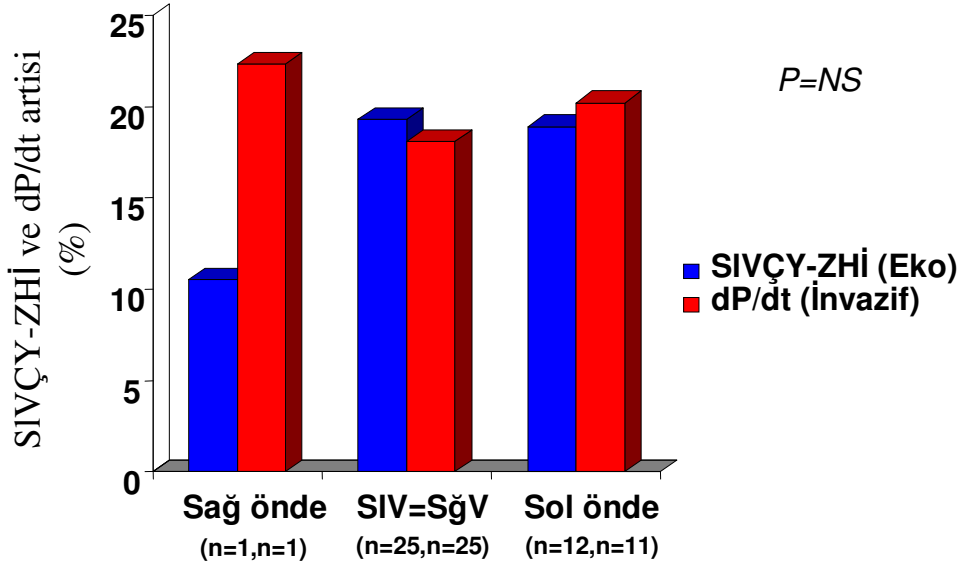
Şekil 4.2: Ekokardiyografi ile ve invazif olarak optimizasyon yapılan gruplarda sırasıyla SIVÇY-HZİ ve dP/dt_{max} ’ da meydana gelen % değişimin AV gecikme sürelerine göre dağılımı



Ayarlanan AV gecikme (msn)

Şekil 4.3: Ekokardiyografi ile ve invazif olarak optimizasyon yapılan gruplarda SIVSSH’ inde meydana gelen % değişimin AV gecikme sürelerine göre dağılımı

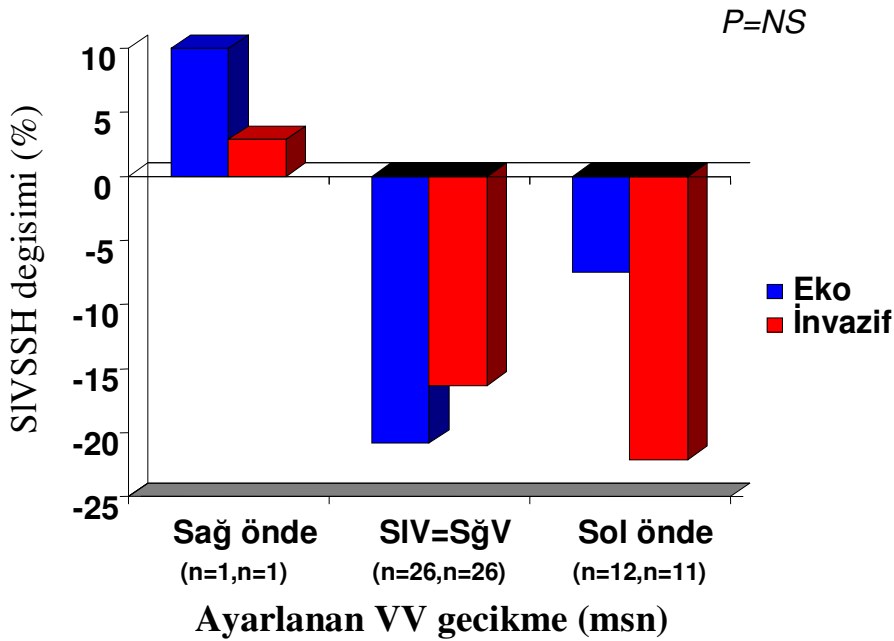
Akut Hemodinamik Etki



Ayarlanan VV gecikme (msn)

Şekil 4.4: Ekokardiyografi ile ve invazif olarak optimizasyon yapılan gruplarda sırasıyla SIVÇY-HZİ ve dP/dt_{max} da meydana gelen % değişimin VV gecikme sürelerine göre dağılımı

Kronik Yeniden Şekillenmeye Olan Etki



Şekil 4.5: Ekokardiyografi ile ve invazif olarak optimizasyon yapılan gruplarda SIVSSH' inde meydana gelen % değişimin VV gecikme sürelerine göre dağılımı

Her iki yöntemle yapılan optimizasyonda AV-VV sürelerinin dağılımına göre istatistiksel olarak sol ventrikül sistol sonu hacmi, sol ventrikül çıkım yolu zaman hız integrali ve dp/dt' de anlamlı fark bulunmasa da dikkati çeken bir eğilim görülmüştür. İki yöntemde de AV gecikme kısaldıkça ve sol ventrikül önce ya da iki ventrikül eşzamanda uyarıldığında hemodinami ve hacim değişimi açısından tutarlı bir şekilde daha olumlu bir etki sağlandığı izlenimi alınmaktadır.

4.5. Optimal Atriyoventrikül Gecikme Süreleri Her İki Yöntemle Uyumlu Bulunan ve Bulunmayan Hastalarda Altı Aylık Sonuçlar

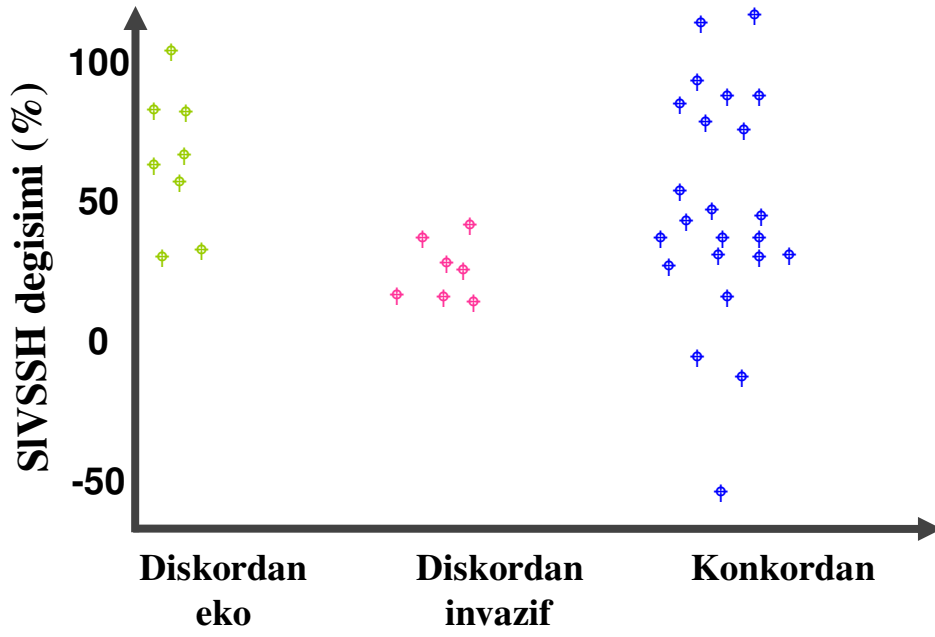
İnvazif olarak saptanan optimal AV gecikme süresi ile ekokardiyografi ile saptanan optimal AV gecikme süresi arasında 0-10 msn' lik fark uyumlu olarak kabul edilmiş ve konkordan grup olarak adlandırılmıştır. Her iki yöntemle bulunan AV gecikme süreleri arasında 10 msn' den fazla fark bulunanlar diskordan grup olarak adlandırılmıştır. Bu son grupta 8 hasta ekokardiyografi ayarlarına göre (diskordan eko), 7 hasta da invazif ayarlara göre (diskordan invazif) rastgele bırakılmıştır. Atriyoventrikül gecikme süreleri uyumlu olanlar ve olmayanların dp/dt_{max} , SIVÇY-HZİ, sol ventrikül sistol sonu hacmi, atım oranı ve NYHA değişimi karşılaştırılmıştır (Tablo 4.17). Konkordan ve diskordan grup arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Ancak diskordan eko ve diskordan invazif grupları arasında yapılan değerlendirmede sol ventrikül sistol sonu hacmi diskordan eko grubunda diskordan invazif grubuna göre anlamlı derecede daha iyi bulunmuştur.

Tablo 4.17. Her iki yöntem ile uyuşan ve uyuşmayan AV gecikme gruplarındaki hastaların karşılaştırılması

Yöntemler	Konkordan (n=23)	Diskordan invazif (n=7)	Diskordan eko (n=8)	P
dp/dt değişimi (%)	23 (12-30)	24 (11-31.5)	32.5 (21-47)	AD
SIVÇY-ZHİ artışı (%)	24 (16-26)	29 (12-49)	28.5 (19-34)	AD
NYHA azalması	0.9 (0.5-1.5)	0.8 (0.5-1)	0.7 (0.5-1)	AD
SIVSSH azalması (ml)	26 (5-46)	5 (-5-16)	44 (18-62)*	0.03
EF artışı (%)	9 (5-13)	7 (5-13)	10 (5-14)	AD

AD:Anlamlı değil, EF:Ejeksiyon Fraksiyonu, NYHA:New York Hearth Association, SIVÇY-ZHİ:Sol ventrikül çıkım yolu zaman-hız integrali, SIVSSH:Sol ventrikül sistol sonu hacim,

*Diskordan eko ile diskordan invazif karşılaştırıldığında $p=0.004$ saptanmıştır.



Şekil 4.6: Her iki yöntem ile hesaplanan AV-VV gecikme süreleri uyuşan (mavi) hastalar ile invazif ve ekokardiyografi yöntemleri farklı sonuçlar veren hastalarda 6 ayda görülen yüzde hacim değişimi. Diskordan ekokardiyografi grubu; sonuçlar her iki yöntem ile farklı olup ekokardiyografi ayarlarına göre bırakılan hastaları, diskordan invazif grubu; sonuçlar her iki yöntem ile farklı olup invazif ayarlara göre bırakılan hastaları göstermektedir.

5. TARTIŞMA

Kalp yetersizliği tedavisindeki gelişmeler ve KRT' nin artan kullanımına rağmen, KRT olgularının yaklaşık %30-40' ında bu tedaviden beklenen fayda elde edilememekte ya da beklenenden daha az fayda sağlanabilmektedir (100,101). Üç odacıklı kalp pili tedavisinden fayda gören hastaların efor kapasitelerinde artma, KY nedeniyle hastaneye yatışlarında azalma ve sol ventrikül yeniden şekillenmesinde gerileme olmaktadır. Tedaviye yanıtın yetersizliğinin pekçok nedeni arasında, implantasyon öncesi senkronizasyon bozukluğunun olmaması, elektrodların yerleştirilmesi ile ilgili kısıtlılıklar, skar yükü ve cihaz ayarları sayılabilir. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi en fazla faydayı elde edebilmek için uygun hasta seçimi, elektrodların mümkün olduğunca hedef bölgeye yerleştirilmesi ve KRT süresince pil uyarımının devamlı olması önemlidir. Ayrıca optimal pil programlanmasının yapılmasının da yanıtızlık oranını azalttığı gösterilmiştir (2,108).

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi hastalarında optimal programlama denince, AV aralık ve her iki ventrikül elektrodu stimölasyon zamanlamasının (V-V aralık) sol ventrikül fonksiyonlarına en iyi katkıyı sağlayacak şekilde ayarlanması kastedilmektedir (77). Kardiyak senkronizasyon bozukluğunun patofizyolojisi, kişiye özgü AV ve VV gecikme ayarının KRT tedavisinden sağlanan faydayı artıracığını düşündürmektedir (83,109). Kardiyak resenkronizasyon tedavisine suboptimal cevapta olguların yarısından fazlasında görölen uygunsuz AV gecikme ayarının rol oynayabileceğı saptanmıştır (114). Atriyoventrikül gecikme ayarının amacı diyastolik mitral yetersizliğinin kaybolmasını ve sol ventrikülün daha iyi dolmasını sağlayarak kardiyak debisinin artmasını sağlamaktır. Çok uzun AV gecikme süresi, erken sol atriyum kasılmasına, E ve A dalgalarının füzyonu sonucu DDZ' nin kısalmasına ve diyastolik mitral yetersizliğinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Tersine AV gecikme süresinin çok kısa olması, A dalgasının kesilmesi hatta kaybolması nedeniyle sol ventrikülün erken kasılması ve mitral kapağın erken kapanması ile sonuçlanmaktadır (115). Bu nedenle, AV gecikme optimizasyonu sol ventrikül doluşuna sol atriyumun katkısını sağlamaktadır. Oysa VV gecikme ayarı sağ ventrikül ve sol ventrikülün senkron kasılmasını sağlayarak sağ ventrikülden gelen kanla sol ventrikülün daha iyi dolmasını ve ventriküller arası septumun hareketinin düzelmesini sağlamaktadır. Bunun sonucunda kalp debisi artmaktadır. Aksine, suboptimal AV-VV aralıkları, AV ve VV senkronizasyonunu bozmakta ve KRT' nin olumlu etkilerine kısmen engel olmaktadır (109).

Sol ventrikülün performansını değerlendirmede kullanılan parametreler (invazif dP/dt ve atım hacmi, intrakardiyak elektrogramlar, SIVÇY-HZİ vs.) AV ve/veya VV gecikmelerdeki

değişimlerden etkilenmektedir (109). Bütün bu değişimler AV-VV gecikme optimizasyonunun akut hemodinamik etkisini göstermektedir. Birçok çalışmada AV ve VV gecikme optimizasyonunun akut hemodinamik iyileşme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (104,105). Tek merkezde yapılan birkaç çalışmada, ekokardiyografi eşliğinde yapılan AV gecikme optimizasyonunun akut olarak kalp debisini artırdığı gösterilmiştir (31,67,112,116). Benzer şekilde, tek merkezli küçük ölçekli çalışmalardan elde edilen sonuçlar, VV gecikme optimizasyonunun sol ventrikül atım hacmi (116,117,118), sol ventrikül dp/dt_{max} (119) ve sol ventrikül senkronizasyon bozukluğu (120) üzerine akut dönemde faydasının olduğunu göstermiştir, ama bu fayda çok merkezli çalışmalarda gösterilememiştir. Atriyoventrikül-ventriküloventrikül gecikme ayarları için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Farklı yöntemlerin kullanılması farklı çalışmaları birbiriyle karşılaştırmayı güçleştirmektedir. Biz çalışmamızda invazif ve ekokardiyografi yöntemi ile ayar yapılan hastaların akut hemodinamik ve uzun dönemdeki bulgularını karşılaştırdık. Ekokardiyografi ile optimizasyon yapılan hastaların SIVÇY-ZHİ ve DDZ ve invazif olarak optimizasyon yapılan hastaların sol ventrikül dp/dt_{max} ve sistol sonu basınç ölçümleri bazal durumda ve AV-VV gecikme optimizasyonu sırasında yapılmış ve her iki yöntem ile de AV-VV gecikme optimizasyonu sonrası bazal duruma göre istatistiksel olarak anlamlı akut hemodinamik iyileşme olduğu saptanmıştır. Whinnett ve arkadaşlarının yaptığı 25 hastadan oluşan çalışmada, farklı invazif metodlar kullanılarak akut dönemde hemodinamik iyileşme değerlendirilmiştir. Bu çalışma sonucunda, optimal AV gecikme ayarı sonrası sol ventrikül dp/dt , sol ventrikül sistolik kan basıncı ve sol ventrikül nabız basıncı bazal değerlere göre sırasıyla %6, %9 ve %6 artış göstermiştir (121). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da optimal AV-VV gecikme ayarı sonrası, sol ventrikül dp/dt_{max} , ventrikül içi maximal sistol sonu basıncı, DDZ, SIVÇY-ZHİ değerlerinde bazal değerlere göre sırasıyla %26, %6,8, %22,5, %25 artış saptanmıştır.

Bugün için AV ve VV gecikme sürelerinin ayarlanmasında standart kabul edilen, etkinliği kanıtlanmış ve güvenilirliği yüksek bir yöntem için ortak karara varılamamıştır. Yapılan çalışmaların ayarlama için uygun metodu kanıtlamamış olması, ölçümlerin zaman alıcı olması ve ayrıca bu konuda tecrübeli, eğitilmiş kişi sayısının kısıtlı olması nedeniyle optimizasyon her merkezde yapılmamaktadır. Günümüzde gecikme sürelerinin optimizasyonunda EKG, ekokardiyografi, invazif yöntem ve intrakardiyak elektrogramlar kullanılmaktadır. Kalp yetmezliği ve ventriküler senkronizasyon bozukluğunun patofizyolojisine dayanılarak optimizasyon yapmak için basit bir metod gerekmektedir. İnvazif sol ventrikül dp/dt_{max} ölçümleri, KRT cihazlarının optimizasyonunda altın standart olarak kullanılmaktadır (84,112,113), çünkü AV gecikmenin kalp kasılması üzerindeki

etkilerini doğrudan yansıtmaktadır. Ekokardiyografi kılavuzluğunda yapılan optimizasyon ise KRT' ye cevapsız olgularda cevabı sağlamak amacıyla kullanılan diğer bir metoddur (36). Ekokardiyografi aracılığıyla optimal AV-VV gecikmeyi saptamanın ise birçok metodu vardır. Jansen ve arkadaşları, dilate kardiyomyopatisi olan 30 olguyla yaptıkları çalışmada, ekokardiyografi ile ölçülen mitral akım hız-zaman integrali, DDZ, SIVÇY-ZHİ ve Ritter formülü ile invazif olarak ölçülen sol ventrikül dp/dt ' yi karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak KRT' den optimal akut hemodinamik faydanın sağlanmasında, ekokardiyografinin AV gecikme optimizasyonu için invazif metodla karşılaştırıldığında güvenilir bir araç olduğu görülmüştür. Özellikle mitral akım hız-zaman integrali ile elde edilen optimal AV gecikmenin, invazif olarak ölçülen sol ventrikül dp/dt ile elde edilen optimal AV gecikme sonuçları ile 30 hastanın 29' unda benzer olduğu saptanmıştır (84). Bizim çalışmamızda da invazif optimizasyon yöntemleri ve ekokardiyografi ile yapılan optimizasyon yöntemleri ile bulunan optimal AV-VV gecikme süreleri karşılaştırılmış ve akut dönemdeki sonuçlarda her iki yöntemin orta derecede birbiriyle uyduğu görülmüştür. Ancak hastaların çoğunluğunda her iki yöntem ile bulunan optimal değerler benzer olmasına rağmen invazif optimizasyonla bulunan AV gecikme süresinin ekokardiyografiyle bulunan AV gecikme süresine göre daha uzun olduğu saptanmıştır. Yine iki yöntemle bulunan VV gecikme sürelerinin de hastaların çoğunda benzer olduğu görülmüştür. Ancak bizim çalışmamızda her iki yöntemde de uygulanan metodlar sonucunda bulunan en optimal AV-VV gecikme süresi not edildiğinden, bunların ayrı ayrı etkileri incelenmemiştir.

Atriyoventrikül-ventriküloventrikül gecikme optimizasyonu, akut dönemde hemodinamik iyileşme ile ilişkili olmakla birlikte, kronik dönemde yeniden şekillenmenin geri dönmesi, fonksiyonel kapasitede iyileşme, hastaneye tekrarlayan yatışlarda azalma gibi konularda tutarsız sonuçlara sahiptir. Bu nedenle son Avrupa Kalp Cemiyeti kılavuzunda KRT optimizasyonu tüm olgularda rutin olarak önerilmemektedir (76,83,102,103). Örneğin, SMART-AV çalışmasında, ekokardiyografi ile yapılan AV gecikme optimizasyonu ile intrakardiak elektrogramdan ve yüzey EKG' de QRS süresine göre modifiye edilmiş AV optimizasyonu, sabit 120 msn AV gecikme süresi ile karşılaştırılmış ve bu iki metodun sabit 120 msn AV gecikmeye üstünlüğü gösterilememiştir (106). FREEDOM çalışmasında intrakardiak EKG' den elde edilen KRT optimizasyon algoritması değerlendirilmiş ve uzun dönem sonuçlarda etkisiz olduğu gösterilmiştir (107). RESPONSE-HF çalışması özellikle KRT' ye cevapsız olgularla yürütülmüştür. Optimizasyon ekokardiyografi ile veya QuickOPT ile yapılmıştır ve sonlanım noktalarında düzelme saptanmamıştır (110). Oniki çalışmayı kapsayan bir metanalizde KRT ile tedavi edilen hastalarda AV ve/veya VV gecikme

optimizasyonunun klinik ya da ekokardiyografi sonuçlarında etkisiz olduğu saptanmıştır (111). Öte yandan Kosmala ve arkadaşlarının yaptığı 13 çalışmadan oluşan bir metaanalizde, KRT optimizasyonu ile sol ventrikül EF' sinde küçük ama istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme izlenmiştir. Bu etki, yalnızca AV gecikme optimizasyonu yapılanlardan ziyade hem AV, hem VV gecikme optimizasyonu birlikte yapılanlarda görülmüştür. Ancak sol ventrikül EF' sinde saptanan artışın klinik olarak önemi, efor kapasitesi ve yaşam kalitesinde bir iyileşme olmaması nedeniyle belirsizdir (122). Sawhney ve ark. tarafından yürütülen randomize, prospektif bir çalışmada ekokardiyografi ile AV gecikme optimizasyonu ile ampirik AV gecikme programlaması karşılaştırılmış ve ekokardiyografi ile optimizasyon yapılan grupta, 3 ay sonunda yapılan değerlendirmede NYHA sınıfı ve yaşam kalitesi değerlendirilmesi açısından anlamlı olumlu düzelme meydana gelmiştir (79). Bizim çalışmamızda da kronik süreçte, 6. ay sonra tekrar yapılan değerlendirmede, her iki yöntem ile de anlamlı olumlu değişim gerçekleşmiş ve yöntemlerden biri diğerine üstün bulunmamıştır. Altıncı ayda bakılan klinik, hacim ve atım oranı cevabında her iki yöntemin benzer olduğu gözlenmiştir. Fakat başlangıçta hesaplanan optimal gecikme ayarları orta düzeyde örtüştüğünden yani göreceli olarak birbirinden farklı olabildiğinden ve 6 ay sonra benzer etkiler ile son bulduğundan hastalardaki olumlu değişimin büyük ölçüde optimizasyondan değil de resenkronizasyon tedavisinden sağlandığı düşünülmüştür. Ancak bu bulgunun kontrol grubumuzun olmamasından dolayı bu savı doğrulamak mümkün değildir. Çünkü daha önce yapılan ve kontrol grubu içeren bazı çalışmalarda, AV-VV gecikme optimizasyonunun uzun dönemde optimizasyon yapılmayan gruba göre olumlu sonuçlarının olduğu görülmüştür (79, 85,123).

Bizim çalışmamızda, klinik cevap ve yeniden şekillenmede geri dönüşün öngördürücüsü olabilecek parametreler incelenmiş ve kadın cinsiyet ile ventrikül içi gecikmenin klinik cevap için, yine ventrikül içi gecikme ve noniskemik etyolojinin yeniden şekillenmedeki geri dönüş için belirleyici olabileceği görülmüştür. Bizim çalışmamıza benzer olarak, Kosmala ve arkadaşları tarafından yapılan metaanalizde de, KRT optimizasyonu yapılan olgularda iskemik etyolojinin sol ventrikül EF' sinde daha az iyileşme ile ilişkili olduğu saptanmıştır (122).

Yine 6.ayda yaptığımız değerlendirmede, klinik cevap ve yeniden şekillenmenin öngördürücüsü olarak optimizasyon yöntemi belirleyici bulunmamıştır. Bunun nedeni olarak, KRT implantasyonundan hemen sonra yapılan optimizasyon sonucu elde edilen optimal ayarların, takip süresinde değişmiş olabileceği de akılda tutulmalıdır (105,124,125). Valzania ve arkadaşları, KRT uygulanan 14 olgunun 12 aylık takip süresinde, optimal AV-VV

aralıklarının değiştiğini saptamışlardır. Özellikle, 12 aylık takip sonucunda olguların %57' sinde optimal VV aralığında >40 msn fark olduğunu görmüşlerdir (105). Zhang ve arkadaşları, KRT olgularında optimal AV gecikmenin periyodik olarak değerlendirilmesinin önemini vurgulamışlardır. Aslında uzun dönem takipte olguların %56' sında optimal AV gecikme değişmektedir. Bunun yanısıra hastaların ölçümlerdeki optimizasyon değerleri sadece dinlenme sırasında alınmaktadır, fakat egzersiz sırasında bu değerler değişim göstermektedir (125). Scharf ve arkadaşları KRT' li hastalarda AV gecikme süresinin egzersiz süresince uzun tutulmasını önermişlerdir (83). Sol ventrikülün tersine yeniden şekillenmesine bağlı olarak zaman içinde KRT cihazının optimal ayarları farklılık gösterebilmektedir. Kardiyak resenkronizasyon tedavisinden sağlanan faydayı artırmak, uzun dönemde olumlu hemodinamik etkileri devam ettirebilmek için, KRT cihazlarının düzenli olarak ayarlanması önemlidir. Öte yandan akut klinik kötüleşme sergileyen hastalarda optimizasyonun tekrar gözden geçirilmesi ile hastaların hemodinamisinin düzelmesine katkı sağlanabileceği gösterilmiştir (114).

İlginç olarak bizim çalışmamızda, invazif olmayan ve invazif yöntemlerin aynı etkiyi yarattığını söylemek doğru olmayabilir. Çünkü uzun dönem sonuçlarda iki yöntem arasında belirgin bir fark bulunamamış olmasına rağmen, küçük bir grupta ekokardiyografi ile invazif yöntemin farklı sonuçlar verdiği hastalar incelendiğinde, ekokardiyografi ile yapılan optimizasyonun, 6. ayda daha iyi yeniden şekillenmenin geri dönüşüyle sonuçlandığı görülmüştür. Ancak gruplardaki hasta sayısı az olduğundan bunun genel sonuca yansımadağı saptanmıştır. Bu bulguyu ispatlamak için daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Stockburger ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, olguların çoğunda, kısa ve orta AV gecikme süreleri optimal AV gecikme süresi olarak bulunmuştur (126). Yine Sawhney ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, akut hemodinamik iyileşmede optimal AV gecikme süreleri 100-140 msn aralığında yoğunlaşmaktadır (79). Bizim çalışmamızda da, akut hemodinamik etki, AV gecikme düzeylerinde pek farklılık göstermemiştir, ama kronik yeniden şekillenmenin geri dönüşümüne bakınca AV gecikme süresi uzadıkça, kronik yeniden şekillenmeye etkide azalma eğilimi izlenmiştir.

Ventriküloventrikül gecikme sürelerine baktığımızda yine akut hemodinamik iyileşmede benzer sonuçlar görülmesine rağmen, kronik yeniden şekillenmenin geri dönüşümünde, sağ ventrikül önde ayarlanan hastaların daha kötü sonuca meyilli olduğu izlenmiştir. Bizim çalışmamızla uyumlu olarak Kurzidim ve arkadaşlarının yaptığı 22 hastalık bir çalışmada sağ ventrikül önce, sol ventrikül önce ve eşzamanlı biventriküler uyarımda invazif dP/dt_{max} değerleri karşılaştırılmıştır. Eşzamanlı ve sol ventrikül önce yarımı sağ

ventrikül önce uyarımına göre daha çok hemodinamik iyileşme sağlamıştır (5). Yine bir ekokardiyografi çalışmasında, sağ ventrikül önde olarak ayarlanan VV gecikme süresinin, sadece septum veya inferior duvarda longitudinal kasılmada gecikme görülen hastalarda, sol ventrikül önde ayarlanan VV gecikme süresinin ise lateral duvarda gecikme görülen hastalarda, sol ventrikül EF' sinde artış ve DDZ' de uzama ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (120). Genel görüş sağ ventrikülün önde ayarlanmasının KRT' ye cevapsız olguların %20' sinden daha azında gerekli olduğu yönündedir (68).

5.1 Kısıtlılıklar

Çalışmaya alınan hasta sayısı kısıtlıdır. Altı ay sonra karşılaştırma amaçlı hastalara tekrar invazif yöntemle optimizasyon etik kısıtlılıklar nedeniyle yapılamamıştır. Ayrıca AV-VV gecikme ayarı yapılmamış bir kontrol grubu olmadığından sadece KRT' nin katkısı ile sadece optimizasyonun faydasını birbirinden ayırmak güçleşmektedir. Ancak bu durum 2 farklı yöntemin etkisini karşılaştırılmasına engel değildir. Klinik yanıtı değerlendirmede 6 dakika yürüme testi, egzersiz ile maksimal oksijen tüketimi gibi objektif kriterlerin kullanılmaması sınırlılık yaratmaktadır.

5.2 Sonuç

İki farklı yöntemle yapılan optimizasyonun akut hemodinamik etkileri ve 6. ayda klinik ve ekokardiyografi sonuçları benzer bulunmuştur. Optimizasyon değerlerinin farklı olduğu küçük bir grupta invazif ve ekokardiyografiye göre optimizasyonu olan hastaların 6. ayda ekokardiyografi sonuçları daha iyi olsa da, bu bulgunun daha geniş çaplı araştırmalarla test edilmesi gerekir.

6. KAYNAKLAR

1. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G, Mc-Murray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008;10:933-89.
2. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2007;28:2256-2295.
3. Van Bommel RJ, Bax JJ et al. Characteristics of heart failure patients associated with good and poor response to cardiac resynchronization therapy: a PROSPECT subanalysis. *Eur Heart J* 2009;30:2470-2477.
4. 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. Kurzidim K, Reinke H, Sperzel J, et al. Invasive optimization of cardiac resynchronization therapy: Role of sequential biventricular and left ventricular pacing: *PACE* 2005;28:754-761.
6. Naqvi TZ, Rafique AM, Peter CT. Echo-driven V-V optimization determines clinical improvement in non responders to cardiac resynchronization treatment. *Cardiovasc Ultrasound* 2006;4:39.
7. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539-50.
8. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013;127
9. McMurray JJ, Petrie MC, Murdoch DR, Davie AP. Clinical epidemiology of heart failure: public and private health burden. *Eur Heart J* 1998;19:9.
10. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137-1146
11. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co;1994;253-6.
12. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, Camm AJ, Ellinor PT, Gollob M, Hamilton R, Hersberger RE, Judge DP, Le Marec H, McKenna WJ, Schulze-Bahr E, Semsarian C, Towbin JA, Watkins H, Wilde A, Wolpert C, Zipes DP. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm* 2011;8:1308-1339.

13. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J* 1998;19:990–1003.
14. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2012;33:1750- 1757.
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. Fox KF, Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Gibbs JS, Underwood SR. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J* 2001;22:228–236.
17. 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.
18. 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.
19. Hess OM, Carroll JD. Clinical Assessment 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.
20. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Chest Physicians; International Society for Heart and Lung Transplantation; Heart Rhythm Society. ACC/AHA 2005 Guideline Up date for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;112:154-235.
21. 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.
22. Lucas C, Johnson W, Hamilton MA, et al. Freedom from congestion predicts good survival despite previous class IV symptoms of heart failure. *Am Heart J* 2000; 140:840.
23. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, et al. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol* 1996;77:1017.
24. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27:65. Alla F, Briançon S, Juillière Y, et al. Differential clinical prognostic classifications in dilated and ischemic advanced heart failure: the EPICAL study. *Am Heart J* 2000; 139:895.

25. Alla F, Briançon S, Juillière Y, et al. Differential clinical prognostic classifications in dilated and ischemic advanced heart failure: the EPICAL study. *Am Heart J* 2000; 139:895.
26. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:317–327.
27. Rodeheffer J, Relfield M, Kalp yetmezliği tanı ve değerlendirme, Mayo Clinic Cardiology 3. Baskı 2006
28. 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.
29. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure (MIRACLE). *N Engl J Med* 2002;346:1845-53.
30. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure (COMPANION). *N Engl J Med* 2004;350:2140-50.
31. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure (CARE-HF). *N Engl J Med* 2005;352:1539-49.
32. Nelson GS, Berger RD, Fetters BJ, Talbot M, Spinelli JC, Hare JM, et al. Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle branch block. *Circulation* 2000;102:3053-9.
33. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, 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. Italian Network on Congestive Heart Failure Investigators. *Am Heart J*. 2002 Mar;143:398-405.
34. Gottipaty VK, Krelis SP, Fei L, et al. for the VEST investigators. The resting electrocardiogram provides a sensitive and inexpensive marker of prognosis in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999;145:847-4.
35. Singh JP, Gras D. Biventricular pacing: current trends and future strategies. *Eur Heart J* 2012;33:305-13.
36. Bax JJ, Abraham T, Barold SS et al. Cardiac resynchronization therapy: part 2-issues during and after device implantation and unresolved questions. *J.Am.Coll.Cardiol* 2005;46:2168-2182.
37. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1834-43.
38. Moss AJ, Hall WJ, Can nom DS, Kle in H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events (MADIT-CRT). *N Engl J Med* 2009;361:1329-38.
39. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure (RAFT). *N Engl J Med* 2010;363: 2385-89

40. Bleeker GB, Schalij MJ, Molhoek SG, et al. Relationship between QRS duration and left ventricular dyssynchrony in patients with end-stage heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:544-9.
41. Ghio S, Constantin C, Klersy C, et al. Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure patients regardless of QRS duration. *Eur Heart J* 2004;25:571-578.
42. Ypenburg C, Sieders A, Bleeker GB, et al. Myocardial contractile reserve predicts improvement in left ventricular function after cardiac resynchronization therapy. *Am Heart J* 2007;154:1160-5.
43. Cazeau S, Alonso C, Jauvert G, Lazarus A, Ritter P, Cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2004;5:42-8.
44. Lafitte S, Bordachar P, Lafitte M, et al. Dynamic ventricular dyssynchrony: an exercise-echocardiography study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2253-9.
45. Pitzalis MV, Lacoviello M, Romito R, Luzzi G, Anaciero M, Forleo C. Role of septal to posterior wall motion delay in cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:596-7.
46. Yu CM, Abraham WT, Bax J, et al. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy (PROSPECT): study design. *Am Heart J* 2005;149:600-5.
47. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, et al. Cardiac resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med* 2007;357:2461-71.
48. Yu CM, Fung JW, Zhang Q, Chan CK, Chan YS, Lin H, Kum LC, Kong SL, Zang Y, Sanderson JE. Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodelling in both ischemic and nonischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2004;110:66-73.
49. Zhang Q, van Bommel RJ, Fung JW, Chan YJ, Bleeker GB, Ypenburg C, Yip G, Liang YJ, Schalij MJ, Bax JJ, Yu CM. Tissue Doppler velocity is superior to strain imaging in predicting long-term cardiovascular events after cardiac resynchronization therapy. *Heart* 2009;95:1085-1090.
50. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP et al. Cardiac resynchronization therapy for the prevention of heart failure events. *N Eng J Med* 2009;361:1329-38.
51. Linde C, Abraham WT, Gold MR, Daubert C. Cardiac resynchronization therapy in asymptomatic or mildly symptomatic heart failure patients in relation to etiology: results from the REVERSE study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1826-31.
52. Turhan S, Kılıçalp 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.
53. Yu CM, Lin H, Zhang Q, 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.
54. Bektaşoğlu G, Tandoğan İ. Kardiyak resenkronizasyon tedavisinde ekokardiyografinin rolü. *Cumhuriyet Med J* 2009;31:316-330.
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. Sogaard P, Egeblad H, Kim WY, et al. Tissue doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodeling during long-term cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:723-730.

57. Kapetanakis S, Siva A, Corrigan N, et al. Real-time three-dimensional echocardiography: a novel technique to quantify global left ventricular mechanical dyssynchrony. *Circulation* 2005;112:992-1000.
58. Kühl HP, Schreckenber M, Rulands D, et al. High-resolution transthoracic real-time three-dimensional echocardiography: quantitation of cardiac volumes and function using semi-automatic border detection and comparison with cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2083-90.
59. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl Med* 1987;316:1429-1435.
60. 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
61. Yu CM, Zhang Q, Fung JW, Chan HC, Chan YS, Yip GW, Kong SL, Lin H, Zhang Y, Sanderson JE. A novel tool to assess systolic asynchrony and identify responders of cardiac resynchronization therapy by tissue synchronization imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:677-84.
62. Young JB, Abraham WT, Smith AL et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioverter defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD trial. *JAMA* 2003;289:2685-2694.
63. Mariell Jessup, William T. Abraham, Donald E. et al. Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in Heart Failure in Adults : A Report of the American College of Cardiology 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure 2009
64. Daubert JC, Ritter P, Le Breton H, et al. Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into the coronary veins. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:239-245.
65. Borek PP. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi kardiyovasküler hastalıklar el kitabı (Griffin BP, Topol E) 3. Baskı Ankara 2010;734-742
66. Brignole M, Auricchio A, et al. Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force on Cardiac Pacing and Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2013.
67. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, for the MUSTIC study investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Eng J Med* 2001;344:873-880.
68. Rafie R., Naqvi T.Z. Echocardiography-guided biventricular pacemaker optimization: role of echo Doppler in hemodynamic assessment and improvement. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2012;10:859-874.
69. Yu CM, Chau E, Sanderson JE, et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation*, 2002;105:438-445.
70. 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
71. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, et al: Pacing Therapy for Chronic Heart Failure II Study Group. Effect of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients. *Circulation* 2001;104:3026-9

72. 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
73. Bax JJ, Marwick TH, Molhoek SG, et al: Left ventricular dyssynchrony predicts benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure before pacemaker implantation. *Am J Cardiol* 2003;92:1238-40
74. 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.
75. Ypenburg C, van Bommel RJ, Borleffs CJW, et al. Long-term prognosis after cardiac resynchronization therapy is related to the extent of left ventricular reverse remodelling at midterm follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:483-490.
76. Bhan A, Kapetanakis S, Monaghan MJ. Optimization of cardiac resynchronization therapy. *Echocardiography* 2008;25:1031-1039.
77. Oğuz E. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi. Kalıcı Kalp Pilleri ve İmplant Edilebilir Defibrilatörler (Oto A, Aytemir K, Çeliker A, Köse S, Özin B). *Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basım Evleri* 2006;191-200.
78. Powell B. D, Espinosa R. E., Yu C., Oh J. K. Doku doppler görüntüleme, strain görüntüleme dissenkroni değerlendirilmesi. *The Echo Manual* (üçüncü baskı). (Oh J. K., Seward J. B. , Tajik A. J.) 2009;5:80-97
79. Sawhney NS, Waggoner AD, Garhwal S, et al. Randomized prospective trial of atrioventricular delay programming for cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2004; 1: 562-567.
80. Jansen AH, Bracke F., van Dantzig JM, et al. Optimization of pulsed wave tissue Doppler to predict left ventricular reverse remodelling after cardiac resynchronization therapy. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:185-191.
81. Ritter P., Padeletti L, Gillio- Meina L, Gaggini G: Determination of the optimal atrioventricular delay in DDD pacing. Comparison between echo and peak endocardial acceleration measurements. *Europace* 1999;1:126-130.
82. 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.
83. Stanton TN, Hawkins M, et al. How should we optimize cardiac resynchronization therapy ? *Eur Heart J* 2008;29:2458-2472.
84. Vidal B, Sitges M, Marigliano A, et al. Optimizing the programming of cardiac resynchronization therapy devices in patients with heart failure and left bundle branch block. *Am J Cardiol* 2007;100:1002-6.
85. Auger D, MD, Hoke U, MD, Bax JJ, MD, et al. Effect of atrioventricular and ventriculoventricular delay optimization on clinical and echocardiographic outcomes of patients treated with cardiac resynchronization therapy: A meta – analysis. *American Heart Journal*. 2013;166:20-29.
86. Kurzidim K, Reinke H, Sperzel J, et al. İnvasive optimization of cardiac resynchronization therapy: Role of sequential biventricular and left ventricular pacing: *PACE* 2005;28:754-761.
87. Bradley K, Desai A, Coman J, et al. Long term retention of cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:72-77.
88. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S et al. , Pacing Therapies in Congestive Heart Failure (PATH-CF) Study Grup. Long -term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:2026-2033.

89. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl Med* 1991;325:293-302.
90. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-2007.
91. Rodeheffer RJ, Redfield MM. Systolic ventricular dysfunction and pharmacologic therapy in heart failure. *Mayo Clinic Cardiology: Concise Textbook* (Murphy JG, Lloyd MA). 3rd edition. Rochester, MN: Mayo Clinic Scientific Press and New York:Informa Healthcare USA, 2007;773-780.
92. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-717.
93. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl Med* 2011;364:11-21.
94. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-1321.
95. Maggioni AP, Anand I, et al. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1414-1421.
96. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl Med* 1997;336:525-533.
97. Tse HF, Yu C, Wong KK, Tsang V, et al. Functional abnormalities in patients with permanent right ventricular pacing: the effect of sites of electrical stimulation. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1451-1458.
98. Lau CP, Yu CM, Chau E, et al: Reversal of left ventricular remodeling by synchronous biventricular pacing in heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:1722-1725.
99. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, 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.
100. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008;117:2608-2616.
101. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, Berger RD, Calkins H, Goodman SN, Kass DA, Powe NR. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2003;289:730-740.
102. European Heart Rhythm (EHRA); European Society of Cardiology (ESC), Heart Rhythm Society, Heart Failure Society of America (HFSa), American Society of Echocardiography (ASE); American Heart Association (AHA); European Association of Echocardiography (EAE) of ESC, Heart Failure Association of ESC (HFA), Daubert JC, Saxon L, et al. 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management. *Europace* 2012;14:1236-1286.
103. Ellenbogen KA, Gold MR, et al. Primary results from the SmartDelay determined AV optimization: a comparison to other AV delay methods used in cardiac resynchronization therapy (SMART-AV) trial: a randomized trial comparing empirical, echocardiography-guided, and algorithmic atrioventricular delay programming in cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2010;122:2660-2668.

104. O'Donnell D, Nadurata V, Hammer A, et al. Long-term variations in optimal programming of cardiac resynchronization therapy devices. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:S24-6.
105. Valzania C, Biffi M, Martignani C, et al. Cardiac resynchronization therapy: variations in echo-guided optimized atrioventricular and interventricular delays during follow-up. *Echocardiography* 2007;24:933-9.
106. Shanmugam N, Borgulya G, Anderson L. Letter by Shanmugam et al. Regarding Article, 'Primary Results From the SmartDelay Determined AV Optimization: A Comparison to Other AV Delay Methods Used in Cardiac Resynchronization Therapy (SMART-AV) Trial: A Randomized Trial Comparing Empirical, Echocardiography-Guided, and Algorithmic Atrioventricular Delay Programming in Cardiac Resynchronization Therapy'. *Circulation* 2011;124:190.
107. Houthuizen P, Bracke F, Gelder BM. Atrioventricular and interventricular delay optimization in cardiac resynchronization therapy: physiological principles and overview of available methods. *Heart Failure Reviews* 2010;16:263-76.
108. Molhoek SG, Bax JJ, Bleeker GB, et al. Long-term follow-up of cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:701-707.
109. Bertini M, Delgado V, Bax JJ, et al. Why, how and when do we need to optimize the setting of cardiac resynchronization therapy? *Europace* 2009;11:46-57.
110. Weiss R, Malik R, Wish M, et al. 31 st Annual Scientific Session of the Heart Rhythm Society. V-V optimization in cardiac resynchronization therapy non-responders: RESPONSE-HF trial results. *Heart Rhythm* 2010;7:26.
111. Dominique A., Ulas H, Joroen JB, et al. Effect of atrioventricular and ventriculoventricular delay optimization on clinical and echocardiographic outcomes of patients treated with cardiac resynchronization therapy: A meta-analysis. *American Heart Journal* 2013;166:20-29.
112. Auricchio A, Stellbrink C, Block M, 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.
113. 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;93:1500-3.
114. Mullens W, Grimm RA et al. Insights from a cardiac resynchronization optimization clinic as part of a heart failure disease management program. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:765-773.
115. Gorcsan J 3rd, Abraham T et al. American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group. Echocardiography for cardiac resynchronization therapy: recommendations for performance and reporting-a report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group endorsed by the Heart Rhythm Society. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:191-213.
116. Bordachar P, Lafittle S., Reuter S., et al. Biventricular pacing and left ventricular pacifheart failure similar hemodynamic improvement despite marked electro-mechanical differences. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2004;15:1342-1347.
117. Leon A.R., Abraham W.T., et al. Cardiac resynchronization with sequential biventricular pacing fort he treatment of moderate to severe heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2005;46:2298-2304.
118. Mortensen P.T., Sogaard H., et al. Sequential biventricular pacing:evaluation of safety and efficacy. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2004;27:339-345.

119. Porciani M.C., Dondina C., et al. Echocardiographic examination of atrioventricular and interventricular delay optimization in cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*, 2005;95:1108-1110.
120. 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.
121. Whinnet Z.I, Francis D.P., et al. Comparison of different invasive hemodynamic methods for AV delay optimization in patients with cardiac resynchronization therapy: Implications for clinical trial design and clinical practice. *International Journal of Cardiology*. 122. Kosmala W., Marwick T.H., et. al. Meta-Analysis of Effects of Optimization of Cardiac Resynchronization Therapy on Left Ventricular Function, Exercise Capacity, and Quality of Life in Patients With Heart Failure. *The American Journal of Cardiology*, 2014:988-993.
122. Kosmala W, Thomas HM. Meta-Analysis of effects of optimization of cardiac resynchronization therapy on left ventricular function, exercise capacity, and quality of life in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2014;113:988-994.
123. Morales MA., Startari U., et al. Atrioventricular delay optimization by Doppler-derived left ventricular dP/dt improves 6-month outcome of resynchronized patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:564-568.
124. Porciani MC., Dondina C. , et al. Temporal variation in optimal atrioventricular and interventricular delay during cardiac resynchronization therapy. *J Card Fail* 2006;12:715-9
125. Zhang Q., et al. The role of repeating optimization of atrioventricular interval during interim and long-term follow-up after cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiol* 2008;124:211-7.
126. Stockburger M., Moghadam S.F., et al. Optimization of cardiac resynchronization guided by Doppler echocardiography: haemodynamic improvement and intraindividual variability with different pacing configurations and atrioventricular delays. *Europace* 2006;8:881-886.