

T.C
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİMDALİ



KARDİYAK RESENKRONİZASYON TEDAVİSİNİN
DEFİBRİLASYON EŞİĞİNE OLAN ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yıldırım KARTAL

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Oğuz YAVUZGİL

İZMİR – 2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. İnan Soydan olmak üzere, tüm değerli hocalarıma teşekkürü borç bilirim.

Tezim ile ilgili her konuda bana yardımcı olan, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve tez danışmanlığımı yapan Sayın Doç. Dr. Oğuz Yavuzgil' e ayrıca en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin yürütülmesinde yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Can Hasdemir' e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İstatistik aşamasında sonsuz yardımlarından dolayı Sayın Doç. Dr. L. Meral Kayıkcıoğlu' na teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığımız, destek, hoşgörü ve dostluklarını esirgemeyen değerli asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürler.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığımız ve yardımlarını esirgemeyen yetmezlik yoğun bakım sorumlu hemşiresi Sayın Hatice Çalışkan Şahin' e ve değerli ekokardiyografi laboratuvarı çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman yanımda olan, sonsuz desteğini ve sevgisini benden esirgemeyen eşim Dr. Esin Kartal' a ve manevi desteğinden dolayı oğlum Arda' ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yıldırım KARTAL

2011

2. İÇİNDEKİLER

1. TEŞEKKÜR	II
2. İÇİNDEKİLER.....	III
3. ŞEKİLLER.....	V
4. TABLOLAR.....	VI
5. ÖZET.....	1
6. İNGİLİZCE ÖZET.....	3
7. KISALTMALAR.....	4
8. GİRİŞ ve AMAÇ.....	6
9. GENEL BİLGİLER.....	8
9.1. Kalp Yetersizliği.....	8
9.1.1. Kalp Yetersizliğinin Tanımı.....	8
9.1.2. Kalp Yetersizliğinin Sınıflandırması.....	8
9.1.3. Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetersizliği.....	8
9.1.4. Kalp Yetersizliği Epidemiyolojisi.....	9
9.1.5. Kalp Yetersizliğinin Etiyolojisi.....	9
9.1.6. Kalp Yetersizliğinde Prognoz.....	10
9.1.7. Kalp Yetersizliğinde Farmakolojik Tedavi.....	11
9.2. Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi.....	12
9.2.1. Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisinin Etki Mekanizması.....	13
9.2.2. Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisinin Semptomlar ve Egzersiz Toleransı Üzerindeki Etkisi.....	13
9.2.3. Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisinin Morbidite Üzerindeki Etkisi.....	13
9.2.4. Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisinin Mortalite Üzerindeki Etkisi.....	14
9.2.5. Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisinin Kalp Fonksiyonları ve Yapısı Üzerine Etkisi.....	14
9.2.6. LV Tersine Yeniden Şekillenme.....	15
9.2.7. QRS Morfolojisi.....	15
9.2.8. QRS Süresi.....	15
9.2.9. Cihaz Seçimi.....	16

9.2.10. NYHA Fonksiyonel Sınıfı I/II Olan Hastalarda KRT-D.....	17
9.2.11. KRT ve Koroner Sinüs Anatomisi.....	18
9.3. Kardiyak Rezenkronizasyon Tedavisinde Ekokardiyografi.....	18
9.3.1. Mekanik Dissenkroni Tipleri.....	19
9.3.1.1. Atriyoventriküler Dissenkroni.....	19
9.3.1.2. İnterventriküler Dissenkroni.....	19
9.3.1.3. İntraventriküler Dissenkroni.....	20
9.3.2. Ekokardiyografik Olarak KRT' ye Yanıtın Değerlendirilmesi.....	21
9.4. Defibrilasyon Eşik Değeri ve Defibrilasyon Eşik Testi.....	21
9.4.1. Defibrilasyon Eşiği Etkileyen Faktörler.....	24
9.4.2. Defibrilasyon Eşik Testi Kontrendikasyonları.....	27
9.4.3. Defibrilasyon Eşik Testinin Komplikasyonları.....	28
9.4.3.1 Ventrikül fibrilasyonun olası komplikasyonları.....	28
9.4.3.2. Defibrilasyon şokunun olası komplikasyonları.....	29
10. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
10.1. Amaç.....	31
10.2. Hasta Popülasyonu ve Seçimi.....	31
10.3. Dahil Edilme Kriterleri.....	32
10.4. Dışlama Kriterleri.....	32
10.5. Ekokardiyografik Analiz.....	33
10.6. Cihaz İmplantasyonu.....	34
10.7. Defibrilasyon Testi.....	34
10.8. KRT' ye Yanıt Tanımı.....	35
10.9. İstatistiksel Analiz.....	36
11. BULGULAR.....	36
12. TARTIŞMA.....	53
13. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	59
14. KAYNAKLAR.....	60

3. ŞEKİLLER

1. ŞEKİL Defibrilasyon eşik testi algoritmaları.....	22
2. ŞEKİL “Binary Search” defibrilasyon eşik testi algoritması.....	35
3. ŞEKİL KRT’ ye yanıt veren hastalarda defibrilasyon eşik değerleri.....	40
4. ŞEKİL KRT’ ye yanıt vermeyen hastalarda defibrilasyon eşik değerleri.....	41

4. TABLOLAR

Tablo 1	NYHA sınıflandırması.....	9
Tablo 2	Kalp miyokart hastalığına bağlı kalp yetersizliği nedenleri.	10
Tablo 3	Kalp yetersizliğinde farmakolojik tedaviye yönelik 2008 ESC kılavuz önerileri.....	11
Tablo 4	Kalp yetersizliğinde tercih edilecek cihazla ilgili 2008 ESC Kılavuzu Önerileri.....	16
Tablo 5	Kalp yetersizliğinde tercih edilecek cihazla ilgili 2008 ESC Kılavuzu Önerileri.....	17
Tablo 6	Kalp yetersizliğinde tercih edilecek cihazla ilgili 2010 ESC Kılavuzu önerileri.....	17
Tablo 7	Hastaların çalışmadan dışlanma nedenleri.....	36
Tablo 8	Hastaların karakteristik özellikleri.....	37
Tablo 9	Tüm çalışma grubunun verilerinin karşılaştırılması.....	38
Tablo 10	KRT yanıtına göre hasta verilerinin karşılaştırılması.....	43
Tablo 11	Cinsiyete göre hasta verilerinin karşılaştırılması.....	46
Tablo 12	Etiyolojiye göre hasta verilerinin karşılaştırılması.....	49
Tablo 13	QRS süresine göre hasta verilerinin karşılaştırılması.....	52

5. ÖZET

Giriş: Kardiyak resenkronizasyon tedavisinin (KRT) sol ventrikülün anatomik ve elektriksel olarak tersine yeniden şekillenmesine neden olduğu gösterilmiştir. KRT' nin defibrilasyon eşiği üzerine etkisi bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı, KRT' yi takiben defibrilasyon eşiğindeki değişikliklerin araştırılmasıdır.

Yöntem: Ocak 2008-Mart 2010 tarihleri arasında KRT-D implantasyonu yapılan 36 hasta çalışmaya alındı. Başarılı implantasyonu takiben 24 saat içinde hastalarda bazal defibrilasyon eşik testleri yapıldı. Defibrilasyon eşik testi Binary Search Metodu kullanılarak yapıldı. Kontrol defibrilasyon testi 28 - 32. haftalar arasında yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 36 hastanın 21'i erkek, 15'i kadındı. 7 hasta aşağıdaki nedenlerle çalışma dışı bırakıldı: uygun koroner sinüs dalı bulunamaması (n=1), LV trombüsü (n=1), VT nedeniyle amiodaron başlanması (n=1), cihaz implantasyonu sonrası 6 ay içinde embolik inme (n=2), proaritmiden ötürü LV lead programının kapatılması (n=1) ve hasta ve/veya aile isteği (n=1). 12 hasta (% 41) iskemik kardiyomiyopati, 17 hasta noniskemik kardiyomiyopati (% 59) hastası olmak üzere 29 hasta (15 E/14 K, 61 ± 10 yaş ort.) çalışmayı tamamladı. 29 hastanın bazal defibrilasyon eşik değeri ortalaması 8.83 ± 5.9 J saptandı. Bu 29 hastanın takip defibrilasyon eşik değeri ortalaması 9.2 ± 6.9 J saptandı. Bazal ve takip defibrilasyon eşik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.542). Fonksiyonel sınıf (2.8 vs 1.7, p<0.0001), LVEF (%25 ± 5 , %31±7, p<0.0001) ve LVESV (151 ± 64 ml, 124 ± 70 ml, p=0.002)'de KRT ile düzelme kaydedildi. Ters anatomik yeniden şekillenme olmayan hastalarda (LVESV < %15 azalma, n=15) defibrilasyon eşik değerlerinde değişiklik olmadı (8.4 ± 5.7 J, 8.4 ± 5.9 J, p=0.67). Ters anatomik yeniden şekillenme olan hastalarda da (LVESV ≥ %15 azalma, n=14) defibrilasyon eşik değerlerinde değişiklik olmadı (9.2 ± 6.3 J, 9.9 ± 7.8 J, p 0.34).

Sonuçlar: Çalışmamızda KRT-D hastalarında sol ventrikül tersine yeniden şekillenme olsun veya olmasın 6. ay sonunda defibrilasyon eşiğinin değişmediğini saptadık.

Anahtar kelimeler: Defibrilasyon eşik testi, kardiyak resenkronizasyon tedavisi, ters anatomik yeniden şekillenme

6. İNGİLİZCE ÖZET

Introduction: Cardiac resynchronization therapy (CRT) has been shown to induce reverse electrical and anatomical left ventricular remodeling. The effect of CRT on defibrillation threshold (DFT) is unknown yet. The aim of this study was to investigate the DFT changes following CRT.

Methods: 36 patients undergoing CRT-D implantation between January 2008 and March 2010 were collected. All patients underwent baseline DFT testing within 24-hours of successful implantation. DFT testing was performed by using Binary Search Method. Repeat DFT testing was performed within 28 - 32 weeks of CRT.

Results: The study population consisted of 36 consecutive patients (21M/15F). 7 patients were excluded from the study for the following reasons: lack of appropriate coronary venous branch (n=1), presence of LV thrombus (n=1), initiation of amiodarone for VT (n=1), embolic stroke within 6 months after implantation of the device (n=2), proarrhythmia caused by the device because of LV lead programmed off (n=1) and patient and/or family request (n=1). The remaining 29 patients (15M/14F, 61 ± 10 y/o) underlying heart disease was ischemic cardiomyopathy in 12 (41%), dilated cardiomyopathy in 17 (59%). The mean baseline defibrillation threshold of the 29 patients was 8.83 ± 5.9 J. This 29 patients the follow-up mean DFT level was of 9.2 ± 6.9 J. Overall, follow-up DFT levels did not change ($p=0.542$). Functional class (2.8 vs 1.7, $p<0.0001$), LVEF ($25 \pm 5\%$ vs $31 \pm 7\%$, $p<0.0001$) and LVESV (151 ± 64 ml vs 124 ± 70 ml, $p=0.002$) improved with CRT. DFT levels in patients without reverse anatomical remodeling (decrease in LVESV $< 15\%$, n=15) did not change (8.4 ± 5.7 J vs 8.4 ± 5.9 J, $p=0.67$). DFT levels in patients with reverse anatomical remodeling (decrease in LVESV $\geq 15\%$, n=14) also did not change in this study (9.2 ± 6.3 J vs 9.9 ± 7.8 J, $p=0.34$).

Conclusions: DFTs were not changed at 6 months in CRT patients with or without LV reverse anatomical remodeling.

Keywords: Defibrillation threshold, cardiac resynchronization therapy, reverse anatomical remodeling

7. KISALTMALAR

ACE-inh.	Anjiotensin converting enzim inhibitörü
AF	Atriyal fibrilasyon
ARB	Anjiotensin reseptör blokerleri
DKMP	Dilate kardiyomiyopati
DM	Diyabetes mellitus
EEG	Elektroensefalografi
EKG	Elektrokardiyografi
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
EKO	Ekokardiyografi
FDA	Food and Drug Administration
HT	Hipertansiyon
HLP	Hiperlipidemi
ICD	İmplant edilebilir kardiyoverter-defibrilatör
İKMP	İskemik kardiyomiyopati
KABG	Koroner arter bypass cerrahisi
KAH	Koroner arter hastalığı
KMP	Kardiyomiyopati
KRT	Kardiyak rezenkronizasyon tedavisi
KRT-D	Defibrilatör fonksiyonlu KRT
KRT-P	Kalp pili fonksiyonlu KRT
KY	Kalp yetersizliği
LBBB	Sol dal bloğu
LV	Sol ventrikül
LVEDD	Sol ventrikül diyastol sonu çapı
LVEDV	Sol ventrikül diyastol sonu hacmi
LVEF	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
LVESD	Sol ventrikül sistol sonu çapı
LVESV	Sol ventrikül sistol sonu hacmi
Mİ	Miyokart infarktüsü

NYHA	New York Kalp Cemiyeti
RAAS	Renin Anjiyotensin Aldesteron Sistemi
RBBB	Sağ dal bloğu
RKÇ	Randomize kontrollü çalışma
RV	Sağ ventrikül
SR	Sinüs ritmi
VKİ	Vucüt kitle indeksi
VF	Ventriküler fibrilasyon
VT	Ventriküler taşikardi

8. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde kalp yetersizliği hastalarının çoğu farmakolojik tedaviye yanıt vermektedir. Bunun sonucunda hem yaşam kalitesi hem de yaşam süresi uzamaktadır. Fakat bir kısım hastada optimal medikal tedaviye karşın semptomlarda düzelme görülmemektedir. Bu hastalarda tedavi seçeneklerinden biri de kardiyak rezenkronizasyon tedavisidir (KRT).

Kardiyak yeniden şekillenme, günümüz KY tedavisinde önemli bir hedef olarak görülmektedir. Sol ventrikül yeniden şekillenmesinin tersine dönmesi ile prognoz arasında pozitif ilişki gözlenmiştir. Ventrikül geometrisi ve işlevindeki iyileşmeye paralel olarak morbitide ve mortalitede azalma olmuştur ve son olarak, KRT ile yeniden şekillenmeyi tersine çevirme etkisinin ilerleyici ve kalıcı olduğu gösterilmiştir.^{1,2,3,4}

Defibrilasyon testi, implant edilebilir kardiyoverter-defibrilatör (ICD)' lerin implantta, replasmanın da, kronik antiaritmik tedavinin başlangıcında veya değişikliğinde, ayrılmaz bir parçasıdır.⁵

Defibrilasyon eşik testinin temel amacı, ventrikül fibrilasyonunun uygun algılanmasını sağlamak ve defibrilasyon için yeterli güvenlik payını oluşturmaktır. Yüksek defibrilasyon eşiği: > 20 J defibrilasyon eşiği olarak tanımlanır. Yeterli defibrilasyon güvenlik payı: Defibrilasyon eşik değeri ile ICD maksimum enerjisi arasında en az 10 J' luk güvenlik aralığının olması olarak tanımlanır. ICD takılan hastalarda yüksek defibrilasyon eşiği görülme oranı %10 veya altındadır.⁶

Yetersiz defibrilasyon güvenlik payı, diğer bir deyişle yüksek defibrilasyon eşiği bulunan hastaları önceden tahmin etmek zordur. Daha önceki çalışmalarda belirtilen yüksek defibrilasyon eşiğinin öngördürücü klinik faktörleri nispeten zayıf ve tutarsızdır. İlerlemiş kalp yetersizliği⁷, düşük ejeksiyon fraksiyonu^{7,8}, artmış LV diyastol sonu çap⁹, volüm^{10,11} ve QRS süresi^{10,12}, tek başlarına yüksek defibrilasyon eşiği ile ilişkili bulunmuşlar. Kardiyak rezenkronizasyon tedavisi ve defibrilatörün (KRT-D) birlikte implantasyonu, etkileşim potansiyeli yüzünden yüksek defibrilasyon eşiği olasılığını artırabilir. Nitekim, Schuger ve arkadaşları, ilk

KRT-D sistemlerinde, KRT-D takılan hastaların % 17' sinde yüksek defibrilasyon eşik değeri (> 20 J) bildirmişler.⁹

Monofazik dalga biçiminin kullanıldığı ilk çalışmalarda, defibrilasyon eşığının kronik artışı gösterilmiştir.^{13, 14} Fakat, bu artış bifazik dalga biçimi ve modern lead sistemleri kullanılarak minimize veya yok edilmiştir.^{15, 16, 17, 18} Bu yüzden, ICD sistemlerinde defibrilasyon testi takip süresince rutin olarak uygulanmamaktadır. ICD takılan hastalarda defibrilasyon eşiklerinin zamanla sabit kaldığı bilinmektedir. Fakat, kardiyak resenkronizasyon tedavisinin defibrilasyon eşığı üzerindeki uzun dönem etkileri çalışılmamıştır, bu yüzden, KRT sistemlerine ait defibrilasyon güvenlik payı ve defibrilasyon eşığının uzun dönemdeki seyri tam olarak bilinmemektedir.

Buna göre, bu çalışma, KRT-D takılan hastalarda sol ventrikül tersine yeniden şekillenmenin uzun dönemde defibrilasyon eşığı üzerine olan etkisini değerlendirmek için tasarlanmıştır.

Hipotezimiz, KRT-D takılan hastalarda, kalp yetersizliği fonksiyonel sınıfı düzeldikçe, sol ventrikül boyutları azaldıkça, sol ventrikül tersine yeniden şekillendikçe defibrilasyon eşığının zamanla azalacağıdır.

9. GENEL BİLGİLER

9.1 Kalp Yetersizliği

9.1.1. Kalp Yetersizliğinin Tanımı:

Herhangi bir yapısal ya da fonksiyonel bozukluk sonucu ventrikül dolusu ya da kanı pompalama yeteneğinin bozukluğu sonucu ortaya çıkan bir klinik sendromdur.¹⁹

Diğer bir tanım, “kalbin metabolik gereksinimlere ve venöz dönüşü uygun kardiyak debiyi sağlayamadığı durum” *E. Braunwald*

9.1.2. Kalp Yetersizliğinin Sınıflandırması:

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

Kronik KY bulunan hastalarda KY’ in ağırlaşması (dekompanstasyon), hastaneye yatış gerektiren en yaygın KY formudur ve KY olgularının %80’ ini oluşturur.²⁰

9.1.3. Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetersizliği:

Diyastolik KY bulunan hastalarda KY semptom ve bulguları vardır ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) > % 40-50 dolaylarında korunmaktadır.²¹ Hangi sınır değerde EF’ nin korunmuş kabul edileceği konusunda görüş birliği yoktur.

Kalp yetersizliği ile ilgili randomize klinik çalışmaların çoğunda LVEF’ nin < %35 olması sistolik kalp yetersizliği olarak kabul görmüştür.

KY şiddetini belirlemede yaygın olarak kullanılan sınıflamada (Tablo 1), semptomlar ve egzersiz kapasitesi temel alınmaktadır. NYHA (New York Kalp Birliği) fonksiyonel kapasite sınıflandırmasının klinikte yararlı olduğu görülmüş ve randomize çalışmaların çoğunda bu sınıflandırma kullanılmıştır.^{22, 23}

Tablo 1: NYHA sınıflandırması

Semptomları ve fiziksel aktiviteyi temel alan ağırlık derecesi	
NYHA Sınıf I	Fiziksel hareket kısıtlanması yok. Olağan fiziksel aktivite halsizlik, çarpıntı veya dispneye yol açmıyor
NYHA Sınıf II	Hafif hareket kısıtlanması var. Dinlenme halinde rahat, ancak olağan fiziksel aktivite halsizlik, çarpıntı veya dispneye yol açıyor
NYHA Sınıf III	Belirgin hareket kısıtlanması var. Dinlenme halinde rahat, ancak olağan düzeyin altında fiziksel aktivite halsizlik, çarpıntı veya dispneye yol açıyor
NYHA Sınıf IV	Rahatsızlık duymadan herhangi bir fiziksel etkinliği sürdürmüyor. Dinlenme sırasında semptomlar var. Herhangi bir fiziksel aktivite yapılması durumunda rahatsızlık artıyor.

9.1.4. Kalp Yetersizliği Epidemiyolojisi:

KY prevalansı % 2-3 arasındadır ve 75 yaş üzeri prevalans % 10-20 arasındadır.

Nüfusun yaşlanması, koroner olay gelişen hastalarda sağ kalımı uzatmada kaydedilen başarılar ve yüksek risk grubundaki kişilerde ya da ilk olayı atlatacak sağkalan hastalarda ikincil korunmada kaydedilen başarılar nedeniyle KY prevalansı yükselmektedir.²⁰

9.1.5. Kalp Yetersizliğinin Etiyolojisi:

Koroner arter hastalığı yaklaşık % 70' inde en sık nedendir. Hastaların %10' unda kapak hastalığı, %10' unda da kardiyomiyopati vardır.^{24, 25}

Tablo 2: Kalp miyokart hastalığına bağlı kalp yetersizliği nedenleri

Koroner kalp hastalığı	Bir çok belirti ve bulgu
Hipertansiyon	Çoğu zaman LV hipertrofisi ve korunmuş EF
Kardiyomiyopatiler	Ailesel/genetik ya da ailesel olmayan/genetik olmayanlar (Miyokardit, Taşikardiyomiyopati gibi) Hipertrofik, Dilate, Restriktif, Aritmojenik sağ ventrikül Sınıflandırılmamış(LV non-compaction, Tako tsubo gibi)
İlaçlar	Beta-blokerler, kalsiyum antagonistleri, antiaritmikler, sitotoksik ilaçlar
Toksinler	Alkol, kokain, civa, kobalt, arsenik
Endokrin	DM, hipo/hipertiroidi, cushing sendromu, adrenal yetmezlik, büyüme hormonu fazlalığı, feokromositoma
Nütrisyonel	Tiamin, selenyum, karnitin eksikliği, obezite, kaşeksi
İnfiltratif	Sarkoidoz, amiloidoz, hemokromatoz, bağ dokusu hastalığı
Diğer	Chagas hastalığı, HIVenfeksiyonu, peripartum kardiyomiyopati, son dönem böbrek yetmezliği

9.1.6. Kalp Yetersizliğinde Prognoz:

Sonlanım genellikle olumsuzdur, ancak bazı hastalar uzun yıllar yaşayabilmektedir. Genelde hastaların % 50'si 4 yıl içinde ölmektedir. KY nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların %40' ı 1 yıl içinde ölmekte ya da yeniden hastaneye yatmaktadır.²⁰

9.1.7. Kalp yetersizliğinde farmakolojik tedavi:

Tablo 3: Kalp yetersizliğinde farmakolojik tedaviye yönelik ESC 2008 kılavuz önerileri

Anjiotensin converting enzim inhibitörleri (ACE-inh.)	Tavsiye sınıfı I, kanıt düzeyi A	Kaptopril Enalapril Lisinopril Ramipril Trandolapril	- Semptomlardan bağımsız olarak - LVEF \leq %40
Beta-blokerler	Tavsiye sınıfı I, kanıt düzeyi A	Bisoprolol Karvedilol Metoprolol Nebivolol	- Semptomatik ya da Mİ ardından asemptomatik - LVEF \leq %40
Aldosteron antagonistleri	Tavsiye sınıfı I, kanıt düzeyi B	Eplerenon Spironolakton	- LVEF \leq %35 - NYHA sınıf III yada IV
Anjiotensin reseptör blokerleri (ARB' ler)	Tavsiye sınıfı I, kanıt düzeyi B	Kandesartan Valsartan	- LVEF \leq %40 - ACE-inh. tolere edemeyen ve semptomatik (NYHA sınıf II-IV)
Digoksin	Tavsiye sınıfı I, kanıt düzeyi C Tavsiye sınıfı IIa, kanıt düzeyi B	- LVEF \leq %40 ve AF bulunan hastalarda beta-blokere ek olarak - SR olan semptomatik KY ve LVEF \leq %40 bulunan hastalarda ACE-inh.' ne ek olarak	

9.2. Kardiyak Rezenkronizasyon Tedavisi (KRT)

Sağ atriya, sağ ventrikül apeksine ve sol ventrikül epikardiyal yüzeyine (koroner sinüs dalları vasıtasıyla) yerleştirilen toplam üç adet lead ve biventriküler pacemaker jeneratöründen oluşmaktadır. Sağ atriya, sağ ventrikül ve sol ventrikül epikardiyal yüzeyine yerleştirilen leadler ile atriyoventriküler, interventriküler ve intraventriküler arası zaman aralıkları değiştirilerek, hemodinamik yarar elde edilmeye çalışılır.

Kalp yetersizliğinde non-farmakolojik tedavi seçeneklerinden olan kardiyak rezenkronizasyon tedavisi, sol ya da eşzamanlı sağ-sol ventrikül uyarısının kısa dönemli hemodinamik etkileriyle ilgili ilk tanımlamalar, 35 yılı aşkın bir süre önce yayımlanmıştır.^{26, 27, 28, 29}

Ancak, KRT' nin klinik uygulamalarına ilk 1994 yılında başlanmıştır.

Fransa' da Cazeau ve ark.³⁰ ve Hollanda' da Bakker ve ark.³¹, ağır KY bulunan hastalara uyguladıkları ilk atriyoventriküler pacemaker vakalarını yayımlamışlardır.

Kardiyak rezenkronizasyon tedavisi, 2001 yılında FDA tarafından onay almıştır.

Kalp yetersizliği hastalarında sistolik disfonksiyona eşlik eden intraventriküler ileti bozuklukları sıklıkla gözlenebilmektedir. Kalp yetersizliği olan hastalarda QRS süresinin 120 ms' den uzun olması % 25-50, sol dal bloğu % 15-27 oranında görülmektedir.³²

Dilate kardiyomyopati hastalarında ileti gecikmesi, ventrikülün anormal depolarizasyonuna, interventriküler ve intraventriküler kasılma ve gevşeme uyumunun bozulmasına (dissenkroni), etkin ejeksiyon süresinin ve atım hacminin azalmasına yol açmaktadır.^{33,34}

Dolayısıyla senkronizasyon bozukluğu, ventrikül işlevlerinin azalmasına, sol ventrikülün yeniden şekillenmesine (remodeling) ve kalp yetersizliğinin ilerlemesine neden olmakta; bu da morbidite ve mortaliteyi artıran bir patofizyolojik sürece neden olmaktadır.

KRT her iki ventrikülün aynı zamanda uyarılmasını sağlayarak, interventriküler ve intraventriküler kasılma ve gevşeme rezenkronizasyonu ile

izovolumik kontraksiyon zamanı kısalmır, böylece diyastolik doluş süresi uzar, atım volümü artar, paradoks septal hareket azalır, sistolik mitral yetmezliği azalır. Tüm bunların sonucunda uzun dönemde sol ventrikülde yeniden şekillenmenin tersine döndüğü (negatif remodeling) düşünölmektedir. ^{35,36}

LV sistolik disfonksiyonu olan kalp yetersizlikli hastalarda RV kalp pili uygulamasından kaçınılmalıdır. Bu hastalarda sağ ventrikül pacing' in zararlı olduğu, sol ventrikül fonksiyonları üzerinde olumsuz etkilere neden olduğu, senkronizasyon bozukluğuna neden olduğu ya da var olan dissenkroniyi arttırdığı gösterilmiş. ^{37,38,39}

Bu nedenle, KRT için endikasyonu bulunan hastalarda biventriküler pacing' in endike olduğu konusunda görüş birliği vardır

9.2.1. Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisinin Etki Mekanizması:

KRT' nin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, atriyoventriküler, interventriküler ve intraventriküler dissenkroninin iyileştirilmesi sonucunda uzun dönemde sol ventrikülde yeniden şekillenmenin tersine dönmesi (negatif remodeling) olarak kabul edilmektedir. ³⁶

9.2.2. Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisinin Semptomlar ve Egzersiz Toleransı Üzerindeki Etkisi:

RKÇ' ler, KRT ile semptomlarda önemli düzeyde azalma ve egzersiz kapasitesinde artış olduğunu doğrulamıştır. Ortalama olarak NYHA fonksiyonel sınıf 0.5 - 0.8 puan azalmış, 6 dakikalık yürüyüş mesafesi % 20 artmış ve tepe oksijen tüketimi % 10-15 oranında artmıştır. ^{1,4,41}

9.2.3. Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisinin Morbidite Üzerindeki Etkisi:

MUSTIC çalışmasında, KRT uygulanan hastalarda, KY nedeniyle hastaneye yatış oranı, KRT uygulanmayanlara kıyasla 7 kat daha düşük bulunmuştur. ¹

COMPANION çalışmasında ICD ile birlikte veya tek başına KRT, KY nedeniyle total mortalitede ve KY nedeni ile tekrar hastaneye yatış oranlarında % 35-40' lik bir azalma sağlanmıştır. ⁴²

CARE-HF çalışmasında KRT-P, ağırlaşan KY'ne bağlı planlanmamış hastaneye yatışları % 52, majör kardiyovasküler olaylara bağlı planlanmamış hastaneye yatışları ise % 39 oranında azaltmıştır. ⁴

9.2.4. Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisinin Mortalite Üzerindeki Etkisi:

KRT-P ile KRT-D' nin karşılaştırıldığı, COMPANION çalışmasında, KRT-D tüm nedenlere bağlı mortalitede anlamlı bir azalma ile ilişkili bulunurken (rölatif risk azalması: % 36; p=0.003), KRT-P'ye bağlı mortalitedeki % 24'lük rölatif risk azalması istatistiksel anlamlılık düzeyine yakın (P=0.059) çıkmıştır. COMPANION çalışmasının kısıtlılığı; KRT-D ve KRT-P' nin karşılaştırılması için önceden belirlenmiş analizin bulunmaması ve çalışmanın erken sonlandırılmasıdır; bu durum bir KRT stratejisinin diğerine göre üstün olduğunun gösterilmesini engellemektedir. ⁴²

Sadece KRT-P' nin optimal medikal tedavi ile karşılaştırıldığı CARE-HF çalışmasında, ortalama 29 aylık izlem sonunda, mortalite ile ilgili rölatif riskte % 36 oranındaki azalma (P<0.002) gözlenmiştir. ⁴² CARE-HF uzun dönem sonuçlarında, KY ile ilişkili ölümlerdeki belirgin düşüşten kaynaklanan % 40'lük bir görece risk azalması (p<0.0001) gözlenmiştir. ⁴¹

9.2.5. Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisinin Kalp Fonksiyonları ve Yapısı Üzerine Etkisi:

Kardiyak yeniden şekillenme günümüz KY tedavisinde önemli bir hedef olarak görülmektedir.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri ve beta-adrenerjik ilaç kullanımı sonucunda ventriküler yeniden şekillenmenin tersine dönmesi ile prognoz arasında bir pozitif ilişki gözlenmiştir ve ventrikül geometrisi ve işlevindeki iyileşmeye paralel olarak morbidite ve mortalitede azalma olmuştur. ²

Altı aya kadar takip süresi olacak şekilde tasarlanmış randomize çalışmaların tümünde, tutarlı bir şekilde KRT'yi takiben LV diyastol sonu çapta % 15'e kadar varan mutlak azalma ve LVEF'de % 6'ya kadar varan mutlak artış gözlenmiştir ^{1, 2, 3, 41, 44}

CARE-HF çalışmasında, LV sistol sonu hacmindeki ortalama azalma, KRT' den 3 ay sonra % 18 ve 18 ay sonra % 26 olmuştur. Benzer şekilde, ortalama LVEF artışı 3 ay sonra % 3.7 olmuş, bu artış 18 ay sonra % 6.9'a yükselmiştir. ⁴

Etki, non-iskemik kalp hastalığı olanlarda iskemik kalp hastalığı olanlara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. ^{2,3,44}

Bu gözlemler, KRT' nin, yeniden biçimlenmeyi tersine çevirme etkisinin ilerleyici ve kalıcı olduğunu doğrulamaktadır.

9.2.6. LV Tersine Yeniden Şekillenme (Negatif Remodeling) :

MADIT CRT ⁴⁵, CARE-HF ⁴ ve REVERSE ⁴⁶ çalışmalarında, KRT ile tedavi edilen hastalarda, sadece ICD takılan hastalara göre LV çap ve hacimlerde, LVEF' de, sol atriyum boyutu ve mitral yetmezliğin şiddetinde önemli derecede iyileşmeler gözlenmiştir. Hacimlerdeki iyileşmeler en fazla QRS genişliği ≥ 150 ms, LBBB, non-iskemik etiyojisi bulunan kadın hastalarda olmuştur.

Bu bulgular, KRT'nin uzun vadede KY ile ilişkili advers klinik olayları azalttığını ve LV yeniden şekillenmenin tersine dönmesi ile hastalığın ilerlemesini önlediğini veya yavaşlattığını düşündürmektedir.

9.2.7. QRS Morfolojisi: Sol dal bloğuna karşı sağ dal bloğu

CARE-HF çalışmasında tipik sol dal bloğu (LBBB) paterninin olması, olumlu sonuçlar için öngördürücü olduğu belirtilmiştir. ⁴⁷

MADIT-CRT çalışması, LBBB varlığına bağlı olarak sonuçlarda anlamlı farkların bulunduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle LBBB'li kadınlarda olumlu bir yanıt gözlenmiştir. ⁴⁸

9.2.8. QRS Süresi:

MADIT CRT ⁴⁸ ve REVERSE ⁴⁶ çalışmalarında toplanan verilerin önceden belirlenmiş alt grup analizlerinde QRS süresi ≥ 150 ms olan hastaların KRT'den en fazla yararı elde etmişlerdir.

9.2.9. Cihaz Seçimi: KRT-D mi ?, yoksa tek başına KRT-P mi ?

KRT-P ve KRT-D endikasyonları arasında belli bir örtüşme vardır ve bu durum hekimlerin cihaz seçimini güçleştirir.

ICD tedavisinin ani kardiyak ölümlerin önlenmesinde etkinliği gösterilmiş olması nedeniyle, KRT kriterlerini karşılayan hastalarda 1 yıldan fazla sağkalım beklentisi varsa KRT-P yerine KRT-D cihazı tavsiye edilmektedir.²⁰

Kanıtlar, KRT-D implantasyonunun tercih edilmesi gerektiğini desteklemektedir, ek olarak randomize çalışmalarda, KRT-P yerine daha çok KRT-D implante edilmiştir.

MIRACLE ICD⁴³ ve 8307 hastayı kapsayan 12 randomize kontrollü çalışmanın meta-analiz sonuçları⁴⁹, klasik ICD endikasyonu, LVEF ≤ % 35 ve QRS genişliği ≥120 ms olan NYHA sınıf III/IV hastalarda KRT-D'nin seçilmesini desteklemektedir.

Tablo 4: Kardiyak Pacing ve Kardiyak Resenkronizasyon tedavisi 2007 ESC Kılavuzu Önerileri:

Hasta popülasyonu		Cihaz	Tavsiye sınıfı	Kanıt düzeyi
Optimal tıbbi tedaviye rağmen semptomatik olan, <ul style="list-style-type: none">• NYHA sınıf III-IV• LVEF ≤%35• LVEDD > 55 mm• QRS ≥120ms• SR	Morbidite ve mortaliteyi azaltmak için	KRT-P	Sınıf I	A
	1 yıldan fazla sağkalım beklentisi olan hastalar için	KRT-D	Sınıf I	B
Optimal tıbbi tedaviye rağmen semptomatik olan, <ul style="list-style-type: none">• NYHA sınıf III-IV• LVEF ≤%35• LVEDD > 55 mm• QRS ≥120ms	ICD için sınıf I endikasyonu olan hastalar için	KRT-D	Sınıf I	B

Tablo 5: Kalp yetersizliğinde tercih edilecek cihazla ilgili 2008 ESC Kılavuzu Önerileri:

KRT	Tavsiye sınıfı	Kanıt düzeyi
NYHA Sınıf III/IV ve QRS >120 msn	I	A
Semptomları ve hastaneye yatışı azaltmak için	I	A
Mortaliteyi azaltmak için	I	A
İCD		
Resüsitasyon uygulanmış kardiyak arrest öyküsü	I	A
İskemik etiyoloji ve >40 günlük Mİ	I	A
İskemik olmayan etiyoloji	I	B

9.2.10. NYHA Fonksiyonel Sınıfı I/II Olan Hastalarda KRT-D:

Büyük KRT çalışmaları genellikle NYHA fonksiyonel sınıf III ve IV kalp yetersizliği hastalarını içermektedir. ^{4, 35, 42, 50}

MADIT CRT ⁴⁸, REVERSE ^{51, 52} çalışmalarında NYHA fonksiyonel sınıf I hastalarında KRT' nin faydası gösterilememiş iken, MIRACLE ICD II ⁴³, MADIT CRT ⁴⁸, REVERSE ^{51, 52} çalışmalarında KRT' nin NYHA fonksiyonel sınıf II hastalar da faydası gösterilmiştir.

Tablo 6: Kalp yetersizliğinde tercih edilecek cihazla ilgili 2010 ESC Kılavuzu Önerileri:

Hasta popülasyonu		Tavsiye sınıfı	Kanıt düzeyi
<ul style="list-style-type: none"> • NYHA sınıf II • LVEF ≤%35 • QRS ≥150ms • SR • Optimal tıbbi tedavi 	Morbiditeyi azaltmak ya da hastalığın ilerlemesini önlemek için KRT ve tercihen de KRT-D tavsiye edilmektedir	I	A
<ul style="list-style-type: none"> • NYHA sınıf III/IV • LVEF ≤%35 • QRS ≥120 ms • SR • Optimal tıbbi tedavi 	Morbidite ve mortaliteyi azaltmak için KRT-P ya da KRT-D tavsiye edilir	I	A

9.2.11. KRT ve Koroner Sinüs Anatomisi:

KRT, ventrikülün farklı bölgelerinin eş zamanlı olarak uyarılması esasına dayanmaktadır. İki tane ventrikül pil kablosu (pacing lead) yerleştirilir. Bir tanesi, klasik yoldan RV septumuna, diğeri ise koroner sinüs yoluyla LV serbest duvar bölgesine yerleştirilir, koroner sinüs yoluyla LV serbest duvar bölgesine yerleştirme yeri için genellikle LV lateral ve postero-lateral bölgeler tercih edilmektedir.⁵³

9.3. Kardiyak Rezenkronizasyon Tedavisinde Ekokardiyografi

KRT ventriküler senkroniyi sağlamak için ilaç tedavisine ek veya tamamlayıcı olarak biventriküler pacing uygulaması olup ilaç tedavisine alternatif değildir.

Bununla birlikte yukarıda belirtilen kriterlere göre seçim yapıldığında dahi KRT uygulanan hastaların % 20-30' unda fayda sağlanamamaktadır.⁵⁴ KRT' ye yanıtızlık için söz edilen bu % 20-30 oranı iyimser bir tahmin gibi gözükmeğdir. Çünkü, subjektif bir parametre olan fonksiyonel kapasite yanıtının kullanıldığı çalışmalarda tedaviye yanıtızlık oranları genellikle düşüktür.^{55, 56, 57, 58, 59} Daha objektif bir kriter olan sol ventrikül yeniden şekillenmesinin (LVESV' de \geq %15 azalma) yanıt olarak değeriendirildiğı çalışmalarda yanıtızlık oranı daha yüksek (% 40- 50 arasında) saptanmıştır.^{55, 60, 61, 62, 63, 64} Bu durum KRT için uygun aday seçimi konusunda soru işaretlerine neden olmuş. Hasta seçimine ilişkin kriterlerin yeterliliğı sorgulanmaya başlanmıştır. Uygun adayların belirlenmesinde farklı ekokardiyografik yöntemler üzerinde durulmuş ve araştırılmıştır.

Ventrikül veya ventriküllerin sistolik senkronizasyon bozukluğuna dissenkroni denir. Sistolik mekanik dissenkroni, kalbin farklı bölgelerinin koordine olmayan zamanlama ile kasılmasıdır. Miyokard segmentlerinde eş zamanlı kasılma meydana gelmemektedir. Sistolik dissenkronide EKGde, QRS süresi genellikle uzamış olarak saptanır. QRS süresinde uzama, ventrikül veya ventriküller arası elektromekanik bir gecikmenin olduğunun basit bir göstergesidir. Sol dal bloğı, sağ dal bloğı veya intraventriküler iletimde gecikme morfolojik olarak geniş QRS

şeklinde görülür. Sistolik dissenkroni, intraventriküler ve interventriküler dissenkroni olmak üzere ikiye ayrılır.⁶⁵

KRT' ye yanıtın önceden belirlenmesinde en önemli göstergenin LV dissenkronisinin varlığı olduğu ve mekanik dissenkroninin her zaman elektriksel dissenkroni ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir.^{66,67}

Bir çok çalışmada hasta kabul şartı olarak QRS süresi kriter alınmasına rağmen QRS süresinin uzamış olması tek başına mekanik dissenkroninin göstergesi olarak değerlendirilmemelidir. QRS süresi ile interventriküler dissenkroni arasındaki korelasyon iyi iken intraventriküler dissenkroni arasındaki korelasyon zayıftır, çünkü QRS süresi ile interventriküler dissenkroni arasındaki sıkı ilişki gösterilmiştir.⁶⁸ Buna karşın, KRT' ye cevabı belirlemede intraventriküler dissenkroni varlığı interventriküler dissenkroniye göre daha önemlidir.⁶⁹

9.3.1. Mekanik Dissenkroni Tipleri:

9.3.1.1. Atriyoventriküler Dissenkroni:

Sinüs düğümü ve atriyoventriküler düğümün disfonksiyonuna bağlı olarak, atriyum kontraksiyonu ile ventrikül sistolü arasındaki zamanlama uygun olmaz, gecikme olur ve buna atriyoventriküler dissenkroni denir. Buna bağlı olarak mitral kapak tam olarak kapanamaz ve geç diyastolik (presistolik) mitral yetersizliği meydana gelir. İzovolumik kontraksiyon zamanında uzamaya bağlı olarak ventrikül doluş zamanı kısalır. Sonuç olarak, LV doluşunda sol atriyal katkı azalır.^{70,71}

Atriyoventriküler dissenkroninin ekokardiyografik yöntemle değerlendirilmesinde spesifik bir kriter olmamakla birlikte, LV doluşunun kardiyak siklusun %40' ından daha az olması, atriyoventriküler dissenkroni lehine değerlendirilmektedir.⁷²

9.3.1.2. İnterventriküler Dissenkroni:

Sol dal bloğunda olduğu gibi ventriküllerin elektriksel aktivasyonlarının eş zamanlı olmaması sonucunda LV kontraksiyonu RV kontraksiyonuna göre normalde olduğundan daha fazla gecikir. RV' ye kıyasla, LV kontraksiyonundaki ve relaksasyonundaki gecikme interventriküler dissenkroniye neden olur. RV

kontraksiyonunun daha önce olması sağ ventrikül ejeksiyonunun sol ventrikülün henüz diyastol sonunda olduğu döneme rastlamasına neden olur. RV içerisindeki yüksek basınç gradienti, transseptal basınç gradiyentini tersine çevirerek septumun sol ventriküle doğru anormal hareketine yol açar ve buna paradoksal septal hareket denir. Sonuç olarak, LV lateral duvar kontraksiyonu gecikirken, septumun erken kontraksiyonu paradoksal septal harekete ve septumun ejeksiyon fraksiyonuna katkısının azalmasına neden olur. Ek olarak, sol dal bloğunda aort kapağının kapanmasındaki gecikme ve mitral kapağın açılmasındaki gecikme sol ventrikül doluş süresinin kısalmasına neden olur.⁶⁹

İnterventriküler mekanik gecikme LV ve RV preejeksiyon periyodu arasındaki fark olarak tanımlanmaktadır. Preejeksiyon periyodu hesabı pulse wave doppler ekokardiyografi ile yapılır. EKG' deki QRS dalgasının başlangıcından pulmoner ve aort akımının başlangıcına kadar olan sürenin hesaplanmasıyla bulunur. Daha sonra LV preejeksiyon periyodundan RV preejeksiyon periyodunun çıkarılmasıyla interventriküler mekanik gecikme hesaplanır. Bu farkın 40 ms' den büyük olması interventriküler dissenkroniyi gösterir.⁶⁹ Ancak, ekokardiyografik yöntemler ile belirlenen interventriküler dissenkroninin KRT için uygun adayları öngörmede değerinin sınırlı olduğu bilinmektedir.⁶⁹

9.3.1.3. İntraventriküler Dissenkroni:

Sol ventrikülün herhangi bir bölgesinin daha önce uyarılması, erken ve geç kontrakte olan bölgelerin ortaya çıkmasına neden olur. Erken kasılan bölgeler, henüz ventrikül içinde basınç düşük olduğundan ejeksiyona neden olamazlar. Geç kasılan bölgelerde kasılma ise yüksek stres ortamında olur ve erken kasılan bölgelerde paradoksal gerilmeye yol açar. Sonuç olarak LV sistolik gücü azalır, sistol sonu volüm ve duvar gerilimi artar, relaksasyon gecikir.⁶⁹

Sol ventrikül lateral duvarı ya da eşzamanlı sağ-sol ventrikül uyarılarak interventriküler ve intraventriküler kontraksiyonun resenkronizasyonu ile daha koordine kontraksiyon elde edilmesiyle çalışılır. Böylece izovolumik kontraksiyon zamanı kısalır, diyastolik doluş süresi uzar, atım volümü artar, paradoksal septal hareket azalır. Sol ventrikül lateral duvarının uyarılmasıyla posterior papiller kas

erken uyarılır ve böylece sistolik mitral yetmezliği azalır. Tüm bunlara, zamanla gerçekleşen tersine yeniden şekillenmenin neden olduğu düşünülmektedir.^{35, 36}

Parasternal kısa eksen görüntüde papiller kas seviyesinden alınan kesitlerde M-mode ekokardiyografi ile septum ile arka duvar arasındaki hareket gecikmesine bakılarak tespit edilir. Bu sürenin ≥ 130 ms olması intraventriküler dissenkroni lehine yorumlanmaktadır.⁶⁹

LV septum bazali ile lateral duvarın bazaline sample volüm yerleştirilerek doku doppler görüntüleme yöntemi ile alınan görüntülerde, QRS dalgasının başlangıcından pik sistolik dalgaya kadar geçen sürelerin en büyüğü ile en küçüğü arasındaki fark ≥ 65 ms olması intraventriküler dissenkroni göstergesi olarak kabul edilmiştir. İntraventriküler dissenkroni bulunan hastalarda, KRT' ye yanıt ve KRT sonrasında prognoz daha iyi bulunmuştur.^{55, 73, 74, 75, 76}

9.3.2. Ekokardiyografik Olarak KRT' ye Yanıtın

Değerlendirilmesi:

KRT tedavisine yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan ekokardiyografik kriter, KRT' den 3-6 ay sonra yapılan ekokardiyografik incelemede LV hacminde azalma, LVEF' sinde artış olduğunun yani yeniden şekillenmenin tersine döndüğünün gösterilmesidir. LVESV' ün simpson metodu ile hesaplanması, LV yeniden şekillenmesinin tersine dönmesini göstermede sıklıkla kullanılmaktadır.^{60, 77, 78} Güncel çalışmalarda, 6 ayın sonunda LVESV' de $\geq 15\%$ azalma olması, KRT yanıtı olarak kabul edilmektedir.^{55, 60, 61, 79}

9.4. Defibrilasyon Eşik Değeri ve Defibrilasyon Eşik

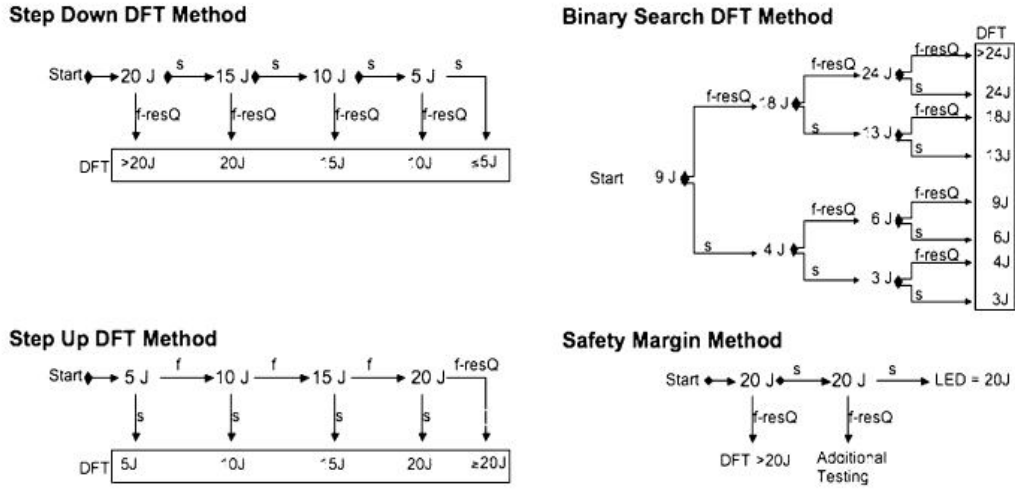
Testi

1963'ten beri kullanılmakta olan defibrilasyon eşik değeri terimi, defibrilasyon sağlayan minimum şok kuvveti olarak defibrilasyon literatürüne derince işlemiş haldedir. ICD implantasyonunun başarısı, implantasyon işleminin başarılı olması ile değil, gerektiğinde defibrilasyonun başarılı olması ile değerlendirilir. Kısacası defibrilasyon eşiği, fibrilasyondaki kalbi başarılı olarak defibrile etmek için gereken minimum enerji miktarıdır.^{80, 81, 82}

Defibrilasyon şok enerjisinin parametresi voltaj veya joule'dur.^{83, 84, 85}

Defibrilasyon test yöntemleri ayrıntılı biçimde tanımlanmış haldedir. Defibrilasyon eşik değerini belirlemede en yaygın kullanılan algoritmalar,^{5, 179, 180,}¹⁸¹ "Binary Search", "Step Down", ve "Step Up" yöntemleridir.

Şekil 1: Defibrilasyon eşik testi algoritmaları



Ventriküler fibrilasyon, hızlı pacing, doğru akım veya T dalga şoklarıyla uyarılmaktadır.⁵

İlk test şokunun başarı veya başarısızlık durumu genellikle programlanmış olan bir sonraki test şokunun kuvvetini belirlemektedir: Eğer ilk test şoku defibrilasyon gerçekleştirirse, bir sonraki şokun kuvveti azaltılmaktadır. Bunun tersine, eğer ilk test şoku defibrile etmezse, bir sonraki test şokunun kuvveti yükseltilmektedir.⁵

1990'lı yıllarda transvenöz, monofazik ICD' ler ilk kez tanıtıldıklarında, implant testleri yaygın biçimde sistem modifikasyonu ile sonuçlanmakta ve yaklaşık % 10'unda epikardiyal lead sisteminin implantasyonu gerekli olmaktadır.⁸⁶ Ancak, mevcut "active-can" elektrotlar, etkin bifazik şok ve yüksek çıktı (≥ 34 J) veren ICD' ler sayesinde, implant testleri nadiren defibrilatör sisteminde modifikasyonla sonuçlanmaktadır. İmplant testine bağlı olarak gerçekleştirilecek sistem modifikasyonu insidansı, yakın dönemdeki çalışmalarda % 0-5 aralığında

değişmektedir. ^{87, 88, 89, 90, 91, 92} Henüz hiçbir çalışma, sistem modifikasyonunun klinik iyileşme sağladığına dair hipotezi test etmiş değildir.

Yeterli defibrilasyon güvenlik payı: Defibrilasyon eşik değeri ile ICD maksimum enerjisi arasında en az 10 J' luk güvenlik aralığının olması olarak tanımlanır. Yeterli defibrilasyon güvenlik payına (defibrilasyon eşik testinin ≤ 15 J olması) mevcut teknolojiyle defibrilatör sahiplerinin % 90' ında erişilebilmektedir, diğer bir deyişle modern ICD' lerde hastaların > %90' ında, <15 J defibrilasyon eşik değeri elde edilmektedir. ^{93, 94, 95} 10-15 J ile defibrilasyon işlemi başarılı ise 20-31 J ile yapılan şokların % 99' unun başarılı olduğu gösterilmiştir. Yetersiz defibrilasyon güvenlik payı bulunan hastalarda, total mortalitenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. ^{96, 97} 968 hastadan oluşan başka bir çalışma ise, NYHA fonksiyonel sınıfı kötü, düşük ejeksiyon fraksiyonu, ileri yaş, koroner bypass cerrahisi öyküsü olmaması ve implantasyondan sonraki 6 hafta içinde amiodaron kullanımının, yüksek defibrilasyon eşik değeri (> 18 J) için belirteç olduğunu göstermiştir. İkinci olarak ise, implant sırasındaki defibrilasyon eşik yüksekliğinin artan mortalite veya morbidite veya ani ölümlle ilişkisi olmadığını göstermiştir. ⁸

Geçmiş çalışmalar, monofazik ICD' lerin uzun süre takiplerinde sık biçimde defibrilasyon eşik değeri artışları olduğunu bildirmektedir. ^{13, 98, 99} Aktif jeneratör ve bifazik dalga formu olan modern ICD cihazı takılan hastalarla gerçekleştirilmiş çalışmalar, implantta görece düşük defibrilasyon değerleri ve zamanla yükselen defibrilasyon değerleri açısından daha düşük insidans ortaya koymakta, 10 joule' lük defibrilasyon güvenlik payı bırakılarak defibrilasyon değerleri ayarlanmış olan hastaların yaklaşık % 15' inde, defibrilasyon eşik değeri için fibrilasyon etkinliğini değiştirebilecek nitelik taşıyan bazı artışlar ortaya çıkabilmektedir. ^{15, 16, 17, 98, 100}

Programlanmış ilk şok kuvvetinin daha düşük seviyede olmasının avantajları: Tekrarlayan süreksiz VT, VT fırtınası, lead hatası veya tekrarlayan uygunsuz supraventriküler taşikardi tespiti durumlarında iletilen veya iptal edilen şoklar nedeniyle sıkça ICD şarj edilme durumunda bataryaların tükenmesi olasılığını azaltmakta ve daha uzun ICD ömrü sağlamaktadır. Şok sonrası miyokard kontraktibilitesindeki azalma şok kuvvetine bağlı olup, gereksiz yere kuvvetli şoklardan sakınmak şok sonrası daha az miyokard depresyonu sağlar. ¹⁷

Ancak çoğu ICD şokları maksimum değere programlanmaktadır. Hastaya spesifik programlamanın şok sonrası ölümcül elektromekanik dissosiasyon oranını azaltıp azaltmadığı bilinmemektedir. Bir ICD kapasitörünün şarjı için gereken sürenin kuvvetli şoklar için uzun olması ve ICD'lerin bataryası tükendikçe bu sürenin daha da uzaması nedeniyle, ilk şokun hastaya spesifik bir şekilde daha düşük olarak programlanması durumunda, daha kısa ventriküler fibrilasyon ve dolayısıyla daha düşük senkop riski ve daha az ağrı olacaktır.¹⁰¹

9.4.1. Defibrilasyon Eşiği Etkileyenini Faktörler

İCD sistemi ile ilişkili faktörler:

Elektrot boyut, şekil ve yüzey alanı
Elektrot lokalizasyonu (sağ veya sol taraflı pektoral implant)
Tek veya çift sarmal leadler
Şok dalga formları ve polarite

Test Metodu ile ilişkili faktörler:

VF süresi
Defibrilasyon eşik testi protokolü (step-down, step-up, binary search)
VF indüksiyon sayısı
Anestezi tipi
Sirkadiyen varyasyon

Hastaya özgü faktörler:

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, çapları, volümleri ve kitlesi
Konjestif kalp yetersizliği sınıfı
Cinsiyet
Vücut yüzey alanı
İskemi
Altta yatan kalp hastalığının tipi (Hipertrofik kardiyomyopati, Brugada sendromu gibi)
İlaçlar (örneğin amiodaron)

Hastaya özgü faktörlerden, görece daha yüksek defibrilasyon eşiği ile ilişkili durumlar: daha düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, ^{8, 88, 102, 103, 104, 105} daha büyük sol ventrikül çapları ^{105, 106} ve kitlesi, ^{107, 108} daha kötü klinik durumdaki kalp yetersizliği, ^{8, 88, 104, 105, 106, 108} erkek cinsiyet, ^{103, 104, 105, 108, 109} daha fazla vücut yüzey alanı, ^{105, 106, 108} hipertrofik kardiyomyopati ^{110, 111} veya Brugada sendromu ¹¹¹ gibi spesifik kardiyak hastalıklar. Ancak, bu ilişkilerin kuvveti çeşitli çalışmalar arasında farklılık göstermiş, bir çalışma yüksek defibrilasyon eşiği için hiç klinik ilişki tanımlamamıştır. ¹¹² Bunun ötesinde, yüksek defibrilasyon eşiği için risk faktörleri taşıyan hastaların çoğu, yeterli defibrilasyon güvenlik payına sahip durumdadır. Günümüzde hiçbir klinik, ekokardiyografik veya radyolojik değişken, yüksek defibrilasyon eşiği için bir belirteç değildir; farklı değişkenlerin defibrilasyon eşiği üzerindeki göreceli etkisine dair bir fikir birliği söz konusu değildir ve hiçbir çalışma, gerek yüksek, gerekse düşük defibrilasyon eşiği bulunan hastalarının tanımlanması için doğru bir belirteç bildirebilmiş değildir. ¹⁰ Yeni yayımlanan retrospektif analizde, 230 İCD/KRT-D hastası, dört farklı LVEF grubuna sınıflandırılmış ($\leq\%25$, $\%26-35$, $\%36-45$ ve $\geq\%46$). Sonuç olarak defibrilasyon değerleri daha düşük LVEF için daha yüksek seviyede olma eğiliminde olup, ancak bu eğilim istatistiksel açıdan anlamlı saptanmamış. Defibrilasyon değeri > 20 J veya güvenlik payı <10 J olan hastaların tümü (hastaların sadece $\%3'$ ü, $n=7$) LVEF $\leq\%35$ olan erkeklerden oluşmaktaymış. Yaş, NYHA sınıflaması, LVEF, implant endikasyonu, VF indüksiyon yöntemi ile defibrilasyon değeri arasında anlamlı ilişki saptanmamış olup, yüksek defibrilasyon değeri için önemli tahmin aracı olan tek göstergenin cinsiyet olduğu, erkeklerde ortalama defibrilasyon seviyesinin, kadınlara kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir. ¹¹³ Hipertrofik kardiyomyopatili hastalarda yüksek defibrilasyon eşik değeri (>20 J) her beş hastadan birinde saptanmıştır. Bu veriler ışığında Hipertrofik kardiyomyopatili hastalara implant sonrası defibrilasyon eşik testinin rutin olarak yapılması önerilmektedir. ¹¹⁴

İCD sistemi ile ilgili faktörlerden, şok dalga formu, şok vektörü ve yüksek voltaj elektrotlarıyla ilişkili faktörler, implant aşamasında doğrudan veya dolaylı yoldan değiştirilebilirler. Bu yüzden, etkilerine aşına olmak, yüksek defibrilasyon

eşiği olan hastaların idaresi açısından önem taşıtmaktadır. ⁵ Günümüz modern ICD cihazlarının dalga formlarının defibrilasyon etkinliğini kıyaslayan klinik çalışma mevcut değildir. ¹¹⁵ çift sarmal leadler, tek sarmal olanlara kıyasla defibrilasyon eşiğinde % 10-20 oranında azalma sağlayabilir. ^{95, 116} Sağ taraf pektoral implantlar, sol taraf olanlara kıyasla daha yüksek şok kuvvetlerini gerektirir. Defibrilasyon eşiği için ortalama artış miktarı %50 kadar olmaktadır. ^{117, 118}

İlaç, defibrilasyon eşiği etkileşimleri yoğun biçimde araştırılmıştır.

Antiaritmik ilaçlar; implant sonrası dönemde ilaç ilavesi yapılması defibrilasyon eşiğini yükseltebilir, bilinen başlıca ilaç amiodaron' dur. ICD hastalarının % 67'sine reçete edilmiş durumdadır. Bunlar arasında en yaygın biçimde çalışmaya tabi tutulmuş olan, defibrilasyon eşiğ değerlerini % 15-48 oranında yükselten kronik oral amiodaron kullanımıdır. ^{112, 119, 120, 121, 122, 123} Eğer implant sırasındaki defibrilasyon güvenlik sınırı bilinmiyorsa veya kkkse, amiodarone tedavisinin yükleme safhasından sonra takip defibrilasyon testi önerilmektedir. Eğer implant sırasındaki defibrilasyon eşiğ değerinin düşük olduğu biliniyorsa (≤ 15), defibrilasyon testinin tekrarı önerilmemektedir. ¹²⁴ Amiodarone alan hastalar, almayanlarla kıyaslandıklarında, yüksek defibrilasyon eşiğ değerlerine sahip olma oranı 3 kat daha fazladır. ⁸⁸ Lidokain'in defibrilasyon eşiği üzerinde çok büyük etkisi söz konusudur. ^{125, 126} Kalp yetersizliği durumunda dağılım hacmi azalmakta, yetersiz hepatik perfüzyon ya da karaciğer hastalığı durumunda yarılanma ömrü belirgin şekilde uzamaktadır. Defibrilasyon testinden 3 ila 5 gün öncesinden kullanımı sonlandırılmalıdır. ¹²⁷ Buna karşın, potasyum kanal blokerleri (sotalol, ¹²⁸ dofetilide, ¹²⁸ azimilide ¹²⁹) defibrilasyon değerlerini azaltmakta, yüksek defibrilasyon değerlerini düşürmek için reçete edilmektedirler.

Anestezikler; randomize prospektif bir çalışma, isofluran veya propofol ile müdahale edilmiş hastalar arasında defibrilasyon eşiği açısından herhangi bir farklılık olmadığı bildirilmiştir. ¹³⁰

Beta-blokerlerin defibrilasyon eşiği üzerinde önemli bir etkisi yoktur. ¹²⁸ ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin de etkisi bulunmamaktadır. ¹³¹ Yüksek defibrilasyon eşiği açısından risk altında olabilecek Hipertrofik kardiyomyopati ve ağır LV hipertrofisi olan hastalarda diyastolik disfonksiyonu

iyileştirmek için reçete edilen verapamil defibrilasyon eşiğini yükseltmektedir. ^{111,}
132, 133

Sildenafil' in domuzlarda belirgin şekilde defibrilasyon eşiğini yükselttiği gösterilmiştir. ¹³⁴

9.4.2. Defibrilasyon Eşik Testi Kontrendikasyonları

Kesin Kontrendikasyonlar:

- Tromboemboli riski
Sol atriyal trombus
Sistemik antikoagülan kullanmaksızın sol ventrikül trombusu
Sistemik antikoagülan kullanmaksızın atriyal fibrilasyon
(Transözefagial ekokardiyografi ile trombusun dışlanması hariç)
- Yetersiz anestezi desteği
- Daha önce external defibrilasyon başarısız
- Ciddi aort darlığı
- Kararsız anjina
- Ciddi, miyokardı tehit eden revaskülarize edilmemiş KAH
- İnotropik ilaç desteği gerektiren hemodinamik instabilite

Rölatif kontrendikasyonlar:

- Etkin anikoagüle edilmiş sol ventrikül mural trombusu
- External defibrilasyon desteğinin yetersiz kalma ihtimali
(örneğin: ciddi obezite)
- Yeni koroner stent
- Hemodinamik instabilite
- Yeni inme veya geçici iskemik atak
- Koroner venöz lead' in şüpheli stabilizasyonu

9.4.3. Defibrilasyon Eşik Testinin Komplikasyonları

9.4.3.1. Ventrikül fibrilasyonun olası komplikasyonları:

Santral sinir sistemi hipoperfüzyonu: Defibrilasyon eşik testi esnasında yapılan intra-operatif elektroensefalografik (EEG) izlem, sıklıkla, serebral iskemiyle ilişkili biçimde bir EEG yavaşlaması ortaya koyar.¹³⁵ Bu değişiklikler, tekrarlanan VF indüksiyonları söz konusu olduğunda EEG üzerinde kümülatif bir depresyon etkisi oluşturmaktadır. Orta serebral arterin VF indüksiyonları esnasında kan akımı açısından izlenmesi, özellikle çoklu şokları gerektiren uzun epizodlar sonrasında, VF'yi takiben serebral oksijen alımında depresyon olduğunu göstermektedir.^{136, 137, 138, 139} Serebral kan akımı, özellikle tekrarlanan VF indüksiyonları sonrasında, ortalama arter basıncı ve EEG'nin normale dönmesinden birkaç dakika sonraya kadar deprese halde kalabilir.¹³⁷

Miyokard İskemisi ve Elektromekanik Dissosiasyon: Koroner arter hastalığı bulunan kimselerde, uzamış VF epizodlarının neden olduğu hipotansiyon, miyokard iskemisine neden olabilir. Perioperatif miyokard infarktının tanısı, rutin defibrilasyon testi şoklarının troponinde yükselmeye ve non-spesifik EKG değişikliklerine sebep olmasından dolayı kolay olmayacaktır.^{140, 141} Spontan aritmi şokların bir analizinde, troponin yükselmelerinin, koroner arter hastalığı bulunan kimselerde, KAH olmayanlara kıyasla daha yüksek seviyeler gösterdiği bulunmuştur, bu da, VT/VF şoklarının, bazı hastalarda iskemik hasara sebep olduğunu ortaya koymaktadır.¹⁴² Defibrilasyon testi uygulanan 84 hastanın 1'inde (1%) intraoperatif miyokard infaktı rapor edilmiştir.¹⁴³ Koroner stent bulunan hastalarda, akut stent trombozu VF nedenli hipotansiyonun muhtemel bir sonucudur fakat bu komplikasyona dair herhangi bir rapor olup olmadığına dair bilgi bulunamamıştır.

Hem tek başına şoklar, hem de VF miyokardın kontraktıl fonksiyonu deprese edebilir. Ölümcül elektromekanik dissosiasyon durumu, sadece VF' na defibrilasyon sonrasında bildirilmiş.^{9, 88, 142, 144} Şok sonrası elektromekanik dissosiasyon, ICD tedavisi gören hastalarda ani kardiyak ölümün önde gelen nedenlerinden biri olsa da, uygunsuz şoklardan sonra gerçekleştiğine dair herhangi bir rapor mevcut değildir.¹⁰¹ Ölümcül elektromekanik dissosiasyon, ağır sol ventrikül disfonksiyonu olan veya çok sayıda fibrilasyon-defibrilasyon epizodu

yaşayan hastalarda görülmektedir, ^{143, 144} ancak elektromekanik dissosiasyonun stabil hastalarda ilk fibrilasyon-defibrilasyon epizodu sonrasında gerçekleşebildiği rapor edilmiştir. ¹⁴⁴ Elektromekanik dissosiasyon, muhtemelen defibrilasyon testi ile ilişkili en yaygın ölüm sebebidir ve implantta defibrilasyon testi uygulanan hastaların yaklaşık % 0.1' inde meydana gelmektedir. ^{88, 142}

Refraktör (İnatçı) VF: Bir çalışma, hastaların % 0.5' inde, test edilen tüm şokların başarısız olduğu ve 3 ya da daha fazla external şokun gerekli olduğunu bildirmiştir. ¹⁴⁵ . Refraktör VF'nden dolayı ölüm insidansı bilinmemektedir ancak muhtemelen % 0.1' in altında olmalıdır. ^{146, 147, 148}

9.4.3.2. Defibrilasyon şokunun olası komplikasyonları:

Şok veya ventrikül fibrilasyonundan kaynaklanan miyokard depresyonu: Tek başına şok, miyokard kontraktibilitesini deprese edebilir ve şok nedeni miyokard depresyonunun büyüklüğü, şok kuvveti ile orantı gösterir. ¹⁴⁹

Defibrilasyonu takip eden ve klinik açıdan önemli miyokard depresyonu insidansına dair veriler sınırlıdır. Ekokardiyografik bir çalışmada, düşük LVEF' si olan 6 hastadan 1'inde LVEF' sinde önemli seviyede değişiklik saptanmış. ¹⁴⁸ 12 hastada gerçekleştirilmiş olan bir başka ekokardiyografik çalışmada ise, noninvaziv fibrilasyon-defibrilasyon testinden 1 saat sonrasına kadar sol ventrikül sistolik fonksiyonunda anlamlı azalma saptanmamıştır. ¹⁵⁰ Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu < %30 olan 6 hastada gerçekleştirilen bir hemodinamik izlem çalışmasında, fibrilasyon-defibrilasyon testi sonrasında kardiyak indekste % 27 'lik anlamlı azalma gösterilmiştir. ¹⁵¹

Tromboembolik komplikasyonlar: Şoklar, intrakardiyak trombüs varlığında arteriyal tromboembolizme yol açabilir. Atriyal fibrilasyon ve sol atriyal trombüs bulunan hastalarda, gerek VF indüksiyonu için verilen T dalga şokları gerekse defibrilasyon şokları tromboembolizme yol açabilir. Bu risk, atriyal kardiyoversiyon ile ilişkili olan ve ayrıntılı biçimde çalışılmış olan tromboembolizm riski ile benzer seviyededir. Sol ventrikül trombüsü de defibrilasyon implant testi uygulanan hastalarda tromboembolizm kaynağı olabilir. Bir çalışma, miyokard infarktüsü sonrası, sol ventrikül anevrizması ya da dilate kardiyomyopati gelişen hastalarda sistemik antikoagülasyon olmadan

gerçekleştirilen defibrilasyon testiyle ilişkili olarak % 6.5' a kadar tromboembolizm insidansı bildirmiştir. Preoperatif transtorasik ekokardiyografi ile intrakardiyak trombüs dışlanmasına rağmen tromboembolizm meydana gelebilmektedir. Bu durum, yüksek risk taşıyan ICD hastalarında transözofagial ekokardiyografi ve/veya antikoagülasyonun gerekliliği düşünülmelidir.¹⁵² Buna karşın, retrospektif bir çalışmada, elektif veya acil kardiyoversiyon uygulanan sol ventrikül trombüsü olan 21 hastanın hiçbirinde tromboembolik komplikasyon bildirilmemiştir.¹⁵³

Anestezi ile ilişkili komplikasyonlar:

Günümüzde, defibrilasyon testi için kısa etkili, derin sedasyon sağlayan, intravenöz kullanılan anestezi ajanlar tercih edilmektedir. Bu yöntem, eşik testi süresini kısaltmakta, anesteziyle ilişkili komplikasyonları azaltmaktadır.^{154, 155} En yaygın kullanılan ilaçlar ise midazolam,^{154, 155, 156, 157} fentanil^{156, 157} ve propofol^{154, 155, 156} dür. Etomidate da tavsiye edilmektedir, çünkü kardiyak fonksiyonları ya minimal etkilemekte ya da hiç etkilememektedir.¹⁵⁵ Bazı anestezi ajanların miyokard kontraktibilitesi üzerine primer depresan etkisi söz konusudur. Tüm anesteziğin, solunum depresyonu, hipoksi veya hiperkapniye yol açabilen sekonder etkileri ortaya çıkabilir. Bu durum, altta yatan bir akciğer hastalığı veya uyku apnesi bulunan hastalarda daha muhtemeldir.

Ölüm ve diğer komplikasyonlar:

İlerleyen teknolojiye rağmen implantasyondan sonraki 30 günlük dönemde ölüm oranının % 0.2-0.4 aralığında olduğu bildirilmiştir,^{9, 88, 145, 158} ancak iki farklı seri için % 0 ölüm oranı rapor edilmiştir.^{96, 159}

2000-2006 yılları arasında Kanada' da 21 merkezde defibrilasyon eşik testi yapılan 19.067 hastanın verilerine göre, eşik testine bağlı ölüm % 0.016, inme % 0.026, % 0.14 resüsitasyon ihtiyacı olmuş.¹⁶⁰

İtalya ICD kayıtlarına göre, eşik testi yapılan 7.857 hastada eşik testine bağlı görülen toplam komplikasyon oranı % 0.4 olarak saptanmış. Ölüm % 0.07, resüsitasyon girişimi % 0.15, kardiyojenik şok % 0.11, inme % 0.05 ve pulmoner emboli % 0.02 oranlarında görülmüş.¹⁶¹

Defibrilasyon eşik testi komplikasyonları:

- Miyokard iskemi ve depresyonu
- Kardiyak enzimlerde yükselme
- Serebral hipoperfüzyon, geçici iskemik atak veya inme
- Kardiyopulmoner arreste bağlı resüsitasyon
- Kardiyojenik şok ve akut pulmoner ödem
- Dirençli VF
- Ölüm

10. GEREÇ VE YÖNTEM

10.1. Amaç

Bu çalışma, KRT-D impante edilen hastalarda sol ventrikül tersine yeniden şekillenmenin defibrilasyon eşiği üzerine olan etkisini değerlendirmek için tasarlandı.

10.2. Hasta Popülasyonu ve Seçimi

Çalışmaya Ocak 2008 - Mart 2010 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda standart klinik endikasyonlarla KRT-D implante edilen, çalışmaya dahil etme kriterlerine uygun, yazılı bilgilendirilmiş onam formunu imzalayan, 36 hasta alındı.

Cihaz implantasyonundan önce, hastaların boy, kilo, demografik bilgileri, NYHA fonksiyonel kapasiteleri sorgulandı. İmplant öncesi ve sonrası 12 derivasyonlu EKG çekildi. Hastalara KRT öncesi ve 6 ay sonrasında ayrıntılı ekokardiyografik inceleme yapıldı ve kayıt altına alındı. KRT-D lead sistemi (hem cihaz hem lead) başarılı olarak implant edilen hastalara, implantasyondan sonraki 24 saat içinde defibrilasyon eşik testi uygulandı. Hastalar daha sonra NYHA sınıf ölçümlerinin, EKG ve EKO bilgilerin tekrar toplandığı implant sonrası 6. ayda defibrilasyon eşik testi için tekrar değerlendirildi.

10.3. Dahil Edilme Kriterleri

1. Sinüs ritmi
2. KY açısından optimal medikal tedavi
3. NYHA sınıf II-III-IV
4. LVEF \leq % 35
5. QRS \geq 120ms
6. Primer veya sekonder koruma için defibrilatör takılma endikasyonu
7. Yazılı bilgilendirilmiş onam formunu imzalayan hastalar

10.4. Dışlama Kriterleri

1. Atriyal fibrilasyon
2. KY açısından optimal medikal tedavi almayanlar
3. NYHA sınıf I
4. LVEF $>$ % 35
5. QRS $<$ 120 ms
6. Kalp dışı nedenlerle yaşam beklentisi 1 yıldan az olanlar
7. Geniş skar dokusu ve büyük sol ventrikül anevrizması olanlar
8. Aktif ve yaygın iskemisi olanlar
9. Bir yıl içinde kalp nakline gitmeye aday olanlar
10. Düzeltilmemiş veya düzeltilmeye uygun birincil kapak hastalığı olanlar
11. Hipertrofik, restriktif gibi kardiyomiyopati türü olanlar
12. Ciddi primer pulmoner hastalığı olanlar
13. Protez triküspit kapak taşıyanlar
14. KRT-D lead sistem implantasyonun başarısızlığı
15. Defibrilasyon eşik testi kesin ve rölatif kontrendikasyonları
16. Defibrilasyon eşiğini etkilediği bilinen ilaçların tedaviye eklenmesi
17. Yazılı bilgilendirilmiş onam vermeyi reddeden hastalar

Defibrilasyon eşiğini etkilediği bilinen amiodaron, sotalol veya diğer antiaritmik ilaçlar kullanan hastalar, sadece bu çalışma süresince aynı ilaç dozunda kalmaları şartıyla takip edildiler. Amiodaron kullanan 2 hasta, sotalol kullanan 1 hasta, amiodaron + sotalol kullanan 1 hasta olmak üzere toplam 4 hasta implant öncesi kullanmakta olduğu ilaç dozu çalışma süresince sabit olduğu için takiplerine devam edildi.

- 1 hasta, koroner sinüs anatomisi uygun olmadığı için
- 2 hasta, cihaz implantasyonu sonraki 6 ay içinde embolik serebrovasküler olay geçirdiği
- 1 hasta, cihaz nedenli proartimi gözlendiği
- 1 hasta, implant sonrası medikal tedavisine amiodaron eklendiği
- 1 hasta, 6. ay kontrol defibrilasyon testi öncesi yapılan EKO tetkikinde LV trombüs saptandığı
- 1 hasta, 6. ay kontrol defibrilasyon eşik testi için yazılı bilgilendirilmiş onam formunu imzalamadığı ve testi kabul etmediği

için çalışmadan çıkarıldılar. Geriye kalan toplam 29 hasta istatistiksel olarak değerlendirmeye alındı.

10.5. Ekokardiyografik Analiz

Transtorasik Ekokardiyografik değerlendirme cihaz implantasyonu öncesi ve implant sonrası 6. ayda kayıta alınarak yapıldı. Transtorasik ekokardiyografik inceleme "Hewlett Packard Sonos 7500" cihazı ve 2.5-3.5 MHz frekanslı transdüser kullanılarak yapıldı. Ölçümler sol lateral pozisyonunda parasternal uzun eksen, apikal iki ve dört boşluk görüntülerden alındı. Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerilerine göre iki-boyutlu görüntülerden kavite çapları ölçüldü. Sol ventrikül sistol sonu çapı (LVESD) ve sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDD) parasternal uzun aks kesitinde 2-D görüntüleri ile ölçüldü. Apikal dört boşluk kesit 2-D görüntülerden, EKG yardımıyla endokardiyal sınırlar çizilerek, modifiye Simpson metoduna göre, sol ventrikül diyastol sonu hacmi (LVEDV), sol ventrikül sistol sonu hacmi (LVESV) ve sol ventrikülün ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) hesaplandı. ^{162, 163, 182}

Mitral yetmezliği, parasternal uzun eksen, apikal iki ve dört boşluk görüntülerden semi-kantitatif olarak renkli doppler ile haritalama yöntemi ile belirlendi.^{164, 165, 166}

Pulse wave doku doppler ekokardiyografi yöntemi ile intraventriküler dissenkroni hesaplaması, apikal 4 boşluktan LV septum bazali ile lateral duvarın bazaline sample volüm yerleştirilerek doku doppler ekokardiyografi yöntemi ile alınan görüntülerde, QRS başlangıcı ile pik sistolik velosite (Sm) arasındaki süre kaydedildi. Lateral ile septum arasındaki farkın ≥ 65 ms olması intraventriküler dissenkroni olarak kabul edildi.^{55, 73, 74, 75, 76}

KRT tedavisine yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan ekokardiyografik belirteç ise, implanttan 6 ay sonra yapılan ekokardiyografik incelemede LVESV deki azalmanın %15' den fazla olması, sol ventrikül yeniden şekillenmenin tersine döndüğünün göstergesi olarak kabul edildi.^{55, 79}

10.6. Cihaz İmplantasyonu

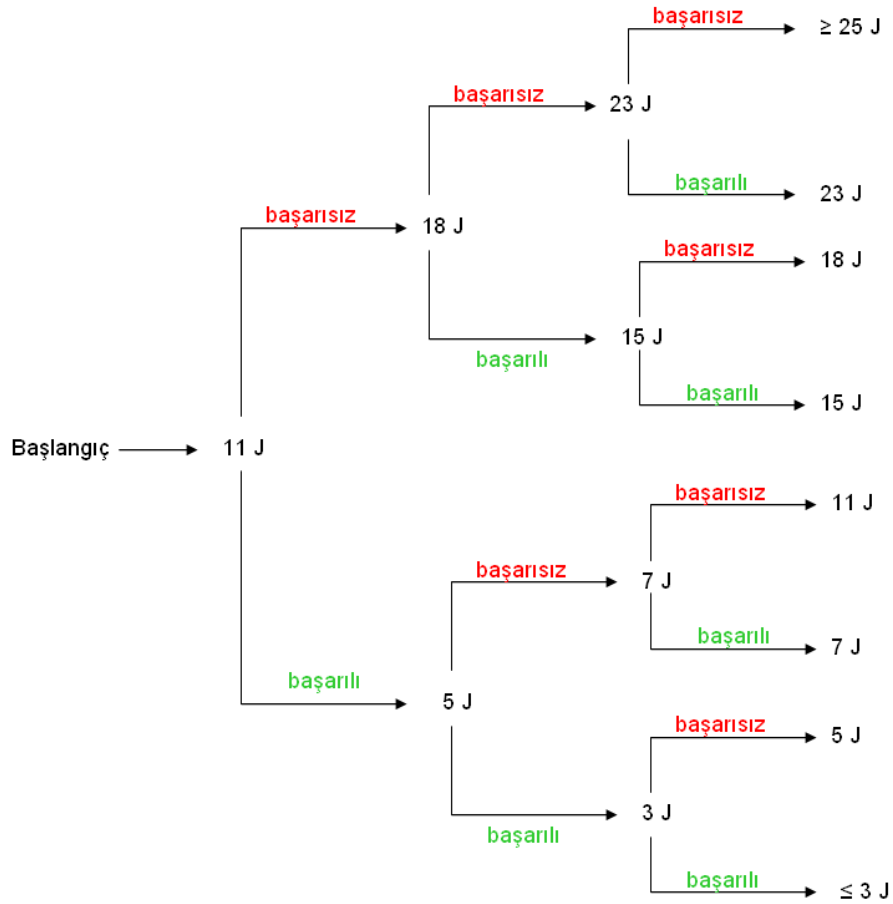
Sol pektoral insizyon ile pacemaker cebi oluşturulduktan sonra sol subklavyen ven ponksiyonu yapıldı. Defibrilasyon elektrodu sağ ventrikül apeksine yerleştirildi. Koroner sinüs kanülasyonunu izleyerek venografi ile koroner sinüs ve dalları görüntülendi. Sol ventrikül elektrodu koroner sinüsün postero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

10.7. Defibrilasyon Testi

Defibrilasyon eşik değer terimi, ventriküler fibrilasyonda defibrilasyon sağlayan minimum enerji kuvveti olarak tanımlanır. KRT-D lead sistemi (hem cihaz hem lead) başarılı olarak implant edilen hastalara, implantasyondan sonraki 24 saat içinde defibrilasyon eşik testi uygulandı. Defibrilasyon testi için intravenöz kullanılan, kısa etkili, derin sedasyon yapan ve defibrilasyon eşiğini etkilemediği gösterilen propofol kullanılmıştır.^{154, 155, 156} Hastaların solunum ve ventilasyon

durumları monitörize edilerek dikkatlice izlenmiştir. Ventriküler fibrilasyon, hızlı pacing, direkt/doğru akım veya T dalga şoklarıyla uyarılmaktadır.⁵ Bizim çalışmamızda ventriküler fibrilasyon ICD aracılığıyla doğru/direkt akım ile indüklendi. Aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi defibrilasyon eşik değerini belirlemede kullanılan yöntem, “Binary Search DFT Method” algoritmasıdır. Her bir fibrilasyon/defibrilasyon epizodu arasında tam hemodinamik düzelmeye sağlayacak kadar en az 5 dakikalık ara verildi. Aynı test protokolü 6. ay defibrilasyon eşik testi değerlendirmesinde de kullanıldı.

Şekil 2: “Binary Search” defibrilasyon eşik testi algoritması



10.8. KRT' ye Yanıt Tanımı:

6 ayın sonunda LVESV'de \geq %15 azalma olması KRT yanıtı olarak kabul edildi.^{55, 60, 61, 79}

10.9. İstatistiksel Analiz:

Kalitatif veriler ortalama \pm standart sapma, kantitatif değerler ise % olarak ifade edildi. Demografik veriler için ki-kare testi, diğer tüm veriler için t testi, Wilcoxon sıralı işaretler testi kullanıldı. Değişkenlerin ve testlerin değerlendirilmesinde SPSS 15.0 istatistik programı kullanıldı ve p değeri <0.05 istatistiksel analizlerde anlamlı olarak kabul edildi.

11. BULGULAR

Çalışmaya toplam 36 hasta alındı. Bu hastalardan 29'u başarılı şekilde 6. ay defibrilasyon eşik testini tamamladılar. İmplant sonrası dönemde hastaların çalışmadan çıkarılmasının sebepleri Tablo 7' de gösterilmiştir.

Tablo 7: Hastaların çalışmadan dışlanma nedenleri

Hastaların çalışmadan dışlanma nedeni	Hasta sayısı
Koroner sinüs anatomisinin uygunsuzluğu	1
Embolik serebrovasküler olay	2
LV lead programının proaritmi nedeniye kapatılması	1
LV trombüs	1
Tedaviye amiodaron eklenmesi	1
Hasta ve/veya ailenin defibrilasyon eşik testini kabul etmemesi	1

Hastaların yaş ortalaması 61.2 ± 10.5 ti ve % 52'si (n=15) erkekti. Ortalama takip süresi 29.3 ± 5.5 haftaydı ve takip süresince ölüm olmadı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu 25.2 ± 5.1 idi. hastaların % 41'nde (n=12) koroner arter hastalığı mevcuttu, bunlarında % 42'sinde (n=5) KABG öyküsü vardı. Ortalama QRS süresi 164.2 ± 19.6 ms idi.

Hastaların hepsi beta-bloker (metoprolol veya karvedilol) kullanmaktaydı ve 6. ay kontrollerinde de hepsi beta-bloker kullanmaya devam ediyordu. 1 hasta hariç

hastaların % 97'si RAS blokeri (ACE-inh veya ARB) kullanmaktaydı ve 6. ay kontrollerinde hepsi RAS blokeri kullanır durumdaydı. 3 hasta hariç hastaların %90'ı hem implant esnasında ve 6. ay kontrollerinde sprinolakton kullanmaktaydı. Digoksin kullanım oranları ise implant anında %59 (n=18) olup, 6. ayda % 62 (n=19) oldu. Amiodaron kullanan 2 hasta, sotalol kullanan 1 hasta, amiodaron + sotalol kullanan 1 hasta olmak üzere toplam 4 hastanın günlük ilaç dozu 6 aylık takip süresince sabitti. Amiodaron ve sotalol kullanımını implant esnasında ve 6. ay kontrolde sırasıyla %10 ve %7 oranındaydı.

Tablo 8: Hastaların karakteristik özellikleri

	Hastalar (n=29)
Cinsiyet %	
Erkek	52 (n=15)
Kadın	48 (n=14)
Yaş (yıl)	61.2 ± 10.5
VKİ (kg/m ²)	26.6 ± 4.4
Etiyoloji	
İskemik (%)	41 (n=12)
Noniskemik (%)	59 (n=17)
Sigara (%)	31
Hipertansiyon (%)	48
Diyabet (%)	28
Hiperlipidemi (%)	62
KABG (%)	17
KY süresi (yıl)	5.5 ± 4.8
<i>VKİ: Vücut Kitle indeksi, KABG: Koroner Arter Bypass Greft, KY: Kalp Yetersizliği</i>	

Tablo 9: Tüm çalışma grubunun verilerinin karşılaştırılması

	Başlangıç (n=29)	6. ay (n=29)	p değeri
Beta bloker (%)	100	100	NS
RAAS inhibitörü (%)	97	100	NS
Sprironolakton (%)	90	90	NS
Statin (%)	45	41	NS
Digoksin (%)	59	62	NS
Sotalol (%)	7	7	NS
Amiodaron (%)	10	10	NS
İntraventriküler dissenkroni (%)	86	34	< 0.0001
NYHA fonksiyonel sınıf	2.79 ± 0.6	1.69 ± 0.5	< 0.0001
QRS süresi	164.2 ± 19.6	141 ± 20.1	< 0.0001
LV ESD (cm)	5.3 ± 0.7	4.9 ± 0.8	0.001
LV EDD (cm)	6.3 ± 0.7	6.1 ± 0.7	0.022
LV ESV (ml)	151.5 ± 64.6	124.9 ± 70.1	0.002
LV EDV (ml)	200.8 ± 76.9	175.5 ± 77.2	0.011
EF (%)	25.2 ± 5.1	31.3 ± 7.4	< 0.0001
Mitral yetmezliği	2.44 ± 0.8	2.15 ± 0.7	0.003
Defibrilasyon eşiği (joule)	8.83 ± 5.9	9.2 ± 6.9	0.542
<i>RAAS: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi</i> <i>NYHA: New York Kalp Cemiyeti, LVESD: Sol ventrikül sistol sonu çapı,</i> <i>LVEDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVESV: Sol ventrikül sistol sonu hacmi,</i> <i>LVEDV: Sol ventrikül diyastol sonu hacmi, EF: Ejeksiyon fraksiyonu</i>			

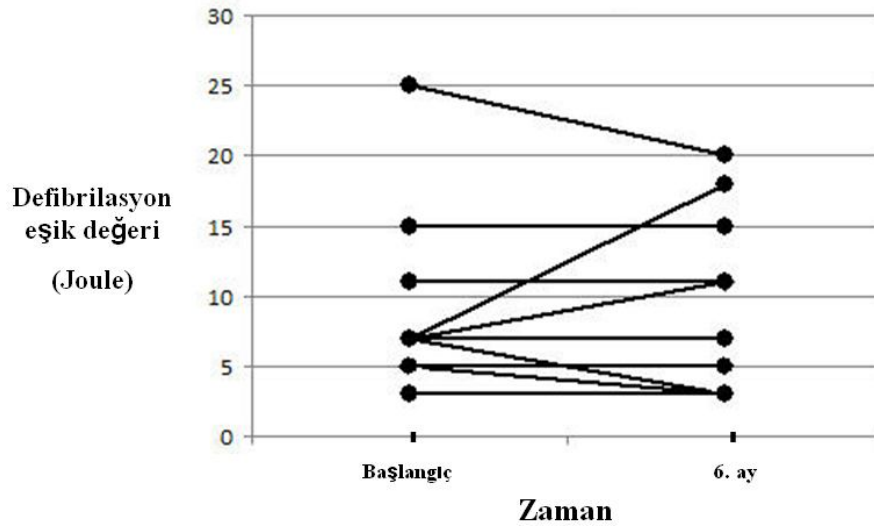
Tüm çalışma grubunun (n=29, %100) 6. ay kontrol verileri, başlangıç verileri ile karşılaştırıldığında, NYHA sınıfındaki iyileşme (p<0.0001), QRS süresindeki daralma (p<0.0001), EF değerindeki artma (p<0.0001), sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çap ve hacimlerdeki azalma (sırasıyla p=0.001, p=0.022, p=0.002, p=0.011) mitral yetmezliği derecesindeki azalma (0.003) ve intraventriküler dissenkronideki düzelme oranları (p<0.0001) istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

Defibrilasyon eşik değerlerinde 6 aylık takip süresince anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. İmpanttaki eşik değeri ortalaması 8.83 ± 5.9 J iken 6. ay kontrol eşik değeri ortalaması 9.2 ± 6.9 J saptandı (p=0.542). 29 hastanın 12'sinde defibrilasyon değeri değişmez iken, 8'inde defibrilasyon eşik değeri artarken, 9'unda defibrilasyon eşik değeri azaldı.

İmplanttan 6 ay sonra yapılan ekokardiyografik incelemede LVESV deki azalmanın %15' den fazla olması, sol ventrikül yeniden şekillenmenin tersine döndüğünün göstergesi ve KRT yanıtı olarak kabul edildi. 6 ay sonunda LVESV deki azalmanın % 15' den fazla olup olmamasına göre hastalar değerlendirildiğinde, hastaların % 48' i (n=14) KRT' ye yanıt verdi. KRT'ye yanıt verenlerde ortalama defibrilasyon eşiği implantta 8.4 ± 5.7 J ve altı ay sonunda 8.4 ± 5.9 J olarak saptandı (p=0.67). KRT'ye yanıt vermeyenlerde defibrilasyon eşiği implantta 9.2 ± 6.3 J ve altı ay sonrasında 9.9 ± 7.8 J olarak saptandı (p 0.34). Sonuç olarak sol ventrikül tersine yeniden şekillenme olsun veya olmasın KRT-D hastalarında 6. ay sonunda defibrilasyon eşiği değişmedi.

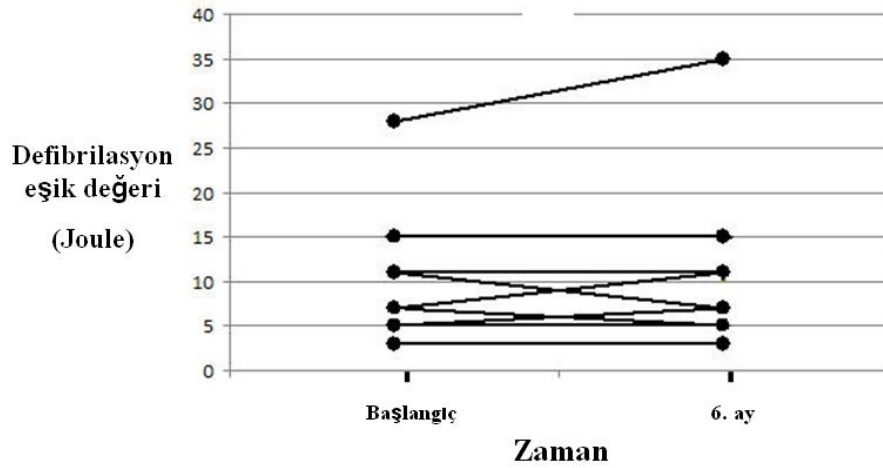
KRT yanıtı olan hastaların (LVESV \geq %15 azalma olması, n=14, % 48), 6. ay verileri, başlangıç verileri ile karşılaştırıldığında, NYHA sınıfındaki iyileşme (p=0.001), QRS süresindeki daralma (p=0.002), EF değerindeki artma (p=0.001), sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çap ve volümlerindeki azalma (sırasıyla (p=0.001, p=0.003 p=0.001, p=0.001), mitral yetmezliği derecesindeki azalma (p=0.016) ve intraventriküler dissenkronideki düzelme oranları (p=0.001) istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Defibrilasyon eşik değerindeki bir miktar azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.67). 14 hastanın 7'sinde defibrilasyon değeri değişmez iken, 2'inde defibrilasyon değeri artarken, 5'inde defibrilasyon değeri azaldı.

Şekil 3: KRT' ye yanıt veren (LVESV \geq %15 azalma) hastalarda defibrilasyon eşik değerlerinin dağılımı



KRT yanıtı olmayan hastaların (LVESV < %15 azalma olması, n=15, % 52), 6. ay verileri, başlangıç verileri ile karşılaştırıldığında, NYHA sınıfındaki iyileşme (p=0.001), QRS süresindeki daralma (p=0.004), mitral yetmezliği derecesindeki azalma (p=0.046) ve intraventriküler dissenkronideki düzelme oranları (p=0.046) istatistiksel olarak anlamlı saptandı. EF değerindeki artma (p=0.07), LVESD, LVESV ve LVEDV değerlerindeki azalma (sırayla p=0.87, p=0.62, p=0.41) ve defibrilasyon eşik değerindeki artma (p=0.34) istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hatta LVEDD değerlerinde, 6. ay sonunda bir miktar artma saptandı (p=0.02). 15 hastanın 5'inde defibrilasyon değeri değişmez iken, 6'sında defibrilasyon değeri artarken, 4'ünde defibrilasyon değeri azaldı.

Şekil 4: KRT' ye yanıt vermeyen (LVESV < %15 azalma) hastalarda defibrilasyon eşik değerlerinin dağılımı



KRT' ye yanıt vermeyen (LVESV < %15 azalma) hastalar ile KRT' ye yanıt veren (LVESV ≥ %15 azalma) hastaların başlangıç ve 6. ay verileri karşılaştırılarak tablo 10' da özetlendi.

Her iki grubun yaş ve VKİ ortalaması benzerdi.

Her iki grup arasında KY etiyojisi açısından fark yoktu.

Her iki grupta 6 ay sonunda hastaların fonksiyonel kapasiteleri anlamlı olarak düzeldi. İki grup arasında hastaların fonksiyonel kapasitelerindeki düzelmede anlamlı fark yoktu.

6 ay sonunda, KRT' ye yanıt veren hastalarda mitral yetmezlik derecesindeki azalma daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi.

6 ay sonunda, QRS süreleri, KRT' ye yanıt veren hastalarda anlamlı olarak daha fazla daraldı.

Her iki grupta, başlangıçta intraventriküler dissenkroni bulunma oranları benzerdi. Ancak 6. ay sonunda intraventriküler dissenkronisi devam eden hastaların % 80' i KRT yanıtı olmayan hastalardan oluşmaktaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi.

6 ay sonunda, LVESD, LVEDD, LVESV ve LVEDV değerlerindeki azalma yüzdesi, KRT yanıtı olan hastalarda anlamlı olarak daha fazla saptandı.

Her iki grubun başlangıç EF değerlerinin ortalaması benzerdi. 6 ay sonunda EF değerlerindeki ortalama artış, KRT yanıtı olan hastalarda anlamlı olarak daha fazla saptandı.

KRT' ye yanıt veren hastaların % 71' i kadındı, üstelik her iki grup arasında KY etiyojisi açısından fark yoktu. Özetle, kalp yetersizliği etiyojisinden bağımsız olarak kadın hastalar KRT' den daha fazla fayda gördüler.

Son olarak, KRT yanıtı olsun veya olmasın 6 ay sonunda defibrilasyon eşığı değerlerinde anlamlı değişiklik saptanmadı.

Tablo 10: KRT yanıtına göre hasta verilerinin karşılaştırılması

Değişkenler	KRT' ye yanıt vermeyenler (n=15)	KRT' ye yanıt verenler (n=14)	p değeri
Yaş (yıl)	61.4 ± 8.2	61.0 ± 12.8	0.68
Cinsiyet (%)			
Erkek	73	27	0.02
Kadın	29	71	
Etiyoloji (%)			
İskemik	67	33	0.16
Noniskemik	41	59	
VKİ (kg/m ²)	26.2 ± 5.0	27.1 ± 3.7	0.37
QRS süresi % değişimi	- 8.2 ± 7.9	- 18.4 ± 13.0	0.008
NYHA Sınıfı			
Başlangıç	2.8 ± 0.7	2.7 ± 0.4	0.47
6. ay	1.7 ± 0.6	1.6 ± 0.3	0.75
İntraventriküler dissenkroni +			
Başlangıç (%)	48	52	0.32
6. ay (%)	80	20	0.03
Mitral yetmezliği			
Başlangıç	2.4 ± 0.7	2.4 ± 0.9	0.71
6. ay	2.3 ± 0.6	2.0 ± 0.8	0.42
LVESD % değişimi	- 0.2 ± 3.7	- 17.3 ± 10.1	< 0.0001
LVEDD % değişimi	1.1 ± 1.6	- 8.3 ± 8.1	< 0.0001
LVESV % değişimi	0.3 ± 12.2	- 36.7 ± 16.3	< 0.0001
LVEDV % değişimi	3.3 ± 10.9	- 26.7 ± 18.1	< 0.0001
EF (%)			
Başlangıç	24.9 ± 5.6	25.6 ± 4.8	0.74
6. ay	26.8 ± 6.5	36.1 ± 5.0	0.001
Defibrilasyon eşiği (J)			
Başlangıç	9.2 ± 6.3	8.4 ± 5.7	0.65
6. ay	9.9 ± 7.8	8.4 ± 5.9	0.47
<i>VKİ: Vücut Kitle indeksi, NYHA: New York Kalp Cemiyeti, KY: Kalp Yetersizliği LVESD: Sol ventrikül sistol sonu çapı, LVEDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVESV: Sol ventrikül sistol sonu hacmi, LVEDV: Sol ventrikül diyastol sonu hacmi, EF: Ejeksiyon fraksiyonu</i>			

Erkek hastalar ve kadın hastalar kendi aralarında ve karşılıklı olarak karşılaştırıldı. **Erkek hastaların** (n=15, %52) 6. ay verileri, başlangıç verileri ile karşılaştırıldığında, NYHA sınıfındaki iyileşme (p=0.001), QRS süresindeki daralma (p=0.02), EF değerindeki artma (p=0.01), mitral yetmezliği derecesindeki azalma (p=0.046) ve intraventriküler dissenkronideki düzelme oranları (p=0.014) istatistiksel olarak anlamlı iken, LVESD, LVESV ve LVEDV değerlerindeki azalma (sırayla p=0,13, p=0.05, p=0.147) ve defibrilasyon eşik değerindeki bir miktar artma (p=0.71) istatistiksel olarak anlamlı değildi. KRT sonrası azalmasını beklediğimiz LVEDD değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış saptandı (p=0.84). 15 hastanın 7'sinde defibrilasyon değeri değişmez iken, 4'ünde defibrilasyon değeri artarken, 4'ünde defibrilasyon değeri azaldı.

Kadın hastaların (n=14, %48) 6. ay verileri, başlangıç verileri ile karşılaştırıldığında, NYHA sınıfındaki iyileşme (p=0.001), QRS süresindeki daralma (p=0.001), EF değerindeki artma (p=0.002), ventrikül sistol ve diyastol sonu çap ve volümlerindeki azalma (sırasıyla p=0.002, p=0.018, p=0.004, p=0.025), mitral yetmezliği derecesindeki azalma (p=0.016) ve intraventriküler dissenkronideki düzelme oranları (p=0.003) istatistiksel olarak anlamlı iken, defibrilasyon eşik değerindeki bir miktar artma istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.90). 14 hastanın 5'inde defibrilasyon değeri değişmez iken, 4'ünde defibrilasyon değeri artarken, 5'inde defibrilasyon değeri azaldı.

Erkek hastalar ile kadın hastaların başlangıç ve 6. ay verileri karşılaştırılarak tablo 11' de özetlendi.

Her iki grubun yaş ve VKİ ortalaması benzerdi.

Her iki grup arasında KY etiyojisi açısından fark yoktu.

6 ay sonunda, her iki grupta da, hastaların fonksiyonel kapasiteleri anlamlı olarak düzeldi. Ancak, fonksiyonel kapasitelerdeki bu anlamlı düzelme iki grup arasında fark yaratmadı.

İmplant sonrası, QRS süreleri, kadın hastalarda anlamlı olarak daha fazla daraldı. Bazal QRS süreleri erkeklerde 164.6 ± 24.6 ms, kadınlarda 163.7 ± 13.4 ile benzerdi ($p=0.94$). İmplant sonrası QRS süreleri erkeklerde 152.2 ± 16.1 ms iken, kadınlarda 130.4 ± 18.0 ms saptandı ($p=0.002$).

6 ay sonunda, LVESD, LVEDD ve LVESV değerlerindeki azalma yüzdesi, kadın hastalarda anlamlı olarak daha fazla saptandı. LVEDD değerlerindeki azalma yüzdesi kadınlarda daha fazla olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Her iki grubun başlangıç EF değerlerinin ortalaması benzerdi. 6 ay sonunda EF değerlerindeki ortalama artış, kadın hastalarda anlamlı olarak daha fazla saptandı.

Erkeklerin % 27' si KRT' ye yanıt ($LVESV \geq \%15$ azalma) verirken, kadınların % 71' i KRT' yanıt verdi ($p=0.02$). Üstelik her iki grup arasında KY etiyojisi açısından anlamlı fark yoktu. Özetle, kalp yetersizliği etiyojisinden bağımsız olarak kadın hastalar KRT' den daha fazla fayda gördüler.

Son olarak, defibrilasyon eşik değerleri cinsiyet faktöründen de etkilenmemektedir.

Tablo 11: Cinsiyete göre hasta verilerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Erkek (n=15)	Kadın (n=14)	p değeri
Yaş (yıl)	61.8 ± 9.1	60.5 ± 12.1	0.94
VKİ (kg/m ²)	25.3 ± 3.4	28.1 ± 4.9	0.12
Etiyoloji (%)			
İskemik	% 67	% 33	0.16
Noniskemik	% 41	% 59	
NYHA Sınıfı			
Başlangıç	2.6 ± 0.6	2.9 ± 0.5	0.18
6. ay	1.6 ± 0.4	1.7 ± 0.6	0.81
QRS süresi % değişimi	- 6.6 ± 9.5	- 20.2 ± 9.7	0.001
LVESD % değişimi	- 3.9 ± 8.5	- 13.4 ± 12.2	0.01
LVEDD % değişimi	- 1.3 ± 6.0	- 5.7 ± 8.3	0.02
LVESV % değişimi	- 11.1 ± 20.2	- 24.4 ± 25.5	0.04
LVEDV % değişimi	- 8.2 ± 17.8	- 14.3 ± 24.3	0.31
EF			
Başlangıç	24.4 ± 5.7	26.1 ± 4.5	0.37
6. ay	27.7 ± 7.9	35.2 ± 4.4	0.005
LVESV ≥ %15 azalma (KRT yanıtı var)	% 27	% 71	0.02
Defibrilasyon eşiği			
Başlangıç	10.4 ± 6.2	7.1 ± 5.2	0.06
6. ay	10.7 ± 7.8	7.5 ± 5.5	0.17

*VKİ: Vücut Kitle indeksi, NYHA: New York Kalp Cemiyeti, KY: Kalp Yetersizliği
LVESD: Sol ventrikül sistol sonu çapı, LVEDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı,
LVESV: Sol ventrikül sistol sonu hacmi, LVEDV: Sol ventrikül diyastol sonu hacmi,
KRT: Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi
EF: Ejeksiyon fraksiyonu*

İskemik KY etiyojisine sahip hastalar ile noniskemik KY etiyojisine sahip hastalar kendi aralarında ve karşılıklı olarak karşılaştırıldı. **İskemik kalp hastalarının** (n=12, %41) 6. ay verileri başlangıç verileri ile karşılaştırıldığında; NYHA sınıftaki iyileşme (p=0.003), QRS süresindeki daralma (p=0.02), EF değerindeki artma (0.009), LVESD değerlerindeki azalma (p=0.04) ve intraventriküler dissenkronideki düzelme oranları (p=0.02) istatistiksel olarak anlamlı iken, LVEDD, LVESV ve LVEDV değerlerindeki azalma (sırayla p=0.57, p=0.10, p=0.48), mitral yetmezliği derecesindeki azalma (p=0.08) ve defibrilasyon eşik değerindeki bir miktar artma (p=0.62) istatistiksel olarak anlamlı değildi. 12 hastanın 3'ünde defibrilasyon değeri değişmez iken, 5'inde defibrilasyon değeri artarken, 4'ünde defibrilasyon değeri azaldı.

Noniskemik kalp hastalarının (n=17, %59) 6. ay verileri, başlangıç verileri ile karşılaştırıldığında, NYHA sınıftaki iyileşme (p<0.0001), QRS süresindeki daralma (p<0.0001), EF değerindeki artma (p=0.002), sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çap ve volümlerindeki azalma (sırasıyla p=0.006, p=0.04, p=0.003, p=0.009), mitral yetmezliği derecesindeki azalma (p=0.01) ve intraventriküler dissenkronideki düzelme oranları (p=0.002) istatistiksel olarak anlamlı iken, defibrilasyon eşik değerindeki bir miktar artma istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.83). 17 hastanın 9'unda defibrilasyon değeri değişmez iken, 3'ünde defibrilasyon değeri artarken, 5'inde defibrilasyon değeri azaldı.

İskemik kalp hastaları ile noniskemik kalp hastalarının başlangıç ve 6. ay verileri karşılaştırıldı ve sonuçlar tablo 12' de özetlendi

İskemik kalp hastalığı olan hastalar daha ileri yaş grubundan oluşmaktaydı. Her iki grubun VKİ ortalamaları benzerdi.

QRS süreleri 6. ay sonunda, noniskemik kalp hastalarında daha fazla daralsa da istatistiksel açıdan anlamlı değildi.

6 ay sonunda, her iki grupta hastaların fonksiyonel kapasiteleri anlamlı olarak düzeldi. Ancak, fonksiyonel kapasitelerdeki bu anlamlı düzelme iki grup arasında fark yaratmadı.

6 ay sonunda, noniskemik kalp hastalarında mitral yetmezliğindeki azalma daha fazla olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı değildi.

6 ay sonunda, LVESD, LVEDD, LVESV ve LVEDV değerlerindeki azalma yüzdesi, noniskemik kalp hastalarda anlamlı olmasa da daha fazla saptandı.

Her iki grubun başlangıç EF değerlerinin ortalaması benzerdi. 6 ay sonunda EF değerlerindeki ortalama artış, noniskemik kalp hastalarında daha fazla saptandı, ancak bu artış istatistiksel açıdan anlamlı değildi.

İskemik kalp hastalarının % 33'ü KRT' ye yanıt ($LVESV \geq \%15$ azalma) verirken, noniskemik kalp hastalarının % 59'u KRT' yanıt verdi ($p=0.16$).

Son olarak, defibrilasyon eşik değerleri kalp yetersizliği etiolojisinden de etkilenmemektedir.

Tablo 12: Kalp yetersizliği etiyojisine göre hasta verilerinin karşılaştırılması

Değişkenler	İskemik (n=12)	Non-iskemik (n=17)	p değeri
Yaş (yıl)	66.0 ± 5.4	57.8 ± 12.0	0.038
BMI (kg/m ²)	26.3 ± 3.8	26.9 ± 4.8	0.91
QRS süresi % değişimi	- 10.6 ± 13.9	- 14.9 ± 9.8	0.39
NYHA Sınıfı			
Başlangıç	2.7 ± 0.5	2.8 ± 0.6	0.77
6. ay	1.7 ± 0.6	1.6 ± 0.4	0.39
Mitral yetmezliği			
Başlangıç	2.5 ± 0.8	2.4 ± 0.9	0.87
6. ay	2.3 ± 0.7	2.0 ± 0.8	0.26
LVESD % değişimi	- 5.8 ± 9.1	- 10.3 ± 12.7	0.39
LVEDD % değişimi	- 1.4 ± 5.6	- 4.8 ± 8.4	0.19
LVESV % değişimi	- 10.0 ± 22.5	- 22.9 ± 23.4	0.19
LVEDV % değişimi	- 4.6 ± 20.1	- 15.8 ± 21.1	0.21
EF			
Başlangıç	25.2 ± 4.5	25.2 ± 5.7	0.87
6. ay	29.8 ± 7.5	32.4 ± 7.3	0.39
LVESV ≥ %15 azalma (KRT yanıtı var)	% 33	% 59	0.16
Defibrilasyon eşiği			
Başlangıç	7.0 ± 2.5	10.1 ± 7.2	0.32
6. ay	7.3 ± 3.0	10.5 ± 8.5	0.61

*VKI: Vücut Kitle indeksi, NYHA: New York Kalp Cemiyeti, KY: Kalp Yetersizliği
LVESD: Sol ventrikül sistol sonu çapı, LVEDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı,
LVESV: Sol ventrikül sistol sonu hacmi, LVEDV: Sol ventrikül diyastol sonu hacmi,
KRT: Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi
EF: Ejeksiyon fraksiyonu*

Başlangıç QRS süresi 120-150 ms olan hastalar ile QRS süresi ≥ 150 ms olan hastalar kendi aralarında ve karşılıklı olarak karşılaştırıldı. **QRS süresi 120-150 ms** olan hastaların (n=7, %24) 6. ay verileri, başlangıç verileri ile karşılaştırıldığında, NYHA sınıfındaki iyileşme (p=0.017), EF değerindeki artma (p=0.041), LVESV değerlerindeki azalma (p=0.018) istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Ancak dar QRS olan hastalarda, QRS süresindeki daralma (p=0.12), LVESD ve LVEDV değerlerindeki azalma (sırasıyla p=0.24, p= 0.17), mitral yetmezliği derecesindeki azalma (p=0.15) ve intraventriküler dissenkronideki düzelme oranları (p=0.15) anlamlı değildi. LVEDD değerlerinde de anlamlı olmayan bir artış saptandı (p=0.41). Defibrilasyon eşik değerindeki bir miktar azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.08). Başlangıç QRS süresi 120-150 ms olan 7 hastanın 4'ünde defibrilasyon değeri değişmez iken, 3'ünde defibrilasyon değeri azaldı.

QRS süresi ≥ 150 ms olan hastaların (n=22, %76) 6. ay verileri, başlangıç verileri ile karşılaştırıldığında, NYHA sınıfındaki iyileşme (p<0.0001), QRS süresindeki daralma (p<0.0001), EF değerindeki artma (p=0.001), ventrikül sistol ve diyastol sonu çap ve volümlerindeki azalma (sırasıyla p=0.001, p=0.016, p=0.008, p=0.023), mitral yetmezliği derecesindeki azalma (p=0.001) ve intraventriküler dissenkronideki düzelme oranları (p<0.0001) istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Defibrilasyon eşik değerindeki bir miktar artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.44). Başlangıç QRS süresi >150 ms olan 22 hastanın 8'ünde defibrilasyon değeri değişmez iken, 8'inde defibrilasyon değeri artarken, 6'sında defibrilasyon değeri azaldı.

QRS süresi 120-150 ms olan hastalar ile QRS süresi ≥ 150 ms olan hastaların başlangıç ve 6. ay verileri karşılaştırıldı ve sonuçlar tablo 13' te özetlendi

Her iki grubun yaş, VKİ ortalamaları, cinsiyet dağılımı benzerdi. Her iki grup arasında KY etiyolojisi açısından fark yoktu.

6 ay sonunda, mitral yetmezliğindeki ortalama azalma miktarı her iki grupta benzerdi.

Başlangıçta intraventriküler dissenkroni bulunanların % 72' si QRS ≥ 150 ms olan hastalardan oluşmaktaydı (p=0.03).

6 ay sonunda, LVESD, LVESV ve LVEDV değerlerindeki azalma yüzdesi, QRS süresi ≥ 150 ms olan hastalarda anlamlı olmasa da daha fazla saptandı.

6 ay sonunda QRS süresi 120-150 ms olan hastalarındaki LVEDD yüzde değişimi artış lehine olsa da, QRS süresi ≥ 150 ms olan hastalarda LVEDD' taki azalma yüzdesi küçük olduğu için bu fark istatistiksel olarak anlam kazanmadı.

Her ne kadar QRS süresi ile sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çap ve volümleri yüzde değişimleri arasında anlamlı ilişki saptanmasa da, QRS değişim yüzdesi ile sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çap ve volümleri arasında anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla p<0.0001, p=0.012, p=0.001, p=0.006). İmplant sonrası QRS değişim yüzdesi ile ventrikül sistol ve diyastol sonu çap ve volümlerinin azalması arasında doğru orantılı bir ilişki bulundu.

Her iki grupta da 6. ay EF' lere başlangıç EF' lere kıyasla anlamlı olarak yükselme saptandı. Her iki grubun ortalama EF değerlerindeki yükselme oranı benzer seviyede olduğu için, bu iki grup birbirine üstünlük sağlayamadı.

QRS süresi 120-150 ms olan hastaların % 42'si, QRS süresi ≥ 150 ms olan hastaların % 50' si KRT'ye yanıt verdi (p=0.54). QRS süresi ile KRT yanıtı arasında anlamlı ilişki saptanmamış olsa da, QRS yüzde değişimi ile KRT yanıtı arasındaki ilişki anlamlı bulundu (p=0.016). Hastaların, QRS süresindeki daralma arttıkça, KRT'den fayda görme oranları da arttı

Son olarak, defibrilasyon eşik değerleri QRS süresinden de etkilenmemektedir.

Tablo 13: QRS süresine göre hasta verilerinin karşılaştırılması

Değişkenler	QRS 120-150 ms (n=7)	QRS ≥ 150 ms (n=22)	p değeri
Yaş (yıl)	58.4 ± 7.8	62.1 ± 11.2	0.08
Cinsiyet (%)			
Erkek	% 33	% 67	0.22
Kadın	% 14	% 86	
VKİ (kg/m ²)	24.6 ± 3.3	27.3 ± 4.5	0.91
Etiyoloji (%)			
İskemik	% 25	% 75	0.63
Noniskemik	% 23	% 77	
Mitral yetmezliği			
Başlangıç	2.4 ± 1.1	2.4 ± 0.8	0.87
6. ay	2.2 ± 0.9	2.1 ± 0.7	0.26
Başlangıçta intraventriküler dissenkroni (%)	% 28	% 72	0.03
LVESD % değişimi	- 2.7 ± 5.8	- 10.3 ± 12.2	0.39
LVEDD % değişimi	0.9 ± 2.8	- 4.8 ± 7.9	0.19
LVESV % değişimi	- 12.5 ± 11.4	- 19.1 ± 26.2	0.19
LVEDV % değişimi	- 4.3 ± 9.0	- 13.3 ± 23.4	0.21
EF			
Başlangıç	25.8 ± 6.5	25.1 ± 4.8	0.87
6. ay	31.2 ± 8.6	31.3 ± 7.2	0.39
LVESV ≥ %15 azalma (KRT yanıtı var)	% 42	% 50	0.54
Defibrilasyon eşiği			
Başlangıç	7.2 ± 2.6	9.3 ± 6.6	0.32
6. ay	6.4 ± 3.2	10.0 ± 7.5	0.61
<i>VKİ: Vücut Kitle indeksi, NYHA: New York Kalp Cemiyeti, KY: Kalp Yetersizliği LVESD: Sol ventrikül sistol sonu çapı, LVEDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVESV: Sol ventrikül sistol sonu hacmi, LVEDV: Sol ventrikül diyastol sonu hacmi, KRT: Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi EF: Ejeksiyon fraksiyonu</i>			

Çalışmamızda çıkan diğer sonuçlar ise, diyabet ile yaş arasında anlamlı ilişki olduğuydu ($p=0.031$). Yaş arttıkça diyabet görülme oranı da artmakta idi.

İskemik kalp hastalığı olanlarda, olmayanlara göre diyabet daha fazla görülürken ($p=0.001$), diyabet ile KRT' den fayda görme oranları arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.13$).

12. TARTIŞMA

ICD takılan hastalarda defibrilasyon eşiklerinin zamanla sabit kaldığı bilinmektedir. Fakat, kardiyak resenkronizasyon tedavisinin (KRT) defibrilasyon eşiği üzerindeki etkisi sistematik olarak çalışılmamıştır. Çalışmamızda KRT ile sağlanan sol ventrikül tersine yeniden şekillenmenin defibrilasyon eşiği üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Kalp yetersizliği için cihaz temelli destek sağlamayan ICD' lerdeki defibrilasyon eşik değerlerinin zaman içindeki sabit seyri daha önce ayrıntılı şekilde çalışmalarda gösterilmiştir.^{11, 12, 13, 14, 15, 17}

Şok dalga şekillerine göre randomize edilmiş bir ICD çalışmasında, ICD' lerde zamanla defibrilasyon eşiklerindeki değişimin monofazik dalga şekillerine bağlı olduğu, monofazik dalga formu ile defibrilasyon eşiklerinde saptanan artışın, aynı hastalarda bifazik dalga formu ile değişiklik göstermediği belirlenmiştir.^{11, 12, 13} Diğer çalışmalar da, ICD hastalarında, defibrilasyon eşiğinin zaman içinde bifazik dalga şekilleri ile sabit olduğunu onaylamışlardır, sadece klinik olarak önemsiz küçük artışlar veya düşüslere dikkat çekilmiştir.^{14, 15, 17}

Bifazik dalga şekilleri ile defibrilasyon eşiğinin zaman içindeki sabit seyrinin mekanizması açık değildir. Leadlerin zamanla fibröz doku ile kaplanması veya sarmal yapının proksimal kısmında zamanla trombüs birikiminin defibrilasyon eşiğindeki artıştan sorumlu oldukları tahmin edilmektedir.^{167, 168} Bifazik dalga şekillerinin bu süreçlere daha az duyarlı olduğu varsayımı mümkündür.

Hipotezimiz, kalp yetersizliği fonksiyonel sınıfı düzeldikçe ve sol ventrikül boyutları azaldıkça, KRT-D ile defibrilasyon eşiğinin zamanla azalabileceği yönündeydi, ki bu faktörlerin ikisi de yüksek defibrilasyon eşiğinin öngördürücüsü

olarak tanımlanmıştır.^{8, 9, 10, 11, 12} Çalışmamızın temel bulgusu, KRT-D implante edilmiş kalp yetersizliği hastalarında zaman içinde defibrilasyon enerjisinin sabit kaldığıdır. Çalışmamızda, defibrilasyon eşik değerlerinde değişiklik olmaması göreceli olarak hasta sayısının az olmasıyla ilişkilendirilebilir. Dilate kardiyomyopati ve ciddi kalp yetersizliği olan hastalar ileri derecede miyokardiyal fibrozis ve hücreler arası iletim anormalliklerine sahiptir, KRT bu anormallikleri kısmen düzeltebilir ve bu durum defibrilasyon eşik değerlerindeki sabit gidişatı açıklayabilir.

Ayrıca çalışmamızda, 2 hasta hariç geriye kalan 27 hastanın (%93) defibrilasyon güvenlik payının (>10 J) yeterli olduğu görüldü, yani defibrilasyon eşikleri < 20 j idi. Çalışmamızda > 20 J defibrilasyon eşik değeri oranı %7 (n=2) saptandı. Bu bulgu daha önceki çalışmalarla uyumludur. CONTAK-CD çalışmasında KRT-D sisteminde, implant defibrilasyon eşik testi bu konuda yapılmış olan büyük çaplı ilk çalışma olup, > 20 J defibrilasyon eşik değeri oranı %17 saptanmış.^{9, 169} Gold MR ve ark. yaptığı KRT-D takılan 54 hastayı kapsayan çalışmada ise bu oran % 2 saptanmış.¹⁷⁰ Val-Mejias JE ve ark. yaptığı farklı LVEF grubuna sınıflandırılmış (\leq %25, %26-35, %36-45 ve \geq %46) 230 İCD/KRT-D hastasını kapsayan meta-analizde defibrilasyon değeri 20 J den fazla veya güvenlik sınırı <10 J olan hasta oranı %3 (n=7) olarak saptanmış. Bu 7 hastanın tümü LVEF \leq %35 olan erkeklerden oluşmaktaymış. Yaş, cinsiyet, NYHA sınıflaması, LVEF, implant endikasyonu, VF indüksiyon yöntemi ile defibrilasyon değeri arasında anlamlı ilişki saptanmamış olup, yüksek defibrilasyon değeri için önemli tahmin aracı olan tek göstergenin cinsiyet olduğu, erkeklerde ortalama defibrilasyon seviyesinin, kadınlara kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir.¹¹³ Çalışmamızda benzer şekilde ortalama defibrilasyon eşik değeri erkeklerde (10.4 \pm 6.2 J), kadınlara (7.1 \pm 5.2 J) kıyasla daha yüksek saptandı, ancak bu fark istatistiksel olarak anlam kazanmadı (p=0.06). Ayrıca çalışmamızda, yüksek defibrilasyon eşik değerine sahip 2 hastadan biri erkek ve biri kadındı. Kadın hastanın bazal EF %21, erkek hastanın bazal EF %32 idi. Her ikisinin kalp yetersizliği etiyojisi noniskemik olup, her ikisinin 6. ay kontrol defibrilasyon değeri \geq 20 J idi. CONTAK-CD çalışmasında ilk jenerasyon LV leadleri kullanılmıştır, bu durum yüksek defibrilasyon eşik oranlarını açıklamaktadır.

Bizim çalışmamızda dahil yapılmış güncel çalışmaların ^{113, 170} sonuçları doğrultusunda, modern KRT-D sistemlerinde defibrilasyon eşiklerinin düşük ve ICD sistemlerine benzer oldukları konusunda güven vermektedir.

İmplantasyonda defibrilasyon testini rutin yapalım mı ? sorusunun yanıtı bu çalışma için ayrı bir tartışma konusudur. Şimdiye kadar ICD takılan hastalarda defibrilasyon testinin gerekliliği tartışılmıştır. ^{88, 171, 172, 173} Val-Mejas JE ve ark. ¹¹³, Gold MR ve ark. ¹⁷⁰ yaptığı çalışmaların ve bizim çalışmamızın sonuçları KRT-D cihazı takılan hastaların %90' ından fazlasında saptanan > 10 J defibrilasyon güvenlik sınırı ile ICD takılan hastalarla karşılaştırılabilir defibrilasyon etkinliğine sahip olduğuna işaret etmektedir. Bu yüzden, ICD' lerin implant sırasındaki defibrilasyon eşik testinin gerekliliği ile olan zengin çalışmaların sonuçları, büyük ihtimalle KRT-D hastalarına da uygulanacaktır. Günümüzde ICD teknolojisinin gelişmesi, bifazik şok uygulayan "active-can" modern ICD sistemleri ile başarısız defibrilasyon ihtimali çok düşük olduğu için, defibrilasyon eşik testine bağlı görülen komplikasyonlar (nörolojik, kardiyak, anestezi ilaçlara bağlı) ve testin gerekliliğini sorgulayan klinik çalışmalar nedeniyle eşik testi artık rutin uygulanmamaktadır. Çalışmamızda başlangıç ve 6. ay olmak üzere toplamda 58 kez defibrilasyon eşik testi yapıldı ve defibrilasyon eşik testine bağlı komplikasyon gözlenmedi.

Çalışmamızda, 6 ayın sonunda LVESV'de \geq %15 azalma olması KRT' ye yanıt olarak tanımlanmış olup, %48 (n=14) hastada KRT' ye yanıt alınmıştır. LVESV'de \geq %15 azalma olmasının KRT' e yanıt olarak kabul edildiği, Van Bommel RJ ve ark. yaptığı 490 hastayı kapsayan çalışmada ise KRT'ye yanıt oranı %54 saptanmış. ¹⁷⁴ Sol ventrikül yeniden şekillenmesinin (LVESV' de \geq %15 azalma) yanıt olarak değerlendirildiği diğer çalışmalarda da KRT' ye yanıt oranları % 50- 60 arasında saptanmıştır. ^{55, 60, 61, 62, 63, 64}

Hastaların KRT-D ile fonksiyonel kapasitelerinde beklenildiği gibi iyileşme oldu. NYHA fonksiyonel sınıfı KRT-D' den 6 ay sonra 2.79 ± 0.6 ' dan 1.69 ± 0.5 ' e düştü (p< 0.0001). Ortalama düşüş ise 1.1 ± 0.5 saptandı. Bu düşüş beklenenden fazlaydı. Zira randomize kontrollü çalışmalarda KRT ile NYHA fonksiyonel sınıfındaki ortalama düşüş 0.5 - 0.8 puan arasında saptanmıştır. ^{1, 4, 41, 43, 48, 174, 178} KRT' ye yanıt veren hastalarda NYHA fonksiyonel sınıfındaki ortalama azalma 1.1

± 0.44 saptanırken, KRT' ye yanıt vermeyen hastalardaki ortalama azalma 1.1 ± 0.66 saptandı. Yani, KRT yanıtı olsa da olmasa da hastaların fonksiyonel kapasitelerindeki düzelme oranları benzerdi. Fonksiyonel kapasite yanıtının subjektif bir parametre olduğu akıldan çıkarılmamalı ve KRT' nin plasebo etkisinde olduğu unutulmamalıdır. KRT' nin plasebo etkisinin değerlendirildiği MIRACLE çalışmasında kontrol grubundaki (cihaz yerleştirilip inaktif konumda tutulanlar) hastaların % 28' inin NYHA fonksiyonel kapasitelerinde düzelme saptanmış.¹⁷⁸

Çalışmamızda tüm kohortun implant öncesi 164.2 ± 19.6 ms olan ort. QRS süresi, implant sonrası 141 ± 20.1 milisaniyeye geriledi ($p < 0.0001$). Hastaları QRS süresi olarak 120-150 ms ve ≥ 150 ms şeklinde 2 gruba ayırdığımızda, başlangıç QRS süresi ≥ 150 ms olan hastalarda sol ventrikül sistol ve diyastol sonu volüm ve çaplardaki azalmanın daha fazla olduğu saptandı. Ancak bu azalma QRS süresi 120-150 ms olan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı değildi. MADIT CRT (031) ve REVERSE⁴⁶ çalışmalarında da QRS süresi ≥ 150 ms olan hastaların KRT' den daha fazla fayda gördükleri gösterilmiştir. Çalışmamızda, hastaların QRS sürelerine göre KRT' den fayda görme oranları arasında anlamlı fark olmamasının nedeni, diğer çalışmalara kıyasla hasta sayısının az olmasıyla açıklanabilir. Çalışmamızda QRS süreleri dışında bakılan başka bir parametre olan QRS sürelerindeki yüzde değişimi, implant sonrası bakılan QRS süresinin ile implant öncesi bakılan QRS süresine olan farkının, implant öncesi QRS süresine bölünmesiyle hesaplanır. Sonuç olarak çalışmamızda KRT' den fayda gören hastalarda QRS süresinin yüzde değişiminin anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı. Molhoek SG ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da, KRT sonrasında QRS süresinde 10 ms üzerinde azalma olması tedavi yanıtını değerlendirmedeki duyarlılığı % 73 saptanmıştır.⁵⁶

Çalışmamızda KRT-D' yi takiben 6. ayda LV sistol sonu volümde (LVESV) ortalama % 17.5, LV diyastol sonu volümde (LVEDV) ise ortalama % 11.2 azalma saptandı. LVEF' de ise mutlak % 6'lık artış saptandı. Altı aya kadar takip süresi olacak şekilde tasarlanmış randomize çalışmaların tümünde, tutarlı bir şekilde KRT'yi takiben LVEF' de % 6'ya kadar varan artış gözlenmiştir.^{1, 43, 48, 174} CARE-HF çalışmasında, LV sistol sonu hacmindeki ortalama azalma, KRT'den 3 ay sonra

%18 ve 18 ay sonra %26 olmuştur. Benzer şekilde, ortalama LVEF artışı 3 ay sonra %3.7 olmuş, bu artış 18 ay sonra %6.9'a yükselmiştir. ⁴

Çalışmamızda, noniskemik kalp hastalarında, iskemik kalp hastalarına kıyasla, LV sistol ve diyastol sonu çap ve volümlerdeki ve EF değerlerindeki düzelme daha fazla, KRT' ye yanıt oranları daha fazla saptandı. Benzer bulgular, CARE-HF ⁴, MUSTIC ², MIRACLE ¹⁸³ çalışmaları başta olmak üzere, noniskemik kalp hastalığı olanlar iskemik kalp hastalığı olanlara göre KRT'den daha fazla fayda gördükleri yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. ^{2, 4, 44, 174, 175, 183}

KRT' den fayda gören hastalarda tersine yeniden şekillenme sonucunda sistolik mitral yetmezliği derecesinin azaldığı gösterilmiştir. ^{35, 36} Çalışmamızda, başlangıç mitral yetmezliği derecesinin ortalaması 2.44 ± 0.8 ' den 6 ay sonunda 2.15 ± 0.7 ' ye düştü ($p=0.003$). Çalışmamızda QRS süresi 120-150 ms ve iskemik kalp hastalığı olan hastalarda, mitral yetmezliğindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0.15$, $p=0.08$). Bu durum QRS süresi dar ve iskemik kalp hastalığı olanlarda tersine yeniden şekillenmenin daha az olması ile açıklanabilir. Koroner arter hastalarında mitral yetmezliğinin nedeninin iskemik olabileceği unutulmamalıdır.

Çalışmamızda hastalardan % 48'i (n=14) kadındı ve kadınların erkeklere kıyasla KRT' den daha fazla fayda gördükleri gözlemlendi. Erkeklerin % 27 si, kadınların ise % 71'i KRT' ye yanıt verdi. Üstelik her iki grup arasında KY etiyojisi açısından anlamlı fark yoktu. KRT ile yapılmış randomize çalışmalarda kadın oranı erkeklere kıyasla belirgin olarak düşüktür. MADIT-CRT ⁴⁸ çalışmasında popülasyonun sadece % 25' i kadındır. Yine MADIT-CRT çalışmasında, ICD tedavisine kıyasla KRT-D tedavisinde cinsiyete bağlı sonuçlar açıklanmış ve kadınların bu tedaviye daha iyi yanıt verdiği ile ilişkili olumlu sonuçlar yayımlanmıştır. Her ne kadar her iki cinsiyet de KRT-D tedavisinden fayda görse de, özellikle ≥ 150 ms QRS'e sahip kadınlar çok daha iyi sonuçlara sahip bulunmuştur. Daha önceki hiçbir çalışmada cihaz tedavisinin erkeklere kıyasla kadınlarda kayda değer şekilde daha yararlı olduğu gösterilmemiştir. MADIT-CRT ⁴⁸ çalışmasında bu farkı yaratan başlıca sebepler olarak, kadınların erkeklerden daha fazla noniskemik kardiyomyopati, daha geniş QRS paternine ve daha fazla sol dal bloğuna sahip olmaları ve kadınlara cihaz tedavisi endikasyonu

koyarken daha seçici davranılması ile açıklanmaktadır. Bizim çalışmamızda ise noniskemik kardiyomiyopatili hastaların % 59' u kadındı, ancak bazal QRS süreleri erkeklerde 164.6 ± 24.6 ms, kadınlarda 163.7 ± 13.4 ile benzerdi. MIRACLE⁵⁰ çalışmasında popülasyonun % 32' si, COMPANION¹⁷⁶ çalışmasında popülasyonun %33' ü, CARE-HF⁴ çalışmasında ise popülasyonun % 25' i kadın olup, KRT ile erkeklere kıyasla sonlanım noktalarında fark saptanmamış.

PROSPECT¹⁷⁷ çalışması KRT' ye yanıtı belirlemede ekokardiyografik parametrelerin yeterliğini araştırmak için tasarlanmıştır. Sonucunda hasta seçiminde ekokardiyografik incelemeyi ve doku doppler değerlendirmesini temel alan mekanik senkroni indekslerinin kullanılmasını desteklememektedir. Hiçbir ekokardiyografik parametrenin KRT' ye yanıtı belirlemede tek başına yeterli olmadığı, esas hasta seçim kriterinin QRS genişliği olduğu vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda da bu sonuca paralel olarak implant öncesi intraventriküler dissenkroni saptanan hastaların, % 48' i KRT' ye yanıt vermezken, % 52' si yanıt vermiştir ($p=0.32$). Çalışmamızda bakılan ekokardiyografik parametre KRT yanıtını öngörmeye yetersiz kalmıştır. Asıl ilginç durum ise, önceleri araştırılmamış olan KRT implantı sonrası 6. ayda intraventriküler dissenkroni ile KRT yanıtı arasında ilişkinin olduğunun saptanmasıdır. Özetle, implant sonrası 6. ayda yapılan EKO tetkikinde, intraventriküler dissenkronisi devam eden hastaların % 80' inde KRT yanıtı olmadığıdır.

Hastaların %52' si ($n=14$) KRT'ye yanıt verdi, %48' i ($n=15$) KRT'ye yanıt vermedi. KRT'ye yanıt verenlerde ortalama defibrilasyon eşiği implantta 8.4 ± 5.7 J ve altı ay sonunda 8.4 ± 5.9 J olarak saptandı ($p=0.67$). KRT'ye yanıt vermeyenlerde defibrilasyon eşiği implantta 9.2 ± 6.3 J ve altı ay sonrasında 9.9 ± 7.8 J olarak saptandı ($p=0.34$). Sonuç olarak sol ventrikül tersine yeniden şekillenme olsun veya olmasın KRT-D hastalarında 6 ay sonunda defibrilasyon eşiği değişmedi. Ayrıca defibrilasyon eşik değerlerinin cinsiyet, kalp yetersizliği etiyojisi ve bazal QRS süresi gibi faktörlerden de etkilenmediği gösterildi. Literatürde KRT-D' nin defibrilasyon eşiği üzerine etkisini değerlendiren tek bir çalışma bulunmaktadır. Şubat 2011 tarihinde yayımlanan Gold MR. ve ark. yaptığı çalışmada, 54 KRT-D hastasının implant sırasında ve 6. ayda defibrilasyon eşik değerleri ölçülmüş, benzer şekilde KRT ile sağlanan klinik iyileşme ve tersine

yeniden şekillenme defibrilasyon eşiğini etkilememiştir, sol ventrikül tersine yeniden şekillenme olsun veya olmasın 6 ay sonunda defibrilasyon eşik değerleri değişmemiştir.¹⁷¹

13. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. KRT defibrilasyon eşiği üzerinde zamanla önemli bir değişikliğe neden olmamaktadır.
2. ICD takılan hastalarda olduğu gibi, KRT-D takılan hastalarda da defibrilasyon eşikleri zamanla sabit kalmaktadır.
3. Defibrilasyon eşiği, sol ventrikül tersine yeniden şekillenme, QRS süresi, cinsiyet ve kalp yetersizliği etiyojisi gibi faktörlerden etkilenmemektedir.
4. ICD' ler de olduğu gibi, KRT-D cihazı takılan hastaların %90'ından fazlasında saptanan $> 10 J'$ lük defibrilasyon güvenlik sınırı ve defibrilasyon eşiklerinin zamanla sabit seyri nedeniyle, implantasyonda defibrilasyon testinin rutin yapılması, özel hasta grupları dışında (örnek: Hipertrofik KMP) gerekmemektedir.
5. Kadınlar erkeklere kıyasla, noniskemik kalp yetmezliği olanlar iskemik kalp yetmezliği olanlara kıyasla, QRS yüzde değişimi daha fazla olanlar QRS yüzde değişimi daha az olanlara kıyasla KRT tedavisinden daha fazla fayda gördüler

14. KAYNAKLAR

1. Linde C et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MUSTIC study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:111–118
2. Duncan A et al. Left ventricular remodeling and hemodynamic effects of multisite pacing in patients with left systolic dysfunction and activation disturbances in sinus rhythm: sub-study of the MUSTIC trial. *Eur Heart J* 2003;24:430–441
3. St John Sutton M et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003;107:1985–1990
4. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E et al. The effect of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in heart failure (the CArdiac REsynchronization-Heart Failure [CARE-HF] Trial). *N Engl J Med* 2005;352:1539–1549
5. Swerdlow CD et al. The dilemma of ICD implant testing. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2007 May;30(5):675-700.
6. Leong-Sit P et al. Effect of defibrillation testing on management during implantable cardioverter-defibrillator implantation. *Am Heart J.* 2006;152(6):1104-1108.
7. Maran A et al. The incidence and clinical predictors of high defibrillation thresholds in CRT-D devices. *Heart Rhythm.* 2007;4(5):S86.

8. Shukla HH et al. High defibrillation thresholds in transvenous biphasic implantable defibrillators: Clinical predictors and prognostic implications. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26(1 Pt 1):44–48
9. Schuger C et al. Defibrillation energy requirements in an ICD population receiving cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17(3):247–250
10. Hodgson DM et al. Clinical predictors of defibrillation thresholds with an active pectoral pulse generator lead system. *PACE*. 2002;25(4): 408-13
11. Raitt MH et al. Clinical predictors of the defibrillation threshold with the unipolar implantable defibrillation system. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1576-1583
12. Mainigi SK et al. Elevated defibrillation thresholds in patients undergoing biventricular defibrillator implantation. *Heart Rhythm*. 2006;3(9):1010-16.
13. Venditti FJ et al. Rise in chronic defibrillation thresholds in nonthoracotomy implantable defibrillator. *Circulation* 1994; 89(1):216–223.
14. Kirk MM et al. Chronic rise in monophasic defibrillation thresholds with a transvenous lead system. *Am J Cardiol* 1997;79:502-4.
15. Gold MR et al. Efficacy and temporal stability of reduced safety margins for ventricular defibrillation: Primary results from the Low Energy Safety Study (LESS). *Circulation* 2002; 105(17):2043– 2048
16. Gold MR et al. Biphasic waveforms prevent the chronic rise of defibrillation thresholds with a transvenous lead system. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30(1):233–236.
17. Tokano T et al. Long-term evaluation of the ventricular defibrillation energy requirement. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9(9):916–920.

18. Rashba EJ et al. Temporal Decline in Defibrillation Thresholds With an Active Pectoral Lead System. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(4):1150-5.
19. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2005 Sep 20;46(6):e1-82
20. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* (2008) 29, 2388–2442
21. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J* 1998;19:990–1003
22. Heart Failure Society of America (HFSA) practice guidelines. HFSA guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction—pharmacological approaches. *J Card Fail* 1999;5:357–382.
23. AHA medical/scientific statement. 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart. *Circulation* 1994;90:644–645.
24. Murdoch DR et al. 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
25. Fox KF et al. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J* 2001;22:228–236
26. Vagnini FJ et al. Implantation sites of cardiac pacemaker electrodes and myocardial contractility. *Ann Thorac Surg* 1967;4:431–439.

27. Tyers GF. Comparison of the effect on cardiac function of single-site and simultaneous multiple-site ventricular stimulation after A-V block. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1970;59:211-217.
28. Gibson DG et al. Effect of changes in ventricular activation on cardiac haemodynamics in man. Comparison of right ventricular, left ventricular, and simultaneous pacing of both ventricles. *Br Heart J* 1971;33:397-400.
29. De Teresa E et al. An even more physiological pacing: changing the sequence of ventricular activation. In: Steinbach E, ed. *Proceedings of the VIIth World Congress on Cardiac Pacing*, Vienna, Austria; 1983. p95-100.
30. Cazeau S et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;17:1974-1979.
31. Bakker P et al. Biventricular pacing in endstage heart failure improves functional capacity and left ventricular function. *J Interv Cardiol* 2000;4:395-404.
32. Hawkins NM et al. Selecting patients for cardiac resynchronization therapy: electrical or mechanical dyssynchrony? *Eur Heart J* 2006;27:1270-81.
33. Grines CL et al. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. *Circulation* 1989;79:845-53.
34. Xiao HB et al. Effects of abnormal activation on the time course of the left ventricular pressure pulse in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1992;68:403-7
35. Abraham WT et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845-53
36. Auricchio A et al. Cardiac resynchronization therapy: Current state of the art. Cost versus benefit. *Circulation* 2004; 109:300-307

37. Vardas PE 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.
38. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE et al. Dual-chamber or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002; 288:3115–3123.
39. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA et al. Adverse effect of ventricular pacing in heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003;107:2932–2937.
40. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy; *Europace* (2007) 9,959-998
41. Cleland JG et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CArdiac REsynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J* 2006;27:1928–1932.
42. Bristow MR et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140–2150
43. Abraham WT et al. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. MIRACLE ICD II *Circulation* 2004;110:2864–2868.

44. Stellbrink C, Breithardt O, Franke A. Impact of cardiac resynchronization therapy using hemodynamically optimized pacing on left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure and ventricular conduction disturbances. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1957–1965
45. Solomon SDF et al. Effect of Cardiac Resynchronization Therapy on Reverse Remodeling and Relation to Outcome: MADIT-CRT. *Circulation* 2010 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.955039
46. Linde C et al. Rationale and design of a randomized controlled trial to assess the safety and efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction with previous symptoms or mild heart failure—the REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study. *Am Heart J* 2006;151: 288–294.
47. Gervais R et al. Surface electrocardiogram to predict outcome in candidates for cardiac resynchronization therapy: a subanalysis of the CARE-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2009;11:699–705
48. Moss AJ et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329–1338
49. Lam SK, Owen A. Combined resynchronisation and implantable defibrillator therapy in left ventricular dysfunction: Bayesian network meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J* 2007;335:925.
50. Woo GW et al. Ventricular reverse remodeling and 6-month outcomes in patients receiving cardiac resynchronization therapy: analysis of the MIRACLE study. *J Interv Card Electrophysiol* 2005;12:107–113

51. Linde C et al. 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;52:1834–1843
52. Daubert JC et al. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1837–1846.
53. Butter 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;104:3026–3029.
54. Leclercg C et al. Retiming the failing heart: principles and current clinical status of cardiac resynchronization. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 194-201
55. Baxx JJ. et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1834-1840
56. Molhoek SG et al. QRS duration and shorteninig to predict clinical response to cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27:308-13
57. Reuter S et al. Comparison of characteristics in responders versus nonresponders with biventricular pacing for drug-resistant congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2002; 89:346–350.
58. Lecoq G et al. Clinical and electrocardiographic predictors of a positive response to cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure. *Eur Heart J* 2005; 26:1094–1100.

59. Alonso C et al. Electrocardiographic predictive factors of long-term clinical improvement with multisite biventricular pacing in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 84:1417–1421.
60. Yu CM et al. Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodeling in both ischemic and nonischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2004 Jul 6;110(1):66-73.
61. Yu CM et al. Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003;91:684-8.
62. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, et al. Ventricular asynchrony predicts a better outcome in patients with chronic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:65–69.
63. Yu CM, Zhang Q, Fung JW, et al. A novel tool to assess systolic asynchrony and identify responders of cardiac resynchronization therapy by tissue synchronization imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:677–684
64. Notabartolo D, Merlino JD, Smith AL, et al. Usefulness of the peak velocity difference by tissue Doppler imaging technique as an effective predictor of response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2004; 94:817–820.
65. Baldasseroni S. 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 the Italian Network on congestive Heart Failure. *American Heart Journal*, 2002; 143:398-405
66. Leclercq C et al. Systolic improvement and mechanical resynchronization does not require electrical synchrony in the dilated failing heart with left bundle branch block. *Circulation* 2002; 106: 1760-3

67. Kass DA. Predicting cardiac resynchronization response by QRS duration: the long and short of it. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 2125-7
68. Rouleau F et al. Echocardiographic assessment of the interventricular delay of activation and correlation to the QRS width in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24:1500-6
69. Baxx JJ et al. Echocardiographic evaluation of cardiac resynchronization therapy; ready for routine clinical use? *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1-9
70. Brecker SJ et al. Effects of dual chamber pacing with short atrioventricular delay in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1992; 340: 1308-12
71. Kass DA. Ventricular dyssynchrony and mechanisms of resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2002; 4: D23-30
72. Whinnett ZI et al. Echocardiographic methods for selecting patients suitable for biventricular pacing therapy. *Minerva Cardioangiol* 2005; 53: 211-20
73. Ansalone G et al. Doppler myocardial imaging in patients with heart failure receiving biventricular pacing treatment. *Am Heart J* 2001; 142:881-96
74. Garrigue S. et al. Usefulness of biventricular pacing in patients with congestive heart failure and right bundle branch block. *Am J Cardiol* 2001; 88:1436-41
75. Notobartolo D. et al. Usefulness of the peak velocity difference by tissue Doppler imaging technique as an effective predictor of response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2004, 94:817-820
76. Penicka M. et al. Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography. *Circulation* 2004; 109:978-983

77. Yu CM 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
78. Yu CM et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2005 Sep 13;112(11):1580-6.
79. Bleeker GB et al. Clinical versus echocardiographic parameters to assess response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2006;97:260 –3.
80. Peleska B, Blazek Z. Effect of serial inductivity in condenser defibrillators on the defibrillation threshold of the heart and proposals for a modification of the earlier prema type defibrillator. *Rozhl Chir* 1963; 42:704–711.
81. Rattes MF et al. Defibrillation threshold: A simple and quantitative estimate of the ability to defibrillate. *Pacing Clin Electrophysiol* 1987; 10:70–77.
82. McDaniel WC, Schuder JC. The cardiac ventricular defibrillation threshold: Inherent limitations in its application and interpretation. *Med Instrum* 1987; 21(3):170–176
83. Tchou PJ. Fixed tilt or programmable pulse widths: Are we creatures of habit? *Heart Rhythm* 2006; 3(5):542–543
84. Swerdlow CD. ICD waveforms: What really matters? *Heart Rhythm* 2006; 3(9):1060–1062
85. Kroll M, Swerdlow C. Optimal defibrillation waveforms for ICDs. *J Interv Cardiol* 2007

86. Zipes DP, Roberts D. Results of the international study of the implantable pacemaker cardioverter-defibrillator. A comparison of epicardial and endocardial lead systems. The Pacemaker-Cardioverter-Defibrillator Investigators. *Circulation* 1995; 92(1):59–65.
87. Sticherling C et al. Worldwide clinical experience with a down-sized active can implantable cardioverter defibrillator in 162 consecutive patients. Worldwide 7221 ICD Investigators [In Process Citation]. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21(9):1778–1783
88. Russo AM et al. Defibrillation threshold testing: Is it really necessary at the time of implantable cardioverter-defibrillator insertion? *Heart Rhythm* 2005; 2(5):456–461.
89. Wathen MS et al. Prospective randomized multicenter trial of empirical antitachycardia pacing versus shocks for spontaneous rapid ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter-defibrillators: Pacing Fast Ventricular Tachycardia Reduces Shock Therapies (PainFREE Rx II) trial results. *Circulation* 2004; 110(17):2591–2596.
90. Toal S et al. Routine defibrillation threshold testing at implant in patients receiving defibrillators for primary prevention: Is this necessary?. *Heart Rhythm* 2006; 3(5):S157–S157 (abstract).
91. DeGroot P, DeSouza CWW. Is testing defibrillation efficacy during defibrillator implant worth it? *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22:723 (abstract).
92. Sterns L et al. Spontaneous shock efficacy following ICD implantation with an initial 10J termination of induced VF. *Circulation* 2005; 112:II–374. (abstract)

93. Gold MR, Foster AH, Shorofsky SR. Effects of an active pectoral pulse generator shell on defibrillation efficacy with a transvenous lead system. *Am J Cardiol* 1996; 78(5):540–543.
94. Gold MR, Foster AH, Shorofsky SR. Lead system optimization for transvenous defibrillation. *Am J Cardiol* 1997; 80(9):1163–1167.
95. Gold MR et al. Optimization of transvenous coil position for active can defibrillation thresholds. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11(1):25–29
96. Raviele A, Gasparini G. Italian multicenter clinical experience with endocardial defibrillation: Acute and long-term results in 307 patients. The Italian Endotak Investigator Group. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995; 18(3 Pt 2):599–608
97. Theuns DA et al. Defibrillation efficacy testing: long-term follow-up and mortality. *Europace* 2005;7:509-515
98. Schwartzman D et al. Early postoperative rise in defibrillation threshold in patients with nonthoracotomy defibrillation lead systems: Attenuation with biphasic shock waveforms. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 7(6):483–493.
99. Poole JE et al. Serial defibrillation threshold measures in man: A prospective controlled study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995; 6(1):19–25.
100. Olsovsky MR et al. Temporal stability of defibrillation thresholds with an active pectoral lead system. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9(3):240–244.
101. Mitchell LB et al. Sudden death in patients with implantable cardioverter defibrillators: The importance of post-shock electromechanical dissociation. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(8):1323–1328

102. Trohman RG et al. Patients with a high defibrillation threshold: Clinical characteristics, management, and outcome. *Am Heart J* 1991; 122(1 Pt 1):89–95
103. Leitch JW, Yee R. Predictors of defibrillation efficacy in patients undergoing epicardial defibrillator implantation. The Multicenter Pacemaker-Cardioverter-Defibrillator (PCD) Investigators Group. *Journal of the American College of Cardiology* 1993; 21(7):1632–1637.
104. Horton R et al. Determinants of nonthoracotomy biphasic defibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20(1 Pt 1):60–64.
105. Lubinski A et al. Clinical predictors of defibrillation threshold in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Kardiologia Polska* 2005; 62(4):317
106. Brooks R et al. Determinants of successful nonthoracotomy cardioverter-defibrillator implantation: Experience in 101 patients using two different lead systems. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(7):1835–1842.
107. Chapman PD et al. Relationship of left ventricular mass to defibrillation threshold for the implantable defibrillator: A combined clinical and animal study. *Am Heart J* 1987; 114(2):274–278.
108. Schwartzman D et al. Factors associated with successful implantation of nonthoracotomy defibrillation lead systems. *Am Heart J* 1996; 131(6):1127–1136
109. Epstein AE et al. Clinical characteristics and outcome of patients with high defibrillation thresholds. A multicenter study. *Circulation* 1992; 86(4):1206–1216
110. Jastrzebski M et al. Massive myocardial hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: A risk factor for sudden death and high defibrillation threshold during cardioverter-defibrillator implantation. *Kardiol Pol* 2005; 63(2):191–195; discussion 196.

111. Almquist AK et al. Cardioverterdefibrillator implantation in high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2005; 2(8):814–819
112. Hohnloser SH et al. Effect of amiodarone and sotalol on ventricular defibrillation threshold: The optimal pharmacological therapy in cardioverter defibrillator patients (OPTIC) trial. *Circulation* 2006; 114(2):104–109
113. Val-Mejias JE, Oza A. Does defibrillation threshold increase as left ventricular ejection fraction decreases? *Europace*. 2010 Mar;12(3):385-8. Epub 2010 Jan 3.
114. Roberts BD et al. Defibrillation threshold testing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010 Nov;33(11):1342-6
115. Kroll MW et al. Present understanding of shock polarity for internal defibrillation: The obvious and non-obvious clinical implications. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29(8):885– 891
116. Lubinski A et al. Comparison of defibrillation efficacy using implantable cardioverter-defibrillator with single- or dual-coil defibrillation leads and active can. *Kardiol Pol* 2005; 63(3):234–241; discussion 242–233
117. Flaker GC, Tummala R, Wilson J. Comparison of right- and left-sided pectoral implantation parameters with the Jewel active can cardiodefibrillator. The World Wide Jewel Investigators. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21(2):447–451.
118. Roberts PR et al. Increased defibrillation threshold with right-sided active pectoral can. *J Interv Card Electrophysiol* 2000; 4(1):245– 249.
119. Pelosi F et al. Effect of chronic amiodarone therapy on defibrillation energy requirements in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11(7):736–740.

120. Zhou L et al. Effects of amiodarone and its active metabolite desethylamiodarone on the ventricular defibrillation threshold. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(7):1672–1678.
121. Dorian P. Amiodarone and defibrillation thresholds: A clinical conundrum. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11(7):741–743.
122. Kuhlkamp V et al. Effect of amiodarone and sotalol on the defibrillation threshold in comparison to patients without antiarrhythmic drug treatment. *Int J Cardiol* 1999; 69(3):271–279
123. Jung W et al. Effects of chronic amiodarone therapy on defibrillation threshold. *AmJ Cardiol* 1992; 70(11):1023–1027
124. Wood MA, Ellenbogen KA. Follow-up defibrillator testing for antiarrhythmic drugs: Probability and uncertainty. *Circulation* 2006; 114(2):98–100
125. Topham SL et al. Effects of lidocaine on relation between defibrillation threshold and upper limit of vulnerability in open-chest dogs. *Circulation* 1992; 85(3):1146–1151.
126. Peters RW et al. Lidocaine related increase in defibrillation threshold. *Anesth Analg* 1997; 85(2):299–300
127. Woosley RL, Echt DS, Roden DM. Effects of congestive heart failure on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antiarrhythmic agents. *Am J Cardiol* 1986; 57(3):25B–33B
128. Dorian P et al. Sotalol decreases defibrillation energy requirements in humans: A novel indication for drug therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 7(10):952–961.

129. Singer I et al. Azimilide decreases recurrent ventricular tachyarrhythmias in patients with implantable cardioverter defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(1):39–43
130. Moerman A et al. Influence of anaesthesia on defibrillation threshold. *Anaesthesia* 1998; 53(12):1156–1159
131. Kamochi H et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitor and angiotensin II receptor blocker on ventricular defibrillation threshold. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29(7):747–752.
132. Jones DL et al. Bretylium decreases and verapamil increases defibrillation threshold in pigs. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17(8):1380–1390.
133. Jones DL et al. Effects of lidocaine and verapamil on defibrillation in humans. *J Electrocardiol* 1991; 24(4):299–305
134. Shinlapawittayatorn K et al. Effects of sildenafil citrate on defibrillation efficacy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17(3):292–295
135. Singer I et al. Is defibrillation testing safe? *Pacing Clin Electrophysiol* 1991; 14:1899–1904
136. Singer I, Lang D. Defibrillation threshold: Clinical utility and therapeutic implications. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992; 15:932–949.
137. de Vries JW et al. Changes in cerebral oxygen uptake and cerebral electrical activity during defibrillation threshold testing. *Anesth Analg* 1998; 87(1):16–20.
138. Singer I, Edmonds H Jr. Changes in cerebral perfusion during third-generation implantable cardioverter defibrillator testing. *Am Heart J* 1994; 127(4 Pt 2):1052–1057.

139. Vriens EM et al. The impact of repeated short episodes of circulatory arrest on cerebral function. Reassuring electroencephalographic (EEG) findings during defibrillation threshold testing at defibrillator implantation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 98(4):236–242
140. Schluter T et al. Effects of implantable cardioverter defibrillator implantation and shock application on biochemical markers of myocardial damage. *Clin Chem* 2001; 47(3):459–463
141. Hasdemir C et al. Effect of out-of-hospital implantable-cardioverterdefibrillator shocks on cardiac troponin I levels. *Circulation* 2000;II–622.
142. McPherson CA, Blendea D. Clinical significance of elevated serum Troponin-T after implantable cardioverter-defibrillator discharges. *Chest*. October 1, 2003 2003; 124(4):151S-c–152S-c
143. Frame R et al. Clinical evaluation of the safety of repetitive intraoperative defibrillation threshold testing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992; 15(6):870–877.
144. Frame R et al. Initial experience with transvenous implantable cardioverter defibrillator lead systems: Operative morbidity and mortality. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993; 16:149– 152.
145. Alter P et al. Complications of implantable cardioverter defibrillator therapy in 440 consecutive patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28(9):926– 932.
146. Meesman M. Factors associated with implantation-related complications. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992; 15:649–653.

147. Vlay SC. Defibrillation threshold testing: Necessary but evil? *Am Heart J* 1989; 117(2):499–504
148. Antunes ML et al. Effect of electrophysiological testing on ejection fraction during cardioverter/defibrillator implantation. *Ann Thorac Surg* 1988; 45(3):315–318
149. Tokano T et al. Effect of ventricular shock strength on cardiac hemodynamics. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9(8):791–797
150. Stoddard MF et al. Effects of electrophysiologic testing of the automatic implantable cardioverter-defibrillator on left ventricular systolic function and diastolic filling. *Am Heart J* 1991; 122(3 Pt 1):714–719.
151. Steinbeck G et al. Hemodynamic deterioration during ICD implant: Predictors of high risk patients. *Am Heart J* 1994; 127:1064–1067
152. Benedini G et al. Implantable defibrillation and thromboembolic events. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995; 18(1 Pt 2):199–202.
153. Bangalore S et al. Cardioversion in patients with left ventricular thrombus is not associated with increased thromboembolic risk. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19(4):438–440
154. Manolis AS et al. Electrophysiologist-implanted transvenous cardioverter defibrillators using local versus general anesthesia. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23(1):96–105.
155. Pacifico A et al. Conscious sedation with combined hypnotic agents for implantation- of implantable cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30(3):769–773.

156. Knight BP et al. Effect of general anesthesia on the defibrillation energy requirement in patients undergoing defibrillator implantation. *J Interv Card Electrophysiol* 1999; 3(4):325–328
157. Natale A et al. Safety of nurse-administered deep sedation for defibrillator implantation in the electrophysiology laboratory. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 7(4):301–306
158. Pires LA, Johnson KM. Intraoperative testing of the implantable cardioverter-defibrillator: How much is enough? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17(2):140–145
159. Neuzner J et al. Safety and efficacy of implantable defibrillator therapy with programmed shock energy at twice the augmented step-down defibrillation threshold: Results of the prospective, randomized, multicenter Low-Energy Endotak Trial. *AmJ Cardiol* 1999; 83(5B):34D–39D
160. Birnie D et al. Complications associated with defibrillation threshold testing: the Canadian experience. *Heart Rhythm*. 2008 Mar;5(3):387-90
161. Brignole M et al. Defibrillation testing at the time of implantation of cardioverter defibrillator in the clinical practice: a nation-wide survey. *Europace*. 2007 Jul;9(7):540-3.
162. Schiller N et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiography* 1989;2(5): 358-67
163. Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T. Feigenbaum's Echocardiography. Sixth edition, Lippincott Williams-Wilkins 2005;138-169, 437-486

164. Catherina M. OTTo. Valvuler regurgitation. Texbook of clinical echocardiography. 3. rd edition. Elseiver 2004;315-354
165. Jae K et all. Valvuler heart disease. The Echo Manuel. 3. edition. Lippincott Williams-Wilkins 2006;
166. WA Zoghbi et all. Recommendations for Evaluation of the Severity of Native valvuler Regurgitation with two-dimensional and doppler echocardiography. American Society of Echocardiography Report. J. Am. Soc. Echocardiogr. 2003; 16:777-802
167. Gold MR et al. Clinical predictors of transvenous biphasic defibrillation thresholds. Am J Cardiol. 1997;79(12):1623-7.
168. Sobie EA, Tung L. Postshock potential gradients and dispersion of repolarization in cells stimulated with monophasic and biphasic waveforms. J Cardiovasc Electrophysiol. 1998 Jul;9(7):743-56
169. Higgins S et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. (CONTAK CD) J Am Coll Cardiol 2003;42:1454–1459
170. Gold MR et al. Temporal Stability of Defibrillation Thresholds With Cardiac Resynchronization Therapy. Heart Rhythm. 2011 Feb 9
171. Strickberger SA, Klein GJ. Is defibrillation testing required for defibrillator implantation? J Am Coll Cardiol 2004;44:88-91.
172. Gula LJ et al. Is defibrillation testing stil necessary? A decision analysis and Markov model. J Cardiovasc Electrophysiol 2008;19:400-5

173. Gold MR et al. Defibrillation testing at ICD implantation: Are we asking the wrong question? *PACE* 32;2009:567-569
174. Van Bommel RJ et al. Impaired renal function is associated with echocardiographic nonresponse and poor prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Feb 1;57(5):549-55
175. Gasparini M, Mantica M, Galimberti P, et al. Is the outcome of cardiac resynchronization therapy related to the underlying etiology? *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26:175–180.
176. Saxon LA et al. Predictors of sudden cardiac death and appropriate shock in the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) trial. *Circulation* 2006;114:2766 –72
177. Chung ES et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008;117:2608–2616
178. Young JB et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioverter defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD trial. *JAMA* 2003;289:2685–2694
179. Church T et al. A model to evaluate alternative methods of defibrillation threshold determination. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988; 11(11 Pt 2):2002–2007
180. Shorofsky SR et al. Comparison of step-down and binary search algorithms for determination of defibrillation threshold in humans. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27(2):218–220.
181. Annamraju S et al. ICD defibrillation threshold determination via single VF induction. *Pacing and Clin Electrophysiol* 2002; 25:618 (abstract).

182. Otto CM. Left and right ventricular systolic function. In: Otto CM, ed. Textbook of Clinical Echocardiography. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004:131-165

183. Sutton MG et al. Sustained reverse left ventricular structural remodeling with cardiac resynchronization at one year is a function of etiology: quantitative Doppler echocardiographic evidence from the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). Circulation 2006;113:266-72.