

T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KARDİYAK RESENKRONİZASYON TEDAVİSİNE YANITSIZ
KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINA NONİNVAZİV
KARDİYAK DEBİ CİHAZI VE EKOKARDİYOĞRAFİK
YÖNTEMLE YAPILAN OPTİMİZASYONUN KLİNİK
SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa YENERÇAĞ

Samsun

Aralık 2015

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KARDİYAK RESENKRONİZASYON TEDAVİSİNE YANITSIZ KALP
YETERSİZLİĞİ HASTALARINA NONİNVAZİV KARDİYAK DEBİ CİHAZI
VE EKOKARDİYOĞRAFİK YÖNTEMLE YAPILAN OPTİMİZASYONUN
KLİNİK SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa YENERÇAĞ

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. Serkan YÜKSEL

Samsun

Aralık 2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca üzerime emekleri geçen değerli hocalarım Prof.Dr. Özcan Yılmaz, Prof.Dr. Mahmut Őahin, Prof. Dr. Sabri Demircan, Doç.Dr. Okan Gülel, Doç.Dr. Murat Meriğ, Doç.Dr. Korhan Soylu, Doç.Dr. Halit Zengin ile eğitim sorumlum ve tez danıőmanım değerli ve saygıdeğer hocam Doç.Dr. Serkan Yüksel'e, birlikte ęalıőmaktan zevk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, kardiyoloji bölümündeki tüm hemőire ve personel arkadaşlara en iğten teőekkürlerimi sunarım.

Ayrıca fedakarlıklarını hiçbir zaman esirgemeyen, uzmanlık eğitimim boyunca hep yanımda olan başta sevgili eőime ve doğacak çocuğuma, hayatımın her döneminde her daim yanımda olan annem, babam ve abime sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Mustafa YENERęAĒ

ÖZET

KARDİYAK RESENKRONİZASYON TEDAVİSİNE YANITSIZ KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINA NONİNVAZİV KARDİYAK DEBİ ÖLÇÜM CİHAZI VE EKOKARDİYOGRAFİK YÖNTEMLE YAPILAN OPTİMİZASYONUN KLİNİK SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

GİRİŞ: Kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT), kalp yetersizliği (KY) tedavisi için kullanılan cihaz bazlı tedavi yöntemidir. KRT' ye yeterli yanıt alınamayan olgularda KRT optimizasyonu olumlu etkiler sağlamaktadır. Bu çalışmamızda; KRT' ye yanitsız kalp yetersizliği hastalarına ekokardiyografik ve NICOM bazlı yeni bir nonivaziv kardiyak debi ölçüm yöntemi ile yapılan optimizasyonun klinik sonuçlarını, ampirik pacemaker ayarları ile takip edilen hastalar ile karşılaştırmayı amaçladık.

YÖNTEM: Noninvaziv kardiyak debi ölçümü ile optimizasyon yapılan hastalar (NICOM grubu), ekokardiyografik yöntemlerle optimizasyon yapılan hastalar (EKO grubu) ve optimizasyon işlemi uygulanmayan ampirik ayarlar ile takip edilen hastalar ile 3 grup oluşturulup her gruba 25' er hasta alındı. Tüm hastaların işlem öncesinde demografik, klinik ve ekokardiyografik özellikleri değerlendirildi. Optimizasyon işleminden üç ay sonra hastaların klinik ve ekokardiyografik bulguları karşılaştırıldı.

BULGULAR: Optimizasyon işlemi uygulanan hastaların %12' sinde optimal AV gecikme 120 msn, %60' ında ise optimal VV gecikme 0 msn olarak ayarlandı. NICOM grubundaki hastaların optimizasyon işleminden üç ay sonra değerlendirilen altı dakika yürüme mesafesinde ve SIVÇY-HZİ' de anlamlı artış, sol ventrikül sistol - diyastol sonu çap ve hacimlerinde anlamlı azalma izlendi. EKO grubundaki hastalarda ise altı dakika yürüme mesafesinde ve SIVÇY-HZİ anlamlı artış, NYHA sınıfı ve SPWMD, IVMD sürelerinde anlamlı düzelme izlendi. Tüm gruplar kendi aralarında karşılaştırıldıklarında kardiyak debi dışında klinik ve ekokardiyografik sonuçlarda anlamlı farklılık izlenmedi.

SONUÇ: Bu çalışmada NICOM bazlı KRT optimizasyonu ekokardiyografik yöntem ile karşılaştırıldığında benzer klinik ve ekokardiyografik sonuçlar elde edilmiştir. NICOM bazlı optimizasyon, ekokardiyografik yöntemle göre daha basit ve hızlı olup operatör bağımlı değildir. Ancak her iki optimizasyon metodunun klinik ve ekokardiyografik

sonuçları ampirik ayarlardan daha üstün olarak saptanmadı. NICOM bazlı optimizasyon seçilmiş hastalarda ekokardiyografiye alternatif güvenilir bir optimizasyon yöntemi olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Kalp yetersizliği, Kardiyak debi, Kardiyak resenkronizasyon tedavisi, Optimizasyon

ABSTRACT

COMPARISON OF CLINICAL OUTCOMES AFTER CRT OPTIMIZATION BY NICOM AND ECHOCARDIOGRAPHIC METHODS IN NONRESPONDER HEART FAILURE PATIENTS

BACKGROUND: Cardiac resynchronization therapy (CRT), is a device-based therapy used to treat heart failure (HF). CRT optimization may provide positive effects in non-responder patients. In this study, we aimed to compare the clinical outcomes of optimization by echocardiographic and a new noninvasive NICOM- based method in patients.

METHODS: Patients were divided into three groups according to optimization methods. In NICOM group patients, CRT devices were optimized by non-invasive measurement of cardiac output. CRT optimization is performed by echocardiographic based methods in ECHO group. In the empiric group default settings were preserved. Twenty-five patients were included in each group. Demographic, clinical and echocardiographic characteristics were evaluated all of the patients before the procedure. Clinical and echocardiographic findings of the patients were compared three months after the optimization process.

RESULTS: We set the optimal AV delay 120 msn in 12 % of patients and optimal VV delay 0 msn in 60 % of patients. Six minutes walking distance and LVOT-VTI were increased and LV end-diastolic and end-systolic dimensions were decreased significantly in NICOM group after 3 months. Six-minutes walking distance and LVOT-VTI were increased, NYHA class and SPWMD and IVMD were improved significantly in the ECHO group patients. All groups compared and no significant difference in clinical and echocardiographic outcomes were found except the increased cardiac output in ECHO group.

DISCUSSION: In this study, similar clinical and echocardiographic outcomes were obtained in the comparison of NICOM-based and echocardiographic optimization methods. NICOM-based optimization is simpler and faster than echocardiographic methods, and is not dependent on operator. However, both clinical and echocardiographic optimization methods were not found as superior to empirical

settings. NICOM-based optimization can be used as a reliable alternative to echocardiographic optimization methods in selected patients.

Key Words: Heart Failure, Cardiac Output, Cardiac Resynchronization Therapy, Optimization

Tablo 1. New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıflaması ve özgül aktivite skalası....	6
Tablo 2. ACC/AHA kalp yetersizliği klinik evrelemesi.....	7
Tablo 3. Tipik kalp yetersizliği belirti ve bulguları.....	8
Tablo 4. Kalp yetersizliği tanısı.....	12
Tablo 5. Sinüs ritmindeki hastalarda kardiyak resenkronizasyon tedavi endikasyonu.....	28
Tablo 6. Kalıcı atriyal fibrilasyonlu hastalarda KRT endikasyonları.....	29
Tablo 7. Geleneksel pacemaker endikasyonu ve kalp yetersizliği olan hastalarda kardiyak resenkronizasyon tedavisine yükseltme veya de novo yerleştirme endikasyonu.....	30
Tablo 8. Birlikte İmplant Edilebilen Kardiyoverter Defibrilatör Endikasyonu.....	31
Tablo 9. Birinci korumada defibrilatör ile birlikte kardiyak resenkronizasyon tedavisi ya da pacemaker ve kardiyak resenkronizasyon tedavisi seçiminde klinik öneriler.....	31
Tablo 10. Birincil korumada kardiyak resenkronizasyon tedavisi ve pacemaker ile kardiyak resenkronizasyon ve defibrilatörün karşılaştırılması.....	32
Tablo 11. KRT’ de olumlu yanıtın klinik ve ekokardiyografik göstergeleri.....	35
Tablo 12. Kalp debisi ölçüm yöntemlerinin sınıflandırılması.....	43
Tablo 13. Çalışma gruplarına göre incelenen hastaların temel özellikleri, kronik hastalık ve ilaç kullanma durumlarının dağılımı.....	52
Tablo 14. Noninvaziv kardiyak debi ölçüm yöntemi ile optimizasyon yapılan hastalarda bazal ve 3. ay EKG ve EKO Bulgularının, altı dakika yürüme mesafesi ve NYHA sınıflarının karşılaştırılması.....	53

Tablo 15. Ekokardiyografi ile optimizasyon yapılan hastalarda bazal ve 3. ay EKG ve EKO bulgularının, altı dakika yürüme mesafesi ve NYHA sınıflarının karşılaştırılması.....	56
Tablo 16. Ampirik ayarlar ile takip edilen optimizasyon yöntemi uygulanmayan hastalarda bazal ve 3. ay EKG ve EKO Bulgularının, altı dakika yürüme mesafesi ve NYHA sınıflarının karşılaştırılması.....	57
Tablo 17. Hastaların bazal EKG ve EKO değerlerinin, altı dakika yürüme mesafesi ve NYHA sınıflarının gruplar arasındaki karşılaştırılması.....	58
Tablo 18. Hastaların optimizasyon işleminden 3 ay sonraki EKG ve EKO değerlerinin, altı dakika yürüme mesafesi ve NYHA sınıflarının gruplar arasındaki karşılaştırılması.....	59

Şekil 1: Çalışma Gruplarına Göre Optimal AV Gecikme Sürelerinin Dağılımı (%).....	54
Şekil 2: Çalışma Gruplarına Göre Optimal VV Gecikme Sürelerinin Dağılımı (%).....	55
Şekil 3: Çalışma Gruplarının Kendi İçinde İşlem Öncesi ve İşlemden 3 Ay Sonraki NYHA Sınıflarının ve Altı Dakika Yürüme Mesafelerinin Dağılımı.....	60
Şekil 4: Çalışma Gruplarının Kendi İçinde İşlem Öncesi ve İşlemden 3 Ay Sonraki Kardiyak Debi ve Sol Ventrikül Atım Oranlarının Dağılımı	60

KISALTMALAR

- ACC/AHA** : American Collage of Cardiology/American Heart Association
- ADEİ** : Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
- AF** : Atriyal fibrilasyon
- ANP**: Atriyal natriüretik peptit
- ARB** : Anjiotensin reseptör blokörü
- Ao-HZİ** : Aort hız-zaman integrali
- AV** : Atriyo-ventriküler
- BNP**: B tipi natriüretik peptit
- CARE-HF** : Cardiac RESynchronization-Heart Failure
- COMPANION** : The Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure
- DDZ**: Diyastolik doluş zamanı
- DEF-KY** : Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
- ESC** : European society of cardiology
- EKG** : Elektrokardiyografi
- EKO** : Ekokardiyografi
- EF** : Ejeksiyon fraksiyon
- EMPHASİS-HF** : Eplerenon in Mild Patients Hospitalization and Survival in Heart Failure
- ICD** : İmplant edilebilir kardiak defibrilatör
- IVMD**: İnterventriiküler hareket gecikmesi
- KAH** : Koroner arter hastalığı
- KEF-KY** : Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
- KY** : Kalp yetersizliği
- KOAH** : Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- KRT** : Kardiak resenkronizasyon tedavisi
- MET**: Metabolik eşdeğer
- MI**: Myokart İnfraktüsü
- MPI**: Myokard performans indeksi
- LBBB** : Sol dal bloğu
- SIVÇY-HZİ** : Sol ventrikül çıkım yolu hız-zaman integrali

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

METS : Metabolik eşdeğer

MIRACLE : Multicenter Insync Randomized Clinical Evaluation

MRA: Mineralokortikoid reseptör antagonisti

MUSTIC : Multiside Stimulation In Cardiomyopathy

MY: Mitral Yetersizlik

NYHA : New York Kalp Birliği

NICOM: Noninvasive Cardiac Output Measurement (Noninvaziv Kardiyak Debi Ölçümü)

OMT : Optimal medikal tedavi

PM: Pacemaker

PW: Nabız dalgası

RAAS: Renin anjiyotensin aldesteron sistemi

RAFT : Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure

REVERSE-HF : Resynchronization Reverses Remodelling in Systolic Left Ventricular Dysfunction-Heart Failure

SIA: Sol atriyum

SIV: Sol ventrikül

SIV-EF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

SPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı

SPWMD: Septum ve arka duvar hareket gecikmesi

TAPSE: Triküsbit Anülüsünün sistolde zirve yol alımı

TDİ: Doku doppler görüntüleme

TEB: Transtorasik elektirksel biyoempedans

TSİ : Doku senkronizasyon görüntülemesi

TTİ : Tissue tracking inceleme

VF: Ventriküler Fibrilasyon

VT: Ventriküler Taşikardi

VV : Ventriküloventriküler

VO2max : Zirve oksijen tüketimi

6 DYT: Altı dakika yürüme testi

İÇİNDEKİLER	Sayfa No
KAPAK	II
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	VI
TABLO DİZİNİ	VIII
ŞEKİL DİZİNİ	X
KISALTMALAR	XI
İÇİNDEKİLER	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KALP YETERSİZLİĞİ.....	3
2.1.1. Kalp yetersizliği tanımı ve epidemiyolojisi.....	3
2.1.2. Kalp yetersizliği etiyolojisi.....	4
2.1.3. Kalp yetersizliği fizyopatolojisi.....	4
2.1.4. Kalp yetersizliği sınıflandırması.....	6
2.1.5. Kalp yetersizliğinde tanımlamalar.....	7
2.1.6. Kalp yetersizliğinde belirti ve bulgular.....	8
2.1.7. Kalp yetersizliğinde genel tanısal testler.....	9
2.1.8. Kalp yetersizliği tanı kriteri.....	12
2.1.9. Kalp yetersizliğinde prognoz.....	13
2.1.10. Kalp yetersizliğinde tedavi.....	13

2.2. KALP YETERSİZLİĞİNDE RESENKRONİZASYON TEDAVİSİ.....	17
2.2.1. Kalbin normal elektriksel aktivasyonu.....	17
2.2.2. Kalp yetersizliğinde kalbin elektiriksel aktivasyonunda gözlenen değişim...	18
2.2.3. Kalp yetersizliğinde kalbin senkronizasyonu.....	18
2.2.4. Kardiyak resenkronizasyon tedavisinde ekokardiyografinin yeri.....	20
2.2.5. KRT ile ilgili klinik çalışmalar.....	24
2.2.6. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi için klavuz öneriler.....	27
2.2.7. Kardiyak resenkronizasyon tedavisinde cihaz implantasyon prosedürü.....	32
2.2.8. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi cihaz implantasyon komplikasyonları...	33
2.2.9. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi sonrası izlem.....	33
2.2.10. Kardiyak resenkronizasyon tedavisine yanıtın değerlendirilmesi.....	34
2.2.11. Kardiyak resenkronizasyon tedavisine yanıtızsızlık nedenleri.....	36
2.3. KARDİYAK RESENKRONİZASYON TEDAVİSİ OPTİMİZASYONU.....	37
2.3.1. Kardiyak resenkronizasyon tedavisinin optimizasyon yöntemleri.....	38
2.3.2. Atriyoventriküler gecikme optimizasyonu.....	39
2.3.3. Atriyoventriküler gecikme optimizasyonunda ekokardiyografik yöntemler...	40
2.3.4. Ventrikül – Ventrikül aralığının optimizasyonu.....	41
2.4. KARDİYAK DEBİ ÖLÇÜMÜ.....	42
2.4.1. Noninvaziv kardiyak debi ölçümü.....	43
2.4.2. Mobil-O-Graph 24 h ABPM NG® cihazı ile kardiyak debi ölçümü.....	44
2.4.3. NICOM yöntemleri ile yapılan KRT optimizasyonları.....	45

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	46
3.1. HASTALAR.....	46
3.2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ.....	47
3.2.1 Ekokardiyografi Cihazı.....	48
3.2.2. Kalp işlevlerinin ekokardiyografi ile değerlendirilmesi.....	48
3.2.3. Ekokardiyografi ile AV - VV gecikme optimizasyonu.....	49
3.2.4. NICOM yöntemiyle AV - VV gecikme optimizasyonu.....	50
3.2.5. Optimizasyon işlemleri sonrasında takip.....	50
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	51
5. BULGULAR	51
6. TARTIŞMA.....	61
7. KISITLILIKLAR.....	67
8. SONUÇLAR.....	68
9. KAYNAKLAR.....	69

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetersizliği, kalbin yapısal veya işlevsel bozukluğuna bağlı olarak, periferik dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılayabilecek kadar kanı pompalayamadığı, sonuç olarak ventrikül ve atriyumların diyastol sonu basınçlarının arttığı ve oluşan konjesyona bağlı semptomların ortaya çıktığı karmaşık bir klinik sendrom olarak tanımlanmıştır. Mobidite ve mortalite artışı ile ilişkili olduğundan KY toplum açısından önemlidir. Tedavi yöntemlerinin gelişmesine rağmen kalp yetersizliği hastalarının yaklaşık yarısı bir yıl içinde tekrar hastaneye yatmaktadır (Dickstein ve ark., 2008).

Optimal medikal tedavi kullandığı halde semptomları devam eden, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ile beraber ileti gecikmesi bulunan uygun hastalara kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT) uygulanmaktadır. KRT tedavisi uygulanan New York Kalp Birliği (NYHA) işlevsel sınıfı II, III veya IV, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SIV-EF) \leq %35, QRS süresi \geq 120 msn olan hastalarda fonksiyonel kapasitede artış, semptomlarda iyileşme, mortalitede anlamlı derecede azalma saptanmıştır (Vardas, Auricchio ve ark. 2007). KRT uygulanan hastaların yaklaşık % 25-30' unda klinik yanıt görülmeyebilir. Yanıtsızlığın nedenlerinden biri olarak işlem sonrası dönemde AV ve VV senkronizasyonun tam ayarlanmaması gösterilmiştir (Auger ve ark., 2012).

Ekokardiyografi rehberliğinde diyastolik ve sistolik hemodinamiye dayalı, elektrokardiyografik (EKG) teknikler yardımıyla, kan basıncı ve onun türevlerine kadar değişen invaziv yada noninvaziv birçok farklı değişken kullanılarak KRT optimizasyonu yapılabilir (Houthuizen ve ark., 2011). Bazı çalışmalar atriyovenriküler (AV) ve interventriküler (VV) gecikme süresinin optimizasyonun akut hemodinamik yararlarını göstermiştir (Whinnett ve ark., 2006). Fakat optimizasyon metodlarının birbirine üstünlükleri kanıtlanmamıştır (Auger ve ark., 2013). Bugüne kadar daha pratik olması nedeniyle optimizasyon programlaması yapılırken daha çok ekokardiyografik teknikler kullanılmıştır (Naqvi ark., 2006). Optimizasyon yöntemlerinin klinik olarak birbirlerine üstünlüklerinin değerlendirildiği, yeni yöntemlerin geliştirildiği, aynı zamanda optimizasyonun klinik yararlarını kanıtlayan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda; KRT uygulanmış, tedaviye yanıtız hastalara ekokardiyografik ve nonivaziv kardiyak debi ölçüm yöntemi kullanılarak yapılan optimizasyonun, ampirik pacemaker ayarları ile takip edilen grup ile uzun dönem klinik etkilerini ve birbirlerine olan üstünlüklerini karşılaştırmayı ve yeni bir optimizasyon metodu uygulamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KALP YETERSİZLİĞİ

2.1.1. Kalp yetersizliği tanımı ve epidemiyolojisi

Kalp yetersizliği, normal dolum basınçlarına rağmen (veya sadece artmış dolum basınçları pahasına), kalbin dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak ölçüde oksijen sunamamasına yol açan, kardiyak yapısal veya işlevsel bozukluk şeklinde tanımlanabilir (Dickstein ve ark., 2008). Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti KY kılavuzunda klinik tablonun özelliklerini temel alan bir KY tanımlaması yapılmıştır. Buna göre, KY hastalarında aşağıdaki özellikler vardır:

- Kalp yetersizliği semptomları (egzersiz sırasında yada dinlenme nefes darlığı, halsizlik, bacak şişliği)
- Kalp yetersizliği bulguları (taşikardi, taşipne, akciğerde raller, plevrada efüzyon, bacaklarda ödem, hepatomegali)
- Dinlenme sırasında kalpte yapısal ya da işlevsel anormalliğe ilişkin objektif kanıt (kardiyomegali, S3, kalp üfürümleri, ekokardiyografide anormallikler, natriüretik peptid konsantrasyonunda artış) (Paulus ve ark., 2007).

Kalp yetersizliği insidansı ve prevalansı giderek artmaktadır. Gelişmiş ülkelerde erişkin toplumun %1-2' sinde KY' ye rastlanmakta, KY prevalansı 70 yaş ve üzerindeki bireylerde >%10' a kadar yükselmektedir (Mosterd and Hoes 2007). Daha genç yaş gruplarında KY erkekler arasında daha yaygındır; bunun nedeni en yaygın etmen olan koroner kalp hastalığının erkeklerde daha erken yaşlarda gelişmesidir. Yaşlılarda her iki cinsiyetteki prevalans eşitlenmektedir (Dickstein ve ark., 2008). Framingham Kalp Çalışması KY klinik semptomları gelişen erkek hastaların %62' sinin semptomların başlamasından sonra 5 yıl içinde öldüğünü göstermiştir. Bu oranlar birçok kanser türü ile benzerdir (Rich, 1997).

2.1.2. Kalp yetersizliği etiyojisi

Kalpte başlıca işlevsel bozukluk nedenleri kalp kasında hasar ya da kayıplar, akut ya da kronik iskemi, hipertansiyonla damar direncinde artış, atriyal fibrilasyon gibi taşıartiminin gelişmesidir. Koroner arter hastalığı en yaygın miyokart hastalığı nedenidir ve KY bulunan hastaların %70' inde başlıca nedendir. %10' unda kapak hastalığı, %10' unda kardiyomyopati vardır. Yaygın KY nedenleri aşağıda sınıflandırılmıştır:

- Koroner arter hastalığı (en sık)
- Hipertansiyon
- Kardiyomyopatiler (Hipertrofik, dilate, restriktif, aritmojenik, sınıflandırılmamış)
- Kapak hastalıkları
- Aritmiler (en sık yüksek ventrikül hızlı atriyal fibrilasyon)
- İlaçlar ve toksinler (Antiarritmikler, sitotoksik ilaçlar vb.)
- Endokrin (Diabetes mellitus, hipo/hipertroidi, Cushing sendromu, adrenal yetersizlik, feokromasitoma, aşırı büyüme hormonu)
- Nutrisyonel (Tiamin, selenyum, karnitin eksikliği. Obezite, kaşeksi)
- İnfiltratif (Sarkoidoz, amiloidoz, hemokromatoz, bağ dokusu hastalığı)
- Diğer (Chagas hastalığı, HIV enfeksiyonu, peripartum kardiyomyopati, son evre böbrek yetersizliği) (Griffin BP ve ark., 2010).

2.1.3. Kalp yetersizliği fizyopatoloji

Kalp debisi, atım hacmi ve kalp hızının ürünüdür. Atım hacmi; önyük, miyokard kontraktilesi ve ardyük tarafından belirlenir. Önyük (preload), miyokard liflerinin diyastolik gerilme derecesidir ve diyastol sonu hacmi olarak tanımlanır.

Ardyük (afterload), kanın ejeksiyon sırasında ventrikülden atılabilmesi için yenilmesi gereken basıncı yani sol ventrikül duvarında sistol sonu gerilimi temsil eder. Diyastol sonu hacimde artma belli bir noktaya kadar kalbin kasılma gücünü dolayısıyla atım hacmini artıracaktır (Frank-Starling Yasası).

Miyokard kontraktilitesinde primer bozulma ve/veya ventriküllere aşırı hemodinamik yüklenme durumunda kalbin pompalama işlevini devam ettirebilmesi için birçok uyum (kompansasyon) mekanizması devreye girer. Bu mekanizmalar:

1. Frank-Starling mekanizması
2. Nörohormonal aktivasyon
3. Miyokardiyal yeniden yapılanma ('remodelling')

Kompansatuar mekanizmalar, kalbin pompalama fonksiyonunu devam ettirmek ve kan akımının redistribisyonunu sağlamak amacıyla kan volümünü, kalbin doluş basınçlarını, kalp hızını ve miyokart kütlesini artırır.

Kalp yetersizliğinde sol ventrikül Frank-Starling mekanizmasını maksimum olarak kullanmaktadır, bu nedenle 'ardyük' deki en küçük bir artma bile atım hacminde düşme meydana getirir.

Kalp yetersizliğinde artan sempatik aktiviteye bağlı olarak dolaşımda veya doku düzeyinde norepinefrin, anjiyotensin II, aldosteron, endotelin ve sitokin düzeyleri artmıştır. Artan sempatik aktivite, RAAS daha da arttırır. Sodyum ve su tutulumu artar, arteryel ve venöz konstrüksiyon gelişir, sonuçta artan preload ve afterloada bağlı kalbin hemodinamik yükü ağırlaşır. Azalmış debiye sekonder doku hipoperfüzyonunu kompanse etmek için artan nörohumoral aktivasyon, kardiyak fonksiyonların giderek daha da bozulmasına neden olur. Bu değişikliklerin sonucu daha da azalmış EF, azalmış kardiyak debi, paradoksik septal hareket, artmış sol ventrikül hacmi, özellikle atriyal fibrilasyon (AF) gelişimi ve mitral yetmezliği görülür (Givertz ve ark., 2001)

Kalp yetersizliği yapısal ve fonksiyonel yeniden yapılanmayı (remodelling) içeren dinamik bir olaydır. Miyosit hasarı veya kaybından sonra, hemodinamik yüklenmeye ve eşlik eden nörohormoral faktörlere bağlı olarak kardiyomiyosit düzeninde ve ekstraselüler matriks yapısında birtakım değişiklikler başlar (remodelling). Sol ventrikül geometrisi giderek artan dilatasyona ve hipertrofiye bağlı olarak değişir, ventrikül daha

sferik bir hal alır. Sonuç olarak bu mekanizmalara rağmen kalbin kasılma ve gevşeme fonksiyonu progressif olarak azalır ve KY kötüleşir (Givertz ve ark., 2001).

2.1.4. Kalp yetersizliği sınıflandırması

KY, New York Kalp Cemiyeti (NYHA) işlevsel sınıflamasına göre derecelendirilen semptomatik bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle KY şiddetini belirlemede çoğu zaman NYHA fonksiyonel sınıflandırması kullanılmaktadır. NYHA işlevsel sınıflaması Tablo 1’ de gösterilmiştir (Mann ve ark., 2014).

Tablo 1: New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıflaması ve özgül aktivite skalası

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

Bunun dışında ACC/AHA KY kılavuzunda, KY' nin ilerleyen sürecini kliniğe yansıtmak ve tedavi planını çizmek için bir sınıflama yayınlanmıştır. ACC/AHA kalp yetersizliği klinik evrelemesi Tablo 2' de gösterilmiştir (Hunt ve ark., 2005).

Tablo 2: ACC/AHA kalp yetersizliği klinik evrelemesi

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

2.1.5. Kalp yetersizliğinde tanımlamalar

Tipik KY belirti ve bulgularını hiçbir zaman sergilememiş olan bir hasta, asemptomatik SV (sol ventrikül) sistolik işlev bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. Bir süredir KY olan hastalar sıklıkla 'kronik KY' olarak tanımlanır. Belirti ve bulguları tedavi ile en az bir aydır kontrol altında olan hastalar için 'kararlı' terimi kullanılmaktadır. Eğer kronik kararlı KY kötüleşirse, hasta 'dekompanse' olarak tanımlanabilir ve bu durum hastaneye başvuruyu gerektirecek şekilde 'akut' olarak gelişebilir. Dekompanse KY' nin ciddi prognostik önemi vardır.

Yeni (de novo) KY, örneğin akut miyokart enfarktüsünün sonucu olarak akut bir şekilde ya da bilinmeyen bir süredir asemptomatik kardiyak işlev bozukluğu olan bir kişide subakut tarzda karşımıza çıkabilir ve klinik tablo devam edebileceği gibi, iyileşerek hasta 'kompanse' hale de gelebilir (McMurray ve ark., 2012).

2.1.6. Kalp yetersizliğinde belirti ve bulgular

KY tanısı, özellikle erken evrelerde, zor olabilmektedir. Her ne kadar belirtiler hastayı tıbbi yardım almaya yönlendirse de, KY belirtilerinin birçoğu özgül değildir ve bu nedenle KY ve diğer sorunlar arasında ayırıcı tanı yapmak kolay olmayabilir. KY için daha özgül olan belirtiler (örn. ortopne, paroksizmal noktürnal dispne) özellikle hafif belirtileri olan hastalarda daha az sıklıkta görülür ve bu yüzden de duyarlılığı düşüktür.

KY'nin pek çok bulgusu, sodyum ve su tutulumundan kaynaklanır, bu yüzden de özgül değildir. Yüksek jüguler ven basıncı ve kalp tepe vurusunun yer değiştirmesi gibi daha özgül bulguları tespit etmek daha da zordur ve bu yüzden tekrarlanabilirliği daha azdır. KY' de görülen tipik belirti ve bulgular Tablo 3' de gösterilmiştir (McMurray ve ark., 2012).

KY hastalarında belirti ve bulguların saptanması ve yorumlanması, obez bireylerde, yaşlılarda ve kronik akciğer hastalığı olanlarda özellikle zor olabilir (McMurray ve ark., 2012)

Tablo 3: Tipik kalp yetersizliği belirti ve bulguları

BELİRTİLER	BULGULAR
Nefes darlığı	Jüguler ven basıncında artış
Paroksizmal noktürnal dispne	Hepatojüguler reflü
Halsizlik, yorgunluk, egzersiz sonrası toparlanma süresinin uzaması	Üçüncü kalp sesi (gallop ritmi)
Ayak bileği şişliği	Kalp seslerinde üfürüm
Ortopne ve Egzersiz toleransında azalma	Kalp tepe vurusunun sola kayması

2.1.7. Kalp yetersizliği tanısında genel tanısal testler

2.1.7.1. Elektrokardiyogram (EKG)

EKG, kalp hızı, sinoatriyal hastalık, atriyoventrikuler (AV) blok veya anormal intraventrikuler ileti gibi, kalp ritmini ve elektriksel iletiyi gösterir. Bu bulgular KY tedavisi ile ilgili kararlar için de önemlidir (AF için hız kontrolü ve antikoagülasyon, bradikardi için pacemaker implantasyonu veya sol dal bloğu olan hastalar için KRT). EKG aynı zamanda, sol ventrikül hipertrofinin kanıtlarını ya da Q dalgalarını (canlı miyokart kaybına işaret eder) göstererek KY etiyojisine yönelik bilgi sağlayabilir.

2.1.7.2. Ekokardiyografi (EKO)

Ekokardiyogram kalp boşluklarının hacimleri, ventrikul sistolik ve diyastolik işlevleri, duvar kalınlıkları ve kapak işlevleri hakkında hızlı bilgiler verir. Bu bilgiler, uygun tedaviye karar vermede kritik öneme sahiptir (örneğin sistolik işlev bozukluğu için ADE inhibitörü ve beta bloker veya aort darlığı için cerrahi girişim gibi).

Ekokardiyografi; iki boyutlu/uç boyutlu ekokardiyografi, vurulu ve sürekli akım Doppler'i, renkli Doppler ve doku Doppler görüntüleme dahil tüm kardiyak ultrasonografik görüntüleme tekniklerini kapsayacak şekilde kullanılmalıdır.

Ekokardiyografi, kardiyak anatomi (hacimler, geometri, kütle vs.) ve işlevler (SV işlevleri ve duvar hareketleri, sağ ventrikul işlevleri, pulmoner arter basıncı, perikart vs.) ile ilgili bilgiler sağlamaktadır.

2.1.7.3. Göğüs radyogramı

Göğüs radyogramının kullanımı KY' de siktir. En faydalı olduğu yer, hastanın belirti ve bulgularını açıklayacak alternatif pulmoner nedenlerin ortaya çıkarılmasıdır. Ayrıca plevral efüzyon ve kardiyomegalide görülebilir.

2.1.7.4. Laboratuvar testleri

Standart biyokimyasal elektrolitler [sodyum, potasyum, kreatinin/tahmini glomerül filtrasyon hızı (tGFH)] ve hematolojik (hemoglobin, hematokrit, ferritin, lokositler ve trombositler) testlere ek olarak, tiroit-stimulan hormonun (TSH) ölçülmesi tiroit hastalığı KY'yi arttıracığından veya taklit edebileceğinden dolayı önemlidir. KY'li hastalarda tanı konmamış diyabet sık olduğu için kan şekeri ölçümü de önem taşır. Karaciğer enzimleri de KY'de bozulabilir (amiodaron veya varfarin tedavisi planlanıyorsa önemli) (McMurray ve ark., 2012). Troponin yükselmesi, özellikle natriüretik peptitlerde artış eşlik ediyorsa güçlü bir prognoz göstergesidir (Metra ve ark., 2007).

2.1.7.5. Natriüretik peptitler

Ekokardiyografiye ulaşılabilirliğin kısıtlı olduğu durumlarda, tanıda bir alternatif yaklaşım, kalp hastalandığında veya herhangi bir kalp boşluğundaki yük arttığında (AF, pulmoner emboli veya böbrek yetersizliğini de içeren bazı kalp dışı durumlarda) yüksek miktarlarda salgılanan bir hormon ailesi olan natriüretik peptitlerin kan konsantrasyonunu ölçmektir (Ewald ve ark., 2008), (Maisel ve ark., 2008).

Çok sayıda çalışma iki en sık kullanılan natriüretik peptit tipi, B tipi natriüretik peptit (BNP) ve N-terminal pro B tipi natriüretik peptit (NT-proBNP) için, KY'yi dışlayan eşik değerleri araştırmıştır (Hildebrandt ve ark., 2010) (Nielsen ve ark., 2004). Dışlama değerleri akut ortaya çıkan veya belirtilerin kötüleştiği hastalarda ve belirtilerin daha yavaş ortaya çıktığı hastalarda farklılık göstermektedir. Akut başlangıçlı veya belirtileri kötüleşen hastalarda, en uygun dışlama kestirim değeri, NT-proBNP için 300 pg/mL ve BNP için 100 pg/mL' dir. Başka bir çalışmada mid-regional atriyal (veya A tipi) natriüretik peptitin (MR-proANP) 120 pg/mL' lik kestirim değerinin akut tablodaki hastalarda NT-proBNP ve BNP'nin yukarıda verilen değerlerinden aşağı olmadığı gösterilmiştir (Maisel ve ark., 2010).

Akut olmayan biçimde karşımıza çıkan hastalarda uygun dışlayıcı kestirim değeri NT-proBNP için 125 pg/mL ve BNP için 35 pg/mL'dir. Akut olmayan hastalarda BNP

ve NT-proBNP'nin KY tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü daha düşüktür (Hildebrandt ve ark., 2010) (Nielsen ve ark., 2004).

2.1.7.6. Diğer tanı ve takip testleri

Kalp yetersizliği etiyojisini ve tedavi sürecini etkileyecek diğer klinik durumları açıklamak için transözefajiyal ekokardiyografi, stres ekokardiyografi, kardiyak manyetik rezonans, tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi ve radyonüklit ventrikülografi, kardiyak bilgisayarlı tomografi, pozitron emisyon tomografi görüntüleme, koroner anjiyografi ve kateterizasyon, endomyokardiyal biyopsi, egzersiz testi, genetik testler, ambulatuvar elektrokardiyografik monitorizasyon kullanılabilir (McMurray ve ark., 2012).

2.1.7.7. Kalp yetersizliğinde 6 dakika yürüme testi (6DYT)

30 metrelik düz parkurda kişinin kendisi için en uygun hızda uygulanan ve kişinin 6 dakika içinde aldığı mesafeyi metre cinsinden ölçen submaksimal kardiyopulmoner fiziksel uygunluk testidir. Bu test günlük yaşam aktivitelerinde ihtiyaç duyduğu egzersiz kapasitesini oldukça iyi yansıtmaktadır.

6 dakika yürüme testi (6DYT); fonksiyonel kapasiteyi belirlemede, tedavi öncesi ve sonrasındaki hastalığın durumunu değerlendirmede ve bazı hastalıkların (KY, pulmoner hipertansiyon) hastaneye yatış ve ölüm sıklığını belirlemede endikasyonu bulunmaktadır. 6DYT sonunda katılımcının yürüdüğü mesafenin, kestirim denkleminde elde edilen mesafeye yüzde oranı, katılımcının takibi açısından kullanılabilir bir parametredir.

Kestirim denklemleri;

Erkekler için beklenen yürüme mesafesi = $867 - [5.71 \times \text{yaş (yıl)}] + [1.03 \times \text{boy (cm)}]$;
Kadınlar için beklenen yürüme mesafesi = $525 - [2.86 \times \text{yaş (yıl)}] + [2.71 \times \text{boy (cm)}] - [6.22 \times \text{VKİ (vücut ağırlığı (kg)/boy uzunluğu (m)}]$ metre olarak saptanabilir.

KY hastalarında ise 300 metrenin altında bulunması mortalite artışı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Sonuçta, tanı ve tedaviden bağımsız olarak, 6DYT’de 50 metreyi geçen mesafe artışları yapılan tedavinin başarısını göstermektedir.

6DYT tekrarlanabilirliği ve diğer fonksiyonel kapasite ölçümlerinin korelasyonun iyi olması nedeniyle kardiyopulmoner egzersiz testinin uygulanmadığı durumlarda kullanılabilen pratik, ucuz, basit ve güvenilir bir fonksiyonel kapasite değerlendirme testidir.

2.1.8. Kalp yetersizliği tanı kriteri

Avrupa Kalp Cemiyetinin (ESC) 2012 yılında yayınladığı akut ve kronik kalp yetersizliğinin tanı ve tedavisine yönelik kavuzda yer alan kalp yetersizliğinin tanı kriterleri Tablo 4’ te gösterilmiştir (McMurray ve ark., 2012).

Tablo 4: Kalp yetersizliği tanısı

DEF-KY tanısı için üç koşulun sağlanması gerekir	KEF-KY tanısı için dört koşulun sağlanması gerekir
1. Tipik KY belirtileri	1. Tipik KY belirtileri
2. Tipik KY bulguları	2. Tipik KY bulguları
3. Düşük SIVEF	3. Normal veya sadece hafifçe azalmış SIVEF ve dilate olmayan SV
	4. İlişkili yapısal kalp hastalığı (SIV hipertrofisi/S1A genişlemesi) ve/ veya diyastolik işlev bozukluğu

DEF-KY= Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; KEF-KY= Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; KY= Kalp yetersizliği; S1A= Sol atriyum; SIV= Sol ventrikül; SIVEF= Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu.

Kalp yetersizliği hastalarının en az yarısında EF düşüktür ($EF \leq \%35$). Hipertansiyon ve diyabet olasılıkla pek çok olguda katkıda bulunan etmenler olsada, koroner arter hastalığı (KAH) sistolik KY olgularının yaklaşık üçte ikisinin nedenidir. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY (KEF-KY) hastaları, düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY (DEF-KY) hastalarına göre daha yaşı, sıklıkla kadın cinsiyette ve genellikle daha obez hastalardır. Bu grup hastada KAH' a daha az, hipertansiyon ve atriyal fibrilasyon ise daha sık rastlanmaktadır. KEF-KY hastalarının prognozu DEF-KY hastalarına göre daha iyidir (Failure, 2012).

2.1.9 Kalp yetersizliğinde prognoz

Tüm KY hastalarında 5 yıllık yaşam beklentisi yaklaşık % 50 civarındadır.

İleri dönem KY'de ise yıllık mortalite % 30-40 oranındadır. KY'de ölümün %90'dan fazla sebebi kardiyovasküler kaynaklıdır (Baig ve ark., 1998). Ölüm sebeplerinin en önde gelen sebebi kalp yetmezliğinin kötüleşmesi (dekompansasyon) ve ani kardiyak ölümdür. MERIT-HF çalışmasında fonksiyonel sınıfı NYHA sınıf II olan hastalar daha çok (%64) ani ölüm ile kaybedilirken fonksiyonel olarak NYHA sınıf IV olan hastaların ölüm nedeni daha çok (%33) pompa yetersizliğidir (Baig ve ark., 1998). Kalp yetersizliğinde prognoz hastaların buldukları evre, fonksiyonel sınıfları, hemodinamik özellikleri ve biyokimyasal belirteçlerin düzeylerine göre değişmektedir. KY hastalarında uygulanan ilaç dışı tedavi yöntemlerinden olan cihaz tedavilerinin uygulanmasıyla yaşam beklentisini uzattığı gösterilmiştir (Young ve ark., 2003).

2.1.10 Kalp yetersizliğinde tedavi

2.1.10.1 Kalp yetersizliğinde farmakolojik olmayan tedavi

Öz bakım başarılı bir KY tedavisinin bir parçasıdır. Öz bakımın semptomların düzelmesi, işlevsel kapasitede artış, genel sağlık durumunda iyileşme, mortalitenin azalması ve prognozun iyileşmesi anlamında etkisi vardır. Sağlık çalışanları tarafından kapsamlı kalp yetersizliği eğitim ve danışmanlığı sunulması tavsiye edilmektedir (Ekman ve ark., 2005).

Hastalar tercihen günlük vücut ağırlıklarını ölçerek ağırlıklarını izlemelidirler. Sıvı retansiyonu nedeniyle kilo artışı olsada, son 6-15 ayda istemsiz ve ödeme bağılı olmadan

ağırlığının $\geq 6\%$ sının kaybedilmesi olarak tanımlanan kardiyak kâşeksi açısından takip edilmelidir (Morley ve ark., 2009).

Diyetlerinde tuz kısıtlaması yapmalı, özellikle hiponatremi ile seyreden şiddetli KY olan hastalarda günlük sıvı alımı 1.5-2 L ile sınırlandırılmalı, obez hastalarda vücut ağırlığı azaltılmaya çalışılmalı , sigara kullanan hastaların sigarayı bırakması teşvik edilmeli, alkol tüketimi sınırlandırılmalıdır (Nicolás ve ark., 2002).

Semptomatik KY hastalarında kontrendikasyon yoksa pnömokok ve grip aşıları yapılmalı, stabil durumdaki bütün kronik KY hastalarına egzersiz programları tavsiye edilmeli, çok sıcak ve nemli yerlere kısa süreli seyahat edilmeli, gebelik ileri evre KY hastalarında önerilmemeli, diğer hastalıkların tedavisi için kullanılan bazı ilaçların kalp yetmezliğini kötüleştirebileceği akılda tutulmalıdır (Piepoli ve ark., 1998).

2.1.10.2. DEF-KY' de farmakolojik tedavi

Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve beta blokerler

Sistolik KY hastalarında morbidite ve mortaliteyi azalttıkları gösterilmiştir. Bu tedavilerin birbirini tamamlayıcı olduğu ve sistolik KY tanısı konduktan sonra mümkün olan en kısa sürede başlanmalarına ilişkin görüş birliği bulunmaktadır. Beta blokerler sıklıkla ejeksiyon fraksiyonunda önemli iyileşme sağlarken, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ADEİ) sol ventrikül yeniden şekillenmesi üzerinde olumlu etkisi bulunmaktadır (Swedberg ve ark., 1988), (Murphy and Lloyd, 2012).

Anjiotensin reseptör blokerleri

Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) temel olarak ADEİ' leri tolere edemeyen hastalarda alternatif olarak önerilir (Maggioni ve ark., 2002). SIV-EF $\leq 40\%$ olup, bir ACE inhibitörü ve beta bloker tedavisine rağmen belirtileri devam eden (NHYA sınıf II-IV) ve mineralokortikoit/aldesteron reseptör antagonistlerini (MRA) tolere edemeyen hastalarda, KY nedeniyle hastaneye yatışları ve erken ölüm riskini azaltmak için ARB eklenebilir.

Mineralokortikoid/aldosteron reseptör antagonistleri

Kontrendikasyon ya da tolerans sorunu yoksa sol ventrikül EF \leq %35 olan ve semptomatik KY bulunan, beta bloker veya ADEİ' ler ile tedavi edilmekte olan ve ciddi böbrek işlev bozukluğu veya hiperkalemisi olmayan hastalarda endikedir. Eplerenon ek olarak MI sonrası sol ventrikül EF \leq %40 olan hastalarda endikedir (Pitt ve ark., 1999), (Zannad ve ark., 2011), (Pitt ve ark., 2003).

İvabradin

Sinüs düğümündeki If- sodyum kanallarını inhibe eden bir ilaçtır. Farmakolojik etkisi sinüs ritmindeki hastalarda kalp hızını yavaşlatmasıdır. SIV-EF \leq %35 ve sinüs ritminde olan, kalp hızı > 70 vuru/dk' nın üstünde kalan, kanıtlanmış dozda (ya da tolere edilebilen maksimum dozda) betabloker, ACE inhibitörü (veya ARB) ve bir MRA (ya da ARB) tedavisine rağmen belirtileri devam eden (NHYA sınıf II-IV) hastalarda, KY nedeniyle hastaneye yatışları azaltmak için düşünülmelidir (Swedberg ve ark., 2010).

Digoksin ve diğer dijital glikozidleri

Semptomatik KY ve AF' si olan hastalarda, öncelikle diğer tedavilerin tercih edilmesine rağmen, ventrikül hızını yavaşlatmak amacıyla digoksin kullanılabilir. Ayrıca SIV-EF \leq %45 ve bir beta bloker, ACE inhibitörü (ya da ARB) ve MRA (ya da ARB) tedavisine rağmen belirtileri devam eden (NHYA sınıf II-IV) hastalarda, KY nedeniyle hastaneye yatışları azaltmak için düşünülebilir (Trial and Group, 1997).

Hidralazin ve isosorbid dinitrat kombinasyonu

Vazodilatör tedavi seçeneklerindedir. Nitratların tek başına kullanımı genellikle önerilmez (Lucas ve ark., 2000). SIVEF \leq %45 ve dilate SV olan beta bloker ve bir MRA tedavisi alan hastalarda bir ACE inhibitörü ya da ARB' nin her ikisi de tolere

edilemezse, KY nedeniyle hastaneye yatışları ve erken ölüm riskini azaltmak için, alternatif olarak düşünülebilir (Cohn ve ark., 1991).

Diüretikler

KY'li hastalarda, ADEİ' leri, beta blokerler ve MRA' lerinden (ve diğer tedavilerden) farklı olarak, diüretiklerin mortalite ve morbiditeye etkileri araştırılmamıştır. Diüretiklerin kullanım amacı, olabilecek en düşük dozda övolemii elde etmek ve sürdürmektir. Diüretikler nefes darlığı ve ödemi rahatlatır ve bu nedenle konjesyon belirti ve bulguları olan hastalarda, EF ne olursa olsun önerilirler. Diüretikler ADE inhibitörleri, ARB' ler yada MRA' lar ile beraber kullanıldığından yakın elektrolit ve böbrek fonksiyonlarının takibi yapılmalıdır (McMurray ve ark., 2012).

2.1.10.3. KEF-KY' de farmakolojik tedavi

Şu ana kadar hiçbir tedavinin KEF-KY hastalarında mortalite ve morbiditeyi azaltabileceği ikna edici bir şekilde gösterilememiştir. Diüretikler su ve sodyum tutulumunu kontrol altına almak, nefes darlığı ve ödemi azaltmak için kullanılır. Hipertansiyon ve miyokart iskemisinin yeterli tedavisinin, AF hastalarında ise ventrikül hızının kontrolünün önemli olduğu düşünülmektedir (McMurray ve ark., 2012).

2.1.10.4 DEF-KY' de cihaz tedavisi

Kalp Transplantasyonu, Ventrikül Destek Cihazları ve Yapay Kalp Transplantasyonu

Kalp transplantasyonu, son dönem KY için kabul görmüş bir tedavidir (Banner ve ark., 2011) (Mehra ve ark., 2006). Kontrollü çalışmalar hiçbir zaman yürütülmemiş olsa da, transplantasyonun -uygun secim ölçütlerinin uygulanmış olması şartıyla- sağkalımı, egzersiz kapasitesini, yaşam kalitesini ve işe dönüşü geleneksel tıbbi tedaviye göre belirgin miktarda arttırdığına dair görüş birliği bulunmaktadır. Son dönem KY'li hasta sayısının artması, sınırlı organ bağıışı ve teknolojik gelişmeler nedeniyle, SIV destek

cihazları veya biventrikuler destek cihazları ile mekanik dolaşım desteği bu hastalar için giderek artan oranda bir alternatif tedavi olarak görülmektedir.

İmplant Edilebilir Kardiyoverter Defibrilatör (ICD)

Primer koruma amaçlı ICD tedavisi, iskemik olmayan kardiyomyopati bulunan, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu \leq % 35 olduğu, NYHA işlev sınıf II yada III , optimum ilaç tedavisi gören ve iyi bir işlevsel statüde 1 yıldan uzun sağkalım beklentisi olan hastalara mortaliteyi azaltmak için tavsiye edilmektedir (Moss ve ark., 1996).

Primer koruma amaçlı ICD tedavisi, daha önce geçirilmiş myokart infarktüsü (MI) sonucu sol ventrikül işlev bozukluğu bulunan ve MI' nün üzerinden en az 40 gün geçmiş, SIV-EF \leq %35 olduğu NYHA işlev sınıf II yada III , optimum ilaç tedavisi gören ve iyi bir işlevsel statüde 1 yıldan uzun sağkalım beklentisi olan hastalara mortaliteyi azaltmak için tavsiye edilmektedir (McAnulty ve ark., 1997) (Oscar ve ark., 2004).

Sekonder koruma amaçlı ICD tedavisi, ventriküler fibrilasyonunda (VF) sağ kalan hastalarda önerildiği gibi, hemodinamik açıdan kararsız olduğu belgelenmiş ventriküler taşikardi (VT) ve/veya senkopla seyreden VT bulunan, optimum ilaç tedavisi altında SIV-EF \leq %40 olduğu ve iyi işlevsel statüde 1 yıldan uzun sağkalım beklentisi olan hastalarda tavsiye edilmektedir (Siebels ve ark., 1994) (Connolly ve ark., 2000).

2.2. KALP YETERSİZLİĞİNDE RESENKRONİZASYON TEDAVİSİ

2.2.1. Kalbin normal elektiriksel aktivasyonu

Normal kalbin elektriksel aktivasyonu sinüs düğümünden orjin alır. Aksiyon potansiyeli atriyum ve atriyovertriküler düğümünden elektriksel uyarılar his demetine ulaşır. His demetinin proksimal hücreleri AV nodal hücrelere benzerken, distal hücreleri ventriküler Purkinje hücrelerine benzer. Ventriküler iletim sistemi trifasiküler yapıdadır. Sağ dal ve sol dalın anterior ve posterior dalları ventrikül içi iletimi sağlar. Depolarizasyon sağ ve sol ventrikülde aynı anda ilerler . Miyokardın sıkı

elektromekanik eşgüdümü neticesinde senkron aktivasyonunu senkron ventrikül kasılması takip eder

2.2.2. Kalp yetersizliğinde kalbin elektriksel aktivasyonunda gözlenen değişimler

KY meydana gelen yapısal ve fonksiyonel yeniden şekillenme nedeniyle elektriksel yapıda birtakım değişiklikler meydana gelir. Hızlı çalışan özelleşmiş iletim sistemi yerine yavaş iletim özellikleri taşıyan bir myokardiyal yapı oluşur. Bütünsel olarak bakıldığında kalbin kontraktilite zamanı uzamıştır. Dal bloğu yada intraventriküler ileti gecikmesi olarak yansıyan bu durum EKG’de QRS genişlemesi olarak izlenir. Avrupadaki kalp yetersizliği hastalarının %41 ‘inde QRS süresi 120 msn ve üzerindedir. Bunların %7’ si sağ dal bloğu, %34’ ü sol dal bloğu veya diğer intraventriküler ileti gecikmesidir. %17’ sinde QRS süresi 150 msn ve üzerindedir (Rao ve ark., 2007). Iuliano ve ark. KY hastalarında QRS süresinin prognostik önemini araştırmışlar, mortalite oranlarının QRS süresi 120 msn’den uzun olan hastalarda, QRS süresi 120 msn’den kısa olan hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (Iuliano ve ark., 2002). İleti sistemlerinde meydana gelen birçok elektriksel aktivasyondaki anormallikler sonucu sistolik ve diastolik senkronizasyonun bozulmasına neden olmaktadır. (Nelson ve ark., 2000). Ayrıca Purkinje ağındaki iletim yavaşlaması nedeniyle sol ventrikül serbest duvarlarında erken ve geç aktivasyon alanları oluşmaktadır. Sol ventrikülün lateral ve posterolateral duvarları en geç aktivasyon bölgeleri olduğundan KRT için hedef bölgelerdir.

Sonuç olarak KY hastalarına eşlik eden atriyoventriküler gecikme, sol dal bloğu, ventriküller arası ileti gecikmesi veya sağ ventrikül pil uyarımı var olan KY’yi daha da kötüleştirmektedir. MADIT-CRT çalışmasının ICD kolundaki hastaların 3 yıllık mortalite oranları; intraventriküler ileti gecikmesinde %4, sağ dal bloğunda %7, sol dal bloğu olanlarda ise %8 bulunmuştur.

2.2.3. Kalp yetersizliğinde kalbin senkronizasyonu ve resenkronizasyonu

Kalbin senkronizasyonunu atriyo-ventriküler, ventrikül içi (sol ventrikül içinde) ve ventriküller arası (sol ventrikül ve sağ ventrikül arasında) senkronizasyonlar oluşturur.

Ventriküller arası senkronizasyon bozukluğunda ise daha çok sol ventrikül performansı etkilenir. Sol ventrikül kontraksiyonunun gecikmesi durumunda sağ ventrikül sistolü, sol ventrikül diyastolüne rastlar ve septumu sol ventriküle doğru iterek sol ventrikül doluşunu engeller. Ventrikül içi senkronizasyon bozukluğunda ise sol ventrikül duvarları arasında kasılma gecikmeleri meydana gelir. Erken ve geç kasılma bölgeleri nedeniyle sol ventrikül sistolik fonksiyonu etkilenir. Atriyovenriküler iletinin uzaması, atriyum sistolünü izleyerek sol ventrikül kasılmasının gecikmesine yol açar. Sol ventrikül diyastol sonu basıncındaki artış henüz mitral kapaklar kapanmadan sistolden önce mitral yetersizliğinin başlamasına neden olur. Tüm bu senkronizasyon bozuklukları sonucunda kardiyak debide azalma ve KY gelişiminde hızlanma ile sonuçlanmaktadır.

KY hastalarında meydana gelen elektriksel ve mekanik senkronizasyon kusurunda, kardiyak resenkronizasyon tedavisiyle yerleştirilen sağ ve sol ventrikül leadleri, yerleştiği yerden başlayarak birbirine karşı yönlerde dağılan iki ventrikül aktivasyon dalgası oluşturmaktadır. Bu iki depolarizasyon dalgalarının faydalı etkisi sol ventrikül duvarlarının kasılmasındaki senkronizasyonu sağlamaktır (Singh and Gras, 2012). Ayrıca uygun AV mesafeyi de sağlayarak atriyumlar ile ventriküller arasındaki senkronizasyonu sağlayarak sol ventrikül dolumuna katkı sağlamaktadır. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi ile kontraksiyonun senkronizasyonu sağlandığında; sol ventrikülün pompa etkinliğinde, ventrikül dolumunda, sol ventrikül dolum zamanı ve sol ventrikül EF' de artış, sol ventrikül sistol ve diyastol sonu hacimlerinde, mitral yetersizliğin şiddeti ve septal diskinezide azalma izlenmektedir. Ayrıca ventriküler yeniden şekillenme (remodeling) durmakta ve hatta tersine dönmektedir (Abraham ve ark., 2002). Uzun dönemde ise klinik olarak yaşam kalitesi artmakta, fonksiyonel kapasite iyileşmekte, hastaneye yatışlar azalmakta ve tüm nedenlere bağlı mortalite düşmektedir (Bristow ve ark., 2004) (Cleland ve ark., 2005).

2.2.4. Kardiyak resenkronizasyon tedavisinde ekokardiyografinin yeri

KRT uygulanması planlanan ve KRT sonrası tedavi yanıtının takibinde ekokardiyografi önemli rol oynamaktadır. Ayrıca implantasyon sonrası cihaz optimizasyonunda da ekokardiyografi sıkça kullanılmaktadır.

Geniş QRS' li hastaların 1/3' ünde elektriksel dissenkroninin yanında mekanik dissenkroni gösterilememektedir. Ayrıca dar QRS'li KY hastalarının %40'ında mekanik dissenkroni gösterilmektedir (Yu ve ark., 2003). KRT uygulanan hastalarda tedaviden fayda görecektir hastaları belirleyecek QRS süresi dışında mekanik dissenkroniyide gösteren özgül tekniklere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu teknikler içerisinde ekokardiyografi, son yıllarda KRT implantasyonu öncesi mekanik dissenkroninin varlığı hastaların belirlenmesi için tercih edilen kolay ulaşılabilir bir yöntemdir. Fakat hasta seçimi için rutin kullanım önerilmemesine rağmen, ileri yıllarda yapılacak yeni çalışmalarla KRT uygulanacak hastaların seçiminde, tedaviye yanıtın izleminde, implantasyon sonrasında meydana gelen yanıtızsızlık durumlarında yapılan optimizasyon tekniklerinde tercih edilecek yöntemlerin başında gelecektir.

2.2.4.1. Atriyoventriküler Dissenkronin Değerlendirilmesi

Uzun AV intervali durumunda erken diyastolik akım (E) kısa süreli olur, geç diyastolik mitral yetmezlik (MY) artar, E ve A dalgaları kaynaşır, diyastolik doluş süresinin kısalmasına yol açmaktadır. AV intervalinin çok kısa olması da ventriküler doluş bozmaktadır. Bu hastalara implante edilen çift odacıklı pacemaker (PM) ile sağlanan AV senkronizasyon sonucunda diyastolik doluş düzelmektedir (Brecker ve ark., 1992) (Nishimura ve ark., 1995). Ayrıca ekokardiyografi kullanılarak PW-TDI ile değerlendirilen mitral dolum süresinin, kardiyak siklus süresi içerisindeki payın \leq %40 olması da atriyoventriküler dissenkroniyi göstermektedir.

2.2.4.2. İnterventriküler Dissenkroninin Değerlendirilmesi

İnterventriküler dissenkronin mekanik olarak etkisi; sağ kalp kapaklarının açılması sol kalp kapaklarına göre daha erken olur, interventriküler septum hareketi sol

ventriküle doğru olur ve kalbin sistolik fonksiyonu ahenkli çalışmayan ventriküller nedeniyle azalır.

İnterventriküler dissenkroni apikal 5 boşluk görüntüden standart pulsed wave Doppler kullanılarak aort preeksiyon intervali, parasternal kısa eksenden pulmoner preeksiyon intervali ardışık 3 siklusun ortalaması alınarak ölçülür. Bu iki interval arasında 40 msn' den fazla fark olması ventriküller arası senkronizasyon bozukluğunun göstergesidir. Normalde bu süre 6 msn iken sol dal bloğunda bu fark yaklaşık 85 msn kadar uzadığı gözlenir. (Cazeau ve ark., 2003).

2.2.4.3. İnterventriküler Dissenkroninin Değerlendirilmesi

M-mod ekokardiyografi

Parasternal kısa eksen M-Mode görüntülemesi ile saptanan septum ve arka duvarın kasılma zamanlamaları arasındaki fark (SPWMD) ventrikül içi senkronizasyon bozukluğu varlığının gösterilmesinde kullanılabilir (Pitzalis ve ark., 2006). Anteroseptal ve arka duvar arası gecikme >130 msn ise ciddi radyal senkronizasyon bozukluğu var demektir. Pitzalis ve arkadaşları (Pitzalis ve ark., 2002), (Pitzalis ve ark., 2005), yaptıkları çalışmada septal ve arka duvarın kasılma zamanlamaları arasındaki farkın sol ventrikül dissenkronisini saptamada oldukça kullanışlı bir parametre olduğu ve 130 msn' nin üzerindeki değerlerde KRT uygulanan olgularda kalp yetersizliğinin progresyonundaki azalma ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Buna karşın Marcus ve arkadaşları (Marcus ve ark., 2005) ciddi hipokinezi ya da akinezi olduğunda bu kriterin ölçümünün çok zor olduğunu bulmuşlardır. Bu durum SPWMD kullanımı kısıtlayan ciddi bir dezavantajdır. Bu nedenle M-mod ekokardiyografinin tek başına dissenkroninin belirlenmesinde kullanımı önerilmemektedir (Gorcsan ve ark., 2008).

Doku Doppler ekokardiyografi

Doku Doppler görüntüleme (TDI) intraventriküler dissenkroninin belirlenmesi için longitudinal miyokardiyal velositelerin ölçümü esasına dayanır. Pulsed-wave- TDI (PW-TDI) ile yada renk kodlamalı TDI (C-TDI) ile global ve bölgesel sol ventrikül fonksiyonu, bölgesel miyokardiyal velositeleri ve bunların elektriksel aktivite (QRS

kompleksi) ile olan zaman ilişkileri değerlendirilebilmektedir. PW-TDI ile sadece tek bir noktadan myokardiyal velosite ölçümü yapılabilir (Penicka ve ark., 2004) (Bordachar ve ark., 2004). PW-TDI ile QRS kompleksinin başlangıcından sistolik hareketin başlangıcına kadar geçen süre ölçülmektedir. Septal ve lateral duvarlar arası gecikmenin 60 msn' den uzun olması intraventriküler dissenkroniyi göstermede sık kullanılan parametrelerdendir (Moss ve ark., 2009) (Linde ve ark., 2010) (Bank and Kelly, 2006). Eş zamanlı olarak farklı segmentlerin miyokardiyal hızları ölçülemediği için ölçümler her bir segment için peşi sıra tekrarlanır. Bu durum söz konusu teknik için önemli dezavantajları beraberinde getirmektedir.

C-TDI tekniği ile renk kodlamaları ile elde edilen farklı myokard segmentelerinin hızları eş zamanlı olarak elde edilebilir ve aynı grafik üzerinde değerlendirilebilir. Bu durum PW-TDI yönteminden kaynaklanan hatalardan büyük ölçüde izole olmuştur. Yapılan analizlerde erken pik hıza ulaşan segmentler yeşil, pik hıza ulaşmaları daha uzun süre alan segmentler ise kırmızı ya da turuncu renk ile kodlanır. İki segmentli modelde, apikal dört boşluk görüntüde septum ile lateral duvar arasında gecikme hesaplanabilmektedir. Yine, dört segmentli modelde septum, lateral, inferior ve anterior duvarların bazal segmentleri kullanılmaktadır. En erken pik yapan hız eğrisinin pik noktası ile en geç pik yapan eğrinin pik noktası arasında geçen sürenin 65 msn ve üzerinde olması LV dissenkronisi olarak tanımlanmaktadır (Bax ve ark., 2004). Yu ve ark. C-TDI yöntemini bir adım daha öne taşımışlar ve 12 segment modeli ileri sürmüşler. 6 farklı duvarın mid ve bazal segmentelerinin alındığı on iki segmentin gecikme sürelerinin standart sapması hesaplanarak "dissenkroni indeksi" elde edilir. Yu indeksi olarak da bilinen bu indeksin 33 msn' den uzun olması ya da 12 sol ventrikül segmentinden herhangi ikisi arasındaki gecikme 100 msn' den uzun ise ventrikül içi ileti gecikmesi var kabul edilir. Longitudinal senkronizasyon bozukluğunun Doppler yöntemi ile değerlendirilmesi, sol ventrikül yeniden şekillenmesindeki geri dönüş ve klinik düzleme yanıtlarını öngördürücü olduğu öne sürülmüştür (Yu ve ark., 2003)

C-TDI yönteminin en önemli dezavantajı bazı olgularda hangi sistolik hızın pik hız olduğunu belirlemede yaşanan güçlülüdür. Ek olarak pik velositelerin standart sapmalarının hesaplandığı teknikler oldukça zaman alıcı ve operatör bağımlılığı yüksek tekniklerdir.

Strain ve strain rate görüntüleme

Strain ve strain rate analizleri renk-kodlamalı TDI görüntülerinin çevrim dışı analizi ile elde edilir. Strain analizi sistol sırasındaki miyokardiyal deformasyonun yaygınlığını ve zamanlamasını, segmental uzama-kısalmanın söz konusu segmentin başlangıçtaki boyunun yüzdesi olarak elde etmemize olanak verir (Bax ve ark., 2004). Doku Doppler'e olan başlıca üstünlüğü aktif sistolik kontraksiyonu yani miyosit kısalmasını, miyokardiyal harekete bağlı pasif hareketten ayırt etmemize olanak sağlamasıdır. Bu özellikle skar dokuları olan iskemik kardiyomiyopati olgular için önemlidir. Böylelikle skar dokusunun pasif hareketlerini aktif miyosit kontraksiyonundan rahatlıkla ayırt edebilir. Apikal pencereden longitudinal, parasternal kısa eksende radyal ve sirküferansiyel miyokart deformasyonunu ölçebilir. Negatif strain inceme veya kısalmayı, pozitif strain ise kalınlaşma veya uzamayı ifade eder (Søgaard ve ark., 2002), (Bektaşoğlu ve ark., 2009). Radyal senkronizasyon bozukluğu benek takibi yöntemi kullanılarak rahatça değerlendirilebilir. Suffoletto ve ark. Yaptığı çalışmada ölçülen radial dissenkroninin >130 ms olmasının KRT' ye cevabın değerlerendirilmesinde sensitivitenin hayli yüksek olduğu gösterilmiştir (Suffoletto ve ark., 2006).Gerek longitudinal gerekse radyal strain eğrilerinden hesaplanan septum-serbest duvar gecikmesi KRT sonrası hacim cevabı ve sağkalım için öngördürücü bulunmuştur.

Üç boyutlu ekokardiyografi ile Dissenkroninin Değerlendirilmesi

Üç boyutlu ekokardiyografi multipl iki boyutlu kesitlerin rekonstrüksiyonu ile elde edilen yeni bir ekokardiyografik yöntemdir. SIV volümleri ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu yüksek doğruluk oranları ile hesaplanabilir (Kühl ve ark., 2004). Üç boyutlu ekokardiyografinin avantajı sol ventrikül segmentleri arasındaki senkroninin aynı kardiyak siklus içinde karşılaştırılmasına olanak sağlamasıdır. Dissenkroni durumunda her bir segmentin minimum hacim değişikliğinin gerçekleştiği noktada dispersiyon meydana gelir. Dispersiyonun derecesinin, SIV dissenkronisinin ciddiyeti ile korele olduğu gösterilmiştir (Kapetanakis ve ark., 2005). Ayrıca, bu

teknikle en geç aktive olan SIV segmenti saptanabilmekte ve optimal lead pozisyonunu belirlemede yardımcı olmaktadır.

2.2.5. KRT ile ilgili klinik çalışmalar

MUSTIC çalışmasında (Multisite Stimulation in Cardiomyopathies trial) ciddi KY' li, QRS süresi ≥ 150 ms olan, sinüs ritmindeki hastalar, üçer ay süreyle aktif uyarı olan ve olmayan dönemler kıyaslanarak, hastaların KRT' ye yanıtı değerlendirilmiştir. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi ile bazale göre, 6 dakika yürüme mesafesi, pik oksijen tüketimi, yaşam kalitesi ve NYHA sınıfında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptanmıştır (Linde ve ark., 2002)

MIRACLE çalışmasında (Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation trial) fonksiyonel kapasitesi NYHA sınıf III-IV, sol ventrikül EF' si \leq %35, QRS süresi ≥ 130 msn olan hastalar , KRT ve optimal medikal tedavi alan ve yalnızca medikal tedavi alan gruplara ayrılmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, KRT ile 6 dakika yürüme mesafesi, fonksiyonel kapasite, yaşam kalitesi ve ejeksiyon fraksiyonunda istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptanmıştır. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi grubunda hastaneye yatış ve intravenöz medikasyon gereksinimi kontrol grubuna göre belirgin şekilde daha az bulunmuştur (Abraham ve ark., 2002).

CARE-HF çalışmasında (Cardiac Resynchronisation in Heart Failure trial) fonksiyonel kapasitesi NYHA sınıf III-IV, sol ventrikül EF' si \leq %35 ve geniş QRS süresi olan hastalarda, KRT' nin optimal medikal tedaviye mortalite açısından üstün olduğu gösterilmiştir. Kardiyovasküler hastalıklara bağlı hastane yatışı ve tüm nedenlere bağlı mortalitede %37 göreceli risk azalması görülmüştür (Cleland ve ark., 2005)

COMPANION çalışmasında (Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure trial) sol ventrikül EF' si \leq %35, QRS süresi ≥ 120 msn, fonksiyonel kapasitesi NYHA sınıf III-IV olan hastalar, optimal medikal

tedavi, optimal medikal tedavi ile birlikte yalnızca KRT (KRT-P), optimal medikal tedavi ile birlikte defibrilatör özellikli KRT (KRT-D) olmak üzere randomize edilmiştir. Tüm nedenlere bağlı mortalite ve tüm nedenlere bağlı hospitalizasyon ve kalp yetersizliğine bağlı ölüm ve hospitalizasyon azalmıştır. İlk defa bu çalışmada KRT'nin mortalite üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir (Bristow ve ark., 2004).

MIRACLE-ICD çalışmasında (Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation - ICD) optimal medikal tedaviye rağmen NYHA sınıf III-IV semptomları, QRS süresi 130 msn üzerinde, ejeksiyon fraksiyonu %35 veya altında olan hastalar dahil edilmiştir. Altı aylık takip sonucunda, KRT grubunda yaşam kalitesi ve fonksiyonel kapasite anlamlı derecede iyileşirken, 6 dakika yürüme mesafesinde değişiklik olmamıştır. Sol ventrikül boyut ve fonksiyonlarında, sağkalım ve hastaneye yatış oranlarında da belirgin farklılık izlenmemiştir (Young ve ark., 2003).

PATH-CHF çalışmasında (Pacing Therapies for Congestive Heart Failure) optimal medikal tedavi alan NYHA sınıf III-IV, QRS süresi ≥ 120 msn olan hastalar alınmıştır. Tek ventrikülün veya her iki ventrikülün eş zamanlı stimülasyonunun kısa ve uzun dönem etkileri karşılaştırılmıştır. Univentriküler ve biventriküler stimülasyonun klinik etkileri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi ile maksimal oksijen tüketimi ve 6 dakikalık yürüyüş mesafesinde belirgin artış meydana gelmiş ve bu iyileşmeler tedavinin 12. ayından sonra da devam etmiştir (Auricchio ve ark., 2002).

CONTAK-CD çalışması, KRT ile ICD kombinasyonunun etkinliği ve güvenilirliğini değerlendirmektedir. KRT ve ICD implante edilen hastaların KRT ve kontrol (KRT kapalı) gruplarına randomize edilmiştir. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi ile pik oksijen tüketimi ve 6 dakika yürüme mesafesi belirgin şekilde iyileşmiştir. Sonuç olarak, semptomatik kalp yetmezliği ve intraventriküler ileti gecikmesi ile birlikte ICD endikasyonu olan hastalarda KRT fonksiyonel durumu iyileştirmektedir (Higgins ve ark., 2003)

RETHIN Q çalışmasında, optimal medikal tedaviye karşın NYHA sınıf III-IV kalp yetersizliği olan, beraberinde QRS kompleksi süresi 120 ms'den kısa veya QRS süresi 120-130 ms arasında olan hastalar KRT grubu ve kontrol grubuna randomize edilmiştir. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi grubunda QRS süresi 120-130 ms arasında olan hastalarda fonksiyonel kapasitede ve zirve oksijen tüketiminde iyileşme tespit edilirken, 6 dakikalık yürüme testinde ve yaşam kalitesi skorunda bir fark izlenmemiştir. Bu çalışma özellikle QRS süresi 120 ms'nin altında olan, NYHA sınıf III-IV kalp yetmezliği olan hastaların kardiyak resenkronizasyon tedavisinden yarar görmediğini gösteren ilk prospektif randomize, kontrollü çalışmadır (Beshai ve ark., 2007).

DESIRE çalışmasında kalp yetersizliği olan hastalarda mekanik dissenkronizasyonu gösteren ekokardiyografik indekslerin KRT' ye yanıtı belirlemede anlamlı olup olmadığı araştırılmıştır. Küçük bir hasta grubu ile yapılan tek merkezli çalışmada ekokardiyografik mekanik dissenkroni parametrelerinin KRT' ye cevabı belirlemede yararlı olduğu bulunmuştur. Çalışmanın sonlanım noktalarından olmamasına rağmen, çalışmada gösterilen diğer şaşırtıcı bir sonuç QRS süresinin KRT' ye cevabı belirlemede öneminin olmadığıdır (Cazeau ve ark., 2008)

MADIT-CRT çalışmasında kalp yetersizliği nedeniyle optimal medikal tedavi alan hastalar QRS > 130 ms, sinüs ritminde olan hastalar KRT-P ve KRT-D gruplarına ayrıldı. 2.5 yıla yakın takip süresi içinde KRT-D grubundaki hastalarda hastaneye yatış ve sol ventrikül sistol sonu hacminde azalma oldu fakat mortalitede azalma olmadı (Moss ve ark., 2009).

REVERSE-HF çalışmasında (The Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction trial), sol ventrikül EF' si \leq %40, QRS süresi \geq 120 ms, fonksiyonel kapasitesi NYHA I ve II olan, KY' li hastalar, KRT-açık ve KRT-kapalı grupları olarak randomize edilmiştir. Her iki grupta, birincil sonlanım noktasında (KY nedenli hastane yatışı, kötüleşen fonksiyonel kapasite- NYHA sınıfı, yaşam kalite skoru) belirgin bir farklılık görülmemiştir (Linde ve ark., 2008).

RAFT çalışmasında (Resynchronization/Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial) fonksiyonel kapasitesi NYHA sınıf I-II olan KY hastaları 40 ay süreyle izlenmiştir. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi fonksiyonel kapasitesi NYHA sınıf II olan grupta, hem ölüm hem de hastaneye yatıŖdan bağımsız faydalı etkisi görülmüŖtür. Kardiyak resenkronizasyon tedavisinin, fonksiyonel kapasite NYHA sınıf II KY hastalarında mortaliteyi azalttığı, ilk kez bu çalışmasıyla gösterilmiştir (Tang ve ark., 2010).

2.2.6. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi için kılavuz önerileri

GeliŖmiş ölkelerde eriŖkin popölyasyonun yaklaşık %2' si kalp yetersizliğine sahip olup, hastaların çoğu 70 yaŖ üstüdü ve yaklaşık yarısı SIV-EF < %50' dir. Mevcut kılavuzların kriterlerine dayanarak kalp yetersizliği hastalarının yalnızca (belki %5-%10 kadarı) küçük bir bölümü KRT ye uygundur. EuroHeart Failure çalışmasının datalarını ve hastane çıkıŖı istatistikleri incelendiğinde her yıl bir milyon popölyasyonun dörtyüzünün KRT uygun olabileceği tahmin edilmektedir (Liang ve ark., 2011).

Kalp yetersizliği nedeniyle hospitalize edilen hastaların sürekli medikal tedaviye rağmen bir yıllık mortalitesi yaklaşık %20civarında iken , >75 yaŖ üstünde %40' a çıkmaktadır. Avrupa Kalp Cemiyeti çalışmlarında KRT sonrası bir yıllık mortalite %10'un altında bulunmuŖtur (Moss ve ark., 2009). Kalp yetersizliği hastalarında resenkronizasyon tedavisi için endikasyonlar ve öneriler "Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği Tanı ve Tedavisine Yönelik 2012 Avrupa Kalp Cemiyeti" kılavuzundan uyarlanarak yapılan Tablo 5,6,7,8,9,10' da gösterilmiştir (Brignole ve ark., 2013), (McMurray ve ark, 2012)

Tablo 5: Sinüs ritmindeki hastalarda kardiyak resenkronizasyon tedavi endikasyonları

Sinüs Ritmindeki Hastalarda Kardiyak Resenkronizasyon Tedavi Endikasyonları	Öneri Düzeyi	Kanıt Düzeyi
Sol dal bloğu var; QRS süresi ≥ 150 msn, sinüs ritminde olan kronik kalp yetersizliği, sol ventrikül EF \leq %35, OMT' ye rağmen NYHA sınıf II, III ve IV olanlarda	I	A
Sol dal bloğu var; QRS süresi 120-150 msn, sinüs ritminde olan kronik kalp yetersizliği, sol ventrikül EF \leq %35, OMT' ye rağmen NYHA sınıf II, III ve IV olanlarda	I	B
Sol dal bloğu yok; QRS ≥ 150 msn, sinüs ritminde olan kronik kalp yetersizliği, sol ventrikül EF \leq %35, OMT' ye rağmen NYHA sınıf II, III ve IV olanlarda	IIa	B
Sol dal bloğu yok; QRS süresi 120-150 msn, sinüs ritminde olan kronik kalp yetersizliği, sol ventrikül EF \leq %35, OMT'ye rağmen NYHA sınıf II, III ve IV olanlarda	IIb	B
QRS süresi < 120 ms olan kronik KY hastalarına KRT önerimez	III	B

OMT: Optimal medikal tedavi, EF: Ejeksiyon fraksiyonu,

KRT: Kardiyak resenkronizasyon tedavisi, KY: Kalp yetersizliği

Tablo 6: Kalıcı atriyal fibrilasyonlu hastalarda KRT endikasyonları

Kalıcı Atriyal Fibrilasyonlu Hastalarda Kardiyak Resenkronizasyon Tedavi Endikasyonları	Öneri Düzeyi	Kanıt Düzeyi
QRS süresi ≥ 120 msn, atriyal fibrilasyonu olan, kronik kalp yetersizliği, sol ventrikül EF \leq %35, OMT' ye rağmen NYHA sınıf II, III ve IV olanlarda, ayrıca %100' e yakın biventriküler uyarı oranı sağlanabilecekse	IIa	B
Tam olmayan biventriküler uyarı durumunda AV kavşak ablasyonu eklenmelidir.	IIa	B
QRS süresi ≥ 120 msn, atriyal fibrilasyonu olan, kronik kalp yetersizliği, sol ventrikül EF \leq %35, OMT' ye rağmen NYHA sınıf II, III ve IV olan ancak biventriküler uyarı tam olarak sağlanamayan hastalarda AV nod ablasyonu yapılması	IIa	B
Atriyal fibrilasyonu olup, hız kontrolü amaçlı AV nod ablasyonu yapılacak hastalara düşük sol ventrikül EF mevcutsa	IIa	B

OMT: Optimal medikal tedavi, EF:Ejeksiyon fraksiyonu, AV:Atriyoventriküler

Tablo 7: Geleneksel pacemaker endikasyonu ve kalp yetersizliği olan hastalarda kardiyak resenkronizasyon tedavisine yükseltme veya de novo yerleştirme endikasyonu

Geleneksel Pacemaker Endikasyonu ve Kalp Yetersizliği olan Hastalarda Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisine Yükseltme veya De novo Yerleştirme Endikasyonu	Öneri Düzeyi	Kanıt Düzeyi
1)Geleneksel pacemaker veya ICD’ den yükseltme Ventriküler uyarı yüzdesi yüksek ve sol ventrikül EF \leq %35 olan, OMT’ye rağmen NYHA sınıf III ve ayaktan sınıf IV (son bir ayda hastane yatışı olmamış ve 6 aydan daha uzun yaşam beklentisi olan) fonksiyonel kapasitesinde kalan KY hastalarında KRT düşünölmelidir.	I	B
2) De novo kardiyak resenkronizasyon tedavisi Yüksek oranda ventriküler uyarı beklenen, sol ventrikül EF’ si düşük KY hastalarında, KY kötüleşme riskini azaltmak için KRT düşünölmelidir.	IIa	B

OMT: Optimal medikal tedavi, EF:Ejeksiyon fraksiyonu, AV:Atriyoventriküler, KRT:Kardiyak resenkronizasyon tedavisi, ICD: implante edilebilen defibrilatör

Tablo 8: Birlikte İmlante Edilebilen Kardiyoverter Defibrilatör Endikasyonu (Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi)

Birlikte İmlante Edilebilen Kardiyoverter Defibrilatör Endikasyonu (Karadiyak Resenkronizasyon Tedavisi)	Öneri Düzeyi	Kanıt Düzeyi
İmlante edilebilir kardiyak defibrilatör implantasyonu planlandığında endikasyon varlığında KRT önerilir.	I	A
KRT planlandığında, bazı klinik durumları taşıyan hastalara KRT-D cihazı düşünülmelidir.	IIa	B

KRT-P :Kardiyak resenkronizasyon tedavisi ve pacemaker,

KRT-D: Kardiyak resenkronizasyon tedavisi ve defibrilatör

Tablo 9: Birinci korumada defibrilatör ile birlikte kardiyak resenkronizasyon tedavisi ya da pacemaker ve kardiyak resenkronizasyon tedavisi seçiminde klinik öneriler

Birinci Korumada Defibrilatör ile Birlikte Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi ya da Pacemaker ve Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi Seçiminde Klinik Öneriler	
KRT-P LEHİNE FAKTÖRLER	KRT-D LEHİNE FAKTÖRLER
İleri kalp yetersizliği	Yaşam beklentisi >1 yıl
Ciddi böbrek yetersizliği ya da diyaliz	Kararlı kalp yetersizliği, NYHA sınıf II
Eşlik eden diğer önemli hastalıklar	İskemik kalp hastalığı
Zayıflık, Kaşeksi	Eşlik eden hastalık olmadığı durum

KRT :Kardiyak resenkronizasyon tedavisi,

KRT-D: Kardiyak resenkronizasyon tedavisi ve defibrilatör

Tablo 10: Birincil korumada kardiyak resenkronizasyon tedavisi ve pacemaker ile kardiyak resenkronizasyon ve defibrilatörün karşılaştırılması

Birinci Korumada Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi ve Pacemaker İle Kardiyak Resenkronizasyon ve Defibrilatörün Karşılaştırılması		
	KRT-D	KRT-P
Mortalitede azalma	Kanıt düzeyi benzerdir fakat KRT-D biraz daha iyidir	Kanıt düzeyi benzerdir fakat KRT-P biraz daha kötüdür
Komplikasyonlar	Daha yüksek	Daha düşük
Maliyetler	Daha yüksek	Daha düşük

KRT-P :Kardiyak resenkronizasyon tedavisi ve pacemaker,

KRT-D: Kardiyak resenkronizasyon tedavisi ve defibrilatör

2.2.7. Kardiyak resenkronizasyon tedavisinde cihaz implantasyon prosedürü

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi amacıyla üç odacıklı kalp pili yerleştirilmektedir. Sağ atrium, sağ ventrikül ve koroner sinüs yan dalları vasıtasıyla sol ventriküle elektrod yerleştirilir. Sağ ventrikül elektrodunun daha önce yerleştirilmesi sıklıkla tercih edilmektedir. Nedeni AV nod altı ileti gecikmesi olan bu hastalarda koroner sinüs kateteri yerleştirilmesi sırasında gelişmesi muhtemel AV bloktur. SIV elektrodu koroner sinüs yoluyla yerleştirilir. Girişim sırasında önerilen teknik koroner sinüse kılavuz kateter yerleştirilmesidir. Koroner sinüse kılavuz kateter doğrudan yerleştirilebilir veya boya verilerek koroner sinüs ağzı saptanır. Kılavuz kateter içinden inner kateter, elektrofizyoloji kateteri, perkütan koroner girişim veya koroner diagnostik kateter geçirilerek koroner sinüs kanülize edilebilir. Koroner sinüs anjiyografisi yapılarak koroner venöz anatomi belirlenir, sol ventrikül serbest duvarından

gelen venler tespit edilerek elektrod bu venlere yerleştirilir. Elektrod yerleşimi için sol ventrikül lateral ve posterolateral dallar sıklıkla tercih edilir. Elektrod yeri sol anterior oblik pozisyonda floroskopi ile değerlendirilir (Oto ve ark., 2006)

2.2.8. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi cihaz implantasyon komplikasyonları

Biventriküler kalp pili işlemi standart çift odacıklı pacemaker ve ICD sistemlerine oranla daha fazla preoperatif, intraoperatif ve postoperatif riske sahiptir. Çalışmalarda standart kalp pili işlem komplikasyonlarına ilaveten %1-2 düzeyinde koroner sinüs diseksiyonu, perforasyonu ve tamponat gibi komplikasyonlar bildirilmiştir. Ayrıca yapılan çalışmalarda geç dönem elektrot komplikasyonu, sol ventrikül elektrodunun yerinden kayması, cihazın infeksiyonu görülmüştür (Cazeau ve ark., 2001), (Paulus ve ark., 2007), (Egoavil ve ark., 2005)

2.2.9. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi sonrası izlem

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi yararını en üst düzeye çıkarmak için uygun tedavilerin yapılması ve hastaların yakın izlenmesi önemlidir. Kalp yetersizliği tedavisi sürmeli ve optimum hale getirilmelidir. Hasta izlemesi, standart teknik inceleme (özellik olmayan) ve özellikli KRT-P ya da KRT-D cihaz kontrolüyle yapılır. Bu işlemin odak noktasını, pacemaker bölgesinin muayenesi, işlemle ilişkili komplikasyonların saptanması, düzeltilmesi ve cihazın optimum şekilde programlanması oluşturmaktadır. Hastanın taburcu edilmeden önceki bakımında ise, klinik değerlendirmenin yanı sıra optimum AV ve VV aralıkları değerlendirmesini de kapsayan KRT cihaz programlaması bulunmalıdır. Hastalar taburcu edildikten 1 ay sonra yeniden görülmeli ve daha sonrası için 3-6 ay aralıklı ziyaretler planlanmalıdır. Tipik bir cihaz izleme süreci; uyarı sisteminin incelenmesi, telemetri verilerinin incelenmesi, temeldeki ritmin değerlendirilmesi, algılama testleri, atriyal ve sol/sağ/biventriküler uyarı eşiği ve cihazın işlevinin optimum olması ile cihazın uzun ömürlü olması için uygun programlama bu testler arasında yer almaktadır. Kalp yetersizliği için önemli aygıt özellikleri %100 biventriküler uyarı verilmesi, üç bağımsız uyarının ve algılama kanallarının işlevinin

değerlendirmesi, AV ve VV aralıklarının optimum şekilde programlanması, atriyal aritmi tedavisi ve ventrikül aritmilerinin gözetimi konularıdır.

2.2.10. Kardiyak resenkronizasyon tedavisine yanıtın değerlendirilmesi

Güncel QRS kriterleri temel alınarak seçilmiş KRT hastalarının % 30' u tedaviden fayda görmemektedir. Semptomlarda iyileşme veya kötüleşme görülmemekte, ventriküler yeniden şekillenmenin düzelmesine yönelik ekokardiyografi kanıtı bulunmamaktadır. Kardiyak resenkronizasyon tedavisine yanıtın değerlendirilmesi için objektif kriterlerden bir tanesi, seri ekokardiyografi incelemesi (genelde KRT' den 3-6 ay sonra) ile sol ventrikül hacminde azalma ve sol ventrikül EF' sinde artış olduğunun yani yeniden şekillenmenin tersine döndüğünün gösterilmesidir (Ypenburg ve ark., 2009) (Yu ve ark., 2004), (Yu ve ark., 2005).

Claudia Ypenburg ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, KRT uygulanan hastaların klinik durumları cihaz implantasyonu öncesi ve sonrası karşılaştırılmıştır. Çalışmalarda sol ventrikül sistol sonu hacmindeki değişime göre hastalar negatif yanıtlı, yanıtız, yanıt veren ve süper yanıt veren gruplara ayrılarak son nokta olan mortalite ve hastaneye yatış oranları değerlendirilmiştir . Süperyanıt veren grupta QRS süresinin daha uzun, sol dal bloğunun daha sık, mitral yetersizliğinin daha az ve senkronizasyon bozukluğunun daha belirgin olduğu saptanmıştır (Ypenburg ve ark., 2009). Subjektif veya kısmen objektif olan fonksiyonel kapasitenin yanıtı değerlendirmek için kullanıldığı çalışmalarda ise tedaviye yanıt vermeyen hastaların oranı düşüktür. Daha objektif bir kriter olan sol ventrikülün yeniden biçimlenmesinin yanıt olarak değerlendirmede kullanıldığı çalışmalarda ise yanıtızlık oranı daha yüksektir. Farklı son noktalara göre KRT' ye yanıtın değerlendirilmesi değişik serilerin sonuçlarını karşılaştırmayı zorlaştırmaktadır. Bu nedenle SIV yeniden biçimlenmesi, KY çalışmalarında giderek artan oranda sonlanım noktası olarak kullanılmaktadır (Yu ve ark., 2005), (Cohn, 2004). Bunun dışında bazı araştırmacılar cihaz implantasyonu sonrası ciddi oranda plasebo etkisi görüldüğünü de bildirmişlerdir (Abraham, 2000), (Mehra and Greenberg, 2004). Kardiyak resenkronizasyon tedavisine olumlu yanıtın klinik ve bazı temel ekokardiyografi göstergeleri Tablo 11' de gösterilmiştir.

Tablo 11: KRT' de olumlu yanıtın klinik ve ekokardiyografik göstergeleri

KLİNİK YANIT	EKOKARDİYOĞRAFİK YANIT
NYHA sınıf artışı (>1)	EF' de ; >%5 mutlak, >%25 göreceli artış
Minnesota kalp yetersizliği yaşam skorunda düzelme (>10 puan)	dP/dt max artışı
Egzersiz testinde VO ₂ max artışı (>1ml/kg/dk)	Mitral yetersizliğinde azalma
Hastaneye yatışta azalma	Miyokart performans indeksinde azalma
Ölümden azalma	Sistol sonu hacminde >% 15 azalma
	Sol atrium hacminde azalma

VO₂: Zirve oksijen tüketimi

2.2.11. Kardiyak resenkronizasyon tedavisine yanıtızsızlık nedenleri

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi intraventriküler ileti defekti olan NYHA sınıf II, III ve IV kalp yetersizliği hastalarında yaşam kalitesini egzersiz performansını ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu artırır, kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatışlarını ve mortaliteyi azaltır (McAlister ve ark., 2004), (Bristow ve ark., 2004), (Linde and Daubert, 2010). Ancak KRT uygulanan hastaların yaklaşık dörtte biri bu tedaviden fayda görmemektedir (Abraham ve ark., 2002), (Bristow ve ark., 2004). Hastaların KRT uygulanmasında farklı oranlarda yanıt vermesinin altında birçok faktör vardır. Değişen derecede mekanik asenkroninin bulunması, LV stimülasyon alanlarının değişkenliği ve kalp yetersizliğinin farklı etiyojilerde olması başta gelen faktörlerdendir. Yanıtızsızlık nedenlerini kısaca özetlemek gerekirse; (van Bommel ve ark., 2009), (Ypenburg ve ark., 2009)

Hasta seçimi ile ilgili;

- Senkronizasyon bozukluğu değerlendirilmesindeki sorunlar
- QRS süre ve morfolojisi
- Organik kalp hastalığı veya konjenital kalp hastalığına bağlı KY olanlar
- Başka bir hastalık nedeniyle yaşam beklentisi düşük olan hastalar
- Erken kardiyomyopati
- İskemik kalp hastalığı
- Geniş skar dokusu
- Erkek cinsiyet
- İleri dilate sol ventrikül
- Mitral yetersizliği
- Koroner sinüs anatomisinin uygun olmaması
- Myokardiyal viabilite
- Hücresele reseptör polimorfizmi
-

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi implantasyonu sonrasında;

- Uygunsuz AV ve VV gecikme ayarı, optimal olmayan programlama

- Medikal tedaviye uyumsuzluk
- Elektrodla ilgili problemler,
- Sol ventrikül elektrod yerleşim yeri
- Kronik böbrek yetersizliği
- Aritmiler ve yetersiz pil uyarısı

Sonuç olarak kardiyak resenkronizasyon tedavisine olumlu yanıt için hasta seçiminde mutlaka kişisel değerlendirme yapılması, optimal medikal tedavinin uygulanması, sol ventrikül lead yerleşim bölgesinin skar alanından uzak ve en geç kasılan bölgeye yapılması, uygun cihaz programlanması ve implantasyon sonrası dikkatli takip edilmesi önem arz etmektedir. (Singh and Gras, 2012). Yeni gelişen KRT implantasyon yöntemleri olan multisite uyarı ve sol ventrikül endokardiyal uyarı yöntemleri ile belkide tedaviye yanıtı azalacaktır (Leclercq ve ark., 2008).

2.3. KARDİYAK RESENKRONİZASYON TEDAVİSİNİN OPTİMİZASYONU

KRT implante edilirken ventriküllerin eş zamanlı olarak uyarıldığı, AV gecikmesinin 100 - 120 ms' lik sabit süreye ayarlandığı, sol ventrikül elektrodunun ise mümkünse lateral yada posterolateral vene yerleştirildiği şekilde ampirik bir uygulama yapılmaktadır. Bu uygulama önceki klinik çalışmalardaki kanıtlardan ve patofizyolojik sebeplerden geliştirilmiştir (Bristow ve ark., 2004), (Cleland ve ark., 2005). Optimizasyon yöntemleriyle; biventriküler uyarı yüzdesini artırmak, sol ventrikül dissenkronisini azaltmak, sol ventrikül elektrodunun en iyi pozisyonunu seçmek, en iyi AV aralığını sağlayarak sol ventrikül doluşuna sol atriyumun katkısını arttırmak hedeflenmektedir.

Gözlemsel çalışmalarda KRT' ye zayıf cevabın belirleyici faktörleri AV ve/veya VV gecikmenin suboptimal ayarlanması olduğu gösterilmiştir (Behar ve ark., 1993). Bazı küçük randomize çalışmalarda AV ve/veya VV gecikmenin optimizasyonunun kalp yetersizliği semptomlarında ve kalp yetersizliği nedeni hastaneye yatışlarda - özellikle iskemik kalp yetersizliği hastalarında- önemli gelişmeler gösterdi (Sawhney ve ark., 2004), (Vidal ve ark., 2007), (Topilski ve ark., 2006).

Fakat bu sonuç çok merkezli çalışmaların sonuçları ile uyumlu değildi (Ritter ve ark., 2012), (Abraham ve ark., 2010).

Günümüzde ekokardiyografik ve ekokardiyografik olmayan yöntemler kullanılarak yapılan optimizasyon çalışmaları devam etmektedir. Bugün için uygulanan teknikler arasında standart, etkinliği kanıtlanmış ve güvenilirliği yüksek bir yöntem için ortak karara varılmamıştır. Birçok yöntem arasında ekokardiyografik yöntemler sıklıkla kullanılmaktadır.

Resenkronizasyon tedavisine yanıtız hastalarda optimizasyon işlemi ile uzun dönemde yanıt artırılabilir mi veya sağlanan faydanın en üst seviyeye çıkarıldığı hasta grubu (superresponder) oluşturmak mümkün mü, sorularının cevabı bilinmemektedir (Bhan ve ark., 2008). Yapılan çalışmalar sonucunda optimizasyon işlemi için yapılacak ölçümlerin zaman alıcı olması, uygun metodun kanıtlamaması, bu konuda tecrübeli ve eğitilmiş kişi sayısının yeterli olmaması nedeniyle KRT optimizasyonunun uygulanması yeterince yaygınlaşmamıştır. 2013 yılında Avrupa Kalp Cemiyeti' nin yayınladığı kardiyak pacemaker ve kardiyak resenkronizasyon kılavuzunda rutin olarak KRT hastalarına optimizasyon yöntemi uygulanmasını önermemektedir (Brignole ve ark., 2013). Sonuç olarak optimizasyon çalışmalarının amacı KRT tedavisine yanıtızlık durumunu azaltmaktır.

2.3.1. Kardiyak resenkronizasyon tedavisinin optimizasyon yöntemleri

Kardiyak resenkronizasyon tedavisinin optimal programlaması, atriyoventriküler süre ve her iki ventrikül elektrodu uyarı zamanlamasının (V-V aralık) sol ventrikül fonksiyonlarına en iyi katkıyı sağlayacak şekilde ayarlanması kastedilir. Cihaz programlamasında özgül olarak atriyal-eşzamanlı (sinüs ritmi bulunan hastalarda) kalıcı biventriküler uyarının aşağıdaki şekilde sağlanması amaçlanmalıdır (Bhan ve ark., 2008).

- Atriyoventrikül aralığının optimum hale getirilmesi
- Ventriküloventrikül aralığının optimum hale getirilmesi
- Üst izleme sınırlarının belirlenmesi (en hızlı sinüs ritminden daha hızlı olmalıdır)
- Otomatik moda geçişin ayarlanması

- Hıza yanıtı ayarlama
- Aritmilerin saptanması için tanısal işlevlerin ayarlanması

2.3.2. Atriyovenriküler gecikme optimizasyonu

AV optimizasyonunda amaç; sol ventrikül doluş süresini uzatmak ve bunun yanında atriyum sistolünü ventrikül sistolünün izlemesini sağlamaktır.

Atriyovenrikül süresinin uzaması sonucunda atriyum kasılması erken diyastol esnasında olur ve atriyum gevşemesi ventrikül sistolünden ziyade geç ventrikül diyastolünde gerçekleşir. Atriyum gevşemesi sonucunda geç diyastolik dönemde sol atriyum basıncının azalması, sol atriyum-sol ventrikül arası basınç gradientini ortadan kaldırır. Sonucunda, diyastolik doluş zamanı kısalır, daha mitral kapak kapanmadan diyastolik mitral yetersizliği oluşturur. Çünkü sol ventrikül, uygun zamanlı atriyum kasılması ile gerçekleşen diyastol sonu basınç artışını kaybeder (Powell ve ark., 2009).

Atriyovenriküler gecikmenin çok kısa tutulması atriyum kasılmasının kapalı mitral kapaklara karşı gerçekleşmesine, mitral A dalgasının yok olmasına veya A dalgasının kesilmesine neden olur.

Optimal AV ayarında mitral E ve A dalgası ayrılır, A dalgası belirginleşir, diyastolik mitral yetersizlik kaybolur, sol ventrikül debisinin artar (Jansen ve ark., 2006). En çok ekokardiyografik yöntemler kullanılsa da girişimsel sol ventrikül dp/dt max ölçümü, impedans kardiografi, pulse oksimetre kullanılarak parmaktan bakılan fotopletismografi, kalp içi elektrogram, zirve endokardiyal akselerasyon ölçümü ve otomatik algoritmalar (QuickOPT gibi) kullanılan yöntemler arasındadır. Ayrıca kalp hızının arttığı, farklı vücut pozisyonlarında optimal AV gecikme değişmektedir. Bu durum yeni optimizasyon çalışmalarının efor testi gibi kalp hızının arttığı durumlarda yapılmasına yönlendirmiştir. Sonuç olarak optimal AV gecikme süresi için yapılan çalışmalarda hem erken dönemde, hem de geç dönemde herkes için geçerli bir yöntem henüz bulunamamıştır. İnvaziv dp/dt ölçümü kabul edilebilir en değerli yöntem gözükmektedir. Her hasta için SV doluş ve atım oranını en iyi arttıran değerlerde optimal AV intervali ayarlanmalıdır. Ayrıca implantasyon sonrası 3. ayda tekrar AV gecikme süresinin değerlendirilmesi önerilmektedir.

2.3.3. Atriyovenriküler gecikme optimizasyonunda ekokardiyografik yöntemler

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

Ritter metodu: Algoritma aslında AV blok ile RV pacing sırasında AV intervallerini optimize etmek için geliştirilmişti, ancak yaygın şekilde KRT optimizasyonu için kabul edildi. Mitral akım pulse wave Doppler kullanılarak en kısa AV gecikme (60msn veya daha kısa) ve en uzun AV gecikme (200 msn veya daha uzun) ayarlanarak gerçekleştirilir. Bu ayarların tamamında QA aralığı (EKG’de Q dalgasının başlangıcından, mitral akımın A dalgasının sonuna kadar olan süre) hesaplanır. Daha sonra formül kullanılarak optimal AV gecikme süresi hesaplanır (Ritter ve ark., 1999).

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

Ishikawa metodu: Uzun AV gecikme süresi seçilir. Bu, sistolik mitral yetersizlik başlarken, diyastolik mitral yetersizlik veya eşacimli kasılmaya kadar diyastazise neden olur. Diyastolik mitral yetersizlik veya diyastazisin süresi, uzun AV intervalinden çıkarılarak optimum AV süresi elde edilir

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

Iterative metodu: Uzun bir AV gecikmesiyle başlar ve A dalgası kesilmesi olana kadar AV gecikme 20 ms intervalleri içinde kısaltılır, daha sonra mitral A dalgasının tam oluştuğu en kısa optimal süre ayarlanana kadar 10 msn aralıklarla AV değeri artırılır. Optimal AV gecikme mitral A dalgasının kesilmediği en uzun diyastolik doluş zamanı ile karakterizedir (Meluzin ve ark., 2004), (Cleland ve ark., 2001).

Sol ventrikül çıkış yolundan ileri akımın, zaman – hız -integrali metodu (SIVÇY – HZI): AV süreleri, tipik olarak 20 msn farkla incelenir ve biventriküler uyurum yapılır. En geniş zaman – hız integrali, en yüksek atım hacmi ve büyük

olasılıkla optimal AV süresidir (Sawhney ve ark., 2004). SIVÇY-HZI metodu AV optimizasyonu için de kullanılabilir ama genellikle VV optimizasyonu için tavsiye edilir. Tekniği anlatan makaleler genellikle, ayar başına olan tek bir ritim üzerinde yürütülen bir süreci gösterse de, sıklıkla 3 atımlık SIVÇY-HZI' nin ortalamasının alınması tavsiye edilmektedir (Waggoner ve ark., 2008). Aynı yaklaşım, VV gecikme optimizasyonu için de geçerlidir.

Miyokard performans indeksi hesaplama metodu (MPI): Bilimsel literatürdeki kullanımına ait nispeten az örnek vardır. MPI en düşük olduğu gecikme, en optimal gecikme olarak kabul edilebilir.

2.3.4. Ventrikül – Ventrikül aralığının optimizasyonu

Ventrikül içi ileti gecikmesi olan dilate kardiyomyopati hastalarda; özellikle sol dal bloğu varlığında ilk önce septum, en geç sol ventrikül lateral duvarı kasılmaktadır. Bu durumda amaç serbest duvar ile septumun birlikte kasılmasını sağlamaktır. Sağ ventrikül apeksine ve koroner sinüs yoluyla sol ventrikül serbest duvarına yerleştirilmiş elektrodlardan eş zamanlı uyarı ile bu başarılamayabilir. Bu gibi durumlarda ardışık stimülasyon ile daha iyi sol ventrikül senkronisi sağlanmaktadır. Ardışık stimülasyonda her iki elektrod uyarı zamanları arasında bir gecikme süresi (V-V aralığı) gereklidir. Ardışık biventriküler stimülasyonda, sol ventrikül veya sağ ventrikül stimülasyonu diğerinden 20-60 msn önce olmaktadır. KRT hastaları ile yapılan küçük çaplı çalışmalarda bu hasta grubunda ardışık stimülasyonun, eş zamanlı stimülasyona kıyasla sistolik fonksiyonu ve/veya dissenkroniyi düzelttiği gösterilmiştir. Merkezler, AV optimizasyonunun da yapıldığı gibi tüm KRT hastalarında V-V arası sürenin optimizasyonunun yapılmasına veya KRT' ye cevap vermeyenlerde bu işlemin yapılmasına karar vermelidir. Bu yöntemlerin temeli kardiyak fonksiyonun etkinliğini açıklayarak bazı değişkenleri ölçmek ve daha sonra bu değişkeni en iyi hale duruma getiren pacemaker ayarını seçmektir. Bu; invaziv olarak cihaz implantının süresi boyunca, ya da non-invaziv olarak ekokardiyografi, empedans kardiyografi veya kan basıncı ölçümleri kullanılarak ölçülebilen bir dizi fizyolojik ölçümlerle uygulanabilir. Ventriküller arası gecikme süresi, invaziv yöntemlerle dP/dt max ölçümü, doku Doppler

yöntemleri ile SIVÇY-HZİ hesaplama, EKG, renk kodlamalı doku Doppler, intrakardiyak elektrogram, strain ve strain rate ölçümü gibi yöntemlerin kullanılmasıyla da ayarlanabilir.

Uygun ventriküller arası gecikme süresinin değerlendirilmesi için henüz standart bir yöntem saptanamamıştır. Yapılan çalışmalarda genellikle SIVÇY-HZI ölçülerek kullanılır. Randomize olmayan üç çalışmada ayarlanan VV gecikme optimizasyonunda LVOT TVI kullanılarak hesaplanan kardiyak çıktı ampirik yapılan ayarlamadaki değerden daha yüksek bulunmuştur, fakat klinik yanıtlarda belirgin iyileşme olmamıştır (Bhan ve ark., 2008), (Naqvi ve ark., 2006).SIVÇY-HZI ölçümü, apikal beş boşluk görüntüden -prob sol ventrikül çıkış yolunda sabit tutularak- nabız dalga Doppler kullanılarak elde edilir. Sıklıkla 3 atımlık HZI'nın ortalamasının alınması tavsiye edilmektedir. Ardışık stimülasyonlarda en yüksek SIVÇY – HZI elde edildiği gecikme süresi optimal ventriküller arası gecikme süresi olarak kabul edilir (Sohaib ve ark., 2013).

2.4. KARDİYAK DEBİ ÖLÇÜMÜ

Kalbin dakikada pompaladığı kan hacmi olarak tanımlanan kalp debisi (KD), kardiyovasküler sistem fonksiyonlarını değerlendirirken göz önüne alınan en önemli hemodinamik parametrelerden biridir. Kalp debisinin ölçümü için invaziv ve non-invaziv çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin uygulama şekilleri, avantaj ve dezavantajları birbirlerinden farklıdır. Deneysel çalışmalarda non-invaziv bir yöntem olan transtorasik elektriksel biyoempedans yöntemi kullanılırken, klinikte invaziv yöntemlerden termodilüsyon yöntemi daha çok tercih edilmektedir (Alkanat ve ark., 2001). En fazla kullanılan kalp debisi ölçüm yöntemlerinin sınıflandırılması Tablo 12' de gösterilmiştir.

Tablo 12: Kalp debisi ölçüm yöntemlerinin sınıflandırılması

İnvaziv Yöntemler	Non-invaziv Yöntemler
<p>A. Fick yöntemi</p> <p>B. Dilüsyon yöntemleri</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Boya dilüsyon yöntemi▪ Floresan dilüsyon yöntemi▪ Termodilüsyon yöntemi▪ Lityum dilüsyon yöntemi <p>C. Radyoizotop analiz yöntemi</p> <p>D. Kontrast ve radyonüklid anjiografi yöntemi</p>	<p>A. Nabız sayım analizi yöntemi</p> <p>B. Doppler Yöntemleri</p> <p>C. Gaz inhalasyon yöntemi</p> <p>D. Transtorasik elektriksel biyoempedans ölçüm yöntemi</p> <p>E. Ballistokardiyografi yöntemi</p>

2.4.1. Noninvaziv kardiyak debi ölçümü

2.4.1.1. Nabız sayım analizi yöntemi

Nabız sayım analiz yöntemi (Pulse contour analysis) ile gerçek zamanlı kalp debisi ölçümü yapılabilmektedir. Ölçülen nabız basınç dalgalarının grafiksel analizinden atım hacmi hesaplanır. Atım hacmi; basınç grafiğinde diyastol sonu basınç ile ejeksiyon sonu basınç arasında kalan alandır .

Nabız sayım yönteminde duyarlı bir kalibrasyona ihtiyaç duyulmaktadır. Basınç ölçümü, bir algılayıcı vasıtasıyla yapılabildiği gibi yarı invaziv olarak transduserli bir arteryel kanül tarafından da ölçülebilir.

2.4.1.2. Doppler Yöntemleri

Bu yöntemde ekokardiyografi cihazından çıkan piezoelektrik kristal aralıklı şekilde uyarılarak ultrasonik dalgalar oluşturulur. Ses dalgaları çeşitli yönlerde kalbe gönderilir. Kalpten geri yansıyan bu dalgalar bir transdüser ile algılanıp elektrik enerjisine çevrilerek kaydedilir. Yöntemde vücut akışkanlarının hızı ölçülüp, bölgenin kesit alanı

ile çarpıldığında birim zamanda geçen sıvının akım hacmi hesaplanmış olur. Bu yöntem transtorasik, transözefageal yada transtrakeal yapılabilir.

2.4.1.3. Gaz inhalasyon yöntemi

Gaz inhalasyon yöntemi invaziv olmayan yöntemlerden olup, modifiye Fick veya metabolik yöntem olarak isimlendirilir. Çoğunlukla CO₂ ve asetilen kullanılır. Gaz inhalasyon yöntemi yıllardır bilinmesine rağmen, bazı teknik ve kısıtlayıcı şartlardan ötürü yaygın şekilde kullanılamamaktadır.

2.4.1.4. Transtorasik elektriksel biyoempedans (TEB) yöntemi:

Bu yöntemin amacı, vücut yüzeyine yerleştirilen elektrotlarla elektriksel empedans değişimlerinin ölçülüp, doku hacimlerinin belirlenmesidir. TEB ölçüm yönteminde yüksek frekansa sahip elektrotlar, toraks ve boyun bölgesine yerleştirilir. Sistemden göğüs kafesine 20–200 kHz'lık frekansa sahip hastaya zarar vermeyen yüksek frekanslı elektriksel akım uygulanmaktadır. Empedans değişimi aortadaki kan akımı ile ilişkilidir. Atımdan atıma değişen kardiyak debi empedans değişimi meydana getirir, elektrotlar ile sisteme aktarılarak kardiyak debideki değişimler elde edilir. TEB yöntemi uygulama kolaylığı, maliyetinin düşük oluşu ve gerçek zamanlı ölçümlere olanak sağlaması sebebiyle diğer yöntemlere göre daha avantajlıdır.

2.4.2. Mobil-O-Graph 24 h ABPM NG® cihazı ile kardiyak debi ölçümü

Nabız sayım analiz yöntemi kullanarak sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, merkezi sistolik kan basıncı, merkezi diyastolik kan basıncı, kalp hızı, nabız basıncı, nabız dalga hızı, kardiyak debi, toplam sistemik vasküler direnç, güçlenme (augmentasyon) indeksi verilerinin elde edildiği, yapılan klinik çalışmalarla bu özelliği kanıtlanmış bir arteriografdir (Neumann ve ark., 2012).

İstirahat halindeki hastalar oturur pozisyonda uygun manşon seçildikten sonra, manşon otomatik olarak güncel olarak tespit edilen sistolik basınç değerinin üstünde şişirilir (en az 35 mmHg). Böylece brakial arter oklüzyonu gerçekleştirilmiş ve ölçüm

süresi boyunca (yalnızca 8-20 saniye, ortalama 8 saniye) işlem koşulu olarak kan akımı durdurulmuş olur. Bu çok özel durumda (stop-flow condition) akımın durduğu yerde şişirilmiş manşonun üst sınırında brakial arterde bir membran oluşmakta, santral basınç değişiklikleri ile erken ve geç sistol ile diyastolik dalgalar, oklüzyonun olduğu yere ulaştıklarında tıpkı atan kanın bir zara vurması gibi membranda sezilir hale gelmektedir. Üst kol dokusu aktarıcı bir ortam gibi akan sıvının bası etkisiyle oluşan küçük fakat sezilebilir değişiklikleri deri ve manşon sınırı boyunca manşona aktarır jeneralize hale gelmelerini sağlar. Bu küçük, zayıf basınç değişikliklerini arteriyografin yüksek çözünürlükteki basınç sensörleri sezebilecek güçtedir ve bunu takiben de özel bir tonometre ile bunlar güçlendirilip taranmaktadır. Tonometre aracılığıyla elde edilen sinyaller kablolu iletişim ağı ile bilgisayara aktarıldı. Bu amaçla geliştirilen yazılım sayesinde kardiyak debi hesaplanarak kaydedilir.

2.4.3. Noninvaziv kardiyak debi ölçüm yöntemleri ile yapılan KRT optimizasyonları

Khan ve ark. EF<35, NYHA sınıf 3-4 KY semptomlarına sahip, sinüs ritminde ve sol dal bloğu olan hastalara KRT uygulanan hastalardan bir grubu 24 saat sonra biyoreaktans kardiyograf ile noninvaziv kardiyak debi ölçümü yapılarak yapılan AV ve VV optimizasyonu yapıldı, diğer grup empirik ayarlar ile takip edildi. 6 ay sonra LV fonksiyonları ve yeniden biçimlenmesi, NYHA semptom sınıflaması, 6 dk yürüme testi ve yaşam kalite skorlamasındaki değişiklikler karşılaştırıldı. NICOM ile yapılan optimizasyon, empirik ayarlara göre daha iyi klinik ve ekokardiyografik sonuçlar ile ilişkilendirilmiş (Khan ve ark., 2011).

Khan ve ark. yaptıkları başka bir çalışmada ekokardiyografi ile yapılan optimizasyonun biyoreaktansa dayalı noninvaziv kardiyak debi ölçümü ile yapılan optimizasyonla karşılaştırmışlar. Ekokardiyografik yöntemde optimal AV gecikme için transmitral hız zaman integrali (MV-VTI), optimal VV gecikme içinde sol ventrikül çıkış yolu hız zaman integrali (LVOT-VTI) kullanıldı. Tüm hastalarda kardiyak debide başlangıca göre anlamlı artış izlendi. NICOM temelli yapılan optimizasyon, ekokardiyografik yöntemle yapılan optimizasyona göre basit, portatif , uygun güvenilir bir yöntem olduğunu desteklediler (Khan ve ark., 2009).

SIU ve ark. optimal AV gecikmesini belirlemek için noninvaziv ultrasonik kardiyak debi ölçüm metodu ile Ritter metodu ve sol ventrikül çıkış yolu kardiyak debi ölçüm yöntemlerinin doğruluğunu ve ölçüm zamanlarını karşılaştırdı. Ultrasonik kardiyak debi ölçüm cihazı KRT popülasyonunda AV gecikme optimizasyonu için basit doğru ve hızlı noninvaziv bir yöntem olduğu saptandı (Siu ve ark. 2007).

Bu çalışmanın amacı; kardiyak resenkronizasyon tedavisine yanıtız olan hastalara nabız sayım analiz yöntemi ile noninvaziv kardiyak debi ölçümü yapan Mobil-O-Graph 24 h ABPM NG® aleti ile ilk defa AV ve VV gecikme optimizasyonu yapmak, alternatif bir optimizasyon metodu geliştirmek, ekokardiyografik yöntemle yapılan optimizasyon ile uzun dönem klinik etkilerini karşılaştırmak, optimizasyon uygulanmayan ampirik ayarlar ile takip edilen hastalara göre optimizasyonun klinik faydasını değerlendirmektir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTALAR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji polikliniğine yada acil servisine başvuran, KRT' ye yanıtız 75 kalp yetersizliği hastası bilgilendirilerek çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' ndan OMÜ KAEK 2015 / 212 sayılı karar ile etik kurul onayı alınmıştır. Hastalar aşağıdaki kriterlere göre değerlendirilmiştir.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- Kardiyak resenkronizasyon tedavi uygulanmış
- Sık dekompanse KY ile hastaneye yatışları olan
- Optimal ilaç tedavisine rağmen, NYHA evre II- III- IV KY semptomları olan,
- Sistolik fonksiyon bozukluğu (sol ventrikül $EF \leq \%35$) olan
- Biventriküler uyarılma oranı $>\%95$ olan
- Klinik ya da ekokardiyografik olarak KRT yanıt kriterinin tam sağlanamamış olması
- Kompanse KY durumunda olması

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Akut dekompanse kalp yetmezliği
- Son 3 ay içinde akut koroner sendrom
- Hasta rızasının olmaması
- Akut / kronik böbrek yetersizliği
- Aort darlığı
- Müdahale gerektirecek kapak hastalığı olması
- Kapak operasyonu geçirmiş olmak
- Vaskulit
- Kanıtlanmış periferik arter hastalığı olması
- Atriyal fibrilasyon, sık VES yada AES gibi sık aritmik nabız
- KRT' nin DDD-R modda olmaması
- Sistemik bir hastalık nedeniyle yaşam beklentisi altı aydan az olan
- Ekokardiyografi görüntüsünün kalitesiz olması

3.2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Çalışmaya alınan hastalar 1:1:1 şeklinde randomize edildi. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boyu, kardiyovasküler risk faktörleri, kullandıkları ilaçlar, kardiyak hastalık dışındaki sistemik hastalıkları sorgulandı. Elektrokardiyografide kalp hızı kayıt edildi. Hastaların efor kapasiteleri sorgulanarak NYHA sınıflamasına göre fonksiyonel kapasiteleri belirlendi, 6 dakika yürüme testleri yapıldı, ekokardiyografik ve pacemaker parameterlerinin değerlendirilmesi yapıldı. Birinci gruba ekokardiyografik yöntemler kullanılarak optimizasyon yapıldı. İkinci gruba noninvaziv kardiyak debi ölçüm cihazı kullanılarak optimizasyon yapıldı. Üçüncü grup hastaların pacemaker ayarları implantasyon sonrasındaki ampirik ayarları ile bırakıldı, herhangi bir optimizasyon yöntemi uygulanmadı.

3.2.1. Ekokardiyografi Cihazı

Çalışmaya dahil edilen hastaların tümünde ekokardiyografik ölçümler için Vivid E9 (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway) ekokardiyografi cihazı ve M5S (1,5-4,5 MHz) ultrason probu kullanıldı. Konvansiyonel ekokardiyografik değerlendirme amacıyla; parasternal uzun eksen, parasternal kısa eksen (mitral kapak, papiller kas ve apeks seviyesi), apikal 4-boşluk, apikal 2-boşluk, apikal 5-boşluk, subkostal pencere görüntüleri incelendi. Hastalar yatar pozisyonda ve istirahatte iken ekokardiyografi yapıldı.

3.2.2. Kalp işlevlerinin ekokardiyografi ile değerlendirilmesi

Hastalar kalp yetmezliği açısından kompanse hale geldiğinde optimizasyon protokolü yapılmadan önce ve optimizasyon protokolü uygulandıktan 3 ay sonra ekokardiyografi ile değerlendirilmiştir. Her kontrolde kalbin uzun aks görüntüsünden sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapları, sol atriyumun anteroposterior çapı ölçüldü, bazı hastalarda M-mod kullanılarak septum ve posterior duvarın hareket gecikmesi (SPWMD) hesaplandı, aort kapağın yetmezliği derecesi hafif, orta, yüksek şeklinde derecelendirildi. Kalbin kısa aks görüntüsünde bazı hastalarda M-mod kullanılarak septum ve posterior duvarın hareket gecikmesi, pulmoner kapağın aktivasyon süresi (QPo) hesaplandı. Apikal 4-boşluk ve 2- boşluk görüntüler üzerinden modifiye Simpson metodu ile sol ventrikül sistol ve diastol sonu hacimleri ile ejeksiyon fraksiyonu hesaplandı. Apikal 4-boşluk kesitinde mitral kapağın uçlarından erken diyastolik (E) ve geç diyastolik (A) dalgalarının zirve hızları ölçüldü. Sol ventrikül lateral duvarının bazal kesiminden PW doku Doppler ile erken diyastolik (E') dalganın zirve hızı ölçüldü. E/A oranı ve sol ventrikül diyastol sonu basıncının bir göstergesi olarak E/E' oranları hesaplandı. Bu ölçümler diyastolik işlevlerin değerlendirilmesinde kullanılmıştır. Triküspit ve mitral kapağın yetmezlik durumları hafif, orta, yüksek şeklinde derecelendirildi. Sağ ventrikülün orta ve anüler çapları ölçüldü. Triküspit anülüsünün sistolde zirve yol alımı (TAPSE) kullanılarak sağ ventrikül işlevleri değerlendirildi. Doppler yöntemi kullanılarak triküspit yetersizlik hızı ve tahmini sağ atriyum basıncı kullanılarak sistolik pulmoner arter basıncı hesaplandı. Apikal 5-boşluk

görüntüden aort kapağın aktivasyon süresi (QAo) hesaplandı ve pulmoner kapağın aktivasyon süresi ile beraber değerlendirilerek interventriküler dissenkroni (IVMD) değerlendirildi. Ayrıca sol ventrikül çıkış yolunda PW doku Doppler kullanılarak kardiyak debinin bir göstergesi olan SIVÇY-HZI hesaplandı.

3.2.3. Ekokardiyografi ile atriyoventrikül - ventriküloventrikül gecikme optimizasyonu

Ekokardiyografi ile AV-VV gecikme optimizasyonu hastanın KY' nin kompanse hale geldiğinde istirahat halinde yapılmıştır. Ekokardiyografi ile optimal AV gecikme süresini belirlemede Ritter metodu kullanıldı. Optimal AV gecikme süresini hesaplamak için pacemaker ayarlarında VV gecikme süresi 0 değerinde sabit tutuldu. Kısa QA aralığını hesaplamak için AV gecikme süresi 100 msn ayarlandı. Apikal 4-boşluk kesitinde mitral kapağın uçlarından Doppler dalgasının belirteci aynı yerde sabit tutulmaya çalışılarak erken diyastolik (E) ve geç diyastolik (A) dalgaları ölçüldü. EKG' deki Q dalgasının başlangıcından A dalgasının sonuna kadar olan süre ms olarak hesaplandı. Aynı yöntem en uzun AV gecikme süresi 200 msn olacak şekilde ayarlanarak uzun QA aralığı hesaplandı. Her ölçüm için alınan 4 farklı değer ortalama alındı. Her ölçüm sonrası hemodinamik stabilizasyonun oluşması için 20 sn beklenildi. Ritter metodunun formülü kullanılarak ; $[AV \text{ optimal} = AV \text{ uzun} - (QA \text{ kısa} - QA \text{ uzun})]$ hesaplanan süre optimal AV gecikme süresi olarak kabul edildi.

Ventriküloventrikül gecikme süresinin değerlendirilmesinde ise SIVÇY-HZI kullanılmıştır. Optimal AV gecikme süresi sabit tutularak sol ventrikül ve sağ ventrikül sırayla 0 - 20 - 40 msn önde olacak şekilde ayarlanan VV gecikme sürelerinde SIVÇY-HZI ölçümü yapılmıştır. Her değişim sonrası yeterli hemodinamik kararlılığın oluşması için 20 sn beklenmiştir. Sol ventrikül çıkım yolu zaman – hız integralinin en yüksek bulunduğu değer optimal VV gecikme süresi olarak kabul edilmiştir.

Amprik grubta bulunan hastaların AV gecikme süreleri 120 msn, VV gecikme süreleri ise 0 ms olacak şekilde ayarlandı.

3.2.4. Noninvaziv kardiyak debi ölçüm yöntemiyle atriyoventrikül - ventriküloventrikül gecikme optimizasyonu

Nabız sayım analiz yöntemi kullanılarak kardiyak debinin elde edildiği arteriograf olan Mobil-O-Graph 24 h ABPM NG® cihazı kullanıldı

İstirahat halindeki hastalara oturur pozisyonda uygun manşon seçildikten sonra, her ölçüm için manşon tespit edilen sistolik basınç değerinin üstünde şişirildi (en az 35 mmHg). Oluşan basınç değişikliklerini arteriyografin yüksek çözünürlükteki basınç sensörleri sezebilecek güçtedir ve bunu takiben de özel bir tonometre ile bunlar güçlendirilip taranmaktadır. Tonometre aracılığıyla elde edilen veriler bilgisayara aktarıldı. Bu amaçla geliştirilen yazılım sayesinde kardiyak debi hesaplanarak kaydedildi.

VV gecikme süresi 0 değerinde sabit tutularak AV gecikme süresi 100 – 200 msn arasında 20 msn aralıklarla değiştirilerek Mobil-O-Graph 24 h ABPM NG® aleti kullanılarak osilometrik olarak kardiyak debi hesaplandı bilgisayar ortamına kayıt edildi. Her değişim sonrası hemodinamik stabilizasyonun oluşması için en az 20 sn beklendi. En yüksek kardiyak debinin elde edildiği süre optimal AV gecikme süresi olarak kabul edildi.

Optimal AV gecikme süresi sabit tutulduktan sonra sol ventrikül ve sağ ventrikül sırayla 0 - 20 - 40 msn önde olacak şekilde Mobil-O-Graph 24 h ABPM NG® aleti kullanılarak osilometrik olarak kardiyak debi hesaplandı bilgisayar ortamına kayıt edildi. Her değişim sonrası yeterli hemodinamik kararlılığın oluşması için 20 sn beklendi. Ölçülen kardiyak debinin en yüksek elde edildiği değer optimal VV gecikme süresi olarak kabul edildi.

3.2.5.Optimizasyon işlemleri sonrasında takip

Hastalar 3 ay sonunda tekrar ekokardiyografi ile kalp işlevleri değerlendirildi. NYHA sınıflamasına göre fonksiyonel kapasiteleri değerlendirildi, altı dakika yürüme testleri yapıldı. Bu süre içinde KY nedeniyle hastane yatışlarının olup olmadığı sorgulandı.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırmamızdaki örneklem büyüklüğünü hesaplamada Win Episcopo 2 sistemi kullanıldı. NYHA sınıfı kullanılarak standart sapma 0.5, güven sınırı %95, test gücü %80 olacak şekilde hesaplandığında gruplara 25'er hasta alınması planlandı.

Araştırma verisi "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)" aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uyduğu saptanan değişkenler için; iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Student's T Testi uygulandı. Normal dağılıma uymayan değişkenler için ise; iki bağımsız grup arasında Mann-Whitney U Testi, iki bağımlı grup arasında Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi (Wilcoxon Signed Ranks Test) istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

5. BULGULAR

Araştırma kapsamında 75 hasta incelendi. İncelenen hastaların yaş ortalaması 65 ± 5 yıl iken %68'i (n=51) erkek, %32'si (n=24) kadındı. Hastaların %41'i (n=31) sigara kullanıyordu. Araştırmaya dahil edilenlerin %60'ı (n=45) iskemik kardiyomyopati (KMP) hastalar, %40'ını (n=30) ise iskemik olmayan KMP'li hastalar oluşturuyordu. Uygulanan optimizasyon yöntemine göre hastalar; noninvaziv kardiyak debi ölçümü ile optimizasyon yapılanlar (NICOM grubu), ekokardiyografik yöntemlerle optimizasyon yapılanlar (EKO grubu) ve optimizasyon yöntemi uygulanmadan ampirik ayarlar ile takip edilenler (Ampirik grubu) olarak, eşit sayıda hasta içeren üç gruba ayrıldı ve bunlar çalışma grupları olarak kabul edildi. Çalışma gruplarına göre hastaların temel özelliklerinin, kronik hastalık ve ilaç kullanma durumlarının dağılımı Tablo 13'de, bazal EKG ve EKO değerlerinin, altı dakika yürüme mesafesi ve NYHA sınıflarının karşılaştırılması ise Tablo 14' te sunuldu

Tablo 13: Çalışma gruplarına göre incelenen hastaların temel özellikleri, kronik hastalık ve ilaç kullanma durumlarının dağılımı

ÖZELLİKLER	NICOM (n=25)	EKO (n=25)	Ampirik (n=25)	P
Yaş (yıl)	67±5	64±6	65±5	>0.05
Cinsiyet (Erkek/ Kadın)	20 /5	17 /8	14/11	>0.05
BKİ (kg/m ²)	23.6±2,5	24±2.3	24.6±1.8	>0.05
Sigara Kullanma	12	10	9	>0.05
KY-Etyoloji (İskemik/Non-İskemik)	16 / 9	15 / 10	14 / 11	>0.05
Hipertansiyon	13	11	16	>0.05
Diabetes Mellitus	9	10	10	>0.05
Hiperlipidemi	8	9	9	>0.05
KOAH	3	3	4	>0.05
Beta-Bloker	23	23	19	>0.05
ADEİ - ARB	21	21	19	>0.05
Statin	13	13	13	>0.05
ALRB	20	20	17	>0.05
Diüretik	22	20	21	>0.05
İvabradin	4	6	5	>0.05
Digoksin	7	6	9	>0.05
Anti-Agregan	20	17	16	>0.05
Anti-Koagulan	1	2	2	>0.05

BKİ: Vücut Kitle İndeksi, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, ADEİ: Anjiyotesin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü, ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokörü, ALRB: Aldosteron Reseptör Blokörü

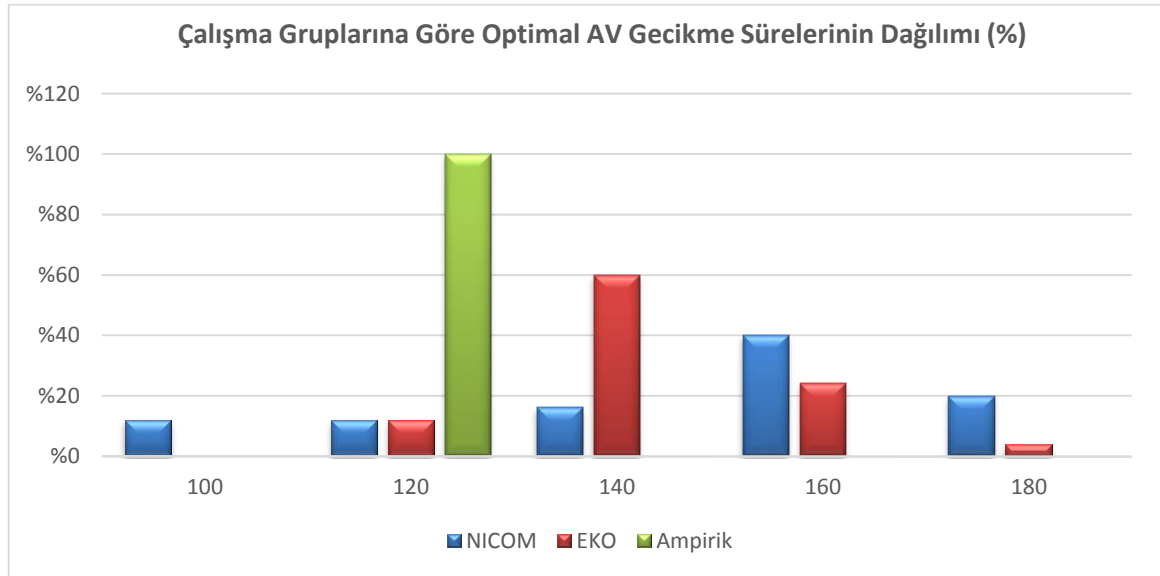
Tablo14: Hastaların bazal EKG ve EKO değerlerinin, altı dakika yürüme mesafesi ve NYHA sınıflarının gruplar arasındaki karşılaştırılması

ÖZELLİKLER	NICOM	EKO	Ampirik	p*
Kalp Hızı (atım/dk)	75±13	77±12	72±11	>0.05
Altı dk Yürüme Testi (m)	244±62	235±39	240±55	>0.05
NYHA Sınıfı	2.8±0.5	2.9±0.5	2.6±0.5	>0.05
SIV Diyastol sonu Çap (mm)	61±7	64±7	61±5	>0.05
SIV Sistol sonu Çap (mm)	46±7	50±7	45±5	0.023 ^c
SPWMD Süresi (msn)	68±17	59±10	67±13	0.030 ^a 0.028 ^c
E Dalgası / A Dalgası	1.7±0.6	1.6±0.7	1.6±0.3	>0.05
E Dalga Hızı / Septal e'	17.4±5	16.3±4	16±4.4	>0.05
TAPSE (mm)	17±3	18±2	19±2	>0.05
Sistolik PAB (mmHg)	40±6	42±7	40±5	>0.05
SIV EF Atım Oranı (%)	29±3	31±2.7	31±2.7	>0.05
SIV Diyastol sonu Hacim (ml)	157±14	152±10	152±10	>0.05
SIV Sistol sonu Hacim (ml)	112±13	105±11	105±11	>0.05
SIVÇY-HZİ (cm)	12.5±1.1	12.7±1.1	12.7±1.1	>0.05
IVMD Süresi (msn)	58±15	61±10	61±10	>0.05
Kardiyak Debi (L/dk)	3.2±0.8	3.3±0.6	3.3±0.6	>0.05
a:NICOM ve EKO gurubunun karşılaştırılması b:NICOM ve Ampirik gurubun karşılaştırılması c:EKO ve Ampirik gurubun karşılaştırılması				

NYHA: New York Kalp Cemiyeti, SPWMD: Septum - arka duvar hareket gecikmesi gecikmesi, IVMD: Ventriküller arasında hareket gecikmesi SIV: Sol ventrikül, SIVÇY-HZİ: Sol ventrikül çıkım yolu hız zaman integrali, TAPSE: Triküsbit anülüsünün sistolde zirve yol alımı, PAB: Pulmoner arter basıncı

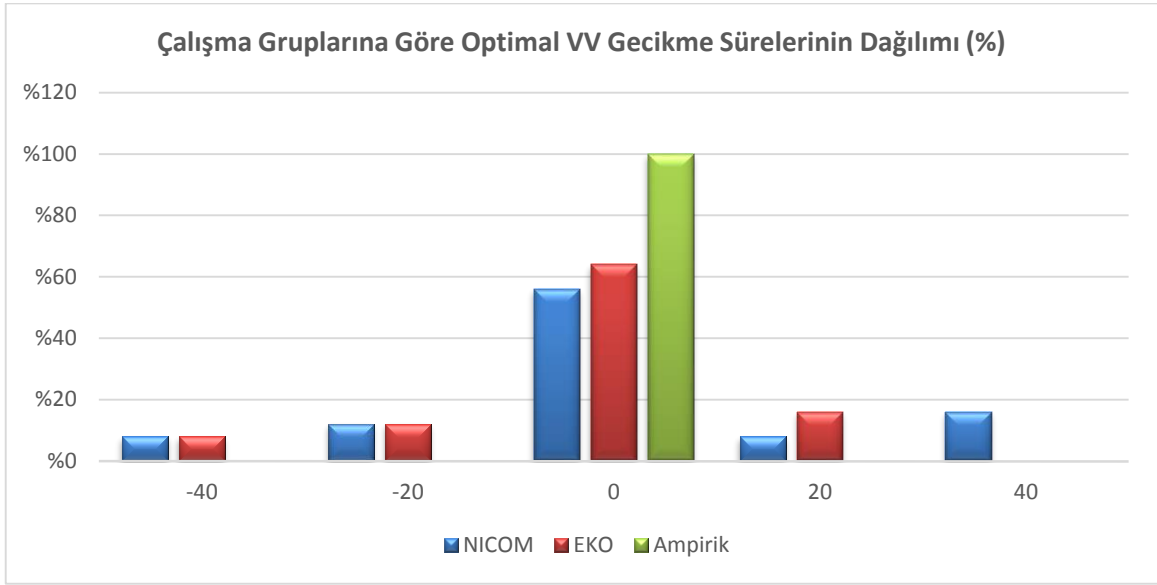
Çalışma grupları arasında hastaların temel özellikleri, kronik hastalık durumları ve ilaç kullanma durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 13). Araştırma kapsamında incelenen hastaların SPWMD süreleri EKO grubunda Ampirik gruba ve NICOM grubuna göre anlamlı yüksek hesaplandı ($p<0,05$). Sol ventrikül diyasyon sonu çapı EKO grubunda Ampirik gruba göre anlamlı olarak yüksek ölçüldü ($p<0,05$) (Tablo 17). Grupların ikili karşılaştırmalarında diğer EKO bulguları, kalp debisi, NYHA sınıfı ve altı dakika yürüme mesafesi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 14).

Araştırma kapsamında incelenen hastalara NICOM bazlı ve ekokardiyografik yöntemlerle AV gecikme süresi optimizasyonu uygulandı. NICOM grubundaki hastaların %12'sinde ($n=3$) 100 msn, %12'sinde ($n=3$) 120 msn, %16'sında ($n=4$) 140 msn, %40'ında ($n=16$) 160 msn ve %20'sinde ($n=5$) 180 msn hesaplandı. EKO grubunda yer alan hastaların %12'sinde ($n=3$) 120 msn, %60'ında ($n=15$) 140 msn, %24'ünde ($n=6$) 160 msn, %4'ünde ($n=1$) 180 msn hesaplandı. Ampirik grupta yer alan hastaların hepsinin AV gecikme süresi 120 msn fikse idi (Şekil 1).



Şekil 1. Çalışma Gruplarına Göre Optimal AV Gecikme Sürelerinin Dağılımı (%)

Optimal VV gecikme sürelerine bakıldığında; NICOM grubunda yer alan hastaların %8'inde (n=2) -40 msn, %12'sinde (n=3) -20 msn, %8'inde (n=2) +20 msn, %16'sında (n=4) +40 msn, %56'sında (n=14) ise VV gecikme süresi 0 msn hesaplandı. EKO grubunda yer alanların %8'inde (n=2) -40 msn, %12'sinde (n=3) -20 msn, %16'sında (n=4) +20 gecikme yaşanırken %64'ünde (n=16) VV gecikme süresi 0 msn hesaplandı. Ampirik grupta yer alan hastaların VV gecikme süresi 0 msn fikse idi (Şekil 2).



Şekil 2. Çalışma Gruplarına Göre Optimal VV Gecikme Sürelerinin Dağılımı (%)

NICOM grubundaki hastalarda bazal ve 3. ay EKG ve EKO bulgularının, altı dakika yürüme mesafesi ve NYHA sınıflarının karşılaştırılması Tablo 15' te sunuldu.

Tablo 15: Noninvaziv kardiyak debi ölçüm yöntemi ile optimizasyon yapılan hastalarda bazal ve 3. ay EKG ve EKO bulgularının, altı dakika yürüme mesafesi ve NYHA sınıflarının karşılaştırılması

NICOM (n=25)	Bazal	3. Ay	p
Kalp Hızı (atım/dk)	75±13	73±12	>0.05
Altı dk Yürüme Mesafesi (m)	244±62	254±61	0.035
NYHA Sınıfı	2.8±0.5	2.5±0.5	>0.05
SIV Diyastol sonu Çap (mm)	61±7	58±6	0.001
SIV Sistol sonu Çap (mm)	46±7	43±6	0.004
SPWMD Süresi (msn)	68±17	62±18	>0.05
E Dalgası / A Dalgası	1.7±0.6	1.5±0.7	>0.05
E Dalga Hızı / Septal e'	17.4±5	17±7	>0.05
SIV EF Atım Oranı (%)	29±3	30±4	>0.05
SIV Diyastol sonu Hacim (ml)	157±14	152±15	0.009
SIV Sistol sonu Hacim (ml)	112±13	107±15	0.013
SIVÇY-HZİ (cm)	12.5±1.1	13.9±1.5	0.031
IVMD Süresi (msn)	58±15	50±15	0.022
Kardiyak Debi (L/dk)	3.2±0.8	3.4±0.8	>0.05

NYHA: New York Kalp Cemiyeti, SPWMD: Septum - arka duvar hareket gecikmesi gecikmesi, IVMD: Ventriküller arasında hareket gecikmesi SIV: Sol ventrikül, SIVÇY-HZİ: Sol ventrikül çıkım yolu hız zaman integrali

NICOM grubunda yer alan 25 hastanın işlem öncesiyle sonrası arasında altı dakika yürüme mesafesi, sol ventrikül sistol sonu ve diastol sonu çap ve hacimlerinde, SIVÇY-HZİ ve IVMD süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ($p<0,05$), diğer EKO bulguları ve NYHA sınıfları açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). NICOM grubunda yer alan hastaların işlemden sonra, öncesine göre altı dakika yürüme mesafesi ve SIVÇY-HZİ değeri anlamlı olarak artarken, IVMD süresi, sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çap ve hacimlerinde anlamlı azalma saptandı (Tablo 15).

EKO grubundaki hastalarda bazal ve 3. ay EKG ve EKO bulgularının, altı dakika yürüme mesafesi ve NYHA sınıflarının karşılaştırılması Tablo 16' da sunuldu.

Tablo 16: Ekokardiyografi ile optimizasyon yapılan hastalarda bazal ve 3. ay EKG ve EKO bulgularının, altı dakika yürüme mesafesi ve NYHA sınıflarının karşılaştırılması

EKO (n=25)	Bazal	3. Ay	p
Kalp Hızı (atım/dk)	77±12	74±10	>0.05
Altı dk Yürüme Mesafesi (m)	235±39	261±5	0.001
NYHA Sınıfı	2.9±0.5	2.1±0.5	0.020
SIV Diyatol sonu Çap (mm)	64±7	62±7	>0.05
SIV Sistol sonu Çap (mm)	50±7	49±6	>0.05
SPWMD Süresi (msn)	58±9	43±10	0.022
E Dalgası / A Dalgası	1.6±0.7	1.5±0.2	>0.05
E Dalga Hızı / Septal e'	16.3±4	15±3	>0.05
SIV EF Atım Oranı (%)	30±2.3	31±2	>0.05
SIV Diyastol sonu Hacim (ml)	158±10	155±11	>0.05
SIV Sistol sonu Hacim (ml)	110±11	108±9	>0.05
SIVÇY-HZI (cm)	12.3±1.5	14.2±1.4	0.045
IVMD Süresi (msn)	65±13	51±12	0.005
Kardiyak Debi (L/dk)	3.7±0.6	3.8±0.6	>0.05

NYHA: New York Kalp Cemiyeti, SPWMD: Septum - arka duvar hareket gecikmesi gecikmesi, IVMD: Ventriküller arasında hareket gecikmesi SIV: Sol ventrikül, SIVÇY-HZİ: Sol ventrikül çıkım yolu hız zaman integrali

EKO grubunda yer alan hastaların işlem öncesi ve sonrası arasında altı dakika yürüme mesafesi, NYHA sınıfı, SIVÇY-HZI ve IVMD süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ($p<0,05$) diğer EKG ve EKO bulguları açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). EKO grubunda yer alan hastaların işlemden sonra öncesine göre altı dakika yürüme mesafesi ve SIVÇY-HZI değeri artarken NYHA sınıfı, IVMD süresi ve SPWMD süresi anlamlı olarak azaldı (Tablo 16).

Ampirik grubundaki hastalarda bazal ve 3. ay EKG ve EKO Bulgularının, altı dakika yürüme mesafesi ve NYHA sınıflarının karşılaştırılması Tablo 17' de sunuldu.

Tablo 17: Ampirik ayarlar ile takip edilen optimizasyon yöntemi uygulanmayan hastalarda bazal ve 3. ay EKG ve EKO Bulgularının, altı dakika yürüme mesafesi ve NYHA sınıflarının karşılaştırılması

Ampirik (n=25)	Bazal	3. Ay	p*
Kalp Hızı (atım/dk)	72±11	68±7	>0.05
Altı dk Yürüme mesafesi (m)	240±55	244±48	>0.05
NYHA Sınıfı	2.6±0.5	2.4±0.5	>0.05
SIV Sistol sonu Çap (mm)	61±5	60±4	>0.05
SIV Diyastol sonu Çap (mm)	45±5	46±4	>0.05
SPWMD Süresi (msn)	67±13	62±14	>0.05
E Dalgası / A Dalgası	1.6±0.3	1.7±0.2	>0.05
E Dalga Hızı / Septal e'	16±4.4	15±3.7	>0.05
SIV EF Atım Oranı (%)	31±2.7	31±3	>0.05
SIV Diyastol sonu Hacim (ml)	152±10	149±8	>0.05
SIV Sistol sonu Hacim (ml)	105±11	104±9	>0.05
SIVÇY-HZİ (cm)	12.7±1.1	13.2±1.2	>0.05
IVMD Süresi (msn)	61±10	66±15	>0.05
Kardiyak Debi (L/dk)	3.3±0.6	3.4±0.5	>0.05

NYHA: New York Kalp Cemiyeti, SPWMD: Septum - arka duvar hareket gecikmesi gecikmesi, IVMD: Ventriküller arasında hareket gecikmesi SIV: Sol ventrikül, SIVÇY-HZİ: Sol ventrikül çıkım yolu hız zaman integrali

Ampirik grubunda yer alan 25 hastanın işlem öncesi ve sonrası arasında EKG ve EKO bulguları ile NYHA sınıfları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 17).

Hastaların optimizasyon işleminden 3 ay sonraki EKG ve EKO değerlerinin, altı dakika yürüme mesafesi ve NYHA sınıflarının gruplar arasındaki karşılaştırılması Tablo 18' de sunuldu.

Tablo18: Hastaların optimizasyon işleminden 3 ay sonraki EKG ve EKO değerlerinin, altı dakika yürüme mesafesi ve NYHA sınıflarının gruplar arasındaki karşılaştırılması

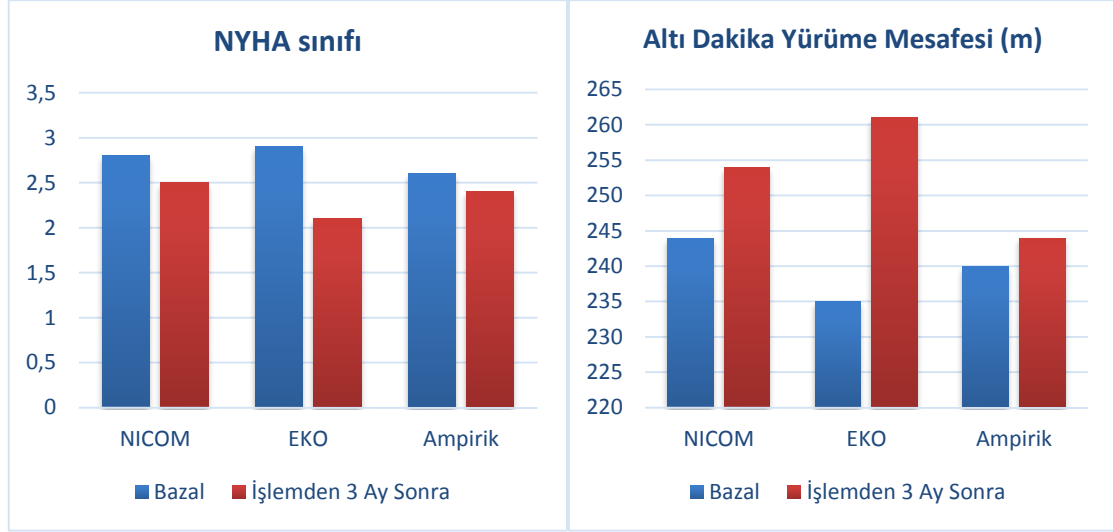
ÖZELLİKLER	NICOM	EKO	Ampirik	p*
Kalp Hızı (atım/dk)	73±12	74±10	68±7	>0.05
Altı dk Yürüme Testi (m)	254±61	261±5	244±48	>0.05
NYHA Sınıfı	2.5±0.5	2.1±0.5	2.4±0.5	>0.05
SIV Diyastol sonu Çap (mm)	58±6	62±7	60±4	>0.05
SIV Sistol sonu Çap (mm)	43±6	49±6	46±4	0,035 ^a
E Dalgası / A Dalgası	1.5±0.7	1.5±0.2	1.7±0.2	>0.05
E Dalga Hızı / Septal e'	17±7	15±3	15±3.7	>0.05
TAPSE (mm)	17±2	17±3	18±1	>0.05
Sistolik PAB (mmHg)	42±8	40±9	44±7	>0.05
SIV EF Atım Oranı (%)	30±4	31±2	31±3	>0.05
SIV Diyastol sonu Hacim (ml)	152±15	155±11	149±8	>0.05
SIV Sistol sonu Hacim (ml)	107±15	108±9	104±9	>0.05
SIVÇY-HZİ (cm)	13.9±1.5	14.2±1.4	13.2±1.2	>0.05
Kardiyak Debi (L/dk)	3.4±0.8	3.8±0.6	3.4±0.5	0,002 ^a 0,024 ^c
KY Nedenli Hastaneye Yatış	5	5	2	>0.05

a:NICOM ve EKO gurubunun karşılaştırılması
b:NICOM ve Ampirik gurubun karşılaştırılması
c:EKO ve Ampirik gurubun karşılaştırılması

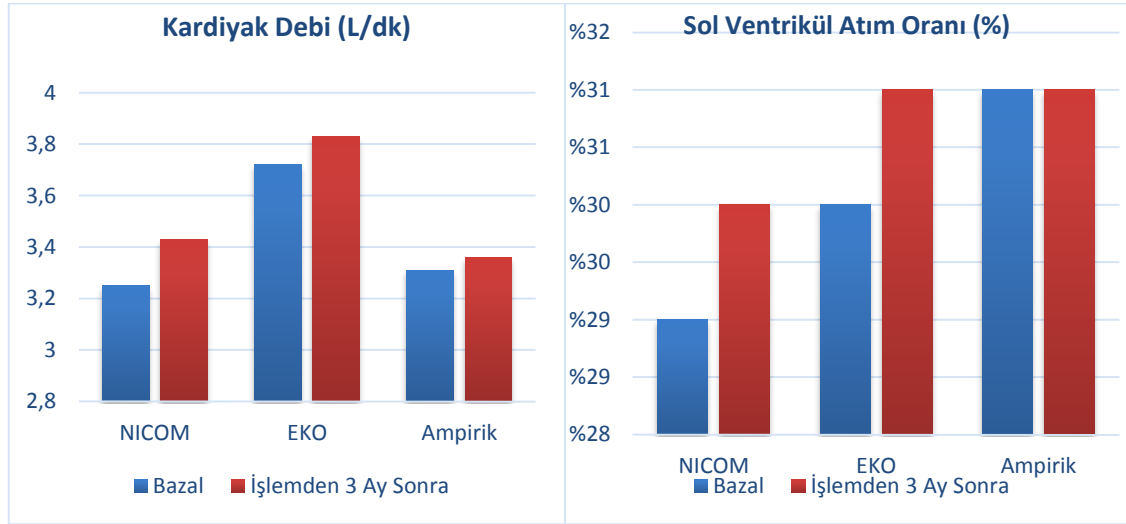
NYHA: New York Kalp Cemiyeti, SPWMD: Septum - arka duvar hareket gecikmesi gecikmesi, IVMD: Ventriküller arasında hareket gecikmesi SIV: Sol ventrikül, SIVÇY-HZİ: Sol ventrikül çıkım yolu hız zaman integrali, TAPSE: Triküsbit anülüsünün sistolde zirve yol alımı, PAB: Pulmoner arter basıncı

Hastaların optimizasyondan 3 ay sonraki kardiyak debileri karşılaştırıldığında NICOM ve EKO grupları arasında ve EKO ile ampirik grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken (sırasıyla p=0,002, p=0,024), NICOM grubuyla ampirik grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Sol ventrikül diyastol sonu çapı NICOM grubunda EKO grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü (p>0,05). Grupların ikili karşılaştırmalarında diğer EKG ve EKO bulguları, NYHA sınıfı kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış sayılarında ve altı dakika yürüme mesafesi açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 18).

Optimizasyon işlemi sonrasında gruplar arasında sol ventrikül performansının değerlendirildiği altı dakika yürüme mesafesi, kardiyak debi, NYHA sınıfı ve sol ventrikül atım oranlarındaki değişimler sunuldu (Şekil 3, Şekil 4).



Şekil 3. Çalışma Gruplarının Kendi İçinde İşlem Öncesi ve İşlemden 3 Ay Sonraki NYHA Sınıflarının ve Altı Dakika Yürüme Mesafelerinin Dağılımı



Şekil 4. Çalışma Gruplarının Kendi İçinde İşlem Öncesi ve İşlemden 3 Ay Sonraki Kardiyak Debi ve Sol Ventrikül Atım Oranlarının Dağılımı

6. TARTIŞMA

Sunulan bu çalışmada kardiyak resenkronizasyon tedavisine yanıtı olmayan kalp yetersizliği hastalarına iki farklı optimizasyon yöntemini uyguladık, üç ay sonra oluşan klinik ve ekokardiyografik değişiklikleri ampirik ayarlar ile takip edilen hasta grubu ile karşılaştırdık ve optimizasyon işlemlerinin etkinliğini gösterdik. Ayrıca bu çalışmada nabız sayım analiz yöntemiyle invaziv olmayan kardiyak debi ölçümü yapan Mobil-O-Graph 24 h ABPM NG® cihazını kullanarak, ilk kez uyguladığımız bu optimizasyon yönteminin etkinliğini de değerlendirdik. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar bu cihazla uyguladığımız optimizasyon yönteminin ekokardiyografik olmayan optimizasyon yöntemleri arasında yeni bir alternatif yöntem olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda hasta grupları demografik özellikler, kronik hastalık durumları ve optimal medikal tedavi kullanmaları açısından incelendiğinde anlamlı farklılık saptanmadı. Klinik ve ekokardiyografik bulgular açısından değerlendirildiğinde intraventriküler hareket gecikme süresi ve sol ventrikül diyastol sonu çapı dışında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu sonuç yapılan optimizasyon yöntemlerinin klinik ve ekokardiyografik etkilerini karşılaştırdığımızda daha net bilgiler elde etmemizi sağlayarak şeffaf değerlendirme olanağı sunmuştur.

Kalp debisi, kardiyovasküler sistem fonksiyonlarını değerlendiren en önemli hemodinamik parametrelerden biridir. Çalışmalarda sıklıkla invaziv olmayan kardiyak debi ölçüm yöntemi olan transtorasik elektriksel biyoempedans yöntemi kullanılmıştır. Khan ve ark.'nın Torasik biyoempedans yöntemi kullanarak hesapladıkları optimal AV ve VV gecikme süreleri, ekokardiyografik yöntemle hesaplanan gecikme süreleri ile anlamlı korelasyon göstermiştir. Sonuçta NICOM bazlı yapılan optimizasyon işleminin ekokardiyografik yöntemle alternatif, basit, güvenilir ve taşınabilir bir yöntem olduğu saptanmıştır (Khan ve ark., 2009). Kahn ve ark yaptıkları başka bir çalışmada ise yine Torasik biyoempedans yöntemi ile optimizasyon uygulamışlar, olumlu klinik ve ekokardiyografik cevap saptamışlardır (Khan ve ark., 2011). Biz çalışmamızda NICOM grubundaki hastalara Mobil-O-Graph 24 h ABPM NG® cihazını kullanarak invaziv olmadan kardiyak debi ölçümü yaparak optimizasyon işlemi uyguladık. Bu çalışma

Mobil-O-Graph 24 h ABPM NG® cihazının KRT optimizasyonunda ilk kez kullanıldığı bir çalışmadır. NICOM grubundaki hastalarımızın %40' ında optimal AV gecikme süresi 160 msn, %56' sında optimal VV gecikme süresi 0 msn hesaplandı. Kahn ve ark. yaptıkları çalışmada NICOM grubundaki hastaların %48.9' unda AV gecikme süresi 120 msn, %34' ünde VV gecikme 0 msn hesaplandı. Buradaki temel farklılık uygulanan NICOM yöntemlerinin farklı metodlar olmasından kaynaklandığı düşünüldü. Ayrıca bizim çalışmamız ile Khan ve ark. yaptıkları iki ayrı çalışmada hastaların büyük çoğunluğunun optimal AV gecikme süreleri 120-160 msn aralığında hesaplanmış, optimal VV gecikme süreleri ise 0 msn olarak belirlenmiştir (Khan ve ark., 2009), (Khan ve ark., 2011). Bu durum optimal AV gecikme süresinin fizyolojik sınırlardan çok uzaklaşmadığını, ventriküllerin ise eş zamanlı çalışmasının daha uygun olabileceğini desteklemektedir. NICOM grubundaki hastalarımızın optimizasyon işleminden üç ay sonra değerlendirilen klinik ve ekokardiyografik bulgularında altı dakika yürüme mesafesinde ve SIVÇY-HZİ anlamlı artış, sol ventrikül diyastolik ve sistolik sonu çaplarında ve hacimlerinde anlamlı azalma saptandı. Ayrıca NYHA sınıfında anlamlı olmayan olumlu düzelme saptandı. Bu sonuçlar NICOM bazlı optimizasyon yöntemimizin sol ventrikül performansına ve yeniden şekillenmesine olan olumlu etkilerini göstermektedir. Ayrıca bu uyguladığımız yöntemin optimizasyon yöntemi olarak kullanılabilmesini destekler niteliktedir. Khan ve ark. yaptıkları NICOM bazlı çalışmada ise işlemde altı ay sonra değerlendirilen klinik ve ekokardiyografik bulgularında NYHA sınıfında ve MLHFQ yaşam kalite skorunda anlamlı düzelme izlendi. Bunun yanında altı dakika yürüme mesafesinde anlamlı olmayan artış saptanmıştır (Khan ve ark., 2011). Bu çalışmada uygulanan metod çalışmamızda uyguladığımız metoddan farklı olsa da, klinik ve ekokardiyografik sonuçları benzer olmuştur. Bu sonuçlar NICOM bazlı yöntemlerinin optimizasyon çalışmalarında kullanılabilmesini desteklemektedir. Ayrıca çalışmamızda kullandığımız yeni metodun diğer NICOM metodlarına göre daha basit, anlaşılır, etkin ve güvenilir olabileceğini düşündürmektedir.

Khan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada NICOM bazlı optimizasyon uygulanan hastaların işlemde altı ay sonra değerlendirilen klinik ve ekokardiyografik bulgularını, ampirik ayarlarla takip edilen hasta grubu ile karşılatırmışlar. NICOM bazlı optimizasyon yapılan grupta, ampirik ayarlarla takip edilen hasta grubuna göre sol

ventrikül sistol sonu hacminde, NYHA sınıfında anlamlı düzelme, altı dakika yürüme mesafesinde anlamlı olmayan artış izlenmiştir. Kardiyak debi ölçüm bazlı çalışan cihazlarla yapılan optimizasyon işleminin klinik ve ekokardiyografik etkilerinin ampirik ayarlarla takip edilen hasta grubuna göre daha iyi ekokardiyografik ve klinik yanıt verdiği sonucuna varmışlardır (Khan ve ark., 2011). Bizim çalışmamızda NICOM grubundaki hastalara optimizasyon işlemi uygulandıktan üç ay sonra değerlendirilen klinik ve ekokardiyografik bulguları, ampirik ayarlar ile takip edilen hasta grubumuz ile karşılaştırıldı. Altı dakika yürüme mesafesinde, sol ventrikül sistol ve diyastol sonu hacimlerinde, sol ventrikül atım oranında, SIVÇY-HZİ, kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışlarında ve NYHA sınıfında düzelmede anlamlı farklılık saptanmadı. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde NICOM bazlı cihazla yaptığımız optimizasyon işleminin ampirik gruba üstün olmadığı saptandı. Yapılan optimizasyon metodlarının farklı olması, karşılatırılan hasta sayılarının yeterli olmaması ve işlem sonrası izlem süresinin kısa olması sonuçların farklı olmasının nedenleri olarak sayılabilir.

Ekokardiyografik optimizasyon yöntemleri sık kullanılan optimizasyon tekniklerindedir. Optimal AV ve VV gecikme sürelerinin hesaplanmasında birçok ekokardiyografik yöntem bulunmaktadır. AV gecikme süresinin ekokardiyografik optimizasyonunda diyastolik doluş zamanının değerlendirildiği Iterative metod yaygın olarak kullanılmaktadır. Optimizasyon ile ilgili Stanton ve ark. 2008 yılında yayınladığı makalede en iyi kanıta dayalı uygulamanın (CARE HF protokolüne göre kullanılan) Iterative yöntemi ile yapılacağını belirtilmişlerdir (Stanton ve ark., 2008). Biz çalışmamızda optimal AV gecikme süresini hesaplamada Ritter metodunu kullandık. Ritter ve ark. tarafından ilk olarak tanımlanan bu metod çift odacıklı pacemakerlarda AV gecikme süresinin optimizasyonu için kullanıldı (Ritter ve ark., 1999). Bunun yanında kalp yetersizliği hastalarının optimal AV gecikme sürelerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda da sıklıkla kullanılmıştır (Stanton ve ark., 2008). Bizim Ritter metodunu kullanma nedenimiz; formüle dayalı olması, kolay uygulanabilir olması, hastalardaki atriyumun uyarılma oranlarının yüksek olması ve artan dolum basınçları nedeniyle A dalgasının kesilmesinin değerlendirilmesinde (Iterative metod) zorluk yaşanmasıdır. VV gecikme süresi optimizasyonu yapılırken ekokardiyografik yöntemler arasında basit ve en yaygın olarak SIVÇY-HZİ ve aortik-HZİ ölçümleri kullanılmaktadır (Bhan ve ark., 2008). Sohaib ve ark. yayınladıkları optimizasyon strateji raporunda optimal

VV gecikme süresinin hesaplanmasında SIVÇY-HZİ kullanılabilceği vurgulanmıştır (Sohaib ve ark., 2013). Biz sunulan bu çalışmamızda optimal VV gecikme süresini SIVÇY-HZİ' ni kullanarak hesapladık. Optimizasyon işlemleri sonrasında hastaların % 60'ında optimal AV gecikme süresi 160 msn, %64' ünde optimal VV gecikme süresi 0 msn hesaplandı. Bu sonuç NICOM grubunda olduğu gibi optimal AV gecikme süresinin fizyolojik sınırlardan çok uzaklaşmadığını, ventriküllerin ise eş zamanlı çalışmasının daha uygun olabileceğini desteklemektedir. Leon ve ark yaptıkları InSync III çalışmasında KRT implantasyonu sonrasında AV gecikme süresini Ritter metodu ile, VV gecikme süresini SIVÇY-HZİ kullanarak hesaplamışlar. İşlemden altı ay sonrasında atım volümünde anlamlı artış izlenirken, egzersiz kapasitesinde olumlu düzelme izlenmiş. NYHA sınıfında, altı dakika yürüme mesafesinde ve yaşam kalitesinde anlamlı düzelme sağlanmamış (León ve ark., 2005). Bizim çalışmamızda ise işlemde üç ay sonra klinik ve ekokardiyografik bulgular değerlendirildiğinde altı dakika yürüme mesafesinde ve SIVÇY-HZİ' inde anlamlı artış, NYHA sınıfında, ventrikül içinde ve ventriküller arası gecikme sürelerinde, sol ventrikül sistol ve diyastol sonu hacimlerinde anlamlı düzelme izlendi. Farklı klinik sonuçların elde edilmesinin nedeni, çalışma grupları arasında NYHA sınıfı ve atım oranlarının ortalamasının farklı olmasından kaynaklandığı düşünöldü. Yine de çalışmamızdan çıkan sonuçlara bakıldığında uyguladığımız ekokardiyografik yöntemlerin klinik ve ekokardiyografik açıdan fayda sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Boriani ve ark yaptıkları bir çalışmada 121 kalp yetersizliği hastasına KRT implantasyonu sonrasında AV gecikme süresini Ritter metodu ile, VV gecikme süresini ise SIVÇY-HZİ kullanarak optimize etmişler ve ampirik ayarlar ile takip edilen hasta grubu ile karşılatırmışlar. Sonuç olarak NYHA sınıfında, yaşam kalitesinde ve altı dakika yürüme mesafesinde anlamlı düzelme izlenmemiş (Boriani ve ark., 2006). Auger ve ark. yayınladığı farklı ekokardiyografik yöntemlerle optimizasyonun uygulandığı 12 çalışmayı içeren meta analizde KRT uygulanmış 4356 kalp yetersizliği hastasını incelemişler. AV ve/veya VV optimizasyon işlemi sonrasında ortalama dokuz ay takip etmişler. Optimizasyon yapılan hasta grubunu ampirik ayarlarla takip edilen hasta grubu ile karşılatırmışlar. Hayatta kalma ya da kalp nakli olmaksızın hayatta kalma, kalp yetersizliği nedeniyle hastane yatış, NYHA sınıfı, yaşam kalitesi ve altı dakika yürüme mesafesi gibi klinik faktörlerden birinde gelişme olması olumlu olarak tanımlanmış.

Ekokardiyografik gelişme ise sol ventrikül atım oranında % 10 ve üzerinde artış olması olarak tanımlanmış. Gruplar arasında klinik ve ekokardiyografik sonuçlar arasında anlamlı farklılık izlenmediği saptanmış (Auger ve ark., 2013). Ayrıca Kosmala ve ark yayınladığı 1431 hastanın dahil olduğu 13 çalışmayı içeren meta analizde ise hastaların %64' üne ekokardiyografik yöntemlerle AV ve/veya VV gecikme sürelerinin optimizasyonu yapılmış. Hastaların %36' sına ise optimizasyon işlemi uygulanmamış. Ortalama beş ay takip süresi sonrasında optimizasyon uygulanan grupta, optimizasyon uygulanmayan gruba göre sol ventrikül atım oranında anlamlı artış izlenmiş. Bu artış AV ve VV gecikme optimizasyonu işleminin beraber uygulandığı hasta grubunda belirgin saptanmış. Gruplar arasında altı dakika yürüme mesafesinde ve yaşam kalitesinde anlamlı değişiklik saptanmamış. Atım oranında saptanan bu artışın klinik olarak önemi, efor kapasitesi ve yaşam kalitesinde bir iyileşme olmaması nedeniyle belirsiz olduğu düşünülmüş (Kosmala ve Marwick, 2014). Bizim yaptığımız çalışmada ise EKO grubu ile ampirik ayarlar ile takip edilen hasta grubu işlemten üç ay sonra karşılaştırıldığında klinik ve ekokardiyografik bulgularda kardiyak debide meydana gelen artış dışında anlamlı farklılık izlenmedi. Kardiyak debideki bu anlamlı artış, diğer gruplara göre altı dakika yürüme mesafesindeki anlamlı olmayan fazla artışın bir sebebi olabilir. Yine de bu çalışmalar bizim çalışmamız ile karşılaştırıldığında ekokardiyografik optimizasyon yöntemlerinin ampirik ayarlar ile takip stratejisine karşı üstün olmadığını düşündürmektedir.

Optimizasyon yöntemleri kendi aralarında karşılaştırıldığı birçok çalışma mevcuttur. Çalışmaların sonuçlarında birbirlerine olan üstünlükleri net kanıtlanamamıştır. Bunun nedeni altın standart optimizasyon yöntemlerinin hala tanımlanamamış olmasıdır (Cobb and Gold, 2015). Biz kendi çalışmamızda NICOM grubu ile EKO grubunun işlem sonrası klinik ve ekokardiyografik bulgularını karşılatırdık. Gruplar arasında NYHA sınıfında, altı dakika yürüme mesafesinde sol ventrikül sistol ve diyastol sonu hacimlerinde, atım oranlarında ve kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış sayılarında anlamlı farklılık izlenmedi. EKO gurubunda kardiyak debide anlamlı yükseklik saptandı. Ayrıca altı dakika yürüme mesafesinde artış yüzdesi EKO grubunda, NICOM grubuna göre daha fazla idi. NICOM bazlı optimizasyon yöntemi ekokardiyografik yöneme üstün olmasa da ekokardiyografik yöneme alternatif bir yöntem olabileceği düşünüldü. NICOM bazlı optimizasyon işlemimiz operatör bağımlı olmaması, işlemin

yapılması için tecrübe gerektirmemesi, verilerin kayıt altına alınmasında veri tabanının kullanılması, pratik, basit ve hızlı olması yönüyle daha avantajlı idi. Bunun dışında, tecrübe gerektiren ve zaman alıcı optimizasyon yöntemleri yerine kolay, uygulanabilir, ulaşılabilir, operatör bağımlı olmayan yöntemler geliştirilmelidir. Sonuç olarak, günümüzde uygulanan optimizasyon yöntemlerine ihtiyaç duymayan, daha dinamik anlık ihtiyaca göre kendi ayarlarında değişiklik yapabilen cihazların araştırılması ümit verici olur.

Optimizasyon işlemi sonrasında akut ve uzun dönemde ekokardiyografik ve klinik olarak birçok değişiklik olmaktadır. Çalışmalarda daha çok sol ventrikül performansı ile ilişkili olan NYHA sınıfı, yaşam kalite skoru, altı dakika yürüme mesafesi ve sol ventrikül atım oranları karşılaştırılmaktadır. Bu parametrelerin ne zaman, ne şekilde değerlendirileceği net bilinmemektedir (Cobb ve ark., 2015). Jensen ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada optimizasyon işleminden sonra üçüncü ve onikinci aylarda hastaların NYHA sınıflarındaki düzelme ve altı dakika yürüme mesafelerindeki değişiklikler değerlendirilmiş. Onikinci ayda değerlendirilen değerler de üçüncü aya göre anlamlı düzelme izlendi (Jensen ve ark., 2011). Bu çalışmada optimizasyon işleminden sonra takip süresinin uzun olması elde edilen klinik faydayı artıracakını düşündürdü. Çünkü sol ventrikülün yeniden şekillenmesi ve oluşan değişikliklerin klinik yansımaları hemen olmamaktadır. Bizim çalışmamızda da optimizasyon işlemlerinden sonraki takip süresi daha uzun olsaydı farklı sonuçlar elde edilebilirdi. Böylece kullanılan yöntemlerin klinik ve ekokardiyografik etkilerini ve birbirlerine olan üstünlüklerini daha iyi karşılaştırabilirdik. Ayrıca optimizasyon yöntemlerinin uygunluğunu değerlendiren ve optimizasyon ayarlarının takibinin faydasına dair yapılması gereken geniş çaplı prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KISITLILIKLAR

Çalışmamıza alınan hasta sayısının az olması, takip süresinin kısa olması, prospektif bir çalışma olması nedeniyle hastaların takiplerinin güç olması, NICOM bazlı optimizasyon işleminin ilk defa uygulanması ve daha önce bu cihaz ile optimizasyon çalışmalarının yapılmamış olması, ayrıca hastalara istirahat halinde iken optimizasyon işleminin uygulanması tedavinin etkinliğini değerlendirmede ve uzun dönemli sonuçları görmede kısıtlılık oluşturmuştur.

Ekokardiyografik optimizasyon işleminde kullandığımız Doppler yöntemiyle yapılan ölçümler hastanın görüntü kalitesinden, kalp hızından, atriyal veya ventriküler erken vurunun fazlalığından ve kan basıncı değişimlerinden etkilenmektedir. Ayrıca ölçümler hasta istirahat halindeyken elde edilen ölçümlerdir. Egzersiz veya kalp hızı değiştiğinde bu verilerin değişimi söz konusudur.

Optimizasyon işlemlerinin hasta hangi pozisyonda iken yapılması gerektiği, önce AV gecikme mi yoksa VV gecikmenin mi ayarlanması gerektiği, optimizasyon için ideal zamanlama ve ne sıklıkta yapılması gerektiği, hangi takip sürelerinde kontrol edilmesi gerektiğine dair kanıtlanmış veri yoktur. Bu nedenle optimizasyon işlemlerinin klinik ve ekokardiyografik sonuçlarının karşılaştırılmasında zorluklar ortaya çıkmaktadır.

8. SONUÇLAR

- 1- Çalışmamız literatürde NICOM özelliği olan Mobil-O-Graph 24 h ABPM NG® cihazının KRT optimizasyonunda ilk kez kullanıldığı bir çalışmadır.
- 2- Optimizasyon uygulanan hastaların %12 'sinde optimal AV gecikme süresi 120 msn, %60' ında ise optimal VV gecikme süresi 0 msn olarak ayarlandı.
- 3- NICOM bazlı kendi tasarladığımız optimizasyon metodu uygulandıktan üç ay sonra hastaların altı dakika yürüme mesafesinde ve SIVÇY-HZİ' sinde anlamlı artış, sol ventrikül sistol - diastol sonu çap ve hacimlerinde anlamlı azalma saptandı.
- 4- NICOM bazlı optimizasyon işleminden üç ay sonra değerlendirilen NYHA sınıfı, altı dakika yürüme mesafesi, SIVÇY-HZİ ve kardiyak debi bulguları, ampirik ayarlar ile takip edilen hasta grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık izlenmedi. NICOM bazlı optimizasyon metodunun klinik ve ekokardiyografik sonuçları, ampirik ayarlar ile takip edilen gruba göre üstün değildi.
- 5- EKO grubudaki hastalarda optimizasyon işleminden üç ay sonra altı dakika yürüme mesafesinde ve SIVÇY-HZİ anlamlı artış. NYHA sınıfında ve dissenkroni parametrelerinde anlamlı azalma saptandı. Altı dakika yürüme mesafesindeki ve kardiyak debideki artış yüzdesi, NICOM grubuna göre daha yüksek saptandı.
- 6- Ritter metodu ve SIVÇY-HZİ kullanılarak yapılan ekokardiyografik optimizasyon işleminden üç ay sonra değerlendirilen NYHA sınıfı, altı dakika yürüme mesafesi ve SIVÇY-HZİ ampirik ayarlar ile takip edilen hasta grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık izlenmedi. Kardiyak debideki artış, ampirik guruba göre anlamlı yüksek saptandı.
- 7- NICOM grubu ve EKO grubunun üç ay sonra değerlendirilen klinik ve ekokardiyografik bulguları karşılaştırıldığında EKO grubunda meydana gelen anlamlı kardiyak debi artışı dışında anlamlı farklılık izlenmedi. Ayrıca EKO grunundaki kardiyak debide ve altı dakika yürüme mesafesindeki artış yüzdesi NICOM grununa göre fazla saptandı.
- 8- NICOM yöntemi ile uyguladığımız optimizasyon işlemi, ekokardiyografik yöntemlerle uyguladığımız yöntemlere alternatif bir yöntem olabilir. Fakat bu iki metod ampirik ayarlar ile takip stratejisine üstün değildi.

9. KAYNAKLAR

Abraham WT. Rationale and design of a randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with advanced heart failure: the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. *Journal of Cardiac Failure*. 2000; 369-380.

Abraham WT, Westby GF, Andrew LS, David BD, Angel RL, Evan L, Dusan ZK, Milton P, Alfredo LC, David LH, Myrvin E, Robin JT, Jackie U, Faith P, Cindy T, Peggy M, John M. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *New England Journal of Medicine* 2002; 1845-1853.

Abraham WT, Daniel Y, Cheuk G, Lisa G, Manish S. Rationale and design of a randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of frequent optimization of cardiac resynchronization therapy: the Frequent Optimization Study Using the QuickOpt Method, FREEDOM trial. *American Heart Journal* 2010; 159(6): 944-948. e941.

Alkanat M ve Baytan HŞ. *Kalp Debisi Ölçüm Yöntemleri*. 1. Baskı, Ankara, Güneş Kitabevi. 2000; 59-73.

Auger DB, Gabe BB, Matteo E, See HVB, Rutger JW, Tomasz GN, Arnold CT, Lieselot S, Martin JB. Effect of cardiac resynchronization therapy in patients without left intraventricular dyssynchrony. *European Heart Journal*. 2012; 468

Auger DB, Hoke U, Jeroen J, Boersma E, Delgado V. Effect of atrioventricular and ventriculoventricular delay optimization on clinical and echocardiographic outcomes of patients treated with cardiac resynchronization therapy: a meta-analysis. *American Heart Journal* 2013; 166(1): 20-29.

Auricchio A, Angelo S, Christoph S, Stefan B, Michael V, Patricia H, Christof S, Friedrich W, Ulrich B. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002; 39(12): 2026-2033.

Baig MK, Mahon N, McKenna WJ, Caforio ALP, Bonow RO, Francis GS, Gheorghiade M. The pathophysiology of advanced heart failure. *American Heart Journal* 1998; 135(6): S216-S230.

Bank AJ, Kelly AS. Tissue Doppler imaging and left ventricular dyssynchrony in heart failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2006; 12(2): 154-162.

Banner NR, Bonser RS, Clark AL, Clark S, Cowburn PJ, Gardner RS, Kalra PR, McDonagh T, Rogers CA, Swan L. UK guidelines for referral and assessment of adults for heart transplantation. 2011; *Heart* 97 (18): 1520-1527.

Bank AJ, Kelly AS. Echocardiographic evaluation of cardiac resynchronization therapy: ready for routine clinical use?: A critical appraisal. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; 44(1): 1-9.

Bax JJ, Ansalone G, Breithardt OA, Derumeaux G, Leclercq C, Schalij MJ, Sogaard P, Sutton MJ, Nihoyannopoulos P. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy, *Journal of the American College of Cardiology*. 2004; 44(9): 1834-1840.

Behar S, Zissman E, Zion M, Hod H, G, Reicher-Reiss H, Shalev Y, Kaplinsky E, Caspi. Prognostic significance of second-degree atrioventricular block in inferior wall acute myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology*. 1993; 72(11): 831-834.

Bektaşoğlu G, Yılmaz MB, Tandoğan İ. Kardiyak resenkronizasyon tedavisinde ekokardiyografinin rolü. *Cumhuriyet Medical Journal*. 2009; 31(3): 316-330.

- Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, Baker JH, Beau SL, Greenberg SM, Pires LA, Tchou PJ. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *New England Journal of Medicine*. 2007; 357(24): 2461-2471.
- Bhan A, Kapetanakis S, Monaghan MJ. Optimization of cardiac resynchronization therapy. *Echocardiography* 2008; 25(9): 1031-1039.
- Bordachar P, Lafitte S, Reuter S, Sanders P, Jaïs P, Haïssaguerre M, Roudaut R, Garrigue S, Clementy J. Echocardiographic parameters of ventricular dyssynchrony validation in patients with heart failure using sequential biventricular pacing. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004; 44(11): 2157-2165.
- Borioni G, Müller CP, Seidl KH, Grove R, Vogt J, Danschel W, Schuchert A, Djiane P, Biffi M, Becker T. Randomized comparison of simultaneous biventricular stimulation versus optimized interventricular delay in cardiac resynchronization therapy: the Resynchronization for the Hemodynamic Treatment for Heart Failure Management II Implantable Cardioverter Defibrillator RHYTHM II ICD study. *American Heart Journal*. 2006; 151(5): 1050-1058.
- Brecker SJD, Xiao HB, Sparrow J, Gibson DG. Effects of dual-chamber pacing with short atrioventricular delay in dilated cardiomyopathy. *The Lancet*. 1992; 340(8831): 1308-1312.
- Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Borioni G, Breithardt Ole-A, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal*. 2013; eht150.
- Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2004; 350(21): 2140-2150.

Cazeau S, Alonso C, Jauvert G, Lazarus A, Ritter P. Cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2003; 5(s1): S42-S48.

Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *New England Journal of Medicine*. 2001; 344(12): 873-880.

Cazeau SJ, Daubert J, Tavazzi L, Frohlig G, Paul V. Responders to cardiac resynchronization therapy with narrow or intermediate QRS complexes identified by simple echocardiographic indices of dyssynchrony: The DESIRE study. *European Journal of Heart Failure*. 2008; 10(3): 273-280.

Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2005; 352(15): 1539-1549.

Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Klein W, Tavazzi L. The CARE-HF study (CARDiac RESynchronisation in Heart Failure study): rationale, design and end-points. *European Journal of Heart Failure*. 2001; 3(4): 481-489.

Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2005; 352(15): 1539-1549.

Cobb, Daniel Bg, Michael R. The Role of Atrioventricular and Interventricular Optimization for Cardiac Resynchronization Therapy. *Cardiac Electrophysiology Clinics*. 2015; 7(4): 765-779.

Cohn, J. N. New therapeutic strategies for heart failure: left ventricular remodeling as a target. *Journal of Cardiac Failure*. 2004; 10(6): S200-S201.

Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, Smith R, Dunkman WB, Loeb H, Wong M. A comparison of enalapril with hydralazine–isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *New England Journal of Medicine*. 1991; 325(5): 303-310.

Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, Mitchell LB, Green MS, Klein GJ, O'Brien B. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS) a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation*. 2000; 101(11): 1297-1302.

Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *European Journal of Heart Failure*. 2008; 10(10): 933-989.

Egoavil CA, Ho RT, Greenspon AJ, Pavri BB. Cardiac resynchronization therapy in patients with right bundle branch block: analysis of pooled data from the MIRACLE and Contak CD trials. *Heart Rhythm*. 2005; 2(6): 611-615.

Ekman I, Cleland JGF, Swedberg KI, Charlesworth, A, Metra M, Poole-Wilson PA. Symptoms in patients with heart failure are prognostic predictors: insights from COMET. *Journal of Cardiac Failure*. 2005; 11(4): 288-292.

Ewald B, Ewald D, Thakkinstian A, Attia J. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. *Internal Medicine Journal*. 2008; 38(2): 101-113.

Failure M. The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *European Heart Journal*. 2012; 33(14): 1750-1757.

Givertz MM, Colucci WS, Braunwald E. Clinical aspects of heart failure: High-output failure; pulmonary edema. *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders. 2001; 534-561.

Gorcsan J, Abraham T, Agler DA, Bax JJ, Derumeaux G, Grimm RA, Martin R, Steinberg JS, Sutton MJ, Yu CM. Echocardiography for cardiac resynchronization therapy: recommendations for performance and reporting—a report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group endorsed by the Heart Rhythm Society. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2008; 21(3): 191-213.

Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA, John P, Higginbotham MB, De Marco T, Foster E. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003; 42(8): 1454-1459.

Hildebrandt P, Collinson PO, Doughty RN, Fuat A, Gaze DC, Gustafsson F, Januzzi J, Rosenberg J, Senior R, Richards M. Age-dependent values of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide are superior to a single cut-point for ruling out suspected systolic dysfunction in primary care. *European Heart Journal*. 2010; 31(15): 1881-1889.

Houthuizen P, Bracke F, Van Gelder BM. Atrioventricular and interventricular delay optimization in cardiac resynchronization therapy: physiological principles and overview of available methods. *Heart Failure Reviews*. 2011; 16(3): 263-276.

Hunt SA et. al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: Endorsed by the Heart Rhythm Society." *Circulation* 112(12): e154-e235.

Iuliano S, Fisher G, Karasik PE, Fletcher RD, Singh SN. Department of Veterans Affairs Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure. *American Heart Journal*. 2002; 143(6): 1085-1091.

Jansen AHM, Bracke F, Van Dantzig JM, Meijer A, Korsten EHM, Peels KH, Van HNM. Optimization of pulsed wave tissue Doppler to predict left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2006; 19(2): 185-191.

Jensen CJ, Liadski A, Bell M, Naber CK, Bruder O, Sabin GV, Küpper B, Wieneke H. Echocardiography versus intracardiac electrocardiography-based optimization for cardiac resynchronization therapy. *Herz*. 2011; 36(7): 592-599.

Kapetanakis S, Kearney MT, Siva A, Gall N, Cooklin M, Monaghan MJ. Real-time three-dimensional echocardiography a novel technique to quantify global left ventricular mechanical dyssynchrony. *Circulation*. 2005; 112(7): 992-1000.

Khan FZ, Virdee MS, Hutchinson J, Smith B, Pugh PJ, Read PA, Fynn SP, Dutka DP. Cardiac resynchronization therapy optimization using noninvasive cardiac output measurement. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2011; 34(11): 1527-1536.

Khan FZ, Virdee MS, Pugh PJ, Read PA, Fynn S P, Dutka DP. Non-invasive cardiac output measurements based on bioimpedance for optimization of atrio-and interventricular delays. *Europace*. 2009; 11(12): 1666-1674.

Kosmala W, Marwick TH. Meta-analysis of effects of optimization of cardiac resynchronization therapy on left ventricular function, exercise capacity, and quality of life in patients with heart failure. *The American Journal of Cardiology*. 2014; 113(6): 988-994.

Kühl HP, Schreckenber M, Rulands D, Katoh M, Schäfer W, Schummers G, Bucker A, Hanrath P, Franke A. High-resolution transthoracic real-time three-dimensional echocardiography: quantitation of cardiac volumes and function using semi-automatic border detection and comparison with cardiac magnetic resonance imaging. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004; 43(11): 2083-2090.

Leclercq C, Gadler F, Kranig W, Ellery S, Gras Daniel, Lazarus A, Clémenty J, Boulogne E, Daubert JC. A randomized comparison of triple-site versus dual-site ventricular stimulation in patients with congestive heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008; 51(15): 1455-1462.

León AR, Abraham WT, Brozena S, Daubert JP, Fisher WG, Gurley JC, Liang CS, Wong G. Cardiac resynchronization with sequential biventricular pacing for the treatment of moderate-to-severe heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005; 46(12): 2298-2304.

Liang Y, Pan W, Su Y, Ge J. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing isolated left ventricular and biventricular pacing in patients with chronic heart failure. *The American Journal of Cardiology*. 2011; 108(8): 1160-1165.

Linde C, Abraham WT, Gold MR, Daubert C. Cardiac resynchronization therapy in asymptomatic or mildly symptomatic heart failure patients in relation to etiology: results from the REVERSE (REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010; 56(22): 1826-1831.

Linde C, Abraham WT, Gold MR, Sutton MJ, Ghio S, Daubert C. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008; 52(23): 1834-1843.

Linde C, Daubert C. Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with New York Heart Association Class I and II Heart Failure An Approach to 2010. *Circulation*. 2010; 122(10): 1037-1043.

Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, McKenna W, Fitzgerald M, Deharo JC, Alonso C. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTISite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002; 40(1): 111-118.

Lucas C, Johnson W, Hamilton MA, Fonarow GC, Woo MA, Flavell CM, Crease JA, Stevenson LW. Freedom from congestion predicts good survival despite previous class IV symptoms of heart failure. *American Heart Journal*. 2000; 140(6): 840-847.

Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002; 40(8): 1414-1421.

Maisel A, Mueller C, Adams K, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JGF, Cohen Solal A, Dahlstrom U, DeMaria A, Di Somma S. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *European Journal of Heart Failure*. 2008; 10(9): 824-839.

Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu Alan HB, Richards M. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010; 55(19): 2062-2076.

Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*, Elsevier Health Sciences. 2014

Marcus GM, Rose E, Vilorio EM, Schafer Jill, De Marco T, Saxon LA, Foster E. Septal to posterior wall motion delay fails to predict reverse remodeling or clinical improvement in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005; 46(12): 2208-2214.

McAlister FA, Ezekowitz JuA, Wiebe N, Rowe B, Spooner C, Crumley E, Hartling L, Klassen T, Abraham WT. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. *Annals of Internal Medicine*. 2004; 141(5): 381-390.

McAnulty J, Halperin B, Kron J, Larsen G, Raitt M, Swenson R, Florek R, Marchant C, Hamlin M, Heywood G. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *New England Journal of Medicine*. 1997; 337(22): 1576-1583.

McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Journal of Heart Failure*. 2012; 14(8): 803-869.

Mehra MR, Greenberg BH. Cardiac resynchronization therapy: caveat medicus! *Journal of the American College of Cardiology*. 2004; 43(7): 1145-1148.

Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber Patricia A, Parameshwar J Mohacsi P, Augustine S, Aaronson K, Barr M. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates—2006. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2006; 25(9): 1024-1042.

Meluzin J, Novak M, Müllerova J, Krejčí J, Hude P, Eisenberger M, Dušek L Dvořák I, ŠPinarová L. A fast and simple echocardiographic method of determination of the optimal atrioventricular delay in patients after biventricular stimulation. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2004; 27(1): 58-64.

Metra M, Nodari S, Parrinello G, Specchia C, Brentana L, Rocca P, Fracassi F Bordonali T, Milani P, Danesi R. The role of plasma biomarkers in acute heart failure. Serial changes and independent prognostic value of NT-proBNP and cardiac troponin-T. *European Journal of Heart Failure*. 2007; 9(8): 776-786.

Morley JE, Anker SD, Evans WJ. Cachexia and aging: an update based on the Fourth International Cachexia Meeting. *JNHA-The Journal of Nutrition, Health and Aging*. 2009; 13(1): 47-55.

Moss AJ, Hall J, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH Saksena S, Waldo AL, Wilber D. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *New England Journal of Medicine*. 1996; 335(26): 1933-1940.

Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, NA Mark Foster E, Greenberg H, Higgins SL. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *New England Journal of Medicine*. 2009; 361(14): 1329-1338.

Mosterd A, Hoes AW. Clinical Epidemiology of Heart Failure. *Heart*. 2007; 93(9): 1137-1146.

Murphy JG, Lloyd MA. Mayo Clinic Cardiology: Concise Textbook, Oxford University Press. 2012

Naqvi TZ, Rafique AM, Peter CT. Echo-driven VV optimization determines clinical improvement in non responders to cardiac resynchronization treatment. Cardiovasc Ultrasound. 2006; 4(39): 15.

Nelson GS, Berger RD, Fetters BJ, Talbot M, Spinelli JC, Hare JM, Kass DA. Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block. Circulation. 2000; 102(25): 3053-3059.

Neumann C, Claes V, Schettler V, Hagenah G, Schulz E. Non invasive pulse wave analysis and measurement of cardiac output during haemodialysis and beyond. Journal of Hypertension. 2012; 30(e-Supplement A): e348.

Nicolás JM, Fernández-Solà J, Estruch R, Paré JC, Sacanella E, Urbano-Márquez A, Rubin E. The effect of controlled drinking in alcoholic cardiomyopathy. Annals of Internal Medicine. 2002; 136(3): 192-200.

Nielsen OW, Rasmussen V, Christensen NJ, Hansen JF. Neuroendocrine testing in community patients with heart disease: Plasma N-terminal proatrial natriuretic peptide predicts morbidity and mortality stronger than catecholamines and heart rate variability. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. 2004; 64(7): 619-628.

Nishimura RA, Hayes DL, Holmes DR, Tajik J. Mechanism of hemodynamic improvement by dual-chamber pacing for severe left ventricular dysfunction: an acute Doppler and catheterization hemodynamic study. Journal of the American College of Cardiology. 1995; 25(2): 281-288.

Oscar O, Enrique R, Andres B. Subanalyses of secondary prevention implantable cardioverter-defibrillator trials: antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID), Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS), and Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Current Opinion in Cardiology*. 2004; 19(1): 26-30.

Paulus Walter J, Tschöpe C, Sanderson John E, Rusconi C, Flachskampf Frank A, Rademakers Frank E, Marino P, Smiseth Otto A, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2007; 9(2): 26-27.

Penicka M, Bartunek J, De Bruyne B, Vanderheyden M, Goethals M, De Zutter M, Brugada P, Geelen P. Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography. *Circulation*. 2004; 109(8): 978-983.

Piepoli MF, Flather M, Coats AJS. Overview of studies of exercise training in chronic heart failure: the need for a prospective randomized multicentre European trial. *European Heart Journal*. 1998; 19(6): 830-841.

Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 2003; 348(14): 1309-1321.

Pitt B, Zannad Femme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *New England Journal of Medicine*. 1999; 341(10): 709-717.

Pitzalis Maria V, Iacoviello M, Romito R, Guida P, De Tommasi E, Luzzi G, Anaclerio M, Forleo C, Rizzon P. Ventricular asynchrony predicts a better outcome in patients with chronic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005; 45(1): 65-69.

Pitzalis Maria V, Iacoviello M, Romito R, Luzzi G, Anaclerio M, Forleo C. Role of septal to posterior wall motion delay in cardiac resynchronization therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; 48(3): 596-597.

Pitzalis Maria V, Iacoviello M, Romito R, Massari F, Rizzon B, Luzzi G, Guida P, Andriani A, Mastropasqua F, Rizzon P. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002; 40(9): 1615-1622.

Rao, Rajni K, Kumar Uday N, Schafer J, Vilorio E, De Lurgio D, Foster E. Reduced ventricular volumes and improved systolic function with cardiac resynchronization therapy a randomized trial comparing simultaneous biventricular pacing, sequential biventricular pacing, and left ventricular pacing. *Circulation*. 2007; 115(16): 2136-2144.
Rich MW. Congestive Heart Failure in Older Adults: Epidemiology, Pathophysiology, and Etiology of Congestive Heart Failure in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1997; 45(8): 968-974.

Ritter P, Delnoy Peter Paul HM, Padeletti L, Lunati M, Naegele H, Borri-Brunetto A, Silvestre J. A randomized pilot study of optimization of cardiac resynchronization therapy in sinus rhythm patients using a peak endocardial acceleration sensor vs. standard methods. *Europace*. 2012; 14(9): 1324-1333.

Ritter P, Padeletti L, Gillio-Meina L, Gaggini G. Determination of the optimal atrioventricular delay in DDD pacing. *Europace*. 1999; 1(2): 126-130.

Sawhney NS, Waggoner Alan D, Garhwal S, Chawla Mohit K, Osborn J, Faddis Mitchell N. Randomized prospective trial of atrioventricular delay programming for cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2004; 1(5): 562-567.

Siebels J, Kuck K. Implantable cardioverter defibrillator compared with antiarrhythmic drug treatment in cardiac arrest survivors (The Cardiac Arrest Study Hamburg). *American Heart Journal*. 1994; 127(4): 1139-1144.

Singh, Jagmeet P, Gras D. Biventricular pacing: current trends and future strategies. *European Heart Journal*. 2012; 33(3): 305-313.

Siu CW, Tse HF, Lee K, Chan HW, Chen WH, Yung C, Lee S, Lau CP. Cardiac resynchronization therapy optimization by ultrasonic cardiac output monitoring (USCOM) device. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2007; 30(1): 50-55.

Sogaard P, Egeblad H, Kim WY, Jensen Henrik K, Pedersen Anders K, Kristensen B, Mortensen Peter T. Tissue Doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodeling during long-term cardiac resynchronization therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002; 40(4): 723-730.

Sohaib SM A, Whinnett Zachary I, Ellenbogen Kenneth A, Stellbrink C, Quinn TA, Bogaard Margot D, Bordachar P, Van Gelder Berry M, van Geldorp Irene E, Linde C. Cardiac resynchronisation therapy optimisation strategies: systematic classification, detailed analysis, minimum standards and a roadmap for development and testing. *International Journal of Cardiology*. 2013; 170(2): 118-131.

Stanton T, Hawkins Nathaniel M, Hogg Kerry J, Goodfield Nicholas ER, Petrie Mark C, McMurray John JV. How should we optimize cardiac resynchronization therapy? *European Heart Journal*. 2008; 29(20): 2458-2472.

Suffoletto MS, Dohi K, Cannesson M, Saba S, Gorcsan J. Novel speckle-tracking radial strain from routine black-and-white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2006; 113(7): 960-968.

Swedberg K, Kjeksus J. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *The American Journal of Cardiology*. 1988; 62(2): 60A-66A.

Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer Jeffrey S, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *The Lancet*. 2010; 376(9744): 875-885.

Tang Anthony SL, Wells George A, Talajic M, Arnold Malcolm O, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie David H, Sapp John L. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2010; 363(25): 2385-2395.

Topilski I, Sherez J, Keren G, Copperman I. Long-term effects of dual-chamber pacing with periodic echocardiographic evaluation of optimal atrioventricular delay in patients with hypertrophic cardiomyopathy > 50 years of age. *The American Journal of Cardiology*. 2006; 97(12): 1769-1775.

The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl j Med*. 1997; 336: 525-533.

Van Bommel J, Bax Jeroen J, Abraham WT, Chung Eugene S, Pires Luis A, Tavazzi L, Zimetbaum Peter J, Gerritse B, Kristiansen N, Ghio S. Characteristics of heart failure patients associated with good and poor response to cardiac resynchronization therapy: a PROSPECT (Predictors of Response to CRT) sub-analysis. *European Heart Journal*. 2009; ehp368.

Vardas PE, Auricchio An, Blanc Jean-J, Daubert JC, Drexler H, Ector H, Gasparini M, Linde C, Morgado Francisco B, Oto Ali. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2007; 9(10): 959-998.

Vidal B, Tamborero D, Mont L, Sitges M, Delgado V, Berruezo A, Diaz-Infante E, Tolosana JM, Pare C, Brugada J. Electrocardiographic optimization of interventricular delay in cardiac resynchronization therapy: a simple method to optimize the device. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2007; 18(12): 1252-1257.

Waggoner AD, De Las Fuentes L, Davila-Roman VG. Doppler echocardiographic methods for optimization of the atrioventricular delay during cardiac resynchronization therapy. *Echocardiography*. 2008; 25(9): 1047-1055.

Whinnett ZI, Davies JER, Willson K, Manisty CH, Chow AW, Foale RA, Davies D Wyn, Hughes AD, Mayet J, Francis DP. Haemodynamic effects of changes in atrioventricular and interventricular delay in cardiac resynchronisation therapy show a consistent pattern: analysis of shape, magnitude and relative importance of atrioventricular and interventricular delay. *Heart*. 2006; 92(11): 1628-1634.

Young James B, Abraham William T, Smith Andrew L, Leon Angel R, Lieberman R, Wilkoff B, Canby Robert C, Schroeder JS, Liem LB, Hall S. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *Jama*. 2003; 289(20): 2685-2694.

Ypenburg C, Van Bommel RJ, Borleffs CW, Bleeker GB, Boersma E, Schalij MJ, Bax JJ. Long-term prognosis after cardiac resynchronization therapy is related to the extent of left ventricular reverse remodeling at midterm follow-up. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009; 53(6): 483-490.

Yu C, Bleeker Gabe B, Fung Jeffrey W, Schalij Martin J, Zhang Q, Van der Wall Ernst E, Chan Y, Kong S, Bax JJ. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2005; 112(11): 1580-1586.

Yu CM, Fung Jeffrey WH, Zhang Q, Chan C ,Chan Y, Lin H, Kum Leo CC, Kong Shun-L, Zhang Y, Sanderson JE. 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; 110(1): 66-73.

Yu CM, Lin H, Zhang Q, Sanderson JE. High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration. *Heart*. 2003; 89(1): 54-60.

Zannad F, McMurray JJ, Krum H, Van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *New England Journal of Medicine*. 2011; 364(1): 11-21.