

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL GÜNEY KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
KARTAL KOŞUYOLU YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ



**NON-İSKEMİK DİLATE KARDİYOMYOPATİ
HASTALARINDA (DKMP) FRAGMENTE QRS'İN Bİ-
VENTRİKULER PACEMAKER (KRT) TEDAVİSİNE
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. AYHAN KÜP

KLİNİK ŞEFİ

Doç. Dr. RAMAZAN KARGIN

İSTANBUL, 2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan onur duyduğum, sadece bilimsel anlamda değil insani ve etik değerleri ile de örnek edindiğim, hoşgörüsü ve sonsuz desteği ile asistanlık eğitimim boyunca yanımda olan ve bugün bulunduğum noktaya gelmemi sağlayan değerli hocam, eğitim sorumlum, Sayın Doç. Dr. RAMAZAN KARGIN'a;

Hastane Yöneticimiz, değerli hocam, Sayın Uzm. Dr. Mustafa BULUT'a;

Hastanemiz Başhekimi, değerli hocam, Sayın Doç. Dr. M. Emin KALKAN'a;

Asistanlık eğitim sürem boyunca beraber çalıştığım saygıdeğer hocalarım, Kardiyoloji Kliniği Eğitim Sorumluları; Prof. Dr. Mehmet ÖZKAN, Prof. Dr. Nihal ÖZDEMİR, Prof. Dr. M. Muhsin TÜRKMEN, Doç. Dr. Cevat KIRMA , Doç. Dr. Cihangir KAYMAZ, Doç. Dr. İ. Akın İZGİ, Doç. Dr. Selçuk PALA, Doç. Dr. M. Yunus EMİROĞLU'na;

Mesleki eğitimimde özverili katkılarından dolayı Doç. Dr. Göksel AÇAR, Doç. Dr. Gökhan ALICI, Doç. Dr. Taylan AKGÜN, Doç. Dr. Birol ÖZKAN, Doç. Dr. Gökhan KAHVECİ, Uzm Dr Lütfi ÖCAL, Uzm. Dr. Şeyhmus KÜLAHÇIOĞLU, Uzm. Dr. Servet İZCİ, Uzm. Dr. Mehmet AYTÜRK, Doç. Dr. Müslüm Şahin, Uzm. Dr. Anıl AVCI, Uzm. Dr. Cüneyt TOPRAK, Uzm. Dr. Alev KILIÇGEDİK, Uzm. Dr. Fatih YIMAZ, Uzm. Dr. Ruken B. BAKAL, Uzm. Dr. Çetin Geçmen, Uzm. Dr. Elnur ALİZADE, Uzm Dr. Ender Özgün ÇAKMAK , Uzm Dr. Özkan CANDAN, Uzm Dr Sebahattin GÜNDÜZ, Uzm. Dr. Abdülkadir USLU, Uzm. Dr. Serdar DEMİR ve Uzm. Dr. Ahmet GÜLER'e;

Tez yazımı ve hazırlanması sürecinde hep yanımda olan ve desteğini hiç esirgemeyen canım eşime ve oğluma;

Çok büyük fedakârlıklarla bugünlere gelmemi sağlayan çok değerli aileme;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Ayhan KÜP

İÇİNDEKİLER

TABLolar	VI
ŞEKİLLER	VII
KISALTMALAR	VIII
ÖZET	X
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1 KALP YETERSİZLİĞİ	1
1.1.1. Giriş	1
1.1.2. Kalp Yetersizliğinin Tanımı	2
1.1.2.1. Düşük veya korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY	2
1.1.2.2. Sistolik ve diyastolik KY	4
1.1.2.3. Akut ve kronik KY	4
1.1.2.4. Sol ve sağ KY	4
1.1.2.5. Yüksek ve düşük debili KY	5
1.1.2.6. İskemik/ non-iskemik KY	5
1.1.3 Kalp Yetersizliği Evreleme	6
1.1.3.1. NYHA sınıflaması	6
1.1.3.2. Killip sınıflaması	6
1.1.3.3. ACC/AHA'nın KY evrelemesi	6
1.1.4. Kalp Yetersizliğinin Tanısı	8
1.1.4.1. Belirti ve bulgular	8
1.1.4.2. Fizik Muayene	9
1.1.4.3. Temel başlangıç incelemeleri	10
1.1.4.3.1. Ekokardiyogram	10
1.1.4.3.2. Elektrokardiyogram	11
1.1.4.3.3. Rutin laboratuvar testleri	12
1.1.4.3.4. Natriüretik peptidler	12
1.1.4.3.5. Göğüs radyogramı	13
1.1.4.4. Kalp kateterizasyonu ve koroner anjiyografi	14
1.1.4.5. Egzersiz testi	14
1.1.4.6. Akciğer fonksiyon testleri	14
1.1.4.7. Elektrofizyolojik monitörizasyon	14
1.1.4.8. Endomiyokardiyal biyopsi	14

1.1.4.9. Diğer yöntemler	15
1.1.5. Kalp Yetersizliği Tedavisi.....	16
1.1.5.1. Nonfarmakolojik tedavi.....	17
1.1.5.2. Farmakolojik tedavi.....	17
1.1.5.2.1. Diüretikler.....	17
1.1.5.2.2. Vazodilatörler	18
1.1.5.2.3. Digoksin	18
1.1.5.2.4. ACE inhibitörleri	19
1.1.5.2.5. Beta-blokerler	21
1.1.5.2.6. Aldosteron antagonistleri	22
1.1.5.2.7. Anjiyotensin reseptör antagonistleri	23
1.1.5.2.8. Hidralazin ve izosorbid dinitrat.....	24
1.1.5.3. Cerrahi tedavi ve cihazlar	25
1.1.5.3.1. Revaskülarizasyon.....	25
1.1.5.3.2 Mitral kapak cerrahisi	26
1.1.5.3.3. SV restorasyonu.....	26
1.1.5.3.4. İmplant edilebilen kardiyoverter Defibrilatörler (ICD) .	26
1.1.5.3.5. Ventrikül destek cihazları ve yapay kalp.....	27
1.1.5.3.6. Kalp transplantasyonu.....	27
1.1.5.3.7. Ultrafiltrasyon	28
1.1.6. Prognoz.....	28
1.2. ALTI DAKİKA YÜRÜME TESTİ.....	29
1.3. KARDİYAK RESENKRONİZASYON TEDAVİSİ	31
2. GİRİŞ.....	39
3. MATERYAL VE METOD.....	40
3.1. Çalışma Populasyonu.....	40
3.1.1. Dahil Etme Kriterleri	40
3.1.2. Dışlama Kriterleri	40
3.1.3. Öykü-Fizik Muayene	41
3.2. Laboratuvar İncelemeleri	41
3.3. Ekokardiyografik İnceleme	41
3.4. Elektrokardiyografik İnceleme.....	42
3.5. Altı Dakikalık Yürüme Testi	42
3.6. İstatiksel Analiz	43

4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ	51
7. LİMİTASYONLAR	52
8. KAYNAKLAR	53



TABLolar

❖ Tablo 1. Kalp Yetersizliği Tanısı	3
❖ Tablo 2. Tipik KY belirti ve bulguları.....	9
❖ Tablo 3. KRT ile ilgili randomize çalışmaların detayı.....	36
❖ Tablo 4. Sinüs ritimli hastalarda KRT endikasyonları	37
❖ Tablo 5. Kalıcı AF'li hastalarda KRT endikasyonları	38
❖ Tablo 6. Demografik ve klinik özellikler.....	44
❖ Tablo 7. Elektrokardiyografik özellikler.....	46
❖ Tablo 8. Tam kan sayımı ve biyokimyasal parametreler	47
❖ Tablo 9. Klinik özelliklerin gruplara göre dağılımı	

ŞEKİLLER

- ❖ **Şekil 1.** KY'den şüphelenilen hastalarda tanısal akış şeması..... 16
- ❖ **Şekil 2.** Kronik semptomatik sistolik KY hastalarında tedavi seçenekleri..... 25
- ❖ **Şekil 3.** Çeşitli fragmante QRS örnekleri47
- ❖ **Şekil 4.** NYHA'nın fragmante QRS ile ilişkisinin boxplot dağılımı48
- ❖ **Şekil 5.** EF'nin fragmante QRS ile ilişkisinin boxplot dağılımı
- ❖ **Şekil 6.** İşlem sonrası QRS uzunluğunun fQRS ile ilişkisinin boxplot dağılımı

KISALTMALAR

- ACC: American Collage of Cardiology
- ACE: Angiotensin Converting Enzim
- AF: Atrial Fibrilasyon
- AHA: American Heart Asosiation
- AIRE: The Acute Infarction Ramipril Efficacy
- AKS: Akut Koroner Sendrom
- ARB: Angiotensin reseptor blokeri
- ATLAS: Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival
- ATS: Amerikan Toraks Komitesi
- AV: Atriyoventriküler
- BNP: B Tipi Natriüretik Peptid
- BT: Bilgisayarlı Tomografi
- CABG: Koroner Arter By-Pass Greft
- CAPRICORN: Carvedilol Post Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction
- CARE-HF: Cardiac Resynchronization in Chronic Heart Failure
- CIBIS II: Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II
- COMPANION: Comparison of Medical Therapy, Pacing and ICD in Heart Failure
- CONSENSUS: Cooperative North Scandinavian Enalapril Study
- CONTAK CD: Guidant CONTAK CD CRT-D System Trial
- COPERNICUS: The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival
- DEF-KY: Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu KY
- DIG: The Digitalis Investigation Group Study
- DKY: Diyastolik Kalp Yetersizliği
- DM: Diabetes Mellitus
- EF: Ejeksiyon Fraksiyonu
- EKG: Elektrokardiyografi
- EPHESUS: Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study
- ESC: Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti
- fQRS: Fragmente QRS
- KEF-KY: Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu KY
- KRT: Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi
- KY: kalp yetersizliği
- MET: Metabolik Eşdeğer
- MERIT-HF: U.S Carvedilol Heart Failure Trials Program”, “Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure Study
- Mİ/AMİ: Akut Miyokard İnfaktüsü
- MIRACLE : Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation
- MIRACLE ICD: Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation Implantable Cardioverter-Defibrillator
- MUSTIC: Multisite Stimulation in Cardiomyopathies
- NP: Natriüretik peptidler
- NT-proBNP: N-terminal pro B tipi natriüretik peptid
- NYHA: New York Kalp Birliği
- OMT: optimal medikal tedavi

- PATH-CHF: Pacing Therapies in Congestive Heart Failure
- PCI/PKG: Perkütan Koroner Girişim
- Pro-BNP: Prohormon Brain Natriüretik Peptid
- RAA: Renin-Anjiyotensin-Aldosteron
- RALES: The Randomized Aldactone Evaluation Study
- RBBB/SaDB: Sağ Dal Bloğu
- SA: Sol Atriyum
- SAVE : Survival and Ventricular Enlargement
- SKY: Sistolik Kalp Yetersizliği
- SoDB: Sol Dal Bloğu
- SOLVD: Studies of Left Ventricular Dysfunction
- SV: Sol ventrikül
- SVEF: SV Ejeksiyon Fraksiyonu
- TDI: doku dopler görüntüleme
- TÖE : Transözofajiyal ekokardiyografi
- TRACE: Trandolapril Cardiac Evaluation
- TTE: Transtorasik Ekokardiyografi
- UFH: Unfraksiyone Heparin
- Val-HeFT : Valsartan in Heart Failure
- VIGOR CHF: Biventricular Pacing in Congestive Heart Failure Study
- V-HeFT : Vasodilator Heart Failure Trial
- V-HeFT II : Vasodilator Heart Failure Trial II
- VO₂max: Maksimum Oksijen Tüketimi
- VV: inter-ventriküler
- WBC: Beyaz kan Hücreleri
- WHO: World Health Organization
- 6DYT: Altı-Dakikalık Yürüme Testi
- 6DYM: Altı Dakikalık Yürüme Mesafesi

ÖZET

- a) **Amaç.** Kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT) uygulanan non-iskemik dilate kardiyomyopatili hastalarda fQRS (fragmente QRS) varlığının hastanın klinik, elektrokardiografik ve ekokardiografik parametreleri üzerine etkisini araştırdık.
- b) **Materyal ve Metod.** Çalışmaya non-iskemik dilate kardiyomyopatili 26'si kadın (% 46,5), 30'u erkek (% 53,5) toplam 56 hasta dahil edildi. KRT takılma endikasyonu olarak optimal medikal tedaviye rağmen NYHA sınıf II-IV septom, sol ventriül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) \leq %35, QRS süresi >130 msn olan (komplet sol dal bloğu 50 olgu, komplet sağ dal bloğu 6 olgu) hastalar alındı. Bu hastaların fQRS olup olmasına göre iki gruba ayrıldı. Her iki grup prospektif olarak klinik, elektrokardiografik ve ekokardiografik parametreleri açısından karşılaştırıldı.
- c) **Bulgular.** Hastaların bazal özellikleri açısından (yaş, cinsiyet, QRS süresi, SVEF, NYHA sınıfı, sol/sağ dal bloğu vb.) her iki grupta anlamlı fark yoktu. KRT implantasyon sonrası 10. ayda, fQRS'i olan ve olmayan grup kıyaslandığında, QRS süreleri ($125,9 \pm 13,6$ vs. $123,9 \pm 15,3$ p: 0,61) ; SVEF% ($36,8 \pm 10,0$ vs. $32,2 \pm 9,6$ p:0,12); NYHA sınıfı ($2,10 \pm 0,58$ vs. $2,02 \pm 0,56$ p:0,57); hastaneye başvuru sayısı ($0,72 \pm 1,63$ vs. $0,71 \pm 1,48$ p:0,98) olarak değerlendirilmiş olup iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.
- d) **Sonuç.** Non-iskemik dilate kardiyomyopatisi olan ve bi-ventriküler pacemaker (KRT) implante edilen hastalarda fQRS varlığının ; QRS süresindeki kısalma, NYHA sınıfında gerileme, SVEF'deki düzelme, hastaneye başvuru sayısı üzerine belirgin bir etkisinin olmadığı sonucuna ulaştık.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. KALP YETERSİZLİĞİ

1.1.1. Giriş

Yaklaşık son 70 yıl içerisinde kalp yetersizliği (KY) için farklı tanımlamalar yapılmıştır. İlk tanımlama Thomas Lewis tarafından “Kalbin muhteviyatının yeterince boşalamaması durumudur” olarak dile getirilirken Paul Wood, “Kalbin vücudun ihtiyacı için gereken yeterli dolaşımı sağlayamaması durumudur” demiştir.¹ İlk değerlendirmelerde daha çok sol ventrikül (SV)’ün pompa yetersizliği vurgulamışken; günümüzde de KY’nin bir sendrom olduğu ve hastaların belirti ve bulgularıyla tanımlanması gerektiği görüşü ön plana çıkmıştır.

KY, kalbin yapısal veya fonksiyonel bozukluğundan kaynaklanan dolum veya pompa fonksiyonlarında bozulmanın izlendiği; yorgunluk, efor ile gelen nefes darlığı, ortopne, paroksizmal noktürnal dispne, noktüri, mental durum değişiklikleri, anoreksi ve abdominal ağrı ile karakterize olabilen kompleks bir klinik sendromdur.² Aşırı sıvı birikimine ve/veya düşük kalp debisine bağlı belirtiler genellikle egzersizle birlikte artmaktadır. Fizik muayene bulguları ise Sol ventrikül (SV) doluş basıncındaki artış, volüm yüklenmesi, düşük debi, pulmoner hipertansiyon ve kardiyomegalinin varlığı doğrultusundadır. Sıvı yüklenmesinin üç önemli bulgusu pulmoner konjesyon, boyunda venöz dolgunluk ve periferik ödemdir. Bu tabloda fizik muayene sırasında karın sağ kadranda yapılan kompresyon venöz dönüşünü arttırmak suretiyle juguler venöz basıncı arttırmaktadır (hepatojuguler reflü). KY’nin tanısında belirtiler ve klinik özgeçmiş tek başına yeterli olamamaktadır. Mesela; KYnin tanısında tek başına ortopeninin duyarlılığı % 25, noktürnal nefes darlığı % 29, boyunda venöz dolgunluk % 32.7 ve hepatomegalinin tek başına duyarlılığı ancak % 16.9 oranında olmaktadır.³ KY’nin tanısı için tipik belirtilerle birlikte fizik muayene bulguları ve yapısal veya fonksiyonel bozukluklarının objektif kanıtları gerekmektedir. KY tanısıyla tedaviye başlanılan hastalarda genellikle semptomatik iyileşme gözlenmelidir. Asemptomatik KY hastalarında da mortalite oranı yüksektir. Prevalansı ise ≥ 45 yaş grubunda % 34 olarak bildirilmektedir. Dolayısıyla tanıdan sonra hastalar asemptomatik olsalar bile uygun tedavi yaklaşımları takip edilmelidir.^{2, 4} Diğer önemli bir nokta ise, KY tanısı alan hastalarda mutlaka etiyolojik neden araştırılmalıdır. Detaylı öykü ve fizik muayene ilk adım olmalıyken ekokardiyografiyle SV’nin sistolik fonksiyonları, ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve diğer yapısal değişiklikler değerlendirilmelidir.⁵ KY’nin tanısında göğüs grafiği ve elektrokardiyografi

mutlaka yer almalıyken gerektiğinde manyetik rezonans ve tomografi yöntemleriyle altta yatan sebebin ciddiyeti ve doğası hakkında bilgi edinilebilir. BNP (B Tipi Natriüretik Peptid) ve NT-proBNP (N-terminal pro B tipi natriüretik peptid) gibi natriüretik peptidler (NP), SV'nin volüm ve basınç yükselmesine karşın salınmaktadır. NP'ler yaş, cinsiyet, kilo ve böbrek fonksiyonlarından etkilenmekle birlikte serumda yükselmesi KY ve KYne neden olabilecek hemodinamiğin varlığını göstermektedir.⁵⁻⁷ Dolayısıyla NP'ler hemodinamik değişikliklerin göstergesi olarak KY'nin tanısında ve prognoz tayin edilmesinde bütün kılavuzların tavsiye ettiği bir parametredir.

1.1.2. Kalp Yetersizliğinin Tanımı

KY, normal dolum basınçlarına rağmen, kalbin dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak kadar oksijen sunamamasına sebep olan, kardiyak yapısal veya işlevsel bozukluk şeklinde ifade edilebilir.¹⁰ Klinik olarak KY ise, kalpteki yapısal veya işlevsel bozukluktan kaynaklanan, hastalarda nefes darlığı, ayak bileğinde şişme ve halsizlik gibi tipik belirti ve artmış juguler ven basıncı, akciğerde krepitasyon ve kalp tepe atımının yer değiştirmesi gibi bulguların görüldüğü klinik bir sendrom olarak tanımlanmaktadır. KY belirtilerinin çoğu ayırt ettirici değildir, bu yüzden sınırlı tanısal değer taşırlar. Bu nedenle bazen KY tanısı koymak oldukça güç olabilir.¹¹⁻¹⁵ KY belirtilerinin çoğu su ve sodyum tutulumuna bağlıdır ve diüretik tedaviyle hızla çözülebileceğinden dolayı, bu tedaviyi almakta olan hastalarda belirtiler müphem olabilir. Bu nedenle KY teşhisinin temelinde altta yatan kardiyak patolojinin gösterilmesi yatmaktadır. Altta yatan patoloji, genellikle ventriküler sistolik disfonksiyona yol açan miyokardiyal hastalıktır. Altta yatan kardiyak patolojinin ifşa edilmesi tedaviye ait nedenlerden ötürü büyük önem taşır, çünkü nedeni bilinen bir patoloji, klinisyeni kesin bir tedaviye yönlendirir. Sebep ve sonuç ilişkisine dayanarak KY çeşitli alt gruplarda incelenebilir.

1.1.2.1. Düşük veya kornmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY

SV ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) ile ilişkili kavramlar, KY'yi tanımlamak için kullanılan temel terminoloji tarihseldir ve SVEF ölçümüne dayanır. Cebirsel olarak; EF, atım hacminin (diyastol sonu hacimden sistol sonu hacmin çıkarılması) diyastol sonu hacmine bölünmesi ile elde edilir. SV kasılma ve boşalma işlevleri azalmış olan hastalarda, SV genişlemesi nedeniyle daha büyük bir hacmin küçük bir kısmının atılmasına bağlı olarak diyastol sonu hacimdeki artış sayesinde atım hacmi korunabilir. Sistolik işlev bozukluğu ciddiyeti arttıkça EF normale göre azalır ve genellikle diyastol sonu ve sistol sonu hacimleri artar. EF, yalnızca prognostik değerinden dolayı değil, aynı zamanda çoğu klinik çalışmada hastaların EF'ye

göre seçilmesinden dolayı da önemlidir. Sistolik KY veya düşük EF'si olan hastalarla (DEF-KY) yapılan temel klinik çalışmalara genellikle $EF \leq \%35$ olan hastalar dahil edilmiştir ve günümüzde etkinliği kanıtlanmış tedavilerin sadece bu grup hastalarda etkin olduğu gösterilmiştir.

Tablo 1. Kalp Yetersizliği Tanısı

	DEF-KY		KEF-KY
1.	Tipik KY semptomları	1.	Tipik KY semptomları
2.	Tipik KY bulguları	2.	Tipik KY bulguları
3.	Düşük SVEF	3.	Normal/hafif azalmış SVEF ve dilate olmayan SV
		4.	İlişkili yapısal kalp hastalığı (SA dilate/ SV hipertrofik) ve diyastolik işlev bozukluğu

Not: DEF-KY tanısı için 3, KEF-KY tanısı için 4 koşulun karşılanmış olması gerekir. *Tablo verileri ESC KY kılavuzundan alınmıştır.*

Diğer taraftan, yakın zamanda, $EF > \%40-45$ olan ve başka kardiyak bozukluğu olmayan (kapak hastalığı ya da perikart hastalığı gibi) KY hastaları ile de çalışmalar yapılmıştır. Bu hastaların bazılarında EF tamamen normal değerlerde (genellikle $> \% 50$) olmamakla beraber, sistolik işlevlerde de büyük bir azalma görülmemektedir. Bu nedenle, bu hastaları tanımlamak için korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY terimi (KEF-KY) geliştirilmiştir (Tablo 1). EF değeri $\% 35-50$ arasındaki hastalar bir 'gri alanı' temsil etmektedir ve büyük olasılıkla birincil olarak hafif sistolik işlev bozukluğuna sahiptirler. KEF-KY tanısı büyük oranda bir dışlama tanısı olduğundan, DEF-KY tanısına göre daha zordur. Öncelikle anemi ve kronik akciğer hastalığı gibi, hastanın belirtilerine yol açabilecek kalp dışı olası nedenler dışlanmalıdır.

Sıklıkla bu hastaların kalpleri dilate değildir ve çoğunda SV duvar kalınlıkları ile sol atriyum (SA) boyutları artmıştır. Çoğunda, bu hastalardaki KY'nin nedeni olarak kabul edilen diyastolik işlev bozukluğunun (Bu nedenle 'diyastolik KY' terimi ortaya atılmıştır.) kanıtları mevcuttur.^{16, 17} EF değerinin ve normal aralığının belirlenmesinin, uygulanan görüntüleme tekniğine, analiz yöntemine ve uygulayıcıya bağlı olduğu unutulmamalıdır. Diğer yandan, daha duyarlı yöntemlerle sistolik fonksiyonun ölçümü, korunmuş ve normal EF değeri olan

hastalarda anormallikler gösterebilir. Bu yüzden korunmuş ya da azalmış sistolik işlev terimi yerine korunmuş ya da azalmış EF terimi tercih edilmektedir.

1.1.2.2. Sistolik ve diyastolik kalp yetersizliği

KY genellikle fonksiyon bozukluğunun tipine göre sistolik ve diyastolik olmak üzere iki ana grupta incelenir. Diyastolik fonksiyon bozukluğu tek başına diyastolik KY anlamında değildir. Diyastolik disfonksiyon, ventrikülün genişleyebilme özelliğinin, doluş veya relaksasyonun bozulması anlamındadır. Diyastolik KY (DKY) veya SV sistolik fonksiyonları korunmuş KY için KY'nin semptomlarıyla birlikte ekokardiyografik objektif kanıtların olması şarttır. Kesin bir EF sınırı belirtilmemekle birlikte SV fonksiyonları korunmuş (SVEF > % 50) KY olarak tanımlanmaktadır. Gerçi pek çok KY olgusunda sistolik ve diyastolik

fonksiyon bozukluğu bir arada bulunmaktadır. SV fonksiyonlarının korunduğu diyastolik KY hastaları, sistolik KY'ye göre daha yaşlı, hipertansif ve daha çok kadınlardan oluşmaktadır. Her iki grupta mortalite açısından sistolik KY için % 12, diyastolik KY için % 10 mortalite oranı tespit edilmiş olup bu değerler her iki grup için oldukça yüksek olarak değerlendirilmiştir.²²

1.1.2.3. Akut ve kronik kalp yetersizliği

KY'nin alışlagelmiş önemli sınıflamalarından biri de KY'nin klinik olarak ortaya çıkışına göre akut veya kronik olarak ayırımıdır. Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) "akut" kelimesini kimileri hastalığın ciddiyeti, kimileri ise dekompanze durum, hatta yeni başlayan KY olarak değerlendiklerinden dolayı 2008 yılı kılavuzunda farklı bir sınıflandırmayı ön görmüştür. Söz konusu yeni sınıflandırmada yeni başlayan KY ilk KY atağını, geçici KY ise belli bir sürede semptomatik olan ve uzun dönem tedavinin gerekli olabileceği hastaları kapsamaktadır.² Akut tabloda ani başlayan istirahat ve/veya egzersizle birlikte nefes darlığı söz konusu iken kronik durumda periferik ödem ve asit ön planda olabilmektedir. Zaman içerisinde pulmoner venöz kapasitenin volüm yüklenmesine adaptasyon göstermesinden dolayı alveollerdeki sıvı birikimi tüm akciğerdeki sıvı artışına rağmen azalacaktır.

1.1.2.4. Sol ve sağ kalp yetersizliği

Konjestif KY'de teori, sıvı birikiminin etkilenen boşluğun gerisinde gerçekleşmesi üzerine kurulur. Pulmoner konjesyona bağlı semptomlar ve plevral efüzyon öncelikli olarak sol kalp ile ilişkiliyken, pretibiyal ödem, hepatomegali, asit daha çok sağ KY'nin sonucudur. Sıvı birikimi, glomerüler filtrasyon hızının azalması ve renin-anjiyotensin-aldosteron (RAA) sisteminin aktivasyonu sonucu gerçekleşir. Azalmış kardiyak output glomerüler filtrasyon

hızını azaltarak renin ve aldosteron salınımını artırır. Venöz konjesyon ve azalmış kan akımı nedeniyle oluşan hepatik yetersizlik aldosteron metabolizmasını etkileyerek aldosteronun daha da artmasına neden olur. Sonuç su ve tuz tutulumudur. Sağ ventrikül yetersizliğinin en sık sebebi, sol ventrikül yetersizliğin neden olduğu pulmoner arter basıncın yükselmesi, yetersiz böbrek perfüzyonu, su-tuz retansiyonu ve dolaşımda sıvı birikmesidir. ²

1.1.2.5. Yüksek ve düşük debili KY

Yüksek debili KY'nin en sık sebepleri anemi, tirotoksikoz, septisemi, karaciğer yetmezliği, artriyoventöz şantlar, Beriberi, Paget's hastalığı olmaktadır. Yapısal kalp hasarı olmaksızın kalbin debisine bağlı olarak çıkan klinik tablolarda semptomlar sebebe yönelik tedaviyle tamamen düzelebilmektedir. ²

İstirahatte düşük atımlı KY birçok kardiyovasküler hastalık sonucu oluşan KY'nin karakteristik bulgusudur. Düşük atımlı KY soğuk ve siyanotik ekstremitelerle karakterizedir, nabız basıncı daralmıştır ve arter-ven oksijen saturasyon farkı artmıştır. Yüksek atımlı KY'de ekstremiteler genellikle sıcak ve kızarıktır ve nabız basıncı genişlemiştir ve arter-ven oksijen saturasyon farkı normaldir.

1.1.2.6. İskemik ve non-iskemik KY

Koroner arter hastalığı toplumda kalp yetersizliğinin en sık sebebidir. İskemi ve enfarktüs sonucu sağ-sol, akut-kronik, sistolik veya diyastolik kalp yetersizlikleri meydana gelebilir. En önemli mekanizma miyokard infarktüsü ile oluşan miyokard nekrozudur. Koroner arter hastalarında stunned ve hiberne miyokard varlığının tespiti tedavi ile geri dönüşüm açısından önemlidir çünkü kardiyak miyositler canlı durumdadır ve reperfüzyonla fonksiyonel iyileşme göstermektedir. Stres-ekokardiyografi, pozitron emisyon tomografi, miyokard sintigrafisi ayırıcı yardımcı tetkiklerdir. Diğer bir mekanizma miyokard infarktüsü sonrası patolojik remodeling sonucu gelişen iskemik kardiyomyopati'dir. Ventrikülde anevrizma gelişimi, fibrozis, ventriküler ve atriyal aritmiler, papiller kas iskemisi veya anuler dilatasyon sonucu oluşan mitral yetersizliği ve nörohormonal aktivasyon gibi birçok faktör kardiyak dilatasyon ve KY'ye doğru ilerlemeye sebep olur. İskemik kardiyomyopati büyük epikardiyal koroner damarların aterosklerotik daralması ile ilgilidir. Ancak diffüz küçük damar hastalığı da iskemiye yol açarak miyokard disfonksiyonuna sebep olabilir. Diyabetik hastalarda epikardiyal koroner arterlerde aterosklerotik daralma olabileceği gibi küçük damar hastalığı da olabilir. İskemik ve non-iskemik KY tedavideki farklar açısından birbirlerinden ayrılmalıdır. İskemik KY'de sıklıkla geçirilmiş miyokard enfarktüsü öyküsü, göğüs ağrısı,

miyokard iskemisi ve enfarktüsünün elektrokardiyografik bulguları, ekokardiyografik olarak tespit edilen duvar hareket bozuklukları ve anjiyografik olarak epikardiyal damarlarda daralma tespit edilir. Canlılık araştırması kılavuzluğunda yapılan reperfüzyon ve patolojik remodelingin önlenmesine yönelik tedavi stratejileriyle sağkalım oranları yükselmektedir..

1.1.3. Kalp Yetersizliği Evreleme

1.1.3.1. NYHA sınıflaması

Hastaların fonksiyonel durumuna göre klinik tablonun sınıflandırması (New York Kalp Birliğinin, NYHA) sınıflaması ilk kez 1928 yılında tanımlanmış iken en son 1994 yılında revize edilmiştir.²³ I'den IV'e kadar hastalar fiziksel aktivitelerine göre sınıflandırılmaktadır:

Sınıf I- Yüksek düzeyde egzersizle semptomlar (dispne, çarpıntı, halsizlik vs.) ortaya çıkmaktadır. Hasta ≥ 7 MET gerektiren (örn: basketbol) aktiviteleri yapabilir.

Sınıf II- Orta düzeyde egzersizle semptomlar (dispne, çarpıntı, halsizlik vs.) ortaya çıkmaktadır. Hasta ≤ 5 MET gerektiren aktiviteleri yapabilir.

Sınıf III- Hafif düzeyde egzersizle semptomlar (dispne, çarpıntı, halsizlik vs.) ortaya çıkmaktadır. Hasta ≤ 2 MET gerektiren aktiviteleri yapabilir

Sınıf IV- İstirahatta semptomatik Hasta > 2 MET gerektiren aktiviteleri yapamaz. NYHA sınıflaması güçlü bir prognoz göstergesi ve risk belirleyicisi olmaktadır. Fonksiyonel sınıf arttıkça hayatta kalma oranı azalmaktadır.²³

NYHA sınıf I hastaların kalp hastalığına bağlı semptomları yoktur. NYHA sınıf II, III, IV hastaların ise sırasıyla hafif, orta, ciddi semptomları vardır. Belirtilerin ciddiyeti ile SV işlevleri arasında zayıf bir ilişki olduğu unutulmamalıdır.

1.1.3.2. Killip sınıflaması

Miyokard enfarktüsü sonrası akut koşullarda hastanın durumunun ciddiyetini tanımlamak için Killip sınıflaması kullanılabilir.³⁴

1.1.3.3. ACC/AHA'nın KY Evrelemesi

KY'ni, kalbin yetersiz fonksiyonuna bağlı belirti ve bulgular kümesi olarak gören geleneksel yaklaşım, aslında KY patofizyolojisinin yalnızca bir yönünü ele almaktadır. SV disfonksiyonu esas olarak miyokarda meydana gelen bir hasar veya stres ile başlayan ve yeni bir olay

olmasa da ilerleyen progresif bir süreçtir. Bu nedenle “ American Collage of Cardiology (ACC) ” kılavuzu bu progresif süreci kliniğe yansıtmak için yeni bir evreleme yayınlanmıştır.

Önerilen evreleme sisteminde KY hastaların gelişmesi ve progresyonu birlikte ele alınmaktadır. KY hastaları dört evrede incelenirken ilk iki evre (A ve B) hastaları asemptomatik ve KY'nin gelişmesi için risk taşıyanlardan oluşurken; C ve D evreleri semptomatik KY hastalarını kapsamaktadır:

Evre A- Asemptomatik, kalp hasarı yok ancak KY için risk faktörleri var. (örneğin; hipertansiyon)

Evre B- Asemptomatik, yapısal kalp hasarı ve SV fonksiyon bozukluğu var (örneğin; SV hipertrofisi, miyokard infarktüsü)

Evre C- Kalp hasarıyla birlikte semptomatik

Evre D- Refrakter ve son dönem KY

NHYA sınıflandırmasının hastalığın ciddiyeti ve mortaliteyle ilişkili olmasına rağmen bazı sınırlılıkları söz konusudur. Örneğin; aynı yapısal kalp hastalığında olan bir kişi zaman içerisinde sınıf IV'den sınıf III veya II'ye gerileyebilmektedir. Dolayısıyla farklı fonksiyonel sınıflarda, yapısal kalp hastalığının boyutu bilinmiyorsa eksik değerlendirme ve tedaviye neden olabilmektedir. Ayrıca fonksiyonel sınıflandırmanın gözlemciler arası değişkenliği ve tekrarlanılabilirliği yüksek ve % 50'ye yakın olmaktadır.²⁴⁻²⁷ KY semptomları şiddetinin ilaç değişikliği yapılmaksızın da değişebileceği veya ventrikül fonksiyonlarında belirgin bir değişiklik olmaksızın ilaç tedavisiyle fonksiyonel kapasitenin değişebilmesi NYHA sınıflamasının diğer sınırlılıkları arasında yer almaktadır. Buna karşın yapısal ve fonksiyonel değişikliklerdeki düzelme çoğu zaman belirgin semptomatik düzelmeye birliktelik göstermektedir.⁵

KY'nin progresif bir sendrom olduğu gözönüne alınarak önerilen ACC/AHA evreleme sisteminde asemptomatik olan evre A ve B hastaları KY için risk faktörü taşıyan hasta grupları arasında yer almaktadır. Örneğin hipertansiyon, koroner arter hastalığı veya diyabetik hastalarda SV fonksiyon bozukluğu görülmemesine rağmen evre A'da sınıflandırılırken; evre B hastaları yapısal kalp hastalığı olan ancak asemptomatikleri kapsamaktadır.⁵ Yeni evreleme sistemi daha objektif bir değerlendirme olanağı sağlamasına rağmen kesinlikle NYHA sınıflaması yerine gelmiş değil ancak risk ve tedavi yönlendirmesinde tamamlayıcı bir unsur

olmaktadır. NYHA sınıflamasında evrelere göre bir ilaç tedavisi söz konusu olmamasına karşın yeni sistemde her evreye göre tedavi seçenekleri belirlenmiştir. Evre C grubu için önerilen tedaviler hasta, NYHA sınıf I olsa bile uygun ve olması gereken bir tedavi olacaktır.⁵ ACC/AHA evreleme sistemine göre KY gelişmesi bazı risk faktörleri ile ilişkili olup miyokardiyal hasarla başlamaktadır. Bu evreleme tedavi için çok önemlidir, SV disfonksiyonu bulguları saptanmadan dahi başlanan tedavi ile KY'ye bağlı mortalite ve morbidite azaltılabilir.

1.1.4. Kalp Yetersizliğinin Tanısı

1.1.4.1. Belirti ve bulgular

KY teşhisini koymak özellikle erken evrelerde zor olabilmektedir. Her ne kadar emareler hastayı tıbbi yardım almaya yol gösterse de, KY semptomlarının bir çoğu spesifik değildir ve bu nedenle KY ve diğer sorunlar arasında ayırıcı tanı yapmak kolay olmayabilir (Tablo 2). KY için daha spesifik olan semptomlar özellikle hafif semptomları olan hastalarda daha az sıklıkta görülür ve bu yüzden de sensitivitesi düşüktür.¹¹⁻¹⁵ KY'nin pek çok bulgusu, sodyum ve su tutulumundan kaynaklanır, bu yüzden de spesifik değildir. Periferik ödemin de başka birçok sebebi vardır ve özellikle spesifitesi olmayan bir bulgudur. Sodyum ve su tutulumundan kaynaklanan bulgular diüretik tedavi ile hızla gerileyeceğinden bu tedaviyi almakta olan hastalarda saptanamayabilir. Bu durumda tedavi alan hastaları değerlendirmek daha da zorlaşır. Yüksek juguler venbasıncı ve kalp tepe vurusunun yer değiştirmesi gibi daha Spesifik bulguları saptamak daha da zordur ve bu yüzden tekrarlanabilirliği daha azdır.

Semptom ve bulguların saptanması ve yorumlanması; obez bireylerde, yaşlılarda ve kronik akciğer hastalığı olanlarda özellikle zor olabilir.²⁸⁻³⁰ Hastanın tıbbi anamnezi de oldukça önem arz etmektedir. KY, ilişkili tıbbi anamnezi olmayanlarda oldukça az seyrekken, belirli özellikler, özellikle geçirilmiş miyokart enfarktüsü gibi uygun bir anamnez, uyumlu semptom ve bulguları olan hastalarda, büyük ölçüde KY olasılığını artırır.³¹⁻³⁴ Bu nokta, güvenilir şekilde KY tanısı koyabilmek için, hastanın belirti ve bulgularından sorumlu olduğu düşünülen yapısal veya fonksiyonel kalp hastalığının objektif kanıtlarını elde etmenin gerekliliğinin altını çizmektedir.

Bir kez KY tanısı konulduğunda, KY nedenini ortaya çıkarmak, özellikle spesifik düzeltilbilir nedenler olabileceği için çok önemlidir. Belirti ve bulgular, hastanın tedaviye yanıtının ve zaman içindeki kararlılığının gözlenmesinde önem taşır. Tedaviye rağmen

belirtilerin devam etmesi genellikle ilave tedavilere ihtiyaç olduğunu gösterirken, belirtilerin kötüleşmesi ciddi bir gelişmedir ve hızlı tıbbi takip ve tedavi gerektirir.

Tablo 2. Tipik KY belirti ve bulguları

Semptomlar	Bulgular
Tipik	Daha özgül
<ul style="list-style-type: none">✓ Nefes darlığı✓ Ortopne✓ Paroksizmal noktürnal dispne✓ Egzersiz toleransında azalma✓ Halsizlik, yorgunluk, egzersiz sonrası toparlanma süresinin uzaması✓ Ayak bileği şişliği	<ul style="list-style-type: none">✓ Juguler ven basıncında artış✓ Hepatojuguler reflü✓ Kalp sesi (gallop ritmi)✓ Kalp tepe vurusunun sola kayması✓ Kalp seslerinde üfürüm
Daha az tipik	Daha az özgül
<ul style="list-style-type: none">✓ Gece gelen öksürük✓ Hışıltı (wheezing)✓ Kilo artışı (>2 kg/hafta)✓ Kilo kaybı (ileri KY’de)✓ Şişkinlik hissi✓ İştahsızlık✓ Konfüzyon (özellikle yaşlılarda)✓ Depresyon✓ Çarpıntı✓ Senkop	<ul style="list-style-type: none">✓ Periferik ödem (ayak bileği, sakral, skrotal)✓ Akciğerde krepitasyon✓ Akciğerlerde havalanma azlığı ve akciğer bazallerinde perküsyonda matite alınması (plevral efüzyon)✓ Taşikardi✓ Taşipne (>16 solunum /dk)✓ Düzensiz nabız✓ Hepatomegali✓ Asit✓ Zayıflama (kaşeksi)

Not: ESC 2012 KY kılavuzundan alınmıştır.

1.1.4.2. Fizik Muayene

İnspeksiyonda anksiyete, ikter, siyanoz, boyun venlerinde dolgunluk, solukluk, çomak parmak, adrenerjik aktivasyon artışına bağlı soğukluk ve terleme, bacaklarda ve karında şişlik, dekübit ülserleri, kaşeksi, taşipne, Cheyne-Stokes solunumu; palpasyonla kalp tepe

atımının yer değiştirmesi, pretibial ödem, hepatojuguler reflü, hepatosplenomegali, asit, A-V fistüle bağlı tril; perküsyonda asit, plevral efüzyon, kardiyomegali; oskültasyonda S3, S4 varlığı, sistolik ve diyastolik üfürümler, perikardiyal sürtünme sesi, akciğerde ince ve kaba raller irdelenmelidir.

1.1.4.3. Temel başlangıç incelemeleri

1.1.4.3.1. Ekokardiyogram

KY şüphesi olan hastalarda ekokardiyogram ve elektrokardiyogram (EKG) en yararlı testlerdir. Ekokardiyogram, kalp boşluklarının hacimleri, ventrikül sistolik ve diyastolik işlevleri, duvar kalınlıkları ve kapak işlevleri hakkında hızlı bilgiler verir.^{16-19,35-42} Bu bilgiler, sistolik işlev bozukluğu için ACE inhibitörü ve beta-bloker veya aort darlığı için cerrahi girişim gibi uygun tedaviye karar vermede kritik öneme sahiptir. Ekokardiyografi terimi burada; iki boyutlu/üç boyutlu ekokardiyografi, vurulu (PW-) ve sürekli (CW-) akım doppleri, renkli doppler ve doku doppler (TDI) görüntüleme dahil tüm kardiyak ultrasonografik görüntüleme tekniklerini kapsayacak şekilde kullanılmıştır.

SVEF, hacimlere, önyüke, artyüke, kalp hızına ve kapak işlevlerine bağlı olduğu için bir kasılma göstergesi değildir ve atım hacmi ile aynı anlama gelmez. Atım hacmi, KEF-KY hastalarında ve SV konsantrik hipertrofinde azalabilirken, DEF-KY hastalarında SV genişlemesine bağlı olarak korunabilir. EF belirgin mitral yetersizliği olan hastalarda korunabilir (ve atım hacmi azalır). Bu yüzde EF klinik bağlamda yorumlanmalıdır. EF'yi ölçmede önerilen ekokardiyografik yöntem apikal biplan diskler yöntemidir (modifiye Simpson kuralı). Ancak, bu yöntem endokard sınırının hassas bir şekilde çizilmesine bağlı olduğu için, görüntü kalitesinin yetersiz olduğu durumlarda endokard sınırlarını belirlemek için bir kontrast madde kullanımı önerilmektedir.⁴³ Doğrusal boyutlardan EF hesaplama yöntemleri olan Teichhoz ve Quinones yöntemleri özellikle bölgesel SV işlev bozukluğu olan hastalarda hatalı sonuçlanabilir. Bu yöntemler ve görsel EF değerlendirmesi önerilmemektedir.⁴³ Yeterli nitelikteki üç boyutlu ekokardiyografi ventrikül hacimlerinin ölçümünde ve EF hesaplamasında daha iyi bilgi verir.⁴⁴ SV duvar hareket skoru indeksi, EF için kabul edilebilir bir alternatiftir; ancak yaygın olarak kullanılmamaktadır. Diğer SV sistolik işlev göstergeleri AV plan sistolik ekskürsyonu, sistolik doku doppler hızları ve deformasyon ölçümleridir (strain ve strain hızı). Deformasyon görüntüleme, SV sistolik işlevlerindeki küçük değişiklikleri tespit etmede EF'den daha duyarlıdır. Ancak,

tekrarlanabilirlik ve standardizasyon konuları deformasyon görüntülemenin rutin kullanımını şimdilik kısıtlamaktadır.

KEF-KY hastalarında altta yatan patofizyolojik bozukluğun SV diyastolik işlev bozukluğu olduğu düşünülmektedir ve bu yüzden bu tip KY'nin tanısında SV diyastolik işlev bozukluğunun teşhisi esastır. SV diyastolik işlev bozukluğunun işlevsel ekokardiyografik göstergelerinin normal değerlerinin yaş, kalp hızı ve vücut ölçüsüne bağlı olabileceği unutulmamalıdır.^{45, 46} Önemli olarak, hiç bir ekokardiyografik parametre tek başına SV diyastolik işlev bozukluğu tanısını koymada yeterli ölçüde kesin ve tekrarlanabilir değildir. Bu yüzden, tüm ilişkili iki boyutlu ve doppler verilerini içeren kapsamlı bir ekokardiyografik inceleme önerilmektedir.^{17, 45, 46} Bu inceleme, hem yapısal (SV hipertrofisi, SA genişlemesi) hem işlevsel bozuklukların değerlendirilmesini içermelidir. Doku Doppler görüntülerden elde edilen ve mitral anülüsünden ölçülen erken diyastolik miyokardiyal hızlar (Em) miyokardiyal relaksasyonun değerlendirilmesini sağlar. Normal bir Em (gerçek zamanlı pulsed TDI ile ölçülen, > 8 cm/s septal, > 10 cm/s lateral veya > 9 cm/s ortalama) KY hastalarında çok nadirdir. E/Em oranı, SV doluş basınçları ile ilişkilidir.^{45, 46} Bu yüzden, SV diyastolik işlev bozukluğunun ekokardiyografik kanıtı azalmış Em (Em ortalama < 9 cm/s) veya artmış E/Em oranı (> 15) veya bu parametrelerin birleşiminden oluşur. En az iki anormal ölçüm ve/veya atrial fibrilasyon (AF) varlığı tanı olasılığını kuvvetlendirir. Transözofajiyal ekokardiyografi (TÖE), transtorasik ultrason penceresi yetersiz olmadıkça veya alternatif bir yöntem mevcut veya uygulanabilir olmadıkça rutin tanısal değerlendirmede gerekli değildir. Egzersiz veya farmakolojik stres ekokardiyografi, tetiklenebilen iskeminin varlığını ve yaygınlığını belirlemede ve kasılmayan miyokart dokusunun canlılığını değerlendirmede kullanılabilir.⁴² Bu teknik, şüpheli ciddi aort darlığı, düşük EF ve düşük transvalvüler gradiyenti olan hastaların değerlendirilmesinde de kullanışlıdır.

1.1.4.3.2. Elektrokardiyogram

KY'ye özgü bir EKG bulgusu söz konusu değildir. Ancak KY'nin etiolojisinde rol oynayan durumlara bağlı EKG bulguları sıklıkla KY hastaların değerlendirmesinde göze çarpmaktadır.

EKG, sinoatriyal hastalık, atriyoventriküler (AV) blok veya anormal intra-ventriküler ileti gibi, kalp ritmini ve elektriksel iletiyi gösterir. Bu bulgular tedavi ile ilgili kararlar için de önemlidir (örn. AF için hız kontrolü ve antikoagülasyon, bradikardi için pacing veya komplet SoDB'si olan hastalar için kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT)). KY, akut olarak

karşımıza çıkan ve tamamen normal EKG'si olan hastalarda çok nadirdir (yaklaşık < %2).^{11, 12, 47-50}

1.1.4.3.3. Rutin laboratuvar testleri

Standart biyokimyasal (sodyum, potasyum, kreatinin/hesaplanmış glomerül filtrasyon hızı) ve hematolojik testlere ek olarak, tiroit stimulan hormonun ölçülmesi, tiroit hastalığının 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. Tedavi öncesi kontrolü kadar, tedavi sonrası izlemde de biyokimyasal tetkikler önemlidir. Rutin biyokimyasal ve hematolojik tetkikler, özellikle RAA blokajının güvenle başlanabileceğinin belirlenmesi ve aneminin dışlanması ve sağlayacakları diğer faydalı bilgiler açısından mutlaka gereklidir. RAA sistemi blokerleri başlandığında, dozları arttırıldığında ve uzun dönem izlem sırasında, özellikle araya giren su ve sodyum kaybına yol açan hastalıklar olduğunda veya su ve sodyum dengesini ya da böbrek işlevlerini etkileyen bir diğer ilaç başlandığında veya dozu değiştirildiğinde biyokimyasal izlem önem taşır. Ayrıca pek çok rutin laboratuvar testi kıymetli prognostik bilgi de sağlamaktadır.

1.1.4.3.4. Natriüretik peptidler

KY belirti ve bulgularının özgül olmamasından dolayı, KY şüphesi ile ekokardiyografiye yönlendirilen pek çok hastada önemli bir kardiyak bozukluk saptanmamaktadır. Ekokardiyografiye ulaşılabilirliğin kısıtlı olduğu durumlarda, tanıda bir alternatif yaklaşım, kalp hastalandığında veya herhangi bir kalp boşluğundaki yük arttığında yüksek miktarlarda salgılanan bir hormon ailesi olan NP'lerin kan konsantrasyonunu ölçmektir.⁵¹⁻⁵⁴ NP seviyeleri yaşla birlikte artar veya obez kişilerde düşük olabilir.³⁰ Tedavi almamış hastalarda normal NP seviyeleri belirgin kalp hastalığını hemen hemen dışlar ve ekokardiyografi yapılmasına gerek kalmayabilir.⁵¹⁻⁵⁴ Çok sayıda çalışma iki en sık kullanılan NP tipi, BNP ve NT-proBNP için, KY'yi dışlayan eşik değerleri araştırmıştır.⁴³⁻⁵⁰ 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) NP'in (MR-proANP) 120 pg/mL'lik kestirim değerinin akut tablodaki hastalarda NT-proBNP ve BNP'nin yukarıda verilen değerlerinden aşağı olmadığı gösterilmiştir.⁶³

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 sensitivite ve spesifitesi daha düşüktür.⁵⁵⁻⁶²

1.1.4.3.5 Göğüs radyogramı

KY şüphesi olan hastaların tanısal değerlendirmesinde göğüs radyogramının kullanımı sınırlı olmakla birlikte en yararlı olduğu yer, hastanın semptom ve bulgularını açıklayacak alternatif pulmoner sebeplerin ortaya çıkarılmasıdır. Göğüs grafisinde pulmoner ödem, kardiyomegali, kerley B çizgileri, plevral effüzyon, valvuler veya konjenital hastalıklara bağlı değişiklikler değerlendirilmelidir. Alveolar ödem, interstisyel ödem ve pulmoner venöz basınç artışına bağlı sefalizasyonun varlığında tanısal spesifite >%90 olmaktadır.⁶⁴ Belirgin SV sistolik işlev bozukluğunun göğüs radyografisinde kardiyomegali olmadan da bulunabileceği akılda tutulmalıdır.

1.1.4.4. Kalp Kateterizasyonu ve Koroner Anjiyografi

Sağ kalp kateterizasyonu ventriküler doluş basıncı, vasküler direnç ve kardiyak debi hakkında bilgi vermektedir. Koroner anjiyografi ise anjina pektoris veya koroner arter hastalığı için güçlü risk faktörleri olanlar ve akut koroner sendrom sonrası kardiyojenik şok tablosunda olanlarda tedavi stratejisini belirlemek için önerilmektedir.² Koroner anjiyografi kapak hastalığı olan ve cerrahi düzeltme planlanan hastalarda da endikedir.

1.1.4.5. Egzersiz testi

Egzersiz testi, egzersiz kapasitesinin ve eforla gelen nefes darlığı ve yorgunluk gibi belirtilerin nesnel olarak değerlendirilmesine olanak tanır.⁶⁵ Altı dakikalık yürüme testi (6DYT), çeşitli treadmill ve bisiklet protokolleri mevcuttur. Gaz değişim analizi nefes darlığının kardiyak ve solunumsal nedenlerinin ayırımında yardımcıdır, anaerobik eşiğe ulaşıp ulaşılmadığını gösterir ve prognostik bilgi sağlar. Etkin tedavi almayan bir hastada normal egzersiz kapasitesi semptomatik KY tanısını dışlar, ancak egzersiz kapasitesi ile, EF de dahil, istirahat hemodinamik ölçümleri arasında zayıf bir ilişki olduğu unutulmamalıdır.

1.1.4.6. Akciğer fonksiyon testleri

KY ve akciğer hastalıkları genelde birlikte seyrettiği için bu hasta grubunda rutin akciğer fonksiyon testleri önerilmemektedir. Ancak SV sistolik fonksiyonları normal olan ve semptomların kardiyak kaynaklı olmadığı düşünülen hasta grubunda faydalıdır.

1.1.4.7. Elektrofizyolojik monitörizasyon

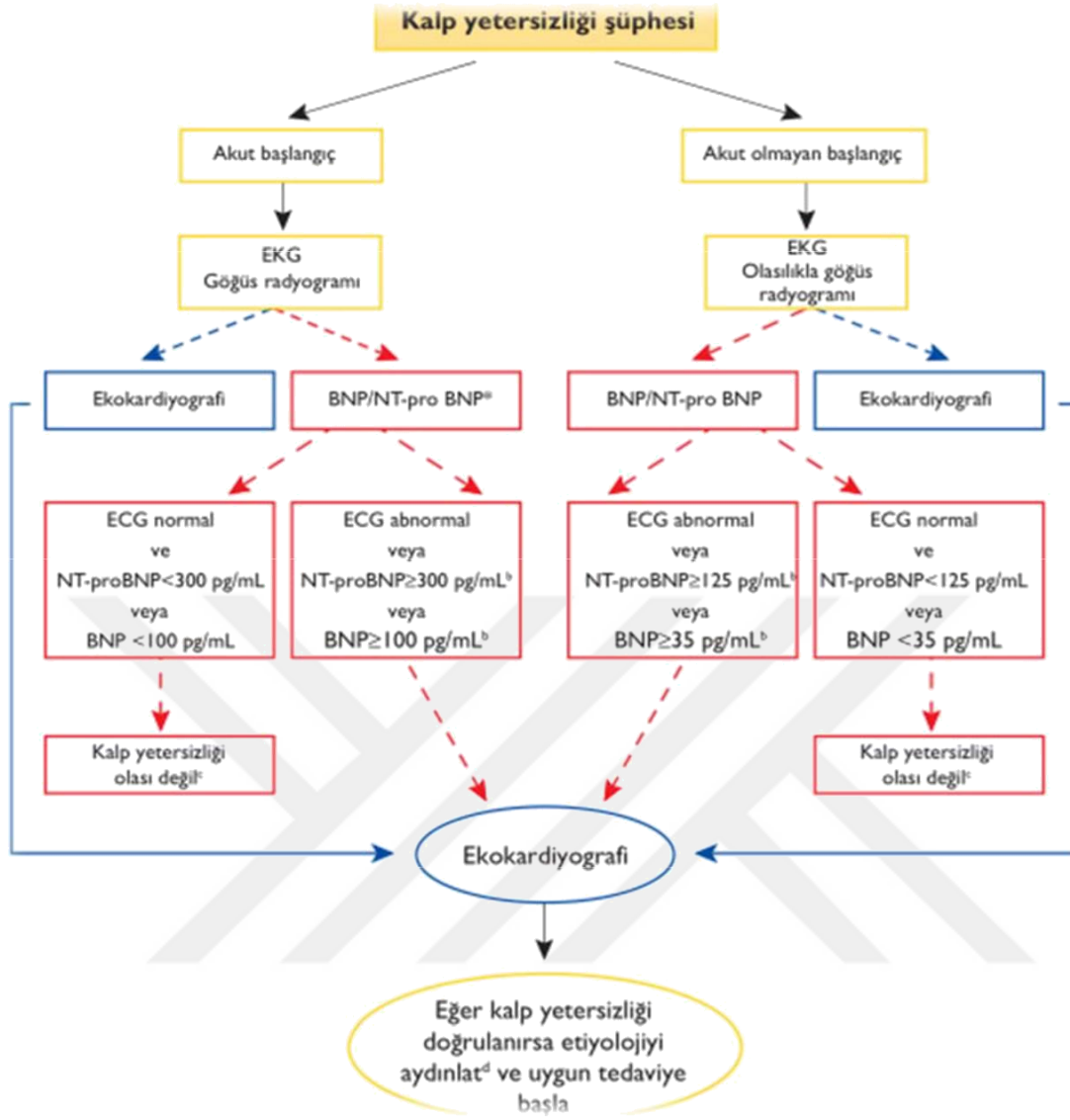
Senkop, presenkop ve resüsitasyondan geçen hasta grubunda aritmi tespiti açısından elektrofizyolojik tetkikler önemlidir. KY hastalarında ventriküler aritmiler çok sık olmakta ve bu hastaların %50'sinde ani kardiyak ölüm meydana gelmektedir. Özellikle holter moniterizasyonu ve elektrofizyolojik inceleme ile saptanan ventriküler aritmilerin tedavisinde ICD kullanılmasıyla prognozda sağlanan iyileşme ayrıca antiaritmik medikasyonun seçimi ve medikal tedavi altındaki hastaların takibi bu tür ileri incelemelerin önemini artırmaktadır.

1.1.4.8. Endomiyokardiyal biyopsi

KY'nin tanısında rutin olarak uygulanan tanısal bir test değildir. Genellikle sağ ventriküler bölgeden olmak üzere sakoidoz, hemokromatoz, amiloidoz, eozinofilik miyokardit ve restriktif kardiyomiyopati gibi miyokard hastalıkların tanısında miyokardiyal biyopsi bulguları tanıya katkıda bulunmaktadır.²

1.1.4.9. Diğer yöntemler

Magnetik rezonans yöntemiyle, ventrikül fonksiyonları, volümleri, kitlesi, miyokardın kalınlığı ve duvar hareketleri incelenebilmektedir. Ayrıca miyokardiyal trombus veya kitle, kapaklar, perikard ve doğumsal defektler, inflamasyon veya infiltrasyon değerlendirmesi de yapılabilmektedir. Dispnesi olan ve kesin tanı konulamayan hastalarda pulmoner fonksiyon testleri ve egzersiz testi sırasında maksimal oksijen tüketiminin değerlendirmesi önerilen testler arasında yer almaktadır.² Aritmi veya senkoku olan hastalarda EKG holterinin değerlendirmesi önem taşımaktadır. Kalp hızı, atriyal ve ventriküler aritmilerin değerlendirmesi prognozu ve tedaviyi yönlendirmeye ışık tutmaktadır.² KY olan hastalarda, BT'nin temel kullanım alanı koroner anatomisinin invaziv olmayan bir yöntemle gösterilmesidir.⁶⁷ Pozitron emisyon tomografi (PET) iskemi ve canlılığın değerlendirilmesinde kullanılabilir, ancak akım işaretleyicileri cihazın bulunduğu yerde bir siklotronun olmasını gerektirir. Temel kısıtlılıkları, her yerde ulaşılabilir olmayışı, radyasyon maruziyeti ve maliyettir. Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT), koroner arter hastalığından şüphelenildiği durumlarda iskemi ve canlılığın değerlendirilmesinde kullanışlı olabilir ve tanısal olduğu kadar prognostik bilgi de sağlar.⁷⁰ Genetik testlerin 'idiyopatik' dilate ve hipertrofik kardiyomyopattaki artan önemi giderek artmaktadır.⁷¹



Şekil 1.KY'den şüphelenilen hastalarda tanısal akış şeması

1.1.5. Kalp Yetersizliği Tedavi

KY tedavisinin kısa dönemdeki amaçları, semptomları kontrol altına alıp, hayat kalitesini arttırmaktır. Uzun dönemde ise KY sendromunun karakteristik özelliği olan progresif SV disfonksiyonunu yavaşlatarak, durdurarak veya geriye döndürerek yaşam süresini arttırmak amaçlanır.

KY hastalarında, kısa dönem semptomları kontrol altına almak için verilen tedavinin amaçları dolaşım konjesyonu azaltmak ve doku perfüzyonunu arttırmaktır. Hastaların tedaviye yanıtını değerlendirmek için hastanın yakınmalarındaki ve konjesyon bulgularındaki azalma değerlendirilmelidir.

1.1.5.1. Nonfarmakolojik tedavi

Hastaların tuz alımı kısıtlanmalıdır. Tuz alımındaki kısıtlama hastanın diüretik ihtiyacını azaltacaktır. SV disfonksiyonun agrevasyonunun engellenmesi için günlük alkol alımı da kısıtlanmalıdır. Alkolik kardiyomyopatiden şüphelenilen vakalarda alkolün tamamen bırakılması sağlanmalıdır. KY hastalarında fizik egzersizin kısıtlanması kondisyonu azaltır, düzenli fizik egzersiz ise efor kapasitesini artırır. Hastaların semptomlarının el verdiği derecede düzenli egzersize yönlendirilmesi veya rehabilitasyon programlarına sokulması, hastaların yaşam kalitelerinin artırılmasına yardımcı olabilir. Bu yaklaşım geleneksel yatak istirahati yaklaşımına karşıdır, fakat her iki durumun da etkinliği ve emniyeti yeteri kadar incelenmemiştir. Düzenli egzersizin uzun dönem SV “remodelling” üzerine etkilerinin anlaşılması için ek çalışmalara ihtiyaç vardır. SV disfonksiyonu olan hastalarda ventrikül üzerine akut hemodinamik yük etkisi oluşturması nedeniyle izometrik egzersizlerden kaçınılmalıdır.

1.1.5.2. Farmakolojik tedavi

KY'nin semptomatik tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar diüretikler, vazodilatörler ve digoksendir. SV disfonksiyonu olan hastalarda sağkalım üzerine etkisi gösterilmiş ACE inhibitörleri, ARB, aldesteron antagonistleri, B-blokerler gibi ilaçlarla tedavide amaç, semptomatik olsun veya olmasın hastalık progresyonunu önlemek ve yaşamı uzatmak olmalıdır.

1.1.5.2.1. Diüretikler

Diüretikler dolaşımsal konjesyonu ve eşlik eden pulmoner ve periferik ödemi azaltır. Atriyal ve ventriküler diyastolik basınçta meydana getirilen azalma, ventriküler duvar üzerindeki diyastolik stresi azaltarak ve subendokardiyal perfüzyonu artırarak ventriküler disfonksiyon progresyonunu yavaşlatabilir. Konjesyon semptom ve bulguları olmadan diüretiklerin tedavide yeri yoktur, bu durumda kullanımları nörohumoral aktivasyonu artırarak zararlı olabilir.⁷² Fazla diürez hastaya yetersiz diürez kadar zararlı olabilir.⁷² Yorgunluk, hipotansiyon veya normal juguler venöz basınca rağmen gözlenen azotemi diüretik dozunun azaltılması gerektiğine işaret eder. Diüretik ihtiyacı hastanın diyeti ve aktivite düzeyine göre değişkenlik gösterdiği için hastaların kendi diüretik dozlarını kendilerinin ayarlaması uygun bir yaklaşım olabilir. Hastalara konjesyon semptomlarını en az hissettikleri vücut ağırlığını sabit tutacak şekilde diüretik dozunu ayarlamaları önerilebilir.⁷³

1.1.5.2.2. Vazodilatörler

Hem arteryel hem de venöz düz kasları gevşeten ajanlar SV ejeksiyonuna direnci azaltırlar ve venöz kapasitansı arttırlar. Dilate olmuş SV'si olan yetersizlik hastalarında bu hemodinamik etki artmış atım volümüne, azalmış ventriküler doluş basınçlarına ve efor kapasitesinde artışa neden olur. Özellikle akut KY'de etkili intravenöz nitroprussid infüzyonu ve daha az etkili olmakla birlikte nitrogliserin infüzyonu tedavisi gibi kronik KY'de de günde üç-dört kez izosorbid dinitrat-hidralazin tedavisi veya ACE inhibitörü verilmesi ile bu etkiler gözlenir. ACE inhibitörleri başlangıçta vazodilatör özellikleri nedeniyle kullanıma girmiş olsalar da, bu ajanların biyokimyasal ve genetik seviyede etki göstererek "remodelling" sürecine etkilerinin olduğu anlaşılmıştır.^{72, 74, 75}

1.1.5.2.2. Digoksin

Kronik KY'nin uzun dönem tedavisinde ACE inhibitörleri, beta-bloker ajanlar ve loop diüretikleri ile birlikte kullanılmakta olup yararı en fazla NYHA sınıf III ve IV olan hastalarda görülmektedir. Bu durumlarda digital tedavisine dolaşımın cevabı, venöz basınçlarda ve ventrikül doluş basınçlarında azalma ve kardiyak outputta artma ile karakterizedir. Digoksin sempatik sinir sistemi aktivitesini azaltarak ve parasempatik sinir aktivitesini arttırarak supraventriküler taşikardide ventriküler yanıtı yavaşlatır. Supraventriküler taşikardisi olan hastalar içinde digoksinde en fazla yarar görecektir. akut veya kronik AF'si olan semptomatik ventriküler sistolik disfonksiyonu olan hastalardır.^{74, 75} 1997 yılında yayınlanan "The Digitalis Investigation Group Study (DIG)" çalışmasında tümü sinüs ritminde olmak üzere EF%45 ve altında olan 6,800 hasta ile EF%45'in üzerinde olan 988 hasta, aldıkları tedaviye ek olarak digoksin veya plasebo gruplarına randomize edilmiş ve ortalama 37 ay izlenmiştir.⁷⁸ Çalışma sonunda EF %45 ve altında olan hastalarda digoksin tedavisi ile KY'nin kötüleşmesine bağlı hospitalizasyonda anlamlı derecede azalma görülmüş, mortalitede ve miyokardiyal iskemi veya aritmi görülme sıklığında plasebo ile anlamlı farklılık saptanamamıştır. Tüm bu gözlemler ışığında günümüzde ACE inhibitörü, beta-bloker ve diüretik kullanımına rağmen halen semptomatik (NYHA sınıf II-IV) olan hastalarda ve ağır KY (NYHA sınıf IV) olan tüm hastalarda tedaviye digoksin eklenmesi önerilmektedir.^{73, 79} Bu durumlarda digoksin tedavisi ile KY semptomları azalmakta, efor kapasitesi ve kardiyak performans artmakta, KYne bağlı hastaneye yatışlarda azalma görülmektedir. Tüm bu etkilerine rağmen, sağkalım üzerine digoksinin yararlı etkisi olduğu gösterilememiştir.^{73, 80-82} Düşük serum digoksin seviyesinin (< 0.09 ng/mL) de kardiyovasküler olay sıklığını

azaltmada yüksek düzeyler kadar etkili olduğunu ve düşük dozlarda toksik etkilerin daha az gözlemlendiğini göstermektedir.⁸⁰

1.1.5.2.4. ACE inhibitörleri

ACE inhibitörleri anjiyotensin I'in anjiyotensin II'ye dönüşümünden sorumlu olan enzimi inhibe ederek etki gösterir. Daha önce de belirtildiği gibi KY hastalarında kardiyak debinin azalması ile sempatik sinir sistemi ve RAA sistemi aktive olur. Bu aktivasyon sonucunda sistemik vasküler direnç ve afterload uygunsuz olarak artar, kardiyak performans daha da bozulur ve kısır bir döngü başlar. Sempatik sistemin ve RAA sisteminin uyarılması ile proksimal ve distal tübüllerden su ve sodyum absorpsiyonu artar, vazokonstrüktör etki ile arteryel ve venöz tonda artış görülür, sonuçta preload ve afterload artar. ACE inhibitörleri kullanımı ile su ve sodyum reabsorpsiyonu azalır; potent vazokonstrüktör ajan olan anjiyotensin II'nin inhibisyonu ile arteryel ve venöz vazodilatasyon oluşur, sistemik vasküler direnç azalır. ACE inhibisyonu ile bradikinin yıkılımı da azalır ve bradikinin düzeyi ve bradikininin stimüle ettiği prostaglandin ve nitrik oksit sentezi artar. Bu maddeler de vazodilatasyona ve natriüze katkıda bulunurlar. Sonuçta preload ve afterload azalması ile doluş basınçları azalır, kardiyak debi artar.

ACE inhibitörlerinin ağır KY hastalarının prognozu üzerine etkilerini araştıran “Cooperative North Scandinavian Enalapril Study (CONSENSUS)” çalışmasında semptomatik durumu NYHA sınıf IV olan toplam 253 hasta, kullandıkları konvansiyonel tedaviye ek olarak enalapril maleat veya plasebo gruplarına randomize edilmiş ve altı ay sonunda enalapril kullanan grupta plasebo grubuna göre tüm nedenlere bağlı mortalitede % 27 azalma izlenmiştir.⁸³ Enalapril tedavisinin KY hastalarındaki mortalite ve morbidite üzerine etkilerini araştıran “Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)” çalışmasında hafif-orta şiddette KY olan hastalar (NYHA sınıf II - III) izlenmiştir.⁸⁴ Hastalar kullandıkları konvansiyonel tedaviye ek olarak plaseboya veya enalapril maleata randomize edilmişlerdir. Çalışma sonunda toplam ölümlerde %16, kardiyovasküler ölümlerde % 18, progresif KY'ye bağlı ölümlerde ise % 22 risk azalması saptanmıştır. KY'ye bağlı ölüm ve hospitalizasyonlarda ise %26'lık risk azalması bulunmuştur. SOLVD araştırmacıları tarafından enalaprilin asemptomatik SV disfonksiyonu olan hastalarda mortalite ve morbidite üzerine olan etkilerini araştırmak için yapılan çalışmada ise hastalar ortalama 37.4 ay izlenmiş, sonuçta toplam mortalitede % 8, kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalitede % 12, semptomatik KY gelişme oranlarında ise % 37 azalma saptanmıştır. KY'ye bağlı hospitalizasyon plasebo grubunda % 12.9 olarak bulunurken, enalapril grubunda bu oran % 8.7 olarak bulunmuştur.⁸⁵ Bu

çalışmaların ışığında ACE inhibitörleri KY tedavisinin en önemli ilaç grubundan birisi olmuştur. KY tedavisinde enalapril etkisini, ACE inhibitörleri kullanılmadan önce kalp yetmezliği tedavisinde vazodilatör tedavi olarak kullanılan hidralazin-izosorbid dinitrat kombinasyonu ile karşılaştıran “Vasodilator Heart Failure Trial II (V-HeFT II)” çalışmasında NYHA sınıf II ve III grubundaki hastalar enalapril maleata veya hidralazin-izosorbid dinitrat gruplarına randomize edilmişler ve ortalama 2.5 yıl boyunca izlenmişlerdir.⁸⁶ Sonuçta iki yıl sonunda mortalite riskinde azalma enalapril grubunda kombinasyon grubuna göre % 28 daha fazla bulunmuştur. ACE inhibitörlerinin “remodelling” üzerine etkilerini araştırmak için post-miyokard infarktüsü döneminde bu ilaçlar kullanılarak (MI sonrası ilk bir hafta içerisinde başlanarak) klinik çalışmalar yapılmış ve tedavinin mortalite ve morbidite üzerine olan etkileri izlenmiştir. Bu çalışmalardan kaptopril ile yapılan “Survival and Ventricular Enlargement (SAVE)” çalışmasında birinci yıl sonunda %18, ramipril ile yapılan “The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE)” çalışmasında birinci yıl sonunda % 22, trandolapril ile yapılan “Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE)” çalışmasında birinci yıl sonunda % 16 mortalite azalması izlenmiştir. Bu çalışmalar sonucunda ACE inhibitörlerinin, anjiyotensin II'nin kardiyovasküler sistem üzerine hücresel düzeyde olan zararlı etkilerini engelleyerek, kardiyak “remodelling” sürecine olumlu etkide buldukları ve KY hastalarında kombine ölüm veya hospitalizasyon oranlarını azalttıkları anlaşılmıştır. ACE inhibisyonunun yararlı etkileri etyolojisi ne olursa olsun hafif, orta veya ağır derecede semptomlar gösteren tüm KY hastalarında izlenmiştir. ACE inhibitörleri SV sistolik disfonksiyonuna bağlı KY bulguları gözlenen tüm hastalara, kontrendikasyonları yoksa başlanmalıdır. Daha önce gözlenen ACE inhibitörlerine bağlı yaşamı tehdit eden yan etkiler varlığında ve fetal renal gelişim üzerine etkilerinden dolayı gebelikte, ACE inhibitörleri kullanımı kesin olarak kontrendikedir. Düşük kan basıncı durumlarında, 3 mg/dL'nin üzerinde kreatinin veya 5.5 mmol/L'nin üzerinde serum potasyum değerlerinde ve bilateral renal arter stenozu varlığında dikkatle kullanılmalıdır. Düşük kan basıncı değerleri olup kardiyojenik şok riski altında olan hastalarda, ilk önce diğer kalp yetmezliği tedavileri ile stabilizasyon sağlanıp daha sonra ACE inhibitörü tedavisi başlanmalıdır.⁷³ ACE inhibitörü preparatlarının birbirlerine karşı üstünlüğü olup olmadığı ispatlanmamış olsa da klinik çalışmalarda mortalite ve morbidite üzerine etkinliği kanıtlanmış ACE inhibitörlerinin kullanılması tavsiye edilmektedir. Çünkü bu ajanların hastalığın doğal seyrini değiştiren dozları bellidir.⁸² Lisinopril ile yapılan “Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival (ATLAS)” çalışmasında yüksek dozlar ile hospitalizasyon riski azalmış fakat yüksek dozlar ile düşük dozlar arasında semptomatik durum ve mortalite açısından fark saptanmamıştır.⁹⁰ ACE inhibitörü tedavisi

altında semptomatik düzelme olmasa bile, ölüm ve hospitalizasyon riskini azalttığı kanıtlanan bu ilaçlara devam edilmelidir. Hemodinamik olarak unstabil hastalarda, bu ilaçların hemodinami üzerine olan etkileri ile diüretiklerin ve intravenöz vazokonstrüktör ajanların etkilerini değiştirebilmeleri nedeniyle özellikle diüretiklere rezistan vakalarda, stabilizasyon sağlanıncaya kadar bu ilaçların kesilmesi yerinde olacaktır. Geniş ölçekli çalışmalarda aspirinin kinine bağlı prostaglandin sentezini azaltılarak ACE inhibitörlerinin hemodinamiye olan yararlı etkilerini azaltabileceği iddia edilmiştir. Ancak henüz eldeki kanıtlar günlük uygulamada iki ajanın birlikte kullanılmamasını sağlayacak düzeyde değildir. ACE

inhibitörü tedavisinin en sık gözlenen yan etkisi hipotansiyon ve böbrek fonksiyonlarında bozulmadır. ACE inhibitörü tedavisi alan hastalarda, özellikle tedavi ile böbrek fonksiyon testi bozulanlarda, potasyum tutucu diüretik alanlarda ve oral potasyum desteği alan hastalarda hiperkalemi açısından dikkatli olunmalıdır. Tedavi altında kinin artışına bağlı olarak öksürük gözlenebilir, tolere edemezse anjiyotensin reseptör blokeri ilaçlara geçilmelidir. Tedavi altında % 1'den az sayıda hastada anjiyoödem gelişebilir, bazen bu komplikasyon yaşamı tehdit edebilir. Böyle bir yan etkinin gözlemlendiği hastalarda ömür boyu tedavi kesilmeli ve böyle hikayesi olan hastalara ACE inhibitörleri başlanmamalıdır.

1.1.5.2.5. Beta-blokerler

KY'nin tanınmaya başlandığı 100 yıl öncesinden başlayarak şiddetli KY'de taşikardi, kütanöz vazokonstrüksiyon, diaforez ve azalmış idrar miktarı izlenmiş, tüm bu bulguların KY'de artmış olan adrenerjik aktiviteden kaynaklandığı düşünülmüştür. Bu görüş 40 yıl önce florometrik assay KY hastalarında serum norepinefrin düzeylerinde artışın ve kardiyak nörotransmitter depolarında azalmanın gösterilmesi ile desteklenmiştir. Adrenerjik sistem aktivasyonunun, disfonksiyone ventrikül üzerine pozitif inotropik etki yaptığı ve oluşturduğu vazokonstrüksiyon ile düşük kardiyak output varlığında vital organların perfüzyonuna yardımcı olduğu düşünülmüştür. Bu hipotez kısa dönemli beta-bloker uygulaması ile şiddetli KY hastalarında hayatı tehdit edecek derecede yetersizlik bulgularının artmasının izlenmesi ile desteklenmiştir.⁷⁵ Günümüzde adrenerjik sinir sistemi ile yetersizlikli kalp arasındaki ilişkinin ilk zamanlarda düşünüldüğünden çok daha kompleks olduğu anlaşılmıştır. Kalbin kronik olarak artmış adrenerjik sistem ile uyarılması hipertrofiye, iskemiye ve kardiyomiyositler üzerinde büyüme ve oksidatif stres artışına yol açarak apopitoze neden olmaktadır.

Adrenerjik sinir sisteminin disfonksiyone ventrikül üzerine maladaptif etkileri olduğu, KY hastalarında beta-blokajın klinik seyir üzerine olan etkilerinin araştırıldığı klinik çalışmalarla

da desteklenmiştir. Orta şiddette semptomatik hastaların (NYHA sınıf II-III) çalışıldığı geniş, randomize, plasebo kontrollü çalışmalar olan “U.S Carvedilol Heart Failure Trials Program”, “Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure Study (MERIT-HF)” ve “Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II)” çalışmaları aktif tedavi grubunda gözlenen anlamlı mortalite ve morbidite azalmasından dolayı erken

sonlandırılmıştır. “The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS)” çalışmasında şiddetli KY olan hastalarda da (NYHA sınıf IV) karvedilol verilen grupta anlamlı mortalite ve morbidite azalması saptanmıştır.⁹⁵ “Carvedilol Post Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN)” çalışmasında postinfarktüs SV disfonksiyonu olup, ACE inhibitörü kullanan hastalarda tedaviye karvedilol eklenmesinin etkileri araştırılmış ve hem ACE inhibitörü hem de beta-bloker kullanan grubun en iyi prognoza sahip oldukları gösterilmiştir.⁹⁶ Beta-bloker ajanların SV fonksiyonları ve boyutları üzerine olan etkisi çok olumludur. SV sistolik fonksiyon bozukluğu olan KY hastalarında SV “remodelling”ini ve EF’yi bu derecede iyileştirdiği gözlenen başka bir farmakolojik ajan yoktur.⁷⁵ Bu nedenle beta-bloker tedaviye herhangi bir kontrendikasyon yoksa SV disfonksiyonuna bağlı stabil KY bulguları gösteren tüm hastalara, hastalık progresyonunun engellenmesi için beta-bloker başlanmalıdır.⁹⁷ Ulaşılması gereken hedef dozlar olarak çalışmalarda etkinliği kanıtlanmış dozlar hedef alınmalıdır.⁹⁸ Beta-bloker tedavinin başlangıcından sonra, özellikle alfa-bloker özelliği de olan ajanların kullanılmasından sonra semptomatik hipotansiyon izlenebilir. Karvedilolün vazodilatör etkileri özellikle tedavi başlangıcından veya doz artımından 24-48 saat sonra görülür ve genellikle tekrarlayan dozlardan sonra doz değişikliği yapılmaya bile kaybolur. Semptomatik hipotansiyon gelişme riski ACE inhibitörünün ve beta-blokerin günün değişik zamanlarında verilmesi ile azaltılabilir. Beta-bloker tedavi altında gelişebilecek diğer bir yan etki bradikardi veya kalp bloklarıdır. Bu etkiler genellikle asemptomatik olmakla birlikte hemodinamiyi bozacak oranda bradikardik olan veya ikinci veya üçüncü dereceden kalp bloğu gelişen hastalarda dozun azaltılması, hatta tedavinin kesilmesi gerekebilir.

1.1.5.2.6. Aldosteron antagonistleri

Önceden aldosteronun KY patofizyolojisindeki öneminin yalnızca sodyum retansiyonunu ve potasyum kaybını arttırması olduğu, KY tedavisinde verilen optimal dozdaki ACE inhibitörü tedavisinin aldosteron üretimini yeterince baskılayacağı düşünülmekteydi. Günümüzde, uzun süreli ACE inhibitörü tedavisi altında hem anjiyotensin II hem de aldosteron moleküllerinin kaçış fenomeni gösterdikleri bildirilmiştir.⁹⁹ Aldosteron düzeyleri KY hastalarında, artan

üretimden ve bozulan hepatik klerdensten dolayı normal düzeyin 20 katına ulaşabilir.

Anjiyotensin II ve aldosteron konsantrasyonlarının sürekli yüksek seyretmesi endotel disfonksiyonu ve oksidatif stres artımı yolu ile anormal vazomotor reaktiviteyi ve baroreseptör disfonksiyonunu artırır. Ayrıca, aldosteronun organ fibrozisini artırıcı etkisi de bildirilmiştir.⁹⁹

Tüm bu bilgiler ışığında aldosteron antagonizminin KY hastalarındaki etkisini araştırmak için 1999 yılında EF'nin %35 ve altında olduğu, ACE inhibitörü, loop diüretigi, çoğu vakada digoksin ve az bir kısımda beta-bloker tedavisi altında olan 1663 hastanın çalışıldığı plasebo kontrollü "The Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES)" çalışması düzenlenmiş, toplam mortalitede % 30 azalma tespit edilmiştir.

spironolakton kullanılarak yapılan bu çalışmada, bu düşük doz ile ventriküler fonksiyonlarda iyileşme saptanmış, efor kapasitesinin arttığı izlenmiştir. Hem progresif KY'ye bağlı ölümlerde hem de ani kalp ölümüne bağlı ölümlerde azalma saptanmıştır. Bu sonuçlardan sonra spironolakton tedavisi KY tedavisinin bir parçası olarak kabul edilmiş, 2001 yılı ACC kılavuzunda diüretik, digoksin, ACE inhibitörü ve beta-bloker tedavisi altında halen semptomatik ağır KY olan hastalara spironolakton başlanması önerilmiştir.⁷³ RALES çalışmasında tedaviye bağlı yan etkiler olarak hiperkaleminin yanında ağırlı jinekomasti de bildirilmiştir. Spironolakton tedavisinin hafif-orta şiddetli KY hastalarındaki rolü hakkında yeterli veri olmadığı için ACC kılavuzunda, bu hastalara rutin spironolakton tedavisi önerilemediği belirtilmiştir. Aldosteron antagonistlerinin "remodelling" üzerine etkisini araştırmak için düzenlenen ve 2003 yılında yayınlanan "Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS)" çalışmasında selektif bir aldosteron antagonisti olan eplerenon tedavisinin SV disfonksiyonu ile komplike olmuş (EF ≤ % 40) miyokard infarktüsü sonrası mortalite ve morbidite üzerine olan etkileri araştırılmıştır.¹⁰¹ Eplerenon tedavisi alan grupta 16 aylık takip sonunda % 15 mortalite azalması bildirilmiştir. KYne bağlı hospitalizasyonda ise % 15 azalma saptanmıştır.

1.1.5.2.7. Anjiyotensin reseptör antagonistleri

Anjiyotensin reseptör antagonistleri, anjiyotensin II etkilerini anjiyotensin I reseptör seviyesinde bloke eder. Anjiyotensin II üretiminde ACE dışında başka yolların da bulunması ve kronik ACE inhibitörü tedavisi altında gözlenen kaçış fenomeninden dolayı, bu ajanların RAA sistemi üzerine daha spesifik etkileri olduğu düşünülebilir. Ancak bu ajanlar ile ACE inhibitörleri tedavisi sırasında gözlenen ve tedaviye katkısı olduğu düşünülen kinin düzeyinde yükselme beklenmez. Anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) grubu ilaçlarla yapılmış klinik çalışmalardan elde edilen deneyim ACE inhibitörlerine kıyasla sınırlıdır, ancak bugüne kadar

KY hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda ARB'lerin etkinliğinin ACE inhibitörleri ile benzer olduğu, fakat üstün olmadığı saptanmıştır. Semptomatik SV disfonksiyonu olan hastalar üzerine yapılan bir çalışmada [Valsartan in Heart Failure (Val-HeFT)], ACE inhibitörü tedavisine valsartan eklenmesi, kombine ölüm ve kardiyovasküler olay oranlarında azalmaya, KY klinik bulgu ve semptomlarında düzelmeye neden olmuştur.¹⁰² Ancak ACE inhibitörü, beta-bloker ve valsartan alan grupta yan etki oranı ve mortalite artmıştır. Bu bilgiler ışığında ACC kılavuzu, kalp yetmezliği tedavisinde ARB'lerin ACE inhibitörlerine tercih edilmemesini, ancak ACE inhibitörü tedavisi altında kinin metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklanan, hastanın tolere edemeyeceği şiddette öksürük veya anjiyoödem gelişmesi halinde ACE inhibitörü yerine kullanılmasını önermektedir.

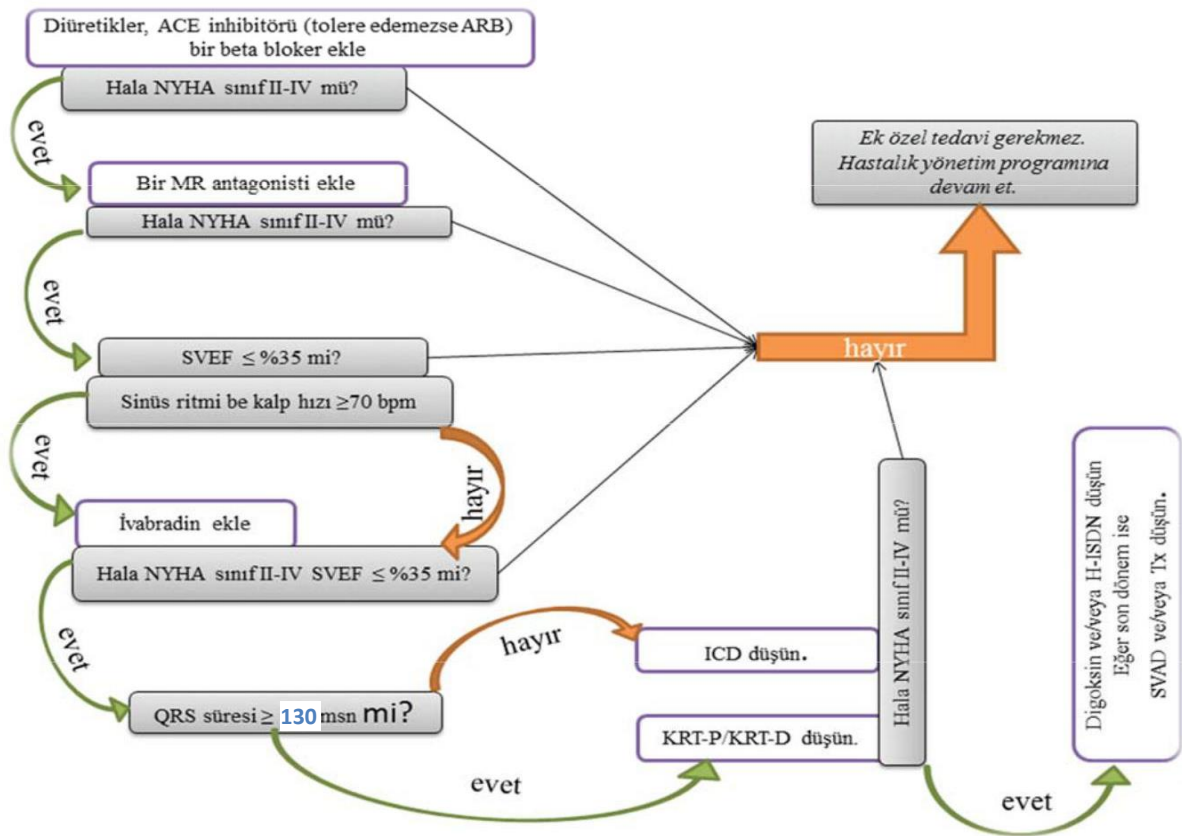
1.1.5.2.8. Hidralazin ve izosorbid dinitrat

İzosorbid ve dinitrat kombinasyonu başlangıçta periferik kan damarları üzerinde dilatasyon yapıcı etkilerinden dolayı KY tedavisinde kullanılmış, daha sonra yapılan klinik çalışmalarda plaseboya göre mortalite üzerine olumlu etkileri oldukları saptanmıştır. ACE inhibitörlerinin kullanıma girmesinden sonra iki grup ilacı karşılaştırmak için düzenlenen "Vasodilator Heart Failure Trial (V-HeFT)" çalışmasında hidralazin-izosorbid dinitrat grubunda efor kapasitesinde enalapril kullanan gruba göre daha fazla artış saptanmış olsa da enalaprilin sağkalım üzerine etkisinin daha fazla olduğu görülmüştür.¹⁰³ Günümüzde hidralazin-izosorbid dinitrat tedavisinin ACE inhibitörü veya beta-bloker tedavisi ile kombinasyonu hakkında veri yoktur. ACC kılavuzunda, hidralazin-izosorbid dinitrat tedavisinin hipotansiyon, renal yetmezlik veya öksürük ve anjiyoödem nedeniyle ACE inhibitörü tedavisini tolere edemeyen hastalarda ACE inhibitörü yerine kullanılabileceği belirtilmiştir.⁷³

1.1.5.3. Cerrahi tedavi ve cihazlar

1.1.5.3.1. Revaskülarizasyon

KY semptomlarının giderilmesi için revaskülarizasyon işlemlerinin kullanılmasını destekleyen çok merkezli çalışma verisi bulunmamaktadır. İskemik kaynaklı KY konusunda yapılmış tek merkezli ve gözleme dayalı çalışmalar, revaskülarizasyon işleminin semptomlarda düzelmeye sağlayabileceğini göstermektedir. İskemik olaylardan kaynaklanan SV disfonksiyonuna bağlı olduğu düşünülen rekürren akut konjesyon epizodları gösteren hastalarda miyokardiyal reperfüzyonu sağlayan anjiyoplasti veya koroner arter by-pass



Şekil 2. Kronik semptomatik sistolik KY hastalarında tedavi seçenekleri. ESC KY kılavuzundan alınmıştır.

cerrahisi (CABG) düşünülmelidir. İskemik kardiyomyopatilerde cerrahi veya mekanik olarak koroner reperfüzyon sağlanması ventriküler dilatasyonu önleyebilir ve kalbin kasılma gücünü arttırabilir. Yapılan randomize çalışmaların sonuçları yayımlanana kadar, KY ve koroner hastalığı olan hastaların tedavisinde rutin revaskülarizasyon uygulaması önerilmemektedir.

1.1.5.3.2. Mitral kapak cerrahisi

Ventrikül yetersizliğine bağlı ağır SV sistolik disfonksiyonu ve ağır mitral kapak yetersizliği olan hastalara uygulanacak mitral kapak cerrahisi, seçilmiş KY hastalarında semptomatik düzelme sağlayabilir. Bu durum SV dilatasyonuna bağlı sekonder mitral yetersizlik için de geçerlidir.

Düzeltilen kapak hastalığı olan hastalarda giderek şiddeti artan belirtilerin varlığı da cerrahiye gündeme getirmelidir, fakat ileri derecede ventrikül dilatasyonu olan vakalarda cerrahiye yanıt iyi olmayabilir.

1.1.5.3.3. SV restorasyonu

Daha fizyolojik bir SV hacmi ve şekli sağlamak amacıyla, SV duvarından skar dokusunun çıkartıldığı, cerrahi ventriküler rekonstrüksiyonun değeri açık değildir ve STICH çalışmasında faydalı bulunmamıştır.¹⁰⁴ Bu teknik rutin kullanımda önerilmez ve revaskülarizasyon kılavuzlarında daha ayrıntılı tartışılmıştır.¹⁰⁵ 'External ontainment' cihazları önerilmemektedir.

1.1.5.3.4. İmplant edilebilen kardiyoverter Defibrilatörler(ICD)

Ağır KY, NYHA sınıf III – IV, SVEF \leq % 35 ve QRS süresi \geq 120 ms olan ve semptomatik kalan hastalarda, morbiditenin veya mortalitenin azaltılması için, bi-ventriküler uyarı yapan pille birlikte, implante edilebilen bir kardiyoverter defibrilatörün (ICD) konulması düşünülebilir.¹⁰⁶

Kardiyak arrest sonrası sağ kalan veya sürekli ventrikül taşikardisi olan, ve bunun tolere edilemediği ya da sistolik SV fonksiyonunun düşük olduğu hastalarda sağkalımı artırmak için ICD tedavisi önerilmektedir.¹⁰⁷ SVEF $<$ % 30–35 olan seçilmiş hastalarda, ACE inhibitörü, ARB, beta-bloker ve aldosteron antagonisti ile yapılan bir tedavinin varlığında, miyokard infarktüsünden sonraki ilk 40 gün içerisinde olmamak koşuluyla, uygun görüldüğünde, ani ölümün önlenmesi için ICD implantasyonu mantıklıdır. Belgelemiş sürekli

ventrikül taşikardisi veya ventrikül fibrilasyonu olan hastalarda, bu aritmilerin nükslerinin tedavisinde ICD oldukça etkilidir, bu tedavide ya anti-taşikardi pacing, yada kardiyoversiyon/ defibrilasyon yapılır. Böylece mortaliteyi ve tekrar hastaneye yatış ihtiyacını azaltmak mümkün olmaktadır. ICD implantasyonunun seçim kriterlerinin varlığı, takip sürelerinin kısa olması, morbiditesinin yüksek olması ve elde edilen kazancın maliyete oranla düşük olması nedeniyle, bu bulguların KKY'li genel hasta popülasyonuna yaygınlaştırılması uygun olmamaktadır. COMPANION çalışmasına, SV'ye ait sistolik disfonksiyonu ve KY bulunan

ve senkronizasyon bozukluğuna ait geniş QRS kompleksi olan hastalar alınmıştır. Bu çalışmada, ağır KY olan hastalara resenkronizasyon ile birlikte uygulanan ICD implantasyonunun mortaliteyi ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir.¹⁰⁶ Ancak, mortaliteyi azaltma açısından KRT-D, tek başına uygulanan KRT'den daha üstün bulunmamıştır ve bu nedenle hastaların çoğunluğunda morbiditesi ve maliyeti düşük olan tedavi tercih edilebilir. KRT-D, medikal tedaviye ve tek başına uygulanan KRT'ye rağmen ani ölüm riski çok yüksek olan hastalara uygulanmalıdır. Bu tedavinin maliyet - etkinlik derecesinin de belirlenmesi gereklidir.¹¹¹ SCD-HeFT alışmasında, KKY'li ve SVEF \leq % 35 olan 2521 hasta plasebo, amiodaron veya tek elektrodlu ICD implantasyonu uygulanmak üzere randomize edilmiştir. Ortalama 45.5 aylık takip sonrasında, ICD tedavisi ile anlamlı derecede bir mortalite azalması tespit edildi; HR (hazard ratio, tehlike oranı) 0.77 (% 97.5 GA (güven aralığı 0.62–0.96; p = 0.007).¹⁰⁸ Sağkalım açısından plasebo ile amiodaron arasında herhangi bir farklılık bulunmadı.

Yapılan pek çok yeni metaanalizde, EF düşük olan semptomatik hastalarda ICD implantasyonunun tüm nedenlere bağlı mortaliteye olan etkisi araştırılmıştır.¹¹²⁻¹¹⁴ ICD'nin etkisi zamana bağlı olduğundan, maliyet - etkinlik derecesinin hesaplanması için tahmini tedavi süresinin de bilinmesi gereklidir.¹¹⁵ Buna göre, hastanın yatışı ve kalp dışı hastalıkları da hesaba katılmalıdır. Senkronizasyon bozukluğu kapsamında, KRT ile bir arada olmadka, NYHA sınıf IV hastaların tedavisi iyi bilinmemektedir. Dilate kardiyomiyopati hastaların nispeten daha az yarar gördüğü konusunda bir kanıt bulunmamaktadır, ancak bu grubun prognozu genel olarak daha iyi olduğundan, elde edilen kazanımlar daha az olabilir.¹¹⁶

1.1.5.3.5. Ventrikül destek cihazları ve yapay kalp

SV yardım cihazları ve yapay kalbin bugünkü endikasyonları arasında, transplantasyona geçiş süreci, ağır akut miyokardit ve bazı hastalarda gereken kalıcı hemodinamik destek ihtiyacı bulunmaktadır. SV destek cihazları, transplantasyona geçiş evresinde implante edilmektedir. Uzun süreli tedavilerden elde edilen deneyimler artmaktadır, fakat bu cihazların uzun süreli kullanımı rutin olarak önerilmemektedir.¹¹⁷

1.1.5.3.6. Kalp transplantasyonu

Kalp transplantasyonu, son dönem KY için kabul görmüş bir tedavidir. Kontrollü alışmalar hiçbir zaman yürütülmemiş olsa da, transplantasyonun uygun seçim ltlerinin uygulanmış olması şartıyla sağkalımı, egzersiz kapasitesini, yaşam kalitesini ve işe dönüşü geleneksel tıbbi tedaviye göre belirgin miktarda arttırdığına dair görüş birliği bulunmaktadır.

Kalp transplantasyonu semptomatik tedavi için oldukça etkilidir, fakat donör sayısındaki yetersizlikten dolayı bu işlem, operasyon olmadan yaşam kalitesi ve beklentisi oldukça kısıtlı olan hastalara sınırlandırılmıştır. Transplantasyonda temel zorlayıcılar, donör kalplerin kısıtlılığının yanı sıra, sınırlı etkinliğin uzun dönemdeki sonuçları ve immünsupresif tedavinin komplikasyonlarıdır.

1.1.5.3.7. Ultrafiltrasyon

Ultrafiltrasyon, diüretiklere yanıt vermeyen ciddi sıvı yüklenmesinin tedavisinde kullanılabilir.¹²⁰ Ancak ağır KY olan hastaların çoğunda, düzelme geçicidir.¹²¹

1.1.6. Prognoz

Pek çoğu yaş, etiyoloji, NYHA sınıfı, EF, önemli eşlik eden hastalıklar ve plazma NP konsantrasyonları gibi kolayca ulaşılabilen verilerden elde edilse de, birçok değişken prognostik bilgi sağlayabilir.¹²²⁻¹²⁸ Bu değişkenlerin, ve elbette prognoz, zaman içinde değiştiği açıktır. Prognoz değerlendirmesi özellikle hastalara cihazlar ve cerrahi açısından önerilerde bulunurken ve hastalar, aileleri ve bakım verenler ile yaşam sonu bakımını planlarken önemlidir.

1.2. KARDİYAK RESENKRONİZASYON TEDAVİSİ

Konjesti KY yaygın, yüksek maliyetli ve hastayı yatağa bağımlı hale getiren; yorgunluk, dispne, azalmış egzersiz toleransı ile karakterize kompleks bir klinik sendromdur. Dünya çapında yaklaşık 20-25 milyon KY hastası olduğu tahmin edilmektedir.¹⁵³ Toplumdaki prevalansı ve insidansı yaşla beraber artış göstermektedir. KY prevalansı 45-54 yaş arasında % 1-2 iken 75 yaş üzerindeki prevalansı yaklaşık % 10'dur.¹⁵⁴ Amerika Birleşik Devletleri'nde 65 yaş üzeri kişilerde hastane yatışının en önemli nedenidir.¹⁵⁵ KKY nedeniyle yapılan hastane harcamaları toplam sağlık bakımı harcamalarının en az % 60'ını oluşturur ve primer tanı olarak KKY ile yatırılan hasta oranı gün geçtikçe artmaktadır.¹⁵⁶ KY tanı ve farmakoterapisinde geçen 20 yıldaki birçok iyileşmeye rağmen, morbidite ve mortalitesi hala yüksektir ve çoğu hastanın hayat kalitesi kötüdür.

KY hastalarının % 30-50'sinde kardiyovasküler olay riskinde artış ile ilişkili olduğu bilinen majör intraventriküler ileti gecikmesi (QRS süresinin uzaması) vardır.¹⁵⁷⁻¹⁵⁸ Hastalık süreci yalnızca kardiyak kontraktiletiyi azaltmakla kalmaz, aynı zamanda sağ ventrikül ve SV sistol başlangıç sürelerinde gecikmeye de neden olarak iletim yolunu etkiler.

Konjestif KY'de uygulanan farmakoloji tedavi, klinik sonuçları ve KY semptomlarını iyileştirmesine rağmen, intra-ventriküler ve inter-ventriküler ileti gecikmesini etkilemez. Bu nedenle KY ve SV sistolik disfonksiyonu olan hastalarda, atriyum ve ventriküller arası senkron kasılmayı düzenleyen atriyal senkronize bi-ventriküler pacemaker tedavisine olan ilgi son zamanlarda artmıştır.

Son yıllarda bi-ventriküler pacemaker veya KRT olarak adlandırılan tedavi yöntemi KY ve SV sistolik fonksiyonları bozuk olan hastalarda umut olmuştur.¹⁵⁹ Bu tedavi seçeneğinin klinik uygulamalarına Cazeau ve arkadaşları tarafından 1994 yılında başlanmıştır.¹⁶⁰ Biventriküler pacemaker, sağ atriya, sağ ventrikül ve SV epikardiyal yüzeyine yerleştirilen üç adet lead ve pacemaker jeneratöründen oluşmaktadır. KRT, SV sistolik disfonksiyonu bulunan pek çok hastada saptanan SV serbest duvar aktivitesindeki gecikmeyi ortadan kaldırmayı amaçlamaktadır. Koroner sinüs yan dallarına yerleştirilen lead vasıtasıyla kasılması geciken SV duvarı uyarılmaktadır. Böylece her iki ventrikülü eş zamanlı uyararak SV'nin homojen kasılmasını sağlamaktadır.¹⁶¹ Mekanik senkroniyi iyileştirerek SV doluş zamanını artırmakta, mitral yetersizliği ve septal diskineziyi azaltmaktadır.¹⁵⁹ KRT, optimal medikal tedaviye rağmen NYHA sınıf II,III ya da IV KY olan, SVEF \leq %35, sinüs ritminde ve

uzamış QRS ile belirlenen ventriküler dissenkronisi bulunan hastalarda uygulanan etkin bir tedavi şeklidir. ¹⁵⁹ KRT, SV fonksiyonunu, remodellingi, semptomları ve egzersiz kapasitesini iyileştirmektedir. Ayrıca KY hospitalizasyon sıklığını % 37 ve ölümü % 22 oranında azaltmaktadır. Bu yararlar, ACE inhibitörü ya da beta-bloker tedavileri ile elde edilen yararların büyüklüğü ile benzerdir ve medikal tedavilere ek fayda sağlamaktadırlar. KRT işleminin implantasyon sonrası ilk 6 ayda görülen başlıca komplikasyon oranları cihaz ya da lead fonksiyon bozukluğu % 5 ve enfeksiyon % 2'dir. ¹⁵⁹ Hemodinamik ölçümler ve nükleer görüntüleme faz analizi yapan akut çalışmalarda QRS gecikmesinin, özellikle sol dal bloğunun, azalmış SV fonksiyonu olan hastalarda elektriksel ve mekanik dissenkroni oluşturduğu gösterilmiştir. ¹⁶²⁻¹⁶⁴ SV'nin geciken ve homojen olmayan aktivasyonu atım hacminde, SVEF'de ve aort ejeksiyon zamanında azalmaya yol açmaktadır. SV dp / dt'de azalma, SV sistol ve diyastol sonu çaplarında artış meydana gelmektedir. Ayrıca, SV dissenkronisi fonksiyonel mitral yetersizliğe de neden olmaktadır. Akut hemodinamik çalışmaları takip eden ve klinik parametreleri değerlendiren çalışmalarda, bi-ventriküler pacemaker tedavisi ile birlikte hastaların fonksiyonel kapasitesinin düzeldiği, altı dakikalık yürüme mesafesinin (6DYM) arttığı, hayat kalitesinin iyileştiği, hastaneye yatış oranlarının azaldığı ortaya konulmuştur. ¹⁶⁵

PATH-CHF (Pacing Therapies in Congestive Heart Failure) çalışması, orta-ciddi KY ve ventriküller arası ileti gecikmesi olan hastalarda sağ ventrikül, SV ve bi-ventriküler pacingin akut hemodinamik ve uzun dönem klinik yararlarını değerlendirmek amacıyla yapılmış tek kör, randomize, kontrollü bir çalışmadır. Çalışmaya alınan 41 hasta bi-ventriküler veya tek başına SV uyarı ile 4 haftalık ilk tedaviye randomize edilmişler. Hastalar daha sonra 4 hafta tedavisiz takip edilmişler ve sonraki 4 haftalık ikinci tedavide ilk aldıkları uyarının tersi uyarı almışlardır. En iyi KRT tedavisine 9 ay boyunca devam edilmiştir. 36 hastada tek başına sol ventriküler uyarı seçilmiştir. Resenkronizasyon tedavisi, 1 aylık tedavi sonrasında hastaların egzersiz kapasitesini, NYHA fonksiyonel sınıfı ve yaşam kalitesini bazalle karşılaştırıldığında iyileştirmiş ve bu iyileşmeler 1 aylık tedavinin kesilmesinden sonra ikinci tedavi ile tekrarlamıştır. ¹⁶⁶ Kronik pacing ile de, sistol sonu ve diyastol sonu hacimlerde belirgin azalma gösterilmiştir. ¹⁶⁷

MIRACLE (Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation) çalışması, NYHA semptom sınıfı III - IV olan kronik KY hastalarında yapılmış olan prospektif, çift kör, randomize, kontrollü bir çalışmadır. Optimal medikal KY tedavisi alan, QRS süresi ≥ 130 ms, ekokardiyografide SV diyastol sonu çapı ≥ 55 mm ve EF \leq % 35 olan NYHA semptom sınıfı

III-IV olan hastalarda, KRT üç primer sonlanımda (NYHA semptom sınıfı, yaşam kalitesi, egzersiz kapasitesi) kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Çalışmada, KRT'nin KY nedeninden bağımsız olarak (iskemik veya non-iskemik) yaşam kalitesi, fonksiyonel durum ve egzersiz kapasitesinde iyileşme sağladığı bulunmuştur. Bi-ventriküler pacemaker tedavisinin, kalp yapısında iyileşme ile birlikte tersine yeniden şekillenme göstergeleri olan mitral yetersizlik jet alanında ve SV kitlesinde belirgin azalma sağladığı da gösterilmiştir. Kardiyak resenkronizasyon grubunda SV diyastol ve sistol sonu çaplarında 6 aylık sürede azalma ve EF'de belirgin artma bulunmuştur.¹⁶⁸

MIRACLE ICD (Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation Implantable Cardioverter-Defibrillator) çalışması, orta ciddi sistolik KY, ventriküler dissenkronisi ve implante edilebilen kardiyoverter defibrilatör (ICD) implantasyonu için endikasyonu olan hastalarda KRT'nin etkinliğini değerlendiren randomize, çift kör, paralel kontrollü klinik bir çalışmadır. Kombine KRT ve ICD yeteneği olan cihaz implante edilen 369 randomize hastadan 182 hasta kontrol (ICD aktif durumda, KRT kapalı) ve 187 hasta KRT (ICD aktif durumda, KRT açık) grubuna alınmıştır. Altıncı ayda KRT grubuna alınan hastalarda ortalama yaşam kalitesi skorunda ve fonksiyonel sınıfta daha fazla iyileşme gözlenmiştir. Sonuçta, orta ciddi KY, SV sistolik disfonksiyonu, geniş QRS aralığı ve ICD endikasyonu olan hastalarda KRT'nin yaşam kalitesinde ve NYHA fonksiyonel sınıfta sağladığı iyileşme ICD endikasyonu olmayan hasta popülasyonu ile yapılan çalışmalarla benzer saptanmıştır.¹⁶⁹

Ayrıca bi-ventriküler pacemaker implantasyonunun, ekokardiyografik incelemede SV sistol ve diyastol sonu çaplarında belirgin azalma sağladığı CONTAK CD (Guidant CONTAK CD KRT-D System Trial) ve VIGOR CHF (Biventricular Pacing in Congestive Heart Failure Study) çalışmalarında da gösterilmiştir.¹⁶⁵

MUSTIC (Multisite Stimulation in Cardiomyopathies) çalışması, NYHA sınıfı III KY ve ventrikül içi ileti gecikmesi olan hastalarda bi-ventriküler pacemakerin klinik etkinliğini araştıran randomize kontrollü bir çalışmadır. Çalışmaya alınan 131 hasta (42/67'si sinüs ritminde; 33/64'ü AF ritminde), 9. ve 12. aylarda 6DYM, pik oksijen tüketimi, yaşam kalitesi, NYHA sınıfı, ekokardiyografi ve radyonüklid tekniğiyle SVEF değerlendirilerek takip edilmiştir. Bazal değerlerle karşılaştırıldığında, 6DYM, pik oksijen tüketimi, yaşam kalitesi, NYHA sınıfında iyileşme saptanmıştır. EF'nin sinüs ritimli hastalarda % 5, AF'li hastalarda %4 arttığı, mitral yetersizliğinin sinüs ritimli hastalarda % 45, AF'li hastalarda % 50 oranında azaldığı saptanmıştır.¹⁷⁰ MUSTIC çalışmasında SV çaplarında azalma 3. ayda gözlenmiş ve bu azalma 6. ve 12. aylardaki takiplerde devam etmiştir. Bu gözlem, yakın zamanda CARE-

HF uzun dönem takip çalışmasında doğrulanmış ve 29 aylık takip sonucunda SV hacminde progresif azalma gözlenmiştir.¹⁷¹ MUSTIC çalışmasında, ventrikül boşluklarının idiyopatik dilate kardiyomyopati hastalarında iskemik kardiyomyopati hastalarına göre daha fazla azaldığı saptanmıştır.¹⁷¹

Mortaliteyi değerlendiren COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing and ICD in Heart Failure) ve CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Chronic Heart Failure) çalışmalarında, bi-ventriküler pacemaker tedavisinin ortalama hayat süresini arttırdığı ve ölüm oranlarını anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir. COMPANION çalışmasında,

1520 KY olan hasta randomize olarak, tek başına optimize medikal terapi (OMT) ve KRT ile OMT veya KRT-ICD ile OMT olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Primer sonlanım noktaları olan ölüm veya herhangi bir nedenle hastaneye yatış riski, KRT ve KRT-ICD implante edilmiş olan hastalarda sadece farmakolojik tedavi alan hastalarla karşılaştırıldığında % 20 azalmıştır. Tüm nedenlere bağlı ölümün rölatif riski KRT'de % 24, KRT-ICD'de % 36 azalmıştır.¹⁷² Resenkronizasyon tedavisinin, beraberinde ICD implante edilmiş olsun veya olmasın toplam hastaneye yatışı ve mortaliteyi belirgin olarak azalttığına gösterilmesi ile çalışma planlanan süreden önce sonlandırılmıştır.¹⁶⁵

CARE-HF çalışmasında, KRT'nin SV sistolik disfonksiyonuna ve kardiyak dissenkroniye bağlı gelişen orta ya da ciddi KY hastalarında komplikasyon ve ölüm riskini azalttığı bulunmuştur. Ayrıca medikal tedavi alan gruba göre KRT grubunda 3. ve 18. aylarda SVEF belirgin olarak daha fazla, SV sistol sonu hacim indeksi belirgin olarak daha az, mitral yetersizlik alanı daha az ve ventriküller arası mekanik gecikme daha kısa olarak bulunmuştur.¹⁷³ KRT'nin, ventrikül kontraksiyonunu arttırdığı ve sekonder mitral yetersizlik derecesini azalttığı gösterilmiştir. Kısa dönemde görülen kardiyak fonksiyonlarda iyileşme, oksijen kullanımında artış olmaksızın hemodinamide iyileşme ile ilişkilidir. KRT veya KRT ve ICD implantasyonu, devamlı semptomatik olan hastaların optimal medikal tedavisine eklendiğinde, yaşam kalitesinde, fonksiyonel sınıfta, egzersiz kapasitesinde, altı dakikalık yürüme testi egzersiz mesafesinde ve EF'de iyileşme sağlamaktadır. Birçok KRT çalışmasının metaanalizinde, KRT'nin KY nedenli hastaneye yatışları % 32, tüm nedenli mortaliteyi % 25 oranında azalttığı gösterilmiştir.¹⁷⁴ Fakat, kılavuzlarda tanımlanan kriterlere göre seçilen hastaların bir kısmında resenkronizasyon tedavisinin yarar sağlamadığı saptanmıştır. Bu hastalar nonresponder olarak adlandırılır.¹⁷⁵ Günümüzde KRT uygulanan hastaların yaklaşık % 30'unda tedaviye klinik olarak cevap alınmadığı çok merkezli büyük çalışmalarda gösterilmiştir.¹⁷⁶ Kardiyak resenkronizasyon tedavisinden fayda görülememesinin muhtemel

mekanizmaları, uzamış QRS süresine rağmen ventriküler dissenkroninin yokluğu ve ventriküller arası senkronizasyonun iyileştirilememesi, SV elektrod pozisyonu ile en geç kasılan miyokard bölgesi arasındaki uygunsuzluk, ayrıca muhtemelen KRT cihazının suboptimal ayarı olabilir.¹⁷⁷⁻¹⁷⁹ En iyi resenkronizasyon yanıtının alınacağı SV pacing yerinin seçilmesinde, koroner sinüs ven anatomisinin yapısı, implantasyonun yapılmasının düşünüldüğü alanda elektriksel parametrelerin kabul edilebilecek sınırlarda olmaması ve frenik sinir stimülasyonu etkili olmaktadır.¹⁸⁰

Günümüzde, SV elektrodunun, lateral veya posterolateral kardiyak ven tarafından boşaltılan miyokardiyuma karşılık gelen SV serbest duvarına implantasyonun en fazla akut hemodinamik yararlarla beraber ekokardiyografik olarak en etkin resenkronizasyon sağlayan bölge olduğu kabul edilmektedir.^{175,180} Bi-ventriküler pacemaker tedavisi sonrası ekokardiyografik değişiklikleri irdeleyen pek çok çalışmada, bu tedavi ile birlikte mitral yetersizliğinin azaldığı, diyastolik akım paterninin düzeldiği, SVEF'nin arttığı ortaya konulmuştur. Bunun dışında, bi-ventriküler pacemaker tedavisi, atriyoventriküler (AV), ventriküller arası ve SV içi dissenkroninin düzelmesine yol açmaktadır. Ayrıca, tedavi ile birlikte kalp boşluklarında küçülme ve normale doğru yaklaşımın geliştiği (tersine yeniden şekillenme, reverse remodeling) gösterilmiştir. Kalp pilinin izlemi bataryasının durumu, lead impedansı ve eşik değerler gibi standart teknik incelemenin yanı sıra özel cihaz ayarları gerektirmektedir. Cihazın ayarları hemen implantasyon sonrası, hasta taburcu edilmeden yapılmalı ve uygun atriyoventriküler (AV) ve inter-ventriküler (VV) intervaller seçilerek optimal cihaz programlaması ile etkin bi-ventriküler pacing sağlanmalıdır. Hastalar birinci ayın sonunda tekrar değerlendirilmeli, sonrasında 3-6 aylık aralıklarla izlenmelidir. Ekokardiyografi kılavuzluğunda AV ve VV intervalinin re-optimizasyonu özellikle tedaviye beklenen yanıtı vermeyen hastalarda önerilir. Sonuç olarak, KRT'nin QRS gecikmesi olan semptomatik KY olan hastalarda standart medikal tedavinin yanında etkili bir cihaz tedavisi olduğu gösterilmiştir. Bu tedavi, hastaların semptom durumunu ve egzersiz süresini iyileştirmekte, hastalığın progresyonunu yavaşlatmakta, hastaneye yatış oranlarını ve mortaliteyi azalmaktadır.

Tablo 3. KRT ile ilgili randomize çalışmaların detayı (ESC 2013 kardiyak pacing ve KRT kılavuzundan alınmıştır.)

Trial (ref)	No.	Design	NYHA	LVEF	QRS	Primary endpoints	Secondary endpoints	Main Findings
MUSTIC-SR ⁵²	58	Single-blinded, crossover, randomized CRT vs. OMT, 6 months	III	<35%	≥150	6MWD	NYHA class, QoL, peak VO ₂ LV volumes, MR hospitalizations, mortality	CRT-P improved 6MWD, NYHA class, QoL, peak VO ₂ , reduced LV volumes and MR and reduced hospitalizations
PATH-CHF ⁵¹	41	Single-blinded, crossover, randomized RV vs. LV vs. BiV, 12 months	III-IV	NA	≥150	Peak VO ₂ , 6MWD	NYHA class, QoL hospitalizations	CRT-P improved NYHA class, QoL and 6MWD and reduced hospitalizations
MIRACLE ⁴⁹	453	Double-blinded, randomized CRT vs. OMT, 6 months	III-IV	≤35%	≥130	NYHA class, 6MWD, QoL	Peak VO ₂ LVEDD, LVEF, MR clinical composite response	CRT-P improved NYHA class, QoL and 6MWD and reduced LVEDD, MR and increased LVEF
MIRACLE-ICD ⁵⁴	369	Double-blinded, randomized CRT-D vs. ICD, 6 months	III-IV	≤35%	≥130	NYHA class, 6MWD, QoL	Peak VO ₂ LVEDD, LVEF, MR clinical composite response	CRT-D improved NYHA class, QoL, peak VO ₂
CONAK-CD ⁵³	490	Double-blinded randomized CRT-D vs. ICD, 6 months	II-III-IV	≤35%	≥120	NYHA class, 6MWD, QoL	LV volume, LVEF composite of mortality, VT/VF, hospitalizations	CRT-D improved 6MWD, NYHA class, QoL, reduced LV volume and increased LVEF
MIRACLE-ICD II ⁶⁰	186	Double-blinded, randomized CRT-D vs. ICD, 6 months	II	≤35%	≥130	Peak VO ₂	VE/VCO ₂ , NYHA, QoL, 6MWD, LV volumes and EF, composite clinical endpoint	CRT-D improved NYHA, VE/CO ₂ and reduced LV volumes and improved LVEF
COMPANION ⁵⁵	1520	Double-blinded randomized OMT vs. CRT-P / or vs. CRT-D, 15 months	III-IV	≤35%	≥120	All-cause mortality or hospitalization	All-cause mortality, cardiac mortality	CRT-P and CRT-D reduced all-cause mortality or hospitalization
CARE-HF ⁵⁶	813	Double-blinded randomized OMT vs. CRT-P 29.4 months	III-IV	≤35%	≥120	All-cause mortality or hospitalization	All-cause mortality, NYHA class, QoL	CRT-P reduced all-cause mortality and hospitalization and improved NYHA class and QoL
REVERSE ⁶¹	610	Double-blinded, randomized CRT-ON vs. CRT-OFF, 12 months	I-II	≤40%	≥120	% worsened by clinical composite endpoint	LVESV index, heart failure hospitalizations and all-cause mortality	CRT-P/CRT-D did not change the primary endpoint and did not reduce all-cause mortality but reduced LVESV index and heart failure hospitalizations.
MADIT-CRT ⁵⁰	1820	Single-blinded, randomized CRT-D vs. ICD, 12 months	I-II	≤30%	≥130	All-cause mortality or heart failure hospitalizations	All-cause mortality and LVESV	CRT-D reduced the endpoint heart failure hospitalizations or all-cause mortality and LVESV. CRT-D did not reduce all-cause mortality
RAFT ⁶²	1798	Double-blinded, randomized CRT-D vs. ICD 40 months	II-III	≤30%	≥120	All-cause mortality or heart failure hospitalizations	All-cause mortality and cardiovascular death	CRT-D reduced the endpoint all-cause mortality or heart failure hospitalizations. In NYHA III, CRT-D only reduced significantly all-cause mortality

Tablo 3'te KRT ile ilgili yapılan randomize çalışmaların dizaynları, sonlanım noktaları, temel bulguları ve hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri ile ilgili ayrıntılar verilmiştir. Yine Tablo 4 ve Tablo 5'te sırasıyla temel ritmi sinüs veya kalıcı atriyal fibrilasyon olan hastalarda 2013 KRT ile ilgili ESC kılavuz önerileri sunulmuştur.

Tablo 4. Sinüs ritimli hastalarda KRT endikasyonları

Sinüs ritimli hastalarda KRT endikasyonları

Kronik kalp yetersizliği ve sol ventrikül EF \leq 35 olan hastalarda optimal medikal tedaviye rağmen semptomlar (NYHA II - ambulator IV) devam ederse SoDB ve sinus ritmindeki hastalarda QRS > 150 ms ise KRT önerilmektedir.	I	A
Kronik kalp yetersizliği ve sol ventrikül EF \leq 35 olan hastalarda optimal medikal tedaviye rağmen semptomlar (NYHA II - ambulator IV) devam ederse SoDB ve sinus ritmindeki hastalarda QRS süresi 130 - 150 ms ise KRT mutlaka düşünülmelidir.	I	B
Kronik kalp yetersizliği ve sol ventrikül EF \leq 35 olan hastalarda optimal medikal tedaviye rağmen semptomlar (NYHA II - ambulator IV) devam ederse SoDB olmayan ve sinus ritmindeki hastalarda QRS süresi > 150 ms ise KRT düşünülmelidir.	IIa	B
Kronik kalp yetersizliği ve sol ventrikül EF \leq 35 olan hastalarda optimal medikal tedaviye rağmen semptomlar (NYHA II - ambulator IV) devam ederse SoDB olmayan ve sinus ritmindeki hastalarda QRS süresi 130 - 150 ms ise KRT düşünülebilir.	IIa	B
QRS süresi < 130 ms olan hastalarda KRT önerilmemektedir.	III	B
Notlar: ESC 2013 kardiyak pacing ve KRT kılavuzundan alınmıştır.		
SoDB: Sol dal bloğu, *: Öneri sınıfı, +: Kanıt düzeyi		

Tablo 5. Kalıcı AF'li hastalarda KRT endikasyonları

Atrial fibrilasyon hastalarında KRT endikasyonları		
	*	+
Kalp yetersizliği, düşük SVEF'li ve geniş QRS'li hasta,		
Kronik kalp yetersizliği ve sol ventrikül EF \leq 35, intrinsik	IIa	B
QRS süresi > 130 ms olan hastalarda optimal medikal tedaviye rağmen semptomlar (NYHA II - ambulator IV) devam ederse		
bi-ventriküler pacing %100'e yakın sağlanabilecekse ise KRT düşünülmelidir.		
Bi-ventriküler pacing kusurlu ise AV kavşak ablasyonu eklenmelidir.	IIa	B
Kalp hızı kontrol edilemeyen AV kavşak ablasyonu planlanan hastalarda sol ventrikül EF düşükse KRT düşünülmelidir.	IIa	B
Notlar: ESC 2013 kardiyak pacing ve KRT kılavuzundan alınmıştır.		
SoDB: Sol dal bloğu, *: Öneri sınıfı, +: Kanıt düzeyi		

1.3. FRAGMENTE QRS (fQRS) TANIMI VE BULGULARI

Fragmente QRS çekilen 12 derivasyonlu yüzeyel EKG (filtreleme aralığı 0.15-100 Hz, AC filtreleme 60 Hz, 25mm/s ve 10 mm/mV) üzerinden tanımlanmıştır. Buna göre QRS dalgası üzerinde Q dalgası olsun veya olmasın ek bir R dalgası (R') ya da R dalgası veya S dalgası üzerinde çentiklenme olması bunun yanında birden fazla R' oluşu olarak mevcut derivasyon için fragmentasyon olarak tanımlanmıştır. Tipik dal bloğu paterni ve inkomplet sağ dal bloğu paterni bu tanımlamadan hariç tutulmalıdır. Ancak EKG'de fragmentasyon olduğunu kabul etmek için birbirine komşu iki derivasyonda fragmentasyon olması gerekmektedir. Fragmente QRS varlığı iki araştırmacının ortak kararıyla ortaya konmalıdır.

fQRS skarlanmış miyokart çevresindeki geçikmiş iletimden kaynaklanabilir ve QRS kompleksi içinde birden çok çentiklenme ortaya çıkarabilir.¹⁸¹⁻¹⁸⁴ Reddy ve arkadaşları dal bloğu yokluğunda sol prekordiyal derivasyonlarda fQRS'nin sol ventrikül anjiyografi ile sol ventrikül anevrizmasının bir işareti olduğunu göstermişlerdir.¹⁸⁵ Miyokard tek foton emisyon tomografisi (SPECT), daha önceden miyokard enfarktüsü geçirilmiş skar yerinden bölgesel perfüzyon anormalliklerini tanımlayabilir. SPECT ile saptanan bir miyokard skarı için Q dalga ve fQRS'nin tanısal değerlerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, fQRS'nin perfüzyon ve fonksiyonel anormallikler ile Q dalgasından anlamlı ölçüde daha fazla olduğu gösterilmiştir.^{181,182} Hangi derivasyonlarda fQRS görülmüş ise o bölgeden geçirilmiş miyokard infarktüsünün bir bulgusu olabilir. fQRS intra-kardiyak iletim anormalliklerini de yansıtabilir ve ventriküler aritmi için bir öncül durum oluşturabilir.¹⁸¹⁻¹⁸³ fQRS brugada sendromlu hastalarda geç potansiyel değişikliklerinden bağımsız olarak ortaya çıkabileceği gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda fQRS ile iskemik / non-iskemik kardiyomyopati ve azalmış sol ventrikül fonksiyonu arasındaki korelasyon araştırılmıştır. İskemik dilate kardiyomyopati ve dar QRS'i olan hastaların % 23-75'inde fQRS bulunmuş. Non-iskemik dilate kardiyomyopati hastalarında intraventriküler dissenkroni ile korele olarak fQRS bulunmuş.^{184,186-190}

Yapılan çalışmalar ile fQRS ile miyokardiyal skar arasındaki ilişki hala netleşmemiştir. Köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada yapısal kalp hastalığı olmaksızın geçikmiş pacemaker ile uyarı sonucunda fQRS elde edilmiştir.¹⁹¹ Bu da fQRS etyolojisinde multifaktöriyel bir durum olduğunu göstermektedir

2. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetersizliği tanısı olan hastaların yaklaşık % 25-30'unda yüzey EKG'de QRS süresi ≥ 120 ms'dir ve % 15-27'sinde sol dal bloğu tespit edilmektedir. Sol dal bloğu, ventriküler dissenkronizasyona, yani kalbin koordine olmayan elektriksel aktivitesi sonucunda ventriküler segmentlerin farklı zamanlarda kontrakte olmasına neden olmaktadır. Ventriküler dissenkronizasyon sonucunda sol ventrikül (SV) doluşu, SV dP/dt oranı azalmakta ve mitral yetersizlik artmaktadır. KY'nin ileri evrelerinde gelişen bu durum hemodinamik bozulmaya neden olmakta, kardiyak semptomları artırmakta ve sağ kalımı azaltmaktadır. Ventriküler resenkronizasyonu sağlamak için uygulanan kardiyak resenkronizasyon tedavisinde (KRT), başka bir deyişle bi-ventriküler pacemaker tedavisinde, sağ atriyuma, sağ ventrikül apeksine ve SV epikardiyal yüzeyine (koroner sinüs yoluyla retrograd olarak veya cerrahi olarak) yerleştirilen 3 adet "lead" yardımı ile intra-ventriküler ve inter-ventriküler senkronizasyon bozukluğu düzeltilmektedir. Bi-ventriküler pacemaker tedavisinin hemodinamik etkileri; kardiyak outputun artması, sistolik kan basıncının artması, pulmoner kapiller kama basıncının düşmesi ve bir kontraktilite göstergesi olan dP/dt max'ın artmasıdır. Ayrıca çalışmalarda KRT'nin, KY semptomlarını azalttığı, egzersiz kapasitesini artırdığı, altı dakikalık yürüme mesafesini (6DYM) iyileştirdiği, KY'ye bağlı hastane yatışını azalttığı ve ventriküler negatif remodellingi azalttığı gösterilmiştir.

Kalp yetersizliği (KY) olan hastaların tedavisi ayrıca önemli bir ekonomik yük oluşturmakta ve bu yükün % 50'sinden fazlası hastane yatışlarından kaynaklanmaktadır.¹⁸²Cihaz implantasyonunun başlangıç maliyeti; sağkalım, morbidite ve yaşam kalitesi ile ilgili kısa ve uzun vadeli etkililik ölçütleri ile karşılaştırılmalıdır.¹⁹² Kısıtlı sağlık kaynaklarının etkili bir şekilde kullanımı için, kardiyak resenkronizasyon (CRT) tedavisinden en fazla yarar görebilecek hasta gruplarının özelliklerinin tanımlanması gerekli olup, tedavi stratejisinde cihaz implantasyonu için bu hastalar hedeflenmelidir. Kadın cinsiyet, noniskemik dilate kardiyomyopati, EKG'nin sol dal bloğu paterni olması, QRS'in >150 ms olması, NYHA III-IV efor kapasitesi vb. özelliklere sahip olan hastaların KRT tedavisine daha iyi yanıt verdiği gözlemlenmiştir.¹⁹³ Ayrıca EKG'de fQRS'in KRT'ye olan cevabı nasıl etkilediği ile ilgili çalışmalar yapılmış olup çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.

KRT'ye yanıtın daha iyi olduğu noniskemik dilate kardiyomyopati hastalarında fQRS'in KRT'ye olan cevabi nasıl etkilediği saptanmaya çalışılmıştır.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışma Populasyonu

Çalışmaya, Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği Aritmi Polikliniği'nde Şubat 2012 - Aralık 2015 tarihleri arasında değerlendirilen KRT için aday olan hastalar dahil edildi. Çalışma öncesi Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar ve Değerlendirme Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı. Helsinki Bildirgesi etik kurallar çerçevesinde hareket edilerek; hastalar, araştırmanın kendileriyle ilgili her türlü yararları ve olası riskleri hakkında ayrıntılı bir şekilde bilgilendirildi. Hastalardan, bildirgeye uygun şekilde araştırma ile ilgili rızaları ve yazılı onamları alındı. Hastaların KRT öncesi ve sonrası 1. yılda poliklinik kayıtları, anamnezleri , fizik muayeneleri , EKG'leri, TTE'leri değerlendirildi.

Çalışmaya hepsi noniskemik olan; 50 tane komplet sol dal bloğu(%89,3), 6 tane komplet sağ dal bloğu(%11,7), 48 tane sinüs ritminde(%85,7), 8tane AF ritminde(%14,3) , SVEF \leq %35, optimal medikal tedaviye (OMT) rağmen semptomatik (NYHA sınıf II - IV) seyreden 26'si kadın (%46,5), 30'u erkek (% 53,5), ortalama yaşı $57,5 \pm 9,7$ yıl toplam 56 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların fonksiyonel durumları incelendiğinde hastaların 11'i (%19,6) NYHA sınıf II evrede, 41'i (% 73.2) NYHA sınıf III, 4'ü (% 7,2) NYHA sınıf IV evrede bulunmaktaydı.

3.1.1. Dahil Etme Kriterleri

Komplet sol dal bloğu (QRS mesafe > 130 ms) olanlar

Komplet sağ dal bloğu (QRS mesafe >130 ms) olanlar

SVEF \leq %35 olanlar (non-iskemik)

OMT'ye rağmen NYHA sınıf II - III ve ambulator sınıf IV KY semptomları olanlar

3.1.2. Dışlama Kriterleri

QRS süresi < 120 ms veya inkomplet sağ veya sol dal bloğu olanlar

NYHA sınıf I ve ambulator olmayan IV KY semptomları olanlar

Optimal medikal tedavi almayan KY hastaları

Obezitesi olanlar ($VKİ \geq 35 \text{ kg/m}^2$)

Ciddi akciğer patolojisi olanlar

Herhangi bir kalp kapağında kapak darlığı ve ileri aort yetersizliği olanlar

İleri primer mitral ve triküspit yetersizliği olanlar

3.1.3 Öykü-Fizik Muayene

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların, yaş, cinsiyet, boy, kilo, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, kronik böbrek yetersizliği, koroner arter hastalığı, sigara kullanımı, ailede kalp hastalığı öyküsü gibi risk faktörleri; kullandıkları ilaçlar, geçirilmiş hastalıklar veya operasyonlar kaydedildi. Diabetes mellitus, açlık kan şekerinin 126 mg/dl olması veya antidiyabetik ilaç kullanımı olarak kabul edildi. Hipertansiyon, kan basıncının sistolik kan basıncı için $> 140 \text{ mmHg}$ veya diyastolik kan basıncı için $> 90 \text{ mmHg}$ olması veya anti-hipertansif ilaç kullanımı olarak tanımlandı. Hiperlipidemi, LDL değerinin $> 100 \text{ mg/dl}$ olması veya trigliserit değerinin $> 150 \text{ mg/dl}$ veya anti-hiperlipidemik tedavi alması olarak tanımlanmıştır. Aile öyküsü için 1. derece veya 2. derece akrabalarda ani kardiyak ölüm ve kalp yetersizliği olması kabul edildi. Tüm hastaların selektif sağ ve sol koroner anjiyografileri ve miyokard perfüzyon sintiğrafleri değerlendirildi. Kronik böbrek yetersizliği için hastane yatış esnasında opak madde almadan önce hesaplanan kreatinin klirensi $< 60 \text{ ml/dk}$ olan hastalar kabul edildi.

Tüm olguların detaylı fizik muayene ve klinik sorgulaması yapılarak NYHA fonksiyonel sınıfları belirlendi.

3.2. Laboratuvar İncelemeleri

Çalışmaya dahil edilen laboratuvar değerleri olarak; glukoz, üre, kreatinin, sodyum, potasyum direkt ve indirekt bilirubin, total protein, albumin, ALT ve AST, LDL, trigliserit, HDL, total kolesterol, hematokrit, hemoglobin, WBC, nötrofil, lenfosit, platelet verileri değerlendirildi.

3.3. Ekokardiyografik İnceleme

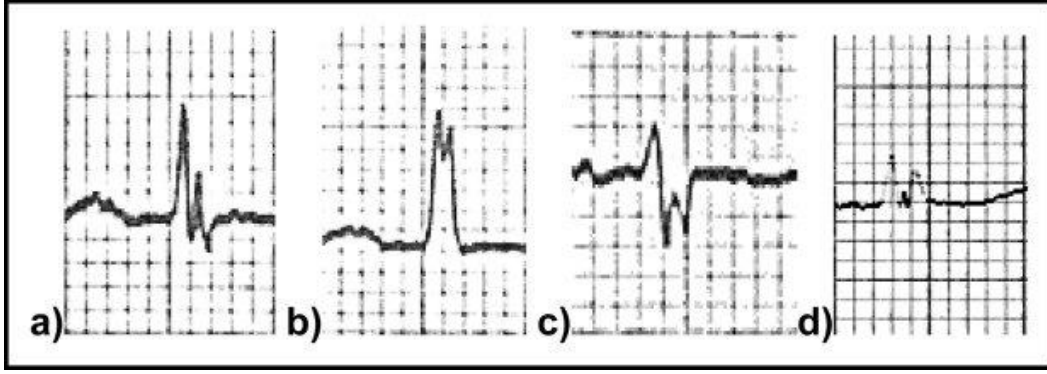
Çalışmaya alınan hastaların incelenmesi Vivid 7 Pro (GE Vingmed Ultrasound AS N-3190 Horten, Norway) ekokardiyografi cihazı ile yapıldı. Hastalar 5 dakikalık istirahat sonrası sol yan dekübitis pozisyonu verilerek, yüzeysel solunum sırasında değerlendirildi. Kayıtlar

sırasında olgulara elektrokardiyografi (EKG) monitörizasyonu uygulandı. Ekokardiyografik parametreler 2,5 MHz probe ile ardışık 3 ölçümün ortalaması olarak alındı. Görüntü kalitesi uygun olmayan ve gereken verilere ulaşılamayacak hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Ekokardiyografik incelemede, gerek sağ ventrikül gerekse SV ile ilgili ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerilerine uygun olarak parasternal uzun eksen, parasternal kısa eksen, apikal dört boşluk, apikal iki boşluk ve apikal üç boşluk pencerelerden ekde edilen görüntüler kullanılarak yapıldı. Hastalara sırasıyla M-mod ekokardiyografik, iki boyutlu ekokardiyografik, pulsed ve continuous wave Doppler ve renkli Doppler ekokardiyografik değerlendirilmeler yapıldı. SVEF modifiye Simpson biplane ölçüm kuralı kullanılarak, apikal 4 ve 2 boşluk görüntü pencerelerinden alınan görüntüler üzerinden ölçüldü.

3.4. Elektrokardiyografik İnceleme

EKG çekimi için 12 derivasyonlu Nihon Kohden elektrokardiyografi cihazı kullanıldı. Bütün EKG'ler 25 ve 50 mm/sn hızla çekildi, çıktı A4 ebadında milimetrik kağıda alındı. 12 derivasyonlu EKG kaydı, kişi 15 dakika dinlendirildikten sonra yatar pozisyonda yapıldı. EKG çekiminde teknik aksaklık oluşmuşsa çekim tekrarlandı. Değerlendirmede kalp hızı, P dalga genişliği, PP intervali, PR intervali, QRS intervali, QT intervali, PR segmenti, ST segmenti ve QRS ve P dalga aks dereceleri hekim tarafından ölçüldü. Kalp hızı 10 saniyelik süredeki QRS kompleksleri sayılıp bulunan sayı 6 ile çarpılarak ölçüldü. Bütün EKG parametreleri milisaniye (ms) birimiyle belirtildi. Hastaların yaşa, cinsiyete, boy ve kiloya göre EKG verileri değerlendirildi. Fragmente QRS çekilen 12 derivasyonlu yüzeyel EKG (filtreleme aralığı 0.15-100 Hz, AC filtreleme 60 Hz, 25mm/s ve 10 mm/mV) üzerinden tanımlanmıştır. Buna göre QRS dalgası üzerinde Q dalgası olsun veya olmasın ek bir R dalgası (R') ya da R dalgası veya S dalgası üzerinde çentiklenme olması bunun yanında birden fazla R' oluşu olarak mevcut derivasyon için fragmatasyon olarak tanımlanmıştır. Fragmantasyona örnek şekil 3'te verilmiştir. Ancak EKG'de fragmantasyon olduğunu kabul etmek için birbirine komşu iki derivasyonda fragmatasyon olması gerekmektedir. Fragmente QRS varlığı iki bağımsız kardioloji doktorunun ortak kararıyla ortaya konmuştur.



Şekil 3: fragmante QRS örnekleri

3.5. İstatiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel incelemesinde IBM SPSS Statistics 21.0 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart hata olarak verildi. Dikotom veriler mutlak değer ve (%) olarak verildi. Gruplar arası sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında; parametrik testlerde student's *t*-test, parametrik olmayanlar için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Dikotom verilerin karşılaştırılmasında chi-square test kullanıldı. KRT öncesi ve sonrası QRS süresi, LVDSÇ, SVEF gibi parametreler için paired T test uygulandı. Tüm testlerin sonuçları için p değeri < 0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 56 hasta alınmıştır. Dahil edilen hastalar fQRS olan (32, %57,1) ve fQRS olmayan (24, %42,9) şeklinde iki gruba ayrılmıştır. Tüm hastalar non-iskemik olmak üzere 50'si komplet sol dal bloğu(%89,3) , 6'sı komplet sağ dal bloğu (%11,7), 48'i sinus ritminde(%85,7) ,QRS süresi 130 ms üzerinde , SVEF \leq % 35, OMT'ye rağmen semptomatik (NYHA sınıf II - IV) seyreden 26'si kadın (% 46,5), 30'u erkek (%53,5)'di. Çalışmaya dahil edilen hastaların fonksiyonel durumları incelendiğinde hastaların 11'i (% 19,6) NYHA sınıf II , 41'i (% 73,2) NYHA sınıf III, 4'ü (% 7,2) NYHA sınıf IV evrede bulunmaktaydı. fQRS olan hasta grubunda fQRS saptanan derivasyon sayısı $2,2 \pm 1,35$ olarak saptandı. Hastaların ortalama yaşı $57,5 \pm 9,7$ yıl ve beden kitle indeksi $24,6 \pm 2,2$ kg/m² olarak hesaplandı.

Yine hastaların 26'sı (%46,4) sistemik hipertansiyon tanısıyla takip edilmekte ve tansiyonları anti-hipertansif tedavi ile kontrol altında iken, 10'u (%17,9) da diyabet mellitus tanısıyla takip edilmekte ve bunların 4'ü (% 7,1) insülin ve/veya türevi preparatları, diğer 6'sı (% 10,8) ise çeşitli oral anti-diyabetik tedaviler almaktadır. Tüm diyabetik hastaların ortalama HgbA1c değeri 7.28 ± 0.42 olup kan glukoz seviyesi tedavi ile kontrol altındaydı. Renal fonksiyonlar açısından değerlendirildiğinde hastaların 5'inin (%8,9) kreatinin klirensi 30-60 ml/dk arasında diğer hastaların kreatinin klirensi ≥ 60 ml/dk olarak hesaplandı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 55'i(%98) diüretik tedavi almaktaydı. Hastaların 42'si (%75) anjiyotensin konverting enzim inhibitörü, 10'u (%17,8) anjiyotensin reseptör blokeri, 51'i (% 91) aldosteron antagonisti, 54'ü (% 96,4) beta-bloker, 3'ü (% 5,4) (birisi beta-blokeri tolere edemeyen, diğer 2'si beta-blokere rağmen yeterli kalp hızı yanıtı alınamayan hasta) ivabradin tedavisi almaktaydı. Demografik ve klinik özellikler ile ilgili veriler Tablo 6'de ayrıntılı olarak sunuldu. Hastaların üre, kreatinin, sodyum ve potasyum gibi biyokimyasal değerleri; hemoglobin, platelet, nötrofil, lenfosit gibi tam kan sayımı parametreleri ortalama \pm standart hata değerleri Tablo 8'de verilmiştir. Her iki grupta (fQRS olan ve olmayan) cinsiyet dağılımı haricinde demografik ve klinik özellik bakımından anlamlı fark yoktu.

TABLO 6: DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER

Parametreler	Değerler
Yaş, yıl (mean \pm SD)	57,5 \pm 9,7
Cinsiyet, erkek, n(%)	30(%53,5)
Diyabet mellitus , n(%)	10(%17,9)
Hipertansiyon , n(%)	26(%46,4)
Hiperlipidemi , n(%)	17(%30,4)
Kronik böbrek yetersizliği , n(%)	5 (%8,9)
Sigara , n(%)	19(%33,9)
Alkol kullanımı , n(%)	4(%7,1)
Vücut kitle indeksi, kg/m ² (mean \pm SD)	24,6 \pm 2,2
NYHA fonksiyonel sınıflama, n(%)	
• Evre-II	11(%19,6)
• Evre-III	41(%73,2)
• Evre-IV	4(%7,2)
Hastaneye başvuru, sayı/yıl (mean \pm SD)	1,7 \pm 2,2
Diüretik kullanımı, %	%98
ACE inhibitörü kullanımı, %	%75
ARB kullanımı, %	%17,8
Beta-bloker kullanımı, %	%96
Aldesteron antagonsit kullanımı, %	%91
İvabradin kullanımı, %	%5

TABLO 7: ELEKTROKARDİYOĞRAFİK ÖZELLİKLER

Parametreler	Değerler
QRS süresi, ms (mean \pm SD)	152,1 \pm 13,1
Fragmante QRS varlığı, n(%)	32(%57,1)
LBBB morfolojisi, n(%)	50(%89,3)
Sinüs ritmi, n(%)	48(%85,7)
fQRS saptanan derivasyon sayısı(mean \pm SD)	2,2 \pm 1,35

Not: ms:milisaniye, LBBB:sol dal bloğu , fQRS:fragmante QRS

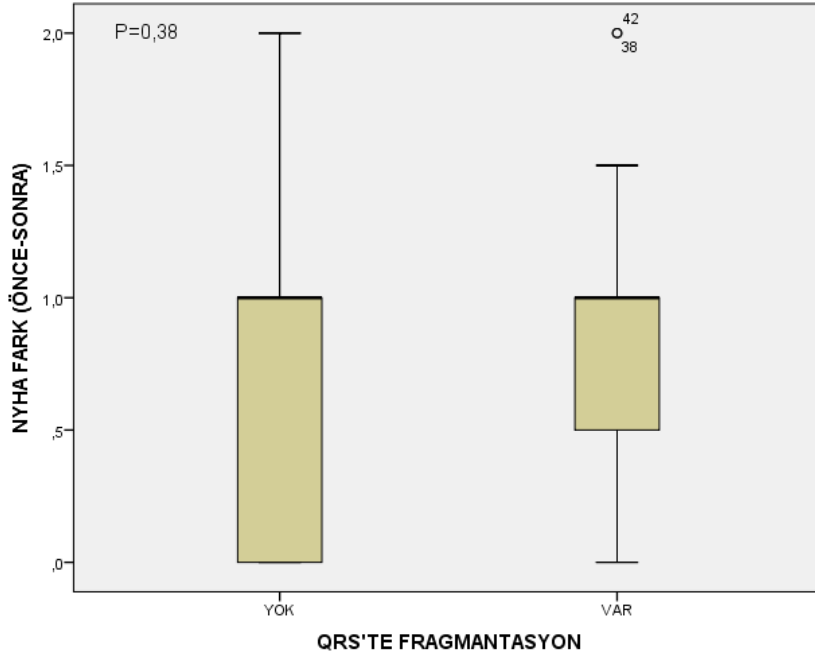
TABLO 8: TAM KAN SAYIMI VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELER

Parametreler	Değerler
Hemoglobin, g/dL	13,7±1,4
Hematokrit, %	40,8±6,1
Lökosit, 10 ³ /μL	8,22±2,02
Lenfosit, %	27,4±8,6
Nötrofil, %	61,8±9,5
Ortalama eritrosit hacmi, fL	86,2±10,1
Trombosit, 10 ³ /μL	243,3±80,2
C-reaktif protein, mg/dL	1,5±1,2
LDL-C, mg/dL	112,5±30,2
HDL-C, mg/dL	37,9±12,4
Trigliserit, mg/dL	146±35,5
Glukoz, mg/dL	115,4±36,4
Üre, mg/dL	46,9±12,1
Kreatinin, mg/dL	0,93±0,26
Total Protein, g/dL	6,8±0,68
Albumin, g/dL	3,71±0,46
INR	1,1±0,15

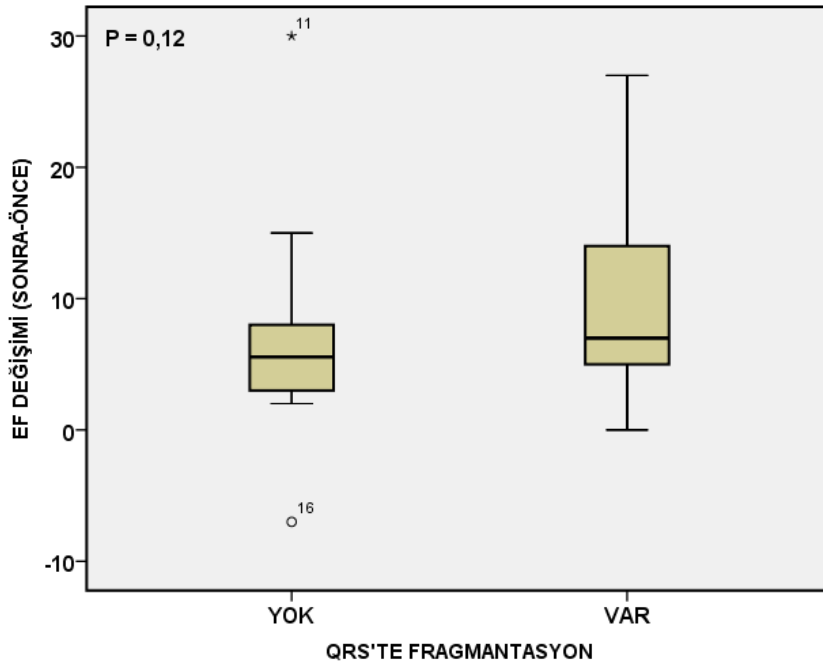
Hastaların KRT uygulandıktan 10±8,7 ay sonrası kontrol takipleri yapılmıştır. KRT öncesine göre fQRS olan ve olmayan grupta QRS süresi (153,2±11,0 vs. 150,5±16,9 p:0,46)'dan (125,9±13,6 vs 123,9±15,3 p:0,41)'a geriledi. LVDSÇ (67,0±7,1 vs. 69,5±8,6 p:0,24)'dan (60,3±8,1 vs. 63,8±8,6 p:0,30)'a , LVSSÇ (57,9±8,1 vs. 60,3±9,3 p:0,31)'den (49,5±9,9 vs. 52,8±9,6 p:0,21)'e geriledi. SVEF (26,9±5,2 vs. 25,6±4,8 p:0,41)'den (36,8±10,0 vs. 32,2±9,6 p:0,11)'e artışı oldu. NYHA sınıfı (2,94±0,50 vs. 2,79±0,51 p: 0,29)'dan (2,10±0,58 vs. 2,02±0,56 p:0,57)'ye ; hastaneye başvuru sayısı (2,09±2,49 vs. 1,16±1,80 p:0,12)'den (0,72±1,63 vs. 0,71±1,48 p:0,98)'e geriledi . İki grupta KRT'ye iyi sonuç vermiş ancak gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır. Her iki grubun istatistiksel özellikleri tablo 9 ve şekil 4-6'da ayrıntılı olarak verilmiştir.

TABLO 9: KLİNİK ÖZELLİKLERİN GRUPLARA DAĞILIMI

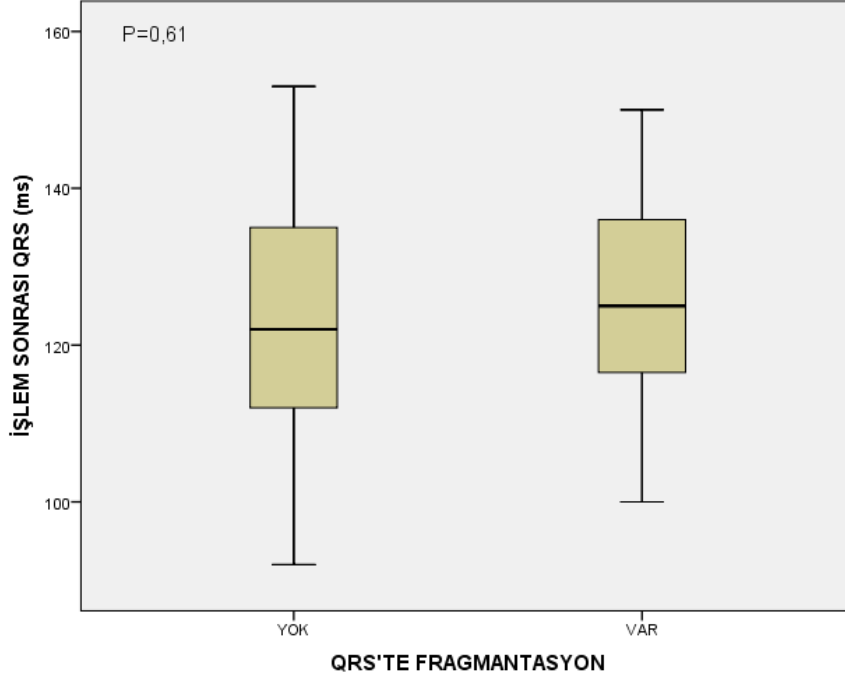
Parametreler	Fragmente QRS (n=32)	Fragmantasyonsuz QRS (n=24)	p değeri
Yaş	57,5±8,6	57,6±11,2	0,96
Cinsiyet, erkek	17(%53,1)	13(%54,2)	0,94
Diyabet mellitus	7(%21,9)	3(%12,5)	0,36
Hipertansiyon	16(%50)	10(%41,7)	0,53
Hiperlipidemi	8(%25)	9(%37)	0,29
KBY	3(%9,3)	2(%8,3)	0,94
Hemoglobin (gr/dl)	13,4±1,4	14,2±5,3	0,40
Kreatinin (mg/dl)	0,96±0,41	0,9±0,23	0,52
Nyha sınıflaması önce	2,94±0,50	2,79±0,51	0,29
Nyha sınıflaması sonra	2,10±0,58	2,02±0,56	0,57
Hastane başvuru önce (gün/yıl)	2,09±2,49	1,16±1,80	0,12
Hastane başvuru sonra (gün/yıl)	0,72±1,63	0,71±1,48	0,98
Qrs süresi önce (ms)	153,2±11,0	150,5±16,9	0,46
Qrs süresi sonra (ms)	125,9±13,6	123,9±15,3	0,61
LBBB morfolojisi	28(%87)	22(%78,6)	0,86
Sinüs ritmi	27(%84,3)	21(%75,0)	0,83
LVDSÇ önce (mm)	67,0±7,1	69,5±8,6	0,24
LVDSÇ sonra (mm)	60,3±8,1	63,8±8,6	0,30
LVSSÇ önce (mm)	57,9±8,1	60,3±9,3	0,31
LVSSÇ sonra (mm)	49,5±9,9	52,8±9,6	0,21
EF önce (%)	26,9±5,2	25,6±4,8	0,41
EF sonra (%)	36,8±10,0	32,2±9,6	0,11
EF fark (%)	9,8±9,2	6,6±4,2	0,12
TAPSE önce (cm)	1,68±0,41	1,82±0,43	0,55
TAPSE sonra (cm)	1,98±0,40	1,96±0,54	0,80
Sm önce (cm/sn)	10,6±2,7	11,3±3,6	0,49
Sm sonra (cm/sn)	12,5±3,3	12,2±4,0	0,75
PABs önce (mm/Hg)	38,6±14,3	39,9±13,4	0,75
PABs sonra (mm/Hg)	26,5±12,2	34,3±9,7	0,12
MY önce	1,72±0,95	1,79±1,21	0,80
MY sonra	1,19±0,64	1,29±1,08	0,66
TY önce	2,72±1,21	1,42±1,24	0,36
TY sonra	0,97±0,64	1,17±0,86	0,33
Diüretik kullanımı	31(%96,7)	24(%100)	0,88
ACE kullanımı	25(%78,1)	17(%70,8)	0,67
ARB kullanımı	5(%15,6)	5(%20,8)	0,46
B-bloker kullanımı	31(%96,7)	23(%95,8)	0,94
Aldesteron reseptör blokörü kullanımı	29(%90,6)	22(%91,7)	0,92
İvabradin kullanımı	2(%6,2)	1(%4,1)	0,84



Şekil 4: NYHA'nın fragmante QRS ile ilişkisinin boxplot dağılımı



Şekil 5: EF'nin fragmante QRS ile ilişkisinin boxplot dağılımı



Şekil 6: işlem sonrası QRS uzunluğunun fragmante QRS ile ilişkisinin boxplot dağılımı

5. TARTIŞMA

Non-iskemik dilate kardiyomyopatisi olan ve bi-ventriküler pacemaker (KRT) implante edilen hastalarda 10.ayda ölçülen QRS süresi, NYHA sınıfı, SVEF, hastaneye başvuru sayısında belirgin bir düzelme saptamış olmamıza rağmen fQRS açısından iki grup arasında belirgin bir fark saptanmamıştır.

MIRACLE, PATH-CHF, MUSTIC çalışmalarına benzer olarak bizde çalışmamız da QRS süresinde kısalma, SVEF deki iyileşme, NYHA fonksiyonunda düzelme saptadık. Kronik KY hastalarında yapılmış olan prospektif, çift kör, randomize, kontrollü MIRACLE çalışmasında OMT altında, QRS süresi ≥ 130 ms, ekokardiyografide SV diyastol sonu çapı ≥ 55 mm ve EF \leq %35 olan NYHA semptom sınıfı III-IV olan hastalarda, KRT primer sonlanımda (NHYA semptom sınıfı, yaşam kalitesi, egzersiz kapasitesi) kontrol grubuyla karşılaştırılmış olup KRT'nin KY nedeninden bağımsız olarak (iskemik veya non-iskemik) yaşam kalitesi, fonksiyonel durum ve egzersiz kapasitesinde iyileşme sağladığı bulunmuştur. Orta-ciddi KY ve ventriküller arası ileti gecikmesi olan hastalarda sağ ventrikül, SV ve bi-ventriküler pacingin akut hemodinamik ve uzun dönem klinik yararlarını değerlendirmek amacıyla yapılmış tek kör, randomize, kontrollü PATH-CHF çalışmasında, resenkronizasyon tedavisi, 1 aylık tedavi sonrasında hastaların egzersiz kapasitesini, NYHA fonksiyonel sınıfı ve yaşam kalitesini bazalle karşılaştırıldığında iyileştirmiş ve bu iyileşmeler 1 aylık tedavinin kesilmesinden sonra ikinci tedavi ile tekrarlamıştır.¹⁶⁶ Kronik pacing ile de, sistol sonu ve diyastol sonu hacimlerde belirgin azalma gösterilmiştir.¹⁶⁷ NYHA sınıf III KY ve ventrikül içi ileti gecikmesi olan hastalarda bi-ventriküler pacingin klinik etkinliğini araştıran randomize kontrollü MUSTIC çalışmasında sinüs ritminde (SR) ve AF ritminde olan hastalar 9. ve 12. aylar da 6DYM, pik oksijen tüketimi, yaşam kalitesi, NYHA sınıfı, ekokardiyografi ve radyonüklid teknikle SVEF değerlendirilerek takip edilmiştir. Bazal değerlerle karşılaştırıldığında, 6DYM (SR'de 20 %, p = 0.0001 ve AF'de 17 %, p = 0.004), pik oksijen tüketimi, yaşam kalitesi, NYHA sınıfında (SR'de 25 %, p = 0.0001 ve AF'de 27 %, p = 0.0001)iyileşme saptanmıştır. SVEF'nin sinüs ritimli hastalarda %5, AF'li hastalarda % 4 arttığı saptanmıştır.¹⁷⁰

Ancak bizim çalışmamızdaki hasta grubu non-iskemik dilate kardiyomyopati içeren spesifik bir hasta grubundan oluşmaktaydı. KRT'ye rağmen hala optimal yanıt alınamayan hastalar

bulunmaktadır. KRT yanıtı değerlendirilmede araştırılması gereken parametreler bulunmaktadır. fQRS hem iskemik hem de non-iskemik kardiyomyopati hastalarda advers olaylarla ilişkilendirilmiştir.¹⁹⁹ Bilinen koroner arter hastalığı olan hastalarda, fQRS miyokardiyal skar varlığı, miyokard infarktüsü, kardiyak ölüm, aritmik olaylar ve tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür.²⁰⁶ Miyokard infarktüsü öyküsü olan hastalarda fQRS bölgesel perfüzyon anormalliklerinin Q dalgasına göre daha iyi bir göstergesi olabileceği gösterilmiştir.^{207,208} Non-iskemik kardiyomyopati hastalarda fQRS ile ilgili olarak daha az şey bilinmesine rağmen, fQRS ile kardiyak MRG'de skar varlığı arasında bir ilişki gösterilmiştir.^{200,201} Non-iskemik dilate kardiyomyopati ve fQRS'li hastaların artmış aritmik olaylara ve daha yüksek oranlara varan mortaliteye doğru bir eğilime sahip olduğu düşünülmektedir.¹⁹⁹ fQRS'in Brugada sendromlu hastalarda aritmik olayların bağımsız bir prediktörü olduğu ve aritmojenik sağ ventrikül displazisi tanısında bir epsilon dalga daha duyarlı bir marker olduğu öne sürülmüştür.^{209,210} fQRS'in miyokard skarına veya iskemisine bağlı homojen olmayan ventriküler aktivasyondan kaynaklandığında düşünülmektedir.²¹¹ Koroner arter hastalığı olan hastalarda myokard skarına bağlı QRS çentiklenmesinin daha fazla olduğu yapılan bir takım çalışmalar ile öne sürülmektedir.²¹² Brugada sendromunun köpek modeli kullanılarak eksizye edilmiş epikardiyal dokuda iletinin gecikmeli ilerlemesi sağlanarak fQRS oluşturulmuştur.²⁰⁹ Bunun sonucu olarak miyokard skarı olmadan fQRS'in aritmojenik yapının bir belirteci olabileceği sonucuna varmışlardır. Hastalarımız fQRS olup olmamasına göre gruplandırıldığı zaman 10. ay takiplerinde QRS süresi, SVEF, PABs, NYHA sınıflaması, hastaneye başvuru gibi sonuçlarda anlamlı bir farkın olmadığını saptadık. Bununla birlikte fQRS ile skar doku birlikteliği arasında net bir ilişki kurulamamıştır. Yapısal kalp hastalığının bulunmadığı durumlarda fQRS'in olabileceği köpekler üzerine yapılan bir deney ile gösterilmiştir.²⁰⁹ Başka bir çalışmada ise fQRS'in derivasyonlardaki sıklığındaki artış ile KRT'ye olan cevap arasında ters bir ilişki kurmuştur.^{194,195} Bizim hastalarımızın fQRS olan derivasyon sayısı düşük ($2,2 \pm 1,35$) olarak saptanmıştır. İki grup arasında anlamlı farkın olmamasının diğer sebebidir fQRS'li olan derivasyonun az olmasından kaynaklanabilir. Biz bu çalışmada Non-iskemik dilate kardiyomyopati hastalarında fQRS ile miyokardiyal skar arasındaki ilişkiyi daha iyi saptamak için hastalara önce kardiyak MR çekip ve sonrasında skar varlığı ile fQRS arasındaki bağı göstermiş olsaydık belki daha farklı sonuçlar elde edebilirdik. Ancak bu maliyet ve pratikte uygulanabilirlik açısından pek mümkün değildir. Ve zaten fQRS bakmaktaki amacımız düşük maliyette ve pratikte kullanılabilir bir yöntem ile KRT'ye cevap vermeyen hastaları tespit

etmekti. Ama maalesef yapmış olduğumuz çalışma ile non-iskemik dilate kardiyomyopati hastalarda fQRS'in KRT tedavisine cevap verme üzerine etkisinin olmadığını saptadık.

6. SONUÇ

Non-iskemik dilate kardiyomyopati tanısı olan ve bi-ventrikuler pacemaker(KRT) implante edilen hastalarda bazal elektrokardiyogramda (EKG) fragmante QRS'in olup olmaması ile KRT'ye olan cevap arasında net bir ilişkinin olmadığını gösterdik.

7. LİMİTASYONLAR

Çalışmamızda fQRS'in KRT tedavisine etkisinin olmadığı sonucuna varırken erken dönem hasta takibinin analizi sonrası vardık. Hastaların uzun dönemde morbidite ve mortalite ile fQRS arasındaki ilişkinin nasıl olacağı net olarak bilinmemektedir. Hastaların uzun dönem takibi yapılması ve sonuçların tekrar analiz edilmesi bize daha iyi fikir verebilir. Ayrıca daha kapsamlı ve çok merkezli çalışmalarla bu ilişkinin desteklenmesi uygun olacaktır.

8. KAYNAKLAR

1. ABC of heart failure. History and epidemiology. Davis RC, Hobbs FD, Lip GY. *BMJ*. 2000; 320(7226): 39-42.
2. Dickstein, K., Cohen-Solal, A., Filippatos, G., et al, A. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail*. 2008;10(10):933-89.
3. Fonseca C, Morais H, Mota T, et al; EPICA Investigators. The diagnosis of heart failure in primary care: value of symptoms and signs. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(6):795-800, 821-2.
4. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, et al. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation*. 2007;115(12):1563-70.
5. Goldberg LR, Jessup M. Stage B heart failure: management of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Circulation*. 2006;113(24):2851-60.
6. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009 14;119(14):1977-2016.
7. Steiner J, Guglin M. BNP or NTproBNP? A clinician's perspective. *Int J Cardiol*. 2008;129(1):5-14.
8. Zoghi M, Cavuşoğlu Y, Yılmaz MB, et al. Practical approach to acute heart failure with algorithms. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2009 Dec;9(6):436-46
9. Lam CS, Burnett JC Jr, Costello-Boerrigter L, et al. Alternate circulating pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide forms in the general population. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(11):1193-202.
10. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and

treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008;10:933–989.

11. Davie AP, Francis CM, Caruana L, et al. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *QJM* 1997;90:335–339.
12. Mant J, Doust J, Roalfe A, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess* 2009;13:1–207,
13. Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, et al. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *Eur J Heart Fail* 2011;13:518–527.
14. Fonseca C. Diagnosis of heart failure in primary care. *Heart Fail Rev* 2006;11:95–107
15. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, et al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation* 2011;124:2865–2873.
16. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J* 2011;32:670–679.
17. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539–2550.
18. Marwick TH, Raman SV, Carrio I, et al. Recent developments in heart failure imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:429–439.
19. Paterson DI, O'Meara E, Chow BJ, et al. Recent advances in cardiac imaging for patients with heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2011;26:132–143.
20. De Keulenaer GW, Brutsaert DL. Systolic and diastolic heart failure: different phenotypes of the same disease? *Eur J Heart Fail*. 2007;9(2):136-43.
21. Chatterjee K, Massie B. Systolic and diastolic heart failure: differences and similarities. *J Card Fail*. 2007;13(7):569-76.
22. Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJ, Boersma E, et al. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J*. 2004;25(14):1214-20.

23. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994:253-256.
24. Bettencourt P, Ferreira A, Dias P, Pimenta J, et al. Predictors of prognosis in patients with stable mild to moderate heart failure. *J Card Fail.* 2000;6(4):306-13.
25. Villacastín J, Bover R, Castellano NP, et al. Risk stratification and prevention of sudden death in patients with heart failure. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57(8):768-82.
26. Bettencourt P, Ferreira A, Dias P, et al. Predictors of prognosis in patients with stable mild to moderate heart failure. *J Card Fail.* 2000;6(4):306-13.
27. Raphael C, Briscoe C, Davies J, et al. Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart.* 2007;93(4):476-82.
28. Rutten FH, Moons KG, Cramer MJ, et al. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *BMJ* 2005;331:1379.
29. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail* 2009;11:130–139.
30. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, et al. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J* 2006;151:999–1005.
31. McMurray JJ, Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med* 2010;362: 228–238.
32. Chen J, Normand SL, Wang Y, et al. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998–2008. *JAMA* 2011;306:1669–1678.
33. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, et al. Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1695–1702.
34. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, et al. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. *JAMA* 2003;290:2174–2181.
35. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the

- European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685–713; quiz 786–688.
36. Dokainish H, Nguyen JS, Bobek J, et al. Assessment of the American Society of Echocardiography-European Association of Echocardiography guidelines for diastolic function in patients with depressed ejection fraction: an echocardiographic and invasive haemodynamic study. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:857–864.
 37. Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, et al. Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:381–396.
 38. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010;11:307–332.
 39. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010;11:223–244.
 40. Popescu BA, Andrade MJ, Badano LP, et al. European Association of Echocardiography recommendations for training, competence, and quality improvement in echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:893–905.
 41. Nagueh SF, Bhatt R, Vivo RP, et al. Echocardiographic evaluation of hemodynamics in patients with decompensated systolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:220–227.
 42. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, et al. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr* 2008;9:415–437.
 43. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:79–108.
 44. Lang RM, Badano LP, Tsang W, et al. EAE/ASE Recommendations for Image Acquisition and Display Using Three-Dimensional Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012; 13:1–46.
 45. 63. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:165–193.

46. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, et al. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1527–1533.
47. Davie AP, Francis CM, Love MP, et al. Value of the electrocardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *BMJ* 1996;312:222.
48. Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ, et al. Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. *Am J Med* 2002;112:437–445.
49. Khunti K, Squire I, Abrams KR, et al. Accuracy of a 12-lead ECG in screening patients with suspected heart failure for open access echocardiography: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2004;6:571–576.
50. Madias JE. Why recording of an ECG should be required in every inpatient and outpatient encounter of patients with heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34:963–967.
51. Ewald B, Ewald D, Thakkinstian A, et al. 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. *Intern Med J* 2008;38:101–113.
52. Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, et al. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Arch Intern Med* 2004;164:1978–1984.
53. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail* 2005;7:537–541.
54. Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008;10:824–839.
55. Fuat A, Murphy JJ, Hungin AP, et al. The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. *Br J Gen Pract* 2006;56:327–333.
56. Yamamoto K, Burnett JC Jr, Bermudez EA, et al, Redfield MM. Clinical criteria and biochemical markers for the detection of systolic dysfunction. *J Card Fail* 2000;6:194–200.

57. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997;350:1349–1353.
58. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, et al. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med* 2001;111:274–279.
59. Kelder JC, Cowie MR, McDonagh TA, et al. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis. *Heart* 2011;97: 959–963.
60. Kelder JC, Cramer MJ, Verweij WM, et al. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure. *J Card Fail* 2011;17:729–734.
61. Gustafsson F, Steensgaard-Hansen F, Badskjaer J, et al. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal proBNP in primary care patients with suspected heart failure. *J Card Fail* 2005;11:S15–S20.
62. Nielsen OW, Rasmussen V, Christensen NJ, et al. 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. *Scand J Clin Lab Invest* 2004;64:619–628.
63. Maisel A, Mueller C, Nowak R, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2062–2076.
64. Knudsen, C. W., Omland, T., Clopton, P, et al. Diagnostic value of B-Type natriuretic peptide and chest radiographic findings in patients with acute dyspnea. *J Med.* 2004;116(6):363-68
65. Arena R, Myers J, Guazzi M. Cardiopulmonary exercise testing is a core assessment for patients with heart failure. *Congest Heart Fail* 2011;17:115–119
66. Sheikine Y, Di Carli MF. Integrated PET/CT in the assessment of etiology and viability in ischemic heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2008;5:136–142.
67. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64- row CT. *N Engl J Med* 2008;359:2324–2336.
68. Beanlands RS, Nichol G, Huszti E, et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular

- dysfunctio and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2002–2012
69. Sheikine Y, Di Carli MF. Integrated PET/CT in the assessment of etiology and viability in ischemic heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2008;5:136–142.
 70. Beller GA, Heede RC. SPECT imaging for detecting coronary artery disease and determining prognosis by noninvasive assessment of myocardial perfusion and myocardial viability. *J Cardiovasc Transl Res* 2011;4:416–424.
 71. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm* 2011;8:1308–1339
 72. Cohn JN. Structural basis for heart failure. *Circulation* 1995; 91:2504-7.
 73. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of heart failure in the adult; full text; a report of the American Collage of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure/hf--_index.htm
 74. Braunwald E. Clinical aspects of heart failure. In: Braunwald E, ed. *High-output failure; pulmonary edema' in heart disease*. Philadelphia: WB Saunders, 2001; 534-61.
 75. Hurst JW. Diagnosis and management of heart failure. In: Hurst JW, ed. *The heart*. 10 th ed. International Edition McGraw Hill, 2001; 687-725.
 76. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, et al. Randomized study assesing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild-moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:955-62.
 77. Packer M, Gheorghiade M, Young JB, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *N Engl J Med* 1993; 329:1-7
 78. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336:525-33
 79. Jessup M, Borozana S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003; 348:2007-18.
 80. Adams KF, Gheorghiade M, Uretsky BF, et al. Clinical benefits of low digoxin concentrations in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 946-53.
 81. Eichhorn EJ, Gheorghiade M. Digoxin-new perspective on an old drug. *N Engl J Med* 2002; 347:1394-5.

82. Remme WJ, Swedberg K. Task force report: Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2001; 22:1527-60.
83. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316:1429-35.
84. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325:293-302.
85. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327:685-91.
86. Cohn, J. N., Archibald, D. G., Ziesche, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: Results of the Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 314:1547-52.
87. Pfeffer, M. A., Braunwald, E., Moyé, L. A., et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992; 327:669-77.
88. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarct with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 1342:821-8.
89. Køber, L., Torp-Pedersen, C., Carlsen, J. E., et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1670-6.
90. Packer, M., Poole-Wilson, P. A., Armstrong, P. W., et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on mortality and morbidity in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 100:2312-8.
91. Feldman AM, Li YY, McTieman CF. Matrix metalloproteinases in pathophysiology and treatment of heart failure. *Lancet* 2001; 357:654-5.
92. Packer, M., Bristow, M. R., Cohn, J. N., et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334:1349-55.

93. Hjalmarson, Å., Goldstein, S., Fagerberg, B., et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000; 283:1295-302.
94. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): A randomised trial. *Lancet* 1999; 353:9-13.
95. Eichhorn EJ, Bristow MR. The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001; 2:20-3.
96. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385-90.
97. Braunwald E. Expanding indications for beta-blockers in heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344:1711-2.
98. Aksöyek S. Kalp yetmezliğinde beta-blokerler. Oto A (editör). *Türk Kardiyoloji Seminerleri*. Cilt 1, Sayı 2, Ağustos 2001.
99. Jessup M. Aldosterone blockade and heart failure. *N Engl J Med* 2003; 348:1380-2.
100. Pitt, B., Zannad, F., Remme, W. J., et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341:709-17.
101. Pitt, B., Remme, W., Zannad, F., et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348:1309-21.
102. Cohn JN. Improving outcomes in congestive heart failure: Val-HeFT. Valsartan in heart failure trial. *Cardiology* 1999; 91(Suppl 1):19-22.
103. Effect of enalapril, hydralazine plus isosorbide dinitrate, and prazosin on hospitalization in patients with chronic congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87(Suppl 6):VI 78-87.
104. Jones RH, Velazquez EJ, Michler RE, et al. Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction. *N Engl J Med* 2009;360:1705–1717.
105. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010;31:2501–2555.
106. Bristow, M. R., Saxon, L. A., Boehmer, J., et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350 :2140–2150.

107. Moss, A. J., Hall, W. J., Cannom, D. S., et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335 :1933–1940.
108. Bardy, G. H., Lee, K. L., Mark, D. B., et al. amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225–237.
109. Moss, A. J., Zareba, W., Hall, W. J., et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346 :877–883.
110. Kadish, A., Dyer, A., Daubert, J. P., et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004; 350 :2151–2158.
111. Jauhar S, Slotwiner DJ. The economics of ICDs. *N Engl J Med* 2004; 351 :2542–2544.
112. Cleland, J. G., Ghosh, J., Freemantle, N., et al. Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUSRIOLipids and cardiac resynchronisation therapy in heart failure. *E ur J Heart Fail* 2004; 6 :501–508.
113. Nanthakumar, K., Epstein, A. E., Kay, G. N., et al. Prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction. A pooled analysis of 10 primary prevention trials. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44 :2166–2172.
114. Desai, A. S., Fang, J. C., Maisel, W. H., et al. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2004; 292 :2874–2879.
115. Salukhe, T. V., Dimopoulos, K., Sutton, R., et al. Life-years gained from defibrillator implantation: markedly nonlinear increase during 3 years of follow-up and its implications. *Circulation* 2004; 109 :1848–1853.
116. McMurray, J., McDonagh, G., Morrison, C. E., et al. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland 1980–1990. *Eur Heart J* 1993; 14 : 1158–1162
117. Rose, E. A., Gelijns, A. C., Moskowitz, A. J., et al. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345 :1435–1443.
118. Banner NR, Bonser RS, Clark AL, et al. UK guidelines for referral and assessment of adults for heart transplantation. *Heart* 2011;97:1520–1527.

119. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates—2006. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1024–1042.
120. Rimondini, A., Cipolla, C. M., Della Bella, P., et al. Hemofiltration as short-term treatment for refractory congestive heart failure. *Am J Med* 1987; 83 :43–48.
121. Dormans TP, Huige RM, Gerlag PG. Chronic intermittent haemofiltration and haemodialysis in end stage chronic heart failure with oedema refractory to high dose frusemide. *Heart* 1996; 75 :349–351
122. Wedel H, McMurray JJ, Lindberg M, et al. Predictors of fatal and non-fatal outcomes in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA): incremental value of apolipoprotein A-1, high-sensitivity C-reactive peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide. *Eur J Heart Fail* 2009;11:281–291.
123. Allen LA, Felker GM, Pocock S, et al. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity program. *Eur J Heart Fail* 2009;11:170–177.
124. Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC, et al. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. *Lancet* 2009;374:543–550.
125. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:40–47.
126. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006;27:65–75.
127. Komajda M, Carson PE, Hetzel S, et al. Factors associated with outcome in heart failure with preserved ejection fraction: findings from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study (I-PRESERVE). *Circ Heart Fail* 2011;4:27–35.
128. Ketchum ES, Levy WC. Establishing prognosis in heart failure: a multimarker approach. *Prog Cardiovasc Dis* 2011;54:86–9
129. Balke B. A simple field test for the assessment of physical fitness. *Rep Civ Aeromed Res Inst US*. 1963(53):1
130. Strijbos JH, Postma DS, van Altena R, et al. A comparison between an outpatient hospital-based pulmonary rehabilitation program and a home-care pulmonary rehabilitation program in patients with COPD. A follow-up of 18 months. *Chest*. 1996;109(2):366-72.

131. Du H, Newton P, Salamonson Y, et al. A review of the six- minute walk test: its implication as a self-administered assessment tool. *European journal of cardiovascular nursing*. 2009;8(1):2-8.
132. Butland RJ, Pang J, Gross ER, et al. Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. *British Medical Journal Clinical Research Ed*. 1982;284(6329):1607-8.
133. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Respir J*. 1999 Aug;14(2):270-4
134. Harada ND, Chiu V, Stewart AL. Mobility-related function in older adults: assessment with a 6-minute walk test. *Arch Phys Med Rehabil*. 1999 Jul;80(7):837-41.
135. Focht B, Rejeski WJ, Ambrosius W, et al. Exercise, self-efficacy, and mobility performance in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2005;53(5):659-65.
136. King S, Wessel J, Bhambhani Y, et al. The effects of exercise and education, individually or combined, in women with fibromyalgia. *The Journal of rheumatology*. 2002;29(12):2620-7.
137. De Bock V, Mets T, Romagnoli M, et al. Captopril treatment of chronic heart failure in the very old. *Journal of Gerontology*. 1994;49(3):M148-52.
138. O'Keeffe ST, Lye M, Donnellan C, et al. Reproducibility and responsiveness of quality of life assessment and six minute walk test in elderly heart failure patients. *Heart*. 1998;80(4):377-82.
139. Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, et al. Analysis of clinical methods used to evaluate dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1998;158(4):1185-9.
140. American Thoracic Society (ATS) (2002) *Am J Respir Crit Care Med* 166: 111–117.
141. Pulmonary Rehabilitation Toolkit. <http://www.pulmonaryrehab.com.au/index.asp?page=1> (2011)
142. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002;166(1):111-7.
143. Demers C, McKelvie RS, Negassa A, et al. Reliability, validity, and responsiveness of the six-minute walk test in patients with heart failure. *Am Heart J*. 2001; 142:698-703.
144. Ingle L. A review of the six-minute walk test: Its implication as a self-administered assessment tool. *European Journal of Cardiovascular Nursing*. 2009; 8:232-4.

145. Pankoff G, Overend T, Lucy D, White K. Reliability of the six-minute walk test in people with fibromyalgia. *Arthritis Care Res.* 2000; 13:291-5.
146. Langenfeld H, Schneider B, Grimm W, et al. The six minute walk - an adequate exercise test for pacemaker patients? *Pacing Clin Electrophysiol* 1990;13(12Pt2):1761-5.
147. Lipkin DP, Scriven AJ, Crake T, et al. Six minute walking test for assessing exercise capacity in chronic heart failure. *BMJ.* 1986; 292:653-5.
148. Cahalin, Lawrence, et al. "The relationship of the 6-min walk test to maximal oxygen consumption in transplant candidates with end-stage lung disease." *Chest Journal* 108.2 (1995): 452-459.
149. Faggiano P, D'Aloia A, Gualeni A, et al. Assessment of oxygen uptake during the 6-minute walking test in patients with heart failure: preliminary experience with a portable device. *Am Heart J.* 1997; 134:203-6.
150. Guyatt GH, Thompson PJ, Berman LB, et al. How should we measure function in patients with chronic heart and lung disease? *J Chronic Dis.* 1985; 38:517-24.
151. Hamilton DM, Haennel RG. Validity and reliability of the 6-minute walk test in a cardiac rehabilitation population. *J Card Rehabil.* 2000; 20:156-64.
152. De Torres, J. P., Pinto-Plata, V., Ingenito, E., et al. Power of outcome measurements to detect clinically significant change in pulmonary rehabilitation of patients with COPD. *Chest* 2002;121:1092-8.
153. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000;83:596-602.
154. Stewart R S, MacIntyre K, Capewell S, et al. Heart Failure and the aging population; an increasing burden in the 21st century? *Heart* 2003;89:49-53.
155. Sutton MS, Keane MG. Reverse remodelling in heart failure with cardiac resynchronisation therapy. *Heart* 2007; 93: 167-171.
156. Givertz MM, Colucci WS, Braunwald E. Clinical Aspects of Heart Failure; Pulmonary Edema, High-Output Failure. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E; eds. *Braunwald's Heart Disease: A Text Book Of Cardiovascular Medicine.* 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 539-541.
157. Shamim W, Francis DP, Yousufuddin M, et al. Intraventricular conduction Delay: a prognostic marker in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1999;70:171-8.

158. Xiano HB, Roy C, Fujimoto S, et al. Natural history of abnormal conduction and its relation to prognosis in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1996;53:163-70.
159. McAlister, F. A., Ezekowitz, J., Hooton, N., et al. Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review. *JAMA* 2007; 297: 2502-2514
160. Vardas, P. E., Auricchio, A., Blanc, J. J., et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2007; 28: 2256-2295.
161. Komsuoğlu B, Vural A. KYnde resenkronizasyon tedavisi. *Turkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics* 2008; 1: 131-144. 6.
162. Breithardt, O. A., Stellbrink, C., Franke, A., et al. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on left ventricular Doppler indices in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2002; 143: 34-44.
163. Bax, J. J., Bleeker, G. B., Marwick, T. H., et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardio* 2004; 44: 1834- 1840.
164. Saxon LA, Marco T. Resynchronization Therapy for Heart Failure. http://www.hrsonline.org/Policy/ClinicalGuidelines/upload/resynch_therapy_HF.pdf
165. Bhatia, V., Bhatia, R., Dhindsa, S., et al. Cardiac resynchronization therapy in heart failure: recent advances and new insights. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2003; 3: 129-142.
166. Auricchio, A., Stellbrink, C., Sack, S., et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 2026-2033.
167. Abraham WT, Hayes DL. Cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Circulation* 2003;108: 2596-2603.
168. Sutton, M. G. S. J., Plappert, T., Abraham, W. T., et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 1985- 1990.

169. Young, J. B., Abraham, W. T., Smith, A. L., et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003; 289: 2685-2694.
170. Linde, C., Leclercq, C., Rex, S., et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTISITE STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 111-118.
171. Donal, E., Leclercq, C., Linde, C., et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on disease progression in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27: 1018-1025.
172. Saxon, L. A., Bristow, M. R., Boehmer, J., et al. Predictors of sudden cardiac death and appropriate shock in the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Trial. *Circulation* 2006; 114: 2766-2772.
173. Cleland, J. G., Daubert, J. C., Erdmann, E., et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352:1539-1549.
174. Hunt, S. A., Abraham, W. T., Chin, M. 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). American College of Cardiology Web Site. Available at: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure//index.pdf>.
175. Philippon F. Cardiac resynchronization therapy: device-based medicine for heart failure. *J Card Surg* 2004; 19: 270-274.
176. Knebel, F., Reibis, R. K., Bondke, H. J., et al. Tissue Doppler echocardiography and biventricular pacing in heart failure: patient selection, procedural guidance, follow-up, quantification of success. *Cardiovasc Ultrasound* 2004; 2: 17.
177. Stockburger, M., Fateh-Moghadam, S., Nitardy, A., et al. Optimization of cardiac resynchronization guided by Doppler echocardiography: haemodynamic improvement and intraindividual variability with different pacing configurations and atrioventricular delays. *Europace* 2006; 8: 881-886.
178. Sá, M. I., De Roos, A., Westenberg, J. J., et al. Imaging techniques in cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiovasc Imaging* 2008; 24: 89-105.
179. Gorcsan J III. Finding pieces of the puzzle of nonresponse to cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2011; 123: 10-12.

180. Macías, A., Gavira, J. J., Castaño, S., et al. Left ventricular pacing site in cardiac resynchronization therapy: clinical follow-up and predictors of failed lateral implant. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 421-427.
181. Das MK, et al. Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease. *Circulation* . 2006;113:2495.
182. Das MK, et al. Fragmented wide QRS on a 12-lead ECG: a sign of myocardial scar and poor prognosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* . 2008;1:258
183. Morita H, et al. Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. *Circulation* . 2008;118:1697.
184. Das MK, et al. Fragmented QRS on twelve-lead electrocardiogram predicts arrhythmic events in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* . 2010;7:74.
185. Reddy CV, et al. Fragmented left sided QRS in absence of bundle branch block: sign of left ventricular aneurysm. *Ann Noninvasive Electrocardiol* . 2006;11:132.
186. Basaran Y, et al. Fragmented QRS complexes are associated with cardiac fibrosis and significant intraventricular systolic dyssynchrony in nonischemic dilated cardiomyopathy patients with a narrow QRS interval. *Echocardiography* . 2011;28:62
187. Tigen K, et al. The utility of fragmented QRS complexes to predict significant intraventricular dyssynchrony in nonischemic dilated cardiomyopathy patients with a narrow QRS interval. *Can J Cardiol* . 2009;25:517.
188. Carey MG, et al. The Selvester QRS Score is more accurate than Q waves and fragmented QRS complexes using the Mason-Likar configuration in estimating infarct volume in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Electrocardiol*. 2010;43:318.
189. Cheema A, et al. Fragmented QRS and mortality risk in patients with left ventricular dysfunction. *Circ Arrhythm Electrophysiol* . 2010;3:339
190. Sha J, et al. Fragmented QRS is associated with all-cause mortality and ventricular arrhythmias in patient with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Ann Noninvasive Electrocardiol* . 2011;16:270.
191. Morita H, Kusano KF, Miura D, et al. Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada Syndrome. *Circulation* 2008;18:1697–1704.

192. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail* 2002;4:361–371.
193. Kalp yetersizliğinde cihaz tedavisi hakkındaki ESC kılavuzlarının 2010 Odaklı Güncellemesi. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2010; 38(3): 7-18
194. Celikyurt U, Agacdiken A, Sahin T, Al N, Kozdag G, Vural A, Ural D. Number of leads with fragmented QRS predicts response to cardiac resynchronization therapy. *Clin Cardiol.* 2013 Jan;36(1):36-9. doi: 10.1002/clc.22061. PubMed PMID: 23081693.
195. Yang XW, Hua W, Wang J, Liu ZM, Ding LG, Chen KP, Zhang S. Regression of fragmented QRS complex: a marker of electrical reverse remodeling in cardiac resynchronization therapy. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2015 Jan;20(1):18-27. doi: 10.1111/anec.12172. PubMed PMID: 25040593.
196. Das MK, Zipes DZ. Fragmented QRS: A predictor of mortality and sudden cardiac death. *Heart Rhythm* 2009;6:S8-S14.
197. Das MK, Suradi H, Maskoun W, et al. Fragmented wide QRS on a 12-lead ECG: A sign of myocardial scar and poor prognosis. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2008;1:258–368.
198. Das MK, Saha C, El Masry H, et al. Fragmented QRS on a 12-lead ECG: A predictor of mortality and cardiac events in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm* 2007;4:1385–1392.
199. Das MK, Maskoun W, Shen C, et al. Fragmented QRS on twelve-lead electrocardiogram predicts arrhythmic events in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2010;7:74–80.
200. Homsy M, Alsayed L, Das MK, et al. Fragmented QRS complexes on a 12-lead ECG is a marker of greater myocardial scarring related to non-coronary artery diseases by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:A140.
201. Homsy M, Alsayed L, Safadi B, et al. Fragmented QRS complexes on 12-lead ECG: A marker of cardiac sarcoidosis as detected by gadolinium cardiac magnetic resonance imaging. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2009;14:319–326.
202. Bleeker GB, Kaandorp TA, Lamb HJ, et al. Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2006;113:969–976.

203. Adelstein EC, Saba S. Scar burden by myocardial perfusion imaging predicts echocardiographic response to cardiac resynchronization therapy in ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2007;153:105–112.
204. Wilton SB, Shibata MA, Sondergaard R, et al. Relationship between left ventricular lead position using a simple radiographic classification scheme and long-term outcome with resynchronization therapy. *J Interv Card Electrophysiol* 2008;23:219–227.
205. Kaplan ER, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457–481
206. Das MK, El Masry H. Fragmented QRS and other depolarization abnormalities as a predictor of mortality and sudden cardiac death. *Curr Opin Cardiol* 2010;25:59–64.
207. DasMK, Khan B, Jacob S, et al. Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2006;113:2495–2501.
208. Pietrasik G, Goldenberg I, Zdzienicka J, et al. Prognostic significance of fragmented QRS complex for predicting the risk of recurrent cardiac events in patients with Q-wave myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2007;100:583– 586.
209. Morita H, Kusano KF, Miura D, et al. Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada Syndrome. *Circulation* 2008;118:169–174.
210. Peters S, Truempel M, Koehler B. QRS fragmentation in standard ECG as a diagnostic marker of arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2008;5:1417–1421.
211. DasMH, Zipes DP. Fragmented QRS: A predictor of mortality and sudden cardiac death. *Heart Rhythm* 2009;6:S8–S14
212. Langner PH Jr, Geselowitz DB, Briller SA. Wide band recording of the electrocardiogram and coronary heart disease. *Am Heart J* 1973;86:308–317.