

Sol Dal Bloğu İlişkili Kardiyomiyopati

Left Bundle Branch Block-Induced Cardiomyopathy

ÖZET

Sol dal bloğu (LBBB) ilişkili kardiyomiyopati (KMP) tanınırlığı giderek artan bir KMP'dir. Yeni kalp yetersizliği tanısı alan hastaların küçük ancak ihmal edilemeyecek bir kısmında bulunmaktadır. Ancak, halen dilate KMP veya sınıflanamayan KMP etiyolojik nedenleri arasında gösterilmemiştir. Tanı için farklı yayınlarda farklı kriterler önerilmiş ancak tanı kriterleri konusunda evrensel bir fikir birliği henüz oluşmamıştır. Bazı klinik özellikler ile elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve kardiyak manyetik rezonans görüntüleme bulgularının, LBBB ilişkili KMP'nin tanısında kullanılması önerilmektedir. Bu derlemede; LBBB ilişkili KMP prevalansı, patofizyolojik mekanizmalar, tanısız kriterler, tanı araçları ve spesifik bulgular diğer nedenlere bağlı dilate KMP ayırıcı tanısı da dikkate alınarak ele alınmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kardiyomiyopati, sol dal bloğu, sol ventriküler disenkroni

ABSTRACT

Left bundle branch block-induced cardiomyopathy is an increasingly recognized type of dilated cardiomyopathy identified in a minority but not negligible proportion of patients with newly diagnosed heart failure. However, it has not yet been included among the possible etiologies of dilated cardiomyopathies or among the unclassified cardiomyopathies. Although a few sets of diagnostic criteria have been proposed, currently there is a lack of universal consensus regarding diagnostic criteria. Some specific clinical features and electrocardiography, echocardiography, and cardiac magnetic resonance imaging findings are recommended to help physicians in the diagnosis of left bundle branch block-induced cardiomyopathy. In this review, prevalence, pathophysiological mechanisms, diagnostic criteria, diagnostic modalities, and specific features of left bundle branch block-induced cardiomyopathy have been addressed with attention to the differential diagnosis of other dilated cardiomyopathies.

Keywords: Cardiomyopathy, left bundle branch block, left ventricular dyssynchrony

Dilate kardiyomiyopati (KMP) hipertansiyon, kapak hastalığı, konjenital kalp hastalığı gibi anormal yüklenme durumları veya iskemik kalp hastalığı yokluğunda sistolik disfonksiyonla birlikte olan sol ventrikül (LV) ve/veya sağ ventrikül (RV) dilatasyonu olarak tanımlanır.¹ Bununla birlikte RV dilatasyonu veya disfonksiyonu dilate KMP tanısı için şart değildir. Dilate KMP idiyopatik, genetik veya genetik dışı birçok duruma bağlı olarak ortaya çıkabilir. Genetik olmayan nedenler arasında viral ve/veya immün nedenler, miyokardiyal toksik etkenler (örn. alkol), ilaç kullanımı ve endokrin nedenler yer alır.² Aynı zamanda uzun süreli atriyal taşiaritmiler ve sık ventriküler erken vurular (>%10) aritmi ilişkili dilate KMP nedeni olarak gösterilir.³ Sol dal bloğu (LBBB) ilişkili KMP son yıllarda giderek kabul gören KMP etiyolojileri arasında yer almaktadır. Ancak kılavuzlar ve klinik pratikte yerleşik olarak kabul edilen LBBB ilişkili KMP tanı kriterleri henüz oluşmamıştır. Ventriküler erken vuruyla bağlı olarak ortaya çıkan disenkroninin KMP ile ilişkili olabileceği düşünülse de benzer mekanizma ile LV disenkroni yaratan LBBB, kılavuzlarda henüz dilate KMP'nin etiyolojik nedenleri arasında sınıflandırılmamıştır. Ayrıca uzmanların klinik gözlemleri ve literatürdeki verilere dayanarak; LBBB ilişkili KMP ile diğer etiyolojilere bağlı KMP'nin ayırıcılığında kullanılması önerilen tanı kriterleri, öneriler ve kırmızı bayraklar (red flag) arasında farklılıklar bulunmaktadır.⁴⁻⁸ Bu yazıda; LBBB ilişkili KMP'nin mekanizması, tanısı, ayırıcı ve tanımlayıcı kriterleri ele alınmaktadır.

LBBB Tanı Kriterleri ve Epidemiyolojisi

İntraventriküler ileti sisteminde sol dal boyunca veya daha nadir olarak sol dalı oluşturan his demeti liflerinde ileti bloku veya gecikmesi LBBB'ye yol açar. Septum ve LV,

DERLEME REVIEW

Selda Murat¹

Yüksel Çavuşoğlu¹

Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Eskişehir Osmangazi University, Eskişehir, Türkiye

Corresponding author:

Yüksel Çavuşoğlu
✉ yukselc@ogu.edu.tr

Received: February 2, 2023

Accepted: February 15, 2023

Cite this article as: Murat S, Çavuşoğlu Y. Left bundle branch block-induced cardiomyopathy. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2023;51(4):274-282.

DOI:10.5543/tkda.2023.06737



Available online at archivestsc.com.
Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution – NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

RV üzerinden yani sağdan sola doğru aktive olur. Böylece LBBB, LV'de ileti gecikmesine bağlı olarak posterolateral bölge başta olmak üzere depolarizasyonun gecikmesine neden olan bir kardiyak ileti anormalliği olarak kabul edilir. Elektrokardiyografide (EKG) QRS süresinde uzama, anormal QRS kompleksleri ve anormal ST-T dalgalarının oluşmasına neden olur (Şekil 1). LBBB'nin tanımlamasında kullanılan birden fazla tanım bulunmaktadır. Farklı tanımlamalar ve tanı kriterleri Tablo 1'de görülmektedir.⁹⁻¹³

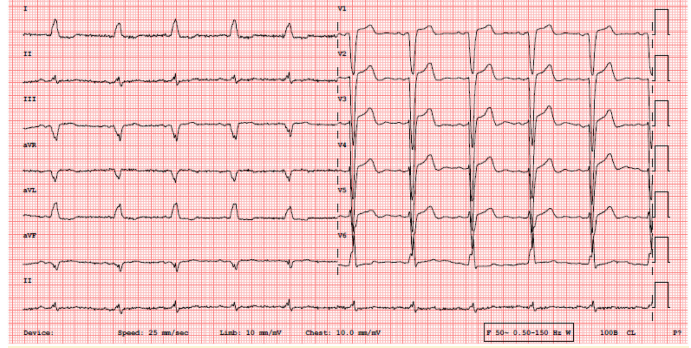
Farklı LBBB tanımlayıcı kriterlerini kullanarak, LBBB'nin belirlenmesinde gözlemciler arasındaki (intraobserver ve interobserver) uyumu inceleyen bir çalışma, mevcut tanımlamalarla LBBB tanısı koymanın önemli ölçüde değişkenlik gösterdiğini ortaya koymuştur.¹⁴ LBBB'nin standardize edilmiş ve iyi tanımlanmış bir sınıflandırmasının olmamasının, kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT) için hasta seçimini önemli ölçüde engelleyebileceği ve hasta seçiminde farklılıklara sebep olabileceği vurgulanmıştır.¹⁴ LBBB tanısında kullanılan bu farklı tanımlayıcı kriterlerin LBBB ilişkili KMP tanısını nasıl etkilediğini gösteren spesifik çalışmalar yoktur, ancak LBBB ilişkili KMP'yi tanımlayan kriterler arasında da elektrokardiyografik LBBB kriterleri farklılıklar içermektedir. Bununla birlikte LBBB ilişkili KMP tanısının sadece EKG'deki LBBB tanısına dayanmadığı klinik, genetik ve görüntüleme bulgularının birlikte değerlendirildiği unutulmamalıdır.

Genel popülasyon da LBBB prevalansı, yapılan farklı çalışmalarda %0,1-1,5 arasında değişmektedir.^{6,15-18} LBBB, genç sağlıklı bireylerde sık değildir. Yaşla birlikte sıklığı artma eğilimindedir.^{18,19} LBBB nadiren izole olarak görülebileceği gibi sıklıkla yapısal kalp hastalığı ile ilişkilendirilir.^{6,17} Kalp yetersizliği hastalarının ise yaklaşık üçte biri ileti sistemi hastalıkları ile başvurur ve yaklaşık %25'inde ileti sistemi kusuru LBBB paterni olarak ortaya çıkmaktadır. Bu oran, genel hasta popülasyonunda LBBB'nin tahmini prevalansından önemli ölçüde yüksektir.²⁰ Dilate KMP'li 608 hastanın retrospektif analizinde, olguların %31'inde başlangıçta LBBB olduğu raporlanmıştır.²¹

LBBB ilişkili KMP prevalansı konusunda yeterli veri bulunmamaktadır. Prevalans bildirilen çalışmalarda kullanılan tanı kriterlerine göre rakamlar değişmektedir. Yakın zamanda yapılan küçük bir kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmasında,

KISALTMALAR

EKG	Elektrokardiyogram
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
GLS	Global longitudinal strain
KAH	Koroner arter hastalığı
KMP	Kardiyomiopati
KRT	Kardiyak resenkronizasyon tedavisi
KY	Kalp yetersizliği
LBBB	Sol dal bloğu
LGE	Geç gadolinyum tutulumu
LV	Sol ventrikül
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NYHA	New York Kalp Cemiyeti
RV	Sağ ventrikül
RWT	Rölatif duvar kalınlığı
SD	Standart sapma
TDI	Doku doppler görüntüleme
TTE	Transtorasik ekokardiyografi



Şekil 1. Sol dal bloğu örneğini gösteren yüzeysel elektrokardiyogram.

LBBB'li hastalarda dilate KMP prevalansı %21 olarak bulunmuş, LBBB ile dilate KMP arasındaki ilişkiye dikkat çekilmiştir.²² Noniskemik, nonvalvüler, LBBB bulunan KMP olgularının dahil edildiği ve sıkı tanı kriterlerinin kullanıldığı bir başka çalışmada prevalans %6,67 olarak verilmiştir.⁴ Genelde bu çalışmalar retrospektif olduğundan önceden LBBB'ye sahip olup sonradan KMP gelişen olgu oranını belirlemek zordur.

LBBB'ye Bağlı Gelişen Ventriküler Elektromekanik Disenkroni

LBBB; aktivasyon sekansının farklı anatomik seviyelerinde bulunan ileti gecikmesinden kaynaklanan oldukça karmaşık bir

Tablo 1. LBBB Tanımlamaları ve Kriterleri

LBBB tanımı	Kriterler
AHA/ACC/HR5 ⁹	<ul style="list-style-type: none"> QRS \geq 120 msn DI, aVL, V5 ve V6 derivasyonlarında geniş çentikli R dalgası Bazen V5, V6'da RS paterni olabilir DI, aVL, V5 ve V6 derivasyonlarında Q dalgasının olmaması V5 ve V6 derivasyonlarında R tepe zamanı > 60 msn R tepe zamanının V1-V3'te normal olması ST segmenti ve T dalgasının genellikle QRS ile zıt yönlü olması Negatif konkordansın olmaması
ESC ^{10/} REVERSE ¹¹	<ul style="list-style-type: none"> QRS \geq 120 msn V1'de QS veya rS olması DI, aVL, V5 ve V6 derivasyonlarında geniş çentikli R dalgası V5 ve V6 derivasyonlarında Q dalgasının olmaması
MADIT ¹²	<ul style="list-style-type: none"> QRS \geq 130 msn V1'de QS veya rS olması DI, aVL, V5 ve V6 derivasyonlarında geniş çentikli R dalgası V5 ve V6 derivasyonlarında Q dalgasının olmaması
Strauss ¹³	<ul style="list-style-type: none"> Kadınlarda QRS \geq 130 msn, erkeklerde QRS \geq 140 msn V1 ve V2'de QS veya rS olması V1, V2, V5, V6, I veya aVL'de \geq 2 derivasyonda QRS'de çentiklenme olması

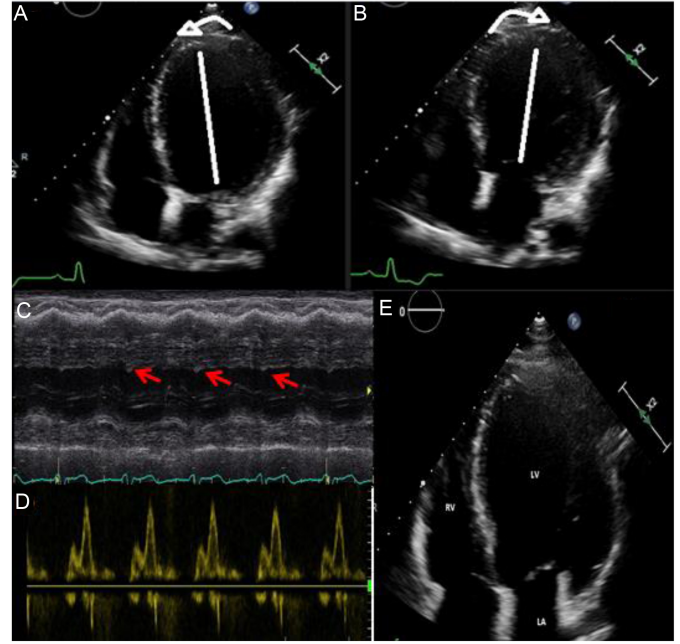
LBBB, Sol dal bloğu.

elektriksel hastalıktır. Yüze EKG kayıtları ventriküler gecikmelerin yerinin ve özelliğinin kesin olarak karakterize edilmesinde yetersiz kalmaktadır. Ventriküler aktivasyon dizisinde LBBB ile indüklenen değişiklikler, endokardiyal kateter haritalaması veya yüze EKG haritalaması ile incelenmiştir.²³⁻²⁶ Çalışmalar, izole LBBB'li hastaları veya daha sıklıkla, LBBB ve yapısal kalp hastalığı olan hastaları içermekle birlikte bu konu da en yeni çalışmalar, KRT için aday olan kalp yetersizliği hastalarına odaklanmıştır. Elektroanatomik haritalamada; LBBB, septum ve lateral duvar arasında aktivasyon zamanının önemli ölçüde uzaması ve bazal LV serbest duvarın aktivasyonunda belirgin bir gecikme ile karakterize edilir. LV aktivasyon sekansı izole LBBB'li hastalarda nispeten homojen iken yapısal kalp hastalığı olan LBBB'li hastalarda çok daha heterojen görünmektedir.²³

LBBB'de Ekokardiyografi ile Mekanik Disenkroni Bulguları

Dillon ve ark. LBBB'yi 1974 yılında M-mod ekokardiyografi ile "QRS'nin başlamasından sonraki 0,04 saniye içinde, ventriküler ejeksiyon sırasında LV posterior duvarın öne hareketinden önce meydana gelen oldukça dinamik bir posterior interventriküler septal hareketle karakterize edilen spesifik bir anormallik" olarak tanımlamıştır.²⁷ LBBB'de meydana gelen ejeksiyondan hemen önce septumun sola doğru hareketi ve ardından görülen sağa doğru paradoksal hareket; septumun preejeksiyon sırasında minimum hareketi ve ejeksiyon sırasında sola ve LV kavitesinin merkezine doğru hareketi normal kalpten büyük ölçüde farklıdır.²⁸ Bununla birlikte; apikal rocking ve septal flash intraventriküler disenkroniyi gösteren en önemli ekokardiyografik bulgulardır.^{29,30} Apikal rocking; LV apeksinin septum gibi hareket etmesidir. LV apeks sistol sırasında önce sağa ardından da septal-lateral aktivasyon gecikmesinin neden olduğu serbest duvar kontraksiyonu nedeniyle sola doğru hareket eder (Şekil 2A ve 2B).²⁹ Septal flash ise izovolümetrik ventriküler kasılma fazı sırasında erken septal aktivasyona bağlı olarak interventriküler septumun anormal ve hızlı içe doğru kısa bir hareketi olarak tanımlanır.³⁰ (Şekil 2C) Bu bulgular, gerçek LBBB'nin mekanik sonuçlarını yüksek bir spesifikite ile tanımlamakla birlikte LV disenkroni ve LBBB için aynı zamanda KRT yanıtını predikte eden önemli ekokardiyografik bulgular olarak kabul edilir. Nadir bir durum olarak; ileri derecede RV disfonksiyonu varlığında; geniş QRS ve tipik LBBB'ye rağmen septal flash ve apikal rockingin görülemeyebileceği de akılda tutulmalıdır.

Doppler ekokardiyografide pulsed-wave doppler kullanılarak ölçülen LV aktivasyon süresi ve RV aktivasyon süresi arasındaki fark interventriküler disenkroninin bir göstergesidir. LV aktivasyon süresi ile RV aktivasyon süresi arasındaki farkın < 40 msn olması normal kabul edilmektedir. Bu yöntemle hesaplanan interventriküler mekanik gecikmenin > 40 msn olmasının KRT cevabının öngördürücüsü olduğu bildirilmiştir.³¹ İnaventriküler disenkroninin belirlenmesi için kullanılacak ekokardiyografik yöntemler arasında ise pulsed-wave doku doppler görüntüleme (TDI) ya da renkli TDI ile longitudinal miyokardiyal velositelerin ölçümü yer almaktadır. Renkli TDI ile septal-lateral duvar gecikmesi > 65 msn veya posterior-lateral duvar gecikmesi > 65 msn olması intraventriküler disenkroninin göstergesi olarak kabul edilmektedir.³¹ Disenkroni değerlendirmesinde kullanılabilen diğer bir ekokardiyografik yöntem ise speckle tracking ekokardiyografidir. Speckle tracking ekokardiyografi ile radyal disenkroninin > 130 msn olması intraventriküler disenkroniyi göstermektedir.³¹



Şekil 2. LBBB ilişkili KMP'de transtorasik ekokardiyografi bulguları. Şekil 2. (A-B) Apikal rocking hareketi. (A) Erken sistolde sol ventrikül apeksinin sağa doğru hareketi, (B) Geç sistolde sol ventrikül apeksinin sola doğru hareketi, (C) Parasternal uzun aks M-mod görüntülemesinde septal flash görünümü (kırmızı ok), (D) Mitral inflow akım görünümü (E) Apikal dört boşluk sol ventrikül ve sağ ventrikül görünümü, sağ ventrikül boyutları ve duvar kalınlığı normal görünmekte.

Disenkroniyeye bağlı sistolik fonksiyonların etkilemesine ek olarak, disenkroninin lateral duvarın gecikmiş deformasyonuna bağlı papiller kaslar ve mitral kapak aparatının kinetiği (diyastolik mitral yetmezliği ve mitral kapak yaprakçıklarının artan tethering etkisi) üzerinde de önemli etkiler ortaya çıkar. LBBB hem diyastolü hem de LV dolumunu etkiler.³² LBBB olgularında, mitral inflow erken ve geç diyastolik dolum dalgalarında (E ve A dalgaları) füzyon görülebilir ve diyastolik dolum süresi kısalır. LV diyastolik dolumunun bu şekilde kısalması hemodinamiği önemli ölçüde etkiler.^{4,7}

LBBB ve Kalp Yetersizliği Arasındaki İlişki

LBBB, LV aktivasyon süresinin önemli ölçüde uzaması ve LV bazal serbest duvarın aktivasyonunda belirgin bir gecikme ile karakterizedir. LV'de hem elektriksel hem de mekanik disenkroniyeye neden olarak sistolik ve diyastolik fonksiyonları olumsuz etkiler.²⁴ LV aktivasyon sekansı, izole LBBB'li hastalarda daha homojen, yapısal kalp hastalığı ile ilişkili iletim bozukluğu olanlarda ise çok daha heterojen görünmektedir.²³ LV mekaniği üzerindeki net sonuç, genellikle intraventriküler ve interventriküler disenkroni olarak tanımlanan sistol/diyastolde meydana gelen koordinasyon bozukluğudur. Anormal ventriküler iletim paterni olan hastalarda gözlenen kardiyak fonksiyonlarda bozulma; LBBB ve KY arasında olası bir neden-sonuç ilişkisini desteklemektedir.³³ Grines ve ark. tarafından yapılan izole LBBB tanılı 18 hastanın kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışma, LBBB olgularında LV sistolik ve diyastolik fonksiyonlardaki farklılıkları ortaya koymuştur. Kontrol grubuna kıyasla LBBB olan olgularda; LV diyastol süresinde kısalma, anormal septal harekete bağlı olarak ejeksiyon fraksiyonunda (EF)

hem bölgesel hem de global olarak azalma olduğu bildirilmiştir.³² Xiao ve ark. ise LBBB ile LV sistolik ve diyastolik fonksiyonlar arasındaki ilişkinin iskemik ve noniskemik KMP'li olgularda benzer olduğunu bildirmiştir. LBBB'nin preejeksiyon ve relaksasyon zamanını uzattığı, buna bağlı olarak LV atım hacmini sınırlayacak ölçüde LV dolum zamanının kısalacağı ve diyastolik fonksiyonların bozulmasına neden olduğu belirtilmiştir.³⁴ Zhou ve ark. KMP varlığına ek olarak gelişen LBBB'nin LV fonksiyonlarının bozulmasında etkin bir role sahip olduğunu bildirmiştir.³⁵ LBBB'li ve hafif-orta derecede azalmış EF'li (%36 ila %50) hastalarda daha fazla veri mevcuttur. Witt ve ark., ortalama başlangıç EF değeri 44 ± 4 olan 1,436 LBBB hastasının ve intraventriküler iletim anormallikleri olmayan 1,436 eşleştirilmiş kontrolün uzun vadeli sonuçlarını karşılaştırmıştır. Beş yıllık takipte, LBBB grubunda daha yüksek bir mortalite oranı (hazard ratio = 1,17; %95 güven aralığı = 1,00-1,36) ve daha fazla EF düşüşü (%37'ye karşı %30) gözlenmiştir.³⁶

Lee ve ark. EKG'de QRS > 120 msn olan ve yapısal kalp hastalığı olmayan 51 hastayı dört yıl boyunca seri ekokardiyografi ile takip etmiştir. LV EF'deki ortalama değişiklik, LBBB'li hastalarda, sağ dal bloğuna veya intraventriküler iletim defektine kıyasla anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Takip sonunda, LBBB'li hastaların sırasıyla %80'inde EF'de >%5 düşüş izlenirken, %30'unda >%10'luk bir düşüş ortaya konmuştur.³⁷ Sze ve ark. ise başlangıç EF değeri >%50 olan LBBB'li bir grubu ve normal QRS süresine sahip bir kontrol grubunu karşılaştırmış ve 3,8 yıllık takipten sonra, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, LBBB olan hastaların %36'sında LV sistolik fonksiyonunda kötüleşme (EF < %45) gözlenirken, normal QRS süresine sahip hastaların %10'unda LV sistolik disfonksiyonunda ilerleme görülmüştür. LBBB'li hastalarda göreceli LV sistolik disfonksiyon riski 3,78 (%95 güven aralığı = 1,98-7,19) olarak bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucunda KMP için ortak risk faktörlerinden bağımsız olarak, LBBB ile LV sistolik disfonksiyon gelişimi arasında güçlü bir ilişki olduğu ortaya konmuştur.³⁸ Ayrıca, epidemiyolojik çalışmalar LBBB'nin kardiyak mortalite ve KY'nin bağımsız öngördürücüsü olduğunu ortaya koymuştur.^{20,33,39-41}

Ayrıca, LBBB'li hastalarda LV global longitudinal strain (GLS) ile kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişkinin değerlendirildiği yakın zamanlı bir çalışmada, bozulmuş LV GLS'nin kardiyovasküler olay gelişimi ile anlamlı ilişkisi olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca bu çalışmanın dikkati çeken sonuçlarından biri LV GLS ile kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişkinin, LV EF değerlerinden bağımsız olarak anlamlı olmasıdır. Bu sonuçlar; LV GLS'nin, LBBB'li hastalarda LV EF'den daha iyi risk sınıflandırması sağlayabileceğini düşündürmektedir.⁴² LV EF'si korunmuş olan (EF > %50) LBBB'li olgularda LV twist'i değerlendiren bir başka çalışma ise LBBB'nin, LV EF üzerinde belirgin bir etki oluşturmadan önce, LV rotasyonunu azaltarak LV twist'in azalmasına neden olabileceğini bildirmiştir. Bu nedenle çalışmanın sonucunda twist'in, LBBB'de LV disfonksiyonunun öngördürücüsü olarak kabul edilebileceği vurgulanmıştır.⁴³

LBBB İlişkili KMP Tanısı

Klinik pratik uygulamada; LBBB ile birlikte dilate KMP saptanan olgularda LBBB-KMP ilişkisini ortaya koymak her zaman kolay değildir. KMP gelişmeden önce LBBB varlığı LBBB ilişkili KMP'yi

destekleyen özelliklerden bir tanesidir. KMP geliştikten sonra ortaya çıkan dal bloğu ise LBBB ilişkili KMP'den uzaklaştırır. Ancak her hastada KMP öncesi LBBB varlığını tespit etmek güçtür. Ayrıca, dilate KMP hem klinik hem de etiyolojik olarak heterojen bir gruptur. Dilate KMP'ye neden olan geri döndürülebilir veya düzeltilebilir faktörlerin (örn. alkol maruziyeti, taşiaritmi ilişkili KMP) ortadan kaldırılması, dilate KMP hastalarında LV reverse remodelingi indükleyebilir. LBBB ilişkili KMP'si bulunan hastaların bir kısmında KRT ile süper yanıt gelişmesi sonucu EF'nin normale dönmesi ile ilgili gözlemler bu olgularda LBBB'nin KMP nedeni olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle dilate KMP'ye eşlik eden LBBB tanısı olan olgularda LBBB ilişkili KMP ayırıcı tanılar arasında yer almalıdır. Tablo 2'de dilate KMP ve LBBB ilişkili KMP arasındaki klinik gözlem ve uzman görüşlerine dayanan klinik, genetik ve görüntüleme arasındaki farklılıklar sunulmuştur.

Daha önce Vaillant ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, önerilen LBBB ilişkili KMP tanı kriterleri tanımlanmıştır. Ancak bu kriterlerin klinik pratikte uygulanması zordur. Araştırmacılar yaptıkları çalışmada, KRT için aday olan olgularda; sinüs ritmi + LBBB olan, KMP için spesifik etiyoloji saptanmayan, beş yıldan uzun süredir LBBB tanılı, LBBB tanısı konulduğunda EF > %50 olan ve takip sürecinde EF düşüşü gözlenen, ayrıca doppler ekokardiyografi ile mekanik disenkroni saptanan olguları LBBB ilişkili KMP olarak tanımlamış ve bu olgularda KRT'nin etkinliğini vurgulamıştır. Ancak burada LBBB ilişkili KMP tanısı KRT ile LBBB ortadan kaldırıldıktan sonra ortaya konulan retrospektif bir tanı olduğundan klinik uygulamada kullanımı sınırlıdır. Ek olarak; bu çalışmada LBBB ilişkili KMP prevalansının %1,6 olduğu bildirilmiştir.⁶

Bir başka çalışmada ise LBBB ilişkili KMP tanımlamasında; tanı için gerekli olan LBBB süresi bir yıl olarak kabul edilmiş, majör disenkroni varlığı, interventriküler mekanik gecikmenin 40 msn'den, aortik preejeksiyon süresinin 140 msn'den ve septal-lateral duvar gecikmesinin 65 msn'den fazla olması tanısız kriterler olarak bildirilmiştir.⁵

CLIMB kayıt çalışmasında ise; noniskemik ve nonvalvüler KMP'si olan LBBB'li hastalarda LBBB ilişkili KMP prevalansı ile klinik ve tanısal özellikler incelenmiştir. Klinik pratiğe daha uygun gözükken bu çalışmada LBBB ilişkili KMP tanısı için kullanılan kriterler; dilate KMP'nin olası diğer nedenlerinin dışlanması ile birlikte, genetik çalışma, EKG, ekokardiyografi ve kardiyak MRG bulgularına dayanır.^{4,7} (Tablo 3).

LBBB İlişkili KMP Ayırıcı Tanı Kriterleri

Dilate KMP'nin diğer olası nedenlerinin dışlanması: LBBB ilişkili KMP tanısını koyabilmek için hastanın öncelikle LBBB dışında altta yatan başka bir etiyolojik nedeninin olmadığı gösterilmesi gerekir. Bu nedenle, ailede ani kardiyak ölüm veya dilate KMP öyküsü sorgulanmalıdır. Peripartum KMP, tiroid bozuklukları, hipertansiyon öyküsü (kan basıncı > 140/90 mmHg veya > 1 antihipertansif tedavi kullanımı), alkol kullanımı ve kemoterapi öyküsü gözden geçirilmelidir. Uzun süreli supraventriküler aritmiler (>100 atım/dakika), çok sık ektopik ventriküler vuru varlığı aritmi ilişkili KMP ayırıcı tanısı için değerlendirilmelidir. Ayrıca kardiyak MRG veya endomiyokardiyal biyopsi ile akut miyokardiyal inflamasyon olmadığı gösterilmelidir.

Tablo 2. Dilate KMP ile LBBB ilişkili KMP Klinik, Genetik ve Görüntülemeye Gözlenen Farklılıklar

Kriterler	Dilate KMP	LBBB ilişkili KMP
Klinik		
Anlamli KAH bulunmaması	+	+
Ailede dilate KMP öyküsü	+	-
Musküler distrofi	+	-
Mitokondriyal hastalıklar	+	-
Miyokardit	+	-
İlaç kullanımı	+	-
Toksik ajan maruziyeti	+	-
Endokrinolojik hastalıklar	+	-
Peripartum KMP	+	-
Genetik		
Patojen/olası patojen mutasyon	+ (%30-50 olguda bulunur)	-
Görüntüleme		
EKG'de gerçek LBBB varlığı	+/-	+
LV dilatasyonu > 2 SD	Çoğu zaman Azalmıştır	+/- (daha az eşlik eder)
Rölatif duvar kalınlığı	Genellikle normal sınırdadır	Normal
LV duvar kalınlığı	+	Normal (bazen artar, özellikle lateral duvar)
LV sistolik disfonksiyon	+	+
TTE'de LV mekanik disenkroni	+/-	+ (septal flash ve apikal rocking)
Diyastolik disfonksiyon	+/- (sıklıkla grade II/III)	+/- (grade I)
Sol atriyum dilatasyonu	+/- (sıklıkla ileri derecede)	+/- (normal sınırdadır veya hafif genişlemiş)
RV sistolik disfonksiyon	+/-	-
Kardiyak MRG'de LGE	+/-	-

EKG, Elektrokardiyografi; KAH, Koroner arter hastalığı; KMP, Kardiyomiyopati; LBBB, Sol dal bloğu; LGE, Geç gadolinyum tutulumu; LV, Sol ventrikül; MRG, Manyetik rezonans görüntüleme; RV, Sağ ventrikül; SD, Standart sapma; TTE, Transtorasik ekokardiyografi. (Tablo 2, kaynak 4'ten modifiye edilmiştir.)

EKG bulguları: QRS süresinin ≥ 140 msn olması ile birlikte V1, V2, V3, V4, V5, V6, I ve aVL derivasyonlarından ardışık olarak üzere iki veya daha fazla derivasyonda QRS'de çentiklenme ve V1 ve V2'de QS veya rS paterninin bulunması LBBB'yi gösterir.¹³ QRS süresi uzadıkça KRT'ye süper yanıtın arttığı öne sürülse de KRT sonrası LV revers remodelingini gösteren QRS süresi için cut-off değeri hala belirsizdir.

Ekokardiyografik bulgular: Dilate KMP tanısında ekokardiyografi önemli bir rol oynar, aynı zamanda tedaviye yönlendirme ve prognozun belirlenmesinde de ekokardiyografiden faydalanılır. Dilate KMP olgularında temel ekokardiyografik özellikler; LV dilatasyonu ve sistolik disfonksiyonu içerir, ancak RV tutulumu da bazı ailesel/genetik formlarda karşımıza çıkar.^{4,44} Dilate KMP olgularında LV genellikle sferik şekildedir ve interventriküler septum RV'ye doğru konveks bir hal alır. LV duvar kalınlığı genellikle normal sınırlar içindedir, rölatif duvar kalınlığı (RWT) ise genellikle daha düşük bulunur. LV dilatasyonu nedeniyle LV kitlesi sıklıkla artmış durumdadır. Dilate KMP, global hipokinezi ile karakterizedir. Bölgesel duvar hareket anormallikleri koroner arter hastalığının varlığını düşündürür.⁴

LBBB ilişkili KMP olgularında ekokardiyografi; diğer dilate KMP etiyojilerini ayırt etmeye yardımcı olabilecek bazı karakteristik özellikler gösterir (Tablo 2). LV dilatasyonu bu olgularda daha az belirgindir. LV duvar kalınlığı ve RWT'de artış beklenmez ve ölçümler genellikle normal sınırlardadır. Yani "daha az dilate olan bir LV ve normal sınırlarda RWT" LBBB ilişkili KMP hastalarının klasik LV geometrisini gösterir. Bununla birlikte, LBBB ilişkili KMP

hastalarında LV remodelingi oldukça değişken olabilir. Bu nedenle, LV geometrisi ile ilgili önerilen tanı kriterlerinin (esas olarak klinik gözlemlere dayanan) kardiyak görüntüleme üzerine tasarlanmış çalışmalarda doğrulanması gerekmektedir. Septal flash ve apikal rocking intraventriküler disenkroniyi gösteren önemli ekokardiyografik bulgulardır (Şekil 2). Ayrıca, LBBB ilişkili KMP'li hastalarda genellikle daha düşük derecelerde diyastolik disfonksiyon vardır (sıklıkla grade I). Sol atriyumda genellikle ciddi bir dilatasyon beklenmez ve sferik görünümde değildir. Leafletlerin tetheringine bağlı olarak hafif fonksiyonel mitral kapak yetmezliği görülebilir. LBBB ilişkili KMP'nin diğer dilate KMP türlerinden ayırt edilmesine yardımcı olan en önemli ekokardiyografik bulgulardan biri, RV'nin yapısı ve fonksiyonlarının korunmuş olmasıdır.^{4,7}

Kardiyak MRG bulguları: Kardiyak MRG ile doku karakterizasyonu, dilate KMP olgularında ek bilgi sağlar. Geç gadolinyum tutulumunun (LGE) varlığı ve paterni spesifik bir etiyojisi öngörülebilir ancak dilate KMP olgularında LGE'nin gerçek prevalansı, çalışmalarda bildirilenlere kıyasla klinik pratikte çok daha düşük görünmektedir.^{45,46} LBBB ilişkili KMP olgularında kardiyak MRG'de skar ve fibrozis olmaması, LGE'nin olmaması, T1 ve T2 haritalamanın normal sınırlarda olması LBBB ilişkili KMP tanısını destekler.

Genetik çalışma: Dilate KMP patogenezinin sorumlu olan yeni nesil sekans analizleri ile tespit edilebilen 50'den fazla gen tanımlanmıştır. Etiyojiden sorumlu olan genler en sık TTN olmak üzere lamin A/C, sarkomerik proteinler, iyon kanalı, desmozom, fosfolamban genleridir. LBBB ilişkili KMP tanısı konulmadan önce

Tablo 3. LBBB ilişkili KMP için kullanılan Tanı Kriterleri

Çalışmalar	Tanı kriterleri
Vaillant ve ark.⁶	<ol style="list-style-type: none"> 1. Normal sinüs ritmi ve LBBB süresi > 5 yıl 2. Başlangıç EF > %50 3. EF'de progresif azalma, takip EF < %40, NYHA II-IV 4. LV mekanik disenkroni varlığı 5. Dilate KMP'nin diğer nedenlerinin dışlanmış olması 6. KRT'ye süper yanıt, EF > %45
Ponnusamy ve ark.⁵	<ol style="list-style-type: none"> 1. LBBB süresi > 1 yıl 2. Başlangıç EF > %50 3. EF'de progresif azalma, takip EF < %40, NYHA II-IV 4. LV mekanik disenkroni varlığı <ul style="list-style-type: none"> - Aortik preeksiyon süresi > 140 msn - İnterventriküler mekanik gecikme > 40 msn - Septal-lateral duvar gecikmesi > 65 msn - QRS süresi kadınlarda > 130 msn, erkeklerde > 140 msn - Dilate KMP'nin diğer nedenlerinin dışlanmış olması
CLIMB kayıt çalışması Sanna ve ark.^{4,7}	<p><i>Medikal öykü-genetik:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ailede dilate KMP öyküsünün olmaması - Dilate KMP'nin diğer nedenlerinin ekarte edilmesi <p><i>EKG:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tipik LBBB varlığı (QRS süresi > 140 msn, lateral derivasyonlarda çentiklenme ve V2-V3'te QS veya rS) <p><i>TTE:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. İleri derecede olmayan LV dilatasyon 2. LV duvar kalınlığının normal olması 3. Septal flash ve apikal rocking 4. LV disenkroni varlığı 5. İleri derecede olmayan diyastolik disfonkiyon (grade 1) 6. Hafif fonksiyonel mitral yetmezlik 7. Hafif sol atriyum dilatasyonu 8. Sağ ventrikül fonksiyonlarının normal olması <p><i>Kardiyak MRG:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Doku karakterizasyonu tanı koydurucu değil 2. T1 ve T2 haritalamanın normal olması 3. Skar ve fibrozisin olmaması 4. Geç gadolinyum tutulumunun olmaması

EF, Ejeksiyon fraksiyonu; EKG, Elektrokardiyografi; KMP, Kardiyomiopati; KRT, Kardiyak resenkronizasyon tedavisi; LBBB, Sol dal bloğu; LV, Sol ventrikül; MRG, Manyetik rezonans görüntüleme; NYHA, New York Kalp Cemiyeti; TTE, Transtorasik ekokardiyografi. (Tablo 3, kaynak 4'ten modifiye edilmiştir.)

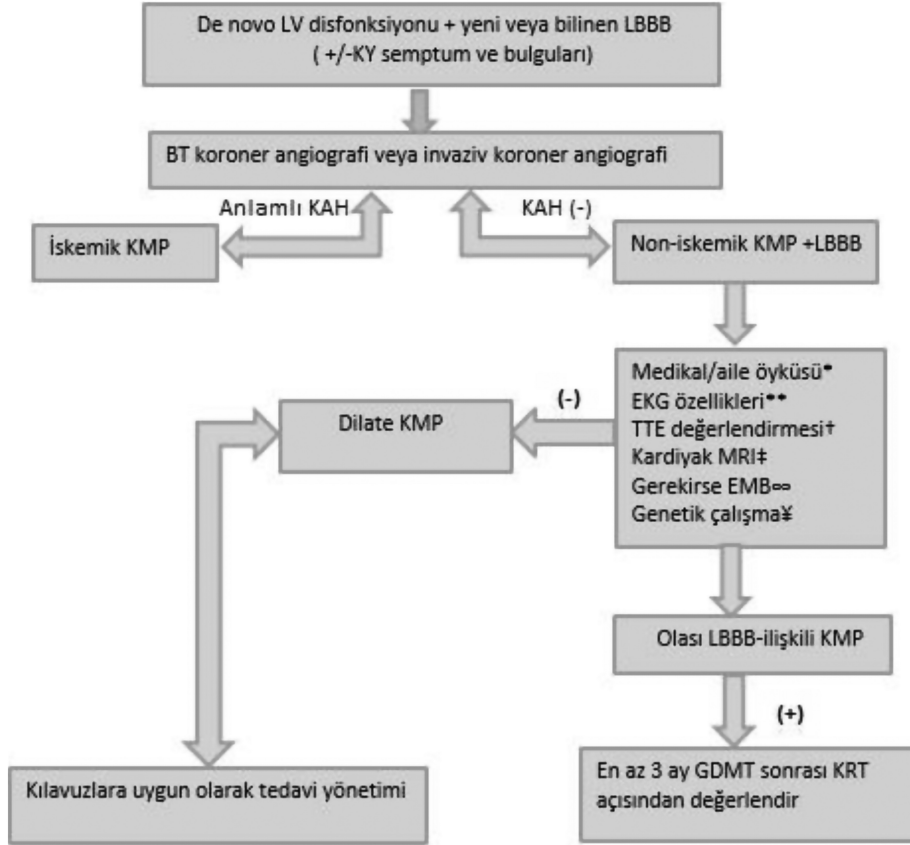
dilate KMP'nin genetik nedenleri dışlanmalıdır. Ancak klinik pratikte tüm genetik panelin bakılmasının kolay olmadığı aşikârdır. Dilate KMP'de genetik test endikasyonları, kalıtsal bir genetik temeli düşündüren spesifik ipuçlarına sahip ailesel ve sporadik formları içerir.⁴⁷

LBBB ilişkili KMP için kullanılan tanısal algoritma Şekil 3'te görülmektedir.

LBBB ilişkili KMP'de Optimal Medikal Tedavi ve Cihaz Tedavisinin Yeri ve Zamanlaması

Düşük EF'li KY olgularında beta-blokerler, mineralokortikoid reseptör antagonistleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri/anjiyotensin reseptör blokerleri veya anjiyotensin reseptörü-neprişin inhibitörü ve sodyum-glukoz ko-transporter-2 inhibitörleri mortaliteyi azalttığı kanıtlanan ve kılavuzlarca sınıf 1 endikasyon ile önerilen medikal tedavilerdir. Bununla birlikte, LBBB ilişkili KMP'de bu ilaçların etkisine dair yeterince kanıt yoktur. Ayrıca, bu olguların medikal tedavi yanıtlarının dar QRS'li

hastalara göre daha zayıf olacağı düşünülmektedir. KRT, LBBB ve semptomatik KMP'li hastalar için kesin tedavi olarak kabul edilmektedir. KRT'nin; erken uygulandığında daha fazla fayda sağladığını, LBBB ilişkili miyokart hasarının önüne geçilebileceğini öne süren çalışmalar olsa da KRT zamanlaması ile ilgili randomize kontrollü çalışmaların olmaması KRT'nin bu olgularda ne zaman uygulanması gerektiği konusunu tartışmaya açık bırakmaktadır. KRT implantasyonundan önce üç ay boyunca kılavuzlara uygun optimal medikal tedavi önerilmektedir.⁴⁸ Yakın zamanda yapılan bir çalışma da, uzun süreli LBBB olan KMP (EF < %40) olgularında (n=21) optimal medikal tedavi sonrasında LV EF ve fonksiyonel kapasitedeki değişim değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya dâhil edilen olguların tamamı beta-bloker, anjiyotensin reseptörü-neprişin inhibitörü/anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri kullanmakta iken mineralokortikoid reseptör antagonistleri kullanım oranı %80,9, sodyum-glukoz ko-transporter-2 inhibitörü ise %42,9 idi. İlaç up-titrasyonu sonrası yaklaşık sekiz aylık takipte LV EF (P=,172) ve LV end-diyastolik volümde (P=,055) anlamlı değişiklik olmadığı raporlanmıştır. Ardından bu hastaların



Şekil 3. LV disfonksiyonu ve LBBB olgularında tanısal algoritma. Şekil 3 açıklaması: BT, Bilgisayarlı tomografi; EKG, Elektrokardiyografi; EMB, Endomiyokardiyal biyopsi; GDMT, Kılavuzlara uygun medikal tedavi; KAH, Koroner arter hastalığı; KMP, Kardiyomiyopati; KRT, Kardiyak resenkronizasyon tedavisi; KY, Kalp yetersizliği; LBBB, Sol dal bloğu; LV, Sol ventrikül; MRG, Manyetik rezonans görüntüleme; TTE, Transtorasik ekokardiyografi (Şekil 3, kaynak 4'ten modifiye edilmiştir.). *Medikal/aile öyküsü: KMP öncesi LBBB var, ilaç/toksik ajan kullanımı, miyokardit ve ailede KMP öyküsü yok. **EKG: Tipik LBBB (QRS süresi > 140 msn, lateral derivasyonlarda çentiklenme ve V2-V3'te QS veya rS). †TTE: Septal flash, apikal rocking ve LV disenkroni, sağ ventrikül fonksiyonları normal, sınırdan LV dilatasyonu, hafif dereceli diyastolik disfonksiyon (grade 1). ‡Kardiyak MRG: T1 ve T2 haritalama normal, skar ve fibrozis yok, geç gadolinyum tutulumu yok. =EMB: Akut miyokardiyal inflamasyon yok. §Genetik çalışma, Dilate KMP için patojen/olası patojen gen mutasyonu yok.

8'ine (%38) KRT implantasyonu yapılmış ve KRT sonrası 8,7 (5,9-9,4) aylık takipte LV EF ($P=,003$) ve LV end-diyastolik volümde ($P=,003$) anlamlı iyileşme olduğu ortaya konmuştur. Bu çalışma; KRT implantasyonunu geciktirmenin, KY progresyonunu durdurmada önemli bir zaman kaybı anlamına gelebileceğini vurgulayarak erken dönemde KRT'nin düşünülmesi gerektiğine dikkati çekmektedir.⁴⁸

NEOLITH II çalışmasında ise Wang ve ark.⁸ yeni başlangıçlı noniskemik idiyopatik dilate KMP tanısı olan LBBB'li olgularda; tanıdan KRT'ye kadar geçen süreyi, KRT sonrası EF'de meydana gelen değişimi ve KRT'nin klinik sonuçları üzerine etkisini araştırmıştır. Bu çalışmaya, noniskemik idiyopatik dilate KMP tanısı olan ve LBBB eşlik eden 126 hasta dâhil edilmiştir. Bu hastaların 60'ında tanıdan KRT'ye kadar geçen süre dokuz aydan kısa, 63 hastada ise dokuz aydan fazla idi. Erken dönemde KRT uygulanan olgularda daha geç uygulananlara göre EF'nin daha fazla düzeldiği, tüm nedenlere bağlı mortalitenin ve klinik sonuçlarının benzer olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada, LBBB ilişkili KMP'yi tanımlayan kriterler ortaya konulmamış olsa da erken

dönem KRT tedavisi ile EF'nin daha fazla düzelmiş olması, LBBB gibi bir ileti sistemi bozukluğunun KMP'ye neden olduğu teorisini güçlendirmektedir. Aynı zamanda KY tedavisi optimizasyonu için beklenilmesi ve LBBB'nin KRT ile düzeltilmesinin geciktirilmemesinin, LBBB'ye bağlı irreversible miyokart hasarına neden olabileceği vurgulanmıştır.⁸ Ancak bu olgularda optimal KRT zamanlaması ile ilgili net veriler ve geniş çaplı çalışmalar yoktur. Bu nedenle bu konuyu ele alan randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yakın zamanda yapılan bazı çalışmalar, sol dal pacing ile elde edilen KRT'nin etkinliğini ortaya koymuştur.^{49,50} Ponnusamy ve Vijayaraman⁵ tarafından yapılan LBBB ilişkili KMP'de sol dal pacing'in etkinliğini araştıran yakın tarihli retrospektif gözlemsel bir çalışmada, tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında LV EF'de ve fonksiyonel kapasitede sol dal pacing ile anlamlı düzelme olduğu gösterilmiştir. Sol dal pacing, başlangıca kıyasla hem depolarizasyon hem de repolarizasyon parametrelerinde iyileşme ile ilişkilendirilmiştir. Çalışma mevcut bulgularla, LBBB ilişkili elektriksel ve mekanik anormalliklerin sol dal pacing ile düzeltilebileceğini ve bu nedenle LBBB ilişkili KMP hastalarında

sol dal pasingin KRT için uygun bir tedavi seçeneği olduğunu ortaya koymuştur.⁵

KRT'nin; erken uygulandığında daha fazla fayda sağladığını, LBBB ilişkili miyokart hasarının önüne geçilebileceğini öne süren çalışmalar olsa da KRT zamanlaması ile ilgili randomize kontrollü çalışmaların olmaması KRT'nin bu olgularda ne zaman uygulanması gerektiği konusunu tartışmaya açık bırakmakta olduğundan LBBB ilişkili KMP olgularında cihaz tedavilerinden önce üç ay mutlaka optimal medikal tedavi uygulanmalıdır.

Sonuç

LBBB ilişkili KMP; diğer dilate KMP nedenlerinin öncelikle dışlanmasını gerektiren, gerçek prevalansı bilinmeyen, dilate KMP etiyolojik sınıflamasında henüz bulunmayan, tedavi planlamasının henüz net olmadığı ancak tanınırlığı giderek artan ve tanı kriterleri giderek belirginleşen bir KMP'dir. Tanı; hastanın medikal öyküsünün ve aile hikâyesinin ayrıntılı sorgulanmasıyla başlar. İlk planda iskemi başta olmak üzere dilate KMP'nin diğer nedenlerinin ekarte edilmesi önerilir. LBBB ilişkili KMP'yi destekleyecek; EKG, ekokardiyografi ve kardiyak MRG bulguları değerlendirilerek tanı konulur. Bu grup olguların KRT'ye iyi yanıt verdiği bilinmektedir. Ancak en uygun KRT zamanlaması hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Sol dal pasing ise KRT için alternatif bir tedavi olarak umut vadetmektedir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Konsept – S.M., Y.Ç.; Tasarım – S.M., Y.Ç.; Denetleme – S.M., Y.Ç.; Veri Toplama veya İşleme – S.M.; Yazan – S.M., Y.Ç.; Kritik Değerlendirme – Y.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – S.M., Y.Ç.; Design – S.M., Y.Ç.; Supervision – S.M., Y.Ç.; Literature Review – S.M.; Writing – S.M., Y.Ç.; Critical Review – Y.Ç.

Declaration of Interests: The authors declare that they have no competing interest.

Funding: This study received no funding.

Kaynaklar

1. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008;29(2):270-276. [CrossRef]
2. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2016;37(23):1850-1858. [CrossRef]
3. Bozkurt B, Colvin M, Cook J, et al. Current diagnostic and treatment strategies for specific dilated cardiomyopathies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(23):e579-e646. [CrossRef]
4. Sanna GD, Merlo M, Moccia E, et al. Left bundle branch block-induced cardiomyopathy: a diagnostic proposal for a poorly explored pathological entity. *Int J Cardiol*. 2020;299:199-205. [CrossRef]

5. Ponnusamy SS, Vijayaraman P. Left bundle branch block-induced cardiomyopathy: insights from left bundle branch pacing. *JACC Clin Electrophysiol*. 2021;7(9):1155-1165. [CrossRef]
6. Vaillant C, Martins RP, Donal E, et al. Resolution of left bundle branch block-induced cardiomyopathy by cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(10):1089-1095. [CrossRef]
7. Sanna GD, De Bellis A, Zecchin M, et al. Prevalence, clinical and instrumental features of left bundle branch block-induced cardiomyopathy: the CLIMB registry. *ESC Heart Fail*. 2021;8(6):5589-5593. [CrossRef]
8. Wang NC, Li JZ, Adelstein EC, et al. New-onset left bundle branch block-associated idiopathic nonischemic cardiomyopathy and time from diagnosis to cardiac resynchronization therapy: the NEOLITH II study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018;41(2):143-154. [CrossRef]
9. Writing Committee Members, Kusumoto FM, Schoenfeld MH, et al. 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: Executive summary: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2019;16(9):e227-e279.
10. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivas G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2013;34(29):2281-2329. [CrossRef]
11. Gold MR, Thébault C, Linde C, et al. Effect of QRS duration and morphology on cardiac resynchronization therapy outcomes in mild heart failure: results from the Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left ventricular Dysfunction (REVERSE) study. *Circulation*. 2012;126(7):822-829. [CrossRef]
12. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, et al. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy by QRS morphology in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT). *Circulation*. 2011;123(10):1061-1072. [CrossRef]
13. Strauss DG, Selvester RH, Wagner GS. Defining left bundle branch block in the era of cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2011;107(6):927-934. [CrossRef]
14. van Stipdonk AMW, Vanbelle S, Ter Horst IAH, et al. Large variability in clinical judgement and definitions of left bundle branch block to identify candidates for cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiol*. 2019;286:61-65. [CrossRef]
15. Hardarson T, Arnason A, Eliasson GJ, Pálsson K, Eyjólfsson K, Sigfússon N. Left bundle branch block: prevalence, incidence, follow-up and outcome. *Eur Heart J*. 1987;8(10):1075-1079. [CrossRef]
16. Francia P, Balla C, Paneni F, Volpe M. Left bundle-branch block--pathophysiology, prognosis, and clinical management. *Clin Cardiol*. 2007;30(3):110-115. [CrossRef]
17. Fahy GJ, Pinski SL, Miller DP, et al. Natural history of isolated bundle branch block. *Am J Cardiol*. 1996;77(14):1185-1190. [CrossRef]
18. Eriksson P, Hansson PO, Eriksson H, Dellborg M. Bundle-branch block in a general male population: the study of men born 1913. *Circulation*. 1998;98(22):2494-2500. [CrossRef]
19. Imanishi R, Seto S, Ichimaru S, Nakashima E, Yano K, Akahoshi M. Prognostic significance of incident complete left bundle branch block observed over a 40-year period. *Am J Cardiol*. 2006;98(5):644-648. [CrossRef]
20. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J*. 2002;143(3):398-405. [CrossRef]
21. Aleksova A, Carriere C, Zecchin M, et al. New-onset left bundle branch block independently predicts long-term mortality in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: data from the Trieste Heart Muscle Disease Registry. *Europace*. 2014;16(10):1450-1459. [CrossRef]
22. Mahmud M, Karamitsos TD, Suttie JJ, Myerson SG, Neubauer S, Francis JM. Prevalence of cardiomyopathy in asymptomatic patients

- with left bundle branch block referred for cardiovascular magnetic resonance imaging. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012;28(5):1133-1140. [\[CrossRef\]](#)
23. Auffret V, Martins RP, Daubert C, et al. Idiopathic/iatrogenic left bundle branch block-induced reversible left ventricle dysfunction: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(24):3177-3188. [\[CrossRef\]](#)
 24. Auricchio A, Fantoni C, Regoli F, et al. Characterization of left ventricular activation in patients with heart failure and left bundle-branch block. *Circulation*. 2004;109(9):1133-1139. [\[CrossRef\]](#)
 25. Derval N, Duchateau J, Mahida S, et al. Distinctive left ventricular activations associated with ECG pattern in heart failure patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10(6):e005073. [\[CrossRef\]](#)
 26. Ploux S, Lumens J, Whinnett Z, et al. Noninvasive electrocardiographic mapping to improve patient selection for cardiac resynchronization therapy: beyond QRS duration and left bundle branch block morphology. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(24):2435-2443. [\[CrossRef\]](#)
 27. Dillon JC, Chang S, Feigenbaum H. Echocardiographic manifestations of left bundle branch block. *Circulation*. 1974;49(5):876-880. [\[CrossRef\]](#)
 28. Gjesdal O, Remme EW, Opdahl A, et al. Mechanisms of abnormal systolic motion of the interventricular septum during left bundle branch block. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4(3):264-273. [\[CrossRef\]](#)
 29. Voigt JU, Schneider TM, Korder S, et al. Apical transverse motion as surrogate parameter to determine regional left ventricular function inhomogeneities: a new, integrative approach to left ventricular asynchrony assessment. *Eur Heart J*. 2009;30(8):959-968. [\[CrossRef\]](#)
 30. Parsai C, Bijmens B, Sutherland GR, et al. Toward understanding response to cardiac resynchronization therapy: left ventricular dyssynchrony is only one of multiple mechanisms. *Eur Heart J*. 2009;30(8):940-949. [\[CrossRef\]](#)
 31. Mele D, Bertini M, Malagù M, Nardoza M, Ferrari R. Current role of echocardiography in cardiac resynchronization therapy. *Heart Fail Rev*. 2017;22(6):699-722. [\[CrossRef\]](#)
 32. Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H, Olson S, Shafer P, Wooley CF. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block: the effect of interventricular asynchrony. *Circulation*. 1989;79(4):845-853. [\[CrossRef\]](#)
 33. Zannad F, Huvelle E, Dickstein K, et al. Left bundle branch block as a risk factor for progression to heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(1):7-14. [\[CrossRef\]](#)
 34. Xiao HB, Lee CH, Gibson DG. Effect of left bundle branch block on diastolic function in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1991;66(6):443-447. [\[CrossRef\]](#)
 35. Zhou Q, Henein M, Coats A, Gibson D. Different effects of abnormal activation and myocardial disease on left ventricular ejection and filling times. *Heart*. 2000;84(3):272-276. [\[CrossRef\]](#)
 36. Witt CM, Wu G, Yang D, Hodge DO, Roger VL, Cha YM. Outcomes with left bundle branch block and mildly to moderately reduced left ventricular function. *JACC Heart Fail*. 2016;4(11):897-903. [\[CrossRef\]](#)
 37. Lee SJ, McCulloch C, Mangat I, Foster E, De Marco T, Saxon LA. Isolated bundle branch block and left ventricular dysfunction. *J Card Fail*. 2003;9(2):87-92. [\[CrossRef\]](#)
 38. Sze E, Dunning A, Loring Z, et al. Comparison of incidence of left ventricular systolic dysfunction among patients with left bundle branch block versus those with normal QRS duration. *Am J Cardiol*. 2017;120(11):1990-1997. [\[CrossRef\]](#)
 39. Schneider JF, Thomas HE Jr, Kreger BE, McNamara PM, Kannel WB. Newly acquired left bundle-branch block: the Framingham study. *Ann Intern Med*. 1979;90(3):303-310. [\[CrossRef\]](#)
 40. Casiglia E, Spolaore P, Ginocchio G, et al. Mortality in relation to Minnesota code items in elderly subjects. Sex-related differences in a cardiovascular study in the elderly. *Jpn Heart J*. 1993;34(5):567-577. [\[CrossRef\]](#)
 41. Huang X, Shen W, Gong L. Clinical significance of complete left bundle branch block in dilated cardiomyopathy. *Chin Med Sci J*. 1995;10(3):158-160.
 42. Hwang IC, Cho GY, Yoon YE, Park JJ. Association between global longitudinal strain and cardiovascular events in patients with left bundle branch block assessed using two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018;31(1):52-63.e6. [\[CrossRef\]](#)
 43. Yılmaz S, Kılıç H, Ağaç MT, et al. Left ventricular twist was decreased in isolated left bundle branch block with preserved ejection fraction. *Anatol J Cardiol*. 2017;17(6):475-480. [\[CrossRef\]](#)
 44. Pinamonti B, Cacciatore G. Cardiomiopatia dilatativa: quando è indicato e cosa chiedere alla valutazione strumentale non invasiva [Dilated cardiomyopathy: indication and role of non-invasive instrumental evaluation]. *Ital Heart J Suppl*. 2002;3(4):405-411.
 45. McCrohon JA, Moon JC, Prasad SK, et al. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 2003;108(1):54-59. [\[CrossRef\]](#)
 46. Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, et al. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(10):1977-1985. [\[CrossRef\]](#)
 47. Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, et al. Genetic evaluation of cardiomyopathy—a Heart Failure Society of America practice guideline. *J Card Fail*. 2018;24(5):281-302. [\[CrossRef\]](#)
 48. García-Rodeja Arias F, Gómez Otero MI, Bouzas Cruz N, et al. Effects of guideline-directed medical therapy in patients with left bundle branch block-induced cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022. [\[CrossRef\]](#);S1885-5857(22)00189-X)
 49. Vijayaraman P, Ponnusamy S, Cano Ó, et al. Left bundle branch area pacing for cardiac resynchronization therapy: results from the international LBBAP collaborative study group. *JACC Clin Electrophysiol*. 2021;7(2):135-147. [\[CrossRef\]](#)
 50. Huang W, Wu S, Vijayaraman P, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with nonischemic cardiomyopathy using left bundle branch pacing. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6(7):849-858. [\[CrossRef\]](#)