

## Kardiyak resenkronizasyon tedavisi: EKG ölçütü yeterli mi? Alternatif yöntemler nelerdir?

Cardiac resynchronization therapy: Is ECG criterion satisfying?  
What are the alternative modalities?

**Dr. Tolga Aksu, Dr. Zehra Gölbaşı, Dr. Hatice Selçuk**

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT) kalp yetersizlikli ve uzamış QRS süresi olan hastalarda mortalite ve morbiditeyi belirgin ölçüde azaltmaktadır. Önemli randomize çalışmalarda KRT için ana dahil edilme ölçütü QRS süresi olmasına rağmen, hastaların yaklaşık %30-40'ı tedaviye yanıt alınamamıştır. Bu yazıda, elektriksel ve mekanik disenkroni ile ilgili bilgiler ve ölçüm yöntemleri, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik disenkroni göstergelerinin zayıflık ve güçlükleri, alternatif olarak önerilen daha yeni tanı yöntemleri ve tedaviye yanıtı öngörmedeki tartışmalı konular gözden geçirildi. Diğer yeni yöntemler ile birlikte ekokardiyografi güvenilir ve uygulanabilir görünmesine rağmen, geniş ileriye dönük rastgele yöntemli çalışmalar için uygun hasta seçimi gerekmektedir.

*Anahtar sözcükler:* Kardiyak pacing, suni; kardiyomiyopati, dilate; ekokardiyografi, Doppler; elektrokardiyografi; kalp iletim sistemi/fizyopatoloji; kalp yetersizliği/televi; miyokard kontraksiyonu; ventrikül disfonksiyonu, sol.

Konjestif kalp yetersizliği (KKY) yaygın, yüksek maliyetli ve hastayı yatağa bağımlı hale getiren bir sendromdur. Amerika Birleşik Devletleri'nde 65 yaş üzeri kişilerde hastane yatışlarının en yaygın nedenidir.<sup>[1]</sup> Konjestif kalp yetersizliği 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.<sup>[2]</sup> Kalp yetersizliği (KY) farmakoterapisi ve tanısında gözlenen tüm ilerlemelere rağmen, morbidite ve mortalite oranları hala yüksektir ve hastaların yaşam kalitesi kötüdür.

Kalp yetersizliği hastalarının %30-50'sinde, kardiyovasküler olay riskinde artış ile ilişkili olduğu bilinen majör intraventriküler ileti gecikmesi (QRS

Cardiac resynchronization therapy (CRT) reduces morbidity and mortality markedly in patients with heart failure and prolonged QRS duration. Although QRS duration seems to be the main inclusion criterion for CRT in major randomized studies, nonresponders account for nearly 30% to 40% of the patients. We reviewed information on and measurement of electrical and mechanical dyssynchrony, difficulties and weaknesses of electrocardiographic and echocardiographic indices of dyssynchrony, new and alternative diagnostic modalities, and controversial issues on predicting response to treatment. Although echocardiographic assessment together with new modalities seems to be reliable and applicable in clinical practice, appropriate patient selection remains challenging for large prospective randomized trials.

*Key words:* Cardiac pacing, artificial; cardiomyopathy, dilated; echocardiography, Doppler; electrocardiography; heart conduction system/physiopathology; heart failure/therapy; myocardial contraction; ventricular dysfunction, left.

süresinin uzaması) vardır.<sup>[3,4]</sup> Hastalık süreci yalnızca kardiyak kontraktileteyi baskılamakla kalmaz, aynı zamanda sağ ventrikül (SğV) ve sol ventrikül (SV) sistol başlangıç sürelerinde gecikmeye de neden olarak iletim yolunu etkiler.

Konjestif kalp yetersizliğinde uygulanan farmakolojik tedavi, klinik sonuçları ve KY semptomlarını iyileştirmesine rağmen, intraventriküler ve interventriküler ileti gecikmesini etkilemez. Bu nedenle, KY ve SV sistolik disfonksiyonu olan hastalarda, atriyum ve ventriküller arası senkron kasılmayı düzenleyen atriyal senkronize biventriküler pacemaker tedavisine (kardiyak resenkronizasyon tedavisi - KRT) olan ilgi son zamanlarda artmıştır.

*Geliş tarihi:* 13.01.2008 *Kabul tarihi:* 24.04.2008

*Yazışma adresi:* Dr. Tolga Aksu, Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, 06420 Sıhhiye, Ankara. Tel: 0312 - 306 11 57 Faks: 0312 - 434 36 81 e-posta: aystol@yahoo.com.tr

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi, kardiyak kontraktiletiyi düzenleyerek semptomları iyileştirir ve mortaliteyi azaltır. Bu tedavi yöntemi, KY olan hastalar arasında, uzamış QRS kompleksi ile belirlenen, ventrikül aktivasyonunda gecikme görülen hastaları hedefler. Kardiyak resenkronizasyon tedavisiyle ilgili geniş klinik çalışmaların çoğunda, QRS süresinin 120 msn veya üzerinde olması çalışmaya dahil edilme için esas ölçüt olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte, QRS süresinin KRT'ye akut ve kronik yanıtı yeterince öngörmediğini gösteren kanıtlar giderek artmaktadır.

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi için iki sorun önem kazanmaktadır. Birincisi, KRT ile ilgili çalışmalara alınan olgular oldukça seçilmiş bir hasta grubunu oluşturmaktadır. Kalp yetersizliği olan hastaların ne kadarının KRT için uygun olduğu sorusu, klinik çalışma verilerinin veya çalışma yöntemlerinin farklı olması ve hastaların elektrokardiyografik ve ekokardiyografik olarak net altgruplara ayrılmaması nedeniyle tam olarak yanıtlanmış değildir. İkincisi, KRT için uygun görülen hastaların yaklaşık %30'u KRT'den klinik yarar görmemektedir ve bu da uygun adayları daha iyi belirleyebilecek başka parametrelerin bulunması gerektiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, SV ile ilgili remodeling parametreleri ya da klinik durum gibi değişkenlerden hangisinin KRT'ye yanıtın değerlendirilmesi için son nokta kabul edileceği konusu da tartışmalıdır ve bu durum KRT'ye gerçek yanıt oranının değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır.

### Elektriksel disenkroni nedir?

QRS kompleksi miyokard hücreleri tarafından oluşturulan elektriksel kuvvetlerin vektörel toplamıdır. Normal elektriksel aktivasyon tek tip yüksek hızlı bir dalga olarak oluşurken, hasarlı miyokarda değişen iletim özellikleri, elektriksel yayılımı ve hızı bozar. Bu anormal ventrikül depolarizasyonu QRS uzaması ile belirlenir ve elektriksel disenkroni olarak isimlendirilen, ventrikülde erken ve gecikmiş kontraksiyon bölgeleri oluşturur.<sup>[2]</sup>

Disenkroni, EKG'de QRS süresinin 120 msn'yi geçmesi ile belirlenir. Bazı yazarlar, bu intraventriküler ileti gecikmesinin, yetmezlikteki kalbin kan ejeksiyon gücünü daha da bozacağını, mitral kapak yoluyla regürjitan akım şiddetinin artabileceğini ileri sürmektedir.<sup>[2,5]</sup>

Intraventriküler ileti bozukluğunun yalnızca elektriksel iletimdeki bir gecikmeyi değil, aynı zamanda genel bir mekanik gecikmeyi de gösterdiği düşünülmektedir. Öte yandan, EKG tüm ventrikül segmentlerindeki elektriksel gecikmenin varlığını ve ciddiyetini göstermekte yetersizdir ve distal iletim dokusunun

bozukluğu ile korelasyonu zayıftır. Bunun nedeni QRS morfolojisi ve süresini yalnızca ciddi büyüklükteki miyokard kütlelerinin etkilemesidir. Küçük vektörel değişiklikler ile kendini gösteren bölgesel hareket bozuklukları yeterince gösterilememektedir. Yetmezlikteki miyokarda heterojen interstisyel fibrozis gelişimi, miyositler ve ekstraselüler matriksteki değişiklikler sonucu ortaya çıkar.

### QRS süresi neden önemlidir?

Uzamış QRS süresi görülen KY'li hastalarda tüm nedenli mortalite ve ani ölüm (veya kardiyak ölüm) oranları, dar QRS kompleksli hastalardan daha yüksektir. Bir çalışmada QRS süresi <120 msn, 120-160 msn ve >160 msn olan hastalarda 36 aylık mortalite sırasıyla %20, %36 ve %58 bulunmuştur.<sup>[3]</sup>

### Mekanik disenkroni nedir?

Mekanik disenkroni farklı miyokard segmentleri arasında kontraksiyon zamanlamasında farklılığa işaret eder. Normal kalpte bölgesel fonksiyonlarda hem amplitüd hem de kontraksiyon zamanlaması bakımından farklar önemsizdir. Ciddi sol ventrikül disfonksiyonu ile ilişkili olabilecek kadar belirgin bir disenkroniye rastlama oranı normal nüfusta %5'ten azdır.<sup>[4,5]</sup> Disenkroni ciddiyet derecesi farklılık gösterebilen devamlı bir değişken olarak görülmektedir ve mekanik disenkroni ekokardiyografi ile gösterilebilir.

### Niçin KRT'yi kullanıyoruz?

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi, KY olan hastalarda etkin bir girişim olarak kardiyak senkroniyi onarak semptomları iyileştirebilir ve mortaliteyi azaltabilir.<sup>[6-8]</sup> Bu tedavinin klinik yararı çokmerkezli olgu kayıtları ve randomize kontrollü çalışmalarla ortaya konmuştur.<sup>[8-13]</sup> Birçok çalışmada (InSync, MIRACLE, MIRACLE-ICD, MUSTIC, Contak-CD ve PATH-CHF çalışmaları) New York Heart Association (NYHA) fonksiyonel sınıfında en az bir sınıf düzelme, 6 dakika yürüme mesafesinde 40-60 m ( $\geq 10\%$ ) artış, Minnesota yaşam kalitesi skorunda ortalama 15 puanlık düzelme, maksimal oksijen alımında en az 1 ml/kg/dk artış ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (SVEF)  $\geq 25\%$  artış gösterilmiştir. Ayrıca, COMPANION, CARE-HF, MIRACLE ve MIRACLE ICD çalışmaları KY nedeniyle yeniden hastaneye yatış ve mortaliteyi de içeren prognozdaki iyileşmeyi doğrulamıştır.<sup>[7,8,10,12]</sup>

### Kardiyak resenkronizasyon tedavisi için hasta seçimi

Günümüzde KRT için ana uygunluk ölçütleri, yeterli medikal tedaviye rağmen ciddi KKY varlığı

ğı (NYHA sınıf III-IV), SVEF'nin %35'in altında olması, SV diyastol sonu çapının >55 mm olması, sinüs ritmi ve QRS kompleksinde genişleme (QRS  $\geq$ 120 msn) ile belirlenen EKG'de ileti gecikmesidir. Belirgin mekanik disenkronili hastalar KRT'ye en iyi yanıtı veren grubu oluşturur. Bununla birlikte, disenkroni için ideal ölçütler henüz belirlenmemiştir. Birçok çalışmada yüzey EKG'de uzamış QRS süresi disenkroni için iyi bir gösterge olarak önerilmiştir de,<sup>[2-5]</sup> çokmerkezli olgu kayıtları ve randomize kontrollü çalışmalarda ventrikül ileti bozukluğunun olguların %30-40'ında KRT'ye yanıt verenlerin belirlenmesinde iyi bir ölçüt olmadığı bulunmuştur.<sup>[6-14]</sup> Söz konusu çalışmalarda ventrikül ileti bozukluğu için kabul edilen EKG ölçütleri farklılık göstermektedir. Örneğin MUSTIC çalışmasında QRS süresi 150 msn'nin üzerinde olanlar çalışmaya alınırken, bu süre COMPANION çalışmasında 120 msn'dir. Bu durum KRT'deki en büyük sorundur; yanıt verecek hastaların doğru seçimi gereksiz harcamaları azaltacak ve başarı oranını artıracaktır.

### QRS süresi neden bazı hastalarda yanıtı öngörmede etkisizdir?

Bozulmuş SV fonksiyonlu kalpte düzenli olmayan inter- ve intraventriküler ileti hızları ortaya çıkarken, miyokardın kontraksiyon hızı oldukça yavaştır ve bu durum ventrikül ileti bozukluğu ile mekanik disenkroni arasındaki zayıf korelasyonunun nedenlerinden birini oluşturmaktadır.<sup>[15]</sup> QRS süresi toplam ventrikül aktivasyonu (sağ ve sol) ve hızlı SğV aktivasyonunu kapsar. Belirgin mekanik disenkroni varlığına rağmen normal bir QRS aralığı görülmesi gecikmiş SV aktivasyonunu maskeleyebilir ve bu da QRS süresinin disenkroninin gösterilmesinde yetersiz olma nedenlerinden biridir.<sup>[15]</sup> QRS genişlemesi daha yaygın bir iletim anormalliği veya asıl olarak SğV gecikmesini yansıtırken, fizyolojik olarak ciddi SV içi gecikmeyi gizleyebilir. Ayrıca, klinik çalışmalarda KRT'ye yanıtı belirlemede birden çok klinik parametre kullanılmıştır ve yanıtı olmayan hastaların seçiminde kullanılacak klinik parametreler açısından henüz bir fikir birliği yoktur. Dahası bazı klinik son noktalar plasebo etkisine bağlı düzelmiş olabilir. Örnek olarak, MIRACLE çalışmasında kontrol grubundaki hastaların %38'inde NYHA fonksiyonel sınıfında en az 1 basamak düzelme görülmüştür.<sup>[10]</sup>

Ekokardiyografi veya diğer yeni yöntemler ile belirlenecek bazı ölçütler, tedaviye yanıt verecek hastaların öngörülmesinde ve disenkroninin tanımlanmasında daha iyi belirteçler olabilir ve bu durum özellikle QRS süresi 120-150 msn arasında olan hastalarda önem kazanabilir.

### Mekanik disenkroniyi nasıl ölçeriz?

**Ekokardiyografi.** Ekokardiyografi, KRT öncesi ve sonrası hastaların değerlendirilmesinde kullanılır ve M-mod, nabız dalga ve devamlı dalga Doppler, doku Doppler görüntüleme (DDG), doku geriniminin (strain) hesaplanması ve üçboyutlu Doppler görüntüleme gibi spesifik uygulamaları gerektirir.

Klasik M-mod ekokardiyografinin temporal çözünürlüğü oldukça fazladır ve M-mod orta kısa eksen görüntülerde posterolateral duvar ve antertoseptal duvar arasındaki gecikme zamanı ölçülerek mekanik disenkroni değerlendirilir. Septal-posterior duvar hareket gecikme zamanının 130 msn'den fazla olmasının, KRT sonrası objektif ve subjektif iyileşme için iyi bir öngördürücü değeri vardır.<sup>[16]</sup>

Nabız dalga ve devamlı dalga Doppler ile EKG'de Q dalgasının başlangıcından pulmoner ve aortik akım hızlarının başlangıcına kadar geçen süre sağ ve sol ventrikül kontraksiyon zamanları arasındaki farkın belirlenmesinde kullanılır. Bu zaman aralığı ejeksiyon öncesi periyod olarak adlandırılır ve ventrikül kontraksiyonu başlangıcındaki elektromekanik gecikmeyi yansıtır. İnterventriküler mekanik gecikme sağ ve sol ventrikül ejeksiyon öncesi periyodları arasındaki farktır ve normalde 40 msn'den düşüktür.<sup>[17]</sup>

Doku Doppler görüntüleme, saniyede en az 100 kare için adapte edilmiş renkli Doppler ve apikal dört boşluk görüntüleri üzerinden elde edilir. Örnek volümü septum ve lateral duvar bazal bölümüne yerleştirilir ve ardından QRS kompleksinin başlangıcı ile tepe sistolik hızın elde edildiği yer arasındaki süre (Ts) ölçülür. Septum ve lateral duvar Ts'leri arasındaki farkın 60 msn'nin üzerinde olması ciddi intraventriküler disenkronili hastaları belirler.<sup>[18,19]</sup>

Yu ve ark.<sup>[20]</sup> tarafından tanımlanan "Asenkroni indeksi" (Ts-SD) üç apikal görüntüde (6 bazal ve 6 orta segment) ölçülen 12 SV segmentinin tepe sistolik hızları arasındaki zamanın standart sapması (SS) ile ölçülür. Bu indeks çoklu SV segmentlerinin SS'si olduğu için disenkroninin daha doğru bir ölçütüdür. Farklı segmentler arası tepe kontraksiyon zaman farkı arttıkça bu indeks de artacaktır ve sonuç olarak mekanik disenkroni de daha belirgin olacaktır.<sup>[20]</sup> Bu yöntemle, 32.6 msn'nin üzerinde bir Ts-SD değerinin KRT sonrası tersine remodelingi daha kesin öngördürdüğü ve neredeyse %100 duyarlılık ve özgüllükle KRT'ye yanıtı veya yanıtı olmayan hastaları ayırt ettiği saptanmıştır.<sup>[20]</sup> Aynı grup tarafından bulunan bir diğer asenkroni ölçütü ise, 12 segmentin herhangi ikisi arasındaki maksimal tepe sistolik hız farklılığıdır. Bu

yöntemde ise 100 msn ve üzeri değerler disenkroni lehinedir. Yazarlar tarafından Ts-SD daha güçlü bir öngördürücü olarak bulunduğu için bu yönteme ilgi fazla olmamıştır.<sup>[21]</sup>

Disenkroninin değerlendirilmesinde kullanılan bir diğer yöntem doku geriniminin (strain) hesaplanmasıdır.<sup>[22]</sup> Doku gerinimi ( $\epsilon$ )  $\epsilon = (L - L_0) / L_0 \times \%100$  formülüyle ölçülmüştür (L, anlık uzunluk;  $L_0$ , orijinal uzunluk). Bu yöntem ile tepe negatif gerinim zamanı ( $T\epsilon$ ) ölçülür. Longitudinal doku Doppler hızına benzer bir yöntemle dört sistolik disenkroni parametresi ölçülür. (i) SV segmentlerinin  $T\epsilon$ 'sinin SS'si ( $T\epsilon$ -SD); (ii) Sol ventrikül segmentlerinin  $T\epsilon$ 'sinde maksimal fark ( $T\epsilon$ -Diff); (iii) Sol ventrikül segmentlerinin  $T\epsilon$ 'sinde ters duvar gecikmesi ( $T\epsilon$ -OW); (iv)  $T\epsilon$ 'de septal-lateral gecikme ( $T\epsilon$ -Sep-Lat).<sup>[22]</sup>

Üçboyutlu DDG, ikiboyutlu ekokardiyografi ile elde edilebilen miyokard hız eğimlerinin analizinde de kullanılabilir.<sup>[20,21]</sup> Örnek volümü septal, lateral, inferior, anterior, posterior ve anteroseptal SV duvarlarının bazal ve orta segmentlerine yerleştirilerek QRS başlangıcından tepe sistolik hızına kadar olan zaman ölçülür. Septum ve lateral duvar arası gecikme, altı bazal SV segmentinin SS'si, 12 SV segmentinin SS'si ve en erken ve en geç aktive olan sol ventrikül segmentleri arası maksimal gecikme bu yolla ölçülen parametrelerdir.<sup>[23]</sup>

## Yeni yöntemler

**Manyetik rezonans görüntüleme (MRG).** *Delayed enhancement (DE)* ve *velocity-encoded (VE)* MRG yanıt verecek hastaların seçiminde kullanılabilir. Bir çalışmada DE, MRG'de toplam skar yüzdesi yanıtız hastalarda yanıt verenlere göre belirgin şekilde fazla bulunmuştur.<sup>[24]</sup> Bir başka çalışmada disenkroninin belirlenmesinde DDG ve VE-MRG karşılaştırılmış ve iki yöntem arasında iyi bir korelasyon olduğu bulunmuştur.<sup>[25]</sup>

**Temassız ve temaslı sol ventrikül haritalama.** Bir çalışmada sol ventrikül endokardiyal aktivasyon paterni, sol ventrikülün en erken ve en geç aktivasyon bölgeleri ve toplam aktivasyon zamanı (Tat) temassız (non-contact) haritalama ile belirlenmiştir.<sup>[26]</sup> İzopotansiyel haritalarda geriye izleme yöntemiyle yayılma (propagation) paterni saptanmıştır. Bu şekilde iki ayrı yayılım paterni belirlenmiştir. (i) Homojen yayılım (tip 1) yayılım yönünde belirgin değişiklik olmaması ve tüm sol ventrikül aktivasyon süreci boyunca blok hattının yokluğu ile tanımlanır. (ii) İletim bloku paterni (tip 2) izopotansiyel haritada yayılım yönünde belirgin değişiklik, dalga yönünün çiftleşmesi ve blok hattı

etrafında dönme ile tanımlanır. Toplam aktivasyon zamanı (Tat), ilişkin görsel unipolar elektrogramda tepe negatif amplitüd yerindeki en erken ve geç aktivasyon yerlerinden hesaplanır. Transseptal aktivasyon zamanı, yüzey EKG'de QRS kompleksinin başlangıcı ile temassız haritalamada belirlenen en erken SV uyarım bölgesi arası zaman farkıdır. Transmural aktivasyon zamanı, en son aktive olan bölgeden QRS kompleksinin sonuna ölçülür. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi sonrasında SV sistolik fonksiyonu ve klinik parametrelerde ciddi düzelme yalnızca tip 2 paternli hastalarda gözlenmiştir.<sup>[26]</sup>

Bir diğer çalışmada üçboyutlu, floroskopik olmayan temaslı ve temassız haritalama kullanılmış ve fonksiyonel blokun değerlendirilmesinin temassız haritalama ile kolaylaşacağı ve bunun da başarılı KRT için uygun yer ve hedef seçiminin belirlenmesine yararlı olacağı belirtilmiştir.<sup>[27]</sup>

**Radyonüklid yöntemler.** Dengeli radyonüklid anjiyografi küçük boyutlu bir çalışmada kullanılmış ve normal duvar hareketi, anevrizmalı ventrikül, ciddi ve yaygın disfonksiyonlu ventrikül ve ciddi bölgesel disfonksiyonlu ventrikül ayırımında başarılı bulunmuştur.<sup>[28]</sup>

Radyonüklid ventrikülografi (RNV) kontraksiyon senkronizasyonu ve ventrikül fonksiyonlarının ölçümü için kullanılabilir, invaziv olmayan ve tekrarlanabilirliği yüksek bir yöntemdir. Değişik kalp hastalıklı, farklı derecelerde ileti gecikmesi ve SV disfonksiyonu olan seçilmemiş bir hasta grubunun incelendiği büyük bir çalışmada, intraventriküler disenkroni, ventrikül disfonksiyonunun esas belirleyicisi olarak bulunmuş ve RNV'nin kontraksiyon asenkronisini QRS'den daha iyi belirlediği saptanmıştır.<sup>[29]</sup>

## QRS süresinin 120 msn olarak alınması seçim ölçütü olarak yeterli midir?

### Farklı QRS süreleri ve yanıt oranları arasındaki ilişki nasıldır?

Randomize kontrollü çalışmaların çoğunda hastalar QRS sürelerine göre altgruplara ayrılmamıştır. QRS süresinin 120 msn'nin üzerinde olması seçim ölçütü olarak kabul edilmesine rağmen çalışma hastalarının QRS süreleri genellikle 160 msn'nin üzerinde bulunmuş ve görece küçük bir hasta grubunun QRS süresi 120-150 msn arasında yer almıştır. Örneğin, CARE HF çalışmasına alınma ölçütü olarak QRS süresinin 120 msn'nin üzerinde olması kabul edilmiş olmasına rağmen hastaların yalnızca %11'inde QRS süresi 120-150 msn arasındadır; tüm hastaların orta-

lama QRS süresi ise 165 ms'dir.<sup>[8]</sup> Yalnızca birkaç büyük çalışmada hastalar QRS süresine göre altgruplara ayrılmıştır ve, bu nedenle, farklı QRS altgrupları arasında yanıt oranları açısından fark olup olmadığı hakkında fikir yürütmek zordur. Bu soruya yanıt bulmak amacıyla, KRT ile ilgili hastaların QRS süresine göre altgruplara ayrıldığı birkaç büyük ve birçok küçük çalışmayı inceledik.

### 120 ms'nlik QRS süresi ventrikül disenkronisi için iyi bir öngördürücü değildir

Bleeker ve ark.nın<sup>[30]</sup> çalışmasında 90 hasta, QRS sürelerine göre dar ( $\leq 120$  ms), orta (120-150 ms) ve geniş ( $>150$  ms) olmak üzere üç altgruba ayrılmıştır. Ciddi intraventriküler disenkroni (septal-lateral gecikmenin  $>60$  ms olması ile belirlendi) dar QRS grubunun %27'sinde, orta QRS grubunun %60'ında, geniş QRS grubunun ise %70'inde saptanmıştır. Benzer şekilde, Ghio ve ark.<sup>[31]</sup> orta QRS süresine (120-150 ms) sahip hastaların %57'sinde, uzun QRS süresine sahip hastaların ise %71'inde intraventriküler disenkroni saptamışlardır. Marcassa ve ark.<sup>[29]</sup> QRS süresi arttıkça SVEF'nin azaldığını ( $p<0.001$ ) ve hem intraventriküler ( $p<0.001$ ) hem de interventriküler senkroninin bozulduğunu gözlemişlerdir. Bu çalışmada QRS süresi 120-150 ms olan grubun %48'inde interventriküler, %42'sinde intraventriküler senkronizasyonda bozulma saptanırken, geniş QRS ( $>150$  ms) grubunun %73'ünde interventriküler, %75'inde intraventriküler senkroni kaybı belirlenmiştir. Haghjoo ve ark.<sup>[32]</sup> 120 hastada özel olarak bu konuyu araştırmışlardır. Benzer şekilde hastalar QRS genişliğine göre dar, orta ve geniş olarak üç gruba ayrılmıştır. Lineer regresyon analizlerinde QRS süresi ve intraventriküler disenkroni arasında ciddi bir ilişki bulunmuştur. Çalışma sonunda, QRS süresi 120 ms'nin üzerinde olan KY'li hastaların %21-42'sinin ciddi intraventriküler disenkroni göstermediği ve bunun da büyük çalışmalarda yaklaşık %30-40 olarak belirlenen KRT'ye yanıtızlık oranlarını açıklayabileceği ileri sürülmüştür. Öte yandan, aynı çalışmada QRS süresinin 150 ms'nin üzerinde olması intra-

ventriküler ve interventriküler disenkroni ile iyi bir korelasyon göstermiştir.

Bader ve ark.<sup>[33]</sup> tam sol dal bloku olmayan KY'li hastaların yarıdan fazlasında sol ventrikülde ciddi elektromekanik asenkroni varlığını göstermişlerdir; bu araştırmacılar 140 ms'nin üzerinde olmadıkça QRS genişliği ve morfolojisinin bölgesel asenkron kontraksiyon anormalliklerini göstermediğini bildirmişlerdir.

Bir diğer küçük çalışmada QRS süresi 130 ms'nin üzerinde olan hastalar araştırılmıştır.<sup>[34]</sup> QRS süresi 150 ms'nin altında olan grupta SV'nin en geç aktive olan bölgesi anterior ve anterolateral duvar olarak bulunurken, QRS süresi  $>150$  ms olan grupta en geç aktivasyon bölgesinin genellikle lateral duvar olduğu bulunmuştur. Bu durum 120-150 ms arası QRS süresinin iyi bir öngördürücü olmama nedeni olarak ileri sürülmüştür.

### 150 ms'nlik QRS süresi daha iyi bir yanıt ölçütü olabilir mi?

MUSTIC çalışmasında sinüs ritmindeki hastalar için QRS süresinin 150 ms'nin üzerinde olması dahil edilme ölçütüydü.<sup>[6]</sup> Ortalama QRS süresi 176 ms idi. On iki ayın sonunda altı dakika yürüme mesafesinde %79, yaşam kalitesi skorunda %85, NYHA sınıfında %85 düzelleme saptanmıştır. Ayrıca, KY nedeniyle hastaneye yatışlar ve mortalite de KRT grubunda belirgin olarak azalmıştır. Tüm bu son noktalarındaki azalma, dahil edilme ölçütü olarak QRS süresini 120 ms olarak alan, ancak QRS süresi ortalamasının benzer olduğu, benzer son noktaların alındığı çalışmalarda sonuçlardan daha iyiydi (Tablo 1).<sup>[7,10,12,16,35,36]</sup>

Yu ve ark.<sup>[21]</sup> EKG'deki QRS süresinin öngördürücü değerini incelemişlerdir. Bu çalışmada, QRS süresi için eşik olarak 145 ms alınmasının sol ventrikül tersine remodelinginin öngörülmesinde duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %81 ve %36 bulunmuştur. Tedaviye yanıt oranları, QRS süresi 120-150 ms olan hastalarda (%46), 150 ms'nin üzerinde olan hastalara (%59) göre belirgin derecede düşük saptanmıştır.

**Tablo 1. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi çalışmalarında ortalama QRS süreleri ve tedaviye yanıt oranları**

	Sayı	Eşik QRS (msn)	Yanıt ölçütü	Yanıtız (%)	Ort. QRS (msn)
Abraham ve ark. <sup>[10]</sup>	228	$>130$	6 dk'lık yürüme mesafesi, YKS, NYHA-FS, VO <sub>2</sub>	33	167
Young ve ark. <sup>[12]</sup>	369	$>130$	6 dk'lık yürüme mesafesi, YKS, NYHA-FS	47	165
Bristow ve ark. <sup>[7]</sup>	617	$\geq 120$	6 dk'lık yürüme mesafesi, YKS, NYHA-FS	NS	160
Penicka ve ark. <sup>[35]</sup>	49	$\geq 130$	SVEF	45	171
Pitzalis ve ark. <sup>[16]</sup>	60	$>130$	Sağkalım ve kalp yetersizliği nedeniyle hastane yatışı	27	179
Gasparini ve ark. <sup>[36]</sup>	33	$\geq 130$	6 dk'lık yürüme mesafesi, SVEF	30	176

YKS: Yaşam kalitesi skoru; NYHA-FS: New York Heart Association fonksiyonel sınıfı; VO<sub>2</sub>: Zirve oksijen tüketimi. SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu.

Aynı yazarların bir başka çalışmasında da benzer sonuç elde edilmiş ve QRS süresi 120-150 msn olan hastaların yarısında, QRS süresi >150 msn olan hastaların ise üçte ikisinde tersine remodeling yanıtı elde edilmiştir.<sup>[37]</sup>

MIRACLE çalışmasının bir altgrup analizinde SV remodelingi kantitatif Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilmiştir.<sup>[38]</sup> On iki ayın sonunda, yalnızca QRS süresinin 170 msn'nin üzerinde ve EF'nin %25'in altında olması SV diyastol sonu volümünde değişiklik ile ilişkili bulunmuştur. Çokmerkezli InSync çalışmasında QRS süresinin 150 msn'nin üzerinde olması şartı aranmıştır.<sup>[39]</sup> Ortalama QRS süresinin 178 msn olduğu çalışma sonunda saptanan klinik yanıt oranı, QRS süresi için eşik değeri olarak 120 msn alınan ve benzer QRS ortalamasına sahip hastaların dahil edildiği çalışmalardan daha yüksek bulunmuştur.

SCART çalışmasında ise QRS süresi için eşik değeri olarak 150 msn alınmış ve olguların %83'ünde klinik skorda iyileşme elde edilmiştir.<sup>[40]</sup> Cazeau ve ark.nın<sup>[6]</sup> çalışmasında QRS süresi 150 msn'nin üzerinde olan 67 hastanın %85'i tarafından aktif pacing tercih edilmiştir.

Lecoq ve ark.<sup>[41]</sup> QRS süresi 150 msn'nin üzerinde olan hastalarda yaptıkları tekdeğişkenli analizde, KRT öncesi QRS süresini yanıtı hastalarda (192±27 msn) yanıtı olmayan hastalardan (180±29 msn) anlamlı derecede uzun bulmuşlardır (p<0.001). Gorcsan ve ark.nın<sup>[42]</sup> 190 hastayı içeren çalışmasında ortalama QRS süresi yanıtı ve yanıtı olmayan hastalarda anlamlı derecede farklı bulunmuştur (sırasıyla 171±21 msn ve 162±26 msn). Bir akut hemodinamik performans çalışmasında QRS genişliği 128±12 msn olan hastalar, QRS genişliği 180±22 msn olan hastalara kıyasla tedaviye yanıtı bulunmuştur.<sup>[43]</sup> Aynı çalışmada, QRS genişliği 150 msn'nin altında olan hastalarda uygun pacing ile sol ventrikül nabız basıncı ve dP/dt'de iyileşme olmamıştır.

## Sonuç

Kardiyak resenkronizasyon tedavisinin klinik durum, kardiyak fonksiyon ve prognoz üzerine olan açık yararlarına rağmen, hastaların yaklaşık üçte biri tedaviye yanıt vermemektedir. Büyük çalışmaların çoğunda dahil edilme ölçütü olarak alınan 120-130 msn ve üzeri QRS süresi yanıtın öngörülmesinde yeterli olmamıştır. QRS genişliğinin 150 msn ve üzeri olduğu çalışmalarda daha iyi yanıt oranlarının elde edilmiş olması, gelecekte eşik değerin bu düzeye çekilmesine; QRS süresinin 150 msn'nin altında olduğu hastalarda ise ekokardiyografi ve diğer yeni

yöntemlerin hasta seçimine dahil edilmesine neden olabilir. Kardiyak resenkronizasyon tedavisinden faydalanma oranlarının artırılması için diğer bir yol da uygun derivasyon pozisyonunun, atriyoventriküler ve ventrikülo-ventriküler intervallerin belirlenmesidir.

## KAYNAKLAR

1. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000;83:596-602.
2. Stewart S, MacIntyre K, Capewell S, McMurray JJ. Heart failure and the aging population: an increasing burden in the 21st century? *Heart* 2003;89:49-53.
3. Shamim W, Francis DP, Yousufuddin M, Varney S, Pieopli MF, Anker SD, et al. Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1999;70:171-8.
4. Xiao HB, Roy C, Fujimoto S, Gibson DG. Natural history of abnormal conduction and its relation to prognosis in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1996;53:163-70.
5. Littmann L, Symanski JD. Hemodynamic implications of left bundle branch block. *J Electrocardiol* 2000;33 Suppl:115-21.
6. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:873-80.
7. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-50.
8. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-49.
9. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, Berger RD, Calkins H, Goodman SN, et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2003;289:730-40.
10. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845-53.
11. Gras D, Leclercq C, Tang AS, Bucknall C, Luttikhuis HO, Kirstein-Pedersen A. Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure. The multicenter InSync clinical study. *Eur J Heart Fail* 2002;4:311-20.
12. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003;289:2685-94.
13. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, et al. Long-term clinical effect of hemody-

- namically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:2026-33.
14. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA, et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1454-9.
  15. Sjaastad I, Bokenes J, Swift F, Wasserstrom JA, Sejersted OM. Normal contractions triggered by I(Ca,L) in ventricular myocytes from rats with postinfarction CHF. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283:H1225-36.
  16. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, Guida P, De Tommasi E, Luzzi G, et al. Ventricular asynchrony predicts a better outcome in patients with chronic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:65-9.
  17. Rouleau F, Merheb M, Geffroy S, Berthelot J, Chaleil D, Dupuis JM, et al. Echocardiographic assessment of the interventricular delay of activation and correlation to the QRS width in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:1500-6.
  18. Bax JJ, Marwick TH, Molhoek SG, Bleeker GB, van Erven L, Boersma E, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure before pacemaker implantation. *Am J Cardiol* 2003;92:1238-40.
  19. Bax JJ, Molhoek SG, van Erven L, Voogd PJ, Somer S, Boersma E, et al. Usefulness of myocardial tissue Doppler echocardiography to evaluate left ventricular dyssynchrony before and after biventricular pacing in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003;91:94-7.
  20. Yu CM, Fung WH, Lin H, Zhang Q, Sanderson JE, Lau CP. Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003;91:684-8.
  21. Yu CM, Zhang Q, Fung JW, Chan HC, Chan YS, Yip GW, et al. A novel tool to assess systolic asynchrony and identify responders of cardiac resynchronization therapy by tissue synchronization imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:677-84.
  22. Yu CM, Gorcsan J 3rd, Bleeker GB, Zhang Q, Schalij MJ, Suffoletto MS, et al. Usefulness of tissue Doppler velocity and strain dyssynchrony for predicting left ventricular reverse remodeling response after cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2007;100:1263-70.
  23. Van de Veire NR, Bleeker GB, Ypenburg C, De Sutter J, Ajmone Marsan N, Holman ER, et al. Usefulness of triplane tissue Doppler imaging to predict acute response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2007;100:476-82.
  24. White JA, Yee R, Yuan X, Krahn A, Skanes A, Parker M, et al. Delayed enhancement magnetic resonance imaging predicts response to cardiac resynchronization therapy in patients with intraventricular dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1953-60.
  25. Westenberg JJ, Lamb HJ, van der Geest RJ, Bleeker GB, Holman ER, Schalij MJ, et al. Assessment of left ventricular dyssynchrony in patients with conduction delay and idiopathic dilated cardiomyopathy: head-to-head comparison between tissue Doppler imaging and velocity-encoded magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2042-8.
  26. Fung JW, Yu CM, Yip G, Zhang Y, Chan H, Kum CC, et al. Variable left ventricular activation pattern in patients with heart failure and left bundle branch block. *Heart* 2004;90:17-9.
  27. Auricchio A, Fantoni C, Regoli F, Carbucicchio C, Goette A, Geller C, et al. Characterization of left ventricular activation in patients with heart failure and left bundle-branch block. *Circulation* 2004;109:1133-9.
  28. O'Connell JW, Schreck C, Moles M, Badwar N, DeMarco T, Olgin J, et al. A unique method by which to quantitate synchrony with equilibrium radionuclide angiography. *J Nucl Cardiol* 2005;12:441-50.
  29. Marcassa C, Campini R, Verna E, Ceriani L, Giannuzzi P. Assessment of cardiac asynchrony by radionuclide phase analysis: correlation with ventricular function in patients with narrow or prolonged QRS interval. *Eur J Heart Fail*. 2007;9:484-90.
  30. Bleeker GB, Schalij MJ, Molhoek SG, Verwey HF, Holman ER, Boersma E, et al. Relationship between QRS duration and left ventricular dyssynchrony in patients with end-stage heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:544-9.
  31. Ghio S, Constantin C, Klersy C, Serio A, Fontana A, Campana C, et al. Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure patients, regardless of QRS duration. *Eur Heart J* 2004;25:571-8.
  32. Haghjoo M, Bagherzadeh A, Fazelifar AF, Haghghi ZO, Esmailzadeh M, Alizadeh A, et al. Prevalence of mechanical dyssynchrony in heart failure patients with different QRS durations. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30:616-22.
  33. Bader H, Garrigue S, Lafitte S, Reuter S, Jais P, Haissaguerre M, et al. Intra-left ventricular electromechanical asynchrony. A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:248-56.
  34. Fung JW, Chan JY, Yip GW, Chan HC, Chan WW, Zhang Q, et al. Effect of left ventricular endocardial activation pattern on echocardiographic and clinical response to cardiac resynchronization therapy. *Heart* 2007;93:432-7.
  35. Penicka M, Vanderheyden M, Geelen P, Mortier L, Goethals M, Verstreken S, et al. Tissue Doppler predicts long-term clinical outcome after cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiol* 2008;124:40-6.
  36. Gasparini M, Bocchiardo M, Lunati M, Ravazzi PA, Santini M, Zardini M, et al. Comparison of 1-year

- effects of left ventricular and biventricular pacing in patients with heart failure who have ventricular arrhythmias and left bundle-branch block: the Bi vs Left Ventricular Pacing: an International Pilot Evaluation on Heart Failure Patients with Ventricular Arrhythmias (BELIEVE) multicenter prospective randomized pilot study. *Am Heart J* 2006;152:155.e1-7.
37. Yu CM, Fung JW, Chan CK, Chan YS, Zhang Q, Lin H, et al. Comparison of efficacy of reverse remodeling and clinical improvement for relatively narrow and wide QRS complexes after cardiac resynchronization therapy for heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:1058-65.
38. Sutton MG, Plappert T, Hilpisch KE, Abraham WT, Hayes DL, Chinchoy E. Sustained reverse left ventricular structural remodeling with cardiac resynchronization at one year is a function of etiology: quantitative Doppler echocardiographic evidence from the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). *Circulation* 2006;113:266-72.
39. Gras D, Leclercq C, Tang AS, Bucknall C, Luttikhuis HO, Kirstein-Pedersen A. Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure the multicenter InSync clinical study. *Eur J Heart Fail* 2002;4:311-20.
40. Achilli A, Peraldo C, Sassara M, Orazi S, Bianchi S, Laurenzi F, et al. Prediction of response to cardiac resynchronization therapy: the selection of candidates for CRT (SCART) study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29 Suppl 2:S11-9.
41. Lecoq G, Leclercq C, Leray E, Crocq C, Alonso C, de Place C, et al. Clinical and electrocardiographic predictors of a positive response to cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:1094-100.
42. Gorcsan J 3rd, Tanabe M, Bleeker GB, Suffoletto MS, Thomas NC, Saba S, et al. Combined longitudinal and radial dyssynchrony predicts ventricular response after resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1476-83.
43. Auricchio A, Stellbrink C, Block M, Sack S, Vogt J, Bakker P, et al. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. *Circulation* 1999;99:2993-3001.