

Kalp Yetersizliğinde Resenkronizasyon Tedavisi

Y. Doç. Dr. Mehmet MELEK, Uz. Dr. Özlem Batukan ESEN*,
Uz. Dr. Ali Metin ESEN**, Uz. Dr. İrfan BARUTÇU**

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ABD, Afyon, *İstanbul Memorial Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, İstanbul, **Koşuyolu Kalp ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

Özet

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi (CRT) atriyoventriküler, interventriküler ve intraventriküler ileti gecikmesine bağlı sol ventrikül (SV) fonksiyonlarındaki bozulmanın kardiyak stimülasyon yöntemi ile düzeltilmesidir. Kalp yetersizliği olan hastalarda optimal medikal tedaviye CRT uygulamasının ilavesi ile semptomlarda azalma, yaşam kalitesinde artış, egzersiz kapasitesinde artış, hastaneye yatışta azalma, SV strüktür ve fonksiyonlarında iyileşme sağlanmaktadır. Ayrıca mortalite üzerine olumlu etkilerinin olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur. Ancak kılavuzlarda belirtilen bütün kriterlere uygun olmasına rağmen hastaların %30-50'si uygulanan tedaviye cevap vermemektedir. Hangi hastanın CRT'ye cevap vereceğinin çok iyi tespit edilmesi ve hasta seçiminde mutlaka kişisel değerlendirme yapılması gerekmektedir. Günümüzde CRT sonrası hemodinamik iyileşme ve tedaviye cevap için intraventriküler asenkronizasyon varlığı ve miktarının en önemli öngördürücü olduğu kabul edilmektedir. CRT öncesi mutlaka doku Doppler görüntüleme gibi yöntemlerle SV segmentlerinde haritalama yapılmalı ve septum ile hangi SV duvarı arasında en fazla gecikme olduğu tespit edilmelidir. Mümkünse SV elektrodu bu bölgeye implante edilmelidir. Ayrıca dar QRS kompleksine sahip hastaların yaklaşık yarısında intraventriküler asenkronizasyon tespit edilmiştir. Önümüzdeki günlerde hasta seçiminde günümüzde önemli bir kriter olan QRS genişliğinin dikkate alınmayıp özellikle intraventriküler asenkronizasyon varlığı ve miktarının ön plana çıkması beklenmektedir. (Türk Kardiyol Dern Arş 2004; 32: 376-389)

Anahtar kelimeler: İnaventriküler asenkronizasyon, kalp yetersizliği, resenkronizasyon tedavisi

Summary

Resynchronization Therapy in Heart Failure

Cardiac resynchronization therapy (CRT) is the correction of disturbed left ventricular (LV) function due to atrioventricular, interventricular and intraventricular conduction delay by cardiac stimulation. The addition of CRT to optimal medical therapy in patients with heart failure improves symptoms, quality of life, functional capacity, and decreases rate of hospitalization and also improves LV function and structure. Furthermore, studies reporting decrease in mortality are present. However, despite appropriate application of guideline criteria, 30% to 50% of patients do not respond to therapy. The precise determination of patients that will respond to CRT is crucial and individual evaluation is required in patient selection. Currently, presence and quantity of intraventricular asynchrony is accepted as the most important predictor of hemodynamic improvement and response to therapy after CRT. Before CRT, LV segments should be mapped by such methods as tissue Doppler imaging and the LV wall that has the longest delay relative to the septum should be determined. If possible, LV electrode should be implanted to this wall. In addition, intraventricular asynchrony was detected in approximately half of the patients with narrow QRS complexes. In future, it is expected that QRS width which was until recently an important criterion in patient selection will not be taken into consideration and the presence and quantity of intraventricular asynchrony will become more important. (Türk Kardiyol Dern Arş 2004; 32: 376-389)

Key words: Intraventricular asynchrony, heart failure, resynchronization therapy

Kalp yetersizliği (KY) günümüzde insidansı ve prevalansı giderek artan önemli bir sendromdur. 65 yaş üzerinde prevalansı %6 civarındadır. Ani kardiyak ölüm ve KY'nin ilerlemesine bağlı 5 yıllık mortalite %50 düzeyindedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 5 milyon KY hastası bulunmaktadır. Bu ülkede yılda 550 bin kişiye yeni KY tanısı konulmaktadır. KY yalnızca ABD'de yılda yaklaşık 300 bin ölümden ve 900 bin hastaneye yatıştan sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca bu ülkede KY için yılda 56 milyar dolar harcanmaktadır (1-3).

KY'de optimal farmakolojik ve nonfarmakolojik tedaviye rağmen yüksek morbidite ve mortalite nedeniyle çeşitli alternatif yöntemler geliştirilmiştir. Uygun hastalarda kalp transplantasyonu, dinamik kardiyomiyoplasti operasyonu, sol ventrikül (SV) destek cihazları, ultrafiltrasyon ve kalıcı kalp pili (pacemaker = PM) uygulamaları KY kılavuzlarında önerilmektedir (4). Kardiyak resenkronizasyon tedavisi (cardiac resynchronization therapy = CRT) KY için yeni, ancak oldukça umut vadeden bir stratejidir. CRT atrioventriküler (AV), interventriküler ve intraventriküler ileti gecikmesine bağlı SV fonksiyonlarındaki bozulmanın kardiyak stimülasyon yöntemi ile düzeltilmesidir. İleri derecede KY olan hastalarda biventriküler PM implantasyonu sonucunda sağlanan resenkronizasyon ile semptomlar, SV fonksiyonları ve mortalite üzerine olumlu etkiler gösterilmiştir (5-13).

Kalp Yetersizliği Tedavisinde Resenkronizasyon Uygulamaları

KY olan hastalarda ilk CRT uygulamaları PR mesafesi uzun hastalara standart iki odacıklı PM implantasyonu sonucunda sağlanan AV senkronizasyon ile başlamıştır (14,15). Sol atriyum ve SV kontraksiyonları arasındaki zamanın uzaması diyastolik (presistolik) mitral yetersizliğine (MY) ve diyastolik doluş süresinin kısalmasına yol açmaktadır. 1° derece AV bloklulu hastalara implante edilen çift odacıklı PM ile sağlanan AV senkronizasyon sonucunda diyas-

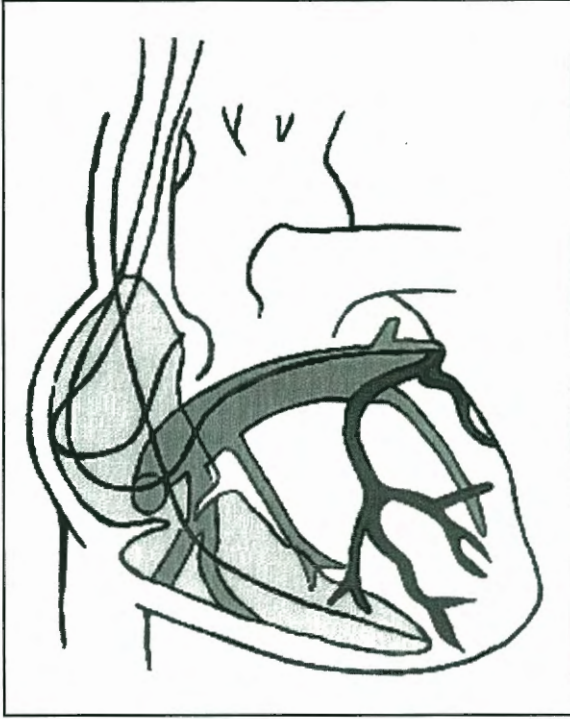
tolik doluşta düzelme ve diyastolik MY'de azalma sağlanmıştır (16,17). Ancak, iki odacıklı PM tedavisi ile sağlanan AV optimizasyonun uzun dönemde yararı bulunmamıştır (18,19).

Tüm KY'li hastaların %15, New York Heart Association (NHYA) evre III-IV olanların ise %30-50'sinin geniş QRS kompleksine sahip olduğu bildirilmiştir (20,21). Çalışmalarda KY olan kişilerde sol dal bloku olması bağımsız mortalite belirleyici olarak saptanmıştır. QRS süresi ile ejeksiyon fraksiyonu (EF) arasında ters ilişki olduğu ve QRS süresi arttıkça bu ters ilişkinin kuvvetlendiği gösterilmiştir (22,23). KY'de biventriküler PM uygulaması ve yararları 1994 yılında Cazeau ve ark. tarafından gündeme getirilmiştir (24). İleri derecede KY ve geniş QRS morfolojisine sahip hastalarda biventriküler PM implantasyonu sonrası klinik ve hemodinamik iyileşme oluğunu bildirmişlerdir. Ancak KY'de biventriküler PM uygulamalarında dönüm noktası 1998'de Daubert ve ark. tarafından tüm sistemin transvenöz yolla takılması olmuştur. SV elektrodu ilk kez koroner sinüs yoluyla implante edilmiştir (şekil 1) (25). Tekrar gözden geçirilen PM jenerik kodlaması ile biventriküler PM'nin kodu DDDRv olarak düzenlenmiştir (26).

Kalp Yetersizliğinde Resenkronizasyon Çalışmaları

PATH-CHF (*Pacing Therapies for Congestive Heart Failure*) çalışması: Çalışmaya NYHA evre III-IV, QRS ≥ 120 msn ve PR ≥ 150 msn olan 53 hasta alınmıştır. Primer sonlanım 6 dakika yürüme testi olarak planlanmıştır. Çalışma sonucunda CRT ile 6 dakika yürüme testinde %23 artış sağlanmıştır. Ayrıca dp/dt_{max} gibi hemodinamik verilerde iyileşme, NHYA evresinde düzelme, yaşam kalitesinde artış ve KY'e bağlı hastaneye yatışta azalma tespit edilmiştir. CRT ile sağlanan yararlı etkiler 1 yıl takipte de devam etmiştir (27,28).

MUSTIC (*Multisite Stimulation in Cardiomyopathy*) çalışması: Cihazların tamamı transve-

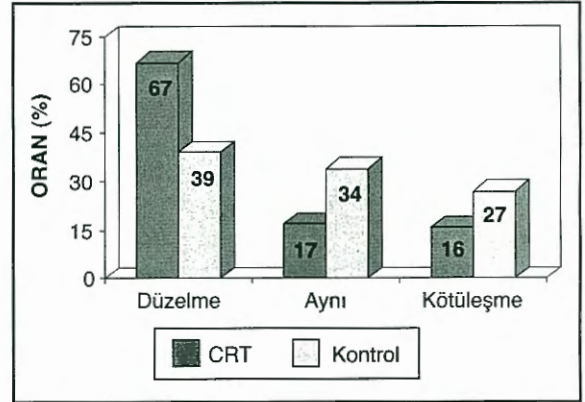


Şekil 1. Standart çift odacıklı kalıcı kalp piline ilave olarak koroner sinüsün lateral dalına yerleştirilmiş sol ventrikül elektrodunun şematik görünümü (Shea JB et al. Circulation 2003;108:e64-6'dan modifiye edilmiştir).

nöz yolla implante edilen ilk randomize çalışmadır. PM endikasyonu olmayan NYHA evre III, QRS ≥ 150 msn, EF ≤ 35 , SV diyastol sonu iç çapı (SVDİÇ) ≥ 60 mm ve egzersiz mesafesi ≤ 450 m olan 58 hasta çalışmaya alınmıştır. Oniki ayın sonunda 6 dakika yürüme testi bazale göre %23 (ortalama 70 m) oranında artmıştır (p <0.001). Minnesota yaşam kalite skorlaması %36 (ortalama 17 puan) ve NYHA 0.7 evre azalmıştır (5,6).

MIRACLE (Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation) çalışması: Çalışmaya PM endikasyonu olmayan NYHA evre III-IV, QRS ≥ 130 msn, EF ≤ 35 ve SVDİÇ ≥ 55 mm 453 hasta alınmıştır. 225 hasta optimal medikal tedavi (kontrol) grubuna ve 228 hasta optimal medikal tedavi + CRT (tedavi) grubuna randomize edilmiştir. Çalışmanın primer sonlanım noktaları; NYHA evresi, yaşam kalite skorlaması ve 6 dakika yürüme testi, sekonder sonlanım noktaları; klinik düzelme, QRS süresi, kar-

diyak fonksiyonlar, nörohormonal aktivite, KY'de kötüleşme, morbidite ve mortalite şeklinde planlanmıştır. Hastalar 6 ay takip edilmişlerdir. Altı ay sonunda CRT grubunda NHYA evresi ve yaşam kalite skoru azalmış (p <0.001), 6 dakika yürüme testi ve treadmill egzersiz süresi artış göstermiştir (p <0.005). Total egzersiz süresinde kontrol grubuna göre 72 sn artış saptanmıştır. MIRACLE'de 6 ayın sonunda; SV volümleri, SVDİÇ (ortalama 3.5 mm) ve MY azalmıştır, EF (ortalama %4.7) ve miyokardiyal performans indeksi artmıştır (her biri için p <0.001). KY'de kötüleşmeye bağlı hastaneye yatış, İV pozitif inotropik ajan ihtiyacı ve hastanede yatış süresi (ortalama 3.6 gün) azalmıştır. Bu çalışmada 6 ay sonunda mortalitede azalma olmamıştır. MIRACLE'de %33 hastanın klinik veya hemodinamik durumu değişmemiş ya da kötüleşmiştir (şekil 2). Olumlu etkiler 1. yılın sonunda da devam etmiştir (7).



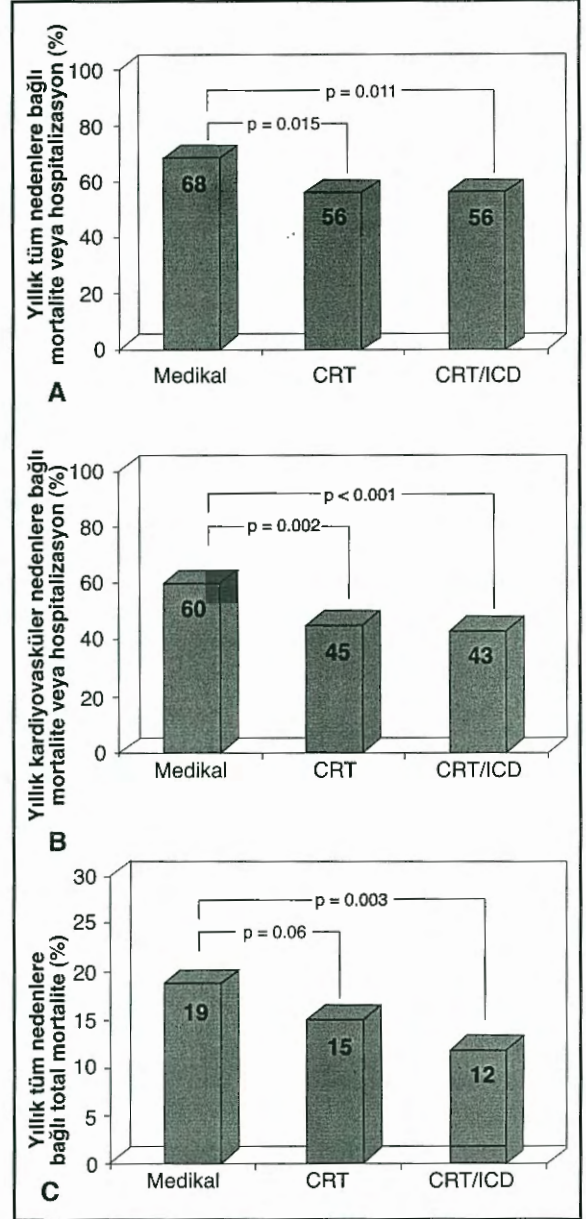
Şekil 2. MIRACLE çalışmasına alınan hastaların resenkronizasyon tedavisine verdikleri yanıt görülmektedir.

VENTAK-CHF / CONTAK-CD çalışması: Standart implantabl kardiyoverter defibrilatör (implantable cardioverter defibrillator = ICD) endikasyonu olan NYHA evre I-IV, QRS ≥ 120 msn ve EF ≤ 35 olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Randomizasyon çift kör, 3'er aylık 6 ay çapraz ve 6 ay paralel kontrollü olacak şekilde iki fazlı planlanmıştır. 490 hasta randomize edilmiştir. Çalışma sonucunda NYHA evre III-IV hasta grubu dikkate alındığında CRT ile 6

dakika yürüme testi, yaşam kalitesi, SV volüm ve fonksiyonlarının iyileştiği gösterilmiştir (29).

MIRACLE-ICD (*Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation - ICD*) çalışması: Prospektif, çok merkezli, çift kör, randomize çalışmadır. Standart ICD endikasyonu olan ancak PM endikasyonu olmayan NYHA evre II-IV, QRS ≥ 130 msn, EF ≤ 35 olan 369 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalara ICD fonksiyonlu bi-ventriküler PM (CRT/ICD) implante edilmiştir. 182 hasta CRT inaktif, 187 hasta CRT aktif ve tüm hastalar ICD fonksiyonları aktif olacak şekilde 6 ay takip edilmiştir. Çalışmanın sonucunda CRT ile KY nedeniyle hastaneye yatışta azalma, yaşam kalite skorlamasında iyileşme, treadmill egzersiz süresinde artış (ortalama 56 sn), SV çaplarında azalma ve EF'de artış saptanmıştır (11).

COMPANION (*Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure*) çalışması: PM ve ICD endikasyonu olmayan NYHA evre III-IV, QRS ≥ 120 msn, EF ≤ 35 , SVDİÇ ≥ 60 mm olan hastalar alınmıştır. Yaklaşık 2500 kişinin alınması planlanan çalışma erken sonlandırılmıştır. Çalışmaya alınan hastalar (n = 1520) üç tedavi koluna ayrılmış ve ortalama 16 ay takip edilmişlerdir. Hastalar optimal medikal tedavi (n = 308), medikal tedavi + CRT (n = 617) ve medikal tedavi + CRT/ICD (n = 595) gruplarına randomize edilmişlerdir. Medikal tedavi ile CRT, medikal tedavi ile CRT/ICD grupları 12 aylık tedavi sonrası karşılaştırıldığında; 1- Kombine tüm nedenlere bağlı mortalite ve tüm nedenlere bağlı hospitalizasyon %18.6 ve %19.3 azalmıştır (p = 0.015 ve p = 0.011). 2- Kombine kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalite ve hospitalizasyon %25 ve %28 azalmıştır (p = 0.002 ve p < 0.001). 3- Kalp yetersizliğine bağlı ölüm ve hospitalizasyon %34 ve %40 azalmıştır (p = 0.002 ve p < 0.001). 4- Tüm nedenlere bağlı mortalite %24 ve %36 azalmıştır (p = 0.06 ve p = 0.004) (şekil 3). İlk defa bu çalışmada CRT te-



Şekil 3. COMPANION çalışmasının sonuçları görülmektedir.

davisinin mortalite üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (12).

CARE-HF (*Cardiac Resynchronization in Heart Failure*) çalışması: Çalışmaya PM ve ICD endikasyonu olmayan NYHA evre III-IV, EF ≤ 35 , SVDİÇ ≥ 30 mm/m², QRS ≥ 150 msn ve $120 \leq$ QRS < 150 msn olanlarda ekokardiyografi ile asenkronizasyon varlığı gösterilen (inter-ventriküler gecikme süresi ≥ 40 msn) hastalar

alınmıştır. Hastalar optimal medikal tedavi grubu (kontrol) ve optimal medikal tedavi + CRT grubu (tedavi) olacak şekilde randomize edilmiştir. Çalışmaya 800 kişinin alınması ve en az 18 ay takibi planlanmıştır. Total mortalite, KY'e bağlı hastaneye yatış, yaşam kalitesi, ekokardiyografik veriler ve nörohümorale etkilerin incelenmesi tasarlanmıştır. Mart 2003'te hasta alımı tamamlanan çalışmanın 2004 yılında açıklanması beklenmektedir (30).

Kalp Yetersizliğinde Resenkronizasyon Tedavisi ve Sağlanan Yararlı Etkiler

Tüm CRT çalışmalarında ortak sonuç egzersiz kapasitesindeki artış ve yaşam kalitesindeki düzelmedir (şekil 4). Genelde 6 aylık tedavi sonunda SV'de fonksiyonel ve anatomik yararlı etkiler ortaya çıkmaktadır. CRT sonrası KY

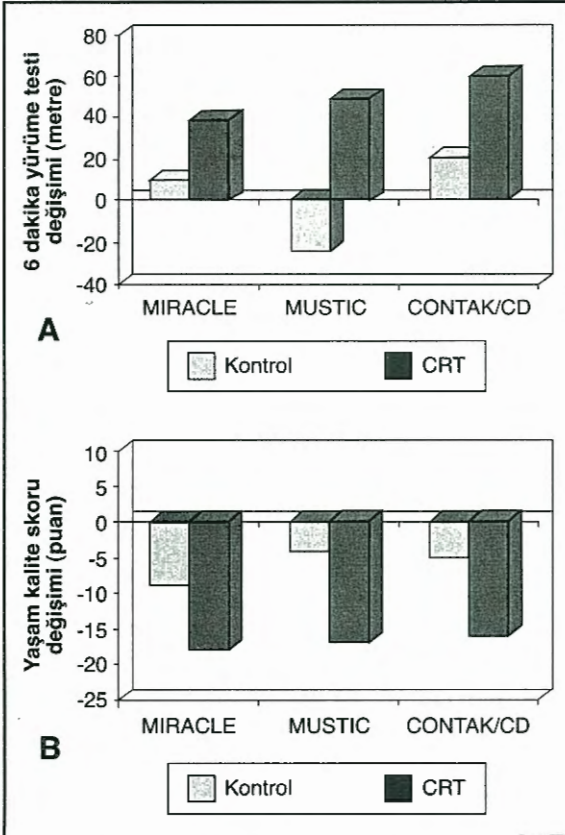
semptomları azalmakta, yaşam kalitesi, SV fonksiyonları, egzersiz kapasitesi düzelmektedir. Çalışmalarda 6 dakika yürüme testinde ortalama 20-40 m ve egzersiz süresinde 30-60 sn civarında artış gösterilmiştir. Minnesota yaşam kalite skorlamasında belirgin azalma saptanmıştır. KY'e bağlı hastaneye yatışta ve yatış süresinde azalma tespit edilmiştir. CRT ile maksimal oksijen tüketiminde ortalama 1-2 ml/kg/dak olumlu değişiklik görülmüştür (5-10).

CRT ile kardiyak strüktür ve fonksiyonlarda belirgin iyileşme sağlanmıştır. Ekokardiyografik ve hemodinamik incelemelerde CRT sonrası SV çapları ve volümlerinde azalma, EF'de artma, miyokardiyal performans indeksinde artma, dP/dtmax'de düzelleme, SV diyastolik doluşunda artma, kalp debisinde artma, periferik vasküler dirençte azalma, MY'de azalma olduğu gösterilmiştir (5-11,13). Optimal medikal tedaviye eklenen CRT ile KY'li hastalarda nörohümorale aktivitenin azaldığı tespit edilmiştir. Nörepinefrin, epinefrin, beyin natriüretik peptid, kalp hızı değişikliği parametrelerine olumlu etki saptanmıştır (28,31-33).

2000 yılı ve sonrası dizayn edilen CRT çalışmalarında mortaliteye olan etkisi incelenmiştir. Dört CRT çalışmasının (MIRACLE, MUSTIC, CONTAK-CD, InSync ICD) metaanalizinde, KY progresyonuna bağlı mortalitede %51 azalma sağlandığı saptanmıştır (34). Yeni yayınlanan COMPANION çalışmasında CRT ile mortalite azalması sağlanmıştır (şekil 3) (12). Yine bir mortalite çalışması olan CARE-HF'nin de 2004 yılı içerisinde açıklanması beklenmektedir (30).

Kalp Yetersizliğinde Resenkronizasyon Tedavisi ve Atriyal Fibrilasyon

KY'li hastaların yaklaşık %15-30'unda atriyal fibrilasyon (AF) görülmektedir. Bu hasta grubunda biventriküler PM uygulamaları birçok çalışmada incelenmiştir. Hastalara önce AV nodal ablasyon işlemi, ardından biventriküler PM implantasyonu yapılmıştır. AF'li hastalarda da



Şekil 4. MIRACLE, MUSTIC ve CONTAK/CD çalışmaları sonucunda elde edilen 6 dakika yürüme testi ve yaşam kalite skorlaması değişiklikleri görülmektedir.

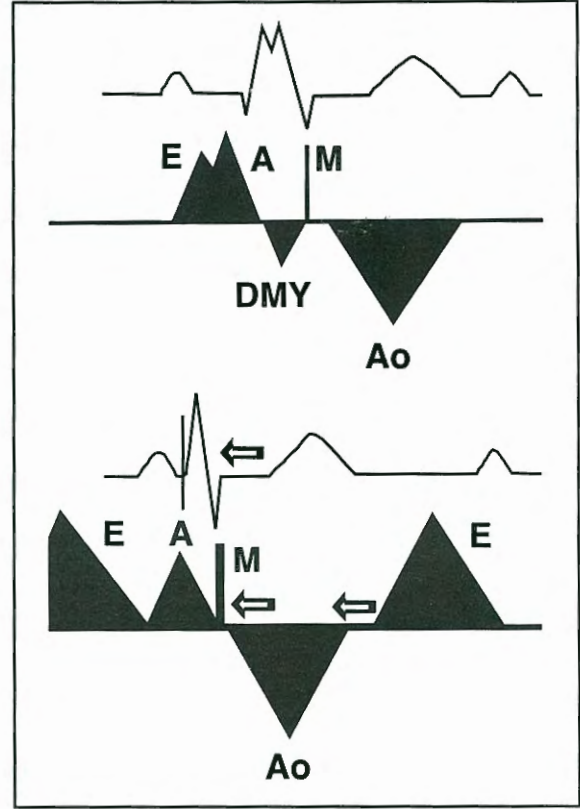
sinüs ritminde olduğu gibi 6 dakika yürüme testinde ve yaşam kalitesinde artış, KY'e bağlı hospitalizasyonda azalma, SV volümlerinde azalma ve EF'de artış gözlenmiştir (6,35).

İlk sonuçları yeni açıklanan PAVE (*Left Ventricular-Based Cardiac Stimulation Post AV Nodal Ablation Evaluation Study*) çalışmasında da CRT'nin AF'li hastalarda etkinliği incelenmiştir. Kronik AF'li, NHYA I-III ve 6 dakika yürüme testi <450 m olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Primer sonlanım noktaları egzersiz kapasitesi ve 6 dakika yürüme testi olarak planlanmıştır. Tüm hastalara AV nodal ablasyon uygulandıktan sonra 146 hastaya biventriküler, 106 hastaya tek odacıklı PM implante edilmiştir. Altı ayın sonunda 6 dakika yürüme testinde 25.5 m ($p=0.03$) ve maksimal egzersiz süresinde 41.6 sn ($p<0.01$) ilave düzelme, yaşam kalitesinde ve EF'de artış ($p=0.03$) tespit edilmiştir (36).

Kalp Yetersizliğinde Resenkronizasyon Tedavisi ve Fizyopatoloji

a) AV asenkronizasyon

Uzun AV intervali diyastolik MY gelişmesine ve diyastolik doluş süresinin kısılmasına yol açmaktadır. Bu hastalara implante edilen çift odacıklı PM ile sağlanan AV senkronizasyon sonucunda diyastolik doluşta düzelme, diyastolik MY ve sol atriyum basıncında azalma sağlanmıştır (şekil 5) (16,17). Ancak AV intervalinin çok kısa olması da bir takım sorunlar doğurmaktadır. KY'de biatriyal dilatasyon dolayısıyla interatriyal ileti zamanı uzamaktadır. Ayrıca atriyal stimülasyona bağlı da interatriyal ileti uzayabilmektedir. İnteratriyal iletinin uzaması sol atriyum kontraksiyonunun gecikmesine neden olmaktadır. Bu durum SV'in sol atriyumdan daha erken uyarılmasına ve sol atriyum kontraksiyonunun kapalı mitral kapağa karşı olmasına neden olmaktadır. Atriyal stimülasyon ile oluşan sol atriyum gecikmesinin miktarı öngörülemezdir. Ancak yapılan çalışmalarda



Şekil 5. A. Atriyovenriküler (AV) ileti gecikmesinin mitral inflow akımlarına etkisi ve diyastolik mitral yetersizliği (MY) görülmektedir. B. AV optimizasyon sonrasında diyastolik doluş süresi artmakta ve diyastolik MY ortadan kalkmaktadır (M: mitral kapanma, Ao: aort sistolik akımı, MY: mitral yetersizliği).

sağ atriyal stimülasyonun 20-30 msn interatriyal gecikmeye neden olduğu tespit edilmiştir (37,38).

Optimal AV interval için özellikle SV diyastolik doluş parametreleri ve aort kapağın hız-zaman integrali kullanılmaktadır (39,40). PATH-CHF çalışmasında optimal AV interval değerlendirmesi dP/dt ile yapılmıştır (27,28,39). MIRACLE çalışmasında da AV interval için Ritter eşitliği kullanılmıştır. (7). Ancak bu çalışmalarda kabul edilebilir standart bir AV intervali saptanamamıştır. Muhtemelen optimal AV interval bazal PQ mesafesiyle ilişkilidir (41). Sonuç olarak AV interval için yapılan çalışmalarda hem erken dönemde, hem de geç dönemde herkes için geçerli bir yöntem henüz bulunamamıştır. Her hasta için SV doluş ve çıkışını en iyi

arttıran değer optimal AV intervali olarak ayarlanmalıdır. Ayrıca implantasyon sonrası 3. ayda tekrar AV interval değerlendirilmesi önerilmektedir.

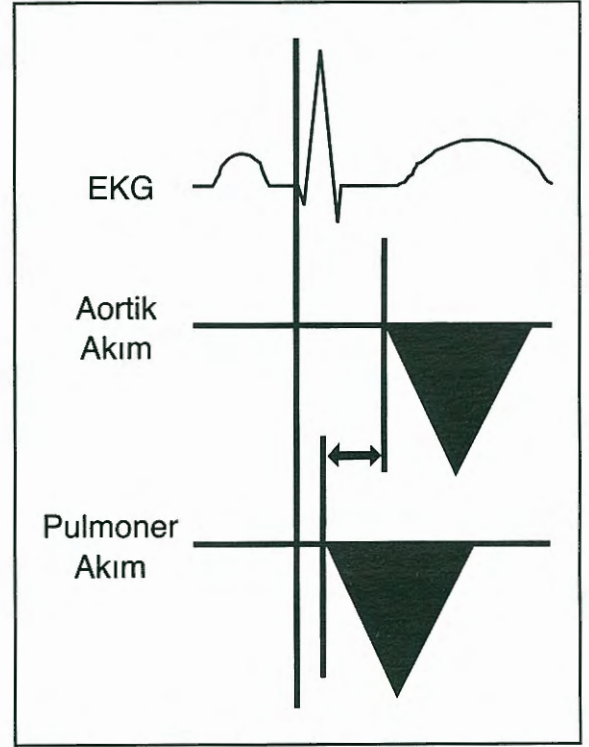
b) İnterventriküler asenkronizasyon

İzole sol dal bloklü hastalar incelendiğinde global EF ve diyastolik doluş süresinde azalma, izovolümetrik kontraksiyon ve relaksasyon zamanlarında uzama saptanmıştır. Normal kişilerde her iki ventrikülün kasılması eşzamanlıdır. Sol dal blokunda SV aktivasyonu geciktirilmektedir. Sağ ventrikül sola oranla daha erken aktive olmakta ve kontraksiyona başlamaktadır. Böylece iki ventrikül arasında mekanik asenkronizasyon gelişmektedir. İnterventriküler asenkronizasyon, kalp siklusu boyunca her iki ventrikül arasında basınç-volüm değişikliklerine ve sonuçta buna bağlı anormal interventriküler septal harekete (septal paradoksal hareket) neden olmaktadır. İzole sol dal bloklü hastalarda anormal septal hareket nedeniyle septumun bölgesel EF'de %40, global EF'de %10-15 ve kalp debisinde %20 azalma, diyastolik doluş süresinde azalma, izovolümetrik kontraksiyon ve relaksasyon zamanlarında uzama saptanmıştır (42,43).

İnterventriküler asenkronizasyon aort ve pulmoner kapakların açılma zamanları arasındaki fark olarak tanımlanmaktadır. Çalışmalarda interventriküler asenkronizasyon varlığı için 20-40 msn'lik farklar alınmıştır (şekil 6). Biventriküler PM ile KY'li hastalarda interventriküler asenkronizasyon düzeltilmektedir. Ayrıca interventriküler asenkronizasyon varlığı ve miktarının (≥ 45 msn) CRT'ye cevapta önemli bir parametre olduğu bildirilmiştir (30,44-47).

c) İnteraventriküler asenkronizasyon

Normal kişilerde SV 40 msn'nin altında kontraksiyon varyasyonları içermektedir. Diğer bir ifade ile tüm segmentlerin kontraksiyonu 40 msn içerisinde gerçekleşmektedir. Bu durum



Şekil 6. Normalde elektriksel uyarı sonrası her iki ventrikül kasılması eşzamanlıdır. Ancak sol dal bloklü hastalarda sol ventrikül kontraksiyonu geciktirilmektedir. Aort ve pulmoner kapakların açılması arasındaki süre farkı interventriküler asenkronizasyon miktarını göstermektedir.

çok kuvvetli senkron ventrikül kontraksiyonu sağlamaktadır (48). Yapılan manyetik rezonans ve doku Doppler görüntüleme (tissue Doppler imaging = TDI) çalışmalarında, KY'li hastalarda bazı SV segmentlerinin daha geç aktive olduğu ve heterojen depolarizasyon gösterdiği tespit edilmiştir (10,49-51). Hastalarda en fazla posterior ve/veya lateral duvarların depolarizasyonu geciktirilmektedir. Ancak tüm hastalar için bu durum geçerli değildir. Çalışmalarda SV septum-posterior/lateral duvarları arasında 100 msn'i aşan gecikmeler olduğu gösterilmiştir (10,47,52). Bazı SV segmentlerinin aktivasyonunun daha fazla gecikmesi inefektif asenkron kasılma (intraventriküler asenkronizasyon) ile sonuçlanmaktadır. SV segmentleri arasındaki bu asenkron kontraksiyon SV sistolik fonksiyonlarında azalma ve fonksiyonel MY'de artış ile sonuçlanan kaotik bir çalkalanma hareketine neden olmaktadır. CRT ile sağlanan en önemli et-

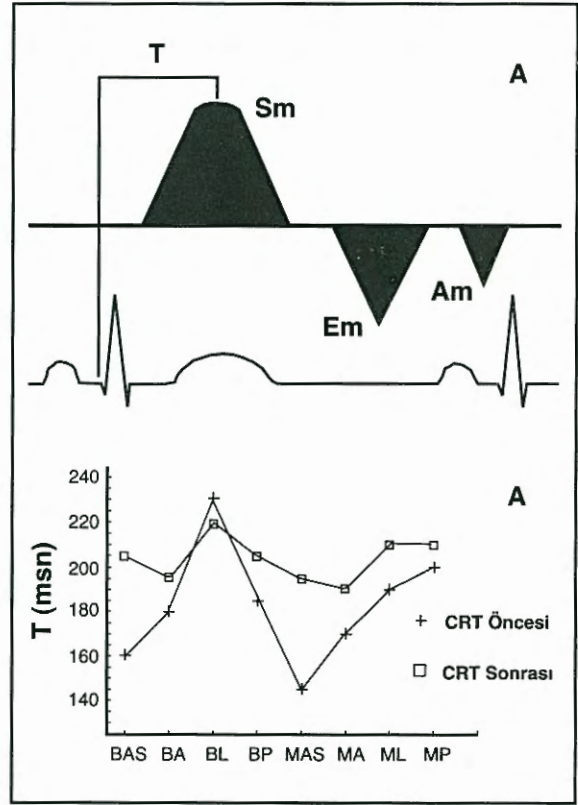
ki septum-posterior/lateral duvarlar arasındaki gecikme miktarını azaltarak intraventriküler asenkronizasyonun düzeltilmesidir. Önemli bir nokta geciken segmentler daha erken aktive olmamaktadır, sadece SV segmentleri arasındaki gecikme miktarı azalmaktadır. CRT, SV segmentleri arasındaki heterojen aktivasyonu azaltıp, kontraksiyon koordinasyonunu arttırmakta ve böylece senkron kasılma sağlamaktadır (şekil 7). Bunun sonucunda SV doluşunda ve atım hacminde artış, senkron papiller adale kontraksiyonuna bağlı MY'de azalma olmaktadır (46,49,53).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda KY'li hastalarda intraventriküler asenkronizasyonun önemi üzerinde durulmaktadır. Biventriküler PM implante edilen KY'li hastalarda tüm fizyopatolojik mekanizmalar değerlendirildiğinde en fazla hemodinamik düzelme intraventriküler asenkronizasyonun azaltılması ile sağlandığı bildirilmiştir (45,46,50,54).

CRT uygulanan hastaların yaklaşık yarısı tedaviye cevap vermemektedir. Çalışmalarda intraventriküler asenkronizasyon varlığı ve derecesi ile CRT'ye yanıt arasında kuvvetli bir ilişki olduğu bulunmuştur (10,46,47,54-56). İntraventriküler asenkronizasyon varlığı için ≥ 40 msn'den fazla gecikme süresi aranmış ve özellikle ≥ 60 msn'den fazla dissenkronizasyonu olanların tedaviye iyi cevap verdiği saptanmıştır (46,55).

QRS'i geniş olan KY'li hastalarda daha fazla olmakla beraber, dar QRS'li hastalarında yaklaşık yarısında intraventriküler asenkronizasyon tespit edilmiştir. Çalışmalarda KY + QRS ≥ 120 msn olanlarda %46-73, KY + QRS < 120 msn olanlarda ise %27-51 oranında intraventriküler asenkronizasyon bulunduğu gösterilmiştir (46,56-59).

İntraventriküler asenkronizasyon saptanan KY'li hastalarda, olmayanlara oranla mortalite daha yüksek saptanmıştır. KY hastalarında intraventriküler asenkronizasyon varlığının,



Şekil 7. Resenkronizasyon çalışmalarında intraventriküler asenkronizasyon tespiti için en sık doku Doppler yöntemi kullanılmaktadır. A. Şekildeki şematik doku Doppler kaydında, T süresi olarak QRS başlangıcı ile maksimum sistolik miyokardiyal hız (Sm) arasındaki zamanı ölçülmektedir. B. Normal kişilerde sol ventrikül (SV) 40 msn'nin altında kontraksiyon varyasyonları içermektedir. Şekilde resenkronizasyon tedavisi uygulanan bir hastamızın tedavi öncesi ve 4 ay sonraki bazı SV segmentlerine ait T değerleri görülmektedir. Resenkronizasyon tedavisi ile SV segmentleri arasındaki heterojen aktivasyon azalmaktadır.

KY'nin kötüleşmesi ve mortalite için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (46).

Resenkronizasyon Tedavisinde İşlem ve Komplikasyonlar

Biventriküler PM işleminde standart çift odacıklı PM'e ilave olarak koroner sinüs yoluyla SV elektrodu yerleştirilmektedir. İşlem sırasında koroner sinüs anatomisinin görüntülenmesi için koroner sinüs venografisi yapılmaktadır.

Kalbin venöz drenajını sağlayan 4 tane önemli damar bulunmaktadır; (60)

1. Anteriyor kardiyak ven (V. interventricularis anterior): Apekten başlar ve anteriyor interventriküler olukta seyrederek. Sol atriyum ve her iki ventrikülün anteriyor bölgelerinin venöz kanını toplar.

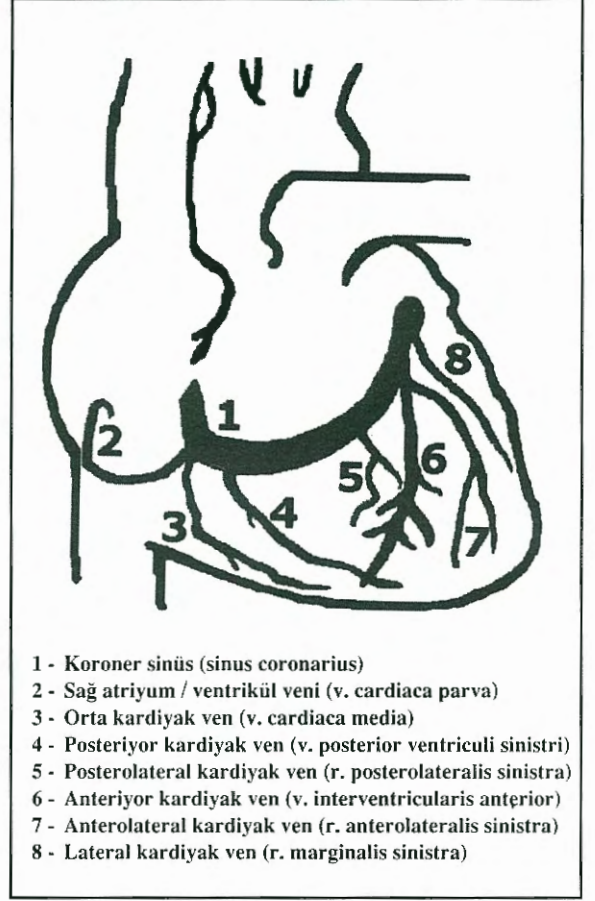
2. Orta kardiyak ven (V. cardiaca media): Kalbin apeksinden başlar ve posteriyor interventriküler oluk boyunca uzanır. Her iki ventrikülün posteriyor bölgelerinin venöz kanını toplar.

3. Posterior / sol marjinal (lateral) venler (V. posterior ventriculi sinistri / r. marginalis sinistria): Bu venler anteriyor ve orta kardiyak venler arasında yer almaktadır. Posteriyor ve lateral duvarların venöz drenajını sağlarlar. Büyük kardiyak ven ya da koroner sinüse dökülürler. Bu iki ven dışında ilaveten küçük anterolateral ve posterolateral venlerde bulunabilir. CRT tedavisi için en önemli yerler anteriyor ve orta kardiyak venlerin arasındaki bu venlerdir.

4. Sağ atriyum / ventrikül veni (V. cardiaca parva): Sağ tarafta AV oluk boyunca seyrederek. Sağ atriyum ve ventrikülün venöz dönüşünü sağlar (şekil 8).

Venografi ile koroner sinüs anatomisini inceleyen bir çalışmada anteriyor ve orta kardiyak venler hastaların tümünde, posteriyor ven %55 ve sol marjinal ven %82 oranında görüntülenmiştir. Bir hastada sol marjinal ven ya da posteriyor venden herhangi birinin olma ihtimali %99, her ikisinin birlikte olma olasılığının ise %38 oranında olduğu tespit edilmiştir (61).

Günümüzde SV elektrodunun koroner sinüse implantasyon başarısı %90'lar düzeyindedir (5,7,12). İmplant yetersizlik nedenleri sağ atriyum ve koroner sinüs dilatasyonu, venöz yapıların anatomik varyasyonları, istenilen koroner sinüs dalına yerleşememe, koroner sinüste stabil yer bulunamaması, makul bir eşik değerinin elde edilememesi ve frenik sinir stimülasyonudur. MUSTIC çalışmasında koroner sinüse elektrot implantasyon süresi 42±35, tüm cihazın takılma süresi 126±45 dakika tespit edilmiştir (5).



Şekil 8. Ön-arka pozisyonda koroner sinüs anatomisi şematik olarak görülmektedir (Kaynak 61'den modifiye edilmiştir).

Biventriküler PM işlemi standart çift odacıklı PM ve ICD sistemlerine oranla daha fazla preoperatif, intraoperatif ve postoperatif riske sahiptir. Çalışmalarda standart PM işlem komplikasyonlarına ilaveten %1-2 düzeyinde koroner sinüs diseksiyonu, perforasyonu ve tamponad gibi komplikasyonlar bildirilmiştir. MIRACLE çalışmasında işlem sırasında koroner sinüste %4 diseksiyon ve %2 perforasyon gelişmiştir (7). Geç dönem elektrot komplikasyonu MUSTIC çalışmasında %13, CONTAK-CD çalışmasında %10.2 olarak saptanmıştır (5,29). Koroner sinüse implante edilen elektrotların infeksiyon ve infektif endokardit gibi nedenlerden dolayı çıkarılması konusunda fazla bilgi yoktur. Ancak venöz yapıya implantasyonun getirdiği

perforasyon ve tamponad gibi riskler dolayısıyla elektrodun cerrahi yoldan çıkarılmasının daha uygun olabileceği bildirilmektedir (62).

Resenkronizasyon Tedavisinde Hasta Seçimi ve Tedaviye Cevapsızlık

AHA/ACC/NASPE tarafından 2002 yılında yayınlanan PM ve ICD kılavuzunda medikal tedaviye dirençli, NHYA evre III-IV, EF \leq %35, QRS \geq 130 ms ve SVDİÇ \geq 55 mm olan KY'li hastalara biventriküler PM sınıf IIa olacak şekilde (kanıt düzeyi A) önerilmiştir (63). Ancak bu kurallara uygun olmasına rağmen hastaların %30-50'si uygulanan tedaviye cevap vermemektedir (şekil 2) (7,44,51,55,64). CRT'nin hastaya ve sağlık personeline getirdiği riskler ve mali yük dikkate alındığında bu durum daha da önem kazanmaktadır. Hangi hastanın CRT'ye cevap vereceğinin çok iyi tespit edilmesi gerekmektedir.

Günümüzde CRT sonrası hemodinamik iyileşme ve cevap için intraventriküler asenkronizasyon varlığı ve miktarının en önemli öngördürücü olduğu kabul edilmektedir. CRT ile sağlanan major fayda intraventriküler asenkronizasyonun azaltılmasıdır. En fazla gecikme septum-posterior/lateral duvarlar arasında olmaktadır. Bazal gecikme miktarı ile hastalarda sağlanan hemodinamik/fonksiyonel iyileşmenin doğru orantılı olduğu tespit edilmiştir (10,46,47,54-56). Yapılan iki ayrı çalışmada intraventriküler asenkronizasyon miktarı \geq 60 ms (septal-posterior/lateral gecikme) olan hastaların CRT'den belirgin fayda gördüğü gösterilmiştir (47,55).

İnterventriküler asenkronizasyon sol dal bloklu KY'li hastaların fizyopatolojisinde önemli bir yere sahiptir. CRT ile interventriküler asenkronizasyon miktarı azaltılmaktadır. İnterventriküler asenkronizasyon miktarı InSync Italian Registry'de \geq 45 ms ve CARE-HF'de \geq 40 ms alınmıştır (30,44). Penicka ve ark. yaptığı çalışmada 56 ms ve üzeri interventriküler asenkro-

nizasyonun CRT'ye cevap için iyi bir öngördürücü olduğu gösterilmiştir (47).

SV elektrodunun yerleştirileceği venin seçimi çok önemlidir. Butter ve ark. yaptığı çalışmada hastaların SV elektrodu sol lateral serbest bölge ve anterior bölgelere implante edilmiştir. Bu iki yaklaşım arasındaki farklar incelendiğinde SV elektrodu lateral bölgeye yerleştirilen hastaların tedaviden belirgin fayda sağladığı gösterilmiştir (65). Burada önemli nokta, her hasta için işlem öncesi en fazla geciken segmentin tespiti ve mümkünse SV elektrodunun bu bölgeye implante edilmesidir.

Kılavuzlarda biventriküler PM tedavisi hem iskemik, hem de idiyopatik dilate kardiyomyopatiye önerilmektedir (4). Molhoek ve ark. tedaviye cevap konusunda etyolojinin önemli olmadığını bildirmişlerdir (66). Ancak, Reuter ve ark. yaptığı çalışmada eski infarktüsli hastalarda ve az MY olanlarda (20 derece ve altı) CRT'ye cevapsızlığın daha fazla olduğu saptanmıştır (67).

Çalışmalarda CRT'ye cevap konusunda dal bloku morfolojisinin çok önemli olmadığı gösterilmiştir. CONTAK-CD ve MIRACLE çalışmalarında sağ dal bloklu hastalarda da sol dal bloklu hastalar kadar iyi sonuç alınmıştır (7,29). Bader ve ark. yaptığı çalışmada komplet sol dal blokunda %55, komplet sağ dal blokunda %56 oranında intraventriküler asenkronizasyon olduğu gösterilmiştir. Dal bloku çeşidi, intraventriküler asenkronizasyon derecesi ve geciken duvar lokalizasyonunu öngörmemektedir (46).

CRT için hasta seçiminde tüm büyük çalışmalarda (QRS \geq 120-150 ms) ve kılavuzlarda (QRS \geq 130 ms) geniş QRS'li hastalara biventriküler PM önerilmektedir (5,7,11,12,29,30,63). QRS süresi önemli bir kriter olmasına rağmen, geniş QRS kompleksine sahip hastaların yaklaşık yarısında CRT'ye cevapsızlık gösterilmiştir (7,44,51,55,64). Yapılan çalışmalarda geniş QRS kompleksine sahip KY'li hastaların üçte birinde intraventriküler asenkronizasyon olmadığı, bu-

nunla birlikte normal QRS süresine sahip hastaların da yaklaşık yarısında intraventriküler asenkronizasyon olduğu gösterilmiştir (46,57-59). Ayrıca Achilli ve ark yaptığı çalışmada, intraventriküler asenkronizasyon tespit edilen dar QRS kompleksine sahip hastaların biventriküler PM tedavisinden fayda gördüğü tespit edilmiştir (45). Bu veriler ışığında önümüzdeki günlerde hasta seçiminde günümüzde önemli bir kriter olan QRS genişliğinin dikkate alınmayıp özellikle intraventriküler asenkronizasyon varlığı ve miktarının ön plana çıkması beklenmektedir.

Sonuç olarak, CRT için hasta seçiminde mutlaka kişisel değerlendirme gerekmektedir. CRT sonrası fayda için; intraventriküler asenkronizasyon, interventriküler asenkronizasyon, optimal AV interval, iskemik segmentlerin varlığı, geciken SV duvarının iyi tespit edilmesi buna uygun yere elektrot implantasyonu gerekmektedir. CRT öncesi mutlaka TDI gibi yöntemlerle SV segmentlerinde haritalama yapılmalı ve septum ile hangi SV duvarı arasında en fazla gecikme olduğu tespit edilmelidir. Mümkünse SV elektrodu bu bölgeye implante edilmelidir.

Kalp Yetersizliğinde Resenkronizasyon Tedavisi ve Geleceği

2002 yılında AHA/ACC/NASPE tarafından yayınlanan kılavuzda medikal tedaviye dirençli, NHYA evre III-IV, EF \leq %35, QRS \geq 130 msn ve SVDİÇ \geq 55 mm olan KY'li hastalara biventriküler PM kullanımı önerilmektedir (63). Yalnızca ABD'de 1 milyon civarında NHYA evre III-IV KY hastası bulunmaktadır. Dolayısı ile sadece bu ülkede 300-400 bin kişi CRT için adaydır.

NHYA evre III ve IV hastaların ölüm nedeni KY ve ani ölümdür. MUSTIC çalışmasında görülen ölümlerin %75'inin ani ölüm şeklinde olduğu bildirilmiştir (5). Günümüzde MADIT II (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial) çalışması ICD implantasyon endikasyonları için önemli bir yere sahiptir. MA-

DIT II'de iskemik kökenli EF \leq %30 olan 1232 hasta ortalama 20 ay takip edilmiştir. Sonuçta ICD kolunda %31 mortalite azalması sağlanmıştır. Çalışmaya alınan hastaların %50'si geniş QRS kompleksine, %30'u NHYA evre III-IV KY semptomlarına sahipti. Çalışma sonucunda QRS süresi arttıkça ICD tedavisinin faydasının arttığı ve QRS'i geniş hastalarda %49 mortalite azalması sağladığı tespit edilmiştir (68). İlk sonuçları yeni açıklanan SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) çalışması da MADIT II verilerini desteklemiştir. EF \leq %35 olan ve NYHA evre II-III 2521 hasta plasebo, amiodaron ve ICD kollarına randomize edilip ortalama 45 ay takip edilmişlerdir. Sonuç olarak ICD kolunda %23 mortalite azalması sağlanmıştır. Bu çalışmaya alınan vakalarında %40'ından fazlası geniş QRS kompleksine sahip hastalardan oluşmaktadır (69). MADIT II ve SCD-HeFT çalışmaları ışığında CRT için aday hastaların hepsi ICD için de aday konumdadır. Ayrıca MADIT II kriterlerine uyan hastaların da yaklaşık yarısı CRT için aday durumdadır. Yakın gelecekte MADIT II kriterlerine uyan ve intraventriküler asenkronizasyon tespit edilen hastalara CRT/ICD implantasyonu önerilmesi muhtemeldir.

CRT için hasta seçimi en önemli konu durumdadır. Hangi hastanın tedaviye cevap vereceğinin çok iyi tespiti gerekmektedir. Hasta seçiminde mutlaka kişisel değerlendirme yapılması önerilmektedir. Bu konuda özellikle intraventriküler asenkronizasyon varlığı ve miktarının TDI ile tespiti ön plana çıkmaktadır. Dar QRS kompleksine sahip KY'li hastaların yaklaşık yarısında intraventriküler asenkronizasyon gösterilmiştir ve bu hastalarda CRT'den fayda görmektedir. Bu nedenle önümüzdeki günlerde dar QRS kompleksli hastalara da biventriküler PM takılması gündeme gelecektir. Ayrıca CRT için uygun hastaların hemen hepsi ICD endikasyonuna da sahiptir. Acaba hastalara direk CRT/ICD kombinasyonu mu takılmalıdır? Ancak uygulanması düşünülen medikal tedavi,

CRT ve CRT/ICD tercihlerinin mali yönü de özellikle ülkemiz şartlarında mutlaka dikkate alınmalıdır. KY'li hastalarda biventriküler PM tedavisinin morbidite ve mortalite üzerine olan yararlı etkileri, intraventriküler asenkronizasyon varlığının tespiti, önümüzdeki günlerde KY tedavisi ve PM/ICD endikasyon kılavuzlarında değişikliklere yol açacak gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al: ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2001; 104: 2996-3007
2. American Heart Association. 2002 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, TX. American Heart Association; 2001
3. O'Connell JB. The economic burden of heart failure. *Clin Cardiol* 2000; 23 (suppl 3): 6-10
4. Remme WJ, Swedberg K: Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure. European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-60
5. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al: Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001; 344: 873-80
6. 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: 111-8
7. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al: MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845-53
8. Linde C, Braunschweig F, Gadler F, Bailleul C, Daubert JC: Long-term improvements in quality of life by biventricular pacing in patients with chronic heart failure: results from the Multisite Stimulation in Cardiomyopathy study (MUSTIC). *Am J Cardiol* 2003; 91: 1090-5
9. Gras D, Leclercq C, Tang AS, Bucknall C, Lutikhuis HO, Kirstein-Pedersen A: Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure the multicenter InSync clinical study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 311-20
10. Yu CM, Chau E, Sanderson JE, et al: Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation* 2002; 105: 438-45
11. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al: Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003; 289: 2685-94
12. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al: Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140-50
13. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, et al: Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) Study Group. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 1985-90
14. Hochleitner M, Hortnagl H, Ng CK, Gschnitzer F, Zechmann W: Usefulness of physiologic dual-chamber pacing in drug-resistant idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990;66:198-202
15. Auricchio A, Sommariva L, Salo RW, Scafuri A, Chiariello L: Improvement of cardiac function in patients with severe congestive heart failure and coronary artery disease by dual chamber pacing with shortened AV delay. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993; 16: 2034-43
16. Brecker SJ, Xiao HB, Sparrow J, Gibson DG: Effects of dual-chamber pacing with short atrioventricular delay in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1992; 340: 1308-12
17. Nishimura RA, Hayes DL, Holmes DR Jr, Tajik AJ: Mechanism of hemodynamic improvement by dual-chamber pacing for severe left ventricular dysfunction: an acute Doppler and catheterization hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 281-8
18. Gold MR, Feliciano Z, Gottlieb SS, Fisher ML: Dual-chamber pacing with a short atrioventricular delay in congestive heart failure: a randomized study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 967-73
19. Shinbane JS, Chu E, DeMarco T, et al: Evaluation of acute dual-chamber pacing with a range of atrioventricular delays on cardiac performance in refractory heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1295-300
20. Havranek EP, Masoudi FA, Westfall KA, Wolfe P, Ordian DL, Krumholz HM: Spectrum of heart failure in older patients: results from the National Heart Failure project. *Am Heart J* 2002; 143: 412-7
21. 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
22. Iuliano S, Fisher SG, Karasik PE, Fletcher RD, Singh SN: Department of Veterans Affairs Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2002; 143: 1085-91
23. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, et al: Italian Network on Congestive Heart Failure Investigators. 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: 398-405

24. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, et al: Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17: 1974-9

25. Daubert JC, Ritter P, Le Breton H, et al: Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into the coronary veins. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21:239-45

26. Bernstein AD, Daubert JC, Fletcher RD, et al: The revised NASPE/BPEG generic code for antibradycardia, adaptive-rate, and multisite pacing. North American Society of Pacing and Electrophysiology/British Pacing and Electrophysiology Group. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 25: 260-4

27. Auricchio A, Stellbrink C, Block M, 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

28. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al: Pacing Therapies in Congestive Heart Failure (PATH-CHF) Study Group. 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: 2026-33

29. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, 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

30. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al: CARE-HF study Steering Committee and Investigators. The CARE-HF study (CArdiac RESynchronisation in Heart Failure study): rationale, design and end-points. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 481-9

31. Adamson PB, Kleckner KJ, VanHout WL, Srinivasan S, Abraham WT: Cardiac resynchronization therapy improves heart rate variability in patients with symptomatic heart failure. *Circulation* 2003; 108: 266-9

32. Hamdan MH, Barbera S, Kowal RC, et al: Effects of resynchronization therapy on sympathetic activity in patients with depressed ejection fraction and intraventricular conduction delay due to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002; 89: 1047-51

33. Livanis EG, Flevari P, Theodorakis GN, Kolokathis F, Leftheriotis D, Kremastinos DT: Effect of biventricular pacing on heart rate variability in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 175-8

34. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, et al: Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2003; 12; 289: 730-40

35. Leon AR, Greenberg JM, Kanuru N, et al: Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation: effect of upgrading to bi-ventricular pacing after chronic right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1258-63

36. Doshi R, Daoud E, Fellows C, et al: PAVE Study Investigators. The Left Ventricular-Based Cardiac Stimulation Post AV Nodal Ablation Evaluation Study: results of the PAVE trial. American College of Cardiology 53rd Annual Scientific Session. March 7-10, 2004, New Orleans

37. Ramsaran EK, Spodick DH: Electromechanical delay in the left atrium as a consequence of interatrial block. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1132-4

38. Kindermann M, Schwaab B, Berg M, Frohlig G: The influence of right atrial septal pacing on the interatrial contraction sequence. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23: 1752-7

39. Auricchio A, Ding J, Spinelli JC, et al: Cardiac resynchronization therapy restores optimal atrioventricular mechanical timing in heart failure patients with ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1163-9

40. Saxon LA, Hourigan L, Guerra P, et al: Influence of programmed AV delay on left ventricular performance in biventricular pacing systems for treatment of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 116A

41. Meluzin J, Novak M, Mullerova J, et al: A fast and simple echocardiographic method of determination of the optimal atrioventricular delay in patients after biventricular stimulation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27: 58-64

42. 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: 845-53

43. Ozdemir K, Altunkeser BB, Danis G, et al: Effect of the isolated left bundle branch block on systolic and diastolic functions of left ventricle. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 1075-9

44. Zardini M, Tritto M, Bargiggia G, et al: The InSync Italian Registry: analysis of clinical outcome and considerations on the selection of candidates to left ventricular resynchronization. *Eur Heart J* 2000; 21 (suppl J): J16-J22

45. Achilli A, Sassara M, Ficili S, et al: Long-term effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with refractory heart failure and "narrow" QRS. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 2117-24

46. Bader H, Garrigue S, Lafitte S, 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

47. Penicka M, Bartunek J, De Bruyne B, et al: Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography. *Circulation* 2004; 109: 978-83

48. Leclercq C, Kass DA: Retiming the failing heart: principles and current clinical status of cardiac resynchronization. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 194-201
49. Fung JW, Yu CM, Yip G, et al: Variable left ventricular activation pattern in patients with heart failure and left bundle branch block. *Heart* 2004; 90: 17-9
50. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, et al: Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1615-22
51. Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R, et al: Doppler myocardial imaging in patients with heart failure receiving biventricular pacing treatment. *Am Heart J* 2001; 142: 881-96
52. Bax JJ, Molhoek SG, van Erven L, 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
53. Breithardt OA, Sinha AM, Schwammenthal E, et al: Acute effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 765-70
54. Verbeek X, Vernooij K, Peschar M, et al: Intra-ventricular resynchronization for optimal left ventricular function during pacing in experimental left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 558-67
55. Bax JJ, Marwick TH, Molhoek SG, 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
56. Sogaard P, Egeblad H, Kim WY, et al: Tissue Doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodeling during long-term cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 723-30
57. Blazek G, Gessner M, Domaus C, et al: Conduction disturbance and left ventricular systolic asynchrony in dilated cardiomyopathy: evaluation of patients in congestive heart failure for resynchronization therapy by tissue Doppler imaging. *Eur J Echocardiogr* 2001; 2: S27
58. Bleeker GB, Schalij MJ, Molhoek SG, et al: Relationship between QRS duration and left ventricular dyssynchrony in patients with end-stage heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 544-9
59. Ghio S, Constantin C, Klersy C, et al: Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure patients, regardless of QRS duration. *Eur Heart J* 2004; 25: 571-8
60. Çimen A: *Anatomi*, Bursa, Uludağ Üniversitesi Basımevi, 1994, p.209
61. Meisel E, Pfeiffer D, Engelmann L, et al: Investigation of coronary venous anatomy by retrograde venography in patients with malignant ventricular tachycardia. *Circulation* 2001; 104: 442-7
62. Khaykin Y, Saad EB, Wilkoff BL: Pacing in heart failure: the benefit of resynchronization. *Cleveland Clin J Med* 2003; 70: 841-65
63. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, et al: ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *Circulation* 2002; 106: 2145-61
64. Yu CM, Fung WH, Hong Lin H, et al: Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002; 91: 684-8
65. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, et al: Pacing Therapy for Chronic Heart Failure II Study Group. Effect of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients. *Circulation* 2001; 104: 3026-9
66. Molhoek SG, Bax JJ, van Erven L, et al: Comparison of benefits from cardiac resynchronization therapy in patients with ischemic cardiomyopathy versus idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004; 93: 860-3
67. Reuter S, Garrigue S, Barold SS, et al: Comparison of characteristics in responders versus nonresponders with biventricular pacing for drug-resistant congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2002; 89: 346-50
68. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al: Multicenter automatic defibrillator implantation trial II investigators (MADIT II). Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877-83
69. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al: SCD-HeFT study Investigators. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial: results of the SCD-HeFT. American College of Cardiology 53rd Annual Scientific Session. March 7-10, 2004, New Orleans