



**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KARDİYAK RESENKRONİZASYON TEDAVİSİNİN KALP  
YETERSİZLİĞİNE ETKİSİNİN MOLEKÜLER BİYOLOJİK  
TEMELLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Hamza SUNMAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Olarak hazırlanmıştır**

**ANKARA  
2012**

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KARDİYAK RESENKRONİZASYON TEDAVİSİNİN KALP  
YETERSİZLİĞİNE ETKİSİNİN MOLEKÜLER BİYOLOJİK  
TEMELLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Hamza SUNMAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Olarak hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Mehmet Ali OTO**

**ANKARA**

**2012**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yeni şeyler öğrenmenin, daha iyiyi en yeniyi elde etmenin en güzel örneğini gösteren ve tez danışmanım olarak beni onurlandıran Sayın Prof. Dr. Mehmet Ali Oto'ya saygı, minnet ve teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca başta Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Kudret Aytemir olmak üzere beş yıl gibi uzun bir eğitim-öğretim süresince gerek teorik, gerekse pratik anlamda çok önemli katkıları olan ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm hocalarıma ve uzman abilerime teşekkürlerimi sunarım. Bu tezi ortaklaşa yaptığımız ve laboratuvar aşamasında türlü zorlukları beraberce aştığımız, ilgi alakasını hiç koparmayan Biyokimya Anabilim Dalı'ndan başta Sayın Prof. Dr. Asuman Özkara olmak üzere Uzm. Dr. Tülin Bayrak ve Araş. Gör. Dr. Adem Özkan'a şükranlarımı sunarım. Çalışmanın istatistiksel analiz aşamasında katkıları olan Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Sayın Doç. Dr. Erdem Karabulut'a ve yardımlarıyla bizlere büyük kolaylıklar sağlayan Sayın Hakan Çakır'a teşekkür ederim. Tez aşamasında yardımlarını esirgemeyen, ellerinden gelen kolaylığı sağlayan başta Emine Temizhan, Seda Tekkol, Celal Kartal ve Özlem Duranoğlu olmak üzere tüm personele teşekkürü borç bilirim. Uzmanlık döneminde birlikte çalışmanın en güzel örneğini sergilediğimiz çok değerli arkadaşlarım Dr. Uğur Canpolat, Dr. Ayşegül Ülgen, Dr. Edis Demiri, Dr. Ali Taher ve Dr. Cengiz Şabanov'a sonsuz teşekkürler. Ayrıca sağlık alanındaki en başarılı sivil toplum kuruluşu olan ve bu tez projesine vermiş olduğu destek nedeniyle Türk Kardiyoloji Derneği'ne teşekkür ederim.

Hayatımın her anında desteklerini ve sevgilerini esirgemeyen anneme, babama, kardeşlerime ve tabi ki hayat arkadaşım **Biricik** eşime en içten sevgi, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Sunman, H. Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisinin Kalp Yetersizliğine Etkisinin Moleküler Biyolojik Temellerinin Araştırılması, Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Tezi. Ankara, 2012.**

Kalp yetersizliği, miyokard performansında bozulma ve nöroendokrin sistem aktivasyonu ile seyreden kompleks bir klinik sendromdur. Önceleri, kardiyak yüklenme veya hasarın kalp yetersizliğinden sorumlu olduğu düşünülürken son yıllarda yapılan çalışmalarda miyosit ve/veya kardiyak interstisyumu etkileyen kompleks genetik, hormonal, inflamatuvar ve biyokimyasal değişikliklerin çok önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Kalpteki senkronizasyon bozukluğu basit bir elektriksel uyarı gecikmesinden çok, sonrasında meydana gelen çeşitli biyokimyasal değişiklikleri beraberinde getirmektedir. Hastalık sürecindeki patogenetik yollar altı gruba (inflamasyon, oksidatif stres, ekstraselüler matriks yeniden şekillenmesi, nörohormonlar, miyosit hasarı ve miyosit stresi) ayrılmıştır. Çalışmamızda bu altı patogenetik yol aynı hasta grubunda işlem öncesinde ve on iki ay sonrasında araştırılmıştır. Çalışılan biyobelirteçler şunlardır: interlökin-6, yüksek duyarlıklı C-reaktif protein, miyeloperoksidaz(MPO), ürik asit, matriks metalloproteinazı (MMP)-2 ve 9, plasma prokollagen tip III, endotelin-1, troponin T, kreatin fosfokinaz MB fraksiyonu ve B-tip natriüretik peptid (BNP). Ekokardiyografik olarak sistol sonu hacminde %15 fazla azalma görülen hastaların KRT'ye yanıt verdiği kabul edilmiştir. Yanıt veren grupta MPO, MMP-2, Troponin T ve BNP düzeylerinde anlamlı azalma görülmüştür [sırasıyla 21,9 ng/ml (75,7-84,4) 'e karşı 11,8 ng/ml (0,9-18,4), p=0,001; 128,1 ng/ml (84,1-218,0)'e karşı 64,3 ng/ml (5,6-172,9), p=0,001; 0,035 ng/ml (0,003-0,459)'e karşı 0,015 ng/ml (0,003-0,042), p=0,004; 164,5 pg/ml (13,0-1990,0) 'e karşı 106 pg/ml (10-983), p=0,007]. Yanıt vermeyen grupta ise MPO, MMP-2 düzeyinde anlamlı azalma görülürken, ürik asit düzeyinde anlamlı artış izlenmiştir [sırasıyla 33,0 ng/ml (0,9-99,1) 'e karşı 10,1 ng/ml (2,4-16,9), p=0,040; 151,9 ng/ml (85,8-243,7)'e karşı 101,6 ng/ml (54,2-181,3), p=0,003; 5,82±1,93 mg/dl'ye karşı 7,25±2,25 mg/dl, p=0,030]. Yapılan analizler sonucunda en fazla değişim KRT'ye yanıt veren hastalarda, yeniden şekillenmeyi gösteren biyobelirteç grubunda görülmüştür (etki genişliği=0,700, p=0,001). Bunu oksidatif stres (etki genişliği= 0,489; p=0,001) ve miyosit stresinde (etki genişliği= 0,210; p=0,007) azalma takip etmiştir. Miyosit hasarını, inflamatuvar ve nörohormonal değişiklikleri gösteren biyobelirteç gruplarında ise anlamlı değişiklik izlenmemiştir. Sonuç olarak oksidatif stresi ve miyosit stresini azaltmakla birlikte yanıt veren hastalarda KRT, bu etkisini en fazla ekstraselüler matriks yeniden şekillenmesini düzelterek gerçekleştirmektedir.

Anahtar kelimeler: kardiyak resenkronizasyon tedavisi, kalp yetersizliği, biyobelirteç

Bu tez, Türk Kardiyoloji Derneği'nin desteği ile yapılmıştır (No: 2010/1, Tarih: 2 Haziran 2010)

## SUMMARY

**Sunman, H. Investigating the Effect of Cardiac Resynchronization Therapy on Heart Failure with the Molecular Biologic Bases. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Cardiology, Ankara, 2012.**

Heart failure is a complex clinical syndrome characterized by impaired myocardial performance and neuroendocrine system activation. Heart failure, appears to result not only from cardiac overload or injury but also from a complex interplay among genetic, neurohormonal, inflammatory, and biochemical changes acting on cardiac myocytes, the cardiac interstitium, or both. There are several biochemical changes in dyssynchronous heart failure rather than simple electrical stimulation problem. Pathogenetic pathways can be divided in six groups (inflammation, oxidative stress, extracellular-matrix remodeling, neurohormones, myocyte injury and myocyte stress) that involved several biomarkers. In the present study, six groups of biomarkers investigated in same patients before implantation and twelve months after. These biomarkers were interleukin-6, high sensitive C-reactive protein, myeloperoxidase, uric acid, matrix metalloproteinases-2 and 9, plasma procollagen type III, endothelin-1, troponin T, creatine kinase MB fraction, brain natriuretic peptide. Following CRT implantation, patients were monitorized for 12 months with echocardiographic evaluations defining responders by a 15% reduction in end-systolic volume. Levels of MPO, MMP-2, Troponin T, and BNP were significantly decreased in responder group [21,9 ng/ml (75,7-84,4) vs. 11,8 ng/ml (0,9-18,4),  $p=0,001$ ; 128,1 ng/ml (84,1-218,0) vs. 64,3 ng/ml (5,6-172,9),  $p=0,001$ ; 0,035 ng/ml (0,003-0,459) vs. 0,015 ng/ml (0,003-0,042),  $p=0,004$ ; 164,5 pg/ml (13,0-1990,0) vs. 106 pg/ml (10-983),  $p=0,007$ , respectively]. Levels of MPO, MMP-2 were significantly decreased and level of uric acid was significantly increased in non-responder group [33,0 ng/ml (0,9-99,1) vs. 10,1 ng/ml (2,4-16,9),  $p=0,040$ ; 151,9 ng/ml (85,8-243,7) vs. 101,6 ng/ml (54,2-181,3),  $p=0,003$ ;  $5,82\pm 1,93$  mg/dl vs.  $7,25\pm 2,25$  mg/dl,  $p=0,030$ , respectively]. The greatest improvement was found in extracellular matrix remodeling (effect size=0,700,  $p=0,001$ ) in CRT-responder patients. Significant reduction was also found in the level of oxidative stress (effect size=0,489;  $p=0,001$ ) and myocyte stress (effect size=0,210;  $p=0,007$ ). However, significant changes in inflammation, myocyte injury and neurohormones cannot be detected in CRT-responder patients.

Key words: cardiac resynchronization therapy, heart failure, biomarkers

This study supported by a grant from the Turkish Society of Cardiology (No: 2010/1, Date: 2 June 2010)

**İÇİNDEKİLER**

<b>TEŞEKKÜR .....</b>	<b>III</b>
<b>ÖZET .....</b>	<b>IV</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>V</b>
<b>İÇİNDEKİLER .....</b>	<b>VI</b>
<b>KISALTMALAR .....</b>	<b>IX</b>
<b>ŞEKİLLER .....</b>	<b>XI</b>
<b>TABLolar .....</b>	<b>XII</b>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
1.1. Kalp Kasının Yapısı ve Kasılma-Gevşeme Döngüsü .....	3
1.2. Kalp Yetersizliğinin Patogenezi.....	5
1.3. Kalp yetersizliğinde Pacemaker ve Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi .....	7
1.4. Kalp Yetersizliğinde Resenkronizasyon Çalışmaları.....	9
1.5. Kalp Yetersizliğinde Resenkronizasyon Tedavisi ve Fizyopatoloji .11	
1.5.1. Atriyoventriküler Asenkronizasyon .....	11
1.5.2. İnterventriküler asenkronizasyon .....	11
1.5.3. İntraventriküler Desenkronizasyon .....	12
1.6. Kalp Yetersizliğinin Moleküler Biyolojik Temelleri ve KRT'nin Etkisi.....	14
1.6.1. İnflamasyon.....	17
1.6.2. Oksidatif Stres.....	18
1.6.3. Ekstraselüler Matriks Yeniden Şekillenmesi.....	19
1.6.4. Nörohormonlar .....	19
1.6.5. Miyosit Hasarı .....	19
1.6.6. Miyosit Stresi.....	20
1.6.7. Yeni Biyobelirteçler .....	21

1.7. Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisine Yanıtın Öngörülmesi.....	21
<b>2. HASTALAR VE YÖNTEM.....</b>	<b>25</b>
2.1. Hastalar .....	25
2.1.1. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri .....	25
2.2. Ekokardiyografi .....	26
2.3. Cihaz İmplantasyonu .....	27
2.4. Rutin Kan Tahlilleri, Kan örneğinin alınması ve saklama koşulları.	27
2.5. Biyobelirteçler ve kan örneklerinin çalışılması .....	28
2.6. Altı dakika yürüme testi.....	29
2.7. Minnesota kalp yetmezliği ile yaşam anketi .....	29
2.8. Yanıt Tanımı .....	30
2.9. Etik Kurul Onayı.....	30
2.10. İstatistiksel Analiz .....	30
2.11. Çalışma bütçesi .....	31
<b>3. BULGULAR .....</b>	<b>33</b>
3.1. Hastaların Demografik Özellikleri.....	33
3.2. Elektrokardiyografik, Radyolojik, ekokardiyografik bulgular ve kan incelemeleri .....	35
3.3. Biyobelirteçler .....	40
3.4. Lojistik regresyon analizi.....	44
3.5. İşlem Karakteristik Eğrisi (ROC eğrisi).....	46
3.6. Tekrarlayan Ölçümlerde Çift Yönlü Varyans Analizi .....	49

4. TARTIŞMA.....	51
5. SONUÇ .....	62
6. KAYNAKLAR.....	63



## KISALTMALAR

6DKYT	6 dakika yürüme testi
ADEi	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
AP	Aksiyon potansiyeli
ARB	Anjiyotensin II reseptör blokeri
AUC	Eğri altındaki alan
BNP	B-tip natriüretik peptid
BUN	Kan üre nitrojeni
CA	California
CaMK-II	Kalsiyum kalmodülin kinaz II
CK-MB	Kreatin fosfokinaz MB fraksiyonu
CRP	C-reaktif protein
DKMP	Dilate kardiyomiyopati
DŞÇ	Diyastol sonu çap
DSH	Diyastol sonu hacim
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyografi
ELISA	Enzyme linked immunosorbant assay
ESM	Ekstraselüler matriks
G.A.	Güven aralığı
HFNEF	Heart failure with normal ejection fraction
HFPEF	Heart failure with preserved ejection fraction
	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetersizliği
HFPSF	Heart failure with preserved systolic function
hsCRP	Yüksek duyarlıklı c-reaktif protein
IKD	İntrakardiyak defibrillatör
IL	İnterlökin
IVHG	İnterventriküler hareket gecikmesi
KAH	Koroner arter hastalığı
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KRT	Kardiyak resenkronizasyon tedavisi
KY	Kalp yetersizliği
LAV	Sol atriyal hacim
LAVi	Sol atriyal hacim indeksi
MAPK	Mitojen-aktive edici protein kinaz
METS	Metabolic equivalents
MI	Miyokard infarktüsü
MMP	Matriks metaloproteinazları
MPI	Miyokard performans indeksi
MPO	Miyeloperoksidaz

MY	Mitral yetersizliği
MYKA	Minesota kalp yetersizliği ile yaşam kalitesi anketi
NT-proBNP	N terminal B-tip natriüretik peptid
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds ratio
OTH	Ortalama trombosit hacmi
ox-LDL	Oksidize düşük dansiteli lipoprotein
PET	Positron emission tomography
PM	Pacemaker
Prokol-3NT	Procollagen 3 N-terminal propeptid
RAS	Renin-anjiotensin sistemi
RAV	Sağ atriyal hacim
RAVi	Sağ atriyal hacim indeksi
ROC	Receiver operating characteristic İşlem karakteristik eğrisi analizi
SERCA	Sarkoplazmik retikulum kalsiyum atpaz
SLDHG	Septal-lateral duvar hareket gecikmesi
SPDHG	Septal-posteriyor duvar hareket gecikmesi
SPECT	Single-photon emission computed tomography
SPSS	Statistical package for social sciences
SR	Sarkoplazmik retikulum
TAPSE	Triküspit halka düzleminde sistolik yer değiştirme
TGF-β	Dönüştürücü büyüme faktör-β
USA	Amerika birleşik devletleri
VKI	Vücut kitle indeksi

## ŞEKİLLER

		Sayfa
Şekil 1. 1.	Normal sol ventrikülün kollajen matriksi.	4
Şekil 1. 2.	Kalp yetersizliği patogenezi.	7
Şekil 1. 3.	Dissenkronisi olan kalpte moleküler polarizasyon	14
Şekil 1. 4.	Dissenkronisi olan kalpte sol ventrikül duvarları arasında aksiyon potansiyeli süresindeki fark	16
Şekil 1. 5.	Kalp yetersizliğinde sitokin hipotezi	18
Şekil 3. 1.	Oksidatif stresi gösteren biyobelirteçlerin on iki ay içindeki değişimleri	41
Şekil 3. 2.	Ekstraselüler matriks yeniden şekillenmesini ve nörohormonal etkiyi gösteren biyobelirteçlerin on iki ay içindeki değişimleri.	42
Şekil 3. 3.	Miyosit hasarını gösteren biyobelirteçlerin on iki ay içindeki değişimleri	43
Şekil 3. 4.	İnflamasyonu gösteren biyobelirteçlerin on iki ay içindeki değişimleri	43
Şekil 3. 5.	KRT'ye yanıt veren ve vermeyen gruplarda diyabet varlığı	45
Şekil 3. 6.	KRT öncesi ve sonrası BNP düzeyleri. Yanıtı öngörmek için ROC analizi	47
Şekil 3. 7.	KRT'ye yanıt vermeyi öngörmeye BNP düzeyleri için kestirim değeri	48
Şekil 4. 1.	Kalp yetersizliğinde nörohormonlar ile kardiyak fonksiyon arasındaki kısır döngü	56

**TABLULAR**

		Sayf a
Tablo 1. 1.	KRT çalışmalarının sonlanım noktaları, tasarımı ve sonuçları	12
Tablo 1. 2.	Kalp yetersizliğinde araştırılmış biyobelirteçler	23
Tablo 1. 3.	Kardiyak resenkronizasyon tedavisine yanıtı etkileyen parametreler	24
Tablo 2. 1.	Çalışılan Biyobelirteçler ve Gösterdikleri Patogenetik Yol	28
Tablo 2. 2.	Biyobelirteçlerin alışıldığı Kitler ve Özellikleri	29
Tablo 2. 3.	Minnesota kalp yetmezliği ile yaşam anketi	32
Tablo 3. 1.	Hastaların temel özellikleri	34
Tablo 3. 2.	Hastaların işlem öncesi elektrokardiyografik, radyolojik, ekokardiyografik bulguları ve kan inceleme sonuçları	37
Tablo 3. 3.	Hasta gruplarında işlem öncesi ve 12. aydaki elektrokardiyografik, radyolojik, ekokardiyografik bulguları ve kan inceleme sonuçları	39
Tablo 3. 4.	Hastaların işlem öncesi biyobelirteç düzeyleri	41
Tablo 3. 5.	Hasta gruplarına göre biyobelirteçlerin işlem öncesi ve 12. aydaki düzeyleri	44
Tablo 3. 6.	KRT yanıt veren risk faktörlerinin tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelenmesi	46
Tablo 3. 7.	Tekrarlayan ölçümlerde çift yönlü varyans analizi ile biyobelirteç gruplarındaki değişimin karşılaştırılması	50

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kalp yetersizliği, miyokard performansında bozulma ve nöroendokrin sistem aktivasyonu ile seyreden kompleks bir klinik sendromdur. Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin verilerine göre erişkin popülasyonda kalp yetersizliği prevalansı % 1-2'dir(1). ABD'de bu oran %2.2 olarak bildirilmektedir. Nüfusun gittikçe yaşlanması, koroner arter hastalığı tedavisindeki ilerlemeler, hipertansiyonun kontrolü ve diğer hastalıklara bağlı ölümlerdeki azalma, kalp yetersizliği sıklığını ve tedavisi için gerekli maliyeti her geçen gün artırmaktadır(2). Yaşla birlikte sıklığı artmakta olup 65 yaş üzeri %3-5, 75 yaş üzerinde %25'lere varmaktadır. Prevalanstaki artış ile birlikte kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatışlar da artmaktadır(3). 1970 ile 1994 yılları arasında kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatışlar üç kat artmıştır. Yatış sıklığı artarken, hastanede kalp yetersizliğine bağlı ölüm oranları azalmıştır (1981'de %11.3; 1993 yılında %6.1). Ülkemizde ise 2012 yılı içinde yayınlanan HAPPY çalışması (Heart Failure Prevalence and Predictors in Turkey) Türkiye'deki kalp yetersizliği sıklığı açısından önemli bilgiler vermektedir. Bu çalışmaya göre Türkiye'de kalp yetersizliği prevalansı %2.9, asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu prevalansı ise %4.8 olarak bulunmuştur. Türkiye'de kalp yetersizliği gelişmiş ülkelere kıyasla daha sık görülmektedir. Üstelik Türkiye nüfusunun 10 yaş daha genç olduğu düşünülürse kalp yetersizliğinin ülkemiz için ne kadar önemli bir sorun olduğu anlaşılabilir(4).

Önceleri, kardiyak yüklenme veya hasarın kalp yetersizliğinden sorumlu olduğu düşünülürken son yıllarda yapılan çalışmalarda miyosit ve kardiyak interstisyumu etkileyen kompleks genetik, hormonal, inflamatuvar ve biyokimyasal değişikliklerin önemli rol oynadığı gösterilmiştir.

Normal biyolojik süreçler, patolojik süreçler veya terapötik bir işleme karşı farmakolojik yanıtın göstergesi olabilen, objektif olarak ölçülüp değerlendirilmesi

yapılabilen moleküllere “biyobelirteç” denmektedir. Birçok hastalıkta olduğu gibi kalp yetersizliği olan hastaların tanısında, tedavisinin izlenmesinde ve prognozunun belirlenmesinde biyobelirteçlerden yararlanılmaktadır. Bu nedenle gerek kalp yetersizliğinde gerekse diğer kalp hastalıklarında biyobelirteç çalışmaları güncelliğini korumaktadır.

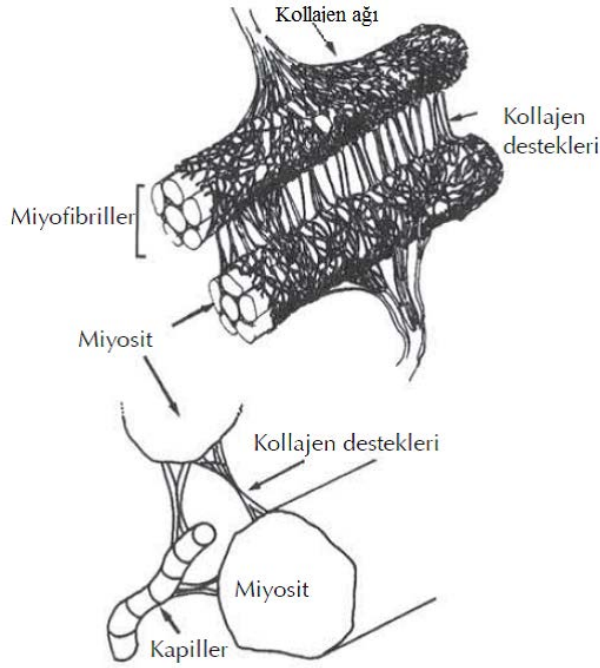
Üzerinde önemli araştırmaların yapıldığı bir diğer alan kalp yetersizliğinde kullanılan cihaz tedavileridir. Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi (KRT), son yıllarda önemi giderek artan ve daha fazla hastanın yararlandığı bir yöntem olmuştur. Bu tedavi yöntemi, ventriküllerdeki senkronizasyon bozukluğunu düzelten basit bir uyarı yöntemi olmaktan çok, kalp yetersizliğindeki bütün patogenetik yolakları etkileyen kompleks bir tedavi yöntemidir. KRT'nin kalp yetmezliği tedavisinde moleküler düzeydeki etkilerini araştırmaya çalıştığımız bu çalışmamızın amaçları şunlardır:

- I. Bilindiği gibi kalp yetersizliğinde altı ana patogenetik yolak bulunmaktadır. KRT bu patogenetik yolaklardan hangisine olumlu yönde etki etmektedir.
- II. KRT tedavisiyle yarar göreceğ hasta gruplarını öngördüreceğ biyobelirteç veya biyobelirteçleri belirlemektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kalp Kasının Yapısı ve Kasılma-Gevşeme Döngüsü

Kalp kasının esas görevi kardiyak kasılma-gevşeme döngüsünü sağlamaktır. Bunu kalp kası hücresinin (miyosit) %75'ni oluşturan kontraktıl proteinlerle sağlar. Kontraktıl proteinler miyofibrilleri oluşturur ve miyositler içinde yer alırlar. Miyositler de bir araya gelerek miyofiberleri oluştururlar. Miyofiberler de birbirlerine etraflarını saran ekstraselüler matriks (ESM) proteinleri ile tutunur. Bu proteinlerin ana bileşeni olan kollajendir (Şekil 1. 1). Kontraktıl proteinleri içeren miyofibril yapısı sarkoplazmik retikulum (SR) ile kaplıdır (5). SR, T-tübül denen miyofibrilin iç kısımlarına kadar ulaşan girintiler içermektedir. Bu sayede kalsiyum girişi ve çıkışı hızlı bir şekilde sağlanmaktadır. SR'de T-tübüllerine yakın bölgelerde L-tipi kalsiyum kanalları bulunmaktadır. Aslında bu kalsiyum kanalları, kompleks bir yapı olan Ryanodin reseptörlerinin bir parçasıdır. Bu kanallar yardımıyla kalsiyum sitoplazmaya geçip kasılmayı başlatabilmektedir. Kasılma sonrası kalsiyumun geri alınması, sarkoplazmik retikulum kalsiyum ATPaz (SERCA) ile sağlanmaktadır. Kalsiyum, SR içerisinde kalsekuestrin proteinleri ile depolanmaktadır(6).



Şekil 1. 1. Normal sol ventrikülün kollajen matriksi. Kollajen ile miyositlerin etkileşimi görülmektedir. Kollajen ağını etkileyen herhangi bir durum miyosit fonksiyonlarında değişikliğe yol açabilmektedir. (5) nolu kaynaktan değiştirilerek alınmıştır.

Kalbin kasılma işlevini sürdürmesi için gerekli enerji, miyozin başında bulunan ATPaz enziminin ATP'yi hidrolize etmesiyle sağlanır. Diyastolde, aktinle miyozin arasındaki kuvvet oluşturan ilişki, troponin kompleksinin bir parçası olan troponin-I'nın inhibe edici etkisiyle baskılanır. Sistolde kalsiyum troponin-C'ye bağlandığında, troponin-I'nın etkisi ortadan kalkar, aktinle miyozin bir araya gelir. Uçlar birbirine bağlandığında, miyofibrilin en küçük kontraktıl ünitesi olan sarkomer, çapraz köprülerle çekilerek merkeze doğru kısalır. Ancak aktin-

miyozin döngüsü, kalbin kasılma-gevşeme döngüsünden farklıdır. Bir kasılma-gevşeme döngüsünde, aktin-miyozin arasında çok sayıda çapraz köprüler kurulur ve kaybolur. Bir çapraz köprü ayrılırken, bu dönemde bağlanan diğer çapraz köprüler gerginliği sağlar. Kalbin kasılması esnasında sitoplazmadaki kalsiyum konsantrasyonu artarak zirve yapar ve giderek artan sayıda çapraz köprüler oluşarak kasılma sağlanırken, gevşeme döneminde kalsiyum konsantrasyonunun azalmasıyla çapraz köprülerin aktiviteleri azalır(6).

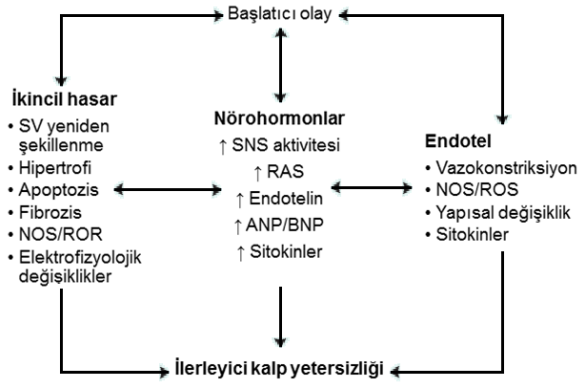


## 2.2. Kalp Yetersizliğinin Patogenezi

Kalp yetersizliği ilerleyici bir hastalıktır. Başlatıcı olay bazen miyokard infarktüsü (MI) olup kalp kasında hasar meydana gelir. Bazen kronik basınç veya volüm yüklenmesi sonucu pompa fonksiyonu bozulur. Ayrıca genetik nedenler de kalbin pompalama özelliğini engelleyecek değişikliklere neden olabilir. Kalp yetersizliği patogenezinde genel olarak geçerli tek bir mekanizma ortaya koymak zordur. En sık rastlanan kalp yetersizliği tabloları miyokard kasılma bozukluğunun neden olduğu pompa yetersizliğidir. Ancak kalp yetersizliği, kalbin gevşeme yetersizliğine, kapakların yapısal ve fonksiyonel bozukluklarına, bazen de vasküler ve hümorale faktörlere bağlı olabilir. Bu yetersizlik tablolarının ortak özellikleri dikkate alınarak kalp yetersizliği, kalbin organizmanın gereksinim duyduğu miktarda kanı dokulara pompalayamaması ya da bunu ancak yüksek diyastolik doluş basınçlarında sağlayabilmesi şeklinde tanımlanabilir(7).

Kalp yetersizliği, neden olan risk faktörlerinin varlığı, yerleşik kardiyovasküler olay olup olmaması ve hastanın semptomlarına göre çeşitli evrelere ayrılmıştır. Buna göre; Evre A, kalp yetersizliği gelişmesi için yüksek risk altında bulunan fakat kalp kasında yapısal bozukluk olmayan hastaları; Evre B, kalp kasında işlev bozukluğu olan fakat kalp yetersizliği kliniği bulunmayan hastaları; Evre C, altta yatan yapısal kalp hastalığına bağlı kalp yetersizliği semptom ve bulguları olan hastaları; Evre D, mekanik dolaşım desteğine, sürekli inotropik desteğe veya kardiyak transplantasyona gerek duyan son dönem kalp yetersizliği hastalarını kapsar. Bu sınıflama sistemine göre kalp yetersizliği gelişmesi bazı risk faktörleri ile ilişkilidir ve miyokardiyal hasarla başlar. Bu sınıflama tedavi için önemlidir. Çünkü sol ventrikül fonksiyon bozukluğu saptanmadan başlanan tedavi ile kalp yetersizliğine bağlı mortalite ve morbidite azaltılabilir(8). Miyosit hasarı veya nekrozundan sonra, hemodinamik yüklenmeye ve eşlik eden nörohümorale faktörlere bağlı olarak miyosit düzeninde ve ESM yapısında birtakım değişiklikler başlar (yeniden şekillenme-remodelling).

Sol ventrikül geometrisi, giderek artan dilatasyona ve hipertrofiye bağlı olarak değişir, ventrikül daha küresel bir şekil alır. Sol ventrikül boyutlarında izlenen artış, kalbin duvarları üzerindeki hemodinamik stresi ağırlaştırır ve papiller kas-mitral kapak geometrisinin bozulmasına bağlı olarak gelişen mitral yetmezliğini (MY) arttırır. Bu değişiklikler “yeniden şekillenme” sürecini daha da hızlandırır. Kardiyak yeniden şekillenme, kalp yetersizliği semptomları gözlenmeden aylar, hatta yıllar önce başlar, semptomlar geliştikten sonra da devam eder. Yeniden şekillenme sürecinin ilerlemesinde sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı olarak gelişen nörohümorale aktivasyonun önemli rolü vardır. Sempatik tonus artar. Dolaşımda veya doku düzeyinde norepinefrin, anjiyotensin II, aldosteron, endotelin ve sitokin düzeyleri artmıştır. Azalmış debiyeye ikincil doku hipoperfüzyonunu kompanse etmek için artan nörohümorale aktivasyon, kardiyak fonksiyonların daha da bozulmasına neden olur. Renal hipoperfüzyona sekonder renin ve anjiyotensin seviyeleri yükselir. Artan sempatik aktivite, renin-anjiyotensin aktivitesini daha da arttırır. Sodyum ve su tutulumu artar, arteriyel ve venöz konstrüksiyon gelişir; sonuçta artan preload ve afterloada bağlı kalbin hemodinamik yükü ağırlaşır. Nörohümorale aktivasyon ayrıca kardiyomyositlerin genetik büyüme özelliklerini değiştirir ve bu hücreler üzerindeki oksidatif stresi arttırır. Sonuçta hücresele düzeyde miyokard kasılması bozulur, apoptoza eğilim artar. Bunu destekleyen bir çalışmada artan sitokinlerin ve nörohormonların, matriks metalloproteinaz (MMP) mRNA düzeylerini arttırdıkları gösterilmiştir (9). Artan metalloproteinazların etkisi ile interstisyel doku yapısında önemli değişiklikler olur; kollajen yıkımı artar, kollajen fenotipinde değişiklikler izlenir (tip 3 kollajenin oranı artar). ESM’de meydana gelen bu değişiklikler, miyosit dizilimini ve kalbin geometrisini bozarak ventriküler dilatasyona neden olur(10,11). Değişen miyosit dizilimi ve artan interstisyel fibrozis, intraventriküler iletide gecikmelere ve dal bloklarına neden olur. Özellikle sol dal bloğu, anormal ventriküler aktivasyona, mitral ve aortik kapakların geç açılıp kapanmasına neden olur. Bu şekilde kalbin mekanik özellikleri değişerek ejeksiyon fraksiyonu ve kardiyak output azalır, sol ventrikül volümü ve mitral yetmezliği artar.



Şekil 1. 2. Kalp yetersizliği patogenezinin özeti. Kalbin pompalama kapasitesinde azalmaya neden olan başlatıcı olaydan sonra bir dizi dengeleyici mekanizma devreye girer. Bunlar adrenerjik sinir sistemi, renin-anjiyotensin sistemi ve sitokinlerdir. Erken dönemde bu mekanizmalar kardiyak fonksiyonları düzeltmeye çalışarak hastaların asemptomatik kalmasını sağlamaktadır. Fakat sürekli aktif olan bu dengeleyici mekanizmalar, zaman içinde kalbe ikincil hasar vermeye başlar; yeniden şekillenme sonucu dekompanseasyon meydana gelir. Bu süreçle birlikte hasta, semptomların ortaya çıktığı evreye girmiş olur.

SV, sol ventrikül; NOS, nitrik oksit sentaz; ROR, reaktif oksijen radikalleri; SNS, sempatik sinir sistemi; RAS, renin-anjiyotensin sistemi; ANP, atriyal natriüretik peptid; BNP, B-tip natriüretik peptid (7) nolu kaynaktan değiştirilerek alınmıştır.

ventrikül destek cihazları, ultrafiltrasyon ve kalıcı kalp pili uygulamaları gibi yöntemler geliştirilmiştir(12). Bu yöntemlerden KRT, mortaliteyi ve morbiditeyi azalttığı kanıtlanmış bir tedavi yöntemidir. KRT atriyoventriküler, interventriküler ve intraventriküler ileti gecikmesine bağlı sol ventrikül fonksiyonlarındaki

Miyositlerde meydana gelen yapısal değişikliklere ve artan interstisyel fibrozise bağlı olarak uyarı iletiminde heterojenite meydana gelir ve re-entran aritmilere zemin oluşur. Artmış sempatik tonus, hem kalbin elektrofizyolojisine yaptığı direkt etki ile hem de hipokalemi gelişmesine yarattığı eğilim ile ventrikül fibrilasyon eşiğini düşürür, ani ölüm riskini artırır (Şekil 1. 2) (7).

### 2.3. Kalp yetersizliğinde Pacemaker ve Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi

Kalp yetersizliğinde optimal farmakolojik tedaviye rağmen yüksek morbidite ve mortalite nedeniyle yeni tedavi yöntemleri bulunmaya çalışılmıştır. Araştırmalar sonucunda uygun hastalarda kalp nakli, dinamik kardiyomiyoplasti operasyonu, sol

bozulmanın kardiyak stimülasyon yöntemi ile düzeltilmesidir. İleri derecede kalp yetersizliği olan hastalarda biventriküler PM implantasyonu sonucunda sağlanan resenkronizasyon yardımı ile semptomlarda, sol ventrikül fonksiyonlarında ve sağ kalımda olumlu sonuçlar elde edilmiştir(13).

Kalp yetersizliği hastalarında ilk KRT uygulamaları PR mesafesi uzun hastalara standart iki odacıklı PM implantasyonu sonucunda sağlanan atriyoventriküler (AV) senkronizasyon ile başlamıştır. Sol atriyum ve sol ventrikül kontraksiyonları arasındaki zamanın uzaması diyastolik MY'nin ve diyastolik doluş süresinin kısalmasına yol açmaktadır. Birinci derece AV bloklü hastalara implante edilen çift odacıklı PM ile sağlanan AV senkronizasyon sonucunda diyastolik doluşta düzelme ve diyastolik MY'de azalma sağlanmıştır. Ancak, iki odacıklı PM tedavisi ile sağlanan AV optimizasyonun uzun dönem yararı bulunmamıştır(14).

Tüm kalp yetersizlikli hastaların %15'inin, NHYA evre III-IV olanların ise %30-50'sinin geniş QRS kompleksine sahip olduğu bildirilmiştir(15). QRS süresi ile ejeksiyon fraksiyonu arasında ters ilişki olduğu ve QRS süresi arttıkça bu ters ilişkinin kuvvetlendiği gösterilmiştir(16). Kalp yetersizliğinde biventriküler PM uygulaması ve yararları 1994 yılında Cazeau ve arkadaşları(17) tarafından gündeme getirilmiştir. İleri derece kalp yetersizliği ve geniş QRS morfolojisi olan hastalarda biventriküler PM implantasyonu sonrası klinik ve hemodinamik iyileşme oluşunu bildirmişlerdir. Ancak kalp yetersizliğinde biventriküler PM uygulamalarında dönüm noktası, 1998'de Daubert ve arkadaşları(18) tarafından tüm sistemin transvenöz yolla takılması olmuştur. Sol ventrikül elektrodu ilk kez koroner sinüs yoluyla implante edilmiştir. Bu tarihten sonra KRT'nin kalp yetersizliğindeki yararını gösteren randomize kontrollü çalışmalar yapılmaya başlanmıştır.

#### 2.4. Kalp Yetersizliğinde Kardiyak Resenkronizasyon Çalışmaları

- PATH-CHF (Pacing Therapies for Congestive Heart Failure) çalışması: Çalışmaya NYHA evre III-IV, QRS  $\geq 120$  msn ve PR  $\geq 150$  msn olan 53 hasta alınmıştır. Primer sonlanım 6 dakika yürüme testi olarak planlanmıştır. Çalışma sonucunda KRT ile 6 dakika yürüme testinde %23 artış sağlanmıştır. Ayrıca NHYA evresinde düzelme, yaşam kalitesinde artış ve kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatışta azalma tespit edilmiştir. KRT ile sağlanan yararlı etkiler 1 yıllık izlemde de devam etmiştir(19,20).
- MUSTIC (Multisite Stimulation in Cardiomyopathy) çalışması: Cihazların tamamı transvenöz yolla implante edilen ilk randomize çalışmadır. PM endikasyonu olmayan NYHA sınıf III, QRS  $\geq 150$  msn, EF  $\leq$  %35, sol ventrikül diyastol sonu çapı (DSÇ)  $\geq 60$  mm ve egzersiz mesafesi  $\leq 450$  m olan 58 hasta çalışmaya alınmıştır. On iki 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(13,21).
- MIRACLE (Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation) çalışması: Çalışmaya PM endikasyonu olmayan NYHA evre III-IV, QRS  $\geq 130$  msn, EF  $\leq$  %35 ve SVDİÇ  $\geq 55$  mm 453 hasta alınmıştır. 225 hasta optimal medikal tedavi (kontrol) grubuna ve 228 hasta optimal medikal tedavi + KRT (tedavi) grubuna randomize edilmiştir. Çalışmanın primer sonlanım noktaları; NHYA sınıfı, yaşam kalite skorlaması ve 6 dakika yürüme testi, sekonder sonlanım noktaları; klinik düzelme, QRS süresi, kardiyak fonksiyonlar, nörohormonal aktivite, kalp yetersizliğinde kötüleşme, morbidite ve mortalite şeklinde planlanmıştır. Hastalar 6 ay izlenmişlerdir. Altı ay sonunda KRT 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. Kalp yetersizliğinde

kötüleşmeye bağlı hastaneye yatış, intravenöz pozitif inotropik gereksinimi ve hastanede yatış süresi (ortalama 3.6 gün) azalmıştır. Bu çalışmada 6 ay sonunda mortalitede azalma olmamıştır(12).

- VENTAK-CHF / CONTAK-CD çalışması: Standart IKD endikasyonu olan NYHA evre I-IV, QRS  $\geq 120$  ms ve EF  $\leq 35\%$  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 KRT ile 6 dakika yürüme testi, yaşam kalitesi, sol ventrikül hacim ve fonksiyonlarının iyileştiği gösterilmiştir(22).
- MIRACLE-ICD (Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation - ICD) çalışması: Prospektif, çok merkezli, çift kör, randomize çalışmadır. Standart IKD endikasyonu olan ancak PM endikasyonu olmayan NYHA evre II-IV, QRS  $\geq 130$  ms, EF  $\leq 35\%$  olan 369 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalara IKD fonksiyonlu biventriküler PM (KRT-D) implante edilmiştir. 182 hasta KRT inaktif, 187 hasta KRT aktif ve tüm hastalar IKD fonksiyonları aktif olacak şekilde 6 ay takip edilmiştir. Çalışmanın sonucunda kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışta azalma, yaşam kalite skorlamasında iyileşme, treadmill egzersiz süresinde artış, sol ventrikül çaplarında azalma ve EF'de artış saptanmıştır(23).
- COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure) çalışması: PM ve IKD endikasyonu olmayan NYHA evre III-IV, QRS  $\geq 120$  ms, EF  $\leq 35\%$ , SVDİÇ  $\geq 60$  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 + KRT (n = 617) ve medikal tedavi + KRT-D (n = 595) gruplarına randomize edilmişlerdir. Medikal tedavi ile KRT, medikal tedavi ile KRT-D grupları 12 aylık tedavi sonrası karşılaştırılmıştır. Tüm nedenlere bağlı mortalite ve tüm nedenlere bağlı

hospitalizasyon %18.6 ve %19.3 azalmıştır (p =0.015 ve p =0.011). Kalp yetersizliğine bağlı ölüm ve hospitalizasyon %34 ve %40 azalmıştır (p =0.002 ve p <0.001). Tüm nedenlere bağlı mortalite %24 ve %36 azalmıştır (p =0.06 ve p =0.004). İlk defa bu çalışmada KRT'nin mortalite üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir(24).

- KRT çalışmalarının sonlanım noktaları, tasarım ve sonuçları tablo 1. 1'de özetlenmiştir(25).

## **2.5. Kalp Yetersizliğinde Resenkronizasyon Tedavisi ve Fizyopatoloji**

### **2.5.1. Atriyoventriküler Asenkronizasyon**

Uzun AV intervali diyastolik MY gelişmesine ve diyastolik doluş süresinin kışalmasına yol açmaktadır. Bu hastalara implante edilen çift odacıklı PM ile sağlanan AV senkronizasyon sonucunda diyastolik doluş düzelmektedir(26,27). Ancak AV intervalinin çok kısa olması da ventriküler doluşu bozmaktadır. Çalışmalarda kabul edilebilir standart bir AV intervali saptanamamıştır. Bu nedenle her hasta için sol ventrikül doluş ve çıkışını en ideal hale getiren optimal AV intervali ayarlanmalıdır.

### **2.5.2. İnterventriküler asenkronizasyon**

Sağlıklı bir kalpte her iki ventrikülün kasılması eşzamanlıdır. İzole sol dal bloğu ile uyarılan bir kalpte, EF ve diyastolik doluş süresi kısalır, izovolümetrik kontraksiyon ve relaksasyon zamanları ise uzar. Ayrıca sol ventrikül aktivasyonu gecikmektedir. Sağ ventrikül, sola oranla daha erken aktive olmakta ve kontraksiyona başlamaktadır. Böylece iki ventrikül arasında mekanik senkronizasyon bozulmaktadır. İnterventriküler asenkronizasyon, kalp siklusu boyunca her iki ventrikül arasında basınç-volüm değışiklerine ve sonuçta buna bağlı anormal interventriküler septal harekete (septal paradoksal hareket) neden olmaktadır. Septumdaki bu paradoks hareketin, global EF'de %10-15 ve kalp debisinde %20 azalmaya neden olduğu gösterilmiştir(28,29). İnterventriküler asenkronizasyon aort ve pulmoner kapakların açılma zamanları arasındaki fark

olarak tanımlanmaktadır. Çalışmalarda interventriküler asenkronizasyon varlığı için 20-40 ms'nlik farklar alınmıştır. Biventriküler PM ile kalp yetersizlikli hastalarda interventriküler asenkronizasyon düzeltilmektedir. Ayrıca interventriküler asenkronizasyon varlığı ve miktarının ( $\geq 45$  ms) KRT'ye yanıtta önemli bir parametre olduğu bildirilmiştir(30,31).

<b>Tablo 1. 1.</b> KRT çalışmalarının sonlanım noktaları, tasarımı ve sonuçları			
	Sonlanım noktaları	Tasarım	Sonuçlar
MUSTIC-SR	6DKYT, YK, pVO <sub>2</sub> , hastaneye yatış	Tek kör, kontrollü, çapraz, 6 ay izlem	KRT-P ile 6DKYT, YK, pVO <sub>2</sub> 'de iyileşme, hastaneye yatışta azalma
MIRACLE	NYHA sınıf, YK, pVO <sub>2</sub>	Çift kör, 6 ay izlem	KRT-P ile NYHA, 6DKYT, pVO <sub>2</sub> 'de iyileşme
MUSTIC AF	6DKYT, YK, pVO <sub>2</sub> , hastaneye yatış	Tek kör, kontrollü, çapraz, 6 ay izlem	KRT-P ile 6DKYT, YK, pVO <sub>2</sub> 'de iyileşme, hastaneye yatışta azalma
PATH CHF	6DKYT, pVO <sub>2</sub>	Tek kör, kontrollü, çapraz, 12 ay izlem	KRT-P ile 6DKYT, pVO <sub>2</sub> 'de iyileşme
MIRACLE ICD	6DKYT, YK, hastaneye yatış	Çift kör, IKD'ye karşı KRT, 6 ay izlem	KRT-D ile hepsinde düzelme (IKD değil)
CONTAK CD	Mortalite, hastaneye yatış, pVO <sub>2</sub> , 6DKYT, NYHA sınıf, YK, DSÇ, EF	Çift kör, IKD'ye karşı KRT, 6 ay izlem	KRT-D ile 6DKYT, pVO <sub>2</sub> 'de iyileşme, DSÇ'de azalma, EF'de artış
MIRACLE ICD II	VE/CO <sub>2</sub> , pVO <sub>2</sub> , 6DKYT, NYHA sınıf, YK, SV hacimleri, EF	Çift kör, IKD'ye karşı KRT, 6 ay izlem	KRT-P ile NYHA, VE/CO <sub>2</sub> , SV volümleri, EF'de iyileşme
COMPANION	1. Tüm nedenlere bağlı ölüm veya hastaneye yatış	Çift kör, kontrollü, OPT'ye karşı, KRT-P veya KRT-D, 15 ay izlem	KRT-P/KRT-D ile 1'de azalma
CARE-HF	1. Major kardiyak olaya bağlı ölüm veya hastaneye yatış 2. Herhangi bir nedene bağlı ölüm	Çift kör, kontrollü, OPT'ye karşı, KRT-P, 29 ay izlem	KRT-P ile 1 ve 2'de azalma
REVERSE	1. Birleşik sonlanımda kötüleşme 2. SSHi 3. KY'ye bağlı hastaneye yatış 4. Mortalite	Çift kör, kontrollü, OPT'ye karşı, KRT-P±D, 12 ay izlem	Primer sonlanımda anlamlı değişim yok KRT-P/KRT-D ile 2 ve 3'te azalma 4'te azalma yok
MADIT-CRT	1. KY'ye bağlı olay veya ölüm 2. Mortalite 3. SSH	Kontrollü, KRT-P, KRT-D 2,4 yıl izlem	KRT-D ile 1 ve 3'te azalma 2'de azalma yok



RAFT	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Herhangi bir nedene bağlı ölüm veya KY'ne bağlı hastaneye yatış</li> <li>2. Herhangi bir nedene bağlı ölüm</li> <li>3. Kardiyak nedenli ölüm</li> <li>4. KY'ye bağlı hastaneye yatış</li> </ol>	Kontrollü, KRT-P'ye karşı KRT-D 40 ay izlem	KRT ile 4'te azalma
------	---	--	---------------------

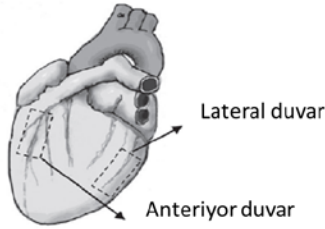
DSÇ, diyastol sonu çap; EF, ejeksiyon fraksiyonu; IKD, intrakardiyak defibrillatör; KRT-P/D, kardiyak resenkronizasyon tedavisi pacing/defibrilatör; KY, kalp yetersizliği; NYHA, New York Heart Association; OPT, optimal tedavi; pVO<sub>2</sub>, zirve oksijen kullanımı; SSH/i, sistol sonu hacim/indeksi; SV, sol ventrikül; VE/CO<sub>2</sub>, ventilasyon/karbondioksit oranı; YK, yaşam kalitesi; 6DKYT, 6 dakika yürüme testi

### 2.5.3. İnaventriküler Desenkronizasyon

Normal kişilerde sol ventrikül duvarlarının kontraksiyon zamanları arasında 40 msn'nin altında fark vardır. Böylece sol ventrikül kasılması senkron bir şekilde sağlanmaktadır. Yapılan manyetik rezonans ve doku Doppler görüntüleme çalışmalarında, kalp yetersizlikli hastalarda bazı sol ventrikül segmentlerinin daha geç aktive olduğu ve heterojen depolarizasyon gösterdiği belirlenmiştir(24,32-34). Hastalarda en fazla posteriyor ve/veya lateral duvarların depolarizasyonu gecikmektedir. Araştırmalar, septum ile posteriyor/lateral duvarlar arasında 100 msn'i aşan gecikmeler olabileceğini göstermektedir(24,31,35). Sol ventrikül segmentleri arasındaki bu asenkron kasılma sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında azalma ve fonksiyonel MY'de artış ile sonuçlanan kaotik bir çalkalanma hareketine neden olmaktadır. KRT ile sağlanan en önemli etki, septum ile posteriyor/lateral duvarlar arasındaki gecikme miktarını azaltarak intraventriküler senkronizasyonun bozukluğunun düzeltilmesidir. Ancak KRT ile geciken segmentler daha erken aktive olmamaktadır, sadece sol ventrikül segmentleri arasındaki gecikme miktarı azalmaktadır. Bunun sonucunda sol ventrikül doluşunda ve atım hacminde artış, senkron papiller adale kasılmasına bağlı MY'de azalma olmaktadır(32,36,37). Son yıllarda yapılan çalışmalarda kalp yetersizlikli hastalarda intraventriküler senkronizasyon bozukluğunun önemi üzerinde durulmaktadır. Biventriküler PM implante edilen kalp yetersizlikli hastalarda tüm fizyopatolojik mekanizmalar

değerlendirildiğinde en fazla hemodinamik düzelme intraventriküler senkronizasyon bozukluğunun azaltılması ile sağlandığı bildirilmiştir(36).

Klasik KRT indikasyonları başlangıçta NHYA evre III-IV, EF  $\leq$  %35, QRS  $\geq$ 120 msn, optimal medikal tedaviye rağmen semptomatik olan hastaları kapsıyordu. Yapılan yeni çalışmalar ile bu endikasyonlarda değişiklikler olmuştur. Buna göre; sol dal bloğu, sinüs ritmi, QRS süresi  $\geq$ 120 ms, EF  $\leq$  %35, 1 yıldan uzun iyi fonksiyonel yaşam beklentisi olan hastalarda KRT'nin sınıf I endikasyonu vardır. Sol dal bloğu dışındaki aynı koşulları sağlayan hastalarda QRS süresinin  $\geq$ 150 msn olması durumunda öneri düzeyi sınıf IIa'dır. Ayrıca NYHA sınıfı II olan sol dal bloklü hastalarda QRS $\geq$ 130 msn (sınıf I öneri), sol dal bloğu olmayan hastalarda QRS $\geq$ 150 msn (sınıf IIa öneri) ise KRT endikasyonu bulunmaktadır (38).



Lateral/Anteriyor	Protein		Aktivite	
	DKY	KRT	DKY	KRT
P38 MAPK	↑	→	↑	→
CamKII	↑	→	↑	→
TNF $\alpha$	↑	→	—	—

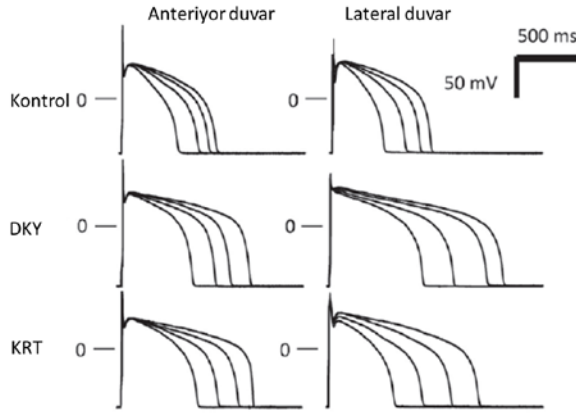
Şekil 1. 3. Moleküler polarizasyon. Dissenkronisi olan sol ventrikül duvarları arasında (anterior ve lateral) protein miktarlarında ve aktivitesinde farklılık görülmektedir. KRT ile bu farklılık azalmaktadır.

CamKII, kalsiyum kalmodülin kinaz-II; DKY, Dissenkronisi olan kalp yetersizliği; KRT, kardiyak resenkronizasyon tedavisi; MAPK, mitojen aktive edici kinaz; TNF- $\alpha$ , tümör nekroz faktörü- $\alpha$ . (40) nolu kaynaktan değiştirilerek alınmıştır.

## 2.6. Kalp Yetersizliğinin Moleküler Biyolojik Temelleri ve KRT'nin Etkisi

Kalpdeki senkronizasyon bozukluğu basit bir elektriksel uyarı gecikmesinden çok, sonrasında meydana gelen çeşitli biyokimyasal değişiklikleri de birlikte getirmektedir. Örneğin sol dal bloğu, sol ventrikül kasılma sıralamasını değiştirerek duvar segmentlerinin erken veya geç kasılmalarına neden olmakta ve böylece miyokard kan akışı yeniden düzenlenmektedir. Bu durum miyokard metabolizmasını tekdüze olmaktan çıkararak

bölgeden bölgeye değişikliklere yol açarak, kalsiyum kullanımı ve stres kinaz proteinleri gibi moleküler süreçlerde değişikliklere neden olmaktadır(39). KRT uygulanmış ve yanıt vermiş hastalarda yapılan bir çalışmada, kalsiyum metabolizmasında rol oynayan proteinleri, B-reseptör proteinlerini ve natriüretik peptitleri kodlayan genlerin ekspresyonunda azalma görülmüştür(40). Spragg ve arkadaşları(41) dissenkronisi olan kalp yetersizliği hastalarında “moleküler kutuplaşma”(molecular polarization)’nın olduğunu göstermişlerdir. Buna göre dissenkroninin olduğu lateral duvarda, kalsiyum bağlayan proteinlerde (Ca<sup>++</sup> kalmodülin kinaz II-CaMK-II) ve konneksin 43’te azalma, mitojen-aktive edici protein kinaz (MAPK) aktivitesinde ise artış tespit edilmiştir. Aynı değişiklikler anteriyor duvarda gösterilememiştir. Chakir ve arkadaşları(42) dissenkronisi olan ventrikülün lateral duvarında CaMK-II, MAPK ve tümör nekroz faktörü (TNF- $\alpha$ ) ekspresyonunun arttığını ve KRT sonrası bu moleküllerin azaldığını göstermişlerdir (Şekil 1. 3). Duvarlar arasındaki iyon akımlarındaki farklılıktan dolayı aksiyon potansiyelleri de farklılık göstermektedir. Buna neden olan temel değişiklik potasyum kanallarında olmaktadır. Potasyum akımının azalması, aksiyon potansiyeli (AP)’ni uzatması dışında, erken art-depolarizasyonlara ve heterojen repolarizasyonlara zemin hazırlar. Tüm bu değişiklikler ventriküler taşikardi/fibrilasyona eğilimi arttırabilmektedir. KRT ile bu değişiklikler belli oranlarda geri düzeltilebilmektedir (Şekil 1. 4) (40). Hayvanlar üzerinde yapılmış bir çalışmada ise sağ ventrikül apeksinden uyarı verilerek deneysel senkronizasyon bozukluğu oluşturulan kalpte, histolojik düzeyde anlamlı fibrozis meydana gelmiştir(43).



Şekil 1. 4. Dissenkronisi olan kalpte sol ventrikül duvarları arasında (Anteriyor-lateral) aksiyon potansiyelinin süresi farklıdır. Bu süre farkı aritmik olaylara zemin hazırlamaktadır. KRT ile bu farklılık belli oranda düzelmektedir. Özellikle lateral duvardaki aksiyon potansiyel süresini kısalttığına dikkat edilmelidir.

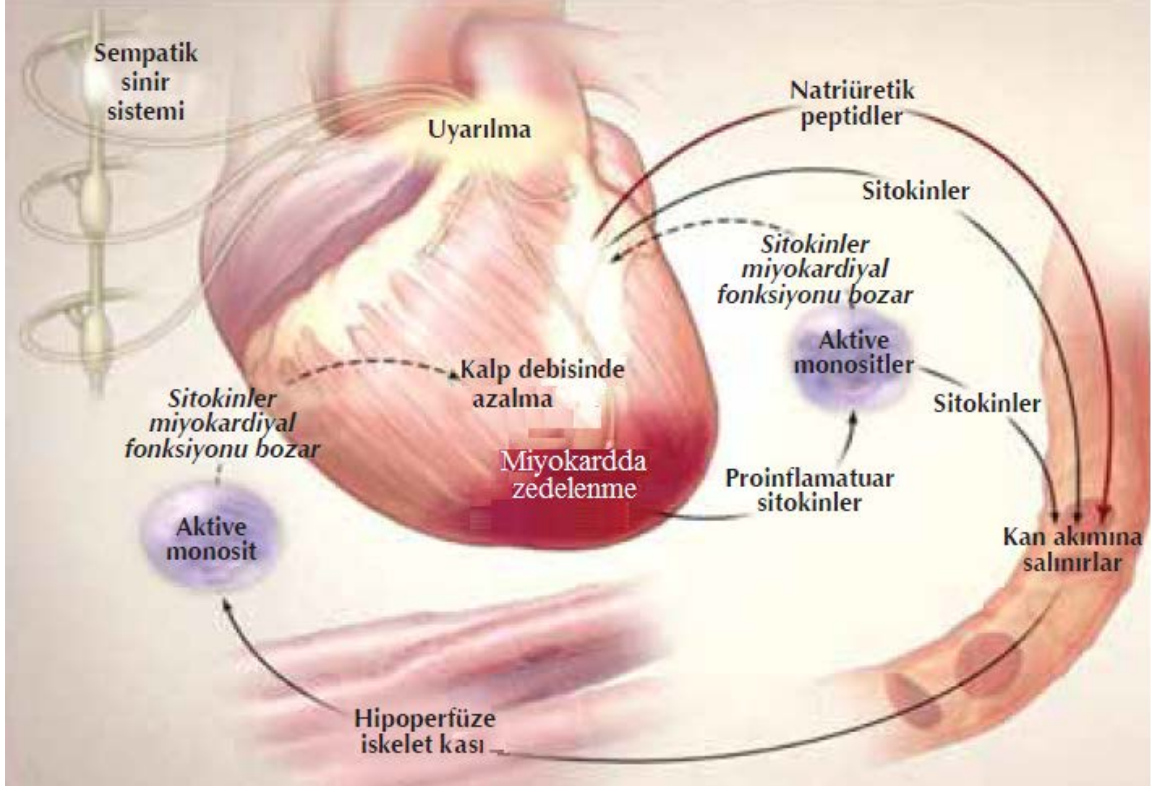
DKY, Dissenkronisi olan kalp yetersizliği; KRT, kardiyak resenkronizasyon tedavisi. (40) nolu kaynaktan değiştirilerek alınmıştır.

bulunmaktadır. Bunlardan da sadece bir kısmı kalp yetersizliğinde kullanılabilir. Miyosit fonksiyonlarını ve ESM'yi göz önünde bulundurduğumuzda kalp yetersizliğinde araştırılmış biyobelirteçler altı gruba ayrılmaktadır. Yeni biyobelirteçleri kapsayan ayrı bir yedinci grup da son yıllarda oluşmaktadır. Bu gruplar ve içerdiği biyobelirteçler tablo 1. 2'te özetlenmiştir. Kalp yetersizliği sürecinde rol oynayan bu altı patogenetik mekanizmanın vurgulanması yapılacak araştırmalar açısından önemlidir.

Kalp yetersizliği patogeneğinde çok sayıda biyobelirteç tanımlanmıştır(44). Bir biyobelirtecin klinikte kullanılabilmesi için üç koşulu karşılaması gerekmektedir. Öncelikle doğru, tekrarlanabilir, kabul edilebilir zamanda çalışılabilen bir test olmalı ve maliyeti makul ölçüleri geçmemelidir. Ayrıca dikkatli bir klinik incelemeyle bile tespit edilemeyen bilgiler sağlamalıdır. Son olarak da ölçülen düzeyleri klinik karar vermeye yardımcı olmalıdır(45). Bu kriterlerin hepsini sağlayan sınırlı sayıda biyobelirteç

### 2.6.1. İnflamasyon

Kalp yetersizliğinde inflamasyon belirteçlerinin araştırılması 1950'lere dayanmaktadır. 1956 yılında yapılan bir çalışmada C-reaktif protein (CRP) kalp yetersizliği hastalarında tespit edilmiş ve ciddi kalp yetersizliği olan hastalarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir(46). Daha sonraları CRP'nin akut faz reaktanı



**Şekil 1. 5.** Kalp yetersizliğinde sitokin hipotezi. Bu hipoteze göre; inflamatuvar sitokinler (Tümör nekroz faktör-alfa, interlökin-6 ve 18) miyokardiyal hasar meydana getirmektedir. Bu sitokinlerin oluşumu sempatik sinir sistemi tarafından uyarılmaktadır. Hasarlı miyokardiyum ve azalmış kalp debisi, iskelet kasında hipoperfüzyona neden olur. Bu durum aynı sitokinlerin üretimini arttırarak, miyokard fonksiyonunun daha fazla bozulmasına yol açan kısır döngüye neden olur. (44) nolu kaynaktan değiştirilerek alınmıştır

olduğu ve interlokin (IL)-6'ya yanıt olarak karaciğerden sentezlendiği bulunmuştur(47). Çok değişkenli analiz sonucunda kalp yetersizliğinde kötü prognozun bağımsız bir öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir. TNF- $\alpha$  ve IL-1-6-18'in kalp yetersizliği hastalarının kanında yüksek olduğu 1990'lı yıllarda yapılan çalışmalar sonucu belirlenmiştir. Sonrasında sitokin hipotezi ortaya atılmıştır ve

başlatıcı bir sebep (örneğin iskemi) stres yanıtını uyararak bu sitokinlerin salınımına neden olduğu savunulmuştur. Bu sitokinler ventrikül fonksiyonlarına bozucu etkide bulunmakta ve kalp yetersizliğinin ilerlemesine neden olmaktadır. Bunu da miyosit apoptozis ve nekrozunu tetikleyerek gerçekleştirmektedirler (Şekil 1. 5)(48,49). Bu sitokinlerin etkisini önleyecek tedavilerin belirgin klinik yararı gösterilememiş olsa da, kandaki seviyelerinin ölçümü yüksek riskli hastaların belirlenmesini sağlamaktadır.

### **2.6.2. Oksidatif Stres**

Oksidatif streste artış, reaktif oksijen radikalleri ile (süperoksit anyonu, hidrojen peroksit ve hidrosil radikalleri) endojen antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin bozulması sonucu meydana gelmektedir. Bu dengesizlik, kalp yetersizliği patogenezinde önemli yer tutan endotel fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır(50). Ayrıca hücrel proteinleri parçalayarak miyosit apoptozisine ve nekrozuna neden olmaktadır. Reaktif oksijen radikallerinin vücutta tespiti zordur ve bu yüzden indirekt göstergeleri olan belirteçler kullanılmaktadır. Bunlardan en önemlileri oksidize düşük yoğunluklu lipoprotein (ox-LDL), miyeloperoksidaz (MPO) ve isoprostandır. İsoprostan atılımı ve MPO düzeyleri kalp yetersizliğinin ciddiyeti ve mortalite ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır. Ksantin oksidaz, reaktif oksijen radikallerinin üretildiği reaksiyonlarda görev almaktadır. Ksantin oksidaz aktivitesinin artması oksidatif reaksiyonlarda artışa neden olur. Ürik asit düzeyi ksantin oksidaz aktivitesindeki artışı yansıtmaktadır. Bu ilişkiyi destekleyen bir çalışmada, yüksek ürik asit düzeylerinin bozulmuş hemodinamik parametrelerle paralel değişkenlik gösterdiği belirtilmiştir(51,52). Kalp yetersizliğindeki patogenezindeki rolünün tam olarak ortaya konması için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bununla birlikte uygulanması basit olan, oksidatif stresi indirekt gösteren bir biyobelirteçtir.

### **2.6.3. Ekstraselüler Matriks Yeniden Şekillenmesi**

Yeniden şekillenme kalp yetersizliği sürecinde çok önemli bir rolü vardır. ESM'de bulunan kollajen ağı, miyositler için iskelet görevi görmektedir. Ayrıca miyositlerin boylarını ve şekillerini belirlemektedir. Matriks metaloproteinazları (MMP), fibriler kollajeni yıkmaktadırlar ve dokudaki inhibitörleri ile arasında bir denge bulunmaktadır. Bu dengenin MMP'ler lehine bozulması, ventriküler genişlemeye ve yeniden şekillenmeye neden olmaktadır. Dengenin diğer tarafa bozulması da anormal kollajen sentezini artırarak ventrikülün esnekliğini azaltmaktadır(53). Bunu destekleyen bir çalışmada kollajen sentezinin göstergesi olan plazma prokollajen tip III seviyelerinin kalp yetersizliği hastalarında kötü prognozun bağımsız öngördürücüsü olduğu belirlenmiştir(54).

### **2.6.4. Nörohormonlar**

1960'lı yıllarda kalp yetersizliği hastalarında norepinefrin düzeylerinde artış olduğuna dair işaretlere ulaşılmıştır. Bu bulgular, kalp yetersizliğinde sempatik sinir sisteminin aktive olduğunu göstermiştir ve patogeneizde nörohormonların rolü araştırılmaya başlanmıştır(55). Norepinefrin düzeyinin mortalite ile ilişkisi gösterildikten sonra renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin de kalp yetersizliğinde aktive olduğu ve patogeneizde yer aldığı gösterilmiştir. Bu çalışmaların sonucunda tedavide çok önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Ayrıca plazma endotelin düzeyleri kalp yetersizliği hastalarında yüksek bulunmuştur. Endotelin-1, düz kaslarda güçlü kasılmaya neden olur. Ayrıca ventrikülde ve damarlarda fibrozise yol açan önemli bir hormondur(56). Diğer nörohormonları da uyarma özelliği bulunan endotelin 1'in seviyesi, kalp yetersizliği ciddiyeti ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur(57).

### **2.6.5. Miyosit Hasarı**

Miyosit hasarı iskemiye bağlı olabileceği gibi inflamasyon, oksidatif stres ve nörohormonal aktivasyona bağlı olarak gerçekleşebilir. Son 20 yılda miyofibriler proteinler olan Troponin T ve I ile ilgili birçok araştırma yapılmış ve klinik yararı ile ilgili önemli sonuçlara varılmıştır. Duyarlılık ve özgüllüğü yüksek

olan bu biyobelirteçler tanıda, risk belirlenmesinde ve tedavinin düzenlenmesinde kullanılmaya başlanmıştır. Kalp yetersizliği hastalarında Troponin düzeylerindeki artış hafiftir. Başlangıçta önemli gibi gözükmeyen bu artışların, hastalığın prognozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(58). Yüksek-duyarlılıklı troponin analizleri sayesinde kalp yetmezliği hastalarında, prognoz ve tedaviye yanıt değerlendirilebilmektedir.

#### **2.6.6. Miyosit Stresi**

Natriüretik peptidlerin tanımlanması çok eskiye dayanmasa da klinik kullanıma çok hızlı girmiştir. Vücutta etki gösteren aktif hormon BNP'dir. BNP, ilk olarak domuz beyninden izole edilmiş ve bir nörotransmitter olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle orijinal adı Brain Natriüretik Peptid'dir. Ancak, kalp ventriküllerinde yoğun olarak bulunması nedeniyle, güncel adı B Tip Natriüretik peptid'dir(59). BNP'nin sentezi genomik kontrol ile olmaktadır. Sentez için en önemli uyarıcı, basınç ve volüm yükünün oluşturduğu miyosit gerilimidir. Ayrıca kalp hızında artış, glukokortikoidler, tiroid hormonlar, endotelin-1 ve anjiyotensin-I de BNP sentezini uyarabilmektedir. BNP böbrekler tarafından temizlenmektedir. Bu nedenle böbrek fonksiyon bozukluğunda düzeyi artış gösterebilmektedir. Normal popülasyonda yaşla birlikte düzeyi artmaktadır. Natriüretik peptidlerin tanıda negatif prediktif değerleri daha anlamlıdır. Bu nedenle dispne yakınmasıyla başvuran hastaların, yakınmasının kardiyak kökenli olup olmadığının dışlanmasında çok yardımcı bir tetkiktir. Bu amaçla önerilen değerler, son Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzunda (2012 yılı) değişikliğe uğramıştır. Akut durumlar için BNP <100pg/ml, NT-proBNP <300pg/ml; akut olmayan durumlarda da BNP <35 pg/ml, NT-proBNP<125pg/ml ise kalp yetersizliği düşünülmemesi önerilmektedir. Natriüretik peptidler ayrıca kalp yetersizliği gelişme riski bulunan asemptomatik hastaların taranmasında faydalıdır (yaşlı, hipertansiyon, diyabet veya asemptomatik koroner arter hastası gibi)(60). Bunun dışında BNP'nin prognostik değeri de araştırılmıştır. Bu amaçla yapılan ve 48.629 hastanın alındığı bir kayıt çalışmasında (ADHERE-Acute



Decompensated Heart Failure registry), bazal özellikler düzeltildiğinde, BNP düzeyleri ile hastane içi mortalite arasında doğrusal bir ilişki bulunmuştur(61). KRT ile ventrikül duvarlarının senkron kasılması sağlanarak duvar gerilimi azalmaktadır. Bu şekilde BNP sentezi için en önemli uyarıcı hafifletilmiş olmaktadır. KRT implantasyonu sonrası BNP düzeylerindeki azalmanın bir nedeni de budur. Birçok çalışmada yanıt veren hastalarda BNP düzeyi azalırken, KRT'ye yanıt vermeyen hastalarda, dissenkroni devam ettiği için BNP düzeylerinde azalma gözlenmemiştir(62).

### **2.6.7. Yeni Biyobelirteçler**

Yukarıda özetlemeye çalıştığımız dışında kalp yetersizliğindeki rolleri tam olarak ortaya konamamış biyobelirteçler de vardır. Bunlar kısaca şu şekilde özetlenebilir: Galektin-3: makrofajlarda üretilen ve plazma düzeyi kalp yetersizliği hastalarında kötü prognozu gösteren biyobelirteçtir. Büyüme farklılaşma faktörü-15: strese yanıt olarak üretilen “dönüştürücü büyüme faktörü- $\beta$ ” (TGF- $\beta$ ) ailesinin bir üyesidir. Kandaki düzeyi kalp yetersizliği hastalarında mortalite ile ilişkili bulunmuştur ancak yeni araştırmalara gereksinim vardır.

### **2.7. Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisine Yanıtın Öngörülmesi**

Çalışmalarda KRT'ye yanıt farklı şekillerde değerlendirilmiştir. NYHA sınıfı, yaşam kalitesi anket puanı, altı dakika yürüme testi mesafesi, kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış sıklığı veya kardiyak mortalite gibi sonlanım noktalarını kullanan çalışmalar bulunmaktadır. Bu parametrelere göre yanıtın değerlendirilmesi problemlere neden olduğu için son yıllarda daha objektif olan ekokardiyografik parametreler kullanılmaya başlanmıştır. EF'nin  $\geq$  %15 artması veya sistol sonu hacminin  $\geq$  %15 azalması (bazı çalışmalarda  $\geq$ %10), MY'de iyileşme gibi kriterler, önemli çalışmalarda yanıtın değerlendirilmesi için kullanılmıştır(63). Araştırılmış bu yöntemlere rağmen KRT sonrası hastaların önemli bir oranı (~%30-50) hala tedaviye yanıt vermemektedir(64). Bu durumu açıklamak için; uygun olmayan hasta seçimi, sol ventrikül elektrotunun uygun yerde olmaması, son dönem geri dönüşsüz kalp yetersizliği, programlama hatası

gibi sebepler sayılabilir(65). Ayrıca miyokarddaki skar dokusunun KRT yanıtıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir(66). Daha önceki çalışmalarda KRT'ye yanıtı etkileyen parametreler tablo 1. 3'de özetlenmiştir. Uygun hastanın seçilmesi, invaziv ve maliyeti yüksek olan bu tedavi yöntemi için oldukça önemlidir. BNP, kalp yetersizliği hastalarında yararı kanıtlanmış bir biyobelirteçtir. Ancak KRT yanıtını öngören BNP düzeyleri çalışmalarda farklılık göstermektedir. Bu amaçla yapılmış bir çalışmada, KRT'ye yanıt veren grupta BNP düzeyleri daha yüksek bulunmuştur(67). Buna karşın diğer bir çalışmada ise KRT'ye yanıt veren hastalarda işlem öncesi bakılan BNP düzeyinin yanıt vermeyen gruba göre düşük olduğu gösterilmiştir(68). Karboksi terminal Prokollajen tip 1 düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada, KRT'ye yanıtı BNP'den daha doğru öngördüğü belirlenmiştir. EKG ve EKO parametreleri dışında yanıtı öngörecektir biyobelirteç çalışmalarına gereksinim vardır.

<b>Tablo 1. 2. Kalp Yetersizliğinde Araştırılmış Biyobelirteçler</b>	
1. İnflamasyon *#!	C-reaktif protein Tümör nekrozis faktör $\alpha$ Fas (APO-1) İnterlökinler (1,6 ve 18)
2. Oksidatif stres *#&	Oksidize düşük dansiteli lipoprotein Miyeloperoksidaz Üriner biyoprinler Üriner ve plazma izoprostanlar Plazma malondialdehit
3. Ekstraselüler matriks yeniden şekillenmesi *#&	Matriks metaloproteinazları Metalloproteinazların doku inhibitörleri Kollajen propeptidler Propeptid prokollajen tip Plazma prokollajen tip 3
4. Nörohormonlar *#&	Norepinefrin Renin Anjiotensin Aldosteron Arjinin vazopressin Endotelin
5. Miyosit hasarı *#&	Kardiyak spesifik Troponin I ve T Miyozin hafif zincir kinazı I Hafif tip yağ-asit proteini Kreatin kinaz-MB fraksiyonu
6. Miyosit stresi #!&^	Beyin natriüretik peptid N-terminal pro-BNP Adrenomedüllin (Orta kısmı) ST2
7. Yeni biyobelirteçler #	Kromogranin Galektin 3 Osteoprotegerin Adiponektin Büyüme farklılaşma faktörü 15
<p>* KY patogenezini açıklar. # Prognostik bilgi verir ve risk katmanının belirlenmesine yardımcı olur ! Kalp yetersizliği gelişme riskini belirlemede kullanılabilir ^ KY teşhisi ve tedavisinin izlenmesinde faydalıdır</p>	

<b>Tablo 1. 3. Kardiyak resenkronizasyon tedavisine yanıtı etkileyen parametreler</b>		
<b>Parametre</b>	<b>Yanıt olasılığı yüksek</b>	<b>Yanıt olasılığı düşük</b>
QRS morfolojisi	Sol dal bloğu	Sağ dal bloğu, diğer
QRS genişliği	> 150 msn	<150 msn
Medikal tedavi	Hedef dozlarda optimal tedavi	Hedef dozlara ulaşılamaması
Sağ ventrikül fonksiyonları	TAPSE >14 mm Düşük MPI	TAPSE ≤14 mm Yüksek MPI
Miyokardiyal canlılık	Uyarı bölgesinde canlılığın olması Miyokardın global olarak canlı olması Skar dokusunun az olması	Uyarı bölgesinde canlılığın olmaması Miyokardın global olarak canlı olmaması Skar dokusunun fazla olması
Mekanik dissenkroni	Olması	Olmaması
Renal fonksiyonlar	Korunmuş veya hafif/ orta bozulmuş	Son dönem böbrek yetersizliği

MPI, miyokard performans indeksi; TAPSE, triküspid halka düzleminde sistolik yer değiştirmesi

### 3. HASTALAR VE YÖNTEM

#### 3.1. Hastalar

Çalışmaya Kasım 2010-Ağustos 2011 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji bölümüne başvuran optimal medikal tedaviye rağmen NYHA sınıf II-IV kalp yetmezliği semptomları,  $EF \leq 35\%$ , QRS süresi  $\geq 120$  msn olan 61 hasta alındı. On üç hastaya koroner sinüs anatomisi uygun olmadığı için KRT implantasyonu uygulanamadı. Üç hasta KRT implantasyonu sonrası kontrollere gelmediği için çalışma dışı bırakıldı. Geri kalan 45 hasta (30 erkek, 15 kadın, ortalama yaşları  $61,9 \pm 11,8$ ) KRT implantasyonu sonrası bir yıl boyunca izlendi. Tüm hastalara ayrıntılı fizik inceleme yapıldı, fonksiyonel kapasite açısından sorgulandı. Bütün hastaların boy, kilo ölçümleri alınıp kaydedildi. Bütün hastalar, yaş, cinsiyet, diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon ailede koroner arter hastalığı öyküsü ve diğer eşlik eden hastalıklar yönünden sorgulandı. Hastaların tümüne 12 derivasyonlu elektrokardiyografi çekildi.

#### 3.1.1. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

- Yakın zamanda (<6 ay) akut koroner sendrom geçiren hastalar
- Devamlı ya da intermitan intravenöz inotropik ilaç gereksinimi olan hastalar
- Yaşam beklentisi 6 aydan az olan hastalar
- Mekanik triküspid kapağı olan hastalar
- Böbrek yetersizliği (kreatinin > 1,2 mg/dl)
- Malignite, kronik inflamatuvar hastalık, otoimmün hastalık durumları
- Anti-inflamatuvar tedavi, immün süpresif tedavi veya kemoterapi alan hastalar
- Kalp transplantasyonu yapılmış olan hastalar

### 3.2. Ekokardiyografi

KRT öncesinde ve KRT implantasyonundan 12 ay sonra hastaların transtorasik ekokardiyografi kayıtları alındı. Ekokardiyografik inceleme, sol lateral pozisyonda "Vingmed System Five GE ultrasound, Horten, Norway " ekokardiyografi cihazı 2.5-3.5 MHz transdüser kullanılarak, parasternal uzun ve kısa aks ayrıca apikal iki ve dört boşluk görüntülerden yapıldı. Ekokardiyografik ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerdiği kriterler baz alınarak yapıldı. Hastalara sırasıyla M-mod ekokardiyografik, iki boyutlu ekokardiyografik, PW Doppler, renkli Doppler, PW ve renkli doku Doppler ekokardiyografik değerlendirilmeler yapıldı. Apikal dört boşluk görüntülerden, diyastol-sonu ve sistol-sonu görüntülerde endokardiyal sınırlar çizilerek, modifiye Simpson metoduna göre, diyastol ve sistol sonu hacimler ve ejeksiyon fraksiyonu hesaplandı(69). Parasternal kısa ekseninde papiller kas seviyesinde septum ve posteriyor duvarın kontraksiyonları arasındaki süre septal-posteriyor duvar hareket gecikmesi (SPDHG) olarak hesaplandı (34). Bu sürenin 130 msn'nin üzerinde olması intraventriküler dissenkroni göstergesi olarak kabul edildi. Pulse wave Doppler ile aortik ve pulmoner kapak düzeylerinde QRS başlangıcı ile ejeksiyonun başlangıcı arasındaki süre sırasıyla aortik ve pulmoner preejeksiyon zamanları olarak belirlendi. Aortik preejeksiyon ile pulmoner preejeksiyon zamanları arasındaki fark interventriküler hareket gecikmesi (IVHG) olarak hesaplandı. Bu sürenin 40 msn ve üzerinde veya aortik preejeksiyon zamanının 140 msn üzerinde olması interventriküler dissenkroni göstergesi olarak kabul edildi(70,71). Apikal 4 boşluktan, renkli doku Doppler örnekleri en az 3 kardiyak siklusu içerecek şekilde kaydedildi. Kayıtlar, iki boyutlu grey-scale görüntü 150/s frame hızında, 10,8 mm derinlikte iken yapıldı. Kayıtların global kardiyak hareketten etkilenmemesi için, ekspriyumun sonunda alınmasına özen gösterildi. Örnek volümleri, septal ve lateral duvarların bazal segmentlerine yerleştirildi. Septum ile lateral duvarın pik velositeleri arasında geçen süre hesaplandı. Bu sürenin 65 msn ve üzerinde olması septal-lateral intraventriküler dissenkroni olarak kabul edildi (72). Hesaplamalar bilgisayar yazılım programı

Echopac 6.3.6. GE yardımıyla yapıldı. Mitral yetersizlik derecelendirilmesi için öncelikle yetersizlik akımının alanı belirlendi. Yetersizlik akım hacmi 10 ml'nin altında ise 1. Derece, 11-20 ml ise 2. Derece, 21-40 ml ise 3. Derece, 40 ml üzerinde ise 4. Derece mitral yetersizliği olarak kabul edildi. Sol atriyum hacmi ise alan-uzunluk metoduna ( $LA \text{ Hacim} = (0.85 \times A1 \times A2) / L \text{ min}$ ) göre ölçüldü(73).

### **3.3. Cihaz İmplantasyonu**

Cihaz implantasyonu, sol ventrikülün lateral veya posterolateral kısımlarını uyaracak şekilde elektrotun yerleştirildiği daha önceden tanımlanmış yönteme uygun olarak yapıldı(74). Kısaca özetlemek gerekirse; sol pektoral insizyon ile PM cebi oluşturulduktan sonra sol subklavian ven ponksiyonu yapıldı. Transvenöz kılavuz kılıf ile koroner sinüs içine girildi. Koroner sinüs venografisi yapıldıktan sonra uygun koroner sinüs dalı belirlendi. Elektrot kılavuz tel yardımıyla bu dala yerleştirildikten sonra eşik değerler ve diyafragma uyarısı kontrol edildi. Sağ ventrikül ve sağ atrium elektrotları da yerleştirildikten sonra jeneratör ile birleştirildi. On altı (%35,6) hastaya Biotronik (Biotronik SE and Co. KG, Berlin, Germany) biventriküler PM, yirmi dokuz (%64,4) hastaya ise Medtronic (Medtronic CRT-D, Medtronic, MN, U.S.A.) biventriküler PM implante edildi. Tümünde defibrilatör özelliği vardı. Sol ventrikül elektrodunun yeri; sağ oblik pozisyonunda bazal 16 (%35,6), mid 20 (% 44,4), apikal 9 (% 20,0) ve sol oblik pozisyonunda anterolateral 14 (% 31,1) lateral 28 (% 62,2) posteriyor 3 (% 6,7) olarak belirlendi. Tüm elektrodların pacing ve sensing özellikleri test edildi. İmplant edilen biventriküler PM cihazlarının tümü defibrilatör özelliğine sahipti. İmplantasyon sonrası, iki-boyutlu ekokardiyografi ile atriyoventriküler gecikme ve sağ-sol ventrikül aktivasyon zamanlaması optimize edildi.

### **3.4. Rutin Kan Tahlilleri, Kan örneğinin alınması ve saklama koşulları**

Hastalardan otuz dakikalık istirahat sonrası oturur pozisyonda, antekübital venden steril şartlarda, başvuru sırasında ve 12 ay sonraki kontrollerinde kan örnekleri alındı. Öncelikle rutin kan incelemesi yapıldı [tam

kan sayımı, biyokimya, ürik asit, lipid profili, tiroid fonksiyon testi, BNP, Kreatin fosfokinaz MB fraksiyonu (CK-MB) ve Troponin T]. Araştırma için alınan kan örnekleri HÜTF Biyokimya Anabilim Dalı'nda 3500 g'de 5 dakika santrifüj edildikten sonra eksi 80 santigrat derece buzdolabına saklanmak üzere konuldu.

### 3.5. Biyobelirteçler ve kan örneklerinin çalışılması

KRT implantasyonu öncesinde ve 12 ay sonrasında alınan kan örneklerinde çalışılan biyobelirteçler kalp yetersizliği patogenezinin altı ayrı yolağını göstermektedir. Hastalar KRT'ye yanıt veren ve vermeyen şeklinde gruplara ayrılmış, karşılaştırmalar bu gruplara göre yapılmıştır. Biyobelirteç listesi ve gösterdiği patogenetik yol tablo 2. 1'de belirtilmiştir. çalışılıp (gerekli görüldüğü durumlarda iki veya daha fazla) analizleri yapılmıştır. Kan örnekleri saklandığı buzdolabından (-80°C) çıkarılıp çözüldükten sonra Biyokimya Anabilim Dalı'nda iki uzman tarafından Enzyme Linked İmmunosorbant Assay (ELISA) yöntemi

<b>Tablo 2. 1. Çalışılan Biyobelirteçler ve Gösterdikleri Patogenetik Yolaklar</b>	
İnflamasyon	İnterlökin-6, hsCRP
Oksidatif Stres	Miyeloperoksidaz, Ürik asit
Ekstraselüler Yeniden Şekillenme	MMP-2 MMP-9, Prokollojen III N-Terminal Propeptid
Nörohormonlar	Endotelin-1
Miyosit Hasarı	Troponin T, CK-MB
Miyosit Stresi	B-tip natriüretik peptid

CK-MB, kreatin fosfokinaz MB fraksiyonu; hsCRP, yüksek duyarlıklı C-reaktif protein; MMP, matriks metalloproteinazları



kullanılarak biyobelirteç düzeyleri ölçülmüştür. Kan örnekleri, biyobelirteç kitlerinin kullanım kılavuzlarına uygun şekilde hazırlanıp reaksiyona tabi tutulduktan sonra, SpectraMax M2 okuyucu (Molecular Devices, Inc., Silicon Valley, CA, USA) ile abzorbanları ölçülüp sonuçlar elde edilmiştir. ELISA kitlerinin ticari ve teknik özellikleri tablo 2.2'de belirtilmiştir.

### 3.6. Altı dakika yürüme testi

Fonksiyonel egzersiz kapasitesi, 6 dakikalık yürüme testi kullanılarak belirlendi. Test, 40 metre uzunluğundaki hastane koridorunda yapıldı. Testin bitiminde, 6 dakikada katedilen mesafe, metre cinsinden KRT implantasyonu öncesi ve 12 ay sonrasında kaydedildi.

### 3.7. Minnesota kalp yetmezliği ile yaşam anketi

Geçen bir ay süresince kalp yetersizliğinin yaşamı ne kadar etkilediğini değerlendiren 21 soruluk anket çalışması, işlem öncesinde ve on ikinci ayda

<b>Biyobelirteç</b>	<b>Ürün kodu</b>	<b>Marka</b>	<b>Ülke</b>
Human IL-6 Instant ELISA	BMS213INS	Bendermed	Avusturya
Human hs CRP ELISA	EIA3954	DRG	Avusturya
MMP-2 ELISA, Human	ELH-MMP2-001	Raybiotech	Avusturya
MMP-9 ELISA, Human	BMS2016/2	Bendermed	Avusturya
Prokol-3NT	E0573Hu	Uscnk	Avusturya
Myeloperoksidaz, ELISA	K6631	Immun Diagnostik	Almanya
Endotelin 1, ELISA	BI20052	BIOMEDICA	Kanada

IL, interlokin; ELISA, Enzyme Linked İmmunosorbant Assay; hsCRP, yüksek duyarlıklı C-reaktif protein; MMP, matriks metalloproteinazları; Prokol-3NT, Prokollojen III N-Terminal Propeptid

uygulandı. Her soruya kalp yetersizliğinin yaşamı ne kadar etkilediğini gösteren 0, 1, 2, 3, 4 veya 5 rakamlarından birini işaretlenerek yanıt verilmektedir. Bu şekilde KRT öncesi ve 1 yıl sonraki testlerden elde edilecek puanlara göre hastaların yaşam kalitesi belirlenmiş ve tedavinin etkisi ortaya konmaya çalışılmıştır. Soru anketi Tablo 2. 3.'te gösterilmiştir.

### **3.8. Yanıt Tanımı**

KRT implantasyonu sonrası 12. ayda, sol ventrikül sistol sonu hacminde %15 ve daha fazla azalma ekokardiyografik yanıt olarak tanımlanmıştır(75).

### **3.9. Etik Kurul Onayı**

Çalışmamız, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak düzenlenmiş olup çalışma protokolü Hacettepe Üniversitesi Etik Kurulu onayı almıştır (karar no: HEK 10/17-4, tarih: 18.05.2010). Çalışmaya katılan tüm olgulardan hasta bilgilendirme ve onay formu alınmıştır.

### **3.10. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) ve Medcalc 11.4.2 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler ortanca (medyan) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. İki grup karşılaştırmalarında normal dağılım sergileyen sayısal değişkenlerin analizinde bağımsız örneklem için t-testi ve normal dağılım sergilemeyen sayısal değişkenlerin analizinde Mann-Whitney U testi tercih edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi ve Fisher'in kesin Ki-kare testi kullanıldı. NYHA skoru, Diyabet, SPDHG, IVHG, mitral yetersizlik, sol atriyum hacim indeksi, sağ atriyum hacim indeksi ve BNP'nin KRT'ye yanıt vermede öngördürücülüğünü değerlendirmek için tek değişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı ve anlamlı bulunan risk faktörleri

çok değişkenli lojistik regresyon modeline dâhil edildi. BNP risk faktörüne ait kestirim değeri ROC eğrisi ile analiz edildi. KRT implantasyon öncesi ve sonrası ölçülen parametrelerin grup olarak değişimlerini karşılaştırmak için “tekrarlayan ölçümlerde çift yönlü varyans analizi-TANOVA” kullanıldı. İstatistiksel analizlerde  $p<0.05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi.

### **3.11. Çalışma bütçesi**

Bu tezde rutin dışı biyobelirteçlerin araştırılması için gerekli ELISA kitleri, Türk Kardiyoloji Derneği'nin desteği ile temin edilmiştir (Araştırma Proje No: 2010/1, Tarih: 2 Haziran 2010)

<b>Tablo 2.3. Minnesota Kalp Yetmezliği İle Yaşam Anketi</b>							
Aşağıdaki sorular geçen bir ay süresince (4 hafta) kalp yetmezliğinin ( kalp durumunun), yaşamınızı ne kadar etkilediğini sorgulamaktadır. Her sorudan sonra yaşamınızı ne kadar etkilediğini gösteren 0,1,2,3,4 veya 5 rakamlarından birini daire içine alınız. Eğer soru sizin için geçerli değil ise seçeneklerden 0 ( sıfır)'ı işaretleyiniz.							
Kalp yetmezliği son bir ayda ( 4 hafta) hangi yol ile sizin yaşamınızı etkiliyor?	Hayır	Çok az					Çok fazla
1	Ayak bileği veya bacaklarda şişlik	0	1	2	3	4	5
2	Gün boyu oturarak veya yatarak dinlenme gereksinimi	0	1	2	3	4	5
3	Gezintide veya merdiven çıkmakta zorlanma	0	1	2	3	4	5
4	Ev veya bahçede çalışırken zorlanma	0	1	2	3	4	5
5	Evden uzak yerlere gidişte zorlanma	0	1	2	3	4	5
6	Gece uyumakta zorlanma	0	1	2	3	4	5
7	Arkadaş veya aile bireyleri ile ilişkilerde veya iş yapmakta zorlanma	0	1	2	3	4	5
8	Geçimini sağlamakta zorlanma	0	1	2	3	4	5
9	Eğlence, spor veya hobileri yapmakta zorlanma	0	1	2	3	4	5
10	Cinsel faaliyette azalma	0	1	2	3	4	5
11	Sevilen yemekleri daha az yeme	0	1	2	3	4	5
12	Nefes darlığı	0	1	2	3	4	5
13	Yorgunluk, halsizlik veya az enerji	0	1	2	3	4	5
14	Hastane yatışına sebep olması	0	1	2	3	4	5
15	Tıbbi tedavi için para harcama gereksinimi	0	1	2	3	4	5
16	Tedaviye bağlı yan etkilere maruz kalma	0	1	2	3	4	5
17	Aileye veya arkadaşlara yük olma	0	1	2	3	4	5
18	Kendi hayatına yön vermekte zorlanma	0	1	2	3	4	5
19	Kendini endişeli hissetme	0	1	2	3	4	5
20	Dikkatini toplamakta veya hatırlamakta zorlanma	0	1	2	3	4	5
21	Kendini duygusal olarak çökkün hissetme	0	1	2	3	4	5

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışmaya alınan kalp yetersizliği hastaları KRT'ye yanıt verip vermemesine göre iki gruba ayrıldı ve bu gruplar arasında demografik ve klinik bulgular karşılaştırıldı. Otuz iki (%72,1) hasta KRT'ye yanıt vermişken 13 hasta (%28,9) KRT'ye yanıt vermemiştir. Çalışmada 15 (% 33,3) kadın, 30 (%66,7) erkek hasta bulunmaktadır ve ortalama yaş  $61,93 \pm 11,81$ 'dir. Bütün hastalar optimal medikal tedaviye rağmen semptomatiktir. 26 (%57.8) hastada non-iskemik kardiyomiyopati, 17 (%37.8) hastada ise iskemik kardiyomiyopati bulunmaktadır. 4 (%8.9) hastada kalp yetersizliği kapak hastalığına bağlıdır. Hasta gruplarının demografik ve klinik özellikleri arasında iki parametre dışında anlamlı fark bulunmamıştır. İstatistiksel anlamlılığa ulaşan bu fark NYHA sınıflamasında ve tip 2 diyabet'te görülmüştür. KRT'ye yanıt vermeyen grupta NYHA sınıflaması yanıt veren gruba göre daha yüksek bulunmuştur ( $3,0 \pm 0$  karşı  $2,83 \pm 0,30$ ,  $p=0.003$ ). Yanıt vermeyen grupta ayrıca diyabet daha sık görülmektedir [ $7$  (% 53,8) hastaya karşı  $3$  (% 9,4 hasta),  $p=0,003$ ]. Yaş, vücut kitle indeksi, cinsiyet, vücut yüzey alanı, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara kullanma hikâyesi, geçici iskemik atak, KOAH, ailede KAH hikayesi ve alkol kullanma hikayesi açısından KRT'ye yanıt veren hastalarla yanıt vermeyen hastalar arasında istatistiksel fark yoktu. Ayrıca Beta bloker kullanımı ve dozu, renin-anjiyotensin sistemi (RAS) blokeri ve dozu, digoksin, spironolakton, furosemid, statin, tiazid diüretik, aspirin ve warfarin kullanımı açısından da KRT'ye yanıt veren ile vermeyen gruplar istatistiksel açıdan benzer bulunmuştur (Tablo 3. 1).

<b>Tablo 3. 1. Hastaların temel özellikleri</b>				
	Tüm hastalar (n:45, %100)	KRT Yanıt (+) (n:32, %72,1)	KRT Yanıt (-) (n:13,%28,9)	P Değeri
Yaş (yıl)	61,93±11,81	63,13±10,4	59,0±14,8	0,293
Cinsiyet ( Kadın )	15 ( % 33,3 )	11 ( % 34,4 )	4 ( 30,8 )	0,816
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	27,03±3,07	27,2±3,0	26,6±3,3	0,552
Vücut Yüzey Alanı (m <sup>2</sup> )	1,9 (1,6-2,2)	1,9 (1,6-2,2)	1,9 (1,6-2,2)	0,676
NYHA Sınıflaması	2,88±0,26	2,83±0,3	3,0	<b>0,003*</b>
Hipertansiyon ( n, % )	34 ( % 75,6 )	22 ( % 68,8 )	12 ( % 92,3 )	0,096
Diyabet( n, % )	10 ( % 22,2 )	3 ( % 9,4 )	7 ( % 53,8 )	<b>0,003*</b>
Hiperlipidemi ( n, % )	18 ( % 40,0 )	12 ( % 37,5 )	6 ( % 46,2 )	0,591
Sigara ( n, % )	14 ( % 31,1 )	9 ( % 28,1 )	5 ( % 38,5 )	0,497
Geçici İskemik atak ( n, % )	4 ( % 8,9 )	2 ( % 6,2 )	2 ( % 15,4 )	0,329
KOAH ( n, % )	2 ( % 4,4 )	2 ( % 6,2 )	-	0,356
Aile öyküsü ( n, % )	7 ( % 15,6 )	5 ( % 15,6 )	2 ( % 15,4 )	0,984
Alkol hikâyesi ( n, % )	7 ( % 15,6 )	6 ( % 18,8 )	1 ( % 7,7 )	0,354
Beta Bloker ( n, % )	45 ( % 100 )	32 ( % 100)	13 ( % 100 )	0,999
Beta Bloker Dozu (düşük/orta/tam)	3/39/3	3/26/3	0/13/0	0,245
ADEi ( n, % )	26 ( % 57,8 )	18 ( % 56,2 )	8 ( % 61,5 )	0,745
ARB ( n, % )	19 ( % 42,2 )	14 ( % 43,8 )	5 ( % 38,5 )	0,745
RAS Bloker Dozu (düşük/orta/tam)	3/25/17	2/17/13	1/8/4	0,875
Digoksin ( n, % )	32 ( % 71,1 )	25 ( % 78,1 )	7 ( % 53,8 )	0,103
Spirolakton ( n, % )	25 ( % 55,6 )	19 ( % 59,4 )	6 ( % 46,2 )	0,419
Furosemid ( n, % )	41 ( % 91,1 )	28 ( % 87,5 )	13 ( % 100 )	0,182
Statin ( n, % )	22 ( % 48,9 )	15 ( % 46,9 )	7 ( % 53,8 )	0,672
Tiazid Diüretik ( n, % )	24 ( % 53,3 )	18 ( % 56,2 )	6 ( % 46,2 )	0,538
Aspirin ( n, % )	39 ( % 86,7 )	29 ( % 90,6 )	10 ( % 76,9 )	0,220

Devam...

<b>Tablo 3.1.</b> Hastaların temel özellikleri (devamı)				
	Tüm hastalar (n:45, %100)	KRT Yanıt (+) (n:32, %72,1)	KRT Yanıt (-) (n:13,%28,9)	P Değeri
Varfarin ( n, %)	9 ( % 20 )	6 ( % 18,8 )	3 ( % 23,1 )	0,742
KY Etiyolojisi( n, %)				0,307
Non-iskemik	26 ( % 57,8 )	20 ( % 62,5 )	6 ( % 46,2 )	
İskemik	17 ( % 37,8 )	10 ( % 31,2 )	7 ( % 53,8 )	
Valvuler	2 ( % 4,4 )	2 ( % 6,2 )	-	
ADEi, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB, anjiyotensin reseptör blokörü; KOAH, kronik obstrüktif akciğer hastalığı; KRT, kardiyak resenkronizasyon tedavisi; KY, kalp yetersizliği; NYHA, New York Heart Association; RAS, renin-anjiyotensin sistemi; VKİ, vücut kitle indeksi				

#### **4.2. Elektrokardiyografik, Radyolojik, ekokardiyografik bulgular ve kan incelemeleri**

Kırk iki hasta (% 93,3) sinüs ritmindeydi. Üç (% 6,7) hastanın (ikisinde atriyoventriküler tam blok, bir tanesinde düşük ventriküler hızlı atrial fibrilasyon) bazalde pacemaker ritmi bulunmaktaydı. Sinüs ritmindeki hastaların işlem öncesi PR aralığı ortalama 179 msn (150-312), QRS süreleri ise 159,82±26,84 msn olarak hesaplandı. 41 hastada (% 91,1) sol dal bloğu izlenirken, 2 hastada (% 4,4) sağ dal bloğu ve 2 hastada (% 4,4) intraventriküler ileti gecikmesi vardı. KRT'ye yanıt veren ve vermeyen gruplara baktığımızda yedi parametrede istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. Bunların dışındaki parametrelerde, gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır. Yanıt veren grupta 32 hastada (%100), yanıt vermeyen grupta ise 9 hastada (%69,2) sol dal bloğu vardı (p=0,004). Yanıt veren grupta ekokardiyografik olarak dissenkroninin daha fazla olduğu görülmektedir. SPDHG, IVHG gruplar arasında farklılık göstermektedir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur [sırasıyla 205msn (100-330)'ye karşı 140 msn (90-220), p=0,019; 50msn (20-117)'ye karşı 40msn (30-100), p=0,018]. İşlem öncesi yanıt vermeyen grupta MY ve aort yetersizliği yanıt veren gruba göre daha ciddidir [sırasıyla 1,5 (0,5-2,5)'a karşı 2 (1-3), p=0,047; 0 (0-2)'a karşı 0,5 (0-1,5), p=0,036]. Sol atrial hacim indeksi yanıt veren grupta daha düşük

bulunmuştur (56,6 ml/m<sup>2</sup>'ye karşı 81,8 ml/m<sup>2</sup>, p=0,021). Sağ atriyum hacim ve sağ atriyum hacim indeksi KRT'ye yanıt veren hastalarda düşük bulunmuştur (45,1ml'ye karşı 63,9 ml, p=0,025; 23,1 ml/m<sup>2</sup>'ye karşı 35,9 ml/m<sup>2</sup>, p=0,029). İşlem öncesi bakılan rutin kan tahlilleri arasında (total bilirübin, direk bilirübin, albümin, kalsiyum, fosfor, hemoglobin, lökosit, lenfosit, trombosit) anlamlı fark tespit edilmedi. Hastaların elektrokardiyografik, radyolojik, ekokardiyografik bulguları ve kan inceleme sonuçları tablo 3. 2'de özetlenmiştir.

Bu parametrelerden işlem öncesi ve on ikinci aydaki sonuçlarının gruplara göre karşılaştırılması yapıldığında, QRS süresi yanıt veren grupta anlamlı azalırken [162,5 msn (120-230)'ye karşı 143 msn ( 104-196 ), p=0,001], yanıt vermeyen grupta anlamlı olmayan bir artış izlenmiştir [140msn (120-200)'ye karşı 152msn(105-232), p=0,001]. Ekokardiyografi bulgularından diyastol sonu hacim (DSH), sistol sonu hacim (SSH), EF ve MY'de yanıt veren grupta anlamlı azalma görülmüştür [sırasıyla 179 ml ( 110-373 )'ye karşı 157,5 ml( 75-300 ), p= 0,001; 129ml (71-302 )'ye karşı 106 ml ( 40-213 ), p=0,001 ve % 27,0±5,47'ye karşı %35,44±8,08, p=0,001]. Yanıt vermeyen grupta ise DSH'de sınırda anlamlı azalma, sağ ventrikül diyastol sonu çapında artış görülmüş, diğer parametrelerde anlamlı değişiklik izlenmemiştir[168ml (110-355 )'ye karşı 164ml (100-351), p=0,039 ve 2,8cm (2,3-4,2)'ye karşı 3,1 cm ( 2,5-4,8 ), p=0,017]. 6 dakika yürüme testinde ve Minnesota kalp yetersizliği ile yaşam kalitesi anket puanlarında, yanıt veren grupta anlamlı iyileşme izlenmiştir [286,94±58,53 m'ye karşı 305,0±65,06 m, p=0,001 ve 37,5 (29-60)'ye karşı 33,0 (22-55), p=0,001]. Yanıt vermeyen grupta ise anlamlı değişiklik izlenmemiştir. Rutin laboratuvar parametrelerinde yanıt veren grup için fosfor'da anlamlı azalma [3,63±0,7 mg/dl'ye karşı 3,16±0,45 mg/dl, p=0,001], yanıt vermeyen grupta ise total bilirübinde anlamlı artış izlenmiştir [0,62 mg/dl ( 0,3-1,07 )'ye karşı 0,71 mg/dl ( 0,47-1,61 ), p=0,037] (Tablo 3. 3).



<b>Tablo 3.2.</b> Hastaların işlem öncesi elektrokardiyografik, radyolojik, ekokardiyografik bulguları ve kan inceleme sonuçları						
		Tüm hastalar (n:45, %100)	Yanıt (+) (n:32, %72,1)	Yanıt (-) (n:13,%28,9)	P Değeri	
Ritm	Sinüs Ritmi	42 ( % 93,3 )	29 ( % 90,6 )	13 ( % 100 )	0,253	
	Pacemaker Ritmi	3 ( % 6,7 )	3 ( % 9,4 )	-		
PR süresi, msn		179 ( 150-312 )	174 (150-250)	180 (150-312)	0,253	
QRS süresi, msn		159,82±26,84	164,6±26,6	148,0±24,6	0,059	
QRS Morfolojisi	Sol dal bloğu	41 ( % 91,1 )	32 ( % 100 )	9 ( % 69,2 )	0,004*	
	Sağ dal bloğu	2 ( % 4,4 )	-	2 ( % 15,4 )		
	Diğer	2 ( % 4,4 )	-	2 ( % 15,4 )		
SV elektrodunun yeri	Sağ oblik	Bazal	16 ( % 35,6 )	13 ( % 40,6 )	3 ( % 23,1 )	0,135
		Mid	20 ( % 44,4 )	15 ( % 46,9 )	5 ( % 38,5 )	
		Apikal	9 ( % 20,0 )	4 ( % 12,5 )	5 ( % 38,5 )	
	Sol oblik	Anterolateral	14 ( % 31,1 )	7 ( % 21,9 )	7 ( % 53,8 )	0,099
		Lateral	28 ( % 62,2 )	23 ( % 51,1 )	5 ( % 38,5 )	
		Posteriyor	3 ( % 6,7 )	2 ( % 6,2 )	1 ( % 7,7 )	
Diyastol sonu hacim, ml		170 ( 110-373)	179 (110-373)	168 (110-355)	0,920	
Sistol sonu hacim, ml		128 ( 71-302 )	129 (71-302)	120 (81-248)	0,900	
Sağ ventrikül çapı, cm		2,7 ( 2,3-4,2 )	2,7 (2,4-4,2)	3 (2,3-4,2)	0,248	
Ejeksiyon Fraksiyon, %		26,98±4,79	27,0±5,5	26,9±2,6	0,950	
SPDHG, msn		180 ( 90-330 )	205 (100-330)	140 (90-220)	0,019*	
SLDHG, msn		70 ( 40-100 )	70 (40-100)	65 (40-100)	0,536	
IVHG, msn		45 ( 20-117 )	50 (20-117)	40 (30-100)	0,018*	

devam

<b>Tablo 3.2.</b> Hastaların işlem öncesi elektrokardiyografik, radyolojik, ekokardiyografik bulguları ve kan inceleme sonuçları(devamı)				
	Tüm hastalar (n:45, %100)	Yanıt (+) (n:32, %72,1)	Yanıt (-) (n:13,%28,9)	P Değeri
Mitral yetersizliği	1,5 ( 0,5-3,0 )	1,5 (0,5-2,5)	2 (1-3)	0,047*
Aort yetersizliği	0 ( 0,0-2,0 )	0 (0-2)	0,5 (0-1,5)	0,036*
Triküspit yetersizliği	0,8 ( 0,5-3,5 )	0,65 (0,5-2,0)	1 (0,5-3,5)	0,084
Pulmoner arter basıncı	28 ( 20-125 )	25 (20-50)	30 (20-125)	0,333
LAVi, ml/m <sup>2</sup>	36,3 ( 11,9-80,7 )	56,6 (25-145,3)	81,8 (31,3-151,5)	0,021*
RAVi, ml/m <sup>2</sup>	26,1( 11,5-81,2 )	23,1 ( 11,5-52,5)	35,9 ( 16,6-81,2 )	0,029
6 DYT, m	281,14±57,06	286,9±58,5	267,3±52,9	0,303
MYKA puanı	38 ( 29-60 )	33 (29-50)	40 (32-55)	0,073
Total Bilirübin, mg/dl	0,59 ( 0,26-2,62 )	0,56 (0,26-1,43)	0,65 (0,4-1,36)	0,694
Direk bilirübin, mg/dl	0,14 ( 0-1,18 )	0,12 (0-0,38)	0,17 (0,07-0,69)	0,938
Albümin, g/dl	4,27±0,41	4,34±0,38	4,13±0,39	0,108
Kalsiyum, mg/dl	9,45±0,57	9,45±0,58	9,44±0,58	0,935
Fosfor, mg/dl	3,65±0,70	3,63±0,73	3,69±0,66	0,833
Hemoglobin, g/dl	14,14±1,71	14,27±1,6	13,8±1,9	0,420
Beyaz küre, x10 <sup>9</sup> /µL	8125±1565	8031±1610	8375±1474	0,523
Lenfosit, x10 <sup>9</sup> /µL	1,8 ( 0,8-7,1 )	1,85 ( 1,0-7,1 )	1,6 ( 0,8-2,9 )	0,089
Trombosit, x10 <sup>9</sup> /µL	240 ( 107-526 )	240,5 ( 116-505 )	221 ( 107-526 )	0,732
OPH, fL	8,25 ( 6,5-11,8 )	8,2 ( 6,5-10,9 )	8,6 ( 7,6-11,8 )	0,086

6 DYT, 6 dakika yürüme testi; IVHG, interventriküler hareket gecikmesi; LAVi, sol atriyal hacim indeksi; MYKA, minesota kalp yetersizliği ile yaşam kalitesi anketi; OTH, ortalama trombosit hacmi; RAVi, sağ atriyal hacim indeksi; SPDHG, septal-posterior duvar hareket gecikmesi; SLDHG, septal-lateral duvar hareket gecikmesi; SV, sol ventrikül

<b>Tablo 3. 3.</b> Hasta gruplarında işlem öncesi ve 12. aydaki elektrokardiyografik, radyolojik, ekokardiyografik bulguları ve kan inceleme sonuçları						
Parametreler	KRT'ye yanıt (+)			KRT'ye yanıt (-)		
	İşlem öncesi	12.ay	p değeri	İşlem öncesi	12.ay	p değeri
QRS Süresi, msn	162,5 (120-230)	143 (104-196)	0,001*	140 (120-200)	152 (105-232)	0,533
DSH, ml	179 (110-373)	157,5 (75-300)	0,001*	168 (110-355)	164 (100-351)	0,039*
SSH, ml	129 (71-302)	106 (40-213)	0,001*	120 (81-248)	122 (71-230)	0,124
EF,%	27,0±5,47	35,44±8,08	0,001*	26,92±2,63	28,0±4,34	0,457
Mitral yetersizliği	1,55±0,7	1,12±0,56	0,001*	2,04±0,72	1,96±0,78	0,502
Aort yetersizliği	0 (0-2)	0 (0-2)	0,705	0,5 (0-1,5)	0,5 (0-1,5)	0,655
Triküspit yetersizliği	0,65 (0,5-2,0)	0,5 (0,5-2,0)	0,236	1 (0,5-3,5)	1 (0,5-3,0)	0,435
PAB, mmHg	25 (20-50)	25 (20-78)	0,836	30 (20-125)	40 (20-80)	0,352
LAV, ml	56,6 (25-145,3)	60,1 (23-130,6)	0,845	81,8(31,3-151,5)	83,8(28,5-134,2)	0,807
LAVİ, ml/m <sup>2</sup>	28,6 (11,9-80,7)	30,2 (11,5-72,6)	0,805	43,2 (17,4-79,8)	44,1 (15,9-72,8)	0,861
RAV, ml	45,05 (24,1-99,7)	45,6 (18,1-120)	0,998	63,9 (33,2-140,2)	60,8(31,7-145,8)	0,485
RAVi, ml/m <sup>2</sup>	23,1(11,4-52,4)	24,3(10,1-66,6)	0,933	35,9(16,6-81,2)	35,4(17,6-85,4)	0,552
RV, cm	2,7 (2,4-4,2)	2,7 (2,2-4,2)	0,717	2,8 (2,3-4,2)	3,1 (2,5-4,8)	0,017*
6DKYT, m	286,94±58,53	305,0±65,06	0,001*	267,31±52,9	255,77±62,38	0,083
MYKA	37,5 (29-60)	33,0 (22-55)	0,001*	45 (32-58)	49 (33-60)	0,194
Total Bilirübin, mg/dl	0,59 (0,26-1,43)	0,68 (0,3-1,29)	0,975	0,62 (0,3-1,07)	0,71 (0,47-1,61)	0,037*
Direk bilirübin, mg/dl	0,14 (0-0,38)	0,15 (0,04-0,41)	0,081	0,10 (0-0,36)	0,18 (0,01-0,79)	0,214
Albümin, g/dl	4,40 (3,46-5,00)	4,38 (3,18-5,1)	0,600	4,16 (3,36-4,69)	4,25 (3,33-4,8)	0,937
Kalsiyum, mg/dl	9,45±0,58	9,34±0,51	0,289	9,44±0,57	9,35±0,49	0,703
Fosfor, mg/dl	3,63±0,7	3,16±0,45	0,001*	3,69±0,66	3,59±0,53	0,627
Lenfosit, x10 <sup>9</sup> /µL	1,85 (1-7,1)	2 (0,6-4,40)	0,689	1,6 (0,8-2,9)	1,7 (0,9-2,4)	0,506
Trombosit, x10 <sup>9</sup> /µL	240,5 (116-505)	221 (131-462)	0,229	221 (107-526)	209 (117-445)	0,182
OTH, fL	8,2 (6,5-10,9)	8,2 (6,6-10,9)	0,077	8,6 (7,6-11,8)	9,2 (7,4-13,0)	0,071

6 DYT, 6 dakika yürüme testi; DSÇ, diyastol sonu çap; DSH, diyastol sonu hacmi; EF, ejeksiyon fraksiyonu; LAV, sol atriyal hacim; LAVİ, sol atriyal hacim indeksi; MYKA, minesota kalp yetersizliği ile yaşam kalitesi anketi; OTH, ortalama trombosit hacmi; PAB, pulmoner arter basıncı; RAV, sağ atriyal hacim; RAVİ, sağ atriyal hacim indeksi; SSH, sistol sonu hacim;

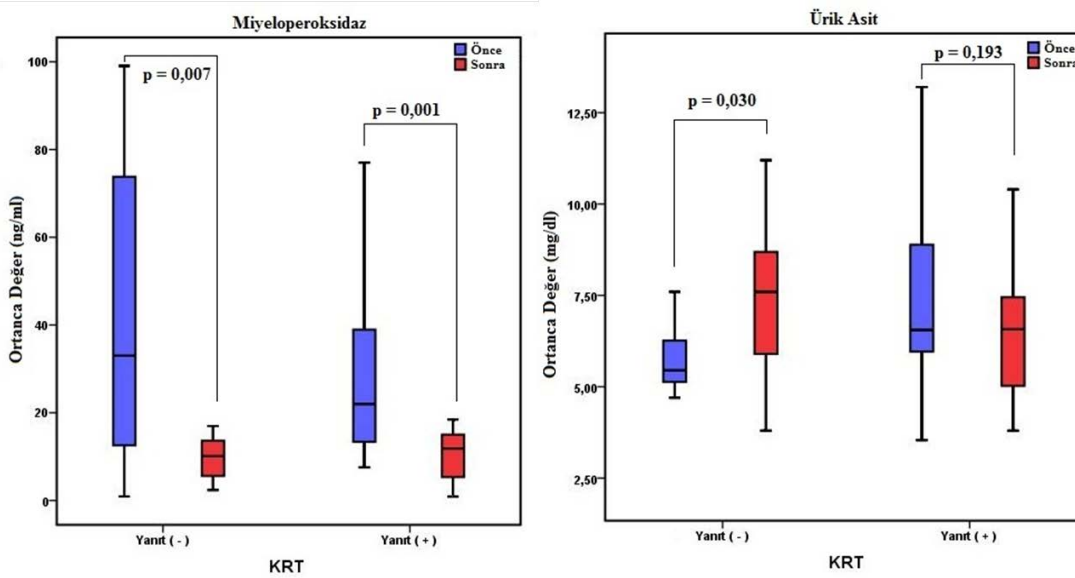
### 4.3. Biyobelirteçler

KRT implantasyonu yapılmadan önce araştırılan biyobelirteçlerden BNP düzeyleri KRT'ye yanıt vermeyen grupta, yanıt veren gruba kıyasla daha yüksek bulundu [ 738 pg/ml'e (114-2900) karşı 164,5pg/ml (13,0-1990,0), p= 0,002 ]. İşlem öncesi diğer biyobelirteç düzeyleri [interlökin-6, yüksek duyarlıklı C-reaktif protein, miyeloperoksidaz, ürik asit, matriks metalloproteinaz-2 / 9, prokollajen III N-terminal propeptid (Prokol-3NT), endotelin-1, troponin T, kreatin fosfokinaz MB fraksiyonu] KRT'ye yanıt veren ve vermeyen gruplar arasında benzer bulundu ( $p>0,05$ ) (Tablo 3. 4). Bu nedenle KRT'ye yanıtı öngörmede biyobelirteçlerden sadece BNP regresyon analizine alındı.

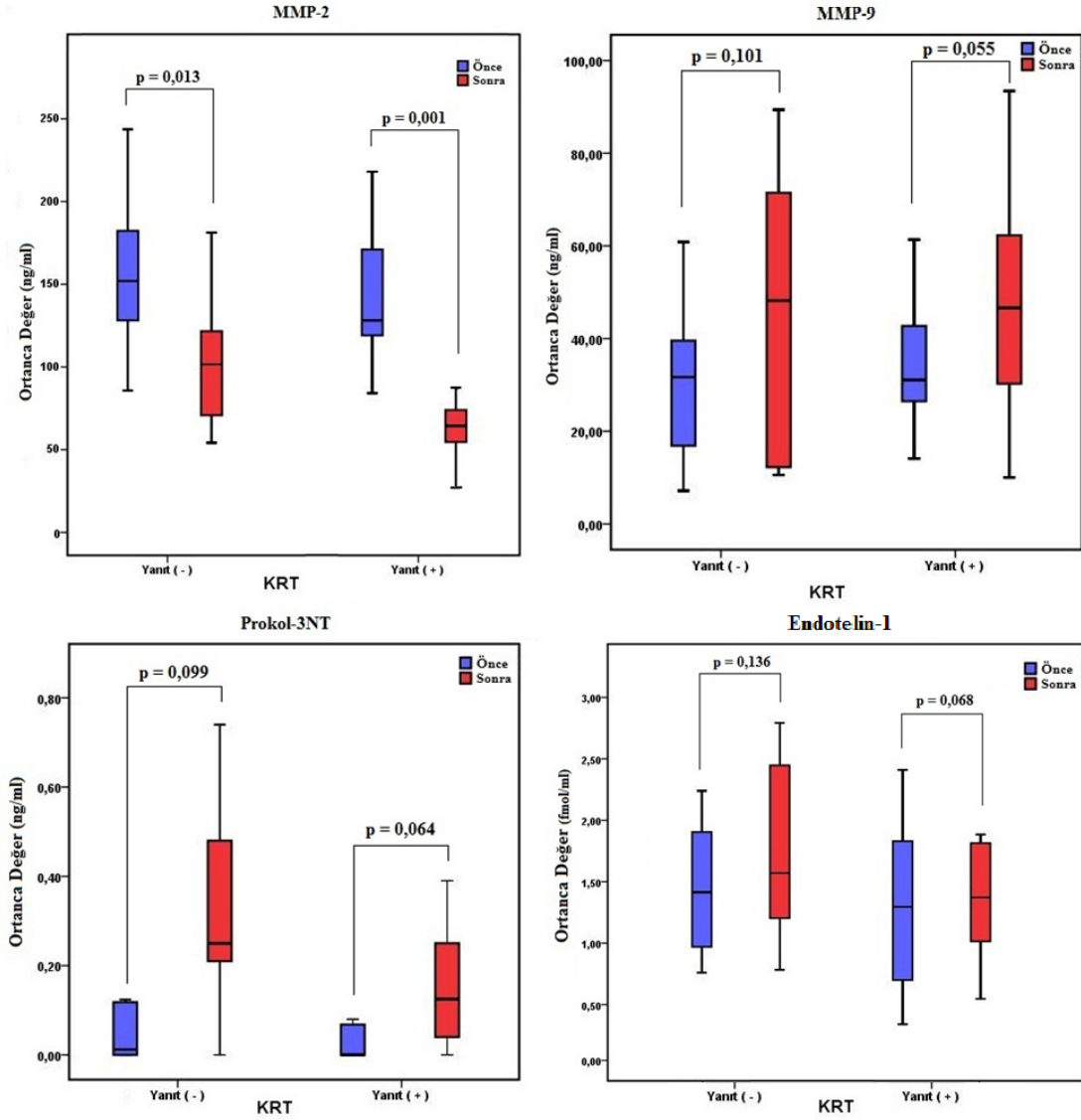
Biyobelirteçlerin işlem öncesi değerleri ile on ikinci aydaki değerleri karşılaştırıldığında yanıt veren grupta IL-6, MPO, MMP-2, Troponin T ve BNP düzeylerinde anlamlı azalma görülmüştür [sırasıyla 2,81 (0,53-14,18)'e karşı 1,72 (0,042-12,65), p=0,006; 21,9 ng/ml (75,7-84,4) 'e karşı 11,8 ng/ml (0,9-18,4), p=0,001; 128,1 ng/ml (84,1-218,0)'e karşı 64,3 ng/ml (5,6-172,9), p=0,001; 0,035 ng/ml (0,003-0,459)'e karşı 0,015 ng/ml (0,003-0,042), p=0,004; 164,5 pg/ml (13,0-1990,0) 'e karşı 106 pg/ml (10-983), p=0,001]. Yanıt vermeyen grupta ise MPO, MMP-2 düzeyinde anlamlı azalma görülürken, ürik asit düzeyinde anlamlı artış izlenmiştir [sırasıyla 33,0 ng/ml (0,9-99,1) 'e karşı 10,1 ng/ml (2,4-16,9), p=0,007; 151,9 ng/ml (85,8-243,7) 'e karşı 101,6 ng/ml (54,2-181,3), p=0,013; 5,82±1,93 mg/dl'ye karşı 7,25±2,25 mg/dl, p=0,030] (Şekil 3. 1, şekil 3. 2, şekil 3. 3 ve şekil 3. 6). Diğer biyobelirteçlerde gerek yanıt veren grupta, gerekse yanıt vermeyen grupta anlamlı değişiklik izlenmemiştir (Şekil 3. 4). İşlem öncesi ve on ikinci aydaki biyobelirteçlerin yanıt veren ve vermeyen hasta gruplarındaki sonuçları tablo 3. 5'te gösterilmiştir.

Tablo 3. 4. Hastaların işlem öncesi biyobelirteç düzeyleri				
Biyobelirteçler	Tüm hastalar (n:45, %100)	KRT Yanıt (+) (n:32, %72,1)	KRT Yanıt (-) (n:13,%28,9)	P Değeri
İnterlökin-6, pg/ml	3,22 (0,16-14,18)	2,81 (0,53-14,18)	4,0 (0,16-7,07)	0,237
hsCRP, mg/l	5,31 (0,10-15,15)	5,2 (0,24-15,15)	5,67 (0,1-9,74)	0,659
MPO, ng/ml	22,9 (0,9-99,1)	21,9 (75,7-84,4)	33,0 (0,9-99,1)	0,616
Ürik Asit, mg/dl	6,95±2,25	7,31±2,25	5,82±1,93	0,304
MMP-2, ng/ml	134,4 (84,1-243,7)	128,1(84,1-218,0)	151,9(85,8-243,7)	0,343
MMP-9, ng/ml	31,05 (7,16-61,34)	30,85 (14,09-61,34)	31,69(7,16-60,84)	0,764
Prokol-3NT, ng/ml	0 (0-2,95)	0 (0-0,80)	0,012 (0-2,95)	0,275
Endotelin-1, fmol/ml	1,33 (0,34-6,81)	1,32 (0,34-6,81)	1,37 (0,76-6,41)	0,582
Troponin T, ng/ml	0,015 (0,003-0,459)	0,015 (0,003-0,459 )	0,022 (0,01-0,05)	0,314
CK-MB, ng/ml	2,9 (0,9-7,72)	2,79 (1,56-7,72)	3,06 (0,9-7,29)	0,802
BNP, pg/ml	340 (13-2900)	164,5 (13-1990)	738 (114-2900)	<b>0,002*</b>

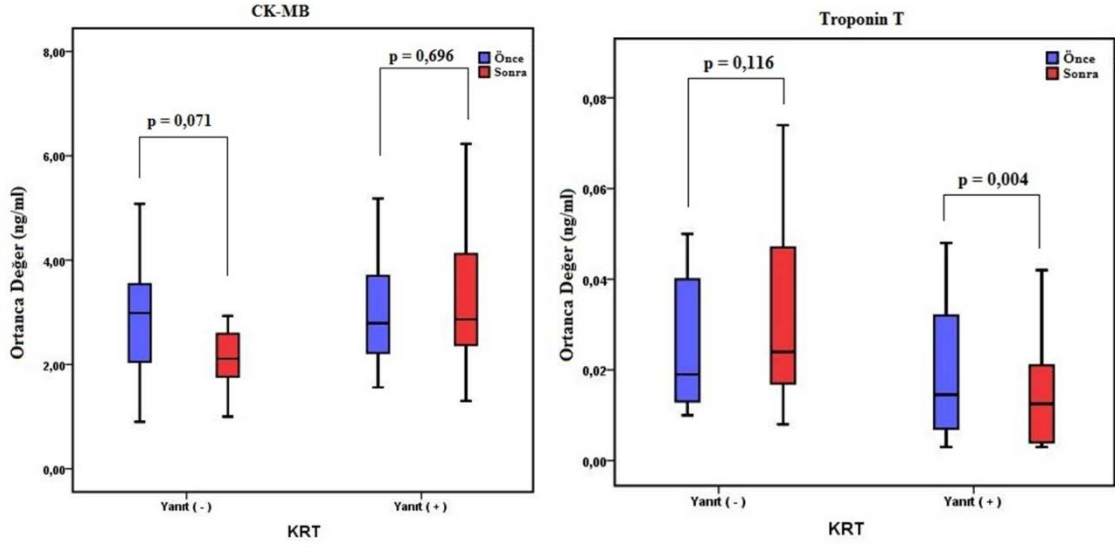
CK-MB, kreatin fosfokinaz MB fraksiyonu; BNP, B-tip natriüretik peptid; hsCRP, yüksek duyarlıklı C-reaktif protein; KRT, kardiyak resenkronizasyon tedavisi; MMP, matriks metalloproteinazları; MPO, miyeloperoksidaz; Prokol-3NT, Prokollojen III N-Terminal Propeptid



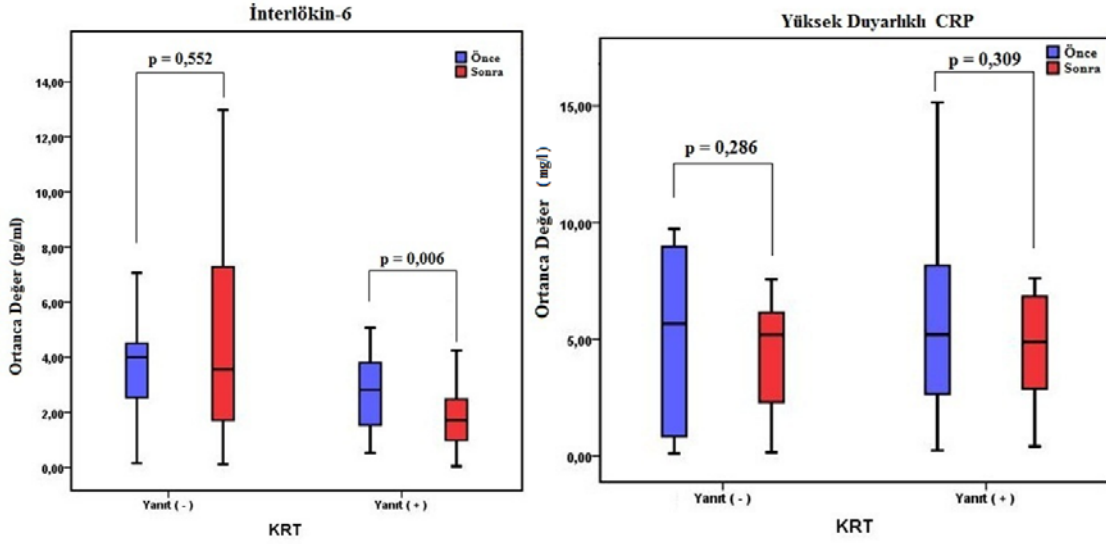
Şekil 3. 1. Oksidatif stresi gösteren biyobelirteçlerin (miyeloperoksidaz ve ürik asit) on iki ay içindeki değişimleri



Şekil 3. 2. Ekstraselüler matriks yeniden şekillenmesini (MMP-2, MMP-9 ve Prokol-3NT) ve nörohormonal etkiyi (endotelin-1) gösteren biyobelirteçlerin on iki ay içindeki değişimleri. MMP, matriks metalloproteinaz; Prokol-3NT, Prokollagen III N-Terminal Propeptid.



Şekil 3. 3. Miyosit hasarını gösteren biyobelirteçlerin (troponin T ve CK-MB) on iki ay içindeki değişimleri. CK-MB, kreatin fosfokinaz MB fraksiyonu



Şekil 3. 4. İnflamasyonu gösteren biyobelirteçlerin (interlökin-6 ve yüksek duyarlılık C-reaktif protein) on iki ay içindeki değişimleri

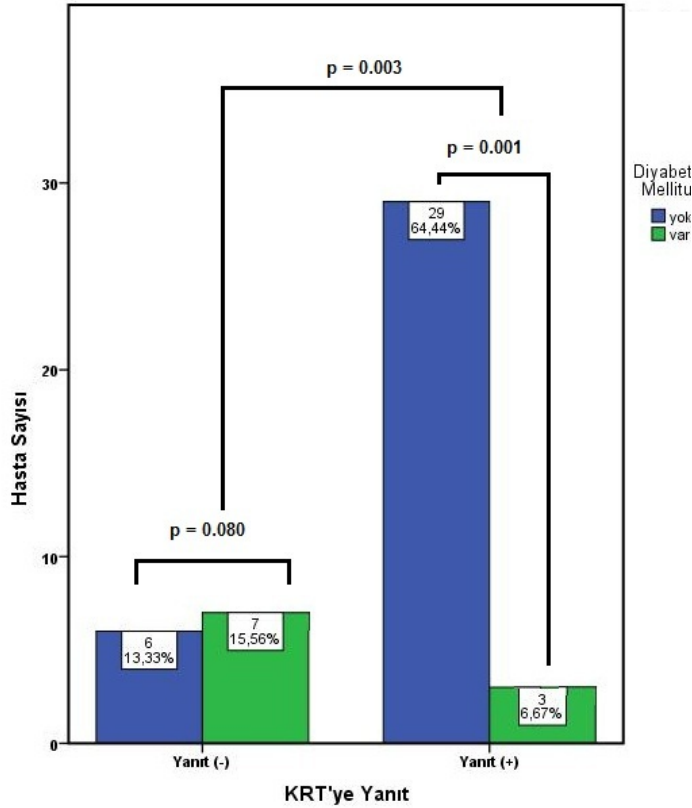
<b>Tablo 3. 5.</b> Hasta gruplarına göre biyobelirteçlerin işlem öncesi ve 12. aydaki düzeyleri						
Biyobelirteçler	KRT yanıt(+)			KRT yanıt(-)		
	İşlem öncesi	12. ay	p	İşlem öncesi	12. ay	p
İnterlökin-6, pg/ml	2,81 (0,53-14,18)	1,72 (0,042-12,65)	<b>0,006</b>	4 (0,16-7,07)	3,56 (0,13-12,98)	0,552
hsCRP, mg/l	5,2 (0,24-15,15)	4,9 (0,42-7,62)	0,309	5,67 (0,1-9,74)	5,18 (0,16-7,56)	0,286
MPO, ng/ml	21,9(75,7-84,4)	11,8(0,9-18,4)	<b>0,001</b>	33,0(0,9-99,1)	10,1(2,4-16,9)	<b>0,007</b>
Ürik Asit, mg/dl	7,31±2,25	6,69±2,03	0,193	5,82±1,93	7,25±2,25	<b>0,030</b>
MMP-2, ng/ml	128,1(84,1-218,0)	64,3 (15,6-172,9)	<b>0,001</b>	151,9(85,8-243,7)	101,6(54,2-181,3)	<b>0,013</b>
MMP-9, ng/ml	31,1 (14,1-61,3)	46,6 (10,0-93,4)	0,055	31,7 (7,2-60,8)	48,2 (10,6-89,4)	0,101
Prokol-3NT, ng/ml	0 (0-0,80)	0,13 (0-0,93)	0,064	0,012 (0-2,95)	0,25 (0-2,27)	0,099
Endotelin-1, fmol/ml	1,30 (0,34-6,21)	1,37 (0,55-4,98 )	0,068	1,42 (0,76-6,41)	1,57 (0,78-2,79 )	0,136
Troponin T, ng/ml	0,035(0,003-0,459 )	0,015(0,003-0,042)	<b>0,004</b>	0,022 (0,01-0,05)	0,031(0,008-0,074)	0,116
CK-MB, ng/ml	2,79 (1,56-7,72)	2,87 (1,3-6,23)	0,696	2,99 (0,9-5,08)	2,11 (1-4,57)	0,071
BNP, pg/ml	164,5 (13,0-1990,0)	106 (10-983)	<b>0,001</b>	738 (114-2900)	1143 (204-3924)	0,221

CK-MB, kreatin fosfokinaz MB fraksiyonu; BNP, B-tip natriüretik peptid; hsCRP, yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein; KRT, kardiyak resenkronizasyon tedavisi; MMP, matriks metalloproteinazları; MPO, miyeloperoksidaz; Prokol-3NT, Prokollojen III N-Terminal Propeptid

#### 4.4. Lojistik regresyon analizi

KRT'ye yanıt veren ve vermeyen hasta grupları arasında farklılık parametrelere regresyon analizi uygulandı. KRT'ye yanıt vermeyi etkileyen risk faktörleri önce tek değişkenli lojistik regresyon analizinde incelendi. Diyabet varlığı [OR=0.089, % 95 güven aralığı (G.A.)=0.018-0.445, p=0.003], MY (OR=0.358, % 95 G.A.=0.131-0.975, p=0.044), sol atriyum hacim indeksi (OR=0.956, % 95 G.A.=0.917-0.996, p=0.032), sağ atriyum hacim indeksi (OR=0.952, % 95 G.A.= 0.912-0.993, p=0.023) ve BNP düzeyleri (OR=0.998, % 95 G.A.=0.995-0.998, p=0.016) tek başlarına KRT'ye yanıt vermeyi azaltıcı, septal-posterior duvar hareket gecikmesi (OR=1.015, % 95 G.A.=1.005-1.028,





**Şekil 3. 5.** KRT'ye yanıt veren ve vermeyen hasta gruplarında diyabet sıklığı.

yanıt verilmesini 0.952 kat azaltmaktadır. BNP düzeylerindeki her bir birimlik artış KRT'ye yanıt verilmesini 0.998 kat azaltmaktadır. Septal posteriyor hareket gecikmesi KRT'ye yanıt verilmesini 1.015 kat artırmaktadır. NYHA skoru ve interventriküler hareket gecikmesi, KRT'ye yanıtı tek başlarına etkileyen risk faktörleri olarak bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 3. 5).

Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde anlamlı çıkan parametrelerin KRT'ye yanıtı öngörme üzerine etkisini araştırmak üzere, çok değişkenli lojistik analiz yöntemi kullanıldı. Bu analize göre diyabetin olması (OR=0.105, % 95 G.A.=0.018-0.625,  $p=0.013$ ) ve BNP düzeyleri (OR=0.998, % 95 G.A.=0.996-0.998,  $p=0.030$ ) KRT'ye yanıt vermenin bağımsız öngördürücüsü olarak bulundu (Şekil 3. 5 ve Şekil 3. 6). Diyabet ve BNP düzeyleri KRT'ye yanıt vermeyi birlikte

$p=0.030$ ) tek başlarına KRT'ye yanıt vermeyi arttırıcı faktör olarak bulundu. Diyabeti olan hastaların KRT'ye yanıt verme olasılığı diyabet olmayan hastalara oranla 0.089 kat düşüktür. Mitral yetersizlikteki her bir birimlik artış KRT'ye yanıt vermeyi 0.358 kat azaltmaktadır. Sol atriyum hacim indeksindeki her bir birimlik artış KRT'ye yanıt verilmesini 0.956 kat, sağ atriyum hacim indeksindeki her bir birimlik artış ise KRT'ye

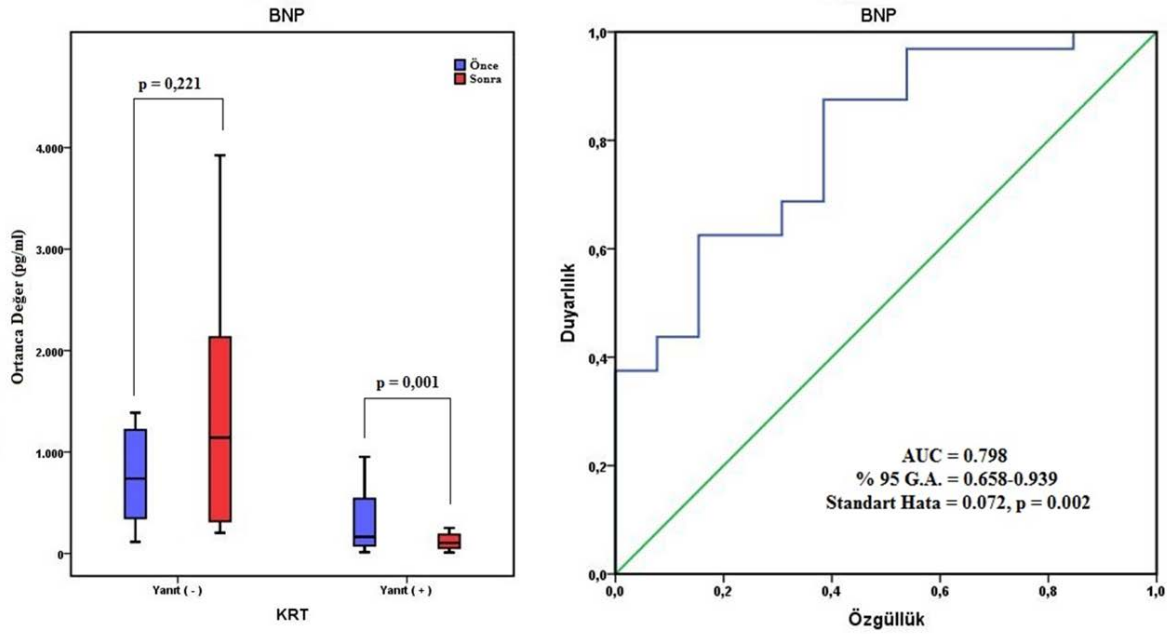
<b>Tablo 3. 6.</b> KRT yanıt veren risk faktörlerinin tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelenmesi										
	Tek değişkenli lojistik regresyon analizi					Çok değişkenli lojistik regresyon analizi				
	Wald	OR	P	% 95 G.A.		Wald	OR	P	% 95 G.A.	
NYHA	-0,010	0,001	0,998	0,000	-	-	-	-	-	-
Diyabet	-8,666	0,089	<b>0,003</b>	0,018	0,445	-6,135	0,105	<b>0,013</b>	0,018	0,625
SPDHG	4,701	1,015	<b>0,030</b>	1,005	1,028	1,215	1,013	0,270	0,990	1,037
IVHG	2,429	1,035	0,119	0,991	1,081	-	-	-	-	-
MY	-4,041	0,358	<b>0,044</b>	0,131	0,975	1,158	0,402	0,282	0,076	2,115
LAVİ	-4,586	0,956	<b>0,032</b>	0,917	0,996	0,002	0,998	0,968	0,920	1,084
RAVİ	-5,166	0,952	<b>0,023</b>	0,912	0,993	0,101	0,987	0,750	0,909	1,071
BNP	-5,855	0,998	<b>0,016</b>	0,995	0,998	-4,705	0,998	<b>0,030</b>	0,996	0,998

BNP, B-tip natriüretik peptid; G.A, güven aralığı; IVHG, interventriküler hareket gecikmesi; KRT, kardiyak resenkronizasyon tedavisi; LAVİ, sol atriyal hacim indeksi; NYHA, New York HeartAssociation; MY, mitral yetersizliği; OR, oddsratio; RAVİ, sağ atriyal hacim indeksi; SPDHG, septal-posterior duvar hareket gecikmesi

% 43,8 oranında açıklamaktadır ( $R^2=0.438$ , Nagelkerke). Ayrıca bu risk faktörleri ile oluşturulan model KRT'ye yanıt vermeyen 13 hastanın 7'sini, KRT'ye yanıt veren 32 hastanın 28'ini doğru tahmin etmektedir yani modelimiz hastaların %77.8'ini doğru tahmin etmektedir. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde anlamlı bulunan risk faktörlerinden septal posterior hareket gecikmesi, mitral yetersizlik, sol atriyum hacim indeksi, sağ atriyum hacim indeksi çoklu lojistik regresyon analizinde KRT'ye yanıt vermede etkili bulunmamıştır (  $p > 0.05$  ) (Tablo 3. 6).

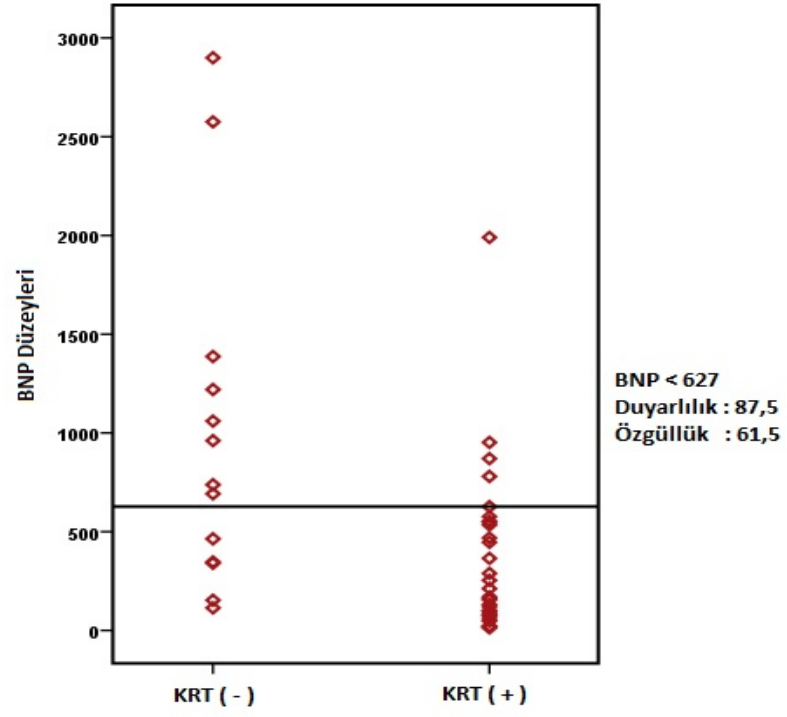
#### 4.5. İşlem Karakteristik Eğrisi (ROC eğrisi)

KRT'ye yanıt verme için bağımsız risk faktörü olarak belirlenen BNP düzeylerinin KRT yanıtını belirlemedeki kestirim değeri işlem karakteristik eğrisi (ROC) ile araştırıldı. BNP'nin KRT'ye yanıt vermeyi öngörmeye, eğri altında kalan alan (AUC) değeri 0.798 (%95 G.A. = 0.658-0.939,  $p=0.002$ ) olarak bulundu(Şekil3.2).



**Şekil 3. 6.** Miyosit stresini gösteren BNP'nin on iki ay içindeki değişimleri (sol taraf). KRT'ye yanıt vermeyi öngörmeye BNP düzeyleri için ROC Analizi (sağ taraf). AUC, eğri altında kalan alan-Area under the curve; BNP, B-tip natriüretik peptid.

BNP düzeyleri için kestirim değeri 627'den küçük alındığında % 87,5 duyarlılık ve % 61,5 özgüllük ile KRT'ye yanıt vermeyi öngörmektedir (Şekil 3. 5).



Şekil 3. 7. KRT'ye yanıt vermeyi öngörmeye BNP düzeyleri için kestirim değeri. BNP, B-tip natriüretik peptid; KRT, kardiyak resenkronizasyon tedavisi

#### 4.6. Tekrarlayan Ölçümlerde Çift Yönlü Varyans Analizi

KRT'ye yanıt veren hastalarda, patogenetik yollardan hangisinde en fazla değişim olduğunu belirlemek amacıyla tekrarlayan ölçümlerde çift yönlü varyans analizi kullanıldı. Bu amaçla KRT'ye yanıt veren hasta grubunda inflamasyon için iki, oksidatif stres için iki, ekstraselüler yeniden şekillenme için üç, nörohormon grubu için bir, miyosit hasarı için iki ve son olarak da miyosit stresi için bir biyobelirteç analize dâhil edilmiştir. Oksidatif stresi, yeniden şekillenmeyi ve miyosit stresini gösteren biyobelirteç gruplarında anlamlı değişim bulunmuştur. Bu üç gruptan en fazla değişim, yeniden şekillenmeyi gösteren biyobelirteç grubunda olmuştur (etki genişliği=0,700,  $p=0,001$ ). Bunu oksidatif stresi (etki genişliği= 0,489;  $p=0,001$ ) ve miyosit stresini (etki genişliği= 0,210;  $p=0,001$ ) gösteren biyobelirteç gruplarındaki değişim takip etmiştir. Yeniden şekillenmeyi gösteren biyobelirteç grubundaki en fazla değişim MMP-2'de olmuştur (etki genişliği=0,663,  $p=0,001$ ). MMP-9'da anlamlı olmayan hafif bir artış görülmüştür (etki genişliği=0,048,  $p=0,055$ ). Oksidatif stresi gösteren biyobelirteç grubunda en fazla değişim MPO'da bulunmuştur (etki genişliği=0,421,  $p=0,001$ ). Miyosit stresi için bakılan BNP'nin ise etki genişliği=0,210,  $p$  değeri 0,001 olarak hesaplanmıştır. İnflamasyonu, nöroendokrin değişiklikleri ve miyosit hasarını gösteren biyobelirteç gruplarında, KRT sonrası anlamlı değişiklik izlenmemiştir (Tablo 3. 6). Miyosit hasarını gösteren Troponin T, tek başına anlamlı azalma göstermekle birlikte (etki genişliği=0,062,  $p=0,004$ ), CK-MB ile birlikte değerlendirildiğinde anlamlılığını kaybetmektedir (etki genişliği=0,087,  $p=0,282$ ).

**Tablo 3. 7.** Tekrarlayan ölçümlerde çift yönlü varyans analizi ile biyobelirteç gruplarındaki değişimin karşılaştırılması

Biyobelirteç Grupları	Grup içi Etki Genişliği		Grup içi P değeri	
	Yanıt (+)	Yanıt (-)	Yanıt (+)	Yanıt (-)
<b>Enflamasyon</b>	<b>0,154</b>	<b>0,238</b>	<b>0,123</b>	<b>0,295</b>
İnterlölin-6	0,111	0,145	0,006*	0,552
hsCRP	0,078	0,103	0,309	0,286
<b>Oksidatif stres</b>	<b>0,489</b>	<b>0,517</b>	<b>0,001*</b>	<b>0,054</b>
MPO	0,421	0,389	0,001*	0,007*
Ürik Asit	0,093	0,424	0,193	0,030*
<b>Yeniden şekillenme</b>	<b>0,700</b>	<b>0,667</b>	<b>0,001*</b>	<b>0,026*</b>
MMP-2	0,663	0,611	0,001*	0,013*
MMP-9	0,048	0,052	0,055	0,101
Prokol-3NT	0,136	0,041	0,064	0,099
<b>Nöro-endokrin (Endotelin-1)</b>	<b>0,009</b>	<b>0,001</b>	<b>0,068</b>	<b>0,136</b>
<b>Miyosit hasarı</b>	<b>0,087</b>	<b>0,485</b>	<b>0,282</b>	<b>0,036*</b>
Troponin T	0,062	0,090	0,004*	0,116
CK-MB	0,001	0,248	0,696	0,071
<b>Miyosit stresi (BNP)</b>	<b>0,210</b>	<b>0,142</b>	<b>0,007*</b>	<b>0,183</b>

CK-MB, kreatin fosfokinaz MB fraksiyonu; BNP, B-tip natriüretik peptid; hsCRP, yüksek duyarlıklı C-reaktif protein; MMP, matriks metalloproteinazları; MPO, miyeloperoksidaz; Prokol-3NT, Prokollojen III N-Terminal Propeptid

## 5. TARTIŞMA

Kalp yetersizliği sürecinde, altı patogenetik yolağın rol oynadığı g¼ncel çalışmalarda vurgulanmaktadır. Çalışmamızda KRT'nin bu süreçteki patogenetik yolaklar ¼zerine etkisini molek¼ler belirteçler yardımıyla araştırdık. ¼ncelikle bu yolakları g¼steren biyobelirteç d¼zeylerinde değişiklik olup olmadığı sorusuna yanıt bulmaya çalıştık. Daha sonra bu sonuçlar karşılaştırılarak en fazla değişimin hangi yolakta olduğu araştırılmıştır. Daha ¼nceki çalışmalarda, KRT'nin kalp yetersizliğine etkisi bir veya iki patogenetik yolağı g¼steren biyobelirteçler yoluyla araştırılmıştır. Bu çalışmalardan bazılarının ise sonuçları birbiri ile tutarlı değildir. ¼rneđin bir çalışmada KRT'nin inflamasyon ve n¼roendokrin yolak ¼zerine anlamlı etkisi bulunmadığı belirtilirken diğer çalışmada bu yolaklarda anlamlı değişiklik g¼sterilmiřtir(76-79). Yine KRT'nin fibrozis ve yeniden şekillenme ¼zerine etkisini araştıran çalışmalarda farklı sonuçlara varılmıştır. Bir çalışmalarda prokollajen ve MMP d¼zeylerinin arttığı g¼sterilmiřken diğerinde anlamlı değişiklik bulunamamıştır(80-82). Ayrıca KRT'nin oksidatif stres ve miyosit hasarı ¼zerine etkisi ile ilgili yayın bulunmamaktadır. Bizim alışmamızda altı patogenetik yol aynı hasta grubunda araştırılmış olup, daha ¼nceki çalışmalardaki farklı sonuçlara açıklık getirecek, ayrıca oksidatif stres ve miyosit ile ilgili sonuçları ile de literat¼re ¼nemli katkı sağlayacaktır. "İlişkili ¼rneklerde varyans analizi" sonucu yeniden şekillenmeyi, oksidatif stresi ve miyosit stresini g¼steren biyobelirteç d¼zeyleri KRT'ye yanıt veren hastalarda anlamlı derecede azalmıştır. Bu ¼ yolaktan en fazla değişim yeniden şekillenmede olmuştur (etki genişliği=0,700). Bunu oksidatif streste (etki genişliği=0,489) ve miyosit stresinde(etki genişliği=0,210) azalma izlemiştir. İnflamasyon, n¼roendokrin ve miyosit hasarı yolaklarını g¼steren biyobelirteç gruplarında ise anlamlı değişiklik olmamıştır. KRT'nin kalp yetersizliği hastalarında yararlı etkilerini yeniden şekillenme ¼zerinden g¼stermesi daha ¼nceki çalışmalarla uyumluluk g¼stermektedir. şöyle ki, kalp yetersizliğinde yaşam s¼resini uzatan, prognozda belirgin d¼zelmeye neden olan tedaviler kardiyak yeniden şekillenme ¼zerine etkili olan ilaçlardır. Randomize kontroll¼

çalışmalarla yararı gösterilmiş olan ADEi/ARB ve aldosteron reseptör blokerleri kardiyak yeniden şekillenmeyi tersine çevirerek kalp yetersizliğinin ilerlemesini engellemektedirler. Buna karşın, anti-inflamatuvar ilaçların kalp yetersizliği hastalarında yararı gösterilmemiştir(48). Endotelin reseptör blokerlerinin, deney hayvanlarında ventrikül genişlemesini engellediği, kalp yetersizliği hastalarında hemodinamik parametrelerde iyileşmeye yol açtığı gösterilse de klinik sonlanımda yararı olmamıştır(83). Bizim çalışmamıza göre, daha önceki yayınlar da göz önünde bulundurulduğunda, 'KRT'nin yeniden şekillenme, oksidatif stres ve miyosit stresi üzerindeki olumlu etkisi, inflamasyon, miyosit stresi ve nöroendokrin yollar üzerine olan etkisinden fazladır' sonucuna varabiliriz.

Kalp yetersizliğinde birçok inflamatuvar sitokin artmaktadır. Ancak KRT'nin kalp yetersizliği sürecindeki inflamasyona etkisi ile çelişkili sonuçlar içeren yayınlar bulunmaktadır. Tarquini ve arkadaşlarının(84) yaptığı çalışmada KRT tedavisi sonrası on ikinci ayda inflamasyon belirteçleri araştırılmıştır. Çalışma sonucunda TNF-a, çözünebilir TNF reseptörleri R1& R2 ve adiponektin düzeylerinde anlamlı azalma gösterilememiştir. IL-6, TNF ve çözünebilir TNF reseptörleri R1& R'nin incelendiği diğer bir çalışmada KRT öncesi ve sonrası anlamlı değişim bulunamamıştır(76). Bunların yanında anlamlı sonuç veren çalışmalar da yayınlanmıştır. Monocyte chemoattractant protein 1, IL-8 ve IL-6'nin araştırıldığı bir çalışmada altı aylık izlem sonucunda KRT sonrası anlamlı azalma gösterilmiştir. Ancak aynı çalışmada IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-10 ve kompleman aktivasyon ürünlerinde azalma olmamıştır(85). KRT sonrası altı aylık takibin yapıldığı bir diğer çalışmada major kardiyovasküler olay geçirmeyen hasta grubunda, IL-6 ve hsCRP'nin istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde azaldığı gösterilmiştir. Aynı belirteçler major kardiyovasküler olay geçiren hasta grubunda ise azalmamıştır(78). Anti-inflamatuvar etkinin araştırıldığı diğer bir çalışmada hsCRP, KRT sonrası 2 haftalık süreçte anlamlı seviyede azalmıştır(86). Benzer diğer bir çalışmada ise, KRT'den dört ay sonra CRP'de anlamlı azalma gösterilmiştir(77). Bizim çalışmamızda, inflamasyon göstergeleri



olarak IL-6 ve hsCRP araştırılmıştır. On iki aylık izlemde KRT'ye yanıt veren grupta IL-6 düzeyinde anlamlı azalma saptanmıştır. Yanıt vermeyen grupta ise IL-6'da artış olmuştur ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. hsCRP düzeyinde yanıt veren ve vermeyen hasta gruplarında düşüş izlenmiştir. Ancak bu fark, istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Çalışmaların sonuçları arasındaki farklılığın nedenleri hasta sayısının az oluşu, izlem süresinin yeterli olmaması, KRT'ye yanıtın değişik kriterlerle belirlenmesi olabilir(78). Ayrıca inflamatuvar süreç, basit bir reaksiyondan ibaret olmayıp çok sayıda maddenin etkileştiği kompleks reaksiyonlar zincirinden oluşmaktadır. Birkaç biyobelirteç ile kalp yetersizliğindeki bu sürecin belirlenmesi zor gözükmektedir. Sonuç olarak KRT sonrası inflamasyonun azaldığını gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte, bizim çalışmamızda grup olarak inflamasyondaki azalma anlamlılığa ulaşmamıştır.

Kalp yetersizliği patogenezinde oksidatif stres ile antioksidan mekanizmalardaki dengenin bozulması önemli rol oynamaktadır. Kalp yetersizliği hastalarında yapılmış bir çalışmada kontrol gruplarına göre MPO düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca MPO düzeyi ile hastalığın ciddiyetinin arttığı gösterilmiştir(87). Bir başka çalışmada üriner bioprinler (bilirübinin oksidatif metabolitleri) araştırılmıştır. Çalışmanın sonunda kalp yetersizliği hastalarında, hastalık ciddiyeti ile bioprin düzeyleri arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir(88). Ksantin oksidaz enzimi vücutta oksijen radikallerinin oluştuğu çeşitli reaksiyonlarda görev almaktadır. Bu enzim aktivitesi arttıkça ürik asit seviyesi de artmaktadır. Buradan yola çıkarak kalp yetersizliği hastalarında ürik asit, oksidatif stresin göstergesi olarak araştırılmıştır. Bu amaçla yapılmış bir çalışmada ürik asit, kalp yetersizliğinde kötü prognozun güçlü, bağımsız bir öngördürücüsü olduğu belirlenmiştir(89). Bu nedenle KRT'nin antioksidan etkisinin araştırılması önemli gözükmektedir. Ancak şu anki bilgilerimize göre ürik asit ve MPO düzeylerinin araştırıldığı, KRT'nin antioksidan etkisini ortaya koyan bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda ürik asit düzeyi KRT'ye yanıt veren grupta düşmüştür ancak

anlamalı düzeyde azalmamıştır. Yanıt vermeyen hasta grubunda ise ürik asit düzeyi artmıştır ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı olmuştur. MPO aktivitesinde azalma her iki grupta da anlamlı düzeyde olmuştur. Çalışmamıza göre ürik asit ve MPO birlikte değerlendirildiğinde KRT'nin kalp yetersizliğinde oksidatif stresi azalttığı sonucuna varabiliriz. KRT'nin etkili olmadığı yanıt vermeyen hasta grubunda, oksidatif stresin azalmaması bu sonucu desteklemektedir.

İnterstisyel kollajen lifleri miyositler ve damarlar için geniş bir destek ağı oluştururlar ve miyokard kalınlığı ve mimarisini korurlar. Normal bir kalpte ESM sentez ve yıkımı çok sıkı kontrol edilmektedir. ESM'nin ana bileşeni olan kollajenin fazla yıkılması miyokard duvarının incelmesine ve ventrikülün genişlemesine neden olur. Ancak bu denge kollajen sentezi lehine kayarsa ventrikülün gevşeme özelliği azalır ve hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonları etkilenir. Ayrıca damar çevresindeki kollajen birikimi vazodilatasyonu bozarak koroner kan akım rezervini azaltır(90). Resenkronizasyon tedavisi, sol ventrikülün bozulmuş senkronizasyonunu düzelterek daha fizyolojik kasılmasını sağlar. Bu şekilde ventrikül genişlemesi engellenir ve sistol sonu hacminde azalma meydana gelir. Bu faydaların gözlenmesi, KRT ile ventrikülün tersine yeniden şekillendiğini (reverse remodelling) göstermektedir. KRT bu etkisini ESM'nin moleküler yapısında ve içeriğinde değişikliklere yol açarak yapmaktadır. MMP'ler özellikle de MMP-2 ve MMP-9, ESM'nin yıkılmasına ve yapısının değişmesine neden olurlar. Bu nedenle kalp yetersizliğinde yeniden şekillenmenin değerlendirilmesinde kullanılmaktadırlar(91). Ancak daha önceki yayınların sonuçları tam örtüşmemektedir. Bazı çalışmalarda, plazma MMP düzeyleri ile ventrikül fonksiyonları arasında korelasyon olduğunu göstermektedir. KRT'nin yeniden şekillenme üzerine etkisini araştıran bir çalışmada MMP-2 ve MMP-9 düzeyleri ölçülmüştür. MMP-9 düzeyinde anlamlı azalma olurken MMP-2 düzeyinde anlamlı değişme olmamıştır(82). Bunun karşın MMP-9'un araştırıldığı diğer bir

çalışmada BNP düzeyinde anlamlı azalma görülürken MMP-9'da anlamlı değişim görülmemiştir(92). Yeniden şekillenmede etkili olan diğer süreç kollajen sentezidir. Bu süreç, kollajen sentezindeki ara ürünlerin düzeylerine bakarak incelenebilir. Bu amaçla düzeyi araştırılan Prokol-3NT, kalp yetersizliği hastalarında kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca kalp yetersizliği hastalarında Prokol-3NT düzeyi ile NYHA sınıfı, sağ atriyum basıncı ve diüretik ihtiyacı arasında korelasyon belirlenmiştir(93). Cicoira ve arkadaşlarının(54) kalp yetersizliği hastalarında yaptıkları bir çalışmada tip 3 kollajen düzeyi arttıkça prognozun kötüleştiği gösterilmiştir. Bir diğer çalışmada ise tip 1kollajen döngüsünün KRT'ye yanıt veren hastalarda azaldığı, buna karşın yanıt vermeyen grupta arttığı gösterilmiştir(81). Literatürdeki bazı çalışmaların sonuçları yukarıda anlatılan çalışmaların sonuçları ile çelişmektedir. Örneğin Umar ve arkadaşlarının (80) yaptığı bir çalışmada KRT sonrası yanıt veren grupta Prokol-3NT düzeylerinde artış belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise MMP-2 düzeyleri KRT sonrası her iki grupta anlamlı azalma gösterirken, MMP-9 düzeylerinde anlamlı olmayan yükselme izlenmiştir. Prokol-3NT düzeylerinde ise her iki grupta anlamlı olmayan artış görülmüştür. Başlangıçta bu sonuçların tutarlı olmadığı düşünülebilir. Ancak literatür incelendiğinde çalışmaların farklı sonuçlar verdiği görülecektir. Bu durum kaynaklara bakılarak şu şekilde açıklanabilir: Sistemik dolaşımdaki MMP düzeyleri, ventriküler yeniden şekillenmeyi birebir göstermeyebilir. Çünkü sistemik dolaşımdan farklı olarak, kalp kası içinde MMP'lerin sentezi, aktivasyonu ve inhibisyonu kompleks mekanizmalar ile kontrol edilmektedir. Ayrıca kollajen sentezi öncüllerindeki artış bazı çalışmalarda tersine yeniden şekillenmenin bir göstergesi olarak kabul edilmiştir. Çünkü kollajen sentezinin artması kötü prognozu göstermekle birlikte tersine yeniden şekillenme sırasında da kollajen sentezlenmektedir(94).

Kalp yetersizliğinde nörohormonların rolü elli yıl öncesine kadar uzanmaktadır. Çeşitli çalışmalarda kalp yetersizliğinde rol oynayan birçok nörohormon saptanmıştır (epinefrin, norepinefrin, anjiotensin, aldosteron



Şekil 4. 1. Kalp yetersizliğinde nörohormonlar ile kardiyak fonksiyon arasındaki kısır döngü.

gibi)(76,95). Bunlardan bir tanesi de endotelin-1'dir. Kalbin pompa gücü azaldığında periferik kanlanma azalmaktadır; bu duruma yanıt olarak katekolaminler ve endotelin artmaktadır. Katekolamin ve endotelin düzeyindeki bu artış, kalp fonksiyonları üzerine olumsuz etki yapan bir kısır döngü oluşturmaktadır. Çünkü endotelin-1, ventriküler ve

vasküler fibrozisi uyarmakta böylece kalbin pompa gücünü azaltmaktadır (Şekil 4. 1) (79). Bu kısır döngüyü kırmak için adrenerjik reseptör antagonistleri ve vazodilatör ilaçlar kalp yetersizliği tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak endotelin-1 düzeyindeki artışın kalp yetersizliği tedavisindeki önemi tam olarak bilinmemektedir. Çünkü endotelin-1 reseptör antagonistlerinin, kalp yetersizliği hastalarında yararı gösterilememiştir(56). Endotelin-1 düzeyi ile kalp yetersizliği arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalardan bir tanesi, 4300 hastanın alındığı Val-HeFT çalışmasıdır (The Valsartan Heart Failure Trial). Bu çalışmada endotelin-1 düzeyi, mortaliteyi ve hastaneye yatış sıklığını öngördürücü olarak bulunmuştur(96). KRT hastalarında endotelin'in rolünü araştıran bir diğer çalışmada, on iki aylık izlem sonunda endotelin düzeyinde anlamlı olmayan artış izlenmiştir. Ayrıca KRT'ye yanıtı olan ve olmayan hasta gruplarında anlamlı fark bulunamamıştır(79). Bizim çalışmamızda da yanıt veren ve vermeyen hasta gruplarında endotelin düzeyinde hafif artış görülmüştür ancak anlamlılığa ulaşmamıştır. Çalışmamızdaki endotelin-1 sonuçları literatürdeki yayınlarla uyumludur. Ancak bu artışın nedeni tam olarak bilinmemektedir. KRT hastalarında endotelin-1'in hangi mekanizma ile arttığını araştıran yeni çalışmalar bu konuya ışık tutacaktır.

Miyosit hasarını en iyi şekilde gösteren biyobelirteçler troponin ve CK-MB'dir. Troponin'ler, CK-MB'ye göre miyokard hasarının daha duyarlı ve özgül belirtecileridir(97). Kalp yetersizliği hastalarında CK-MB'nin klinik kötüleşme ile ilişkisi gösterilmiş olsa da troponinlerin prognostik gücü çok daha fazladır(98). Bu nedenle çalışmalar daha çok troponin üzerinde yoğunlaşmıştır. Kalp yetersizliğinde miyosit hasarını gösteren biyobelirteçlerin neden arttığı tam olarak belirlenemese de, araştırmalar sayesinde bazı sonuçlara ulaşılmıştır. Kalp yetersizliği sürecinde norepinefrin, renin, anjiyotensin düzeylerinde artış miyositlerde nekroza yol açmaktadır. TNF- $\alpha$  gibi inflamatuvar sitokinler artarak miyositlerde apoptozise yol açmaktadır(99). Deneysel hayvan modeli ile yapılan bir çalışmada, önyük artışının iskemi olmaksızın kardiyak troponin düzeyinde artışa neden olduğunu gösterilmiştir(100). Kalp yetersizliği olan hastalarda troponin düzeyleri ile pulmoner kapiller uç basıncı arasında korelasyon, bu çalışmaların sonuçlarını desteklemektedir(101,102). Önyük artışı ventrikül içi basıncı ve duvar gerilimini artırır. Koroner darlık olsun veya olmasın duvar gerilimindeki artış, subendokardiyal bölgede iskemik hasara neden olmaktadır. Ancak bu hasar koroner iskemik kalp hastalıklarına göre çok düşüktür. Bu nedenle kalp yetersizliğinde subklinik miyokard hasarından söz edilmektedir. Duyarlı Troponin ölçüm yöntemleri ile hafif artışlar bile belirlenebilmektedir. Bu sayede troponinlerin kalp yetersizliği hastalarında önemli bir prognostik belirteç olduğu ortaya konmuştur. Troponinlerin rolünü araştıran bir çalışmada kalp yetersizliği hastalarında 0,02 ng/ml'lik artışın, ölüm riskini 4 kat arttırdığı bulunmuştur(103). KRT hastalarında yapılan bir çalışmada ise duyarlı Troponin T düzeyleri, KRT'ye yanıtı ve uzun dönem sağ kalımı öngörmekte olduğu bulunmuştur(104). Başka bir çalışmada ise Troponin düzeyleri ile BNP, renin, norepinefrin ve CRP düzeyleri arasında benzer değişikliklerin olduğu bulunmuştur(105). KRT, ventrikülün senkron kasılmasına sağlayarak ventrikül içi basıncını ve miyokard duvar gerilimini azaltır. Bunun sonucunda KRT'den yarar gören hastalarda miyosit hasarının azalması beklenir. Ancak KRT'nin miyosit hasarını azaltıcı etkisini, troponin ve CK-MB düzeyleri ile araştıran bir çalışma şu

anki bilgilerimize göre bulunmamaktadır. Bizim çalışmamıza göre KRT'ye yanıt veren grupta Troponin T düzeyinde on iki aylık takip sonrası anlamlı azalma görülmüştür. Yanıt vermeyen grupta ise anlamlı olmayan artış görülmüştür. Ancak CK-MB düzeylerinde hafif bir azalma olsa da her iki hasta grubunda anlamlılığa ulaşmamıştır. Miyosit hasarındaki değişimi belirlemek için kullandığımız biyobelirteç grubu, KRT sonrası azalmıştır ancak anlamlı düzeyde değildir. Bunun sebebi CK-MB'nin subklinik miyosit hasarını çok iyi yansıtamaması olabilir. Çünkü troponin-T tek başına değerlendirildiğinde, KRT'ye yanıt veren hasta grubunda anlamlı azalma göstermiştir. KRT'ye yanıt vermeyen hasta grubunda ise anlamlı değişikliğin olmaması miyosit hasarının devam ettiğini göstermektedir.

Miyosit stresinin göstergesi olan BNP, kalp yetersizliğinde hem tanı amaçlı hem de prognozun belirlenmesi için kullanılmaktadır. BNP sentezi için en önemli uyarıcı ventrikül duvar stresinin artışıdır. KRT sonrası inflamasyon ve nöroendokrin yanıtta azalma olmaktadır. Ayrıca ventrikül duvarlarının birbirleriyle uyumlu çalışmasını sağlar. Bunların sonucunda KRT'nin miyositler üzerindeki stresi azaltması beklenir. Gerçekten de KRT'nin miyosit stresini azaltıcı etkisi, BNP düzeylerine bakılarak ortaya konmuştur. Molhoek ve arkadaşlarının(106) yaptığı bir çalışmada, implantasyondan yedi ay sonra KRT'ye yanıt veren hastalarda BNP düzeyinin azaldığı gösterilmiştir. Sinha ve arkadaşlarının(107) yaptığı çalışma, KRT'ye yanıt ile BNP düzeyleri arasındaki ilişkiyi net bir şekilde ortaya koymaktadır. KRT implantasyonundan altı ay sonra BNP düzeylerinde azalma görülmüştür. Bu hastaların KRT'leri ortalama on gün boyunca kapatılıp, bu süre sonunda BNP düzeyleri tekrar ölçülmüştür. KRT'si kapatılan bu hastaların BNP düzeyleri, kapatılmadan önceki ölçünlere göre artmıştır. Bizim çalışmamız KRT'ye yanıt veren grupta BNP düzeyleri anlamlı azalmıştır. Yanıt vermeyen grupta ise BNP düzeyi artmıştır ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Bu açıdan sonuçlarımız literatürdeki çalışmalar ile uyumludur.

Çalışmamızın ikinci önemli amacı ise KRT'ye yanıtın öngördürücülerini belirlemektir. KRT'ye yanıt veren ve vermeyen hasta grupları arasında anlamlı farklılık belirlenen parametrelere tek değişkenli lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Bunun sonucunda diyabet, SPDHG, MY, LAVİ, RAVİ ve BNP anlamlı sonuç vermiştir. Ekokardiyografik verilerin KRT'ye yanıtı öngörmedeki yeri tartışmalıdır. KRT hastalarında yapılan bir çalışmada, SPDHG süresi uzun olan hastalarda klinik sonlanımın daha iyi olduğu gösterilmiştir(34). Diğer bir çalışmada ise SPDHG'deki uzamanın kalp yetmezliği progresyon riskinde azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır (108). Buna karşın başka bir çalışmada SPDHG'nin KRT'ye yanıtı öngörmede iyi bir parametre olmadığı sonucuna varılmıştır(109). Bizim çalışmamızda da SPDHG tek değişkenli lojistik regresyon analizinde anlamlı olmasına rağmen çok değişkenli analizde anlamlılığı yitirmiştir. KRT ventrikül duvarlarının senkron kasılmasını sağlayarak mitral yetmezlik oranını azaltmaktadır(110). Bunun yanında, işlem öncesi MY ve sol atriyum boyutlarının KRT'ye cevabı öngördüğünü belirten çalışmalar bulunmaktadır. KRT'ye çok iyi yanıt veren (super-responder) hasta grubunda yapılan bir çalışmada MY'nin hafif olması, sol atriyumun geniş olmaması tersine yeniden şekillenmeyi bağımsız öngörmektedir(111). Bizim çalışmamızda, KRT'ye yanıt veren grupta MY daha hafif, LAVİ daha düşüktür. Ancak bu parametreler, çok değişkenli lojistik regresyon analizinde KRT'ye yanıtı bağımsız öngören parametreler olarak belirlenememişlerdir.

Bizim çalışmamızda çok değişkenli regresyon analizi sonucu diyabet ve BNP düzeyi, KRT'ye yanıtın bağımsız öngördürücüsü olarak belirlenmiştir. Diyabet varlığı KRT'ye yanıtı olumsuz etkilediği sonucu çıkmaktadır. Ancak bu sonucu değerlendirirken çalışmamızda, sadece on hastanın diyabetik olduğunu göz önünde bulundurmalıyız. Diyabet, kalp yetersizliği için önemli bir risk faktörüdür. Diyabeti olan hastalarda kalp yetersizliği daha ağır seyretmektedir ve kötü prognozludur. Ancak KRT'nin, diyabeti olan ve olmayan hastalarda benzer yarar sağladığını gösteren göreceli daha fazla hasta sayısı ile yapılmış

çalışmalar bulunmaktadır(112). Çok değişkenli regresyon analizi sonucu anlamlı çıkan bir diğer parametre BNP'dir. BNP dışındaki diğer biyobelirteç düzeyleri hasta grupları arasında benzer olduğundan regresyon analizi yapılmamıştır. KRT hastalarında BNP'nin öngördürücülüğü ve prognostik rolü hakkında birçok çalışma yayınlanmıştır. Lellouche ve arkadaşlarının(67) yaptığı bir çalışmada, implantasyon öncesi bakılan BNP düzeylerinin KRT'ye yanıtı öngören bir parametre olduğunu belirlemişlerdir. Bu çalışmada KRT'ye yanıt veren hastaların bazal BNP düzeyleri yanıt vermeyenlere göre daha yüksek bulunmuştur. KRT hastalarıyla yapılan bir diğer çalışmada ise, BNP düzeyleri ile klinik sonlanım arasında ilişki bulunmuştur. Buna göre işlem öncesi BNP düzeyi düşük olan hastaların klinik yanıtı daha iyi olmuştur(113). Bizim çalışmamızda ise, yanıt veren grupta bazal BNP düzeyleri yanıt vermeyen gruba göre düşük bulunmuştur. Yani, bazal BNP düzeyinin düşük olması KRT'ye olumlu yanıtı öngörmektedir. Önceleri KRT sadece NYHA sınıf III ve IV hastalara uygulanmaktaydı. Ancak son yıllarda yayınlanan çalışmalarda NYHA sınıf II hastaların, sınıf III-IV hastalar kadar yarar gördüğü belirlenmiştir. Bank ve arkadaşlarının (114) yaptığı bir çalışmada, NYHA sınıf I-II hastalar KRT'den, sınıf III-IV hastalara göre daha fazla yarar görmüştür. Ayrıca klinik durumlarında ve sol ventrikül fonksiyonlarında daha fazla iyileşmenin olduğunu göstermişlerdir. Lellouche ve arkadaşlarının(67) yaptığı çalışma, NYHA sınıf III-IV hastalardan oluşmakta iken bizim çalışmamızda sınıf II hastalar da bulunmaktadır (ortalama NYHA sınıfı  $2,88 \pm 0,26$ ).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmaya kırk beş hasta alınmıştır. Daha fazla hasta sayısı ile daha güvenilir sonuçlar elde edilecektir. Kalp yetersizliğinde araştırılmış altı patogenetik yolak ve otuzun üzerinde biyobelirteç bulunmaktadır. Çalışmamızda bu altı patogenetik yolağı çoğunlukla bir veya iki biyobelirteç yoluyla inceledik. Her bir yolağın daha fazla biyobelirteç ile araştırılması daha güvenilir sonuçlar verecektir. Biyobelirteç düzeylerinin belirlenmesinde, yapılmış birçok çalışmada olduğu gibi, biz de maliyet-etkinlik



açısından en çok tercih edilen ELISA yöntemini kullandık. Ancak duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksek biyokimyasal yöntemler bulunmaktadır.

## 6. SONUÇ

1. KRT'ye yanıt veren hastaların on iki aylık izlem sonrasında en belirgin değişiklik ESM yeniden şekillenmeyi gösteren biyobelirteç grubunda olmuştur (etki genişliği=0,700, p=0,001).
2. ESM yeniden şekillenme dışında, oksidatif stresi (etki genişliği= 0,489; p=0,001) ve miyosit stresini (etki genişliği= 0,210; p=0,001) gösteren biyobelirteç grubundaki değişim de anlamlı düzeyde olmuştur.
3. İnflamasyonu, miyosit hasarını ve nöroendokrin değişiklikleri gösteren biyobelirteçlerdeki değişim ise anlamlı düzeyde olmamıştır.
4. KRT'ye yanıt veren grupta IL-6, MPO, MMP-2, troponin T ve BNP düzeyleri anlamlı derecede azalmıştır.
5. KRT'ye yanıt veren grupta hsCRP, ürik asit, MMP-9, Prokol-3NT, endotelin-1, CK-MB düzeylerinde anlamlı değişiklik izlenmemiştir.
6. KRT'ye yanıt vermeyen grupta MPO, MMP-2'de anlamlı azalma izlenirken ürik asit düzeylerinde anlamlı artış izlenmiştir.
7. KRT'ye yanıt vermeyen grupta MMP-9, Prokol-3NT, endotelin-1, CK-MB, troponin T, IL-6, hsCRP ve BNP düzeylerinde anlamlı değişiklik izlenmemiştir.
8. KRT'ye yanıtı öngörmeye çok değişkenli regresyon analizinde diyabet ve BNP düzeyleri anlamlı sonuç vermiştir. Diyabetin olmaması ve BNP düzeyinin düşük olması KRT'ye yanıt vermeyi bağımsız öngörmektedir. Bu analize göre BNP düzeyleri için kestirim değeri 627 pg/ml alındığında, %87.5 duyarlılık ve %61.5 özgüllük ile KRT'ye yanıtı öngörmektedir. Bu değer için eğri altında kalan alan=0.798'dir.

## 7. KAYNAKLAR

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure* 2012;14:803-69.
2. TKD. Türk Kardiyoloji Derneği (TKD) Ulusal Kalp Sağlığı Politikası. 2007.
3. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *Journal of the American College of Cardiology* 1999;33:1948-55.
4. Degertekin M, Erol C, Ergene O et al. [Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study]. *Türk Kardiyoloji Derneği arsivi : Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir* 2012;40:298-308.
5. ENAR R. Kanita Dayali Kalp Yetersizliği Kitabı: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., 2010.
6. Braunwald E. *A textbook of Cardiovascular Medicine*. 9 ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2012.
7. Braunwald E. *A textbook of Cardiovascular Medicine*. 9 ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2012.
8. 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 (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *Journal of the American College of Cardiology* 2001;38:2101-13.
9. Feldman AM, Li YY, McTiernan CF. Matrix metalloproteinases in pathophysiology and treatment of heart failure. *Lancet* 2001;357:654-5.
10. Braunwald E. Clinical aspects of heart failure. In: Braunwald E, ed. *High-output failure; pulmonary edema' in heart disease*. Philadelphia: WB Saunders, 2001.
11. Hurst J. Diagnosis and management of heart failure. In: Hurst JW, ed. *The heart*. 10th ed. International Edition ed: McGraw Hill, 2001.

12. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *European heart journal* 2001;22:1527-60.
13. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *The New England journal of medicine* 2001;344:873-80.
14. 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. *Journal of the American College of Cardiology* 1997;30:1295-300.
15. Shamim W, Francis DP, Yousufuddin M et al. Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure. *International journal of cardiology* 1999;70:171-8.
16. Iuliano S, Fisher SG, Karasik PE, Fletcher RD, Singh SN. QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure. *American heart journal* 2002;143:1085-91.
17. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 1994;17:1974-9.
18. Daubert JC, Ritter P, Le Breton H et al. Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into the coronary veins. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 1998;21:239-45.
19. 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.
20. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;39:2026-33.
21. Havranek EP, Masoudi FA, Westfall KA, Wolfe P, Ordin DL, Krumholz HM. Spectrum of heart failure in older patients: results from the National Heart Failure project. *American heart journal* 2002;143:412-7.
22. 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. *Journal of the American College of Cardiology* 2003;42:1454-9.
23. Young JB, Abraham WT, Smith AL et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2003;289:2685-94.
  24. 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.
  25. Linde C, Ellenbogen K, McAlister FA. Cardiac resynchronization therapy (CRT): clinical trials, guidelines, and target populations. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* 2012;9:S3-S13.
  26. 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.
  27. 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. *Journal of the American College of Cardiology* 1995;25:281-8.
  28. 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.
  29. Ozdemir K, Altunkeser BB, Danis G et al. Effect of the isolated left bundle branch block on systolic and diastolic functions of left ventricle. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2001;14:1075-9.
  30. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E et al. The CARE-HF study (CArdiac RESynchronisation in Heart Failure study): rationale, design and end-points. *European journal of heart failure* 2001;3:481-9.
  31. 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.

32. 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.
33. Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R et al. Doppler myocardial imaging in patients with heart failure receiving biventricular pacing treatment. *American heart journal* 2001;142:881-96.
34. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R et al. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;40:1615-22.
35. 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. *The American journal of cardiology* 2003;91:94-7.
36. 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. *Journal of the American College of Cardiology* 2004;43:248-56.
37. Breithardt OA, Sinha AM, Schwammenthal E et al. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2003;41:765-70.
38. Tracy CM, Epstein AE, Darbar D et al. 2012 ACCF/AHA/HRS Focused Update of the 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2012.
39. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *European heart journal* 2007;28:2256-95.
40. Cho H, Barth AS, Tomaselli GF. Basic science of cardiac resynchronization therapy: molecular and electrophysiological mechanisms. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology* 2012;5:594-603.
41. Spragg DD, Leclercq C, Loghmani M et al. Regional alterations in protein expression in the dyssynchronous failing heart. *Circulation* 2003;108:929-32.

42. Chakir K, Daya SK, Tunin RS et al. Reversal of global apoptosis and regional stress kinase activation by cardiac resynchronization. *Circulation* 2008;117:1369-77.
43. Mollmann H, Voss S, Nef HM et al. Desynchronization: a novel model to induce heart failure. *Thorac Cardiovasc Surg* 2009;57:441-8.
44. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *The New England journal of medicine* 2008;358:2148-59.
45. Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation* 2007;115:949-52.
46. Elster SK, Braunwald E, Wood HF. A study of C-reactive protein in the serum of patients with congestive heart failure. *American heart journal* 1956;51:533-41.
47. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, Fabra R, Trullenque R, Heinrich PC. Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology* 1990;12:1179-86.
48. Anker SD, von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart* 2004;90:464-70.
49. Seta Y, Shan K, Bozkurt B, Oral H, Mann DL. Basic mechanisms in heart failure: the cytokine hypothesis. *Journal of cardiac failure* 1996;2:243-9.
50. Kanani PM, Sinkey CA, Browning RL, Allaman M, Knapp HR, Haynes WG. Role of oxidant stress in endothelial dysfunction produced by experimental hyperhomocyst(e)inemia in humans. *Circulation* 1999;100:1161-8.
51. Kittleson MM, St John ME, Bead V et al. Increased levels of uric acid predict haemodynamic compromise in patients with heart failure independently of B-type natriuretic peptide levels. *Heart* 2007;93:365-7.
52. Kameda K, Matsunaga T, Abe N et al. Correlation of oxidative stress with activity of matrix metalloproteinase in patients with coronary artery disease. Possible role for left ventricular remodelling. *European heart journal* 2003;24:2180-5.
53. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990;81:1161-72.

54. Cicoira M, Rossi A, Bonapace S et al. Independent and additional prognostic value of aminoterminal propeptide of type III procollagen circulating levels in patients with chronic heart failure. *Journal of cardiac failure* 2004;10:403-11.
55. Chidsey CA, Harrison DC, Braunwald E. Augmentation of the plasma nor-epinephrine response to exercise in patients with congestive heart failure. *The New England journal of medicine* 1962;267:650-4.
56. Teerlink JR. Endothelins: pathophysiology and treatment implications in chronic heart failure. *Current heart failure reports* 2005;2:191-7.
57. Hulsmann M, Stanek B, Frey B et al. Value of cardiopulmonary exercise testing and big endothelin plasma levels to predict short-term prognosis of patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 1998;32:1695-700.
58. Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, Fonarow GC. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation* 2003;108:833-8.
59. Yoshimura M, Yasue H, Okumura K et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993;87:464-9.
60. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *Journal of the American College of Cardiology* 2007;50:2357-68.
61. Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO, Givertz MM, Lopatin M. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2007;49:1943-50.
62. Yu CM, Fung JW, Zhang Q et al. Improvement of serum NT-ProBNP predicts improvement in cardiac function and favorable prognosis after cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Journal of cardiac failure* 2005;11:S42-6.
63. Pavlopoulos H, Nihoyannopoulos P. Recent advances in cardiac resynchronization therapy: echocardiographic modalities, patient selection, optimization, non-responders--all you need to know for more efficient CRT. *The international journal of cardiovascular imaging* 2010;26:177-91.



64. 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. *The American journal of cardiology* 2003;92:1238-40.
65. Vidal B, Delgado V, Mont L et al. Decreased likelihood of response to cardiac resynchronization in patients with severe heart failure. *European journal of heart failure* 2010;12:283-7.
66. Ypenburg C, Schalij MJ, Bleeker GB et al. Impact of viability and scar tissue on response to cardiac resynchronization therapy in ischaemic heart failure patients. *Eur Heart J* 2007;28:33-41.
67. Lellouche N, De Diego C, Cesario DA et al. Usefulness of preimplantation B-type natriuretic peptide level for predicting response to cardiac resynchronization therapy. *The American journal of cardiology* 2007;99:242-6.
68. Pitzalis MV, Iacoviello M, Di Serio F et al. Prognostic value of brain natriuretic peptide in the management of patients receiving cardiac resynchronization therapy. *European journal of heart failure* 2006;8:509-14.
69. CM O. Left and right ventricular systolic function. In: Otto CM, ed. *Textbook of clinical echocardiography*. . 3rd ed. ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004.
70. Bax JJ, Ansalone G, Breithardt OA et al. Echocardiographic evaluation of cardiac resynchronization therapy: ready for routine clinical use? A critical appraisal. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1-9.
71. Cazeau S, Bordachar P, Jauvert G et al. Echocardiographic modeling of cardiac dyssynchrony before and during multisite stimulation: a prospective study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:137-43.
72. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1834-40.
73. Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *Journal of*

- the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography 2005;18:1440-63.
74. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845-53.
  75. Yu CM, Bleeker GB, Fung JW et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2005;112:1580-6.
  76. Boriani G, Regoli F, Saporito D et al. Neurohormones and inflammatory mediators in patients with heart failure undergoing cardiac resynchronization therapy: time courses and prediction of response. *Peptides* 2006;27:1776-86.
  77. Marin F, Roldan V, Martinez JG et al. Influence of cardiac resynchronization therapy on indices of inflammation, the prothrombotic state and tissue remodeling in systolic heart failure: a pilot study. *Thrombosis research* 2011;128:391-4.
  78. Michelucci A, Ricciardi G, Sofi F et al. Relation of inflammatory status to major adverse cardiac events and reverse remodeling in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Journal of cardiac failure* 2007;13:207-10.
  79. Menardi E, Vado A, Rossetti G et al. Cardiac resynchronization therapy modifies the neurohormonal profile, hemodynamic and functional capacity in heart failure patients. *Archives of medical research* 2008;39:702-8.
  80. Umar S, Bax JJ, Klok M et al. Myocardial collagen metabolism in failing hearts before and during cardiac resynchronization therapy. *European journal of heart failure* 2008;10:878-83.
  81. Garcia-Bolao I, Lopez B, Macias A, Gavira JJ, Azcarate P, Diez J. Impact of collagen type I turnover on the long-term response to cardiac resynchronization therapy. *European heart journal* 2008;29:898-906.
  82. Hessel MH, Bleeker GB, Bax JJ et al. Reverse ventricular remodelling after cardiac resynchronization therapy is associated with a reduction in serum tenascin-C and plasma matrix metalloproteinase-9 levels. *European journal of heart failure* 2007;9:1058-63.
  83. Rehsia NS, Dhalla NS. Potential of endothelin-1 and vasopressin antagonists for the treatment of congestive heart failure. *Heart failure reviews* 2010;15:85-101.

84. Tarquini R, Guerra CT, Porciani MC et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on systemic inflammation and neurohormonal pathways in heart failure. *Cardiology journal* 2009;16:545-52.
85. Lappegard KT, Bjornstad H. Anti-inflammatory effect of cardiac resynchronization therapy. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 2006;29:753-8.
86. Glick A, Michowitz Y, Keren G, George J. Neurohormonal and inflammatory markers as predictors of short-term outcome in patients with heart failure and cardiac resynchronization therapy. *The Israel Medical Association journal : IMAJ* 2006;8:391-5.
87. Tang WH, Brennan ML, Philip K et al. Plasma myeloperoxidase levels in patients with chronic heart failure. *The American journal of cardiology* 2006;98:796-9.
88. Hokamaki J, Kawano H, Yoshimura M et al. Urinary biopyrrins levels are elevated in relation to severity of heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2004;43:1880-5.
89. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation* 2003;107:1991-7.
90. Lopez B, Gonzalez A, Varo N, Laviades C, Querejeta R, Diez J. Biochemical assessment of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Hypertension* 2001;38:1222-6.
91. Spinale FG. Matrix metalloproteinases: regulation and dysregulation in the failing heart. *Circulation research* 2002;90:520-30.
92. Szulik M, Stabryla-Deska J, Boidol J, Lenarczyk R, Kalarus Z, Kukulski T. Echocardiography-based qualification and response assessment to cardiac resynchronisation therapy in patients with chronic heart failure. The matrix metalloproteinase-9 substudy. *Kardiologia polska* 2011;69:1043-51.
93. Klappacher G, Franzen P, Haab D et al. Measuring extracellular matrix turnover in the serum of patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy and impact on diagnosis and prognosis. *The American journal of cardiology* 1995;75:913-8.

94. Peterson JT, Hallak H, Johnson L et al. Matrix metalloproteinase inhibition attenuates left ventricular remodeling and dysfunction in a rat model of progressive heart failure. *Circulation* 2001;103:2303-9.
95. Dong YX, Burnett JC, Jr., Chen HH et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on broad neurohormone biomarkers in heart failure. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing* 2011;30:241-9.
96. Latini R, Masson S, Anand I et al. The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT. *European heart journal* 2004;25:292-9.
97. Gerhardt W, Katus HA, Ravkilde J, Hamm CW. S-troponin-T as a marker of ischemic myocardial injury. *Clinical chemistry* 1992;38:1194-5.
98. Sugiura T, Takase H, Toriyama T, Goto T, Ueda R, Dohi Y. Circulating levels of myocardial proteins predict future deterioration of congestive heart failure. *Journal of cardiac failure* 2005;11:504-9.
99. Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper Gt. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation* 1992;85:790-804.
100. Feng J, Schaus BJ, Fallavollita JA, Lee TC, Canty JM, Jr. Preload induces troponin I degradation independently of myocardial ischemia. *Circulation* 2001;103:2035-7.
101. Eggers KM, Nygren M, Venge P, Jernberg T, Wikstrom BG. High-sensitive troponin T and I are related to invasive hemodynamic data and mortality in patients with left-ventricular dysfunction and precapillary pulmonary hypertension. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 2011;412:1582-8.
102. Latini R, Masson S, Anand IS et al. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation* 2007;116:1242-9.
103. Hudson MP, O'Connor CM, Gattis WA et al. Implications of elevated cardiac troponin T in ambulatory patients with heart failure: a prospective analysis. *American heart journal* 2004;147:546-52.

104. Aarones M, Gullestad L, Aakhus S et al. Prognostic value of cardiac troponin T in patients with moderate to severe heart failure scheduled for cardiac resynchronization therapy. *American heart journal* 2011;161:1031-7.
105. Sato Y, Fujiwara H, Takatsu Y. Cardiac troponin and heart failure in the era of high-sensitivity assays. *Journal of cardiology* 2012;60:160-7.
106. Molhoek SG, Bax JJ, van Erven L et al. Atrial and brain natriuretic peptides as markers of response to resynchronisation therapy. *Heart* 2004;90:97-8.
107. Sinha AM, Filzmaier K, Breithardt OA et al. Usefulness of brain natriuretic peptide release as a surrogate marker of the efficacy of long-term cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. *The American journal of cardiology* 2003;91:755-8.
108. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R et al. Ventricular asynchrony predicts a better outcome in patients with chronic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. *Journal of the American College of Cardiology* 2005;45:65-9.
109. Diaz-Infante E, Sitges M, Vidal B et al. Usefulness of ventricular dyssynchrony measured using M-mode echocardiography to predict response to resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2007;100:84-9.
110. Achilli A, Peraldo C, Sassara M et al. Prediction of response to cardiac resynchronization therapy: the selection of candidates for CRT (SCART) study. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 2006;29 Suppl 2:S11-9.
111. Stefan L, Sedlacek K, Cerna D et al. Small left atrium and mild mitral regurgitation predict super-response to cardiac resynchronization therapy. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2012.
112. Kies P, Bax JJ, Molhoek SG et al. Comparison of effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with versus without diabetes mellitus. *The American journal of cardiology* 2005;96:108-11.
113. Delgado RM, Palanichamy N, Radovancevic R, Vrtovec B, Radovancevic B. Brain natriuretic peptide levels and response to cardiac resynchronization therapy in heart failure patients. *Congest Heart Fail* 2006;12:250-3.

114. Bank AJ, Rischall A, Gage RM, Burns KV, Kubo SH. Comparison of cardiac resynchronization therapy outcomes in patients with New York Heart Association functional class I/II versus III/IV heart failure. *Journal of cardiac failure* 2012;18:373-8.