

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

**DİLATE KARDİYOMİYOPATİ HASTALARINDA FRAGMENTE
QRS VE FRAGMENTE GENİŞ QRS'İN MORTALİTE VE
ARİTMİK OLAYLARI ÖNGÖRDÜRÜCÜLÜĞÜ**

**Dr. Edis DEMİRİ
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2013**

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

**DİLATE KARDİYOMİYOPATİ HASTALARINDA FRAGMENTE
QRS VE FRAGMENTE GENİŞ QRS'İN MORTALİTE VE
ARİTMİK OLAYLARI ÖNGÖRDÜRÜCÜLÜĞÜ**

**Dr. Edis Demiri
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M. Giray KABAKCI**

**ANKARA
2013**

TEŞEKKÜR

Tez çalışması boyunca danışmanlığımı yürüten, gerekli bilimsel zemini hazırlaması yanında tecrübeleri ve fikirleriyle bana bu konuda yol gösteren, değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. M. Giray Kabakçı'ya teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmaya hasta alınmasında ve hastaların izleminde önemli katkıları olan Prof. Dr. M. Ali Oto ve Prof. Dr. Kudret Aytemir'e teşekkür ederim.

Tez çalışmasının tüm aşamalarında önemli katkıları olan Uzm. Dr. Levent Şahiner'e teşekkürlerimi sunarım.

Bu uzun çalışma sürecinde ve uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen, bana ve arkadaşlarıma rahat bir çalışma ortamı sunan tüm hocalarıma teşekkür ederim. Bu tezin her aşamasında beraber çalıştığım, benden desteğini, sabrını ve yardımlarını esirgemeyen başta Dr. Ali Taher olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Çalışmanın analiz aşamasında büyük katkıları olan Hakan Çakır'a içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığımız tüm anabilim dalı personeli, teknisyen ve görevlilerine teşekkür ederim.

Hayatımın her anında kayıtsız ve şartsız bana destek olan ve sabır gösteren aileme en içten sevgi, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Demiri E., Dilate Kardiyomiyopati Hastalarında Fragmente QRS ve Fragmente Geniş QRS'in Mortalite ve Aritmik Olayları Öngördürücülüğü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Tezi. Ankara, 2013. Dilate kardiyomiyopati (DKMP) hastalarında ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölüm sık görülür. Ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon gibi malign aritmiler ani kardiyak ölümlerin (AKÖ) yaklaşık üçte ikisinden sorumludur. Bu hastalarda, aritmiye bağlı ölümleri önlemede en etkili tedavinin implante edilebilen kardiyovertör defibrilatör (ICD) implantasyonu olduğu bilinmektedir. Günümüzde DKMP hastalarında AKÖ'yü öngörmeye en etkili parametrenin sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) olduğu bilinmektedir. Ancak LVEF için %35 gibi bir sınır alındığında bile uygun ICD tedavisi alan hastaların oranı göreceli olarak düşüktür. Bu durum iskemik olmayan DKMP'si olan hastalarda daha belirgindir. Bu nedenle, bu hasta grubunda daha etkili bir risk sınıflaması yapılmasında yardımcı olacak parametrelere ihtiyaç vardır. Fragmente QRS (fQRS), majör bir koroner arterin besleme bölgesine uyan 2 ardışık derivasyonda ek bir R dalgasının varlığı (R') veya R veya S dalgasının ucunda çentiklenme varlığı veya birden fazla R' varlığı şeklinde tanımlanan yeni bir depolarizasyon bozukluğudur. Çoğunlukla iskemik DKMP hastalarının incelendiği değişik çalışmalarda fQRS'in uygun ICD tedavisi ve mortaliteyi öngördürücülüğü ile ilgili çelişkili veriler vardır. Bu çalışmanın amacı ICD takılmadan önce çekilen 12 derivasyonlu EKG'de fQRS saptanmasının ve fQRS saptanan derivasyonların yaygınlığının birincil koruma için ICD implante edilen iskemik olmayan DKMP hastalarında uygun ICD tedavisi ihtiyacı ve mortaliteyi öngörüp öngörmediğini araştırmaktır. Çalışmaya birincil koruma için ICD implante edilen 172 iskemik olmayan DKMP hastası (121 erkek, 51 kadın; ortalama yaşları $57,30 \pm 13,57$) alınmıştır. Hastaların 96'sının (%55,6) EKG'lerinde QRS fragmentasyonu içeren bölge izlenmezken, 55 (%31,9), 22 (%12,7) ve 3 (%1,7) hastanın EKG'sinde sırasıyla 1, 2 ve 3 bölgede fragmentasyon saptanmıştır. 114 (%66,3) hastanın EKG'sinde <3 bölgede fragmentasyon varken, 58 (%33,7) hastanın EKG'sinde ≥ 3 derivasyonda QRS fragmentasyonu saptanmıştır. Ortanca 23 aylık bir izlem boyunca 42 hasta (%24,4) ventriküler taşiaritmi için ICD tedavisi almıştır, 14 hasta (%8,1) herhangi bir nedene bağlı ölmüştür, 49 (% 28,4)

hasta ise bu ikisinden oluşan sonlanım noktasına ulaşmıştır. En az bir bölgede fQRS veya f-wQRS'i olan hastalar, QRS fragmentasyonu olmayan hastalara göre ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmi (%33'e karşı %17, $p<0.05$), tüm nedenlere bağlı mortalite (%11.5'e karşı %11.5, $p<0.05$), ve ikisinden oluşan birleşik sonlanımın (%37.1'e karşı %17.1, $p<0.05$) daha sık ortaya çıktığı gözlemlendi. Hastalar QRS fragmentasyonu olan bölge sayısına göre sınıflandırıldıklarında her üç sonlanım sıklığının QRS fragmentasyonu olan bölge sayısı arttıkça arttığı göze çarpmaktadır ($p<0.05$). EKG'sinde ≥ 3 derivasyonda QRS fragmentasyonu olan hastaların da < 3 derivasyonda QRS fragmentasyonu olan hastalara göre daha sık uygun ICD tedavisi aldıkları (% 27.1'e karşı % 5.9, $p<0.05$), herhangi bir nedene bağlı öldükleri (%15.5'e karşı %4.4, $p<0.05$), ve bu ikisinden oluşan birleşik sonlanıma daha sık ulaştıkları (%41.3'e karşı %25.3, $p<0.05$) saptanmıştır. ROC analizinde QRS fragmentasyonu olan derivasyon sayısı 2'den büyük alındığında ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmi riskini % 50.00 duyarlılık ve % 75.54 özgüllükle öngörmektedir. Çok değişkenli regresyon analizinde 2 bölgede QRS fragmentasyonu olması ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmi riskini 5.641 kat ($p=0.001$), 3 bölgede QRS fragmentasyonu varlığı ise ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmi riskini 10.290 kat ($p=0.002$) arttırdığı saptanmıştır. ≥ 3 derivasyonda QRS fragmentasyonu varlığı ise, ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmi riskini 2,767 kat ($p=0.001$), herhangi bir nedene bağlı mortalite riskini 3.725 kat ($p=0.02$), birleşik sonlanıma ulaşma riskini ise 2.757 kat ($p=0.001$) artırmaktadır. Kaplan-Meier analizi ile QRS fragmentasyonu içeren bölge sayısı arttıkça veya ≥ 3 derivasyonda QRS fragmentasyonu varlığında her üç sonlanım için olaysız sağkalım süresinin kısaldığı ve bu etkinin özellikle ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmi için belirgin olduğu saptandı ($p<0.05$). Sonuç olarak birincil koruma için ICD takılan iskemik olmayan DKMP hastalarında yüzey EKG'de QRS fragmentasyonu varlığı ve yaygınlığı ventriküler taşiaritmi ve tüm nedenlere bağlı mortalite riskini öngörmektedir.

Anahtar kelimeler: dilate kardiyomyopati, fragmente QRS, birincil koruma, ani kardiyak ölüm, ventriküler taşiaritmiler

ABSTRACT

Demiri E. Predictive Value of Fragmented QRS and Wide Fragmented QRS in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy Patients who Receive Implantable Cardioverter Defibrillators for Primary Prevention, Hacettepe University, Faculty of Medicine, Cardiology Thesis. Ankara, 2013. Dilated cardiomyopathy patients are at increased risk for ventricular tachyarrhythmias and sudden cardiac death (SCD). Ventricular tachycardia and ventricular fibrillation take responsibility of approximately 2/3 of deaths in this patient group. Implantable cardioverter defibrillator (ICD) implantation is proven to be the most effective therapy in preventing SCD. It is widely accepted that left ventricular ejection fraction (LVEF) is the most valuable predictor of SCD in this population. But even when a LVEF of 35 % is taken as a cut-off, the incidence of appropriate ICD therapy is relatively low, prompting better risk stratification. This incidence is even lower in patients with nonischemic cardiomyopathy. Fragmented QRS (fQRS) a depolarisation abnormality described as various RSR' patterns with or without Q waves on a 12-lead resting ECG. Based on their duration, they are subclassified into fQRS complexes (QRS duration <120 ms) and fragmented wide-QRS complexes (f-wQRS; QRS duration >120 ms). Various RSR' patterns include an additional R wave (R') or notching in the nadir of the S wave, or the presence of >1 R' (fragmentation) in 2 contiguous leads, corresponding to a major coronary artery territory. Several studies mostly conducted with ischemic cardiomyopathy patients showed inconsistent results about the value of QRS fragmentation in predicting appropriate ICD therapy and mortality incidence in patients with DCMP. The aim of this study was to evaluate the prognostic value of QRS fragmentation in nonischemic cardiomyopathy patients who receive ICD's for primary prophylaxis. 172 (121 male, mean age 57,30±13,57) consecutive nonischemic dilated cardiomyopathy (NIDCMP) patients who received ICD's for primary prevention of SCD were retrospectively evaluated. 96 patients (55,6%) did not have fragmentation on their resting ECG. 55 (31,9%), 22 (12,7%) and 3 (1,7%) patients had QRS fragmentation on 1, 2, and 3 territories respectively. 114 (66,3%) patients had QRS fragmentation on <3 leads, and 58 patients (33,7%) had ≥ 3 leads with QRS fragmentation on their resting ECG's. During a median follow up of 23 (range 1-116) months, 42 patients (24,4%) had ICD therapy

(ATP/shock) due to ventricular tachyarrhythmias and 14 (%8.1) patients died from any cause. Patients with fQRS or f-wQRS in at least one ECG territory had more appropriate ICD therapies than patients without QRS fragmentation (33% vs. 17%, $p<0.05$). Patients with QRS fragmentation on at least one ECG territory had significantly more deaths than patients without QRS fragmentation (11.5 % vs. 5.1 %, $p<0.05$). Significantly more patients in the group with QRS fragmentation on at least one ECG territory reached combined end point which consisted of appropriate ICD therapy and all cause mortality (37.1% vs. 17%, $p<0.05$). The frequency of patients who reached endpoints increased as the number of ECG territories with QRS fragmentation increased ($p<0.05$). This finding was consistent for all three endpoints evaluated. Patients with ≥ 3 leads with QRS fragmentation had more appropriate ICD therapies than patients with < 3 leads with fQRS or f-wQRS (27.1 % vs. 5.9%, $p<0.05$). Patients with ≥ 3 leads with QRS fragmentation died (15.5 % vs. 4.4 %, $p<0.05$) and reached combined end point (4.13 % vs. 25.3 %, $p<0.05$) more frequently than patients with < 3 leads with QRS fragmentation. In ROC (Receiver Operating Curve) analysis the number of leads with QRS fragmentation achieved an area under curve 0.643 ($p=0.004$) for the ability to predict appropriate ICD therapy. A cut-off value for number of leads with QRS fragmentation of >2 predicted appropriate ICD therapy with sensitivity of 50 % and specificity of 76 %. Multivariate Cox regression analysis revealed that presence of QRS fragmentation in 2 ECG territories and 3 ECG territories were independent predictors of appropriate ICD therapy with hazard ratios of 5.641 ($p=0.001$) and 10.290 ($p=0.002$) respectively. Presence of QRS fragmentation in ≥ 3 leads was independent predictor of appropriate ICD therapy, all cause mortality and combined end point with hazard ratios of 2.767 ($p=0.001$), 3.725 ($p=0.02$) and 2.757 ($p=0.001$) respectively. Kaplan-Meier survival analysis revealed that survival reduced as the number of territories with QRS fragmentation increased and that patients with ≥ 3 leads with QRS fragmentation had reduced survival ($p<0.05$). As a conclusion, presence and extent of QRS fragmentation on surface ECG predicted appropriate ICD therapy and all cause mortality in primary prevention DCMP patients.

Keywords: dilated cardiomyopathy, fragmented QRS, primary prevention, sudden cardiac death, ventricular tachyarrhythmias

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR SAYFASI	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLOLAR DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. DİLATE KARDİYOMİYOPATİ	4
2.1.1. Etiyoloji.....	4
2.1.1.1. Dilate Fenotip ile Seyreden Spesifik Kardiyomiyopatiler	6
2.1.1.2. İdiyopatik Dilate Kardiyomiyopatinin Etiyolojik Temelleri.....	8
2.1.2. Histopatoloji	9
2.1.3. Patofizyoloji - Progresif Bir Bozukluk Olarak Kalp yetersizliği	10
2.1.4. DKMP Hastalarında Ventriküler Aritmilerin Patogenezi	11
2.1.4.1. Altta Yatan Yapısal Hastalık.....	11
2.1.4.2. Mekanik Faktörler.....	12
2.1.4.3. Nörohormonal Faktörler.....	13
2.1.4.4. Elektrolit Bozuklukları	14
2.1.4.5. İskemi	15

2.1.4.6. İlaçlar	15
2.1.5. Dilate Kardiyomyopati de Klinik	16
2.1.5.1. Kalp Yetersizliği Sınıflaması ve Evrelendirilmesi	16
2.1.5.2. Farmakolojik Tedavi	17
2.1.5.3. Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi	21
2.1.5.4. Ani Kardiyak Ölüm – Birincil Koruma	22
2.2. FRAGMENTE QRS	24
2.2.1. Miyokardiyal Skar Belirteci Olarak Fragmente QRS	26
2.2.2. Ventriküler Aritmi ve Mortalite Öngördürücüsü Olarak Fragmente QRS	27
3. HASTALAR VE YÖNTEM	30
3.1. Hastalar	30
3.2. Elektrokardiyografi	31
3.2.1. Ritim Değerlendirilmesi	32
3.2.2. QRS Süresi	32
3.2.3. İntraventriküler İleti Gecikmesi	32
3.2.4. Fragmente QRS ve Fragmente Geniş QRS (QRS fragmentasyonu).	34
3.3. PM Kontrolleri ve Mortalite Kayıtları	35
3.4. Ekokardiyografik veriler	36
3.5. Klinik Parametreler	38
3.6. Koroner Arter Hastalığı	39
3.7. Kalp Kapak Hastalığı	39
3.8. Değişkenler	39

3.9. Etik	40
3.10. İstatistiksel Analiz	40
4. BULGULAR	42
4.1. Hasta Grubunun Özellikleri	42
4.2. Ekokardiyografik Bulgular	44
4.3. Elektrokardiyografi Bulguları	44
4.4. ICD Tedavisi Gerektiren Aritmik Olay Öngördürücüleri	52
4.5. Tüm Nedenlere Bağlı Mortalitenin Öngördürücüleri	62
4.6. Birleşik Sonlanımın Öngördürücüleri	68
5. TARTIŞMA	78
5.1. İskemik Olmayan DKMP Hastalarında QRS Fragmentasyonu	78
5.2. QRS Fragmentasyonu ve Sonlanım Noktaları	79
5.3. Birincil Koruma İçin Hasta Seçimi ve fQRS	83
6. ÇALIŞMANIN SINIRLILIKLARI	84
7. SONUÇLAR	85
8. KAYNAKLAR	86

KISALTMALAR

ACC: American College of Cardiology

ACEi : Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü

AHA : American Heart Association

AKÖ: Ani kardiyak ölüm

ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri

ARVC: Aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopati

KRT: Kardiyak resenkronizasyon tedavisi

DKMP : Dilate kardiyomiyopati

DM: Diyabetes mellitus

EKG: Elektrokardiyografi

ESC: European Society of Cardiology

fQRS: fragmente QRS

f-wQRS: fragmente geniş QRS

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

HCMP: Hipertrofik kardiyomiyopati

HFSA: Heart Failure Society of America

HL : Hiperlipidemi

HRS: Heart Rhythm Society

HT: Hipertansiyon

ICD: İmplant edilebilir kardiyovertör defibrilatör

KAH : Koroner arter hastalığı

KY: Kalp yetersizliği

LBBB: Sol dal bloğu

LVEDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı

LVESD: Sol ventrikül sistl sonu çapı

LVEF : Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

MTWA: Mikrovolt T dalga alternansı

MY: Mitral yetersizliği

NSIVCD: Spesifik olmayan intraventriküler ileti gecikmesi

NSVT: Sürekli olmayan ventriküler taşikardi

NYHA: New York Heart Association

sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı

PM: Pacemaker (kalp pili)

PVC: Erken ventriküler vuru

RAS: Renin-anjiyotensin sistemi

RBBB: Sağ dal bloğu

RVEDD: Sağ ventrikül diyastol sonu çapı

VF: Ventriküler fibrilasyon

VT: Ventriküler taşikardi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Fragmente QRS örnekleri.	25
Şekil 2.2. Fragmente geniş QRS örnekleri.	26
Şekil 3.1. Lateral derivasyonlar (DI ve aVL) ve V1 olmak üzere 3 derivasyonda fQRS saptanan bir hastaya ait EKG kaydı.	34
Şekil 3.2. Cihaz implantasyonundan 4 ay sonra ventriküler taşiaritmi için ATP, takiben şok almış KRT-D'si olan bir hastanın cihazından elde edilen intrakardiyak kayıtlar.....	36
Şekil 3.3. A. LBBB ve inferior (DIII ve aVF) ve lateral (DI ve aVL) derivasyonlarda QRS fragmenasyonu olan bir hastanın EKG'si. B. Aynı hastanın şok ile sinüs ritmine dönmüş bir ventriküler taşiaritmiye ait intrakardiyak kayıtları.	37
Şekil 4.1. ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmiyi öngörmeye fQRS olan derivasyon sayısı için ROC analizi (A) ve aynı parametre için saptanan kestirim değeri (B).	60
Şekil 4.2. ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmiyi öngörmeye QRS fragmentasyonu olan bölge sayısı için ROC analizi.	61
Şekil 4.3. ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmi için Kaplan-Meier eğrileri. A: QRS fragmentasyonu olan bölge sayısına göre 0, 1, 2 veya 3 bölgede QRS fragmentasyonu olan hastaların olaysız sağkalım eğrileri; B: QRS fragmentasyonu olan derivasyon sayısına göre, <3 derivasyonda QRS fragmentasyonu olan hastalar ve ≥ 3 derivasyonda QRS fragmentasyonu olan hastaların olaysız sağkalım eğrileri.....	61

Şekil 4.4. Tüm nedenlere bağlı mortalite için Kaplan-Meier eğrileri. QRS fragmentasyonu olan derivasyon sayısına göre, <3 derivasyonda QRS fragmentasyonu olan hastalar ve ≥ 3 derivasyonda QRS fragmentasyonu olan hastaların olaysız sağkalım eğrileri..... 68

Şekil 4.5. Birleşik sonlanımı öngörmede QRS fragmentasyonu olan derivasyon sayısı için ROC analizi (A) ve aynı parametre için saptanan kestirim değeri (B). 77

Şekil 4.6. Birleşik Sonlanım için Kaplan-Meier eğrileri. A: QRS fragmentasyonu olan bölge sayısına göre; 0, 1, 2 veya 3 bölgede QRS fragmentasyonu olan hastaların olaysız sağkalım eğrileri; B: QRS fragmentasyonu olan derivasyon sayısına göre, <3 derivasyonda QRS fragmentasyonu olan hastalar ve ≥ 3 derivasyonda QRS fragmentasyonu olan hastaların olaysız sağkalım eğrileri. 77

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Geniş bir hasta popülasyonunda DKMP etiyojileri.	5
Tablo 4.1. Çalışmada değerlendirilen hastalarda DKMP etiyojileri.	43
Tablo 4.2A. En az bir bölgede QRS fragmentasyonu varlığı veya 3 bölgede de fragmentasyon olmamasına göre sınıflandırılmış hastaların bazal özellikleri.....	45
Tablo 4.2B. 0 ,1, 2, veya 3 EKG bölgesinde QRS fragmentasyonu varlığına göre sınıflandırılmış şekilde hastaların bazal özellikleri.....	46
Tablo 4.2C. <3 derivasyonda QRS fragmentasyonu olan hastalar ve ≥ 3 derivasyonda fragmentasyonu olan hastaların bazal özellikleri.....	48
Tablo 4.3. Yüzeysel EKG’inde QRS fragmentasyonu varlığı ve yaygınlığına göre sonlanımlara ulaşan hasta oranları.	52
Tablo 4.4. Yüzeysel EKG’inde QRS fragmentasyonu varlığı ve yaygınlığı ile hastaların sonlanımlara ulaşma süresinin ilişkisi.	53
Tablo 4.5. ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmi ile klinik, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik parametrelerin ilişkisi.....	55
Tablo 4.6. Uygun ICD tedavisi alan 42 hastada ilk olaya kadar geçen süre ile klinik, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik parametrelerin ilişkisi.....	57
Tablo 4.7. ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmiyi etkileyen risk faktörlerinin tek değişkenli Cox regresyon analizi sonuçları.....	58
Tablo 4.8. ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmiyi etkileyen risk faktörlerinin çok değişkenli Cox regresyon analizi sonuçları.....	60
Tablo 4.9. Tüm nedenlere bağlı mortalite ile klinik, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik parametrelerin ilişkisi.	63
Tablo 4.10. Herhangi bir nedene bağlı olarak ölen 14 hastada ilk olaya kadar geçen süre ile klinik, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik parametrelerin ilişkisi.	65

Tablo 4.11. Tüm nedenlere bağlı mortaliteyi etkileyen risk faktörlerinin tek değişkenli Cox regresyon analizi sonuçları.....	66
Tablo 4.12. Tüm nedenlere bağlı mortaliteyi etkileyen risk faktörlerinin çok değişkenli Cox regresyon analizi sonuçları.....	67
Tablo 4.13. Birleşik sonlanım ile klinik, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik parametrelerin ilişkisi.....	70
Tablo 4.14. Birleşik sonlanıma ulaşan 49 hastada ilk olaya kadar geçen süre ile klinik, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik parametrelerin ilişkisi.	73
Tablo 4.15. Birleşik sonlanımı etkileyen risk faktörlerinin tek değişkenli Cox regresyon analizi sonuçları.....	74
Tablo 4.16. Birleşik sonlanımı etkileyen risk faktörlerinin çok değişkenli Cox regresyon analizi sonuçları.....	76

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyomiyopatiler arasında en sık görüleni olan dilate kardiyomiyopati (DKMP), miyokard kitle ve hacminde artış ile karakterizedir. Her yaşta rastlanabilse de, DKMP en sık 20-50 yaş arası ekeklere görülmektedir [1]. Genetik olarak aktarılan formu hastaların % 25-35'inde görülse de çeşitli edinsel durumlar da aynı klinik prezentasyon ve patolojik bozukluğa neden olabilmektedir. Bu durumlar arasında alkol ile ilişkili kardiyomiyopati, peripartum kardiyomiyopati, hemokromatozis, non-compaction kardiyomiyopati, kronik anemi, adriyamisin toksisitesi, sarkoidoz ve viral miyokardit sayılabilir. DKMP ayrıca iskemik kalp hastalığı, kalp kapak hastalığı, hipertansiyon ve konjenital kalp hastalığı gibi durumlara ikincil olarak da ortaya çıkabilir [2] . Dilate kardiyomiyopatili hastalarda konjestif kalp yetersizliği ile tromboembolik olaylar ve aritmiler gibi komplikasyonlar sık geliştiğinden, tanıdan sonra 5 senelik sağkalım % 50 olarak bildirilmiştir [3] .

Dilate kardiyomiyopatili hastalarda, aritmiye bağlı ölümleri önlemede en etkili tedavinin implante edilebilen kardiyovertör defibrilatör (ICD) implantasyonu olduğu bilinmektedir [4-6] . Ayrıca, optimal ilaç tedavisine karşın semptomatik olan, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düşük (<% 35) ve QRS uzaması (QRS süresi >120 msn) saptanan hastalarda morbidite ve mortaliteyi azaltmak için kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT) uygulanmasının yararı gösterilmiştir ve American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) ve European Society of Cardiology (ESC) klavuzlarında sınıf I endikasyon olarak önerilmektedir [7-9] .

Dilate kardiyomiyopatili hastalarda ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölüm sık görülür. Ventriküler taşikardi (VT) ve ventriküler fibrilasyon (VF) gibi malign aritmiler ani kardiyak ölümlerin yaklaşık üçte ikisinden sorumludur [10] . Reentriye bağlı ventriküler aritmilerin oluşması ve sürmesi, tetikleyiciler ve uygun miyokardiyal substratın varlığına bağlıdır. Reentri'nin ortaya çıkması için dokuların repolarizasyonunda ve/veya uyarı iletiminde bir bozukluk olması gerekmektedir. Bu bozukluklar da çeşitli girişimsel ve girişimsel olmayan testler aracılığıyla

repolarizasyon ve depolarizasyon bozuklukları olarak saptanabilmektedir [11]. Mikrovolt T dalga alternansı (MTWA), QT uzaması ve QT dispersiyonu gibi repolarizasyon bozuklukları ve sinyal ortalamalı elektrokardiyografide (EKG) geç potansiyeller gibi depolarizasyon bozukluklarının kardiyomiyopatisi olan hastalarda yüksek negatif prediktif değeri vardır ancak pozitif prediktif değerleri istenilen düzeyde değildir [12] .

Fragmente QRS (fQRS), 2006 yılında Das ve ark.[13] tarafından, majör bir koroner arterin besleme bölgesine uyan 2 ardışık derivasyonda ek bir R dalgasının varlığı (R') veya R ya da S dalgasının ucunda çentiklenme varlığı veya birden fazla R' varlığı şeklinde tanımlanan yeni bir depolarizasyon bozukluğudur. Tipik dal bloğu paternleri ve inkomplet sağ dal bloğu (RBBB) bu tanımın dışında tutulmuştur. Aynı çalışmada fQRS'in eski miyokard infarktüsü belirteci olduğu, ve bu konuda Q dalgasına oranla daha yüksek duyarlılık ve negatif prediktif değere sahip olduğu bulunmuştur [14] . Daha sonra bu tanım ana dal blokları (BBB), prematür ventriküler kompleksler (PVC'ler) ve kalp pili (PM) ritmindeki QRS kompleksleri (pQRS) gibi geniş QRS(>120ms) varlığında fQRS'i kapsayacak şekilde genişletilmiştir [15] . Dal bloklarında zaten ardışık iki derivasyonda 2 çentiklenme veya tepe olduğundan, R veya S dalgasında >2 çentiklenme olması şeklinde tanımlanmıştır. Benzer şekilde PVC'ler ve pQRS'lerde ardışık 2 derivasyonda >2 çentiklenme olması fragmente geniş QRS (f-wQRS) olarak tanımlanmıştır. Ayrıca PVC'lerde ardışık iki derivasyonda iki tepe arasında >40 ms olması durumunda 2 çentiklenme olması da (f-wQRS) olarak tanımlanmıştır. Aynı çalışmada f-wQRS'in bilinen koroner arter hastalığı (KAH) veya KAH şüphesi olan hastalarda miyokardiyal skarın orta düzeyde duyarlı ve yüksek düzeyde özgül bir belirteci olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada ayrıca f-wQRS'in mortalitenin bağımsız bir öngördürücüsü olduğu bildirilmiştir [15] . 2007 yılında yayımlanan diğer bir çalışmada KAH açısından değerlendirilen 998 hastada tüm nedenlere bağlı mortalitenin (% 34'e karşı % 26) ve kardiyak olay (miyokard infarktüsü, kardiyak ölüm, revaskularizasyon) (%50'ye karşı %28) sıklığının fQRS'i olanlarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır [16] . Bu çalışmanın yayımlanmasından yaklaşık bir sene sonra, birincil koruma için ICD implantasyonu yapılan 361 hastanın (çoğu KAH) incelendiği bir

çalışmada fQRS varlığının ilk aritmik olaya kadar geçen süreyi anlamlı oranda kısalttığı saptanmıştır.

2010 yılında yayımlanan ve sol ventrikül (LV) disfonksiyonu olan 842 hastanın alındığı çok merkezli prospektif bir çalışmada ise fQRS varlığının aritmi'ye veya tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkisi saptanmamıştır [13] . Bu çalışmada, DKMP hastalarının bazal EKG'lerinde fQRS veya f-wQRS varlığı ve yaygınlığının ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmi riskini, tüm nedenlere bağlı mortaliteyi veya bu ikisinden oluşan birleşik sonlanımı öngörüp öngörmediğini araştırmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİLATE KARDİYOMİYOPATİ

Kardiyomiyopatiler arasında en sık görüleni olan DKMP, miyokard kitle ve hacminde artış ile karakterizedir. Her yaşta rastlanabilse de, DKMP en sık 20-50 yaş arası ekeklerde görülmektedir [1] .

Bugüne kadar dilate kardiyomiyopatinin doğal seyri tam olarak anlaşılammıştır. Bu durum, DKMP'nin farklı etiyojileri olmasından ve hastaların kliniğe başvuru şekillerinin farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Hastalar asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonundan hafif, orta veya ciddi kalp yetersizliği bulgularına kadar değişken klinik tablolarda başvurabilmektedir.

Farklı çalışmalar, DKMP hastalarında % 10 ila % 50 arasında değişen yıllık mortalite oranları bildirmektedir. 1980'lerde yürütülen CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) çalışmasında plasebo kolundaki hastaların yıllık mortalite oranı yaklaşık % 50 iken, 1990'larda yürütülen COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival) çalışmasında benzer hasta grubundaki yıllık mortalite yaklaşık % 20 olarak belirlenmiştir [17, 18] .

Dilate kardiyomiyopatisi olan hastalarda ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölüm sıklığı artmıştır. Ventriküler taşikardi ve VF gibi malign aritmiler ani kardiyak ölümlerin yaklaşık üçte ikisinden sorumludur [10] .

2.1.1. Etiyoloji

Dilate kardiyomiyopati fenotipi spesifik sistemik bozukluklar veya birincil edinilmiş süreçlerden kaynaklanabilir. Hastaların % 50 kadarında bir neden bulunamamakta ve bu durumda bir dışlama tanısı olan idiyopatik DKMP tanısı konulmaktadır [19, 20] . Son zamanlarda idiyopatik DKMP diye tanımlanan vakaların çoğunda altta yatan bir genetik bozukluk veya hastanın daha önce karşılaştığı, ancak o anda saptanması zor olan çevresel etkenlerin bulunduğu görüşü öne çıkmaktadır [21] . Tablo 2.1'de geniş bir hasta grubunda birincil ve ikincil kardiyomiyopatinin etiyojistik temelleri sunulmuştur [20] .

Tablo 2.1. Geniş bir hasta popülasyonunda DKMP etiyojileri. Felker ve ark. [20] 'ndan alınmıştır.

TANI	SAYI (%)
İdiyopatik kardiyomiyopati	616 (50)
Miyokardit	111(9)
İskemik kalp hastalığı	91 (7)
İnfiltratif miyokard hastalığına bağlı kardiyomiyopati	59 (5)
Amiloidoz	36
Sarkoidoz	14
Hemokromatozis	9
Peripartum kardiyomiyopati	51 (4)
Hipertansiyona bağlı kardiyomiyopati	49 (4)
İnsan immün yetersizliği virüsü enfeksiyonuna bağlı kardiyomiyopati	45 (4)
Bağ dokusu hastalığına bağlı kardiyomiyopati	39 (3)
Skleroderma	9
Sistemik lupus eritematozus	3
Marfan sendromu	3
Poliarteritis nodosa	3
Dermatomiyozit veya polimiyozit	3
Spesifik olmayan bağ dokusu hastalığı	3
Ankilozan spondilit	2
Romatoid artrit	1
Tekrarlayan polikondrit	1
Wegener Granülomatozu	1
Mikst bağ dokusu hastalığı	1
Madde kullanımına bağlı kardiyomiyopati	37 (3)
Kronik alkol kullanımı	28
Kokain kullanımı	9
Diğer sebeplere bağlı kardiyomiyopati	117 (10)
Restriktif kardiyomiyopati	28
Ailesel kardiyomiyopati	25
Kalp kapak hastalığı	19
Endokrin bozukluklar	11
Tiroid hastalıkları	7
Karsinoid sendrom	2
Feokromasitoma	1
Akromegali	1
Nöromuskuler hastalıklar	7
Neoplastik kalp hastalıkları	6
Konjenital kalp hastalıkları	4
Koroner arter bypass cerrahisi komplikasyonu	4
Radyasyon	3
Kritik hastalık	3
Endomiyokardiyal fibroelastozis	1
Trombotik trombositopenik purpura	1
Romatoid kardit	1
İlaç tedavisi (doksorubisin dışında)	
Lökotrienler	2
Lityum	1
Prednizon	1
Toplam	1230 (100)

2.1.1.1. Dilate Fenotip ile Seyreden Spesifik Kardiyomiyopatiler

Bugüne kadar bir çok DKMP sebebi belirlenmiştir. Bunların başında alkol ve kokain kullanımı, insan immün yetersizliği virüsü (HIV) enfeksiyonu, metabolik bozukluklar ve kemoterapötik ajanlara (başta doksorubisin, herceptin ve imatinib gibi tirozin kinaz inhibitörleri olmak üzere) bağlı kardiyotoksisite gelmektedir. Bunların dışında Chagas ve Lyme hastalığı gibi infeksiyöz nedenler, kalıtsal bozukluklar (musküler ve miyotonik distrofiler gibi), hipertrofik kardiyomiyopati, sarkoidoz gibi bir çok nadir nedenler de bulunmaktadır. Bu etiyolojik spektrumun içinde stres ile indüklenmiş (Tako-Tsubo) kardiyomiyopati, peripartum kardiyomiyopati, taşikardi ile indüklenmiş kardiyomiyopati ve alkol ile ilişkili kardiyomiyopati doğru bir şekilde tanınıp tedavi edildiği takdirde düzelme olasılığı olan bozukluklardır.

Stres ile indüklenmiş (Tako-Tsubo veya kırılmış kalp sendromu) kardiyomiyopati . – Stres veya emosyonel bir durum tarafından tetiklenen akut bir kardiyomiyopati şeklidir. İlk defa Dote ve ark. [22] tarafından Japonyada ve hemen sonrasında Avrupa ve Amerikada tanımlanmıştır [23] . Bu kardiyomiyopati tipi en sık menopoz sonrası kadınlarda görülmektedir. Katekolamin salınımı ile ilişkili olduğuna dair veriler vardır ve destek tedavisi ile tamamen düzelebilmektedir. Tako-tsubo kardiyomiyopatisi epikardiyal koroner arter hastalığı olmadan tek bir koroner arterin sulama alanı ile uyumlu olmayan ve genelde sol ventrikülün apikal ve orta kısımlarını içeren duvar hareket bozukluğu ile özdeşleşmiştir [23] . Bu durumda sol ventrikülün şekli geleneksel Japon ahtapot kapanını andırdığı için bu şekilde adlandırılmıştır [24].

Tıkayıcı koroner arter hastalığı yokluğunda benzer duvar hareket bozukluğu paterni subaraknoid kanama [25] ve feokromasitoma [26] vakalarında da bildirilmiştir. Subaraknoid kanamalı hastalarda yüksek serum katekolamin düzeylerinin eşlik ettiği sempatik sistem aktivasyonunun olduğu bilinmektedir [27]. Feokromasitoma hastalarında ise sol ventrikül disfonksiyonu adrenaektomi ve serum katekolamin düzeylerinin normale dönmesi ile düzelmektedir. Bu durum katetokalamın ilişkili miyokardiyal stunning hipotezini desteklemektedir [26] .

Peripartum kardiyomiyopati.- Gebeliğin son ayı ile doğumdan sonraki 6 ay içinde ortaya çıkan kardiyomiyopati şekli olarak tanımlanmaktadır. Her ne kadar

kesin bir etiyoloji bilinmese de inflamatuvar faktörler rol almaktadır ve lenfositik infamasyonun sık olduğunu bildiren yayınlar vardır [28] . Afrika’da sıktır, ancak batı ülkelerinde de gözlenmektedir; erken dönemi atlatan hastaların prognozu iyidir.

Taşikardi ile indüklenmiş kardiyomiyopati.- Rekürren veya persistan taşikardiler sonucu da DKMP gelişebilmektedir. En sık eşlik eden taşiaritmiler atriyal fibrilasyon ve supraventriküler taşikardilerdir. Aritminin kontrol edilmesiyle tam bir iyileşme görülmesi sıktır [29] .

Alkol kullanımı ile ilişkili kardiyomiyopati.- Alkol kullanımı ile ilişkili kardiyomiyopati fenotipik ve klinik olarak idiyopatik DKMP’ye benzeyen, sık görülen bir kardiyomiyopati şeklidir. Devam eden yüksek miktarda alkol kullanımı ve kullanımın kesilmesine yanıt vermesi temel özellikleridir [30] . Alkol kullanımı kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili, hipertansiyon, inme, aritmiler ve ani kardiyak ölüm gibi komorbid durumlara da yol açmaktadır. Alkol 3 şekilde DKMP’ye yol açar:

1. Alkol veya metabolitlerinin doğrudan toksik etkisiyle;
2. Tiamin eksikliği gibi (beriberi hastalığı) beslenme bozukluklarının yol açarak; veya nadiren
3. Alkollü içeceklere eklenen spesifik maddelerin toksisitesine bağlı olarak (bir takım biralarla ilişkili kobalt kardiyomiyopatisi gibi).

Sarkoidoz. – Kardiyak sarkoidozlu hastalar geri dönüşümlü bir DKMP çeşidi dışında ileti bozuklukları, ventriküler ve supraventriküler aritmiler, perikardit ve papiller kas tutulumuna bağlı olarak kapak disfonksiyonu şeklinde başvurabilir [31].

Son dönem böbrek hastalığı. - Hemodiyaliz ile tedavi edilen son dönem böbrek hastalarında da mekanizması bilinmese de DKMP gelişebilmektedir [32] .

İlaçlar. – Kardiyomiyopatiye sebep olan birçok ilaç tanımlanmıştır ve bu ilaçların kesilmesi düzelme ile sonuçlanabilmektedir. Antrasiklinler ile ilişkili kardiyomiyopati bunların arasında en çok araştırılmıştır. Sık olarak kardiyomiyopatiye sebep olan bir diğer ajan da trastuzumabdır [33] .

2.1.1.2. İdiyopatik Dilate Kardiyomyopatinin Etiyolojik Temelleri

Genetik ve ailesel faktörler. – Aile çalışmaları DKMP’li hastaların % 20’den fazlasında aynı patolojiye sahip aile üyelerinin olduğunu göstermektedir. Muskuler distrofiler gibi belirli kalıtsal durumlarda ise kardiyomyopati de bir komponent olarak bulunmaktadır [34, 35] . Gen çalışmalarında birçok farklı gen bildirilmiştir [35] . Otozomal dominant, otozomal resesif ve X ile ilişkili kalıtım biçimleri gösterilmiştir [34, 36] . Genlerin çoğu, başta distrofin ilişkili glikoprotein kompleksleri veya sarkomerik kontraksiyon aygıtının bileşenleri olmak üzere hücrenin yapısal elemanları ile ilişkili genlerdir [35] .

Genetik bozukluklar DKMP’nin birincil sebebi olabileceği gibi, çevresel bir etken varlığında yatkınlık yaratan faktör rolünde de olabilirler. Genetik-çevre etkileşimi için en önemli örnekler viral enfeksiyonlar ve hipertansiyondur [37] .

İnflamatuvar ve infeksiyöz miyokardit. – Miyokardit viral enfeksiyon sonucu, otoimmün hastalık zemininde, veya bu ikisinin birleşimi (bir viral enfeksiyon tarafından tetiklenen otoimmün stimülasyon) sonucu ortaya çıkabilmektedir [38] . Uzun yıllar boyunca, miyosit nekrozu ile birlikte veya nekroz olmaksızın lenfositik miyokardit tanı için kesin kesin gerekliydi [38] . Ancak miyokardit ile viral kalp hastalığı arasındaki ilişki, gerçek inflamatuvar miyokardit infeksiyöz bir ajan olmadan da ortaya çıkabileceğinden net değildir.

Postviral kalp hasarı için genel olarak iki mekanizma öne sürülmüştür: Otoimmün mekanizma ve kalbin viral enfeksiyon sonucu doğrudan hasarı. Bu mekanizmaların her ikisi tam olarak kanıtlanmamıştır ve bu konudaki görüş ayrılığı sürmektedir.

Çalışmalar genel olarak DKMP’nin hümmoral ve hüccresel immünite bozuklukları ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. DKMP’nin otoimmün kökeni ile ilgili iki teori öne sürülmüştür: 1) kalp miyosit membranının yapısına katılan viral komponentlerin antijenik bir uyarıya sebep olduğuna teori ve 2) hasarlı miyokarda karşı antikorların oluştuğuna ilişkin teori.

Sitotoksisite ve bozulmuş intrasellüler sinyalleşme. Endotelin ve tümör nekrozis faktörü gibi dolaşımdaki birçok faktörün DKMP’de yükseldiği ve miyosit disfonksiyonunun patofizyolojisi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Ancak, rolleri net

olarak anlaşılmadığı gibi bu faktörleri etkisiz hale getirmeye yönelik tedavi yöntemleri de kesin değildir [39, 40] . Son zamanlarda destek bulan bir diğer moleküler mekanizma da nitroz-redoks dengesizliği mekanizmasıdır. Burada söz konusu olan bozulmuş nitrik oksid üretimine reaktif oksijen türevlerinin artmasının eşlik etmesidir [41] .

Hasarlanma, hücre kaybı ve endojen tamir. Kalbin hücresel bileşenlerinin hasarlanmasıyla ilişkili birçok etiyolojik faktör öne sürülmüştür. Endokrin bozukluklar ve ve toksik maddelere maruz kalma gibi mekanizmalar spesifik sebepleri olan ikincil kardiyomyopatilerin varlığına dayanarak türetilmiştir. Mikrodolaşımdaki hiperreaktivite veya spazma bağlı iskemi yaygın miyosit nekrozu ve fibrozuna sebep olabilmektedir. Bu durumun tipik örneği skleroderma ile ilişkili kalp hastalığıdır. Artmış miyosit apoptozu da DKMP ve aritmojenik sağ ventriküler kardiyomyopatide (ARVC) gösterilmiştir, ki bu durum hücre kaybı artışının sol ventrikül yeniden şekillenmesi ve DKMP sürecine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

2.1.2. Histopatoloji

Mikroskopik bulgular nonspesifiktir ve genelde DKMP'ye sebep olan etiyolojiyi yansıtmaz. Miyokard hipertrofik ve dilate olduğundan, hipertrofi ile uyumlu bulgular belirgindir. Miyositler kalınlaşmış ve çekirdekleri büyümüş görünümündedir. Bu hipertrofik miyositlerin arasında çekirdekleri hücrenin tüm genişliğini kaplayan daha ince ve uzun miyositler serpiştirilmiş gibi görünmektedir. Hücre içi kontraktıl miyofibril sayısı azalmıştır ve miyositler boş görünebilir. Ölmüş miyositler ile dolu bölgeler görülebilir; bu bölgeler sonrasında kollajen ile doldurulmakta ve fibrotik bir hal almaktadır. EKG'de sol dal bloğuna (LBBB) neden olan dejeneratif değişiklikler de dilate kalbin histolojik muayenesinde görülebilmektedir. Miyokarditli hastalarda dejenere olmuş miyositlerin etrafında lenfositik infiltrasyon görülebilmektedir. Sarkoidozlu hastalarda çok çekirdekli dev hücreler (granulomlar) izlenebilir.

Hemokromatozisli hastalarda miyosellüler dejenerasyona sebep olan intramiyosellüler demir birikimi bölgeleri bulunabilir [1] .

2.1.3. Patofizyoloji - Progresif Bir Bozukluk Olarak Kalp yetersizliği

Sol ventrikül disfonksiyonu miyokard hasarı veya stresi ile başlar ve yeni tehdit edici bir unsur olmasa da genel olarak ilerleyici bir süreçtir. Bu ilerlemenin temel bulgusu sol ventrikülün geometrisi ve yapısında değişmedir; odacık genişlemekte ve/veya duvarlar kalınlaşmakta ve daha sferik hale gelmektedir ve bu sürece kalbin yeniden şekillenmesi denmektedir. Odacık boyutu ve yapısındaki bu değişiklikler kalbin duvarları üzerindeki hemodinamik stresi artırıp mekanik performansını baskılamanın yanında, mitral kapak üzerindeki yetersizlik akımını da artırmaktadır. Bu etkiler de yeniden şekillenme sürecini sürdürmekte ve alevlendirmektedir. Kalbin yeniden şekillenmesi belirtiler ortaya çıkmadan önce oluşur, semptomlar çıktığında süregelmekte ve tedaviye rağmen semptomların kötüleşmesine de anlamlı düzeyde katkıda bulunmaktadır. Koroner arter hastalığının, diyabetin, hipertansiyonun progresyonu veya yeni başlayan atriyal fibrilasyon da kalp yetersizliğinin (KY) ilerlemesine katkıda bulunmaktadır.

Yapısal değişiklikler 3 şekilde sonuçlanabilmektedir: 1) hastalar belirtiler ortaya çıkmadan önce ölebilir (Evre A veya B'de), 2) tedavi ile kontrol altına alınabilen semptomlar ortaya çıkar, 3) hastalar ilerleyici KY'den ölürlere. Ani ölüm bu sürecin herhangi bir anında ortaya çıkabilmektedir.

Her ne kadar değişik etkenler sol ventrikül yeniden şekillenmesini hızlandırabilmekte ise de endojen nörohormonal sistemlerin aktivasyonunun bu sürecin ve dolayısıyla kalp yetersizliğinin ilerlemesinde önemli bir rol oynadığına dair veriler vardır. Kalp yetersizliği olan hastaların dolaşan ve dokudaki nörepinefrin, anjiyotensin II, aldosteron, endotelin, vazopresin, ve sitokin düzeyleri yüksektir; bu maddelerin hepsi, ayrı ayrı veya birlikte etki ederek kalbin yapısının veya fonksiyonunun bozulmasına katkıda bulunabilmektedir. Bu nörohormonal faktörler sadece sodyum tutlumu ve periferik vazokonstriksiyon yaparak sol ventrikül üzerindeki hemodinamik stresi artırmakla kalmayıp, kalp hücreleri üzerinde doğrudan toksik etki yaparak miyokardiyal fibrozis oluşumunu da tetiklemektedirler, ki bu da yetersiz olan kalbin yapısının ve işlevinin daha da bozulmasına sebep olmaktadır [42].

2.1.4. DKMP Hastalarında Ventriküler Aritmilerin Patogenezi

Etiyolojiden bağımsız olarak DKMP hastalarında atriyal ve ventriküler aritmiler sıktır [43] . Aritmiler semptomlara ve morbiditeye (örneğin atriyal fibrilasyonda embolik olaylara bağlı inme) sebep olabileceği gibi ani kardiyak ölüme de yol açabilirler.

DKMP hastalarında ventriküler aritmilerin sıklığına etki eden birçok etken vardır:

- Altta yatan yapısal hastalık
- Mekanik faktörler
- Nörohormonal faktörler
- Elektrolit bozuklukları
- İskemi
- İlaçlar

2.1.4.1. Altta Yatan Yapısal Hastalık

DKMP hastalarında yaygın miyokard hasarı ve fibrozisi veya hücreler arası iletişimin bozulması, ventriküler aritmilerin çoğundan sorumlu mekanizma olan reentri için uygun bir substrat oluşturmaktadır. Örneğin kardiyomiyopatili bir kalpte, uyarının epikardiyal yüzeyde ilerlemesini takiben epikardiyal lif oryantasyonuna paralel bir ileti bloğu tarafından yeni reentri dalgaları başlatılabilir. Bu durum artmış fibrozis ve bunun sonucu olarak doku anizotropisinde artışın önemini vurgulamaktadır [44] .

DKMP hastalarında fokal bir mekanizma da ventriküler aritmilerin ortaya çıkmasına katkıda bulunabilmektedir. Bu olasılık, kalp nakli yapılan altı hastada intramural odaklar için üç boyutlu intraoperatif haritalamanın yapıldığı bir çalışmada gösterilmiştir [45] . Bu çalışmada spontan veya indüklenmiş ventriküler aritmi, reentri bulgusu olmadan, büyük olasılıkla erken art depolarizasyonlardan veya geç art depolarizasyonlardan kaynaklanan tetiklenmiş aktivite ile ortaya çıkan fokal bir mekanizma ile öncelikle subendokardiyumda ortaya çıkmıştır. Her ne kadar ileti gecikmesi ve blok bulgusu gözlenirse de, bu bölgelerin fokal başlangıç bölgesinden uzak olduğu gösterilmiştir.

Konjestif kalp yetersizliğinde, kardiyomiyopatinin etiolojisinden bağımsız olarak miyokard repolarizasyonu bozulmuştur [46] . Bu durum kalsiyumdan bağımsız geçici dışa doğru potasyum akımı ve doğrultucu içe doğru potasyum akımının baskılanmasından kaynaklanmaktadır [47] . Kv4.3 geni dışa doğru potasyum akımının tamamını veya bir kısmını kodlamaktadır. Bir kalp yetersizliği hasta serisinde, bu genin bozulmuş transkripsiyonu ve takip eden mRNA'daki baskılanma dışa doğru potasyum akımındaki azalma ile ilişkili bulunmuştur [48] . Bozulmuş repolarizasyon için öne sürülen bir diğer mekanizma da kronik kalp yetersizliği olan hayvanların kardiyomiyositlerinden yüksek yoğunlukta bulunmuş olan geç sodyum akımı ile ilgili mekanizmadır; bu akım ultra yavaş, voltajdan bağımsız inaktivasyon ve reaktivasyon ile karakterizedir [49] .

Yüzey EKG'de artmış QT dispersiyonu görülebilir, bu da repolarizasyonda uzaysal heterojeniteye işaret etmektedir [50] . QT süresinde atımdan atıma değişkenlik olarak ortaya çıkan repolarizasyonda zamansal varyasyonlar da gösterilmiştir; fonksiyonel sınıf bozuldukça bu değişkenlik de artar [51] . Repolarizasyon bozuklukları, polimorfik ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon riskini artırmaktadır.

2.1.4.2. Mekanik Faktörler

Kalp yetersizliğinde miyokard dokusunun elektrofizyolojik özelliklerini bozabilecek mekanik faktörler arasında duvar geriminde artış ve sol ventrikül dilatasyonu vardır [52, 53] . Normal bir kalpte, akut miyokardiyal gerilme transvers veya uzunlamasına iletim hızını etkilememektedir ancak aksiyon potansiyeli süresini ve zarın refrakter dönemini kısaltmaktadır, bu da spontan otomatisme ve tetiklenmiş aktivite olasılığını arttırmaktadır [54] . Bu etkiler daha yüksek kalp hızlarında daha belirgindir. Bir hayvan modeli bu elektrofizyolojik değişikliklerin beta-adrenerjik reseptör aktivasyonu ve siklik-AMP aracılıklı potasyum akımlarının aracılığıyla ortaya çıktığını göstermiştir [55] . Öbür taraftan, bir DKMP hayvan modelinde de ileti sürelerinde değişiklik olmadan, refrakter dönemde ve aksiyon potansiyeli süresinde anlamlı uzama saptanmıştır [56] . Bu çalışmada ek hacim yüklenmesi bu parametrelerin daha da uzamasına sebep olmuş; nitroprusid ile ardyükün azaltılması da bu süreleri normale çevirmemiştir.

Mekanik işlevleri bakımından kalbin bölgeleri değişkenlik gösterdiğinden elektromekanik geribildirim aksiyon potansiyeli süreleri ve membran toparlanmasının dispersiyonunda artmaya sebep olabilmektedir. Ek olarak, kararlı durum kalp hızı arttıkça elektromekanik geribildirim de zayıflamaktadır [57] . Atımdan atıma kısa ve uzun intervallerin oluşması toparlanmanın dispersiyonunun arttıracağından, bu gözlemlerin sık ventriküler erken atımlarla ilişkisi vardır.

Bu etkiler aritmilerin sıklığını artırabilmektedir. Örneğin, SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) çalışmasındaki 311 hastada sol ventrikül diyastol sonu hacmi ile ventriküler aritmilerin sıklığı arasında doğrudan bir ilişki saptanmıştır [58]

2.1.4.3. Nörohormonal Faktörler

Kalp yetersizliği, azalmış kalp debisi sonucunda homeostazı korumak amacıyla sempatik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonuna sebep olmaktadır [59, 60] . Sempatik sinir sistemi aktivasyonunu ve parasempatik sistemin baskılanmasının belirteçleri arasında kalp hızının artması; kalp hızı değişkenliğinin azalması [61] ; ve baroreseptörlerin duyarlılığının azalması [62] sayılabilir. 142 kalp yetersizliği hastasının incelendiği bir çalışmada bu hastalarda baroreseptör duyarlılığının baskılanmasının sürekli olmayan ventriküler taşikardi varlığı ile ilişkili olduğu (risk oranı 3.8) ve pulmoner kapiller kama basıncının yüksek olması durumunda sürekli olmayan ventriküler taşikardiler için risk oranının 6.5'e çıktığı gösterilmiştir[62] . Aynı çalışmada kalp hızı değişkenliğinin baskılanmasının sürekli olmayan ventriküler taşikardi riskini arttırmadığı gözlemlenmiştir [62] . Bu gözlem otonom sinir sistemindeki dengesizliğin ve sol ventriküler strain'in ventriküler aritmiye yatkınlık oluşturmakta sinerjistik bir etkileri olduğunu düşündürmektedir.

Nörohormonal aktivasyon çeşitli mekanizmalar aracılığıyla aritmiye sebep olabilmektedir:

- Katekolaminler otomatisiteyi arttırmaktadır, tetiklenmiş aktiviteye yatkınlık yaratmaktadır, ve ileti ve refrakterliği değiştirerek reentriye sebep olabilmektedir.
- Anjiyotensin II idrarla potasyum ve magnezyum kaybına sebep olarak dolaylı yolla aritmi oluşumunu destekleyebilmektedir. Aynı zamanda santral

veya periferik etkileri ile sempatik sinir sisteminin etkilerini potansiyalize edebilmektedir.

- Her iki sistem de vazokonstriksiyona sebep olduğundan duvar gerimini ve mekanik faktörleri etkileyerek aritmojenik olabilmektedir.
- İdiyopatik dilate kardiyomyopati de sempatik lifler homojen olmayan bir şekilde dağılmaktadır. Akut miyokard infarktüsü sonrası duruma benzer şekilde nekroz ve skar içeren bölgelerde miyokardiyal denervasyon gözlenmektedir [63] . Bu da denervasyon hipersensitivitesine sebep olarak dolaşan katekolaminlere duyarlılığın artmasına sebep olacaktır.

Öte yandan, miyokardın diğer bölgelerinde sempatik inervasyonda bir artış gelişmektedir. İdiyopatik kardiyomyopati veya miyokard infarktüsüne bağlı ciddi kalp yetersizliği olup ventriküler taşikardi öyküsü olan hastaların dokularının immünohistokimyasal yöntemler ile değerlendirilmesi sonucunda, perivasküler bölgeler ve hasarlanmış miyokardın çevresinde sempatik sinir liflerinin artışıyla karakterize bölgesel bir hiperinervasyon saptanmıştır [64] .

İdiyopatik dilate kardiyomyopati hastalarının yüzde 50'sinde beta-1 adrenerjik reseptörlere yönelik otoantikörler saptanabilmektedir. Bu otoantikörlerin, beta-1 adrenerjik reseptörlerin ikinci ekstrasellüler alanı ile birleşen bir alt grubunun semptomimetik aktiviteye sebep olduğu gösterilmiştir [65] . 104 hastalık bir çalışmada, bu otoantikörlerin hastaların % 38'inde bulunduğu, ciddi ventriküler aritmiler ile yakından ilişkili olduğu ve ani ölümün bağımsız öngördürüceleri oldukları saptanmıştır [66] .

2.1.4.4. Elektrolit Bozuklukları

Elektrolit bozuklukları, özellikle diüretiklere bağlı hipokalemi ve hipomagnezemi kalp yetersizliği hastalarında sık görülmektedir [67] . Ayrıca dolaşımdaki epinefrine bağlı beta-2 reseptör stimülasyonu da potasyumun hücre içine girişini arttırarak plazma potasyum düzeylerini düşürebilmektedir.

Hipokalemi ve hipomagnezemi doğrudan aritmojenik olabilmektedir. SOLVD çalışmasında, bazalde potasyum tutucu olmayan diüretiklerin kullanımının, daha düşük serum potasyum düzeyleri ve artmış aritmik ölüm sıklığı ile ilişkili

olduğu gözlenmiştir [68] . Miyokard hücrelerinde düşük magnezyum düzeyleri de repolarizasyon bozukluklarına sebep olabilmektedir [69] .

2.1.4.5. İskemi

İskemi, sessiz veya aşikar olsun, elektrolit bozuklukları, asidoz, ve diğer mediyatörlere etkisi aracılığıyla elektrofizyolojik değişikliklere sebep olabilmektedir. Bu değişiklikler arasında ileti ve refrakterlikte bölgesel farklılıklar ve artmış otomatisite sayılabilir. Hipokalemi, artmış katekolamin düzeyleri, dijitaler ve antiaritmik ajanlar bu değişiklikleri daha belirgin hale getirebilir.

Her ne kadar ani ölümün en sık sebebi ventriküler taşiaritmiler olsa da, kalp yetersizliği hastalarında akut koroner olayların ani ölümdaki rolü de yadsınamaz. Akut koroner olay bulgularının (koroner trombüs, rüptüre olmuş plak, ve miyokard infarktüsü) sıklığı ve ani kardiyak ölüm (AKÖ) ile ilişkisi kalp yetersizliği olan 171 hastanın incelendiği bir çalışmada araştırılmıştır [70] . Anlamli koroner arter hastalığı olup ani ölen hastaların % 54'ünde akut koroner bulguya rastlanırken, koroner arter hastalığı olmayıp ani ölen hastaların yüzde 5'inde akut koroner bulgu saptanmıştır.

2.1.4.6. İlaçlar

Kalp yetersizliği tedavisinde kullanılan ilaçlar doğrudan veya dolaylı olarak aritmi oluşumuna katkıda bulunabilmektedir.

Sempatomimetik ilaçlar – dobutamin, pirbuterol ve salbutamol ile yapılan çalışmalarda bu ilaçları kullanan hastalarda ventriküler aritmi sıklığı ve/veya mortalitenin arttığı gösterilmiştir [71] .

Sempatomimetik ilaç kullanımı ayrıca aritmi nedeniyle hastaneye yatış sıklığını arttırmaktadır. Aritmi nedeniyle başvuran, 149 kalp yetersizliği hastasının incelendiği bir çalışmada, yüzde 22'si inhale veya sistemik bir sempatomimetik kullanırken, aritmi nedeniyle başvurusu olmayan eş grupta ise bu oran yüzde 11 olarak saptanmıştır [71] .

Göreceli olarak büyük iki çalışmada digoksinin konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda ventriküler aritmi sıklığını anlamlı olarak arttırmadığı gösterilmiştir [72, 73] . Diğer taraftan, miyokard infarktüsü sonrası kalp yetersizliği gelişen

hastalarda yapılmış iki adet retrospektif çalışma, kompleks ventriküler aritmisi olup dijitaler ile tedavi edilen hastalarda mortalite artışı bildirmektedir [74, 75] . Öte yandan miyokard infarktüsü sonrası hastalarda yapılan diğer çalışmalar bu sonucu desteklememiştir [76, 77] .

Kalp yetersizliğinde digoksinin etkisini araştıran en büyük çalışma olan DIG (Digitalis Investigation Group) çalışması, kalp yetersizliği olan 6800 hastayı randomize olarak digoksin ve plasebo kollarına ayırmıştır [78] . Bu çalışmada digoksinin kalp yetersizliği ile ilişkili olmayan mortalitede artışa sebep olduğu saptanmıştır. Buna aritmik mortalitede artışa yönelik bir eğilim de dahildir. Bu eğilim digoksin kolundaki hastalarda ilerleyici kalp yetersizliğine bağlı ölümlerde azalma tarafından dengelendiği için toplamda hasta sağkalımına etki etmemiştir.

2.1.5. Dilate Kardiyomyopati Klinik

Kalp yetersizliği veya kardiyomyopatisi olan hastaya yaklaşım tıbbi öykü, fizik muayene ve (tanıyı kesinleştirmek ve hastalığın aciliyetini, ciddiyetini ve de etiyolojisini değerlendirmek için) tanısal testleri içermektedir. Kalp yetersizliği olan hastayı değerlendirme ile ilgili öneriler ACC/AHA'nın 2005 tarihli kılavuzunda yayımlanmış ve 2009'da güncellenmiştir [42] . Ayrıca 2010 tarihli Heart Failure Society of America (HFSA) kılavuzu [79] ve 2006 ve 2012 tarihli European ESC kılavuzlarında [80, 81] da bu konuya değinilmektedir.

2.1.5.1. Kalp Yetersizliği Sınıflaması ve Evrelendirilmesi

Kalp yetersizliği şiddetini belirlemede yaygın olarak iki sınıflandırma kullanılmaktadır. Bunlardan biri semptomlar ve egzersiz kapasitesinin temel alındığı New York Heart Association (NYHA) fonksiyonel kapasite sınıflandırmasıdır [79] . NYHA sınıflandırmasının klinikte yararlı olduğu görülmüş ve randomize çalışmaların çoğunda rutin olarak kullanılmıştır. Diğer sınıflandırma ise kalp yetersizliğini yapısal değişiklikler ve semptomlar temelinde farklı evrelere ayıran ACC/AHA sınıflamasıdır. Evre A'da kalp yetersizliği gelişimi için yüksek riske sahip hastalar, Evre B'de kalp yetersizliğine yol açabilecek yapısal kalp hastalığı gelişmiş ancak semptom ve bulguları olmayan hastalar bulunmaktadır. Belirgin kalp yetersizliği bulunan hastaların hepsi C ve D evrelerindedir [79] .

NYHA İşlevsel Sınıflandırması:

Sınıf I: Fiziksel hareket kısıtlanması yok. Olağan fiziksel etkinlik beklenenin üzerinde halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yol açmaz.

Sınıf II: Hafif hareket kısıtlanması var. Dinlenme halinde rahat ancak olağan fiziksel etkinlik halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yol açar.

Sınıf III: Belirgin hareket kısıtlanması var. Dinlenme halinde rahat ancak olağan düzeyin altında fiziksel etkinlik halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yol açar.

Sınıf IV: Rahatsızlık duymadan herhangi bir fiziksel etkinlik sürdürülemez. Dinlenme sırasında semptomlar vardır. Herhangi bir düzeyde fiziksel aktivite yapılması durumunda rahatsızlık daha da artar.

ACC/AHA Kalp Yetmezliği Evreleri:

Evre A: Kalp yetmezliği gelişme riski yüksek, risk faktörlerinin varlığı (HT, DM vs) söz konusudur. Saptanan herhangi bir yapısal ya da işlevsel anormallik yok; herhangi bir bulgu ya da semptom yoktur.

Evre B: Kalp yetersizliği gelişmesiyle yakından bağlantılı yapısal kalp hastalığı vardır, ancak kalp yetersizliğine ait herhangi bir bulgu ya da semptom yoktur.

Evre C: Semptomatik kalp yetersizliği ve altta yatan yapısal kalp hastalığı vardır.

Evre D: Maksimum tıbbi tedaviye rağmen ilerlemiş gelişmiş yapısal kalp hastalığı ve dinlenme halinde saptanmış kalp yetersizliği semptomları var.

2.1.5.2. Farmakolojik Tedavi

Farmakolojik tedavinin hedefleri arasında semptomları düzeltmek, miyokard işlev bozukluğunun ilerlemesinin yavaşlatılması veya geriye döndürülmesi ve mortalitenin azaltılması vardır. Temel hedef semptomları düzelmek olsa da, ilaç dozları hedef dozlara ulaşılan kadar tolere edildiği ölçüde yükseltilmelidir. Kalp yetersizliği tedavisine ek olarak verilen ilaçlar aritmileri, embolik olayları önlemeye ve anemi gibi alevlenmeye sebep olan diğer faktörleri tedavi etmeye yöneliktir.

Digoksin, diüretikler, beta blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB) semptomatik düzelme sağlayan ilaçlardır. Sağkalımı artırdığı gösterilmiş ilaçlar ise diüretikler, beta

blokerler, ADE inhibitörleri, ARB'ler hidralazin-nitrat kombinasyonu ve aldosteron antagonistleridir [42, 80] .

PROVED (Prospective Randomized Study of Ventricular Function and Efficacy of Digoxin) ve RADIANCE (Randomized Assessment of Digoxin and Inhibitors of Angiotensin-Converting Enzyme) çalışmalarının verileri ADE inhibitörü, digoksin ve diüretiklerden oluşan kombinasyon tedavisinin kullanımını desteklemiştir [82] . İzleyen çalışmalar ise bu kombinasyona beta bloker ve spironolaktonun eklenmesinin ek yarar sağladığını göstermiştir.

Diüretikler. – Sodyum ve su tutulumu pulmoner ve periferik ödeme yol açarak konjesyon bulgularına sebep olmaktadır. Sıvı yüklenmesi ve bunun sonucu olarak semptomların kontrol altına alınması diüretik tedavisi ile mümkündür. Diüretik tedavi ile semptomlar saatler veya günler içinde kontrol altına alınabilmektedir.

Her ne kadar diüretiklerin etkinliği ile ilgili veriler kısıtlı olsa da, birkaç küçük çalışmanın meta analizinde diüretiklerin mortalite ve kalp yetersizliğinde kötüleşme nedeniyle yatışlarda azalmaya neden oldukları gösterilmiştir [83] . ACC/AHA'nın kalp yetersizliği kılavuzuna göre diüretik tedavisinin hedefi jüğüler venöz basınçta yükselme ve periferik ödem gibi sıvı tutulumunun klinik bulgularını ortadan kaldırmaktır [42] .

ADE inhibitörleri . – ADE inhibitörleri sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan hastalarda sağkalımı uzatmaktadır. Bu etkileri asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda olduğu kadar [84] orta veya ciddi kalp yetersizliği hastalarında da gösterilmiştir [17, 85-87] . Asemptomatik veya semptomatik sol ventrikül disfonksiyonu olan tüm hastalara bir ADE inhibitörü başlanmalıdır. Tedaviye düşük dozlar ile başlamak hipotansiyon ve azotemi riskini azaltacaktır [88]. Düşük doz tolere edildiği takdirde, haftada veya iki haftada bir hedef dozlara ulaşılan kadar kademeli olarak artırılması önerilmektedir. Bu yüksek dozlar ADE inhibitörlerinin etkilerinin kanıtlandığı çalışmalarda kullanıldığı için önerilmektedir [42] . Hedef dozlar tolere edilmediği takdirde düşük doz ile tedaviye devam edilmelidir, yüksek ve düşük dozlar arasında etkinlik bakımından çok büyük bir fark olmadığı gibi görünmektedir [42, 89] .

Beta blokerler. – En azından belirli beta blokerler, özellikle karvedilol, metoprolol süksinat ve bisoprolol, NYHA sınıf II ve III [90-92] ve büyük olasılıkla sınıf IV hastalarda sağkalım ve olaysız sağkalımı artırmaktadır [93, 94] . Pindolol ve asebutolol gibi intrinsik sempatomimetik aktivitesi olan beta blokerlerden kaçınılması önerilmektedir [92] . Kalp yetersizliği hastalarında yürütülen beta bloker çalışmaları ADE inhibitörü kullanmakta olan hastalarda yürütülmüştür, dolayısıyla beta blokerlerin faydalı etkisi ADE inhibitörlerin etkisine ek bir etkidir [95] .

Beta blokerler için göreceli kontraendikasyonu (bradikardi, atriyoventriküler ileti bozukluğu, semptomatik hipoperfüzyon, astım veya havayolları hiperreaktivitesi öyküsü, periferik arter hastalığı, vb) olan hastalar kontrollü çalışmalara alınmamıştır. ACC/AHA kılavuzları öyküde veya başvuru anında kalp yetersizliği semptomları ve düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) olan tüm hastalarda kontraendike olmadıkça mortaliteyi azalttığı kanıtlanmış beta blokerlerden birisinin (karvedilol, yavaş salımlı metoprolol süksinat veya bisoprolol) başlanılmasını önermektedir [42] . 2006 tarihli HFSA kılavuzu da kalp yetersizliği ve LVEF < % 40 olan hastalar için benzer bir öneride bulunmaktadır [79] .

Aldosteron antagonistleri. – Spironolakton ve eplerenonun seçilmiş kalp yetersizliği hastalarında sağkalımı uzattığı randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir [96-98] . ACC/AHA kılavuzları orta veya ciddi kalp yetersizliği ve düşük LVEF'si olup böbrek fonksiyonları ve plazma potasyum düzeyi açısından yakın bir şekilde izlenebilecek hastaların tedavisine bir aldosteron antagonisti eklenebileceğini önermektedir [42] .

Spironolaktonun endokrin yan etkileri androjen ve progesteron reseptörlerin selektif olmayan bir şekilde bağlanmasından kaynaklanmaktadır. Eplerenon mineralokortikoid reseptörü için daha özgül bir môleküldür, bu nedenle endokrin yan etki sıklığı çok daha düşüktür. Aldosteron anatagonisti başlanan hastalarda, başlangıç tarihinden bir veya iki hafta sonra, takiben de periyodik olarak serum potasyum ve kreatinin düzeylerine bakılmalıdır.

Anjiyotensin II reseptör blokerleri . – Doğrudan karşılaştırıldıklarında ARB'lerin ADE inhibitörleri kadar etkili veya hafif düzeyde daha az etkili oldukları gösterilmiştir [99, 100] . CHARM (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity)-Alternative çalışmasında NYHA II veya III

kalp yetersizliği olup, genel olarak öksürük nedeniyle ADE inhibitörlerini tolere edemeyen hastaların kandesartandan fayda gördüğü gösterilmiştir [101] . ACC/AHA kılavuzları ADE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalarda ADE inhibitörlerine alternatif olarak sınıf IIa öneri olarak ARB'lerin kullanılmasını önermektedir [42] .

Digoksin. – Digoksin, kalp yetersizliği ve sistolik disfonksiyonu olan hastalarda semptomları (halsizlik, egzersiz intoleransı ve nefes darlığı gibi) kontrol altına almak amacıyla verilmektedir. DIG çalışmasında, digoksin tedavisi hastaneye yatışlarda anlamlı bir azalma yol açarken, toplam mortalitede azalmaya neden olmamıştır [78] . Bununla birlikte takip eden alt grup analizleri digoksinin serum digoksin düzeyine bağlı olarak sağkalıma da katkıda bulunabileceğini göstermiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, serum digoksin düzeyi erkeklerde 0.5 – 0.8 ng/ml arasında olduğu takdirde sağkalımın anlamlı düzeyde arttığı ve serum düzeyinin \geq 1.2 ng/mL'nin üzerine çıktığında mortalitede anlamlı artış olduğu gösterilmiştir [102] . Benzer bir etki de serum digoksin düzeyleri 0.5 – 0.9 mg/mL arasında tutulduğu takdirde kadınlarda da gözlenmiştir [103] . Sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda, semptomatik tedavi için digoksin kullanımı ACC/AHA kılavuzlarında da önerilmektedir[42] .

Kalp yetersizliği ilaçlarının ventriküler aritmiler üzerine etkisi.- Kalp yetersizliği tedavisinde kullanılan ilaçların çoğu aritmik ölüm sıklığını da etkilemektedir.

Beta blokerlerden görülen faydanın önemli bir bölümü ani kardiyak ölüm sıklığında anlamlı bir azalmaya sebep olmalarından kaynaklanmaktadır [90, 91, 104]. MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Chronic HF) çalışmasında, plasebo alan hastalarla karşılaştırıldığında, metoprolol kullanan hastalarda anlamlı düzeyde daha düşük oranda ani kardiyak ölüm gözlenmiştir (% 3.9'a karşı % 6.6) [91] . Aynı çalışmada kalp yetersizliğinde kötüleşme nedeniyle ölümlerde gözlenen fark ise % 1.5'e karşı % 2.9 olarak bulunmuştur. Benzer şekilde CIBIS-II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II) çalışmasında da beta blokerlerden gözlenen fayda temel olarak AKÖ'lerin önlenmesinden kaynaklanmıştır (% 3.6'ya karşı % 6.3) [104] . ADE inhibitörleri Kalp yetersizliğinin tüm evrelerinde sağkalımı artırmaktadır. Ancak bu ilaçların AKÖ'yü önleyip önlemedikleri

tartışmalıdır. CONSENSUS, SOLVD ve SAVE (Survival and Ventricular Enlargement) gibi büyük çalışmalarda ADE inhibitörlerinin AKÖ'lerde minimal bir azalma ile veya azalma olmaksızın temelde KY ilerlemesini yavaşlatarak yarar sağladıkları gözlenmiştir [17, 85, 105, 106] . Öbür taraftan V-HeFT II (Vasodilator Heart Failure Trial), TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation) ve AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy) çalışmalarında AKÖ oranlarında anlamlı bir azalma gözlenmiştir [86, 107-109] . Kalp yetersizliği hastalarında en büyük ARB çalışması olan CHARM'da kandesartan kullanan hastalarda sağkalımda belirgin bir artış saptansa da AKÖ ile ilgili veri bildirilmemiştir [110] . Losartan ile kaptoprili karşılaştıran bir çalışma olan ELITE II (Losartan Heart Failure Survival Study) çalışmasında ise losartan ile AKÖ oranlarında istatistiksel anlamı olmayan hafif bir artış gözlenmiştir [99] . Bu verilere dayanarak ARB'lerin KY hastalarında AKÖ sıklığına bir etkisi olmadığı söylenebilir.

Spironolakton ve eplerenon ciddi KY'si olan hastalarda toplam mortalite ve AKÖ'yü anlamlı düzeyde azaltmaktadır [96, 111] . Bu ilaçlar aynı zamanda ventriküler ekstrasistol ve sürekli olmayan ventriküler taşikardi sıklığını da azaltmaktadır [112] . Bu etkiler büyük ihtimalle aldosteronun kalp üzerine etkisinde azalmanın ve/veya daha yüksek serum potasyum düzeylerinin bir yansımasıdır. DIG çalışmasında **digoksinin** pompa yetersizliğine bağlı mortaliteyi azalttığı ancak istatistiksel olarak anlamlı olmasa da aritmik mortalite sıklığını artırdığı gösterilmiştir [78] . Benzer şekilde, beta adrenerjik agonistler ve milrinon gibi fosfodiesteraz inhibitörleri dahil diğer inotrop ajanlar ile de proaritmik etki gözlenmiştir [113] . DEFINITE (Defibrillators in Nonischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation) çalışmasının verilerinin retrospektif bir analizinde **statinlerin** iskemik olmayan kardiyomiyopatisi olan hastalarda AKÖ insidansını azalttığı gösterilmiştir [114] .

2.1.5.3. Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi

Kalp yetersizliği hastalarının birçoğu, uygulanan farmakolojik tedaviye yanıt vermektedir. Böylece hem yaşam kalitesi düzelmekte hem de yaşam süresi uzamaktadır. Ancak bir kısım hastada optimal medikal tedaviye rağmen

semptomlarda düzelme gözlenmemektedir. Bu hastalarda tedavi seçeneklerinden biri de kardiyak resenkronizasyon tedavisidir. Hem atrioventriküler hem de intraventriküler iletim gecikmeleri, altta yatan kardiyomiyopatisi olan hastalarda sol ventrikül işlev bozukluğunu arttırır. KRT olarak bilinen uyarı yönteminin klinik uygulamalarına 1994'te başlanmıştır. KRT tedavisinin hedefi ileri derece kalp yetmezliği olan hastalarda semptomları ve fonksiyonel durumu iyileştirmektir. Yapılan çok merkezli randomize çift kör çalışmalar (COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure), CARE-HF (Cardiac Resynchronization-Heart Failure)), KRT'nin optimal medikal tedaviye rağmen semptomatik olan, QRS \geq 120 msn ve ejeksiyon fraksiyonu azalmış hastalarda semptomları ve egzersiz kapasitesini iyileştirdiğini ve hastane yatışlarını azalttığını göstermiştir. Her iki çalışmanın mortalite üzerine olan etkileri değerlendirildiğinde kardiyak resenkronizasyon tedavisinin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir [115, 116] .

Her ne kadar kardiyak resenkronizasyon tedavisi ileri evre kalp yetersizliği olan hastalarda mortaliteyi ve morbiditeyi azaltan bir tedavi seçeneği olsa da hastaların yaklaşık % 25'inde KRT ile semptomlarda düzelme gözlenmemektedir.

2.1.5.4. Ani Kardiyak Ölüm – Birincil Koruma

Dilate kardiyomiyopati ve kalp yetersizliği hastalarında ventriküler aritmiler sık görülmektedir. Bu aritmiler asemptomatik erken ventriküler atımlar şeklinde olabileceği gibi, ani kardiyak ölüme sebep olabilecek sürekli ventriküler taşikardi veya ventriküler fibrilasyon şeklinde de ortaya çıkabilmektedir.

Dilate kardiyomiyopati hastalarında başlıca ölüm nedenleri ilerleyici pompa yetersizliği, beklenmeyen ani kardiyak ölüm ve kalp yetersizliğinde klinik kötüleşme sürecinde ani kardiyak ölüm şeklinde sayılabilir. Kesin oranları hastalığın ciddiyetine göre değişse de her biri ölümlerin üçte birinden sorumlu olacak şekilde ana sebepler ilerleyici pompa yetersizliği, beklenmeyen ani kardiyak ölüm ve kalp yetersizliğinde klinik kötüleşme sürecinde ani kardiyak ölüm şeklinde sınıflabilmektedir [117] . Daha ciddi kalp yetersizliğinde daha yüksek toplam mortalite ve ani kardiyak ölüm oranları görülse de bu hastalarda ani kardiyak ölümlerin toplam ölümlere oranı daha düşüktür. Bu durum MERIT-HF çalışmasında gösterilmiştir [91]. Bu çalışmada

fonksiyonel sınıf kötüleştikçe ani kardiyak ölüm oranları artarken (NYHA sınıf II, III ve IV için sırasıyla % 6.3, % 10.5 ve % 18.6), bu değerlerin toplam mortaliteye oranının azaldığı gösterilmiştir (sırasıyla % 64, % 59 ve % 33). AIRE çalışmasında ani ölen hastaların % 45'inde ölümden önce ciddi veya kötüleşen kalp yetersizliği olduğu, ani ölümlerin de sadece %39'unun aritmiye bağlı olduğu gösterilmiştir [109]. MADIT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial) II çalışmasının kontrol kolunda kardiyak olduğu düşünülen 72 ölüm bildirilmiştir [118]. Bu ölümlerin % 31'i semptom başlangıcından itibaren 1 saat içinde, % 36'sı semptom başlangıcından itibaren 1 saat veya daha uzun bir süre sonra ortaya çıkarken % 33'ü şahitsiz ölüm olarak bildirilmiştir. ICD kolunda, cihazın devreye girmesi semptomun ortaya çıkmasından sonraki 1 saat içindeki ve şahitsiz ölümleri önlemiştir, bu da ölümcül aritmileri olan hastaların çoğunun bu gruba dahil olduğunu düşündürmektedir [118].

2006 tarihli ACC/AHA/ESC ventriküler aritmi ve ani kardiyak ölüm kılavuzu ve 2012 tarihli ACC/AHA/HRS kalp ritim bozukluklarının cihaz tedavisi ile ilgili kılavuzu ani kardiyak ölümü atlatan hastalara ICD implante edilmesi önermekte (ikincil koruma); aynı kılavuzlar stabil sürekli VT'si olan hastaların da ani kardiyak ölüm açısından yüksek riskte olduğunu ve ICD implante edilmesi gerektiğini önermektedir [119, 120].

MUSTT (Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators) ve MADIT çalışmalarında, profilaktik ICD implantasyonunun eski MI'ı ve orta veya ciddi sol ventrikül difonksiyonu olan hastalarda toplam mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. MUSTT ve MADIT-I çalışmalarına LVEF'si < % 35 veya < % 40, NSVT'si olan ve EPS'de sürekli VT indüklenebilen hastalar alınmıştır [6, 121]. Daha sonra yapılan MADIT-II çalışmasına ise, NSVT'i olup olmadığına bakılmaksızın ve de EPS yapılmadan LVEF'si < % 30 olan hastalar alınmıştır [122]. SCDHeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) çalışmasında ise LVEF'si < % 35 (ortanca LVEF % 25) ve fonksiyonel sınıfı NYHA II veya III olan 2521 kalp yetersizliği hastası randomize bir şekilde ICD tedavisi, amiodaron ve plasebo kollarına ayrılmıştır [123]. % 52'sinde iskemik kökenli kardiyomiyopati olan hastaların ortanca 46 ay izlenmesi sonucunda ICD tedavisi toplam mortaliteyi, plaseboya göre anlamlı düzeyde azaltmıştır (toplamda % 29'a karşı % 36);

amiodaron tedavisinin ise sağkalıma bir katkısı olmadığı gösterilmiştir. ICD tedavisinin yaşam kalitesine olumsuz bir etkisi olmadığı gibi kısa süreli psikolojik düzelme sağladığı da gösterilmiştir [124] .

ICD ile birincil korumayı inceleyen erken çalışmalara iskemik olmayan kardiyomiyopati hastaları alınmadığından ve idiyopatik veya iskemik olmayan kardiyomiyopati hastalarının alındığı küçük çaplı ilk çalışmalar olan CAT (Cardiomyopathy Trial) ve AMIOVIRT (Amiodarone versus Implantable Defibrillator) çalışmalarında hastalar ICD tedavisinden fayda görmediğinden; bu hatsala grubunda ICD tedavisi için uygun hasta seçimi kriterlerinin gelişmesi daha zor olmuştur [125, 126] . Ancak daha sonra yapılan daha büyük ölçekli çalışmalar ve bir meta analiz iskemik olmayan DKMP'si olan seçilmiş hastaların ICD implantasyonundan fayda gördüğünü göstermiştir [127] .

SCDHeFT çalışmasında, iskemik ve iskemik olmayan hastalar eşit derecede fayda görmüştür [123] . SCDHeFT'ten önce yayımlanan ve 1854 hastanın incelendiği bir meta analizde de ICD'nin medikal tedavi ile karşılaştırıldığında tüm nedenlere bağlı mortalitede azalmaya neden olduğu saptanmıştır (rölatif risk 0.69, % 95 G.A. 0.55-0.87) [128] .

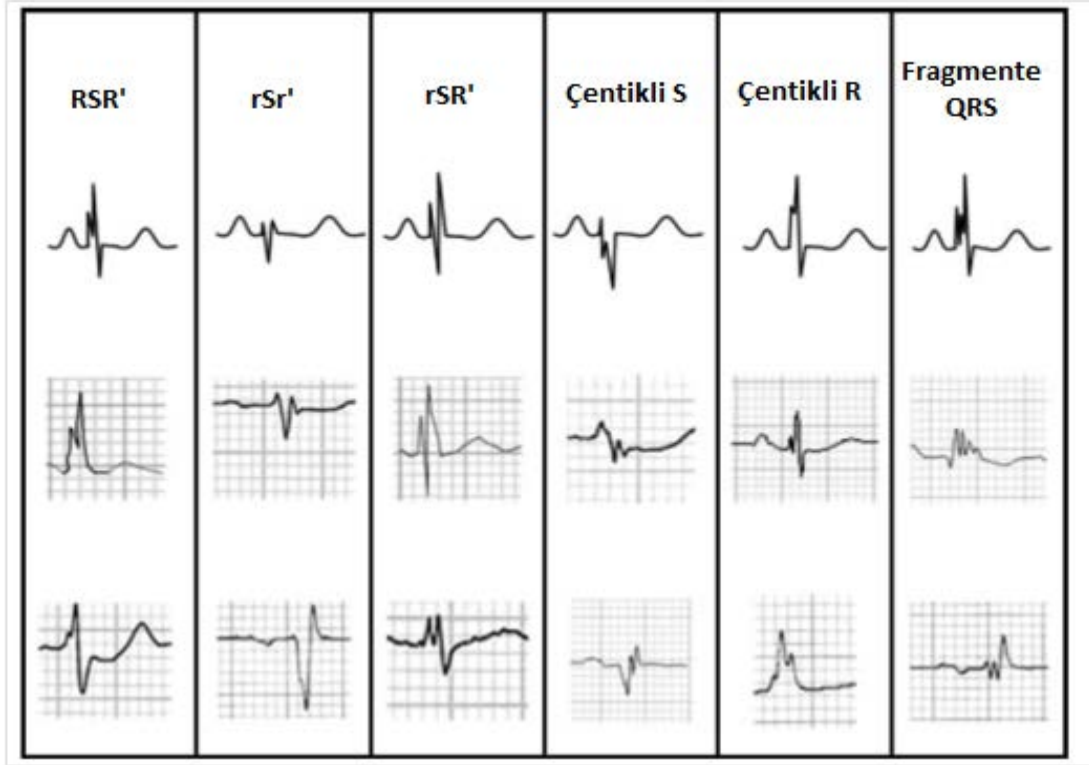
DEFINITE çalışmasının iskemik olmayan DKMP hastalarında hastalığın süresi ile ICD'den görülen fayda arasındaki ilişkiyi inceleyen bir post-hoc analizinde, tanı almasından sonra üç aydan uzun süre geçmiş olan hastalar ile tanı almasından sonra üç ay geçmemiş hastaların ICD implantasyonundan benzer düzeyde mortalite yararı gördüğü saptanmıştır [127] .

Dolayısıyla, her ne kadar LVEF zamanla düzelebilmekte ise de ilk aylar boyunca artmış bir AKÖ riski vardır.

2.2. FRAGMENTE QRS

Fragmente QRS, 2006 yılında Das ve ark. tarafından, rutin 12 derivasyonlu EKG'de (filtre aralığı 0.15–100 Hz, AC filtresi 60 Hz, 25 mm/s, 10 mm/mV) majör bir koroner arterin besleme bölgesine uyan 2 ardışık derivasyonda ek bir R dalgasının varlığı (R') veya R veya S dalgasının ucunda çentiklenme varlığı veya birden fazla R' varlığı şeklinde tanımlanan bir depolarizasyon bozukluğudur (şekil

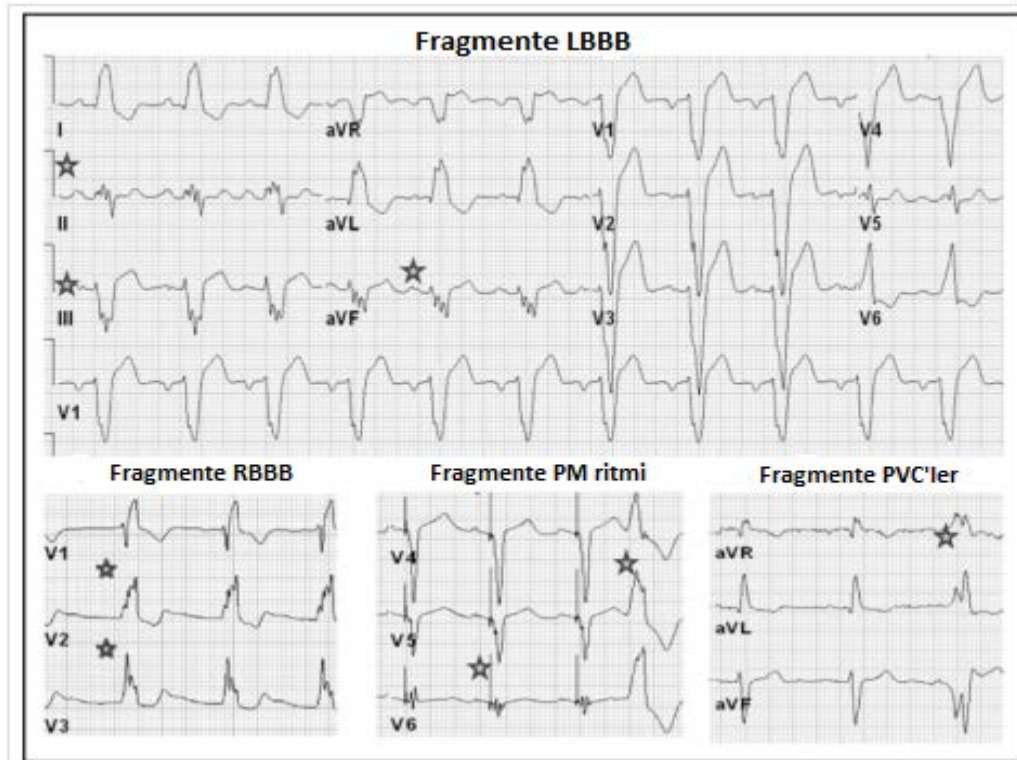
2.1) . Tipik dal bloğu paternleri ve inkomplet RBBB bu tanımın dışında tutulmuştur [14] .



Şekil 2.1. Fragmente QRS örnekleri Das ve ark. [16] 'ndan alınmıştır. Bu şekilde çeşitli RSR' paternleri dahil değişik fragmente QRS morfolojileri gösterilmiştir. RSR'. RSR' paterni sağ göğüs derivasyonlarında (V1 ve V2) olup QRS genişliği 100 ms'nin (inkomplet RBBB) veya 120 ms'nin üzerinde (RBBB) veya RSR' paterni lateral derivasyonlarda (DI, V5, V6) olup QRS genişliği 120 ms'nin üzerinde olduğu durumlarda RBBB veya LBBB olarak tanımlanıp fQRS tanımının dışında tutulmuştur; RSR' paterninin mid prekordiyal veya inferior derivasyonlarda bulunması ise fQRS olarak tanımlanmaktadır.

Daha sonra bu tanım ana dal blokları, prematür ventriküler kompleksler ve pil (PM) ritmindeki QRS kompleksleri (pQRS) gibi geniş QRS (>120 ms) varlığında fQRS'i kapsayacak şekilde genişletilmiştir. Dal bloklarında zaten ardışık iki derivasyonda 2 çentiklenme veya tepe olduğundan, R veya S dalgasında >2 çentiklenme olması şeklinde tanımlanmıştır. Benzer şekilde PVC'ler ve pQRS'lerde

ardışık 2 derivasyonda da >2 çentiklenme olması şeklinde tanımlanmıştır. Ayrıca PVC'lerde ardışık iki derivasyonda iki tepe arasında >40 ms olması durumunda 2 çentiklenme olması da fragmente geniş QRS (f-wQRS) olarak adlandırılmıştır (Şekil 2.2) [15]. QRS komplekslerinin fragmentasyonunun, KAH şüphesi olan hastalarda miyokardiyal skar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir; bu durum hem dar hem de geniş QRS kompleksleri için geçerlidir [14, 15].



Şekil 2.2. Fragmente geniş QRS örnekleri. Das ve ark. [15] 'ndan alınmıştır. Fragmente dal bloklarında ve fragmente pil ritminde ikiden fazla R' veya çentik vardır. Fragmente PVC'de ise aralarında 40 ms'den fazla mesafe olan ikiden fazla R tepesi vardır.

2.2.1. Miyokardiyal Skar Belirteci Olarak Fragmente QRS

Miyokardiyal skarın çevresinde oluşan zikzak ileti QRS kompleksinde çoklu zirveler oluşturarak fQRS'e neden olabilmektedir [14, 15, 129, 130]. Reddy ve ark. dal bloğu yokluğunda sol prekordiyal derivasyonlarda fQRS olmasının sol ventriküler anevrizma ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir [131]. Fragmente QRS'in

tanımlandığı ve 2006'da yayımlanan çalışmada fQRS'in eski miyokard infarktüsü belirteci olduğu, ve bu konuda Q dalgasına göre daha yüksek duyarlılık ve negatif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir [14] . Fragmente geniş QRS'in tanımlandığı çalışmada da f-wQRS'in bilinen koroner arter hastalığı veya koroner arter hastalığı şüphesi olan hastalarda miyokardiyal skarın orta düzeyde duyarlı ve yüksek düzeyde özgül bir işareti olduğu saptanmıştır [15] . Single photon emission computed tomography (SPECT) kullanılarak saptanan miyokardiyal skarı öngörmede Q dalgası ile fQRS'in karşılaştırıldığı bu çalışmalarda anteriyor derivasyonlarda (V1-V5) fQRS olması ön duvarda (sol ön inen arter sulama bölgesi), lateral derivasyonlarda (V6, DI, aVL) olması lateral bölgede (sol sirkumfleks arter arter sulama bölgesi), inferiyor derivasyonlarda (DII, DIII ve aVF) olması ise inferiyor bölgede (sağ koroner arter sulama bölgesi) skar olduğuna işaret ettiği gösterilmiştir [14, 15, 132] . Benzer şekilde dilate kardiyomiyopati, kardiyak sarkoidoz veya onarılmış Fallot tetralojisi hastaları arasında bazal EKG'sinde fQRS olan hastaların kardiyak manyetik rezonans görüntülemelerinde (MRG) daha yüksek oranda bozulmuş geç gadolinyum tutulumu olduğu da gösterilmiştir [133-135] .

Öte yandan 2010 yılında yayımlanan ve KAH veya KAH şüphesi olan 460 hastanın dahil edildiği bir çalışmada fQRS'in de Q dalgalarının da nükleer görüntüleme ile saptanan miyokardiyal skarı saptamada duyarlılığının ve özgüllüğünün düşük olduğu saptanmıştır [136] . Benzer şekilde 86 iskemik olmayan DKMP hastasının değerlendirildiği bir çalışmada fQRS'i olan hastaların (53 hasta, % 61.6), fQRS'i olmayan hastalara oranla kardiyak MRG'lerinde gecikmiş gadolinyum tutulumu açısından fark saptanmasa da fQRS'i olan hastaların mortalite oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur [137] .

2.2.2. Ventriküler Aritmi ve Mortalite Öngördürücüsü Olarak Fragmente QRS

Miyokardiyal skarın reentran ventriküler aritmiler için substrat olduğu bilinmektedir. Fragmente QRS'in ventriküler aritmileri öngörebileceği hipotezi de bu bilgiye dayanmaktadır.

2008 yılında yayımlanan ve fargmente geniş QRS'in tanımlandığı çalışmada f-wQRS'in mortalitenin bağımsız bir öngördürücüsü olduğu da bulunmuştur [15] .

879 hastanın incelendiği bu çalışmada f-wQRS'in miyokardiyal skar için duyarlılığı, özgülüğü, pozitif prediktif değeri ve negatif prediktif değeri sırasıyla % 87, % 93, % 92 ve % 88 olarak bulunmuştur. f-BBB, f-PVC, ve f-pQRS'in miyokardiyal skarı saptamada duyarlılıkları ve özgüllükleri sırasıyla % 89 ve % 94, % 81 ve % 88, ve % 90 ve % 96 olarak saptanmıştır. f-wQRS'in yaş, LVEF ve diyabet için düzeltme yapıldıktan sonra da mortaliteyi öngördüğü bulunmuştur [15] .

2007 yılında yayımlanan başka bir çalışmada ise KAH açısından değerlendirilen 998 hastada tüm nedenlere bağlı mortalitenin (% 34'e karşı % 26) ve kardiyak olay (MI, kardiyak ölüm, revaskularizasyon) oranının (% 50'ye karşı % 28) fQRS'i olanlarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır [16] . Bu yayından yaklaşık bir sene sonra, birincil profilaksi için ICD implantasyonu yapılan 361 hastanın (çoğu KAH) incelendiği bir çalışmada fQRS varlığının ilk aritmik olaya kadar geçen süreyi anlamlı oranda kısalttığı saptanmıştır [129] . Pietrasik ve ark.[138] Q dalgalı MI öyküsü olan hastalar arasında EKG'sinde fQRS olanların, olmayanlarla karşılaştırıldığında yaklaşık iki kat daha fazla oranda (risk oranı 2.68, $p < 0.005$) tekrarlayan kardiyak olay (kardiyak ölüm, ölümcül olmayan MI) geçirme riski olduğunu göstermişlerdir [138] . Tamura ve arkadaşları [139] da 178 hastanın alındığı bir çalışmada fQRS'li derivasyon sayısının kardiyak ölüm veya kalp yetersizliği için hospitalizasyonu öngördüğünü saptamışlardır. Bu durum özellikle 3 veya daha fazla derivasyonda fragmentasyon olduğu durumlarda daha belirgindir [139] .

Öte yandan 2010 yılında yayımlanan ve LV disfonksiyonu olan 842 hastanın alındığı çok merkezli prospektif bir çalışmada ise fQRS varlığının aritmiye veya tüm nedenlere bağlı mortaliteyi artırmadığı bildirilmiştir [13] . Birincil koruma için 394 iskemik ve iskemik olmayan DKMP hastasının incelendiği bir çalışmada da bazal EKG'de fQRS'in olması mortalite veya ICD tedavisi olasılığını öngörmediği bulunmuştur [140] .

İskemik olmayan kardiyomiyopatili hastalarda fQRS sıklığı tam olarak araştırılmamıştır; ancak birincil ve ikincil koruma için ICD takılan hastaların 12 derivasyonlu EKG'lerinde sık bir bulgudur. 1999 yılında yapılan ve iskemik olmayan kardiyomiyopatili hastaların alındığı bir çalışmada, yüksek duyarlılıklı bir

amplifikatör kullanılarak altı unipolar sol prekordiyal derivasyonda QRS fragmentasyonu kaydedilmiştir [141] . Kalp hastalığı olmayan normal bireylerle karşılaştırıldığında bu küçük dalgaların PVC'leri ve ani kardiyak ölümü öngördüğü saptanmıştır. İskemik olmayan kardiyomiyopatisi olup birincil veya ikincil koruma için ICD takılan 105 (ortalama yaş 58.7 ± 15.5) hastanın incelendiği bir çalışmada 54 (% 51) hastanın EKG'sinde fQRS varlığına rastlanmıştır [132] . Bu çalışmada 21.6 ± 21.9 aylık bir ortalama izlem süresi sonrasında fQRS grubunda 29 (% 53.4) hasta ICD tedavisi (ATP ve/veya ICD şoku) alırken, fQRS'i olmayan hastalardan sadece 5'i (% 10) ICD tedavisi almıştır ($p < 0.001$). ICD tedavisi ve mortaliteden oluşan birleşik sonlanım noktası da fQRS'i olan hastalarda daha sık gözlenmiştir (%70'e %17.6, ($p < 0.001$)). Mortalite oranı ise fQRS grubunda %24 olarak bulunurken, diğer grupta %14 olarak saptanmıştır ($P = 0.18$) [132] . Bu çalışmada ICD ile tedavi edilen aritmik olaylar önlenmiş ani kardiyak ölüm olarak yorumlanmıştır. Ancak iskemik olmayan DKMP hastalarında uygun ICD şoklarının AKÖ'den daha sık gözlendiği de unutulmamalıdır. Bu da sürekli olmayan VT ataklarının da bu hastalarda sık ortaya çıktığını düşündürmektedir [142] . 128 idiyopatik DKMP hastasının incelendiği ve 2011'de yayımlanan bir çalışmada da fQRS'in toplam mortalite ve ventriküler taşiaritmiden oluşan birleşik sonlanım noktasını öngörmede başarılı olduğu bulunmuştur [143] .

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Çalışmaya Şubat 2002 – Mart 2012 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında iskemik olmayan DKMP tanısı alan ve birincil koruma için ICD veya ICD özelliği olan KRT implante edilen ve en az altı ay sonra PM kontrolü yapılan 185 hasta alınmıştır. Altı aydan önce sonlanım noktasına (ventriküler taşiaritmi için ICD tedavisi (ATP veya şok) veya ölüm) ulaşan ve sonrasında takibi olmayan hastalar da çalışmaya alınmıştır. İskemik kalp hastalığına veya kapak hastalığına bağlı DKMP'si olup birincil koruma için ICD implante edilen hastalar ve ikincil koruma için cihaz takılan hastalar dışlanmıştır. Hastaların üçünün dosyalarında EKG kaydı olmadığı, beşinin dosyasında PM kontrolü raporları olmadığı ve sistemde kayıtlı olan telefon numaralarına ulaşamadığı için beşinin de EKG kaydı değerlendirilemeyecek durumda olduğu için analiz dışı bırakılmıştır. Geriye kalan 172 hasta analize edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri, varsa DKMP'lerini açıklayacak etiyolojik faktörler, cihaz implantasyonu sırasındaki NYHA fonksiyonel sınıfları, EKG'leri, ekokardiyografik verileri, glomerüler filtrasyon hızları (GFR) ve ilaç kullanım durumlarına ilişkin bilgiler dosyalarından elde edilmiştir. Yine hasta dosyalarından PM/ICD kontrol raporları, PM implantasyonu sonrası yatışı olan hastaların epikrizlerinden aritmik olaylar ile ilgili kayıtlar ve mortalite kayıtlarına ilişkin bilgiler toplanmıştır. Sistemde/dosyada mortalite kaydı olmayan tüm hastalara veya yakınlarına telefon ile ulaşılmış ve hayatta olup olmadıkları ve şok alıp almadıkları öğrenilmiştir. Hastane dışında ölen hastaların yakınlarından bilgi alınmış, başka hastanede ölen hastaların o yatışları ile ilgili belgelerin getirilmesi istenmiştir. Sistemde/dosyalarında PM/ICD kontrolü olmayan hastalar PM/ICD kontrolü için çağırılıp cihazları kontrol edilmiştir.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri

İskemik kalp hastalığına bağlı DKMP

Kalp kapak hastalığına bağlı DKMP

İkincil koruma için ICD implante edilen hastalar

Hipertrofik kardiyomyopati nedeniyle ICD implante edilen hastalar

Aritmojenik sağ ventriküler kardiyomyopati nedeniyle ICD implante edilen hastalar

Hasta dosyasında EKG kaydı olmaması veya değerlendirilmeyecek durumda olması

3.2. Elektrokardiyografi

Tüm hastaların dosyalarından implantasyonun yapıldığı yatışı sırasında çekilen EKG'ler değerlendirmeye alınmıştır. Kurumumuzda rutin EKG'ler 0.15–100 Hz filtre aralığında, AC filtresi 60 Hz olarak, 25 mm/s süpürme hızında, 10 mm/mV amplitüdde çekilmektedir. Dolayısıyla araştırmada değerlendirilen EKG'ler de bu teknik özellikleri taşımaktadır. Tüm EKG'ler büyüteç aracılığıyla hastaların klinik sürecine kör 2 bağımsız araştırmacının görüş birliği ile değerlendirilmiştir. İnter- ve intra – observer konkordans sırasıyla %97.4 ve %97.1 olarak hesaplanmıştır.

EKG'lerden bazal ritim (paroksizmal veya persistan AF'si olan hastalar için değerlendirilen EKG'de gözlenen ritim kaydedilmiştir), QRS genişliği, intraventriküler ileti bozukluğu varlığı ve tipi, bazal EKG'si dar QRS'li olan hastalar için fQRS varlığı ve yaygınlığı, geniş QRS'li olan veya bazal EKG'si olmayıp (dosyalarında olmadığı için veya tam blok olup PM'ye bağımlı olan hastalar için) pil ritmi sırasında çekilen EKG'si olan hastalar için f-wQRS varlığı ve yaygınlığı değerlendirilmiştir.

3.2.1. Ritim Değerlendirilmesi

Atriyal fibrilasyon (AF), belirgin P dalgalarının yokluğu ve R-R aralıklarının düzensiz olması şeklindeki yaygın olarak kullanılan tanı kriterlerine göre değerlendirilmiştir.

Atriyal flutter P dalgaların olmaması, “testere dişi” F dalgalarının olması ve F dalgalarının arasında bir izoelektrik hattın olmaması şeklindeki tanıma uygun olarak değerlendirilmiştir.

3.2.2. QRS Süresi

QRS süresi QRS’in en geniş olduğu derivasyondan büyüteç kullanılarak hesaplanmıştır.

3.2.3. İntraventriküler İleti Gecikmesi

Intraventriküler ileti gecikmeleri AHA/ACCF/HRS’nin 2009 yılında yayımladığı elektrokardiyogramların standardizasyonu ve yorumlanması ile ilgili bildiriye bulunan önerilere uygun olarak değerlendirilip yorumlanmıştır.[144]

RBBB

1. QRS süresinin 120 ms veya üzerinde olması.
2. V1 veya V2 derivasyonlarında rsr’, rsR’ veya rSR’ paterninin olması. R’ veya r’ defleksiyonu genelde baştaki R dalgasından daha geniştir. Hastaların az bir kısmında V1 ve/veya V2 derivasyonlarında geniş ve genelde çentikli bir R dalgası paterni izlenebilmektedir.
3. I ve V6 derivasyonlarında R dalgasından daha geniş veya 40 ms’den daha uzun süren bir S dalgası.
4. V5 ve V6 derivasyonlarında R tepe süresinin normal, V1 derivasyonunda 50 ms’den uzun olması.

RBBB tanısı için bu kriterlerin ilk üçünün varlığı gereklidir. V1’de çentikli veya çentiksiz sadece dominant bir R dalgası varlığında, RBBB tanısı için dördüncü kriterin varlığı gereklidir.

LBBB

1. QRS süresinin 120 ms veya üzerinde olması.
2. I, aVL, V5, V6 derivasyonlarında geniş, çentikli veya slurred R dalgası ve nadiren QRS kompleksi geçiş bölgesinin yer değiştirmesine bağlı V5 ve V6’da RS paterni varlığı.
3. I, V5 ve V6’da q dalgasının olmaması, aVL’de dar bir q dalgası miyokardiyal patoloji yokluğunda da görülebilmektedir.
4. R dalgasının tepeye ulaşma süresinin V5 ve V6 derivasyonlarında 60 ms’nin üzerinde, küçük r dalgalarının varlığında V1, V2 ve V3’te bu sürenin normal sınırlarda olması.
5. ST ve T dalgalarının genelde QRS’in tersi yönde olması.
6. Pozitif QRS’i olan derivasyonlarda pozitif T dalgalarının olması normalde görülebilmektedir (pozitif konkordans).
7. Negatif QRS’i olan derivasyonlarda ST depresyonu veya T negatifliği olması (negatif konkordans) her zaman patolojiktir.
8. Sol dal bloğu görünümü QRS aksını sağa, sola veya superiora doğru değiştirebilir.

Spesifik olmayan intraventriküler ileti gecikmesi (NSIVCD)

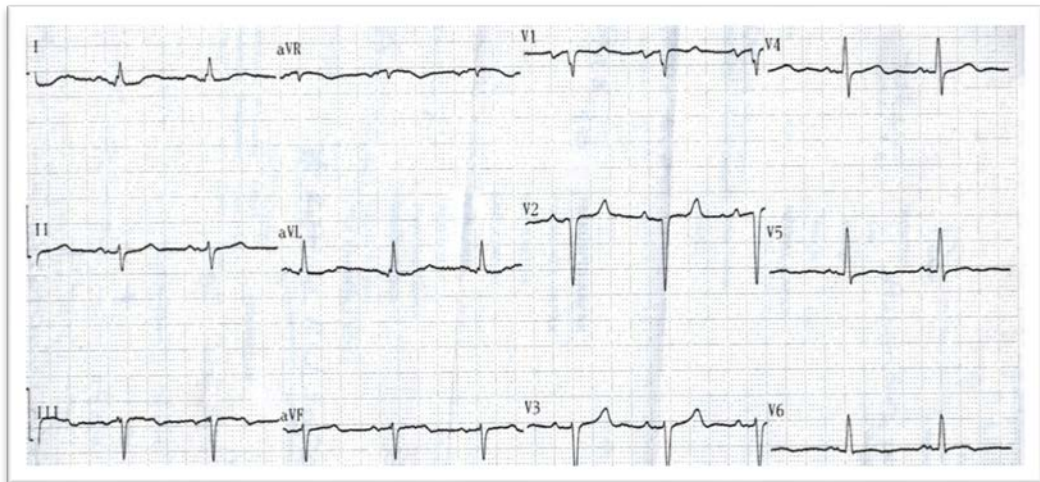
QRS süresinin 110 ms veya üzerinde olup LBBB veya RBBB kriterlerinin bulunmaması olarak tanımlanır. Bu tanım ayrıca sağ prekordiyal derivasyonlarda RBBB kriterlerinin, ekstremitelerinde LBBB kriterlerinin varlığında ve tam tersi durumlarda da kullanılabilir.

3.2.4. Fragmente QRS ve Fragmente Geniş QRS (QRS FRAGMENTASYONU)

fQRS 2006 yılında Das ve ark. tarafından tanımlandığı şekilde, yani intraventriküler ileti bozukluğu olmadan majör bir koroner arterin besleme bölgesine uyan 2 ardışık derivasyonda ek bir R dalgasının varlığı (R') veya R veya S dalgasının ucunda çentiklenme varlığı veya birden fazla R' varlığı şeklinde tanımlanmıştır.

f-wQRS ise dal bloklarında zaten ardışık iki derivasyonda 2 çentiklenme veya tepe olduğundan; R veya S dalgasında >2 çentiklenme olması şeklinde tanımlanmıştır. Benzer şekilde pQRS'lerde ardışık 2 derivasyonda da >2 çentiklenme olması şeklinde tanımlanmıştır.

DI, aVL ve V6 derivasyonlarından 2 veya daha fazlasında fQRS ya da f-wQRS olması lateral bölgede QRS fragmentasyonu; DII, DIII ve aVF derivasyonlarından 2 veya daha fazlasında fQRS ya da f-wQRS olması inferior bölgede QRS fragmentasyonu; V1-V5 derivasyonlarından 2 ya da daha fazlasında fQRS veya f-wQRS olması ise anterior bölgede QRS fragmentasyonu olarak değerlendirilmiştir. Şekil 3.1'de lateral derivasyonlar (DI ve aVL) ve V1 olmak üzere 3 derivasyonda fQRS saptanan bir hastaya ait EKG kaydı gösterilmiştir.



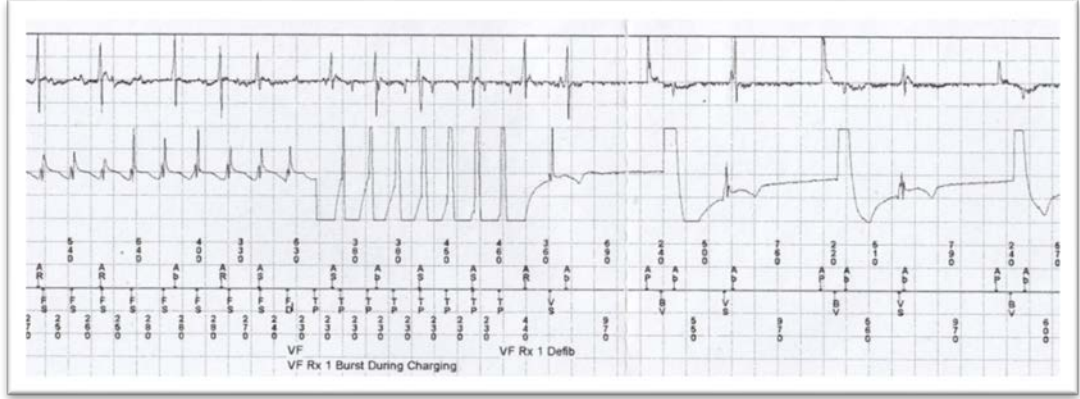
Şekil 3.1. Lateral derivasyonlar (DI ve aVL) ve V1 olmak üzere 3 derivasyonda fQRS saptanan bir hastaya ait EKG kaydı.

3.3. PM Kontrolleri ve Mortalite Kayıtları

Kliniğimizde ICD veya KRT-D implante edilen hastalar implantasyondan 1 ay sonra, takiben de 6 aylık aralıklarla PM kontrolü için gelmektedir. Bu kontroller kliniğimizdeki araştırma görevlileri tarafından yapıp temel parametrelerin yanında aritmik olay varlığı, tarihi ve hastanın aritmik olay için tedavi (ATP ve/veya şok) alıp almadığı değerlendirilmekte ve raporlanmaktadır. Ayrıca aldığı tedavinin gerçek bir ventriküler taşiaritmiye yönelik olup olmadığı, yani cihazın VT/supraventriküler taşikardi ayırımı doğru yapıp yapmadığı da değerlendirilip raporda belirtilmektedir.

Cihazların tümü takıldığında 170/dk-200/dk arasındaki ritimleri VT olarak, 200/dk'dan hızlı ritimleri ise VF olarak algılayacak şekilde programlanmıştır. VT olarak algılanan taşiaritmilere öncelikle ATP (antitachycardia pacing), ATP'nin başarısız olduğu durumlarda şok tedavisi uygulanacak şekilde, VF olarak algılanan taşiaritmilere doğrudan şok verecek şekilde ayarlanmıştır. DDD-ICD ve KRT-D cihazlarında VT/SVT ayırımı intrakardiyak kayıtlardan atriyoventriküler disosiyasyon değerlendirilerek yapılmaktadır. Tek odacıklı ICD'si (VVI-ICD) olan hastalarda 200/dk'dan hızlı taşiaritmiler ventriküler taşiaritmi olarak değerlendirilirken, 170/dk-200/dk arasındaki taşiaritmiler, R-R aralıkları düzenli olduğu takdirde ventriküler taşiaritmi olarak değerlendirilmiştir. Şekil 3.2'de KRT-D'si olan ve cihaz implantasyonundan 4 ay sonra ventriküler taşiaritmi için ATP, takiben şok almış bir hastanın cihazından elde edilen intrakardiyak kayıtlar gösterilmiştir.

Taşiaritmik olaylar ile ilgili veriler hastaların 43'ünün (% 25) dosyalarında bulunan bu raporlardan elde edilmiştir. Dosyalarında PM kontrolü bulunmayan hastalar hastane sisteminde kayıtlı bulunan telefon numaralarından ulaşılarak çağırılmıştır. Bu hastaların PM cihazları, takıldığı andan itibaren tüm kayıtları gösterecek şekilde okunmuştur. Bu şekilde ulaşılan hasta sayısı 121'dir (% 70.3). Bu hastalarda da VT/SVT ayırımı yukarıda tarif edildiği şekilde yapılmıştır. Şekil 3.3'te inferiyor ve lateral derivasyonlarda QRS fragmentasyonu olan bir hastanın EKG'si (A) ve aynı hastanın şok ile sinüs ritmine dönmüş bir ventriküler taşiaritmiye ait intrakardiyak kayıtları (B) gösterilmiştir.



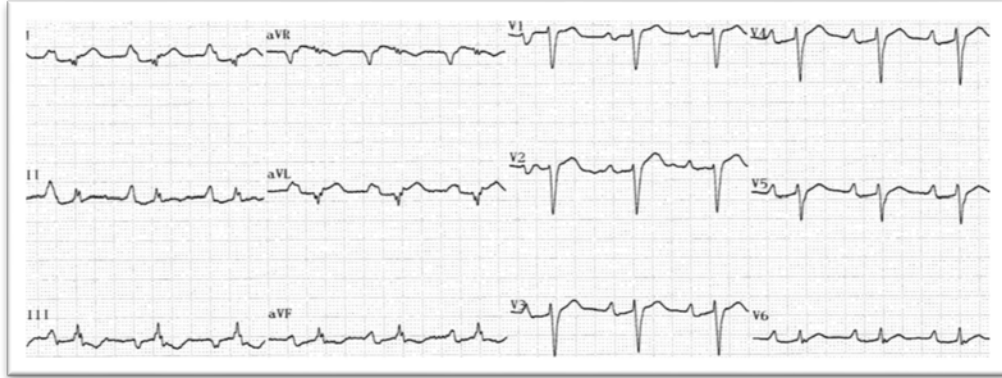
Şekil 3.2. Cihaz implantasyonundan 4 ay sonra ventriküler taşiaritmi için ATP, takiben şok almış KRT-D'si olan bir hastanın cihazından elde edilen intrakardiyak kayıtlar.

PM implantasyonundan sonra hastaneye yatışı olan hastaların o yatışlarındaki dosya kayıtları incelenip, başvuru sebeplerinin aritmik bir olay olup olmadığı ve/veya yatışları sırasında tedavi gerektiren ventriküler taşiaritmilerinin olup olmadığı incelenmiştir. Bu şekilde verilerine ulaşılan hasta sayısı da 8'dir (%4,7).

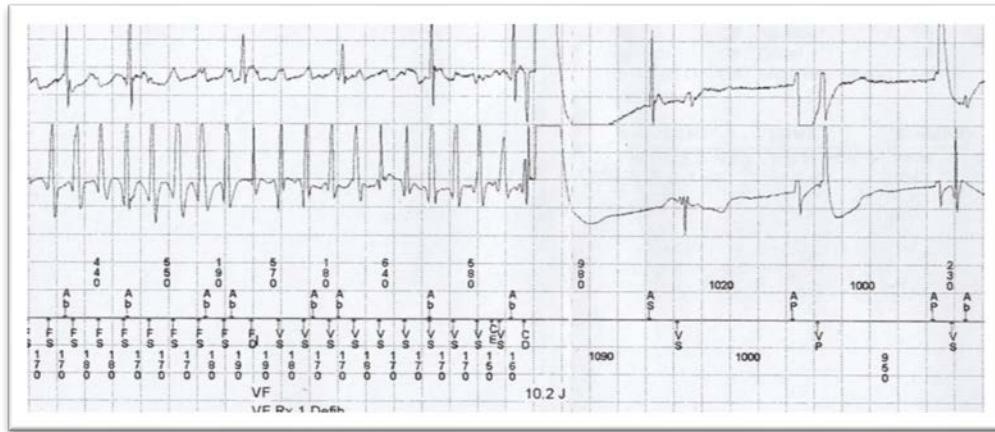
3.4. Ekokardiyografik Veriler

Kliniğimizde birincil koruma için ICD implantasyonu yapılan tüm hastalara işlem öncesi ekokardiyografik değerlendirme yapılmaktadır. İzleyen kontrollerinde ekokardiyografik değerlendirme yapılan hastaların sonraki verileri değerlendirmeye alınmamıştır. Bu durum, özellikle KRT-D implante edilen ve responder veya hiper-responder olan hastalar için önemlidir.

A



B



Şekil 3.3. A. LBBB ve inferior (DIII ve aVF) ve lateral (DI ve aVL) derivasyonlarda QRS fragmenasyonu olan bir hastanın EKG'si. B. Aynı hastanın şok ile sinüs ritmine dönmüş bir ventriküler taşiaritmiye ait intrakardiyak kayıtları.

Hasta dosyalarından elde edilen ekokardiyografi raporları incelenmiştir. Ekokardiyografik parametreler arasından sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVDSÇ), sol ventrikül sistol sonu çapı (LVSSÇ), sol ventrikül duvar hareket bozukluğu (DHB) varlığı ve yaygınlığı, mitral yetersizliği (MY), sağ ventrikül diyastol sonu çapı (RVDSÇ) ve sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) kaydedilip analiz edilmiştir.

Bazal ekokardiyografi raporlarında modifiye Simpson yöntemi (MSY) ile yapılan ölçümün kaydedildiği hastalarda bu değer analizlere katılmıştır. MSY

yapılmayan hastalar arasında kasılma bozukluğu global olan hastaların Teicholz yöntemi ile ölçülen LVEF'si değerlendirilmeye alınırken, bölgesel duvar hareket bozukluğu olan hastalarda global EF değerlendirilmiştir.

3.5. Klinik Parametreler

Hastaların dosyalarından takılan cihaz tipi, geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri (hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), hiperlipidemi (HL), sigara kullanımı öyküsü), iskemik olmayan DKMP için bir etiyolojik faktör varlığı (alkol kullanımı, kardiyotoksik kemoterapötik kullanımı, peripartum kardiyomiyopati, stres ile ilişkili kardiyomiyopati, amiloidoz, sarkoidoz vb.), AF öyküsü ve tipi, cihazın takıldığı zamana ait NYHA fonksiyonel sınıfı, kullandığı ilaçlar (beta bloker, renin anjiyotensin sistemi (RAS) blokeri, spironolakton, furosemid, digoksin, varfarin, sotalol ve amiodaron) ve antiaritmik ilaç kullanımı (sotalol veya amiodaron) ile ilgili bilgiler toplanmıştır.

Takılan cihaz tipine göre hastalar VVI-ICD, DDD-ICD ve KRT-D takılan hastalar olmak üzere üç gruba ayrılmıştır.

HT, DM ve HL güncel kılavuzların belirlediği kriterlere uygun şekilde tanımlanıp değerlendirilmiştir.

Sigara kullanımına göre hastalar sigara kullanım öyküsü olanlar ve olmayanlar şeklinde iki gruba sınıflandırılmıştır.

Dosyalardan elde edilen verilere göre hastalar AF öyküsü olanlar ve olmayanlar olmak üzere iki gruba sınıflandırılmıştır. AF öyküsü olan hastalar ayrıca güncel kılavuzların önerilerine uygun şekilde paroksizmal, persistan ve permanent AF olmak üzere üç gruba ayrılmıştır.

Cihazın takıldığı döneme ait klinik değerlendirme notları temel alınarak hastaların o döneme ait fonksiyonel sınıfları NYHA'nın sınıflamasına uygun şekilde yapılmıştır.

Cihazın takıldığı dönemde yapılan laboratuvar değerlendirmesinde GFR'si 60 mL/dk/1.73m²'den düşük olan hastalar kronik böbrek hastası olarak değerlendirilmiştir.

3.6. Koroner Arter Hastalığı

Kliniğimizde DKMP tanısı alıp koroner arter hastalığı risk faktörleri olan ya da KAH risk faktörleri olmasa da kasılma bozukluğu bölgesel olan ve yakın zamanda başka merkezde koroner görüntüleme yapılmamış tüm hastalara invazif koroner anjiyografi ya da bilgisayarlı tomografi ile koroner görüntüleme yapılmaktadır. Bu tetkiklerde tıkaçıcı KAH saptanan hastalar araştırmamıza alınmamıştır. Araştırmaya alınan hastalar ise koroner arterleri normal olan ve tıkaçıcı olmayan KAH'a sahip olan hastalar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır.

3.7. Kalp Kapak Hastalığı

Organik mitral yetersizliği, romatizmal veya dejeneratif kapak hastalığına bağlı aort yetersizliği veya darlığı olup DKMP gelişen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Aort ve mitral yetersizliği için organik-fonksiyonel yetersizlik ayrımı kliniğimizde ilgili kılavuzların belirlediği kriterlere göre tanı anında yapıp hastalara ilgili kapak için cerrahi veya perkütan işlem yapıldıktan sonra LVEF'de düzelme gözlenmediği takdirde ICD implante edilmektedir. Kapak patolojisi için cerrahi yapılmış hastalar da çalışma dışı bırakılmıştır.

3.8. Değişkenler

Bu çalışmada değerlendirilmeye alınan değişkenler yaş, cinsiyet, HT, DM, HL, sigara, tıkaçıcı olmayan KAH, AF, bazaldeki NYHA sınıfı, beta bloker kullanımı, RAS blokeri kullanımı, spironolakton kullanımı, digoksin kullanımı, furosemid kullanımı, amiodaron kullanımı, sotalol kullanımı, LVEF, LVDSÇ, LVSSÇ, RVDSC, MY, sPAB, bazal ritim, QRS süresi, ileti bozukluğu varlığı ve tipi, fQRS veya f-wQRS (QRS fragmentasyonu) varlığı ve yaygınlığı, ventriküler

taşaritmî için ICD tedavisi, herhangi bir nedene bağı mortalite, ilk aritmik olaya kadar geçen süre, ölüme kadar geçen süre ve ilk olaya kadar (ICD tedavisi veya ölüm) geçen süredir.

3.9. Etik

Çalışmamız, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak düzenlenmiş olup çalışma protokolü Hacettepe Üniversitesi Etik Kurulu onayı almıştır (Karar no: GO – 13/10). Çalışmaya katılan tüm hastalardan veya yakınlarından 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) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal verilerin normal dağılım testi Kolmogrov-Smirnov Analizi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenler normal dağılım sergileyen değişkenler için ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (medyan) ve en az en çok değerler olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Normal dağılım gösteren sayısal verilerden klinik, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik değişkenlerin gruplar arasındaki farklılığı bağımsız örneklem T testi, normal dağılım göstermeyen sayısal verilerden klinik, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik değişkenlerin gruplar arasındaki farklılığı Mann Whitney U testi ile incelendi. Sonlanımlara kadar geçen sürelerin risk faktörleri ile olan ilişkileri normal dağılım sergileyen sayısal veriler için Pearson korelasyon analizi, normal dağılım sergilemeyen sayısal veriler ve kategorik veriler için Spearman Korelasyon analizi ile test edildi. QRS fragmentasyonu olan bölge sayısına göre incelenen klinik, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik değişkenlerin gruplar arasındaki farklılığı normal dağılım gösteren sayısal veriler için Anova Testi, normal dağılım göstermeyen sayısal veriler için Kruskal-Wallis H testi kullanılarak yapıldı. İzlem süresi boyunca sonlanım süreleri ile ilişkili olduğu düşünülen risk faktörleri için tek değişkenli Cox regresyon analizi yapıldı. Tek değişkenli Cox regresyon analizinde anlamlı bulunan risk faktörleri benzer olan parametreler arasında (QRS

fragmentasyonu varlığı ve yaygınlığı) modeller oluşturularak yapılan çok değişkenli Cox regresyon analizinde modele dahil edildi. Çok değişkenli regresyon analizinde bağımsız öngördürücü olarak tespit edilen QRS fragmentasyonu olan derivasyon sayısının kestirim değeri için işlem karakteristik eğrisi analizi (ROC Curve) kullanıldı. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde bağımsız öngördürücü olarak bulunan değişkenlerin sağkalım süreleri için Kaplan Meier Analizi yapıldı. İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hasta Grubunun Özellikleri

Çalışmaya Şubat 2002 – Mart 2012 tarihleri arasında HADEttepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında iskemik olmayan DKMP tanısı alan ve birincil koruma için ICD veya ICD özelliği olan KRT implante edilen ve bu süre içinde sonlanım noktasına ulaşan veya en az altı ay sonra PM kontrolü yapılan 185 hasta alınmıştır. Hastaların üçünün dosyalarında EKG kaydı olmadığı, beşinin dosyasında PM kontrolü raporları olmadığı ve sistemde kayıtlı olan telefon numaralarına ulaşamadığı için beşinin de EKG kaydı değerlendirilemeyecek durumda olduğu için analiz dışı bırakılmıştır. Geriye kalan 172 hasta analize dahil edilmiştir (121 erkek, 51 kadın; ortalama yaşları $57,30 \pm 13,57$). Hastaların 121'inde (% 70,0) DKMP'ye neden olabilecek etiyolojik bir faktör saptanamazken, 14 (% 8.2) hastada (en az bir) birinci derece yakında DKMP veya ani ölüm aile öyküsü şeklinde tanımlanan ailevi DKMP, 7 (% 4,1) hastada miyokardit öyküsü, 4 (% 2.3) hastada kemoterapötik (3 antrasiklin, 1 trastuzumab) kullanımına bağlı DKMP, 4 (% 2,3) hastada peripartum kardiyomiyopati, 3 (% 1.7) hastada alkol kullanımı ile ilişkili DKMP, 3 (%1.7) hastada amiloidoz ile ilişkili DKMP, 2 (% 1,2) hastada kardiyak sarkoidoz , 1'er (% 0.6) hastada da Naxos-Carvajal sendromu, akromegali, miyotonik distrofi ve muskuler distrofi DKMP sebebi olarak belirlenmiştir. Hastaların etiyolojik temelleri tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Hastaların 77'sinde (% 44.8) HT öyküsü, 45'inde (% 26.2) diyabet öyküsü, 58'inde (% 33.7) HL öyküsü, 60'ında (% 34.9) sigara kullanımı öyküsü vardı. 50 (% 29.1) hastada da tıkaçıcı olmayan koroner arter hastalığı saptandı.

Hastaların 118'inde (% 68.0) AF öyküsü saptanamazken, 12 (% 7,0), 29 (% 16.1) ve 14 (% 8.1) hastada sırasıyla paroksizmal, persistan ve permanent AF öyküsü vardı.

Tablo 4.1. Çalışmada değerlendirilen hastalarda DKMP etiyolojileri.

Tanı	Sayı (%)
İdiyopatik Kardiyomiyopati	121 (%70)
Miyokardit	7 (%4,1)
İnfiltratif miyokard hastalığına bağlı kardiyomiyopati	5 (% 2,9)
Amiloidoz	3 (% 1,7)
Sarkoidoz	2 (%1,2)
Peripartum kardiyomiyopati	4 (%2,3)
Kronik alkol kullanımı	3 (%1,7)
Kemoterapötik tedavisine bağlı kardiyomiyopati	4 (%2,3)
Dokсорubisin	3 (%1,7)
Transtuzumab	1 (%0,6)
Ailesel kardiyomiyopati	14 (%8,2)
Endokrin bozukluklar	1 (%0,6)
Akromegali	1 (%0,6)
Nöromuskuler hastalıklar	2 (%1,2)
Naxos-Carvajal sendromu	1 (%0,6)
Toplam Çalışma Grubu	172 (%100)

Cihaz implantasyonu döneminde hastaların 93'ü (% 54.1) NYHA'ya göre fonksiyonel sınıf II iken, 65 (% 37.8) ve 14(% 8.1) hasta sırasıyla sınıf III ve ambulatuar sınıf IV olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların 167'si (% 97.1) beta bloker tedavisi almaktaydı. Yüzkırkdokuz (% 86.8) hasta karvedilol kullanırken, 12 (% 7), 5(% 2.9) ve 1 (% 0.6) hasta sırasıyla metoprolol, bisoprolol ve nebivolol kullanmaktaydı. Yedi (% 4.1) hasta RAS blokajı yapan ajan kullanmazken, geriye kalan 165 (% 95.9) hasta da ADEi (110(% 63.9))veya ARB (55(% 31.9)) kullanmaktaydı. Ellisekiz (% 33.7) hasta cihaz implantasyonu sırasında spironolakton kullanırken, kronik tedavide oral furosemid kullanan hasta sayısı 51 (% 29.7) olarak saptanmıştır. Digoksin kullanan hasta sayısı 132 (% 76.1) olarak belirlendi. Kırkbeş (% 26.2) hasta cihaz implantasyonu sırasında veya işlemle ilgili yatışı esnasında antiaritmik tedavi kullanmaktaydı. Bu hastaların 37'si (% 20.9) amiodaron kullanırken, 8'inin (% 5.3) sotalol kullanmakta olduğu saptandı. Elliüç (% 30.8) hastaya varfarin ile antikoagülasyon yapıldığı, 8 (% 4.7) hastanın da kontrol edilemeyen hipertansiyon için amlodipin kullandığı belirlendi.

Kırkbeş (% 26.2) hastada GFR < 60 mL/dk/1.73m² olarak tanımlanan kronik böbrek hastalığı olduğu saptandı.

4.2. Ekokardiyografik Bulgular

Tüm hasta grubu için değerlendirilen ekokardiyografik parametreler arasından LVEF, LVDSÇ, LVSSÇ, RVDSC, ve PAP için ortalama değerler sırasıyla % 28,4±5,8; 6,4±1,1 cm; 5,5±1,0 cm; 2,9±0,3 cm; ve 37,3±12,2 mmHg olarak hesaplandı. Tüm populasyon için ortanca MY derecesi 2 (eser-3) olarak hesaplandı. Kırkiki (% 24,4) hastada ise sistolik disfonksiyon bölgesel patern göstermekteydi.

4.3. Elektrokardiyografi Bulguları

Değerlendirilen EKG'lerin 149'u (% 86.6) sinüs ritminde iken, 20 (% 11.6) ve 3 (% 1.7) EKG'de bazal ritim sırasıyla AF ve atriyal flutter'dı. Değerlendirilen 172 EKG için minimum, maksimum ve ortalama QRS süresi sırasıyla 80 ms, 200 ms ve 130 ms olarak saptandı.

Hastaların 18'inin (% 10,5) dosyasında bazal EKG'si bulunamadığından PM ritmindeki (biventriküler uyarı) traseleri değerlendirmeye alındı. Geriye kalan 153 hastanın bazal EKG'si değerlendirildi. Altmışdokuz (% 40,1) hastada ileti bozukluğu yokken, 56 (% 32,6) , 3 (% 1,8) ve 26 (% 15,1) hastanın bazal EKG'sinde sırasıyla LBBB, RBBB ve NSIVCD saptanmıştır. Hastaların 94'ünün (% 54.7) EKG'sinde QRS fragmentasyonu yokken, 78'inin (% 45.3) EKG'lerinde en az bir bölgede fQRS veya f-wQRS saptandı. Bu hastaların 53'ünün (% 30.8) EKG'sinde bir bölgede, 24'ünde (% 12.8) iki bölgede, 3'ünde (% 1.7) de 3 EKG bölgesinde fQRS veya f-wQRS gözlenmiştir. Hastaların fQRS veya f-wQRS varlığı ve yaygınlığına göre 3 şekilde sınıflandırılmış (en az bir bölgede fQRS veya f-wQRS varlığı veya 3 bölgede de fragmentasyon olmaması; 0, 1, 2, veya 3 bölgede fQRS veya f-wQRS varlığına göre; ve fQRS veya f-wQRS olan derivasyon sayısına göre, <3 derivasyonda fragmentasyonu olan hastalar ve ≥3 derivasyonda fragmentasyonu olan hastalar şeklinde) bazal özellikleri tablo 4.2A, 4.2B ve 4.2C'de gösterilmektedir.

Tablo 4.2A. En az bir bölgede QRS fragmentasyonu varlığı veya 3 bölgede de fragmentasyon olmamasına göre sınıflandırılmış hastaların bazal özellikleri.

Değişkenler	Tüm Popülasyon (n=172)	fQRS (-) (n=94)	fQRS (+) (n=78)	p Değeri
Cinsiyet				
Kadın	51 (%29,7)	28 (%29,8)	23 (%29,5)	0,966
Erkek	121 (%70,3)	66 (%70,2)	55 (%70,5)	
Yaş (yıl)	57,30±13,57	59,64±12,77	54,47±14,05	0,013*
İzlem Süresi (ay)	23 (1-110)	27 (1-104)	22 (1-110)	0,296
NHYA Sınıfı	2 (2-4)	2 (2-4)	2 (2-4)	0,411
Hipertansiyon	77 (% 44,8)	40 (%42,6)	37 (%47,4)	0,521
Diyabet	45 (%26,2)	30 (%31,9)	15 (%19,2)	0,060
Tıkaçıcı olmayan KAH	50 (%29,1)	31 (%33,0)	19 (%24,4)	0,215
Sigara	60 (%34,9)	37 (%39,4)	23 (29,5)	0,176
Hiperlipidemi	58 (%33,7)	32 (%34,0)	26 (%33,3)	0,922
KBH	45 (%26,6)	25 (%26,6)	20 (%25,6)	0,887
AF	56 (%32,2)	29 (%30,9)	27 (%33,8)	
Paroksizmal	12 (%7,0)	7 (%7,4)	5 (%6,5)	0,946
Persistan	29 (%17,0)	15 (%16,0)	14 (%18,2)	
Permanent	14 (%8,2)	7 (%7,4)	7 (%9,1)	
Beta Bloker	167 (%97,1)	91 (%96,8)	76 (%97,4)	0,807
RAS Blokeri	165 (%96,0)	90 (%95,7)	75 (%96,1)	
ADEi	110 (%64,0)	62 (%66,0)	48 (%61,5)	0,795
ARB	55 (%32,0)	28 (%29,8)	27 (%34,6)	
Spirolakton	58 (%33,7)	35 (%37,2)	23 (%29,5)	0,285
Digoksin	133 (%77,3)	74 (%78,8)	59 (%75,6)	0,597
Furosemid	51 (%29,7)	33 (%35,1)	18 (%23,1)	0,085
Antiaritmik	45 (%26,4)	22 (%23,4)	23 (%29,5)	
Amiodarone	37 (%21,1)	19 (%20,4)	18 (%23,1)	0,388
Sotalol	8 (%4,7)	3 (%3,2)	5 (%6,4)	
Varfarin	53 (%30,8)	27 (%28,7)	26 (%33,3)	0,514
Cihaz Tipi				
VVI-ICD	16 (%9,3)	8 (%8,5)	8 (%10,3)	0,018*
DDD-ICD	72 (%41,9)	31 (%33,0)	41 (%52,6)	
KRT-D	84 (%48,8)	55 (%58,5)	29 (%37,2)	
Sinüs Ritmi	149 (%86,6)	78 (%83,0)	71 (%91,0)	0,123
İleti Bozukluğu	103(%60)	70 (%74,5)	33(%34,8)	
LBBB	56 (%32,6)	41 (%43,6)	15(%19,2)	0,001*
RBBB	3 (%1,8)	2 (%2,2)	1 (%1,3)	
NSIVCD	26 (%15,1)	16 (%17,0)	10 (%12,8)	
BiVP	18 (%10,5)	11 (%11,7)	7 (%9,0)	
QRS süresi (ms)	130 (80-200)	140 (80-190)	110 (90-200)	0,041*
LVEF (%)	28,4±5,8	28,9±5,7	27,9±5,9	0,177
LVDSÇ (cm)	6,4±1,1	6,4±1,3	6,5±0,8	0,554
LVSSÇ (cm)	5,5±1,0	5,4±1,1	5,6±0,7	0,578
RVDSÇ (cm)	2,9±0,3	2,9±0,3	2,9±0,4	0,682
MY	2 (eser-3)	2 (eser-3)	2 (eser-3)	0,805
sPAB (mmHg)	37,3±12,2	37,1±12,2	37,7±12,3	0,727
Bölgesel DHB	42 (%24,4)	23 (%24,5)	19 (%24,4)	0,987

ADEi: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; AF: Atriyal fibrilasyon; ARB: Anjiyotensin reseptör blokörü; BiVP: Biventriküler uyarı; DHB: Duvar hareket bozukluğu; LBBB: Sol dal bloğu; LVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı; LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; LVSSÇ: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; MY: Mitral yetersizliği; NSIVCD: Spesifik olmayan intraventriküler ileti gecikmesi; NYHA: New York Heart Association; PAB: Pulmoner arter basıncı; RBBB: Sağ dal bloğu; RVDSÇ: Sağ ventrikül diyastol sonu çapı.

Tablo 4.2B. 0 ,1, 2, veya 3 EKG bölgesinde QRS fragmentasyonu varlığına göre sınıflandırılmış şekilde hastaların bazal özellikleri.

Değişkenler	Tüm Popülasyon (n=172)	fQRS (-) (n=94)	1 Bölgede fQRS (N=53)	2 Bölgede fQRS (n=22)	3 Bölgede fQRS (n=3)	p Değeri
Cinsiyet						0,838
Kadın	51 (%29,7)	28	17 (%32,1)	6 (%27,3)	-	
Erkek	121 (%70,3)	(%29,78) 66 (%70,2)	36 (%67,9)	16 (%72,7)	3 (%100)	
Yaş (yıl)	57,30±13,57	59,6±12,7	54,8±14,8	53,0±13,0	59,7±8,0	0,074
İzlem Süresi (ay)	23	27 (1-104)	27 (1-110)	17,5 (1-69)	19,0 (13-23)	0,118
NHYA Sınıfı	2 (2-4)	2 (2-4)	2 (2-4)	2 (2-4)	2 (2-3)	0,814
Hipertansiyon	77 (% 44,8)	40 (%42,6)	31 (%58,5)	6 (%27,3)	-	0,378
Diyabet	45 (%26,2)	30 (%31,9)	13 (%24,5)	1 (%4,5)	1 (%33,3)	0,069
Tıkalıcı olmayan KAH	50 (%29,1)	31 (%33,0)	14 (%26,4)	4 (%18,2)	1 (%33,3)	0,518
Sigara	60 (%34,9)	37 (%39,4)	13 (%24,5)	9 (%40,9)	1 (%33,3)	0,243
Hiperlipidemi	58 (%33,7)	32 (%34,0)	17 (%32,1)	7 (%31,8)	2 (%66,7)	0,706
KBH	45 (%26,6)	25 (%26,6)	15 (%28,3)	4 (%18,2)	1 (%33,3)	0,761
AF	56 (%32,2)	29 (%30,9)	16 (%30,2)	7 (%33,3)	3 (%100)	
Paroksizmal	12 (%7,0)	7 (%7,4)	1 (%1,9)	2 (%9,5)	2 (%66,7)	0,506
Persistan	29 (%17,0)	15 (%16,0)	9(%17,0)	4 (%19,0)	1 (%33,3)	
Permanent	14 (%8,2)	7 (%7,4)	6 (%11,3)	1 (%4,8)	-	
Beta Bloker	167 (%97,1)	91 (%96,8)	51 (%96,2)	22 (%100)	3 (%100)	0,999
RAS Blokeri	165 (%96,0)	90 (%95,7)	53 (%94,3)	22 (%100)	3 (%100)	0,668
ADEi	110 (%64,0)	62 (%66,0)	31 (%58,5)	16 (%72,7)	1 (%33,3)	
ARB	55 (%32,0)	28 (%29,8)	19 (%35,8)	6 (%27,3)	2 (%66,7)	
Spironolakton	58 (%33,7)	35 (%37,2)	14 (%26,4)	8 (%36,4)	1 (%33,3)	0,564
Digoksin	133 (%77,3)	74 (%78,8)	42 (%79,2)	14 (%63,6)	3 (%100)	0,551
Furosemid	51 (%29,7)	33 (%35,1)	13 (%24,5)	5 (%22,7)	1 (%33,3)	0,342
Antiaritmik	45 (%26,4)	22 (%23,6)	15 (%28,3)	7 (%31,8)	1 (%33,3)	
Amiodarone	37 (%21,1)	19 (%20,4)	11 (%20,8)	6 (%27,3)	1 (%33,3)	0,752
Sotalol	8 (%4,7)	3 (%3,2)	4 (%7,5)	1 (%4,5)	-	
Varfarin	53 (%30,8)	27 (%28,7)	16 (%30,2)	8 (%36,4)	2 (%66,7)	0,255

Tablo 4.2B. Devam

Değişkenler	Tüm Popülasyon (n=172)	fQRS (-)	1 Bölgede fQRS	2 Bölgede fQRS	3 Bölgede fQRS	P Değeri
Cihaz Tipi						0,015*
VVI-ICD	16 (%9,3)	8 (%8,5)	5 (%9,4)	3 (%13,6)	-	
DDD-ICD	72 (%41,9)	31 (%33,0)	27 (%50,9)	14 (%63,6)	-	
KRT-D	84 (%48,8)	55 (%58,5)	21 (%39,6)	5 (%22,7)	3 (%100)	
Normal Sinüs Ritmi	149 (%86,6)	78 (%83,0)	47 (%88,7)	21 (%95,5)	3 (%100)	0,447
İleti Bozukluğu	103(%60)	70 (%74,5)	23 (%43,4)	7 (%31,8)	3 (%100)	
LBBB	56 (%32,6)	41 (%43,6)	11 (%20,8)	2 (%9,1)	2 (%66,7)	
RBBB	3 (%1,8)	2 (%2,2)	-	1 (%4,5)	-	0,066
NSIVCD	26 (%15,1)	16 (%17,0)	6 (%11,3)	3 (%13,6)	1 (%33,3)	
BiVP	18 (%10,5)	11 (%11,7)	6 (%11,3)	1 (%4,5)	-	
QRS süresi (ms)	130 (80-200)	140 (80-190)	110 (90-190)	110 (90-200)	160 (150-200)	0,041*
LVEF (%)	28,4±5,8	28,93±5,7	28,1±5,3	28,3±7,2	21,6±2,3	0,177
LVDSÇ (cm)	6,4±1,1	6,36±1,3	6,5±0,6	6,7±0,9	7,7±0,8	0,554
LVSSÇ (cm)	5,5±1,0	5,4±1,1	5,5±0,7	5,5±0,7	6,8±0,8	0,578
RVDSÇ (cm)	2,9±0,3	2,9±0,3	2,9±0,3	2,9±0,4	3,2±0,5	0,682
MY	2 (eser-3)	2 (eser-3)	2 (1-3)	2 (eser-3)	2 (1-2)	0,805
sPAB (mmHg)	37,3±12,2	37,1±12,2	36,6±11,3	38,6±13,5	50,0±18,0	0,727
Bölgesel DHB	42 (%24,4)	23 (%24,5)	14 (%26,4)	5 (%22,7)	-	0,973
<p>ADEi: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; AF: Atrial fibrilasyon; ARB: Anjiyotensin reseptör blokörü; BiVP: Biventriküler uyarı; DHB: Duvar hareket bozukluğu; LBBB: Sol dal bloğu; LVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı; LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; LVSSÇ: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; MY: Mitral yetersizliği; NSIVCD: Spesifik olmayan intraventriküler ileti gecikmesi; NYHA: New York Heart Association; PAB: Pulmoner arter basıncı; RAS: Renin anjiyotensin sistemi; RBBB: Sağ dal bloğu; RVDSÇ: Sağ ventrikül diyastol sonu çapı.</p>						

Tablo 4.2C. <3 derivasyonda QRS fragmentasyonu olan hastalar ve ≥3 derivasyonda fragmentasyonu olan hastaların bazal özellikleri.

Değişkenler	Tüm Popülasyon (n=172)	<3 fQRS (n=114)	≥3 fQRS (n=58)	P Değeri
Cinsiyet				
Kadın	51 (%29,7)	32 (%28,1)	19 (%32,8)	0,524
Erkek	121 (%70,3)	82 (%71,9)	39 (%67,2)	
Yaş (yıl)	57,3±13,5	58,8±13,3	54,3±13,6	0,039*
İzlem Süresi (ay)	23 (1-110)	28,5 (1-110)	21,5 (1-87)	0,052
NHYA Sınıfı	2 (2-4)	2 (2-4)	2 (2-4)	0,471
Hipertansiyon	77 (%44,8)	56 (%49,1)	21 (%36,2)	0,107
Diyabet	45 (%26,2)	35 (%30,7)	10 (%17,2)	0,067
Tıkalıcı olmayan KAH	50 (%29,1)	36 (%31,6)	14 (%24,1)	0,376
Sigara	60 (%34,9)	41 (%36,0)	19 (%33,7)	0,737
Hiperlipidemi	58 (%33,7)	40 (%35,1)	18 (%31,0)	0,614
KBH	45 (%26,6)	32 (%28,1)	13 (%22,4)	0,468
AF	56 (%32,2)	35 (%30,7)	20 (%35,1)	0,849
Paroksizmal	12 (%7,0)	8 (%7,0)	4 (%7)	
Persistan	29 (%17,0)	19 (%16,7)	10 (%17,5)	
Permanent	14 (%8,2)	8 (%7,0)	6 (%10,5)	
Beta Bloker	167 (%97,1)	110 (%96,5)	57 (%98,3)	0,664
RAS Blokeri	165 (%96,0)	109 (%95,6)	56 (%96,6)	0,999
ADEi	110 (%64,0)	73 (%64,0)	37 (%63,8)	
ARB	55 (%32,0)	36 (%31,6)	19 (%32,8)	
Spironolakton	58 (%33,7)	39 (%34,2)	19 (%32,8)	0,849
Digoksin	133 (%77,3)	89 (%78,1)	44 (%75,9)	0,899
Furosemid	51 (%29,7)	40 (%35,1)	11 (%19,0)	0,029*
Antiarritmik	45 (%26,4)	28 (%24,8)	17 (%29,3)	0,754
Amiodaron	37 (%21,1)	23 (%20,4)	14 (%24,1)	
Sotalol	8 (%4,7)	5 (%4,4)	3 (%5,2)	
Varfarin	53 (%30,8)	32 (%28,1)	21 (%36,2)	0,275
Cihaz Tipi				0,171
VVI-ICD	16 (%9,3)	11 (%9,6)	5 (%8,6)	
DDD-ICD	72 (%41,9)	42 (%36,8)	30 (%51,7)	
KRT-D	84 (%48,8)	61 (%53,5)	23 (%39,7)	
Normal Sinüs Ritmi	149 (%86,6)	96 (%84,2)	53 (%91,4)	0,192
İleti Bozukluğu	103 (%60)	88 (%68,4)	22 (%43,1)	0,014*
LBBB	56 (%32,6)	45 (%39,5)	11 (%19,0)	
RBBB	3 (%1,8)	2 (%1,8)	1 (%1,7)	
NSIVCD	26 (%15,1)	18 (%15,8)	8 (%13,8)	
BiVP	18 (%10,5)	13 (%11,4)	5 (%8,6)	
QRS süresi (ms)	130 (80-200)	135 (80-190)	110 (90-200)	0,392
LVEF (%)	28,4±5,8	28,8±5,7	27,8±6,1	0,295
LVDSÇ (cm)	6,4±1,1	6,4±1,2	6,5±0,8	0,634
LVSSÇ (cm)	5,5±1,0	5,5±1,1	5,5±0,8	0,830
RVDSÇ (cm)	2,9±0,3	2,9±0,3	3,0±0,4	0,427
MY	2 (eser-3)	2 (eser-3)	2 (eser-3)	0,847
sPAB (mmHg)	37,3±12,2	36,5±11,6	38,9±13,4	0,219
Bölgesel DHB	42 (%24,4)	28 (%24,6)	14 (%24,1)	0,999

ADEi: Anjiyotensin dönüştürücü enzim; AF: Atriyal fibrilasyon; ARB: Anjiyotensin reseptör blokörü; BiVP: Biventriküler uyarı; DHB: Duvar hareket bozukluğu; LBBB: Sol dal bloğu; LVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı; LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; LVSSÇ: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; MY: Mitral yetersizliği; NSIVCD: Spesifik olmayan intraventriküler ileti gecikmesi; NYHA: New York Heart Association; PAB: Pulmoner arter basıncı; RAS: Renin anjiyotensin sistemi; RBBB: Sağ dal bloğu; RVDSÇ: Sağ ventrikül diyastol sonu çapı.

Doksan dört (% 54,6) hastanın bazal EKG'sinde QRS fragmentasyonu gözlenmezken 78 (% 45,4) hastanın EKG'sinde en az bir bölgede fQRS veya f-wQRS saptanmıştır. 53 hastada (%30,8) 1 bölgede fQRS veya f-wQRS varken, 22 (% 12,8) ve 3 (% 1,7) hastanın EKG'sinde sırasıyla 2 ve 3 bölgede QRS fragmentasyonu gözlenmiştir. 114 (% 66,3) hastada <3 derivasyonda fQRS veya f-wQRS saptanırken, 58 (% 33,7) hastada ≥ 3 derivasyonda fQRS veya f-wQRS gözlenmiştir.

En az bir bölgede QRS fragmentasyonu olan hastaların yaş ortalamasının, fragmentasyonu olmayan hastaların ortalamasına göre daha düşük olduğu saptandı (59.64±12.77'ye karşı 54.47±14.05, p=0.013). NYHA sınıfı ortancası, hipertansiyon, diyabet, tıkaçıcı olmayan KAH, sigara, hiperlipidemi, KBH ve AF ve tiplerinin sıklığı, beta bloker, RAS blokeri, spironolakton, digoksin, furosemid, antiaritmik ilaç ve varfarin kullanım sıklığı QRS fragmentasyonu olan ve olmayan hastalarda benzer özellik göstermektedir. En az bir bölgede QRS fragmentasyonu olan hastalarda, QRS fragmentasyonu olmayan hastalara göre daha yüksek sıklıkta VVI-ICD (% 10.3'e karşı % 8.5) ve DDD-ICD (% 52.6'ya karşı % 33.0) implante edildiği gözlenirken, QRS fragmentasyonu olmayan hastalara da, en az bir bölgede QRS fragmentasyonu olan hastalara oranla KRT-D implantasyon sıklığının yüksek olduğu (% 58.5'e karşı % 37.2) gözlemlendi (p<0.05). Değerlendirilen EKG'lerde bazal ritim bakımından en az bir bölgede QRS fragmentasyonu olan hastalar ile fragmentasyonu olmayan hastalar arasında fark gözlenmemiştir (p>0.05). QRS süresi ortancasının QRS fragmentasyonu olan hastalarda daha düşük olduğu saptandı (110 ms'ye' karşı 140 ms, p<0.05). İntraventriküler ileti bozukluğu sıklığı QRS fragmentasyonu olmayan hastalarda, en az bir bölgede fragmentasyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksekti ve bu farklılığın LBBB'nin fQRS'i olmayan hastalarda daha sık görülmesinden kaynaklandığı saptandı (% 43.6'ya karşı % 19.2, p<0.05). En az bir bölgede QRS fragmentasyonu olan hastalar ile QRS fragmentasyonu olmayan hastalarda ekokardiyografi parametrelerinin benzerlik gösterdiği belirlendi (p>0.05).

QRS fragmentasyonu olan bölge sayısına göre hastaların demografik, klinik ve ekokardiyografik parametreleri değerlendirildiğinde; erkeklerin ve kadınların oranı, hastaların yaş ortalaması, NHYA sınıfı ortancası, hipertansiyon, diyabet, tıkaçıcı

olmayan KAH, sigara kullanım öyküsü, hiperlipidemi, KBH, AF öyküsü sıklığı ve tipleri, beta bloker, RAS blokeri, spironolakton, digoksin, furosemid, antiaritmik ilaç ve varfarin kullanımı QRS fragmentasyonu içeren bölge sayısına göre hastalarda benzer özellik göstermektedir ($p>0.05$).

VVI-ICD implantasyonu sıklığının 2 bölgede QRS fragmentasyonu olan hasta grubunda (% 13.6), QRS fragmentasyonu olmayan (% 8.5) ve 1 bölgede QRS fragmentasyonu olan hastalara (% 9.4) oranla yüksek olduğu gözlemlendi. Benzer şekilde DDD-ICD implantasyonu sıklığının da 2 bölgede QRS fragmentasyonu olan hasta grubunda (% 63.6), QRS fragmentasyonu olmayan (% 33.0) ve 1 bölgede QRS fragmentasyonu olan hastalara (% 50.9) göre yüksek olduğu belirlenirken; KRT-D implantasyonu oranının QRS fragmentasyonu olmayan grupta (% 58.5), 1 bölgede QRS fragmentasyonu olan (% 39.6), 2 bölgede QRS fragmentasyonu olan (% 22.7) ve 3 bölgede QRS fragmentasyonu olan (% 22.7) hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). Ayrıca çalışma grubunda VVI-ICD ve DDD-ICD takılan hastalar arasında 3 bölgede de QRS fragmentasyonu olan hasta bulunmamaktaydı.

Hastalarda bazal ritmin, intraventriküler ileti bozukluğu sıklığının, ve eko parametrelerinin QRS fragmentasyonu olan bölge sayısına göre anlamlı farklılık göstermediği saptandı ($p>0.05$).

3 bölgede QRS fragmentasyonu olan grubun QRS süresi ortancasının QRS fragmentasyonu içeren diğer gruplardan daha yüksek olduğu saptandı (3 Bölgede fQRS: 160, 2 Bölgede fQRS:110, 1 Bölgede fQRS:110 ve fQRS (-):140); ($p<0.05$).

Kadın ve erkeklerin oranı ≥ 3 derivasyonda QRS fragmentasyonu olan hastalar ile <3 derivasyonda QRS fragmentasyonu olan hastalarda benzerdi ($p>0.05$). <3 derivasyonda QRS fragmentasyonu olan hastaların yaş ortalamasının, ≥ 3 derivasyonda QRS fragmentasyonu olan hastaların yaş ortalamasına göre daha yüksek olduğu saptandı (58.8 ± 13.3 'e karşı 54.3 ± 13.6 , $p<0.05$). NHYA sınıfı ortancası, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, tıkalı olmayan KAH, sigara kullanımı öyküsü, KBH, AF öyküsü sıklığı ve tipleri, beta bloker kullanımı, RAS blokeri kullanımı, spironolakton, digoksin, antiaritmik ilaç ve varfarin kullanım oranı

≥ 3 derivasyonda QRS fragmentasyonu olan hastalar ile < 3 derivasyonda QRS fragmentasyonu olan hastalarda benzerdi ($p > 0.05$). Fakat furosemid kullanım oranı < 3 derivasyonda QRS fragmentasyonu olan hastalarda daha yüksek olduğu belirlendi (% 35.1'e karşı % 19.0, $p < 0.05$).

≥ 3 derivasyonda QRS fragmentasyonu olan hastalar ile < 3 derivasyonda QRS fragmentasyonu olan hastalar implante edilen cihaz tipleri bakımından farklılık göstermemekteydi ($p > 0.05$). İntraventriküler ileti bozukluğu sıklığı < 3 derivasyonda QRS fragmentasyonu olan hastalarda, ≥ 3 derivasyonda QRS fragmentasyonu olan hastalara oranla daha yüksekti ve bu farklılığın LBBB'nin dağılım oranından kaynaklandığı saptandı (%39.5'e karşı %19.0 $p < 0.05$). < 3 derivasyonda QRS fragmentasyonu olan hastaların QRS süresi ortancası ≥ 3 derivasyonda QRS fragmentasyonu olan hastaların QRS sürelerinin ortancası farklılık göstermemekteydi ($p > 0.05$). ≥ 3 derivasyonda QRS fragmentasyonu olan hastalar ile < 3 derivasyonda QRS fragmentasyonu olan hastaların eko parametreleri bakımından benzerlik gösterdiği belirlendi ($p > 0.05$).

En az bir bölgede QRS fragmentasyonu olan hastaların, QRS fragmentasyonu olmayan hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek sıklıkta ventriküler taşiaritmi için ICD tedavisi aldıkları (% 37.1'e karşı % 17.1, $p < 0.05$), daha sık olarak herhangi bir nedene bağlı mortalite olan sonlanım noktasına ulaştıkları (% 11.5'e karşı % 5.1, $p < 0.05$), ve ölüm ve uygun ICD tedavisinden oluşan birleşik sonlanım noktasına daha sık ulaştıkları (% 33'e karşı % 17, $p < 0.05$) saptandı. Benzer şekilde QRS fragmentasyonu olan bölge sayısı arttıkça her üç sonlanıma da ulaşan hasta oranlarının daha yüksek olduğu belirlendi ($p < 0.05$). Benzer şekilde en az 3 derivasyonda fQRS'i olan hastaların da, < 3 derivasyonda fragmentasyonu olan hastalara göre her 3 sonlanıma da daha yüksek sıklıkta ulaştıkları saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 4.3). Sonlanımlara ulaşan hastaların sonlanımlara ulaşmaları için geçen süreler karşılaştırıldığında; en az bir bölgede QRS fragmentasyonu olan hastaların, QRS fragmentasyonu olmayan hastalara oranla anlamlı olarak daha kısa sürede ilk uygun ICD tedavisini aldıkları (4 ay'a karşı 11.5 ay, $p < 0.05$) ve birleşik sonlanıma ulaştıkları izlendi (5 ay'a karşı 10.5 ay, $p < 0.05$). Ancak ölüme kadar geçen süre açısından bu iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. QRS fragmentasyonu

olan bölge sayısı arttıkça hastaların sonlanımlara ulaşma süresi bakımından fark göstermediği saptandı $p>0.05$). Benzer şekilde en az 3 derivasyonda fQRS'li olan hastalar ile <3 derivasyonda fragmentasyonu olan hastalar sonlanıma kadar geçen süre bakımından farklılık göstermemektedir ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.3. Yüzeysel EKG’inde QRS fragmentasyonu varlığı ve yaygınlığına göre sonlanımlara ulaşan hasta oranları.

Sonlanımlar	En az bir bölgede fQRS		P Değeri	fQRS olan bölge sayısı				P Değeri	fQRS olan derivasyon sayısı		P Değeri
	(-) (94hasta)	(+) (73hasta)		0 (94hasta)	1 (53hasta)	2 (22hasta)	3 (3hasta)		<3 (114hasta)	≥ 3 (53hasta)	
Uygun ICD tedavisi (n=42)	16 (%17)	26 (%33,3)	0,003	16 (%17)	14 (%26,4)	10 (%45,4)	2 (%6,7)	0,014	21 (%5,9)	21 (%27,1)	0,002
Ölüm (n=14)	5 (%5,1)	9 (%11,5)	0,039	5 (%5,1)	4 (%7,5)	4 (%15,1)	1 (%3,2)	0,042	5 (%4,3)	9 (%15,5)	0,001
Birleşik sonlanım (n=49)	20 (%21,2)	29 (%37,1)	0,004	20 (%21,2)	15 (%30,3)	12 (%24,5)	2 (%4,1)	0,018	25 (%5,2)	4 (%1,3)	0,001

4.4. ICD Tedavisi Gerektiren Aritmik Olay Öngördürücüleri

Cinsiyet, yaş, NHYA sınıfı, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, tıkalı olmayan KAH, sigara kullanımı öyküsü, hiperlipidemi, KBH, AF öyküsü varlığı ve tipleri, beta bloker, RAS blokleri, spironolakton, digoksin, furosemid ve varfarin kullanımı ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmisi olan hastalar ile ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmisi olmayan hastalarda benzer oranda dağılmaktaydı ($p>0.05$). Fakat antiaritmik ilaç kullanan hastalar arasında ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmisi olanlarda sotalol kullanım oranı ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmisi olmayan hastalara göre daha yüksekti (% 14,3’e karşı % 1,6, $p<0.05$), amiodarone kullanım oranının ise ICD tedavisi

gerektiren ventriküler taşiaritmisi olan hastalar ile ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmisi olmayan hastalar arasında benzerlik gösterdiği saptanmıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.4. Yüzey EKG'sinde QRS fragmentasyonu varlığı ve yaygınlığı ile hastaların sonlanımlara ulaşma süresinin ilişkisi.

Sonlanım Süreleri	En az bir bölgede fQRS		P Değeri	fQRS olan bölge sayısı				P Değeri	fQRS olan derivasyon sayısı		P Değeri
	(-)	(+)		0	1	2	3		<3	≥3	
İTGS (ay) (n=42)	12,5 (0-72)	4 (0-49)	0,019*	12,5 (0-72)	5 (0-49)	3 (0-31)	3 (1-5)	0,054	6 (0-72)	5 (0-49)	0,289
ÖGS (ay) (n=14)	11 (9-38)	11 (1-27)	0,461	11 (9-38)	16,5 (11-27)	3 (1-11)	24 (24-24)	0,104	11 (9-38)	11 (1-27)	0,461
BSGS (ay) (n=51)	10,5 (0-72)	5 (0-49)	0,018*	10,5 (0-72)	8 (0-49)	4 (0-31)	3 (1-5)	0,052	10 (0-72)	5 (0-49)	0,326

İTGS: İlk uygun ICD tedavisine kadar geçen süre; ÖGS: Ölüme kadar geçen süre; BSGS: Birleşik sonlanıma kadar geçen süre.

Bazal ritim, intraventriküler ileti bozukluğu sıklığı, QRS süresi ve ekokardiyografi parametreleri bakımından ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmisi olan hastalar ile ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmisi olmayan hastalar arasında farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

En az 1 bölgede QRS fragmentasyonu olan hastaların oranı ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmisi olan grupta, ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmisi olmayan gruba oranla daha yüksekti (% 61.9'a karşı % 40.0, $p<0.05$). ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmisi olan hastaların QRS fragmentasyonu olan bölge sayısı ortancası, ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmisi olmayan hastaların fragmente bölge sayısı ortancasından daha yüksek bulunmuştur (ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmi (+):1, ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmi (-):0, $p<0.05$). ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmisi olan hastaların fragmente QRS'i olan derivasyon sayısı ortancası, ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmisi olmayan hastaların fragmente derivasyon sayısı ortancasına göre daha yüksek bulunmuştur (ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmi (+):2.5; ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmi (-):1, $p<0.05$). ICD tedavisi gerektiren

ventriküler taşiaritmisi olan hastalarda ≥ 3 derivasyonda QRS fragmentasyonu olan hastaların oranının, ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmisi olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu saptandı (% 50'ye karşı % 28.5, $p < 0.05$). ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmisi olan hastalarda anterior bölgede QRS fragmentasyonu olanların oranı ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmi olmayan hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu görülmektedir (% 23.8'e karşı % 10, $p < 0.05$). ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmisi olan hastalarda İnferiyor bölgede QRS fragmentasyonu olanların oranı ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmi olmayan hastalara göre daha yüksekti (% 45.2'ye karşı % 25.4, $p < 0.05$). Lateral bölgede ve aVR'de QRS fragmentasyonu olan hastaların oranı ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmisi olan hastalar ile ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmi olmayan hastalar arasında benzer olduğu belirlendi ($p > 0.05$). ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmi ile klinik, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik parametrelerin ilişkisi Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Cinsiyet, yaş, NHYA sınıfı, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, tıkaçıcı olmayan KAH, sigara kullanım öyküsü, KBH, AF sıklığı ve tipleri, beta bloker, RAS blokeri, spironolakton, digoksin, furosemid, varfarin ve antiaritmik ilaç kullanımı, cihaz tipi, bazal ritim, intraventriküler ileti bozukluğu, QRS süresi ve ekokardiyografik parametreler ilk uygun ICD tedavisine kadar geçen süre ile ilişkili bulunmadı ($p > 0.05$)

İlk uygun ICD tedavisine kadar geçen süre ile en az bir bölgede QRS fragmentasyonu varlığı arasında ($r = - 0.320$, $p < 0.05$) zayıf bir ilişki saptandı; en az bir bölgede QRS fragmentasyonu olanlarda ilk uygun ICD tedavisine kadar geçen sürenin azaldığı belirlendi. İlk ICD tedavisine kadar geçen süre ile QRS fragmentasyonu olan bölge sayısı arasında ($r = - 0.353$, $p < 0.05$) zayıf bir ilişki saptandı; QRS fragmentasyonu olan bölge sayısı arttıkça ilk uygun ICD tedavisine kadar geçen sürenin kısaldığı belirlendi. İlk uygun ICD tedavisine kadar geçen süre ile QRS fragmentasyonu olan derivasyon sayısı arasında ($r = - 0.428$, $p < 0.05$) zayıf bir ilişki saptandı; QRS fragmentasyonu olan derivasyon sayısı arttıkça ilk uygun ICD tedavisine kadar geçen sürenin kısaldığı belirlendi. İlk uygun ICD tedavisine

kadar geçen süre ile inferior bölgede QRS fragmentasyonu olması arasında ($r = -0.458$, $p < 0.05$) zayıf bir ilişki saptandı; inferior bölgede QRS fragmentasyon varlığında ilk uygun ICD tedavisine kadar geçen sürenin kısaltıldığı belirlendi.

Tablo 4.5. ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmi ile klinik, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik parametrelerin ilişkisi.

Değişkenler	Tüm Popülasyon	ICD tedavisi (-) (n=130)	ICD tedavisi (+) (n=42)	P Değeri
Cinsiyet				0,832
Kadın	51 (%29,7)	38(%29,2)	13 (31,0)	
Erkek	121 (%70,3)	92 (%70,5)	29 (%69,0)	
Yaş (yıl)	57,3±13,5	57,4±14,1	57,1±11,6	0,912
NHYA Sınıfı	2 (2-4)	2 (2-4)	2,5 (2-4)	0,428
Hipertansiyon	77 (% 44,8)	59 (%45,4)	18 (%42,9)	0,775
Diyabet	45 (%26,2)	36 (%27,7)	9 (%21,4)	0,422
Tıkalı olmayan KAH	50 (%29,1)	42 (%32,2)	8 (%19,0)	0,100
Sigara	60 (%34,9)	46(%35,4)	14 (%33,3)	0,808
Hiperlipidemi	58 (%33,7)	45 (%34,6)	13 (%31,0)	0,662
KBH	45 (%26,6)	36 (%27,7)	9 (%21,4)	0,422
AF				0,430
Paroksizmal	55 (%32,2)	43 (%33,3)	12 (%28,6)	
Persistan	12 (%7,0)	9 (%7,0)	3 (%7,1)	
Permanent	29 (%17,0)	25 (%19,4)	4 (%9,5)	
Beta Bloker	14 (%8,2)	9 (%7,0)	5 (%11,9)	
Beta Bloker	167 (%97,1)	126 (%96,9)	41 (%97,6)	0,999
RAS Blokeri	165 (%96,0)	125 (%96,2)	40 (%95,2)	0,368
ADEi	110 (%64,0)	87 (%66,9)	23 (%54,8)	
ARB	55 (%32,0)	38 (%29,2)	17 (%40,5)	
Spirolakton	58 (%33,7)	46 (%35,4)	12 (%28,6)	0,417
Digoksin	133 (%77,3)	103 (%79,2)	30 (%71,4)	0,116
Furosemid	51 (%29,7)	38 (%29,2)	13 (%31,0)	0,832
Antiaritmik ilaç	45 (%26,4)	33 (%25,6)	12 (%28,6)	0,004*
Amiodarone	37 (%21,1)	31 (%24,0)	6 (%14,3)	
Sotalol	8 (%4,7)	2 (%1,6)	6 (%14,3)	
Varfarin	53 (%30,8)	44 (%33,8)	9 (%21,4)	0,130
Cihaz Tipi				0,673
VVI-ICD	16 (%9,3)	13 (%10,0)	3 (%7,1)	
DDD-ICD	72 (%41,9)	52 (%40,0)	20 (%47,6)	
KRT-D	84 (%48,8)	65 (%50,0)	19 (%45,2)	
Normal Sinüs Ritmi	149 (%86,6)	111 (%85,4)	38 (%90,5)	0,399
İleti Bozukluğu	103(%60)			0,909
LBBB	56 (%32,6)	43 (%33,1)	13 (%31,0)	
RBBB	3 (%1,8)	2 (%1,6)	1 (%2,4)	
NSIVCD	26 (%15,1)	19 (%14,6)	7 (%16,7)	
BiVP	18 (%10,5)	14 (%10,8)	4 (%9,5)	
QRS Süresi (ms)	130 (80-200)	130 (90-200)	130 (80-200)	0,481

Tablo 4.5. Devam

Değişkenler	Tüm Popülasyon	ICD tedavisi (-)	ICD tedavisi (+)	P Değeri
LVEF (%)	28,4±5,8	28,3±5,7	28,8±6,4	0,640
LVDSÇ (cm)	6,4±1,1	6,5±0,6	6,3±1,9	0,556
LVSSÇ (cm)	5,5±1,0	5,6±0,7	5,3±1,6	0,198
RVDSÇ (cm)	2,9±0,3	2,9±0,3	3,1±0,4	0,097
MY	2 (eser-3)	2 (0-3)	2 (0-3)	0,195
sPAB (mmHg)	37,3±12,2	37,1±12,8	38,2±10,4	0,602
Bölgesel DHB	42 (%24,4)	32 (%24,6)	10 (%23,8)	0,916
En az bir bölgede fQRS	78 (%45,3)	52 (%40,0)	26 (%61,9)	0,013*
fQRS olan bölge sayısı	0 (0-3)	0 (0-3)	1 (0-3)	0,003*
fQRS olan derivasyon sayısı	2 (0-8)	1 (0-6)	2,5 (0-8)	0,004*
fQRS olan derivasyon Sayısı:				0,014*
<3	114 (%66,3)	93 (%71,5)	21 (%50,0)	
≥3	58 (%33,7)	37 (%28,5)	21 (%50,0)	
Anteriyor bölgede fQRS	23 (%13,4)	13 (%10,0)	10 (%23,8)	0,022*
İnferiyor bölgede fQRS	52 (%30,2)	33 (%25,4)	19 (%45,2)	0,015*
Lateral bölgede fQRS	32 (%18,6)	21 (%16,2)	11 (%26,2)	0,146
aVR'de fQRS	24 (%14,0)	17 (%13,1)	7 (%16,7)	0,559

ADEi: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; AF: Atriyal fibrilasyon; ARB: Anjiyotensin reseptör blokörü; BiVP: Biventriküler uyarı; DHB: Duvar hareket bozukluğu; LBBB: Sol dal bloğu; LVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı; LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; LVSSÇ: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; MY: Mitral yetersizliği; NSIVCD: Spesifik olmayan intraventriküler ileti gecikmesi; NYHA: New York Heart Association; sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı; RAS: Renin anjiyotensin sistemi; RBBB: Sağ dal bloğu; RVDSÇ: Sağ ventrikül diyastol sonu çapı.

≥3 derivasyonda QRS fragmentasyonu olması, anteriyor bölgede QRS fragmentasyonu olması, lateral bölgede QRS fragmentasyonu olması ve aVR'de QRS fragmentasyonu olmasının İlk uygun ICD tedavisine kadar geçen süreyi etkilemediği belirlendi (p>0.05). İlk uygun ICD tedavisine kadar geçen süre ile klinik, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik parametrelerin ilişkisi Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Uygun ICD tedavisi alan 42 hastada ilk olaya kadar geçen süre ile klinik, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik parametrelerin ilişkisi.

Değişkenler	İlk uygun ICD tedavisine kadar geçen süre	
	r katsayısı	p Değeri
Cinsiyet (erkek)	-0,154	0,332
Yaş (yıl)	-0,055	0,727
NHYA Sınıfı	-0,125	0,430
Hipertansiyon	0,128	0,421
Diyabet	0,351	0,108
Tıkalı olmayan KAH	-0,191	0,226
Sigara	-0,159	0,315
Hiperlipidemi	-0,049	0,758
KBH	0,108	0,495
AF	0,209	0,184
Beta bloker	0,078	0,495
RAS blokeri	0,059	0,710
Spironolakton	0,229	0,144
Digoksin	0,290	0,062
Furosemid	0,032	0,841
Antiaritmik ilaç (amiodaron veya sotalol)	-0,193	0,221
Varfarin	0,236	0,133
Cihaz Tipi	0,394	0,080
Ritim	-0,420	0,066
İleti Bozukluğu	0,006	0,0969
QRS Süresi (ms)	0,200	0,204
LVEF (%)	0,067	0,675
LVDSÇ (cm)	-0,001	0,994
LVSSÇ (cm)	0,021	0,898
RVDSÇ (cm)	-0,006	0,969
MY	-0,042	0,794
sPAB (mmHg)	-0,014	0,927
Bölgesel DHB (global rej)	-0,102	0,521
En az bir bölgede fQRS	-0,320	0,039*
fQRS olan bölge sayısı	-0,353	0,022*
fQRS olan derivasyon sayısı	-0,428	0,005*
≥3 derivasyonda fQRS	-0,166	0,294
Anteriyör bölgede fQRS	-0,306	0,104
İnferior bölgede fQRS	-0,458	0,016*
Lateral bölgede fQRS	-0,047	0,728
aVR'de fQRS	-0,365	0,078

AF: Atriyal fibrilasyon; DHB: Duvar hareket bozukluğu; LVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı; LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; LVSSÇ: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; MY: Mitral yetersizliği; NYHA: New York Heart Association; sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı; RAS: Renin anjiyotensin sistemi; RVDSÇ: Sağ ventrikül diyastol sonu çapı.

ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmi ile ilişkili bulunan risk faktörlerinin izlem süresince ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmi riski üzerindeki etkileri tek değişkenli Cox regresyon analizi ile incelendiğinde; en az bir bölgede QRS fragmentasyonu olması (HR=2.587, % 95 G.A. = 1.375-4.868, p=0.003), 2 bölgede QRS fragmentasyonu varlığı (HR=5.068, % 95 G.A. = 2.234-11.495, p=0.001), 3 bölgede de QRS fragmentasyonu varlığı (HR=8.462, % 95 G.A. = 1.898-f37.723, p=0.005), QRS fragmentasyonu olan derivasyon sayısı (HR=1.384, % 95 G.A. = 1.181-1.621, p=0.001), ≥ 3 derivasyonda QRS fragmentasyonu olması (HR=2.655, % 95 G.A. 1.436-4.911, p=0.002), anterior bölgede QRS fragmentasyonu olması (HR=3,256, % 95 G.A. = 1,570-6,752, p=0.002), inferior bölgede QRS fragmentasyon olması (HR=2,625, % 95 G.A. = 1,416-4,865, p=0.002) ve sotalol kullanımı (HR=7,520, % 95 G.A. = 3,064-18,455, p=0.001) ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmi riski ile ilişkili bulunmuştur (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmiyi etkileyen risk faktörlerinin tek değişkenli Cox regresyon analizi sonuçları.

Değişkenler	Wald	Hazard Ratio	P Değeri	% 95 G.A. Alt	Üst
En az bir bölgede fQRS	8,689	2,587	0,003*	1,375	4,868
fQRS olan bölge sayısı(ref=0)					
1	2,668	1,829	0,102	0,886	3,772
2	15,080	5,068	0,001*	2,234	11,495
3	7,842	8,462	0,005*	1,898	37,723
fQRS olan derivasyon sayısı	16,141	1,384	0,001*	1,181	1,621
≥ 3 derivasyonda fQRS olması	9,690	2,655	0,002*	1,436	4,911
Anterior bölgede fQRS olması	10,065	3,256	0,002*	1,570	6,752
İnferior bölgede fQRS olması	9,400	2,625	0,002*	1,416	4,865
Sotalol kullanımı	19,398	7,520	0,001*	3,064	18,455
Amiodaron kullanımı	2,038	0,532	0,153	0,223	1,266

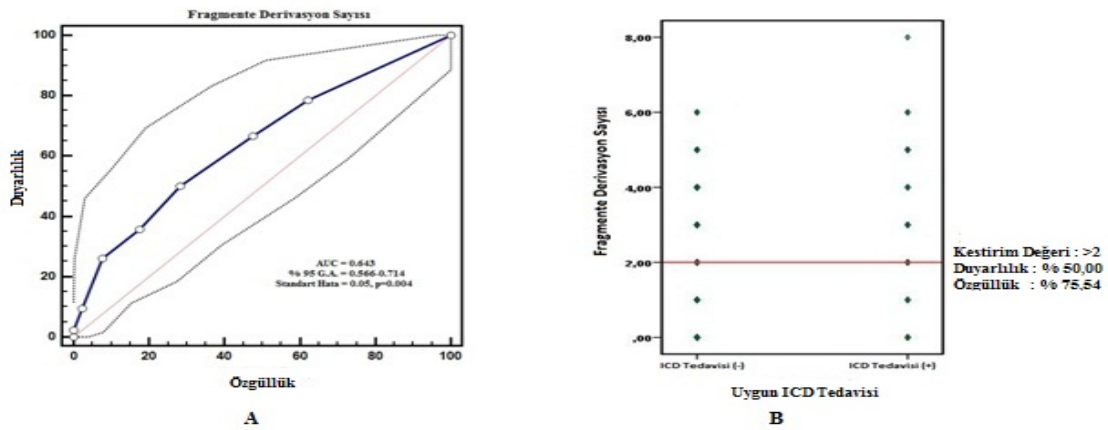
Bazal EKG’de QRS fragmentasyonu varlığı ve yaygınlığı 6 değişik şekilde tanımlandığında sonlanım ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca sotalol kullanımı da uygun ICD tedavisi ile ilişkili bulunduğundan, fQRS varlığı ve yaygınlığı ile 6 değişik kombinasyon ile 6 model oluşturularak çok değişkenli Cox regresyon analizi yapılmıştır.

En az bir bölgede QRS fragmentasyonu olması, QRS fragmentasyonu olan bölge sayısı, QRS fragmentasyonu olan derivasyon sayısı, ≥ 3 derivasyonda QRS fragmentasyonu varlığı, anterior bölgede QRS fragmentasyonu ve inferiyor bölgede QRS fragmentasyonu varlığı ile sotalol kullanımı arasında oluşturulan 6 modelli kombinasyonda ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmi riskinin bağımsız öngördürücüleri tespit edilmiştir. ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmi riskini en iyi öngören risk faktörleri 2 (HR:5.641, % 95 G.A.:2.465-12.910 ,p=0.001) ve 3 bölgede fragmentasyon (HR:10.290, % 95 G.A.:2.281-46.420, p=0.002) varlığıdır. 2 bölgede QRS fragmentasyonu varlığı ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmi riskini 5.641 kat, 3 bölgede QRS fragmentasyonu varlığı ise ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmi riskini 10.290 kat arttırmaktadır (Tablo 4.8).

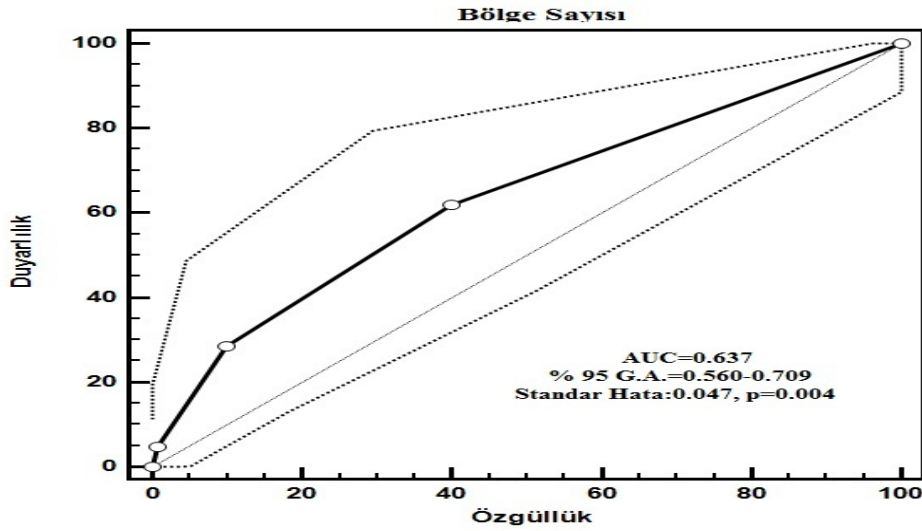
ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmi riskinin bağımsız öngördürücüsü olarak saptanan parametrelerden biri olan QRS fragmentasyonu bulunan derivasyon sayısının, ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritminin ortaya çıkmasını belirlemedeki kestirim değeri işlem karakteristik eğrisi (ROC) ile araştırıldı. QRS fragmentasyonu olan derivasyon sayısı risk faktörünün ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmi gelişimini öngörmeye eğrinin altında kalan alan (AUC) değeri 0.643 (% 95 G.A.=0.566-0.714, p=0.004) olarak bulundu (Şekil 4.1 A). QRS fragmentasyonu olan derivasyon sayısı değişkeninin düzeyi 2’den büyük alındığında % 50.00 duyarlılık ve % 75.54 özgüllük ile ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmi ihtiyacını öngörmektedir (Şekil 4.1 B). QRS fragmentasyonu içeren bölge sayısı için >1 gibi bir kestirim değeri ise %32 duyarlılık ve %90 özgüllükle ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmi riskini öngörmektedir (% 95 G.A.=0.560-0.709, p=0.004) (Şekil 4.2).

Tablo 4.8. ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmiyi etkileyen risk faktörlerinin çok değişkenli Cox regresyon analizi sonuçları.

Model	Değişkenler	Wald	Hazard Ratio	P Değeri	% 95 G.A. Alt	% 95 G.A. Üst
I	Sotalol kullanımı	16,553	6,514	0,001	2,641	16,066
	En az bir bölgede fQRS olması	7,292	2,407	0,007	1,272	4,554
II	Sotalol kullanımı	21,457	9,263	0,001	3,612	23,759
	fQRS olan bölge sayısı (ref=0)	-	-	-	-	-
	1	1,457	1,575	0,227	0,753	3,293
	2	16,778	5,641	0,001*	2,465	12,910
3	9,198	10,290	0,002*	2,281	46,420	
III	Sotalol kullanımı	21,005	8,456	0,001*	3,394	21,070
	fQRS olan derivasyon sayısı	17,021	1,418	0,001*	1,201	1,674
IV	Sotalol kullanımı	20,586	8,170	0,001*	3,297	20,244
	≥3 Derivasyonda fQRS	10,472	2,767	0,001*	1,494	5,126
V	Sotalol kullanımı	22,472	9,241	0,001*	3,685	23,172
	Anteriyorda QRS fragmentasyonu	12,517	3,822	0,001*	1,819	8,034
VI	Sotalol kullanımı	15,262	6,117	0,001*	2,466	15,174
	İnferiyorda QRS fragmentasyonu	7,046	2,341	0,008*	1,249	4,388

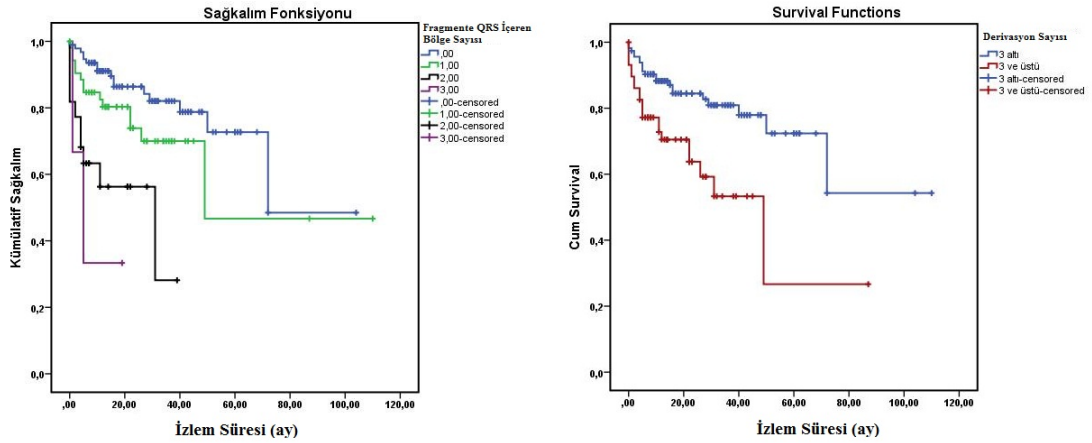


Şekil 4.1. ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmiyi öngörmeye QRS fragmentasyonu olan derivasyon sayısı için ROC analizi (A) ve aynı parametre için saptanan kestirim değeri (B).



Şekil 4.2. ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmiyi öngörmeye QRS fragmentasyonu olan bölge sayısı için ROC analizi.

Kaplan-Meier analizi ile fQRS olan bölge sayısı arttıkça olaysız sağkalım olasılığının anlamlı olarak düştüğü gösterilmiştir ($p>0.05$). Benzer şekilde ≥ 3 derivasyonda QRS fragmentasyonu olan hastaların olaysız sağkalım olasılığının da düştüğü saptanmıştır ($p<0.05$) (Şekil 4.3 A ve B).



Şekil 4.3. ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmi için Kaplan-Meier eğrileri. A: fQRS'i olan bölge sayısına göre 0, 1, 2 veya 3 bölgede fQRS'i olan hastaların olaysız sağkalım eğrileri; B: fQRS veya f-wQRS olan derivasyon sayısına göre, <3 derivasyonda fragmentasyonu olan hastalar ve ≥ 3 derivasyonda fragmentasyonu olan hastaların olaysız sağkalım eğrileri.

4.5. Tüm Nedenlere Bağlı Mortalitenin Öngördürücüleri

Cinsiyet, yaş, NHYA sınıfı, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, tıkalı olmayan KAH, sigara kullanım öyküsü, hiperlipidemi, KBH, AF öyküsü ve tipleri, beta bloker, RAS blokeri, spironolakton, digoksin, furosemid ve varfarin kullanımı izlem süresi boyunca ölen hastalar ile sağ kalan hastalarda benzer oranda dağıldığı saptanmıştır ($p>0.05$). Bazal ritim, intraventriküler ileti bozukluğu sıklığı, QRS süresi ve implante edilen cihaz tipi de izlem boyunca ölen hastalar ile sağ hastalar arasında farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

LVDSÇ, LVSSÇ ve LVEF ortalamaları bakımından izlem süresi boyunca ölen hastalar ile sağ kalan hastalarda farklılık saptanmazken ölen hastalarda PAB ortalamasının ($36,7\pm 12,1$ 'ye karşı $44,3\pm 12,8$, $p<0.05$), daha yüksek olduğu ve RVDSÇ'nin ($2,9\pm 0,3$ ' karşı $3,2\pm 0,3$, $p<0.05$) daha geniş olduğu saptanmıştır.

İzlem boyunca ölen hastaların QRS fragmentasyonu olan bölge sayısı ortancası, sağ kalan hastaların QRS fragmentasyonu olan bölge sayısı ortancasından yüksekti (ölen hastalar:1, sağ hastalar:0, $p<0.05$). İzlem boyunca ölen hastaların QRS fragmentasyonu olan derivasyon sayısı ortancasının, sağ kalan hastaların fragmente derivasyon sayısı ortancasından yüksek olduğu görülmektedir (ölen hastalar: 3; sağ hastalar:2; $p<0.05$). ≥ 3 derivasyonda QRS fragmentasyonu olan hastaların oranı izlem süresince ölen hastalarda, sağ kalan hastalara göre yüksek olduğu saptandı (%64.3'e karşı %31, $p<0.05$). İzlem süresince ölen hastalarda lateral bölgede QRS fragmentasyonu olanların oranı sağ kalan hastalara göre daha yüksek bulundu (% 42.9'a karşı % 16.5, $p<0.05$).

En az 1 bölgede QRS fragmentasyonu olan hastaların oranı izlem süresi boyunca ölen hastalar ile sağ kalan hastalar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Anteriyor bölgede, inferiyor bölgede ve aVR'de QRS fragmentasyonu olan hastaların oranı izlem süresince ölen ve sağ kalan hastalar arasında benzerlik göstermektedir ($p>0.05$). Herhangi bir nedene bağlı ölüm ile klinik, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik parametrelerin ilişkisi Tablo 4.9'da gösterilmiştir

Tablo 4.9. Tüm nedenlere bağlı mortalite ile klinik, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik parametrelerin ilişkisi.

Değişkenler	Tüm Popülasyon	Sağ (n=158)	Ölü (n=14)	p Değeri
Cinsiyet				0,236
Kadın	51 (%29,7)	49 (%31,0)	2 (%14,3)	
Erkek	121 (%70,3)	109 (%69,0)	12 (%85,7)	
Yaş (yıl)	57,3±13,5	57,6±13,2	53,3±17,1	0,250
NHYA Sınıfı	2 (2-4)	2 (2-4)	3 (2-4)	0,135
Hipertansiyon	77 (%44,8)	73 (%46,2)	4 (%28,6)	0,204
Diyabet	45 (%26,2)	44 (%27,8)	1 (%7,1)	0,058
Tıkalıcı olmayan KAH	50 (%29,1)	49 (%31,0)	1 (%7,1)	0,059
Sigara	60 (%34,9)	54 (%34,2)	6 (%42,9)	0,519
Hiperlipidemi	58 (%33,7)	53 (%33,5)	5 (%35,7)	0,999
KBH	45 (%26,6)	42 (%26,6)	3 (%21,4)	0,668
AF	55 (%32,2)	49 (%31,0)	6 (%42,9)	0,811
Paroksizmal	12 (%7,0)	10 (%6,3)	2 (%14,3)	
Persistan	29 (%17,0)	25 (%15,8)	4 (%28,6)	
Permanen	14 (%8,2)	14 (%8,9)	-	
Beta Bloker	167 (%97,1)	153 (%96,8)	14 (%100)	0,999
RAS Blokeri	165 (%96,0)	152 (%96,2)	13 (%92,9)	0,580
ADEi	110 (%64,0)	101 (%36,9)	9 (%64,3)	
ARB	55 (%32,0)	51 (%32,3)	4 (%28,6)	
Spirolakton	58 (%33,7)	51 (%32,3)	7 (%50,0)	0,238
Digoksin	133 (%77,3)	119 (%75,3)	14 (%100)	0,041*
Furosemid	51 (%29,7)	49 (%31,0)	2 (%14,3)	0,236
Antiaritmik ilaç	45 (%26,4)	40 (%25,5)	5 (%35,7)	0,397
Amiodarone	37 (%21,1)	32 (%20,4)	5 (%35,7)	
Sotalol	8 (%4,7)	8 (%5,1)	-	
Varfarin	53 (%30,8)	46 (%29,1)	7 (%50,0)	0,132
Cihaz Tipi				0,144
VVI-ICD	16 (%9,3)	16 (%10,1)	-	
DDD-ICD	72 (%41,9)	63 (%39,9)	9 (%64,3)	
KRT-D	84 (%48,8)	79 (%50,0)	5 (%35,7)	

Tablo 4.9. Devam

Değişkenler	Tüm Popülasyon	Sağ (n=158)	Ölü (n=14)	p Değeri
Normal Sinüs Ritmi	149 (%86,6)	137 (%86,7)	12 (%85,7)	0,917
İleti Bozukluğu	103(%60)	95 (%60,1)	8 (%57,1)	0,597
LBBB	56 (%32,6)	53 (%33,5)	3 (%21,4)	
RBBB	3 (%1,8)	3 (%1,9)	-	
NSIVCD	26 (%15,1)	24 (%15,2)	2 (%14,3)	
BiVP	18 (%10,5)	15 (%9,5)	3 (%21,4)	
QRS Süresi (ms)	130 (80-200)			0,717
LVEF (%)	28,4±5,8	28,6±5,8	26,6±5,6	0,206
LVDSÇ (cm)	6,4±1,1	6,4±1,2	6,6±0,7	0,526
LVSSÇ (cm)	5,5±1,0	5,5±1,0	5,7±0,6	0,451
RVDSC (cm)	2,9±0,3	2,9±0,3	3,2±0,3	0,041*
MY	2 (eser-3)	2 (0-3)	2 (1-3)	0,035*
sPAB (mmHg)	37,3±12,2	36,7±12,1	44,3±12,8	0,027*
Bölgesel DHB	42 (%24,4)	40 (%25,3)	2 (%14,3)	0,522
En az bir bölgede fQRS	78 (%45,3)	69 (%43,7)	9 (%64,3)	0,138
fQRS olan bölge sayısı	0 (0-3)	0 (0-3)	1 (0-3)	0,048*
fQRS olan derivasyon sayısı	2 (0-8)	2 (0-6)	3 (0-8)	0,0145
fQRS olan derivasyon Sayısı:				0,017*
<3	114 (%66,3)	109 (%69,0)	5 (%35,7)	
≥3	58 (%33,7)	49 (%31,0)	9 (%64,3)	
Anterior bölgede fQRS	23 (%13,4)	20 (%12,7)	3 (%21,4)	0,405
İnferior bölgede fQRS	52 (%30,2)	46 (%29,1)	6 (%42,9)	0,283
Lateral bölgede fQRS	32 (%18,6)	26 (%16,5)	6 (%42,9)	0,026*
aVR'de fQRS	24 (%14,0)	22 (%13,9)	2 (%14,3)	0,999

ADEi: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; AF: Atriyal fibrilasyon; ARB: Anjiyotensin reseptör blokörü; BiVP: Biventriküler uyarı; DHB: Duvar hareket bozukluğu; LBBB: Sol dal bloğu; LVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı; LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; LVSSÇ: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; MY: Mitral yetersizliği; NSIVCD: Spesifik olmayan intraventriküler ileti gecikmesi; NYHA: New York Heart Association; sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı; RAS: Renin anjiyotensin sistemi; RBBB: Sağ dal bloğu; RVDSC: Sağ ventrikül diyastol sonu çapı.

Herhangi bir nedene bağlı ölüme kadar geçen süre ile cihazın takıldığı dönemdeki NYHA sınıfı arasında ilişki saptanmıştır ($r = 0.546$, $p < 0.05$). Cinsiyet, yaş, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, non obstruktif KAH, sigara kullanımı öyküsü, KBH, AF sıklığı ve tipleri, beta bloker, RAS blokleri, spironolakton, digoksin, furosemid, varfarin ve antiaritmik ilaç kullanımı, cihaz tipi, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik parametreler ilk herhangi bir nedene bağlı ölüme kadar geçen süre ile ilişkili bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Herhangi bir nedene bağlı olarak ölen 14 hastada ilk olaya kadar geçen süre ile klinik, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik parametrelerin ilişkisi.

Değişkenler	Ölüme kadar geçen süre	
	r katsayısı	p Değeri
Cinsiyet	0,167	0,569
Yaş	0,523	0,055
NHYA Sınıfı	-0,546	0,022*
Hipertansiyon	0,236	0,208
Diyabet	0,311	0,279
Tıkayıcı olmayan KAH	-0,415	0,140
Sigara	-0,144	0,312
Hiperlipidemi	-0,074	0,801
KBH	0,001	0,999
AF	0,137	0,641
Beta Bloker	-	-
RAS Blokeri	0,182	0,534
Spirolakton	-0,267	0,356
Diğoksin	-	-
Furosemid	0,153	0,602
Antiaritmik ilaç (amiodaron veya sotalol)	-0,149	0,612
Varfarin	0,071	0,809
Cihaz Tipi	0,661	0,106
Ritim	-0,611	0,020
İleti Bozukluğu	0,423	0,132
QRS Süresi (ms)	0,282	0,329
LVEF (%)	0,045	0,879
LVDSÇ (cm)	0,017	0,954
LVSSÇ (cm)	0,448	0,167
RVDSÇ (cm)	0,073	0,804
MY	0,050	0,864
sPAB (mmHg)	0,008	0,978
Bölgesel DHB	0,611	0,053*
En az bir bölgede fQRS	-0,205	0,483
fQRS olan bölge sayısı	-0,324	0,258
fQRS olan derivasyon sayısı	-0,274	0,344
≥3 derivasyonda fQRS	-0,205	0,483
Anteriyor bölgede fQRS	-0,304	0,291
İnferior bölgede fQRS	-0,324	0,258
Lateral bölgede fQRS	0,018	0,951
aVR'de fQRS	-0,535	0,107

AF: Atriyal fibrilasyon; DHB: Duvar hareket bozukluğu; LVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı; LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; LVSSÇ: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; MY: Mitral yetersizliği; NYHA: New York Heart Association; PAB: Pulmoner arter basıncı; RAS: Renin anjiyotensin sistemi; RVDSÇ: Sağ ventrikül diyastol sonu çapı.

Tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili bulunan risk faktörlerinin izlem süresince ölüm riski üzerindeki etkileri tek değişkenli Cox regresyon analizi ile incelendiğinde; 2 bölgede QRS fragmentasyonu varlığı (HR=4.615, % 95 G.A. = 4.615-11.236, p=0.001), QRS fragmentasyonu olan derivasyon sayısı (HR=1.294, % 95 G.A. = 1.009-1.659, p=0.042), ≥ 3 derivasyonda QRS fragmentasyonu olması (HR=4.192, % 95 G.A. 1.402-412.536, p=0.010), lateral bölgede QRS fragmentasyonu olması (HR=4.072, % 95 G.A. = 1.400-11.838, p=0.010), ve PAB (HR=1.036 % 95 G.A. = 1.003-1.069, p=0.032) tüm nedenlere bağlı mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Tüm nedenlere bağlı mortaliteyi etkileyen risk faktörlerinin tek değişkenli Cox regresyon analizi sonuçları.

Değişkenler	Wald	Hazard Ratio	P Değeri	% 95 G.A. Alt	Üst
Digoksin kullanımı	1,423	29,015	0,233	0,115	7342,38
RVDSÇ	3,632	3,426	0,057	0,966	12,157
MY	3,848	1,979	0,052	0,999	3,913
sPAB	4,625	1,036	0,032*	1,003	1,069
fQRS olan bölge sayısı(ref=0)					
1	0,300	1,444	0,584	1,444	0,387
2	5,176	4,615	0,023*	4,615	1,236
3	3,521	8,017	0,061	8,017	0,911
fQRS olan derivasyon sayısı	4,122	1,294	0,042*	1,009	1,659
≥ 3 derivasyonda fQRS olması	6,575	4,192	0,010*	1,402	12,536
Lateralde fQRS olması	6,649	4,072	0,010*	1,400	11,838

MY: Mitral yetersizliği; RVDSÇ: sağ ventrikül diyastol sonu çapı; sPAB: sistolik pulmoner arter basıncı

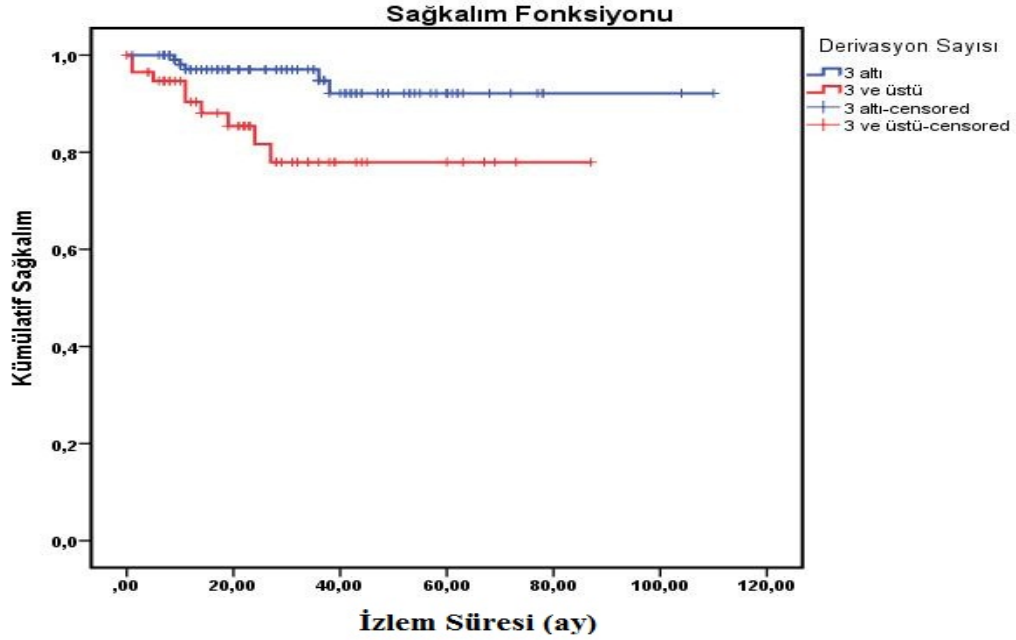
Bazal EKG'de Bazal EKG'de QRS fragmentasyonu varlığı ve yaygınlığı 5 değişik şekilde tanımlandığında sonlanım ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca sPAB da tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili bulunduğu için, fQRS varlığı ve yaygınlığı ile sPAB arasında 5 değişik kombinasyon ile 5 model oluşturularak çok değişkenli Cox regresyon analizi yapılmıştır.

En az bir bölgede QRS fragmentasyonu olması, QRS fragmentasyonu olan bölge sayısı, QRS fragmentasyonu olan derivasyon sayısı, ≥ 3 derivasyonda QRS fragmentasyonu varlığı, ve lateral bölgede QRS fragmentasyonu varlığı ile PAB arasında oluşturulan 5 modelli kombinasyonda tüm nedenlere bağlı ölüm riskinin bağımsız öngördürücüleri saptanmıştır. Bu analizde tüm nedenlere bağlı ölüm riskini en iyi öngören risk faktörü ≥ 3 derivasyonda QRS fragmentasyonu olmasıdır (HR = 3.725, %95 G.A. 1.233-11.249, p=0.02). Hasta grubumuzda ≥ 3 derivasyonda QRS fragmentasyonu varlığı herhangi bir nedene bağlı mortalite riskini 3.725 kat artırmaktadır (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Tüm nedenlere bağlı mortaliteyi etkileyen risk faktörlerinin çok değişkenli Cox regresyon analizi sonuçları.

Model	Değişkenler	Wald	Hazard Ratio	P Değeri	% 95 G.A. Alt	Üst
I	sPAB	4,510	1,035	0,034*	1,003	1,069
	En az bir bölgede fQRS olması	2,263	2,318	0,133	0,775	6,930
II	sPAB	4,155	1,035	0,042*	1,001	1,069
	fQRS olan bölge sayısı (ref=0)	-	-	-	-	-
	1	0,260	1,408	0,610	0,378	5,249
	2	5,518	4,898	0,019*	1,301	18,437
	3	1,965	4,872	0,161	0,532	44,587
III	sPAB	3,882	1,033	0,048*	1,002	1,0067
	fQRS olan derivasyon sayısı	3,425	1,261	0,064	0,986	1,612
IV	sPAB	3,222	1,030	0,073	0,997	1,063
	≥ 3 Derivasyonda fQRS	5,437	3,725	0,020*	1,233	11,249
V	sPAB	4,048	1,035	0,044*	1,002	1,069
	Lateralde fQRS olması	6,051	3,856	0,014*	1,316	11,301
sPAB: sistolik pulmoner arter basıncı						

Kaplan-Meier analizi ile ≥ 3 derivasyonda QRS fragmentasyonu olan hastaların olaysız sağkalım olasılığının da düştüğü saptanmıştır ($p < 0.05$) (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Tüm nedenlere bağlı mortalite için Kaplan-Meier eğrileri. QRS fragmentasyonu olan derivasyon sayısına göre, < 3 derivasyonda QRS fragmentasyonu olan hastalar ve ≥ 3 derivasyonda QRS fragmentasyonu olan hastaların olaysız sağkalım eğrileri.

4.6. Birleşik Sonlanımın Öngördürücüleri

Cinsiyet, yaş, NHYA sınıfı, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, tıkalı olmayan KAH, sigara kullanım öyküsü, hiperlipidemi, KBH, AF öyküsü ve tipleri, beta bloker, RAS blokeri, spironolakton, digoksin, furosemid ve varfarin kullanımı ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmi ve herhangi bir nedene bağlı ölümden oluşan birleşik sonlanım noktasına ulaşan hastalar ile birleşik sonlanım noktasına ulaşmayan hastalarda benzer oranda dağılmaktadır ($p > 0.05$). Fakat antiaritmik ilaç kullanan hastalar arasından birleşik sonlanım noktasına ulaşan hastalarda sotalol kullanım oranı birleşik sonlanım noktasına ulaşmayan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (% 12.2'ye karşı % 1.6, $p < 0.05$). Amiodarone kullanım oranı ise

birleşik sonlanım noktasına ulaşan hastalar ile birleşik sonlanım noktasına ulaşmayan hastalar arasında benzerlik göstermektedir ($p>0.05$).

Bazal ritim, intraventriküler ileti bozukluğu sıklığı, QRS süresi ve RVDSC dışında ekokardiyografi parametreleri birleşik sonlanım noktasına ulaşan hastalar ile birleşik sonlanım noktasına ulaşmayan hastalar arasında farklılık göstermemekteydi ($p>0.05$). RVDSC ortalaması birleşik sonlanım noktasına ulaşan hastalarda, birleşik sonlanım noktasına ulaşmayan hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($2.9\pm 0,3$ 'a karşı 3.1 ± 0.3 , $p<0.05$) .

En az 1 bölgede QRS fragmentasyonu olan hastaların oranı birleşik sonlanım noktasına ulaşan hasta grubunda, birleşik sonlanım noktasına ulaşmayan gruba oranla daha yüksek olduğu görülmektedir (%59.8'e karşı %39.2, $p<0.05$). Birleşik sonlanım noktasına ulaşan hastaların QRS fragmentasyonu olan bölge sayısı ortancası, birleşik sonlanım noktasına ulaşmayan hastaların fragmente bölge sayısı ortancasına göre daha yüksektir (birleşik sonlanım (+):1, birleşik sonlanım (-):0, $p<0.05$). Birleşik sonlanım noktasına ulaşan hastaların QRS fragmentasyonu olan derivasyon sayısı ortancası, birleşik sonlanım noktasına ulaşmayan hastaların fragmente derivasyon sayısı ortancasına göre daha yüksek bulunmuştur (birleşik sonlanım (+):2; birleşik sonlanım(-):1, $p<0.05$). Birleşik sonlanım noktasına ulaşan hastalarda ≥ 3 derivasyonda QRS fragmentasyonu olan hastaların oranının, birleşik sonlanım noktasına ulaşmayan hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu saptanmıştır (% 49.0'a karşı % 27.6, $p<0.05$). Birleşik sonlanım noktasına ulaşan hastalarda anterior bölgede QRS fragmentasyonu olanların oranı birleşik sonlanım noktasına ulaşmayan hastalara göre daha yüksekti (% 22.4'e karşı % 9.8, $p<0.05$). Birleşik sonlanım noktasına ulaşan hastalarda inferiyor bölgede QRS fragmentasyonu olanların oranı birleşik sonlanım noktasına ulaşmayan hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksekti (% 44.9'e karşı % 24.4, $p<0.05$). Lateral bölgede ve aVR'de QRS fragmentasyonu olan hastaların oranının birleşik sonlanım noktasına ulaşan hastalar ile birleşik sonlanım noktasına ulaşmayan hastalar arasında benzerlik gösterdiği belirlenmiştir ($p>0.05$). Birleşik sonlanımın klinik, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik parametrelerin ilişkisi Tablo 4.13'da gösterilmiştir.

Tablo 4.13. Birleşik sonlanım ile klinik, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik parametrelerin ilişkisi.

Değişkenler	Tüm Popülasyon (n=172)	Birleşik Sonlanım (-) (n=123)	Birleşik Sonlanım (+) (n=49)	P Değeri
Cinsiyet				0,999
Kadın	51 (%29,7)	37 (%30,1)	14 (%28,6)	
Erkek	121 (%70,3)	86 (%69,9)	35 (%71,4)	
Yaş (yıl)	57,3±13,5	57,9±13,7	55,8±13,3	0,662
NHYA Sınıfı	2 (2-4)	2 (2-4)	3 (2-4)	0,290
Hipertansiyon	77 (% 44,8)	57 (%46,3)	20 (%40,8)	0,611
Diyabet	45 (%26,2)	35 (%28,5)	10 (%20,4)	0,339
Tıkayıcı olmayan KAH	50 (%29,1)	42 (%34,1)	8 (%16,3)	0,020*
Sigara	60 (%34,9)	43 (%35,0)	17 (%34,7)	0,999
Hiperlipidemi	58 (%33,7)	42 (%34,1)	16 (%32,7)	0,999
KBH	45 (%26,6)	35 (%28,5)	10 (%20,4)	0,278
AF	55 (%32,2)	41 (%33,3)	14 (%28,6)	0,461
Paroksizmal	12 (%7,0)	8 (%6,5)	4 (%8,2)	
Persistan	29 (%17,0)	24 (%19,5)	5 (%10,2)	
Permanent	14 (%8,2)	9 (%7,3)	5 (%10,2)	
Beta Bloker	167 (%97,1)	119 (%96,7)	48 (%98,0)	0,999
RAS Blokeri	165 (%96,0)	118 (%96,0)	47 (%95,9)	0,715
ADEi	110 (%64,0)	81 (%65,9)	29 (%59,2)	
ARB	55 (%32,0)	37 (%30,1)	18 (%36,7)	
Spironolakton	58 (%33,7)	41 (%33,3)	17 (%34,7)	0,865
Digoksin	133 (%77,3)	96 (%78,0)	37 (%75,5)	0,720
Furosemid	51 (%29,7)	36 (%29,3)	15 (%30,6)	0,862
Antiaritmik ilaç	45 (%26,4)	30 (%24,6)	15 (%30,6)	0,015*
Amiodarone	37 (%21,1)	28 (%23,0)	9 (%18,4)	
Sotalol	8 (%4,7)	2 (%1,6)	6 (%12,2)	
Varfarin	53 (%30,8)	40 (%32,5)	13 (%26,5)	0,443
Cihaz Tipi				0,288
VVI-ICD	16 (%9,3)	13 (%10,6)	3 (%6,1)	
DDD-ICD	72 (%41,9)	47 (%38,2)	25 (%51,0)	
KRT-D	84 (%48,8)	63 (%51,2)	21 (%42,9)	

Tablo 4.13. Devam

Değişkenler	Tüm Popülasyon	Birleşik Sonlanım (-)	Birleşik Sonlanım (+)	P Değeri
Normal Sinüs Ritmi	149 (%86,6)	105 (%85,4)	44 (%89,8)	0,441
İleti Bozukluğu	103(%60)	74 (%60,2)	29 (%59,2)	0,991
LBBB	56 (%32,6)	41 (%33,3)	15 (%30,6)	
RBBB	3 (%1,8)	2 (%1,6)	1 (%2,0)	
NSIVCD	26 (%15,1)	18 (%14,6)	8 (%16,3)	
BiVP	18 (%10,5)	13 (%10,6)	5 (%10,2)	
QRS Süresi (ms)	130 (80-200)	130 (90-200)	130 (80-200)	0,740
LVEF (%)	28,4±5,8	28,4±5,6	28,5±6,3	0,903
LVDSÇ (cm)	6,4±1,1	6,5±0,6	6,3±1,8	0,366
LVSSÇ (cm)	5,5±1,0	5,6±0,7	5,3±1,4	0,204
RVDSÇ (cm)	2,9±0,3	2,9±0,3	3,1±0,3	0,027*
MY	2 (eser-3)	2 (0-3)	2 (0-3)	0,268
PAB (mmHg)	37,3±12,2	36,8±12,6	38,8±11,3	0,338
Bölgesel DHB	42 (%24,4)	31 (%25,2)	11 (%22,4)	0,704
En az bir bölgede fQRS	78 (%45,3)	49 (%39,8)	29 (%59,2)	0,021*
fQRS olan bölge sayısı	0 (0-3)	0 (0-3)	1 (0-3)	0,004*
fQRS olan derivasyon sayısı	2 (0-8)	1 (0-6)	2 (0-8)	0,008*
fQRS olan derivasyon Sayısı:				0,012*
<3	114 (%66,3)	89 (%72,4)	25 (%51,0)	
≥3	58 (%33,7)	34 (%27,6)	24 (%49,0)	
Anteriyor bölgede fQRS	23 (%13,4)	12 (%9,8)	11 (%22,4)	0,027*
İnferiyor bölgede fQRS	52 (%30,2)	30 (%24,4)	22 (%44,9)	0,008*
Lateral bölgede fQRS	32 (%18,6)	20 (%16,3)	12 (%24,5)	0,211
aVR'de fQRS	24 (%14,0)	16 (%13,0)	8 (%16,3)	0,571

ADEi: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; AF: Atriyal fibrilasyon; ARB: Anjiyotensin reseptör blokörü; BiVP: Biventriküler uyarı; DHB: Duvar hareket bozukluğu; LBBB: Sol dal bloğu; LVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı; LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; LVSSÇ: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; MY: Mitral yetersizliği; NSIVCD: Spesifik olmayan intraventriküler ileti gecikmesi; NYHA: New York Heart Association; sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı; RAS: Renin anjiyotensin sistemi; RBBB: Sağ dal bloğu; RVDSÇ: Sağ ventrikül diyastol sonu çapı.

Cinsiyet, yaş, NHYA sınıfı, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, tıkalı olmayan KAH, sigara kullanım öyküsü, KBH, AF sıklığı ve tipleri, beta bloker, RAS blokeri, spironolakton, digoksin, furosemid, varfarin ve antiaritmik ilaç kullanımı, cihaz tipi, bazal ritim, intraventriküler ileti bozukluğu, QRS süresi ve ekokardiyografik parametreler birleşik sonlanıma kadar geçen süre ile ilişkili bulunmamıştır ($p>0.05$).

Birleşik sonlanıma kadar geçen süre ile en az bir bölgede QRS fragmentasyonu varlığı arasında ($r = -0.352$, $p<0.05$) zayıf bir ilişki olduğu ve en az bir bölgede QRS fragmentasyonu olanlarda birleşik sonlanıma kadar geçen sürenin daha kısa olduğu saptanmıştır. Birleşik sonlanıma kadar geçen süre ile QRS fragmentasyonu olan bölge sayısı arasında ($r = -0.412$, $p<0.05$) zayıf bir ilişki olduğu ve QRS fragmentasyonu olan bölge sayısı arttıkça birleşik sonlanıma kadar geçen süre geçen sürenin kısaldığı belirlenmiştir. Birleşik sonlanıma kadar geçen süre ile QRS fragmentasyonu olan derivasyon sayısı arasında ($r = -0.428$, $p<0.05$) zayıf bir ilişki saptandı ve QRS fragmentasyonu olan derivasyon sayısı arttıkça birleşik sonlanıma kadar geçen sürenin kısaldığı belirlenmiştir. Birleşik sonlanıma kadar geçen süre ile inferiyor bölgede QRS fragmentasyonu olması arasında ($r = -0.412$, $p<0.05$) zayıf bir ilişki olduğu ve inferiyor bölgede QRS fragmentasyon varlığında birleşik sonlanıma kadar geçen sürenin kısaldığı belirlenmiştir.

≥ 3 derivasyonda QRS fragmentasyonu olması, anterior bölgede QRS fragmentasyonu olması, lateral bölgede QRS fragmentasyonu olması ve aVR'de QRS fragmentasyonu olmasının birleşik sonlanıma kadar geçen süreyi etkilemediği görülmektedir ($p>0.05$). Birleşik sonlanıma kadar geçen süre ile klinik, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik parametrelerin ilişkisi Tablo 4.14'de gösterilmiştir.

Tablo 4.14. Birleşik sonlanıma ulaşan 49 hastada ilk olaya kadar geçen süre ile klinik, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik parametrelerin ilişkisi.

Değişkenler	Kombine sonlanıma kadar geçen süre	
	r katsayısı	p Değeri
Cinsiyet	-0,149	0,307
Yaş (yıl)	0,060	0,681
NHYA Sınıfı	-0,130	0,374
Hipertansiyon	0,172	0,236
Diyabet	0,329	0,077
Tıkkayıcı olmayan KAH	-0,229	0,113
Sigara	-0,111	0,448
Hiperlipidemi	-0,012	0,933
KBH	0,146	0,318
AF	0,213	0,143
Beta Bloker	0,097	0,506
RAS Blokeri	0,039	0,792
Spironolakton	0,195	0,180
Digoksin	0,322	0,296
Furosemid	-0,011	0,940
Antiaritmik ilaç (amiodaron veya sotalol)	-0,161	0,269
Varfarin	0,251	0,082
Cihaz Tipi	0,295	0,080
Ritim	-0,440	0,062
İleti Bozukluğu	0,282	0,058
QRS Süresi	0,303	0,314
LVEF (%)	0,067	0,647
LVDSÇ (cm)	-0,011	0,938
LVSSÇ (cm)	0,031	0,840
RVDSÇ (cm)	0,035	0,816
MY	-0,028	0,848
sPAB (mmHg)	0,060	0,683
Bölgesel DHB	-0,069	0,636
En az bir bölgede fQRS	-0,352	0,013*
fQRS olan bölge sayısı	-0,412	0,003*
fQRS olan derivasyon sayısı	-0,344	0,015*
≥3 derivasyonda fQRS	-0,156	0,283
Anteriyor bölgede fQRS	-0,330	0,060
İnferiyor bölgede fQRS	-0,412	0,016*
Lateral bölgede fQRS	-0,066	0,622
aVR'de fQRS	-0,364	0,056

AF: Atriyal fibrilasyon; DHB: Duvar hareket bozukluğu; LVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı; LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; LVSSÇ: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; MY: Mitral yetersizliği; NYHA: New York Heart Association; sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı; RAS: Renin anjiyotensin sistemi; RVDSÇ: Sağ ventrikül diyastol sonu çapı.

Birleşik sonlanım ile ilişkili bulunan risk faktörlerinin izlem süresince birleşik sonlanım riski üzerindeki etkileri incelendiğinde; en az bir bölgede QRS fragmentasyonu olması (HR=2.339, % 95 G.A. = 1.313-4.369, p=0.004), 2 bölgede QRS fragmentasyonu varlığı (HR=5.007, % 95 G.A. = 2.387-10.502, p=0.001), 3 bölgede de QRS fragmentasyonu varlığı (HR=7.144, % 95 G.A. = 1.634-31.231, p=0.009), QRS fragmentasyonu olan derivasyon sayısı (HR=1.348, % 95 G.A. = 1.163-1.563, p=0.001), ≥ 3 derivasyonda QRS fragmentasyonu olması (HR=2.580, % 95 G.A. 1.461-4.556, p=0.001), anterior bölgede QRS fragmentasyonu olması (HR=3.578, % 95 G.A. = 1.548-6.120 p=0.001), inferiyor bölgede QRS fragmentasyonu olması (HR=2.636, % 95 G.A. = 1.489-4.669, p=0.001), RVDSC (HR=4.389, %95 G.A. = 1.054-4.844) ve sotalol kullanımı (HR=6.562, % 95 G.A. = 2.713-15.870, p=0.001) birleşik sonlanım riski ile ilişkili bulunmuştur (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Birleşik sonlanımı etkileyen risk faktörlerinin tek değişkenli Cox regresyon analizi sonuçları.

Değişkenler	Wald	Hazard Ratio	P Değeri	% 95 G.A. Alt	Üst
Tıkaçıcı olmayan KAH	3,254	0,498	0,071	0,233	1,062
Amiodarone	0,758	0,725	0,384	0,351	1,497
Sotalol	17,432	6,562	0,001*	2,713	15,870
RVDSC	4,389	2,260	0,036*	1,054	4,844
En az bir bölgede fQRS	8,312	2,339	0,004*	1,313	4,169
fQRS olan bölge sayısı					
1	1,758	1,579	0,185	0,804	3,103
2	18,163	5,007	0,001*	2,387	10,502
3	6,825	7,144	0,009*	1,634	31,231
fQRS olan derivasyon sayısı	15,743	1,348	0,001*	1,163	1,563
≥ 3 derivasyonda fQRS olması	10,667	2,580	0,001*	1,461	4,556
Anterior bölgede fQRS olması	10,275	3,078	0,001*	1,548	6,120
İnferiyor bölgede fQRS olması	11,055	2,636	0,001*	1,489	4,669

Bazal EKG’de fQRS varlığı ve yaygınlığını 6 değişik şekilde tanımlandığında birleşik sonlanım ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca RVDSÇ ve sotalol kullanımı da birleşik sonlanım ile ilişkili bulunduğundan, fQRS varlığı ve yaygınlığı ile RVDSÇ ve sotalol arasında 6 değişik kombinasyon ile 6 model oluşturularak çok değişkenli Cox regresyon analizi yapılmıştır.

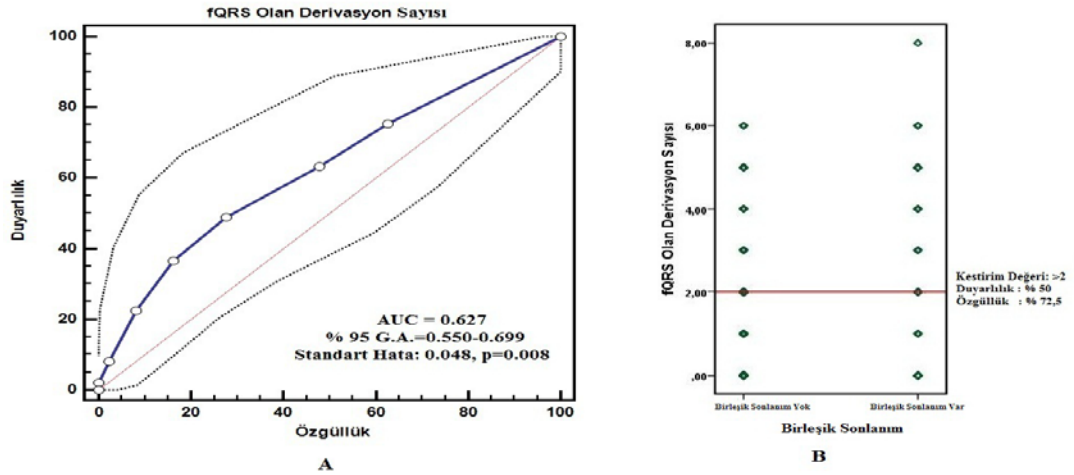
En az bir bölgede QRS fragmentasyonu olması, QRS fragmentasyonu olan bölge sayısı, QRS fragmentasyonu olan derivasyon sayısı, ≥ 3 derivasyonda QRS fragmentasyonu varlığı, anterior bölgede QRS fragmentasyonu ve inferiyor bölgede QRS fragmentasyonu varlığı ile sotalol kullanımı ve RVDSÇ arasında oluşturulan 6 modellenli kombinasyonda, birleşik sonlanım riskinin bağımsız öngördürücüleri tespit edilmiştir. Birleşik sonlanım riskini en iyi öngören risk faktörleri 2 (HR:5.007, % 95 G.A.:2.387-12.910 ,p=0.001) ve 3 bölgede fragmentasyon (HR:7.144, % 95 G.A.:1.634-31.231, p=0.009) varlığıdır. Hasta grubumuzda 2 bölgede QRS fragmentasyonu varlığı birleşik sonlanım riskini 5.007 kat, 3 bölgede QRS fragmentasyonu varlığı ise birleşik sonlanım riskini 7.144 kat arttırmaktadır (Tablo 4.16).

Birleşik sonlanım riskinin bağımsız öngördürücüsü olduğu saptanan QRS fragmentasyonu olan derivasyon sayısının birleşik sonlanımın ortaya çıkmasını belirlemedeki kestirim değeri işlem karakteristik eğrisi (ROC) ile araştırıldı. QRS fragmentasyonu olan derivasyon sayısı risk faktörünün herhangi bir nedene bağlı mortaliteyi öngörmeye eğrinin altında kalan alan (AUC) değeri 0.627 (% 95 G.A.=0.550-0.699, p=0.008) olarak hesaplandı (Şekil 4.1 A). QRS fragmentasyonu olan derivasyon sayısı değişkeninin düzeyi 2’den büyük alındığında % 50.00 duyarlılık ve % 72.54 özgüllük ile birleşik sonlanımı öngörmektedir (Şekil 4.1 B).

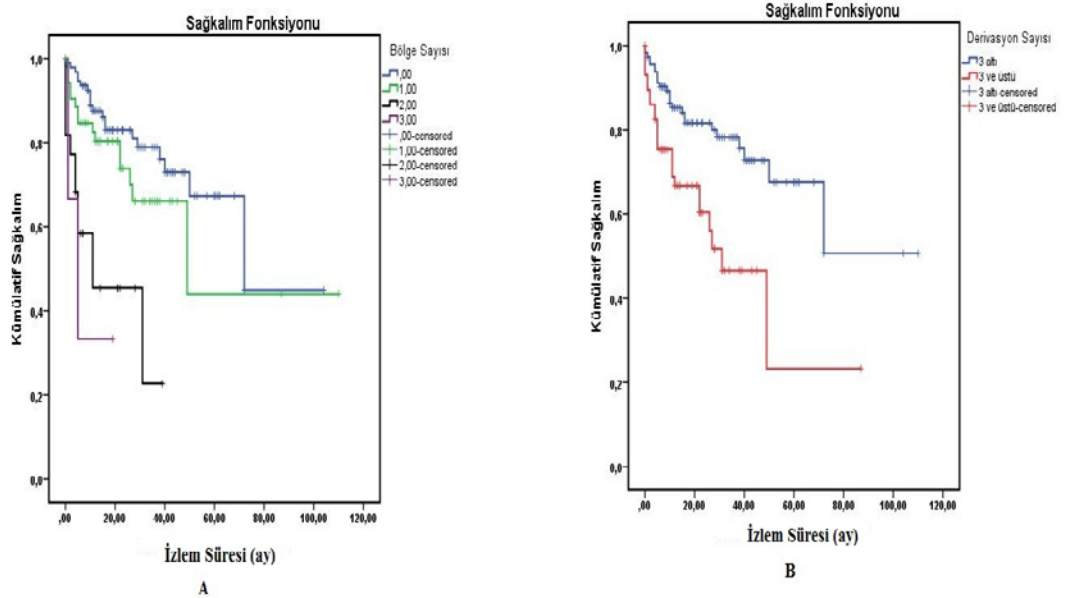
Kaplan-Meier analizi ile fQRS olan bölge sayısı arttıkça olaysız sağkalım olasılığının anlamlı olarak düştüğü belirlenmiştir (p<0.05). Benzer şekilde ≥ 3 derivasyonda QRS fragmentasyonu olan hastaların olaysız sağkalım olasılığının da düştüğü saptanmıştır (p<0.05) (Şekil 4.4 A ve B).

Tablo 4.16. Birleşik sonlanımı etkileyen risk faktörlerinin çok değişkenli Cox regresyon analizi sonuçları.

Model	Değişkenler	Wald	Hazard Ratio	P Değeri	% 95 G.A. Alt	Üst
I	Sotalol kullanımı	13,638	5,405	0,001*	2,207	13,234
	RVDSÇ	2,205	1,776	0,138	0,832	3,791
	En az bir bölgede fQRS olması	8,058	2,376	0,005*	1,307	4,318
II	Sotalol	17,762	7,436	0,001*	2,925	18,905
	RVDSÇ	2,508	1,847	0,113	0,864	3,948
	fQRS olan bölge sayısı(ref=0)	-	-	-	-	-
	1	1,321	1,504	0,250	0,750	3,015
	2	22,493	6,417	0,001*	2,976	13,834
	3	6,095	6,943	0,014*	1,491	32,338
III	Sotalol kullanımı	17,559	7,072	0,001*	2,833	17,658
	RVDSÇ	1,094	1,487	0,296	0,707	3,127
	fQRS olan derivasyon sayısı	16,829	1,392	0,001*	1,188	1,630
IV	Sotalol kullanımı	17,139	6,899	0,001*	2,765	17,216
	RVDSÇ	0,998	1,480	0,318	0,686	3,195
	≥3 derivasyonda fQRS olması	11,341	2,757	0,001*	1,528	4,975
V	Sotalol	16,179	6,685	0,001*	2,649	16,873
	RVDSÇ	4,106	2,210	0,043*	1,026	4,759
	Anterior bölgede fQRS	15,222	4,118	0,001*	2,022	8,384
VI	Sotalol kullanımı	11,964	4,882	0,001*	1,988	11,989
	RVDSÇ	2,474	1,869	0,116	0,857	4,076
	İnferiyör bölgede fQRS	9,630	2,545	0,002*	1,411	4,591
RVDSÇ: Sağ ventrikül diyastol sonu çapı.						



Şekil 4.5. Birleşik sonlanımı öngörmeye QRS fragmentasyonu olan derivasyon sayısı için ROC analizi (A) ve aynı parametre için saptanan kestirim değeri (B).



Şekil 4.6. Birleşik Sonlanım için Kaplan-Meier eğrileri. A: QRS fragmentasyonu olan bölge sayısına göre; 0, 1, 2 veya 3 bölgede QRS fragmentasyonu olan hastaların olaysız sağkalım eğrileri; B: QRS fragmentasyonu olan derivasyon sayısına göre, <3 derivasyonda QRS fragmentasyonu olan hastalar ve ≥ 3 derivasyonda QRS fragmentasyonu olan hastaların olaysız sağkalım eğrileri.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada birincil koruma için ICD implante edilen iskemik olmayan DKMP hastalarında işlem öncesi çekilen EKG’de fQRS veya f-wQRS (QRS fragmentasyonu) varlığının ve yaygınlığının ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmi, toplam mortalite ve ikisinden oluşan birleşik sonlanım riskini öngörüp öngöremediğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

İskemik olmayan DKMP’de skar dokusunun yamalı bir dağılım gösterdiği bilinmektedir [1]. Bu durum reentri ve sonuç olarak ventriküler aritmiler için uygun bir substrat oluşturmaktadır.

Yüzey EKG’de QRS fragmentasyonunun mekanizması halen net olmamakla birlikte, öne sürülen başlıca teori miyokardiyal skar ve/veya iskemiye bağlı olarak ventriküler miyokardın homojen olmayan bir şekilde aktivasyonunun QRS fragmentasyonuna neden olduğu şeklindedir. fQRS’in miyokardiyal skar nedeniyle ortaya çıkan ileti gecikmesini yansıttığı ve başta KAH olan hastalarda mortalite ve aritmik olaylar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [14, 129, 139]. İzleyen yıllarda kardiyomiyopatiler, konjenital kalp hastalıkları, Brugada sendromu gibi kanalopatiler ve aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopati gibi birçok kalp hastalığında önemi gösterilmiştir [130, 140, 145]

5.1. İskemik Olmayan DKMP Hastalarında QRS Fragmentasyonu

Çalışmamızda değerlendirilen 172 hastadan 78 (% 45) hastanın EKG’sinde en az bir bölgede fQRS veya f-wQRS saptanmıştır. Bu oran benzer bazal özellikleri olan hasta gruplarını (dilate kardiyomiyopati) inceleyen diğer çalışmalarla benzerdir [13, 140, 143] . QRS fragmentasyonu olan hastaların olmayan hastalara göre daha genç olduğu ($p=0,013$), QRS sürelerinin daha kısa olduğu ($p=0,041$) ve EKG’lerinde daha az sıklıkta intraventriküler ileti gecikmesi bulunduğu ($p=0,001$) saptanmıştır. Bu farkın temelde f-wQRS’in LBBB olan hastalarda daha az sıklıkta görülmesinden kaynaklandığı göze çarpmaktadır. Bu bulgular hastalar en az 3 derivasyonda fQRS’i olan ve 3’ten az derivasyonda fragmentasyonu olan hastalar şeklinde

sınıflandırıldığında da geçerliliğini korumaktadır. fQRS olan bölge sayısı arttıkça LBBB sıklığı azalırken, 3 bölgede de QRS fragmentasyonu olan 3 hastanın 2'sinin (%66,7) LBBB morfolojisine sahip olduğu gözle çarpılmaktadır (tablo 4.2 A, B ve C). Benzer bulgular 2011 yılında yayımlanan Forleo ve ark. [140]'ın çalışmasında da bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada hastalar fQRS var veya yok şeklinde sınıflandırıldığından fQRS yaygınlığı ile intraventriküler ileti gecikmesi arasındaki ilişki hakkında yorumda bulunulmamıştır.

Bu durumun LBBB olan hastalarda QRS fragmentasyonunun değerlendirilmesinin daha zor olmasından kaynaklanıp kaynaklanmadığı araştırılması gereken konulardan biridir. Nitekim, geniş QRS'i olan hastalarda fQRS'in tanımı halen netlik kazanmamıştır. Bu nedenle günümüze kadar yayımlanmış çalışmalara dayanarak bu fark ile ilgili net bir yorumda bulunmak zordur. Buna karşın çalışmamızda 1 ve 2 bölgede fQRS'i olan hastaların arasında, fQRS olmayan hastalara göre LBBB morfolojisi daha az sıklıkta görülürken, 3 bölgede de fQRS'i olan hastaların % 66,7'sinde LBBB bulunması, LBBB paterninde QRS fragmentasyonunun yüzey EKG'ye yansiyabilmesi için yaygın bir şekilde fragmentasyon oluşturacak miyokardiyal hasara gereksinim olduğunu düşündürmektedir.

Tartışmalı olan bir diğer konu ise yüzey EKG'sinde QRS fragmentasyonu olan hastaların olmayan hastalara göre QRS sürelerinin daha kısa (dolayısıyla daha düşük intraventriküler ileti gecikmesi sıklığına sahip olmalarının) ve yaşlarının daha genç olmasının fQRS varlığının getireceği olası riskleri gözardı edilmesine neden olabileceğidir. Bizim çalışmamızda yüzey EKG'sinde QRS fragmentasyonu olan hastalar daha genç olmalarına, EKG'lerinde daha az sıklıkta intraventriküler ileti gecikmesi olmasına ve bu hastalara daha az oranda KRT uygulanmasına rağmen daha kötü prognoz göstermektedir.

5.2. QRS Fragmentasyonu ve Sonlanım Noktaları

Retrospektif olarak yürütülen ve 172 hastanın değerlendirildiği çalışmada ortalama 23 (1-110) aylık bir izlem süresince toplamda 42 hasta (% 24.4) ventriküler taşiaritmi için ICD tedavisi alırken, toplam 14 hasta (%8.1) izlem süresince herhangi bir nedene bağlı olarak ölmüştür. Uygun ICD tedavisi ve tüm nedenlere bağlı mortaliteden oluşan birleşik sonlanıma ulaşan hasta sayısı ise 49'du (%28.4).

MADIT [146] (iskemik KMP), MADIT II [118] (iskemik KMP), ve SCD-HeFT [123] (iskemik ve non-iskemik KMP) gibi büyük çaplı çalışmaların ICD kollarında bildirilen izlem süreleri ve mortalite oranları sırasıyla 27 ay, % 15,8; 20 ay, % 14,2; ve 60 ay, % 22'dir. MADIT ve MADIT II'de iskemik KMP hastaları incelenmiştir ve bizim çalışmamızla (ortanca 23 ay izlem, % 8,1 mortalite) benzer bir ortanca izlem süresi için daha yüksek mortalite oranları bildirilmiştir. Bu farkın bu çalışmaların prospektif nitelikte, hastaların yakın bir şekilde izlendiği çalışmalar olmasından ve daha da önemlisi prognozun daha kötü olduğu bilinen iskemik kardiyomiyopati hastalarını incelemesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Nitekim yine prospektif olarak yürütülmüş ve iskemik olmayan DKMP hastalarının ortanca 29 ay boyunca izlendiği DEFINITE çalışmasının [127] ICD kolunda, bizim çalışmamızla benzer bir mortalite oranı bildirilmiştir (% 7,9). SCD-HeFT çalışmasında [123] ise (5 yıllık izlem) ICD koluna randomize edilen hastaların %20'sinin ventriküler taşiaritmi için uygun tedavi aldığı bildirilmiştir.

Çalışmamızda incelenen hasta grubunda en az bir bölgede QRS fragmentasyonu olanlarda, QRS fragmentasyonu olmayanlarla göre ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmi (% 33'e karşı % 17, $p<0.05$), tüm nedenlere bağlı mortalite (% 11.5'e karşı % 5.1, $p<0.05$), ve ikisinden oluşan birleşik sonlanımın (% 37.1'e karşı % 17.1, $p<0.05$) daha sık ortaya çıktığı belirlenmiştir. Hastalar QRS fragmentasyonu olan bölge sayısına göre sınıflandırıldıklarında; her üç sonlanımın sıklığının QRS fragmentasyonu olan bölge sayısı artışına paralel olarak arttığı göze çarpmaktadır ($p<0.05$). Benzer şekilde en az 3 derivasyonda fQRS'i olan hastaların da, <3 derivasyonda fragmentasyonu olan hastalarla karşılaştırdıklarında her 3 sonlanıma da daha yüksek sıklıkta ulaştıkları saptanmıştır ($p<0.05$) (tablo 4.3). Korelasyon analizlerinde QRS fragmentasyonu varlığı ve yaygınlığı dışında sotalol kullanımının ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmi sıklığı ile, sPAB'ın tüm nedenlere bağlı mortalite ile, RVDSÇ'nin ve sotalol kullanımının da birleşik sonlanım ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu parametrelerin de değerlendirildiği çok değişkenli analizlerde de 2 bölgede QRS fragmentasyonu varlığının ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmi riskini 5.641 kat ($p=0.001$), 3 bölgede QRS fragmentasyonu varlığının ise ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmi riskini 10.290 kat ($p=0.002$) arttırdığı saptanmıştır. ≥ 3 derivasyonda QRS fragmentasyonu

varlığı ise, ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmi riskini 2,767 kat ($p=0.001$), herhangi bir nedene bağlı mortalite riskini 3.725 kat ($p=0.02$), birleşik sonlanıma ulaşma riskini ise 2.757 kat ($p=0.001$) arttırmaktadır (Tablo 4.8, 4.12, 4.16). Ayrıca bulgularımıza göre QRS fragmentasyonu içeren derivasyon sayısı için >2 gibi bir kestirim değeri ICD tedavisi gerektirecek ventriküler taşiaritmi riskini %50 duyarlılık ve %75,5 özgüllükle öngörmektedir (Şekil 4.1). QRS fragmentasyonu içeren bölge sayısı için >1 gibi bir kestirim değeri ise % 32 duyarlılık ve % 90 özgüllükle ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmi riskini öngörmektedir (Şekil 4.2).

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar Das ve ark.[132]'in 106 iskemik olmayan DKMP hastası ile yaptıkları çalışmanın ve Sha ve ark. [143] tarafından 128 iskemik olmayan DKMP hastası ile yürütülen bir diğer çalışmanın sonuçları ile uyumludur. Cheema ve ark.[13] tarafından 2010 yılında yayımlanan ve 842 iskemik ve iskemik olmayan kardiyomiyopati hastasının alındığı prospektif, çok merkezli çalışmada (ortalama 41 ay izlem) hastalar en az bir bölgede fQRS varlığına göre fQRS'i olan ve olmayanlar şeklinde sınıflandırılmıştır. Birincil sonlanım noktasının tüm nedenlere bağlı mortalite olan bu çalışmada fQRS varlığının mortaliteyi öngörmediği sonucuna varılmıştır ($p=0,19$). Bu çalışmada birincil veya ikincil koruma için ICD takılan 435 hasta arasında uygun ICD şoku alma bakımından QRS fragmentasyonu olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,71$). Forleo ve ark.[140] tarafından 2011 yılında yayımlanan retrospektif bir çalışmada iskemik ve iskemik olmayan kardiyomiyopatisi olan 394 hasta fQRS'i olanlar ve olmayanlar şeklinde iki gruba sınıflandırılmış ve tüm nedenlere bağlı mortalite, ICD şoku ve ATP gerektiren VT olmak üzere üç sonlanım noktası belirlemiştir. Bu çalışmada da iki grup arasında her üç sonlanım noktası bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak iki çalışmada da incelenen hastaların önemli bir kısmında DKMP iskemik kökenlidir. Bu durum bir yandan yüzey EKG'sinde Q dalgası varlığında fQRS varlığını saptamayı zorlaştırırken, diğer yandan iskeminin aritmojenik etkisini yorumlamayı zorlaştırmaktadır. Ayrıca Cheema ve ark.[13]'ün çalışmasında ventriküler taşiaritmi için ATP tedavisi sonlanımlara dahil edilmemiştir ve ICD'si olan hastaların önemli bir kısmı ikincil koruma hastası olduğu için bu sonuçların birincil koruma hastaları için geçerli olup olmadığı tartışmalıdır. Bunun yanısıra çalışmaların üçü de hastaları en az bir bölgede QRS fragmentasyonu

varlığına göre fQRS(+) ve fQRS(-) olarak sınıflamıştır. Bizim incelediğimiz hasta grubunda hastalar en az bir bölgede QRS fragmentasyonu olan ve 3 bölgede de QRS fragmentasyonu olmayan hastaları kapsayan, fQRS olan ve fQRS olmayan hastalar şeklinde sınıflandırma yapıldığı zaman, fQRS (+) olması 2.407 kat ($p=0.007$) artmış ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmi riski getirmektedir. Hastalar QRS fragmentasyonu olan bölge sayısına göre sınıflandığında sadece 1 bölgede QRS fragmentasyonu olması ICD tedavisine yol açan ventriküler taşiaritmi riskini 1.457 kat ($p=0.227$) arttırırken, 2 bölgede veya 3 bölgede de QRS fragmentasyonu olması bu riski sırasıyla 2,767 ($p=0.001$) ve 10.290 ($p=0.002$) kat arttırmaktadır. Bu nedenle QRS fragmentasyonu sonlanımlar için bir öngördürücü olarak değerlendirildiğinde sadece varlığının değil, yaygınlığının da değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda saptanan bulgulara göre, QRS fragmentasyonu varlığı ve yaygınlığının, değerlendirdiğimiz sonlanım noktaları arasında, ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmiyi öngörmede en başarılı olduğu görülmektedir. Öte yandan, QRS fragmentasyonu varlığı ve yaygınlığının tüm nedenlere bağlı mortaliteyi öngörmede ise anlamlı olmakla birlikte başarısının daha da düşük olduğu saptanmıştır (Tablo 4.8, 4.12, 4.16). Bunun nedeninin tüm nedenlere bağlı mortalite olarak tanımlanan sonlanımın, bizim değerlendirdiğimiz hasta grubu gibi göreceli olarak spesifik bir grupta bile heterojen bir yapıya sahip olması olduğunu düşünmekteyiz. Nitekim izlem süresince ölen 14 hasta arasında 8'inde ölüm nedeni pompa yetersizliği iken, 3 hastanın pnömoni/sepsis, 1 hastanın hastane dışında ani olarak öldüğü yakınlarından öğrenilmiştir, Birer hastanın ise hemorajik serebrovasküler olay ve pulmoner tromboemboli nedeniyle öldüğü belirlenmiştir. QRS fragmentasyonu varlığı ve yaygınlığının, ilgili bölgede miyokardiyal skarı yansıttığı daha önce yapılan yayımlarda bildirilmiştir [15, 132, 137] . Dolayısıyla skar dokusu reentri için substrat varlığını yansıtacağından aritmik olay ve ilgili hasta grubunda (DKMP hastalarında) daha ciddi bir miyokardiyal hasarı yansıtacağından pompa yetersizliğine bağlı ölüm ile ilişkili olması hipotetik olarak mantıklıdır. Benzer sonuçlar Sha ve ark. [143] tarafından 2011 yılında yayımlanan ve 128 idiyopatik DKMP hastasının incelendiği çalışmada da bildirilmiştir. Bu çalışmada ortanca 14 aylık bir izlem süresi sonucunda fQRS ve geniş QRS'i olan hastaların

ventriküler taşiaritmi ve mortalite ile ventriküler taşiaritmilerden oluşan birleşik sonlanım noktasına daha sık ulaştıkları bildirilmiştir ($p<0,05$). Ayrıca bu çalışmada fQRS veya geniş QRS varlığının idiyopatik DKMP hastalarında ventriküler taşiaritmi ve ventriküler taşiaritmi ile toplam mortaliteden oluşan birleşik sonlanım noktasını öngördüğü ancak toplam mortaliteyi öngörmediği belirtilmektedir. Bu çalışmada bizim çalışmamızla benzer bir hasta populasyonu, aynı sonlanım noktaları açısından incelense de çalışma tasarımı farklılık göstermektedir. Nitekim Sha ve ark. sadece dar QRS'i olan hastaları QRS fragmentasyonu açısından değerlendirmiştir. Geniş QRS'i olan hastalar ise sadece geniş QRS'li olarak tanımlamış, yani f-wQRS varlığı ve önemi değerlendirilmemiştir.

Çalışmamızda inferiyor bölgede QRS fragmentasyonu varlığının ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmi riskini 2,341 kat ($p=0,05$), anterior bölgede QRS fragmentasyonu varlığının ise 3,822 kat ($p<0,05$) artırdığı saptandı. Öte yandan bulgularımıza göre lateral bölgede QRS fragmentasyonu varlığı tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkilidir ve tüm nedenlere bağlı mortalite riskini 3,856 kat arttırmaktadır. Daha önce yayımlanan çalışmalarda belirli bir bölgede QRS fragmentasyonu varlığının ilgili bölgede nükleer perfüzyon görüntüleme veya kalp kateterizasyonu ile gösterilmiş miyokardiyal skarı yansıttığı gösterilmiştir [14, 16] . Bu bulguların birincil korumadan yarar görecektir iskemik olmayan DKMP hastalarını belirlemede yararlı olup olmayacağı araştırılması gereken konulardan biridir.

5.3. Birincil Koruma İçin Hasta Seçimi ve QRS Fragmentasyonu

Bu verilere dayanarak QRS fragmentasyonunun iskemik olmayan DKMP hastalarında uygun ICD tedavisi riskini ve mortaliteyi öngördüğü ancak birincil koruma için uygun hasta seçimi için tek başına yeterli duyarlılığa sahip olmadığı sonucuna varılabilir.

6. ÇALIŞMANIN SINIRLILIKLARI

Çalışmamızda birkaç önemli sınırlılık bulunmaktadır. Birincisi her ne kadar hastaların çoğu ile görüşülüp önemli bir kısmının sonlanım verileri prospektif olarak toplanmış olsa da çalışma yapısal olarak retrospektiftir. Dolayısıyla değerlendirilen temel parametrenin (QRS fragmentasyonu) elde edildiği EKG'ler QRS fragmentasyonu değerlendirilmesi amacıyla çekilmemiştir. İkincisi, ilaç kullanımı dahil, klinik parametreler ICD takıldığı zaman değerlendirildikleri şekilde analiz edilmiştir ve zaman içerisinde uğradıkları değişiklikler değerlendirilmemiştir. Üçüncüsü, ortanca izlem süresi ve sonlanımlara ulaşan hasta sayısı göreceli olarak düşüktür, bu durum değerlendirilen parametrelerin öngördürücülüğünü etkilemektedir. Son olarak 3 bölgede de QRS fragmentasyonu olan hasta sayısının az olması, incelenen parametre için daha fazla yorum yapılmasını göreceli olarak kısıtlamaktadır.

7. SONUÇLAR

1. İskemik olmayan DKMP hastalarında rutin 12 derivasyonlu EKG'de saptanan QRS fragmentasyonu ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmi, mortalite ve ikisinden oluşan birleşik sonlanımının bağımsız öngördürücüsüdür. QRS fragmentasyonu olan bölge sayısı arttıkça bu sonlanımlara ulaşma riski de artmaktadır.
2. >1 bölgede QRS fragmentasyonu olması uygun ICD tedavisi riskini % 32 duyarlılık ve % 90 özgüllük ile öngörmektedir.
3. 2 bölgede QRS fragmentasyonu olması ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmi riskini 5.641 kat ($p=0.001$), 3 bölgede QRS fragmentasyonu varlığı ise ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmi riskini 10.290 kat ($p=0.002$) arttırmaktadır.
4. >2 derivasyonda QRS fragmentasyonu olması uygun ICD tedavisi riskini % 50 duyarlılık ve % 76 özgüllükle öngörmektedir.
5. >2 derivasyonda QRS fragmentasyonu varlığı ise, ICD tedavisi gerektiren ventriküler taşiaritmi riskini 2,767 kat ($p=0.001$), herhangi bir nedene bağlı mortalite riskini 3.725 kat ($p=0.02$), birleşik sonlanıma ulaşma riskini ise 2.757 kat arttırmaktadır ($p=0.001$).
6. QRS fragmentasyonu iskemik olmayan DKMP hastalarında AKÖ'den birincil koruma için hasta seçiminde tek parametre olarak yeterli duyarlılığa sahip değildir, ancak diğer klinik ve laboratuvar parametreleri ile birlikte kullanımının yararlı olması olasıdır.

8. KAYNAKLAR

1. Luk, A., et al., Dilated cardiomyopathy: a review. *J Clin Pathol*, 2009. **62**(3): p. 219-25.
2. WM, L., Cardiovascular effects of systemic diseases and conditions. *Cardiovascular pathology*, 2001.
3. Grogan, M., et al., Long-term outcome of patients with biopsy-proved myocarditis: comparison with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 1995. **26**(1): p. 80-4.
4. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med*, 1997. **337**(22): p. 1576-83.
5. Gregoratos, G., et al., ACC/AHA Guidelines for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices: Executive Summary--a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Pacemaker Implantation). *Circulation*, 1998. **97**(13): p. 1325-35.
6. Moss, A.J., et al., Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med*, 1996. **335**(26): p. 1933-40.
7. Dickstein, K., et al., ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail*, 2008. **10**(10): p. 933-89.
8. Dickstein, K., et al., 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. **31**(21): p. 2677-87.
9. Vardas, P.E., et al., [European practice guidelines on cardiac pacemakers and cardiac resynchronization therapy. Working Group of the European Society of Cardiology (ESC) on cardiac pacemakers and cardiac resynchronization therapy. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association]. *Rev Esp Cardiol*, 2007. **60**(12): p. 1272 e1-1272 e51.
10. Huikuri, H.V., A. Castellanos, and R.J. Myerburg, Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med*, 2001. **345**(20): p. 1473-82.
11. Zipes, D.P. and H.J. Wellens, Sudden cardiac death. *Circulation*, 1998. **98**(21): p. 2334-51.
12. Okutucu, S. and A. Oto, Risk stratification in nonischemic dilated cardiomyopathy: Current perspectives. *Cardiol J*, 2010. **17**(3): p. 219-29.
13. Cheema, A., et al., Fragmented QRS and mortality risk in patients with left ventricular dysfunction. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. **3**(4): p. 339-44.

14. Das, M.K., et al., Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 2006. **113**(21): p. 2495-501.
15. Das, M.K., et al., Fragmented wide QRS on a 12-lead ECG: a sign of myocardial scar and poor prognosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2008. **1**(4): p. 258-68.
16. Das, M.K., et al., Fragmented QRS on a 12-lead ECG: a predictor of mortality and cardiac events in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm*, 2007. **4**(11): p. 1385-92.
17. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med*, 1987. **316**(23): p. 1429-35.
18. Eichhorn, E.J. and M.R. Bristow, The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*, 2001. **2**(1): p. 20-23.
19. Ardehali, H., et al., Endomyocardial biopsy plays a role in diagnosing patients with unexplained cardiomyopathy. *Am Heart J*, 2004. **147**(5): p. 919-23.
20. Felker, G.M., et al., Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 2000. **342**(15): p. 1077-84.
21. Thiene, G., D. Corrado, and C. Basso, Cardiomyopathies: is it time for a molecular classification? *Eur Heart J*, 2004. **25**(20): p. 1772-5.
22. Dote, K., et al., [Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases]. *J Cardiol*, 1991. **21**(2): p. 203-14.
23. Wittstein, I.S., et al., Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med*, 2005. **352**(6): p. 539-48.
24. Pilgrim, T.M. and T.R. Wyss, Takotsubo cardiomyopathy or transient left ventricular apical ballooning syndrome: A systematic review. *Int J Cardiol*, 2008. **124**(3): p. 283-92.
25. Banki, N.M., et al., Acute neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. *Circulation*, 2005. **112**(21): p. 3314-9.
26. Takizawa, M., et al., A case of transient left ventricular ballooning with pheochromocytoma, supporting pathogenetic role of catecholamines in stress-induced cardiomyopathy or takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol*, 2007. **114**(1): p. e15-7.
27. Naredi, S., et al., Increased sympathetic nervous activity in patients with nontraumatic subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 2000. **31**(4): p. 901-6.
28. Felker, G.M., et al., Myocarditis and long-term survival in peripartum cardiomyopathy. *Am Heart J*, 2000. **140**(5): p. 785-91.
29. Donghua, Z., et al., Reversal of cardiomyopathy in patients with congestive heart failure secondary to tachycardia. *J Interv Card Electrophysiol*, 2012.
30. Lee, W.K. and T.J. Regan, Alcoholic cardiomyopathy: is it dose-dependent? *Congest Heart Fail*, 2002. **8**(6): p. 303-6.
31. Lubitz, S.A., S.H. Goldberg, and D. Mehta, Sudden cardiac death in infiltrative cardiomyopathies: sarcoidosis, scleroderma, amyloidosis, hemochromatosis. *Prog Cardiovasc Dis*, 2008. **51**(1): p. 58-73.

32. Aoki, J., et al., Clinical and pathologic characteristics of dilated cardiomyopathy in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2005. **67**(1): p. 333-40.
33. Crone, S.A., et al., ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. *Nat Med*, 2002. **8**(5): p. 459-65.
34. Lee, D.S., et al., Association of parental heart failure with risk of heart failure in offspring. *N Engl J Med*, 2006. **355**(2): p. 138-47.
35. Hershberger, R.E. and J.D. Siegfried, Update 2011: clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2011. **57**(16): p. 1641-9.
36. Towbin, J.A. and N.E. Bowles, The failing heart. *Nature*, 2002. **415**(6868): p. 227-33.
37. McNamara, D.M., et al., Aldosterone synthase promoter polymorphism predicts outcome in African Americans with heart failure: results from the A-HeFT Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2006. **48**(6): p. 1277-82.
38. Baughman, K.L., Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria. *Circulation*, 2006. **113**(4): p. 593-5.
39. Staudt, A., et al., [Cytokines--causes, players or bystanders in heart failure]. *Herz*, 2002. **27**(7): p. 691-8.
40. Rehsia, N.S. and N.S. Dhalla, Potential of endothelin-1 and vasopressin antagonists for the treatment of congestive heart failure. *Heart Fail Rev*, 2010. **15**(1): p. 85-101.
41. Hare, J.M., Nitroso-redox balance in the cardiovascular system. *N Engl J Med*, 2004. **351**(20): p. 2112-4.
42. Hunt, S.A., et al., 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*, 2009. **119**(14): p. e391-479.
43. Francis, G.S., Development of arrhythmias in the patient with congestive heart failure: pathophysiology, prevalence and prognosis. *Am J Cardiol*, 1986. **57**(3): p. 3B-7B.
44. Wu, T.J., et al., Characteristics of wave fronts during ventricular fibrillation in human hearts with dilated cardiomyopathy: role of increased fibrosis in the generation of reentry. *J Am Coll Cardiol*, 1998. **32**(1): p. 187-96.
45. Pogwizd, S.M., J.P. McKenzie, and M.E. Cain, Mechanisms underlying spontaneous and induced ventricular arrhythmias in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 1998. **98**(22): p. 2404-14.
46. Tomaselli, G.F., et al., Sudden cardiac death in heart failure. The role of abnormal repolarization. *Circulation*, 1994. **90**(5): p. 2534-9.
47. Beuckelmann, D.J., M. Nabauer, and E. Erdmann, Alterations of K⁺ currents in isolated human ventricular myocytes from patients with terminal heart failure. *Circ Res*, 1993. **73**(2): p. 379-85.
48. Kaab, S., et al., Molecular basis of transient outward potassium current downregulation in human heart failure: a decrease in Kv4.3 mRNA correlates with a reduction in current density. *Circulation*, 1998. **98**(14): p. 1383-93.
49. Maltsev, V.A., et al., Novel, ultraslow inactivating sodium current in human ventricular cardiomyocytes. *Circulation*, 1998. **98**(23): p. 2545-52.

50. Grimm, W., et al., QT dispersion and arrhythmic events in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 1996. **78**(4): p. 458-61.
51. Berger, R.D., et al., Beat-to-beat QT interval variability: novel evidence for repolarization lability in ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 1997. **96**(5): p. 1557-65.
52. White, C.W., et al., Alterations in ventricular excitability in conscious dogs during development of chronic heart failure. *Am J Physiol*, 1986. **250**(6 Pt 2): p. H1022-9.
53. Dean, J.W. and M.J. Lab, Arrhythmia in heart failure: role of mechanically induced changes in electrophysiology. *Lancet*, 1989. **1**(8650): p. 1309-12.
54. Reiter, M.J., et al., Electrophysiological effects of acute dilatation in the isolated rabbit heart: cycle length-dependent effects on ventricular refractoriness and conduction velocity. *Circulation*, 1997. **96**(11): p. 4050-6.
55. Lerman, B.B., E.D. Engelstein, and D. Burkhoff, Mechanoelectrical feedback: role of beta-adrenergic receptor activation in mediating load-dependent shortening of ventricular action potential and refractoriness. *Circulation*, 2001. **104**(4): p. 486-90.
56. Zhu, W.X., et al., Impact of volume loading and load reduction on ventricular refractoriness and conduction properties in canine congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 1997. **30**(3): p. 825-33.
57. Horner, S.M., et al., Cycle length dependence of the electrophysiological effects of increased load on the myocardium. *Circulation*, 1996. **94**(5): p. 1131-6.
58. Koilpillai, C., et al., Relation of ventricular size and function to heart failure status and ventricular dysrhythmia in patients with severe left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol*, 1996. **77**(8): p. 606-11.
59. Packer, M., S.S. Gottlieb, and M.A. Blum, Immediate and long-term pathophysiologic mechanisms underlying the genesis of sudden cardiac death in patients with congestive heart failure. *Am J Med*, 1987. **82**(3A): p. 4-10.
60. Cohn, J.N. and T.S. Rector, Prognosis of congestive heart failure and predictors of mortality. *Am J Cardiol*, 1988. **62**(2): p. 25A-30A.
61. Casolo, G., et al., Decreased spontaneous heart rate variability in congestive heart failure. *Am J Cardiol*, 1989. **64**(18): p. 1162-7.
62. Mortara, A., et al., Depressed arterial baroreflex sensitivity and not reduced heart rate variability identifies patients with chronic heart failure and nonsustained ventricular tachycardia: the effect of high ventricular filling pressure. *Am Heart J*, 1997. **134**(5 Pt 1): p. 879-88.
63. Schofer, J., et al., Iodine-123 meta-iodobenzylguanidine scintigraphy: a noninvasive method to demonstrate myocardial adrenergic nervous system disintegrity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 1988. **12**(5): p. 1252-8.
64. Cao, J.M., et al., Relationship between regional cardiac hyperinnervation and ventricular arrhythmia. *Circulation*, 2000. **101**(16): p. 1960-9.
65. Chiale, P.A., et al., Differential profile and biochemical effects of antiautonomic membrane receptor antibodies in ventricular arrhythmias and sinus node dysfunction. *Circulation*, 2001. **103**(13): p. 1765-71.
66. Iwata, M., et al., Autoantibodies against the second extracellular loop of beta1-adrenergic receptors predict ventricular tachycardia and sudden death

- in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2001. **37**(2): p. 418-24.
67. Gottlieb, S.S., et al., Prognostic importance of the serum magnesium concentration in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 1990. **16**(4): p. 827-31.
 68. Cooper, H.A., et al., Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation*, 1999. **100**(12): p. 1311-5.
 69. Haigney, M.C., et al., Loss of cardiac magnesium in experimental heart failure prolongs and destabilizes repolarization in dogs. *J Am Coll Cardiol*, 1998. **31**(3): p. 701-6.
 70. Uretsky, B.F., et al., Acute coronary findings at autopsy in heart failure patients with sudden death: results from the assessment of treatment with lisinopril and survival (ATLAS) trial. *Circulation*, 2000. **102**(6): p. 611-6.
 71. Bouvy, M.L., et al., Use of sympathomimetic drugs leads to increased risk of hospitalization for arrhythmias in patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med*, 2000. **160**(16): p. 2477-80.
 72. DiBianco, R., et al., A comparison of oral milrinone, digoxin, and their combination in the treatment of patients with chronic heart failure. *N Engl J Med*, 1989. **320**(11): p. 677-83.
 73. Gradman, A., et al., Predictors of total mortality and sudden death in mild to moderate heart failure. Captopril-Digoxin Study Group. *J Am Coll Cardiol*, 1989. **14**(3): p. 564-70; discussion 571-2.
 74. Moss, A.J., et al., Digitalis-associated cardiac mortality after myocardial infarction. *Circulation*, 1981. **64**(6): p. 1150-6.
 75. Bigger, J.T., Jr., et al., Effect of digitalis treatment on survival after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1985. **55**(6): p. 623-30.
 76. Ryan, T.J., et al., The effects of digitalis on survival in high-risk patients with coronary artery disease. The Coronary Artery Surgery Study (CASS). *Circulation*, 1983. **67**(4): p. 735-42.
 77. Muller, J.E., et al., Digoxin therapy and mortality after myocardial infarction. Experience in the MILIS Study. *N Engl J Med*, 1986. **314**(5): p. 265-71.
 78. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med*, 1997. **336**(8): p. 525-33.
 79. Lindenfeld, J., et al., HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail*, 2010. **16**(6): p. e1-194.
 80. Dickstein, K., et al., ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*, 2008. **29**(19): p. 2388-442.
 81. McMurray, J.J., 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. *Eur J Heart Fail*, 2012. **14**(8): p. 803-69.

82. Young, J.B., et al., Superiority of "triple" drug therapy in heart failure: insights from the PROVED and RADIANCE trials. Prospective Randomized Study of Ventricular Function and Efficacy of Digoxin. Randomized Assessment of Digoxin and Inhibitors of Angiotensin-Converting Enzyme. *J Am Coll Cardiol*, 1998. **32**(3): p. 686-92.
83. Faris, R., et al., Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(1): p. CD003838.
84. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*, 1992. **327**(10): p. 685-91.
85. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*, 1991. **325**(5): p. 293-302.
86. Cohn, J.N., et al., A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*, 1991. **325**(5): p. 303-10.
87. Flather, M.D., et al., Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*, 2000. **355**(9215): p. 1575-81.
88. Kostis, J.B., et al., Tolerability of enalapril initiation by patients with left ventricular dysfunction: results of the medication challenge phase of the Studies of Left Ventricular Dysfunction. *Am Heart J*, 1994. **128**(2): p. 358-64.
89. Packer, M., et al., Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation*, 1999. **100**(23): p. 2312-8.
90. Packer, M., et al., The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*, 1996. **334**(21): p. 1349-55.
91. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*, 1999. **353**(9169): p. 2001-7.
92. Brophy, J.M., L. Joseph, and J.L. Rouleau, Beta-blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2001. **134**(7): p. 550-60.
93. Goldstein, S., et al., Metoprolol controlled release/extended release in patients with severe heart failure: analysis of the experience in the MERIT-HF study. *J Am Coll Cardiol*, 2001. **38**(4): p. 932-8.
94. Packer, M., et al., Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2001. **344**(22): p. 1651-8.
95. Exner, D.V., et al., Beta-adrenergic blocking agent use and mortality in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a post hoc analysis of the Studies of Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 1999. **33**(4): p. 916-23.
96. Pitt, B., et al., The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*, 1999. **341**(10): p. 709-17.

97. Pitt, B., et al., Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2005. **46**(3): p. 425-31.
98. Zannad, F., et al., Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*, 2011. **364**(1): p. 11-21.
99. Pitt, B., et al., Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*, 2000. **355**(9215): p. 1582-7.
100. Jong, P., et al., Angiotensin receptor blockers in heart failure: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*, 2002. **39**(3): p. 463-70.
101. Granger, C.B., et al., Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*, 2003. **362**(9386): p. 772-6.
102. Rathore, S.S., et al., Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA*, 2003. **289**(7): p. 871-8.
103. Adams, K.F., Jr., et al., Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the digitalis investigation group trial: a retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2005. **46**(3): p. 497-504.
104. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*, 1999. **353**(9146): p. 9-13.
105. Pfeffer, M.A., et al., Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*, 1992. **327**(10): p. 669-77.
106. Pratt, C.M., et al., Lack of long-term ventricular arrhythmia reduction by enalapril in heart failure. SOLVD Investigators. *Am J Cardiol*, 1995. **75**(17): p. 1244-9.
107. Fletcher, R.D., et al., Enalapril decreases prevalence of ventricular tachycardia in patients with chronic congestive heart failure. The V-HeFT II VA Cooperative Studies Group. *Circulation*, 1993. **87**(6 Suppl): p. VI49-55.
108. Kober, L., et al., A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med*, 1995. **333**(25): p. 1670-6.
109. Cleland, J.G., et al., Effect of ramipril on morbidity and mode of death among survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. A report from the AIRE Study Investigators. *Eur Heart J*, 1997. **18**(1): p. 41-51.
110. Pfeffer, M.A., et al., Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*, 2003. **362**(9386): p. 759-66.
111. Pitt, B., et al., Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2003. **348**(14): p. 1309-21.
112. Ramirez, F.J., et al., Effect of spironolactone on ventricular arrhythmias in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2000. **85**(10): p. 1207-11.

113. Packer, M., et al., Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med*, 1991. **325**(21): p. 1468-75.
114. Goldberger, J.J., et al., Effects of statin therapy on arrhythmic events and survival in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2006. **48**(6): p. 1228-33.
115. Fahy, G.J., et al., Natural history of isolated bundle branch block. *Am J Cardiol*, 1996. **77**(14): p. 1185-90.
116. Bristow, M.R., et al., Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2004. **350**(21): p. 2140-50.
117. Narang, R., et al., Mode of death in chronic heart failure. A request and proposition for more accurate classification. *Eur Heart J*, 1996. **17**(9): p. 1390-403.
118. Greenberg, H., et al., Analysis of mortality events in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT-II). *J Am Coll Cardiol*, 2004. **43**(8): p. 1459-65.
119. Zipes, D.P., et al., ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol*, 2006. **48**(5): p. e247-346.
120. Epstein, A.E., et al., ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices): developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*, 2008. **117**(21): p. e350-408.
121. Buxton, A.E., et al., A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med*, 1999. **341**(25): p. 1882-90.
122. Moss, A.J., et al., Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*, 2002. **346**(12): p. 877-83.
123. Bardy, G.H., et al., Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*, 2005. **352**(3): p. 225-37.
124. Mark, D.B., et al., Quality of life with defibrillator therapy or amiodarone in heart failure. *N Engl J Med*, 2008. **359**(10): p. 999-1008.
125. Bansch, D., et al., Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation*, 2002. **105**(12): p. 1453-8.
126. Strickberger, S.A., et al., Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated

- cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia--AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol*, 2003. **41**(10): p. 1707-12.
127. Kadish, A., et al., Patients with recently diagnosed nonischemic cardiomyopathy benefit from implantable cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol*, 2006. **47**(12): p. 2477-82.
 128. Desai, A.S., et al., Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 2004. **292**(23): p. 2874-9.
 129. Das, M.K., et al., Fragmented QRS on twelve-lead electrocardiogram predicts arrhythmic events in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*, 2010. **7**(1): p. 74-80.
 130. Morita, H., et al., Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. *Circulation*, 2008. **118**(17): p. 1697-704.
 131. Reddy, C.V., et al., Fragmented left sided QRS in absence of bundle branch block: sign of left ventricular aneurysm. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2006. **11**(2): p. 132-8.
 132. Das, M.K. and D.P. Zipes, Fragmented QRS: a predictor of mortality and sudden cardiac death. *Heart Rhythm*, 2009. **6**(3 Suppl): p. S8-14.
 133. Basaran, Y., et al., Fragmented QRS complexes are associated with cardiac fibrosis and significant intraventricular systolic dyssynchrony in nonischemic dilated cardiomyopathy patients with a narrow QRS interval. *Echocardiography*, 2011. **28**(1): p. 62-8.
 134. Homsy, M., et al., Fragmented QRS complexes on 12-lead ECG: a marker of cardiac sarcoidosis as detected by gadolinium cardiac magnetic resonance imaging. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2009. **14**(4): p. 319-26.
 135. Park, S.J., et al., Relation of fragmented QRS complex to right ventricular fibrosis detected by late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance in adults with repaired tetralogy of fallot. *Am J Cardiol*, 2012. **109**(1): p. 110-5.
 136. Wang, D.D., et al., Fragmented QRS complex has poor sensitivity in detecting myocardial scar. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2010. **15**(4): p. 308-14.
 137. Ahn, M.S., et al., Prognostic implications of fragmented QRS and its relationship with delayed contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*, 2012.
 138. Pietrasik, G., et al., Prognostic significance of fragmented QRS complex for predicting the risk of recurrent cardiac events in patients with Q-wave myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2007. **100**(4): p. 583-6.
 139. Torigoe, K., et al., The number of leads with fragmented QRS is independently associated with cardiac death or hospitalization for heart failure in patients with prior myocardial infarction. *J Cardiol*, 2012. **59**(1): p. 36-41.
 140. Forleo, G.B., et al., Predictive value of fragmented QRS in primary prevention implantable cardioverter defibrillator recipients with left ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2011. **12**(11): p. 779-84.

141. Maehara, K., et al., Detection of abnormal high-frequency components in the QRS complex by the wavelet transform in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Jpn Circ J*, 1999. **63**(1): p. 25-32.
142. Ellenbogen, K.A., et al., Are implantable cardioverter defibrillator shocks a surrogate for sudden cardiac death in patients with nonischemic cardiomyopathy? *Circulation*, 2006. **113**(6): p. 776-82.
143. Sha, J., et al., Fragmented QRS is associated with all-cause mortality and ventricular arrhythmias in patient with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2011. **16**(3): p. 270-5.
144. Surawicz, B., et al., AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol*, 2009. **53**(11): p. 976-81.
145. Peters, S., M. Trummel, and B. Koehler, QRS fragmentation in standard ECG as a diagnostic marker of arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. *Heart Rhythm*, 2008. **5**(10): p. 1417-21.
146. Multicenter automatic defibrillator implantation trial (MADIT): design and clinical protocol. MADIT Executive Committee. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1991. **14**(5 Pt 2): p. 920-7.