

TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

ORTA VEYA CİDDİ MİTRAL YETMEZLİK HASTALARINDA  
KARDİYAK RESENKRONİZASYON TEDAVİSİNİN  
MİTRAL YETMEZLİĞE ETKİSİNİN ÖNGÖRÜLMESİNDE  
3 BOYUTLU TRANSÖZOFAGEAL EKOKARDİYOĞRAFİNİN YERİ

Dr. Ayşe İrem DEMİRTOLA  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
Prof. Dr. İrem DİNÇER

ANKARA  
2020

TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

ORTA VEYA CİDDİ MİTRAL YETMEZLİK HASTALARINDA  
KARDİYAK RESENKRONİZASYON TEDAVİSİNİN  
MİTRAL YETMEZLİĞE ETKİSİNİN ÖNGÖRÜLMESİNDE  
3 BOYUTLU TRANSÖZOFAGEAL EKOKARDİYOĞRAFİNİN YERİ

Dr. Ayşe İrem DEMİRTOLA  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
Prof. Dr. İrem DİNÇER

ANKARA  
2020

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**TEZ SINAVI TUTANAĞI**

<b>I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN</b>		
<b>Adı, Soyadı</b>	: Dr. Ayşe İrem Demirtola	<b>Tarih:</b>  13/ 01/ 2020
<b>Anabilim/Bilim Dalı</b>	: Kardiyoloji ABD	
<b>Tez Danışmanı</b>	: Prof.Dr. İrem Dinçer	

<b>II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER</b>		
<b>Tezin Başlığı: Orta veya Ciddi Mitral Yetmezlik Hastalarında Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisinin Mitral Yetmezliğe Etkisinin Öngörülmesinde 3 Boyutlu Transözofageal Ekokardiyografinin Yeri</b>		
<b>Tezin Niteliği:</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi	<input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
<b>Kaçıncı tez sınavı olduğu:</b>	<input type="checkbox"/> 1	<input checked="" type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

<b>III. KARAR</b>	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	
<input type="checkbox"/> Reddine	
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

<b>IV. AÇIKLAMALAR</b>	
<i>Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız</i>	

**Jüri Başkanı**

**Unvanı, Adı, Soyadı**  
Prof.Dr. Eralp Tutar  
Kardiyoloji Anabilim Bilim Dalı

**Jüri Üyesi(Tez Danışmanı)**

**Unvanı, Adı, Soyadı**  
Prof.Dr. İrem Dinçer  
Kardiyoloji Anabilim Dalı

**Jüri Üyesi**

**Unvanı, Adı, Soyadı**  
Prof.Dr. Enver Atalar  
Hacettepe Üniversitesi  
Kardiyoloji Anabilim Dalı

## TEŞEKKÜR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince desteğini hiç esirgemeyen, her alanda yanımda olduğunu hissettiren anabilim dalı başkanı hocamız Prof. Dr. Eralp Tutar'a ve çok kıymetli Prof. Dr. Çetin Erol hocamıza teşekkürü bir borç bilirim.

Asistanlığımın her anında desteği ve varlığıyla şanslı hissettiren, hem akademik duruşuna hem insanlığına hayran bıraktıran, örnek aldığım, zor zamanlarda ilk kapısına koştuğum, bana ekokardiyografiyi çok sevdiren, tez hocam Prof. Dr. İrem Dinçer'e yanımda olduğu için, desteği, öğrettikleri ve her şey için sonsuz teşekkür ederim.

Ayrıca bilgi ve deneyimleriyle eğitimime katkıda bulunan anabilim dalımızın çok değerli öğretim üyelerine ve sadece tezimin hazırlanma sürecinde değil ne zaman ne konuda ihtiyacım olsa hep yanımda olan Uzm. Dr. Türkan Seda Tan'a çok teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım asistan arkadaşlarıma, birlikte bir aile olduğumuz kliniğimizin hemşirelerine, sekreterlerine ve tüm personeline teşekkür ederim.

Bir yola çıkacağımda ilk ışığı tutan, doktorluğu, anneliği ve dostluğuyla hep yanımda olan, her koşulda destekleyen anneme; anlayan, dinleyen, büyük küçük her anımda benimle olan babama ve neşeye neşe katan canım kardeşime benimle oldukları için sonsuz teşekkürler ederim.

Çocukluğumdan bu yana yanı başımda olan, bana hep inanan can arkadaşım Özlem Tuğfe Demir'e teşekkür ederim.

Ve bu zamana kadar hep elimden tutan, hep destekleyen, hep seven, zorlu yolları birlikte yürüdüğüm ve kalan yolları da beraber yürüyeceğim sevgili Anar'a çok teşekkür ederim...

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER .....	I
KISALTMALAR DİZİNİ.....	III
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	V
TABLolar DİZİNİ .....	VI
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Kalp Yetmezliği.....	3
2.1.1. Kalp Yetmezliğinin Tanımı ve Türleri .....	3
2.1.2. Epidemiyoloji ve Etiyoloji.....	4
2.1.3. Sınıflandırma ve Evrelendirme .....	5
2.1.4. Semptom ve Bulgular.....	6
2.1.5. Tanısal Testler .....	7
2.1.6. Tedavi .....	8
2.2. Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi.....	13
2.2.1. Kardiyak Senkronizasyon Bozukluğu.....	13
2.2.2. Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi'nin Tarihçesi .....	14
2.2.3. Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi'nin Semptomlar, Kardiyak Yapı ve Sağkalım Üzerine Etkisi.....	15
2.2.4. Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi ile İlgili Klinik Çalışmalar .....	15
2.2.5. Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi'nin Kılavuzlardaki Yeri .....	16
2.2.6. Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi Optimizasyonu .....	20
2.2.7. Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi'nin klinik faydasını etkileyen faktörler.....	22
2.3. Mitral Yetmezliği .....	24
2.3.1. Mitral Kapak Kompleksi .....	24
2.3.2. Mitral Yetmezliğin Etiyolojisi.....	25
2.3.3. Mitral Yetmezliğin Patofizyolojisi .....	27
2.4. Mitral Yetmezliğin Ekokardiyografik Değerlendirilmesi .....	30
2.4.1. Etiyoloji ve Mekanizmasının Değerlendirmesi.....	30
2.4.2. Mitral Yetmezlik Ciddiyetinin Belirlenmesi.....	30
2.4.3. Mitral Yetmezliği Ciddiyetinin Sınıflaması .....	33
2.4.4. Transözofageal Ekokardiyografi.....	34

2.4.5. Üç Boyutlu Transtorasik Ekokardiyografi .....	34
2.4.6. Üç Boyutlu Transözofageal Ekokardiyografi .....	36
2.4.7. Mitral Kapak Yazılımları .....	37
2.5. Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi'nin Mitral Yetmezlik Üzerine Etkisi .	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	40
3.1. Hasta seçimi.....	40
3.2. Ekokardiyografik Değerlendirme .....	40
3.3. Üç Boyutlu Transözofageal Ekokardiyografi ile Değerlendirme .....	41
3.4. İstatistiksel Analiz .....	41
4. BULGULAR .....	43
4.1. Genel Özellikler .....	43
4.2. Bazal Transtorasik Ekokardiyografi Bulguları .....	44
4.3. Transözofageal Ekokardiyografi Bulguları .....	44
4.4. Transtorasik Ekokardiyografi Parametrelerinin Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi Sonrası Değişimi .....	44
4.5. Mitral Yetmezliği'nin Ekokardiyografik İyileşmesi ve Transözofageal Ekokardiyografi Bulguları .....	45
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇ.....	57
ÖZET .....	58
SUMMARY .....	59
KAYNAKLAR .....	60

## KISALTMALAR DİZİNİ

2B:	2 Boyutlu
3B:	3 Boyutlu
ACC:	American College of Cardiology, Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti
ADEİ:	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
AF:	Atriyal fibrilasyon
ARB:	Anjiyotensin Reseptör Blokeri
ARNİ:	Anjiyotensin Reseptör Neprisilin İnhibitörü
ASE:	American Society of Echocardiography, Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti
BNP:	Beyin Natriüretik Peptidi
CI:	Confidence Interval, Güven Aralığı
CW:	Continuous wave, Sürekli akım
DecT:	Deselerasyon zamanı
DEF-KY:	Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği
DM:	Diyabetes Mellitus
EACVI:	European Association of Cardiovascular Imaging, Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Cemiyeti
EF:	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG:	Elektrokardiyografi
ERO:	Efektif Regürjitan Orifis Alanı
ES:	End Systole, Sistol Sonu
ESC:	European Society of Cardiology, Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti
GLS:	Global Longitudinal Strain
HT:	Hipertansiyon
ICD:	İmplant edilebilen Kardiyoverter Defibrilatör
IVRT:	Isovolumetric Relaxation Time, Eşhacimli gevşeme zamanı
İVİG:	İnterventriküler ileti gecikmesi
KEF-KY:	Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği
KKB:	Kalsiyum kanal blokörü
KOAH:	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KRT:	Kardiyak resenkronizasyon tedavisi
KY:	Kalp Yetmezliği

LA:	Left Atrium, Sol Atriyum
LAVI:	Left Atrial Volume Index, Sol atriyum hacim indeksi
LBBB:	Left Bundle Branch Block, Sol Dal Bloğu
LV:	Left Ventricle, Sol Ventrikül
LVDSÇ:	Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı
LVEF:	Left Ventricular Ejection Fraction, Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
LVMI:	Left Ventricular Mass İndex, Sol Ventrikül Kitle İndeksi
LVSSÇ:	Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı
MRA:	Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MVP:	Mitral Valv Prolapusu
MY:	Mitral Yetmezliği
NYHA:	New York Heart Association, New York Kalp Cemiyeti
OMT:	Optimal Medikal Tedavi
PISA:	Proximal Isovelocity Surface Area, Proksimal İzovelocity Yüzey Alanı
PND:	Paroksizmal Noktürnal Dispne
PW:	Pulse Wave, Kesintili Akım
RA:	Right Atrium, Sağ Atriyum
RAAS:	Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
RBBB:	Right Bundle Branch Block, Sağ Dal Bloğu
RV:	Right Ventricle, Sağ Ventrikül
RV:	Regürjitan Volüm
RWT:	Relative Wall Thickness, Rölatif Duvar Kalınlığı
SEF-KY:	Sınırdaki Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği
sPAB:	Sistolik Pulmoner Arter Basıncı
STEMI:	ST Elevasyonlu Miyokart Enfarktüsü
TÖE:	Transözofageal Ekokardiyografi
TTE:	Transtorasik Ekokardiyografi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Mitral yaprakçıklar üzerine etkili kapayıcı ve gerici güçler .....	27
Şekil 2.2.	Gerçek zamanlı 3 boyutlu görüntü modları .....	35
Şekil 2.3.	Mitral kapak aparatının 3 boyutlu transözofageal ekokardiyografi ile değerlendirilmesi .....	36
Şekil 2.4.	Mitral kapak yazılımı ile elde edilmiş 3 boyutlu örnek model .....	38
Şekil 3.1.	EchoPac PC Software 4D MVQ programı ile mitral kapağın 3 boyutlu değerlendirilmesi .....	42



## TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1.	Kalp yetmezliğinin tanımı: DEF-KY, SEF-KY, KEF-KY .....	4
Tablo 2.2.	Korunmuş EF kalp yetmezliği tanı algoritması .....	5
Tablo 2.3.	Kalp yetmezliğinin fonksiyonel kapasiteyle ilişkili semptomlara göre (NYHA) sınıflandırılması .....	6
Tablo 2.4.	Kalp yetmezliğinin yapısal anormalliğe göre sınıflandırması .....	6
Tablo 2.5.	Kalp Yetmezliğinin Semptom ve Bulguları .....	7
Tablo 2.6.	Kardiyak resenkronizasyon tedavi ile ilgili yapılmış klinik alışmalar...	17
Tablo 2.7.	Birincil mitral yetmezliğin sebepleri .....	26
Tablo 2.8.	Carpentier fonksiyonel sınıflamasına göre mitral yetmezlik mekanizmaları .....	30
Tablo 2.9.	Mitral Yetmezliğin Derecelendirilmesi .....	33
Tablo 4.1.	Demografik zellikler .....	43
Tablo 4.2.	Transözofageal ekokardiyografi bulguları .....	44
Tablo 4.3.	Transtorasik ekokardiyografi bulguları .....	45
Tablo 4.4.	Farklı tanımlamalara göre mitral yetmezliğinde iyileşme oranları .....	46
Tablo 4.5.	ERO'da küçülme, RV'de azalma ve her ikisinde de azalmaya göre MY iyileşen ve iyileşmeyen grupların demografik değişkenlerle ilişkisi .....	47
Tablo 4.6.	Üç boyutlu TÖE parametrelerinin ERO değişim durumuna göre karşılaştırılması .....	48
Tablo 4.7.	Üç boyutlu TÖE parametrelerinin ERO değişim durumuna göre karşılaştırılması .....	49
Tablo 4.8.	Üç boyutlu TÖE parametrelerinin hem ERO hem RV değişim durumuna göre karşılaştırılması .....	49

## 1. GİRİŞ

Mitral yetmezliği düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarında %30-50 sıklıkla görülen bir tablodur. Kalp yetmezliğinde izlenen ilerleyici yeniden şekillenme, sol ventriküler dilatasyona, boşluk sferisitesinde artışa, anülüs genişlemesine ve papiller kasların posterior, lateral ve apikale doğru yer değiştirmesine neden olmaktadır. Bu geometrik değişim mitral yaprakçıklarda gerginliğe neden olarak, koaptasyon zonunun aşağıya çekilmesine, yaprakçıkların uygunsuz yerleşimine ve sonuç olarak fonksiyonel mitral yetmezliğine sebep olmaktadır. Fonksiyonel mitral yetmezliğinin düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp hastalığına eşlik etmesi iki kat artmış mortalite ile ilişkilidir.

Elektrokardiyografide QRS süresi 150 msn ve üzerinde olan, düşük ejeksiyon fraksiyonlu hastalarda mevcut olan senkronizasyon bozukluğunun düzeltilmesi için kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT) uygun bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi sonrası sol ventrikül hacminde ve fonksiyonlarında görülen düzelmeye ek olarak, yaşam kalitesinde belirgin iyileşme ve hastane yatışlarında azalma kaydedilmiştir. Yapılan çalışmalarda kardiyak resenkronizasyon tedavisinden en fazla fayda görecekten hasta grubu, QRS süresi daha uzun, elektrokardiyografide sol dal bloğu paterni izlenen, kadın ve non-iskemik kardiyomyopati hastalar olarak saptanmıştır.

Bununla birlikte pek çok çalışma kardiyak resenkronizasyon tedavisi ile fonksiyonel mitral yetmezliğinde iyileşme olduğunu ortaya koymuştur.

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi ile sol ventriküler yeniden şekillenmede iyileşme sağlanır, mitral kapağı kapatan ve geren kuvvetler arasındaki denge tekrar kurulur ve papiller kasların ait olduğu bölgeler arasında senkronizasyon kusuru giderilir. Bu değişimlerin sonucunda fonksiyonel mitral yetmezliğinde iyileşme sağlanır. Ancak mitral kapak aparatında ve subvalvüler yapılardaki bu geometrik değişiklikler ve KRT'nin bu yapılar üzerindeki etkisi henüz tam olarak aydınlatılmış değildir.

Son yıllarda kulanıma giren 3 boyutlu transözofageal ekokardiyografi kalp yapı ve fonksiyonlarının, özellikle kapak patolojilerinin değerlendirmesinde geleneksel ekokardiyografik yöntemlere göre daha detaylı, ek tanısal ve prognostik veriler sunmaktadır.

Bu çalışmadaki amacımız KRT öncesi mitral kapağa ait geometrik parametreleri 3 boyutlu transözofageal ekokardiyografi ile değerlendirerek kardiyak

resenkronizasyon tedavisinden alınacak yanıtı öngördürecek parametreleri ortaya koymaya çalışmaktır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kalp Yetmezliği

#### 2.1.1. Kalp Yetmezliğinin Tanımı ve Türleri

Kalp yetmezliği (KY) kalbin dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak ölçüde oksijen sunamamasına yol açan, kardiyak yapısal veya fonksiyonel bozukluk olarak tanımlanabilir. Klinik olarak kalp yetmezliği, bu bozukluklardan kaynaklanan, hastalarda tipik belirti ve bulguların görüldüğü kompleks bir sendromdur. KY belirti ve bulguları genellikle benzer olmakla birlikte altta yatan kardiyak patolojiler farklılık göstermektedir. Altta yatan neden sıklıkla sistolik veya diyastolik sol ventrikül disfonksiyonu olsa da kalp kapak patolojileri, perikart hastalıkları, kalp ritim ve iletim kusurları da kalp yetmezliğine yol açabilmektedir. Tedaviyi şekillendirmesi bakımından alttaki nedenin ortaya konması önem arz etmektedir.

2016 ESC akut ve kronik kalp yetmezliği kılavuzunda kalp yetmezliği; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna (EF), kalp yetmezliğinin seyrine ve semptomların ciddiyetine göre sınıflandırılmaktadır<sup>1</sup>. Bunların arasında tedavi ve mortalite açısından en temel sınıflandırma EF'ye göre yapılan sınıflandırmadır.

Sol ventrikül EF'si atım hacminin (diyastol sonu hacim - sistol sonu hacim) diyastol sonu hacmine bölünmesi ile elde edilir. Sistolik işlev bozukluğu ciddiyeti arttıkça EF normale göre azalır ve genellikle diyastol sonu ve sistol sonu hacimleri artar.

EF %40'ın altında olan grup düşük EF KY (DEF-KY), %50 ve üzeri olan grup korunmuş EF KY (KEF-KY), önceki kılavuzlarda gri bölge olarak isimlendirilen %40–49 arası grup ise yeni kılavuzda sınırdaki (mid-range) EF KY (SEF-KY) olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 2.1).

Amerika Birleşik Devletleri'nde kalp yetmezliği vakalarının yaklaşık olarak %50'sini DEF-KY oluşturmaktadır<sup>2</sup>. DEF-KY'nin patofizyolojisi oldukça komplekstir ve genellikle hastalığı tetikleyen bir faktör bulunmaktadır. Doğrudan miyokard hasarıyla giden koroner arter hastalığı, miyokart enfarktüsü veya dilate kardiyomiyopati azalmış miyokardiyal kasılmaya neden olur<sup>3</sup>. Çeşitli kompensatuar mekanizmalar devreye girse de çoğu zaman tablo hastalığın ilerlemesiyle seyreder.

Tablo 2.1. Kalp yetmezliğinin tanımı: DEF-KY, SEF-KY, KEF-KY

DEF-KY	SEF-KY	KEF-KY
Semptom ± Bulgu	Semptom ± Bulgu	Semptom ± Bulgu
LVEF < %40	LVEF = %40-49	LVEF ≥ %50
-	1. Artmış natriüretik peptit düzeyleri 2. En az bir ek kriter varlığı a. Yapısal kalp hastalığı (sol ventrikül hipertrofisi ve/veya sol atriyal büyüme) b. Diyastolik disfonksiyon	1. Artmış natriüretik peptit düzeyleri 2. En az bir ek kriter varlığı a. Yapısal kalp hastalığı (sol ventrikül hipertrofisi ve/veya sol atriyal büyüme) b. Diyastolik disfonksiyon

KEF-KY prevalansı %1,1 ile %5,5 arasındadır ve bu oran KY vakalarının %40 ile %70'ini karşılamaktadır<sup>4</sup>. Tanısı DEF-KY'ye göre daha zordur. KEF-KY'de sol ventrikül dilate izlenmez, bunun yerine artan doluş basınçlarının göstergesi olarak, artmış sol ventrikül duvar kalınlığı ve/veya artmış sol atriyum hacmi izlenir. Çoğu vakada diyastolik disfonksiyon mevcuttur.

Pieske ve ark. KEF-KY için tanısal algoritma geliştirmiş ve bu algorithmada ekokardiyografik değerlendirmeye ek olarak, NT-BNP ve BNP gibi biyobelirteçler de kullanılmıştır (Tablo 2.2)<sup>5</sup>.

### 2.1.2. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Gelişmiş ölkelerde erişkin toplumun yaklaşık %1-2'sinde KY görölmektedir. KY prevalansı 70 yaş ve üzerindeki bireylerde ≥ %10'a kadar çıkmaktadır<sup>6</sup>. Yaşam boyu KY gelişme riski 55 yaş üstü erkeklerde %33, kadınlarda %28 bulunmuştur<sup>7</sup>.

Türkiye'deki durumu yansıtan HAPPY<sup>8</sup> çalışmasına göre ise ölkemizde 2 milyonun üzerinde KY hastası vardır. Bu hastaların sağkalım oranları bağırsak, meme veya prostat kanserlerinden bile daha kötüdür.

Etiyolojiye bakıldığında DEF-KY ve KEF-KY ayrı ayrı değerlendirilmelidir. DEF-KY'nin temelinde iskemik kalp hastalıkları başı çekse de yıllar içinde değişkenlik gösterdiği görölmektedir. 1970'li yıllarda hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve kalp kapak hastalıkları üst sıralarda yer alırken, tedavi olanaklarının artması, koroner arter hastalığı ve diyabeti üst sıralara taşımıştır<sup>9</sup>.

Tablo 2.2. Korunmuş EF kalp yetmezliği tanı algoritması

	FONKSİYONEL	MORFOLOJİK	BİYOBELİRTEÇ (SİNÜS RİTMİ)	BİYOBELİRTEÇ (AF)
<b>MAJÖR</b>	Septal e' <7 cm/sn veya lateral e'<10cm/sn veya ortalama E/e'>15 veya triküspit jet velositesi >2.8 m/sn (sPAB>35mmHg)	LAVI >34ml/m2 veya LVMI > 149/122g/m2 (E/K) ve RWT > 0,42	NT-proBNP >220 pg/ml Veya BNP >80 pg/ml	NT-proBNP >660 pg/ml Veya BNP >240 pg/ml
<b>MİNÖR</b>	ortalama E/e' 9-14 GLS <%16	LAVI >29-34 ml/m2 veya LVMI > 115/95 /m2 (E/K) veya RWT > 0,42 veya LV duvar kalınlığı >12mm	NT-proBNP 125- 220 pg/ml Veya BNP 35-80 pg/ml	NT-proBNP > 365-660 pg/ml veya BNP > 105- 240 pg/ml

KEF-KY'de ise DEF-KY'ne kıyasla iskemik etiyoloji daha nadirdir. Hastalar sıklıkla Hipertansiyon ve Atriyum Fibrilasyonu (AF) olan ileri yaş kadınlardır. Bununla birlikte çoğu hastada etiyoloji tek sebeple kalmayıp birkaç sebep iç içe geçmiş durumdadır.

### 2.1.3. Sınıflandırma ve Evrelendirme

Kalp yetmezliği klinik seyrine göre sınıflandırılmaktadır. Belli bir süredir kalp yetmezliği olan hastalar 'kronik' KY olarak adlandırılırken, tipik semptom ve bulguları hiç göstermemiş olan düşük EF'li hastalar 'asemptomatik sol ventrikül sistolik disfonksiyonu' tanımına girmektedir. Tedavi altında semptom ve bulguları en az 1 aydır değişmeden kalan hastalar 'stabil', kronik stabil hastaların semptomatik kötüleşmesi 'dekompanzasyon' olarak adlandırılır.

Bir diğer klinik sınıflama da semptomatik duruma göre yapılmaktadır. Semptom ciddiyeti ve egzersiz kapasitesi hastanın NYHA (New York Heart Association)<sup>10</sup> sınıfını belirlemektedir (Tablo 2.3). Semptom şiddetiyle sol ventrikül fonksiyonu arasında zayıf bir korelasyon olsa da, semptomatik durum, hastaneye yatış ve ölümün güçlü öngörücüsüdür<sup>11</sup>.

Tablo 2.3. Kalp yetmezliğinin fonksiyonel kapasiteyle ilişkili semptomlara göre (NYHA) sınıflandırılması

Sınıf I	Kalp hastalığı olup hareket kısıtlaması yoktur. Olağan fiziksel etkinlik halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yol açmaz.
Sınıf II	Hafif hareket kısıtlaması vardır. Dinlenim haliyle rahat, ancak olağan fiziksel etkinlik halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yol açar.
Sınıf III	Belirgin hareket kısıtlaması vardır. Dinlenim haliyle rahat, ancak olağan düzeyin altında fiziksel etkinlik halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yol açar.
Sınıf IV	Kısıtlılık olmadan herhangi bir fiziksel etkinlik sürdürülemez. Dinlenim sırasında semptomlar vardır. Herhangi bir fiziksel aktiviteyle rahatsızlık artmaktadır.

Amerika Kalp Cemiyeti (AHA) kalp yetmezliği hastalarını yapısal anormallik ve semptomatik duruma göre dört gruba ayırmıştır (Tablo 2.4)<sup>12</sup>.

Tablo 2.4. Kalp yetmezliğinin yapısal anormalliğe göre (ACC/AHA) sınıflandırması

EVRE A	Kalp yetersizliği gelişim riski yüksektir. Herhangi bir yapısal ya da fonksiyonel anormallik ve KY'ne ait herhangi bir bulgu veya semptom yoktur.
EVRE B	Kalp yetersizliği gelişmesi ile yakından ilişkili yapısal kalp hastalığı vardır; ancak KY'ye ait herhangi bir bulgu veya semptom yoktur.
EVRE C	Yapısal kalp hastalığı ve tedavi ile asemptomatik hale gelmiş kalp yetmezliği vardır.
EVRE D	Yapısal kalp hastalığı ve maksimal tıbbi tedaviye rağmen semptomatik kalp yetmezliği vardır

#### 2.1.4. Semptom ve Bulgular

Kalp yetmezliği semptomları çoğunlukla KY için spesifik değildir ve diğer sebeplerden ayrımı gereklidir. Özellikle obez, yaşlı ve kronik akciğer hastalığı olan hastalarda yorumlanması oldukça güçtür<sup>13-14</sup>. Sorumlu mekanizmanın sıvı retansiyonu olması nedeniyle diüretik tedaviye yanıt oldukça iyidir. En sık ve en erken semptom özellikle eforla olan nefes darlığıdır. İnterstisyel ve intraalveolar alanda sıvı retansiyonuna bağlı uyarılan jukstakapiller J reseptörlerine bağlı soluk alıp verişinin

hızlanması, akciğer kompliyansının azalması ve rezistansının artması nefes darlığına sebep olmaktadır. Bunun dışında hassaslığı ve özgülüğü farklı pek çok semptom ve bulgu Tablo 2.5'te özetlenmiştir.

Tablo 2.5. Kalp Yetmezliğinin Semptom ve Bulguları

Semptomlar		Bulgular	
Tipik	Atipik	Spesifik	Nonspesifik
Nefes darlığı	Gece öksürüğü	Boyun ven dolgun	Kilo alımı
Ortopne	Hırıltılı solunum	Hepatojuguler reflü	Kilo kaybı (ileri evre)
PND	İştah kaybı	S3 (Gallop ritmi)	Oligüri
Halsizlik	Çarpıntı	Periferik ödem	Taşikardi
Ayak bileği ödemi	Senkop	Ral	Takipne
Azalmış egzersiz kapasitesi	Bendopne <sup>15</sup>	Kalp tepe atımının laterale kayması	Hepatomegali

### 2.1.5. Tanısal Testler

Kalp yetmezliği tanı algoritmasında ESC 2016 KY kılavuzu önerisiyle ilk basamak tanı testleri natriüretik peptit, elektrokardiyografi (EKG) ve ekokardiyografi olarak tanımlanmıştır. Kalp yetmezliği açısından klinik şüphe olan hastalarda öykü, fizik inceleme veya EKG anormalliği saptanması halinde B-tipi natriüretik peptit (BNP) düzeyleri tanıda yardımcıdır.

Akut olmayan durumlarda üst limit BNP için 35 pg / ml, N-terminal pro – BNP (NT - proBNP) için 125 pg / ml, akut durumlarda BNP için 100 pg / ml, NT - proBNP için 300 pg / ml olarak belirlenmiştir. Bu kestirim değerlerinin KY'nin dışlaması için negatif prediktif değeri oldukça yüksek olmasına karşın pozitif prediktif değeri düşüktür<sup>16</sup>. Bu noktada BNP yüksekliğine sebep olan kardiyak ve kardiyak dışı diğer nedenlerin hatırlanması gereklidir. Kardiyak nedenler arasında akut koroner sendromlar, AF, miyokarditler, sol ventrikül hipertrofisi ve kapak hastalıkları, kardiyak dışı sebepler arasında ise ileri yaş, iskemik inme, subaraknoid kanama, böbrek ve karaciğer yetmezliği ile kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) yer almaktadır.

EKG anormalliği hem tanıyı desteklemesi hem de kimi durumda etiyolojiyi işaret etmesi (Koroner arter hastalığı, AF vs.) bakımından son derece önemlidir. Kalp

yetmezliği olan kişilerde patolojik Q dalgaları, T dalga değişiklikleri, sol ventrikül hipertrofisi, dal bloğu veya atriyoventriküler blok gibi elektrokardiyografik bulgular sık görülmektedir. EKG tamamen normal olan bir hastada KY olma ihtimali düşüktür (< %10). EKG, KY tanısı için yüksek hassasiyete ancak düşük özgüllüğe sahiptir<sup>17</sup>.

Ekokardiyografi, girişimsel olmayan, hızlı ve sık tekrarlanabilen bir tanı aracıdır. Kalp anatomisi, hacimler, duvar hareketleri ve kapak fonksiyonları hakkında kapsamlı bilgiler verir. Tedavi EF'ye göre şekilleneceğinden ekokardiyografik inceleme olmazsa olmazdır. 2 boyutlu, 3 boyutlu, Akım Doppler, Doku Doppler ve son yıllarda artan strain incelemeleri ile kardiyak durumu detaylı değerlendirme imkânı mevcuttur. Ekokardiyografik inceleme 2016 ESC kılavuzunda Sınıf 1 endikasyon ve C kanıt düzeyi ile önerilmektedir.

Akciğer grafisi de bir başka temel tanısal testtir. Kardiyomegali ve pulmoner konjesyon ile, dispneye yol açabilecek olası pulmoner nedenlerin ortaya konmasında yol gösterici basit bir tetkiktir.

Bu temel tetkiklerin dışında, tanıyı aydınlatmak ve tedavi planı için yapılabilecek diğer tetkikler arasında kardiyak manyetik rezonans görüntüleme özellikle ekokardiyografide yetersiz akustik penceresi olan ve kompleks konjenital kalp hastalıkları olan hastalarda sınıf 1 endikasyon ve C kanıt düzeyi ile önerilmektedir<sup>1</sup>.

Bilgisayarlı tomografi koroner arter hastalığı açısından düşük-orta riskli grupta dışlama amacıyla önerilirken (Sınıf 2b, Kanıt düzeyi C)<sup>1</sup>, koroner anjiyografi ise inatçı anginası, semptomatik ventriküler aritmi veya resüsite edilmiş kardiyak arrest öyküsü olan hastalarda önerilir (Sınıf 1, kanıt düzeyi C).

Bunların dışında radyonüklid ventrikülografisi, egzersiz testi, holter, sağ kalp kateterizasyonu, endomiyokardiyal biyopsi tanıyı aydınlatması ve tedavi planlaması amacıyla belirli hasta gruplarında ileri tetkik olarak yapılabilir.

## **2.1.6. Tedavi**

### **2.1.6.1. Kalp Yetmezliği Gelişimini Önleyici Tedaviler**

Kalp yetmezliği açısından risk grubunda olan veya asemptomatik sol ventrikül disfoksyonu olan hastalarda semptomların gelişimini önlemek, KY gelişmiş olan hastalarda ise hayat kalitesini ve sağkalımı artırmak tedavinin başlıca hedefidir.

Yüksek risk grubunda asemptomatik hastalar üzerine yapılmış pek çok klinik çalışma risk faktörlerinin kontrol altına alınması ile artan yaşam beklentisini ilişkilendirmiştir. Kan basıncının kontrol altına alınması, optimal glisemik kontrol, obezitenin engellenmesi, fiziksel aktivitenin artırılması, sigaranın bırakılması ve alkol alımının sınırlandırılması KY gelişimi ve semptomatik hale gelmesini engellemektedir.

Kan basıncı kontrolünün kalp yetmezliği gelişimini engellediğini gösteren pek çok klinik çalışma mevcuttur. SPRINT çalışmasında daha düşük kan basıncı tedavi hedefleriyle kardiyovasküler ölüm ve hastane yatışlarında belirgin azalma izlenmiştir<sup>18</sup>.

Sigaranın bırakılması kardiyovasküler hastalık riskini azaltmakla birlikte alkol alımı ile kalp yetmezliği gelişimi arasındaki ilişki U-şekillidir. En düşük risk orta düzey alkol alımı (7 içki / hafta) ile ilişkilendirilmiştir<sup>19</sup>. Fazla alkol tüketimi artmış toksik kardiyomyopati riski ile ilişkilidir.

Bilinen stabil koroner arter hastalığı olan grupta statin kullanımı ile kardiyovasküler olay, ölüm ve kalp yetmezliği gelişimi azalsa da, aspirin veya diğer antiplatelet ajanların kullanımının kalp yetmezliği gelişimini azaltmadığı gösterilmiştir. Sol ventrikül (LV) sistolik disfonksiyonu olmayan bu grupta yine ADEİ (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü) ve beta bloker kullanımı kalp yetmezliğini önlemektedir<sup>1</sup>.

ST yükselmeli miyokart enfarktüsünün (STEMI) erken döneminde birincil perkütan koroner girişim ile erken revaskülarizasyon enfarktüs alanını azaltarak kalp yetmezliğini engelleyen temel tedavi şeklidir. Revaskülarizasyon sonrası statin, ADEİ, Beta bloker ve MRA (mineralokortikoid reseptör antagonistleri) kullanımı sağkalımı artırırken KY gelişimini de engeller.

### **2.1.6.2. Düşük EF KY Tedavisi**

Kalp yetmezliğinde intrensek ve nörohümorale olmak üzere kompanseuar mekanizmalar mevcuttur. İntrensek mekanizma miyokartta gelişen hipertrofidir ve miyositlerde başlayan yeniden şekillenme ve hücre kaybı kaskadın başlatıcısıdır. Nörohümorale mekanizmalar ise adrenarjik aktivasyon ve renin - anjiyotensin - aldosteron sisteminin (RAS) aktivasyonudur. Bu mekanizmalar sayesinde erken dönemde kontraktile ve kalp debisindeki düşüş engellenmiş olur. Ancak sürecin devamında periferik vazokonstriksiyon, taşikardi, önyük ve artyük artışı, miyokardın oksijen tüketiminde artış ile sodyum ve su tutulumu gelişir, sonuç olarak KY'nin

semptom ve bulguları ortaya çıkar. KY tedavisindeki temel amaç da bu yolakları kontrol altına alarak hastalığın ilerlemesini yavaşlatmaktır.

Sağkalımı artırdığı kanıtlanmış olan nörohümorale antagonistlerin (ADEİ, anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB), MRA, beta bloker (BB)) kontrendikasyon olmadığı sürece tüm Düşük EF'li KY hastalarına tolere edilebilen en yüksek dozda verilmesi kuvvetle önerilmektedir.

ADEİ mortalite ve morbiditeyi azalttığı pek çok klinik çalışmayla gösterilmiş ilk basamak tedavi seçeneğidir. Kontrendikasyon olmadığı sürece tolere edilebilen en yüksek doza titre edilmelidir. Hem semptomatik, hem de asemptomatik LV sistolik disfonksiyonu olan hastalarda klinik faydası gösterilmiştir. yan etkilerinden dolayı ADE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalarda ARB kullanımı önerilmektedir.

BB de ADEİ gibi DEF-KY tanısı konduğunda ilk basamakta başlanmalıdır. Klinik olarak stabil hastalarda düşük dozdan başlayarak titre edilerek maksimum doza çıkılmalıdır. Atriyum fibrilasyonu (AF) olan KY hastalarında yapılan meta analizlerde hastane yatışı ve sağkalım faydası gösterilmemiş olsa da hız kontrolü önerilmektedir<sup>4,20</sup>.

MRA (spirinolakton ve eplerenon) semptomatik, EF < %35 olan kalp yetmezliği hastalarında ölüm ve hastane yatışlarını azaltması nedeniyle önerilmektedir.

Konjesyon bulguları gösteren hastalarda ise belirti ve bulguları azaltmak için diüretik tedavi önerilmesine rağmen yapılan randomize kontrollü çalışmalarda mortalite ve morbidite faydası gösterilememiştir<sup>21</sup>. Bununla birlikte Cochrane meta-analizinde kronik kalp yetmezliği olan hastalarda furosemid ve tiyazid grubu diüretiklerin plasebo ile kıyaslandığında ölüm riskini ve kalp yetmezliği kötüleşmesini azalttığı, egzersiz kapasitesini artırdığı ortaya konmuştur<sup>22</sup>.

PARADIGM-HF çalışması ile tüm nedenlere bağlı ölüm ve hospitalizasyonu azalttığı ispat edilen bir diğer ajan da anjiyotensin reseptör neprisilin inhibitör (ARNİ)'dir<sup>23</sup>. Kombinasyon içeriğindeki valsartan ile renin-anjiyotensin sistemi blokajı, sakubitril ile natriüretik peptid ve bradikinin yıkımına sebep olan neprisilin enziminin inhibisyonu sağlanır. EF %40'ın altında, ambulatuar, semptomatik, BNP düzeyleri yüksek (BNP ≥ 150 pg / mL veya NT - proBNP ≥ 600 pg / mL), GFR ≥ 30 mL / min / 1.73 m<sup>2</sup> olan ve ADE inhibitörü tedavisini tolere edebilen hastalarda faydası gösterilmiştir.

Sinüs düğümü üzerindeki If kanal blokajıyla kalp hızını azaltarak mortaliteyi ve hastane yatışını azaltan bir diğer ajan ivabradin'dir. SHIFT çalışması sonucuna göre

semptomatik EF < %35 ve maksimum tolere edilebilen beta bloker, ADEİ ve MRA tedavisi altında kalp hızı > 70 atım / dk olan sinüs ritmindeki DEF-KY hastalarında tedaviye İvabradin eklenmesi önerilmektedir<sup>24</sup>.

Hidralazin-isosorbit dinitrat ADEİ ve ARB tedavisini tolere edemeyen hasta grubunda önerilse de diğer popülasyon için genel bir öneri değeri taşımamaktadır<sup>25</sup>.

AF'nin eşlik ettiği semptomatik DEF-KY hastalarında önerilen istirahat kalp hızınının 70-90 atım / dk sağlanabilmesi için diğer seçenekler yetersiz kaldığında önerilen ajan digoksindir<sup>26</sup>. Ancak özellikle yaşlı hasta grubunda olası intoksikasyon riski açısından dikkatli kullanılması ve hastaların yakın takip edilmesi gerekmektedir.

Farmakolojik ve non-farmakolojik optimal medikal tedaviye rağmen hastaların yaklaşık %20'sinde semptomatik iyileşme sağlanamamakta ve yıllık mortalite %50'lerde görülmektedir. Optimal medikal tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda kalıcı implante edilebilen kardiyoverter defibrilatör cihazları (ICD) kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT), sol ventrikül destek cihazları ve kalp transplantasyonu uygun hastalarda düşünülmelidir.

### **2.1.6.3. İntrakardiyak Defibrilatör**

Hafif semptomları olan DEFKY hastalarında ölüm sıklıkla ani ve beklenmedik elektriksel bozukluklar, ventriküler aritmiler, bradikardi ve asistoli gibi aritmik olaylar ile gelişmektedir. Medikal tedavi ile progresyon yavaşlatılsa dahi, malign aritmi gelişimi halinde ani ölümü engellemek için ICD ihtiyacı mevcuttur .

Hemodinamik instabilite ile kalıcı semptomatik ventriküler aritmi yaşamış, iyi işlevsel statüde 1 yıldan uzun süreli sağkalımı öngörülen hastalarda ikincil koruma amaçlı ICD implantasyonu önerilmektedir<sup>20</sup>.

Birincil koruma amaçlı ICD implantasyonu ise NYHA sınıf 2 - 3, EF %35'in altında, 3 aydan uzun süredir optimal medikal tedavi almış, iyi işlevsel statüde 1 yıldan uzun süreli sağkalımı öngörülen hastalarda ani kardiyak ölümü önlemek için önerilmektedir<sup>20</sup>.

### **2.1.6.4. Korunmuş EF KY Tedavisi**

KEF-KY ve SEF-KY'nin patofizyolojisi DEF-KY'den farklıdır ve kendi içinde de heterojen fenotipler barındırmaktadır. DEF-KY ile kıyaslandığında hastane yatışı ve

ölüm sıklıkla kardiyavasküler dışı nedenlere bağlıdır. Kesin olarak mortalite ve morbiditeyi azalttığı ispat edilmiş bir tedavi olmamakla birlikte çoğu yaşlı ve semptomatik olan bu hasta grubunda yaşam kalitesini artırıcı tedavi ön planda hedeflenmelidir.

Diüretikler DEF-KY'de olduğu gibi konjesyon bulguları olması halinde semptomatik iyileşme için kullanılacak ilk basamak ajanlardır. Beta bloker ve MRA'nin semptomatik iyileşme sağladığına ilişkin kanıtlar da yetersizdir. ARB grubundan kandesartanın NYHA sınıfında iyileşme sağladığını gösteren bir çalışma mevcut olsa da ADEİ/ARB grubunda da öneri düzeyinde yeterli veri mevcut değildir<sup>27</sup>.

Hipertansiyonun uygun şekilde tedavi edilmesi semptomatik iyileşme sağlamaktadır. Diüretikler, ADEİ/ARB ve MRA uygun ajanlar olarak görülmekle birlikte beta bloker kan basıncı kontrolünde yetersiz kalmaktadır. Eşlik eden koroner arter hastalığı ve miyokardiyal iskemi KEF-KY hastalarında azalmış sağkalımla ilişkili olduğundan erken dönemde revaskülarize edilmelidir. Benzer şekilde AF'nin eşlik ettiği KEF-KY ve SEF-KY hastalarında optimal hız kontrolü önerilmektedir. Beta bloker, kalsiyum kanal blokör (KKB) ve digoksin arasında öncelik bakımından öneri bulunmamaktadır, ablasyon stratejileri ile ilgili veriler de yetersizdir. Diyabetik hasta popülasyonunda antidiyabetik tedavide ilk ajan metformin olmalıdır, glukozürik ve osmotik diüretik etkisiyle kan basıncı kontrolü ve kilo kaybı sağlayan empagliflozin uygun hastalarda düşünülmelidir.

## 2.2. Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi

### 2.2.1. Kardiyak Senkronizasyon Bozukluğu

Kalp yetmezliğiyle gelişen yeniden şekillenme sonucu kalbin ileti sisteminde de bir takım değişiklikler meydana gelmektedir. Normal ileti sistemi olan sağlıklı kalpte Atriyo-ventriküler (AV) dűđüm, his demeti, purkinje sistemini izleyen, sađ ve sol dalların eř zamanlı aktivasyonu, apekten bazale doğru septum ve lateral duvarda eř zamanlı kasılma olur. Kalp yetmezliği gelişmiş kalpte ise hızlı iletim özelliği gösteren özelleşmiş iletim sistemi yerini yavaş iletim yapan miyokardiyal yapıya bırakır. Bu elektrokardiyografik olarak genişlemiş QRS süresi, dal bloğu veya interventriküler ileti gecikmesi olarak kendini gösterir. Yapılan bir çalışmada kalp yetmezliği hastalarının %41'nde QRS süresi 120 msn ve üzerinde saptanmıştır. Bunların %7'sinde sađ dal bloğu (RBBB), %34'ünde ise sol dal bloğu (LBBB) veya diğer interventriküler ileti gecikmesi (İVİG) izlenmiştir. Hastaların %17'sinde QRS süresi 150 msn üzerinde görölmüştür<sup>28</sup>. QRS süresinin uzaması ile hastalığın prognozu arasında güçlü ilişki saptanmıştır.

Elektriksel aktivasyondaki gecikme ile eş zamanlı kasılması gereken septum ve lateral duvardan; septum erken, lateral duvar geç kasılır. Bunun neticesinde diyastolik ventriküler doluş bozular, kontraktilite azalır, mitral yetersizliği gelişir ve paradoksal septal hareket olur<sup>29</sup>.

Hem AV dűđüm disfonksiyonu, hem de intraventriküler iletim gecikmeleri, altta yatan kardiyomiyopati olan hastalarda LV işlev bozukluğunu artırır. Sol dal bloğu LV kasılma sıralamasını değiştirerek duvar segmentlerinin erken veya geç kasılmalarına neden olur. Bu sebeple miyokardın kan akışı yeniden dağılır, miyokart metabolizması bölgeden bölgeye değişir ve kalsiyum ile stres kinaz proteinlerine yaklaşım gibi bölgesel moleküler süreçlerde değişimler olur<sup>30</sup>. Neticede LV mekanik senkronizasyon kusuru gelişir. LV mekanik senkronizasyon bozukluğu 3 eřitir:

1. *Atriyoventriküler senkronizasyon bozukluğu:* EKG'de PR uzaması şeklinde görölen bu tabloda, Atriyo-ventriküler ileti uzamasıyla birlikte atriyum sistolü erken mitral doluş ile birleşik hale gelir, diyastolik doluş süresi kısalır ve geç diyastolik mitral yetersizlik gelişir<sup>31</sup>.

2. *İnterventriküler senkronizasyon bozukluğu:* Sol ventrikül kontraksiyonunun gecikmesi ile sağ ventrikül sistolü, sol ventrikül diyastolüne denk gelir ve septumu

sola doğru iterek sol ventrikül doluşunu kısıtlar, aynı zamanda septum hareketinin zamanlamasının bozulması septumun ejeksiyona olan katkısını kısıtlar.

*3. İntravenriküler senkronizasyon bozukluğu:* Sol ventrikülün duvarları arasında senkronizasyonun bozukluğudur. En önemli neden interventriküler septumunu uygunsuz erken hareketi ve serbest duvarın gecikmesiyle septum ejeksiyona katkısının olmamasıdır. Ek olarak gerilen serbest duvar ile sistol sonu basıncı yükselerek duvar gerimi artar, mitral yetmezlik gelişir, etkin olmayan kasılmaya neden olur.

### **2.2.2. Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi'nin Tarihçesi**

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi ilk kez 1983'te 7. Cardiac Pacing dünya sempozyumunda Teresa ve ark. tarafından aort kapak replasmanına giden, EKG'de LBBB izlenen, 4 hastada uygulanmıştır. LV elektrodu epikardiyal olarak yerleştirilen bu hastaların anjiyosintigrafisinde KRT sonrası EF yükselmiş, dissenkroni düzelmiştir.

Burkoff ve ark. 8 köpekte epikardiyal yoldan sağ atriyum, LV apeks, LV ve sağ ventrikül (RV) serbest duvarları ve endokardiyal RV apeksine uyarı vererek değerlendirmiş ve sonuçta LV basıncını atriyal uyarı ile en yüksek, RV serbest duvar uyarısı ile en düşük bulmuşlardır<sup>32</sup>.

Kalp yetmezliğinde KRT kullanımıyla ilgili ilk bildiri ise 1994'te Caçeau ve ark. tarafından sunulmuştur. Alkolik dilate kardiyomyopati, sol dal bloğu, PR mesafesi 200 msn, maksimal medikal tedaviye rağmen NYHA sınıf 4 semptomları olan hastada ekokardiyografi ile septal ve posterior duvar kontraksiyonunda anlamlı gecikme gösterilmiştir. Bu anormalliği düzeltmek için subklavyen ven aracılığı ile sağ atriyum, sağ ventrikül, koroner sinüs aracılığı ile konulan sol atriyum elektrotlarına ek olarak epikardiyal LV kablosu yerleştirilmiştir. Bu hastada PCWP, kalp debisi ve QRS süresi akut olarak düzelmiş, semptomatik durumda 6. haftada düzelmeye izlenmiştir.

LV elektrotunun günümüzdeki şekliyle transvenöz yolla koroner sinüs dalı içerisine yerleştirilmesi 1998 yılında Daubert ve ark. tarafından geliştirilmiştir. 2001 yılında ise FDA, Medtronic InSync Biventriküler kalp pilini konjestif kalp yetmezliği tedavisinde onaylamıştır.

### 2.2.3. KRT'nin Semptomlar, Kardiyak Yapı ve Sağkalım Üzerine Etkisi

Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda KRT sonrası NYHA işlevsel sınıfında 0,5 - 0,8 puan azalma ile efor kapasitesinde belirgin artış izlenmiştir. 6 dakika yürüme testinde kat edilen mesafede %20 artış, kardiyopulmoner efor sırasındaki oksijen tüketiminde %10 - 15 artış ve Minnesota Canlı Kalp yetersizliği anketi ile ölçülen yaşam kalitesinde iyileşme görülmüştür.

KRT ile yapılan ilk dönem randomize çalışmalarda birincil sonlanım noktaları semptomatik iyileşme ve işlevsel kapasitede artış olmuş, çalışmalar morbidite ve mortalitedeki etkileri saptamaya yetecek güçte olmamasına karşın hastaneye yatışlarda anlamlı azalma kaydedilmiştir. KRT ile yapılan ilk büyük çalışma olan MUSTIC çalışmasında 7 kat düşük hastane yatış oranı kaydedilmiştir<sup>33</sup>. Takiben CARE-HF çalışmasında KRT uygulanan grupta majör kardiyovasküler olay için planlanmamış hastaneye yatış oranında %39 azalma kaydedilmiştir<sup>34</sup>.

KRT'nin morbidite ve mortalite sonlanım noktalarını incelemek için tasarlanmış önemli çalışmalardan ikisi CARE-HF ve COMPANION çalışmalarıdır. 1520 ve 813 hastanın alındığı, 2 yılı aşkın izlem süresi olan büyük ölçekli, randomize çalışmalarda majör kardiyovasküler olaylardan, ölüm ve yeniden hastaneye yatış bileşik sonlanım noktasında anlamlı derecede azalma kaydedilmiştir.

KRT'nin LV yeniden şekillenmesini tersine döndürdüğü, LV sistol sonu ve diyastol sonu basıncını azalttığı ve LV Ejeksiyon Fraksiyonunu artırdığı KRT üzerine yapılmış ilk çalışmalardan biri gösterilmektedir<sup>35</sup>. CARE-HF çalışmasında KRT sonrası LV sistol sonu hacminde azalma 3 aylık takipte %18,2 iken, 18 ay sonunda %26'ya ulaşmıştır. Bu yeniden şekillenmenin geri dönüştürücü etkisinin ilerleyici ve kalıcı olduğunu göstermektedir.

### 2.2.4. KRT ile İlgili Klinik Çalışmalar

KRT alanındaki ilk çalışmalarda sonlanım noktası olarak genellikle semptomatik göstergeler (yaşam kalitesi, 6 dakika yürüme mesafesi, NYHA sınıfı) alınmış ve olumlu etkiler kaydedilmiştir. Bu olumlu sonuçların ardından büyük çaplı sağkalım çalışmaları planlanmaya başlanmıştır. CARE-HF çalışmasında NYHA sınıf 3 - 4, EF < %35, QRS süresi > 120 msn olan 813 hasta, medikal tedavi ve KRT-P kollarına randomize edilip 29 aylık takipte KRT-P kolunda azalmış ölüm, (%20 vs %30, RR: 0,63 0,48 – 0,85 p <

0,002) sistolik volüm indeksi, mitral yetmezlik ve atılmış EF ve artmış yaşam kalitesi kaydedilmiştir<sup>34</sup>. Takiben mortalite ve morbiditeyi değerlendiren çok sayıda klinik çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmaların özellikleri Tablo 2.6'da verilmiştir.

### 2.2.5. KRT'nin Kılavuzlardaki Yeri

İleri evre kalp yetmezliği hastalarında pek çok klinik çalışmayla hem mortalitede azalma, hem klinik fayda göstermiş olan KRT tedavisi kılavuzlarda hak ettiği yeri bulmuştur.

Genel kural olarak KRT'den en fazla fayda görecektir olan hasta grubu, QRS süresi daha geniş, LBBB, kadın ve non-iskemik kardiyomyopati hastalardır.

Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti 2016 Kalp yetmezliği kılavuzunda QRS süresi > 150 ms ve 130 - 149 ms, LBBB, EF < %35, sinüs ritminde KRT sınıf 1 endikasyon ile önerilirken, LBBB olmayan hasta grubunda QRS süresi > 150 ms iken sınıf 2a, 130 - 149 ms iken sınıf 2b endikasyon konulmuştur. QRS süresi 2013 kılavuzlarından farklı olarak 130 ms'nin altında iken KRT kontrendike olarak belirtilmiştir<sup>20</sup>.

The Euro Heart Failure çalışmasına göre kalp yetmezliği hastalarında %45 geçici veya kalıcı AF mevcutken, yeni tanı AF oranı %13'tür. Bu sebeple kılavuzlarda AF grubunda optimal medikal tedavi altında, EF < %35 ve QRS süresi > 120 ms olan, NYHA sınıf 3 ya da ambulator sınıf 4 fonksiyonel kapasitede ve %100'e yakın biventriküler uyurum sağlanabilecek hastalarda sınıf 2a endikasyon ve ile KRT önerilmiştir. Biventriküler pacing oranını artırmak amacıyla da bu hastalara AV düğüm ablasyonu sınıf 2a endikasyon, B kanıt düzeyi ile yapılabileceği kaydedilmiştir.

NYHA sınıf II-III ve ambulator IV grup hastalarda KRT faydası büyük randomize çalışmalarla gösterilmiş olmasına rağmen sınıf I hastalarla ilgili kesin kanıtlar mevcut değildir.

Tablo 2.6. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi ile ilgili yapılmış klinik çalışmalar

Çalışma, yıl	Hasta sayısı	Dizayn	NYHA	LVEF	QRS	Birincil sonlanım noktası	İkincil sonlanım noktası	Ana bulgular
MUSTIC-SR 2002	58	Tek kör, crossover, randomize KRT vs. OMT, 6 ay	III	< %35	≥150	6 dk. Yürüme mesefesi	NYHA sınıfı, yaşam kalitesi, peak VO2, LV hacim, MY, hospitalizasyon, mortalite	KRT-P ile iyileşmiş 6dym, NYHA sınıf, yaşam kalitesi, peak VO2, azalmış LV hacim ve MY, hospitalizasyon
PATH-CHF 2002	41	Tek kör, crossover, randomize RV vs. LV vs BIV. 12 ay	III-IV	NA	≥150	Peak VO2, 6dym	NYHA sınıfı, yaşam kalitesi, hospitalizasyon	KRT-P ile iyileşmiş 6dym, NYHA sınıf, yaşam kalitesi, azalmış hospitalizasyon
MIRACLE 2002	453	Çift kör, randomize, KRT vs.OMT, 6ay	III-IV	< %35	≥130	NYHA sınıf, 6dym, yaşam kalitesi	Peak VO2, LVEDD, LVEF, MY, birleşik klinik yanıt	KRT-P ile iyileşmiş 6dym, NYHA sınıf, yaşam kalitesi, peak VO2, azalmış LVEDD ve MY, artmış LVEF.
MIRACLE-ICD 2003	369	Çift kör randomize CRT-D vs. ICD, 6 ay	III-IV	< %35	≥130	NYHA sınıf, 6dym, yaşam kalitesi	Peak VO2, LVEDD, LVEF, MY, birleşik klinik yanıt	KRT-D ile iyileşmiş NYHA sınıf, yaşam kalitesi, peak VO2,
CONTAK-CD 2003	490	Çift kör, randomize, KRT-D vs. ICD, 6 ay.	II-III-IV	< %35	≥120	NYHA sınıf, 6dym, yaşam kalitesi	LV volüm, LVEF komposid mortalite, VT/VF, hospitalizasyon	KRT-D ile iyileşmiş 6dym, NYHA sınıf, yaşam kalitesi, azalmış LV volüm ve artmış LVEF.

MIRACLE-ICD II	186	Çift kör, randomize, KRT-D vs. ICD, 6 ay	II	< %35	≥130	Peak VO2	VE/VCO2, NYHA sınıf, yaşam kalitesi, 6dym, LV volüm, EF, kompsit klinik sonlanım	KRT-D ile iyileşmiş, NYHA sınıf, VE/VCO2 azalmış LV volüm artmış LVEF
COMPANION 2004	1520	Çift kör, randomize, OMT vs. KRT-P veya vs. KRT-D, 15 ay	III-IV	< %35	≥120	Tüm sebeplere bağlı mortalite, hospitalizasyon	Tüm sebeplere bağlı mortalite, kardiyak mortalite	KRT-P ve KRT-D ile azalmış tüm nedenlere bağlı ölüm ve hospitalizasyonu
CARE-HF 2005	813	Çift kör, randomize, OMT vs. KRT-P, 29,4 ay	III-IV	< %35	≥120	Tüm sebeplere bağlı mortalite, hospitalizasyon	Tüm sebeplere bağlı mortalite, NYHA, yaşam kalitesi	KRT-P ile azalmış tüm nedenlere bağlı ölüm ve hospitalizasyon, iyileşmiş NYHA sınıf, yaşam kalitesi
REVERSE 2008	610	Çift kör, randomize, KRT-ON vs. KRT-OFF, 12 ay	I-II	< %40	≥120	% ile kötüleşmiş klinik kompsit sonlanım	LVELV indeks, KY ile hospitalizasyon ve tüm nedenlere bağlı mortalite	KRT-P/KRT-D ile değişmeyen sonlanım noktası, azalmayan mortalite ancak azalmış LVESV indeks ve KY ile hospitalizasyon
MADIT-CRT 2009	1820	Tek kör, randomize, KRT-D vs. ICD, 12 ay	I-II	< %30	≥130	Tüm sebeplere bağlı mortalite, hospitalizasyon	Tüm sebeplere bağlı mortalite, LVESV	KRT-D ile azalmış KY ile hospitalizasyon veya tüm nedenlere bağlı mortalite ve LVESV. KRT-D ile değişmeyen tüm nedenlere bağlı mortalite

RAFT 2010	1798	Çift kör, randomize, KRT-D vs. ICD, 40 ay.	II-III	< %30	≥120	Tüm sebeplere bağlı mortalite, KY bağlı hospitalizasyon	Tüm sebeplere bağlı mortalite, kardiyovasküler ölüm	KRT-D ile azalmış tüm sebeplere bağlı ölüm, KY bağlı hospitalizasyon. NYHA III grupta sadece azalmış tüm sebeplere bağlı mortalite
BLOCK HF 2013	918	Çift kör, randomize, RV vs. BIV pacing, 37 ay	I-II-III	< %50	≥123- 125	Tüm sebeplere bağlı mortalite, akut ky, LVESV %15>artış	Tüm sebeplere bağlı mortalite, akut ky, tüm sebeplere bağlı hospitalizasyon	BIV pacing AV blok, hafif-orta Ky ve anormal LV sistolik fonk. Olanlarda RV pacinge üstün
ECHO HF 2013	1680	Çok merkezli, randomize, KRT hastalarında eko dissenkroni	I-II-III- IV	< %35	<130	Komposit sonlanım noktası: Tüm sebeplere bağlı mortalite, hospitalizasyon	Tüm sebeplere bağlı mortalite, hospitalizasyon	KRT tüm sebeplere bağlı ölüm ve hospitalizasyonu azaltmaz, LVEF<%35 ve dar QS hastalarda artmış mortalite

## 2.2.6. KRT Optimizasyonu

Standart KRT programı için kullanılması önerilen modalite eş zamanlı RV ve LV uyarımıdır. AV gecikme 100 – 120 msn olmalı ve LV elektrot pozisyonu tercihen lateral veya posterior vende olmalıdır. KRT'nin hastaya uygun şekilde optimizasyonu ile yanıtızlık oranları azalacaktır.

Temel olarak mümkün olduğunca %100 biventriküler pacing yapılmalı, LV elektrodu için en iyi pozisyon seçilmeli, AV intervali LA kasılma ve LV doluşuna en fazla katkıyı yapacak şekilde seçilmeli (AV senkronizasyon), LV-RV eş zamanlı uyarımı ile rezidü LV dissenkroniyi ortadan kaldıracak şekilde (interventriküler senkronizasyon) interventriküler interval optimize edilmelidir.

Biventriküler uyarının KRT yanıtı için önemini araştıran 1812 kalp yetmezliği hastasının alındığı bir çalışma biventriküler pacing oranı %93-100 olan grup ile %0-92 ile olan grup kıyaslandığında tüm nedenlere bağılı ölüm ve hastane yatışı açısından yüksek pace oranı olan grupta %44 azalma olduğu saptanmıştır (HR 0,56; p = 0,00001)<sup>36</sup> Düşük pacing oranı olan hastalarda en sık sebep uygun olmayan şekilde programlanmış AV gecikmedir (vakaların %34'ü), bunu ikinci sıklıkta atriyal taşikardi/ AF (%31) ve prematüre ventriküler kompleksler izlemektedir.

EKG'sinde tipik LBBB olan kalp yetmezliği hastalarında mekanik kontraksiyonda en fazla geciken bölge, yani en geç aktivasyon bölgesi, LV postero-lateral bölgesi olması nedeniyle LV elektrot yerleşimi açısından da bu bölge tercih edilmesi gereken bölgedir. REVERSE çalışmasında lateral pozisyonda yerleşmiş LV elektrodu ile ölüm ve kalp yetmezliği nedeni hastane yatışlarında belirgin azalma kaydedilmiştir<sup>37</sup>. MADIT-CRT çalışmasında da LV bazal ve mid-ventriküler pozisyonda LV elektrotları, apikal pozisyonla kıyaslanmış ve uzun dönem takipte hastane yatışları açısından apikal pozisyona göre üstün bulunmuştur<sup>38</sup>. Skar alanından uzak ve en geç kasılan bölge optimal bölgedir.

AV gecikme ve VV gecikme suboptimal programlanması da KRT yanıtızlığının bir diğere önemli nedenidir. 2013 ESC Kardiyak Pacing ve KRT kılavuz önerisine göre AV gecikme fiks ampirik ortalama 100 – 120 msn olarak seçilmeli, gereği halinde Doppler-eko ile LV diyastolik doluş zamanına göre veya cihaz bazlı algoritmalar ile ayarlanmalıdır. VV gecikme programlamasının da ekokardiyografik olarak atım hacmi ve LV dissenkroni göz önüne alınarak, cihaz bazlı algoritmalar veya EKG kaydında en dar QRS mesafesinin olduğu değerler baz alınarak ayarlanması önerilmektedir.

SMART-AV<sup>39</sup> ve FREEDOM<sup>40</sup> çalışmalarında KRT optimizasyonu için AV ve VV gecikme programlayıcı elektrokardiyografik ve ekokardiyografik algoritmalar arasında belirgin fark olmadığı gösterilmiştir.

KRT tedavisinde esas istenen pacing biventriküler pacing olsa da sadece LV pacing'in non-inferior olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Çok merkezli randomize öncü çalışma olan BELIEVE çalışmasında, NYHA sınıf II-IV, EF < %35, QRS > 130 msn, 69 kalp yetmezliği hastasının 12 aylık takibinde LV pacing'in biventriküler pacing'e benzer oranda klinik sınıfta, egzersiz kapasitesinde ve LV fonksiyonlarında iyileşme sağladığı gösterilmiştir<sup>41</sup>. Bununla birlikte ekokardiyografik sonlanım noktalarını inceleyen bir başka çalışmada biventriküler pacingin LVEF ve LV volümlerinde iyileşme bakımından LV pacing'e üstün olduğu ortaya konmuştur<sup>42</sup>. Sonuç olarak 5 randomize kontrollü çalışmayı içeren son meta analizler, orta- ciddi kalp yetmezliği hastalarında her iki pacing modalitesinin de ölüm, kalp transplantasyonu ve hastane yatışı bakımından farklılık göstermediğini ortaya koymuştur<sup>43</sup>.

Klasik pacemaker endikasyonu olup uzun süreli RV pacing ihtiyacı olan hastalarda iyatrojenik bir LBBB oluşacaktır ve bu uzun süreli uyarımın sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında bozulmaya yol açtığı bilinmektedir. Bu hastalarda KY geliştiği durumda VVI veya DDD pacemaker cihazların KRT'ne yükseltilmesi gündeme gelmektedir. Bu hasta grubu %23 - 28 oran ile KRT hasta popülasyonun önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Bu alanda yapılmış pek çok randomize klinik çalışma sonucu bildirilmiştir. Çoğu kalıcı AV blok nedeniyle kalıcı pil endikasyonu alan, EF < %40, NYHA sınıf III ve IV, semptomatik KY hastalarında 2 - 6 aylık izlem periyotlarıyla KRT ve RV pacing kıyaslanmış, KRT kolunda belirgin klinik iyileşme, azalmış hastane yatışları ve kardiyak fonksiyonlarda gelişme saptanmıştır<sup>44</sup>.

Yine benzer şekilde AV blok nedeniyle kalıcı kalp pili endikasyonu olan NYHA sınıf I, II ya da III kalp yetersizliği olan ve EF %50'nin altında olan 691 hastanın 2 odacıklı ya da 3 odacıklı kalıcı kalp pillerine randomize edildikleri BLOCK HF çalışmasında, 3 odacıklı hastalarda klinik sonlanım noktalarının 2 odacıklı gruba göre daha iyi olduğu saptanmıştır<sup>45</sup>.

KRT ve ICD (KRT-D) ve yalnızca ICD olan KY hastalarını kıyaslayan randomize kontrollü çalışmalarda da KRT-D ile mortalite, morbidite azalması ve belirgin semptomatik iyileşme kaydedilmiştir<sup>46</sup>. Bu sebeple birincil veya ikincil koruma için ICD endikasyonu olan KY hastalarında kılavuzlarca önerilen optimal medikal tedavi altında,

EF < %35 ve LBBB mevcutsa de-nova KRT-D implante edilmeli veya mevcut ICD cihazı Sınıf 1 endikasyon ve A kanıt düzeyi ile KRT-D'ye yükseltilmelidir<sup>47</sup>.

KRT endikasyonu olan hastalarda cihaza ICD fonksiyonu (KRT-D) eklenmesi veya sadece KRT (KRT-P) tercih edilmesi ise kılavuzlarca hasta bazlı seçime dayandırılmıştır. KRT-D lehine değerlendirilmesi önerilen hastalar 1 yıldan uzun süreli yaşam beklentisi olan, NYHA sınıf II stabil klinik gösteren, MADIT risk skoru düşük-orta iskemik kalp hastalığı olan, eşlik eden ko-morbiditeleri olmayan hastalar iken, KRT-P takılması önerilen hastalar ise ileri evre son dönem KY olan, ciddi renal yetmezliği veya diyaliz programında olan, eşlik eden çoklu ko-morbiditeleri olan frajil, kaşektik hastalardır. Bu hastalarda KRT planlanıyorken KRT-D'ye yükseltilmesi belirtilen koşulları sağlaması halinde kılavuzlarca Sınıf 2a endikasyon ve B kanıt düzeyi ile öneri almıştır<sup>47</sup>.

### **2.2.7. KRT'nin klinik faydasını etkileyen faktörler**

KRT tedavisinden hastaların üçte ikisi fayda görürken kimi hastalar yarar görmemekte, hatta %10 hastada klinik kötüleşme saptanmaktadır. Hastalarla ilgili bazı faktörlerin klinik fayda açısından öngördürücü olabileceği düşünülmektedir.

Bunlardan ilki QRS morfolojisidir. Tipik LBBB izlenen hastalarda sol ventrikül dissenkonisi bulunmasına rağmen, intervenriküler ileti gecikmesi veya RBBB izlenen hastalarda sol ventrikül içi dissenkroni mevcut olmaması nedeniyle bu hastalarda hastaneye yatış ve mortalitede fayda görülmemektedir<sup>38</sup>.

Bir diğer faktör QRS süresidir, dar QRS'li hastalarda KRT'nin faydası gösterilmemekle birlikte en büyük faydanın QRS süresi 150 msn'nin üzerindeki hastalarda olduğu bilinmektedir.

Kalp yetmezliğinin etiyolojisi de KRT yanıtı açısından önemlidir. İskemik etiyolojide yaygın skar alanı varlığı, pace edilmesi gereken bölgeden alınacak yanıtı engelleyecek ve hedeflenen yeniden şekillenmeyi geri çevirme etkisi gerçekleştirecektir.

Bir başka önemli husus da biventriküler pace yüzdesidir, hastanın tedaviden fayda gördüğünü söyleyebilmek için biventriküler uygun uyarımın %95 üzerinde olması gereklidir.

LV elektrotunun yerleşim bölgesi de yanıtı belirleyen bir etmendir, lateral duvar mid-bazaldeki uyarımın tedavi yanıtını artırdığı gösterilmiştir.

Bununla birlikte işlem öncesi ekokardiyografik rutin değerlendirmenin faydası gösterilmediği gibi herhangi bir ekokardiyografik parametrenin bir diğerine üstün olmadığı da yapılan PROSPECT çalışmasında ortaya konmuştur<sup>48</sup>.



## 2.3. Mitral Yetmezliği

### 2.3.1. Mitral Kapak Kompleksi

Mitral kapak, ünlü anatomist Andreas Vesalius (1514-1564) tarafından piskoposların törenlerde giydiği, sivri taca (Latince 'mitre') benzetilmiş ve bu nedenle 'mitral' kapak ismini almıştır<sup>49</sup>.

Mitral kapak kompleksi, anülüs, yaprakçıklar, kordalar ve papiller kaslardan oluşmaktadır. Ayrıca anülüsün yerleştiği sol atriyum ve papiller kasların tutunduğu sol ventrikül miyokardı da bu kompleksin parçasıdır. Mitral kapak oblik yerleşimli ve doğrudan aort kapak ile devamlılık halindedir.

Mitral kapak anülüsü kalbin fibröz iskeletinin bir parçasıdır ve kapak kompleksini desteklemektedir. D şeklindedir, ön kısmı mitral kapağı, arka kısmı aort kapağı desteklemektedir. Geri kalan kısmı müsküler yapıdan zengindir ve sistolde yaptığı kasılma hareketi ile kapak koaptasyonunu desteklemektedir<sup>50</sup>.

Mitral kapak kompleksinde birbirinden farklı yapıda anterior (aortik) ve posterior (mural) olmak üzere iki adet yaprakçık bulunmaktadır. Anterior yaprakçık anülüsün ön üçte birine yerleşimli, 4,3 cm<sup>2</sup> genişliğindedir. Anterior yaprakçık, posterior aortik kök ile devamlılık halindedir, aort kapağın sol ve non-koroner küspisi ile fibröz iskeletin devamı olan kısımdır. A1-A2-A3 olarak üç skallopa ayrılır. Kordo tendiniaların yerleşme yerine göre bazal, pürüzlü (rough) ve pürüzsüz (clear) zon bulunmaktadır.

Posterior yaprakçık sol atriyoventiküler bileşkenin arka üçte ikisini kapsar ve anterior yaprakçık gibi serbest uçlarından birbiriyle ayrılan P1-P2-P3 olmak üzere üç skalloptan oluşur.

Sistolde artan ventrikül içi basınçla birlikte kapakların uçları birbiri üzerine gelecek şekilde koaptasyon sağlanır, bu alana 'koaptasyon zonu' denir. Tam bir koaptasyon sağalanmasına uygun olarak yaprakçıkların toplam yüzey alanı mitral kapak alanının yaklaşık 2,5 katıdır<sup>51</sup>.

Kordo tendinealar doğrudan ventrikülden veya papiller kasların apikal kısımlarından köken alarak yaprakçıklara tutunan fibröz iplikli yapılardır. Kommissural kordalar yaprakçıklarda bulunan kommissürlere tutunurken, yaprakçık kordası ise doğrudan yaprakçıklara tutunur. Anterior yaprakçığa iki tip korda tutunur, ilki pürüzlü zona tutunur, ikincisi 'strut korda' yaprakçığa tutunmadan önce dal vererek ayrılır. Posterior yaprakçığa ise pürüzlü, pürüzsüz ve bazal zon kordaları tutunur.

Papiller kaslar ve ventrikül duvarı mitral kapak kompleksinin miyokardiyal kısmını oluşturur. İki adet papiller kas mevcuttur. Bunlardan anterior papiller (anterolateral) kas posterior papiller kasta daha büyüktür, sol anterior inen arterin ilk diyagonal dalından veya sirkümfleks arterin ilk obtus marjinalis dalından beslenir. Posterior papiller kas (posteromedial) ise sağ koroner arter veya sirkümfleks arterden gelen kollateral koroner arterler ile beslenir.

### 2.3.2. Mitral Yetmezliğin Etyolojisi

Mitral yetmezliği, mitral kapak kompleksinin bir yada birden fazla bileşenine (yaprakçıklar, kordo tendinialar, papiller kaslar, anülüs) ait yapısal bozukluklara bağlı; birincil (organik) veya diğer kalp hastalıklarına bağlı (koroner arter hastalığı, kardiyomyopti) ikincil (fonksiyonel) olmak üzere temelde iki gruba ayrılır.

Birincil MY nedenleri arasında gelişmiş ülkelerde ilk sırada dejeneratif mitral kapak hastalığı gelmektedir. Miksamatöz dejenerasyon ve fibroelastik displazi alt tipleridir. Miksamatöz dejenerasyon, sıklıkla mitral valv prolapsusudur (MVP). MVP mitral yaprakçıkların fokal anormalliğinden, her iki yaprakçığın diffüz tutulumuna kadar değişebilen bir spektrum gösterir. Fibroelastik displazi ince yaprakçığın fokal segmental tutulumunu tarif ederken, Barlow hastalığı diffüz, tipik olarak multisegmenter kordal ve her iki yaprakçıkta kalınlaşmayla kendini göstermektedir. Mitral kapak aparatının komponentlerine göre tutulum gösteren birincil mitral kapak yetmezliği sebepleri Tablo 2.7'de gösterilmiştir.

Romatizmal kalp hastalığı da gelişmekte olan ülkelerde MY sebepleri arasında üst sırada yer almaktadır. Yaşamın ilk iki dekadında MY ile tutulum gösterip erişkinlik döneminde yerini mitral darlığına bırakmaktadır<sup>52</sup>. Benzer şekilde infektif endokardit, travma, ergotamin, bromokriptin, pergolid, kabergolin gibi ilaçlara maruziyet de MY ile ilişkilendirilmiştir<sup>53</sup>. Konjenital anomalilerden kleft mitral kapak, ileri yaşta görülen mitral anüler kalsifikasyon da daha nadir sebepler arasındadır.

İkincil MY ise eşlik eden sol kalp boşluklarında ve mitral anülüste dilatasyonla karakterize mekanik senkronizasyon kusuruna bağlı fonksiyonel bir yetmezlik olup, sebepleri başında koroner arter hastalığı (KAH) gelmektedir. KAH'da MY genellikle bölgesel duvar hareket kusuruna bağlı uygunsuz yaprakçık kapanmasına ikincil gelişir. Bu hasta grubunda LV yeniden şekillenmesi mevcuttur. Bu hastalarda geçici miyokardiyal iskemi ve enfarktüs ile MY ciddiyeti ve semptomatik durum kötüleşebilir.

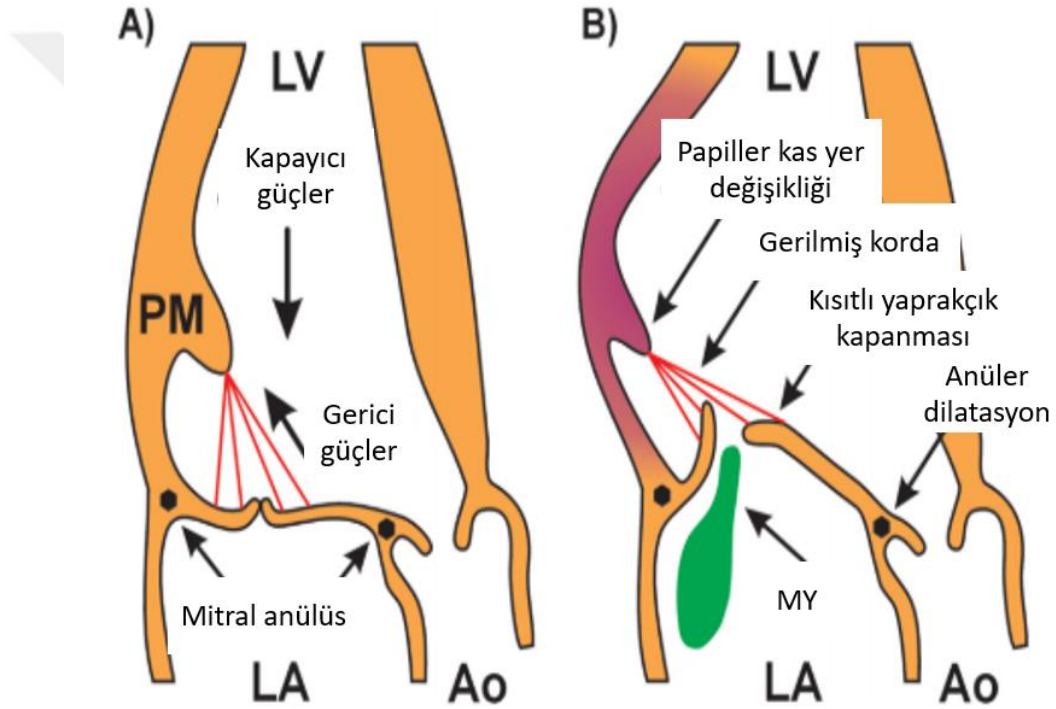
Tablo 2.7. Birincil mitral yetmezliğin sebepleri

<p><b>Yaprakçık</b></p> <p>Dejeneratif kapak hastalığı</p> <p>Akut romatizmal ateş</p> <p>İnfektif endokardit (akut / kronik)</p> <p>Bağ dokusu hastalıkları</p> <p style="padding-left: 20px;">Sistemik Lupus Eritematozus</p> <p style="padding-left: 20px;">Skleroderma</p> <p style="padding-left: 20px;">Marfan Sendromu</p> <p style="padding-left: 20px;">Ehler Danlos Sendromu</p> <p style="padding-left: 20px;">Pseudoksantoma elastikum</p> <p>Konjenital defektler</p> <p style="padding-left: 20px;">Mitral kapak klefti</p> <p style="padding-left: 20px;">Paraşüt mitral kapak</p> <p style="padding-left: 20px;">Endokardiyal yastık defekti</p> <p>Hipertrofik kardiyomiyopati (SAM)</p> <p>İlaç ilişkili</p>	<p><b>Papiller kas</b></p> <p>İskemi / Enfarktüs</p> <p>Dilate Kardiyomiyopati</p> <p>Sol ventrikül anevrizması</p> <p>Papiller kas rüptürü</p> <p style="padding-left: 20px;">Enfarktüs ilişkili</p> <p style="padding-left: 20px;">Travmaya bağlı</p>
<p><b>Korda Tendinea</b></p> <p>Miksamatöz kapak hastalığı</p> <p>İnfektif Endokardit</p> <p>Akut Romatizmal Ateş</p> <p>Sponta Rüptür</p> <p>Miyokart Enfarktüsü</p> <p>Travma</p>	<p><b>Mitral Anülüs</b></p> <p>Kalsifikasyon</p> <p style="padding-left: 20px;">İdiyopatik</p> <p style="padding-left: 20px;">Kronik böbrek hastalığı</p> <p style="padding-left: 20px;">Hiperparatiroidi</p> <p style="padding-left: 20px;">Romatizmal</p> <p>Dilatasyon</p> <p>Bağ dokusu hastalıkları</p> <p>Dilate kardiyomiyopati</p> <p>Miksomatöz kapak hastalığı</p> <p><b>Prostetik Kapak</b></p> <p>Paravalvüler kaçak</p> <p>Ring kırığı</p> <p>İnfektif Endokardit</p> <p>Pannus / trombüs oluşumu</p> <p>Okkluder disfonksiyonu</p> <p>Yaprakçık hasarı</p>

Dilate Kardiyomiyopati miyokardiyal dissenkroni, papiller kas yer değişikliği ve anüler dilatasyona yol açarak MY'ye sebep olur. HKMP'de de mitral kapağın sistol sırasında öne doğru anormal hareketi MY'ye sebep olur. RV pacing de-nova MY geliştirebildiği gibi mevcut MY'ni de kötüleştirebilir. AF ve restriktif KMP gibi anülüs dilatasyonu yapan sebepler de ikincil olarak mitral yetmezliği gelişimine yol açmaktadır.

### 2.3.3. Mitral Yetmezliğin Patofizyolojisi

İkincil mitral yetmezliğinde altta yatan temel mekanizma ilerleyici LV yeniden şekillenmesi ve dilatasyonudur. Bu değişiklik ile boşluk sferisitesi ve papiller kaslar arası mesafe artar, takiben papiller kasların posterior, lateral ve apikale yer değiştirir. Gelişen bölgesel yeniden şekillenme sebebiyle kapayıcı güçler ve gerici güçler arası denge bozulur (Şekil 2.1) ve bu geometrik düzensizliklere bağlı mitral yaprakçıklardaki gerim koaptasyon zonunun aşağı çekilmesine, yaprakçık malpozisyonuna ve sonuç olarak da ikincil MY'ye neden olur<sup>54</sup>.



Şekil 2.1. Mitral yaprakçıklar üzerine etkili kapayıcı ve gerici güçler

MY varlığında aort kapak ile regürjitan açıklığının birbirine paralel olması sebebiyle sol ventrikül ejeksiyonuna karşı olan direnç azalmıştır. Regürjitan hacmin çoğu daha aort kapak açılmadan sol atriya geçer. Oluşan kaçağın hacmi regürjitan açıklığı ve sol kalp boşlukları arası basınç farkına bağlıdır ve her ikisi de değişken parametrelerdir. Örneğin önyük ve artyük artışı, kontraktilitenin azalması; hem LV boyutunu hem de mitral anülüsü büyütür ve regürjitan açıklığı artırır. Buna karşın pozitif

inotropolar, diüretikler ve vazodilatörler ile LV büyüklüğü azaltıldığında regüjitan orifis küçülür ve regürjitan akım azalır<sup>55</sup>.

### **2.3.3.1. Sol Ventrikül Kompansasyonu**

Akut MY gelişiminde LV ejeksiyonu ve önyükü Frank Starling prensibiyle artırarak yetmezliği kompanze etmeye çalışır. Akut MY’de sistolik ventriküler çap ve basınç azalmasına bağlı olarak duvar gerilimi ve sistol sonu hacmi azalır. MY kronikleştikçe LV diyastol sonu hacmi artar. Laplace kanuna göre duvar gerilimi ventrikül içi basınca ve çapa bağlı olduğundan, artan diyastol sonu hacmiyle duvar gerilimi normal veya supranormal seviyelere ulaşır<sup>56</sup>. Bu da MY derecesini daha da artırır. Volüm artışı ile eksantrik LV hipertrofisi gelişir. Artyükün azalması EF’nin normal veya supranormal kalmasına sebep olur. Artyükün azalması ile miyokart kontraktil enerjisini gerilim oluşumu yerine miyofibril kısalmasına harcar ve bu şekilde LV adaptasyonu sağlanmış olur.

MY’de erken evrelerde azalan artyük ile ejeksiyon fraksiyonu, fraksiyonel kısalma gibi miyokart ejeksiyon indeksleri yükselme gösterir. MY kalıcı bir hal aldıkça artyükteki düşüş ciddi kronik diyastolik yüklenmeye ve miyokardiyal disfonksiyona yol açar. Bu nedenle MY hastalarında ejeksiyon faz indekslerinin düşük-normal seviyede oluşu bozulmuş miyokardiyal fonksiyonla ilişkili iken, orta derecede azalmış EF değerleri (örneğin %40 - 50) ciddi geri dönüşsüz miyokart hasarını işaret etmektedir.

### **2.3.3.2. Sol Atriyum Kompliyansı**

Normal veya azalmış kompliyans: Korda rüptürü, travma veya infektif endokardit gibi akut gelişen MY durumunda izlenir. Sol atriyum boyutu hafif, sol atriyal basınç ve v dalgası belirgin olarak artmıştır. Sinüs ritmi korunur. Haftalar sonra LA hipertrofik hale gelir, kalın duvarlı atriyum normalden az kompliyandır ve v dalgası yüksektir.

Belirgin artmış kompliyans: Uzun süreli MY ile masif sol atriyal büyümeye karşılık normal veya hafif artmış sol atriyal basınç gösteren hasta grubudur. Adapte olmuş sol atiyumda artmış hacime rağmen basıncın normal kalması basınç-hacim eğrisini sağa kaydirmiştir.

Orta derecede atmış kompliyans: En sık karşılaşılan gruptur. Normal kompliyans ve artmış kompliyans grubu arasındadır, kronik ciddi mitral yetmezlikle birlikte, ciddi

LA basınç yüksekliği ile ilişkili çeşitli derecelerde LA büyüme görülür. LA büyüme ve LA basınç arasındaki ilişki de AF gelişimi için belirleyicidir.

Özetle ikincil mitral yetmezliği aşağıda sıralanmış olaylar ve kombinasyonları neticesinde meydana gelmektedir:

1. Papiller kas yer değişimine, bölgesel veya global LV yeniden şekillenmesine ve anüler dilatasyona bağlı olarak mitral yaprakçıklarda germe veya çadırlaşma gelişmesi
2. Azalmış LV kontraktilitesi, LV dissenkronisi, papiller kas dissenkronisi ve azalmış anüler kontrasyona bağlı azalmış yaprakçık kapanması
3. LV dilatasyonuna ve LV yeniden şekillenmesine bağlı anüler genişleme



## 2.4. Mitral Yetmezliğin Ekokardiyografik Değerlendirilmesi

### 2.4.1. Etiyoloji ve Mekanizmasının Değerlendirmesi

Mitral yetmezliğin değerlendirilmesinde ekokardiyografi kilit role sahiptir. İnceleme sırasında MY etiyojisi, mekanizması, eşlik eden disfonksiyonlar, yetmezliğin ciddiyeti ve tamir edilebilirliği değerlendirilmelidir<sup>57</sup>.

MY mekanizması temel olarak yaprakçıklarda belirgin patolojik anormallik olup olmamasına göre belirlenir. Birincil MY'de yaprakçıkta MY'ye sebep olan intrinsek anormallik mevcutken, ikincil MY'de LV veya LA yeniden şekillenmesine bağlı olarak mitral kapak aparatında distorsiyon görülür. Bu ayrımın yapılması tedavi planlaması ve prognozun belirlenmesi açısından önemlidir. Etiyolojiye göre birincil ve ikincil MY değerlendirilmesinde Carpentier sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 2.8).

Tablo 2.8. Carpentier fonksiyonel sınıflamasına göre mitral yetmezlik mekanizmaları

Tip 1	Normal yaprakçık hareketi, anüler dilatasyon, perforasyon veya yaprakçıkta kleft
Tip 2	Artmış yaprakçık hareketi, dejeneratif mitral prolapsus, kordorüptürü, iskemi
Tip 3	Sınırlı yaprakçık hareketi
3a	Romatizmal hastalık (yaprakçıklarda sistolik ve diyastolik kısıtlılık)
3b	İskemik veya dilate kardiyomiyopati (yaprakçıklarda sistolik kısıtlılık)

### 2.4.2. Mitral Yetmezlik Ciddiyetinin Belirlenmesi

#### 2.4.2.1. Mitral Kapak Morfolojisi

Mitral kapak kompleksine ait yaprakçıklar, papiller kaslar, kordalar yapısal ve fonksiyonel bozukluk açısından değerlendirilir. Flail yaprakçık, rüptüre papiller kas gibi ciddi yetmezliğe sebep olacak patolojiler saptanabilir.

#### 2.4.2.2. Yetmezlik Jet Alanı

Mitral yetmezliğin ciddiyetinin belirlenmesinde kolay uygulabilen bir yöntemdir<sup>58</sup>. Teorik olarak MY ciddiyeti arttıkça LA'ya ulaşan jet akımının büyüklüğü artsa da, pek çok teknik ve hemodinamik faktöre bağlı olması nedeniyle her zaman MY ciddiyeti ile korele değildir. Özellikle eksantrik jetlerde yetmezliğin tayini yanlış yorumlanabilmektedir. Santral MY jeti ile aynı yetmezlik hacmine sahip egzantrik yetmezlik jeti kıyaslandığında egzantrik jetin yetmezlik hacmi olduğundan %40 daha az hesaplanabilmektedir<sup>59</sup>.

#### 2.4.2.3. Vena Kontrakta

Mitral yetersizlik jetinin en dar olduğu noktadaki genişliği veya boynudur. Alanı teorik olarak efektif yetersizlik orifis alanına eşdeğerdir, akım hızından ve cihaz ayarından etkilenmemesi en önemli avantajıdır. VC < 3 mm hafif MY, > 7 mm ciddi MY'ye işaret eder, arada ölçülen değerlerin diğer metotlarla teyit edilmesi önerilir. Yetmezlik jet alanı ölçümünün aksine santral ve eksantrik jetlerde eşit oranda doğruluk payına sahiptir<sup>60</sup>.

#### 2.4.2.4. PİSA Yöntemi

PİSA metodu kantitatif metotlar içinde kılavuzlarca önerilen yöntemdir<sup>61</sup>. Bu yöntem akımların korunması ve devamlılığı prensibine dayanarak yetersizlik orifisinden geçen kan akım miktarının ve volümünün hesaplanmasını sağlar. Yetmezlik akımı regürjitan orifise hemisferler halinde yaklaşır ve velositesi her noktada birbirine eş hemisferlerdeki kan akımı, hemisferin alanı ve kan akımının velositesi çarpılarak hesaplanır. O noktadaki kan akımın velositesi, renkli Doppler incelemede aliasing oluşturduğu hız olarak alınır. Akım hızının r cm yarıçapı mesafede, ilk renkli doppler aliasing hızını (cm / sn) geçtiği noktada renk değişimi izlenir. Bu bölge flow konverjans alanı veya proksimal izovelocity yüzey alanı olarak adlandırılır,  $2\pi r^2$  ile hesaplanır ve elde edilen alan  $V_a$  ile çarpıldığında akım volüm hızı elde edilir. Akım volüm hızı, akımların devamlılığı prensibine göre mitral yetmezlik maksimum hızına bölüldüğünde ERO (mm<sup>2</sup>) bulunur. Birincil MY'de hemisferik efektif regürjitan orifis (ERO) elde

edilirken, ikincil MY'de hemieliptik ERO elde edilmektedir<sup>62</sup>. ERO MY hız-zaman integrali ile çarpıldığında regürjitan volüm (RV) hesaplanmış olur.

$$Akım (ml/sn) = 2\pi r^2 (cm^2) \times V_{aliasing} (cm/sn) = EROA (mm^2) \times V_{max} (m/sn)$$

$$ERO (mm^2) = Akım / V_{max}$$

$$Regürjitan volüm (ml/atım) = ERO (mm^2) \times VTI (cm)$$

Burada  $2\pi r^2$  yarıçapı  $r$  olan orifisteki proksimal eşhızlı yüzey alanıdır.  $V_{max}$  mitral yetmezlik akımının pik hızıdır.  $VTI$  mitral yetmezlik akımının hız-zaman integralidir.

PISA metodu santral ve tek orifisten çıkan jetlerde doğru sonuç verirken, eksantrik ve çok orisiften köken alan jetlerde doğruluk payı azalmaktadır. Ölçüm sırasında derinlik ilgili alana yoğunlaşabilmek için azaltılmalı ve Nyquist limiti 15-40 cm / sn arası optimize edilmeli, apikal 4 boşluk görüntüde, mid-sistolda, ilk aliasing kullanılarak hesaplanmalıdır<sup>63</sup>. Birincil MY'de  $ERO \geq 40 \text{ mm}^2$  and  $RVol \geq 60 \text{ mL}$ , ikincil MY'de  $ERO \geq 20 \text{ mm}^2$  ve  $RV \geq 30 \text{ mL}$  ciddi MY olarak sınıflandırılmaktadır.

#### 2.4.2.5. Devamlı Akım Doppler

MY ciddiyeti arttıkça, geriye doğru kaçan eritrosit miktarındaki artışla birlikte CW Doppler trasesinde antegrat akıma eşit, yoğun tam spektral boyanma izlenir<sup>64</sup>.

#### 2.4.2.6. Pulmoner Ven Akımı

PW Doppler ile pulmoner ven akımlarının değerlendirilmesi MY hemodinamik etkilerinin ortaya konması açısından faydalı bir yöntem olsa da spesifik fakat duyarlılığı düşük olan bir yöntemdir<sup>65</sup>. Ciddi MY'de artan LA basınçla geç sistolik akım azalır, pulmoner venlere geri akım olur. MY derecelendirmesinde ancak yardımcı bir yöntem olarak tercih edilmelidir.

#### 2.4.2.7. LA ve LV Hacim Ölçümleri

Birincil ciddi MY'de tedavi edilmediği takdirde kronik süreçte volüm aşırı yüklenmesine bağlı LV genişlemesi izlenir, bu sebeple LV çap ölçümü, özellikle küçük vücut yüzey alanına sahip kadınlarda, takipte son derece önemlidir<sup>66</sup>. Öte yandan ikincil ciddi MY'de ise LV dilatasyonu ve MY ciddiyeti arasındaki ilişki çok daha

komplikedir. Her iki tip MY'de de, erken dönemde cerrahi ve perkütan tedavi yapılabilmesi ve yeniden şekillenmenin önlenmesi için LV boşluk boyutları ve fonksiyonları takip edilmelidir<sup>67</sup>. Sol atriyum dilatasyonu da ciddi MY nin beklenen bir sonucudur ve dilatasyonu değerlendirilmesinde sol atriyum volüm ölçümünün, sol atriyum çap ölçümüne kıyasla AF gelişimi ve prognozu göstermesi açısından üstün olduğu gösterilmiştir<sup>68</sup>.

#### 2.4.3. MY Ciddiyetinin Sınıflaması

MY'nin ekokardiyografik olarak seviyelendirilmesinde kalitatif, semi-kantitatif ve kantitatif parametreler mevcuttur (Tablo 2.9).

2013 EACVI nativ kapak yetmezliklerin kılavuzuna göre birincil MY için ERO  $\geq 40$  mm<sup>2</sup> veya RVol  $\geq 60$  mL, ikincil MY için EROA  $\geq 20$  mm<sup>2</sup> veya RVol  $\geq 30$  mL ciddi MY olarak kabul edilmiş ve artmış kardiyovasküler olaylarla ilişkilendirilmiştir<sup>62</sup>.

Tablo 2.9. Mitral Yetmezliğin Derecelendirilmesi

<b>Kalitatif</b>	<b>Hafif</b>	<b>Orta</b>	<b>Ciddi</b>	
Renkli Doppler MY jet	Küçük santral	orta	Geniş santral jet veya LA arka duvarı süpüren ekzantrik jet	
Akım konverjans zon CW sinyal MY jet	Küçük santral Zayıf / parabolik	orta yoğun / parabolik	geniş yoğun / üçgen	
<b>Semi-kantitatif</b>	<b>Hafif</b>	<b>Orta</b>	<b>Ciddi</b>	
VCont. Uzunluğu	< 3 mm	orta	$\geq 7$ mm (biplane > 8)	
Pulmoner ven akımı	Sistolik dominant	Sistolik blunting	Sistolik geri alım	
Mitral inflow TVI mit / TVI Ao	A dalgası hakim < 1	Değişken orta	E dalgası hakim > 1,4	
<b>Kantitatif</b>	<b>Hafif</b>	<b>Hafif-orta</b>	<b>Orta-ciddi</b>	<b>Ciddi</b>
ERO (mm <sup>2</sup> )	< 20	20 - 29	30 - 39	$\geq 40$
RV (mL)	< 30	30 - 44	45 - 59	$\geq 60$

#### 2.4.4. Transözofageal Ekokardiyografi

TTE yetersiz kaldığı veya cerrahi, perkütan kapama planlanan hastalarda altta yatan mekanizmanın belirlenemediği durumlarda TÖE uygun bir görüntüleme seçeneğidir. <sup>69</sup> TTE ile yapılabilen tüm ölçüm ve değerlendirmeler TÖE ile yüksek rezolüsyon ile yapılabilenkte, multiplan ve 3D seçenekleriyle daha objektif sonuçlar vermektedir. TÖE probunun özafagus içindeki seviyesi ve pozisyonuna göre farklı valvüler segmentler değerlendirilebilir.

TTE kısa aks pecereye benzer şekilde TÖE transgastrik 0°'de diyastol sırasında 6 skallop ve 2 kommissür görüntülenebilir. Anterolateral kommissüre yakın A1 ve P1, A2 ve P2, posteromedial kommissüre yakın A3 ve P3 (40-60°'de) değerlendirilir. 120°'de yaprakçıkların orta kısmı değerlendirilirken yine 40-60°'de her iki kommissüral bölge ve soldan sağa doğru P3, A2 ve P1 skallopları izlenir. Transgastrik pozisyon 2 boşluk görüntü de kordalar, papiller kaslar ve mitral anülüsün değerlendirilmesine olanak verir.<sup>70</sup>

#### 2.4.5. 3 Boyutlu Transtorasik Ekokardiyografi

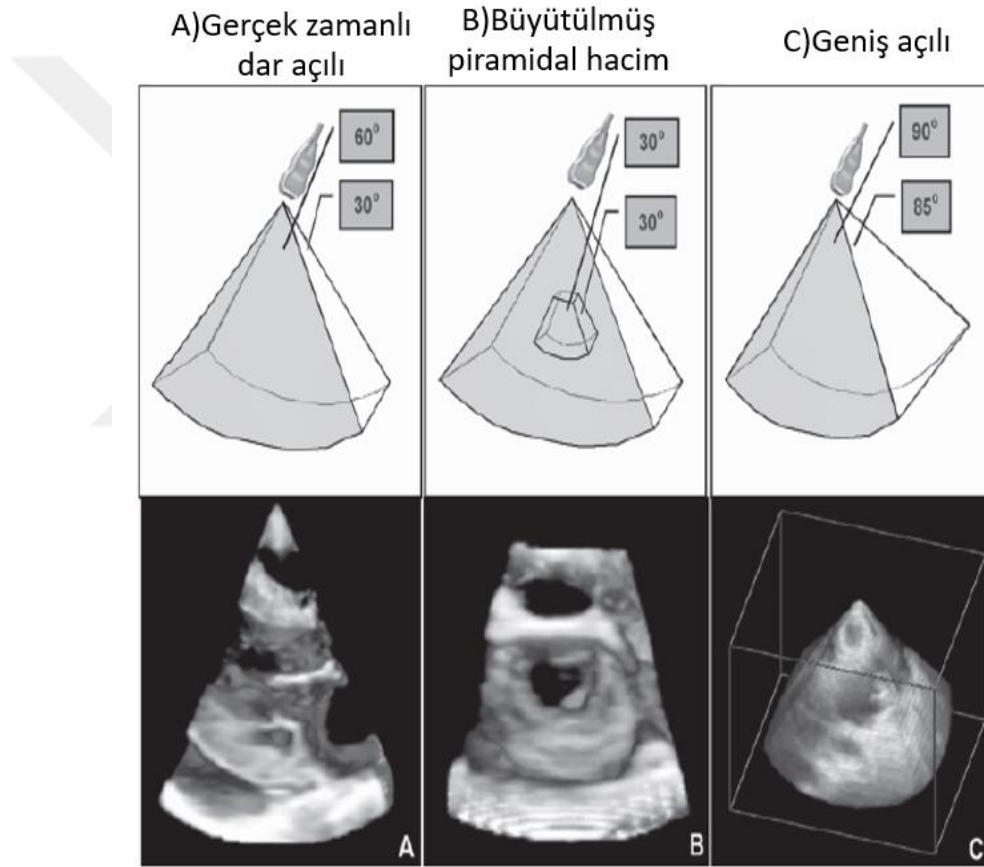
Son yıllarda günlük pratiğe girmeye başlayan 3 boyutlu ekokardiyografi, girişimsel olmayan güvenilir bir yöntemdir. İlk 3 boyutlu ultrason görüntüleme 1960'larda insan orbitasında denenmiş, takiben dekatlar sonra 1990'ların başında Von Ramm ve ark. gerçek zamanlı 3B ekokardiyografiyi geliştirmiştir<sup>71</sup>.

Üç boyutlu ekokardiyografide görüntü oluşturulurken; görüntünün elde edilmesi ve eldeki verilerle 3 boyutlu birleştirmelerin yapılması aşamaları mevcuttur. Von Ramm ve ark. tarafından üretilen full matrix-phase array transdüserler ile piramidal hacimli ve gerçek zamanlı 3 boyutlu görüntüler elde edilebilmektedir. 3000 sonik üniteden oluşan modern transdüserler transtorasik görüntülemde 2-4 Mhz, transözofageal görüntülemde 5-7 Mhz frekansla, yüksek penetrasyon kabiliyeti olan yüksek rezolüsyonlu görüntüler elde edilmesini sağlar<sup>72</sup>.

3B ekokardiyografi ile görüntü elde edilmesinde EKG bazlı çoklu-atım ve gerçek zamanlı görüntü kaydı olmak üzere 2 metot mevcuttur<sup>73</sup>. Gerçek zamanlı görüntü kaydına göre daha yüksek temporal rezolüsyon sağlayan çoklu-atım 3B ekokardiyografide, çok sayıda dar hacimli veri setleri 2-7 kalp siklusunca toplanarak

tek volümetrik veri kaydı oluşturur. Bu yöntem ile hasta bazlı hareket ve solunumsal dikiş artefaktı gelişmesi olasıdır.

Gerçek zamanlı görüntü ediniminde ise çoklu piramidal veri setleri tek bir kalp atımında kaydedilir. 3 farklı modu mevcuttur, ilki gerçek zamanlı dar açılı piramidal hacim mod ( $50^\circ \times 30^\circ$ ), ikincisi büyütülmüş piramidal hacimli, yüksek rezolüsyonlu zoom modu ( $30^\circ \times 30^\circ$ ) ve üçüncüsü geniş kardiyak yapıların değerlendirilmesini sağlayan 4 dar piramidal hacimin birleşmesinden oluşan geniş açılı moddur ( $90^\circ \times 90^\circ$ ) (Şekil 2.2). Ancak bu yöntem de zayıf temporal ve uzaysal rezolüsyon ile, aritmi ve solunumsal uyumsuzluk halinde kısıtlılık göstermektedir.



Şekil 2.2. Gerçek zamanlı 3 boyutlu görüntü modları

Görüntüler elde edildikten sonra bu veri setleri üç boyutlu hacimsel veri formatına dönüştürülür. Artefaktlar ve gürültü sinyalleri temizlenir. Dilimleme veya kesme yöntemleri ile şekillendirildikten sonra piramid içindeki kardiyak yapılar görselleştirilmiş olur.

#### 2.4.6. Üç Boyutlu Transözofageal Ekokardiyografi

Mitral kapağın anatomik ve fonksiyonel değerlendirilmesinde 3B TÖE altın standart olarak kabul edilmektedir<sup>74</sup>. Üç boyutlu TÖE'nin 2 boyutlu TÖE'ye göre mitral kapak yapısı, fonksiyon, uzaysal ilişki ve patolojileri görüntülemeye ek katkı sağladığını kaydeden pek çok klinik çalışma mevcuttur<sup>75</sup>.

Mitral kapak aparatının 3B TÖE ile detaylı değerlendirilmesini sağlayan 4 tip protokol vardır<sup>76</sup>. Simültane biplan formatta, çoklu açıdan mitral kapağın simültane longitudinal biplan görüntüleri elde edilir. Referans 4 boşluk görüntüleri 0-20°'den, çoklu kayıt için ikinci plan 30-150° intervalinden kaydedilir. Esas amacı LV, sol atriyum büyüklük ve MY ciddiyetinin değerlendirilmesidir. Biplan formatta mitral kapak pozisyonu uygun hale getirildikten sonra geniş-sektör formata geçilerek LV, sol atriyum ve mitral kapağın işlem sonrası değerlendirilmesi için kayıtları alınır. TÖE probu orta-özafagusta iken dar-sektör formatta 60° bikommissüral pencerede yaprakçıklar, kommissürler, mitral orisifis ve kordalar değerlendirilir. Geniş-sektör yakınlştırılmış formatta ise aort kapağı, mitral kapak ve sol atriyal apendiksi içeren kesik piramit şeklinde bir ilgili bölgeye ait kesit elde edilir. Aort kapak referans olarak alınıp, saat 12 hizasında döndürüldüğünde cerrahi pencere görünümü elde edilir.



Şekil 2.3. Mitral kapak aparatının 3 boyutlu transözofageal ekokardiyografi ile değerlendirilmesi

Gerçek zamanlı 3 boyutlu optimal görünütüyü sağlayabilmek için yakınlaştırma modunda, dikiş artefaktan kaçınarak, çoklu atım görüntü kaydı yapılmalıdır. Hem TTE hem TÖE'de sol atriomi sırasında cerrahi pencereye benzer şekilde atriyum tarafından aort kapak saat 11 hizasında olacak şekilde görüntü elde edilir. Subvalvuler aparat ise LV perspektifinden elde edilmiştir. Gated full-hacim modalite ise (geniş açılı, 4-7 EKG-bağımlı piramidal hacim) tüm mitral kapak aparatını görüntülemek için ideal yöntemdir<sup>70</sup>.

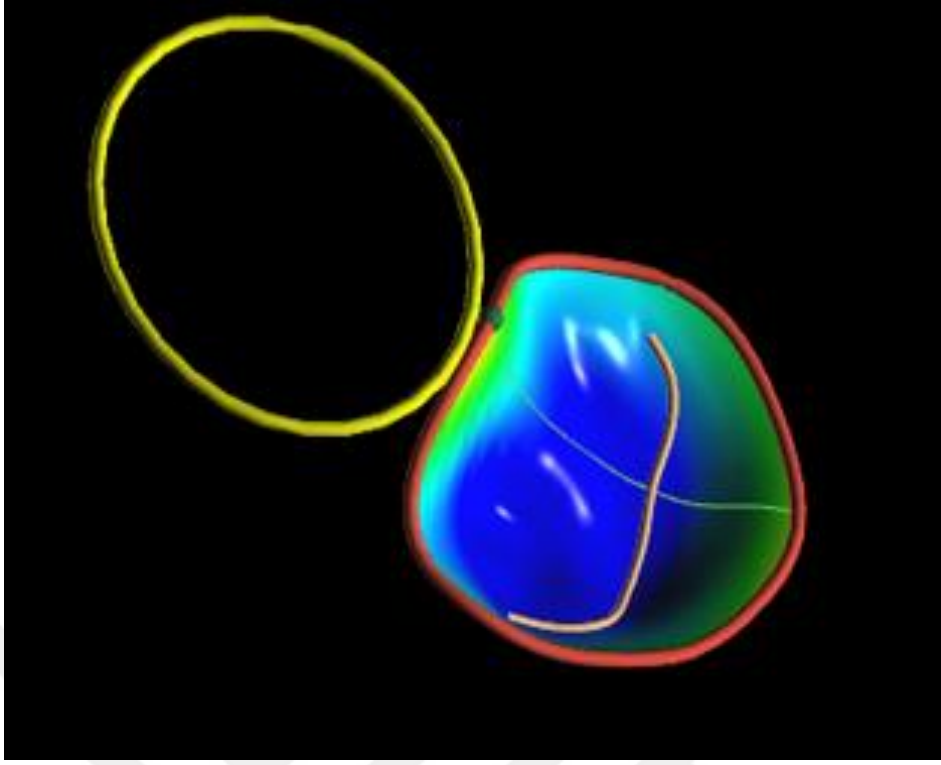
Mitral kapakla ilgili girişimsel ve cerrahi tekniklerin gelişimiyle birlikte 3B TÖE ile mitral kapağa ait daha sofistike görüntüleme yöntemleri geliştirilmiştir. Pepi ve ark. tarafından yapılmış 112 mitral valv prolapsusu ve ciddi MY hastada 2B ve 3B TÖE mitral onarım öncesi kıyaslanmış ve patolojiyi tanımlama üzerine 3B TÖE %95 doğrulukla üstün bulunmuştur<sup>77</sup>.

TÖE için refere edilen 211 hastanın nativ kapak görüntü kalitesinin değerlendirildiği bir çalışmada mitral kapak skalloplarının 3B TÖE ile daha iyi değerlendirildiği kaydedilmiştir<sup>78</sup>.

#### **2.4.7. Mitral kapak Yazılımları**

Son yıllarda mitral kapağın ileri 3B analizi için yeni, özel yazılımlar klinik uygulamaya dahil edilmiştir. Bu yazılımlar sayesinde mitral kapağın 3 boyutlu gerçek modeli elde edilebilmekte, anülüs, yaprakçıklar, yaprakçık segmentasyonu, koaptasyon hattı, papiller kaslar ve aorta ile uzaysal ilişkisi gibi pek çok parametre değerlendirilebilmektedir.

Geçtiğimiz iki dekat boyunca yapılan pek çok çalışma, mitral kapak hastalarımızın tanısında, hastalığın ciddiyetinin tespiti ve de cerrahi planlamada 3 boyutlu TÖE ile yapılan mitral kapak değerlendirme programlarının geleneksel yöntemlere üstün olduğunu ortaya koymuştur<sup>79</sup>. Yine birçok çalışma sonucunda prolapsus volümü<sup>80</sup>, tenting volümü<sup>80</sup>, anüler uzunluk<sup>81</sup>, koaptasyon alanı<sup>82</sup> ve yaprakçık alanı<sup>83</sup> gibi pek çok 3B TÖE mitral kapak parametresinin kuantifikasyonu yapılmış olsa da henüz günlük klinik pratikte rutin kullanıma girmemiştir.



Şekil 2.4. Mitral kapak yazılımı ile elde edilmiş 3 boyutlu örnek model

## 2.5. KRT'nin Mitral Yetmezlik Üzerine Etkisi

Kalp yetmezliği hastalarının %12,5'de orta-ciddi, %4,5'de ciddi fonksiyonel mitral yetmezliği görülmektedir<sup>84</sup>. Kapak kompetansından sorumlu kapatici ve bağlayıcı kuvvetler arası dengesizliğin neticesi olarak ortaya çıkmaktadır<sup>54</sup>. Sistolik disfonksiyon, ventriküler remodelling, mitral anülüs fonksiyon yetersizliği, değişen LV geometrisi ve büyüklüğü ve dissenkroni MY'nin başlıca sebepleridir. Mitral yetmezlik kronik volüm yüklenmesine bağlı olarak KY progresyonundan da sorumlu tutulmaktadır. Orta-ciddi MY'nin KY semptomlarını agra ve ettiği ve kötü sonlanımla ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>85</sup>.

Farmakoterapi hem kardiyak yeniden şekillenmede, hem de bunun neden olduğu fonksiyonel MY tedavisinde ilk seçenektir. Ancak farmakoterapiye yanıtın kötü olduğu hastalar kötü prognozla ilişkilidir<sup>86</sup>.

KRT MY'nin neden olduğu kalp yetmezliğini kötüleştiren kısır döngüyü sona erdirecek bir tedavi seçeneğidir. Bu etkisini birkaç farklı mekanizma ile göstermektedir. Akut olarak papiller kasların resenkronizasyonu MY süresinin kısalmasını ve MY başlangıcının gecikmesini sağlarken, artan kontraktilite ile transmitral basınç gradientinin artırılmasını ve mitral anülüs kontraksiyonun modifikasyonunu sağlar<sup>87</sup>. Bu

etkiler pacing bağımlı olup, KRT'nin sonlandırılması ile MY rekürrens göstermektedir. Ek olarak KRT ile atriyo-ventriküler gecikme düzeltilmesi sayesinde eğer mevcutsa pressitilik MY de engellenmiş olur. Resenkronizasyon ilişkili yeniden şekillenme ile haftalar-aylar sonra kapayıcı güçlerde artışı sağlanırken, mitral kapak aparatının komponentlerinin daha koordineli hareketi için restorasyon oluşturulur<sup>33</sup>.

Bu sayede morbiditeyi ve mortaliteyi azaltır, semptom ve egzersiz kapasitesinde iyileşme sağlar<sup>88</sup>.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta seçimi

Çalışmaya 12/2018 ile 12/2019 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Kalp Merkezi ekokardiyografi laboratuvarına yönlendirilen, KRT implantasyonu planlanan, takip eden hekim tarafından çeşitli endikasyonlarla (mitral yetmezlik ciddiyetinin tayini, trombüs varlığı, vs.) TÖE gerekliliği görülmüş, 18 yaş ve üzeri, orta veya ciddi MY'si bulunan 30 hasta dahil edildi.

Çalışma Ankara Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı. Uygun bulunan hastalardan yazılı ve sözlü onam alındıktan sonra hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya;

Çalışmaya katılmaya onay vermeyen

NYHA sınıf 4 semptomları olan

TÖE yapılması için endikasyonu olmayan

TÖE yapılması için kontrendikasyonu olan

Eşlik eden orta veya ciddi düzeyde mitral darlığı olan

Geçirilmiş balon veya cerrahi kommissürotomi öyküsü ile MVR yapılmış olan

Yetersiz akustik penceresi olan hastalar dahil edilmedi.

#### 3.2. Ekokardiyografik Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen hastalara hem multiplan 2 boyutlu hem de gerçek zamanlı 3 boyutlu görüntülemeye sahip transtorasik ve transözofageal ekokardiyografi cihazı Vivid 9 Ultrasound system (GE Healthcare, Waukesha, WI, USA) ile inceleme yapıldı. Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin kılavuzlarınca belirlenen şekilde; transtorasik ekokardiyografi ile istirahat halinde parasteranal uzun aks görüntüden sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu çapları ölçüldü. Üç boyutlu ekokardiyografik yöntemlerle LV EF hesaplandı. Mitral yetmezliğinin ciddiyetinin belirlenmesi için ERO ve RV ölçümleri yapıldı. Ardından hastalara lokal anestezi altında TÖE incelemesine geçildi.

### 3.3. 3 Boyutlu TÖE ile Değerlendirme

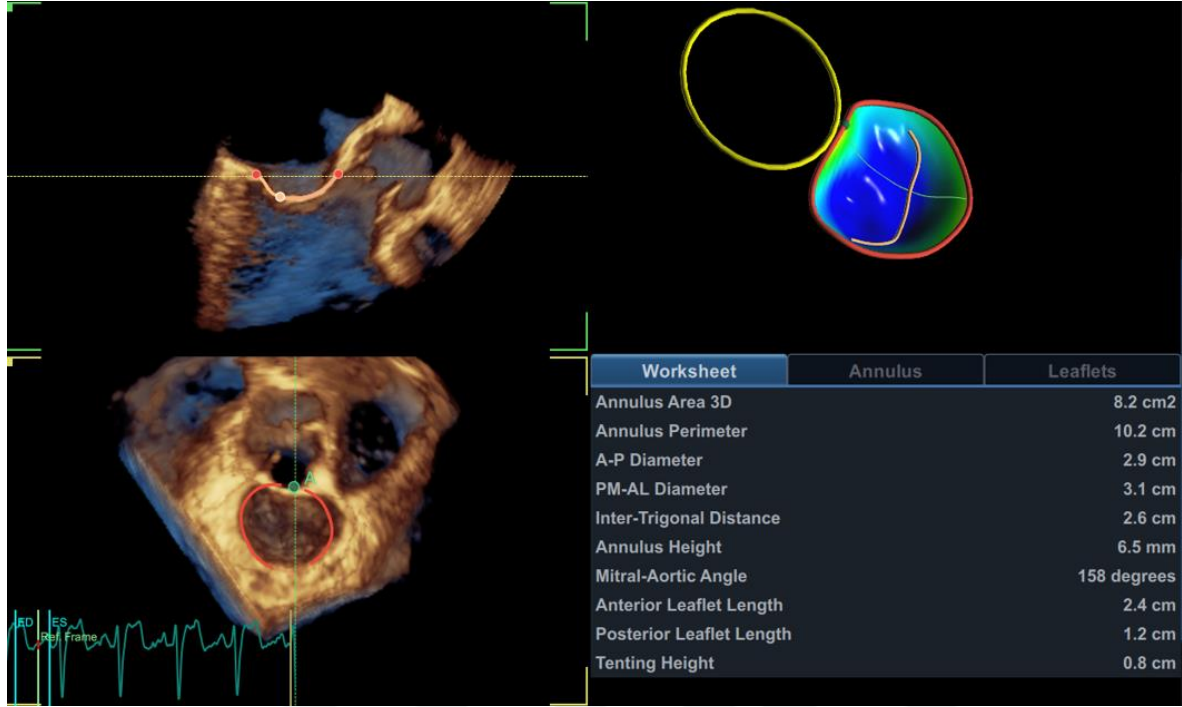
Gerçek zamanlı 3B-TÖE Vivid 9 Ultrasound system (GE Healthcare, Waukesha, WI, USA) transözofageal prob ile, orta-özofageal pozisyonda, tam hacim (3-7 atım) kullanılarak ve gerçek zamanlı yakınlaştırılmış modda uzun aks görüntüden mitral kapak, aorta ve LAA görüntülerini içeren, LA perspektiften cerrahi görünümüyle eş görüntüler elde edildi. İlgili bölgede temporal çözünürlüğü (Frame rate: 8-12 Hz) artırmak için sektör mesafesi azaltıldı, kapak anatomisini net değerlendirebilmek ve artefaktları önlemek için kazanç ayarı optimize edildi.

3B yakınlaştırılmış modda alınan veriler yarı-otomatik analiz yapan EchoPac PC Software, Version 6.3 (GE Vingmed US, Horten, Norveç) programı ile kaydedildi. 4D MVQ (Mitral Valve Quantification, GE Healthcare) programı ile mitral kapağın detaylı ölçümlerine ulaşıldı. Öncelikle görüntü hizalaması yapıldı. (Alignment) Sistol sonu ve diyastol sonu görüntüler EKG takibine göre seçildi (End Systolic (ES) ve End Diastolic (ED) time events). Sınır noktaları iki mitral anülüs noktası, iki anterior- posterior nokta, koaptasyon noktası ve aorta olmak üzere işaretlendi (Landmark). Ardından otomatik program yaprakçıklar ve anülüsün kolaylıkla değerlendirilebildiği mitral kapak modeli oluşturdu. Gözden geçirme paneli (Review) ile 3 boyutlu model ince kesitler halinde biplane - skalloplar ve kommissürler olmak üzere detaylı şekilde değerlendirildi ve ardından sonuçlar elde edildi (Result).(Şekil 3.1)

### 3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics v25 kullanıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımı histogram çizimleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Yapılan analizlerde sürekli değişkenlerin çoğunlukla normal olmayan dağılım göstermesi ve grup frekanslarının ve örneklem hacminin düşük olması nedeniyle parametrik olmayan yöntemler kullanıldı. Kategorik (nitel) değişkenler için frekans (n) ve yüzde (%), sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma (ss.) istatistikleri verilmiştir. EROA, RV, LVEF, LVEDÇ, LVESÇ parametrelerinin KRT öncesi ve KRT sonrası 3. ay değerlerinin değişimleri Wilcoxon testi ile incelendi. MY iyileşmesi (bağımlı değişken) 3.ay kontrol TTE'de ERO 0.1 cm<sup>2</sup> ve üzeri küçülme ile RV'de 15 ml ve üzeri azalma olarak kabul edildi. MY iyileşen ve iyileşmeyen gruplar arasında transözofageal ekokardiyografik parametrelerin ortalamalarının farkı Mann Whitney testi ile incelendi. MY iyileşmesi için

öngörücü değişkenlerin belirlenmesi için lojistik regresyon analizi yapıldı.  $P < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



Şekil 3.1. EchoPac PC Software 4D MVQ programı ile mitral kapağın 3 boyutlu değerlendirilmesi

## 4. BULGULAR

### 4.1. Genel Özellikler

Çalışmaya 21'i (%70) erkek ve 9'u kadın olmak üzere 30 hasta alındı. Ortalama yaş  $63,7 \pm 11,7$  bulundu. 22 (%73,3) hastanın hipertansiyon, 14 (%46,7) hastanın diyabet, 8 (%26,7) hastanın atriyum fibrilasyonu tanısı vardı. 11 (%36,7) hastada dilate kardiyomiyopati, 19 (%63,3) hastada iskemik kardiyomiyopati vardı. 17 (%56,7) hastanın elektrokardiyografisinde sol dal bloğu mevcut iken, 9 hastada sağ dal bloğu (%30) ve 4 (%13,3) hastada sol dal bloğu tipinde interventriküler ileti gecikmesi (İVİG) mevcut idi.

Hastaların tamamı işlem öncesi ve 3. ay kontrollerinde kılavuzlarca önerilen optimal medikal kalp yetmezliği tedavisi almaktaydı. Hastaların 3.ay kontrollerinde semptomatik fonksiyonel sınıflarında ve kullanılan medikal tedavi ilaç ve dozlarında değişiklik yoktu.

Hastaların yapılan pil kontrollerinde bazal ölçümlerde ve 3. ay kontrollerinde biventriküler pace yüzdesi kılavuzlarca istenen değerlerdeydi. (Ortalama %95,6)

Hastaların bazal demografik özellikleri Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Demografik özellikler

Bazal Özellikler	n (%)
Kadın cinsiyet	9 (%30)
Hipertansiyon	22 (%73)
Diyabet	14 (%47)
Atriyal Fibrilasyon	8 (%27)
Kalp Yetmezliği	
İskemik	19 (%63)
Dilate	11 (%37)
EKG	
LBBB	17 (%57)
RBBB	9 (%30)
Nonspesifik ileti gecikmesi	4 (%13)

## 4.2. Bazal TTE Bulguları

Hastaların KRT öncesi sol ventrikül yapı ve fonksiyonlarını değerlendirmek için yapılan TTE incelemelerinde, 3 boyutlu ekokardiyografi ile ölçülen EF değeri ortalama  $22,83 \pm 5,88$ , ortalama LVEDÇ  $6,51 \pm 0,68$  cm, ortalama LVESÇ  $5,38 \pm 0,78$  cm saptandı.

Mitral yetmezlik derecesini belirlemek için yapılan transtorasik ekokardiyografide hastaların KRT öncesi ortalama EROA değeri  $0,34 \pm 0,15$  cm<sup>2</sup>, ortalama RV değeri  $46,1 \pm 15,73$  mL saptandı.

## 4.3. TÖE Bulguları

KRT öncesi hastalara yapılan transözofageal ekokardiyografide mitral kapağa ait 3 boyutlu kapak parametreleri alındı. Hastaların ortalama mitral anülüs alanı  $9,62 \pm 2,73$  cm<sup>2</sup>, ortalama PM-AL çap  $3,41 \pm 0,47$  cm, ortalama antero-posterior çap  $3,15 \pm 0,53$  cm, ortalama anterior yaprakçık açısı  $24,67^\circ \pm 8,06^\circ$  ve ortalama posterior yaprakçık Açısı  $35,5^\circ \pm 11,5^\circ$  saptandı.

Hastaların transözofageal ekokardiyografi bulguları Tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.2. Transözofageal ekokardiyografi bulguları

Parametre	Min. - Maks.	Ort. $\pm$ ss.
Mitral Anülüs Alanı (cm <sup>2</sup> )	6,2 - 18,7	$9,62 \pm 2,73$
PM-AL Çap (cm)	2,4 - 4,6	$3,41 \pm 0,47$
Antero-Posterior Çap (cm)	2,2 - 4,4	$3,15 \pm 0,53$
Anterior Yaprakçık Açısı (°)	13 - 50	$24,67 \pm 8,06$
Posterior Yaprakçık Açısı (°)	13 - 60	$35,5 \pm 11,5$

## 4.4. TTE Parametrelerinin KRT Sonrası Değişimi

KRT sonrası 3. ay kontrollerinde sol ventrikül yapı ve fonksiyonları ile mitral yetmezliğin derecesini belirlemek için hastalara TTE incelemesi yapıldı.

Hastaların 3. ay LVEF değerlerinde bazal ölçümlere göre anlamlı fark izlenmedi. Ek olarak LVDSÇ ve LVSSÇ değerlerinde de istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmadı.

Efektif regürjitan orifis ölçümleri bakımından istatistiksel anlamlı fark bulundu. ( $p < 0,05$ ). 19 (%63,3) hastada efektif regürjitan orifis alanında azalma izlendi. Hastalarda regürjitan volüm ölçümleri bakımından istatistiksel anlamlı fark bulundu ( $p < 0,05$ ). 23 (%76,7) hastada regürjitan volüm ölçümünde azalma izlendi. Hastaların bazal ve 3. ay kontrol transtorasik ekokardiyografi bulguları Tablo 4.3'de verilmiştir.

Tablo 4.3. Transtorasik ekokardiyografi bulguları

Parametre	Bazal değerler		3.ay kontrol değerleri		P değeri
	Min - Max	Ortalama	Min - Max	Ortalama	
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	15 - 35	22,83 ± 5,88	10-35	23,43±6	P>0,05
Efektif Regürjitan Orifis Alanı (cm <sup>2</sup> )	0,2 - 0,8	0,34 ± 0,15	0,1-0,6	0,25±0,11	p<0,05
Regürjitan Hacim (mL)	30 - 103	46,1 ± 15,73	4-90	36,73±18,42	p<0,05
Diyastol sonu çap (cm)	5,6 - 8,7	6,51 ± 0,68	5,3-8,8	6,46±0,8	P>0,05
Sistol sonu çap (cm)	4,1-7,8	5,38±0,78	4-8	5,37±0,81	P>0,05

#### 4.5. MY'nin Ekokardiyografik İyileşmesi ve TÖE Bulguları

Güncel kılavuzlarda mitral yetmezliğinin kantitatif derecelendirilmesinde ERO ve RV kullanılmaktadır. MY'nin hafif, orta veya ciddi olarak kademelendirilmesi ERO'da 0,1 cm<sup>2</sup>'lik küçülme ve RV'de 15 ml'lik azalma ile yapılmaktadır<sup>57</sup>.

Bizim çalışmamızda da kılavuzlara uygun şekilde MY'nin ekokardiyografik olarak iyileşmesi ERO 'da en az 0,1 cm<sup>2</sup> küçülme veya RV'de en az 15 ml azalma olarak kabul edildi. ERO'da 0,1 cm<sup>2</sup> ve üzeri küçülme gösteren 19 hasta, RV'de 15 ml ve üzeri azalma gösteren 9 hasta, her iki parametreyi birlikte karşılayan 8 hasta izlendi.

Tablo 4.4. Farklı tanımlamalara göre MY'de iyileşme oranları

Parametre	n (%)
ERO'de küçülmeye göre	19 (63,3)
RV'de azalmaya göre	9 (30)
Hem ERO'de küçülmeye, hem RV'de azalmaya göre	8 (26,7)

ERO'da 0.1 cm<sup>2</sup> ve üzeri küçülme gösteren ve göstermeyen hastalar ile RV'de 15 ml ve üzeri azalma gösteren ve göstermeyen hastaların demografik özelliklerine bakıldığında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 4.5).



Tablo 4.5. ERO'da küçülme, RV'de azalma ve her ikisinde de azalmaya göre MY iyileşen ve iyileşmeyen grupların demografik değişkenlerle ilişkisi

		ERO'YA GÖRE			RV'YE GÖRE			HEM ERO HEM RV'YE GÖRE		
		MY iyileşen n (%)	MY iyileşmeyen n (%)	p	MY iyileşen n (%)	MY iyileşmeyen n (%)	p	MY iyileşen n (%)	MY iyileşmeyen n (%)	p
Yaş	70 ve altı	14 (66,7)	7 (33,3)	0,687	5 (23,8)	16 (76,2)	0,389	5 (23,8)	16 (76,2)	0,666
	70 üstü	5 (55,6)	4 (44,4)		4 (44,4)	5 (55,6)		3 (33,3)	6 (66,7)	
Cinsiyet	Kadın	7 (77,8)	2 (22,2)	0,282	3 (33,3)	6 (66,7)	0,999	3 (33,3)	6 (66,7)	0,666
	Erkek	12 (57,1)	9 (42,9)		6 (28,6)	15 (71,4)		5 (23,8)	16 (76,2)	
HT	Yok	7 (87,5)	1 (12,5)	0,199	2 (25)	6 (75)	0,999	2 (25)	6 (75)	0,999
	Var	12 (54,5)	10 (45,5)		7 (31,8)	15 (68,2)		6 (27,3)	16 (72,7)	
DM	Yok	10 (62,5)	6 (37,5)	0,999	5 (31,3)	11 (68,8)	0,999	5 (31,3)	11 (68,8)	0,689
	Var	9 (64,3)	5 (35,7)		4 (28,6)	10 (71,4)		3 (21,4)	11 (78,6)	
KY tipi	Dilate	7 (63,6)	4 (36,4)	0,999	2 (18,2)	9 (81,8)	0,419	1 (9,1)	10 (90,9)	0,199
	İskemik	12 (63,2)	7 (36,8)		7 (36,8)	12 (63,2)		7 (36,8)	12 (63,2)	
AF	Yok	15 (68,2)	7 (31,8)	0,417	8 (36,4)	14 (63,6)	0,374	8 (36,4)	14 (63,6)	0,071
	Var	4 (50)	4 (50)		1 (12,5)	7 (87,5)		0 (0)	8 (100)	
EKG	NonLBBB	9 (69,2)	4 (30,8)	0,708	2 (15,4)	11 (84,6)	0,229	2 (15,4)	11 (84,6)	0,407
	LBBB	10 (58,8)	7 (41,2)					6 (35,3)	11 (64,7)	

ERO'da 0.1 cm<sup>2</sup> ve üzeri azalma göstererek mitral yetmezliği iyileşen ve iyileşmeyen grupların 3 boyutlu transözofageal ekokardiyografi değerlerine bakıldığında; mitral anülüs alanı, posteromedial ve anterolateral çap, antero-posterior çap ve anterior yaprakçık açısı ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p > 0,05).

Üç boyutlu transözofageal ekokardiyografi ile ölçülen posterior yaprakçık açısının, tedavi yanıtı olan hastalarda, tedavi yanıtı olmayan hastalara göre anlamlı derecede düşük olduğu saptandı. (p = 0,029) Tedavi yanıtı olmayan hastalarda posterior yaprakçık açısının daha yüksek olduğu görüldü (40,73'e karşın 32,47, p = 0,029).

Tablo 4.6. Üç boyutlu TÖE parametrelerinin ERO değişim durumuna göre karşılaştırılması

Parametre	MY iyileşen		MY iyileşmeyen		p
	Ort. ± ss.	Medyan	Ort. ± ss.	Medyan	
Mitral anülüs alanı	9,63 ± 3,02	9,40	9,6 ± 2,26	8,60	0,730
Posteromedial- anterolateral çap	3,39 ± 0,5	3,40	3,44 ± 0,44	3,30	0,880
Antero-posterior çap	3,12 ± 0,48	3,10	3,2 ± 0,63	3,20	0,575
Anterior yaprakçık açısı	25,58 ± 7,89	24,00	23,09 ± 8,49	20,00	0,187
Posterior yaprakçık açısı	32,47 ± 11,84	31,00	40,73 ± 9,17	40,00	0,029*

RV'de 15 ml ve üzeri azalma olan ve olmayan hastalar arasında 3 boyutlu TÖE parametreleri bakımından istatistiksel anlamlı fark görülmesine de, ERO değişimine benzer şekilde, MY iyileşen grupta posterior yaprakçık açısının daha düşük olma trendinde olduğu kaydedildi. (29,22'ye karşın 38,19 p = 0,063).

Tablo 4.7. Üç boyutlu TÖE parametrelerinin RV değişim durumuna göre karşılaştırılması

Parametre	MY iyileşen		MY iyileşmeyen		p
	Ort. ± ss.	Medyan	Ort. ± ss.	Medyan	
Mitral anülüs alanı	9,02 ± 1,96	9,60	9,87 ± 3	8,60	0,618
Posteromedial- anterolateral çap	3,28 ± 0,51	3,40	3,47 ± 0,45	3,40	0,495
Antero-posterior çap	3,2 ± 0,52	3,10	3,13 ± 0,55	3,10	0,892
Anterior yaprakçık açısı	22,22 ± 3,42	23,00	25,71 ± 9,26	23,00	0,453
Posterior yaprakçık açısı	29,22 ± 6,87	32,00	38,19 ± 12,15	36,00	0,063

Tablo 4.8. Üç boyutlu TÖE parametrelerinin hem ERO hem RV değişim durumuna göre karşılaştırılması

Parametre	MY iyileşen		MY iyileşmeyen		p
	Ort. ± ss.	Medyan	Ort. ± ss.	Medyan	
Mitral anülüs alanı	8,59 ± 1,57	9,05	9,99 ± 2,98	8,80	0,313
Posteromedial- anterolateral çap	3,24 ± 0,53	3,30	3,47 ± 0,44	3,40	0,323
Antero-posterior çap	3,05 ± 0,28	3,05	3,19 ± 0,6	3,15	0,588
Anterior yaprakçık açısı	22,88 ± 3	23,50	25,32 ± 9,22	23,00	0,850
Posterior yaprakçık açısı	28,5 ± 6,97	29,50	38,05 ± 11,88	36,00	0,049*

ERO'da 0.1 cm<sup>2</sup> ve üzeri küçülme ve RV'de 15 ml ve üzeri azalma izlenerek MY iyileşen grup ile MY iyileşmeyen grup arasında 3 boyutlu TÖE parametreleri karşılaştırıldığında, posterior yaprakçık açısı ölçümü bakımından istatistiksel anlamlı fark izlendi (p < 0,05). MY iyileşmeyen grupta posterior yaprakçık açısının daha yüksek

olduğu görüldü (28,5'e karşın 38,05,  $p = 0,049$ ). Diğer TÖE parametreleri açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmedi.

Posterior yaprakçık açısı mitral yetmezliği iyileşen ve iyileşmeyen hastalarda anlamlı derecede farklı görölse de, MY iyileşmesinin bağımsız öngörücü değişkenlerinin belirlenmesi için yapılan lojistik regresyon analizinde anlamlı sonuç bulunamadı.



## 5. TARTIŞMA

DEF-KY hastalarında tedavinin temelini optimize edilmiş medikal tedavi oluşturmaktadır. Bununla birlikte tipik LBBB ve uzun QRS süresine sahip hastalarda KRT, hem sağkalım hem de klinik iyileşme ile ilişkilendirilmiştir.

DEF-KY hastalarında KRT sonrası klinik iyileşmeye ek olarak sol ventrikül EF'sinde de artış gözlenebilmektedir. MADIT-CRT çalışmasında KRT sonrası hastaların, 12 aylık izlemde ortalama EF %29,5'ten %40,5'e yükselmiş, 2,2 ± 0,8 yıl takip sonunda, %7,3'ünde EF %50 ve üzerinde görülmüştür<sup>89</sup>. MADIT-CRT çalışmasının klinik sonuçlarını değerlendiren Ruwald ve ark. KRT'den alınacak olumlu yanıt için öngördürücü parametreler belirlemişlerdir. Kadın cinsiyet, geçirilmiş myokard infarktüsü öyküsünün bulunmaması, EKG'de tipik sol dal bloğu paterni mevcut olması, EF'nin %30 ve üzerinde olması, sol ventrikül sistol sonu volümünün 170 mL'den az olması ve sol atriyal volüm indeksinin 45 mL / m<sup>2</sup>'nin altında olması EF'de artış ile ilişkilendirmiştir<sup>90</sup>. Bizim çalışmamızda takip süresinin 3 ay gibi oldukça kısa bir süre olması EF'de beklenen artışı değerlendirmek için yetersiz kalmaktadır.

KRT'de sol ventrikül elektrodunun uygun şekilde implante edilmesi kadar yüksek oranda biventriküler pace edilebilmesi de KRT'den alınacak fayda açısından önemlidir. Yapılan bir çalışmada %92 ve üzerinde biventriküler pacing oranı olması gerektiği vurgulanmaktadır<sup>91</sup>. Bizim çalışmamızda da önerilere uygun olarak yüksek biventriküle pacing yüzdesi ortalama %95,6 oranla sağlanmıştır.

Fonksiyonel mitral yetmezliği iskemik ve non-iskemik kardiyomiyopatili KY hastalarında sık görülen bir tablodur. Mitral yaprakçık üzerine etki eden kapatacıcı ve gerici kuvvetler arasındaki dengesizlik neticesinde ortaya çıkmaktadır. Kalp yetmezliğine eşlik eden bu mitral yetmezliğin varlığı özellikle ileri evre KY hastalarında önemli bir prognostik göstergedir. Bu grup hastalarda MY tedavisindeki ilk strateji medikal tedavi optimizasyonudur. Bu amaçla artyükü ve hacim yükünü azaltan ajanlar kullanılır. Bununla birlikte tedaviye rağmen semptomları ve MY ciddiyeti devam eden hastalarda restriktif anuloplastik cerrahi son tedavi seçeneği olarak görülmektedir. Operatif cerrahi riski yüksek olması nedeniyle DEF-KY'nin eşlik ettiği ciddi MY hastaları büyük oranda ya cerrahiye yönlendirilememekte ya da hasta tarafından reddedilmektedir<sup>92</sup>.

Öte yandan KRT fonksiyonel mitral yetmezlik için uygun bir tedavi seçeneği olarak gösterilmeye başlanmıştır. KRT ile LV remodellinginde iyileşme sağlanır, mitral

kapağı kapatan ve geren kuvvetler arasındaki denge tekrar kurulur ve papiller kasların ait olduğu bölgeler arasında senkronizasyon kusuru giderilir.

Mitral kapak aparatı ve subvalvüler yapılardaki bu geometrik değişiklikler ve bunların klinik önemi henüz tam olarak aydınlatılmış değildir. Bizim çalışmamızdaki amacımız KRT öncesi mitral kapağa ait geometrik parametreleri değerlendirerek KRT'den alınacak yanıtı öngördürecek parametreleri saptamaktır.

Fonksiyonel mitral yetmezlikte altta yatan mekanizma yaprakçıkları kapatan ve çeken güçler arasındaki dengesizlik olarak tanımlanırken, bahsedilen kapayıcı güç sistolik LV ve LA arasındaki basınç farkı, yani transmitral basınç gradientidir. Yapılan invitro çalışmalarda artmış transmitral gradientin ERO'yu azaltabileceği gösterilmiştir. KRT ile LV kontraksiyonunun rekordine edilmesi, LV basınç artışının maksimum hızını (LV dp / dtmax) artırabilir ve bu da transmitral gradientte akut artış sağlar. Bu hipotez ile KRT'nin MY üzerine akut etkisini araştırmak isteyen Ole ve ark. KRT implantasyonu sonrası erken dönemde LV dP / dtmax değişimi ile ERO değişimi ilişkisini incelemiş ve artan LV dP / dtmax ve transmitral gradient ile kapayıcı güçlerin arttığını ve ERO'nun azaldığını ortaya koymuşlardır<sup>93</sup>.

KRT'nin erken dönemde MY üzerindeki etkisini inceleyen Kanzaki ve ark., yaptıkları araştırmada KRT implantasyonu sonrası, papiller kas yerleşim bölgelerinin mekanik aktivasyonunun koordineli hale geldiğini, papiller kaslar arası zamansal gecikmenin KRT sonrası  $106 \pm 76$  ms'den  $39 \pm 43$  ms'ye kısaldığını longitudinal strain ölçümleri ile ortaya koymuş ve bu değişimi MY'deki iyileşme ile ilişkilendirmişlerdir ( $r = 0,77$ ,  $p < 0,001$ )<sup>94</sup>.

Ypenburg ve ark. KRT'nin MY üzerine etkisini erken dönem ve geç dönem olmak üzere ayrı koldan incelemiş ve yaptıkları çalışmada hastaların %43'ü erken dönemde, %20'si geç dönemde (6 ay) yanıt göstermişlerdir<sup>95</sup>. Erken yanıt gösterenler hasta grubunda dissenkronik bölge (en geç aktivasyon bölgesi) çoğunlukla posterior veya inferior bölge (posterior papiller kasa yakın bölge) olarak görülürken, geç yanıt gösteren grupta ise lateral bölge dissenkroniden sorumlu bölge olarak tespit edilmiş. Bu da önceki çalışmaları destekler şekilde posterior papiller kastaki dissenkronin düzeltilmesinin MY'deki erken dönemde izlenen düzelmeye ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.

Biz çalışmamızda posterior yaprakçık açısı küçük olan hastalarda KRT'nin mitral yetmezliğini düzeltici etkisinin arttığını saptadık. Dilate olan ventrikülde posterior papiller kasın yer değişimi, posterior gerici güçlerde artışa neden olacak, posterior

yaprakçık açısı artacak, kapayıcı güçler ve gerici güçler arasında dengesizlik mitral yetmezliğine yol açacaktır. Bu mekanizmayla, posterior yaprakçık açısı büyük olan mitral kapak kompleksleri patofizyolojik olarak daha çok dilate, sferik ventriküllerde izlenmektedir. Eliptik şeklini kaybetmiş, sistol ve diyastol sonu çapları atmış, sferik şekil almış ventriküllerde, eşlik eden posterior papiller kas yer değişikliğine bağlı, artmış posterior gerginlik, yaprakçığın sistolik apikal çekilmesi, neticede posterior yaprakçık açısını artırmaktadır. Anterior yaprakçık semilunar yoğun fibröz dokudan oluşan aort kapakla devamlılık gösterdiğinden ventriküler dilatasyona karşı daha korunaklıdır, ancak posterior yaprakçık hem papiller kas yer değişikliğinden hem de ventriküler morfolojik değişimden daha kolay etkilenmektedir.

Sonuç olarak denilebilir ki posterior gerginliği, dolayısıyla posterior yaprakçık açısı küçük olan ventriküllerde KRT sonrası mitral yetmezlik iyileşmesi daha olasıdır.

Posterior yaprakçık açısı fazla olan hastalar ise sol ventrikülleri daha sferik şekil almış, dilate ve daha ileri evre KY kliniğindeki hastalardır ve bu hastalarda mitral yetmezlik yanıtının kötü olması yanında, tablo kötü prognozla da ilişkilidir.

Posterior yaprakçık açısı ile mitral yetmezlik ciddiyetinin ilişkisi Les'niak-Sobelga ve ark. tarafından da araştırılmıştır. İskemik MY'si olan 42 hastada ekokardiyografi ve kardiyak MR kullanılarak anterior ve posterior yaprakçık açıları hem mitral kapak deformasyon belirteçleri hem de sol ventrikül yeniden şekillenme belirteçleri ile değerlendirmeye alınmıştır. Asimetrik çekilmeyle birlikte, ortalama posterior yaprakçık açısı  $38.37^\circ$  bulunmuş ve özellikle  $RV > 30$  ml olan hastalarda, RV ile posterior yaprakçık açısı arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir. ( $r = 0,90$   $p = 0,037$ )<sup>96</sup>

Kwan ve ark. da benzer şekilde, iskemik kardiyomyopatide geometrik ölçümler arasında belirgin MY için major ön gördürücü olarak, posterior yaprakçık açısının 47 derece kestirim değeri olduğunu %96 sensitivite ve %84 spesifite ile ortaya koymuştur. (pozitif prediktif değer 92%, negatif prediktif değer 100%)<sup>97</sup>.

İskemik MY tedavisi için yapılan restriktif mitral kapak anuloplasti işlemi öncesi preoperatif 51 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada Magne ve ark., işlem öncesi posterior yaprakçık açısı 45 derece ve üzerindeki hastalarda daha fazla yaprakçık kısıtlılığı olduğunu ve mitral yetmezlik nüksü ile ilişkilendirilebileceğini bildirmiştir<sup>98</sup> (sensitivite %100; spesifite %95; pozitif prediktif değer %85; negatif prediktif değer %100). Aynı zamanda posterior yaprakçık açısı 45 derece ve üzerinde olan hasta popülasyonunda 3 yıllık olaysız sürenin daha az ( $\%22 \pm 17$ 'ye karşın  $\%76 \pm 12$   $p <$

0,001) ve kardiyak olay riskinin daha fazla (HR 2,5; %95 CI 1,4-4,9 p < 0.002) olduğu gösterilmiştir.

KRT'nin MY üzerine akut etkisi yanında MIRACLE çalışmasında olduğu gibi pek çok çalışmada kronik etkileri de gösterilmiştir. Bommel ve ark. orta ve ciddi MY olan hastalarda KRT implantasyonu sonrası 6 aylık takipte MY derecesinin en az 1 derece ve üzeri azaldığını ve MY iyileşmesinin sağkalımın bağımsız göstercisi olduğunu ortaya koymuşlardır<sup>99</sup>.

Düşük EF kalp yetmezliği, (EF < %35) hastalarında 1 yıl üzeri yaşam beklentisi ve NYHA sınıfı uygun olduğu durumlarda, birincil veya ikincil koruma için ICD implantasyonu yapılması gerektiği kılavuzlarca önerilmektedir. Eşlik eden geniş QRS mevcudiyeti mortaliteye sağlayacağı katkıyı da beraberinde getirmesi nedeniyle KRT implantasyonunu ön plana çıkarmaktadır. KRT implantasyon prosedürü ICD implansyonuna kıyasla daha yüksek radyasyon dozu, komplikasyon riski ve operatör deneyimi gerektirmesi nedeniyle bu hastaların doğru seçilmesi oldukça önemlidir.

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği ve eşlik eden orta-ciddi mitral yetmezliği olan çoğunlukla ileri yaş ve çoklu komorbiditeleri bulunan hastalar her türlü invaziv işlem için yüksek riskli gruba oluşturmaktadır. Bu nedenle sözü edilen bu hasta grubu KRT açısından değerlendirildiğinde hasta bir bütün olarak ele alınmalı, komplikasyon riskine karşılık hastanın göreceği fayda iyi hesap edilmelidir. Bu noktada eşlik eden mitral yetmezliğinin KRT implantasyonu sonrası olası yanıtını kanıtlanmış veriler ışığında öngörebilmek, hasta seçiminde yol gösterici olacaktır.

Mihos ve ark. KRT'nin MY üzerine olan etkisinin mitral aparat geometrisi ile ilişkisini yaklaşık 4 yıllık takip süresiyle araştırmıştır. Hastalarda LV EF, MY derecesi, MV çadırlaşma uzunluğu, anterior yaprakçık çadırlaşma açısı, end-sistolik papiiler kaslar arası mesafe ve NYHA fonksiyonel sınıfında iyileşme kaydedilmiştir. Yapılan çok değişkenli analizde KRT öncesi MV çadırlaşma uzunluğunun ve end-sistolik papiller kaslararası mesafenin persistan MY ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur<sup>100</sup>.

Son yıllarda günlük pratiğimize girmeye başlayan 3 boyutlu TÖE mitral kapağın değerlendirmesinde oldukça objektif veriler sağlamaktadır. Pepi ve ark. MVP ve ciddi MY'si olan 112 hastanın alındığı çalışmada 2B ve 3B TÖE'yi karşılaştırılmış, 3B TÖE ile yapılan ölçümlerin patolojiyi tanımlamada daha iyi sonuç verdiğini göstermişlerdir<sup>77</sup>. Sugeng ve ark. nativ kapaklarda görüntü kalitesini kıyaslamak üzerine yaptığı çalışmada 2B ve 3B TÖE görüntülerini değerlendirmiş, MV skalloplarını doğru değerlendirmede 3B TÖE'nin üstün olduğu ortaya koymuşlardır<sup>78</sup>.

3B TÖE ile birlikte mitral kapağın detaylı değerlendirilmesini sağlayan mitral analiz yazılımları da klinik pratikte yerini almaya başlamıştır. Iolanda ve ark. orta ve ciddi 60 MY hastasında anatomik ve dinamik parametleri tam otomatik yazılım ile değerlendirmiş, yazılımın özellikle mitral anülüs geometrisinin doğru ve tam bir değerlendirmesini sağladığını ve patofizyolojiyi doğru şekilde karakterize ettiğini ortaya koymuşlardır<sup>101</sup>. Nobuyuki ve ark. mitral kapağın 3 boyutlu değerlendirmesinde kullanılan ilgili alanın manuel taranmasına dayalı yazılımlar ile tam otomatik yazılımları karşılaştıran çalışmada, otomatik yöntemin manuel çizilene kıyasla zaman tasarrufu ile birlikte benzer doğrulukta ölçüm yaptığını göstermişlerdir<sup>79</sup>.

Mitral kapak geometrisi, Shanks ve ark. tarafından 3 boyutlu TÖE kullanılan mitral kapak yazılımları ve bilgisayarlı tomografi kıyaslanarak değerlendirilmiştir<sup>102</sup>. Bu amaçla orta ve ciddi mitral yetmezliği olan 43 hastada yapılan 3B TÖE ve BT ölçümlerinde %95 oranında benzerlik izlenmiştir. Lineer ölçümler, açılar ve alanlar için, % 95 doğruluk limiti, sırasıyla 1 cm'den, 15 dereceden ve 2 cm<sup>2</sup>'den az olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak KRT implantasyonu yapılan DEF-KY hastalarının implantasyon sonrası eşlik eden orta veya ciddi mitral yetmezliğinde implantasyon sonrası azalma meydana gelmektedir. Bu hem klinik fayda hem de mortaliteye katkı sağlamaktadır. İmplantasyon öncesi hastalara 3 boyutlu TÖE ile yapılacak mitral kapak ölçümleri mitral yetmezliğin tedaviye vereceği yanıtı öngördürebilir. Biz de bu çalışmamızla 3B TÖE ile mitral kapağı değerlendirerek mitral yetmezliğe tedavi yanıtını tahmin ettirebilecek bir parametre bulmayı amaçladık. Çalışmamızın sonucunda belirgin posterior yaprakçık çekilmesinin KRT sonrası mitral yetmezliğinin düzelmesini etkileyen önemli bir parametre olabileceği sonucuna ulaştık (28,93 ± 8,41'e karşın 41,25 ± 10,90, p = 0,006).

Çalışmamızda çalışma sonuçlarını etkileyebilecek bir takım kısıtlılıklar mevcuttur. Bunlardan birincisi hasta sayısının 30 hasta ile sınırlı olmasıdır. Bir diğeri takip süremizin 3 ay ile kısıtlı olmasıdır. Bu süre hem LVEF'nda hem de mitral yetmezlikte düzelmeyi öngörmek için yeterli değildir. 3 aylık takipte LVEF ve volümlerde belirgin değişiklik kaydedilmemiştir ancak uzun dönemde sol ventrikül ters remodellingine bağlı bu parametrelerde gelişecek iyileşme ile MY derecesi azalabilir. Bunun değerlendirilmesi için uzun dönem takip yapılması daha uygun olacaktır.

Ek olarak hastaların 3. ay kontrollerinde transtorasik ekokardiyografi ile mitral yetmezlik dereceleri değerlendirilmiş olsa da, 3. ayda hastalara kontrol transözofageal

ekokardiyografi yapılmadığı için mitral kapağa ait TÖE parametrelerinden hangilerinin düzelip, mitral yetmezlik yanıtını etkilediği ortaya koyulamamıştır.



## 6. SONUÇ

Çalışmamızda KRT implantasyonu sonrası orta ve ciddi mitral yetmezlik olan DEF-KY hastalarında, KRT sonrası mitral yetmezliğinin azalmasını öngördürecek 3B TÖE parametrelerini araştırdık ve posterior yaprakçık açısı daha düşük olan hastaların daha fazla fayda görebileceğini saptadık.



## ÖZET

**Giriş:** Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarında eşlik eden fonksiyonel mitral yetmezliği mortalite ve morbiditeyi iki kat artırmaktadır. Kardiyak resenkronizasyon tedavisinin (KRT) fonksiyonel mitral yetmezlik üzerine olumlu etkisi bulunmaktadır. KRT ile sol ventrikül yeniden şekillenmesinde iyileşme sağlanırken, mitral kapağı kapatan ve geren kuvvetler arasındaki denge yeniden kurulur ve papiller kasların ait olduğu bölgeler arasında senkronizasyon kusuru giderilerek fonksiyonel mitral yetmezliğinde iyileşme görülür.

Mitral kapak aparatında ve subvalvüler yapılarıdaki bu geometrik değişikliklerin MY'nin KRT sonrası düzelmesine olan etkileri bilinmemektedir. Bizim çalışmamızdaki amacımız KRT öncesi mitral kapağa ait geometrik parametreleri 3 boyutlu transözofageal ekokardiyografi ile değerlendirerek KRT'den alınacak yanıtı öngördürecek parametreleri ortaya koymaya çalışmaktır.

**Gereç ve yöntemler:** Çalışmaya KRT implantasyonu planlanmış, düşük EF kalp yetmezliğine orta veya ciddi mitral yetmezliğinin eşlik ettiği 30 hasta dahil edildi. KRT implantasyonu öncesi hastalardan transtorasik ekokardiyografi ile sol ventrikül EF'si ve çaplarına ek olarak mitral yetmezliği derecelendirmek üzere ERO ve RV ölçümleri alındı. Ardından yapılan 3 boyutlu transözofageal ekokardiyografi ile mitral kapağın detaylı ölçümleri kaydedildi. Hastaların 3.ay kontrollerinde sol ventrikül EF'si ve çapları ile mitral yetmezliği değerlendirmek için ERO ve RV ölçümleri tekrarlandı.

**Bulgular:** Hastaların 3.ay kontrollerinde sol ventrikül EF'si ve çaplarında anlamlı değişiklik izlenmezken, ERO ve RV değerlerinde azalma kaydedildi. MY iyileşmesinin bağımsız öngörücü değişkenlerinin belirlenmesi için yapılan lojistik regresyon analizinde öngördürücü parametre bulunamasa da, mitral yetmezliği iyileşen ve iyileşmeyen gruplar arasında posterior yaprakçık açısı bakımından istatistiksel anlamlı fark saptandı.

**Sonuç:** KRT cihazı implantasyonu yapılan, orta veya ciddi mitral yetmezliğinin eşlik ettiği kalp yetmezliği hastalarında, KRT sonrası erken dönemde mitral yetmezliği iyileşen hasta grubunda 3 boyutlu transözofageal ekokardiyografi ile ölçülen posterior yaprakçık açısının daha düşük olduğu saptanmıştır.

**Anahtar sözcükler:** Kardiyak resenkronizasyon tedavisi, mitral yetmezliği, 3 boyutlu transözofageal ekokardiyografi

## SUMMARY

**Introduction:** In patients with low ejection fraction heart failure, concomitant functional mitral regurgitation increases mortality and morbidity. Cardiac resynchronization therapy (CRT) has positive influence on the improvement of functional mitral regurgitation. CRT improves left ventricular remodeling, balances the forces closing and tethering forces on the mitral valve, and eliminates synchronisation defects between the papillary muscles and as a result functional mitral regurgitation improves. Geometric changes in the mitral valve apparatus and subvalvular structures and their contribution in the improvement of mitral regurgitation after CRT have been less clearly defined. The aim of our study was to evaluate the geometric parameters of mitral valve apparatus before CRT by 3D transesophageal echocardiography and to determine the parameters predicting the response from CRT.

**Methods:** Thirty patients with moderate or severe mitral regurgitation with low EF heart failure planned for CRT implantation were included in the study. ERO and RV measurements were performed to evaluate mitral regurgitation in addition to left ventricular EF and diameters by transthoracic echocardiography before CRT implantation. Detailed measurements of mitral valve were recorded by 3D transesophageal echocardiography. ERO and RV measurements were repeated to evaluate mitral regurgitation and left ventricular EF and diameters in the 3rd month controls.

**Results:** There was no significant change in left ventricular EF and diameters in the 3rd month controls, whereas ERO and RV values were decreased. Although there was no predictive parameter in logistic regression analysis to determine independent predictive variables of MR response, a statistically significant difference was found between posterior leaflet angle between mitral regurgitation responder and non-responder groups. (P:0,006)

**Conclusion:** Heart failure patients with moderate or severe mitral regurgitation who underwent CRT implantation were found to have lower posterior leaflet angle measured by 3D transesophageal echocardiography in the patient group whose mitral regurgitation improved after CRT.

**Key words:** Cardiac resynchronization therapy, mitral regurgitation, 3D transesophageal echocardiography

## KAYNAKLAR

1. Task A, Members F, Ponikowski P, Poland C, Voors AA, Germany SDA, UK JGFC, Uk AJSC, Harjola V, Germany VF, Poland EAJ, Uk PN, Germany BP, Uk JPR, Rosano GMC, Rutten FH. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology ( ESC ) Developed with the special contribution . 2016:2129-2200.
2. Butler J, Casey DE, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ V, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WHW, Tsai EJ. 2013 ACCF / AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *JAC*. 2013;62(16):e147-e239.
3. Bloom MW, Greenberg B, Jaarsma T, Januzzi JL, Lam CSP, Maggioni AP, Trochu J, Butler J. Heart failure with reduced ejection. *Nature Publishing Group*. 2017;3:1-20.
4. Oren O, Goldberg S. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction : Diagnosis and Management. *The American Journal of Medicine*. 130(5):510-516.
5. Pieske B, Tschöpe C, De Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, Edelmann F, Fu M, Guazzi M, Lam CSP, Lancellotti P, Melenovsky V, Morris DA, Nagel E, Pieske-Kraigher E, Ponikowski P, Solomon SD, Vasan RS, Rutten FH, Voors AA, Ruschitzka F, Paulus WJ, Seferovic P, Filippatos G. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: The HFA-PEFF diagnostic algorithm: A consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2019;40(40):3297-3317.
6. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137-1146.
7. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, Hofman A, Deckers JW, Witteman JCM, Stricker BHC. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *European heart journal*. 2004;25(18):1614-1619.
8. Degertekin M, Erol C, Ergene O, Tokgozoglu L, Aksoy M, Erol MK, Eren M, Sahin

- M, Eroglu E, Mutlu B, Kozan O. Heart Failure Prevalence and Predictors in Turkey (HAPPY) Çalışması. *Türk Kardiyoloji Dernegi Arsivi-Archives of the Turkish Society of Cardiology*. 2012;40(4):298-308.
9. Kannel WB, Ho K, Thom T. Changing epidemiological features of cardiac failure. *British heart journal*. 1994;72(2 Suppl):S3-9.
  10. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Blood Vessels. *Journal of the American Medical Association*. 1953;153(9):891.
  11. McMurray JJ V. Systolic Heart Failure. 2010.
  12. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW, Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Konstam MA, Mancini DM, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW, Smith SC, Jacobs AK, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura RA, Page RL, Tarkington LG, Yancy CW. ACCF / AHA Practice Guideline : Full Text Practice Guideline : Full Text 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 Foundat. 2014.
  13. Rutten FH, Moons KGM, Cramer M-JM, Grobbee DE, Zuithoff NPA, Lammers J-WJ, Hoes AW. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2005;331(7529):1379.
  14. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AHB, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA, Maisel AS. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. *American Heart Journal*. 2006;151(5):999-1005.
  15. Thibodeau JT, Turer AT, Gualano SK, Ayers CR, Velez-Martinez M, Mishkin JD, Patel PC, Mammen PPA, Markham DW, Levine BD, Drazner MH. Characterization of a Novel Symptom of Advanced Heart Failure: Bendopnea. *JACC: Heart Failure*. 2014;2(1):24-31.
  16. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJ V., Mant J, NICE Guideline Development Group for Acute Heart Failure. The

- diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ*. 2015;350(mar04 22):h910-h910.
17. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie M, Glasziou P, Mant D, McManus R, Holder R, Deeks J, Fletcher K, Qume M, Sohanpal S, Sanders S, Hobbs F. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technology Assessment*. 2009;13(32):1-207, iii.
  18. Group TSR. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2103-2116.
  19. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of heart failure: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17(4):367-373.
  20. Task A, Members F, Ponikowski P, Poland C, Voors AA, Germany SDA, Uk JGFC, Uk AJSC, Falk V, Poland EAJ, Uk PN, Germany BP, Rutten FH. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure – Web Addenda The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology ( ESC ). 2016.
  21. Täger T, Fröhlich H, Grundtvig M, Seiz M, Schellberg D, Goode K, Kazmi S, Hole T, Katus HA, Atar D, Cleland JGF, Agewall S, Clark AL, Frankenstein L. Comparative effectiveness of loop diuretics on mortality in the treatment of patients with chronic heart failure – A multicenter propensity score matched analysis. *International Journal of Cardiology*. 2019;289:83-90.
  22. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. In: Faris RF, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012:CD003838.
  23. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(11):993-1004.
  24. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L, SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *The Lancet*. 2010;376(9744):875-885.

25. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M, Cohn JN. Combination of Isosorbide Dinitrate and Hydralazine in Blacks with Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(20):2049-2057.
26. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *European Heart Journal*. 2015;36(28):1831-1838.
27. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Östergren J, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *The Lancet*. 2003;362(9386):777-781.
28. Rao RK, Kumar UN, Schafer J, Vioria E, De Lurgio D, Foster E. Reduced Ventricular Volumes and Improved Systolic Function With Cardiac Resynchronization Therapy. *Circulation*. 2007;115(16):2136-2144.
29. Cheng A, Helm RH, Abraham TP. Pathophysiological mechanisms underlying ventricular dyssynchrony. *Europace*. 2009;11(Supplement 5):v10-v14.
30. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H, Gasparini M, Linde C, Morgado FB, Oto A, Sutton R, Trusz-Gluza M, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Filippatos G, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Brignole M, Terradellas JB, Castellano P, Cleland J, Farre J, Fromer M, Le Heuzey JY, Lip GYH, Merino JL, Montenero AS, Ritter P, Schalij MJ, Stellbrink C. Orientações para pacing cardíaco e terapia de ressincronização cardíaca [49]. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2008;27(5):639-687.
31. Elif Sade L, Özin B, Müderriso H, Bafkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı. *Kalp ve Damar Hastalıkları. Kalpte Bölgesel Mekanik Senkronizasyon Bozukluğunun ve Resenkronizasyon Tedavisine Aday Hastaların Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi Echocardiographic Evaluation of Regional Mechanical Dyssynchrony and Candidates for Cardiac Resynchronization Therapy*.
32. Feldman AM, ed. *Heart Failure*. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2010.
33. Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, McKenna W, Fitzgerald M, Deharo J-C, Alonso C, Walker S, Braunschweig F, Bailleul C,

- Daubert J-C, Group on behalf of the MuStIC (MUSTIC) S. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTIsite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(1):111-118.
34. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Klein W, Tavazzi L, CARE-HF study Steering Committee and Investigators. The CARE-HF study (CARDiac RESynchronisation in Heart Failure study): rationale, design and end-points. *European journal of heart failure*. 2001;3(4):481-489.
  35. Duncan A, Wait D, Gibson D, Daubert J-C, MUSTIC (Multisite Stimulation in Cardiomyopathies) Trial. Left ventricular remodelling and haemodynamic effects of multisite biventricular pacing in patients with left ventricular systolic dysfunction and activation disturbances in sinus rhythm: sub-study of the MUSTIC (Multisite Stimulation in Cardiomyopathies) trial. *European heart journal*. 2003;24(5):430-441.
  36. Koplan BA, Kaplan AJ, Weiner S, Jones PW, Seth M, Christman SA. Heart Failure Decompensation and All-Cause Mortality in Relation to Percent Biventricular Pacing in Patients With Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(4):355-360.
  37. Gold MR, Daubert C, Abraham WT, Ghio S, St. John Sutton M, Hudnall JH, Cerkenik J, Linde C. The effect of reverse remodeling on long-term survival in mildly symptomatic patients with heart failure receiving cardiac resynchronization therapy: Results of the REVERSE study. *Heart Rhythm*. 2015;12(3):524-530.
  38. Moss AJ, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP, Estes M, Foster E, Greenberg HM, Hall WJ, Higgins SL, Klein H, Pfeffer M, Wilber D, Zareba W. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT): Design and Clinical Protocol. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2005;10(s4):34-43.
  39. Ellenbogen KA, Gold MR, Meyer TE, Fernandez Lozano I, Mittal S, Waggoner AD, Lemke B, Singh JP, Spinale FG, Van Eyk JE, Whitehill J, Weiner S, Bedi M, Rapkin J, Stein KM. Primary Results From the SmartDelay Determined AV Optimization: A Comparison to Other AV Delay Methods Used in Cardiac Resynchronization Therapy (SMART-AV) Trial. *Circulation*. 2010;122(25):2660-2668.

40. Abraham WT, Gras D, Yu CM, Guzzo L, Gupta MS, FREEDOM Steering Committee. Rationale and design of a randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of frequent optimization of cardiac resynchronization therapy: The Frequent Optimization Study Using the QuickOpt Method (FREEDOM) trial. *American Heart Journal*. 2010;159(6):944-948.e1.
41. Gasparini M, Bocchiardo M, Lunati M, Antonio Ravazzi P, Santini M, Zardini M, Signorelli S, Passardi M, Klersy C, BELIEVE Investigators. Comparison of 1-year effects of left ventricular and biventricular pacing in patients with heart failure who have ventricular arrhythmias and left bundle-branch block: The Bi vs Left Ventricular Pacing: An International Pilot Evaluation on Heart Failure Patients with Ventricular Arrhythmias (BELIEVE) multicenter prospective randomized pilot study. *American Heart Journal*. 2006;152(1):155.e1-155.e7.
42. Liang Y, Pan W, Su Y, Ge J. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Comparing Isolated Left Ventricular and Biventricular Pacing in Patients With Chronic Heart Failure. *The American Journal of Cardiology*. 2011;108(8):1160-1165.
43. Boriani G, Gardini B, Diemberger I, Reggiani MLB, Biffi M, Martignani C, Ziacchi M, Valzania C, Gasparini M, Padeletti L, Branzi A. Meta-analysis of randomized controlled trials evaluating left ventricular vs. biventricular pacing in heart failure: effect on all-cause mortality and hospitalizations. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(6):652-660.
44. Baker CM, Christopher TJ, Smith PF, Langberg JJ, Delurgio DB, Leon AR. Addition of a left ventricular lead to conventional pacing systems in patients with congestive heart failure: feasibility, safety, and early results in 60 consecutive patients. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2002;25(8):1166-1171.
45. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfese L, Shinn T, St. John Sutton M. Biventricular Pacing for Atrioventricular Block and Systolic Dysfunction. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(17):1585-1593.
46. Abraham WT, Young JB, León AR, Adler S, Bank AJ, Hall SA, Lieberman R, Liem LB, O'Connell JB, Schroeder JS, Wheelan KR, Multicenter InSync ICD II Study Group. Effects of Cardiac Resynchronization on Disease Progression in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction, an Indication for an Implantable Cardioverter-Defibrillator, and Mildly Symptomatic Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2004;110(18):2864-2868.

47. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal*. 2013;34(29):2281-2329.
48. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun J-P, Nihoyannopoulos P, Merlino J, Abraham WT, Ghio S, Leclercq C, Bax JJ, Yu C-M, Gorcsan J, St John Sutton M, De Sutter J, Murillo J. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) Trial. *Circulation*. 2008;117(20):2608-2616.
49. Quain J. *Quain's Elements of Anatomy*. 10th ed. London: Longmans Green; 1890.
50. DAVIS PK, KINMONTH JB. THE MOVEMENTS OF THE ANNULUS OF THE MITRAL VALVE. *The Journal of cardiovascular surgery*. 1963;4:427-431.
51. Ahmed MI, McGiffin DC, O'Rourke RA, Dell'Italia LJ. Mitral Regurgitation. *Current Problems in Cardiology*. 2009;34(3):93-136.
52. Marijon E, Ou P, Celermajer DS, Ferreira B, Mocumbi AO, Jani D, Paquet C, Jacob S, Sidi D, Jouven X. Prevalence of Rheumatic Heart Disease Detected by Echocardiographic Screening. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(5):470-476.
53. Redfield MM, Nicholson WJ, Edwards WD, Tajik AJ. Valve Disease Associated with Ergot Alkaloid Use: Echocardiographic and Pathologic Correlations. *Annals of Internal Medicine*. 1992;117(1):50.
54. Di Biase L, Auricchio A, Mohanty P, Bai R, Kautzner J, Pieragnoli P, Regoli F, Sorgente A, Spinucci G, Ricciardi G, Michelucci A, Perrotta L, Faletra F, Mlcochova H, Sedlacek K, Canby R, Sanchez JE, Horton R, Burkhardt JD, Moccetti T, Padeletti L, Natale A. Impact of cardiac resynchronization therapy on the severity of mitral regurgitation. *Europace*. 2011;13(6):829-838.
55. Gaasch WH, Meyer TE. Left Ventricular Response to Mitral Regurgitation. *Circulation*. 2008;118(22):2298-2303.
56. Rigolin VH, Bonow RO. Hemodynamic Characteristics and Progression to Heart Failure in Regurgitant Lesions. *Heart Failure Clinics*. 2006;2(4):453-460.
57. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Hahn RT, Han Y, Hung J, Lang RM, Little SH, Shah DJ, Shernan S, Thavendiranathan P, Thomas JD, Weissman NJ. ASE GUIDELINES AND STANDARDS Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic

- Resonance. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2017;30:303-371.
58. Chaliki HP, Nishimura RA, Enriquez-Sarano M, Reeder GS. A Simplified, Practical Approach to Assessment of Severity of Mitral Regurgitation by Doppler Color Flow Imaging With Proximal Convergence: Validation With Concomitant Cardiac Catheterization. *Mayo Clinic Proceedings*. 1998;73(10):929-935.
  59. Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T, Feigenbaum H. *Feigenbaum's Echocardiography*. Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
  60. Hall SA, Brickner ME, Willett DL, Irani WN, Afridi I, Grayburn PA. Assessment of mitral regurgitation severity by Doppler color flow mapping of the vena contracta. *Circulation*. 1997;95(3):636-642.
  61. Enriquez-Sarano M, Miller FA, Hayes SN, Bailey KR, Tajik AJ, Seward JB. Effective mitral regurgitant orifice area: Clinical use and pitfalls of the proximal isovelocity surface area method. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;25(3):703-709.
  62. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, Badano L, Zamorano JL, Bruder O, Cosyns B, Donal E, Dulgheru R, Galderisi M, Muraru D, Nieman K, Sicari R, reviewers D, Haugaa K, La Canna G, Magne J, Plonska E. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging.
  63. Levine RA, Schwammenthal E. Ischemic mitral regurgitation on the threshold of a solution: from paradoxes to unifying concepts. *Circulation*. 2005;112(5):745-758.
  64. Utsunomiya T, Patel D, Doshi R, Quan M, Gardin JM. Can signal intensity of the continuous wave Doppler regurgitant jet estimate severity of mitral regurgitation? *American heart journal*. 1992;123(1):166-171.
  65. O'Rourke RA, Crawford MH. Mitral valve regurgitation. *Current problems in cardiology*. 1984;9(2):1-52.
  66. Mantovani F, Clavel M-A, Michelena HI, Suri RM, Schaff H V., Enriquez-Sarano M. Comprehensive Imaging in Women With Organic Mitral Regurgitation. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2016;9(4):388-396.
  67. Grayburn PA, Foster E, Sangli C, Weissman NJ, Massaro J, Glower DG, Feldman T, Mauri L. Relationship Between the Magnitude of Reduction in Mitral

- Regurgitation Severity and Left Ventricular and Left Atrial Reverse Remodeling After MitraClip Therapy. *Circulation*. 2013;128(15):1667-1674.
68. Messika-Zeitoun D, Bellamy M, Avierinos J-F, Breen J, Eusemann C, Rossi A, Behrenbeck T, Scott C, Tajik JA, Enriquez-Sarano M. Left atrial remodelling in mitral regurgitation--methodologic approach, physiological determinants, and outcome implications: a prospective quantitative Doppler-echocardiographic and electron beam-computed tomographic study. *European Heart Journal*. 2007;28(14):1773-1781.
  69. Ben Zekry S, Nagueh SF, Little SH, Quinones MA, McCulloch ML, Karanbir S, Herrera EL, Lawrie GM, Zoghbi WA. Comparative Accuracy of Two- and Three-Dimensional Transthoracic and Transesophageal Echocardiography in Identifying Mitral Valve Pathology in Patients Undergoing Mitral Valve Repair: Initial Observations. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2011;24(10):1079-1085.
  70. Zamorano JL, Bax J, Knuuti J, Lancellotti P, Badano L, Sechtem U, eds. *The ESC Textbook of Cardiovascular Imaging*. Oxford University Press; 2015.
  71. Sheikh K, Smith SW, von Ramm O, Kisslo J. Real-time, three-dimensional echocardiography: feasibility and initial use. *Echocardiography (Mount Kisco, NY)*. 1991;8(1):119-125.
  72. Hung J, Lang R, Flachskampf F, Shernan SK, McCulloch ML, Adams DB, Thomas J, Vannan M, Ryan T, ASE. 3D Echocardiography: A Review of the Current Status and Future Directions. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2007;20(3):213-233.
  73. Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, Faletra FF, Franke A, Hung J, Pérez de Isla L, Kamp O, Kasprzak JD, Lancellotti P, Marwick TH, McCulloch ML, Monaghan MJ, Nihoyannopoulos P, Pandian NG, Pellikka PA, Pepi M, Roberson DA, Shernan SK, Shirali GS, Sugeng L, Ten Cate FJ, Vannan MA, Luis Zamorano J, Zoghbi WA, Perez de Isla L, Nihoyannopoulos P. EAE/ASE RECOMMENDATIONS EAE/ASE Recommendations for Image Acquisition and Display Using Three-Dimensional Echocardiography.
  74. Aquila I, Fernández-Golfín C, Rincon LM, González A, García Martín A, Hinojar R, Jimenez Nacher JJ, Indolfi C, Zamorano JL. Fully automated software for mitral annulus evaluation in chronic mitral regurgitation by 3-dimensional transesophageal echocardiography. *Medicine*. 2016;95(49):e5387.

75. Langerveld J, Valocik G, Plokker HWT, Ernst SMP., Mannaerts HF., Kelder JC, Kamp O, Jaarsma W. Additional value of three-dimensional transesophageal echocardiography for patients with mitral valve stenosis undergoing balloon valvuloplasty. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2003;16(8):841-849.
76. Salcedo EE, Quaife RA, Seres T, Carroll JD. A Framework for Systematic Characterization of the Mitral Valve by Real-Time Three-Dimensional Transesophageal Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(10):1087-1099.
77. Pepi M, Tamborini G, Maltagliati A, Galli CA, Sisillo E, Salvi L, Naliato M, Porqueddu M, Parolari A, Zanobini M, Alamanni F. Head-to-Head Comparison of Two- and Three-Dimensional Transthoracic and Transesophageal Echocardiography in the Localization of Mitral Valve Prolapse. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(12):2524-2530.
78. Sugeng L, Shernan SK, Salgo IS, Weinert L, Shook D, Raman J, Jeevanandam V, DuPont F, Settlemier S, Savord B, Fox J, Mor-Avi V, Lang RM. Live 3-Dimensional Transesophageal Echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(6):446-449.
79. Kagiya N, Toki M, Hara M, Fukuda S, Aritaka S, Miki T, Ohara M, Hayashida A, Hirohata A, Yamamoto K, Yoshida K. Efficacy and Accuracy of Novel Automated Mitral Valve Quantification: Three-Dimensional Transesophageal Echocardiographic Study. *Echocardiography*. 2016;33(5):756-763.
80. Otani K, Takeuchi M, Kaku K, Haruki N, Yoshitani H, Eto M, Tamura M, Okazaki M, Abe H, Fujino Y, Nishimura Y, Levine RA, Otsuji Y. Evidence of a Vicious Cycle in Mitral Regurgitation With Prolapse: Secondary Tethering Attributed to Primary Prolapse Demonstrated by Three-Dimensional Echocardiography Exacerbates Regurgitation. *Circulation*. 2012;126(11\_suppl\_1):S214-S221.
81. Lee AP-W, Hsiung MC, Salgo IS, Fang F, Xie J-M, Zhang Y-C, Lin Q-S, Looi J-L, Wan S, Wong RHL, Underwood MJ, Sun J-P, Yin W-H, Wei J, Tsai S-K, Yu C-M. Quantitative Analysis of Mitral Valve Morphology in Mitral Valve Prolapse With Real-Time 3-Dimensional Echocardiography. *Circulation*. 2013;127(7):832-841.
82. Saito K, Okura H, Watanabe N, Obase K, Tamada T, Koyama T, Hayashida A, Neishi Y, Kawamoto T, Yoshida K. Influence of Chronic Tethering of the Mitral

- Valve on Mitral Leaflet Size and Coaptation in Functional Mitral Regurgitation. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2012;5(4):337-345.
83. Chaput M, Handschumacher MD, Guerrero JL, Holmvang G, Dal-Bianco JP, Sullivan S, Vlahakes GJ, Hung J, Levine RA, Leducq Foundation MITRAL Transatlantic Network. Mitral Leaflet Adaptation to Ventricular Remodeling: Prospective Changes in a Model of Ischemic Mitral Regurgitation. *Circulation*. 2009;120(11\_suppl\_1):S99-S103.
  84. Patel JB, Borgeson DD, Barnes ME, Rihal CS, Daly RC, Redfield MM. Mitral regurgitation in patients with advanced systolic heart failure. *Journal of cardiac failure*. 2004;10(4):285-291.
  85. Robbins JD, Maniar PB, Cotts W, Parker MA, Bonow RO, Gheorghide M. Prevalence and severity of mitral regurgitation in chronic systolic heart failure. *The American Journal of Cardiology*. 2003;91(3):360-362.
  86. Junker A, Thayssen P, Nielsen B, Andersen PE. The Hemodynamic and Prognostic Significance of Echo-Doppler-Proven Mitral Regurgitation in Patients with Dilated Cardiomyopathy. *Cardiology*. 1993;83(1-2):14-20.
  87. PORCIANI M, MACIOCE R, DEMARCHI G, CHIOSTRI M, MUSILLI N, CAPPELLI F, LILLI A, RICCIARDI G, PADELETTI L. Effects of cardiac resynchronization therapy on the mechanisms underlying functional mitral regurgitation in congestive heart failure. *European Journal of Echocardiography*. 2006;7(1):31-39.
  88. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(15):1539-1549.
  89. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NAM, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(14):1329-1338.
  90. Ruwald MH, Solomon SD, Foster E, Kutyifa V, Ruwald AC, Sherazi S, McNitt S, Jons C, Moss AJ, Zareba W. Left ventricular ejection fraction normalization in cardiac resynchronization therapy and risk of ventricular arrhythmias and clinical outcomes: Results from the multicenter automatic defibrillator implantation trial with cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT) trial. *Circulation*. 2014;130(25):2278-2286.

91. Gasparini M, Cappelleri A. Editorial: Atrial arrhythmias after cardiac resynchronization therapy: An inverse correlation with achieving 100% biventricular pacing and cardiac resynchronization therapy effectiveness. *Europace*. 2010;12(1):9-10.
92. Bach DS, Awais M, Gurm HS, Kohnstamm S. Failure of Guideline Adherence for Intervention in Patients With Severe Mitral Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(9):860-865.
93. Breithardt OA, Sinha AM, Schwammenthal E, Bidaoui N, Bs C, Markus KU, Franke A, Stellbrink C. Acute Effects of Cardiac Resynchronization Therapy on Functional Mitral Regurgitation in Advanced Systolic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(5):765-770.
94. Kanzaki H, Bazaz R, Schwartzman D, Dohi K, Sade LE, Gorcsan J. A mechanism for immediate reduction in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(8):1619-1625.
95. Ypenburg C, Lancellotti P, Tops LF, Boersma E, Bleeker GB, Holman ER, Thomas JD, Schalij MJ, Pierard LA, Bax JJ. Mechanism of improvement in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal*. 2008;29(6):757-765.
96. Leśniak-Sobelga A, Wicher-Muniak E, Kostkiewicz M, Olszowska M, Musiałek P, Klimeczek P, Banyś P, Pasowicz M, Tracz W, Podolec P. Relationship between mitral leaflets angles, left ventricular geometry and mitral deformation indices in patients with ischemic mitral regurgitation: Imaging by echocardiography and cardiac magnetic resonance. *International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2012;28(1):59-67.
97. Kwan J, Gillinov MA, Thomas JD, Shiota T. Geometric predictor of significant mitral regurgitation in patients with severe ischemic cardiomyopathy, undergoing Dor procedure: a real-time 3D echocardiographic study. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2007;8(3):195-203.
98. Magne J, Pibarot P, Dagenais F, Hachicha Z, Dumesnil JG, Sénéchal M. Preoperative posterior leaflet angle accurately predicts outcome after restrictive mitral valve annuloplasty for ischemic mitral regurgitation. *Circulation*. 2007;115(6):782-791.

99. van Bommel RJ, Marsan NA, Delgado V, Borleffs CJW, van Rijnsoever EPM, Schalij MJ, Bax JJ. Cardiac Resynchronization Therapy as a Therapeutic Option in Patients With Moderate-Severe Functional Mitral Regurgitation and High Operative Risk. *Circulation*. 2011;124(8):912-919.
100. Mihos CG, Yucel E, Capoulade R, Orencole MP, Upadhyay GA, Santana O, Singh JP, Picard MH. Impact of cardiac resynchronization therapy on mitral valve apparatus geometry and clinical outcomes in patients with secondary mitral regurgitation. *Echocardiography*. 2017;34(11):1561-1567.
101. Aquila I, Fernández-Golfín C, Rincon LM, González A, García Martín A, Hinojar R, Jimenez Nacher JJ, Indolfi C, Zamorano JL. Fully automated software for mitral annulus evaluation in chronic mitral regurgitation by 3-dimensional transesophageal echocardiography. *Medicine*. 2016;95(49):e5387.
102. Shanks M, Delgado V, Ng ACT, Van Der Kley F, Schuijf JD, Boersma E, Van De Veire NRL, Nucifora G, Bertini M, De Roos A, Kroft L, Schalij MJ, Bax JJ. Mitral valve morphology assessment: Three-dimensional transesophageal echocardiography versus computed tomography. *Annals of Thoracic Surgery*. 2010;90(6):1922-1929.