T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

NON-İSKEMİK KARDİYOMİYOPATİLİ HASTALARDA ICD ŞOKLARINI ÖNGÖRDÜRMEDE SELVESTER SKORUNUN ÖNEMİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Fazıl ARISOY

Tez danışmanı

Prof. Dr. Omaç TÜFEKÇİOĞLU

ANKARA 2019

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

NON-İSKEMİK KARDİYOMİYOPATİLİ HASTALARDA ICD ŞOKLARINI ÖNGÖRDÜRMEDE SELVESTER SKORUNUN ÖNEMİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Fazıl ARISOY

Tez danışmanı

Prof. Dr. Omaç TÜFEKÇİOĞLU

ANKARA 2019

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Fazıl ARSOY

Ankara- 2019

ÖNSÖZ

Tez çalışmam sırasında kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan değerli danışman hocam sayın Prof.Dr. Omaç TÜFEKÇİOĞLU'na ilgisini ve önerilerini göstermekten kaçınmayan Ankara Şehir Hastanesi Kardiyoloji Eğitim sorumlusu sayın Prof.Dr.Sinan AYDOĞDU'ya sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile bana sürekli destek olan başta Doç.Dr.Özlem Özcan Çelebi olmak üzere Kardiyoloji bölümündeki tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Çalışmam boyunca yardımını hiç esirgemeyen değerli arkadaşım Dr.İlke Erbay'a teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmalarım boyunca maddi manevi destekleriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan aileme de sonsuz teşekkür ederim

İÇİNDEKİLER

BEYAN i
ÖNSÖZ ii
İÇİNDEKİLER iii

TABLOLAR ve ŞEKİLLER v
KISALTMALAR vi
ÖZET viii
ABSTRACT x
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. NON-İSKEMİK KARDİYOMİYOPATİLER 3
2.1.1. Tanım ve Sınıflandırma 3
2.1.2. Epidemiyoloji 4
2.1.3. Klinik prezentasyon 5
2.1.4. Tanı 6
2.1.5. Tedavi 10
2.1.5.1. Farmakolojik tedavi 10
2.1.5.2. Farmakoloji dışı tedaviler 11
2.1.5.3. Elektriksel cihaz tedavileri 13
2.1.5.4. Cerrahi 13
2.2. İMPLANTE EDİLEBİLER KARDİYOVERTER DEFİBRİLATÖR 14
2.2.1. Çalışma düzeni, elektrot sistemleri ve uygulanması 14
2.2.2. ICD endikasyonları 17
2.2.3. Ani kardiyak ölümün sekonder önlenmesi hakkında çalışmalar 18
2.2.4. Ani kardiyak ölümün primer önlenmesi hakkında çalışmalar 19
2.2.5. Non-iskemik kardiyomiyopati hastalarında ICD'nin etkinliği 20
2.2.6. ICD uygulaması ile ilişkili komplikasyonlar 20
2.2.7. ICD şoklarında belirleyiciler 21
2.3. SELVESTER SKORU 22
3. GEREÇ ve YÖNTEM 24
3.1. Etik kurul izni 24
3.2. Çalışmanın tipi ve özellikleri 24
3.3. Çalışmanın dahil edilme kriterleri 25
3.4. Çalışmanın dışlama kriterleri 25
3.5. Çalışmada kullanılan ölçek ve yöntemler 25
3.5.1. Selvester skoru 25
3.6. İstatiksel analiz 26
4. BULGULAR 28
4.1. Sosyodemografik ve klinik özellikler 28
4.2. Kardiyak özellikler ve ICD şokları 29

4.3. Laboratuvar özellikleri 30
4.4. Uygun ICD şok alan hastalarla şok almayan hastaların sosyodemografik, klinik, kardiyak ve kateter ölçümleri açısından karşılaştırılması 31
5. TARTIŞMA 36
6. SONUÇ ve ÖNERİLER 40
7. KAYNAKLAR 41

TABLOLAR ve ŞEKİLLER

Tablo 1. Non-iskemik kardiyomiyopati sınıflaması 4
Tablo 2. Kardiyomiypatilerde semptom, bulgu, tanı ve tedavi 8
Tablo 3. ACC/AHA kalp yetmezliği tedavi rehberi 12

Tablo 4. Son rehberlere göre ICD endikasyonları 18
Tablo 5. Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri 28
Tablo 6. Hastaların kardiyak özellikleri ve ICD şokları 29
Tablo 7. Laboratuvar sonuçlarının dağılımı 30
Tablo 8. Kalp kateterizasyon bulguları 31
Tablo 9. Uygun ICD şoku alanlar ve ICD şoku almayanların sosyodemografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırılması 32
Tablo 10. Uygun ICD şoku alanlar ve ICD şoku almayanların kardiyak özellikler açısından karşılaştırılması 33
Tablo 11. Uygun ICD şoku alanlar ve ICD şoku almayanların laboratuvar özellikleri açısından karşılaştırılması 34
Tablo 12. Uygun ICD şoku alanlar ve ICD şoku almayanların PCWP, PVR ve CI açısından karşılaştırılması 35

Şekil 1. AHA kardiyomyopati sınıflaması 5
Şekil 2. Dilate kardiyomyopatili, myopalladin mutasyonu olan bir hastada (A) sol dal bloğu ve (B) sağ dal bloğunun ventriküler taşikardisi 7
Şekil 3. İmplante edilebilir kardiyoverter defibrilatör 15
Şekil 4. Hasta seçimi akış şeması 24
Şekil 5. Basitleştirilmiş Selvester skorunun hesaplanması 26
Şekil 6. Hastalarda ICD şokların dağılımı 30
Şekil 7. Uygun ICD şoku alan hastalarda Selvester skorunun ROC analizi 36

KISALTMALAR

AHA	:	American Heart Association
LVEF	:	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

ICD : İmplante edilebilir kardiyoverter defibrilatör

SCD-HeFT : Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial

MADIT : Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial

MR : Manyetik rezonans

BNP : B tipi natriüretik peptid

LVH : Sol ventrikül hipertorfisi

ESC : European Society of Cardiology

ACE : Anjiyotensin dönüştürücü enzim

ARB : Anjiyotensin reseptör blokörü

ACC : American College of Cardiology

NYHA : New York Heart Association

ECMO: Ektrakorporeal membran oksijenizasyonu

AF : Atriyal Fibrilasyon

AVID : Antiarrhythmic Versus Implantable Defibrillator

CIDS : Canadian Implantable Defibrillator Study

CASH : Cardiac Arrest Study of Hamburg

VF : Ventriküler fibrilasyon

VT : Ventriküler taşikardi

MUSTT : Multicenter Unsustained Tachycardia Trial

DINAMIT : Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial

ALTITUDE : Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints

STEMI : ST elevasyonlu Miyokardiyal enfarktüs

VKİ : Vücut kitle indeksi

Hb : Hemoglobin

Hct	:	Hematokrit
PDW	:	Platelet dağılım genişliği
MCV	:	Ortalama korpüsküler volüm
WBC	:	Beyaz küre sayısı
Na	:	Sodyum
K	:	Potasyum
KB	:	Kan basıncı
HR	:	Kalp hızı
PCWP	:	Pulmoner kapiller wedge basıncı
PVR	:	Periferik vasküler direnç
CI	:	Kardiyek indeksi

ÖZET

NON-İSKEMİK KARDİYOMİYOPATİLİ HASTALARDA ICD ŞOKLARINI ÖNGÖRDÜRMEDE SELVESTER SKORUNUN ÖNEMİ

Giriş

Ani kardiyak ölüm genel popülasyonda mortalitenin önemli bir nedenidir, aynı zamanda non-iskemik kardiyomiyopati hastalarında mortalitenin yaklaşık %30'undan sorumludur. Non-iskemik kardiyomiyopati hastalarında İmplante edilebilir kardiyoverter defibrilatörlerin (ICD) ani kardiyak ölümün primer önlenmesindeki etkinliğine dair kanıtlar iskemik kardiyomiyopati hastalarında olduğu gibi yaygın değildir. Bununla birlikte hayat kurtaran bu pahalı tedaviden hangi hastaların fayda göreceği, hangi hastaların zarar göreceği araştırılmaya devam etmektedir. ICD implantasyonunun ejeksiyon fraksiyonuna göre yapılması yaygın kabul görmüştür. İskemik kardiyomiyopatide daha önce sıkça incelenen Selvester skoru non-iskemik kardiyomiyopati hastalarında bu amaç için daha önce incelenmemiştir. Kalp yetmezliği hastalarında daha önce Selvester skorunun uygun ICD şoklarında belirleyici olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada non-iskemik kardiyomiyopati hastalarında Selvester skorunun uygun ICD şoklarındaki belirleyiciliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Kardiyoloji ünitesine 03.2018 ile 01.2019 tarihleri arasında başvuran, Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %35'in altında olan ICD impante edilmiş 131 non-iskemik kardiyomiyopati hastası çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların 12 derivasyonlu EKG kayıtları alındı ve transtorasik ekokardiyografi uygulandı. EKG verileri üzerinden basitleştirilmiş Selvester skoru hesaplandı. Ek olarak, venöz kan örneklerinden biyokimyasal ve hematolojik laboratuvar değerlendirmeleri yapıldı.Hastalar uygun şok alanlar ve şok almayanlar şeklinde iki gruba ayrıldı.

Bulgular

Hastaların yaş ortalaması 49,6 ± 13,2 yıldı. Hastaların %70,2'si erkek, %29,8'i kadındı. Hastaların %28,2'si uygun ICD şoku alırken, %8,4'ü uygunsuz şok almıştı. Ortlalama Selvester skoru 7,6 ± 3,8 idi. Uygun şok alan hastalarda Selvester skoru anlamlı derecede daha yüksekti (8,8 ± 4,6 & 7,2 ± 3,3, p=0,040). Median QRS süresi uygun şok alan hastalarda anlamlı derecede daha uzundu (130 ms & 120 ms, p=0,045). ROC analizinde, Selvester skorunun uygun şokları öngörmede belirleyici olmadığı görüldü (AUC=0,608, %95 GA 0,489-0,726, p=0,060).

Sonuç

Uygun şok alan hastalarda Selvester skoru daha yüksek bulundu. Non-iskemik kardiyomiyopati hastalarında ICD uygulanacak hastaların seçiminde tek başına olmasa da, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna ek olarak kullanılabilecek yöntemler arasında Selvester skoru yer alabilir.

Anahtar Kelimeler: Selvester Skoru, ICD, Şok, Non-İskemik Kardiyomiyopati

ABSTRACT

THE IMPORTANCE OF SELVESTER SCORE FOR PREDICTION OF ICD SHOCK IN NON-ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY PATIENTS

Introduction

Sudden cardiac death is one of the most common causes of death in general population and accounts for approximately 30% of mortality in patients with non-ischemic cardiomyopathy. The evidence to support implantable cardioverter defibrillator (ICD) in subjects with non-ischemic cardiomyopathy for primary prevention of sudden cardiac death is not robust unlike in patients with ischemic cardiomyopathy. The medical community continue to engage in efforts to delineate which of the non-ischemic cardiomyopathy patients will benefit the most and harmed minimally by this costly life- saving therapy. It is widely accepted that ICD implantation is performed according to LVEF. The Selvester score, which is frequently investigated in ischemic cardiomyopathy, has not been investigated in the field of non-ischemic cardiomyopathy. In patients with heart failure, it has previously been suggested that Selvester score is a determinant of appropriate ICD shocks. The aim of this study was to evaluate the Selvester score for determining appropriate ICD shocks in non-ischemic cardiomyopathy patients.

Material and methods

One hundred-thirty one non-ischemic cardiomyopathy patients who admitted to the cardiology unit between 03.2018-01.2019 and had ICD implantation and LVEF less than 35% were included in the study. Twelve lead ECG recordings were obtained and transthoracic echocardiography was performed in all patients. Simplified Selvester score calculated from ECG data. In addition, biochemical and hematological laboratory evaluations were performed from venous blood samples. The patients were divided into two groups: Appropriate shock and no shock.

Results

The mean age of the patients was 49.6 ± 13.2 years. 70.2% of the patients were male and 29.8% were female. 28.2% of the patients received appropriate ICD shock, and 8.4% received inappropriate shock. The mean Selvester score was 7.6 ± 3.8. Selvester score was significantly higher in patients receiving appropriate shock (8.8 ± 4.6 vs 7.2 ± 3.3, p = 0.040). Median QRS duration was significantly longer in patients receiving appropriate shock (130 ms vs 120 ms, p = 0.045). In ROC analysis, Selvester score was not determinant for the appropriate shocks.. (AUC=0.608, 95% CI 0.489-0.726, p=0.060).

Conclusion

The Selvester score was higher in patients receiving appropriate shock. In the selection of patients undergoing ICD with non-ischemic cardiomyopathy, Selvester score may be used in additon to LVEF.

Keywords: Selvester Score, ICD, Shock, Non-İschemic Cardiomyopathy

1. GİRİŞ

İskemik kardiyomiyopatiden farklı olarak non-iskemik kardiyomiyopati belirgin koroner arter hastalığı olmaksızın miyokardı etkileyen heterojen bir grup hastalıktan oluşmaktadır (1). 2006 yılında American Heart Association (AHA) tarafından non-iskemik kardimiyopatiler primer (genetik, kazanılmış ve mikst) ve sekonder olarak sınıflandırılmıştır. Dispne, egzersiz intoleransı gibi ventriküler disfonksiyon ve kalp yetmezliği bulgularıyla karaktizedir. Ayrıca, ani kardiyak ölümünün koroner arter hastalığından sonra önemli bir nedenini oluşturmaktadır (2). Non-iskemik kardiyomiyopatilerde ani kardiyak ölümün önlenmesi hakkındaki çalışmalar giderek artış göstermektedir (3,4).

Tüm non-iskemik kardiyomiyopati tipleri içerisinde ani kardiyak ölüm için kullanılan en yaygın marker LVEF'nin %35 ve altında olmasıdır. LVEF<%35 olması aynı zamanda ani kardiyak ölümün primer veya sekonder önlenmesinde kullanılan ICD implantasyonu için tercih edilen başlıca kriter haline gelmiştir. LVEF'nin %35'in altında olması non-iskemik kardiyomiyopatiden ziyade iskemik kardiyomiyopatide daha anlamlı bir belirteç olduğu anlaşılmıştır, ek olarak ICD tedavisi hakkındaki güncel çalışmalar ICD'nin sağ kalım üzerine etkisinin belirgin olmadığını göstermiştir. Bu nedenle ICD uygulanacak hastaların seçiminde başka kriterlerin arayışına gidilmiştir. ICD ile ilişkili komplikasyonlar önemli morbitite ve hatta mortalite ile sonuçlanması hasta seçimi için kullanılabilecek markerların önemini arttırmıştır (5).

The Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) ve Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT-II) çalışmasında ICD implantasyonunun ani kardiyak ölümü azalttığı gösterilmiştir, diğer taraftan hastaların sadece küçük bir kısmının uygun şok aldığı, çoğu hastanın uygun şok almadığı gösterilmiştir (6,7). Uygun olmayan şoklar ise sonraki çalışmalarda mortaliteyle ilişkilendirilmiştir (8,9). Ek olarak uygun şok almayan hastalar aynı zamanda ICD'nin komplikasyonlarına da maruz kalmaktadır (10). Potansiyel ICD adaylarının belirlenmesi için daha iyi risk sınıflaması yapacak, uygun ICD şoklarını öngörecek bir yöntemin geliştirilmesi maliyet-etkinliği arttıracaktır.

Kardiyomiyopati tipleri arasında yaşamı tehdit eden ventriküler aritmilerin gelişmesi başlıca miyokardiyal skar ile ilişkilendirilmiştir. Bu ilişki iskemik kardiyomiyopatide daha önce detaylıca incelenmiştir, non-iskemik kardiyomiyopati hastalarında da bu ilişkiyi inceleyen çalışmalar hız kazanmıştır (5). Non-iskemik kardiyomiyopati hastalarında, kardiyak MR ile miyokard skarlarının incelendiği bir çalışmada geç dönemde kontrast tutulumu ile belirlenen miyokardiyal skar dokusunun kalp yetmezliği için hospitalizasyon, ICD şoku ve kardiyak ölüm için riski 8 kat arttırdığı gösterilmiştir (11). Ancak kardiyak MR gibi yöntemlerin ulaşılabilirliği zor olup, önemli bir maliyet gerektirmektedir. Bu nedenle non-iskemik kardiyomiyopati hastalarında ani kardiyak ölüm ve ICD şoklarını öngörecek daha ucuz, kolay uygulanabilir ve ulaşılabilir yöntemlere ihtiyaç vardır.

Selvester QRS skoru 1980'lerde oluşturulan, 12 derivasyonlu EKG ile belirlenebilen miyokardiyal skarın lokalizasyonu ve boyutu hakkında bilgiler veren bir skorlamadır (12). İskemik kardiyomiyopatide sıkça araştırılan Selvester skoru non-iskemik kardimiyopati alanında yeterli düzeyde incelenmemiştir. Yakın zamanda non-iskemik dilate kardiyomiyopati hastalarında Selvester skorunun kardiyak olayların gelişimde belirleyici olduğu ifade edilmiştir (13). Kalp yetmezliği hastalarında Selvester skorunun uygun ICD şoklarında belirleyici olduğu daha önce ileri sürülmüştür (14).

Çalışmamızda bu nedenle non-iskemik kardiyomiyopati hastalarında ICD şoklarını öngörmede Selvester skorunun etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Kalp yetmezliği miyokarddaki yapısal veya fonksiyonel bir defektten kaynaklanan ve kanın ejeksiyonu ve ventriküler dolumun bozulması ile sonuçlanan klinik bir sendromdur. Gelişmiş ülkelerde önemli ekonomik ve sosyal yüke neden olan majör bir halk sağlığı sorunudur. Yaşanan modern gelişmelere rağmen, kalp yetmezliği reküren hospitalizasyon ve mortalitenin önemli bir nedenidir (13). En sık kalp yetmezliği nedenleri sol ventriküler miyokard fonksiyonunun azalmasıdır, ancak perikard, miyokard ve endokardın disfonksiyonu da kalp yetmezliği ile sonuçlanmaktadır. Toplumu önemli oranda etkileyen kalp yetmezliğinin önde gelen nedenlerinden birisini non-iskemik kardiyomiyopatiler oluşturmaktadır (15).

2.1. NON-İSKEMİK KARDİYOMİYOPATİLER

2.1.1. Tanım ve Sınıflandırma

Non-iskemik kardiyomiyopatiler miyokardiyal patolojiyi açıklayacak koroner arter hastalığı, konjenital kalp hastalığı, kapak hastalığı ve hipertansiyon olmadan kalp kasında izlenen yapısal ve fonksiyonel anormallikleri içeren miyokard hastalıkları şeklinde tanımlanmaktadır (16). 1980 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kardiyomiyopatileri "nedeni bilinmeyen kalp kası hastalıkları" şeklinde tanımlayarak, hipertansiyon, iskemik kalp hastalıkları ve valvüler hastalıklarla meydana gelen kardiyomiyopatileri dışlamıştır (17). 2006 yılında ise American Heart Association tarafından kardiyomiyopatiler tekrar tanımlanarak sınıflandırılmıştır. AHA kardiyomiyopatileri "sıklıkla genetik nedenlerin oluşturduğu çeşitli nedenlerle ortaya çıkan, miyokardın mekanik ve/veya elektriksel disfonksiyonu ile ilişkili heterojen bir grup hastalık" şeklinde tanımlamıştır. Kardiyomiyopatiler kalbe özgü olabildiği gibi, sistemik bir hastalığın uzantısı da olabilir. Başlıca iki gruba ayrılan kardiyomiyopatiler primer kardiyomiyopatiler (başlıca kalbi etkileyen) ve sekonder kardiyomiyopatiler (diğer organ tutulumunun eşlik ettiği) şeklinde ikiye ayrılmaktadır. Primer kardiyomiyopatiler ise genetik, mikst, ve kazanılmış olarak ayrılmaktadır. Tablo 1'de non-iskemik kardiyomiyopati sınıflamasına yer verilmiştir (18).

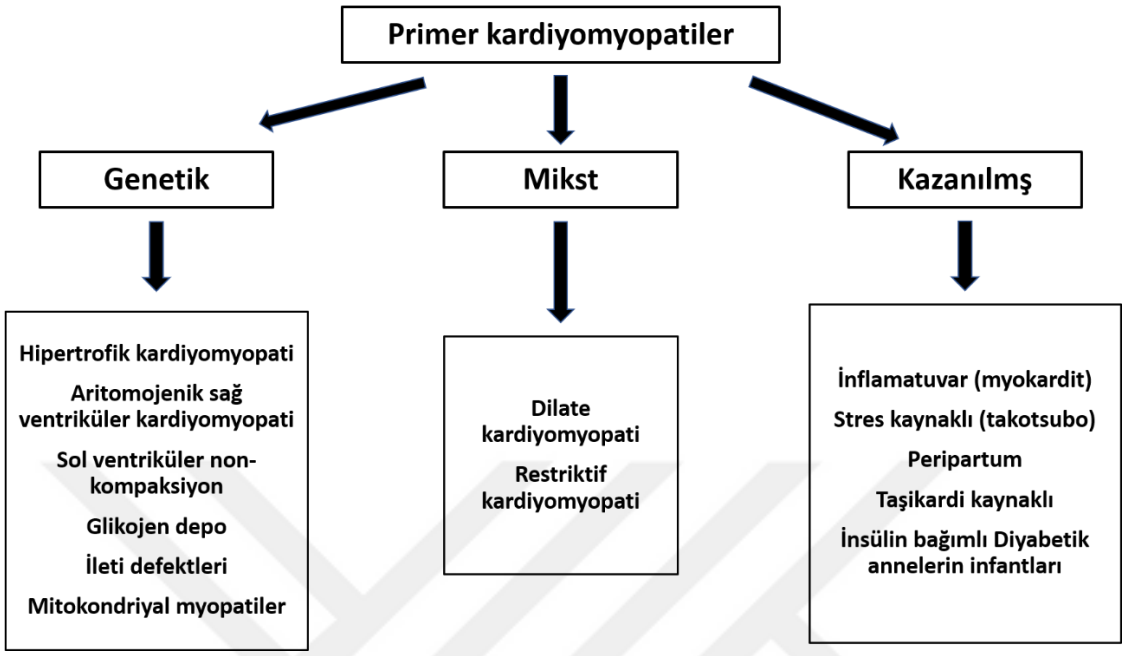
2.1.2. Epidemiyoloji

En sık görülen non-iskemik kardiyomiyopatiler dilate kardiyomiyopati, hipertrofik kardiyomiyopati, restriktif ve aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopatidir. Bunlar içerisinde ise dilate kardiyomiyopati en sık görülen form olup, yetişkinlerdeki prevelansı 5/100,000, çocuklardaki prevelansı 0,57/100,000'dir (19,20). Koroner arter hastalığı ve hipertansiyondan sonra kalp yetmezliğinin en sık nedenini oluşturmaktadır. Atletlerde en sık ani ölüm nedeni olan hipertorfik kardiyomiyopati otozomal dominant bir kalıtım paterni göstermektedir. Restriktif kardiyomiyopati ve aritmojenik sağ ventriküler kardimiyopati ise oldukça nadir görülmektedir (18,21).

Tablo 1. Non-iskemik kardiyomiyopati sınıflaması

Primer kardiyomiyopati		**Sekonder kardiyomiyopati**	
Genetik	Hipertrofik	**İnfiltratif**	Amiloidozis
	Aritmojenik sağ ventriküler displazi		Gaucher hastalığı
	Sol ventriküler non-compaction		Hurler hastalığı
	Glikojen depo hastalığı		Hunter hastalığı
	Mitokondriyal	**Depo**	Hemokromatozis
	İyon kanalı hastalığı (uzun QT sendromu, Brugada)		Glikojen depo hastalığı
	İletim defektleri		Fabry
Mikst	Dilate kardiyomiyopati		Niemann-Pick
	Restriktif kardiyomiyopati	**Toksisite**	Ağır metal toksisitesi
Kazanılmış	Stress kardiyomiyopatisi (tako-tsubo)		İlaç, kimyasal
	Taşikardi kardiyomiyopatisi	**Endomiyokardiyal**	
	İnsülin bağımlı annelerin infant kardiyomiyopatisi	**İnflamatuvar**	Sarkoidozis
	İnflamatuvar (myokardit)	**Endokrin**	Diyabet
	Peripartum		Hiper-, hipotiroidizm,
		Nöromusküler	
		Nutrisyonel	
		Otoimmün	

Primer kardiyomiyopatiler AHA sınıflamasına göre şekil 1'de şematize edilmiştir (22).



Şekil 1. AHA kardiyomyopati sınıflaması

2.1.3. Klinik prezentasyon

Erken evrelerde kardiyomiyopatiler asemptomatik olabilmesine rağmen semptomların çoğu kalp yetmezliği ile ilişkilidir. Kalp yetmezliğinin başlıca semptomları nefes darlığı, yorgunluk, öksürük, ortopne, paroksismal noktürnal dispne ve ödemdir. Bu prezentasyon dilate kardiyomiyopati hastalarında daha belirgindir. Kardiyomiyopati hastalarında yaşam beklentisi altta yatan etiyolojiye göre değişmesine rağmen kalp yetmezliği gelişen çoğu hastada mortalite oranı ilk yılda %20, sekizinci yılda %80'dir (21). Hipertrofik kardiyomiyopati hastaları kalp yetmezliği ile prezente olabilmesine rağmen, ilk semptom ani kardiyak ölüm de olabilir. Hipertrofik kardiyomiyopatili çoğu hastada mitral kapağın anterior hareketi ile oluşan dinamik bir obstrüksiyon mevcuttur (23). Resktriktif kardiyomiyopati diastol sırasında kötü dolum sonucunda diastolik kalp yetmezliği ve klasik kalp yetmezliği semptomları ile karakterize olup, ilerleyen dönemlerde sistolik kalp yetmezliği de gelişen bir kardiyomiyopati tipidir. Senkop görülebilmesine rağmen, ani ölüm nadirdir (24). Aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopatide ise kalp yetmezliği semptomları nadirdir. Primer

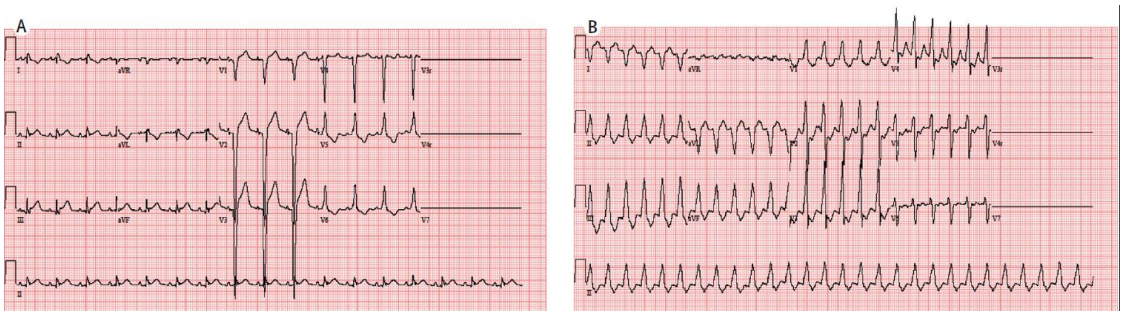
semptomlar senkop, atipik göğüs ağrısı ve ventriküler taşikardidir (25). Ayrıca genetik nedenlerden ötürü kütanöz lezyonlar görülebilmektedir. Sık görülen non-iskemik kardiyomiyopati çeşitlerinde izlenen klinik prezentasyonlar Tablo 2'de özetlenmiştir (26).

2.1.4. Tanı

Kardiyomiyopati hastalarının en sık klinik bulgusu kalp yetmezliğidir. Kalp yetmezliğinin altında yatan nedenlerin araştırılması için kapsamlı bir öykü, fizik muayene, temel laboratuvar analizleri (B tipi natriüretik peptid vb.), ekokardiyografi, EKG ve akciğer grafisi değerlendirilmelidir (27). Kalp yetmezliğinde artan volüm ve dolum basıncına yanıt olarak ventriküller kan dolaşımına BNP sekresyonu yapmaktadır (28). Plazmada kolayca ölçülen bu nörohormonun akut dispnesi olan hastalarda kalp yetmezliği tanısı için oldukça sensitif ve spesifik olduğu gösterilmiştir (29). Bununla birlikte, "The Heart and Soul" çalışmasında bilinen koroner arter hastalığı olan asemptomatik hastalarda kullanışlı bir test olmadığı ifade edilmiştir (30). Kalp yetmezliğinin şiddetine bağlı olarak sıklıkla B-tipi natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal BNP yükselebilir (29). Dilate kardiyomyopatisi olan çocuklarda 300 pg/mL üzrindeki BNP seviyeleri kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış, transplantasyon ve ölüm ile ilişkilidir (31).

Kardiyomiyopatiden şüphelenilen hastalarda diğer anahtar tanısal modalite ekokardiyografidir. Dilate kardiyomiyopatide, normal veya azalmış duvar kalınlığı ve sistolik disfonksiyon ile birlikte ventriküler çemberlerin genişlediği görülmektedir (23). EKG'de ise sol ventrikül hipertrofisi izlenecektir. Ailesel idiopatik dilate kardiyomiyopati hastalarında ACC/AHA kalp yetmezliği rehberleri ekokardiyografi ve EKG ile birinci derece akrabaların taranmasını, mümkün olduğunda kardiyovasküler genetik merkeze yönlendirilmelerini önermektedir (27).

Dilate kardiyomiyopati hastalarında EKG'de spesifik olmayan repolarizasyon anormallikleri izlenmektedir. Lateral göğüs derivasyonlarında sol ventrikül hipertrofisi, patolojik Q dalgası ve kötü R dalga progresyonu görülebilir. PR intervalinin uzaması lamin, emerin ve SCN5A mutasyonları nedeniyle kardiyomyopatinin ilk manifestasyonu olabilir. Diğer iletim anomalileri içerisinde atrioventriküler blok, sol dal bloğu ve sol anterior hemiblok yer almaktadır (Şekil 2) (32-34).



Şekil 2. Dilate kardiyomyopatili, myopalladin mutasyonu olan bir hastada (A) sol dal bloğu ve (B) sağ dal bloğunun ventriküler taşikardisi

Dillate kardiyomiyopatide, akciğer grafisinde kardiyomegali izlenirken, nadiren pulmoner ödem görülebilir. Ekokardiyografide global sol venrikül hipokinezisi tipik bulgudur, ancak bölgesel duvar anomalileri de izlenebilir. Kardiyomyopati ani gelişmişse sol ventrikül ve atriyal dilatasyon hafif şiddetlidir. Sağ ventriküler tutulum değişik derecelerde izlenebilir. Anüler dilatasyon nedeniyle intrakardiyak trombus ve fonksiyonel mitral regürjitasyon görülebilir. Doppler parametreleri diastolik disfonksiyonun şiddetinin belirlenmesinde yardımcıdır (35).

Ventriküler volüm, duvar kalınlığı, kontraktil fonksiyonlar ve doku özelliklerinin gösterilmesinde kardiyak MR değerlidir. Gecikmiş gadolinyum tutulumu myokardiyal nekrozise ve skar dokusuna işaret etmektedir. Ödem (T2 intensite artışı) ve hiperemi (erken gadolinyum tutulumu) ile birlikte nekroz ve skar (geç gadlinyum tutulumu) izlendiğinde myokardiyal inflamasyon dikkate alınmalıdır (36). Perikardiyal efüzyon varlığı myokardit tanısını desteklemektedir (37).

Tablo 2. Kardiyomiypatilerde semptom, bulgu, tanı ve tedavi

Tip	Semptom/Bulgu	Tanı	Tedavi
Dilate	Nefes darlığı, yorgunluk, öksürük, ortopne, paraksismal nokturnal dispne, ödem	EKG'de sol ventrikül hipertrofisi (LVH) Ekokardiyografide ventriküllerin genişlemesi, normal veya azalmış duvar kalınlığı, sistolik disfonksiyon	2005 ACC/AHA kalp yetmezliği rehberlerini temel alan farmakoterapi, kardiyak resenkronizasyon terapisi, implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör (ICD), cerrahi revaskülarizasyon, sol ventriküler destek cihazı, tuz kısıtlama, sigara bırakma, kardiyak rehabilitasyon
Hipertorfik	Dilate kardiyomiyopatiye ek olarak ani kardiyak ölüm	EKG'de LVH, geniş QRS, Q dalgası, sık T dalga inversiyonu Ekokardiyografide ventriküler volümün azalması ile birlikte nedeni bilinmeyen LVH	2005 ACC/AHA kalp yetmezliği rehberlerini temel alan farmakoterapi, septal miyomektomi, biventriküler pace,septal alkol ablasyonu, ICD
Restriktif	Pulmoner konjesyon, egzersiz dispnesi, kardiyak outputun azalması, senkop	EKG'de LVH Ekokardiyografide biatriyal genişleme, normal veya azalmış ventriküler volüm, normal sol ventrikül duvar kalınlığı, normal sistolik fonksiyon, ventriküler dolumun bozulması	Şelasyon tedavisi, flebotomi, kemik iliği transplantasyonu, tuz kısıtlama, ICD, kardiyak transplantasyon
Aritmojenik sağ ventriküler	Senkop, atipik göğüs ağrısı, ventriküler taşikardi	EKG'de anormal repolarizasyon, QRS sonunda küçük amplitüdlü potansiyeller (epsilon) Ekokardiyografide segmental duvar anomalisi, elektrofizyolojik testler, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme	Beta-bloker, antiaritmik, kateter ablasyonu, ICD, kardiyak tarnsplantasyon

Hipertofik karidyomiyopati hastalarında ekokardiyografide ventrikül çember volümünde azalma ile birlikte etiyolojisi bilinmeyen sol ventrikül hipertrofisi izlenmektedir (18). EKG'de geniş QRS kompleksi ve koroner arter hastalığı öyküsünün olmadığı Q

dalgaları ve sık T dalgası inversiyonu gibi sol ventrikül hipertrofisi bulguları görülmekedir. Valsalva ve dik pozisyonda artan, sol sternum kenarında belirginleşen sert bir üfürüm duyulabilir. ACC ve European Society of Cardiology hipertorfik kardiyomiyopatisi olan hastaların birinci derece akrabalarının 12-18 yaşları arasında yıllık olarak fizik muayene, EKG ve ekokardiyografi ile değerlendirilmesini önermektedir (23).

Restriktif kardiyomiyopati hastalarında, ekokardiyografide normal veya azalmış ventriküler volümle birlikte biatriyal genişleme izlenmektedir, sol ventrikül duvar kalınlığı ve sistolik fonksiyonlar normalken, ventriküler dolum bozulmuştur. EKG'de sol ventriküler hipertrofi bulgularına rağmen voltaj düşüklüğü mevcuttur (18).

Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisinin tanısal değerlendirmesi diğer kardiyomiyopati formlarından farklıdır. Ekokardiyografide tipik olarak duvar hareket anomalilerinin eşlik edebildiği, global veya segmental duvar anomalileri izlenmektedir. EKG'de QRS kompleksinin sonunda anormal repolarizasyon ve küçük amplitüd potansiyeli görülmektedir. Tanı ani aritmi, senkop ve kardiyak arest nedeniyle daha önceden değerlendirilen elektriksel, fonksiyonel ve anatomik anormalliklerle koyulmaktadır. Alternatif olarak tanı için kardiyak manyetik rezonans görüntüleme kullanılabilir (18).

Duchenne musküler distrofisi gibi genetik olarak bilinen kardiyomyopatisi olan çocuklarda elektrokardiyografi, doku Doppler görüntüleme ve kardiyak MR tipik dilate kardiyomyopati fenotipi gelişmeden önce myokardiyal disfonksiyon erken dönemde gösterilebilir (38,39).

Histolojik bulgular içerisinde fibrozis ve myosit hasarının eşlik edebildiği irregüler myosit hipertrofisi yer almaktadır. Lenfosittik infiltratlar post-viral veya immünite aracılı inflamasyona işaret etmektedir. Viral hasar mekanizmalarının değişkenlik göstermesi ve muhtemel örnekleme hataları nedeniyle histolojik bulguların olmaması myokardit tanısını dışlamamaktadır. PCR inflamatuvar değişiklikler gerilediğinde dahi myokardiyumdaki viral genomu gösterebilir. Kardiyak histolojik inceleme sarkoidozis veya hemakromatozis gibi spesifik bozuklukların tanımlanmasında yardımcıdır. Anormal mitokondri, lizozom veya myokardiyal inklüzyonlar spesifik metabolik ve depo hastalıklarına işaret edebilir. Tedaviyi etkileyecek spesifik bir tanıdan şüphelenildiğinde endomyokardiyal biyopsi yapılabilir ve yeni başlangıçlı kalp yetemzliği, ventriküler aritmi veya Mobitz tip II ikinci ve üçüncü derecede atriyoventriküler kalp bloğu olan kardiyomyopati hastalarında biyopsi tanı için daha kullanışlıdır (40).

İdiopatik kardiyomyopati hastalarının yaklaşık %35'inde ailesel ve genetik paternler aydınlatılmıştır (41). Genetik geçişli kardiyomyopatiler sıklıkla otozomal dominant paternle kalıtılan ailesel kardiyomyopati şeklindedir, otozomal resesif, X'e bağlı ve mitokondriyal kalıtım paternleri daha nadirdir (42). Dilate kardiyomyopati ile ilişkili genetik nedenler çok çeşitli olup, genellikle sarkomer, sitoskleton, çekirdek zarı, transkripsiyon yolakları ve mitokondriyal proteinlerle ilişkili genlerdeki mutasyonlar sonucunda görülmektedir. Genetik nedenler klinik ve fonksiyonel olarak predominant kardiyak fenotipte olanlar, nöromusküler hastalıkla ilişkili olanlar ve bir sendromun parçası olarak dilate kardiyomyopati görülenler şeklinde sınıflandırılabilir (40).

2.1.5. Tedavi

Yerleşmiş dilate kardiyomyopati hastalarında tedavi kalp yetmezliği ve aritmileri hedeflemektedir. Bu nedenle tedavide ACC/AHA kalp yetmezliği rehberleri takip edilmektedir. Özellikle dirençli veya reküren atriyal fibrilasyon hastalarında tromboembolilerin önlenmesi ve tedavisi de hastaların yönetimi içerisinde yer almaktadır. Ejeksiyon fraksiyonu azalmış semptomatik kalp yetmezliğinin farmakolojik tedavisi kalp yetmezliği rehberlerinde kapsamlı olarak yer almaktadır (43-45). Akut dekompanse kalp yetmezliğinin tedavisi sağ kalımı arttıran henüz bir ilaç olmadığı için hala araştırma alanları içerisindedir. En sık uygulanan tedavi iv. Furosemid tedavisi olmakla birlikte, uygun doz ve uygulama yolu hakkında uzlaşı sağlanamamıştır (46). Yanıt alınamayan hastalarda sublingual veya intravenöz gliseril trinitrat pulmoner konjesyonun azaltılması için tercih edilebilir. hipotansif hastalarda kan basıncı stabilize etmek amacıyla pozitif inotropik veya presör ajanlar kullanılabilir. Klinik çalışmalarda çok sayıda vazodilatatör, natriüretik veya inotropik ajan incelenmektedir, ancak çoğu vakada istenen sonuçlar alınamamaktadır (47). Çalışmalarda umut vaad eden ajanlar içerisinde relaksin, ularitid ve omecantiv mecarbil yer almaktadır (48,49).

2.1.5.1. Farmakolojik tedavi

Sağ kalımı arttırdığı, hastaneye yatış oranlarını azalttığı geniş ölçekli çalışmalarda gösterilen tedaviler birinci basamak tedavileri oluşturmaktadır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri (veya öksürük gibi yan etkiler nedeniyle ACE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalarda anjiyotensin reseptör antagonistleri), B blokerler tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Mineralokortikoid antagonistleri ve If kanal inihibitörü olan ivabradinin özellikle ACE inhibitörleri veya B blokerlerle kombine edildiğinde sağ kalım ve hastaneye

yatış açısından gelişme sağladığı ifade edilmiştir (50-52). Sacubitril-valsartanın (kombine anjiyotensin reseptör-neprilizin inhibitörü) sadece ACE inhibitörüne kıyasla kronik kalp yetmezliğinde mortalite ve hastaneye yatışta daha belirgin etki gösterdiği hakkında kanıtlar bulunmaktadır (49). Semptomların kontrolünde sıklıkla loop diüretikleri tercih edilmektedir, fakat sağ kalım üzerindeki etkileri belirgin değildir. Dirençli atriyal fibrilasyon veya direçli kalp yetmezliği olan hastalarda digoksin önerilebilir (53). Bahsedilen bu tedaviler ejeksiyon fraksiyonu azalmış kalp yetmezliği olan hastalara önerilen genel tedavilerdir, bununla birlikte spesifik genetik tanılı ailesel kardiyomyopatili hastalara önerilen spesifik tedaviler de bulunmaktadır. SCN5A genindeki mutasyonla ilişkili dilate kardiyomyopati hastaları konvansiyonel tedavilere kötü yanıt vermektedir, ancak amiodaron veya flecainid gibi sodyum kanal blokajı yapan tedavilere iyi yanıt alınmaktadır (54-56). Kalp yetmezliğinde ACC/AHA rehberleri tablo 3'te özetlenmiştir (27). Hipertrofik kardiyomiyopati hastalarının çoğunda diastolik disfonksiyon olması ve daha yüksek dolum basıncı gerekmesi nedeniyle diüretikler dikkatli kullanılmalıdır (23). İlaç tedavisine yanıt alınamadığında tedavi hastada obstriktif veya non-obstriktif olup olmadığına göre değişmektedir. Maksimal medikal tedaviye yanıt alınamayan non-obstrüktif son dönem hastalıkta kalp transplantasyonu düşünülebilir, bu duurm çoğu hipertrofik kardiyomiyopati hastasında karşılaşılmaktadır (57). Obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati hastaları septal miyomektomiden, biventriküler pace veya septal alkol ablasyonunda fayda görebilmektedir. Ani ölüm riski yüksek hastalarda ICD gerekebilmektedir (23).

Resrtiktif kardiyomiyopati tedavisi altta yatan süreç nedeniyle zordur. Hastalığın spesifik formlarına bağlı olarak şelasyon tedavisi, flebotomi, kemik iliği transplantasyonu, tuz kısıtlama ve ICD tedavisi tercih edilebilmektedir (58). Çocuklarda restriktif kardiyomiyopati primer olarak idiopatiktir. Transplantasyon tedavi seçenekleri içerisindedir. Sıklıkla tanının ilk dört yılı içerisinde gerekmektedir (59).

Aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopatide farmakolojik tedavi aritminin bastırılması, sotalol gibi betablokerler, amiodaronu içermektedir (60). Bununla birlikte ritim kontrol müdahalelerine yanıt alınamayan hatsalarda kateter ablasyonu, ICD ve kardiyak transplantasyon tercih edilebilmektedir (25).

2.1.5.2. Farmakoloji dışı tedaviler

Farmakoloji dışı tedaviler içerisinde sıvı ve tuz kısıtlama yer almaktadır. Yaygınca önerilmesine rağmen bu konu hakkındaki kanıtlar sınırlıdır (44,47). Sağ kalıma etkisi az olan

egzersiz tedavilerinin yaşam kalitesini arttırdığı gösterilmiştir (61). Hastaların önemli bir kısmını etkileyen uyku ilişkili nefes bozukluklarında non-invazif vantilatör desteği tercih edilebilmektedir (62). Kronik kalp yetmezliği hastalarında hastanın multidisipliner bir kalp yetmezliği servisinde takibi ile mortalite ve hastaneye kabulün azaldığı gösterilmiştir (63,64).

Tablo 3. ACC/AHA kalp yetmezliği tedavi rehberi

Kalp yetmezliği riski		**Kalp yetmezliği**	
Evre A	**Evre B**	**Evre C**	**Evre D**
Kalp yetmezliği semptomları veya yapısal kalp hastalıı olmayan ancak kalp yetemzliği için riskli hastalar	Kalp yetmezliği semptom ve bulgusu olmayan yapısal kalp hastalığı olanlar	Kalp yetmezliği semptomları olan yapısal kalp hastalığı olanlar	Özel müdahale gerektiren dirençli kalp yetmezliği
Örnek hasta grubu: Hipertansiyon Obezite Diyabet Metabolik hastalık KArdiyomiyopati için aile öyküsü KArdiyotoksik ajan kullanan hastalar	**Örnek hasta grubu:** Myokard enfaktüsü geçiren Sol ventrikül remodeling Asemptomatik valvüler hastalık	**Örnek hasta grubu:** Bilinen yapısal kalp hastalığı olanlar ve nefes darlığı, yorgunluk ve egzersiz toleransının azalması	**Örnek hasta grubu:** Maksimal medikal tedaviye rağmen istirahatte belirgin semptomu olanlar
Tedavi amacı Hipertansiyon ve lipid bozukluklarının tedavisi Sigara bırakma, düzenli egzersiz, alkol alımının azaltılması, metabolik sendromun kontrolü **İlaçlar:** ACE inhibitörü ve ARB	**Tedavi amacı** Evre A'da belirtilen amaçlar **İlaçlar:** ACE ve ARB Beta bloker Belirli hastalarda ICD	**Tedavi amacı** Evre A ve B'deki tüm önlemler Diyette tuz kısıtlaması **Rutin kullanılan ilaçlar:** Diüretikler, ACE, Beta bloker **Belirli hastalarda kullanılan ilaçlar:** Aldosteron antagonisti, ARB, Dijital, hidralazin, nitratlar Belirli hastalarda ICD, biventriküler pace	**Tedavi amacı** Evre A, B ve C'deki önlemler Hastaya göre karar verilen bakım yöntemleri Kalp transplantasyonu, kronik inotrop tedavisi, kalıcı mekanik destek, deneysel ilaç ve cerrahiler

2.1.5.3. Elektriksel cihaz tedavileri

İmplante edilebilir elektriksel cihaz tedavileri ventriküler taşiaritmilerin önlenmesi ve tedavisi, semptomatik bradiaritmilerin tedavisi ve kardiyak resenkronizasyonu hedeflemektedir. Ventriküler fibrilasyon veya semptomatik ventriküler taşikardi geçiren hastalarda implante edilebilir cardiverter defibrilatör (ICD) endikasyonu bulunmaktadır. İskemik olmayan dilate kardiyomyopati hastalarında primer önleme amacıyla ICD implantasyonu ani kardiyak ölüm riskini azaltmasına rağmen genel sağ kalım açısından belirgin katkı sağlamamaktadır (65,66). ICD bölümünde bu konuya daha geniş yer verilmiştir.

Kardiyomyopati hastalarında semptomatik bradikardi nedeniyle pace gerekebilmektedir. Geleneksel sağ ventriküler pace dilate kardiyomyopati riski olan hastalarda kalp yetmezliğini hızlandırabilir, sol ventriküler senkron bozukluğunu tetikleyebilir (67,68). Bu nedenle dilate kardiyomyopati ve bradikardisi olan hastalara biventriküler pace önerilmektedir. Kardiyomyopatisi olan hastalarda biventriküler pace için en sık önerilen endikasyon, sıklıkla EKG'de sol ventriküler dal bloğu ile kendini gösteren sol ventriküler senkronizasyon bozukluğudur (69).

2.1.5.4. Cerrahi

Kardiyomyopati hastalarda uzun süreli mekanik dolaşım desteği ve kalp transplantasyonu iki majör cerrahi seçenektir. Bununla birlikte, mitral regürjitasyon, sol ventriküler remodelling ve progresif ventriküler dilatasyonun önlenmesi için cerrahi uygulanabilmektedir. Bu yöntemlerin sağ kalımı üzerindeki etkisi ise belirgin değildir (70,71).

2.1.5.4.1. Kalp transplantasyonu

Kardiyomyopati hastaları kalp translantasyonu yapılan en büyük hasta grubunu oluşturmaktadır. Kronik kalp yetmezliği hastalarına kıyasla kardiyomyopati hastaları daha az komorbiditesi olan daha genç hastalardır. Optimal medikal ve cihaz tedavisine rağmen, dirençli, fazla semptomatik kalp yetmezliği (NYHA evre III-IV) olan kardiyomyopati hastaları kalp transplantasyonuna aday hastalardır. Kalp transplantasyonu adaylarında transplantasyonsuz sağ kalım sıklıkla iki yıl altındadır, transplantasyonla sağ kalım yetişkinlerde 10 yılı, infantlarda 20 yılı geçebilmektedir (72,73).

2.1.5.4.2. Mekanik destek

Kardiyojenik şok veya dirençli ileri evre kronik kalp yetmezliği hastalarının tedavisinde akut veya uzun süreli sirkülatuvar destek cihazları kullanılabilmektedir. Hem yetişkinlerde hem de çocuklarda en sık tercih edilen cihaz ektrakorporeal membran oksijenizasyonudur (ECMO) (74).

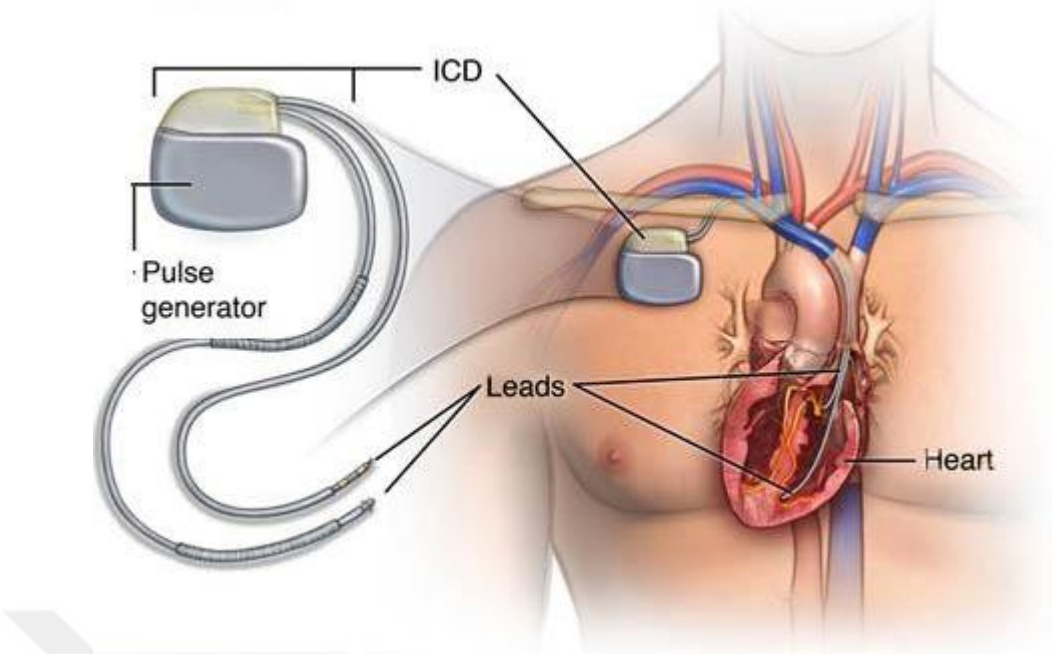
2.2. İMPLANTE EDİLEBİLER KARDİYOVERTER DEFİBRİLATÖR

İmplante edilebilir kardiyoverter defibrilatör (ICD) günümüzde hayatı tehdit edici ventriküler aritmiden dolayı, ani kardiyak ölüm yönünden yüksek risk taşıyan hastalara implante edilen küçük elektronik bir cihazdır. ICD tedavisi; yüksek riskli kardiyovasküler hastalığı olan, iskemik kalp hastalığı, kardiyomiyopati, konjestif kalp yetmezliği ve yeni başlayan ventriküler aritmileri olan hastalarda kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümleri azaltmaktadır (75).

ICD kavramı 1960'larda gündeme gelmiştir, ilk ICD ise 1980'de takılmıştır. 1990'lı yıllarda ise ICD hakkında ilk randomize çalışma gerçekleştirilmiştir. 1990-2000 yılları arasında yayınlanan randomize kontrollü çalışmalar ICD tedavisinin ani kardiyak ölümün primer ve sekonder önlenmesinde yararlı olduğu gösterilmiştir (76).

2.2.1. Çalışma düzeni, elektrot sistemleri ve uygulanması

ICD sistemleri bellek, güç kaynağı ve elektronik devre olmak üzere, bir jeneratör ve elektrotlardan oluşmaktadır (77). Jeneratör yüksek enerji elektrotu görevi gören bir kasadır, sıklıkla titanyum alaşımdan üretilmiştir, bu kasa içinde batarya, kapasitör, mikroişlemciler, hafıza çipleri ve enerji çeviricileri bulunmaktadır. Mikroişlemciler, sistemin alt bölümleri arasındaki ilişkiyi koordine etmektedir. Okunabilir bellekte aletin genel fonksiyonel özelliklerini belirleyen talimatlar yer almakta olup her hasta için özelleştirilmiş tanısal bilgiler rastgele ulaşılan yan bellekte depolanır. Elektrotların kısa sürede şarj olması için yüksek güce ihtiyaç vardır. Bu güç sarmal yapıdaki elektrotlardan meydana gelen geniş yüzey alanı ile sağlanabilmektedir. Bu düzenek sayesinde herhangi bir şok ihtiyacında, bataryanın en önemli görevi olan defibrilasyon için yüksek enerji sağlanabilmektedir. İlk ICD'lerde yaklaşık 8000 j enerji depolayabilen bataryalar kullanılırken, günümüzde 18000 j enerji depolayabilen lityum / gümüş vanadyum oksit bataryaları tercih edilmektedir (78). Bataryanın ömrü kullanım sıklığına (şok sıklığı) bağlı olarak değişmektedir, genellikle 5-9 yıl arasında değişmektedir (79).



Şekil 3. İmplante edilebilir kardiyoverter defibrilatör

Elektrot sistemleri gerektiğinde pacing yapabilen, taşikardinin algılanmasını ve gerektiğinde şok ile uyarılmasını ve normal ritmin sağlanmasını sağlayan birimlerdir. Günümüzde venöz yolla takılan endokardiyal elektrot sistemleri kullanılmaktadır, ancak daha önceki dönemlerde torakotomi ile uygulanan epikardiyal elektrot sistemleri kullanılmaktaydı. Daha önceden torakotomi yöntemiyle takılan epikardiyal elektrotlarla işlem ilgili ölüm oranları %5'ten büyükken günümüzde bu oran venöz yolla yapılan endokardiyal implantasyon uygulamaları ile %1'in altına inmiştir. Elektrotlar, yerleştirilmesi için subklaviyen, aksiller ve sefalik venöz yollar kullanılmaktadır (80).

Şoklar elektrot içindeki sağ ventrikül seviyesindeki bir bobin ile jeneratör kasası arasında iletilir. Bugün kullandığımız elektrolarda, vena kava süperior seviyesinde ikinci bir bobin vardır ve bu sayede elde edilen iki yönlü şok vektörü ile defibrilasyonun etkinliği arttırılmaktadır (81). İki odacıklı pacing yapabilmek için sağ atriyum pacing elektrotuna, biventriküler pacing yapabilmek için ise koroner sinüs pacing elektrotuna gerek vardır. Bazı ICD'lerde atriyal fibrilasyona (AF) yönelik kardiyoversiyon şokları veya taşikardi önleyici ya da tedavi edici pace özelliği gibi supraventriküler taşikardiler (SVT) içinde elektriksel tedavi özelliği bulunmaktadır (82). Ventriküler aritmilerin vena kava süperior şok sarmalı aracılığı ile sağlanabileceği gibi koroner sinüse bir sarmal elektrotun eklenmesiyle de sağlanabilmektedir (83,84). Çoğu ICD sisteminde jeneratörün kendisi defibrilasyon yolunun bir parçasıdır. Defibrilasyon elektrotu aynı zamanda pacing ve sensing yapan bipolar elektrot

içermektedir eğer bu elektrot defibrilasyon sarmallarından ayrı ise gerçek bipolar elektrot denirken, eğer defibrilasyon sarmalı halka şeklinde bipolar elektrotla entegre ise, entegre bipolar elektrot denir (85). Entegre bipolar elektrotlarda sağ ventrikül şok sarmalı aynı zamanda algılama elektrotu görevini yapmaktadır, bu da aşırı algılamaya neden olabilmektedir. Günümüzde daha çok gerçek bipolar elektrotlar kullanılmaktadır. Elektrotlar platinyum/iridyum alaşımlardan oluşan sarmal bobinlerden ve tantalyum gibi direnci düşük çekirdek yapıdan oluşmaktadır. Sarmal elektrotlar genelde 5-8 cm uzunluğunda olup uzun süre dokuyla temas halinde olurlarsa fibröz bant oluşumuna yol açma riski taşır. Elektrotlar için kabul görmüş 4 farklı yerleşim pozisyonu tarif edilmiştir: sağ ventrikül, süperior vena cava, koroner sinüs ve subkutan doku pozisyonları şeklinde belirtilmiştir. Sağ ventrikül elektrotu genellikle apekse yerleştirilirken, apeks dışında da yerleştirilebilir. Şok oluşturan elektrot konfigürasyonları ayarlanmalıdır, tek ve çift yol konfigürasyonu olarak iki çeşit konfigürasyon vardır. Tek yol konfigürasyonunda iki elektrot arasındaki yol kullanılır. Sağ ventrikül-süperiyor vena kava konfigürasyonu en basit ve en etkili konfigürasyon olup bu konfigürasyonda sol ventriküle yakın elektrot olmamakla birlikte eğer süperior vena kava elektrodu yüksek pozisyonda yerleştirilirse sol ventrikülü de içine alan bir vektör konfigürasyonu elde edilmiş olur. Çift yol konfigürasyonunda ise farklı yönde vektörler ve daha etkin defibrilasyon sağlanır. Genelde bu yöntem tercih edilmektedir (85).

ICD'lerin en önemli özelliği taşiaritmiyi doğru ve zamanında algılayabilmesidir. ICD'ler günümüzde sadece VF'de değil ventriküler taşikardilerin (VT) tedavisinde de kullanılmaktadır. ICD, ventriküler algılama yoluyla R dalga hızına göre kalp ritmini belirler. Günümüzdeki bipolar elektrotlarla belli frekanslardaki sinyaller, tanı algoritmasına kabul edilirken, sinyallerin bir kısmı da filtrelenerek elenir. Ancak bu durumda bile çevresel sinyallerin, miyopotansiyellerin, repolarizasyon ve depolarizasyon dalgalarının, atriyal ve ventriküler aktivasyon sinyallerin birbirine karışma riski vardır. Sinyalin büyüklüğü ve frekansı arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Yüksek amplitüdlü sinyaller özgüllüğü, yüksek frekanslı sinyaller ise duyarlılığı arttırırlar (86). Günümüzde ICD cihazlarında bir veya daha fazla taşikardi algılama bölgesi ayarlanabilmektedir. VF bölgesi, en hızlı ritim bölgesini oluşturmaktadır. antitaşikardi pacing ve düşük enerjili şoklama daha düşük hızlı taşikardiler için ayarlanabilen özelliktir. Sinyal amplitüdleri VF'de çok düşük olacağı için cihaz tarafından otomatik algılama eşiği ayarı (dinamik algılama) yapılır ve büyüklüğü ve hızı değişen sinyallerin algılanma eşiği atımdan atıma ayrı ayrı gerçekleşir. Çoğu cihazda SVT - VT ayırımı yapacak özellikler geliştirilmiştir. Bunun amacı cihazın bazen AF ve diğer

SVT'leri hızlı olmaları durumunda VT olarak algılayabilmesidir. Bu şekilde yanlış şoklamaların önüne geçilebilir. İlk ICD'lerde aritmi saptandıktan sonra, tekrar aritminin durup durmadığı kontrol edilmeksizin şok verilmekteydi, bu nedenle hastalara gereksiz şok uygulanmaktaydı, günümüzdeki yeni cihazlar ise şok sonrasında tekrar analiz yaparak bu durumun önüne geçilmiştir (87-89).

ICD'ler subklaviyen, aksiller ve sefalik venler aracılığı ile takılabilir ve jeneratör pektoral bölgede cilt altına hazırlanan cebe yerleştirilebilir, eğer cilt altı bağdokusu zayıf ise kas altı cep hazırlanabilir (90). Sol pektoral yerleşim kalbe daha uygun bir vektör oluşturması ve intrakardiyak boşluklara daha düz bir ulaşım sağlaması nedeniyle öncelikli tercih edilen bölgedir (91). İşlem sonrası pacing ve şok eşikleri ile algılama için testler yapılır (92). İşlemin mortalitesi %1'den azdır. ICD programlarının ana amacı, ventrikül kaynaklı aritmilere bağlı ani kardiyak ölüm ve senkopun önlenmesidir. Hızları 200 atım/dakikadan az olan monomorfik VT'ler için ATP (antitaşikardi pace programı) yararlı olmaktadır (93), bu tür taşikardilerde hem ATP hem de düşük enerjili şokun başarı oranı yaklaşık olarak %80'dir ve taşikardiyi hızlandırma oranları benzerdir (94). VF ise sadece defibrilasyon şoku ile başarılı şekilde tedavi edilebilmektedir. ICD'ler 40 joule kadar şarj olabilmekle beraber genel olarak ilk şokun 40 joule olması gerekli değildir. İlk şokun defibrilasyon eşiğinin 5 joule üstünde ya da eşiğin 15 jouleden küçük olduğunda, eşiğin iki katı şeklinde ayarlanması durumunda neredeyse %100 oranında başarı elde edilmektedir (95,96). İlk şokun başarısız olması durumunda ICD tekrar şarj olur ve ilave beşe kadar yüksek enerjili şok verecektir. Kardiyak sinyallerin doğru algılandığı varsayılarak programlanmış sınır içindeki taşikardilerin tespiti için duyarlılık %100'dür ancak özgüllük düşük olabilir (97). Bazı entegre bipolar elektrot sistemlerinde hatalı şok sonrası oluşan VF tespit edilemeyebilir, distal uç ile bobin arasındaki mesafe arttırılarak bu sorun büyük ölçüde çözülmüştür (98). SVT'lere bağlı hatalı şokları önlemek için gerekli ayarlamalar yapılmalıdır (99).

2.2.2. ICD endikasyonları

ICD cihazları 1985'de ticari olarak onaylanmış olmasına rağmen sadece ani kardiyal ölümden sağ kurtulan hastalara uygulanmaktaydı. Son yirmi yıl içerisinde ICD endikasyonları genişlemiş, ani kardiyak ölümün sekonder önlenmesinden belirli hastaların primer önlenmesine kadar endikasyonlar artmıştır. Tablo 4'Te 2006 ventriküler aritmi ve ani ölüm ACC/AHA/ESC rehberi (100), 2012 ACCF/AHA/HRS cihaz rehberi (101) ve 2012 kalp yetmezliği ESC rehberinin (102) ICD endikasyonları özetlenmiştir.

Tablo 4. Son rehberlere göre ICD endikasyonları

Hasta özellikleri	2006 ventriküler aritmi ve ani ölüm ACC/AHA/ESC rehberi	2012 ACCF/AHA/HRS cihaz rehberi	2012 kalp yetmezliği ESC rehberi
Kardiyak arest sonrası sağkalanlar, unstabil dirençli VT	Sınıf I, Kanıt düzeyi A	Sınıf I, Kanıt düzeyi A	Sınıf I, Kanıt düzeyi A
Yapısal kalp hastalığı, spontan dirençli VT (stabil veya unstabil)	-	Sınıf I, Kanıt düzeyi B	-
Post MI (≥40 gün)			
NYHA II,III, EF≤%35	Sınıf I, Kanıt düzeyi A (EF≤ %30-40)	Sınıf I, Kanıt düzeyi A	Sınıf I, Kanıt düzeyi E
NYHA I, EF≤%30	Sınıf IIa, Kanıt düzeyi B (EF≤ %30-35)	Sınıf I, Kanıt düzeyi A	-
EF≤%40, NSVT, EPS+	Sınıf I, Kanıt düzeyi A	Sınıf I, Kanıt düzeyi B	-
NICM EF≤%35			
NYHA II, III	Sınıf I, Kanıt düzeyi B (EF≤ %30-35)	Sınıf I, Kanıt düzeyi B	Sınıf I, Kanıt düzeyi B
NYHA I	Sınıf IIb, Kanıt düzeyi C (EF≤ %30-35)	Sınıf IIb, Kanıt düzeyi C	-

EPS+; elektrofizyolojik çalışmalarda dirençli ventriküler fibrilasyon veya taşikardi, NICM; non-iskemik kardiyomiyopati,

2.2.3. Ani kardiyak ölümün sekonder önlenmesi hakkında çalışmalar

İlk ICD çalışmaları ani kardiyak ölüm açısından yüksek riskli hasta popülasyonlarında yapılmıştır. Bu sekonder önleme çalışmaları hemodinamik olarak anlamlı ventriküler taşikardi (VT) veya ventriküler fibrilasyon (VF) gibi aritmik bir olaydan sağ kalan hastalar değerlendirilmiştir. 1997 yılında gerçekleştirilen AVID (Antiarrhythmic Versus Implantable Defibrillator) çalışmasında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu 0.40 veya altında olan veya

senkopun eşlik ettiği VF veya VT sonrasında sağkalan 1016 hasta incelenmiş, çalışmada ICD kullanımının antiaritmiklere kıyasla sağkalım açısından daha üstün olduğu bildirilmiştir (103).

2000 yılında CIDS (Canadian Implantable Defibrillator Study) çalışmasında VF veya VT nedeniyle hastane dışı kardiyak arest, senkop + VT, ejeksiyon fraksiyonu 0.35 veya altında olan VT semptomları olan 659 hastada ICD uygulaması antiaritmiklerle karşılaştırılmıştır. Sağkalım açısından ICD daha başarılı olma eğilimde olmasına rağmen istatiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir (104).

2000 yılındaki Almanya'da gerçekleştirilen CASH (Cardiac Arrest Study of Hamburg) çalışmasında VF ve VT sonrasında sağkalan 288 hasta 9 yıllık bir takip süresince değerlendirilmiştir. Hasta sayısı kısıtlı olan bu çalışmada ICD yerleştirilmesinin medikal tedaviye kıyasla anlamlı bir fayda sağlamadığı görülmüştür (105).

2.2.4. Ani kardiyak ölümün primer önlenmesi hakkında çalışmalar

ICD tedavisi güvenli ve yüksek riskli bireylerde etkin olduğu gösterildikten sonra bu tedavinin diğer alanlarda kullanımı gündeme gelmiştir. İlk çalışmalar koroner arter hastalığında yapılmış, sonrasında ise diğer hasta popülasyonlarında da çok sayıda çalışmada değerlendirilmiştir. Bu amaç doğrultusunda yapılan ilk çalışma olan MADIT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial) çalışması 1996 yılında yapılmıştır. Çalışmada ejeksiyon fraksiyonu 0.35 altında olan, miyokard infarktüsü geçirmiş, koroner arter hastalarında ICD tedavisi antaritmiklerle karşılaştırılmıştır. İki yıllık takip sonrasında, hastaların ICD'den fayda gördüğü, mutlak riskin %19 azaldığı, relatif riskin %59 azaldığı ifade edilmiştir (106).

MUSTT (Multicenter Unsustained Tachycardia Trial) çalışmasında ise koroner arter hastalığı öyküsü olan, ejeksiyon fraksiyonu 0.40 ve altında olan, anriaritmik tedaviye rağmen VT hastalarında ICD'nin beş yıl sonunda ani kardiyak ölüm mutlak riskini %31, rölatif riski %58 azalttığı gösterilmiştir (107).

MADIT II çalışmasında ise diğer çalışmalara kıyasla daha düşük riskli hastalarda ICD değerlendirilmiştir. Ejeksiyon fraksiyonu 0,30'un altında, miyokard enfarktüsü öyküsü olan 742 koroner arter hastasında ICD'yi konvansiyonel medikal tedavi alan 490 hastayla karşılaştırılmış ve ICD'nin konvansiyonel tedaviye kıyasla mutlak riski %6, rölatif riski %31 azalttığı gösterilmiştir (7). DINAMIT (Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial) çalışmasında ise bu çalışmalardan farklı olarak ejeksiyon fraksiyonu 0.35 veya altında olan

koroner arter hastalarında miyokard enfarktüsü sonrasında ICD'nin etkinliği değerlendirilmiştir. Bu randomize kontrolü çalışmada miyokard enfarktüsünden 6-40 gün sonra 332 hastaya ICD tedavisi verilmiş ve 342 ICD verilmeyen grupla karşılaştırılmıştır. 2,5 yıllık hasta takibi sonrasında erken ICD takılmasının sağ kalım üzerinde etki sağlamadığı, aritmik mortalite oranlarının azaldığı, ancak aritmi dışı ölümlerde artı görüldüğü ifade edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda akut miyokard enfarktüsü sonrasında ICD takılması en az 40 gün sonrasında önerilmeye başlanmıştır (108).

2.2.5. Non-iskemik kardiyomiyopati hastalarında ICD'nin etkinliği

2004 yılında yayınlanan DEFINITE (Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation) çalışması ICD'nin non-iskemik kardiyomiyopati hastalarındaki ilk randomize kontrollü çalışmasıdır. Çalışmaya ejeksiyon fraksiyonu 0.36 ve altında olan, saatte 10 prematür ventriküler kompleksi olan kalp yetmezliği öyküsü olan hastalar dahil edilmiştir. ICD'nin konvansiyonel tedaviyle karşılaştırıldığı çalışmada 229 hasta standart medikal tedavi alırken, 229 hastaya ek olarak tek çemberli ICD uygulanmıştır. Çalışmada istatiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen, ICD uygulanan grupta mortalite oranı %7,9, standart tedavi grubunda ise %14,1 bildirilmiştir (109).

ICD'nin en geniş ölçekli primer önlem çalışması olan SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death-Heart Failure Trial) çalışmasında NYHA evre II ve III konjestif kalp yetmezliği olan, ejeksiyon fraksiyonu 0,35 ve altında olan 2,521 non-iskemik ve iskemik kardiyomiyopati hastası değerlendirilmiştir. Çalışmada ICD kolu, amiodaron kolu ve standart medikal tedavinin olduğu kontrol kolu bulunmaktaydı. Yaklaşık 5 yıl olan hasta takibinde, kontrol ve amiodaron gruplarında farklılık izlenmezken, ilk iki yıl sonrasında ICD grubunda sağ kalımın daha iyi hale geldiği görülmüştür. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ICD tedavisinde mutlak risk %7, rölatif risk %23 azalma göstermiştir. ICD endikasyonunu kalp yetmezliği olan geniş bir hasta grubuna genişlettiği için SCD-HeFT çalışması anahtar bir çalışma niteliğindedir (6).

2.2.6. ICD uygulaması ile ilişkili komplikasyonlar

ICD ile ilişkili komplikasyonları dört ana başlıkta toplamak mümkündür: Girişim ile ilişkili, elektrot ile ilişkili, jeneratör ile ilişkili ve enfeksiyon. Girişim ile ilişkili komplikasyonlar damar ile ilişkili veya cihaz cebi veya vasküler yapılara ulaşım sırasında meydana gelen komplikasyonları içermektedir. Bu komplikasyonlar içerisinde pnomotoraks, hematoraks (transfüzyon ihtiyacı) ve trombozis yer almaktadır. Elektrot ile ilişkili

komplikasyonlar elektrotların yerleştirilmesi veya sonrasında elektrotla ilişkili meydana gelen diseksiyon, perforasyon (tamponad), yanlış yere yerleştirme, kırılma, oversense, undersense, yalıtım hataları, herhangi bir nedenden ötürü elektrot revizyonunu içermektedir. Jeneratör ilişkili komplikasyonlar jeneratör hatasını ve revizyonunu içermektedir. Enfeksiyon komplikasyonunda ise cihazın çıkarılması veya antibiyotik gibi müdahale gerektiren enfeksiyonlar yer almaktadır. Ezzat ve ark'ı tarafından 2015 yılında ICD komplikasyonları hakkında yapılan sistematik derlemede girişimle ilişkili komplikasyon oranı %2,1, elektrot ile ilişkili komplikasyon oranı %5,8, jeneratör ile ilişkili komplikasyon oranı %2,7, enfeksiyon ise %1,5 sıklığında bildirilmiştir (110). Kipp ve ark'ı (111) tarafından 2018 yılında yapılan çalışmada 2006-2010 yılları arasında ICD takılan 136,143 hasta değerlendirilmiş, hospitalizasyon sırasında genel komplikasyon oranı %5,18 bildirilmiştir. İlk 90 günde komplikasyon oranı %7,34 olup, ilk 90 gündeki komplikasyonların hastaların ilk bir yıllık mortalitesini arttırdığı gösterilmiştir. 3 yıllık mortalite ise komplikasyon olan ve olmayan hastalarda benzer bulunmuştur. Komplikasyonları majör ve minör olarak da sınıflamak mümkündür. Major komplikasyonlar içerisinde kardiyak arest, kardiyak perforasyon, kapak hasarı, koroner venöz diseksiyon, hemotoraks, pnömotoraks, derin ven flebiti, geçici iskemik atak, inme, miyokard infarktüsü ve perikardiyal tamponad yer almaktadır. Minor komplikasyonlar içerisinde; ilaç reaksiyonu, iletim bloğu, hematom, elektrotun yerinden çıkması, periferik emboli, periferik sinir hasarı ve cihazla ilişkili enfeksiyon yer almaktadır (112).

2.2.7. ICD şoklarında belirleyiciler

ICD şokları VT veya VF'nin sona erdirildiği uygun deşarjlar ve VT veya VF olmadan yapılan uygunsuz deşarjlar olarak sınıflandırılmaktadır. Atriyal aritmiler, anormal sense gibi uygun olmayan ICD şoklarına neden olan birçok faktör bulunmaktadır . Uygun şokların oranı %10-20 arasında iken uygun olmayan şokların sıklığı %20-70 arasında bildirilmiştir (113). Bir meta-analizde yıllık uygun şok oranı %5,8, yıllık uygun olmayan şok oranı %6,4 olduğu, zaman içerisinde oranların azaldığı bildirilmiştir (114). Bir başka meta-analizde kadınların erkeklere kıyasla uygun şok alma sıklığının daha düşük olduğu gösterilmiştir (115). ICD şokları hastaların yaşam kalitesini önemli derecede etkilemektedir. Hastalarda stres, anksiyete, depresyon ve yaşam kalitesinde azalma ile sonuçlanmaktadır. ICD şoklarının miyokardiyal hasar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (116). Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde, kalp yetmezliği hastalarında uygun ve uygun olmayan ICD şoku alan hastalarda ICD şoku almayan hastalara kıyasla mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilmiştir

(117). Ancak burada nedensellikten ziyade uygun şok ve uygun olmayan şok alan hastaların daha fazla komorbiditeye sahip olduğu için mortalite oranlarının daha yüksek olduğu dikkate alınmalıdır. ALTITUDE çalışmasında AF nedeniyle şok alan hastalarda mortalite oranı daha yüksek bulunurken sinüs taşikardisi nedeniyle şok alan hastaların mortalitesinin artış göstermediği ifade edilmiştir (118). Kalp yetmezliği hastalarında sigara kullanımı uygun ICD şoklarını arttırken, statin kullanımının azalttığı bildirilmiştir (119). MADIT II çalışmasında sigaranın hem uygun hem de uygun olmayan şokları arttırdığı gösterilmiştir (120). Aynı çalışmada AF varlığının uygun olmayan şokları 6.2 kat arttırdığı gösterilmiştir.

Woo ve ark'ı tarafından 2007 yılında yapılan çalışmada uygun olmayan ICD şoklarında implantasyon sırasında hasta yaşının genç olması ve öncesinde AF öyküsünün olmasının belirleyici olduğu ifade edilmiştir (121).

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu hastaların ICD'ye uygunluğunun belirlenmesi için anahtar kriterdir. Ancak ICD hastalarının %25-40'ı ICD takılması sonrasında ejeksiyon fraksiyonları gelişmektedir. Zhang ve ark'ı (122) tarafından yapılan çalışmada ICD takılan hastalarda, takipler sonrasında EF'si %35'in üzerine çıkan hastalarda uygun şok riskinin belirgin derecede azaldığı ancak devam ettiği görülmüştür. Ayrıca kalp yetmezliği hastalarında ejeksiyon fraksiyonunun medikal tedavilerle değişim gösterdiği bilinmektedir. Bu nedenle ICD şoklarını öngörmede veya ICD endikasyonunda tek başına ejeksiyon fraksiyonunun kullanılması ile doğru sonuçlar alınamayabilir. Diğer taraftan hem klinik pratikte hem de çoğu klinik çalışmada ejeksiyon fraksiyonu 2D ekokardiyografile değerlendirilmektedir. Ejeksiyon fraksiyonu için altın standart olarak kabul edilen kardiyak MR ölçümlerinin ise 2D ekokardiyografi ile tam olarak örtüşmediği bildirilmektedir (123). Ejeksiyon fraksiyonu altta yatan risk için sınırlı bir spesifiteye sahiptir. Yani ejeksiyon fraksiyonunun azalması sadece ani kardiyak ölüm değil, diğer ölümler için de risk faktörüdür (124,125)9,10. Ek olarak ejeksiyon fraksiyonu azalmış çok az hasta ICD'den fayda görmektedir (126).

2.3. SELVESTER SKORU

Selvester QRS skoru 1985 yılında Selvester ve ark'ı tarafından myokardiyal infarkt alanının genişliğinin tahmin edilmesi amacıyla oluşturulmuştur. Skorlama sistemi her noktanın sol ventrikül infarkt alanının %3'üne karşılık gelen toplamda 32 noktanın kullanıldığı 57 EKG kriterinden oluşmaktadır. Standart 12 derivasyonlu EKG ile elde edilen

skorlamada I, II, aVL, aVF ve V1-6 derivasyonları kullanılmaktadır. Kriterlerde dalga süreleri (Q veya R), dalga amplitüdü (R veya S) ve amplitüd oranları (R/Q, R/S) dikkate alınmaktadır (12). Selvester skorunun postmortem anatomik bulgular, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve infarkt alanının biyomekanik ölçümleriyle iyi korelasyon gösterdiği ifade edilmiştir. Daha yakın zamanda yapılan çalışmalarda STEMI hastalarında talyum-201 perfüzyon görüntüleme veya kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme ile ölçülen infarkt alanı ile de iyi korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (127,128). Kolay uygulanabilir olması ve yüksek hassasiyeti yöntemin avantajları arasındadır. Carey ve ark'ı (129) tarafından yapılan çalışmada iskemik kardiyomiyopati hastalarında infarkt volümünün tahmininde patolojik Q dalgası, fragmante QRS ve Selvester skoru karşılaştırılmıştır. Pozitron emisyon tomografisinin kullanıldığı çalışmada infarkt alanında en belirleyici olan yöntemin Selvester skoru olduğu görülmüştür. Non-iskemik kardiyomiyopati hastalarında ise daha önce gelecekteki kardiyak olaylarda belirleyici olduğu ifade edilmiştir (13).

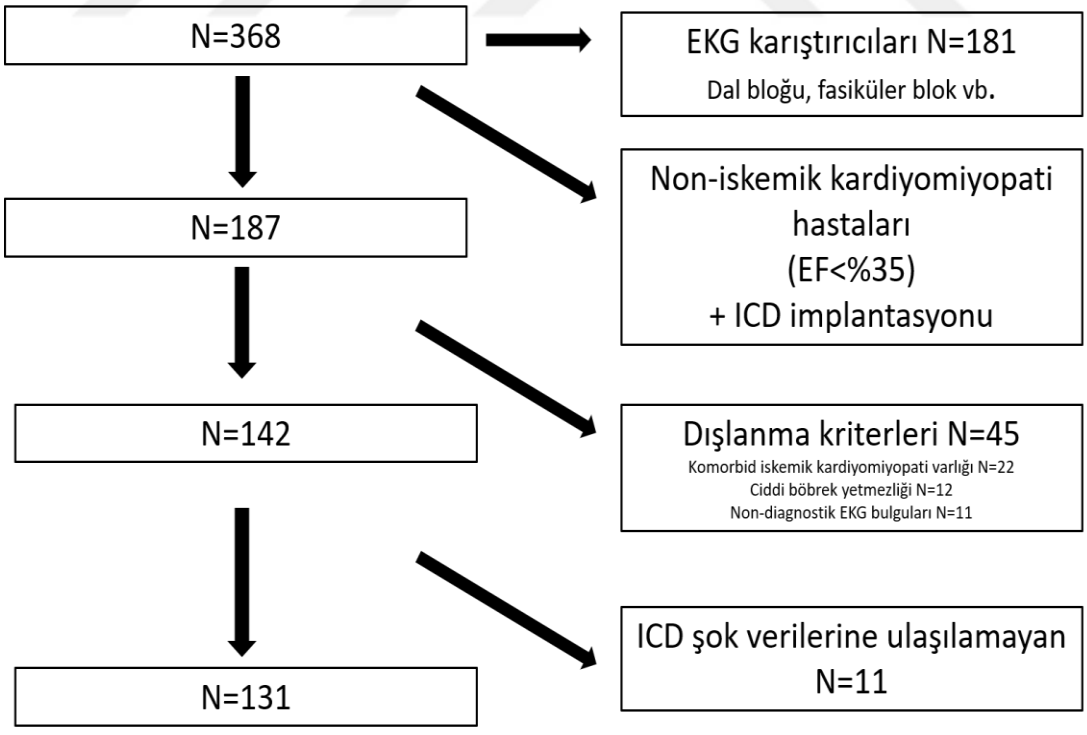
3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL İZNİ

Bu çalışma Türkiye Ankara Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı ile yapıldı (Tarih:13.02.2018 ve Onay No:33). Çalışmamız, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak gerçekleştirildi.

3.2. ÇALIŞMANIN TİPİ VE ÖZELLİKLERİ

Çalışmamız analitik, tanımlayıcı ve kesitsel tipte bir çalışmadır. Çalışmamıza 03.2018-01.2019 tarihleri arasında Türkiye Ankara Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji kliniğine başvuran, ICD implantasyonu yapılmış, LVEF %35'in altında olan 131 non-iskemik kardiyomiyopati hastası dahil edildi.



Şekil 4. Hasta seçimi akış şeması

Hastaların ICD kontrolleri yapılarak cihaz ilişkili terapi kayıtları düzenlendi. Tüm hastaların özgeçmiş ve medikal kayıtları alındı, fizik muayeneleri yapıldı. Tüm hastaların 12 derivasyon EKG kayıtları alındı ve transtorasik ekokardiyografileri yapıldı. Ayrıca tüm hastalardan 12 saatlik açlığı takiben alınan venöz kan örneklerinden biyokimyasal ve hematolojik laboratuar değerlendirmeleri yapıldı. Kardiyak kateterizasyonu olan hastalarda pulmoner kapiller wedge basıncı (PCWP), pulmoner vasküler direnç (PVR), CI (kardiyak indeks) ölçümleri kaydedildi.

Hsatalar uygun şok alan ve şok almayan hastalar şeklinde ikiye ayrıldı. Uygun olmayan şok alan hasta sayısı (n=11) az olduğu için analizlere dahil edilmedi. Uygun şok alan ve şok olmayan hastalar demografik özellikler, laboratuvar özellikleri, kardiyak özellikler ve Selvester QRS skoru açısından karşılaştırıldı.

3.3. ÇALIŞMANIN DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

1. 18 yaş üzeri olmak
2. Non-iskemik kardiyomiyopati tanısıyla takipli olmak
3. ICD implante edilen hastalar

3.4. ÇALIŞMANIN DIŞLAMA KRİTERLERİ

1. İskemik kardiyomiyopati varlığı
2. İleri derecede kronik böbrek hastalığı
3. İleri derecede karaciğer sirozu
4. Pacemaker bağımlı veya diagnostik olmayan EKG bulguları olan hastalar
5. Düzeltilebilir bir nedene bağlı olarak ICD implante edilen hastalar

3.5. ÇALIŞMADA KULLANILAN ÖLÇEK VE YÖNTEMLER

3.5.1. Selvester skoru

Çalışmamızda Selvester skorunun 1988 yılında Bounous ve ark'ı (130) tarafından basitleştirilmiş hali kullanıldı. Skorların hesaplanmasında Bounous ve ark'ının yöntemi kullanıldı. Tüm EKG'ler sağ veya sol dal bloğu, fasiküler blok, non-spesifik intraventriküler iletim gecikmesi, pre-eksitasyon gibi EKG karıştırıcıları açısından incelendi. EKG karıştırıcıların izlenen hastalar analizlere dahil edilmedi. Yapılan çalışmalarda Selvester skorunun 0-29 arasında değiştiği ve Selvester skorundaki artışın miyokardiyal skar dokusunda artış ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (131). Selvester skorunun hesaplanması şekil 5'te gösterilmiştir.

LEAD	CRITERIA (NO. OF POINTS)		MAXIMUM POINTS
	DURATION	AMPLITUDE RATIO	
I	Q ≥30 msec (1)	R/Q <1 (1)	2
II	Q ≥40 msec (2) Q ≥30 msec (1)		2
aVL	Q ≥30 msec (1)	R/Q <1 (1)	2
aVF	Q ≥50 msec (3) Q ≥40 msec (2) Q ≥30 msec (1)	R/Q <1 (2) R/Q <2 (1)	5
V_1	Any Q (1) R ≥50 msec (2) R ≥40 msec (1)	R/S ≥1 (1)	4
V_2	Any Q or R <20 msec (1) R ≥60 msec (2) R ≥50 msec (1)	R/S ≥1.5 (1)	4
V_3	Any Q or R <30 msec (1)		1
V_4	Q ≥20 msec (1)	R/Q or R/S <0.5 (2) R/Q or R/S <1 (1)	3
V_5	Q ≥30 msec (1)	R/Q or R/S <1 (2) R/Q or R/S <2 (1)	3
V_6	Q ≥30 msec (1)	R/Q or R/S <1 (2) R/Q or R/S <3 (1)	3

Şekil 5. Basitleştirilmiş Selvester skorunun hesaplanması

3.6. İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 20.0 (IBM® Inc, Chicago, ABD) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma şeklinde özetlenmiştir. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov–Smirnov, Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelenmiştir. Yaş, VKİ, Selvester, Hb, Htc, PDW, MCV, WBC, nötrofil, lenfosit, Na ve K seviyelerinin normal dağılım gösterdiği görüldü. Normal dağılım gösterme durumuna göre belirlenen sayısal değişkenler iki grup arasında Bağımsız Gruplarda T testi kullanılarak karşılaştırıldı. Korelasyon analizlerinde Pearson ve Spearman korelasyon testi

kullanılmıştır. Sistolik, Diastolik KB, HR, QRS süre, LA çap, Endsistolik ve diastolik çap, PLT, PCT, PCWP, PVR, CI değerlerinin normal dağılıma uymadığı görüldü. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler iki grup arasında Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Selvester skorunun uygun ICD şoku almada belirleyiciliği ROC analizi ile değerlendirildi. ROC analizi eğri altında kalan alan (AUC) ve %95 güven aralığı şeklinde ifade edildi. Ordinal verilerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi kullanıldı. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde p değeri 0.05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER

Hastaların yaş ortalaması 49,6 ± 13,2 yıldı (23-84 yıl arasında). Hastaların %70,2'si erkek, %29,8'i kadındı. VKİ ortalaması 27,8 ± 4,6 kg/m^2'ydi (19,1-43,9 kg/m^2 arasında). Hastaların %15,3 ünde (n=20) DM mevcuttu. Median SKB değeri 112 mmHg (70-169 mmHg arasında), median DKB değeri 74 mmHg'ydı (45-120 mmHg arasında). Kalp hızı median değeri 78 atım/dk'ydı (50-130 atık/dk aralığında). Hastaların %42,7'si son bir yıl içerisinde hospitalize edilmişti. %42,7'si sigara kullanmaktaydı. Hastaların %98,5'i betabloker, %80,2'si diüretik, %87,8'i spironolakton ve %89,3'ü ACE/ARB kullanmaktaydı. Hastaların %18,3'ü amiodaron, %29'u dijital kullanmaktaydı. ARNI kullanan hasta ise yoktu (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri

Yaş (yıl)		Ort ± SS	49,6 ± 13,2
Cinsiyet		N (%)	
	Kadın		39 (29,8)
	Erkek		92 (70,2)
VKİ (kg/m^2)		Ort ± SS	27,8 ± 4,6
DM (+)		N (%)	20 (15,3)
SKB (mmHg)		Median (IQR)	112 (27)
DKB (mmHg)		Median (IQR)	74 (18)
HR (atım/dk)		Median (IQR)	78 (18)
Son bir yılda hospitalizasyon (+)		N (%)	56 (42,7)
Sigara (+)		N (%)	56 (42,7)
Beta-bloker (+)		N (%)	129 (98,5)
Amiodaron (+)		N (%)	24 (18,3)
Diüretik (+)		N (%)	105 (80,2)

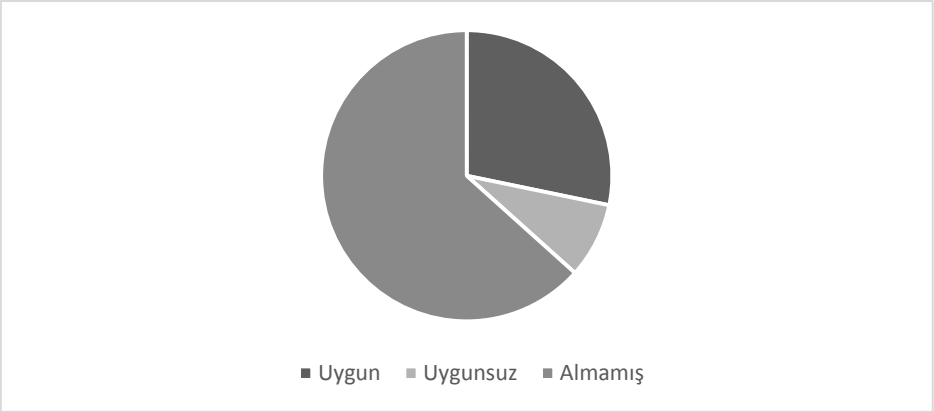
ACE/ARB (+)	N (%)	117 (89,3)
Dijital (+)	N (%)	38 (29)
Spironolakton (+)	N (%)	115 (87,8)
ARNI (+)	N (%)	0

4.2. KARDİYAK ÖZELLİKLER VE ICD ŞOKLARI

NYHA sınıfı açısından hastaların %15,3'ü sınıf I, %50,4'ü sınıf II, %34,4'ü sınıf III'tü. Hastaların %28,2'si uygun ICD şoku alırken, %8,4'ü uygunsuz şok almıştı. %34,4'ü ise ICD şoku almamıştı. Hastaların %30,5'ine AF eşlik etmekteydi. Median QRS süresi 120 ms idi (90-180 ms aralığında). Çalışmaya alınan hastaların Selvester skoru 7,6 ± 3,8'di (1-19 aralığında). Median LA çap 4,6 cm (2,7-23,6 cm aralığında), median enddiastolik çap 6,2 cm (4,2-8,7 cm aralığında), endsistolik çap 5.1 cm'di (2,8-7,8 cm aralığında).

Tablo 6. Hastaların kardiyak özellikleri ve ICD şokları

NYHA sınıf	N (%)	
	I	20 (15,3)
	II	66 (50,4)
	III	45 (34,4)
	IV	0
ICD şok	N (%)	
	Uygun	37 (28,2)
	Uygunsuz	11 (8,4)
	Almamış	83 (63,4)
AF (+)	N (%)	40 (30,5)
QRS süre (ms)	Median (IQR)	120 (20)
Selvester skoru	Ort ± SS	7,6 ± 3,8
LA çap (cm)	Median (IQR)	4,6 (1,1)
Enddiastolik çap (cm)	Median (IQR)	6,2 (1,1)
Endsistolik çap (cm)	Median (IQR)	5,1 (1,1)



Şekil 6. Hastalarda ICD şokların dağılımı

4.3. LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ

Hastaların ortalama Hb değeri 14,0 ± 1,9 g/dl, Htc değeri %42,4 ± 5,3, median PLT değeri 229 x 10^3/µL, median PCT değeri %0,24, ortalama PDW değeri %12,9 ± 2,4, MCV değeri 86,5 ± 7,0 fL, WBC değeri 8,1 ± 2,0 x 10^3/µL, nötrofil değeri %63,5 ± 8,9, lenfosit değeri %25,0 ± 8,0, Na değeri 138 ± 4,2 mmol/L, K değeri 4,4 ± 0,6 mmol/L, median GFR değeri 76 mL/dk/1,73m^2, glukoz değeri 99 mg/dL, BNP değeri 1058 pg/mL'ydi.

Tablo 7. Laboratuvar sonuçlarının dağılımı

Parametre			**Min-max**
Hb ***(g/dL)***	Ort ± SS	14,0 ± 1,9	8,9-18,4
Htc ***(%)***	Ort ± SS	42,4 ± 5,3	26,7-54,9
PLT*(10^3/µL)*	Median (IQR)	229 (79)	78-432
PCT ***(%)***	Median (IQR)	0,24 (0,08)	0,09-0,43
PDW ***(%)***	Ort ± SS	12,9 ± 2,4	8,2-21,3
MCV ***(fL)***	Ort ± SS	86,5 ± 7,0	60,6-104,0
WBC*(10^3/µL)*	Ort ± SS	8,1 ± 2,0	3,6-14,8
Nötrofil ***(%)***	Ort ± SS	63,5 ± 8,9	36-87
Lenfosit ***(%)***	Ort ± SS	25,0 ± 8,0	8,7-48,7
Na ***(mmol/L)***	Ort ± SS	138 ± 4,2	121-147
K ***(mmol/L)***	Ort ± SS	4,4 ± 0,6	3,1-7,9
GFR ***(mL/dk/1,73 m^2)***	Median (IQR)	76 (28)	10-146

Glukoz *(mg/dL)*	Median (IQR)	99 (30)	67-281
BNP *(pg/mL)*	Median (IQR)	1058 (2215)	8-27121

-Hb; hemoglobin, Hct; hematokrit, PLT; platelet, PCT;platelekrit, PDW; platelet dağılım genişliği, MCV; ortalama korpüsküler hacim, WBC; beyaz küre sayısı, Na; sodyum, K; potasyum, GFR; glomeruler filtrasyon hızı, BNP; brain natriüretik peptid

82 hastanın kateteri mevcuttu. Kateteri olan hastalarda median PCWP 17 mmHg, median PVR 2 dynes.sn/cm^{-5}, median CI 1,9 L/dk/m^{2}'ydi.

Tablo 8. Kalp kateterizasyon bulguları

Kateter ölçümü				**Min-max**
PCWP *(mmHg)*	N=82	Median (IQR)	17 (12)	3-62
PVR *(dynes.sn/cm^{-5})*	N=82	Median (IQR)	2 (2)	1-9
CI *(L/dk/m^{2})*	N=81	Median (IQR)	1,9 (0,6)	0,9-4,6

**PCWP; pulmoner kapiller wedge basıncı, PVR; pulmoner vasküler direnç, CI; kardiyak indeks*

4.4. UYGUN ICD ŞOK ALAN HASTALARLA ŞOK ALMAYAN HASTALARIN SOSYODEMOGRAFİK, KLİNİK, KARDİYAK VE KATETER ÖLÇÜMLERİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

ICD şoklarına göre hastalar ayrıldığında, uygun ICD şoku alanlarda diastolik KB ICD şoku almayanlardan anlamlı derecede daha düşüktü (105 mmHg & 112 mmHg, p=0,006). Son bir yıl içerisinde hospitalizasyon sayısı uygun ICD şoku alanlarda anlamlı derecede daha fazlaydı (%62,2 & %25,3, p<0,001). Amiodaron kullanım sıklığı uygun ICD şoku alanlarda anlamlı derecede daha fazlayken (%48,6 & %6, p<0,001), spironolakton kullanım sıklığı anlamlı derecede daha azdı (%78,4 & %91,6, p=0,044).

Bununla birlikte uygun ICD şoku alan ve almayanlar arasında, yaş (p=0,075), cinsiyet (p=0,436), VKİ (p=0,673), DM varlığı (p=0,658), sistolik KB (p=0,436), sigara kullanımı (p=0,300), beta-bloker kullanımı (p=0,341), diüretik kullanımı (p=0,199), ACE/ARB kullanımı (p=0,098) ve dijital kullanımı (p=0,928) açısından farklılık izlenmedi.

Tablo 9. Uygun ICD şoku alanlar ve ICD şoku almayanların sosyodemografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırılması

		Uygun şok alanlar (n=37)	ICD şok almayanlar (n=83)	p
Yaş	Ort ± SS	52,8 ± 13,6	48,2 ± 12,5	0,075*
Cinsiyet	N (%)			
	Kadın	9 (24,3)	26 (31,3)	0,436**
	Erkek	28 (75,7)	57 (68,7)	
VKİ (kg/m^2)	Ort ± SS	27,5 ± 3,9	27,9 ± 4,9	0,673*
DM (+)	N (%)	7 (18,9)	13 (15,7)	0,658**
Sistolik KB (mmHg)	Median (IQR)	105 (25,5)	112 (27)	0,436***
Diastolik KB (mmHg)	Median (IQR)	69 (17,5)	76 (16)	***0,006******
Hospitalizasyon (+)	N (%)	23 (62,2)	21 (25,3)	***<0,001****
Sigara (+)	N (%)	18 (48,6)	32 (38,6)	0,300**
Beta-bloker (+)	N (%)	37 (100)	81 (97,6)	0,341**
Amiodaron (+)	N (%)	18 (48,6)	5 (6)	***<0,001****

Diüretik (+)	N (%)	27 (73)	69 (83,1)	0,199**
ACE/ARB (+)	N (%)	30 (81,1)	76 (91,6)	0,098**
Dijital (+)	N (%)	11 (29,7)	24 (28,9)	0,928**
Spironolakton (+)	N (%)	29 (78,4)	76 (91,6)	***0,044*** **
ARNI (+)	N (%)	37 (100)	83 (100)	

** Bağımsız gruplarda t testi ** Ki-kare testi *** Mann Whitney U testi*

Uygun ICD şoku alanların %16,2'si NYHA sınıf I, %43,2'si sınıf II, %40,5'i sınıf III iken ICD şoku almayanların %14,5'i sınıf I, %54,2'si sınıf II, %31,3'ü sınıf III'tü. Gruplar arasında NYHA sınıfı açısından farklılık yoktu (p=0,523). Uygun şok alanlarla almayanlar arasında AF sıklığı açısından farklılık yoktu (p=0,938). Median QRS süresi uygun şok alan hastalarda anlamlı derecede daha uzundu (130 ms & 120 ms, p=0,045). Uygun şok alan hastalarda Selvester skoru anlamlı derecede daha yüksekti (8,8 ± 4,6 & 7,2 ± 3,3, p=0,040). Uygun şok alan ve şok almayan hastalar arasında LA çap (p=0,264), enddiastolik çap (p=0,952), endsistolik çap (p=0,426) açısından farklılık izlenmedi.

Tablo 10. Uygun ICD şoku alanlar ve ICD şoku almayanların kardiyak özellikler açısından karşılaştırılması

		Uygun şok alanlar (n=37)	**ICD şok almayanlar (n=83)**	**p**
NYHA sınıf	N (%)			0,523*
	I	6 (16,2)	12 (14,5)	
	II	16 (43,2)	45 (54,2)	
	III	15 (40,5)	26 (31,3)	
	IV	0	0	
AF (+	N (%)	10 (27)	23 (27,7)	0,938*
QRS süre (ms)	Median (IQR)	130 (35)	120 (20)	***0,045*** **
Selvester skoru	Ort ± SS	8,8 ± 4,6	7,2 ± 3,3	***0,040*** ***
LA çap (cm)	Median (IQR)	4,5 (1,1)	4,6 (1,1)	0,264**
Enddiastolik çap (cm)	Median (IQR)	6,1 (1,3)	6,3 (1,1)	0,952**

Endsistolik çap (cm)	Median (IQR)	5,0 (1,4)	5,1 (0,9)	0,426**

Ki-kare testi ** Mann Whitney U testi * Bağımsız gruplarda t testi*

Uygun ICD şoku alanların Hb (p=0,026) ve Hct seviyeleri (p=0,030) ICD şoku almayanlarda daha düşüktü. Uygun ICD şoku alanlarda, ICD şoku almayanlara kıyasla nötrofil yüzdesi daha yüksek (p=0,009), lenfosit seviyesi (p=0,015) daha yüksekti. Benzer şekilde uygun ICD şoku alanlarda GFR, şok almayanlardan daha düşüktü (p=0,027). Bununla birlikte uygun ICD şoku alanlarla şok almayanlar arasında PLT (p=0,224), PCT (p=0,789), PDW (p=0,576), MCV (P=0,938), WBC (p=0,062), Na (p=0,991), K (p=0,999), glukoz (p=0,937) ve BNP (p=0,225) seviyeleri açısından farklılık izlenmedi.

Tablo 11. Uygun ICD şoku alanlar ve ICD şoku almayanların laboratuvar özellikleri açısından karşılaştırılması

		Uygun şok alanlar (n=37)	**ICD şok almayanlar (n=83)**	**Test**	**p**
Hb *(g/dL)*	Ort ± SS	13,4 ± 2,3	14,3 ± 1,7	***t(118)=-2,26***	***0,026***
Htc *(%)*	Ort ± SS	41,0 ± 6,4	43,7 ± 4,7	***t(118)=-2,51***	***0,030***
PLT*($10^3/\mu L$)*	Median (IQR)	218 (90)	238 (74)	U=1321	0,224
PCT *(%)*	Median (IQR)	0,24 (0,1)	0,24 (0,1)	U=1488	0,789
PDW *(%)*	Ort ± SS	13,1 ± 2,2	12,8 ± 2,5	*t(118)=0,56*	0,576
MCV *(fL)*	Ort ± SS	87,0 ± 7,5	86,3 ± 6,9	*t(118)=0,54*	0,938
WBC*($10^3/\mu L$)*	Ort ± SS	8,8 ± 2,3	8,0 ± 1,8	*t(118)=2,10*	*0,062*
Nötrofil *(%)*	Ort ± SS	66,9 ± 9,0	62,2 ± 8,8	***t(118)=2,65***	***0,009***
Lenfosit *(%)*	Ort ± SS	22,3 ± 8,1	26,1 ± 7,9	***t(118)=-2,46***	***0,015***
Na *(mmol/L)*	Ort ± SS	138 ± 4	138 ± 4	*t(118)=0,11*	0,991

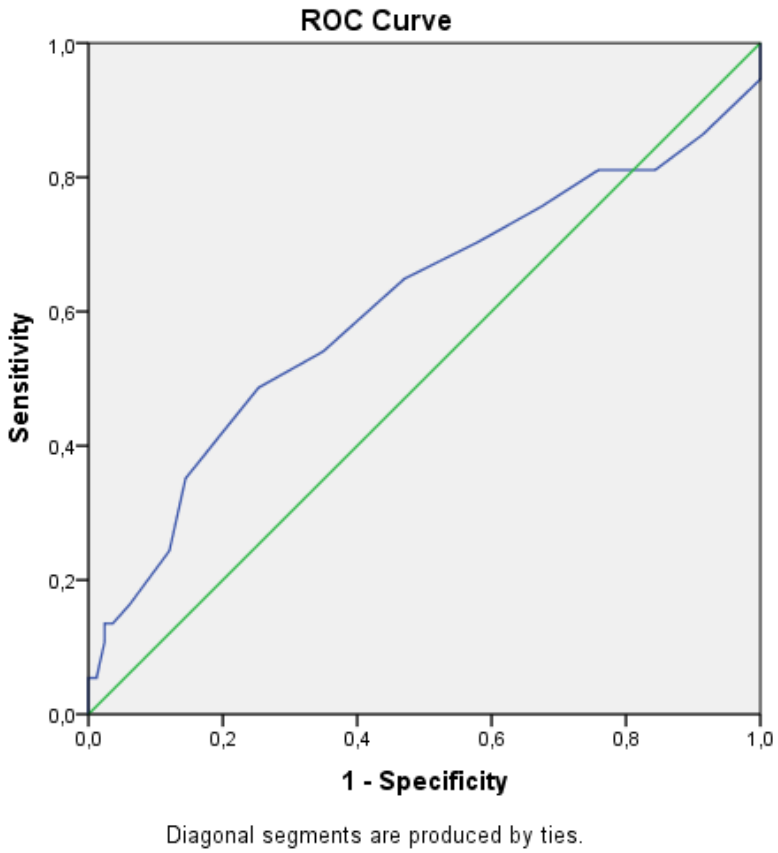
K *(mmol/L)*	Ort ± SS	4,4 ± 0,9	4,4 ± 0,4	*t(118)=0,01*	0,999
GFR *(mL/dk/1,73 m^2)*	Median (IQR)	68 (30)	79 (32)	***U=1146***	***0,027***
Glukoz *(mg/dL)*	Median (IQR)	100 (40)	98 (26)	U=1521	0,937
BNP *(pg/mL)*	Median (IQR)	1388 (4520)	1058 (1994)	U=1322	0,225

Kateteri olan hastalarda, uygun ICD şoku alanlar ve şok almayan hastaların PCWP (p=0,426), PVR (p=0,501) ve CI (p=0,905) açısından farklılık izlenmedi.

Tablo 12. Uygun ICD şoku alanlar ve ICD şoku almayanların PCWP, PVR ve CI açısından karşılaştırılması

		Uygun şok alanlar (n=18)	**ICD şok almayanlar (n=57)**	**Test**	**p**
PCWP *(mmHg)*	Median (IQR)	17 (12)	17 (11)	U=449	0,426
PVR *(dynes.sn/cm^{-5})*	Median (IQR)	2,0 (2,0)	2,0 (2,3)	U=460	0,501
CI *(L/dk/m^2)*	Median (IQR)	2,0 (0,6)	2,0 (0,7)	U=494	0,905

Selvester skorunun uygun ICD şoku alan hastalardaki belirleyiciliği ROC analizi ile değerlendirildi. ROC analizinde eğri altında kalan alan AUC=0,608 (%95 GA 0,489-0,726) olarak bulundu. Ancak ROC analizinde Selvester skorunun istatiksel olarak anlamlılığa ulaşamadığı görüldü (p=0,060).



Şekil 7. Uygun ICD şoku alan hastalarda Selvester skorunun ROC analizi

5. TARTIŞMA

Biz çalışmamızda Selvester skorunun ICD şoku alanlarda daha yüksek olduğu, ancak ROC analizinde Selvester skorunun uygun ICD şoklarında lineer olarak anlamlı derecede belirleyici olmadığını gösterdik (AUC=0,608, p=0,060). Bulgularımız uygun ICD şoku alan hastalarda yüksek Selvester skorunun önemli olduğu, bununla birlikte ICD şoklarını öngörmede Selvester skorunun tek başına güçlü bir belirleyici olmadığı yönündeydi.

Ani kardiyak ölümü azalttığı birçok çalışma tarafından gösterilen ICD'ler klinik pratikte yaygın şekilde kullanılmaktadır (6,132). Güncel ESC rehberleri non-iskemik dilate kardiyomiyopati, NYHA sınıf II ve III ve LVEF<%35 olan hastalarında ani kardiyak ölümün primer önlenmesinde (ani kardiyak ölüm ortaya çıkmadan) ICD implantasyonunu önermektedir (Sınıf I, kanıt düzeyi B) (133). ICD implantasyonunda LVEF majör belirleyici

olarak dikkate alınmasına rağmen, ani kardiyak ölüm için düşük sensitivite ve spesifite göstermektedir (134). Yakın bir zamanda yapılan Non-ischemic Systolic Heart Failure on Mortality (DANISH) çalışmasında ICD implantasyonu yapılan hastalarda total mortalitenin azaldığı gösterilememiştir (135). Bu nedenle özellikle non-iskemik kardiyomiyopati hastalarında ICD implantasyonu endikasyonları tartışmaya açılmış ve implantasyon yapılacak hastaların seçilmesinde yeni kriterlerin gerekli olabileceği düşünülmeye başlanmıştır. Literatürde iskemik kardiyomiyopati hastalarında ICD endikasyonunu belirlemede miyokardiyal skarın önemli olabileceğine dair veriler mevcuttur. Selvester skorunun anormal ventriküler iletim varlığında bile miyokardiyal skarı gösterebildiği bilinmektedir. Ancak iskemik kardiyomiyopatili hastalarda bu konudaki veriler sınırlıdır. İskemik olmayan kardiyomiyopatide de miyokardiyal skarın ve fibrozisin aritmilerin tetikleyicisi olabileceği bilinmektedir (136). Ancak non-iskemik kardiyomiyopati hastalarındaki rolü hakkında yeterli düzeyde araştırma yapılmamıştır. Hiraiwa ve ark'ı (13) tarafından yakın zamanda yapılan çalışmada non-iskemik dilate kardiyomiyopati hastalarında Selvester skorunun kardiyak olaylarda bağımsız bir belirleyici olduğu bildirilmiştir. Wu ve ark'ı tarafından yapılan kardiyak MR çalışmasında non-iskemik kardiyomiyopati hastalarında miyokardiyal skar dokusunun ICD şok sıklığını arttırdığı bildirilmiştir (11). Şafak ve ark'ı (137) tarafından 2018 yılında yapılan çalışmada ise idiopatik kardiyomiyopati hastalarında endomiyokardiyal biyopside inflamasyon varlığının uygun ICD şoklarında belirleyici olduğu ifade edilmiştir. Çalışmamızda bu nedenle ucuz, non-invazif, kolay ulaşılabilir veuygulanabilir bir yöntem olan, miyokardiyal fibrozis, skar ve inflamasyonla korelasyon gösteren Selvester skorunun non-iskemik kardiyomiyopati hastalarında uygun ICD şoklarında belirleyici olabileceği düşünülmüştür. Bildiğimiz kadarıyla Non-iskemik kardiyomiyopati hastalarında ICD şoklarını öngörmede Selvester skorunun değerlendirildiği başka bir çalışma bulunmamaktadır. Bulgularımız bu nedenle dikkatli yorumlanmalıdır.

Çalışmamızda Selvester skoruyla non-iskemik kardiyomiyopatide ICD şokları arasında belirgin bir ilişki bulamamızda bazı faktörlerin rol oynadığı düşünülebilir. Birincisi, hasta sayısının az olması önemli bir etken olabilir. Hasta sayısının az olması ikili analizlerde Selvester skorunun farklı olması, ancak ROC analizinde belirleyiciliğinin olmaması ile sonuçlanmış olabilir. Ancak dahil edilme dışlanma kriterlerinin detaylı olması, EKG verilerine göre hastaların yaklaşık yarısının çalışmaya dahil edilmemesi nedeniyle hasta sayısı azalmıştır. Bu nedenle daha büyük çaplı çalışmalarla Selvester skorunun ICD implantasyonundaki yeri hakkında daha kapsamlı bilgilere ulaşılabilir. Ek olarak, non-iskemik

kardiyomiyopati oldukça heterojen bir grup hastalığı temsil etmektedir. Non-iskemik kardiyomiyopati nedenleri arasında ani kardiyak ölüm sıklıkları ve nedenleri farklılık göstermektedir. Dilate kardiyomiyopati ile hipertorfik kardiyomiyopati arasında miyokardiyal skar dokusunun farklı lokalizasyon ve seviyede olduğu söylenebilir. Diğer taraftan non-iskemik kardiyomiyopati hastalarının %30-40'ında skar dokusunun olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (65,138). Bu nedenle iskemik kardiyomiyopatide miyokardiyal fibrozis veya skar risk sınıflaması için kullanılabilirken, non-iskemik kardiyomiyopati için bu durum skar dokusu ve/yok şeklinde dikotom bir ilişki içinde düşünülebilir (139). Çalışmamızda ROC analiziyle Selvester skorunun ilişkilendirilemeyip, ikili analizlerde farklılık görülmesinde bu önemli bir neden olabilir.

Non-iskemik kardiyomiyopatide şimdiye kadar ICD uygulanacak hasta seçiminde ejeksiyon fraksiyonu haricinde QRS süresi, QT intervali, QT dispersiyonu, kalp hızı değişkenliği, barorefleks sensitivitesi, mikrovolt T dalgası değişim testi ve kardiyak MR'da geç kontrast tutulumu (miyokardiyal skar dokusu) incelenmiştir. Ancak en iyi adayların mikrovolt T dalgası değişim testi ve kardiyak MR'da geç kontrast tutulumu olduğu ifade edilmiştir (140). Bununla birlikte yakın zamanda EKG karıştırıcılarından etkilenmeyen farklı bir QRS skorlama sisteminin non-iskemik ve iskemik kardiyomiyopati hastalarında uygun ICD şoklarındaki belirleyiciliği değerlendirilmiştir (14). Bu çalışmada Strauss ve ark'ı (14) EF'si %35'in altında olan, NYHA sınıf II ve III iskemik ve non-iskemik kardiyomiyopati hastalarında ICD şoklarını öngörmede farklı bir QRS skorlama sisteminin uygun ICD şoklarını belirlemedeki etkinliğini değerlendirmiştir. Çalışmada etiyolojinin iskemik olmasının ICD şoklarında belirleyici olduğu, non-iskemik etiyolojinin ise olmadığı ifade edilmiştir. Çalışmada tüm hastalar birlikte düşünüldüğünde QRS skorlama sistemine göre miyokardiyal skar olmamasının ICD şok sıklığını azalttığı görülmüştür. Ancak bu çalışmada kullanılan skorlama sisteminin çalışmamızdaki skorlamadan farklı olduğu ve her iki kardiyomiyopati hastalarının da değerlendirildiğine dikkate edilmelidir.

Uygun şok alan hastaların şok almayan hastalardan klinik ve kardiyak özelliklerinin farklı olduğu görüldü. Uygun şok alan hastalarda diastolik kan basıncı istatiksel olarak daha yüksek, hospitalizasyon sıklığı daha fazla, amiodaron kullanımı daha sık, spironolakton kullanımı daha az, QRS süresi daha uzundu. Ayrıca uygun şok alan hastalarda, Hb ve Htc seviyesi istatiksel olarak daha düşük, nötrofil oranı daha yüksek, lenfosit oranı daha düşük, GFR daha düşük seviyedeydi.

SCD-HeFT çalışmasında iskemik veya non-iskemik kardiyomiyopati hastalarında uygun ICD şoklarının ölüm riskini 3 kat arttırdığı gösterilmiştir (8). MADITII çalışmasında ise tek bir ICD şokunun ölüm riskini benzer şekilde 3 kat arttırdığı bildirilmiştir (141). Proietti ve ark'ı (142) tarafından 2015 yılında meta-analizde de uygun ICD şoklarının mortaliteyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular ışığında uygun ICD şoku alan hastaların klinik olarak daha ağır bir tabloya sahip olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda bu nedenle uygun ICD şoku alan hastalarda klinik, laboratuvar ve kardiyak özelliklerin daha kötü olduğunu düşünmekteyiz. Bununla birlikte Proietti ve ark'ı (142) sadece uygun şokların değil uygun olmayan şokların da morteliteyle ilişkili olduğunu bildirmiştir. Deneysel çalışmalarda elektrik şoklarıyla indüklnene biyofiziksel hasarın hücre membranına zarar verdiği ve nekroza yol açtığı gösterilmiştir (143,144). Sham'a ve ark'ı (145) ise 2014 yılında yaptıkları çalışmada uygun olmayan ICD şoku alan hastalarda troponin I yüksekliği tespit etmiş ve uygunsuz şokların miyokardiyal hasar ile ilişkili olabileceğini bildirmiştir. Benzer sonuçlar Brewster ve ark'ı (146) tarafından da yakın zamanda doğrulanmıştır. Bu nedenle hem uygun hem de uygun olmayan şokların engellenmesi için bazı önlemler uygulanmaktadır. Bu amaçla kullanılan yöntemler içerisinde farmakolojik tedavi (147), ICD'lerin tekrar programlanması (148), ICD implantasyonu öncesinde profilaktik kateter ablasyonu (149) yer almaktadır. ICD azaltıcı yeni programlamayla mortalitenin azaltıldığı yakın zamanlı bir meta-analizde gösterilmiştir (150). Şokların ölüm riskini arttırmasına rağmen sağ kalımı uzattığı hakkındaki verilerin ise daha belirgin olduğu unutulmamalıdır (151).

Hastalarımızın %28,2'si uygun, %8,4'ü uygun olmayan ICD şoku alırken, %63,4'ü hiç şok almamıştı. Sonuçlarımız literatür verileriyle örtüşmekteydi. 2008 yılında Poole ve ark'ı (8) tarafından yapılan çalışmada ICD uygulanan hastaların %22,4'ü uygun şok, %10,7'sinin uygun olmayan şok aldığı ifade edilmiştir. Desai ve ark'ının (119) çalışmasında ise 549 hastanın %30'unda uygun şok, %13'ünde uygun olmayan şok aldığı bildirilmiştir.

Çalışmamızda ortalama Selvester skoru 7,6 ± 3,8 bulunmuştur. Mevcut skorlar çalışmamızdaki hastaların kısmen ileri evre hastalar olduğuna işaret etmekteydi. Bununla birlikte daha çok NYHA sınıf I ve II hastalarının olduğu bir kardiyomiyopati çalışmasında median skor 3 (13), ST elevasyonlı miyokardiyal enfarktüs hastalarının değerlendirildiği başka bir çalışmada medina skor 6 (136), iskemik kardiyomiyopati sonrasında sol dal bloğu olan hastalarında median skor 5,6 (152), kardiyak sarkoidozis hastalarında ise skor 3.1 bildirilmiştir (153). Skorlamalar arasındaki farklılıkta kardiyomiyopati evresinin yanında kardiyomiyopati tiplerinin de farklı olması önemli bir nedendir.

Sınırlılıklar

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktaydı. Birincisi, hasta sayısı göreceli olarak sınırlıydı. Ancak dışlanma kriterlerinin kapsamlı olması ve EKG karıştırıcılarının çalışmaya dahil edilmemesi nedeniyle hasta sayısının azaldığı söylenebilir. İkincisi, non-iskemik kardiyomiyopati etiyolojisi, epidemiyolojisi ve patofizyolojisi birbirinden farklı olan hastalıkları içermektedir. Bu nedenle bulgularımızın dikkatli yorumlanması gerekmektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda sonuç olarak ICD takılacak hastalarda tek başına Selvester skorundan ziyade ejeksiyon fraksiyonu ile birlikte Selvester skorunun dikkate alınması ICD implantasyonunda daha başarılı hasta seçimi sağlayacağını düşünmekteyiz.

Kalp yetmezliği ile karakterize kardiyomiyopati hastalarında ani kardiyak ölüm riskinin yüksek olduğu, mortalitenin önemli bir nedeni olduğu bilinmektedir. Ani kardiyak ölümlerin önlenmesinde ICD implantasyonu uzun süredir tercih edilen bir cihaz tedavisidir. İskemik etiyolojideki kardiyomiyopatilerde ICD uygulanacak hastalardan elde edilen sonuçlar

daha belirginken, non-iskemik kardiyomiyopati tiplerinde ICD sonrasındaki sonuçlar çelişkilidir. Gereksiz uygulanan hastalar ICD ile komplikasyonlarla karşılaşırken, uygun olmayan şokların da kardiyak ve psikolojik etkilerine maruz kalmaktadır. Bununla birlikte non-iskemik kardiyomiyopati hastalarında ICD uygulanacak hastaların seçiminde ejeksiyon fraksiyonuna ek olarak kullanılabilecek yöntemler arasında çalışmamızda Selvester skoru incelenmiştir. Çalışmamızda Selvester skorunun uygun ICD şoku alan hastalarda daha yüksek olduğu görülmüştür. Bununla birlikte ROC analizinde uygun ICD şokuyla Selvester skoru arasında lineer bir belirleyicilik olmadığı görülmüştür. Ancak non-iskemik kardiyomiyopati hastalarında ICD şokları hakkında sınırlı sayıda çalışma olması nedeniyle bulgularımız dikkatli yorumlanmalıdır.

Öneriler

Ejeksiyon fraksiyonu klinik uygulamalarda ve çalışmalarda sıklıkla 2D doppler ile değerlendirilmektedir. Ancak altın standart yöntem olarak kardiyak MR dikkate alınmaktadır. Kardiyak MR ile aynı zamanda miyokardiyal fibrozis ve skar dokusunun lokalizasyonu yapılabilir, skar dokusunun volüm veya alan ölçümü gerçekleştirilebilir. Bu nedenle non-iskemik kardiyomiyopati hastalarında kardiyak MR tabanlı bir yöntemin ICD şoklarını öngörmedeki belirleyiciliği gelecekteki çalışmalara konu olabilir. Ek olarak, non-iskemik kardiyomiyopati oldukça heterojen bir grubu temsil etmektedir. ICD şoklarını belirlemede etiyolojisi benzer olan spesifik kardiyomiyopati tiplerinin incelenmesiyle daha doğru sonuçlar alınabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Wu AH. Management of patients with non- ischaemic cardiomyopathy. Heart. 2007;93:403–8.

2. Hayashi M, Shimizu W, Albert CM. The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death. Circ Res. 2015;116(12):1887–1906.

3. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, et al. Amiodarone versus implantable cardioverter- defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated

cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia. AMIOVIRT. J Am Coll Cardiol. 2003;41:1707–12.

4. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, et al. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta- analysis of randomized controlled trials. JAMA. 2004;292:2874–9.

5. Zipse MM, Tzou WS. Sudden cardiac death in nonischemic cardiomyopathy: Refining risk assessment. J Cardiovasc Electrophysiol. 2017;28(11):1361-6.

6. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure [published erratum appears in N Engl J Med 2005;352(20):2146]. N Engl J Med 2005;352(3):225–37.

7. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2002;346(12):877–83.

8. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, et al. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. N Engl J Med. 2008;359:1009–17.

9. Myerburg RJ. Implantable cardioverter-defibrillators after myocardial infarction. N Engl J Med. 2008;359:2245–53.

10. Reynolds MR, Cohen DJ, Kugelmass AD, et al. The frequency and incremental cost of major complications among medicare beneficiaries receiving implantable cardioverter-defibrillators. J Am Coll Cardiol. 2006;47:2493–7.

11. Wu KC, Weiss RG, Thiemann DR, et al. Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance heralds an adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2008;51(25):2414–2421.

12. Selvester RH, Wagner GS, Hindman NB. The Selvester QRS scoring system for estimating myocardial infarct size. The development and application of the system. Arch Intern Med. 1985;145:1877–81.

13. Hiraiwa H, Okumura T, Sawamura A, Sugiura Y, Kondo T, Watanabe N, et al. The Selvester QRS score as a predictor of cardiac events in nonischemic dilated cardiomyopathy. J Cardiol. 2018;71(3):284-90.

14. Strauss DG, Poole JE, Wagner GS, et al. An ECG index of myocardial scar enhances prediction of defibrillator shocks: an analysis of the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial. Heart Rhythm. 2010;8(1):38–45.

15. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. Heart. 2007;93(9):1137–1146.

16. McKenna WJ, Maron BJ, Thiene G. Classification, Epidemiology, and Global Burden of Cardiomyopathies. Circ Res 2017; 121:722.

17. Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. Br Heart J 1980; 44:672.

18. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology. Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. Circulation. 2006;113(14):1807-16.

19. Dec GW, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. N Engl J Med. 1994;331(23):1564–1575.

20. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. JAMA. 2006;296(15):1867–1876.

21. Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. Heart disease and stroke statistics—2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee [published correction appears in Circulation. 2007;115(5):e172].

22. Maron Barry J. The 2006 American Heart Association Classification of Cardiomyopathies Is the Gold Standard. Circulation: Heart Failure. 2008;1(1):72-6.

23. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2003;42(9):1687–1713.

24. Rivenes SM, et al. Sudden death and cardiovascular collapse in children with restrictive cardiomyopathy. Circulation. 2000;102(8):876–882.

25. Hulot JS, Jouven X, Empana JP, Frank R, Fontaine G. Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Circulation. 2004;110(14):1879–1884.

26. Wexler RK, Elton T, Pleister A, Feldman D. Cardiomyopathy: an overview. Am Fam Physician. 2009;79(9):778–784.

27. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines . Circulation. 2005;112(12):1825–1852.

28. Cabanes L, Richaud-Thiriez B, Fulla Y, et al. Brain natriuretic peptide blood levels in the differential diagnosis of dyspnea. Chest. 2001;120(6):2047–2050.

29. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. the Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N Engl J Med. 2002;347(3):161–167.

30. Bibbins-Domingo K, Ansari M, Schiller NB, Massie B, Whooley MA. Is B-type natriuretic peptide a useful screening test for systolic or diastolic dysfunction in patients with coronary disease? Data from the Heart and Soul study. Am J Med. 2004;116(8):509–51.

31. Price JF, Thomas AK, Grenier M, et al. B-type natriuretic peptide predicts adverse cardiovascular events in pediatric outpatients with chronic left ventricular systolic dysfunction. Circulation 2006; 114: 1063–69.

32. Lakdawala NK, Winterfi eld JR, Funke BH. Dilated cardiomyopathy. Circ Arrhythm Electrophysiol 2013; 6: 228–37.

33. McNair WP, Sinagra G, Taylor MR, et al. SCN5A mutations associate with arrhythmic dilated cardiomyopathy and commonly localize to the voltage-sensing mechanism. J Am Coll Cardiol 2011; 57: 2160–68.

34. Otomo J, Kure S, Shiba T, et al. Electrophysiological and histopathological characteristics of progressive atrioventricular block accompanied by familial dilated cardiomyopathy caused by a novel mutation of lamin A/C gene. J Cardiovasc Electrophysiol 2005; 16: 137–45.

35. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic fi lling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 8–18.

36. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. Circulation 2004; 109: 1250–58.

37. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC white paper. J Am Coll Cardiol 2009; 53: 1475–87.

38. Giatrakos N, Kinali M, Stephens D, Dawson D, Muntoni F, Nihoyannopoulos P. Cardiac tissue velocities and strain rate in the early detection of myocardial dysfunction of asymptomatic boys with Duchenne's muscular dystrophy. relationship to clinical outcome. Heart 2006; 92: 840–42.

39. Ashford MW Jr, Liu W, Lin SJ, et al. Occult cardiac contractile dysfunction in dystrophin-defi cient children revealed by cardiac magnetic resonance strain imaging. Circulation 2005; 112: 2462–67.

40. Weintraub RG, Semsarian C, Macdonald P. Dilated cardiomyopathy. Lancet. 2017;390(10092):400-14.

41. Michels VV, Moll PP, Miller FA, et al. The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. N Engl J Med 1992; 326: 77–82.

42. McNally EM, Golbus JR, Puckelwartz MJ. Genetic mutations and mechanisms in dilated cardiomyopathy. J Clin Invest 2013; 123: 19–26.

43. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013; 62: 1495–539.

44. Krum H, Jelinek MV, Stewart S, et al. 2011 update to National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand Guidelines for the prevention, detection and management of chronic heart failure in Australia, 2006. Med J Aust 2011; 194: 405–09.

45. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2012; 33: 1787–847.

46. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. N Engl J Med 2011; 364: 797–805.

47. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, et al. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE acute heart failure randomized trial. JAMA 2013; 310: 2533–43.

48. Hsiao R, Greenberg B. Contemporary treatment of acute heart failure. Prog Cardiovasc Dis 2016; 58: 367–78.

49. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014; 371: 993–1004.

50. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The eff ect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 1999; 341: 709–17.

51. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al, for the EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med 2011; 364: 11–21.

52. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al, for the SHIFT Investigators Study Group. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010; 376: 875–85.

53. Castagno D, Petrie MC, Claggett B, McMurray J. Should we SHIFT our thinking about digoxin? Observations on ivabradine and heart rate reduction in heart failure. Eur Heart J 2012; 33: 1137–41.

54. Beckermann TM, McLeod K, Murday V, Potet F, George AL Jr. Novel SCN5A mutation in amiodarone-responsive multifocal ventricular ectopy-associated cardiomyopathy. Heart Rhythm 2014; 11: 1446–53.

55. Laurent G, Saal S, Amarouch MY, et al. Multifocal ectopic Purkinje-related premature contractions: a new SCN5A-related cardiac channelopathy. J Am Coll Cardiol 2012; 60: 144–56.

56. Mann SA, Castro ML, Ohanian M, et al. R222Q SCN5A mutation is associated with reversible ventricular ectopy and dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2012; 60: 1566–73.

57. Shirani J, Maron BJ, Cannon RO, III, Shahin S, Roberts WC. Clinicopathologic features of hypertrophic cardiomyopathy managed by cardiac transplantation. Am J Cardiol. 1993;72(5):434–440.

58. Kushwaha SS, Fallon JT, Fuster V. Restrictive cardiomyopathy. N Engl J Med. 1997;336(4):267–276.

59. Fenton MJ, et al. Heart and heart-lung transplantation for idiopathic restrictive cardiomyopathy in children. Heart. 2006;92(1):85–89.

60. Buja G, Estes NA, III, Wichter T, Corrado D, Marcus F, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: risk stratification and therapy. Prog Cardiovasc Dis. 2008;50(4):282–293.

61. Flynn KE, Pina IL, Whellan DJ, et al. Eff ects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. JAMA 2009; 301: 1451–59.

62. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, et al. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. N Engl J Med 2015; 373: 1095–105.

63. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 810–19.

64. Sochalski J, Jaarsma T, Krumholz HM, et al. What works in chronic care management: the case of heart failure. Health Aff (Millwood) 2009; 28: 179–89.

65. Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, et al. Association of fi brosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. JAMA 2013; 309: 896–908.

66. Puntmann VO, Carr-White G, Jabbour A, et al. T1-mapping and outcome in nonischemic cardiomyopathy: all-cause mortality and heart failure. JACC Cardiovasc Imaging 2016; 9: 40–50.

67. Tsujii N, Miyazaki A, Sakaguchi H, et al. High incidence of dilated cardiomyopathy after right ventricular inlet pacing in patients with congenital complete atrioventricular block. Circ J 2016; 80: 1251–58.

68. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defi brillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defi brillator (DAVID) Trial. JAMA 2002; 288: 3115–23.

69. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defi brillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. JAMA 2003; 289: 2685–94.

70. Acker MA, Jessup M, Bolling SF, et al. Mitral valve repair in heart failure: fi ve-year follow-up from the mitral valve replacement stratum of the Acorn randomized trial. J Thorac Cardiovasc Surg 2011; 142: 569–74.

71. Obadia JF, Armoiry X, Iung B, et al. The MITRA-FR study: design and rationale of a randomised study of percutaneous mitral valve repair compared with optimal medical management alone for severe secondary mitral regurgitation. EuroIntervention 2015; 10: 13.

72. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-second offi cial adult heart transplantation report—2015; focus theme: early graft failure. J Heart Lung Transplant 2015; 34: 1244–54.

73. Dipchand AI, Rossano JW, Edwards LB, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: eighteenth offi cial pediatric heart transplantation report—2015; focus theme: early graft failure. J Heart Lung Transplant 2015; 34: 1233–43.

74. Jasseron C, Lebreton G, Cantrelle C, et al. Impact of heart transplantation on survival in patients on venoarterial extracorporeal membrane oxygenation at listing in France. Transplantation 2016; 100: 1979–87.

75. Kron J, Herre J, Renfroe EG, Rizo-Patron C, Raitt M, Halperin B, Gold M, Goldner B, Wathen M,. Elektrod and device related complications in the Antiarrhytmics Versus Implantable Defibrillators Trial. Am Heart J. 2001;141: 92-98.

76. Kedia R, Saeed M. Implantable cardioverter-defibrillators: indications and unresolved issues. Tex Heart Inst J. 2012;39(3):335–341.

77. Kroll MW, Lehman MH. İmplantable cardioverterdefibrillator therapy: the engineeringclinical interface. Norwell, MA: Kluwer academic publishers, 1996.

78. Skarstard PM. The Proceedings of the Twelfth Annual Battery Conference on Applications and Advences 1997;151.

79. David L.Hayes, Douglas P. Zipes. Cardiac Pacemakers and Cardioverter defibrillators. Braunwald's Heart Disease (8.edition), Pheledelphia, Saunders. 2008; 848-852.

80. Rosenqvist M, Beyer T, Block M. Adverse events with transvenous implantable cardioverter-defibrillators: a prospective multicenter study (erratum appears in Circulation 1998;98:2647) Circulation. 1998; 98:663-670.

81. Gold MR, Olsovsky MR, DeGoot PJ. Optimization of transvenous coil position for active can defibrillation thresholds. J Interv Card Electrophysiol. 2000;4:155-61.

82. Jung W, Wolpert C, Esmailzadeh B, Spehl S, Herwig S, Schumacher B, Lewalter T, Omran H, Schimpf R, Vahlhaus C, Welz A, Lüderitz B. Clinical experience with implantable atrial and combined atrioventricular defibrillators. J Interv Card Electrophysiol. 2000;4:185-95.

83. Cooklin M, Olsovsky MR, Brockman RG, Shorofsky SR, Gold MR. Atrial defibrillation with a transvenous elektrod: a randomized comparison of active can shocking pathways. J Am Coll Cardiol. 1999;34:358-62.

84. Ayers GM. New concepts in atrial defibrillation. J Interv Card Electrophysiol. 2000;4:155-61.

85. John P. DiMarco. Implantable Cardioverter–Defibrillators. N Engl J Med. 2003;349:1836-47.

86. Wilkoff BL. İmplantable Cardioverter-defibrillator. Cardiac electrophysiology: From cell to bedside (Zipes DP, Jalife J.) Philedelphia: WB Saunders. 2004; 970-978.

87. Swerdlow CD, Chen PS, Kass RM, Allard JR, Peter CT. Discrimination of ventricular tachycardia from sinus tachycardia and atrial fibrillation in a tiered-therapy cardioverterdefibrillator. J Am Coll Cardiol. 1994;23:1342-55.

88. Kühlkamp V, Dörnberger V, Mewis C, Suchalla R, Bosch RF, Seipel L. Clinical experience with the new detection algorithms for atrial fibrillation of a defibrillator with dual chamber sensing and pacing. J Cardiovasc Electrophysiol.1999;10:905-15.

89. Swerdlow CD, Ahern T, Chen PS. Underdetection of ventricular tachycardia by algorithms to enhance specificity in a tieredtherapy cardioverter-defibrillator. J Am Coll Cardiol. 1994;24:416-24.

90. Manolis AS, Chiladakis J, Vassilikos V, Maounis T, Cokkinos DV. Pectoral cardioverter defibrillators: comparison of prepectoral and submuscular implantation techniques. Pacing Clin Electrophysiol.1999;22:469-78.

91. Epstein AE, Kay GN, Plumb VJ, Voshage-Stahl L, Hull ML. Elevated defibrillation threshold when right-sided venous access is used for nonthoracotomy implantable defibrillator elektrod implantation. The Endotak Investigators. J Cardiovasc Electrophysiol. 1995;6:979-86.

92. Ellenbogen KA, Wood MA, Stambler BS, Welch WJ, Damiano RJ. Measurement of ventricular electrogram amplitude during intraoperative induction of ventricular tachyarrhythmias. Am J Cardiol.1992;70:1017-22.

93. Rosenqvist M. Antitachycardia pacing: which patients and which methods? Am J Cardiol. 1996;78:92-7.

94. Bardy GH, Poole JE, Kudenchuk PJ, Dolack GL, Kelso D, Mitchell R. A prospective randomized repeat-crossover comparison of antitachycardia pacing with low-energy cardioversion. Circulation. 1993;87:1889-96.

95. Swerdlow CD, Peter CT, Kass RM, Gang ES, Mandel WJ, Hwang C, Martin DJ, Chen PS. Programming of implantable cardioverter-defibrillators on the basis of the upper limit of vulnerability. Circulation. 1997;95:1497-504.

96. Neuzner J, Liebrich A, Jung J, Himmrich E, Pitschner HF, Winter J, Vester EG, Michel U, Nisam S, Heisel A. Safety and efficacy of implantable defibrillator therapy with programmed shock energy at twice the augmented step-down defibrillation threshold. results of the prospective, randomized, multicenter Low-Energy Endotak Trial. Am J Cardiol. 1999;83:34-39.

97. Reiter MJ, Mann DE. Sensing and tachyarrhythmia detection problems in implantable cardioverter defibrillators. J Cardiovasc Electrophysiol.1996;7:542-58.

98. Natale A, Sra J, Axtell K, Akhtar M, Newby K, Kent V, Geiger MJ, Brandon MJ, Kearney MM, Pacifico A. Undetected ventricular fibrillation in transvenous implantable cardioverter-defibrillators. Prospective comparison of different elektrod system-device combinations. Circulation. 1996;93:91-8.

99. Nair M, Saoudi N, Kroiss D, Letac B. Automatic arrhythmia identification using analysis of the atrioventricular association. Application to a new generation of implantable defibrillators. Participating Centers of the Automatic Recognition of Arrhythmia Study Group. Circulation.1997;5:967-73.

100. Zipes D.P., Camm A.J., Borggrefe M. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol. 2006;48:e247–e346, American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death).

101. Epstein A.E., DiMarco J.P., Ellenbogen K.A. 2012 ACCF/AHA/HRS Focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities. a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the heart Rhythm Society. Circulation. 2013;127:e283–e352.

102. McMurray J.J.V., Adamopoulos S., Anker S.D. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2012;33:1787–1847.

103. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. N Engl J Med 1997;337(22):1576–83.

104. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. Circulation 2000;101(11):1297–302.

105. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). Circulation 2000; 102(7):748–54.

106. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. N Engl J Med 1996;335 (26):1933–40.

107. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. N Engl J Med 1999;341(25):1882–90.

108. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. N Engl J Med 2004;351(24):2481–8.

109. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. N Engl J Med 2004;350(21):2151–8.

110. Ezzat VA, Lee V, Ahsan S, et al. A systematic review of ICD complications in randomised controlled trials versus registries: is our 'real-world' data an underestimation?. Open Heart. 2015;2(1):e000198.

111. Kipp R, Hsu JC, Freeman J, Curtis J, Bao H, Hoffmayer KS. Long-term morbidity and mortality after implantable cardioverter-defibrillator implantation with procedural complication: A report from the National Cardiovascular Data Registry. Heart Rhythm. 2018;15(6):847-54.

112. Curtis JP, Luebbert JJ, Wang Y, Rathore SS, Chen J, Heidenreich PA, Hammill SC, Lampert RI, Krumholz HM. Association of physician certification and outcomes among patients receiving an implantable cardioverter-defibrillator. JAMA 2009;301:1661-1670.

113. Borne RT, Varosy PD, Masoudi FA. Implantable cardioverter-defibrillator shocks: Epidemiology, outcomes, and therapeutic approaches. JAMA Intern Med. 2013; 173:859-865.

114. Auricchio A, Hudnall JH, Schloss EJ, et al. Inappropriate shocks in single-chamber and subcutaneous implantable cardioverter-defibrillators: A systematic review and meta-analysis. Europace. 2017;19:1973-1980.

115. Conen D, Arendacka B, Rover C, et al. Gender differences in appropriate shocks and mortality among patients with primary prophylactic implantable cardioverterdefibrillators: Systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2016;11:e0162756.

116. Walcott GP, Killingsworth CR, Ideker RE. Do clinically relevant transthoracic defibrillation energies cause myocardial damage and dysfunction? Resuscitation. 2003;59:59-70.

117. Alba AC, Braga J, Gewarges M, et al. Predictors of mortality in patients with an implantable cardiac defibrillator: A systematic review and meta-analysis. Can J Cardiol. 2013;29:1729-1740.

118. Powell BD, Saxon LA, Boehmer JP, et al. Survival after shock therapy in implantable cardioverter-defibrillator and cardiac resynchronization therapy-defibrillator recipients according to rhythm shocked. The altitude survival by rhythm study. J Am Coll Cardiol. 2013;62:1674-1679.

119. Desai H, Aronow WS, Ahn C, Gandhi K, Hussain S, Lai HM, et al. Risk factors for appropriate cardioverter-defibrillator shocks, inappropriate cardioverter-defibrillator shocks, and time to mortality in 549 patients with heart failure. Am J Cardiol. 2010;105(9):1336-8.

120. Vyas AK, Guo H, Moss AJ, Olshansky B, McNitt SA, Hall WJ, Zareba W, Steinberg JS, Fischer A, Ruskin J, Andrews ML, for the MADIT-II Research Group. Reduction in ventricular tachyarrhythmias with statins in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation trial (MADIT)-II. J Am Coll Cardiol 2006;47:769 –773.

121. Woo A, Monakier D, Harris L, et al. Determinants of implantable defibrillator discharges in high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy. Heart. 2007;93(9):1044–1045.

122. Zhang Y, Guallar E, Blasco-Colmenares E, et al. Changes in Follow-Up Left Ventricular Ejection Fraction Associated With Outcomes in Primary Prevention Implantable

Cardioverter-Defibrillator and Cardiac Resynchronization Therapy Device Recipients. J Am Coll Cardiol. 2015;66(5):524–531.

123. de Haan S, de Boer K, Commandeur J, Beek AM, van Rossum AC, Allaart CP. Assessment of left ventricular ejection fraction in patients eligible for ICD therapy: Discrepancy between cardiac magnetic resonance imaging and 2D echocardiography. Neth Heart J. 2014;22(10):449–455.

124. Mäkikallio T.H., Barthel P., Schneider R. Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: role of Holter monitoring in the modern treatment era. Eur Heart J. 2005 Apr;26(8):762–769.

125. Hartikainen JE, Malik M., Staunton A., Poloniecki J., Camm A.J. Distinction between arrhythmic and nonarrhythmic death after acute myocardial infarction based on heart rate variability, signal-averaged electrocardiogram, ventricular arrhythmias and left. ventricular ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 1996 Aug;28(2):296–304.

126. Tung R., Zimetbaum P., Josephson M.E. A critical appraisal of implantable cardioverter-defibrillator therapy for the prevention of sudden cardiac death. J Am Coll Cardiol. 2008;52(14):1111–1121.

127. De Sutter J, Van de Wiele C, Gheeraert P, De Buyzere M, Gevaert S, Taeymans Y, et al. The Selvester 32-point QRS score for evaluation of myocardial infarct size after primary coronary angioplasty. Am J Cardiol 1999; 83: 255–257.

128. Engblom H, Hedström E, Heiberg E, Wagner GS, Pahlm O, Arheden H. Size and transmural extent of first-time reperfused myocardial infarction assessed by cardiac magnetic resonance can be estimated by 12-lead electrocardiogram. Am Heart J 2005; 150: 920.e1–9.

129. Carey MG, Luisi AJ, Jr., Baldwa S, Al-Zaiti S et al. The Selvester QRS Score is more accurate than Q waves and fragmented QRS complexes using the Mason-Likar configuration in estimating infarct volume in patients with ischemic cardiomyopathy. J Electrocardiol. 2010;43(4):318-25.

130. Bounous EP, Jr., Califf RM, Harrell FE, Jr., Hinohara T, Mark DB, Ideker RE, et al. Prognostic value of the simplified Selvester QRS score in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 1988;11(1):35-41.

131. Loring Z, Chelliah S, Selvester RH, Wagner G, Strauss DG. A detailed guide for quantification of myocardial scar with the Selvester QRS score in the presence of electrocardiogram confounders. J Electrocardiol. 2011;44(5):544–554.

132. Moss A. J., Zareba W., Hall W. J., Klein H., Wilber D. J., Cannom D. S., et al. . (2002). Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl. J. Med. 346, 877–883. 10.1056/NEJMoa013474.

133. Priori S. G., Blomstrom-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J., et al. . ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death:. he task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), Cilt Eur. Heart J. 2015; 36, 2793–2867.

134. Disertori M., Gulizia M. M., Casolo G., Delise P., Di Lenarda A., Di Tano G., et al. Improving the appropriateness of sudden arrhythmic death primary prevention by implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with low left ventricular ejection fraction, Cilt Point of view. J. Cardiovasc. Med. 17, 245–255.

135. Køber L., Thune J. J., Nielsen J. C., Haarbo J., Videbæk L., Korup E., et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. N. Engl. J. Med. 2016; 375, 1221–1230.

136. Tjandrawidjaja MC, Fu Y, Westerhout CM, Wagner GS et al. Usefulness of the QRS score as a strong prognostic marker in patients discharged after undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. Am J Cardiol 2010;106:630–4.

137. Safak E, G DA, Schultheiss HP, Kuhl U, Kische S, Kaplan H, et al. Shocks after implantable cardioverter-defibrillator implantation in idiopathic cardiomyopathy patients: a myocardial biopsy study. Heart Vessels. 2018;33(2):205-11.

138. Kuruvilla S, Adenaw N, Katwal AB, Lipinski MJ, Kramer CM, Salerno M. Late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance predicts adverse cardiovascular outcomes in nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. Circ Cardiovasc Imaging. 2014;7:250-258.

139. Disertori M, Mase M, Ravelli F. Myocardial fibrosis predicts ventricular tachyarrhythmias. Trends Cardiovasc Med. 2017;27(5):363-72.

140. Disertori M, Quintarelli S, Mazzola S, Favalli V, Narula N, Arbustini E. The need to modify patient selection to improve the benefits of implantable cardioverter-defibrillator for primary prevention of sudden death in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. Europace. 2013;15(12):1693-701.

141. Moss AJ, Greenberg H, Case RB, Zareba W, Hall WJ, et al. Long-term clinical course of patients after termination of ventricular tachyarrhythmia by an implanted defibrillator. Circulation. 2004;110: 3760–3765.

142. Proietti R, Labos C, Davis M, Thanassoulis G, Santangeli P, Russo V, et al. A systematic review and meta-analysis of the association between implantable cardioverter-defibrillator shocks and long-term mortality. Can J Cardiol. 2015;31(3):270-7.

143. Pakhomov AG, Shevin R, White JA, et al. Membrane permeabilization and cell damage by ultrashort electric field shocks. Arch Biochem Biophys 2007;465:109-18.

144. Lee RC, Zhang D, Hannig J. Biophysical injury mechanisms in electrical shock trauma. Ann Rev Biomed Eng 2000;2:477-509.

145. Sham'a RA, Nery P, Sadek M, Yung D, Redpath C, Perrin M, et al. Myocardial injury secondary to ICD shocks: insights from patients with lead fracture. Pacing Clin Electrophysiol. 2014;37(2):237-41.

146. Brewster J, Sexton T, Dhaliwal G, et al. Acute Effects of Implantable Cardioverter-Defibrillator Shocks on Biomarkers of Myocardial Injury, Apoptosis, Heart Failure, and Systemic Inflammation. Pacing Clin Electrophysiol. 2017;40(4):344–352.

147. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, et al. Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter-defibrillator Patients (OPTIC) Investigators. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter-defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. JAMA 2006;295:165-71.

148. Gasparini M, Proclemer A, Klersy C, et al. Effect of long-detection interval vs standard-detection interval for implantable cardioverterdefibrillators on antitachycardia pacing and shock delivery: the ADVANCE III randomized clinical trial. JAMA 2013;309:1.

149. Potse M, Essebag V. Guidance for catheter ablation of ventricular arrhythmia. Med Biol Eng Comput 2009;47:241-3.

150. Tan VH, Wilton SB, Kuriachan V, Sumner GL, Exner DV. Impact of programming strategies aimed at reducing nonessential implantable cardioverter-defibrillator therapies on mortality: a systematic review and meta-analysis. Circ Arrhyth Electrophysiol 2014;7:164-70.

151. Sweeney MO, Sherfesee L, DeGroot PJ, Wathen MS, Wilkoff BL. Differences in effects of electrical therapy type for ventricular arrhythmias on mortality in implantable cardioverter-defibrillator patients. Heart Rhythm. 2010; 7: 353–360.

152. Atwater BD, Babatunde A, Swan C, Wieslander B, Andresen A, Rabineau D, et al. ECG myocardial scar quantification predicts reverse left ventricular remodeling and survival after cardiac resynchronization therapy implantation: a retrospective pilot study. J Electrocardiol 2015;48:565–70.

153. Sobue Y, Harada M, Koshikawa M, Ichikawa T, Yamamoto M, Okuda K, et al. QRS-based assessment of myocardial damage and adverse events associated with cardiac sarcoidosis. Heart Rhythm 2015;12:2499–507.