

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

**ÇİFT ODACIKLI KALP PİLLERİNDE “SEARCH AV”
MODUNUN SOL VENTRİKÜL LONGİTUDİNAL
DEFORMASYONU VE PRO-BNP DEĞERLERİ
ÜZERİNE ETKİSİ**

DR. ADEM YILMAZ

**KARDİYOLOJİ
UZMANLIK TEZİ**

İSTANBUL 2014

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

**ÇİFT ODACIKLI KALP PİLLERİNDE “SEARCH AV”
MODUNUN SOL VENTRİKÜL LONGİTUDİNAL
DEFORMASYONU VE PRO-BNP DEĞERLERİ
ÜZERİNE ETKİSİ**

DR. ADEM YILMAZ

**KARDİYOLOJİ
UZMANLIK TEZİ**

TEZ DANIŞMANI: MUSTAFA SERDAR YILMAZER

İSTANBUL 2014

TEŞEKKÜR

Türk Milleti'nin eğitim ve sağlık ihtiyaçlarını karşılamak gayesi ile Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kuran Mütevelli Heyeti Başkanımız *Sayın Hüseyin ŞİMŞEK'e*

Rektörümüz *Sayın Kemal KÖYMEN'e*

Dekanımız *Sayın Dr. Can SOLAKOĞLU'na,*

Uzmanlık eğitimimin ilk yıllarından beri bir hoca samimiyetinden çok bir abilik hissi ile yakınlığını hissettiğim, bilgi birikiminden yararlandığım ve uzmanlık tezimde ki yardımlarından dolayı *Sayın Dr. Mustafa Serdar YILMAZER'e,*

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile örnek aldığım hocalarım *Sayın Dr. Bekir Yılmaz CİNGÖZBAY'a, Sayın Dr. Bahadır DAĞDEVİREN'e, Sayın Dr. Nilüfer EKŞİ DURAN'a, Sayın Dr. Alper AYDIN'a, Sayın Dr. Tayfun GÜROL'a,*

Bölümler arası koordineli çalışmadan mutluluk duyduğum kalp damar cerrahisi hocalarından *Sayın Dr. Harun ARBATLI'ya, Sayın Dr. Uğur FİLİZCAN'a, Sayın Dr. Ahmet ÖZSOY'a ve tıpta uzmanlık öğrencisi Sayın Dr. Çağatay ONAR'a,*

Rotasyonlarım sırasında uzmanlık eğitimime vermiş oldukları katkılardan dolayı *Sayın Dr. M. Yaşar TÜLBEK'e, Sayın Dr. Selim NALBANT'a, Sayın Dr. Attila SAYGI'ya, Sayın Dr. Nesrin SARIMAN'a, Sayın Dr. Ender LEVENT'e, Sayın Dr. Eşref ÖZER'e,*

Uzmanlık tezimde hasta sayısı temini konusunda yardımlarını esirgemeyen Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi hocalarından *Sayın Dr. Ahmet Taha ALPER'e* ve Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi hocalarından *Sayın Dr. Mustafa AKÇAKOYUN'a,*

Kardiyoloji kliniğinde birlikte çalıştığım *Sayın Dr. Nedim Umutay Sarıgül'e, Sayın Dr. İlgül DEMİRBAŞ YALÇIN'a, Sayın Dr. Feyza KURT'a, Dr. Yusuf Selçuk YILDIZ'a, Sayın Dr. Yetkin KORKMAZ'a* ve Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde aynı ortamda birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum *tüm uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma,*

Yoğun bakım, kateter ve ekokardiyografi laboratuvarları ve servislerdeki *tüm sağlık personeline,*

Son bir yıлымda desteğini her zaman yanımda hissettiğim *bitanem Azime ÇUKUR'a,*

Hak ve emekleri asla ödenmeyecek olan *canım annem, babam ve kardeşime,*

Sonsuz şükranlarımı sunarım.

Dr. Adem YILMAZ

İÇİNDEKİLER	Sayfa
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	8
2. GENEL BİLGİLER.....	9
2.1. KALBİN NORMAL İLETİM SİSTEMİNİN ANATOMİSİ.....	9
2.2. ATRİYOVENTRİKÜLER İLETİNİN KONTROLÜ VE KALP DÖNGÜSÜNDEKİ ÖNEMİ.....	12
2.2.1. ATRİYOVENTRİKÜLER İLETİNİN KONTROLÜ.....	12
2.2.2. ATRİYOVENTRİKÜLER İLETİNİN KALP DÖNGÜSÜNDEKİ ÖNEMİ.....	14
2.2.2.1. SİSTOLİK FAZLAR.....	14
2.2.2.1.a. İZOVOLÜMİK KASILMA FAZI.....	14
2.2.2.1.b. EJEKSİYON FAZI.....	14
2.2.2.2. DİYASTOLİK FAZLAR.....	16
2.2.2.2.a. İZOVOLÜMİK GEVŞEME FAZI.....	16
2.2.2.2.b. HIZLI DOLUŞ.....	16
2.2.2.2.c. DİYASTAZİS.....	16
2.2.2.2.d. GEÇ DOLUM FAZI.....	17
2.3. KALP PİLİ.....	18
2.4. İLETİM SİSTEMİ HASTALIKLARI VE KALICI KALP PİLİ ENDİKASYONLARI.....	19
2.4.1. HASTA SİNÜS SENDROMU VE PİL ENDİKASYONLARI.....	20
2.4.2. ATRİYOVENTRİKÜLER İLETİM BOZUKLUKLARI VE PİL ENDİKASYONLARI.....	22
2.4.3. İNTRAVENTRİKÜLER İLETİM BOZUKLUKLARI VE PİL ENDİKASYONLARI.....	26
2.4.4. KAROTİS SİNÜS SENDROMU VE PİL ENDİKASYONLARI.....	28
2.4.5. VASOVAGAL SENKOP VE PİL ENDİKASYONLARI.....	29
2.5. KALP PİLLERİNİN ÖZELLİKLERİ.....	31
2.5.1. OTOMATİK MOD DEĞİŞİMİ.....	32
2.5.2. HIZ UYUMLU PACİNG.....	32
2.5.3. HIZ DÜŞMESİ (RATE DROP).....	33
2.5.4. HİSTEREZİS.....	33
2.5.5. SAĞ VENTRİKÜL UYARIMINI AZALTAN ALGORİTMALAR (MANAGED VENTRİCULAR PACİNG(MVP) VE SEARCH AV ALGORİTMASI).....	33

2.6. KALP PİLİ MODLARI.....	34
2.6.1. TEK ODACIKLI KALP PİLİ MODLARI.....	34
2.6.1.1. VENTRİKÜL İNHİBİSYONLU PACİNG (VVI).....	34
2.6.1.2. ATRİYAL İNHİBİSYONLU PACİNG (AAI).....	35
2.6.1.3. ATRİYAL SENKRONİZE P-İZLEMELİ PACİNG (VDD).....	35
2.6.1.4. ATRİYOVENTRİKÜLER SIRALI VENTRİKÜLER İNHİBİSYONLU PACİNG(DVI).....	36
2.6.1.5. ATRİYAL SENKRONİZE OLMAYAN PACİNG (AOO).....	36
2.6.1.6. VENTRİKÜLER SENKRONİZE OLMAYAN PACİNG (VOO).....	36
2.6.2. İKİ ODACIKLI KALP PİLİ MODLARI.....	37
2.6.2.1. İNHİBİSYONLU VE UYARMALI ÇİFT ODACIKLI PACİNG.....	37
2.6.2.2. ATRİYOVENTRİKÜLER SIRALI, P DALGASI İLE SENKRONİZE OLMAYAN PACİNG (DDI).....	37
2.6.2.3. İKİ ODACIKLI SENKRONİZE OLMAYAN PACİNG (DOO).....	37
2.7. NATRİÜRETİK PEPTİTLER.....	38
2.7.1. NATRİÜRETİK PEPTİTLERİN ETKİ MEKANİZMALARI VE ELİMİNASYONLARI.....	40
2.7.2. BNP' NİN FİZYOLOJİK ETKİLERİ.....	41
2.8. MİYOKARDİYAL DEFORMASYON DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ.....	45
2.8.1. DOKU DOPPLER GÖRÜNTÜLEME.....	45
2.8.2. STRAİN VE STRAİN RATE.....	46
2.8.3. SPECKLE TRACKİNG.....	50
3. MATERYAL VE METOD.....	52
3.1. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ.....	52
3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ.....	52
3.3. KALP PİLİ KONTROLÜNÜN YAPILMASI, EKOKARDİYOĞRAFİK İNCELEME VE PROBPNP DEĞERLENDİRMESİ.....	53
3.4. İSTATİKSEL ANALİZ.....	57
4. BULGULAR.....	57
4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR.....	57
4.2. EKOKARDİYOĞRAFİK BULGULAR.....	58
4.3. KALP PİLİ TEMEL DEĞERLERİNE İLİŞKİN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	59

4.4.EKOKARDİYOGRAFİK PARAMETRELERE İLİŞKİN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	61
4.5.PROBNP DEĞERLERİNE İLİŞKİN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	63
4.6. ALTGRUP ANALİZLERİNE İLİŞKİN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	65
5. TARTIŞMA.....	67
6. ÖZET.....	73
7. SUMMARY.....	75
8. KAYNAKÇA.....	77
9. ETİK KURUL ONAYI.....	91

KISALTMALAR

SD: Sinüs düğümü

SN: Sinüs nodu

AVN: Atriyoventriküler nod

İAS: İnteratriyal septum

RBB: Sağ dal

LBB: Sol dal

EKG: Elektrokardiyografi

EFC: Elektrofizyolojik çalışma

LV: Sol ventrikül

LA: Sol atriyum

ANP: Atriyal natriüretik peptid

MR-proANP: Mid-regional atriyal natriüretik peptid

BNP: Brain natriüretik peptid

CNP: C-tip natriüretik peptid

NT-ProBNP: N terminal ProBNP

NPR-A: Natriüretik reseptör A

NPR-B: Natriüretik reseptör B

NPR-C: Natriüretik reseptör C

RAAS: Renin anjiyotensin aldosteron sistemi

LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

DDG: Doku doppler görüntüleme

MVP: Managed ventricular pacing

HSS: Hasta sinüs sendromu

ACC/AHA/HRS: American College of Cardiology/ American Heart Association/ Heart Rhythm Society

ASE: American Society of Echocardiography

STE: Speckle tracking ekokardiyografi

AFI: Automated Functional Imaging

CW doppler: Continuous-wave doppler

PW doppler: Pulsed-wave doppler

SNRT: Sinüs nodu toparlanma zamanı

SACT: Sinoatriyal ileti zamanı

INTRINSIC RV: Inhibition of Unnecessary RV Pacing with AV Search Hysteresis in ICDs

UKPACE: The United Kingdom Pacing, Cardiovascular Events

PASE: Pacemaker Selection in the Elderly

CTOPP: Canadian Trial of Physiological Pacing

MADIT II: The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II

MOST: Mode Selection Trial

DAVID: Dual-chamber and VVI Implantable Defibrillator

ICD: Implantable Cardioverter Defibrillator/ Takılabilir Kardiyoverter Defibrilatör

KRT: Kardiyak resenkronizasyon tedavisi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

1958 yılında insanda ilk kalıcı kalp pili uygulamasından bu yana, sağ ventrikül apeksinden kalp pili uyarımı klasik bir tedavi yöntemi olmuştur. Son yıllarda bu klinik alışkanlık değişime uğramış ve sağ ventrikül uyarımını en aza indirmek için yeni algoritmalar geliştirilmeye çalışılmıştır. Kalıcı kalp pillerinde ilk üretilen modeller, atriyoventriküler(AV) tam bloğu olan hastalarda asenkron ventrikül uyarımını sağlayacak şekilde tasarlanmıştır. 1950’li ve 1960’lı yıllarda bu klinik girişimler neredeyse “ hayatta kalma ile ölüm arasındaki seçim” olarak görülüyordu. Sonraki yıllarda bilgi birikimi artıkça, özellikle normal kalp fizyolojisine çok benzeyen, bir çok yeni kalıcı kalp pili modeli geliştirilmiştir. Bunlar arasında; demand fonksiyonu(gereğinde çalışma özelliği olan), hasta sinüs sendromu olan hastalarda AAI(Atrial Kısıtlayıcı Pacing) fonksiyonu, atriyoventriküler senkron pacing (DDD modu), hız yanıt modu(DDDR) modeli kalıcı kalp pilleri yer alır. Bu süreçte kalıcı kalp pili uygulaması hızla artış göstermiş ve bu implantasyonlardan elde edilen en önemli bilgi; sağ ventrikül apeksinden yapılan yapay uyarımın yarattığı sol dal bloğu tarzındaki depolarizasyon sekansının, kardiyak mekanikleri bozduğunun farkedilmesidir.

Çift odacıklı kalp pili yerleştirilmiş hastalarda en önemli sakıncalardan biri; ventrikül uyarımının sağ ventrikül üzerinden olması ve bunun yarattığı iyatrojenik sol dal bloğudur. Sol dal bloğunun yarattığı asenkron kasılma, sol ventrikül performansını belirgin derecede bozmaktadır. Birçok çalışmada, sağ ventrikül apeksinden uyarımın hem biventriküler yetersizliğe hem de miyokardiyal liflerin diziliminde bozulmaya yol açtığı gösterilmiştir [1,2,3]. Son yıllarda bu olumsuzluğun önüne geçmek amacıyla, kalıcı çift odacıklı kalp pillerinde hastanın kendi ventriküler depolarizasyonunu öne çekmek amacıyla “Search AV” benzeri seçenekler geliştirilmiştir. Bu seçenekte hastaların AV aralık değeri progresif olarak uzatılmakta ve spontan ventriküler depolarizasyon olması beklenmektedir. Search AV opsiyonunun en önemli avantajı, intermittan AV bloğu olan hastalarda atriyal repolarizasyon sonrası atriyoventriküler iletiyi potansiyelize etmesidir. Ortalama 300 msn(milisaniye) kadar bekleme süresi konularak spontan ventriküler depolarizasyon oluşması beklenir.

Bu çalışmanın birincil amacı, “Search AV” opsiyonu açılarak hastanın kendi ventriküler depolarizasyonu daha fazla öne çıkararak yeni ekokardiyografik modalitelerden olan “speckle tracking ekokardiyografi” (STE) yöntemi ile sol ventriküler longitudinal deformasyon değerinin düzelip düzelmeyeceğinin değerlendirilmesidir. İkincil amaç ise “Search AV” opsiyonunun açılmasının, sol ventrikül yetersizliğini gösteren serum ProBNP düzeyi üzerine etkisini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KALBİN NORMAL İLETİ SİSTEMİNİN ANATOMİSİ

Kalbin ileti sistemi; sinoatriyal nod, atriyoventriküler nod, his demeti, sağ atriyoventriküler dal, sol atriyoventriküler dal ve endokardiyumun altında seyrederek miyokard dokusu içinde sonlanan purkinje liflerinden oluşmaktadır (Şekil 1). Sinoatrial düğüm, kalp atımlarını başlatan ve ritmini kontrol eden eletriksel uyarıların başladığı bölgedir. Bu nedenle sinoatrial düğüm “birincil pace maker” (uyarı odağı) olarak tanımlanır. Sinoatrial düğümün çalışmadığı veya sinoatrial düğümünden çıkan uyarıların iletilmemesi gibi anormal koşullarda, atriyoventriküler düğüm veya diğer yapılar kalbin durmasını engellemek için bu görevi üstlenip uyarı çıkarmaya başlar.

Sinüs düğümü, 10-20 mm uzunluğunda , 2-3 mm genişliğinde ve 0,5 mm kalınlığında hilal şeklinde, fibröz doku matriksi ile yoğun biçimde sıralanmış hücrelerden oluşmaktadır [4]. Sinoatrial nod, subepikardiyal olarak superior vena kava ile sağ atriyum bileşkesindeki sulkus terminalisin lateralinde bulunur [5]. Yukarıya doğru Bachmann demeti olarak devam eder ve uzantıları sağ atriyum apendajı, interkaval bant ve krista terminalis ile birleşir. Sinüs düğümünü üç tip hücre oluşturmaktadır. Birincisi P hücreleri (Pacemaker hücreleri) impulsun üretildiği temel hücrelerdir, ikincisi T hücreleri transizyonel hücre olarak adlandırılırlar ve P hücreleri tarafından oluşturulan sinüs uyarılarının atriyuma yayılmasında yolak görevi üstlenirler ve son olarak atriyal kas hücreleri ise diğer kalp kası hücrelerinin özelliklerini taşırlar [6,7,8]. Sinüs düğümü çoğunlukla sağ koroner arter (%55-60) daha az oranda sirkümfleks arterden ayrılan nodal arter ve %10 oranında her iki arterden gelen dallarla beslenir [9].

Sinüs nodundaki iletinin atriyumlara iletiminde rol oynayan atriyum duvarında özelleşmiş bağlayıcı internodal lif demetleri bulunur. Bunlar Bachmann demeti olarak bilinir [10]. Sinoatriyal noddan çıkan uyarılar önce Bachmann lifleri ile sol atriyuma doğru yayılırken sağ atriyuma anterior, medial ve posterior internodal lifler aracılığıyla iletilirler. Anterior internodal lifler, sinüs düğümünün ön kenarından başlar ve superior vena cava civarında öne eğim yaparak, Bachmann demeti denen anterior interatriyal demet içine girer. Bu demet sol atriyuma devam ederken anterior internodal yolak AV nodun superiyoruna ilerler. Median interatriyal yol sinüs düğümünün superiyor ve posteriyor kısmından başlayarak anterior interatriyal yolak gibi fossa ovalisin önünden geçerek AV nodun superiyoruna ilerler. Posteriyor internodal yolak ise sinüs nodu (SN) posteriyorundan

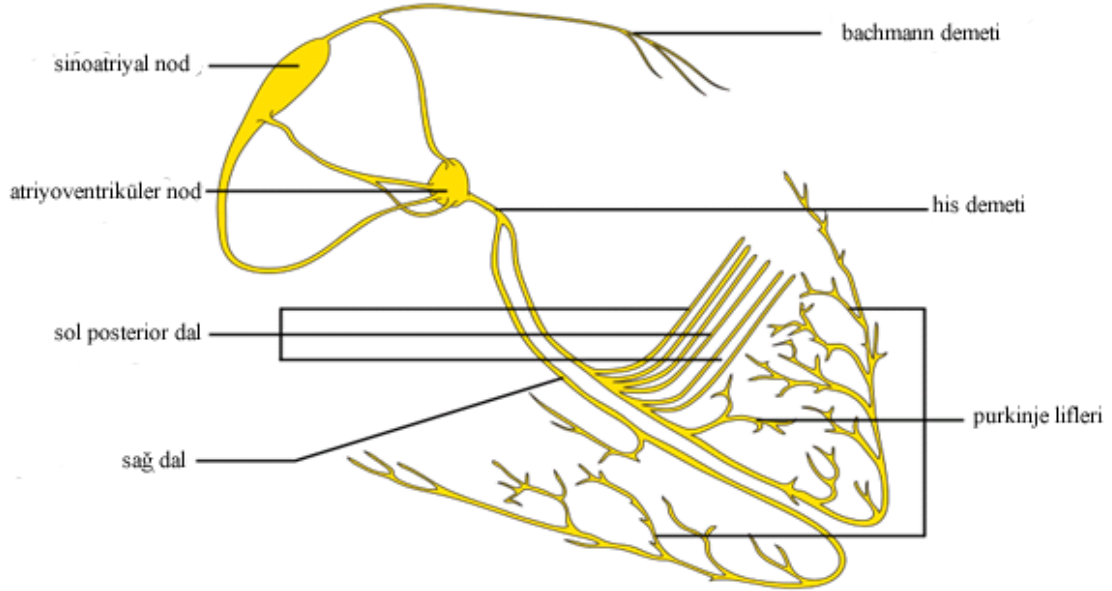
başlayarak, interatriyal septum (İAS)' un arka sınırını oluşturduktan sonra AV düğümün posteriyor bölümüyle birleştiği koroner sinüs üzerinde interatriyal septum içine girer [11]. İnteratriyal septum (İAS) üzerinde bulunan bu yolaklar ile sinüs düğümünden kaynaklanan uyarı atriyoventriküler (AV) düğümüne yaklaşık 30 msn'de iletilmesi sağlanır [12]. Böylece sağ ve sol atriyumun eş zamanlı olarak uyarılıp kasılması sağlanır.

Atriyoventriküler düğüm, sağ atriyum endokardının altında triküspid kapağın septal yaprakçığının tutunma yerinin üstünde ve koroner sinüs ostiyumunun önünde Koch üçgeninde yer alır [13]. Koch üçgeni; posteriyorda sinüs septumu(Todaro tendonu), inferiyorda membranöz septum ve anteriyorda triküspid kapağın septal yaprakçığı tarafından oluşturulmuştur. Atriyoventriküler kavşak başlıca 3 ayrı bölgeden oluşmaktadır. Bunlar geçiş hücrelerinden oluşan bölge, kompakt bölge (AV nod) ve His demetinin oluşturduğu penetrasyon gösteren atriyoventriküler bölgedir. AV düğümün kanlanması insanların %90' ında sağ koroner arterin asendan dalı tarafından ,%10' unda ise sirkumfleks arter tarafından sağlanır [14]. AV düğümüne iletilen uyarı, His demetine yaklaşık 90 msn geciktirilerek iletilir. Bu uyarı His demetinde yaklaşık 40 msn daha da geciktirilerek ventriküllere iletilir. Bu gecikme sayesinde atriyumların tamamının uyarılmasına ve mekanik olarak kasılmasına zaman tanınmış olur.

Ventriküllerin normal aktivasyonu, elektriksel impulsun atriyoventriküler noddan his demetine iletimi ile başlar. Daha sonra his demeti üç fasiküle ayrılarak ventrikül iletimi sağlanır. Bunlar sağ dal (RBB) ile sol dalın (LBB) anteriyor-superiyor bölümü ve posteriyor-inferiyor bölümleridir. RBB'ın proksimal bölümü küçük olduğundan tek bir fasikül olarak kabul edilirken LBB'ın ise proksimal 1-2 cm'lik bölümü fasikül olarak kabul edilemeyecek kadar kalın olup daha sonra anatomik yerleşimlerine göre isimlendirilen fasiküllere ayrılır. Bunlar sol-septal (LS), sol anteriyor-superiyor(LA) ve sol posteriyor-inferiyor(LP) fasiküllerdir [15]. LBB'ın LA bölümü anteriyor-superiyor papiller adaleye, LP bölümü posteriyor-inferiyor adaleye, LS bölümü ise İVS'un orta bölümüne doğru ilerler [16]. Daha sonra subendokardiyal bölgede lokalize purkinje lifleri ağ oluşturacak şekilde sonlanırlar. LBB'ın bu anatomik özelliği ventriküllerin elektriksel aktivasyon sıralamasında önemli bir rol oynar. Purkinje lifleri içerisindeki impuls iletimi bazalden apikale doğrudur ve çok hızlı gerçekleşir (3-4 m/sn) [17,18]. Bu hız, iletim ağının kalınlığı ve endokard-epikard arasındaki yerleşim düzeyine bağlı olarak canlı türleri arasında farklılıklar gösterir. İnsanlarda endokardın üçte birini penetre ederler. Bundan dolayı purkinje lifleri sıradan miyokard liflerine göre iskemiye daha dirençlidir [19].

İmpulslar purkinje sistemini sağ ventrikülün alt dörtte birinde, sol ventrikülün ise alt

üçte birinde terkeder (20). Bu çıkış bölgesi miyokard dokusunda aktivasyonun başladığı ilk bölgeye karşılık gelir. Aktivasyon interventriküler septumda apeksden bazale doğru meydana gelir [21,22,23]. Sağ ve sol ventrikülde aktivasyon apeksden bazale ve endokarddan epikarda doğru olur [21,24,25]. Bu impuls iletiminden dolayı, posterobazal bölge en geç aktive olan ventrikül kısmıdır. Elektriksel uyarı miyokard içerisinde, purkinje sistemine kıyasla yaklaşık 4 kat daha yavaş iletilir [23,25]. His demetinden geçen uyarının ventriküllerin tamamına yayılması (yani endokardtan epikardiyuma kadar ventriküler kas boyunca yayılması) yaklaşık 30 msn sürer. Böylece sinüs düğümünden kaynaklanan bir uyarının ventriküllere iletimi yaklaşık 160 msn, ventriküllerin tamamına yayılması 220 msn sürer.



Şekil 1: Sinüs düğümünden kaynaklanan uyarının ileti sistemi ile kalbe yayılımı

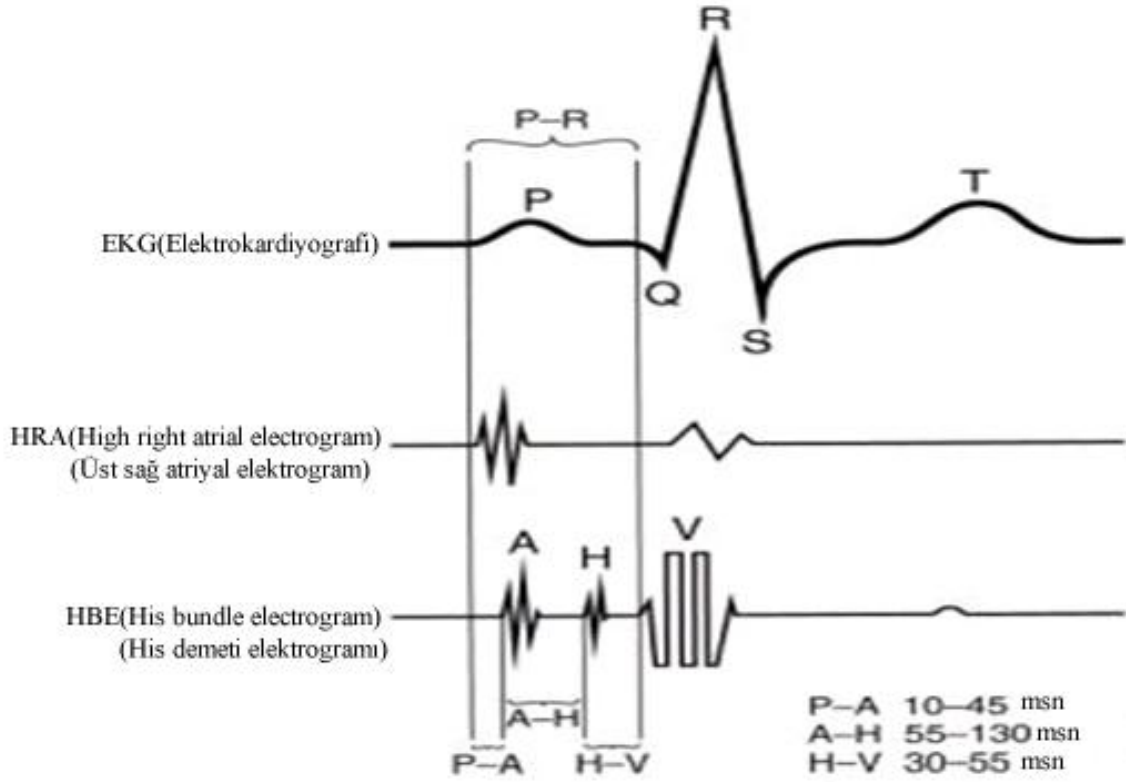
2.2. ATRİYOVENTRİKÜLER İLETİNİN KONTROLÜ VE KALP DÖNGÜSÜNDEKİ ÖNEMİ

2.2.1. ATRİYOVENTRİKÜLER İLETİNİN KONTROLÜ

Kalbin iletimi sistemi hem parasempatik hemde sempatik sinis sistemi tarafından kontrol edilir. Servikal gangliyonun üç çift servikal sempatik kardiyak sinir çıkar, bu sinirler trakeal bifürkasyonda kardiyak pleksusla birleşerek birbirleriyle karışır. Üst torasik gangliyonun ise birkaç tane torasik sempatik kardiyak sinir köken alır ve bunlar da kardiyak pleksusa katılır. Parasempatik vagus sinirlerden, kardiyak pleksusa katılan süperiyor ve inferiyor servikal vagal kardiyak sinirler ve torasik vagal kardiyak sinirler köken alır. Bu sistemin AV düğümündeki etkileri His–Purkinje sistemi üzerine olan etkilerinden çok daha güçlüdür. AV nod dokusunda asetilkolin salınmasının aracılık ettiği parasempatik sinir stimülasyonu iletimde yavaşlama ve refrakter dönemde uzama oluştururken, sempatik sinir stimülasyonu nörotransmitter olarak norepinefrin salgılayarak beta adrenoreseptörler üzerinden karşıt etki ile iletimde hızlanma ve refrakter dönemde kısalma oluşmasına yol açar.

Kalbin elektriksel sisteminin, vücut yüzeyinden grafik şeklinde yazdırılmasına elektrokardiyogram (EKG) adı verilir. EKG; kalbin elektriksel sistemi ve dolayısıyla AV ileti hakkında önemli bilgi verir. EKG’de P dalgası atriyum depolarizasyonunu, QRS kompleksi ventrikül depolarizasyonunu gösterir. P dalgasının başlangıcından QRS kompleksinin başına kadar geçen süreye P-R intervali adı verilir ve bu interval AV iletiyi gösterir. Sağlıklı bir kalpte PR intervali istirahatte 120-200 msn aralığındadır. Bu sürenin büyük bölümü AV düğümü içindeki yavaş iletide geçer. Bu bölüm otonom sinir sisteminin kontrolü altında olduğu için PR aralığı kalp hızına göre değişkenlik gösterir (Şekil 2).

Her kardiyak aktivasyonla atriyal , ventriküler ya da özelleşmiş dokularda elektriksel uyarı yayılır. Purkinje dokusundaki iletim hızları 1-3 m/sn ‘dir, ancak atriyal ya da ventriküler dokudaki hız önemli ölçüde daha yavaştır ve yaklaşık 0,3 m/sn ‘dir. Sağlam bir kalpte atriyumdaki iletim PA aralığı şeklinde ifade edilebilir. Burada yüzeysel P dalgası, AV nod bölgesindeki atriyal dokunun aktivasyonuna bağlıdır. Normal PA aralığı 20-50 m/sn’ dir. Ayrıca AV nodu üzerinde ileti, AH aralığı tarafından yansıtılır. Normal koşullarda AH aralığı 60-120 m/sn arasındadır. His purkinje sistemi yoluyla iletim HV aralığına yansır. Bu aralık his demeti defleksiyonunun başlangıcı ile his demeti elektrogramında kaydedilen ventriküler defleksiyonun başlangıcı ya da QRS başlangıcı arasındadır. Normal HV aralıkları 35 ile 60 ms arasında değişir. His purkinje iletiminde bozukluk olan hastalarda HV aralıkları 60 ms’ nin üzerindedir [26] (Şekil 2).



Şekil 2: Elektrofizyolojik çalışma(EFÇ) sırasında His kateteri ile A-H ve H-V intervalleri

Kalbin elektriksel sistemi vücut yüzeyinden EKG ile değerlendirilebileceği gibi intrakardiyak yerleştirilen elektrotlar ile elde edilen elektrogramlar (EGM) ile de değerlendirilebilir. Elektrotlar kalp içerisinde yerleştirildiği noktaya göre o bölgenin lokal elektriksel değişikliklerini EGM olarak gösterirler. Eğer elektrotlardan biri His bölgesine yerleştirilirse His potansiyelleri elde edilebilir. Bu şekilde atriyumdan His bölgesine uyarı iletimi A-H intervali ile; His bölgesinden ventriküllere uyarı iletimi H-V intervali ile değerlendirilebilir (Şekil 2).

2.2.2. ATRİYOVENTRİKÜLER İLETİNİN KALP DÖNGÜSÜNDEKİ ÖNEMİ

Kalp, dokuların ihtiyaç duyduğu kanı normal doluş basınçları altında pompalayarak dağılımını sağlayabilme görevini kasılma, gevşeme ve dolum evrelerinden oluşan bir döngü içinde yerine getirir. Sistolik evre kalbin kasılabilirlik ve ileri atım gücünü, diyastolik evre ise kalbin gevşeme kapasitesini belirler. Hem sistol hem de diyastol kendi içinde her biri enerji gerektiren ve farklı görevleri olan evrelerden oluşmuştur. Bu evreler ilk olarak 1915 yılında Wiggers tarafından düşünülmüş, daha sonra ise 1920 yılında Lewis tarafından ayrıntılarıyla tanımlanmıştır. İlk tanımlayan kişinin ismiyle anılan “Wiggers kalp döngüsü” sistol ve diyastolün evrelerine ilişkin bilgiler vermektedir [27,28] (Şekil 3).

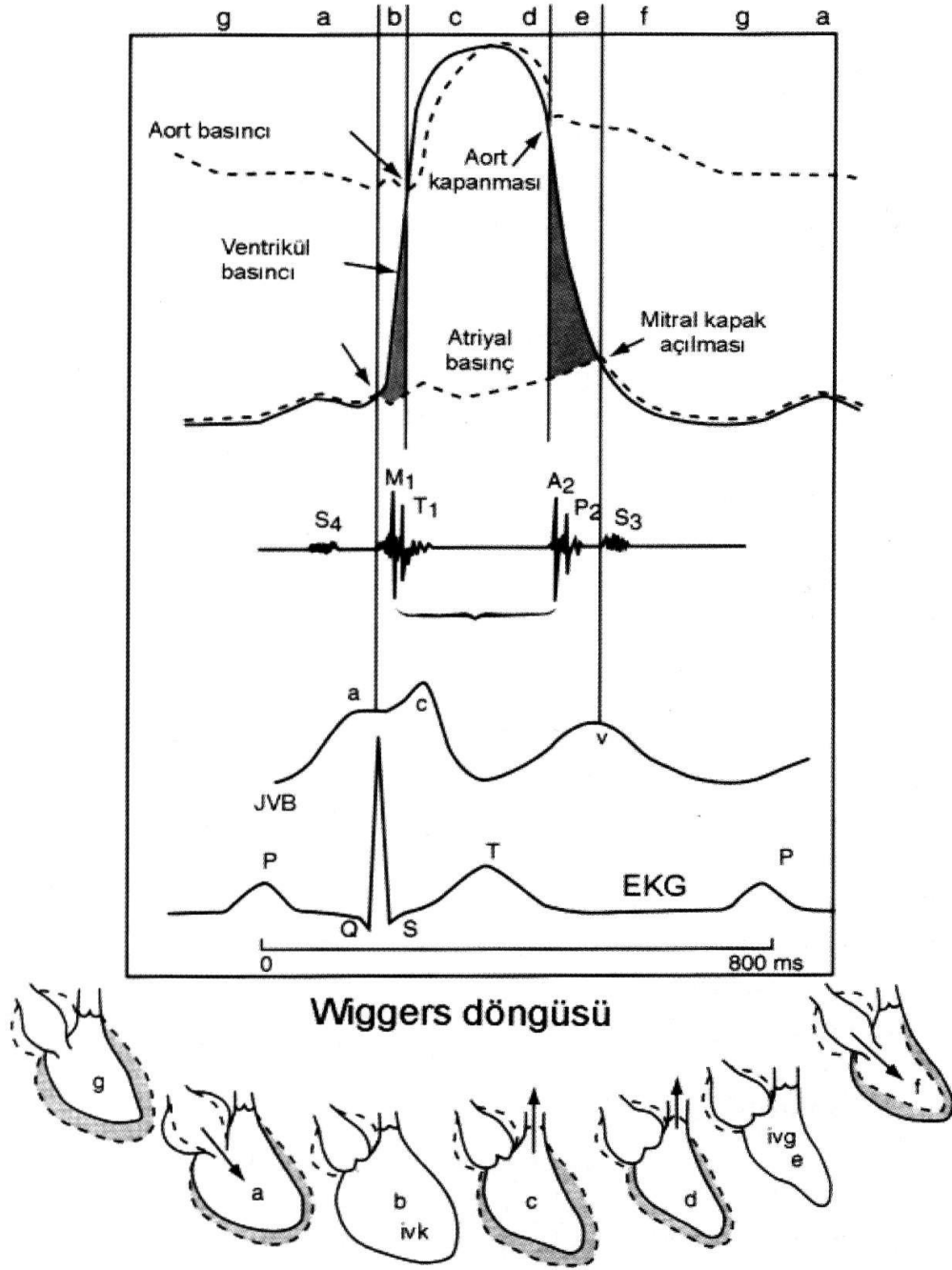
2.2.2.1. SİSTOLİK FAZLAR

2.2.2.1.a. İZOVOLÜMİK KASILMA FAZI

Genellikle mekanik döngünün, hemen sistol öncesinde ventrikül içi basıncının hızla artıp ventriküllerin aktif olarak basınç meydana getirdiği diyastol sonunda başladığı farzedilir. Ventriküllerin içinde oluşan sistolik basınç henüz kan ventrikülden atılmadan yükselerek atriyal basınçları geçer ve bunun sonucunda mitral ve triküspid kapaklar yukarıya doğru itilerek kapanır. Bu faz esnasında ventrikül basıncı henüz aort ve pulmoner arter basıncı değerlerine ulaşmamıştır ve semilunar kapaklar kapalıdır. Ventrikül hacmi sabit kalırken basınçta artmanın olduğu bu evreye “izovolümik veya izovolümetrik kasılma fazı” denir. Bu evre elektrokardiyografideki “R” dalgasının zirve noktası veya birinci kalp sesinin başlaması ile başlar ve semilunar kapakların açılmasına kadar devam eder [27,28].

2.2.2.1.b. EJEKSİYON FAZI

Ventrikül basıncının aort ve pulmoner arter basıncını aşması ile semilunar kapaklar açılır; sistemik ve pulmoner dolaşıma kanın atılması gerçekleşir. Bu döneme “ejeksiyon fazı” denir. Sistolik zirveye kadar olan bölüm “erken ejeksiyon”, zirveden sonraki bölüm ise “geç ejeksiyon” olarak adlandırılır. Erken bölümde kanın aortaya atılması ventrikül volümünde hızlı azalma yapar, geç bölümde ise volüm azalması ile birlikte basınç azalması da vardır. Geç ejeksiyon, ventrikül gevşemesi ile diyastolik fazın başladığı dönemdir, semilunar kapakların kapanması ile son bulur [27,28].



Şekil 3: Wiggers döngüsü. **b** (izovolumetrik kasılma) ve **c** (maksimal ejeksiyon) sistol; **d** (gevşemenin başlaması ve ejeksiyonun azalması), **e** (izovolumetrik gevşeme), **f** (dolum fazının hızlı fazı), **g** (yavaş sol ventrikül dolumu) ve **a** (atriyal kasılma) diyastole ait bölümleri göstermektedir. Eşzamanlı sol ventrikül içi basınç dalgaları, aort basınç dalgaları, juguler venöz basınç dalgaları ve elektrokardiyografi(EKG) beraberliğinde her atımda gerçekleşen olaylarla ilişkisi belirtilmiştir.

2.2.2.2. DİYASTOLİK FAZLAR

2.2.2.2.a. İZOVOLÜMİK GEVŞEME FAZI

Sistolün geç ejeksiyon fazında ventrikül içinde hızla basınç düşmesi olur. Ventrikül içi basınç aort sistolik basıncının altına indiğinde aort kapağı kapanır. Ancak bu esnada ventrikül içi basınç hala sol atriyum basıncından yüksek olduğu için mitral kapak kapalıdır. Ventrikül içi hacim sabit kalırken miyokardın gevşemesiyle basınç azalması devam eder ve bir süre sonra ventrikül içi basınç sol atriyum basıncının altına düşüp mitral kapağın açılmasına neden olur. Aort kapağının kapalı olduğu ve mitral kapağın açılmasına kadar devam eden bu döneme “izovolümik veya izovolümetrik gevşeme fazı” denir. Mitral kapağın tam açılmasına kadar süren bu dönem normal insanlarda 90-110 msn arasındadır [27,28].

2.2.2.2.b. HIZLI DOLUŞ FAZI

Erken diyastolik hızlı doluş fazı mitral kapağın açılması ile başlar ve ventrikül içi basınç sol atriyum basıncına eşitlendiğinde veya bunu geçtiğinde sona erer. Mitral kapağın açılması ile birlikte sol ventriküle hızla kan doluşu olur. Bu dolum bir kaç mmHg’ lik atriyoventriküler basınç farkı ile pasif olarak gerçekleşir. Ancak atriyoventriküler kan akımının hızı; atriyoventriküler basınç farkı yanında, her iki boşluğun kompliyanslarına (esneyebilirliğine) ve ventrikül gevşemesine bağlıdır ve bu faktörler sol ventrikül erken diyastolik doluşunda sol atriyum basıncından daha önemlidir. Her ne kadar pasif doluş fazı olarak adlandırılrsa da ventrikül gevşemesi, enerji gerektiren bir süreçtir ve bu fazda ATP harcanır. Sol atriyum basıncı, kanın sol ventriküle geçmesi ile azalır ancak ventrikül gevşemesi sayesinde ventrikül basıncı kan doluşunun başlamasının hemen sonrasında birkaç mmHg düşerek en düşük değerlerine ulaşır ve hızlı doluş devam ettirilir. Kan sol ventriküle geçtikçe ventrikül içi basınç artmaya başlar. Başlangıçta dengelenebilen basınç değeri miyokard gevşemesinin de azalması ile hızla yükselmeye başlar. Sol atriyum basıncındaki düşüş, sol ventrikül basıncındaki artış sonucunda atriyoventriküler basınç farkı ve dolayısıyla kanın sol ventriküle doluşu giderek azalır. Normalde sol ventrikül diyastolik doluşunun yaklaşık olarak %80’ i bu safhada olmaktadır [27,28].

2.2.2.2.c. DİYASTAZİS

Bu fazda sol atriyum ve sol ventrikül basınçları hemen hemen eşittir, atriyoventriküler basınç farkı ortadan kalkmıştır ve pulmoner venlerden sol atriyuma gelen kanın sol ventriküle akması ile ilave sol ventrikül doluşu gözlenir. Bu faz, diyastolik doluş periyodu nisbi olarak uzadığı zaman görülür ve özellikle egzersizde olduğu gibi yüksek kalp hızlarında ortadan kalkar [27,28].

2.2.2.2.d. GEÇ DOLUM FAZI

Sinüs ritminde sol atriyal elektriksel uyarıdan sonra sol atriyal kasılma meydana gelir. Atriyal kasılma, yeni bir transmitral basınç farkı oluşturarak diyastazis fazında yarı açık konuma gelen mitral yaprakçıkların tekrar açılmasını, böylece geç diyastolde kanın atriyumdan ventriküle geçmesini sağlar. Bu dönem geç dolum fazı olarak adlandırılır ve normal kalplerde tüm sol ventrikül doluşunun %15-20' si bu dönemde gerçekleşir. Atriyum kasılmasının olmadığı atriyal fibrilasyon varlığında bu katkı ortadan kalkar [27,28].

Kalp döngüsü değerlendirildiğinde AV iletinin zamanlamasının ve AV senkroninin önemi ortaya çıkmaktadır. Çünkü mitral kapağın kapanması, diyastolik doluş ve atriyumun kasılmasının hemodinamik etkileri açısından; atriyumlar ile ventriküllerin kasılma zamanlamasıyla dolayısıyla da AV iletinin zamanlaması ile yakından ilişkilidir.

Atriyal kasılma, erken diyastol ile ventriküler doluşun ardından sol ventrikül kasılmanın hemen öncesinde meydana gelir. Zamanında oluşan bir atriyal kasılma, miyokardiyal gerilme ve sol ventrikül önyükünde bir artmaya neden olarak daha güçlü bir ventriküler kasılmaya neden olur [29]. AV ileti sağlıklı bireylerde istirahatte 160 ms civarında gerçekleşerek atriyum kasılmasından ventrikül kasılmasına kadar geçen sürede atriyumdan ventriküle kan geçişine olanak tanır. AV ileti kısaldığı zaman, ventrikül kasılması ve buna bağlı mitral kapağın kapanması atriyum boşalması tamamlanmadan gerçekleşir. Atriyoventriküler dissenkroni, AV ileti geciktiği zaman (geç sol ventrikül kasılma) ya da atriyumlar arası ileti geciktiği zaman (geç sol atriyal kasılma) meydana gelir. AV dissenkroni; mitral kapakta geç diyastolik mitral yetersizliğine , eş zamanlı aktif ve pasif ventrikül doluşuna (dopplerde E ve A dalgasının füzyonu), A dalgasının ayrışmasına ya da diyastolik doluş zamanının kısılmasına neden olabilir. Bazen atriyum kasılması AV kapakların kapalı olduğu ventriküler kasılma döneminde gerçekleşecek, bu durumda atriyumlar kanı pulmoner ve periferik venlere geri gönderecektir [30,31,32].

2.3. KALP PİLİ

1952 yılında Paul M. Zoll ve ekibi tarafından ilk başarılı eksternal kalp pili implantasyonu, 1958 yılında göğüs cerrahı Ake Senning tarafından ilk kalıcı kalp pili implantasyonu gerçekleştirildiğinden bu zamana önemli adımlar atılmıştır [33,34]. 1950' li yıllarda kısa ömürlü ve bir çok yan etkileri olan nikel-kadmiyum, civa-çinko bazlı bataryalı piller sadece sabit hızda ventrikülü uyaran pillerdi. 1960' lı yıllarda ise torakotomi yapılmadan büyük venler aracılığıyla implantasyon yapılmaya başlandığında, atriyoventriküller ileti kesintiye uğradığında devreye girecek özellikli kalp pilleri üretilmiştir [35]. 1970' li yıllara gelindiğinde civa-çinko bataryalı pillerde görülen gaz oluşturma problemi lityum bataryalı pillerin devreye girmesiyle giderildi ve kalp pillerinin yalıtımı mümkün hale gelmiştir. Lityum kaplı piller hem küçük boyuttaydı hem de daha uzun ömürlüydü, enerjileri batarya ömrünün sonlarına doğru yavaş yavaş düştüğü için batarya değiştirme zamanı önceden öngörülebiliyordu , böylelikle hasta ve hekim için büyük problem yaratan acil batarya replasmanlarına gerek kalmıyordu [36]. 1980'li yıllarda kalbin fizyolojik uyarılmasına yönelik olarak yeni bir lidin sağ atriyuma yerleştirilmesi ile iki odacıklı kalp pilleri devreye girdi. Uyarı amplitüdü, uyarı hızları, hassasiyetleri ve AV gecikme süreleri programlanabilir hale gelen bu tip kalp pilleriyle hem atriyum hem ventrikülden algılama ve uyarılma yapılabiliyordu [37]. Daha sonraki yıllarda ise kalp yetersizliği hastalarında, sağ atriyum ve sağ ventriküle ek olarak koroner sinüs yolu ile sol ventrikül lateral veya posteriyor duvarına doğru üçüncü bir elektrot yerleştirmek suretiyle ventriküller arası ve ventrikül içi kasılma kusurunu giderecek üç odacıklı kalp pilleri üretilmiştir.

Sonuç olarak, başlangıçta Adam-Stokes atakları için tasarlanan cihazlar günümüzde kalbin değişik yerlerine elektriksel aktiviteyi ileten, kendi performanslarını ve fonksiyonlarını düzenleyebilen, tanısal bilgileri depolayabilen ve fonksiyon kaybı durumunda uyaran cihazlar haline gelmiştir.

2.4.İLETİ SİSTEMİ HASTALIKLARI VE KALICI KALP PİLİ ENDİKASYONLARI

Belli bir hastalığı bulunan bir hasta için en iyi tedaviyi seçerken, tedavinin sonlanım üzerindeki etkisini ve belli bir tanı ya da tedaviye yönelik yöntemin risk yarar oranını dikkate almaları konusunda hekimlere yardımcı olmak amacıyla günümüzde bir konuyla ilgili elde bulunan kanıtların tümünün özetlendiği ve değerlendirildiği kılavuzlar kullanılmaktadır.

ACC/AHA/HRS (*American College of Cardiology/ American Heart Association/ Heart Rhythm Society*) tarafından 2008 yılında yayınlanan kalp ritm bozukluklarında cihaz temelli tedavi kılavuzunun 2012 yılında güncelleştirilmiş durumu temel alındı [38].

Tavsiye Sınıfları:

Sınıf I	Belli bir tedavi veya işlemin karlı, yararlı ve etkili olduğuna ilişkin kanıtlar ve/veya genel görüş birliği varlığı
Sınıf II	Belli bir tedavi veya işlemin yararlı ve etkili olduğuna ilişkin çelişkili kanıtlar ve/veya farklı görüşlerin varlığı
Sınıf IIa	Kanıtların/görüşlerin ağırlıklı olarak yararlılık ve etkililik yönünde
Sınıf IIb	Kanıtlar/görüşlerin yararlılık ve etkililiği daha az desteklemesi
Sınıf III	Belli bir tedavi veya işlemin yararlı ve etkili olmadığı, bazı durumlarda zararlı olabileceği yönünde kanıtlar ve/veya genel görüş birliği varlığı

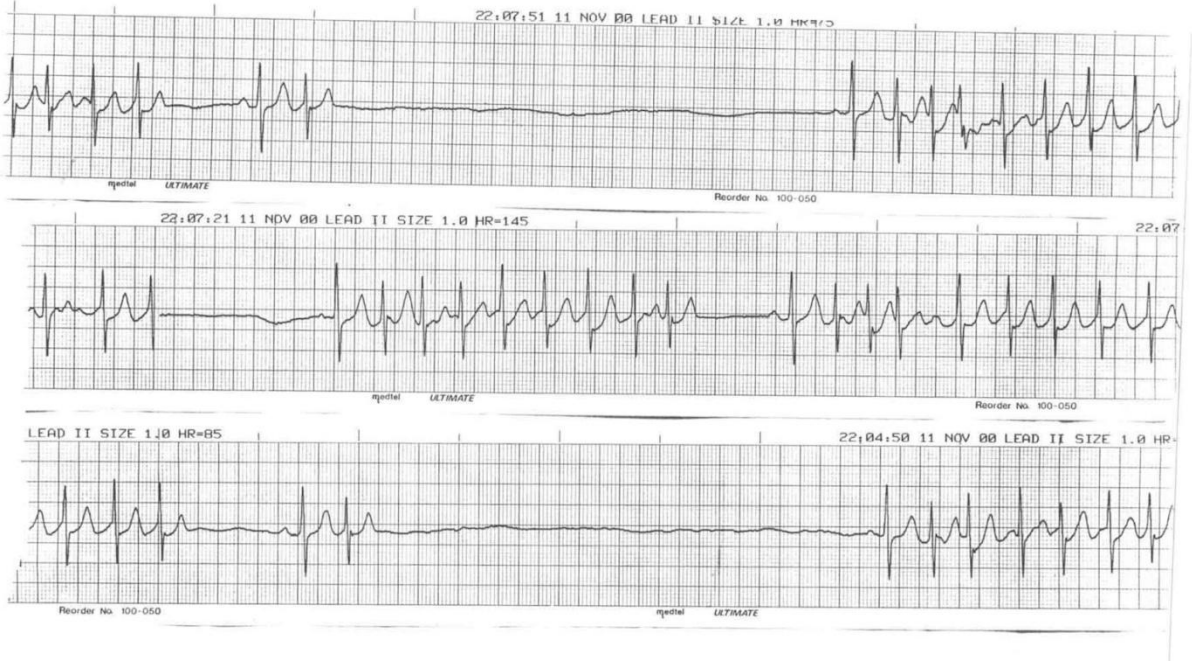
Kanıt Düzeyleri:

Kanıt düzeyi A	Veriler, çok sayıda rastgele yöntemli klinik çalışma ya da meta-analizden elde edilmiştir.
Kanıt Düzeyi B	Veriler tek bir rastgele yöntemli klinik çalışmadan veya rastgele yöntem kullanılmayan büyük ölçütlü çalışmalardan elde edilmiştir.
Kanıt düzeyi C	Uzman görüş birliği ve/veya küçük ölçekli çalışmalar, geriye dönük çalışmalar, kayıt çalışmaları

Kalıcı kalp pili endikasyonlarının her hastalığa göre ayrı ayrı değerlendirmesi gerekir.

2.4.1 HASTA SİNÜS SENDROMU VE PİL ENDİKASYONLARI

Sinüs nod hücrelerinde impuls oluşumunun çeşitli sebeplerle bozulması sonucu sinüs düğümü hastalığı oluşur [39,40]. Hasta sinüs sendromu, sinüs düğümü anormalliklerini kapsayan sendromları vurgulamak için tanımlanır. Bunlar; taşikardi-bradikardi sendromu, sinüs duraklaması, sinoatriyal çıkış bloğu, sinüs bradikardisi, atriyal taşiaritmiler, yavaş ventrikül cevaplı atriyal fibrilasyon şeklinde olabilir [41,42]. Hasta sinüs sendromu(HSS) ve sinüs düğüm hastalığı terimi birbirlerinin yerine kullanılmaktadır [43]. HSS sinüs düğüm hastalığı ile bereber klinik semptomların ortaya çıktığı durumu tanımlamaktadır. Hastalığın ilerleyişi yavaş olmakla birlikte her yaşta görülebilir, fakat ileri yaşlarda daha sık görülür. Her iki cinsten eşit görülür [44]. HSS' in intrinsek nedenleri arasında idiyopatik dejeneratif fibrotik infiltrasyon, infiltratif hastalıklar(amiloidoz, sarkoidoz, metastatik hastalıklar, hemokromatozis gibi), sistemik inflamatuvar hastalıklar(perikardit, miyokardit, romatizmal kalp hastalığı, kollajen damar hastalıkları, arterit gibi), romatizmal hastalıklar, travma, iskemi ya da infarktüs (sinüs nod arterinin tıkanmasına sekonder) ve ekstrinsek sebeplerden elektrolit bozuklukları hipoksi, hipotermi, toksinler, miksödem ve ilaçlar olabilir [45,46]. Semptomlar, genellikle çarpıntı, baş dönmesi, bayılma hissi, nefes darlığı, presenkop ve senkoptur. Kalp debisinin düşmesine bağlı olarak serebral perfüzyonun düşmesi sonucu semptomlar belirgin hale gelir [47]. Ayrıca eforla gelen nefes darlığı, kronotropik yetersizliği düşündürmelidir [48]. Genellikle klinik ve elektrokardiyografik bulgular tanı konulmasına yardımcı olur (Şekil 4). Tanıda zor kalındığı durumda non invazif ve invazif yöntemlerden faydalanılır. Kısa süreli semptomları olan hastalarda 24-48 saatlik Ritm Holter EKG ya da bunun yetersiz kaldığı durumlarda daha uzun süreli kayıt alabilen olay kaydedici cihazlar veya implante edilebilir kaydediciler tanı olasılığını artırır. Özellikle efor dispnesi olan hastalarda kronotropik yetersizliğin saptanması tanı koydurucudur. Egzersiz EKG testi, kronotropik yetersizlik olduğu düşünülen hastalarda yapılabilir [49]. HSS düşünülen tüm hastalara otonomik tonüs testi yapılmalıdır. Bu amaçla farmakolojik ajanlar, karotis sinüs masajı, eğik(tilt) masa testi kullanılabilir. Ayrıca eletrofizyolojik çalışma ile sinüs nodu toparlanma zamanı ve sinoatriyal ileti zamanı ölçümü yapılarak sinüs nodu disfonksiyonu değerlendirilebilir. SNRT(Sinüs nodu toparlanma zamanı) normal bireylerde <1300-1500 msn ve düzeltilmiş SNRT <525 msn veya sinoatriyal ileti zamanı SACT(Sinoatriyal ileti zamanı) ise 100-200 msn altında olmalıdır [50,51].



Şekil 4: Hasta sinüs sendromuna ait EKG örneği

Sinüs düğümü hastalığında prognozun esas belirleyecisi altta yatan kalp hastalığı ve sistemik hastalıkların ciddiyetidir. Ancak kalıcı kalp pili implantasyonu yapılan hastalarda ise uzun dönem prognoz oldukça iyidir ve semptomların azaldığı ve yaşam kalitesinin arttığı kanıtlanmıştır [52,53,54,55]. Sinüs düğümü hastalığında kalıcı kalp pili tedavisi için endikasyonlar aşağıda belirtilmiştir [38].

Sınıf I

1. Sinüs düğümü hastalığı varlığında belgelenmiş semptomatik sinüs bradikardisi ya da sık sinüs duraklamaları (kanıt düzeyi: C)
2. Semptomatik kronotropik yetersizlik (kanıt düzeyi: C)
3. Alternatif ilaç tedavisinin olmadığı durumlarda ilaca bağlı semptomatik sinüs bradikardisi (kanıt düzeyi: C)

Sınıf IIa

1. Kendiliğinden veya kullanımı gerekli olan bir ilaca bağlı, kalp hızının 40/dk' nın altında seyrettiği, semptomlarla bradikardi arasındaki ilişkinin dokümanate edilemediği sinüs nod disfonksiyonu (kanıt düzeyi: C)
2. Elektrofizyolojik çalışmada saptanan sinüs düğümü disfonksiyonu ve sebebi açıklanamayan senkop (kanıt düzeyi: C)

Sınıf IIb

1. Uyanıkken kalp hızı kronik olarak $<40/dk$ olan minimal semptomatik hastalar (kanıt düzeyi: C)

Sınıf III

1. Sinüs düğümü disfonksiyonu olan asemptomatik hastalar (kanıt düzeyi: C)
2. Semptomların bradikardiye bağlı olduğu varsayılan ancak bradikardinin eşlik etmediği sinüs düğümü disfonksiyonu olan hastalar (kanıt düzeyi: C)
3. Temel ilaçlara bağlı olmayan semptomatik bradikardili sinüs düğümü disfonksiyonu olan hastalar (kanıt düzeyi: C)

2.4.2. ATRİYOVENTRİKÜLER İLETİM BOZUKLUKLARI VE PİL ENDİKASYONLARI

Atriyumdaki bir aktivasyonun ventriküllere iletiminde gecikme olması veya iletilmemesi durumuna AV blok denir. Yaşla birlikte giderek sıklığı artmaktadır. AV blok tanısı çoğunlukla EKG ile konabilir. AV blok iletimin ventriküllere geçiş durumuna göre sınıflandırılır. Bunlar 1.derece AV blok, 2.derece AV blok (tip 1 Mobitz veya Wenckebach, tip 2 Mobitz,2:1 AV blok ve yüksek dereceli AV blok) ve 3.derece AV bloktur.(Şekil 5,6,7,8,9,10)

Birinci derece AV blok, AV düğümde rölatif refraktör periyoddaki uzamaya bağlı yüzey EKG de PR aralığının 0,2 sn üzerinde olmasıdır (Şekil 5). Tüm atriyal uyarılar ventriküllere geçer ve ventrikül hızı düzenlidir. PR aralığı uzun olmakla beraber sabittir, dal bloğu yoksa ve blok bölgesi infranodal değilse QRS kompleksinin süresi normaldir. Nedenleri arasında miyokardiyal iskemi, kalbin iletim sisteminin kronik hastalıkları olduğu gibi sağlık kişilerde ise uyku esnasında ortaya çıkan otonom tonustaki değişiklikler yer alır.

İkinci derece AV blok atriyaumlardan gelen uyarının ventriküllere aralıklı olarak iletilmemesi ve bazı atriyal uyarıların düzenli ya da düzensiz aralıklarla ve sabit veya uzamış PR intervalleriyle karakterize AV blok türüdür. İleti bozukluğunun yeri AV düğüm, his demeti veya dalları olabilir [56,57,58,59] (Şekil 6,7,8,9).

Mobitz Tip 1 (Wenckebach) ikinci derece AV blok, PR aralığının giderek uzaması ve sonrasında bir P dalgasının iletilmemesi ve RR aralıklarının da düzenli olarak azalmasının görüldüğü ikinci derece AV blok türüdür. (Şekil 6)

Mobitz Tip II ikinci derece AV blokta PR intervalinde giderek uzama olmaksızın düzenli veya aralıklı P dalgasının ventriküle iletilmemesiyle karakterize AV blok tipidir (Şekil 7). Blok yeri genellikle his demeti ve dal seviyesindedir [56,57].

2'ye 1 geçişli AV blokta ise her iki P dalgasından biri iletilmez (Şekil 8). Tip I veya Tip II AV blok görülebilir. Karotis sinüs masajı, intravenöz atropin ve His demeti kateteri ile alınan kalp içi kayıtlar blok yeri ve tipi hakkında bilgi verir.

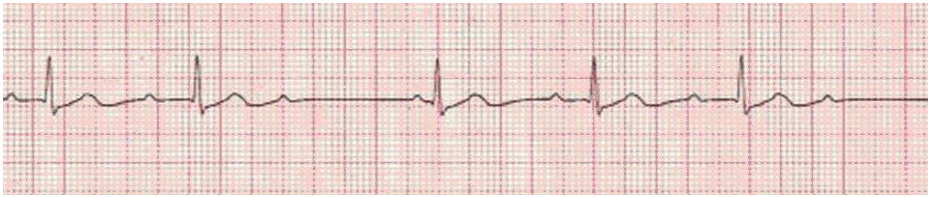
Yüksek dereceli AV blok; iki veya daha fazla P dalgası ventriküle iletilmediği zaman olan durumdur (Şekil 9). AV tam blok gelişmesi için yüksek risk taşımaktadır.

Üçüncü derece AV blokta P dalgalarının hiçbiri ventriküle iletilemez. Bundan dolayı atriyumlarla ventriküller birbirinden bağımsız uyarılarla aktive olurlar (Şekil 10).

AV blok oluşumunda vagal tonus artışı, otonomik sebepler (karotis sinüs hipersensitivitesi, nörokardiyojenik senkop), koroner arter hastalığı, infektif endokardit, miyokardit, metabolik ve endokrinolojik nedenler (potasyum, magnezyum, kalsiyum anormallikleri, Addison hastalığı ve ciddi tiroid disfonksiyonu), ilaçlar gibi geçici AV blok nedenleri olduğu gibi konjenital AV blok, konjenital kalp hastalığı, dejeneratif değişiklikler, infiltratif hastalıklar, koroner arter hastalığı, endokardit, kollajen doku hastalıkları, nöromusküler hastalıklar ve malignite gibi kalıcı AV blok yapabilen sebepler vardır.



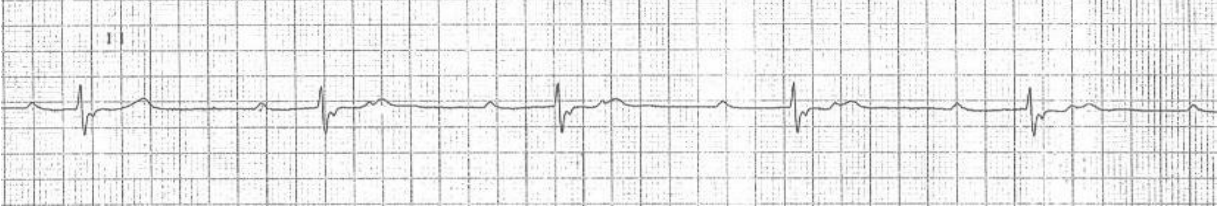
Şekil 5: Birinci derece AV blok EKG örneği



Şekil 6: İkinci derece Mobitz Tip 1 (Wenckebach) AV blok EKG örneği



Şekil 7: İkinci derece Mobitz Tip 2 AV blok EKG örneği



Şekil 8: 2:1 geçişli ikinci derece AV blok EKG örneği



Şekil 9: Yüksek dereceli 3:1 geçişli ikinci derece AV blok EKG örneği



Şekil 10: AV tam blok EKG örneği

AV blokta ileti bozukluğu aralıklı olduğunda tanı zorlaşır. Bu durumda 24 veya 48 saatlik ritim Holter monitorizasyonu, eksternal veya implante edilebilen olay kaydediciler tanı amacıyla kullanılabilir. Asemptomatik hastalarda tanı koymak için elektrofizyolojik çalışma yapılabilir. Ayrıca His bölgesine yerleştirilecek bir elektrot ile ölçülebilecek A-H ve H-V mesafeleri değerlendirilerek AV bloğun His demetinin üstünde veya altında olduğu tespit edilebilir. A-H mesafesi artan hızlarla giderek kısalırken, H-V mesafesinde belirgin değişiklik gözlenmez. Hızlı atriyal pacing sırasında his demeti altındaki AV bloğun olması önemli bir iletim sistemi hastalığı olduğunu düşündürür. Bu durumda kalıcı kalp pili implantasyonu gereklidir. Tam AV blok durumunda, özellikle senkop atakları olan hastalarda, kalıcı kardiyak pacing'in sağkalımı iyileştirdiği birçok çalışmada gösterilmiştir [60,61,62].

Atriyoventriküler iletim bozukluklarında kalp pili implantasyonu için AV bloğun derecesi, semptom durumu ve AV blok sebepleri değerlendirilerek karar verilir. AV blokta kalıcı kalp pili tedavisi için endikasyonlar aşağıda belirtilmiştir [38].

Sınıf I

1. Atriyoventriküler bloğa bağlı olduğu düşünülen (kalp yetmezliği dahil) semptomatik bradikardi veya ventriküler aritmi varlığı durumlarından biriyle ilişkili herhangi bir anatomik seviyede saptanan 3. derece veya ileri düzeyde 2. derece AV blok (kanıt düzeyi: C)

2. Semptomatik bradikardiye yol açan ilaç tedavisi gerektiren aritmi veya diğer tıbbi durumlarda ileri düzeyde 2. derece veya 3. derece AV blok (kanıt düzeyi: C)
3. Üçüncü derece ve ileri 2. derece AV blok varlığında semptomu olmayan hastalarda uyanıkken ispatlanmış 3 saniye veya daha uzun süreli asistol veya 40/dk'dan daha yavaş herhangi bir kaçış ritmi (kanıt düzeyi: C)
4. Asemptomatik uyanık halde atriyal fibrilasyonlu hastalarda, ileri düzeyde blok ya da bradikardiye eşlik eden 5 saniyeden daha uzun duraklamaların varlığında (kanıt düzeyi: C)
5. AV bileşkenin kateter ablasyonu sonrası ileri düzeyde 2. derece veya 3. derece AV blok (kanıt düzeyi: C)
6. Kardiyak cerrahi sonrası gerileyeceği düşünülmeyen ileri düzeyde 2. derece veya 3. derece AV blok (kanıt düzeyi: C)
7. AV ileti sistemi hastalığının seyri tahmin edilemeyeceği için miyotonik musküler distrofi, Kearns-Sayre sendromu, Erb distrofisi ve peroneal musküler atrofi gibi nöromusküler hastalığı olan AV bloğu olan hastalar (kanıt düzeyi: B)
8. Bloğun tipi ve yerine bakılmaksızın semptomatik bradikardi ile ilişkili 2. Derece AV blok (kanıt düzeyi: B)
9. Uyanıkken asemptomatik olan bir hastada kalıcı 3. AV blok eşliğinde kalp hızı >40 /dk ise ve ileri sol ventrikül disfonksiyonu varsa ya da blok seviyesi AV düğüm altında ise (kanıt düzeyi: B)
10. Miyokard iskemi olmadığı halde, egzersiz esnasında ikinci veya 3. derece AV blok olması (kanıt düzeyi: C)

Sınıf IIa

1. Asemptomatik kardiyomegalisi olmayan yetişkinde kaçış hızı >40 atım/dk olan kalıcı 3. derece AV blok varlığı (kanıt düzeyi: C)
2. Başka endikasyonlar için uygulanan elektrofizyolojik çalışmalarda His demeti seviyesinde veya altında olduğu tespit edilen asemptomatik 2. Derece AV blok (kanıt düzeyi: B)
3. Hemodinamik bozulma veya pacemaker sendromuna benzeyen yakınmalara eşlik eden 1. ya da 2. derece AV blok (kanıt düzeyi: B)
4. Dar QRS kompleksli asemptomatik tip II 2. derece AV blok ,eğer geniş QRS kompleksli (izole sağ dal bloğu dahil) tip II 2. derece AV blok varsa ,endikasyon sınıf 1 olur (kanıt düzeyi: B)

Sınıf IIb

1. Miyotonik musküler distrofi, Erb distrofisi ve peroneal musküler atrofi gibi sempomatik ya da asemptomatik nöromusküler hastalıklarda AV iletim bozukluğu ilerlemesinin belirsizliği nedeniyle herhangi bir derecede AV bloğun (1.derece AV blok olması bile) olması durumu (kanıt düzeyi: B)
2. Her türlü ilaç kullanımı ve/veya toksisitesinde, ilaç kesildikten sonra AV blok tekrarlama olasılığı varsa (kanıt düzeyi: B)

Sınıf III

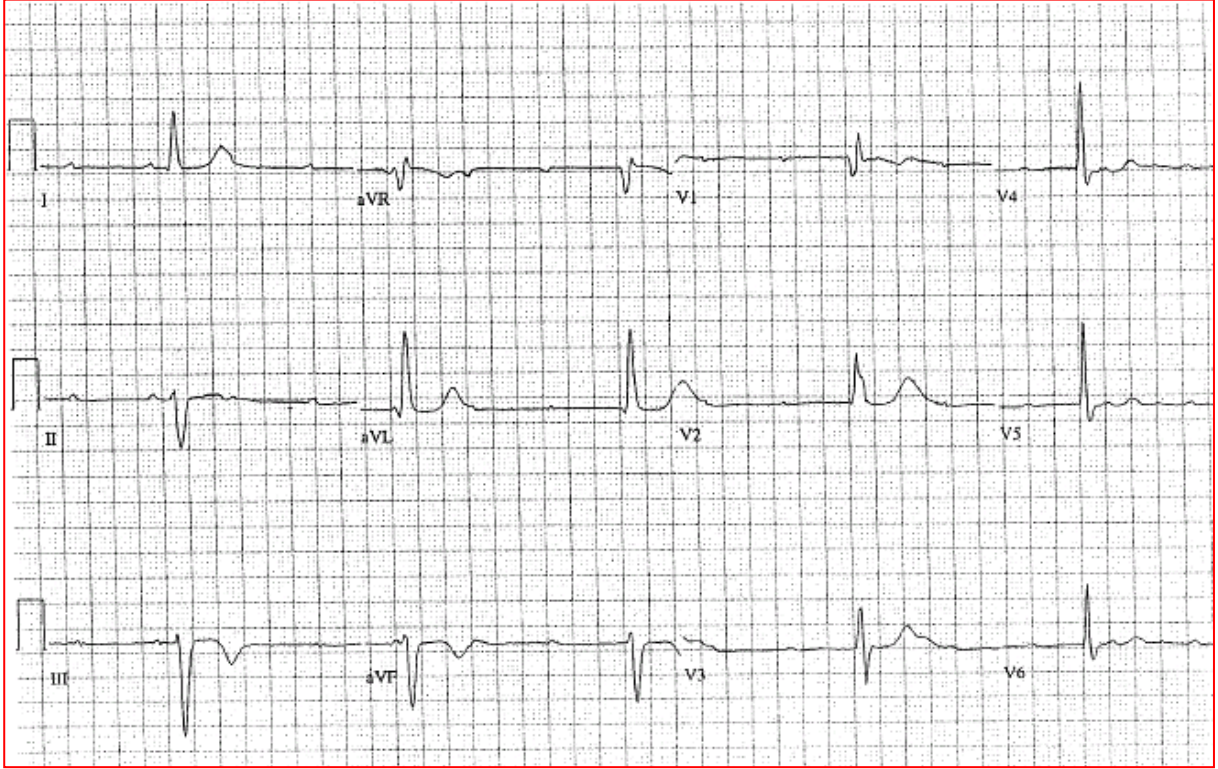
1. Asemptomatik 1. derece AV blok. (kanıt düzeyi: B)
2. His üstü seviyede (AV nod) ya da His demeti içinde veya altında olduğu bilinmeyen asemptomatik 2. derece tip 1 AV blok (kanıt düzeyi: C)
3. Düzilmesi beklenen ve/veya tekrarlama riski olmayan AV blok (örneğin: ilaç toksisitesi, Lyme hastalığı, geçici artmış vagal tonus veya asemptomatik hastada uyku apne sendromunda hipoksi sırasında) (kanıt düzeyi: B)

2.4.3. İNTRAVENTRİKÜLER İLETİM BOZUKLUKLARI VE PİL ENDİKASYONLARI

Elektriksel aktivasyonların intraventriküler iletimi özelleşmiş hücrelerden oluşan sağ dal ve sol dal üzerinden yapılır. Sol dal anteriyor ve posteriyor fasikülden oluşurken sağ dal tek bir fasiküldür. İntraventriküler iletim bozuklukları bu dallara göre isimlendirilir. Bifasiküler blok bu üç fasikülden her hangi ikisinde iletim bozukluğu olmasıdır. Trifasiküler blok da ise üç fasikülde de iletim bozukluğu vardır (Şekil 11). Bu iletim bozukluğu tüm dalları tam olarak etkilediğinde AV tam blok oluşur. Ancak üç fasikülden birinde iletim mevcut ama kısmen bozuk ise EKG’de bifasiküler blok ve birinci derece AV blok olarak kendini gösterir. Trifasiküler blok terimi bu durum için kullanılır. Alterne eden dal bloğu ise elektrokardiyografik olarak her üç dalda da aralıklarla blok gözlenmesidir. (Şekil 12)

Dal bloklarının sıklığı yaşla birlikte artmakta olup 35 yaşın üzerinde %1 civarındayken, 80 yaş üstünde yaklaşık %17’ye ulaşmaktadır [63,64]. Senkop, genellikle sol ya da sağ dal demetlerinde ileti gecikmesi olan hastalarda görülür, ancak yüksek dereceli AV bloğa

ilerleme riski değişkindir. Senkop hikayesi bulunanlarda bu oran %5-11 iken, olmayanlarda %0,6-0,8' dir [65,66].



Şekil 11: Trifasiküler blok EKG örneği



Şekil 12: Alterne eden dal bloğuna ait EKG örneği

İntraventriküler iletim bozukluklarında kalıcı kalp pili tedavisi için endikasyonlar aşağıda belirtilmiştir [38].

Sınıf I

1. İleri ikinci derece AV blok veya aralıklı 3. derece AV blok (kanıt düzeyi: B)
2. İkinci derece tip 2 AV blok (kanıt düzeyi: B)
3. Alterne eden dal bloğu (kanıt düzeyi: C)

Sınıf IIa

1. Özellikle başta ventriküler taşikardi gibi olası sebepler dışlandığında, AV bloğun altta yatan neden olarak gösterilemediği senkop hikayesi olanlar (kanıt düzeyi: B)
2. Asemptomatik hastalarda elektrofizyolojik çalışma esnasında tespit edilen belirgin şekilde uzamış HV intervali (100 msn veya daha uzun) (kanıt düzeyi: B)
3. Elektrofizyolojik çalışma sırasında tespit edilen fizyolojik olmayan pacing (uyarılmaya bağlı) ile tetiklenen infra-His blok saptanması (kanıt düzeyi: B)

Sınıf IIb

1. Semptomatik ya da asemptomatik herhangi bir derecede fasiküler bloğu olan miyotonik musküler distrofi, Kearns-Sayre sendromu, Erb distrofisi ve peroneal musküler atrofi gibi nöromusküler hastalıklarda (kanıt düzeyi: C)

Sınıf III

1. AV blok ya da semptomatik olmayan fasiküler blok (kanıt düzeyi: B)
2. Semptom olmadan 1. derece AV blokla birlikte fasiküler blok (kanıt düzeyi: B)

2.4.4. KAROTİS SİNÜS SENDROMU VE PİL ENDİKASYONLARI

Karotis sinüs aşırı duyarlılığına bağlı senkop, internal karotis arterin ana karotis arterden ayrıldığı yerin üzerinde bulunan karotis sinüs basınç reseptörlerinin uyarılması sonucu gerçekleşir. Karotis sinüs aşırı duyarlılığının tanısı alt çene köşesinin hemen altında karotis bifürkasyonunun olduğu yere hafif bası uygulanarak konulur. Bası 5-10 saniye kadar uygulanmalıdır. Senkop geçiren yaşlı kişilerin yaklaşık üçte birinde karotis sinüs aşırı duyarlılığı saptanmaktadır ve 40 yaş altı hastalarda nadiren görülür [67,68]. Senkop geçiren bazı hastalarda karotis masajına artmış yanıt gözlenir. Bir çalışmada düşme sonrası acil servise başvuran hastaların yaklaşık dörtte birinde karotis sinüs aşırı duyarlılığı olduğu

bildirilmiştir [69]. Karotis sinüs aşırı duyarlılığı 3 saniyeden uzun süre sinüste bir duraklama ve sistolik kan basıncında 50 mm Hg veya daha fazla düşme olarak tanımlanmaktadır [70]. İki randomize çalışmada kalp pili uyarımı ile tekrarlayan senkop ataklarının azaldığı tespit edilmiştir [71,72].

2.4.5. VAZOVAGAL SENKOP VE PİL ENDİKASYONLARI

Duygusal stres veya ortostatik strese bağlı olarak normalde dolaşımın kontrolünde yararlı olan kardiyovasküler reflekslerin geçici olarak çalışmaması sonucu kan basıncının azalması ve/veya kalp hızında azalmaya bağlı ortaya çıkan senkoptur. Esas patoloji vazokonstriktör tonustaki azalma ise vazodepresör tip, bradikardi veya asistoli ise kardiyoinhibitör tip, her ikisi birlikte ise karma tip olarak sınıflandırılır.

Senkop geçiren hastaların yaklaşık %50'sinde tanı vazovagal senkoptur [73]. Vazovagal senkoplu birçok hastada zemin hazırlayıcı faktörlerden kaçınma, yeterli ölçüde su ve tuz alınımının sağlanması, venöz göllenmeyi önlemek için karın kuşakları ve/veya varis çorapları kullanılması etkili yöntemlerdir. Ayrıca tilt alıştırma tekniklerinin bayılma ataklarının azalmasında etkili olabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir [74,75]. Semptomların olduğu esnada yere uzanmak veya izometrik hareketlerin yapılmasının (bacak germe, kolları kavuşturma ve sıkma) semptomların azaltılmasında büyük yarar sağladığı gösterilmiştir (76,77). Farmakolojik tedavi seçeneklerinin değerlendirildiği çok sayıda büyük ileriye yönelik randomize çalışmalarda net bir tedavi başarısı gösterilememiştir [78,79]. Bunun yanısıra birkaç küçük çalışmada midodrin' nin etkili olduğunu bildirilmiştir [80,81].

Kalıcı kalp pili implantasyonu ile ilgili yapılan küçük ölçekli çalışmalarda kalp pilinin semptomları azalttığı gösterilmiştir [82,83,84]. Ancak tüm hastalara kalp pili takıldığı, pacemaker uyarısının hastaların %50' sinde çalıştırıldığı Second Vasovagal Pacemaker Study' de pil uyarımının faydasının olmadığı gösterilmiştir [84,85]. Bu nedenle bu tanı ile kalıcı kalp pili implantasyonu yapılmadan önce kalp pili implantasyonunun geri plandaki zararları da göz önünde bulundurulmalıdır.

Karotis sinüs sendromunda ve vazovagal senkopta kalıcı kalp pili tedavisi için endikasyonlar aşağıda belirtilmiştir [38].

Sınıf I

1. Karotis sinus uyarılmasına bağlı tekrarlayan senkoplar; sinus nodu yada AV iletiyi baskılayan tedavilerin yokluğunda karotis sinus masajı ile 3 saniyeden uzun ventriküler asistoli meydana gelmesi (kanıt düzeyi:C)

Sınıf IIa

1. Belirgin provakatif olayların olmadığı, üç saniye veya daha uzun hipersensitif (aşırı duyarlı) kardiyoinhibitor yanıtla karakterize senkop (kanıt düzeyi:C)

Sınıf IIb

1. Spontan yada eğik masa testinde ileri düzeyde bradikardi ve duraklamanın gözlendiği ciddi nörokardiyojenik senkop atakları (kanıt düzeyi:B)

Sınıf III

1. Semptoma yol açmayan aşırı duyarlı kardiyoinhibitor yanıt (kanıt düzeyi: C)
2. Bazı davranışlardan kaçınmanın etkili olduğu durumsal vazovagal senkop (kanıt düzeyi: C)

2.5. KALP PİLLERİNİN ÖZELLİKLERİ

Kalp pili sistemleri geliştikçe Kuzey Amerika Pacing ve Elektrofizyoloji grubu(NASPE) ile İngiliz Pacing ve Elektrofizyoloji Birliği (BPEG), kalp pili fonksiyonlarını tarif etmek için ilk kez 1974 yılında yayınlandığı ve 2002 yılında güncelleştirdiği beş kodlu bir sistem olan antibradikardi, hız uyumlu ve çok bölgeci pacing jenerik (NBG) kodu geliştirmişlerdir [86,87,88].(Tablo 1)

Bu tanımlamaya göre:

Pozisyon	I	II	III	IV	V
Kategori	Uyarılan odacık	Algılanan odacık	Algılamaya cevap	Programlanabilme ,hız modülasyonu (düzenlenmesi)	Çok bölgeci uyarı
Harfler	O= Hiç	O= Hiç	O= Hiç	O= Hiç	O=Hiç
	A=Atriyum	A=Atriyum	T=Tetiklenmiş	R=Hız modülasyonu	A=Atriyum
	V=Ventrikül	V=Ventrikül	I=İnhibe edilmiş		V=Ventrikül
	D=Dual (A+S)	D=Dual (her iki odacık) (A+S)	D=Dual (T+I)		D=Dual (P+S) (antitaşidisritmi pacing + antitaşidisritmi şoklama)
Sadece üreticinin tayini	>S=Tek (A veya V)	S=Tek (A veya V)			

Tablo 1: Kalp pili sınıflaması

Bu beş kodlu sistemde birinci kod uyarılan odacığı atriyum (A), ventrikül(V), her ikisi(D), yada hiçbirini (O) belirtir. İkinci kod pacemakerin kardiyak elektriksel aktiviteyi algıladığı yeri (A,V,D,O) belirtir. Üçüncü kod pacemakerın algılamaya cevabını kodlar, bunlar tetiklenme (T), inhibisyon (I) , her ikisi (D), yada hiçbirini (O) belirtir. Eski sistemlerde temel olarak bu üç özellik bulunurdu ve kalp pili genel olarak bu üç kod ile ifade edilirdi. Dördüncü kod pacemakerın hızını bazı sensörler aracılığıyla adapte (uyumlu) edebilmesini gösterir. Bu koddaki R harfi adaptiv hız (hız uyumlu) yanıtını ifade eder.Yani hastanın kalp

hızı hastanın aktivitesine göre değişir. “O” ise hız modülasyonu özelliğinin olmadığını gösterir. Pratik olarak bu pozisyonda sadece R kodu kullanılır (DDD ile DDDO aynıdır). Beşinci kod ise kalp pillerindeki antitaşidisritmi özelliğini ifade eder (antitaşidisritmi pacing(P) ya da antitaşidisritmi şoklama(S)). Fakat bu kod bu özelliğın nasıl aktive edildiğini belirtmez.

Bu kadar değişik çeşit olmasına rağmen klinik kullanımda en yaygın olarak AAI(R), VVI(R), DDD(R) kalp pili modları kullanılır. Bu temel pacing modlarından başka, modern kalp pillerinde çeşitli klinik durumlarda kalp pillerinin performansını artırmak için bazı ek özellikler bulunur. Otomatik mod değişimi, histerezis, hız düşmesi(rate drop) ve adaptiv hız cevabı bir çok özellikli kalp pilinde bulunur. Ayrıca bazı kalp pillerinde managed ventriküler pacing(MVP algoritması), search AV algoritması gibi normal kardiyak fizyolojiyi taklit eden özellikli programlar bulunmaktadır [89,90].

2.5.1. OTOMATİK MOD DEĞİŞİMİ

Bu mod, atriyal taşiaritmiler(atriyal taşikardi, atriyal fibrilasyon, atriyal flutter gibi) sırasında atriyal izlemeye bağlı fizyolojik olmayan ventriküler pacingten kaçınmak için tasarlanan iki odacıklı kalp pillerinin programlanabilen bir özelliğidir. Böylece kalp pili otomatik olarak yeniden programlanır ve intrinsik atriyal hızı takip etmemesi sağlanır. Kalp pili otomatik olarak VVI yada VVIR özelliğine geçer. Sens edilen atriyal hız mod değişim limitinin sınırının altına indiğinde ve fizyolojik ritm tekrar algılandığında, kalp pili tekrar programlandığı bazal moda geri döner [91].

2.5.2. HIZ UYUMLU PACİNG

Bu özellik, kalp pilinin programlanmış hızının hastanın fiziksel aktivitesine göre değişimini ifade eder. Solunum sayısı, oksijen saturasyonu, hareket gibi değişen fizyolojik durumlarda çeşitli sensörlerle kalp hızını arttırmaya yönelik kalp pili uygulamalarıdır.

Sinüs düğüm disfonksiyonu ve normal AV düğümü fonksiyonu olan hastalarda, AV senkronizasyonu ve hıza duyarlılığı iyileştirdiğinden, AAIR uyarı modlu kalp pilinin kullanılması düşünölmelidir. Aynı şekilde sinüs düğümü hastalığı ve AV düğüm hastalığı olan kişilerde ise uyarı hıza duyarlılığı ve AV senkronizasyonu iyileştirdiğinden dolayı DDDR uyarı modu kullanılmalıdır. VVI kalp pillinde ventrikölün uyarılması kan basıncında düşmeye yol açtığı durumda ise VVIR uyarı modu kullanılmasından kaçınılmalıdır [91].

2.5.3. HIZ DÜŞMESİ (RATE DROP)

Hız düşmesi özelliği, nörokardiyojenik senkop tedavisi için geliştirilmiştir. Hastanın kalp hızı aniden belirlenen limitin altına düşerse, kalp pili tetiklenir ve hızlı bir şekilde birkaç dakika boyunca ventrikülü uyarır. Nörokardiyojenik senkop genelde bradikardi ve vazodepresör yanıtta oluştuğu için, kalp pili bu şekilde geçici hız artışı sağlayarak kardiyak debiyi artırır [82,83,84].

2.5.4. HİSTEREZİS

Kalbin doğal ileti sisteminin baskın hale gelmesine izin vermeyi amaçlayan bir pacing özelliğidir ve bu yüzden bazal hız davranışını düzenler. Normalde kalp pillerinde bir alt hız ayarlanır ve kalp hızı bunun altına inmesine izin vermeyecek şekilde pacing yapılmış olur. Histerezis özelliği ile programlanmış bir pilde ise bir alt hız ve bir de daha düşük bir hızda histerezis hızı ayarlanır. Bu durumda pil kalp hızı histerezis hızının altına düşene kadar uyarı yapamaz ancak bu hızın altına düştüğünde ise daha yüksek olan ayarlanan alt hızda pacing yapar. Pace edilen atımdan ziyade sense edilen atımdan sonra uzun kaçış intervalini kullanarak çalışır [91].

2.5.5. SAĞ VENTRİKÜL UYARIMINI AZALTAN ALGORİTMALAR (MANAGED VENTRİCULAR PACİNG (MVP) VE SEARCH AV ALGORİTMASI)

Sağ ventrikül uyarımı, sağ ventrikülün sol ventrikül lateral duvarından önce kontraksiyonuna neden olarak sol dal bloğunun etkilerini taklit eder. Bu fenomen ventriküler dissenkroni yada asenkroni olarak adlandırılır. Dissenkroni kalp yetersizliğine ya da varolan kalp yetersizliğinin alevlenmesine neden olabilir. Bu nedenle kalp pili olan hastalarda, sağ ventrikül uyarımını minimuma indirmek için bazı modlar geliştirilmiştir [89,90]. Örneğin managed ventricular pacing(MVP) algoritması, search AV algoritması gibi. MVP algoritmasında iki odacıklı kalp pili AAI modunda programlanır, pil AV iletimin kaybolduğunu algıladığında bir süre için tekrar DDD moduna geçer. AV iletim tekrar saptandığı an otomatik olarak AAI moduna geçiş olur [90]. 181 hastanın dahil edildiği managed ventriküler pacing özelliği bulunan iki odacıklı ICD(takılabilir kardiyoverter defibrilatör) hastalarında, konvansiyonel DDD kalp pili olan hastalara kıyasla ventrikülün direkt olarak uyarım yüzdesi 73,8'den 4,1'e düşmüştür [92].

İki odacıklı kalp pillerinde intrinsik PR aralığına (atriyoventriküler aralık) karşılık gelen aralık, yani algılanan veya uyarılan atriyal olaylarla uyarılan ventriküler olayı arasındaki süre de programlanmalıdır. Kalp pillerinde optimal hemodinamik yarar sağlamak için, bu aralığın optimal düzeye çıkarılması önem taşımaktadır. Bu fonksiyonu bazı kalp pillerinde “Search AV” denilen bir program ile ayarlamak mümkündür [89]. Sağ ventrikül apeksinden uyarılmanın yol açtığı olumsuz etkilerden kaçınmak için, mümkün olduğunca atrioventriküler aralığı daha uzun hale getiren programlamalar yapılmalıdır. Sağ ventrikül apeksinden yapılan uyarımın olumsuz etkileri arasında sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında bozukluk, miyokardiyal senkronizasyon kusuru, fonksiyonel mitral yetersizliği, atriyal fibrilasyon insidansındaki artış, ventriküler aritmiler, intraventriküler ileti gecikmesi, koroner akımının bozulmasına sekonder miyokard iskemisi bulguları sayılabilir.

2.6. KALP PİLİ MODLARI

Kalp pili endikasyonu belirlendiğinde hasta için en uygun kalp hızı kontrolünün yapılacağı pacing moduna karar vermek gerekir. Bu modu seçerken altta yatan ritm bozukluğunun durumu ,genel fiziksel kondisyon düzeyi, eşlik eden tıbbi durumlar, egzersiz kapasitesi, egzersize kronotropik yanıt ve uzun dönem morbidite-mortalite üzerine kalp pili uyarı modunun etkisinin varlığı gibi faktörleri göz önüne alınmalıdır.

2.6.1. TEK ODACIKLI KALP PİLİ MODLARI

Eski tip kalp pilleri, sadece bir kalp odacığını algılama ve uyarma için tasarlanmıştır. Ventrikül uyarımı ventriküler bradikardi ve asistollerini önlerken, atriyal pacing izole olarak sinus nod disfonksiyonu yada AV iletimin sağlam olduğu hasta sinus sendromlarında kullanılır.

2.6.1.1. VENTRİKÜL İNHİBİSYONLU PACİNG (VVI)

Genelde yavaş ventrikül cevaplı atriyal fibrilasyon durumunda implante edilir. Bu modda yalnızca ventrikül uyarılabilir ve algılanabilir. Bu modda amaç bir ventriküler aktivasyon kalp pili tarafından algılanır ise ventriküle gereksiz bir uyarımın yapılması engellenir. Kalp pili ister bir intrinsik aktivasyon algılandıktan isterse de kalp pili tarafından uyarıldıktan sonra tanımlanan alt hız ile uyumlu süre kadar bekler. Eğer bu sürede yeni bir uyarı algılar ise süreyi başa alarak tekrar beklemeye başlar. Eğer bu sürede yeni bir uyarı algılamaz ise sürenin sonunda ventrikülü uyarır [93]. Dezavantajı, hastaları ölümcül bradikardilerden korusa bile bu modda AV senkroni sağlanamaz. Sinüs nod sağlam ise iki

odacıklı pacemaker AV senkroniyi sağladığı için tercih edilir. Avantajı ise sadece bir lid gerektirmesidir.

2.6.1.2. ATRİYAL İNHİBİSYONLU PACİNG (AAI)

Atriyum algılanır, atriyum uyarılır ve algılanan atriyal vuru sonrası kalp pili inhibe olur. Bu modda bir atriyal aktivasyon kalp pili tarafından algılanır ise atriya gereksiz bir uyarının yapılması önlenir. Kalp pili bir intrinsik aktivasyon algıladıktan sonra ya da kalp pili uyarısından sonra tanımlanan alt hıza uygun olarak bir süre bekler. Eğer bu sürede yeni bir uyarı algılar ise süreyi başa alarak tekrar beklemeye başlar. Eğer bu sürede yeni bir uyarı algılamaz ise sürenin sonunda atriya uyarır [93].

Bu pil mod sinus nod disfonksiyonu olan ve normal AV iletisi olan hastalar için çok uygundur. Semptomatik sinus bradikardisi yada sinusal duraklaması olan ancak egzersizle kalp hızı artabilen hastalarda kalp pili AAI modunda programlanmalıdır. Egzersizle kalp hızı yanıtı yetersiz ise adaptiv hız cevabı(R) özelliği olmalıdır. Bu modun dezavantajı AV blok oluştuğunda ventrikül desteğinin olmamasıdır. Bu nedenle AAI pacemaker takılırken artan atriyal pacing hızlarında ventrikül iletisi değerlendirilmelidir. AAI pacemaker takılacak hastalarda klinik açıdan AV düğümde hastalık oluşma ihtimali çok düşük olup yılda %2 den az olduğu gösterilmiştir [94].

2.6.1.3. ATRİYAL SENKRONİZE P-İZLEMELİ PACİNG (VDD)

Bu modda hem atriyum hem de ventrikül algılanabilir ancak sadece ventrikül uyarılabilir. Eğer atriyal aktivasyon algılanmaz ise kalp pili VVI modunda çalışır. Eğer bir atriyal aktivite algılanır ise belirlenen AV intervali süresince ventrikül aktivitesi algılanmaması durumunda sürenin sonunda ventrikül uyarılır [93]. AV senkronizasyonun sağlandığı kalp pili modlarından biridir. Bu modun avantajı, tek elektrot kullanılmasıdır. Atriyum algılama fonksiyonu, elektrotun atriyum kısmında yer alan sensörler aracılığıyla olmaktadır. Günümüzde iki lidli VDD kalp pili sistemleri yerini DDD kalp pillerine bırakmıştır. Kullanım alanını normal sinus nod fonksiyonu olan AV bloklu hastalar oluşturmaktadır. AAI pacemaker implantasyonundaki gibi benzer dezavantajı mevcuttur. Başlangıçta normal sinus nod fonksiyonu olan hastanın ilerleyen dönemlerde sinus nod disfonksiyonu gelişebilir, bu durum AV senkronizasyonu bozar ve kalp pillerinin kronotropik yetersizliğe yanıtını azaltır. Böyle bir durumda VDD kalp pili, ek bir atriyal elektrot yerleştirilerek DDD moduna dönüştürülebilir.

2.6.1.4. ATRİYOVENTRİKÜLER SIRALI VENTRİKÜLER İNHİBİSYONLU PACİNG (DVI)

Bu modda hem atriyum hem de ventrikül uyarılır, ventrikül algılanır ve algılanan ventriküler atımlarda pil inhibe olur. Ancak, atriyal vuruları algılayamaması kronotropik yanıtı yeterli olan hastalarda adaptiv hız yanıtı (R) özelliğinin kullanılamamasına neden olur. Ayrıca atrial algılama olmaması gereksiz atriyal uyarılara neden olur ve istenmeyen atriyal ritm sorunları meydana gelir. Bundan dolayı DVI modu nadiren kullanılmaktadır.

2.6.1.5. ATRİAL SENKRONİZE OLMAYAN PACİNG (AOO)

Bu modda yalnızca atriyumlar uyarılır. Kalp pili herhangi bir aktivasyon algılamaz. Bu modda kalbin kendi aktivitesini analiz etmeden programlanmış belli bir hızda atriyuma uyarı gönderir. Cerrahi işlem sırasında elektrokoter uygulamasına bağlı yanlış aktivasyon algılanmasından kaçınmak için kullanımı sıklıdır. Bu mod yalnızca sinüs düğümü hastalığında ve normal AV ileti durumunda uygundur. Atriyoventriküler iletim bozukluğu varlığında kullanılamaz [93].

2.6.1.6. VENTRİKÜLER SENKRONİZE OLMAYAN PACİNG (VOO)

Bu modda kalp pili herhangi bir algılama yapmaksızın belirlenen hızda ventrikülü uyarır. Bu mod, kalp pili bağımlı hastalarda cerrahi girişim uygulanırken geçici olarak kullanılır. Tek odacıklı kalp pili olan hastalarda cerrahi işlem sırasında elektrokoter uygulamasına bağlı yanlış intrinsik kardiyak aktivite algılamasından kaçınmak için kullanımı sıklıdır. Algılanmaması durumunda bradikardi ve asistoli görülebilir. Ayrıca tek odacıklı kalp pili taşıyan hastalar yüksek düzey elektromanyetik alana maruz kaldıklarında veya kalp pili bataryası içerisindeki enerji tükenmek üzere olduğunda kalp pilleri bu asenkron moda geçebilir [93].

Ayrıca asenkron modda uyarı işlemi, hastanın nativ kardiyak atımları ile kalp pili arasında yarışmaya neden olabilir ve kalp pili uyarısı nativ T dalgası gibi kararsız bir bölgeye gelerek ciddi ventriküler aritmilerin oluşmasına neden olabilir. Bu riski düşürmek için kalp pilinin hızı görece yüksek bir değerde tutulmalı (örn: 90 vuru/dk) ve cerrahi işlem sonrası yeniden bazal duruma uygun programlanmalıdır.

2.6.2. İKİ ODACIKLI KALP PİLİ MODLARI

2.6.2.1. İNHİBİSYONLU VE UYARILMALI ÇİFT ODACIKLI PACİNG (DDD)

Bu modda hem atriyum hem de ventrikül uyarılabilir ve algılanabilir [93]. Fizyolojik pacing özelliği taşımaktadır. DDD modu normal sinus ritmi olan AV bloklu hastalar ve kardiyoinhibitör tipte karotid sinüs hipersensitivitesi olan hastalar için kullanılır [82,83,84,85]. Hız uyumlu mod (DDDR) özelliği için ideal hasta grubu ise sinus nod disfonksiyonu ile beraber AV nodal disfonksiyonu olan hastalardır. Ayrıca DDDR kalp pili sadece sinüs nod disfonksiyonu olup AV iletinin sağlam olduğu hastalarda kullanılır.

2.6.2.2. ATRİYOVENTRİKÜLER SIRALI, P DALGASI İLE SENKRONİZE OLMAYAN UYARI MODU (DDI)

Bu modda hem atriyum hem de ventrikül uyarılabilir ve algılanabilir. Bununla birlikte, boşluklardan birinde aktivasyon algılanırsa buna karşı uyarı oluşmaz. Örneğin, atriyumlarda hızlı bir ritim ortaya çıksa kalp pili bu hızlanma ile tetiklenmediği için kalp hızlanmaz. Bu modun önemi, atriyal taşiaritmisi olan hastalarda P senkronize ventriküler izlemi korumasıdır. Ancak otomatik mod değişimi fonksiyonu olan kalp pillerinin gelişimi ile birlikte bu kalp pili modunun kullanımı azalmıştır [93].

2.6.2.3. İKİ ODACIKLI SENKRONİZE OLMAYAN PACİNG (DOO)

Bu modda hem atriyumlar hem de ventriküller uyarılır. Kalp pili herhangi bir aktivasyon algılamaz. Bu modda kalbin kendi aktivitesini analiz etmeden sürekli olarak belirlenen hızda ve AV aralıkta atriyuma ve ventriküle uyarı gönderir [93].

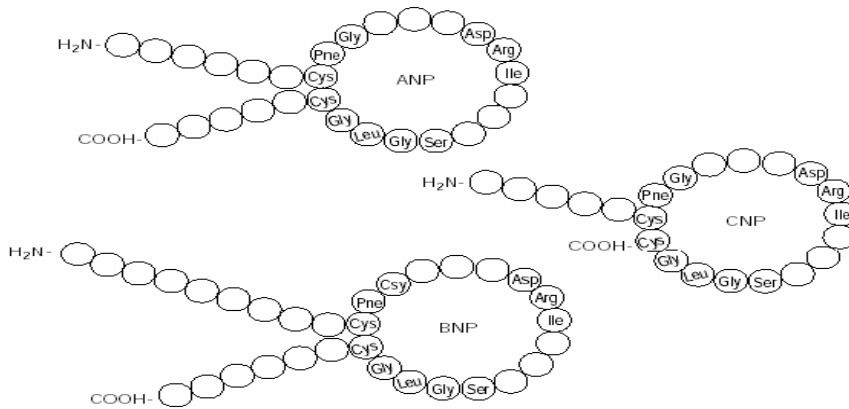
Bu mod uzun süreli tedavi için kullanılmaz, geçici olarak kullanılır. Çift odacıklı kalp pili olan hastalarda cerrahi işlem sırasında elektrokoter uygulamasına bağlı yanlış aktivasyon algılanmasından kaçınmak için kullanımı sıklıdır. Ayrıca çift odacıklı kalp pili taşıyan hastalar yüksek düzey elektromanyetik alana maruz kaldıklarında veya kalp pili bataryası içerisindeki enerji tükenmek üzere olduğunda kalp pilleri bu asenkron moda geçebilir.

Asenkron modda uyarı işlemi, hastanın nativ kardiyak atımları ile pacemaker arasında yarışmaya neden olabilir ve kalp pili uyarısı nativ T dalgası gibi kararsız bir bölgeye gelerek ciddi ventriküler aritmilerin oluşmasına neden olabilir. Bu riski düşürmek için pacemakerın hızı görece yüksek bir değerde tutulmalı (örn: 90 vuru/dk) ve cerrahi işlem sonrası yeniden bazal duruma uygun programlanmalıdır.

2.7. NATRİÜRETİK PEPTİTLER

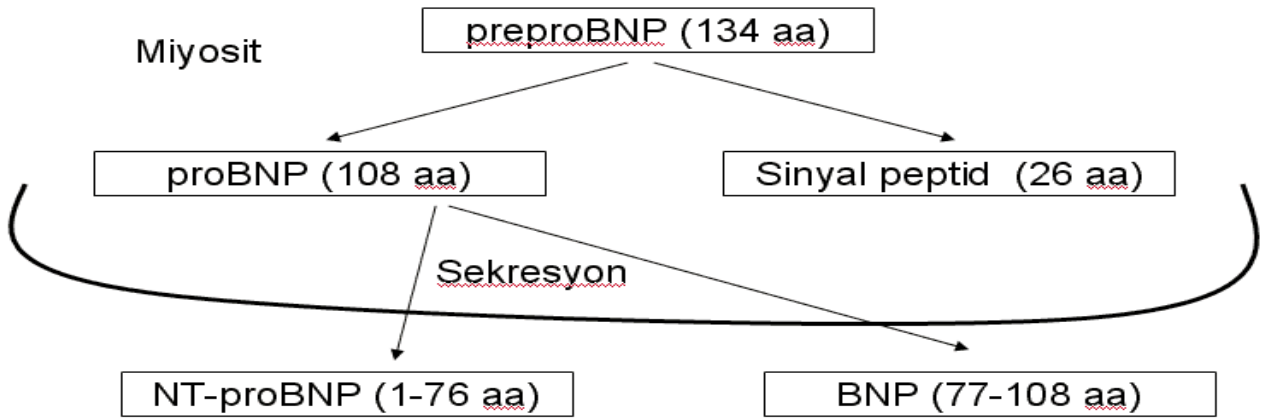
ANP(atrilyal natriüretik peptid), BNP(brain natriüretik peptid) ve CNP(C tip natriüretik peptid) olmak üzere üç çeşit natriüretik peptid saptanmıştır. Bu peptid yapıdaki hormonlar vücutta sıvı elektrolit dengesini ve kan basıncını düzenler. ANP hem atriyal hem de ventrikül kas hücrelerince üretilirken, BNP' nin ana kaynağı ventriküler kas hücreleridir [95]. BNP, ilk olarak domuz beyninden izole edilmiş ve bir nörotransmitter olarak tanımlanmıştır [96]. Bu nedenle orijinal adı Brain Natriüretik Peptid'dir. Ancak kalp ventriküllerinde yoğun olarak bulunması nedeniyle B-Tip Natriüretik peptid olarak adlandırılmaktadır. Ana kaynak olan ventriküllerde az miktarda depolanmaktadır. Ventrikül gerilmesiyle ilişkili bir yanıt olarak doğrudan üretilir. Natriüretik peptidler içinde BNP, kardiyak disfonksiyonun en duyarlı ve özgül göstergesi olarak kabul edilmektedir [97]. CNP domuz beyninden izole edilmiş lokal hormon olarak görev yapar, santral sinir sistemi ve damar endotel hücreleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Vazodilatatör etkinliği gösterilmiş olmakla beraber esas etkisi net olarak bilinmemektedir [98,99].

Tüm natriüretik peptidler, prohormon olarak sentezlenir daha sonra plazmada C-terminal aktif peptid ve N-terminal prohormon fragmanları şeklinde bulunurlar [100]. Ayrıca öncü hormonların her biri ayrı genler tarafından kodlanır. Tüm natriüretik peptidler, 17 aminoasidden oluşan ortak halka yapısına sahiptir, iki sistein aminoasidi arasında oluşturulmuş disülfid bağı ile şekillenmişlerdir [101]. Farklılıkları, içerdikleri aminoasit sayılarından gelmektedir. ANP 28 aminoasidden, BNP 32 aminoasidden, CNP ise 22 aminoasidden oluşan bir polipeptid yapısındadır. ANP'nin önyük ve ardyüke etkileri BNP'den daha azdır. CNP'nin ise kardiyak fonksiyonlar üzerine etkisi minimaldir [102,103] (Şekil 13).



Şekil 13-Natriüretik peptidlerin yapısı

Ventrikül basınç yüklenmesi ve ventrikül dilatasyonuna yanıt olarak miyositlerden 108 aminoasit içeren öncü BNP (Pro-BNP) şeklinde ani salınımlar şeklinde üretilir. Daha ileri işlemler ile biyolojik olarak aktif 32 aminoasit içeren ve C-terminal zincirine karşılık gelen BNP molekülü salınır. Geriye kalan 76 aminoasitten oluşan N-terminal zinciridir “NT ProBNP” dir ve inaktif formunu oluşturur [198]. İntakt 108 aminoasit içeren proBNP, biyolojik olarak aktif BNP ve prohormonun geri kalan kısmı NT-proBNP üçü birden plazmada dolaşımda bulunurlar ve immünoassay yöntemler ile ölçülebilir [98] (Şekil 14).



Şekil 14: Brain natriüretik peptidin (BNP) kalp kası hücresinden sekresyonu. aa:aminoasit, NT-ProBNP : N-terminal ProBNP

BNP’ nin ana kaynağının ventriküller olması sebebiyle özellikle ventrikül fonksiyonlarının bir belirleyicisi olarak diğer natriüretik peptidlerden ayrılmaktadır. ANP ile BNP depolanmaları ve salgılanmaları arasında farklar vardır. ANP atriyal granüllerde depolanır ve atriyal gerilme ANP granüllerinin hızla boşalmasına yol açar. Peptidin *de novo* sentezi dikkate alındığında ise ANP geni göreceli olarak yavaş aktive olur [98]. Bunun tersine BNP hücrelerde granüllerde az miktarda depolanır ve peptid salgılanmasının artışı BNP geninin aktivasyonuna bağlıdır. Bununla beraber ANP ile karşılaştırıldığında BNP gen aktivasyonu daha hızlı oluşur [98]. Salınan BNP miktarının ventriküler volüm genişlemesi ve basınç yüklenmesi ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir [104].

2.7.1. NATRİÜRETİK PEPTİDLERİN ETKİ MEKANİZMALARI

Natriüretik peptidler, biyolojik etkilerini NPR A (natriüretik peptit reseptör A) ve NPR B (natriüretik reseptör peptit B) adı verilen hücre yüzey reseptörlerine bağlanıp, cGMP'yi ikincil mesajcı olarak kullanarak meydana getirirler [105,106]. BNP ve ANP daha çok NPR A'ya bağlanırken, CNP ise NPR B'ye bağlanır [102]. NPR C (natriüretik peptit reseptör C) ise BNP ve ANP için bir yıkım (klirens) reseptörüdür [107]. Dolaşımdaki natriüretik peptidlerse akciğer, beyin ve renal tübüler hücrelerde bulunan nötral endopeptidaz (NEP) ile inaktive edilirler. Peptidlerin N terminal pro halleri nötral endopeptidazlara dirençlidir ve renal atılım yoluyla temizlenirler [108,109]. BNP nin nötral endopeptidazlara afinitesi, ANP ve CNP' ye göre daha az olduğu için BNP'nin yarı ömrünün daha uzun olmasına yol açar. Çünkü nötral endopeptidaz aracılı enzimatik yıkım, BNP'nin uzaklaştırılmasında esas metabolik yol olarak düşünülmektedir.

BNP'nin yarı ömrü ise yıkım ürünü olan NT-proBNP' den kısadır (yaklaşık 20 dakika) çünkü natriüretik peptid reseptör-C aracılı endositoz ve dolaşımda nötral endopeptidaz ile metabolize olur. NT-proBNP'nin yarı ömrü yaklaşık 90 dakikadır, pasif renal atılım ve endotelial retikulum sistemi gibi yollarla yavaş ve pasif metabolize olur [110]. NT-proBNP daha uzun ömürlü ve kararlı bir serum düzeyine sahiptir, gece ve gündüz değişkenlik göstermediğinden daha spesifik bir belirteç olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bu test hızlı bir şekilde çalışılabilmektedir. Ancak bu testin olumsuz yanı NT-proBNP'nin daha çok renal yolla atılmasından dolayı böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda BNP'ye göre daha kullanışsız olmasıdır [111]. Normal kişilerde NT-proBNP ve BNP devamlı şekilde kalpten salınırlar ve pikomolar konsantrasyonlarda sağlıklı insanların venöz kanlarında saptanırlar.

ProBNP sirkadiyen salınım sergilediğinden dolayı saat 08:00-10:00 arası , oturur veya yatar pozisyonda 10 dakika dinlenme sonrası kan örneği alınmalıdır. Kan düzeylerini kullanan ilaçlar, yaş, cinsiyet ve kilo durumu etkileyebilir. İleri yaşlarda kalpteki yapısal ve fonksiyonel değişikliklere bağlı olarak kan düzeyi artar, kadınlarda hormonal faktörlere bağlı olarak erkeklere göre daha yüksektir ve obez kişilerde BNP üretiminin azalması ve BNP'nin böbreklerden atılımının artması sonucu daha düşük tespit edilmektedir [112,113].

Serum BNP düzeyinin normal kabul edilen değerleri, ölçülen natriüretik peptid türü ve seçilen hasta grubuna göre değişmektedir. Çok sayıda çalışmada, en sık kullanılan iki natriüretik peptid tipi, B tipi natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal pro B tipi natriüretik peptid (NT-proBNP) için, kalp yetmezliğini dışlayan eşik değerleri araştırılmıştır [114-119]. Dışlama değerleri akut ortaya çıkan veya belirtilerin kötüleştiği hastalarda (örn. acil servisteki hastalarda) ve belirtilerin daha yavaş ortaya çıktığı hastalarda farklılık göstermektedir. Akut

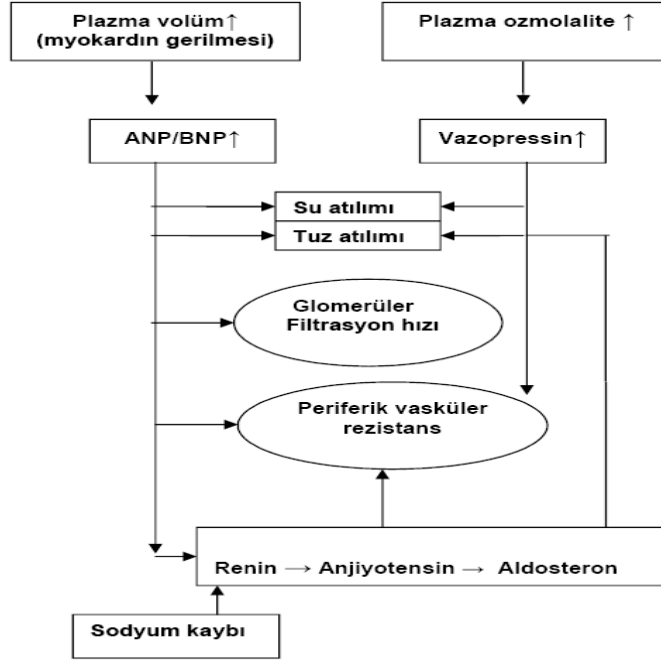
başlangıçlı veya belirtileri kötüleşen hastalarda, en uygun dışlama kestirim değeri, NT-proBNP için 300 pg/mL ve BNP için 100 pg/mL'dir. Başka bir çalışmada mid-regional atriyal (veya A tipi) natriüretik peptitin (MR-proANP) 120 pg/mL'lik kestirim değerinin akut tablodaki hastalarda NT-proBNP ve BNP'nin yukarıda verilen değerlerinden aşağı olmadığı gösterilmiştir [120]. Akut olmayan biçimde karşımıza çıkan hastalarda uygun dışlayıcı kestirim değeri NT-proBNP için 125 pg/mL ve BNP için 35 pg/mL'dir. Akut olmayan hastalarda BNP ve NT-proBNP'nin KY tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü daha düşüktür [114-119].

2.7.2. BNP' NİN FİZYOLOJİK ETKİLERİ

Kalp yetersizliğinin nöroendokrin hipotezinin temelinde, kalp yetersizliğinin bulgu ve semptomları ortaya çıkmadan önce erken dönemde salınan lokal ve sistemik hormonların rol oynadığı düşünülmektedir. Randomize bir çalışmada sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olup asemptomatik seyreden hastalarda renin-angiotensin sistemi aktivasyonu olmadan natriüretik peptid yükselmesiyle karakterize nörohümorale aktivasyon artışının olduğu gösterilmiştir [121]. Kalp yetersizliğinde sol ventrikülün yeniden biçimlendirilmesini sağlarlar [122]. Sempatik sinir sistemi ve renin-angiotensin–aldosteron sistem (RAAS) kalp yetersizliğinde aktive olan iki baskın sistem olduğu kanıtlanmıştır, kalp yetersizliği tedavisi bu iki sistem temel alınarak şekillendirilmektedir. BNP artışı, sempatik aktivite ve RAAS aktivitesinin arttığını gösterir. BNP dekompanzasyona karşı kompazatuvar mekanizma olarak devreye girmektedir. Kalp yetmezliğinin ilerlemesiyle özellikle BNP başta olmak üzere diğer natriüretik peptitler, sempatik sistemi ve RAAS'ı baskılamakta yetersiz kalır. Vazokonstriktör etkiler ön plana geçer ve semptomlar ortaya çıkar. Renal perfüzyon azalır, NP'lerin böbrek üzerinden oluşturdukları fizyolojik etkiler ortadan kalkar, su ve tuz tutulumu gerçekleşir. İleri kalp yetmezliğinde, RAAS hormonları ve nörepinefrin plazmada yükselir (Şekil 15).

Nöropeptidler, kalp yetmezliğinde görülen hemodinamik değişimlere karşı oluşan kardiyak, vasküler ve renal uyum mekanizmalarında rol oynar. BNP' nin sempatik sistemi ve RAAS aktivitesini azaltmasının yanı sıra tüm natriüretik peptitler RAAS karşıtı etki yaparak, vazodilatasyon, antiproliferatif etki, natriüretik etki renin ve aldosteron inhibisyonu gibi olumlu etkileri vardır. BNP böbrek glomerüllerde afferent arteriyollerde vazodilatasyon, efferent arteriyollerde ise vazokonstrüksiyon sonucu glomerüler filtrasyon hızını artırarak diüzeze, sodyum geri emilimini azaltarak natriüzeze neden olur. Ayrıca lusinotropik (gevşeme üzerine olumlu etki) etkiside mevcuttur [97,98]. BNP etkisini vasküler düz kas hücreleri, endotel hücreleri, kalp, adrenal gland ve böbrekte bulunan NP

reseptörlerine (NPR) bağlanarak gösterir. Damar duvarındaki düz kasları gevşetmeleri sonucu kan basıncı düşüşüne ve venlerde vazodilatasyon sonucu ventriküler ön yükü azalmasına neden olur. Kardiyak ve vasküler dokularda antimitojenik etki gösterirler ve hücre proliferasyonu inhibe ederler ve antifibrotik etkileri de mevcuttur [123].



Şekil 15: Kardiyak NP'lerin uyarılma mekanizmaları ve fizyolojik etkileri

ANP ve BNP'nin bu yararlı etkilerinden dolayı sentetik insan BNP'si dekompanse KY'li hastalarda kısa dönem infüzyonla kullanılmış, kardiyak dekompanzasyonu ve artmış volüme bağlı semptomları iyileştirmiştir [124].

Natriüretik peptidler, kardiyovasküler sistemin birçok bölgesinde etki gösterdiğinden dolayı değişik faktörler natriüretik peptidlerin salgılanmasını artırmaktadır.

Yükselten başlıca nedenler;

1. Atriyal fibrilasyon
2. Pulmoner emboli
3. Akut ve kronik böbrek yetmezliği
4. Hipertansiyon
5. Diyabetes Mellitus
6. Sol ventrikül hipertrofisi
7. Miyokard iskemisi
8. Pulmoner hipertansiyon (primer ve sekonder nedenler)

9. Sepsis

10. Kapak hastalıkları (aort darlığı, mitral yetersizliği)

11. Kronik obstruktif akciğer hastalığı

12. Nörohumoral ve diğer endokrin faktörler (epinefrin, norepinefrin, asetilkolin, vasopressin, glukokortikoidler, endotelin-1, anjiyotensin-II)

13. İnflamatuvar sitokinler (TNF- α , interlökin-6)

14. Diğer faktörler (yaş, sirkadiyen varyasyon, egzersiz, vücut sıcaklığı)

Brain natriüretik peptid, kalp yetmezliğinde oldukça yüksek spesifite ve sensitivite gösterir [125]. Birçok çalışmada, kronik kalp yetersizliğindeki sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF) değerlendirmesinde BNP'nin, ANP'den daha üstün olduğu gösterilmiştir [126,127].

Ekokardiyografi ve klinik olarak saptanan kalp yetersizliği ile yüksek derecede korelasyon göstermesi nedeniyle Amerika ve Avrupa kalp yetersizliği kılavuzlarında nefes darlığının diğer nedenlerini dışlamak ve prognozu değerlendirmek için, BNP ve NT Pro-BNP ölçümünün yapılması önerilmektedir [128,129]. BNP'nin akut koroner sendromda prognostik belirteç olarak kullanımı da onaylanmıştır [130,131,132]. Ayrıca ani kardiyak ölümlerin önceden tahmin edilebilmesinde BNP'nin güvenilir olduğu gösterilmiştir [133].

BNP'nin kardiyovasküler hastalıklarda uzun zamandır çeşitli kullanım alanları mevcuttur. Özellikle acil servislerde nefes darlığının nedeninin, kardiyak olup olmadığının ayırımında ve semptomu olmayan hastalarda sol ventrikül disfonksiyonunun tespitinde, kalp yetmezliğinde hastaların tedaviye verdiği yanıtın izlenmesinde ve bu hastaların prognozunun saptanmasında kullanılmaktadır. Çeşitli çalışmalarda acil serviste nefes darlığının ayırıcı tanısında plazma BNP düzeylerinin, iyi bir belirteç olduğu gösterilmiştir [134,135,136].

Son 10 yılda yapılan birçok klinik ve deneysel çalışma, plazma BNP seviyesiyle sol ventrikül disfonksiyonun ciddiyeti arasında yakın korelasyon olduğunu göstermiştir [137]. BNP'nin kantitatif ölçümü kalp yetmezliğinin derecesini belirlemede objektif bir göstergedir. New York Kalp Cemiyeti sınıflamasına göre sınıf 1'den 4'e arttıkça ortalama plazma BNP konsantrasyonu da progresif olarak artmaktadır [137]. BNP düzeyinin kalp yetmezliği tedavisi ile hızla düşmesi, dekompanse kalp yetmezliğinde hemodinamik izlem yerine ardışık BNP düzeyi takibinin kullanılabilirliğini göstermektedir [138,139]. Bazı çalışmalarda yüksek BNP ve NT-proBNP değerlerinin hem kısa dönem hem de uzun dönem prognozu (mortalite, yeni rekürren miyokard infarktüsü, yeni ve kötüleşen kalp yetersizliği) öngörmede bağımsız bir parametre olduğu gösterilmiştir. Akut miyokard infarktüsünden 2-4 gün sonra artan BNP düzeyleri kalbin yeniden biçimlenme (remodeling) süreciyle ilişkilidir ve sol ventrikül

disfonksiyonu gelişimi ve mortalite için güçlü bir öngördürücüdür [140]. Tedavi almamış hastalarda negatif prediktif değeri yüksek olan normal BNP seviyesi, belirgin kalp hastalığını hemen hemen dışlar ve ekokardiyografi yapılmasına bile gerek kalmayabilir.

Ayrıca Naegeli ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada VVI(R) ve VDD/DDD(R) kodlu kalp pillerinin iki haftalık süreler şeklinde birbirlerine çevrilmesinin semptomlara ve BNP düzeyleri üzerine etkisini araştırdılar. Bu çalışmada VVI kodlu kalp pillerinin plazma BNP ve NT-proBNP düzeyinde belirgin derecede yükselmeye neden olduğu ve bu yüksekliğin kalp pili programının DDD/VDD'ye dönüştürülmesi ile gerilediği gösterilmiştir. BNP düzeyi ile paralel olarak hastaların fonksiyonel kapasitelerinde VVI programında semptomlarda artış ve DDD/VDD programında da semptomlarda gerileme görülmüştür [141]. Bu çalışma ile AV senkronizasyon sağlanmasının kardiyak fonksiyonlar üzerine olan etkisinin önemi vurgulanmıştır. Çalışmamızda ikincil amaç olarak kalıcı kalp pili implante edilmiş hastalarda mümkün olduğunca kardiyak fizyolojiyi ön plana çıkartacak algoritmalar yaparak, AV senkroninin sağlanmasını ve bunun ProBNP değerleri üzerine etkisinin olacağını araştırdık.

2.8. MİYOKARDİYAL DEFORMASYON DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ

2.8.1. DOKU DOPPLER GÖRÜNTÜLEME

Doppler, yansıyan ses dalgasının frekansının hareket eden başka bir nesneyle karşılaştığında değişmesi prensibine dayanır. Doku doppler görüntüleme(DDG) ise iki bitişik miyokardiyal segmentin hareket, doğrultu ve hızlarının görüntülediği ultrasonografik bir incelemedir. Doppler ekokardiyografide ölçülen hareketli yapıların hızları yüksek ve amplitüdüleri düşüktür, doku doppler ekokardiyografide ise miyokard dokusunun hızı düşük ve amplitüdüleri yüksek olduğundan doku doppler görüntüleme doku hızlarını görüntülemek için doppler ultrason cihazları değişikliğe uğratılmıştır. Doku doppler görüntüleme yüksek kare hızına (frame rate) ihtiyaç duymaktadır. Doku doppler görüntüleme seçildikten sonra işlem aynı pulsed-wave doppler uygulamasına benzemektedir. Sadece doku doppler görüntüleme gain ayarı, kan akım doppler kayıtlarında kullanılan gain ayarından daha düşük olmalıdır ve hız skalası ise daha düşük aliasing hızı yaklaşık 20-30 cm/s veya daha düşük olacak şekilde ayarlanmalıdır. Genelde bu ayarlar doku doppler görüntüleme modu seçildiğinde otomatik olarak yapılmaktadır, daha sonra program tarafından doku hızları otomatik olarak renklendirilir. Kırmızı renk doku hareketinin transdusere doğru, mavi renk ise doku hareketinin transduserden uzaklaşacak yönde olduğunu gösterir. Günümüzde doku doppler görüntüleme miyokardın canlılığını ve deformasyonunu göstermek gibi birçok alanda ekokardiyografik incelemenin önemli bir parçası haline gelmiştir. Doku hızları arasındaki hız gradientleri (velocity gradient) ölçülerek doku deformasyonu (strain) incelenebilmektedir [142]. Normal sağlıklı bir kalpte endokardiyumun hızı epikardiyumun hızından daha yüksektir. Ayrıca doku doppler görüntüleme ile apikal pencerelerden elde edilen görüntülerle kalbin uzun eksendeki hareketi değerlendirilmektedir. Bu eksen de hareket bazalden apekse doğru olduğu için apeks sıklıkla hareketsizken veya çok az hareket ederken bazalde daha yüksek hızda hareket izlenir [143]. Böylece miyokard boyunca bazal kısımda daha fazla, apekte daha az yer değiştirme meydana gelmektedir.

Bu prensibe dayanarak iskeminin erken safhalarında endokardiyum hızında azalma ve dolayısıyla endokardiyal ve epikardiyal doku hız gradientlerinde değişme gözlenir. Böylece doku doppler yöntemi ile miyokard infarktüsü hastalarda doku deformasyonu değerlendirilebilir. Akinetik fakat canlı veya transmural olmayan infarktüsü olan miyokardiyumda miyokardiyal hız gradiyenti devam ederken; skarlaşmış veya transmural infarktüsü bulunan miyokard dokusunda hız gradiyenti bulunmaz. Bu açıdan doku hız gradiyentinin akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda kullanılmasının yararlı olduğu

birkaç çalışmada gösterilmiştir [144,145,146].

Ancak doku doppler görüntüleme yönteminin bazı dezavantajları vardır. Kalbin rotasyon hareketi ve yan dokuların kontraksiyonunun ölçülen velosite değerlerini etkilemesi, apikal segmentlerdeki sınırlı hareket, miyokardiyal doku ile doppler ışını arasındaki artan açıya bağlı yanlış değerlendirilmeler bu yöntemin kısıtlılıklarıdır. Bu kısıtlılıkları gidermek için strain ve strain rate (hızı) gibi yöntemler geliştirilmiştir.

2.8.2. STRAIN VE STRAIN RATE

Strain ve strain hızı, yüksek rezolüsyon ve dijital kayıtların sonradan analiz edilebilmeleri, genel kalp hareketlerinden etkilenmemeleri yönlerinden doku doppler görüntüleme ile elde edilen bir yöntemdir. Doku doppler görüntülemeye olan başlıca üstünlüğü aktif sistolik kontraksiyonu, miyokardiyal harekete bağlı pasif hareketten ayırt edilmesine olanak sağlamasıdır. Doku deformasyonunu yansıttığı için strain ve strain rate'in miyokard kontraksiyonunu hareket parametrelerinden (hız ve yer değiştirme) daha iyi yansıttığı gösterilmiştir [147,148]. Renkli doku doppler görüntüleme kaynaklı strain değerlendirme yöntemine göre daha az açı bağımlıdır. Bölgesel duvar hareketlerinin yüksek çözünürlükte incelenmesini sağlayan bu yöntem, miyokard üzerindeki iki noktanın eş zamanlı hareketlerinin ve bu iki nokta arasındaki nisbi uzaklığın belirlenmesi prensibine dayanır. Ayrıca bir inceleme alanı olarak birden fazla noktanın ortalaması alınarak deformasyon analizi yapılabilmektedir.

Strain sözcüğü gerilme, burkulma anlamında olup bir fizik terimi olarak ise elastik bir cisime uygulanan bir kuvvet sonucunda cismin orijinal boyutunda meydana gelen göreceli deformasyon miktarı olarak ifade edilir. Tek boyutlu nesnelere deformasyon, kısalma veya uzama yönünde mümkün olacaktır. Strain birimsiz bir büyüklüktür, yüzde (%) olarak ifade edilir [143]. Başka bir ifadeyle strain, miyokardiyal kontraksiyon ve gevşeme süresince olan uzunluk veya kalınlık değişiminin yüzdesidir.

$$\text{Strain}(\epsilon) = (L1-L0) / L0 = \Delta L / L0$$

L0: başlangıç uzunluk

L1: deformasyondan sonraki uzunluk

ΔL :uzunluklar arası değişim

Objenin boyu deformasyon öncesi, sonrası ve hatta deformasyon işlemi sırasında biliniyorsa anlık (instantaneous) strain'den bahsedilir ve formül olarak şu şekilde ifade edilir.

$$\text{Strain}(\epsilon) = \frac{L(t) - L(t_0)}{L(t_0)}$$

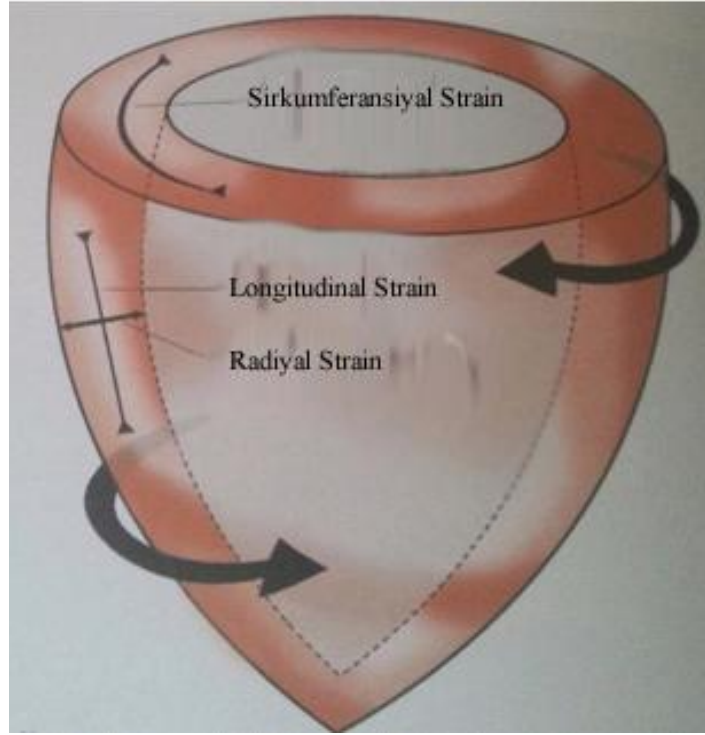
$L(t)$ = deforman anındaki uzunluk, $L(t_0) = L_0$ = deformasyon öncesi uzunluk

Deformasyon periyodu sırasındaki herhangi bir anda, başlangıç uzunluğuna göre hesaplanan bu anlık strain değerlerine “Lagrangian strain” de denilmektedir. Anlık strain değerleri belirli zaman boyunca sabit olmayıp deformasyon işlemi sırasında değişkendir ve “doğal(natural) strain” olarak adlandırılır. Lagrangian ve doğal strain arasında doğrusal olmayan sabit bir ilişki vardır. Eğer deformasyon küçükse Lagrangian ve doğal strain değerleri yaklaşık olarak eşittir. Ancak bölgesel deformasyonlar büyük olduğu zaman fark ortaya çıkar. Bu nedenle miyokardiyal fonksiyonun hangi strain tipi ile değerlendirildiği önemlidir. Başlangıç uzunluğundan bağımsız olduğu ve birim zamandan daha az etkilendiği için doğal strain kardiyak kullanım için daha uygun olmakla beraber kardiyak görüntüleme tekniklerinin çoğunda Lagrangian strain ölçümü kullanılır. İşaretsiz Manyetik Rezonans Görüntülemeye benzer olarak speckle tracking teknolojisi Lagrangian strain’i analiz eder. Lagrangian strainde kardiyak siklus boyunca doku geriliminin en az olduğu diyastol sonu uzunluk esas alınır [149].

Buraya kadar tanımlanan deformasyon tek boyutlu cisimler için geçerlidir. İki boyutlu cisimler için deformasyon x ve y aksları boyunca, üç boyutlu objelerde x, y ve z aksları boyunca olmaktadır. İki ve üç boyutlu cisimler x, y ve z eksenleri boyunca uzayıp kısalabilirler; buna normal strain denir ya da alt sınır üst sınıra veya sağ sınır sol sınıra paralel kalacak şekilde bükülme (torsiyon) hareketi gösterir. Buna da “shear strain” denir. Bir cismin deformasyonunu tam olarak tanımlayabilmek için tüm strain bileşenlerinin bilinmesi gerekir.

Kardiyak uygulamalar için genellikle lokal kardiyak koordinat sistemi kullanılır. Bu sistemde 3 birbirine dik uzanan eksen vardır (Şekil 16).

- 1-Radiyal eksen(R): epikardiyuma dik ve ventrikül boşluğundan dışarı doğru uzanır.
- 2-Longitudinal eksen(Lo): radyal eksene dik, apekten tabana doğru uzanır.
- 3-Sirkumferensiyel eksen (C): radyal ve longitudinal eksene diktir.



Şekil 16: Dik olarak yönelmiş 3 strain' in şematik gösterimi. Longitudinal strain ventrikülün uzun aksı boyunca tarif edilir. Radyal strain longitudinal strain'e diktir ve endokardiyal sınıra dik olarak yönelmiştir. Sirküferansiyel strain ventrikülün kısa aksında hesaplanır ve ventrikülün yarıçapına paraleldir. Şemanın dışındaki kıvrık oklar, sol ventrikülün saat yönünde taban ve saatin tersi yönünde apikal twisting (burkulma) hareketini göstermektedir [150].

Radyal eksen boyunca normal strain duvar incilmesi ve kalınlaşması(RR), longitudinal(LL) ve sirküferansiyel(CC) eksen boyunca uzama ve kısılmadan meydana gelir. Üç boyutlu bir cisim için 3 normal strain, 6 tane shear strain bileşeni tanımlanmıştır; radyal-sirküferansiyel(RC), radyal-longitudinal(RL), longitudinal-radyal(LR), longitudinal-sirküferansiyel(LC), sirküferansiyel-radyal(CR), sirküferansiyel-longitudinal(CL). Shear strain bir duvarın spesifik torsiyonunu gösterir. Örneğin radyal-sirküferansiyel(RC) shear strain epikardiyumun endokardiyuma oranla sirküferansiyel yönde bükülmesini ifade eder.

Strain rate (SR) ise; deformasyon hızıdır ve cm/sn/cm (saniye-1) olarak ifade edilir. Strain rate iki noktadaki hızların farkının bu noktaların birbirine olan uzaklığına oranıdır [151,152].

Strain Rate = $(V_a - V_b) / d$ olarak gösterilmiştir.

$V_a - V_b$: a ve b noktalarının anlık hızlarının farkıdır, d ise iki nokta arasındaki mesafedir.

Strain rate, bir tarama çizgisi boyunca ilgilenen iki yakın nokta arasındaki deformasyonun hızıdır ve saniye olarak ifade edilir. Bir strain rate eğrisi, bir tarama çizgisi boyunca çok sayıda yakın segmentin analizi ile elde edilebilmektedir Strain rate bölgesel miyokard fonksiyonlarının önyükten bağımsız bir ölçümüdür. Klinik kullanım alanları arasında miyokard iskemisi, canlılık değerlendirilmesi, diyastolik disfonksiyonlar, kapak hastalıklarındaki subklinik sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, diyabet veya amiloidoz gibi sistemik hastalıkların kardiyak tutulumunun değerlendirilmesi yer almaktadır.

Strain rate, kalp siklusundaki miyokardiyal deformasyonu (longitudinal planda kısalıp uzama, radial planda ise kalınlaşıp incelme) ifade eder. Bu parametre renkli doku Doppler’inde, iki nokta arasındaki hız gradientinin aradaki mesafenin bölünmesiyle elde edilmektedir.

Strain değerleri, miyokardın her segmentinde aynı değildir. Miyokardiyal hızlar ve yer değiştirmeler tabandan apekse doğru gidildikçe belirgin olarak artarken, longitudinal strain değerleri apeksten tabana doğru daha az değişkenlik göstermektedir. İnferior ve septal duvar ile karşılaştığında, anterior ve lateral duvarlarda daha büyük strain değerleri tespit edilmektedir. Normal longitudinal strain değeri %20 dir [150].

Normal kalp kasında siklus boyunca üç düzlemde deformasyon olur. Uzun ekseninde; sistolde kısalma, diyastolde uzama, transvers ekseninde (radial); sistolde kalınlaşma, diyastolde incelme olurken sirküferansiyel ekseninde; sistolde kısalma, diyastolde uzama kaydedilir [153]. Strain ve strain rate için kalınlaşma ve uzama pozitif değerler ile tanımlanırken incelme ve kısalma negatif değerler ile tanımlanır. Sistol sırasında miyokardiyal segmentler kıaldıkları için longitudinal ve sirküferansiyel strainler negatif radial strain ise pozitif , diyastolde ise uzadıkları için pozitif strain rate değerleri elde edilir [154].

Strain ve strain rate’ nin kardiyoloji de çok çeşitli klinik durumlarda kullanım alanı vardır. Başlıca kullanım yerleri miyokard iskemisinin tespiti, miyokard canlılığının tespiti, kardiyomiyopatilerin değerlendirilmesi, senkronizasyon bozukluğunun araştırılması, diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi ve atriyal deformasyonun değerlendirmesidir.

Strain ve strain rate ile yapılan deformasyon ölçümlerinin de bazı kısıtlıkları vardır. Miyokardiyal deformasyonun yalnızca ultrason demeti yönünde olan kısmı ölçüldüğünden deformasyonun gerçek değerini yansıtmayabilir. Ayrıca doppler bağımlı yöntem olduğundan dolayı açı bağımlılığı(30 dereceden daha az olmalı), sinyal gürültüsü, yüksek kare hızında(150-200 Hz kare hızı) görüntü gerekmesi ve gözlemciler arası değişkenlik olumsuz yönleridir [155].

2.8.3. SPECKLE TRACKİNG

Speckle Tracking ekokardiyografi, iki boyutlu görüntüleme üzerinden strain ve strain rate ölçümlerini yapmayı sağlayan yeni bir ekokardiyografi yöntemidir. Speckle tracking, kardiyak siklus boyunca kare kare takip edilebilen dokulardaki ultrasonik yansıtıcıları (speckle-benek) kullanmaktadır. Açığa bağımlı olmaması, sol ventrikülün longitudinal hareketinden başka sirküferansiyel, radyal ve rotasyon(twisting) hareketinin de değerlendirilmesini sağlar [156]. Rotasyon, twist ya da torsiyon terimleri sol ventrikülün sirküferansiyel-longitudinal kayma deformasyonunu tanımlamak için sıklıkla birbirinin yerine kullanılır. Sirküferansiyel-longitudinal planda miyokardiyal kayma sol ventrikülün ejeksiyonu sırasında rotasyonel deformasyona neden olur. Apekten bakıldığında, sol ventrikül apeksi saat yönünde ve bazal kısmı saat yönünün tersine doğru döner [157].

Bir kardiyak siklusun kaydedilmesi ve bu kayıt üzerinden kolayca değerlendirilme yapılması mümkündür. Günümüzde birçok alanda miyokardiyal fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Başlıca koroner arter hastalığının yaygınlığının araştırılmasında, miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarda deformasyon miktarının tespitinde, kapak hastalıklarında kalbin yeniden şekillenmesine bağlı subklinik kardiyak disfonksiyonun tespitinde, sistemik hastalıkların kardiyak tutulumunun erken teşhisinde ve bazı kardiyotoksik ilaçların subklinik toksisitesinin değerlendirilmesinde kullanılabilir.

İki boyutlu gerilim görüntülemesi, konvansiyonel DDG'ye göre, ön ve ardyükteki değişimlere bağlı olmaması kalbin rotasyon hareketlerinden etkilenmemesi gibi üstünlüklere sahiptir. Ayrıca bu yöntemde, daha düşük kare hızları kullanıldığı için uzaysal çözünürlük daha yüksektir. Ancak bu teknikte izleme (tracking) işlemcisi kullanıldığı için, doğru ölçüm yapılabilmesi yüksek kaliteli görüntü elde edilmesi gerekir, bu düşük kare (40-80 Hz frame rate) hızlarında ve uygun kalp hızı varlığında (kalp hızı <100/dk) mümkün olur. Kare hızını artırmak görüntü kalitesini ve böylece izleme kapasitesini artırırsa da, bu kez de uzaysal çözünürlüğü bozabilir. Yine de bu teknik, Doppler gerilim görüntülemesine göre olumlu

yönleri daha fazla olan, işlemcisi dolayısıyla uygulanabilirliği daha kolay ve daha az deneyimle bile doğru sonuçlar alınmasına imkan veren bir görüntüleme yöntemidir. İki boyutlu görüntüler ile sol ventrikül longitudinal strain analizinde bir diğer dikkat edilmesi gereken nokta alınan iki boşluk, dört boşluk ve beş boşluk görüntülerdeki kalp hızları arasında değişkenliğin olmamasıdır. Eğer iki boyutlu görüntülerdeki kalp hızları değişkenlik gösterirse; program sol ventrikül global longitudinal strain değerini vermemekte ve “bullseye” olarak adlandırılan sol ventrikülün tüm segmentlerindeki strain değerlerinin tek bir karede izlenmesine olanak veren dairesel görüntüyü oluşturmamaktadır.

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamız için Mayıs 2013 ile Kasım 2013 tarihleri arasında Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dr.Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji polikliniklerine başvuran çift odacıklı kalıcı kalp pili implante edilmiş toplam 30 hasta aşağıdaki çalışmaya dahil edilme ve edilmeme kriterleri göz önünde bulundurularak alındı. Hastaların tamamına çalışmaya katılmadan önce etik kurul tarafından onaylanmış bilgilendirilmiş olur formu imzalatıldı ayrıca sözlü onayları alındı. 30 hastanın 5'inde ikinci ay pil kontrolü sırasında search AV fonksiyonunun otomatik olarak pil tarafından kapatıldığı saptanması üzerine çalışma kapsamından çıkarıldı. Böylece çalışmaya toplam 25 hasta dahil edilmiş oldu.

Bu çalışma cross-over (çapraz) olarak tasarlanmıştır. Sıfır (0) zaman noktası tüm hastalarda temel ekokardiyografik, temel kalp pili kontrolünün yapıldığı ve “search AV” fonksiyonunun kapatıldığı an olarak belirlendi. Bu noktadan sonra tüm hastalar çalışmaya randomize edildi. Ayrıca çalışmaya alınan hastaların demografik verileri, eşlik eden diğer hastalıkları, kullanmakta olduğu ilaçlar kayıt edildi.

3.1. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

1. 18 yaşından büyük olma
2. Çift odacıklı kalp pili implante edilmiş olma
3. Sinüs ritminde bulunma
4. Çalışmaya katılmaya gönüllü olarak bilgilendirilmiş onam formunu imzalamış olma
5. Kalıcı kalıcı kalp pili kontrolünde “ventrikül still stand” durumunun olmaması (% 100 ventrikül uyarı bağımlı olmaması)

3.2. DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ

1. 18 yaşından küçük olma
2. Hamile ve emziren kadınlar
3. Hemodinamik instabilite bulunması
4. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar
5. Orta ve veya ileri derecede kapak stenozu ya da yetmezliği bulunan hastalar
6. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %45 altında olan hastalar
7. Akut koroner sendrom ile hastaneye başvurmuş olmak

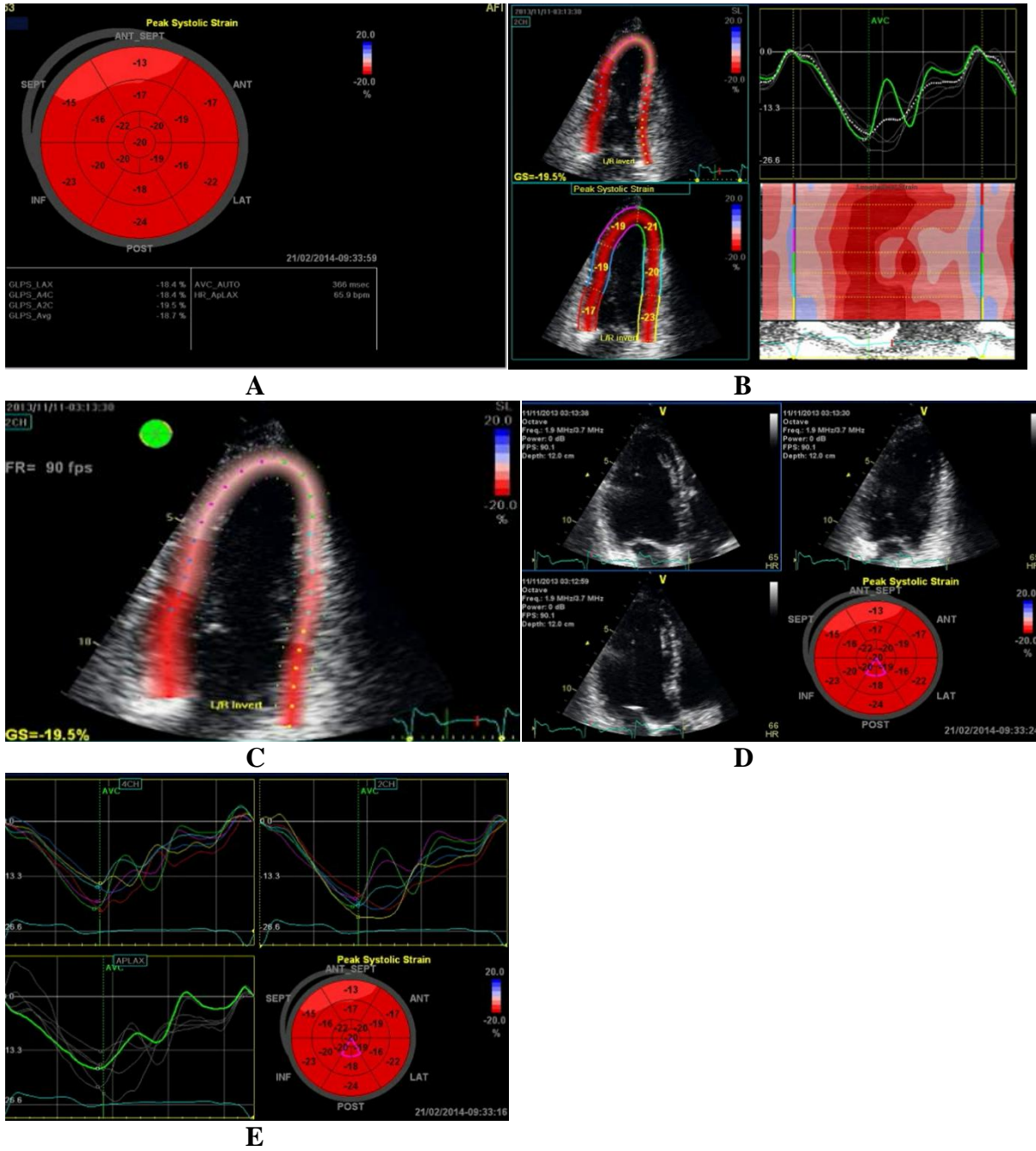
8. Tek odacıklı kalıcı kalp pili takılmış hastalar
9. Atriyal fibrilasyon-atriyal flutter ritminde bulunmak
10. Kalp pilinin tükenmiş olması

3.3. KALP PİLİ KONTROLÜNÜN YAPILMASI, EKOKARDİYOĞRAFİK İNCELEME VE PROBNP DEĞERLENDİRMESİ

Hastaların tamamının işlem öncesi kalp pili kontrolü yapılarak atriyal ve ventriküler elektrotların eşik, sens ve empedans değerleri ölçüldü. Hastaların doğal ritmi değerlendirildi. Açık ise hız düzenleme özelliği işlemler sonrasında tekrar açılmak üzere kapatıldı. AV bekleme süreleri, kalp pili alt ve üst hızları kayıt edildi.

Temel kalıcı kalp pili kontrolü yapıldıktan sonra uygun olan hastalar ekokardiyografi laboratuvarına alınarak dinlenim esnasında kalp pilinin mevcut çift odacığı uyarma modunda iken ekokardiyografik incelemeleri yapıldı. Çalışmaya alınan tüm hastaların ekokardiyografik tetkikleri aynı kardiyolog tarafından Vivid E9 (General Electric Healthcare, Milwaukee, USA) ekokardiyografi cihazı ile yapıldı. Ölçümler parasternal uzun aks, parasternal kısa aks, apikal dört boşluk, apikal iki boşluk, apikal beş boşluk ,2 boyutlu görüntüleri eşliğinde iki boyutlu, M-Mode, CW(continuous-wave) ve PW(pulsed-wave) Doppler, doku Doppler teknikleri kullanılarak yapıldı. Ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin (the American Society of Echocardiography, ASE) önerileri doğrultusunda yapıldı ve ekokardiyografik olarak çalışmadan dışlanma kriterlerinin varlığı araştırıldı.

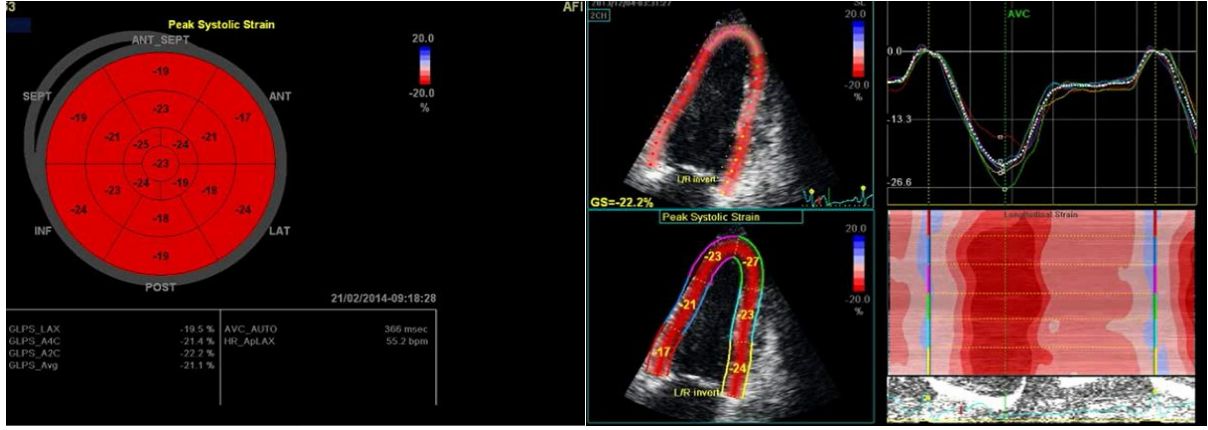
DDD kalıcı kalp pili modunda "Search AV" olarak adlandırılan bir fonksiyon kapatıldı. Her hasta için dört hafta sonra birinci ay pil kontrolü, ekokardiyografik değerlendirmeler ve Pro-BNP ölçümleri yapıldı. Önce ekokardiyografi laboratuvarında tüm ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin önerileri doğrultusunda tekrarlandı. AFI(Automated Function Imaging) ile sol ventrikül longitudinal strain analizi için apikal beş, dört ve iki boşluk görüntüleri, sol ventriküle odaklanacak şekilde ayarlanarak en az üç siklus olacak şekilde alındı (Şekil 17). Ekokardiyografi cihazının kare hızı(Frame rate) 40-80 Hz olacak şekilde ayarlandı. Sol ventrikül longitudinal strain analizi hem hasta başında Vivid 7 ekokardiyografi cihazında hem de EchoPac programı ile tekrarlandı. Hastaların tümünde sol ventrikül longitudinal strain ölçümü için görüntü ekojenitesi uygundu.



Şekil 17: Çalışmaya alınan bir hastanın kalp pilinin “Search AV” fonksiyonu kapalı iken strain incelemeleri; A: Dairesel grafikte 17 segmentin ayrı ayrı sistolik strain değerleri ile apikal 5 boşluk, 4 boşluk, 2 boşluk ve ortalama global longitudinal strain(GLS) değerlerinin analizi, **B:** Apikal 2 boşluk görüntüde sol ventrikülün STE ile segment segment uygun taranması ve longitudinal strain’ in M-modu, **C:** Apikal 2 boşluk görüntüde sol ventrikülün segmenter longitudinal strain analizi, **D:** Endokard sınırlarının düzgün bir şekilde gösterimi ve **E:** Apikal 2 boşluk, 4 boşluk ve 5 boşluk görüntülerde strain eğrilerinin analizi.

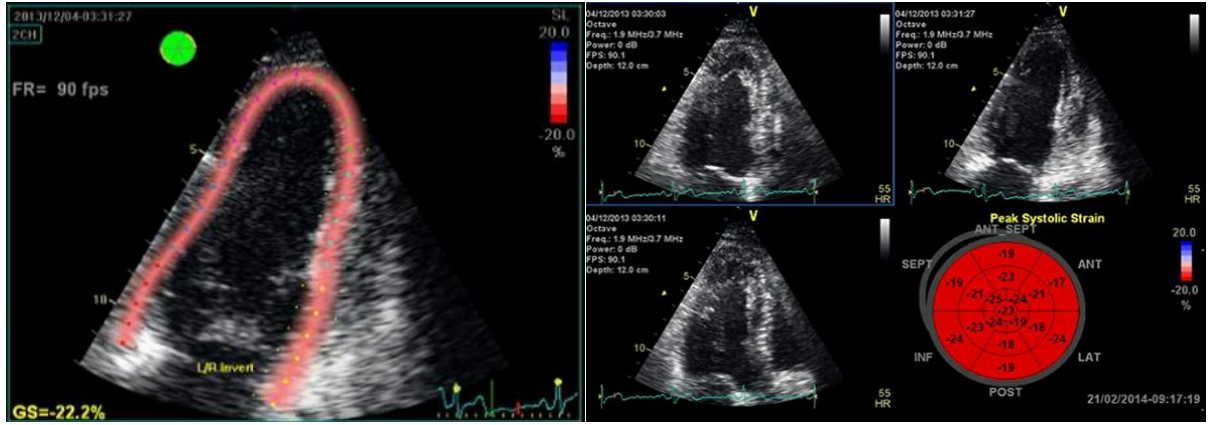
Ekokardiyografik ölçümlerden sonra kalp pili kontrolü yapıldı. Atriyal ve ventriküler elektrotların eşik, sens ve empedans değerleri ile atriyal ve ventriküler sens, pacing yüzdeleri kayıt edildi. Bütün hastaların 08:00 ile 10:00 saatleri arasında oturur pozisyonda on dakikalık istirahat periyodunu takiben, Pro-BNP ölçümü için jelli tüplere antekubital venden 10 ml kan örneği alındı. Kan örnekleri, + 4 C'de 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildi ve üst faz serum kısmı ayrılarak Pro-BNP ölçümü için başka bir tüpe alındı. Ayrılan serumdan elektrokemilüminesan immünoassay yöntem ile Roche Diagnostics (Indianapolis, Indiana, ABD) ProBNP ticari kitleri Cobas E 411 otoanaliz cihazı kullanılarak ProBNP düzeyi ölçüldü.

Hastaların birinci ay kontrollerinden sonra DDD kalıcı kalp pilindeki "Search AV" fonksiyonu açıldı. 4 hafta sonra ikinci ay pil kontrolü ve ekokardiyografik incelemeler için hastalar incelemeye alındı. Birinci ay pil ve ekokardiyografi kontrolünde yapılan işlemlerin aynısı ikinci ayda tekrar yapıldı (Şekil 18). İkinci kez yapılan pil kontrollerinde bir önceki pil kontrolünden farklı olarak ventriküler sens değeri içinde Search AV opsiyonun yüzde (%)'sine bakıldı. Aynı zamanda 10 cc kan alınarak ikinci ay ProBNP değerine bakıldı.



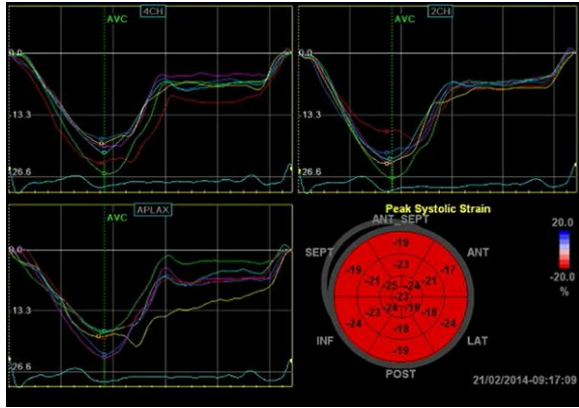
A

B



C

D



E

Şekil 18: Şekil 17’deki aynı hastanın kalp pilinin “Search AV” fonksiyonu açık iken strain incelemeleri; A: Dairesel grafikte 17 segmentin ayrı ayrı sistolik strain değerleri ile apikal 5 boşluk, 4 boşluk, 2 boşluk ve ortalama global longitudinal strain(GLS) değerlerinin analizi, **B:** Apikal 2 boşluk görüntüde sol ventrikülün STE ile segment segment uygun taranması ve longitudinal strain’ in M-modu, **C:** Apikal 2 boşluk görüntüde sol ventrikülün segmenter longitudinal strain analizi, **D:** Endokard sınırlarının düzgün bir şekilde gösterimi ve **E:** Apikal 2 boşluk, 4 boşluk ve 5 boşluk görüntülerde strain eğrilerinin analizi.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra verilerin karşılaştırılmasında homojen dağılım olanlarda Paired-sample T test, homojen dağılım olmayanlarda Wilcoxon işaret test kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR

Çalışmaya alınan 25 hastanın 14'si (%56) kadın, 11'u (%44) erkek idi. Yaş ortalaması 69.84 ± 10.68 idi. En düşük yaşı olan hasta 50, en yüksek olan hasta 86 yaşında idi. Hastaların kalp pili implantasyonu endikasyonunun 18'sinde (%72) sinüs düğümü disfonksiyonu, 7'ünde (%28) yüksek dereceli AV blok idi. Hastaların 17'ünde (%68) hipertansiyon, 13' de (%52) herhangi bir koroner arter hastalığı tanısı yoktu, 3' ünde (%12) kritik olmayan koroner arter hastalığı, 5'inde (%20) stent implantasyonu, 7'de (%28) diyabet öyküsü mevcut idi. Hastaların 20'unda (%80) kardiyak cerrahi öyküsü yok iken 4'ü (%16) izole KABGA(koroner arter baypas greft ameliyatı), sadece bir hasta (%4) izole kapak cerrahisi operasyonu (AVR=aort kapak replasmanı) geçirmişti (Tablo 2).

Demografik Özellik		Hasta sayısı (n=25)
Yaş		69.84 ±10.68 (en düşük yaş:50 ; en yüksek yaş:86)
Cinsiyet, n (%)		
	Kadın	14 (%56)
	Erkek	11 (%44)
Pacemaker implantasyon nedeni, n (%)		
	Hasta sinüs sendromu	18 (%72)
	Yüksek dereceli AV blok	7 (%28)
Hipertansiyon, n (%)		17 (68)
Diyabetes Mellitus, n (%)		7 (28)
Koroner Arter Hastalığı, n (%)		
	Koroner arter hastalığı var ancak medikal takip edilen (kritik olmayan darlık saptanan)	3(%12)
	Stent	5(%20)
	KABG Cerrahisi	4(%16)
	AVR=aort kapak replasmanı	1(%4)

Tablo 2: Demografik bulgulara ait değerler

4.2. EKOKARDİYOĞRAFİK BULGULAR

Rutin ekokardiyografik incelemede sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu(LVEF) değerleri: %60,68±6,52 (apikal dört ve iki boşluk görüntülerden modifiye Simpson yöntemi ile hesaplandı) olarak tespit edildi.

Hastaların 20'sinde (%80) mitral yetersizliği yok iken 5'inde (%20) hafif derecede mitral yetersizliği tespit edildi.

Hastaların 17'sinde (%68) triküspid yetersizliği yok iken 8 (%32) hastada hafif derecede triküspid yetersizliği mevcut idi.

Hastaların 20'sinde (%80) aort kapakta yetersizlik yok iken 5 (%20) hastada hafif derecede aort yetersizliği mevcut idi. Hastaların hiçbirinde aort darlığı tespit edilmedi. Yalnızca bir (%4) hastada aortik konumda mekanik protez kapak mevcut idi.

Triküspid yetersizliği maksimal hızından hesaplanan tahmini pulmoner arter sistolik basıncı (TPASB) $28,6 \pm 6,8$ olarak tespit edildi. Sistolik pulmoner arter basıncı, triküspid yetersizliği jetinin hızından, basitleştirilmiş Bernoulli denklemi [$(4 \times \text{Triküspit yetersizliği hızı}^2) + \text{Tahmini sağ atriyal basınç}$] ile hesaplandı.

Ekokardiyografik değerlere ait değerler aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo 3).

Ekokardiyografik Bulgular	Hasta sayısı (n=25)
LVEF (%) (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu) (modifiye Simpson yöntemi ile)	% $60,68 \pm 6,52$
TPAB (tahmini pulmoner arter basıncı) (Bernoulli denklemi ile)	$28,6 \pm 6,8$ (mmHg)
Mitral Yetersizliği (hafif)	5 (%20)
Triküspid Yetersizliği (hafif)	8 (%32)
Aort Yetersizliği (hafif)	5 (%20)

Tablo 3: Ekokardiyografik bulgulara ait değerler

4.3. KALP PİLİ TEMEL DEĞERLERİNE İLİŞKİN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel incelemede 1.ay verileri kalp pilinin search AV fonksiyonunun kapalı olduğu, 2.ay verileri ise kalp pilinin search AV fonksiyonunun açık olduğu sıradaki değerleri göstermektedir. Atriyum eşik, atriyum sens, ventrikül eşik ve ventrikül sens parametreleri istatistiksel değerlendirmede homojen dağılım göstermedikleri için anlamlılık “Wilcoxon İşaret Testi” ile p değeri hesaplandı. Atriyum empedans ve ventrikül empedans parametreleri homojen dağılım gösterdiklerinden dolayı anlamlılık “paired-sample T test” ile p değeri hesaplandı.

1.ay atriyum eşik değerlerinin ortalaması $455 (\pm 239,030)$ volt iken 2.ay atriyum eşik değerlerinin ortalaması $410 (\pm 175)$ volt idi (Tablo 4). 1.ay ve 2.ay atriyum eşik değerleri arasında istatistiksel açıdan (p değeri $0,497$) anlamlı farklılık yoktu (Tablo 5).

1.ay ventriküler eşik değerlerinin ortalaması $780 (\pm 439,401)$ volt iken 2.ay ventriküler eşik değerlerinin ortalaması $720 (\pm 319,260)$ volt idi (Tablo 4). 1.ay ve 2.ay ventriküler eşik değerleri arasında istatistiksel açıdan (p değeri $0,75$) anlamlı farklılık yoktu (Tablo 5).

1.ay atriylum sens değerlerinin ortalaması 4,6 0(\pm 1,42) milivolt iken 2.ay atriylum sens değerlerinin ortalaması 4,20 (\pm 1,24) volt idi (Tablo 4). 1.ay ve 2.ay atriylum sens değerleri arasında istatistiksel açıdan (p değeri 0,205) anlamlı farklılık yoktu (Tablo 5).

1.ventrikül sens değerlerinin ortalaması 15,94 (\pm 5,53) milivolt iken 2.ay ventrikül sens değerlerinin ortalaması 16,76 (\pm 7,0) volt idi (Tablo 4). 1.ay ve 2.ay ventriküler sens değerleri arasında istatistiksel açıdan (p değeri 0,645) anlamlı farklılık yoktu (Tablo 5).

1.ay atriylum empedans değerlerinin ortalaması 488,12 (\pm 64,7) ohm iken 2.ay ventrikül sens değerlerinin ortalaması 484 (\pm 61,4) volt idi (Tablo 4). 1.ay ve 2.ay ventriküler sens değerleri arasında istatistiksel açıdan (p değeri 0,56) anlamlı farklılık yoktu.

1.ay ventrikül empedans değerlerinin ortalaması 639,2 (\pm 111,319) ohm iken 2.ay ventrikül sens değerlerinin ortalaması 617,28 (\pm 91,540) volt idi (Tablo 4). 1.ay ve 2.ay ventriküler sens değerleri arasında istatistiksel açıdan (p değeri 0,032) anlamlılık derecesi hafif düşüş mevcuttu.

	ATRİYUM EŞİK DEĞERİ 1.AY (Volt)	VENTRİKÜL EŞİK DEĞERİ 1.AY (Volt)	ATRİYUM SENS DEĞERİ 1. AY (miliVolt)	VENTRİKÜL SENS DEĞERİ 1 AY (miliVolt)	ATRİYUM EMPEDANS 1. AY (Ohm)	VENTRİKÜL EMPEDANS 1. AY (Ohm)
ortalama	455,00	780,00	4,608	15,9488	488,12	639,20
\pm	239,030	439,401	1,4242	5,53692	64,712	111,319

	ATRİYUM EŞİK DEĞERİ 2.AY (Volt)	VENTRİKÜL EŞİK DEĞERİ 2.AY (Volt)	ATRİYUM SENS DEĞERİ 2. AY (miliVolt)	VENTRİKÜL SENS DEĞERİ 2.AY (miliVolt)	ATRİYUM EMPEDANS 2.AY (Ohm)	VENTRİKÜL EMPEDANS 2.AY (Ohm)
ortalama	410,00	720,00	4,208	16,7600	484,00	617,28
\pm	175,000	319,260	1,2496	7,00617	61,421	91,540

Tablo 4: 1. ve 2.ay atriylum eşik, sens, empedans değerleri ile ventrikül eşik, sens, empedans değerlerinin karşılaştırılması

	ATRİYUM EŞİK DEĞERİ 2.AY (Volt) - ATRİYUM EŞİK DEĞERİ 1.AY (Volt)	VENTRİKÜL EŞİK DEĞERİ 2.AY (Volt) - VENTRİKÜL EŞİK DEĞERİ 1.AY (Volt)	ATRİYUM SENS DEĞERİ 2. AY (miliVolt) - ATRİYUM SENS DEĞERİ 1. AY (miliVolt)	VENTRİKÜL SENS DEĞERİ 2.AY (miliVolt) - VENTRİKÜL SENS DEĞERİ 1. AY (miliVolt)
P DEĞERİ	0,497	0,750	0,205	0,645

Tablo 5: 1. ve 2.ay atriyum ile ventrikülün eşik sens ve empedans değerlerinin anlamlılık değerlendirmesi

Sonuç olarak; atriyum eşik, atriyum sens, ventrikül eşik, ventrikül sens ve atriyum empedansı değerlerinde 1. ve 2. ay arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. Ventrikül empedansı 1. ay ile 2.ay değerleri arasında ise istatistiksel açıdan anlamlılıkta hafif düşüş tespit edildi.

4.4. EKOKARDİYOĞRAFİK PARAMETRELERE İLİŞKİN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel incelemede 1.ay verileri kalp pilinin search AV fonksiyonunun kapalı olduğu, 2.ay verileri ise kalp pilinin search AV fonksiyonunun açık olduğu sıradaki değerleri göstermektedir. Tüm AFI parametreleri istatistiksel değerlendirmede homojen dağılım göstermedikleri için anlamlılık “Wilcoxon İşaret Testi” ile p değeri hesaplandı.

1.ay AFI apikal 5 boşluk ortalama değeri 17,33 ($\pm 2,89$) iken 2.ay AFI apikal 5 boşluk ortalama değeri 17,74 ($\pm 2,41$) idi (Tablo 6). 1.ay ve 2.ay AFI apikal 5 boşluk ortalama değerleri arasında istatistiksel açıdan (p değeri 0,108) anlamlı farklılık yoktu (Tablo 7).

1.ay AFI apikal 4 boşluk ortalama değeri 17,3 ($\pm 2,09$) iken 2.ay AFI apikal 4 boşluk ortalama değeri 17,8 ($\pm 2,04$) idi (Tablo 6). 1.ay ve 2.ay AFI apikal 4 boşluk ortalama değerleri arasında istatistiksel açıdan (p değeri 0,015) anlamlı farklılık vardı (Tablo 7).

1.ay AFI apikal 2 boşluk ortalama değeri 18,43 ($\pm 2,88$) iken 2.ay AFI apikal 2 boşluk ortalama değeri 18,78 ($\pm 2,37$) idi (Tablo 6). 1.ay ve 2.ay AFI apikal 2 boşluk ortalama değerleri arasında istatistiksel açıdan (p değeri 0,108) anlamlı farklılık yoktu (Tablo 7).

1.ay AFI global ortalama değeri 17,68 ($\pm 2,31$) iken 2.ay AFI global ortalama değeri 18,10 ($\pm 1,93$) idi (Tablo 6). 1.ay ve 2.ay AFI global ortalama değerleri arasında istatistiksel

açıdan (p değeri 0,043) anlamlı farklılık yoktu (Tablo 7).

	AFI APİKAL 5 BOŞLUK 1.AY (%)	AFI APİKAL 4 BOŞLUK 1. AY(%)	AFI APİKAL 2 BOŞLUK 1.AY (%)	AFI GLOBAL 1. AY (%)	AFI APİKAL 5 BOŞLUK 2.AY (%)	AFI APİKAL 4 BOŞLUK 2.AY (%)	AFI APİKAL 2 BOŞLUK 2.AY (%)	AFI GLOBAL 2.AY (%)
Ortalama	17,336	17,300	18,432	17,68	17,748	17,812	18,784	18,108
±	2,8942	2,0950	2,8850	2,312	2,4197	2,0425	2,3709	1,9388
Minimum	11,2	13,0	13,9	13	11,8	14,2	15,2	13,8
Maximum	24,9	20,6	25,6	23	23,2	23,6	23,9	22,1

Tablo 6: 1. ve 2.ay apikal 5 boşluk, 4 boşluk, 2 boşluk ve global AFI parametrelerinin karşılaştırılması

WILCOXON İŞARET TESTİ

	AFI APİKAL 5 BOŞLUK 2.AY (%) - AFI APİKAL 5 BOŞLUK 1.AY (%)	AFI APİKAL 4 BOŞLUK 2.AY (%) - AFI APİKAL 4 BOŞLUK 1. AY(%)	AFI APİKAL 2 BOŞLUK 2.AY (%) - AFI APİKAL 2 BOŞLUK 1.AY (%)	AFI GLOBAL 2.AY (%) - AFI GLOBAL 1. AY (%)
P Değeri	0,108 ^a	0,015 ^a	0,108 ^a	0,043 ^a

Tablo 7: 1.ay ve 2.ay AFI değerlerinin anlamlılık değerlendirmesi

Sonuç olarak; 5 boşluk AFI ve 2 boşluk AFI değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı, 4 boşluk ve global AFI değerleri arasında ise istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu tespit edildi.

4.5. PROBNP DEĞERLERİNE İLİŞKİN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel incelemede 1.ay verileri kalp pilinin search AV fonksiyonunun kapalı olduğu, 2.ay verileri ise kalp pilinin search AV fonksiyonunun açık olduğu sıradaki değerleri göstermektedir. ProBNP parametreleri istatistiksel değerlendirmede homojen dağılım göstermedikleri için anlamlılık “Wilcoxon İşaret Testi” ile p değeri hesaplandı.

1.ay ProBNP ortalama değeri 320,767 ($\pm 284,34$) iken 2.ay ProBNP ortalama değeri 295,312 ($\pm 240,15$) idi. 1.ay ve 2.ay Pro-BNP ortalama değerleri arasında istatistiksel açıdan (p değeri 0,048) anlamlı farklılık mevcuttu (Tablo 8).

	"SEARCH AV" ÖNCESİ PROBNP DEĞERİ (1.AY PROBNP DEĞERLERİ)	"SEARCH AV" SONRASI PROBNP DEĞERİ (2.AY PROBNP DEĞERLERİ)
ORTALAMA	320,767	295,3124
\pm	284,3488	240,15340
Minimum	55,0	53,09
Maximum	1089,0	965,40

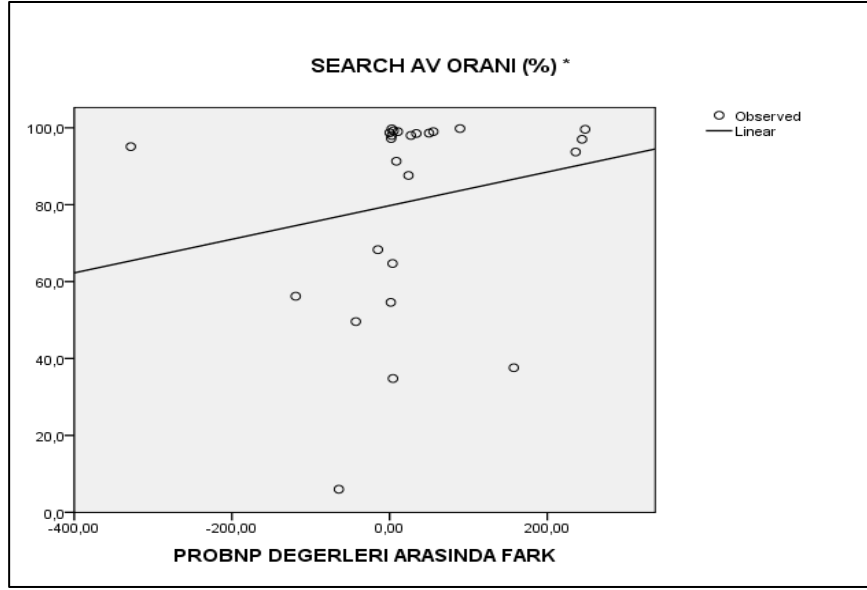
WILCOXON İŞARET TESTİ

	"SEARCH AV" SONRASI PROBNP DEĞERİ - "SEARCH AV" ÖNCESİ PROBNP DEĞERİ
P DEĞERİ	0,048

Tablo 8: Kalıcı kalp pili “Search AV” modu kapalı ve açık iken ProBNP değerlerinin karşılaştırılması ve anlamlılık değerlendirmesi

Search AV modundan elde edilen ventrikül sens oranı ile ProBNP ve AFI değerleri arasında korelasyon incelendiğinde:

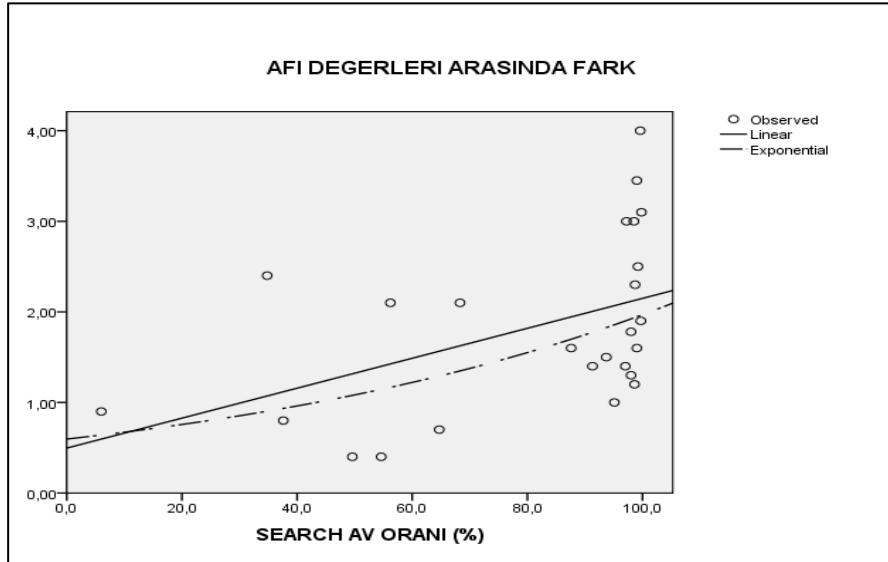
“Search AV” modu aracılığı elde edilen ventrikül sens oranındaki artış ile ProBNP değerleri arasındaki düşüşte zayıf bir korelasyon tespit edildi (pearson korelasyon değeri: 0,193). Yani search AV oranı artıkça ProBNP’deki düşüş de artmaktadır (Şekil 19).



**Search AV modu aracılığı elde edilen ventrikül sens yüzdesi*

Şekil 19: Search AV oranı ile ProBNP değerleri arasındaki korelasyon eğrisi

Search AV modu aracılığı elde edilen ventrikül sens oranındaki artış ile global AFI değerleri arasındaki artış arasında orta derecede kuvvetli korelasyon mevcuttu (Pearson korelasyon katsayısı:0,46 ; p değeri:0,021). Yani search AV oranı arttıkça global AFI' de artış görülmektedir (Şekil 20).



Şekil 20: Search AV oranı ile global AFI değerleri arasındaki korelasyon eğrisi

4.6.ALTGRUP ANALİZLERİNE İLİŞKİN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Kalıcı kalp pili implantasyonu yapılan hastalarda sağ ventrikül uyarımını azaltmaya yönelik en önemli iki çalışma olan DAVID(The DAVID Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular back-up pacing in patients with an implantable defibrillator) ve INTRINSIC RV(Inhibition of Unnecessary RV Pacing With AV Search Hysteresis in ICDs)'de belirlenen sağ ventrikül pace oranı için kestirim değeri % 40 olarak hesaplanmıştır (158,159). Yani bu iki çalışmada elde edilen en önemli bulgu ventrikül pace oranı % 40 ve üzerinde olduğunda morbidite ve mortalitede artış olmaktadır. Bu çalışmada da % 40 kestirim değeri alınarak alt grup analizleri yapıldı ve aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı:

ProBNP ve AFI parametreleri istatistiki değerlendirmede homojen dağılım göstermedikleri için anlamlılık “Wilcoxon İşaret Testi” ile p değeri hesaplandı.

İkinci ay sonunda ventrikül pace oranı % 40 ve üstü olan 6 hastanın ventrikül pace oranı %60,16±18,76 iken; % 40 altı olan 19 hastanın ventrikül pace oranı %5,97±10,25 olmuştur. Bu iki grup arasında ProBNP olarak düşüş miktarı arasında anlamlı olarak farklılık saptanmıştır: 10,51±94,15 vs 36,81±123,65 (p=0,001). Yani ventrikül pace oranı % 40 ve altında olanlarda ProBNP düşüşü daha fazla olmuştur.

AFI değerlerine bakıldığında ise 2. ayın sonunda düşüş miktarı ventrikül pace oranı % 40 ve üstü olanlarda % 1,16±0,86 iken ventrikül pace oranı %40 ve altında olanlarda %1,79±0,94 olmuştur (p=0,189). İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çalışmada dikkat çeken önemli bir nokta, alt grup analizini ventrikül pace oranı için kestirim değeri % 40 değil de % 30 olarak alındığında, ProBNP değerlerinde ciddi bir düşüş global AFI değerlerinde ciddi artış olmasıdır. (2. ay sağ ventrikül pace oranı için % 95 güven aralığında kestirim değeri 29,981 olarak hesaplandı). AFI değerlerine bakıldığında 2. ayın sonunda düşüş miktarı ventrikül pace oranı % 30 ve üstü olanlarda % 1,22±0,83 iken ventrikül pace oranı %30 ve altında olanlarda %2,11±0,89 olmuştur (p=0,031). ProBNP değerlerine bakıldığında ise 2. ayın sonunda düşüş miktarı ventrikül pace oranı % 30 ve üstü olanlarda % 9,28±79,12 iken ventrikül pace oranı %30 ve altında olanlarda %41,13±130,24 olmuştur (p=0,027) (Tablo 9).

WILCOXON İŞARET TESTİ

	AFI DEĞERLERİ ARASINDA FARK	ProBNP DEĞERLERİ ARASINDA FARK
2. AY SONUNDA VENTRİKÜL PACE ORANI % 30 VE ÜZERİ OLANLAR	1,22 ±0,83	9,28 ± 79,12
2.AY SONUNDA VENTRİKÜL PACE ORANI % 30 ALTI OLANLAR	2,11 ± 0,89	41,13 ± 130, 24
P DEĞERİ	0,031	0,027

Tablo 9: Sağ ventrikül pace oranı için kestirim değeri %30 alındığında AFI ve ProBNP değerleri arasındaki farkın anlamlılık değerlendirilmesi

Tablo 9 da görüldüğü üzere kestirim değeri % 30 ve altı alındığında sol ventrikül fonksiyonlarının göstergesi olan AFI değerinde belirgin yükselme (p değeri:0,031) ve ProBNP değerinde belirgin bir düşme görülmektedir (p değeri:0,027).

5. TARTIŞMA

Sağ ventrikül apikal uyarımı, uzun yıllardır standart işlem olarak görülmüş ve uygulanmıştır. 1960 yıllarda ilk kalıcı kalp pili implantasyonlarında sağ ventrikül apikal uyarımı asenkron moda idi ve hayat ile ölüm arasındaki ince çizgiyi ifade ediyordu. Özellikle 1980' li yıllardan sonra kalıcı kalp pili teknolojisinde hem yazılım olarak hem de donanım olarak hızlı bir gelişme olmuştur. Çift odacıklı uyarımdan kardiyak resenkronizasyon tedavisine kadar bir çok gelişme oldu. En önemli gelişmelerden bir tanesi yaşam süresinin uzamasıdır. Kalıcı kalp pili implante edilmiş olan hastalarda dördüncü hatta beşinci batarya implantasyonları yapılmaya başlanmıştır. Hem bu teknolojik ilerleme ve hem de hastaların yaşam sürelerindeki uzamayla birlikte sağ ventrikül apeksinden uyarımın önemli bir olumsuz tarafı fark edilmeye başlandı. Sağ ventrikül apeksinden yapılan uyarımın sol dal bloğu şekilde kalbi uyarmasına bağlı özellikle solda daha belirgin olmak üzere biventriküler disfonksiyona yol açtığı görülmüştür [160].

Pacemaker sendromu ve asenkron sağ ventrikül uyarımının olumsuz yönleri 1960' lı yıllarda bilinmiyordu. Çünkü bu yıllarda kalıcı kalp pili implanstasyonu yalnızca AV tam blok olan hastalarda uygulanıyordu ve asenkron olarak işlev görüyordu. 1980'li yıllarda kalıcı kalp pili teknolojisinde en önemli gelişme çift odacıklı kalp pillerinin kullanıma girmesi olmuştur. Bu teknolojik gelişme ile birlikte atriyoventriküler(AV) zamanlamalarda problemler ortaya çıkmaya başladı. Çünkü o dönemdeki kalıcı kalp pillerinde AV interval ya hiç değiştirilmiyordu ya da çok az değiştirilebiliyordu. Pacemaker sendromu olan hastalarda o dönemde VVI sistemlerin DDD sistemlere yükseltilmesi tek çare olarak görülmüştü. Fakat hastaların yaşam sürelerinde uzamayla birlikte fark edilen en önemli sorunun gittikçe artan kalp yetersizliği semptomlarıdır. Fakat bu bulgunun hastalardaki altta yatan kardiyak patolojinin ilerlemesine bağlı olduğu düşünülüyordu [160].

İlerleyici kalp yetersizliği semptomlarının artışının altında başka bir neden arama isteği kardiyak resenkronizasyon tedavisinin (KRT) kullanıma girmesi ile birlikte yeniden ortaya çıktı. Çünkü KRT, sol ventrikül uyarımı ile ilgili olan bütün bilgilerimizi değiştirdi ve normal fizyolojiye olabildiğince yakın olarak kalbi uyarmanın esasında kalp fonksiyonlarını bozmadığı aksine iyileştirdiğini gösterdi [160].

Aynı dönemde sağ ventrikül uyarımını olabildiğince azaltmak konusunda önemli bir çalışma yapıldı. 1992'li yılların sonunda DAVID çalışması başlatıldı (The DAVID Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular back-up pacing in patients with an implantable defibrillator). DAVID çalışmasında iki odacıklı ICD (takılabilir kardiyoverter

defibrilatör) implantasyonu gerektiren veya implante edilmiş olan hastalar değerlendirildi. Toplam 506 hastanın yarısı 40/dak VVI back-up pace ve diğer yarısı 70/dk DDD moduna randomize edildi. Temel kardiyak patolojilerinde farklılık olmayan iki grup arasında DDD moduna alınanlarda yüksek mortalite ve morbidite görülmesi üzerine çalışma sonlandırıldı [158]. Daha sonra 2002 yılında MADIT II (for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction) ve 2003 yılında yapılan Mode Selection Trial (MOST) çalışmalarında benzer sonuçlara ulaşıldı [161,162]. Ventrikül pace oranı arttıkça kalp yetersizliği semptomlarında artış, atriyal fibrilasyon insidansı ve hastaneye yatış oranlarında artış tespit edildi.

Andersen ve ark. yaptığı 225 hastadan oluşan çalışma, sinüs nod disfonksiyonlu hastalarda atriyal uyarının, ventriküler uyarıya üstünlüğünü gösteren ilk çalışma özelliğine sahiptir. Bu çalışma, ventriküler uyarıyla karşılaştırıldığında atriyal uyarının atriyal fibrilasyon, tromboemboli ve kardiyovasküler mortaliteyi azalttığını göstermiştir [163]. Daha sonra yapılan CTOPP (Canadian Trial of Physiological Pacing Investigators) ve MOST gibi daha büyük çaplı çalışmalarla fizyolojik uyarı ile ventriküler uyarının etkinliği karşılaştırılmıştır.

Sinüs düğümü işlev bozukluğunda mod seçimi çalışmasında (MOST) DDDR ya da VVIR moduna rastgele alınmıştır. Bu çalışmada 2010 hasta ileriye dönük olarak ortalama 2,7 yıl boyunca izlendi. Gruplar arasında ölüm ya da inme sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi, ancak VVIR moduna ayrılanlar ile karşılaştırıldığında DDDR grubundaki hastalarda atriyal fibrilasyon riski %21 ve kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış riskinin %27 azaldığı ve yaşam kalitesi daha da arttığı gösterildi [162].

CTOPP çalışmasında ileriye dönük, rastgele yöntemli olarak hastalar ortalama 3,5 yıl izlendi. Atriyal ya da ventriküler uyarı gruplarına rastgele ayrılan 2568 hastanın (1474'ü ventriküler uyarı, 1094 hasta ise atriyal uyarı grubundaydı) klinik sonuçları karşılaştırıldı. Çalışmada iki tedavi grubu arasında inme, ölüm ya da kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışlarda anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi. Ancak iki yıllık izlemeden sonra, atriyal temelli grupta kronik atriyal fibrilasyon gelişmesinde azalma olduğu saptandı. Sinüs düğümü işlev bozukluğu nedeniyle kalıcı kalp pili uygulanan hasta alt grubunda mortalite ya da inme bakımından atriyal temelli uyarının yarar sağladığına ilişkin bir bulgu saptanmadı [164]. Pacemaker bağımlı hastalar değerlendirildiğinde ise DDD pacing yapılan hastalarda VVI pacing yapılan hastalara göre mortalitede istatistiksel olarak anlamlı azalma (%4,6 vs %7,8) gözlenmiştir [165]. Takip süresi 6,4 yıla çıkartıldığında dahi her iki grupta inme ve

kardiyovasküler ölümlerde farklılık gözlenmemiş ve yeni AF gelişimi açısından DDD grupta fayda devam etmiştir [166].

Lamas ve ark. yaptığı PASE(Pacemaker Selection in the Elderly Investigators) çalışmasında, 175' i sinüs düğümü işlev bozukluğu ve diğer endikasyonlar nedeniyle kalp pili uygulanan 65 yaşından büyük 407 hasta ele alınmıştır. Hastalara iki odacıklı ve hız uyarılıcı kalp pili sistemleri takılmıştı ve bu sistem rastgele olarak VVIR ya da DDDR modlarına programlanmıştı. İleri dönük olarak 2,5 yıl süren takipte tromboembolik olay, inme, atriyal fibrilasyon sıklığı ya da hastaların yaşam kalitesi bakımından iki pacing modu arasında istatistiksel bir fark olmadığı ortaya çıkmıştır. AV bloğu olmayan sinüs nod disfonksiyonlu alt grupta ise iki odacıklı pacing ile ventriküler pacinge göre daha iyi yaşam kalitesine sahip olduğu gösterilmiştir [167].

UKPACE(The United Kingdom Pacing, Cardiovascular Events Trial Investigators) çalışmasında, yüksek dereceli AV bloğu olan 2021 yaşlı hastada(ortalama yaş 80 idi) tek odacıklı pacemaker'a VVI pacinge (%25), VVR pacinge(%25) ve çift odacıklı pacemaker'a DDD pacing(%50) randomize edilerek ortalama 4,6 yıl takip edilmişlerdir.Ölüm, yeni AF gelişimi, inme ve kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış riski açısından uyarı modu grupları arasında fark saptanmamıştır [168].

Tüm bu çalışmalara bakıldığında hasta sinüs sendromlu hastalarda atriyoventriküler senkroniyi koruyan, hız cevaplı ve DDD pacing modu kullanıldıysa mod değişimi yapabilen kalp pili implantasyonu önerilmektedir [38]. En az tercih edilmesi gereken pacing modu ise VVI olmalıdır. Atriyal fibrilasyonu bulunmayan hastalarda VVI modu kullanılmamalıdır. Sağ ventriküler pacing sol ventrikül senkronizasyonunu bozmaktadır zira uzun dönemde sol ventrikül ve sol atriyum disfonksiyonuna neden olmaktadır. Hasta sinus sendromunda sağ ventriküler pacing, AF ve tromboemboli riskini arttırır ve sol ventrikül fonksiyonlarını bozar [38]. HSS' lu hastalarda atriyal pacing VVI ve DDD pacing ile karşılaştırıldığında AF, kalp yetmezliği ve ölüm riskini azaltmaktadır (169). HSS' lu hastalarda DDDR uyarımın sol ventrikülde senkronizasyon bozukluğu yaptığı ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu düşürdüğü ancak bu olumsuz etkilerin AAIR uyarımı ile görülmediği bildirilmiştir [170]. Olumsuz etkileri nedeniyle seçilmiş hastalarda ve gerektiği kadar sağ ventrikül pacing yapılmalıdır. DDDR kalp pili implante edilen hastalarda dahi gereksiz sağ ventrikül pacing oranını azaltıcı yeni algoritmalar geliştirilmektedir [171]. Ayrıca AAIR pacing modunda implantasyon ve takip süresi kısadır, maliyeti ise daha azdır.Olumsuz yanı, AV blok gelişen hastalarda ventriküler pacing ihtiyacının mümkün olmamasıdır. Bu yüzden önceden AV blok gelişeceği tahmin edilemeyen ya da AV blok olma ihtimali yüksek olan hastalarda AAIR

pacingsden kaçınılmalıdır. Ayrıca intermittant AV bloklı hastalarda mümkün olduğunca DDD kalp pili tercih edilmeli ve sağ ventrikül uyarımından kaçınmak amacıyla, kalp pillerinde intrinsik iletiminin varlığını araştıran özellikli uygulamalar tercih edilmelidir. Yapılan çalışmalarla özellikle genç hasta grubunda anlamlı fayda sağlayacağı gösterilmiştir.

Bir başka çalışmada hasta sinüs sendromu 177 olan hasta, atriyal pacing yapan AAIR kodlu pacemaker sistemiyle, uzun ve kısa AV gecikmeye programlanmış olan farklı iki grup DDDR pacemaker sistemi karşılaştırılmıştır. Ortalama $2,9\pm 1,1$ yıllık takip sonrası AV gecikme süresi daha kısa olan grubun (ventriküler uyarı miktarı daha yüksek olan grup) fraksiyonel kısalma (FS) değerleri AAIR grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ayrıca her iki DDDR grubundaki hastaların sol atriyum(LA) ve sol ventrikül(LV) diyastol sonu çaplarında belirgin artış ve daha sık atriyal fibrilasyon(AF) görülmüştür. Bu çalışmada, tromboemboli ve kalp yetersizliği gelişme riski açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamasına rağmen AV ileti sistemi sağlam olan hastalarda atriyumdan yapılan pacingin ventriküllere fizyolojik ileti sistemiyle yayılmasının gerek LA ve gerekse LV fonksiyonlarının korunması açısından önemini göstermektedir [169].

2005 yılında başlayan 2007 yılında tamamlanan INTRINSIC RV (Inhibition of Unnecessary RV Pacing with AV Search Hysteresis in ICDs) alışmasında AV aralık olabildiğince uzatılmış normal fizyolojik ileti sağlanmaya çalışılmıştır. %40 ve altı oranında ventrikül pace yapılan hastalarda morbiditede belirgin derecede azalma saptanmıştır [159].

Brain natriüretik peptid ve N-terminal ProBNP ventrikül basınç yüklenmesi ve ventrikül dilatasyonuna yanıt olarak miyositlerden 108 aminoasit içeren öncü BNP (Pro-BNP) şeklinde ani salınır ve kalp yetmezliğinde olduğuca yüksek spesifite ve sensitivite gösterir (130). Naegeli ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada VVI(R) ve VDD/DDD(R) mod kalp pillerinin iki haftalık süreler şeklinde birbirlerine çevrilmesinin semptomlara ve BNP düzeyleri üzerine etkisini araştırdılar. Bu alışmada VVI modlu kalp pillerinin plazma BNP ve NT-proBNP düzeyinde belirgin derecede yükselmeye neden olduğu ve bu yüksekliğin kalp pili programının DDD/VDD'ye dönüştürölmesi ile gerilediği gösterilmiştir. BNP düzeyi ile paralel olarak hastaların fonksiyonel kapasitelerinde VVI programında semptomlarda artış ve DDD/VDD programında semptomlarda gerileme olduğu görülmüştür [141]. Bu alışmada AV senkronizasyon sağlanmasının kardiyak fonksiyonlar üzerine olumlu etkisinin önemi vurgulanmıştır. Biz alışmamızda ikincil amaç olarak kalıcı kalp pili implante edilmiş hastalarda mümkün olduğuca kardiyak fizyolojiyi ön plana çıkartacak algoritmalar sağlayarak, AV senkroninin korunmasını ve bunun ProBNP değerleri üzerine etkisini değerlendirdik.

Çalışmamızın diğer amacı hasta sinüs sendromu veya yüksek dereceli AV blok nedeniyle kalıcı çift odacıklı kalp pili implante edilmiş olan hastalarda sağ ventriül apikal uyarımını olabildiğince azaltarak ProBNP ve AFI(Automated Function Imaging) ile sol ventrikül global longitudinal deformasyon değerlerini incelemektir.

Çalışmamıza dahil edilen hastalardan olabildiğince homojen bir grup oluşturmaya özen gösterildi.Genel demografik verileri diğer bir çok yapılan kalıcı pili implantasyonu çalışmalarındaki gruplardan farklı değildi. Çalışmanın özgün olmasının en önemli özelliği hastaların sol ventrikül sistolik fonksiyonları normal veya normale yakın olmasıdır (LVEF \geq %45). İntrensek iletimin potansiyalize edilmesini araştıran çalışmaların çoğunda hastalar özellikle sol ventrikül fonksiyonları konusunda homojen değildir. Ayrıca sol ventrikül fonksiyonlarını etkileyebilecek belirgin kalp kapak hastalığı olanlar veya ileri derecede koroner arter hastalığı olanlar çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Sıfır (0) zaman noktasında bütün hastaların kalıcı kalp pillerindeki search AV fonksiyonu kapatıldı sense AV 120 msn ve pace AV 150 msn olacak şekilde ayarlama yapıldı. 1. ay sonunda ventrikül pace oranı $99,70 \pm 0,67$ iken 2. ay sonunda search AV fonksiyonu açıldığında $18,98 \pm 26,65$ gerilemişti ($p < 0,001$). 1. ay sonundaki bulgular hastaların tümünde hedef değerlere ulaşıldığını göstermektedir. 2. ay sonunda ise ventrikül pace değerlerinde homojenlik kaybolmuştur. Bu homojenitedeki kaybolma hastaların bazılarında 2. ay sonunda pace etme oranının ciddi derecede düşmesine rağmen bazılarında düşme olmamasından kaynaklanmaktadır. 6 hastada 2. ay sonunda sağ ventrikül pace oranı % 40' ın üzerinde kalmıştır. 2 hastada % 30 ile % 40 arasında kalmıştır. Diğer 17 hastada ise % 12 ve altında kalmıştır. Özellikle bu 17 hastadan elde ettiğimiz değerler DAVID ve INTRINSIC RV çalışması ile uyumludur.

Bu çalışmada elde edilen en önemli diğer bir veri ise gizli sol ventrikül disfonksiyonu gösteren global AFI değerindeki değişimdir. Hastaların 1. ay ve 2. ay sonundaki sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının klasik göstergesi olan ejeksiyon fraksiyonu değerlerinde değişim olmazken global AFI değerlerindeki belirgin orandaki artmadır. Sol ventrikül deformasyonun ekokardiyografik teşhis yöntemlerindeki ağırlığı gittikçe artmaktadır. Bu çalışmada elde edilen bulgular aynı yöndendir.

Ventrikül pace' i olabildiğince azaltma konusundaki bilimsel araştırmalarda, sağ ventrikül pace oranı kestirim değeri hep % 40 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada tespit edilen en önemli veri, ventrikül pace oranı % 30 ve altı olduğunda AFI değerlerinde belirgin derecede yükselme ve ProBNP değerlerinde belirgin derecede düşme sağlanmıştır. Bu düşme istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir (AFI p değeri:0,031; ProBNP p değeri:0,027).

Sonuç olarak, kalıcı kalp pili implantasyonu çoğu zaman hayat kurtarıcı olmaktadır. Ayrıca hasta sinüs sendromu veya intermittant AV blok gibi hastalarda hayat kalitesinde belirgin derecede düzelmeye sağlamaktadır. *Özellikle bu hasta grubunda ventrikül pace oranını olabildiğince düşürülecek algoritmalar kullanılmalıdır. Bu algoritmaların ayarlanması sırasında hedef sağ ventrikül pace oranı % 40 değil % 30 ve altı olmalıdır.* Ancak bu durumu değerlendirmek için uzun dönem takipli, prospektif ve homojen hasta gruplarının olduğu daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı hasta sayısının az olmasıdır. Çalışmanın tartışma kısmında temel alınan DAVID ve INTRINSIC RV çalışmalarında hasta sayıları 500 ve üzerindedir. Fakat hasta sayısında dezavantaj hastaların genel demografik verilerindeki homojenlik nedeniyle bir miktar ortadan kaldırılabilmiştir.

Bu çalışmanın diğer bir önemli kısıtlılığı takip süresinin kısa olmasıdır. Cross-over(çapraz) olarak tasarlanan çalışmamızda hastaların her dönemde takip süresi bir ay olarak belirlenmiştir. Benzer çalışmalarda takip süreleri en az 6 ay ve daha üzerindedir.

6. ÖZET

ÇİFT ODACIKLI KALP PİLLERİNDE “SEARCH AV” MODUNUN SOL VENTRİKÜL LONGİTUDİNAL DEFORMASYONU VE PRO-BNP DEĞERLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

GİRİŞ VE AMAÇ

Çift odacıklı kalp pili yerleştirilmiş olan hastalarda en önemli sakıncalarından biri, ventrikül uyarımının sağ ventrikül üzerinden olması ve bunun yarattığı iyatrojenik sol dal bloğudur. Sol dal bloğunun yarattığı asenkron kasılma, sol ventrikül performansını belirgin derecede bozmaktadır. Son yıllarda bu olumsuzluğun önüne geçmek amacıyla, kalıcı çift odacıklı kalp pillerinde hastanın kendi ventriküler depolarizasyonunu öne çekmek amacıyla “Search AV” benzeri seçenekler geliştirilmiştir. Bu seçenekte hastaların atriyoventriküler delay değeri progresif olarak uzatılmakta ve spontan ventriküler depolarizasyon olması beklenmektedir.

Bu çalışmanın birincil amacı, “Search AV” opsiyonu açılarak hastanın kendi ventriküler depolarizasyonu daha fazla öne çıkararak, yeni ekokardiyografik modalitelerden olan speckle tracking ekokardiyografi (STE)’ ye dayalı Automated Function Imaging(AFI) yöntemiyle sol ventriküler longitudinal deformasyon değerinin düzeliş düzelmeyeceğinin değerlendirilmesidir. İkincil amaç ise, “Search AV” opsiyonunun açılmasının, sol ventrikül yetersizliğini gösteren serum ProBNP değeri seviyeleri üzerine etkisini değerlendirmektir.

MATERYAL VE METOD

Çalışma için değerlendirilen toplam 30 hastanın 25’ i çalışmaya dahil edildi. Çalışma Cross-Over (çapraz) olarak tasarlanmıştır.Sıfır (0) zaman noktası tüm hastalarda temel ekokardiyografik, temel pacemaker kontrolü ve “search AV” fonksiyonunun kapatıldığı an olarak belirlendi. Bu noktadan sonra tüm hastalar çalışmaya randomize edildi. 4 hafta sonra klinikte kalp pili kontrolü, STE’ye dayalı AFI (Automated Functional Imaging) ile sol ventrikül longitudinal deformasyon (strain) analizi yapıldı ve birinci ay ProBNP değerine bakıldı. Daha sonra DDD kalıcı kalp pilindeki “Search AV” fonksiyonu açıldı. 4 hafta sonra ikinci kez pil kontrolü, STE’ye dayalı AFI ile sol ventrikül longitudinal strain analizi yapıldı ve ikinci ay ProBNP değerine bakıldı. Tüm ekokardiyografik ölçümler ve değerlendirmeler Echopac programı ile tekrar analiz edildi.

BULGULAR

Search AV fonksiyonu açık ve kapalı olduğunda 5 boşluk AFI(p değeri=0,108) ve 2 boşluk AFI(p değeri=0,108) 1. ve 2. ay değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı, 4 boşluk(p değeri=0,015) ve global AFI(p değeri=0,043) 1. ve 2.ay değerleri arasında ise istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu tespit edildi. 1.ay Pro-BNP ortalama değeri 320,767 (\pm 284,34) iken 2.ay Pro-BNP ortalama değeri 295,312 (\pm 240,15) idi. 1.ay ve 2.ay Pro-BNP ortalama değerleri arasında istatistiksel açıdan (p değeri=0,048) anlamlı farklılık mevcuttu. Altgrup analizlerine bakıldığında 2. ay sonunda sağ ventrikül pace oranı için kestirim değeri % 40 olarak alındığında, ventrikül pace oranı % 40 ve altında olanlarda ventrikül pace oranı %40 üzerinde olan gruba göre ProBNP düşüşü daha fazla olmuştur (p değeri=0,001). AFI değerlerine bakıldığında ise 2. ayın sonunda düşüş miktarı anlamlı olarak saptanmamıştır (p değeri=0,189). Ancak sağ ventrikül pace oranı için kestirim değeri % 30 ve altı alındığında sol ventrikül fonksiyonlarının göstergesi olan AFI değerinde anlamlı yükselme(p değeri=0,031) ve ProBNP değerinde istatistiksel olarak belirgin bir azalma(p değeri=0,027) görülmüştür.

SONUÇ

Kalıcı kalp pili implantasyonu çoğu zaman hayat kurtarıcı olmaktadır. Ayrıca hasta sinüs sendromu veya intermittant AV blok gibi hastalarda hayat kalitesinde belirgin derecede düzelme sağlamaktadır. Özellikle bu hasta grubunda sağ ventrikül pace oranını olabildiğince düşürülecek algoritmalar kullanılmalıdır. Bu algoritmaların ayarlanması sırasında hedef sağ ventriküler pace oranının % 40 değil de % 30 ve altı olmasının kardiyak fonksiyonlara olumlu etki gösterdiği saptanmıştır.

7. SUMMARY

EFFECT of “SEARCH AV” FEATURE on LEFT VENTRICULAR LONGITUDINAL DEFORMATION and PRO-BNP LEVELS in DUAL-CHAMBER PACEMAKER IMPLANTED PATIENTS

INTRODUCTION and OBJECTIVE

Dual-chamber pacemaker implantation in patients with high grade atrio-ventricular block is a life saving intervention. Unfortunately one of the most important drawbacks is its ventricular stimulation and the resultant left ventricular systolic dysfunction due to left bundle brunch block. In recent years, in order to avoid these drawbacks and to potentialize patients’ own intrinsic conduction, novel algorithms have been developed by multiple pacemaker manufacturers. “Search AV” is one of the algorithms. This option prolongs AV delays until patient’s own conduction depolarizes.

This study 's objective is to evaluate whether left ventricular longitudinal deformation (assessed with automated function imaging-AFI) will improve after engagement of the "Search AV" function. Secondary objective was comparison of serum ProBNP values levels.

MATERIAL and METHOD

It is a cross-over design study where patients remained on solely pacemaker stimulation for the first 30 days. During the second month, Search AV was engaged and the above mentioned parameters were evaluated.

At zero point, basic pacemaker and echocardiographic parameter were measured. After 30 days, patients are switched to the “Search AV” group. After 4 weeks, the second time battery control, Speckle Tracking Echocardiography (STE) based AFI with left ventricular longitudinal strain analysis was performed and ProBNP were measured. All echocardiographic measurements and evaluations, Echopac were analyzed with the program again.

RESULTS

In both conditions when the search AV function is switched on and off, in echocardiographic examination 5 chambers AFI (p=0,108) and 2 chambers AFI (p=0,108), 1st

and 2nd month echocardiographic examinations showed no statistical difference. In 4 chamber (p=0,015) and global AFI (p=0,043) values, there is statistically significant difference. While first month ProBNP mean value was found to be 320,767 (\pm 284, 34), 2nd month mean value of ProBNP was found to be 295,312 (\pm 240,15). There is statistically significant difference between 1st and 2nd month ProBNP values (p=0,048). In subgroup analysis, when the cut off value for right ventricular pacing rate was considered to be %40, in the group of ventricular pacing rate %40 and below, the decrement of ProBNP was found to be more significant by comparing %40 and higher pacing rate group (p=0.001). The decrement of AFI values at the end of the 2nd month were not statistically significant (p=0,189). However when the cut off value for right ventricular pacing rate was considered to be %30 the AFI value which demonstrates the improvement of left ventricular function showed significant increase (p=0,031) likewise statistically significant decrement of ProBNP values (p=0,027).

CONCLUSION

Permanent pacemaker implantation is often lifesaving procedure. In addition, intermittent AV block, sick sinus syndrome or in the quality of life in such patients provides significantly improved. Search AV is one these algorithms which reduces ventricular artificial stimulation with compromising patients' lives. When adjusting these algorithms, target the right ventricular pacing rate should be below % 30, not % 40 as mentioned in the previously published papers. Indeed, further long-term prospective studies with homogenous patients are needed to prove this argument.

8. KAYNAKÇA

1. Tantengco MVT, Thomas RL, Karpawich PP. Left ventricular dysfunction after long-term right ventricular apical pacing in the young. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 2093-2100.
2. Thambo JB, Bordachar P, Garrigue S, et al. Detrimental ventricular remodeling in patients with congenital complete heart block and chronic right ventricular apical pacing. *Circulation* 2004; 110: 3766-3772.
3. Tse HF, Yu C, Wong KK, et al. Functional abnormalities with permanent right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1451-1458.
4. James TN. Anatomy of the human sinus node: *Anat Rec* 1961; 121: 109-139.
5. Blair DM, Davies F. Observations on the conducting system of the heart. *J Anat* 1935; 69: 303-325.
6. James TN, Sherf L, Fine G, Morales AR. Comparative ultrastructure of the sinus node in men and dog. *Circulation* 1966; 32: 139-163.
7. Davies MJ, Anderson RH, Becker AE. The conduction system of the heart. Butterworths, London; 1983: 1-2000.
8. Ho SY, Anderson RH, Sanchez-Quintana D: Atrial structure and fibres: Morphologic bases of atrial conduction. *Cardiovasc Res.* 2002; 54: 325-336.
9. Görenek B. Aritmiler(nedenleri, güncel tanı ve tedavi yöntemleri) Nobel Tıp Kitabevleri, 2010. syf:95.
10. Bachmann G. The inter-auricular time interval. *Am J Physiol* 1916; 41: 309–320.
11. James TN. The connecting pathways between the sinus node and the A-V node and between the right and left atrium in the human heart. *Am Heart J* 1963; 66: 498-508.
12. James TN. The internodal pathways of the human heart, *Progress in Cardiovascular Diseases*, 2001; 43: 495-535.
13. Basso C, Yen Ho S, Thiene G. Anatomic and Histopathological Characteristics of the Conductive Tissues of the Heart, in Gussak I and Antzelevitch C eds: *Electrical Diseases of the Heart Genetics, Mechanisms, Treatment, Prevention*, London, Springer-Verlag 2008; 37-1.
14. James T. Structure and Function of the Sinus Node, AV node and His Bundle of the Human Heart : Part I-Function. *Progress in Cardiovascular Diseases.* 2002; 45: 235-267.
15. Marcelo V. Elizari, Rafael S. Acunzo and Marcela Ferreiro. Hemiblocks Revisited. *Circulation* 2007; 115: 1154-1163.

16. Tawara S. The Conduction System of the Mammalian Heart. An Anatomic-Histological Study of the Atrioventricular Bundle and the Purkinje Fibers. Suma K, Shimada M, trans; Anderson RN, ed. London: National Heart and Lung Institute; 2000: 45– 62.
17. Abramson DI, Margolin S. A Purkinje conduction network in the myocardium of the mammalian ventricles. *J Anat* 1936; 70: 251-259.
18. Truex RC, Copenhaver WM. Histology of the moderator band in man and other mammals with special reference to the conduction system. *Am J Ana* 1947; 80: 173-200.
19. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. *A Textbook of Cardiovascular Medicine*, Elsevier Saunders. 7th edition. pp: 656
20. Myerburg RJ, Nilsson K, Gelband H. Physiology of canine intraventricular conduction and endocardial excitation. *Circ Res* 1972; 30: 217-243.
21. Durrer D, van Dam RT, Freud GE, et al. Total excitation of the isolated human heart. *Circulation* 1970; 41: 899-912.
22. Burchell HB, Essex HE, Pruitt RD. Studies on the spread of excitation through the ventricular myocardium. *Circulation* 1952; 6: 161-171.
23. Sodi-Pallares D, Rodriguez MI, Chait LO, et al. The activation of the interventricular septum. *Am Heart J* 1951; 41: 569-608.
24. Sodi-Pallares D, Bisteni A, Medrano GA, et al. The activation of the free left ventricular wall in the dog's heart. *Am Heart J* 1955; 49: 587-602.
25. Spach MS, Barr RC. Ventricular intramural and epicardial potential distributions during ventricular activation and repolarization in the intact dog. *Circ Res* 1975; 37: 243-257.
26. Murphy JG, Lloyd MA, *Mayo Clinic Cardiology. Concise Textbook*, Third Edition. pp:316-317.
27. Lewis T: *The Mechanism and Graphic Registration of the Heart Beat*. London, Shaw and Sons, 1920. pp:24.
28. Tezel T. *Kardiyoloji Derlemeleri*. 2000; 10: 18-19.
29. Nishimura RA, Hayes DL, Holmes DR, Tajik AJ. Mechanism of hemodynamic improvement by dual-chamber pacing for severe left ventricular dysfunction: an acute Doppler and catheterization hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 281-288.
30. Hochleitner M, Hortnagl H, Ng CK, et al: Usefulness of physiologic dual-chamber pacing in drug-resistant idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990; 66: 198-202.
31. Hochleitner M, Hortnagl H, Fridrich L, et al: Long-term efficacy of physiologic dual-pacing in the treatment of end-stage idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992; 70: 1320-1325.

32. Brecker SJ, Xiano HB, Sparrow J, et al. Effects of dual-chamber pacing with short atrioventricular delay in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1992; 340: 1308-1312.
33. Zoll PM, Linenthal AJ, Norman LR, et al. Treatment of Stokes Adams disease by external electric stimulation of the heart. *Circulation* 1954; 9: 482-493.
34. Senning A. Cardiac pacing in retrospect. *Am J Surg.* 1983; 145: 733–739.
35. Lagergren H, Johansson L, Landegren J, Edhag O. One hundred cases of treatment for Adams-Stokes syndrome with permanent intravenous pacemaker. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1965; 5: 710 –714.
36. Schneider AA, Tepper F. The lithium-iodine cell. In: Thalen HJT, Harthorne JW, eds. *To Pace or Not to Pace: Controversial Subjects in Cardiac Pacing.* The Hague, Netherlands: M. Nijhoff; 1978: 116 –121.
37. Parsonnet V, Bernstein AD. Cardiac pacing in the 1980s: treatment and techniques in transition. *J Am Coll Cardiol.* 1983; 1: 339 –354.
38. 2012 ACCF/AHA/HRS Focused Update of the 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2012; 126: 1784-1800.
39. Kalman JM, Sparks PB. Sinus node dysfunction. In: Kusutomo FM, Goldschlager NF. Eds. *Cardiac Pacing for the Clinician.* 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001; 213-228.
40. Dinçkal MH. Sinus nod disfonksiyonu: Hasta Sinüs Sendromu. *Türkiye Klinikleri.* 2006; 2(24): 7-14.
41. Adan V, Crown LA. Diagnosis and treatment of sick sinus syndrome. *Am Fam Physician* 2003; 67: 1725-1732.
42. Straus HC, Prytowsky EN, Scheinman MM. Sinoatrial and atrial electrogenesis. *Prog Cardiovasc Dis* 1977 ; 19: 385-404.
43. Ferrer MI, The Sick Sinus Syndrome in atrial disease. *JAMA.* 1968; 206: 645-646
44. Wahls SA . Sick sinus syndrome. *Am Fam Physician* 1985: 31: 117-124.
45. Sweeney MO. Sinus node dysfunction. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology from Cell to Bedside.* 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2004: 879-883.
46. Mangrum JM, DiMarco JP . The Evaluation and management of bradycardia. *N Engl J Med* 2000; 342: 703-709.

47. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, Oddone D, Lolli G ve Bertulla A. Neurally mediated syncope detected by carotid sinus massage and head-up tilt test in sick sinus syndrome. *American Journal of Cardiology* 1991; 68: 1032-1036.
48. Wiens RD, Lafia P, Marder CM. Chronotropic incompetence in clinical exercise testing. *Am J Cardiol* 1984; 54: 74-78.
49. Jonston FA, Robinson JF, Fyfe T. Exercise testing in the diagnosis of sick sinus syndrome in the elderly: implications for treatment. *Pacing Clin Electrophysiol* 1987; 10: 831-838.
- 50.42. Narula OS, Samet P ve Javier RP. Significance of the sinus-node recovery time. *Circulation*, 1972; 45: 140-158.
51. Reifel JA, Juehnert M. Electrophysiologic testing of sinus node function: diagnostic and prognostic application(including updated information from sinus node electrograms). *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17: 349-365.
52. Alt E, Volker R, Wirtzfeld A, Ulm K. Survival and follow-up after pacemaker implantation: a comparison of patients with sick sinus syndrome, complete heart block, and atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1985; 8: 849-855.
53. Sasaki Y , Shimotori M, Akahane K, Yonekura H, Hirano K, Endoh R, Koike S, Kawa S, Furuta S ve Homma T. Long-term follow-up of patients with sick sinus syndrome: a comparison of clinical aspects among unpaced, ventricular inhibited paced, and physiologically paced groups. *Pacing and Clin Electrophysiol* 1988; 11: 1575-1583.
54. Alboni P, Menozzi C, Brignole M, Paparella N, Gaggioli G, Lolli G ve Cappato R. Effects of permanent pacemaker and oral theophylline in sick sinus syndrome the THEOPACE study: a randomized controlled trial. *Circulation* 1997; 96: 260-266.
55. Krasniqi N, Segalada D, Lüscher TF, Lippuner K, Haegeli L, Steffel J, Wolber T, Brunckhorst C, Holzmeister J, Hürlimann D ve Duru F. Falls and fractures in the elderly with sinus node disease: the impact of pacemaker implantation. *Cardiology Research and Practice*, 2012.
56. Pueck P, Grolleau R, Guimond C. Incidence of different types of AV block and their localization by His bundle recordings. In: Wellens HJJ, Lie KI, Lanse NJ eds. *The conduction system of the heart: structure, function and clinical implications*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1976; 467-484.
57. Damato AN, Lau SH, Patton RD. A study of atrioventricular conduction in man using premature atrial stimulation and His bundle recordings. *Circulation* 1969; 40: 61-69.

58. Narula OS, Samet P. Wenckebach and Mobitz type II A-V block due to block with in the His bundle and bundle branches. *Circulation* 1970; 41: 947-965.
59. Denes P, Levy L, Pick A, et al. The incidence of typical and atypical A-V Wenckebach periodicity. *Am Heart J* 1975; 89: 26-31.
60. Gadboys HL, Wisoff BG, Litwak RS. Surgical treatment of complete heart block: an analysis of 36 cases. *JAMA* 1964; 189: 97-102.
61. Johansson BW. Complete heart block: A clinical, hemodynamic and pharmacological study in patients with and without an artificial pacemaker. *Acta Med Scand* 1966; 451: 1-127.
62. Edhag O, Swahn A. Prognosis of patients with complete heart block or arrhythmic syncope who were not treated with artificial pacemakers: a long-term follow up study of 101 patients. *Acta Med Scand* 1976; 200: 457-463.
63. Schneider JF, Thomas HE, Kreger BE et al. Newly acquired right bundle branch block: the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1980; 92: 37-44.
64. Eriksson P, Hansson PO, Eriksson H, Dellborg M. Bundle-branch block in a general male population: the study of men born 1913. *Circulation* 1998; 98: 2494-2500.
65. McAnulty JH, Rahimtoola SH, Murphy E et al. Natural history of 'high risk' bundle branch block: final report of a prospective study. *N Engl J Med* 1982; 307: 137-143.
66. Peters RW, Scheinman MM, Dhingra R, Rosen K, Mc Anulty J, Rahimtoola SH, Modin G. Serial electrophysiologic studies in patients with chronic bundle branch block. *Circulation* 1982; 65: 1480-1485.
67. Kerr SR, Pearce MS, Brayne C, Davis RJ, Kenny RA. Carotid sinus hypersensitivity in asymptomatic older persons: implications for diagnosis of syncope and falls. *Arch Intern Med* 2006; 166: 515-520.
68. Puggioni E, Guiducci V, Brignole M, Menozzi C, Oddone D, Donateo P, Croci F, Solano A, Lolli G, Tomasi C, Bottoni N. Results and complications of the carotid sinus massage performed according to the 'methods of symptoms'. *Am J Cardiol* 2002; 89: 599-560.
69. Richardson DA, Bxton RS, Shaw FE, Kenny RA: Prevalence of cardioinhibitory carotid sinus hypersensitivity in patients 50 years or over presenting to the accident and emergency department with "unexplained" or "recurrent" falls. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 820-823.
70. Thomas JE. Hyperactive carotid sinus reflex and carotid sinus syncope. *Mayo Clinic Proceedings*. 1969; 44: 127-139.

71. Brignole M, Menozzi C, Lolli G, Bottoni N, Gaggioli G. Long-term outcome of paced and nonpaced patients with severe carotid sinus syndrome. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1039-1043.
72. Claesson JE, Kristensson BE, Edvardsson N, Wahrborg P. Less syncope and milder symptoms in patients treated with pacing for induced cardioinhibitory carotid sinus syndrome: a randomized study. *Europace* 2007; 9: 932-936.
73. Ammirati F, Colivicchi F ve Santini M. Diagnosing syncope in clinical practice. Implementation of a simplified diagnostic algorithm in a multicentre prospective trial - the OESIL 2 study (Osservatorio Epidemiologico della Sincope nel Lazio). *European Heart Journal*, 2000; 21; 935-940.
74. Di Girolamo E, Di Iorio C, Leonzio L, Sabatini P, Barsotti A. Usefulness of a tilt training program for the prevention of refractory neurocardiogenic syncope in adolescents: a controlled study. *Circulation* 1999; 100: 1798-1801.
75. Reybrouck T, Heidebuchel H, Van De Werf F, Ector H. Long-term follow-up results of tilt training therapy in patients with recurrent neurocardiogenic syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 25: 1441-1446.
76. Brignole M, Croci F, Menozzi C, Solano A, Donateo P, Oddone D, Puggioni E, Lolli G. Isometric arm counter-pressure maneuvers to abort impending vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2053-2059.
77. Krediet CT, Van Dijk N, Linzer M, van Lieshout JJ, Wieling W. Management of vasovagal syncope: controlling or aborting faints by leg crossing and muscle tensing. *Circulation* 2002; 106: 1684-1689.
78. Benditt DG, Fahy GJ, Lurie KG, Sakauchi S, Fabian W ve Samniah N. Pharmacotherapy of neurally mediated syncope. *Circulation*, 1999; 100: 1242-1248.
79. Brignole M. Randomized clinical trials of neurally mediated syncope. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2003; 14: 64-69.
80. Ward CR, Gray JC, Gilroy JJ, et al: Midodrine Arole in the management of neurocardiogenic syncope. *Heart* 1998; 79: 45-49.
81. Kaufmann H, Saadia D, Voustianiouk A: Midodrine in neurally mediated syncope: A double-blind, randomized, crossover study. *Ann Neurol* 2002; 52(3): 342-345.
82. Sutton R, Brignole M, Menozzi C, Raviele A, Alboni P, Giani P ve Moya P. Dual-chamber pacing in the treatment of neurally mediated tilt-positive cardioinhibitory syncope: pacemaker versus no therapy: a multicenter randomized study. The Vasovagal Syncope International Study (VASIS) Investigators. *Circulation* 2000; 102: 294-299.

83. Ammirati F, Colivichhi F, Santini M. Syncope Diagnosis and Treatment Study Investigators. Permanent cardiac pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope: a multicenter, randomized, controlled trial. *Circulation*, 2001; 104: 52-57.
84. Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe K, et al. The VPS II Investigators: Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope. Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): A randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 2224-2229.
85. Connolly SJ, Sheldon R, Roberts RS, Gent M: The North American Vasovagal Pacemaker Study: A randomized trial of permanent cardiac pacing for the prevention of vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 16-20.
86. Parsonnet V, Furman S, Smyth NP. "Implantable cardiac pacemakers status report and resource guideline. Pacemaker study group. *Circulation* 1974; 50: 21-35.
87. Parsonnet V, Furman S, Smyth NP "Arevised code for pacemaker identification". *Pacing Clin Electrophysiol* 1981; 4: 400-403.
88. Bernstein AD, Daubert JC, Fletcher RD, et al. "The revised NASPE/BPEG generic code for antibradycardia, adaptiv-rate, and multisite pacing. North American Society of Pacing and Electrophysiology/ British pacing and electrophysiology group. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 25: 260-264.
89. Deering TF, Wilensky M, Tondato F, et al. Auto intrinsic conduction search algorithm: a prospective anlysis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26: 1080.
90. Gills AM, Purerfellner H, Israel CW, et al. Reducing unnecessary right ventricular pacing with the managed ventricular pacing mode in patients with sinus node disease and AV block. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29: 697-705.
91. Topol EJ. *Textbook of Cardiovascular Medicine Third Edition*. 2006, pp: 1202-1210.
92. Sweeney MO, Ellenbogen KA, Casavant D, Betzold R, Sheldon T, Tang F, Mueller M, Lingle J; Marguis MVP Download Investigators: Multicenter, Prospective, Randomized Safety and Efficacy Study of a New Atrial-Based Managed Ventricular Pacing Mode(MVP) in Dual Chamber ICDs. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005; 16(8): 811-817.
93. Hayes DL, Levine PA. Pacemaker timing cycles. In *Cardiac Pacing*, Ellenbogen KA, ed. Boston, Blackwell Scientific Publications, 1992: 263-308.
94. Rosenqvist M, Obel IW. Atrial pacing and the risk for AV block: is there a time for change in attitude? *Pacing Clin Electrophysiol*. 1989; 12: 97-101.

95. McCullough PA, Omland T, Maisel AS. B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4: 72-80.
96. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*. 1988; 332: 78-81.
97. Kruger S, Hoffmann R, Graf J, et al. Brain natriuretic Peptide. Diagnostic and prognostic value in chronic heart failure. *Med Klin (Munich)* 2003; 98: 562-567.
98. Munagala VK, Burnett JC Jr, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr Probl Cardiol*. 2004; 29: 707-769.
99. Chen HH, Burnett JC Jr. C-type natriuretic peptide: the endothelial component of the natriuretic peptide system. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32: 22-28.
100. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999; 230: 132-142.
101. Friedl W, Mair J, Thomas S, Pichler M, Puschendorf B. Natriuretic peptides and cyclic guanosine 3',5'- monophosphate in asymptomatic and symptomatic left ventricular dysfunction. *Heart* 1996; 76: 129-136.
102. Suga S, Nakao K, Hosoda K, Mukoyama M, Ogawa Y, Shirakami G, Arai H, Saito Y, Kambayashi Y, Inouye K. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology*.1992; 130: 229-239.
103. Raine AE, Erne P, Burgisser E, et al. Atrial natriuretic peptide ve atrial pressures in patients with kongestive heart failure. *N Engl J Med*. 1986; 315: 533-537.
104. Yamamoto K, Burnett JC Jr, Jougasaki M. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996; 28: 988-994.
105. Davidson NC, Naas AA, Hanson JK, Kennedy NS, Coutie WJ, Struthers AD. Comparison of atrial natriuretic peptide B-type natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol*. 1996; 77: 828-831.
106. Koller KJ, Goeddel DV. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation*. 1992; 86: 1081-1088.
107. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in homans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991; 87: 1402-1412.

108. Charles CJ, Espiner EA, Nicholls MG, et al. Clearance receptors and endopeptidase 24.11: Equal role in natriuretic peptide metabolism in conscious sheep. *Am J Physiol* 1996; 271: 373-380.
109. Roques BP, Noble F, Dauge V, Fournie Zaluski MC, Beaumont A. Neutral endopeptidase 24.11: Structure, inhibition and experimental and clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 1993; 45: 87-146.
110. Mair J, Friedl W, Thomas S, Pushendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left ventricular dysfunction. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 1999; 59: 132-142.
111. Munagala VK, Burnett JC Jr, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr Probl Cardiol*. 2004; 29: 707-769.
112. Clerico A, Del Ry S, Maffei S, Prontera C, Emdin M, Giannessie D. The circulating levels of cardiac natriuretic peptide hormones in healthy adults; effects of age and sex. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 371-377.
113. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Leip EP, Benjamin EJ, et al. Impact of age and sex on natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol* 2002; 90: 254-258.
114. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350: 1349-1353.
115. Yamamoto K, Burnett JC Jr, Bermudez EA, Jougasaki M, Bailey KR, Redfield MM. Clinical criteria and biochemical markers for the detection of systolic dysfunction. *J Card Fail* 2000; 6: 194-200.
116. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Wanner E, Gardetto N, Garcia A, DeMaria A, Maisel AS. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med* 2001; 111: 274-279.
117. Gustafsson F, Steensgaard-Hansen F, Badskjaer J, Poulsen AH, Corell P, Hildebrandt P. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal proBNP in primary care patients with suspected heart failure. *J Card Fail* 2005; 11: 15-20.
118. Fuat A, Murphy JJ, Hungin AP, Curry J, Mehrzad AA, Hetherington A, Johnston JJ, Smellie WS, Duffy V, Cawley P. The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. *Br J Gen Pract* 2006; 56: 327-333.

119. Kelder JC, Cowie MR, McDonagh TA, Hardman SM, Grobbee DE, Cost B, Hoes AW. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis. *Heart* 2011; 97: 959– 963.
120. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AH, Richards M, Clopton P, Filippatos GS, Di Somma S, Anand I, Ng L, Daniels LB, Neath SX, Christenson R, Potocki M, McCord J, Terracciano G, Kremastinos D, Hartmann O, von Haehling S, Bergmann A, Morgenthaler NG, Anker SD. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2062–2076.
121. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, et al: Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction(SOLVD). *Circulation*. 1990; 82: 1724-1729.
122. Tang WHW, Francis GS. Natural history of heart failure. In: Kukin M, Fuster V, eds. *Oxidative stress and heart failure*. Armonk, NY: Futura, 2003: 3-47.
123. Yamamoto K, Burnett JC Jr, Jougasaki M., et al. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996; 28: 988-994.
124. Colucci W, Elkayam U, Horton DP ve ark. For the nesiritide study group. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the threatment of decompensated congestive heart failure. *N Engl J Med* 2000; 343: 246-253.
125. Kruger S, Hoffmann R, Graf J, et al. Brain natriuretic Peptide. Diagnostic and prognostic value in chronic heart failure. *Med Klin (Munich)* 2003; 98: 562-567.
126. Maeda K, Tsutamota T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end diastolic pressure in patient with symptomatic heart failure. *Am Heart J* 1998; 135: 825-832.
127. Lee SC, Stevens TL, Sandberg SM, et al. The potential of brain natriuretic peptide as a biomarker for New York Heart Association class during the outpatient treatment of heart failure. *J Card Fail* 2002; 8: 149-154.
128. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal* 2012; 33: 1787–1847.
129. ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* June 5, 2013; 128.

130. Galvani M, Ottani F, Oltrona L, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide on admission has prognostic value across the whole spectrum of acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 110: 128-134.
131. Sabatina MS, Morrow DA, de Lemos JA, Omland T, Desai MY, Tanasijevic M, et al. Acute Changes In Circulating Natriuretic Peptide Levels In Relation to Myocardial Ischemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004; 44(10): 1988-1995.
132. Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa H, Jougasaki M, Matsumura T, et al. Increased Plasma Levels of Brain Natriuretic Peptide In Patients With Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 1993; 88(1): 82-91.
133. Wallen T, Landahl S, Hedner T, Nako K, Saito Y, Brain natriuretic peptide predicts mortality in the elderly. *Heart* 1997; 77: 264-267.
134. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161-167.
135. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* 2002; 106: 416-422.
136. Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM. Brain natriuretic peptide and n-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 728-735.
137. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM ve ark. 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: 161-167.
138. Sudoh T, Maekawa K, Kojima M. Cloning and Sequence Analysis of cDNA Encoding; A Precursor for Human Natriuretic Peptide. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989; 159: 1427-1434.
139. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Braumann M, Trawinski J, Pedersen F. The Influence of Age Sex and Other Variables on The Plasma Level of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in A Large Sample of The General Population. *Heart* 2003; 89: 745-751.
140. Omland T, Bonarjee WS, Lie RT, et al. Neurohumoral measurements as indicators of long term prognosis after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995; 76: 230-235.

141. Naegeli B, Kurz DJ, Koller D, Straumann E, Furrer M, Maurer D, Minder E, Bertel O. Single-chamber ventricular pacing increases markers of left ventricular dysfunction compared with dual-chamber pacing. *Europace* 2007; 9: 194–199.
142. Derumeaux G, Ovize M, Loufoua J, et al. Assessment of nonuniformity of transmural myocardial velocities by color-coded tissue Doppler imaging: Characterization of normal, ischemic, and stunned myocardium. *Circulation* 2001; 101: 1390-1395.
143. Sugeng L, Weinert L, Thiele K, et al. Real-time three-dimensional echocardiography using a novel matrix array transducer. *Echocardiography* 2003; 20: 623-635.
144. Derumeaux G, Loufoua J, Pontier G, Cribier A and Ovize M. Tissue Doppler Imaging Differentiates Transmural from Nontransmural Acute Myocardial Infarction after Reperfusion Therapy. *Circulation* 2001; 103: 589-596.
145. Uematsu M, Miyatake K, Tanaka N, et al. Myocardial velocity gradient as a new indicator of regional left ventricular contraction: detection by a two-dimensional tissue Doppler imaging technique. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 26: 217-223.
146. Assessment of nonuniformity of transmural myocardial velocities by color-coded tissue Doppler imaging: characterization of normal, ischemic and stunned myocardium. *Circulation* 2000; 101: 1390-1395.
147. Mele D, Pasanisi G, Heimdal A, Cittanti C, Guardigli G, Levine RA, et al. Improved recognition of dysfunctioning myocardial segments by longitudinal strain rate versus velocity in patients with myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 313-321.
148. Skulstad H, Urheim S, Edvardsen T, Anderson K, Lyseggen E, Vartdal T, et al. Grading of myocardial dysfunction by tissue Doppler Echocardiography: A comparison between velocity, displacement, and strain imaging in acute ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1672-1682.
149. D'Hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F, et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr* 2000; 1: 154-170.
150. Armstrong WF, Ryan T. Çeviri Editörü: Erol Ç. Feigenbaum Ekokardiyografi, 7.Baskı syf: 148-154.
151. Yip G, Abraham T, Belohlavek M, Khandheria BK. Clinical applications of strain rate imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 1334-1342.
152. Gilman G, Khandheria BK, Hagen ME, et al. Strain rate and strain: a step-by-step approach to image and data acquisition. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 1011-1020.

153. Krenning BJ, Voormolen MM, Roelandt JR. Assessment of left ventricular function by three-dimensional echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound* 2003; 1: 1-12.
154. Tekse AJ, De Boeck BWL, Melman PG, Sieswerda GT, Doevendans PA, JM Cramer MJM. Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image acquisition and analysis using tissue Doppler and speckle tracking. *Cardiovascular Ultrasound* 2007; 5: 1-27.
155. Marwick TH. Measurement of Strain and Strain Rate by Echocardiography Ready for Prime Time? *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1313–1327.
156. Notomi Y, Lysyansky P, Setser RM, Shiota T, Popovic ZB, Martin-Miklovic MG, Weaver JA, Oryszak SJ, Greenberg NL, White RD, Thomas JD: Measurement of Ventricular Torsion by Two-Dimensional Ultrasound Speckle Tracking Imaging. *J American Coll of Cardiol* 2005, 45: 2034-2041.
157. Sengupta PP, Tajik AJ, Chandrasekaran K, Khandheria BK. Twist mechanics of the left ventricle: principles and application. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008; 1: 366-376.
158. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, et al. Dual Chamber, VVI Implantable Defibrillator Trial Investigators. Dual- chamber pacing or ventricular back-up pacing in patients with an implantable defibrillator : Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002; 288: 3115-3123.
159. Olshansky B, Day J, et al. Is Dual-Chamber Programming Inferior to Single-Chamber Programming in an Implantable Cardioverter-Defibrillator?:Results of the INTRINSIC RV(Inhibition of Unnecessary RV Pacing with AVSH in ICDs) Study. *Circulation* 2007; 115: 9-16.
160. Paul A. Levine .Ventricular pacing: to pace or not to pace, *Europace* 2010; 12: 11–14.
161. Moss A, Zareba W, Hall W, et al, for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002; 346: 877-883.
162. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al. The Mode Selection Trial(MOST) Investigators. Averse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003; 107: 2932-2937.
163. Andersen HR, Nielsen JC, Rhomsen PEB, Mortensen PT, Vesterlund T, Pedersen AK. Long term follow-up patients from a randomized trial of atrial versus ventricular pacing for sick sinus syndrome. *Lancet* 1997; 350: 1210-1216.

164. Conolly SJ, Kerr CR, Gent M, Roberts RS, Yusuf S, Gillis AM, et al. Canadian Trial of Physiological Pacing (CTOPP) Investigators: Effects of physiological pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke, death due to cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2000; 342: 1385-1391.
165. Tang AS, Roberts RS, Kerr CR, Gillis AM, Green MS, Talajic M, Yusuf S, Abdollah H, Gent M ve Connolly SJ. Relationship between pacemaker dependency and the effect of pacing mode on cardiovascular outcomes. *Circulation* 2001; 103: 3081-3085.
166. Kerr CR, Connolly SJ, Abdollah H, Roberts RS, Gent M, Yusuf S, Gillis AM, Tang AS, Talajic M, Klein GJ ve Newman DM. Canadian Trial of Physiological Pacing: Effects of physiological pacing during long-term follow-up. *Circulation* 2004; 109: 357-362.
167. Lamas GA, Orav EJ, Stambler BS, et al. Pacemaker Selection in the Elderly Investigators. Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared to dual chamber- pacing. *N Engl J Med* 1998; 338: 1097-1104.
168. Toff WD, Camm J, Skehan D. the United Kingdom Pacing, Cardiovascular Events (UKPACE) Trial Investigators. Single-chamber versus dual-chamber pacing for high-grade atrioventricular block. *N Engl J Med* 2005; 353: 145-155.
169. Nielsen JC, Kristensen L, Andersen HR, Mortensen PT, Pedersen OL, Pedersen AK. A randomized comparison of atrial and dualchamber pacing in 177 consecutive patients with sick sinus syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 614-623.
170. Albertsen AE, Nielsen JC, Poulsen SH, et al. DDD(R)- pacing, but not AAAI(R)-pacing induces left ventricular desynchronization in patients with sick sinus syndrome: tissue-Doppler and 3D echocardiographic evaluation in a randomized controlled comparison. *Europace* 2008; 10: 127-133.
171. Gills AM, Purerfellner H, Israel CW, et al. Reducing unnecessary right ventricular pacing with the managed ventricular pacing mode in patients with sinus node disease and AV block. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29: 697-705.

9. ETİK KURUL ONAYI



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İstanbul İli Anadolu Güney Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim Ve Araştırma Hastanesi



Sayı : 538.38792-903./ 6212
Konu : Etik Kurul Kararı

13.05.2013

Yard. Doç. Dr. Mustafa Serdar YILMAZER
Kardiyoloji Uzmanı

Hastanemiz Başhekimliğine sunmuş olduğunuz 08.04.2013 tarihli “Çift Odacıklı kalp pillerinde “Search AV” Modunun Sol Ventrikül Longitudinal Deformasyonu ve Pro-BNP Değerleri Üzerine Etkisi” konulu çalışmanız 26.04.2013 tarihli etik kurul toplantısında görüşülmüş olup, Hastanemiz Etik Kurulunun tanımladığı ve uyguladığı formata uygun olduğuna 2013.2/21(#) karar numarası ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Doç. Dr. Mehmet EREN
Hastane Yöneticisi