





T.C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KALICI KALP PİLİ BULUNAN DİYABETİK HASTALARDA PİL
ÖLÇÜM PARAMETRELERİNİN ZAMANA BAĞLI
DEĞİŞKENLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. ATİKE NAZLI AKÇİĞER
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
DOÇ. DR. AHMET ÇAMSARI

MERSİN-2012

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, mesleki anlamda cesaret ve kararlılıkla hareket etmemi sağlayan, her kosulda desteğini hissettiğim hocalarım Sayın Prof. Dr. V. Gökhan Cin'e, Sayın Prof. Dr. Oben Döven'e, Sayın Doç. Dr. Dilek Cicek Yılmaz'a, Sayın Doç. Dr. Necdet Akkuő'a, Sayın Doç. Dr. Türkay Özcan'a ve çok değerli tez hocam Sayın Doç. Dr. Ahmet Çamsarı' ya sonsuz saygı ve őükranlarımı sunarım.

Asistanlığa baőladıđım ilk günden itibaren her konuda bize yol gösteren değerli kıdemli asistan abi ve ablalarım, yine her birimde bize eşlik ederek yükümüzü hafifleten, beraber çalıőmaktan keyif aldığım sevgili asistan arkadaşlarım ve hastane personeline,

Hayatım boyunca her alanda desteğini ve sevgisini esirgemeyen aileme minnet dolu duygularımı, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Atike Nazlı Akciđer

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	
ÖZET	6
İNGİLİZCE ÖZET	8
GİRİŞ VE AMAÇ	10
GENEL BİLGİLER	12
KALICI KALP PİLLERİ	12
Tarihçe	12
Kalp pili yapısı	14
1.Uyarı üreticisi	14
2. Elektrod (Lead)	14
i. Ventriküler lead	16
ii. Atriyal lead	17
iii. Tek geçişli (single pass) ventriküler lead	17
iiii. Koroner sinüs lead	17
V. Epikardiyal lead	17
VI. Elektrod	18
VII. Konnektör	18
Kalıcı Kalp Pili Uyarı Biçimleri	18
Kalıcı Kalp Pili Kodlama Sistemi	18
Kalıcı Kalp Pili çeşitleri (Modları)	19
i. Tek Odacıklı Kalıcı Kalp Pilleri	19
ii.Çift Odacıklı Kalıcı Kalp Pilleri	20
Kalıcı Kalp Pili Endikasyonları	21
Kalıcı Kalp Pili Model Seçimi	22
Kalıcı Kalp Pili Hastasının Takibi	23
Kalıcı Kalp Pili hastada uyarma eşiğinin ölçümü	24
Kalıcı Kalp Pili hastasında algılama eşiğinin ölçümü	25
i.Aşırı algılama (Oversensing)	25
ii. Algılama Eksikliği (Undersensing)	26
Elektrod direnç (Empedans) ölçümü	26
BÖLÜM 2	27

Diyabetes Mellitus'un Kardiyovasküler Sistem Etkileri	27
i.Diyabetes Mellitus ve Kardiyak Otonom Nöropati	27
ii.Kardiyovasküler Otonom Nöropati Semptom ve Bulguları	28
iii.Diyabetik Kalpte Miyokardiyal Fibrozis	30
GEREÇ VE YÖNTEM	33
BULGULAR	35
TARTIŞMA	40
SONUÇ	46
KISITLILIKLAR	46
KAYNAKLAR	47
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	62
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	63
TABLolar DİZİNİ	64

ÖZET

Diyabetes Mellitus (DM) hala dünyada en sık rastlanılan endokrin bozukluktur ve tip 2 DM insidansı geçen dekada göre ikiye katlanmıştır (1). DM ile kardiyovasküler hastalıklar (KVH) genellikle madeni paranın iki yüzü gibidir. DM, koroner arter hastalığı (KAH) eşdeğeri olarak değerlendirildiği gibi, KAH bulunan birçok hastada da diyabet veya onun öncüsü olan tablolar bulunmaktadır. Ayrıca diyabetin yol açtığı kardiyak ileti defektlerine bağlı olarak yaşlı hasta popülasyonu başta olmak üzere kalıcı kalp pili (KKP) ihtiyacı diyabetik hasta grubunda artış göstermektedir.

KKP bulunan hastaların tümü belirli aralıklarla ve ömür boyu takip edilmelidir. İzlem sürecindeki temel amaç, kalp pilindeki programlanabilen özellikler ile hastanın gereksinimlerini en uygun noktada buluşturmak ve pil ömrünü en uzun olabilecek şekilde programlamaktır. Çalışmamızda KKP olan DM li hastalarda pil ölçüm parametlerinin zamanla ilişkili olarak değişimlerinin değerlendirilmesini hedefledik.

Çalışmaya Mersin Üniversitesi Kardiyoloji Bölümünde mevcut endikasyonlar gereğince KKP uygulanmış ve polikliniğimizde prospektif izlenerek 0., 1., 6. ay pil ölçüm takipleri yapılan 19 adet diyabetli hasta (yaş ortalaması 70.1 ,% 47.3 (9) kadın, %53.7'i (10) erkek) , ve kalp pili takılan 31 kişiden oluşan kontrol grubu (yaş ortalaması 64.3, %41.9 (13) kadın, %58.1 (18) erkek) içeren toplam 50 hasta alındı. Çalışmaya alınan hastalar yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, KAH, DM varlığı, hipertansiyon (HT), hiperlipidemi, kronik böbrek yetmezliği (KBY) varlığı ve antiaritmik ilaç kullanımı açısından araştırıldı. Hastalar, DM olanlar ve DM olmayanlar şeklinde iki gruba ayrıldı.

Çalışmamızda intrakardiyak p dalga amplitüdünün bazal değerleri diyabetik grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0,014$). Yine intrakardiyak R dalga amplitüd bazal değerleri kıyaslandığında diyabetik grupta değerler kontrol grubuna göre daha yüksek olarak bulundu. ($p< 0,1$). Ventriküler ve atriyal empedans ve eşik değerleri karşılaştırıldığında ise gruplar arasında istatistiksel açıdan fark olmadığı saptandı.

Sonuç olarak KKP uygulanan hastalarda DM varlığında p dalga amplitüdünde düşme ve R dalga amplitüdünde artış gözlenmiştir. Diyabet varlığı ile empedans ve eşik değerler açısından herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler : Diyabet , empedans , eşik değeri , p amplitüd , R amplitüd

ABSTRACT

Diabetes mellitus is still the most common endocrine disorder all around the world and the incidence of type 2 diabetes mellitus has doubled according to the past decade. Diabetes mellitus and cardiovascular diseases are often two faces of a coin. While Diabetes Mellitus is evaluated as equivalent of cardiovascular disease, the patients who have coronary artery disease have prediabetic or diabetic symptoms. On the other hand there is a rise in the need of permanent cardiac pacemakers especially elderly but all diabetic patients with cardiac conduction abnormalities due to diabetes.

The patients who have permanent cardiac pacemaker ought to be under periodic checks lifelong. The main goal of these checks are to prolonge battery life and to meet optimum needs of the patient with the cardiac pacemaker's features that can be programmed. Our aim in this study is to evaluate pacemaker measurements changes related with time in diabetic patients with cardiac pacemaker.

This study includes totally fifty patients whose cardiac pacemaker implantation were made in Cardiology Department of Mersin University with accordance of necessary indications. These patient' s pacemaker controls are followed up at our polyclinic after implantation and first month and sixth month. Nineteen patients of them are diabetic (mean age 70.1, %47.3 (9) are women , %53.7(10) are men), the other 31 patients are control group without diabetes (mean age 64.3, %41.9 (13) are women, %58.1 (18) are men). Patients are examined through their age, smoking, having coronary artery disease, diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia, chronic renal failure and antiarrhythmic drugs usage. Patients are divided into two groups with diabetes or without diabetes.

We found that baseline intracardiac pacemaker p wave amplitudes are significantly smaller than the control group. In addition to this, baseline intracardiac R wave amplitudes are observed higher in diabetic group ($p < 0,1$). When ventricular impedance, atrial impedance and threshold measurements both atrial and ventricular are matched we found that there is no statistically significant variation among diabetic patients and control group.

As a result in terms of the existence of diabetes mellitus in a cardiac pacemaker patient intracardiac p wave amplitudes are found to be decreasing

and R wave amplitudes are increasing. There is no correlation in means of threshold and impedance values and DM existence.

Key words: Diabetes mellitus, impedance, threshold, p wave amplitude, R wave amplitude.

GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM), genetik ve çevresel nedenlerle, β -hücrelerinden sekrete edilen insülinin miktarında yetersizlik ya da periferik dokuda insüline duyarsızlık nedeni ile ortaya çıkan, hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Tüm dünyada DM' un prevalansı artmaktadır ve 2030 yılında diabet prevalansının % 10 ve dünyadaki DM hasta sayısının yaklaşık olarak 552 milyon olacağı tahmin edilmektedir. Ülkemizde DM prevalansı % 7.2 olarak belirlenmiştir. (%2.3' ü daha önce DM tanısı almayan olgulardan oluşmaktadır). Türkiye' de 2.6 milyon DM hastasının olduğu ve 0.8 milyonunun hastalığından haberdar olmadığı hesaplanmıştır^{1,2,3}.

DM önemli bir kardiyovasküler risk faktörü olup diyabetik kardiyomyopati (DKP) otonom nöropati ve endotel disfonksiyonu gibi eşlik eden durumlar dolayısı ile diyabetik hastalarda geç dönem mortalite oranları da diyabetik olmayanlara oranla artmıştır⁴. Yine toplumda DM' de görülen kardiyak otonom nöropatiye (KON) bağlı olarak giderek artan sıklıkta kardiyak ileti defektleri ve buna bağlı olarak da bu hastalarda kalıcı kalp pili gereksiniminde artış gösterilmiştir⁵.

Kalıcı kalp pilleri (KKP) ve implante edilebilir defibrilatörler (ICD) bradikardi ya da taşikardi tedavisinde kullanılan ve batarya kaynaklı elektrik enerji uyarılarını kalbe temas eden elektrodları vasıtasıyla kalbe gönderen, gelişmiş cihazlardır⁶. Başlangıçta yalnız bradikardi tedavisinde kullanılan bu cihazlar günümüzde bradikardi dışında kalp yetersizliği, hipertrofik kardiyomyopati, nörojenik senkop, ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon gibi değişik endikasyonlarda da kullanılabilir hale gelmiştir.

Kalp pilinin hastaya uygun şekilde ayarlanması ve maksimum pil ömrünün sağlanması amacıyla pil implantasyonu sırasında ve belirli takip aralıklarında empedans, uyarı eşik değerleri, V amplitüd gibi bazı parametrelerin ölçümü ve takibi yapılmaktadır. KKP terminolojisinde kullanılan empedans; pil sisteminde elektron akımına karşı oluşan direnci tanımlamaktadır⁷. Eşik değer ise ardışık beş stimulus oluşturan en düşük voltaj değeri olarak tanımlanmaktadır⁸. P dalga amplitüdü atriyal algılama kapasitesi olarak, R dalga amplitüdü de ventriküler algılama kapasitesi olarak tanımlanmıştır⁹. KKP olan hastalarda empedans, eşik değer gibi ölçümlerin kalbi etkileyen çeşitli kalp hastalıklarında (KAH, kapak hastalığı, kalp yetmezliği vs.) ayrıca hipertrigliseridemi, hipotiroidi, hiperglisemi,

elektrolit imbalansı (hiperkalemi vs.), antiaritmik veya antikolinergik ilaç kullanımı ve hipoksemi gibi bazı faktörlerden etkilenerek değişim gösterdiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir¹⁰.

Biz de bu çalışmada kliniğimizde endokardiyal KKP implantasyonu yapılan DM hastalarında; 0., 1., ve 6. aylarda ölçülen empedans, uyarı eşik değeri, p dalga ve R dalga amplitüd parametrelerinin bazal değerlerinin zamana bağımlı olarak değişimlerinin incelenmesini amaçladık.

GENEL BİLGİLER

BÖLÜM 1

KALICI KALP PİLLERİ

Tarihçe

Daha 19. yüzyılda hayvanlarda ve henüz ölmüş kişilerde toraks açık vaziyette iken kalbin elektriksel olarak uyarılabildiği biliniyordu. O dönemde insanlık tarihi açısından umut verici ve anlamlı buluşların yanı sıra yapılan yeni buluşların yanında Dr. Paul M. Zoll' un "Kalp bu kadar kolay uyarılabılırken neden dursun, çalıştıracak uyaran olmadığı için..." sözleri kalıcı kalp pillerinin başlamasında anlamlı ve umut verici bir çığır açmış ve Zoll 1952 yılında external transkütanöz elektrod kullanarak Adams Stokes sendromlu bir hastanın tedavi edilebileceğini göstermiştir^{11,12}.

Bu ilk transkütanöz pilden sonra 1957 yılında açık kalp cerrahisi sırasında miyokarda dikilen çelik tel elektrodlarla external kalp pilleri uygulanmıştır. Ancak bu tür elektrodlarla yapılan pacing çok kısa sürelerde yüksek pacing eşikleri ortaya çıkması nedeniyle başarısızlığa uğramıştır. Transistörlerin bulunmasından sonra batarya ile çalışan ilk eksternal kalp pilleri yapılmış ve bir grup hastada başarı ile kullanılmıştır¹³. İlk endokardiyal KKP 1958 yılında Elmqvist ve Senning tarafından uygulanmış olup böylece bradikardi tedavisinde yeni bir devrin başlangıcına imza atmışlardır. Bu ilk KKP bataryası nikel-kadmiyum bazlı olup birkaç saatte, ikincisi birkaç haftada tükenmişti. Tekrarlayan batarya boşalmaları nedeniyle hastaya toplam 26 defa batarya replasmanı yapılmak zorunda kalınmıştı^{14,15}. Takip eden yıllarda Chardack ve Zoll da kalıcı pacemaker implante etmiş ve KKP tedavisi adımlarını daha sağlam atmaya başlamıştı^{16,17}.

Başlangıçta kullanılan nikel-kadmiyum'lu bataryalar yerlerini civa-çinko'lu bataryalara bırakmış, böylece batarya ömrü bir yılın üzerine çıkarılmıştı. Bu yıllarda implantasyon senkop atağı geçirmekte olan hastalara, acil koşullarda sol-ön torakotomi sonrası doğrudan miyokardiyuma gerçekleştiriliyor ve işlem cerrahlar tarafından yapılıyordu. KKP' leri kalbin elektriksel aktivitesinden bağımsız olarak, sabit hızda bugünün sınıflandırması ile VOO modunda çalışıyordu. O yıllarda elektrod kırılması ve eşik yükselmesi sonucu KKP' nin etkisiz kalmasının yanında hekimlerin en sık karşılaştığı problem civa-çinko bazlı bataryalar ile ilgili problemlerdi. Batarya ömrünün kısa oluşu ve tahmin

edilemeyen bir zamanda aniden boşalması hastada hayati tehlike oluşturmaktaydı¹⁸. Bataryalarla ilgili yaşanan bir diğer önemli sorun da bataryanın kimyasal özelliği gereği çalışırken gaz oluşturmaya başlamasıydı. Bu da bataryanın vücut sıvılarından izole edilebilecek şekilde kaplanmasını engelliyordu. İlerleyen yıllarda batarya ömrünü uzatmak amacıyla diyafragmanın veya aortanın fazik hareketlerinden enerji üreten biyoenerjik bataryalar ve sonsuz ömürlü nükleer enerjili bataryalar gündeme geldi¹⁹. 1960' lı yılların ortalarında hekimler ventriküler aktivasyonu algılamayan ve sabit hızda uyarı sağlayan kalp pilleri nedeniyle meydana gelen ventriküler fibrilasyonlar ve olumsuz hemodinamik sonuçlarla uğraşmaya başladılar^{20,21}. Kısa surede sağlanan teknolojik gelişmelerle sadece AV ileti kesintiye uğradığında devreye giren, bugünkü sınıflandırmayla VVI ve VVT özellikli KKP'leri üretildi. 1960'lı yıllarda sağlanan bir diğer devrim niteliğindeki gelişme de büyük venlerden biri aracılığıyla, torakotomi yapılmadan esnek elektrodlar kullanılarak KKP implantasyonunun başlamasıydı^{22,23}.

1979 yılında soyulabilir kılıfların kullanıma girmesinin ardından venöz yolla implantasyon yaygınlaşmış ve 1990' lı yıllara gelindiğinde işlemlerin yarısından azı cerrahlar tarafından yapılır hale gelmişti^{24,25}. 1970' li yıllarda elektronikteki gelişmeler giderek hızlanınca daha uzun ömürlü batarya araştırmaları sonucu lityum bataryalar ortaya çıktı. Lityum bataryaları ile 5 yılın üzerinde bir ömür sağlamak artık mümkündü. Lityum bataryalar enerji yoğunluklarının yüksek olması nedeniyle diğer bataryalardan daha küçük boyutlu ve daha uzun ömürlüydü. Batarya ömrünün sonlarına doğru voltaj, kademeli olarak düştüğü için batarya değiştirme zamanı önceden öngörülebiliyor, böylelikle acil batarya replasmanına gerek kalmıyordu. Gaz oluşturma problemi de ortadan kalktığı için yalıtımı mümkün hale gelmişti²⁶. Hemodinamik yönden optimizasyonu sağlayan gelişmeler sonucunda 1979 yılında DDD modlu KKP'leri kullanıma girdi²⁷. Fakat bu KKP' leri de atrial fibrilasyon, hasta sinüs sendromu gibi bazı ritm bozukluklarında istenilen fizyolojik verimi sağlamıyorlardı²⁸. Bunun üzerine vücudun fizyolojik ihtiyaçlarındaki artışa uyarı hızındaki artışla cevap verecek (hız yanıtı pacemakerlar) geliştirildi. İlk kez 1977 de pH, 1983 de QT interval değişikliklerini algılayabilen sensörleri kullanan piller kullanıma sunuldu^{29,30,31}. Yine son 20 yıl içerisinde antitaşikardik KKP'leri ve 1980 yılından itibaren ICD' lerde piyasada yerlerini aldılar.

İlk external kalp pilinin uygulanışından günümüzün bu son derece karmaşık ve ileri cihazlarına ulaşılması, gelişimin tamamlandığı ya da fizyolojiye tam uygun cihazların geliştirildiği anlamına gelmemektedir. Her geçen gün kalp pillerine eklenen yeni özellikler bu cihazların daha uzun ömürlü, daha fizyolojik, vücut gereksinimlerine daha iyi yanıt veren ve daha güvenli cihazlar haline gelmesini sağlamaktadır. Yakın gelecekte pil teknolojisinden beklenenler kabaca şöyle özetlenebilir :

- 1- Daha küçük ve uzun ömürlü bataryalar
- 2- Standart konektör sistemlerine sahip daha ince elektrodlar ve belki de elektrod sistemine gereksinim duymayan piller
- 3- Standart ve daha fizyolojik sensörler
- 4- Üniversal programlama cihazları
- 5- Elektromagnetik interferanslardan etkilenmeyecek KKP'leri

Kalp Pili Yapısı

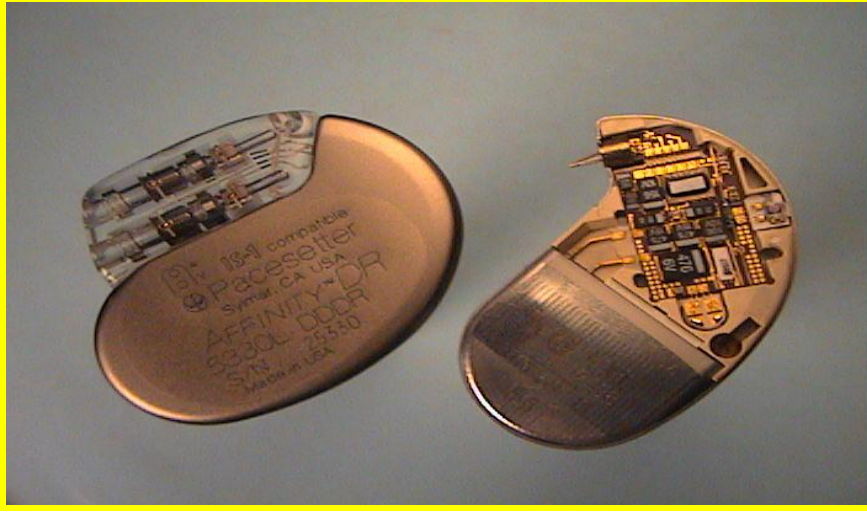
Kalıcı kalp pilleri uyarı üreticisi (pulse jenerator) ve elektrod (lead) olmak üzere iki ana parçadan oluşur³².

1) Uyarı üreticisi: Uyarı üreticisi batarya ve elektronik devreler olmak üzere iki kısımdan oluşur. Bir uyarı üreticisinin yapısı şekil 1' de gösterilmiştir. Günümüzde kullanılan bataryalar lityum bazlı olup, bu bataryalardan beklenen ortalama dayanıklılık tek odacıklı piller için 7-12 yıl, çift odacıklı piller için ise 5-10 yıldır. Lityum bazlı pillerin tek avantajı daha uzun ömürlü olmaları değildir. Enerji yoğunluğunun daha iyi olması nedeniyle daha küçük hacimde daha fazla enerji depolayabilir ve böylelikle daha küçük bataryalar yapılabilir. Bu pillerin ağırlıkları 12.5 ile 15.5 gr. arasında değişmektedir. Ayrıca batarya voltajı civa-çinko pillere göre daha tahmin edilebilir ve kademeli biçimde düşer. Böylece hastaların çok sık kontrole çağırılma zorunluluğu ortadan kalkar. Elektronik devreler ise kalpte oluşan elektriksel olayları sens edip (algılar) ve gerektiğinde kalbe uyarı gönderirler. Bu devreler pilin fonksiyonlarına göre değişiklik gösterirler.

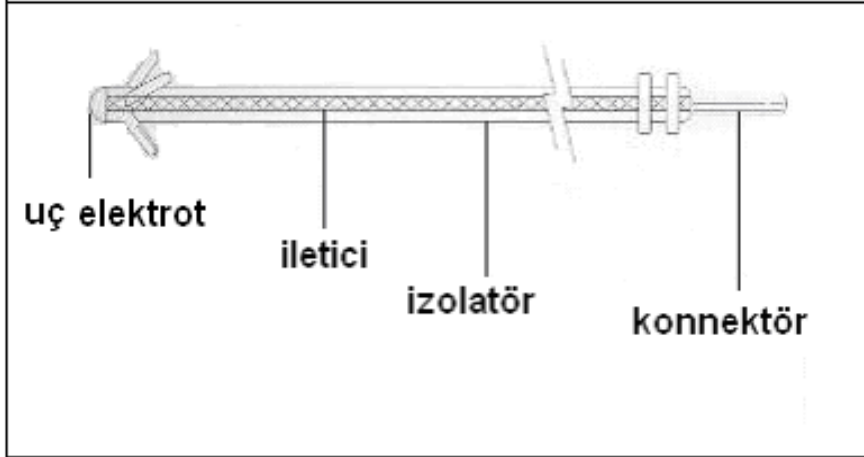
2) Elektrod (Lead) : KKP'nin diğer bir temel parçası olan elektrod üretilen uyarıyı kalbe iletip kalpten çıkan uyarıları da pile ileten izolasyonlu bir yapıdır. Bir lead asıl olarak 3 kısımdan oluşur. Bunlar iletken kısım,

distal elektrod ve konnektördür. Lead componentleri şekil 1' de gösterilmiştir.

Resim 1. Batarya ve elektronik devre sistemi



Şekil 1. Elektrod telin componentleri



Elektrod teller polaritelerine, yerleşim yerlerine ve sabitleme yöntemine göre sınıflandırılırlar (Tablo 1).

Tablo 1. Elektrod tel sınıflaması

Polariteye göre	Yerleşime göre	Sabitlemeye göre
<ul style="list-style-type: none">• Unipolar	<ul style="list-style-type: none">• Ventriküler	Pasif sabitleme
<ul style="list-style-type: none">• Bipolar	<ul style="list-style-type: none">• Atriyal	Aktif sabitleme
	<ul style="list-style-type: none">• Single pass ventriküler	
	<ul style="list-style-type: none">• Koroner sinüs	

i. Ventriküler lead:

Pillerde elektrik akımı anod ve katot olmak üzere iki kutup arasında akar ve bu kutupların yerleşim yerine göre leadler unipolar veya bipolar olarak sınıflandırılır.

Unipolar leadlerin ucunda sadece bir kutup mevcuttur (katod) ve pil bataryası ise anod olarak görev yapar. Bipolar leadlerde iki kutup da leadin ucundadır. Uçtaki katodun 10-20 mm proksimalinde anod bulunur. Bilinmesi gereken nokta algılama ve uyarı oluşturma bakımından bipolar ve unipolar leadler arasında önemli fark olmadığı, ancak bazı özellikleri ile birbirlerinden ayrıldıklarıdır. Günümüzde kullanılan leadlerin % 90'dan fazlasını bipolar sistemler oluşturmaktadır.

Unipolar leadlerin elektrod tel gövdesi daha küçüktür ve gövdesi bipolar leadlere göre daha az katıdır. EKG de bipolar leadlerde daha küçük spike oluşumu gözlenirken bu leadler daha büyük spike oluşumuna neden olurlar. Unipolar leadler ekstrakardiyak uyarılara daha duyarlıdır. Elektromanyetik alanlar, yüksek gerilim hatları ile etkileşim sonucu pilin inhibisyonu unipolar sistemlerde daha sıktır. Ayrıca unipolar leadlerin iskelet kası miyopotansiyellerini sense etme ve ekstrakardiyak kas uyarısına neden olmaları daha sıktır. Tüm bu durumlar bipolar sistemlerde daha az görülür.

Uç kısım pacemaker'in işlevinde önemli bir yer tutmaktadır. Miyokardın uyarılması elektrod ucundan kalbe ulaşan elektrik vasıtasıyla olmaktadır. Endokarda temas eden elektrodun ucunda oluşan akımın yoğunluğu ne kadar fazla ise uyarının yayılımı o kadar kolay olmaktadır. Bu nedenle günümüzdeki pillerin büyük çoğunluğunu oluşturan sabit voltajlı sistemlerde elektrod çapı küçüldükçe bu bölgedeki akım yoğunluğu da artmaktadır. Bir başka deyişle, küçük çaplı elektrodlarla miyokard daha kolay ve etkili uyarılabilmektedir. Bunun aksine algılama (sensing) işlevi için büyük yüzeyli elektrotlar daha yararlı ve etkili olmaktadır. Son yıllardaki elektrod uçları karbon veya platin iridyum alaşımından ve poröz yapıdan imal edilmektedir. Bu sayede elektrodun endokard ile temas eden yüzeyi artarken büyüklüğü değişmemektedir. İmplantasyondan sonra elektrodun etrafında oluşan doku reaksiyonu sonucu uyarılması güç bir doku meydana gelir. Bu doku elektrod yüzeyini arttırır. Yüzeyin artması sonucu akım dansitesi azalır. Sonuç olarak eşikte artış olur. Eşik artışı implantasyonun 10-20. günleri arasında maksimum değere ulaşır.

Yaklaşık olarak 1 ayda başlangıçtaki eşik değerinin 2-3 misli bir seviyesinde plato oluşur.

ii. Atrial lead

Sağ atriyal apendiksin yoğun olarak pektinat kas trabekülleri ile kaplı olması, bu bölgeyi atriyal elektrod yerleştirme için uygun kılmaktadır. Bu bölgeye girişin düz elektrot tel ile zor olması nedeniyle J şeklinde, dislokasyonu azaltmak için de ucunda çam ağzına benzer dalımsı çıkıntılar olan modeller geliştirilmiştir. Günümüzde aktif ve pasif sabitlenebilen atriyal elektrod telleri kullanılmaktadır. Bu iki tip sistemde dislokasyon oranının % 1-4 olduğu bildirilmiş olup birbirine belirgin üstünlüğü yoktur³³.

iii. Tek geçişli (Single pass) ventriküler lead

Tek bir elektrot tel ile atriyum ve ventrikül arasında bağlantı sağlayabilen bu sistemde atriyal aktivite algılanmaktadır ve iki odacıklı sisteme benzer bir hemodinami sağlanmaktadır. Bu tip elektrot tellerde atriyal algılama amacıyla distal elektrottan 8-10 cm uzakta, 5-10 mm uzunluğunda iki adet dipol bulunmaktadır. Yerleştirme sırasında atriyal dipolün orta-yüksek atriyal duvara yakın olması uygun bir algılama için gereklidir. Bu tip elektrot teller VDD modunda kalp pilleri için kullanılmaktadır.

iiii. Koroner sinüs

Koroner sinüs elektrot telleri en sık olarak düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği olgularında resenkronizasyon tedavisinde sol ventrikülü uyarmak için kullanılmaktadır. Bu işlem için distal elektrod ucu büyük kardiyak ven boyunca en uç noktaya kadar ilerletilir ve sol ventrikülün uygun bir bölgesine yerleştirilir. Biventriküler uyarı sağlanarak ejeksiyon fraksiyonunda artış ve semptomatik düzelme hedeflenir³⁴.

V. Epikardiyal lead

Torakotomi yapılarak yerleştirilen bu sistemler günümüzde sık kullanılmamaktadır. Tercih edildiği durumlar arasında kardiyak cerrahi uygulanan hastalar, protez triküspit kapak, triküspit atrezisi ve benzeri konjenital kalp hastalıkları, tekrarlayan pil cebi ve/veya elektrot enfeksiyonu, endokardiyal yerleşim için damarsal giriş yeri probleminin olması, endokardiyal yerleşime bağlı ve oral antikoagülana rağmen tekrarlayan pulmoner emboli vakaları.

VI. Elektrod

Kalple temas eden bu bölüm, kalp boşluklarında oluşan elektriksel aktiviteyi algılamak ve bataryadan gelen elektriksel uyarıyı ilgili boşluğa iletmek ile görevlidir. Distal ucun endokarda rahat tutunması için farklı şekillerde tasarımlar mevcuttur. Yüzgeç şeklinde (fined) ve parmaksı çıkıntılı (tined) tipler “pasif sabitleme” yöntemiyle yerleştirilirler. Pasif sabitlenen elektrot tellerinde dislokasyon % 1-2 arasında bildirilmektedir³⁵. Aşağıda şekil 3’ de çeşitli elektrod tipleri görülmektedir.



Resim 2. Çeşitli elektrod tipleri

VII. Konnektör

Elektrod telin jeneratörle bağlantısını sağlayan parçadır. Unipolar konnektörde en uçta tek bir metal parça, bipolar olanda ise ek olarak arkada yer alan halka şeklinde ikinci bir bağlantı parçası bulunur.

Kalıcı Kalp Pilinde Uyarı Biçimleri

Pacemaker kodlama sistemi

NASPE/BPEG (North American Society of Pacing and Electrophysiology /British pacing and electrophysiology group) tarafından 1987’ de oluşturulan kodlama sistemi 5 harften oluşmaktadır ve bütün pil sistemlerini tanımlayabilecek standart bir sınıflama metodu olarak yerleşmiştir³⁶. Beş harfin her biri değişik bir fonksiyon kategorisini temsil etmektedir (Tablo 2).

Tablo 2. NASPE/BPEG kodlama sistemi

I	II	III	IV	V
Uyarılan boşluk	Algılanan boşluk	Algılamaya verilen yanıt	Programlanabilirlik/hız ayarlaması	Antitaşikardi işlevi
0=hiçbiri	0=hiçbiri	0=hiçbiri	0=yok	0=hiçbiri
A=atriyum	A=atriyum	I=inhibisyon	P=basit program	P=pace edebilme
V=ventrikül	V=ventrikül	T=tetikleme	M=çok programlı	S=şok verebilme
D=dual (atriyum ve ventrikülün her ikisi)	D=dual (atriyum ve ventrikülün her ikisi)	D=dual Hem inhibisyon, hem tetikleme	C=iletişim özellikli	D=dual (pacing + şok)
			R=hız ayarlaması	

Kalıcı Kalp Pili Çeşitleri (Modları)

İdeal pil modunu seçmede, hastanın genel fiziksel durumu, ilişkili tıbbi sorunları, egzersiz kapasitesi ve egzersize kronotropik yanıtı önemlidir.

KKP'leri elektrod yerleşimine göre tek odacıklı (single chamber) veya çift odacıklı (dual chamber) olarak sınıflandırılabilirler.

i) Tek odacıklı KKP' leri

Eski tip KKP' leri sadece tek bir kalp odacığını sense yada pace etmek için tasarlanmışlardır. Ventrikül uyarımı, ventriküler bradikardi ve asistollerini önlerken, atriyal pacing izole olarak sinus nod disfonksiyonu ya da AV iletimin sağlam olduğu hasta sinüs sendromunda kullanılır.

a) AOO, VOO ya da DOO (Asenkron kalp pilleri) : Bu üç mod pil; atriyumunu, ventrikülü ya da her iki odacığı birden herhangi bir algılama fonksiyonu olmaksızın sabit hızda uyarırlar. Asenkron KKP'leri artık çok nadiren kullanılırlar. Bu modlar, pil bağımlı hastalarda geçici olarak cerrahi girişim uygulanırken kullanılırlar. Nedeni de, elektrokoter uygulanımı esnasında pilin bunu yanlışlıkla intrinsik kardiyak aktivite zannetmesi ve outputlarını inhibe etmesindedir. Bu ise pil bağımlı hastalarda ciddi bradiaritmi ve asistollere neden olabilmektedir. Bundan dolayı, cerrahi öncesinde KKP' lerinin algılama özelliği kapatılmalı ve asenkron moda alınmalıdır.

b) VVI ya da VVIR: Halen en çok kullanılan KKP modudur (şekil 2). Atriyal olaylar algılanmaz, ventrikülden uyarı algılanır, uyarılır ve ventrikül algılanan vuru nedeni ile inhibe olur. Avantajı sadece tek bir lead gerektirmesidir. Atriyal

aktivitesi kompetan hastalarda AV asenkroni gelişir. Kronotropik yetersizliği olan hastalarda daha belirgin olarak kendini gösteren ve pacemaker sendromu olarak tanımlanan hemodinamik bozulmaya sebep olması nedeniyle bu pil sisteminin tercihinde dikkatli davranılmalıdır. VVIR genelde yavaş ventrikül cevaplı atriyal fibrilasyonlarda endikedir. Eğer sinüs nod fonksiyonu intakt ise, iki odacıklı pacemaker AV senkroniyi sağlamasından dolayı tercih edilmelidir.



Şekil 2. VVI modunda kalıcı kalp pili EKG trasesi

c) AAI ya da AAIR: Atriyum algılanır ve uyarılır ve algılanan atriyal vuru sonrası pil inhibe olur. Bu pil modu sinüs nod disfonksiyonu olan ve AV nod fonksiyonları normal olan hastalarda idealdir.

d) AAT-VVT modları: Bu modda spontan bir ritm algılanır algılanmaz derhal uyarı çıkarılır. Gönderilen bu uyarı atriyum ya da ventriküllerde mutlak refrakter periyoda rastladığı için herhangi bir etkisinin olmayacağı açıktır. Pillerin algılama fonksiyonununun test edilmesinde bu mod yararlı olabilir.

ii) Çift Odacıklı KKP' leri

DDD ya da DDD(R) modu: İki odacıklı KKP'leri atriyum ve ventrikülün her ikisini de algılayıp uyarabildiklerinden fizyolojik pacing özelliği sağlarlar (şekil 3). Sinus ritmi ve normal AV iletim varlığında, sinus hızı programlanan en düşük pace hızından fazla ise ve intrinsik AV iletim de programlanan AV iletimden daha hızlı ise pacemaker total olarak inhibe olabilir. Sinus bradikardisi ve normal AV iletim varlığında, AV interval programlanan AV iletim süresinden hızlı ise, atriyal uyarı vurusu ve devamında intrinsik ventriküler uyarı vurusu gelecektir. Sinus bradikardisi ve gecikmiş ya da tamamen kaybolmuş AV iletim varlığında hem atriyum hemde ventrikül uyarılır. Normal sinus ritmi ve gecikmiş yada kaybolmuş AV ileti varsa ventrikül atriyumla senkron bir şekilde uyarılır. DDD modu normal sinus ritmi olan AV bloklu hastalar için endikedir. Ayrıca DDD, bazı otörler tarafından kardiyoinhibitör komponentli karotid sinus hipersensitivitesinde de endike olarak kabul edilir. DDD(R) modu için ideal hasta grubu ise sinüs nod disfonksiyonu ile beraber AV nodal disfonksiyonu

olan hastalardır. Bu hastalarda AV senkroni ve aynı zamanda adaptiv hız cevabı özelliği sağlanır. DDD(R) modu aynı zamanda sinus nod disfonksiyonu ve normal AV iletimi olan hastalarda da kullanılır.

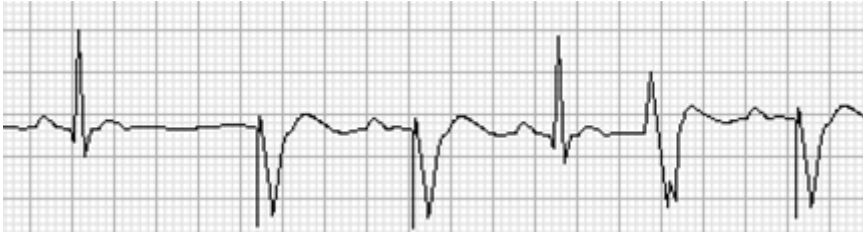
Şekil 3. DDD modunda kalıcı kalp pili EKG trasesi



b) DDI modu: Bu moddaki piller, atriyal ve ventriküler algılama ve uyarma özelliğine sahiptir. Buna karşın pil intrinsik atriyal aktiviteye göre ventrikülü uyarmaz. Herhangi bir atriyal aktivite durumunda, pilin atriyal ve ventriküler outputu susar ve nativ uyarının ventriküle iletimine izin verir³⁷. DDI modunun avantajı, atriyal aktiviteye göre ventrikülü uyarmadığı için atriyal taşiaritmi durumlarında ventrikülü istenmeyen yüksek hızlardan korumasıdır. Ancak otomatik mod değişim özelliği bulunan piller nedeni ile DDI modunun bu avantajı ortadan kalkmıştır.

c) VDD modu: Daha nadir kullanılan bir pil modudur. VDD modunda hem atrium hemde ventrikül algılanırken sadece ventrikül uyarılır^{38,39,40}. VDD modu AV bloklü ancak sinüs ritmi olan hastalarda kullanılabilir. Ancak atriyumun uyarılma imkanı olmadığı için sinüs nod disfonksiyonunda seçilmesi uygun bir model değildir. VDD modundaki KKP'leri klasik olarak tek lead'li olup, özel olarak dizayn edilmiş ve atriyumu algılayan 'yüzen' bir elektrod ile ventrikülü algılayan ve uyaran konvansiyonel diğer bir elektrodu içerir (şekil 4).

Şekil 4. VDD modunda kalıcı kalp pili EKG trasesi



Kalıcı Kalp Pili Endikasyonları

KKP uygulamasının temel amaçları bozulmuş kalp işlevini düzeltip bu şekilde sürmesini sağlamak, yaşam kalitesini yükseltmek ve yaşam süresini uzatmak şeklinde özetlenebilir. KKP endikasyonları hazırlanırken büyük oranda ACC / AHA (American College of Cardiology / American Heart Association)

komitesinin 2008 yılında düzenledikleri KKP ve ICD endikasyonları esas alınır. Tavsiyeler kalıcı veya bazen aralıklı nitelikte olan kardiyak ritm ve ileti bozuklukları ile ilgilidir. Bu ritm ve ileti bozuklukları, ilaç etkisi, enfeksiyon ve miyokard infarktüsünün akut fazı gibi kardiyak uyarı oluşumunu veya iletiyi geçici olarak baskılayan durumlar, elektrolit dengesizlikleri ve endokrin dengesizliklerini içermemektedir. ACC / AHA (American College of Cardiology / American Heart Association) KKP uygulama endikasyonları 2008 Kılavuzu alttaki başlıklar şeklinde özetlenmiştir⁴¹.

- 1- Hasta sinüs sendromu
- 2- Edinsel atriyoventriküler blok
- 3- Kronik bifasiküler-trifasiküler blok
- 4- Akut miyokart enfarktüsü sonrası blok
- 5- Hipersensitif karotis sinüs sendromu ve nörokardiyojenik senkop
- 6- Kalp nakli sonrası bradiaritmi
- 7- Taşiaritmi tedavisi

Kalp pili model seçimi

KKP uygulanması gereken hastalarda çeşitli faktörler dikkate alınarak pil modeli seçimi yapılmalıdır⁴¹. KKP seçiminde dikkat edilmesi gereken noktalar:

- 1) Sinüs düğümünün durumu
- 2) Atrial aritmilerin varlığı: Sık paroksizmal atrial taşikardi, atrial fibrilasyon ve flutter durumlarında özellikle atriyumların pace edilmesi bu aritmilerden koruyucu etki yapmaktadır^{42,43,44,45}. Bu gibi durumlarda iki odacıklı sistemlerin kullanılması yararlı olabilir. Sadece ventriküler pacing uygulanan hastalarda atriyal fibrilasyonun daha sıklıkla geliştiğini bildiren yayınlar mevcuttur^{46,47}.
- 3) AV iletimin durumu (normal antegrad ve retrograd ventriküloatriyal iletim)
- 4) Sol ventrikül işlevleri: Sol ventrikül yetersizliği olanlarda atriyal kontraksiyon uygun zamanlama ile oluşturulduğunda istirahatte daha belirgin olmak üzere bir kardiyak debi artışı oluşturabilmektedir. Optimal AV intervalinin sağlanmasıyla sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarında özellikle düşük ejeksiyon fraksiyonu olanlarda olumlu etkiler olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur⁴⁸.
- 5) Hız yanıtı gerekliliği
- 6) Sinüs ve AV düğümü etkileme olasılığı olan ilaçları kullanma zorunluluğu.

Kalıcı Kalp Pili Hastasının Takibi

Kalıcı kalp pili olan hastaların tümü belirli aralıklarla ve ömür boyu takip edilmelidir. İzlem sürecindeki temel amaç, kalp pilindeki programlanabilen özellikler ile hastanın gereksinimlerini en uygun noktada buluşturmak ve pil ömrünü en uzun olabilecek şekilde programlamaktır⁴⁹. KKP takibi ile ilgili bazı kılavuzlar yayınlanmış olsa da bu kılavuzlar takip sırasında yapılacaklar hakkında detaylı bilgi vermemektedir^{50,51}.

Cihaz yerleştirildikten sonraki 7-10. günde hasta kontrole çağrılmalıdır⁵². Bu ilk kontrolde insizyon ve pil cebi enfeksiyon ve hematoma gibi cerrahi komplikasyonlar açısından kontrol edilmeli, varsa dikişler alınmalıdır. Elektrod performansları değerlendirilmeli ve pilin uygun modda çalıştığından emin olunmalıdır. Bu dönemdeki atriyal ve ventriküler outputları, uyarı ve algılama eşik değerleri ve elektrod impedansları kaydedilmeli; ancak, elektrodların uyarı ve algılama performanslarının stabilleşmesi için yaklaşık iki aylık bir süreye ihtiyaç olduğu akılda tutularak, cihaz yerleştirildiği sırada programlanmış olan uyarı genliği ve algılama değerleri değiştirilmemelidir. İkinci kontrol yerleştirildikten 4 ile 6 Hafta sonra olmalıdır. Bu dönemde artık elektrod algılama ve uyarı performansı stabilleşmiş olacağından, ölçülen uyarı ve algılama eşik değerleri cihazın uyarı ve algılama genlik değerlerinin yeterli programlanmasına kılavuzluk edebilecektir. Bu doğrultuda uygun programlama yapıldıktan sonra tek odacıklı cihazlar için yılda bir kez, iki odacıklı cihazlar için ise yılda iki kez kontrol önerilir⁵³. Batarya ömrünün azaldığı dönemlerde, özellikle pil bağımlı olgularda takip sıklığı artırılmalıdır. Rutin kalp pili kontrolünde yapılması gereken işlemler:

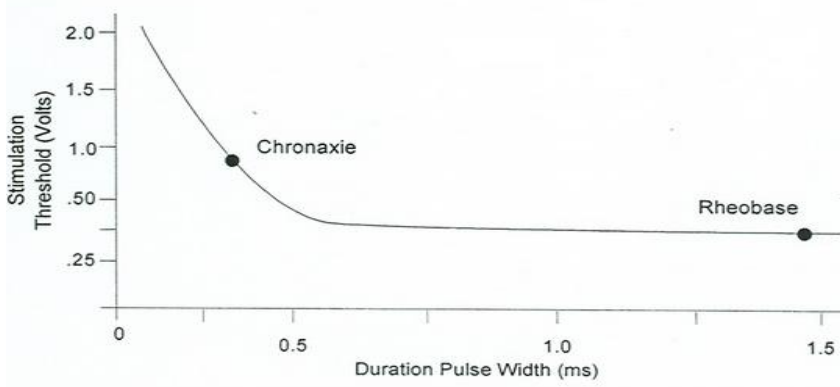
- 1-Öykü ve fizik muayene,
- 2-Bazal durumda ve magnet modunda 12 kanallı elektrokardiyografi kaydı almak,
- 3-Hız, uyarı amplitüdüleri ve uyarı verme sürelerini incelemek,
- 4-Hastanın pil bağımlı olup olmadığını değerlendirmek,
- 5-Batarya ömrünü değerlendirmek,
- 6-Elektrotların algılama eşikleri, uyarılma eşikleri ve direnç ölçümlerini yapmak,
- 7-Pil hafızasında saklanmış bilgileri incelemek,
- 8-İki odacıklı pillerde geriye doğru iletinin varlığını değerlendirmek.

KKP'li Hastada Uyarma Eşiğinin (Capture Threshold) Ölçümü (Eşik Tanımı ve Güç-Süre İlişkisi)

Kalpte ardışık 5 tane uyarı oluşturulabilen en düşük voltaja eşik değeri denir. Eşik değeri belirlenmesinde voltaj ve uyarı süresi en önemli belirteçlerdir⁴⁹. Güç-süre eğrisi bu iki belirteç arasındaki ilişkiyi anlatır ve KKP çalışma prensibi ve programlanmasının temelini oluşturur (Şekil 5). Kalp uyarımının uygun olması için bu eğride kullanılan iki referans noktası mevcuttur. Birinci referans noktası olan **Reobaz** uyarı süresinden bağımsız olarak miyokardı uyarabilen en düşük voltaj değerini ifade eder. Diğer referans noktası olan **kronaksi**, 2 kat reobaz değerindeki uyarı süresi eşliğini tanımlar⁵⁴. Bu iki noktayı birleştiren eğrinin altındaki değerlerde kalpte uyarım oluşmaz. Günümüz atriyal ve ventriküler elektrod tellerde azami etkinlik-asgari enerji sarfiyatı sağlanması ve eşik değerin sabit kalması için uyarı süresinin (**uyarı genliği-pulse width**) 0,2-0,6 milisaniye arasında tutulması hedeflenmiştir⁵⁵. Yapılan bir çalışma sonucunda en çok değişen parametrenin batarya ömrünü etkileyen uyarı genliği olduğu saptanmıştır^{56,57}. Kalp pili yerleştirildikten sonra zaman içerisinde elektrod tel ile temas bölgesi arasında fibrozis gelişmesi nedeniyle güç-süre eğrisinde değişiklik olur^{58,59}. Bu değişiklik nedeniyle kalp uyarımının uygun değerlerinde sapma gerçekleşir. Bu nedenle kalp pili yerleştirildikten sonra bir güvenlik sınırı bırakmak için, ölçülen eşik değerinin 2 katı ölçüt alınarak programlama yapılır. Uyarı süresinin güvenlik payı ise, ölçülen değer 3 katı olarak ayarlanır. Rutin telemetrik kontroller sırasında bu ayarlar tekrar gözden geçirilir ve en uygun voltaj-uyarı süresi belirlenerek pilin enerji sarfiyatı korunur.

Eşik testi ölçümü hastanın kendi hızının 15-20 atım üzerindeki bir uyarı hızında yapılır. Bazal ritmi olmayan hastalarda pilin ayarlı olduğu hızda yapılabilir. Uyarı genliği kademeli olarak azaltılarak ilgili odacıkta uyarılmaya yol açabilen en düşük eşik değeri bulunur. Eşik testinde beklenmeyen yüksek değerlerin sebepleri arasında elektrodun yerinden oynaması, odacık delinmesi, elektrot ile ilişkideki miyokarda yaralanma oluşumu (enfarktüs) ve elektrot kırığı sayılabilir^{60,61}.

Şekil 5. Güç -Süre eğrisi (V:volt, ms: milisaniye).



KKP' de Algılama Eşiğinin (Sensing Threshold) Ölçümü

Algılama eşiği kalp pilinin spontan intrinsik atriyal P ve intrinsik ventriküler R dalgalarını algılamasının bir ölçüsüdür. P ve R dalgalarının algılanabilmeleri için belirli bir amplitüdün üzerinde olmaları gerekmektedir. R dalgası P ile kıyaslandığında daha büyük amplitüdü olduğundan algılanması daha kolay olmaktadır. P ve R dalgalarının amplitüdüleri zaman içerisinde metabolik etkiler, ilaç etkileri veya lead yer değiştirmesi gibi sebeplerden değişiklik gösterebilirler. Bu nedenlerle algılama eşiğinin zaman zaman yeniden ayarlanması gerekebilir. Pil algılama eşiği (ölçüm parametresi mV) ne kadar küçük olursa o derecede küçük boyutlardaki spontan vuruları algılayabilir. Tek odacıklı KKP'de algılama eşiğinin değerlendirilmesi için hastanın spontan kardiyak ritminin ortaya çıkarılması gereklidir. Bu nedenle KKP'nin hızı spontan hızın altında bir değere ayarlanır. Sonraki adım pil algılama eşiğini dereceli olarak yükselterek, pilin intrinsik aktiviteyi algılayamadığı eşik değerini saptamaktır. Duyarlılık değerinin uygun sınırlar arasında programlanması, "aşırı algılama" veya "algılama eksikliği" gibi durumların yol açabileceği pil işlev bozukluğunu engeller⁴⁹.

i. Aşırı algılama (Oversensing)

Bu durumda kalp dışı elektriksel aktiviteler depolarizasyon olarak algılanır ve pil uyarı vermesi gerektiğinde devreye girmez. Unipolar pillerde daha sık olmak üzere göğüs kası miyopotansiyelleri ya da atriyal ve ventriküler kanallarda iletilen bilgilerin birbiriyle karışması nedenler arasında sayılabilir. Düşük olan algılama eşiği yükseltilecek bu durum kontrol altına alınabilir⁴⁹.

ii. Algılama eksikliği (undersensing)

Bu durumda pil intrinsik aktiviteyi algılamadığı için girmemesi gereken durumda devreye girerek uyarı verir⁴⁹. Nedenleri:

- 1- Elektrot ile doku temasının azalması (yerinden ayrılma) ya da elektrot kırığı
- 2- Batarya ömrünün sona ermeye yaklaşması
- 3- Pil algılamasının çok yüksek değerlere ayarlanması
- 4- Metabolik sorunlar (hiperpotasemi, asidoz.), sotalol ve sınıf Ic antiaritmikler

Elektrod direnç (Empedans) ölçümü

KKP sistemlerinde direnç dendiğinde yalnız pil kablosunda değil, biyolojik dokularla birlikte tüm lead-elektrod sisteminde akıma karşı oluşan direnç akla gelir ve bu direnç empedans olarak adlandırılır.

Elektrod direnç değerleri üretici firma ve elektrot modellerine göre değişiklik gösterdiğinden, ölçülen elektrod için belirlenmiş değerler esas alınmalıdır. Yeni takılan bir pilde batarya direnci çoğunlukla 1000 ohm civarındadır. Elektrod direncinde artışa neden olan sebepler ise elektrot kırığı veya açık bir bağlantının olması durumudur. Ölçülen düşük değerler ise elektrodun yerinden ayrılması veya dış tabaka bütünlüğünün bozulmasını akla getirmelidir.

BÖLÜM 2

DIYABETES MELLİTUSUN KARDİYOVASKÜLER SİSTEM ETKİLERİ

i. Diyabetes Mellitus ve Kardiyak Otonom Nöropati

DM; insülin sekresyonu, insülin etkisi veya her ikisindeki bozukluk sonucu gelişen, kronik hiperglisemiyle birlikte karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozukluklarıyla karakterize multipl etyolojiye sahip bir metabolik bozukluk olarak tarif edilir⁶². DM; ağız kuruluğu, susuzluk hissi, polidipsi, poliüri, bulanık görme ve kilo kaybı gibi karakteristik semptomlarla ortaya çıkabildiği gibi, stupor, koma ve etkin tedavinin yokluğunda ölüme kadar götürebilen ketoasidoz ve nonketotik hiperosmolar koma gibi ciddi şekillerde de ortaya çıkabilir. Sıklıkla semptomlar ciddi değildir veya hiç semptom bulunmayabilir. Fakat genellikle tanı konulmadan çok daha önce patolojik ve fonksiyonel değişiklikler başlamıştır^{63,64}.

DM'in uzun dönem komplikasyonları; görme kaybına neden olabilen retinopati böbrek yetmezliğine yol açabilen nefropati, periferik nöropati, otonom nöropati ile birlikte gastrointestinal, genitoüriner ve kardiyovasküler patolojileri içerir. DM da HT ve lipoprotein metabolizması bozuklukları sık görülmekle beraber KAH, periferik arteriyel hastalık (PAH) ve serebrovasküler hastalık insidansında da artış izlenmektedir⁶⁴.

Tip 1 ve tip 2 DM' da azalmış kardiyovasküler otonomik fonksiyonlar artmış mortalite ile ilişkilidir^{65,66}. Otonomik nöropati diyabetin çok az semptom veren, klinik araştırmalarla tespit edilmesi güç ölümcül bir komplikasyonudur.^{67,68}

Otonom sinir sisteminin kardiyovasküler sistem üzerine olan başlıca etkileri kalp hızını, miyokard kontraktilitesini, venöz kapasiteyi ve arteriyel rezistansı düzenlemektir⁶⁹. Diyabetik otonomik nöropati (DOS) gastrointestinal, genitoüriner ve kardiyovasküler sistem gibi birçok sistemi etkileyebilir⁷⁰. Otonomik nöropati tip 1 ve tip 2 DM' da oldukça sıktır ve hastaların %60'dan fazlasını etkilemektedir^{71,72}. Kardiyovasküler otonom nöropati (KON) kalbi ve kalp damarlarını innerve eden otonomik sinir liflerinin hasarlanması sonucu oluşmaktadır ve vasküler dinamik ve kalp hızı kontrolünde anormalliklere neden olmaktadır⁷³.

KON tip 1 DM'de % 17 oranında gelişirken, tip 2 DM hastalarının % 22'sinde görülmektedir. Ayrıca tip 1'lerin % 9'unda, tip 2'lerin de % 12'sinde borderline

disfonksiyon mevcuttur. DM'da KON'nin sonuçları dramatiktir. Onbir çalışmalık bir serinin meta analizi göstermiştir ki: normal kalp hızı değişkenliği olan diyabetiklerin 5,5 yıllık mortalite oranı %5 iken, anormal kalp hızı değişkenliği olanlarda %27'dir^{67,74}.

Otonomik disfonksiyonun en erken belirtisi sinüs nod hızındaki siklik değişiklikler olarak tanımlanan ve sempatik ve parasempatik denge hakkında bilgi veren bir gösterge olarak kabul edilen kalp hızı değişkenliğinin (KHD) azalmasıdır⁷⁵.

KON prevalansı yaş, diyabetin tanısından itibaren geç süre ve zayıf glisemik kontrol ile artmaktadır⁷⁶. Tip 1 DM'da KON gelişimi için risk faktörleri arasında Hba1c düzeyi, hipertansiyon, distal simetrik polinöropati, retinopati ve hiperglisemi bulunmaktadır⁷⁷.

KON'nin ortostatik hipotansiyon, egzersiz intoleransı, artmış intraoperatif labilite, istirahat taşikardisi, sessiz iskemi, ağrısız miyokard infarktüsü ve ventriküler aritmilere neden olduğu düşünülmektedir⁷⁸. KON'nin yol açtığı artmış kardiyovasküler mortalitenin mekanizmaları hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Fakat bu mortalite artışında en çok otonomik denge bozukluğu tarafından presipite edilen fatal ventriküler aritmiler suçlanmaktadır⁷⁹.

ii. Kardiyovasküler Otonom Nöropati Semptom ve Bulguları

1) Kalp hızı değişkenliğinin (KHD) kaybolması: KHD'de azalma KON'nin en erken göstergesidir. KHD' de azalmaya DM, yaş, sigara, obezite gibi risk faktörleri katkıda bulunmaktadır⁸⁰. Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Konseyi (DCCT); 5 yıllık diyabet öyküsü olan hastaların %6.2 ve 9 yıldan uzun süre DM öyküsü olanların ise %12'sinde bu bulguya rastlanmıştır⁷⁴.

Derin inspiryum veya egzersiz sırasında kalp hızı değişkenliğinde yetersizlik olması bir otonom nöropati bulgusudur ve diyabetik olsun ya da olmasın artmış koroner kalp hastalığı riskiyle birlikte.

Avrupa İnsülin Bağımlı Diyabetes Mellitus Komplikasyonları çalışmasının sonucuna göre kalp hızı değişkenliği azalmış erkek hasta grubunda düzeltilmiş QT intervalinde (QTc) uzama görülmüştür⁸¹. QTc' de uzama sağ ve sol sempatik innervasyon arasındaki dengesizliği gösterir. QTc intervalinde uzama olan hastalarda yaşamı tehdit eden kardiyak aritmiler ve ani kalp ölüm riski artmıştır. Miyokardiyal sempatik innervasyonun gösterildiği MIBG gibi tetkikler

sonucunda aritmilere ve mortaliteye zemin hazırlayan faktörün intrakardiyak sempatik aktivitedeki dengesizliğe bağlı olduğu gösterilmiştir^{82,83}.

2) İstirahat taşikardisi: İstirahat taşikardisi ve sabitlenmiş kalp hızı KON' de görülen geç bulgulardır. Kalp hızı bu hastalarda genellikle 90-100/ dk arasında sabitlenmiş olup parasempatik sinir hasarı sempatik sinir sistemi hasarından önce başlayan bireylerde 130 atım/ dk gibi daha yüksek istirahat kalp hızları da görülebilmektedir. Stres, uyku, egzersiz gibi durumlarda kalp hızında değişme olmaması neredeyse tam bir kardiyak denervasyonu göstermektedir^{74,84}.

3) Kısıtlı egzersiz toleransı: Normalde kardiyak outputu (KOP) artıran ve kan akımını iskelet kaslarına yönlendirilen sempatik ve parasempatik cevaplardaki yetmezlik nedeniyle oluşur. Egzersize yanıt olarak verilen kalp hızında artışta azalmaya ve yine kan basıncında ve KOP'da azalmaya neden olur^{85,86,87,88}. KAN bulunan diyabetik hastalarda egzersiz programına başlamadan önce mutlaka gerekli kardiyak stres testleri yapılmalıdır⁸⁹. Bu hastalarda DM' a eşlik eden, KAH, KON, PAH, KBY, dinlenim esnasında EKG anormallikleri varlığında tanı amaçlı stres görüntüleme yöntemlerinin uygulanması gerekmektedir⁹⁰.

4) Kan basıncında anormal sirkadyen patern: Bu hastalarda ortostatik hipotansiyon izlenir. Ortostatik hipotansiyon vücudun dikey hale getirilmesiyle sistolik kan basıncında >30 mmHg ve diyastolik kan basıncında >10 mmHg den fazla düşüş olarak tanımlanmaktadır⁹¹. Bu anormal paternin sempatik vazomotor sinir liflerinin harabiyetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir⁹². Ayrıca azalmış norepinefrin cevabı da kan basıncındaki düşüşün sorumlusu olabilmektedir. İnsülinin hipotansif etkisi, diüretikler ile tedavi gibi diğer faktörlerde ortostatik hipotansiyon oluşumuna katkıda bulunmaktadırlar⁸⁷.

5) Sessiz iskemi / Kardiyak Denervasyon Sendromu: Diyabetik hastalarda subklinik otonom nöropati nedeniyle asemptomatik olabilen koroner kalp hastalığı oranı yüksektir. DM' da EKG de 0,1 mV ST segment depresyonunun görülmesi ile efor anginasının başlaması arasındaki sürenin uzamış olması KON'nin spesifik bir göstergesidir⁹³. Framingham çalışmasına göre diyabetik hastaların %39 da, diyabetik olmayanların %22 de sessiz miyokard infarktüsü (MI) gözlenmiştir⁹⁴. Ulusal Miyokard İnfarktüsü-2 Konseyi 'nin (NRMI-2) yaptığı bir çalışmada MI geçirmiş olan hastaların %33' ü diyabetik hastaydı ve hastaların %32 de göğüs ağrısı bulunmamaktaydı⁹⁵. Sessiz iskeminin mekanizması kompleks olup nedenleri tam olarak anlaşılammıştır. Olası

mekanizmalar arasında artmış angina uyarı eşiği, anginayı tetiklemeyen uyarı eşiğinin altındaki iskemi, afferent otonom nöronların disfonksiyonu sayılabilir⁹⁶. DIAD çalışmasında (asemptomatik diyabetik hastalarda iskeminin tanımlanması) tip 2 DM olan 1123 hastada KON iskeminin güçlü bir öngördürücüsü olarak saptanmıştır⁹⁷.

DM'u olmayan hastalarda akut MI riski sabah en yüksektir. Bu diüurnal varyasyon diabetiklerde değişir. DM'de daha düşük sabah piki ve gece boyunca oluşan infarktüs sıklığında artış görülür. Sabah pikindeki kaybolmanın nedeni KON'si olan hastalarda sempativ vagal dengenin değişmesi ve nokturnal vagal aktivitenin azalmasıdır. Diyabetik bir hastada göğsün herhangi bir yerindeki ağrı başka bir sebep bulunana kadar miyokard orijinli kabul edilmelidir⁷⁴.

iii. Diyabetik Kalpte Miyokardiyal Fibrozis

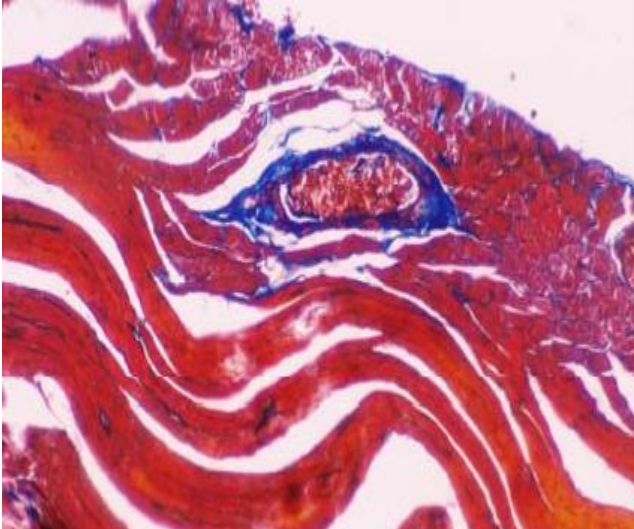
Diyabetik bireyler KAH, HT gibi diğer faktörlerinden bağımsız olarak kalp yetersizliği gelişimi açısından artmış risk altındadırlar. DKP; hipertansiyon, KAH ve kalp kapak hastalığı olmaksızın miyokard işlevinde bozulma şeklinde tanımlanmaktadır^{98,99}. Altta yatan patofizyolojik sürecin ve klinik öneminin daha iyi anlaşılmasıyla DKP günlük pratikte giderek daha fazla fark edilmektedir. Ekstraselüler matrikste protein birikimi, kollajen depolanması, anormal glikolizasyon gibi patolojik faktörler miyokarda da hipertrofiye yol açarak bozulmuş diyastolik kompliyans ve en sonunda da sistolik disfonksiyona neden olur¹⁰⁰. Miyokard dokusu dışında vasküler yapılarda da endotelin bazal laminasında kalınlaşma gibi anormallikler gözlenmektedir¹⁰¹.

İlk defa Rubler ve arkadaşları KAH kanıtı olmadan diyabetli hastalarda kalp yetmezliği birlikteliğini ortaya koymuşlardır¹⁰². DM'e spesifik bu kardiyomyopati Framingham çalışmasında da ele alınmıştır¹⁰³. Diyabetik kalpte görülen mikroskopik değişiklikler arasında endotel hücrelerinin proliferasyonu sonucu daralan damar lümeni, fibrozise bağlı kalınlaşan arteriyel duvar, perivasküler fibrozis, mukopolisakkaritlerin birikimi şeklindedir^{101,104}. Tip 1 ve tip 4 kollajen birikimi daha çok epikardiyal ve perivasküler bölgelerde olmaktadır¹⁰⁵.

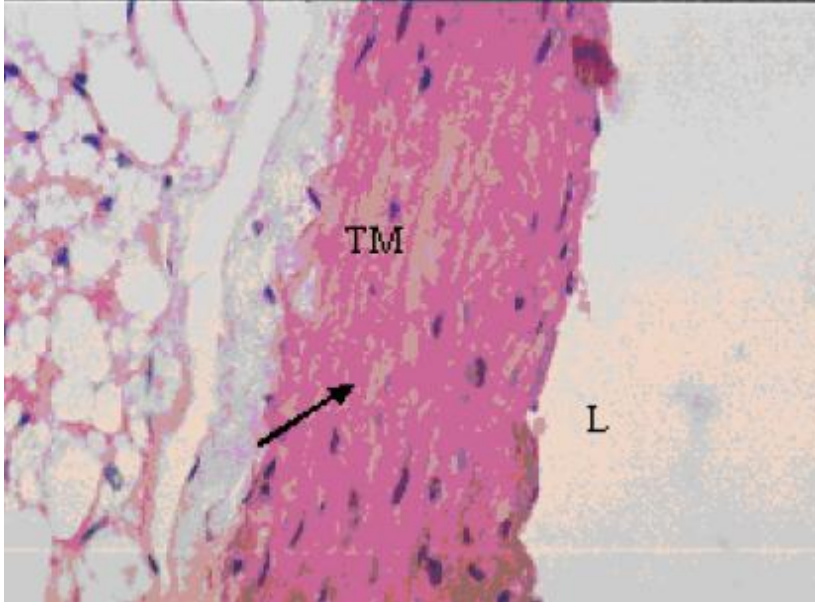
DM' un kronik dönem yanı sıra akut dönemde de dejeneratif değişiklikler ve minimal fibrozis yarattığı streptozotosin ve alloksan ile deneysel DM oluşturulmuş hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Streptozotosin (STZ) veya Alloksanla (Tip I) diyabet oluşturulan hayvan modellerinde â-adrenerjik (â-AR) agonistlerin inotropik ve kronotropik

yanıtlarında azalma olduğu gözlenmiştir^{106,107,108}. STZ enjeksiyonundan hemen sonra diyabetik sıçanlarda en sıklıkla ortaya çıkan bulgu bradikardidir¹⁰⁹. Vagal aktivite artışı, asetilkolinin kronotropik yanıtlarına artmış olan duyarlılık ve azalan sempatik stimülasyon diyabetik kalpte bradikardi oluşmasına yol açmaktadır. Buna ek olarak kalbin elektriksel özelliğindeki ve kalsiyum kullanımındaki değişiklikler ya da miyokardiyal metabolizmadaki bozukluklar da diyabetik bradikardiye neden olabilir¹¹⁰. Ayrıca alloksan uygulanarak DM oluşturulan tavşanlarda 10. haftada mitokondrielerde şişkinlik ve fragmantasyon, mitokondriyal matriks içerisinde elektron yoğun amorf maddelerin varlığı kristolizisin varlığı, sitoplazmada lipid ve glikojen birikimi, sarkoplazmik retikulum dilatasyonu ve dilate sarkoplazmik retikulum içerisinde değişik yoğunluktaki madde birikimi gözlenmiştir¹¹¹.

Ruber ve arkadaşlarından sonra Faktor ve arkadaşlarının ratlar ile yaptığı bir çalışmada DM oluşturulan ratlarda hücresel lipit artışı ve miyofibrinolizis tespit edilmiş ve bu durum arteriolar lümen daralmasına sekonder gelişen iskemi ve iskemiye bağlı olarak gelişen fibrozis ile açıklanmıştır^{112,113}.



Resim 2. Diyabetik kalp kası hücrelerinde perivasküler fibrozis (Heidenhein'in Azan modifikasyonu- orijinal büyütme X 82 .



Resim 3. DM da aort yapısı, tunika mediadaki düz kas hücre çekirdeklerinde azalma. Ok: Düz kas hücre çekirdeği, TM: tunika media, L: Lümen (H-E, orijinal büyütme X164)

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma tek merkezli ve prospektif bir çalışmadır. Çalışmaya başlamadan önce Mersin Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır.

Bu çalışmaya Mersin Üniversitesi Kardiyoloji Bölümünde 12 Aralık 2011 ile 01 Mart 2012 tarihleri arasında mevcut endikasyon gereğince kalp pili uygulanmış 50 adet hasta alındı.

Çalışmaya gönüllü olan hastalar, hastane dosya dokümantasyonunu da içeren ayrıntılı bir özgeçmiş ve klinik değerlendirme yapılarak, yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, KAH, DM varlığı, HT, hiperlipidemi, hipertrigliseridemi (HTG), KBY varlığı (–varsa diyaliz öyküsü) ve antiaritmik ilaç kullanımı açısından sorgulandı. DM'u olan hasta grubu ve DM yanında diğer major kardiyak (kalp yetmezliği, kapak hastalığı) ve non kardiyak hastalıkları olmayan (romatizmal/konnektif doku hastalığı, vb.) kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Çalışmaya 18 yaş altı, kalp yetmezliği olan, kalbin apeksi dışında lokalize sağ ventriküler elektrodu olan, aktif fikse edilmiş elektrodu bulunan ve Vaughan Williams sınıf 1 ve sınıf 3 antiaritmik kullanan hastalar dahil edilmedi.

Çalışmaya VVIR, VDD ve DDDR pacemaker modları alındı. Kullanılan pil elektrodları 52 cm uzunlukta, bipolar, steroid salımlı olup pasif fiksasyon yöntemi ile yerleştirildi.

Çalışmaya alınan hastaların pil ölçümleri Biotronik ve Medtronic firmalarının ICS 3000 implant modüllü programlanabilir pil analizatörleri ile yapıldı. 0., 1. ve 6. aylarda rutin olarak yapılan pil kontrolleri sırasında pil ölçüm parametreleri olan eşik değeri (threshold), empedans, p dalga amplitüdü ve R dalga amplitüdü ölçümleri kaydedildi. Pil uyarı eşiği bazal değeri 0.4 vuru genişliğinde ardışık 5 adet stimulus oluşturan en düşük voltaj olarak tanımlandı. Bazal empedans 400-1000 ohm (Ω), R dalgası > 4 mV, p dalgası ise >2 mV olarak kaydedildi.

Çalışmaya alınan tüm olgulardan bir gece açlığı takiben (8 saat) sabah istirahat halinde biyokimyasal tetkikler ve tam kan sayımları için venöz kan örnekleri alındı. Çalışmaya dâhil edilen tüm olgularda, tam kan sayımı, açlık kan şekeri, Hba1c seviyesi, total kolesterol, TG, LDL, üre, kreatin, K^+ , Na^{++} değerleri kaydedildi.

Diyabetik hastalar, HbA1c değeri > 6,5 olanlar ve daha önce tip 2 diyabet tanısı almış hastalar olarak tanımlandı.

Çalışmaya dahil edilen koroner arter hastaları daha önce stent implantasyonu uygulanmış veya koroner arter bypass greft cerrahisi geçirmiş ya da müdahaleye gerek duyulmamış non kritik damar darlıkları olan (gözle görünür plaklar ve LAD de <%70,CX ve RCA da <%50 stenoz) hasta grupları olarak tanımlandı.

Hastalara ekokardiyografik değerlendirme, ekokardiyografi - ultrason cihazı (Philips HD11 ultrasound system, Bothell, USA) ile yapıldı. Standart ekokardiyografi ile hastaların sistolik miyokardiyal fonksiyonları, duvar hareketleri, duvar kalınlıkları, kalp kapakları, sol ve sağ kalp boşlukları değerlendirildi. Kalp yetmezliği tanısı için sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) < %50 edildi ve bu hastalar çalışmadan dışlandı.

Çalışmada Mersin Üniversitesi Kardiyoloji kliniğinde mevcut endikasyon gereğince KKP implantasyonu uygulanan hastaların implantasyon sırasındaki (bazal=0. ay) ventriküler ve atriyal eşik değerleri, empedansları, P ve R dalga amplitüdüleri kaydedildi. 1. ay ve 6. ay pil ölçümleri hastaların poliklinik kontrolleri sırasında yapıldı. KKP implantasyonu uygulanmış olan hastalar diyabeti olanlar (hasta grubu) ve olmayanlar (kontrol grubu) olarak iki gruba ayrıldı ve her iki grup arasında yukarıda tanımlanan pil ölçümleri arasında zamana bağlı herhangi bir farklılık olup olmadığı karşılaştırıldı.

DM olan ve olmayan hastaların bazal, 1. ve 6. aylardaki ölçümler arasındaki farklılıklarını test edebilmek için tekrarlanan ölçümlü varyans analizi (Repeated measures test) kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir. Analizler SPSS 11.5 ve STATISTICA 7.0 paket programlarından elde edilmiştir. İstatistik anlamlılık olarak $p < 0.05$ alınmıştır.

BULGULAR

Prospektif olarak gerçekleştirilen bu çalışma Mersin Üniversitesi'nde 19 kişiden oluşan diyabetik hasta grubu (yaş ortalaması 70.1, %47,3'ü (9) kadın hasta, %53,7'i (10) erkek hasta) ve 31 kişiden oluşan kontrol grubu (yaş ortalaması 64,3, %41,9 (13) kadın hasta %58,1 (18) erkek hasta) olmak üzere toplam 50 hasta üzerinden gerçekleştirildi.

Hasta ve kontrol gruplarının özellikleri

DM ve kontrol gruplarındaki tanımlayıcı istatistikler (ortalama ve standart sapma) tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3: Hasta ve kontrol gruplarının özellikleri

	DM grubu (n=19)	Kontrol grubu (n=31)	p değeri
Yaş (yıl)	70,1±10,2	64,3±14,8	0,223
Cinsiyet (% kadın)	9(%47,3)	13(41,9)	0,935
KAH	10(52,6)	11(35,4)	0,370
KBY	6(31,5)	6(19,3)	0,521
AKŞ	169,0±72,8	91,7±11,7	0,000
HbA1c	7,3±1,0	6,0±0,3	0,000
VVIR	15(78,9)	21(67,7)	0,595
VDD	10(52,6)	11(35,4)	0,370
DDD	3(15,8)	8(25,8)	0,632

AKŞ: Açlık kan şekeri

Hasta ve kontrol gruplarında bulunan olguların yaş ortalamaları ve gruplara göre cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel bir fark bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

Açlık kan şekeri ve HbA1c değerlerinde gruplar arasında beklendiği üzere istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ($p < 0,001$).

KAH ve KBY açısından her iki grup değerlendirildiğinde gruplar arasında her iki hastalık istatistiksel olarak benzer oranda gözlemlendi (sırası ile $p=0,3$ ve $p=0,5$).

Her iki grup pil modları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi ($p>0,05$).

Pil ölçümlerinin zamana bağlı değerlendirilmesi

Ventrikül empedans ölçümlerinin gruplardaki tanımlayıcı istatistikleri (ortalama ve standart sapma) tablo 4 ve tablo 5' de verilmiştir.

Tablo 4. Ventrikül empedansının gruplar arası karşılaştırılması.

Ventrikül empedans	DM (+) (n=19)	DM (-) (n=31)	P değeri
0.ay	979,56 ± 266,16	910,81 ± 268,45	A.D
1.Ay	835,83 ± 265,41	765,59 ± 141,14	A.D
6.Ay	806,67 ± 264,80	749,25 ± 123,28	A.D

AD: Anlamlı değil.

Tablo 5.ventrikül empedansının zamana bağlı karşılaştırılması

İkili empedans ölçümlerinin karşılaştırılması	İkili karşılaştırmalara ait p değeri	İnteraksiyon P değeri
0. ay - 1. ay	<0,001	0,948
1. ay - 6. ay	0,936	
0. ay- 6. ay	<0,001	

Tablo 4 ve tablo 5' e göre, ventrikül empedans parametresi incelendiğinde diyabet ve kontrol grubunda empedans değerlerinin implantasyondan sonra giderek düştüğü gözlemlenmektedir. Gruplar arası (diyabet olan ve olmayanlar) empedans ortalamaları 0. ay (bazal), 1. ay ve 6. aylarda karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p= 0,278$), fakat; diyabet olup olmamasına bakılmaksızın tüm hastalar değerlendirildiğinde tekrarlanan ölçümler arasında farklılıklar anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Farklılıklar incelendiğinde ise 0. aydaki ölçüm ile 1. Aydaki ölçüm ortalamaları arasında fark anlamlı ($p<0,001$) ve ayrıca bazal ölçümleri ile 6. Aydaki ölçümler arasındaki farklılıklar anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Gruplar arasında interaksiyona bakıldığında diyabet interaksiyonu anlamlı değildir. Yani

ortalamlar bakımından diyabet olan ve olmayanlar arasında gözlenen farklılıklar zamana göre farklılık göstermemektedir ya da tekrarlanan ölçümler arasında gözlenen farklılıklar diyabet olup olmamaya göre değişmemektedir.

Ventriküler eşik değer ölçümlerinin gruptaki tanımlayıcı istatistikleri (ortalama ve standart sapma) tablo 6 ve tablo 7' de verilmiştir.

Tablo 6. Ventrikül eşik değerinin gruplar arası karşılaştırılması

Ventrikül eşik değeri	DM (+) (n=19)	DM (-) (n=31)	P değeri
0.ay	0,56±0,22	0,63 ± 0,22	A.D
1.ay	0,57±0,19	0,60 ± 0,13	A.D
6.ay	0,61±0,21	0,81 ± 1,14	A.D

Tablo 7. Ventrikül eşik değerinin zamana bağlı karşılaştırılması

İkili eşik değer ölçümlerinin karşılaştırılması	İkili karşılaştırmalara ait p değeri	İnteraksiyon P değeri
0. ay - 1. ay	A.D	0,696
1. ay - 6. ay	A.D	
0. ay- 6. ay	A.D	

Ventrikül eşik değerlerine bakıldığında DM grubu ve kontrol grubunda ventriküler eşik değerlerin 0. aydan sonra giderek arttığı saptandı. Fakat diyabetik grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında her iki grup arasında eşik değer açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p=0,33$). Yine tekrarlanan ölçümler değerlendirildiğinde 0. ay, 1. ay ve 6. ayların karşılaştırmasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,6$). Gruplar arasında interaksiyona bakıldığında diyabet interaksiyonu anlamlı değildi ($p=0,69$).

P dalga amplitüd ölçümlerinin gruptaki tanımlayıcı istatistikleri tablo 8' de verilmiştir.

Tablo 8. P amplitüd bazal ölçümünün gruplar arası karşılaştırılması

P amplitüd	DM (+) (n=19)	DM (-) (n=31)	P değeri
0. ay	2,00 ± 0,00	3,27 ± 1,18	0,014

P amplitüd parametresi için tekrarlanan ölçümler dikkate alınmadan diyabet olan ve olmayanlar arasında bazal p amplitüd değerleri bakımından farklılık anlamlı bulundu ($p=0,014$).

Tablo 9. R amplitüd değerlendirilmesi

R amplitüd	DM (+) (n=19)	DM (-) (n=31)	P değeri
0. ay	12,01 ± 3,09	9,93 ± 1,35	0,025

Diyabet ve kontrol grubunun R amplitüd değerleri tekrarlanan ölçümlere bakılmaksızın sadece bazal değerleri karşılaştırıldığında diyabetik grupta R amplitüd bazal değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık mevcuttu ($p= 0,025$).

Tablo 10. Atriyum empedansının gruplar arası karşılaştırılması

Atriyum empedans	DM (+) (n=19)	DM(-) (n=31)	P değeri
0. ay	816,67±76,38	824,63± 228,04	A.D
1. ay	753,33±45,09	688,50 ± 132,37	A.D
6. ay	710,00±62,45	681,25 ± 124,03	A.D

Tablo 11. Atriyum empedansının zamana bağlı karşılaştırılması

İkili atriyal empedans ölçümlerinin karşılaştırmaları	İkili karşılaştırmalara ait p değerleri	İnteraksiyon P değeri
0.ay- 1. ay	0,0004	0,576
1.ay -6.ay	0,0011	
0.ay- 6.ay	1,000	

Tablo 10 ve 11' e göre, atriyum empedansının ventrikül impedansında olduğu gibi her iki grupta pil implantasyonu sırasında en yüksek, sonrasında giderek düştüğü görülmekteydi. Diyabet ve kontrol grubunun ölçümleri genel olarak karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0,77$). Tekrarlanan ölçümler incelendiğinde ise 0.-1. Ay ile 0.- 6. Ay ölçümleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak bulundu (her ikisinde $p<0,001$). Gruplar arasında interaksiyona bakıldığında diyabet interaksiyonu anlamlı değildi. Yani ortalamalar bakımından diyabet olan ve olmayanlar arasında gözlenen

farklılıklar zamana göre farklılık göstermemekte ya da tekrarlanan ölçümler arasında gözlenen farklılıklar diyabet olup olmamaya göre değişmemekteydi ($p=0,57$).

Tablo 12. Atriyum eşik değerinin gruplar arası karşılaştırılması

Atriyum eşik değeri	DM (+) (n=19)	DM(-) (n=31)	P değeri
0. ay	0,60±0,10	0,58 ± 0,23	A.D
1. ay	0,60±0,17	0,56 ± 0,14	A.D
6. ay	0,53±0,15	0,53 ± 0,13	A.D

Atriyal eşik değerlerine bakıldığında diyabet ve kontrol grubunda atriyal eşik değerlerin 0. aydan sonra sonra giderek azaldığı saptandı. Fakat diyabetik grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında her iki grup arasında eşik değer açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p=0,82$). Yine tekrarlanan ölçümler değerlendirildiğinde 0.,1. ay ve 6. aylar karşılaştırmasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,18$). Gruplar arasında diyabet açısından interaksiyon açısından fark yoktu ($p=0,90$).

TARTIŞMA

DM günümüzde kardiyovasküler hastalıkların oluşumu için major bir risk faktörü olarak kabul edilmekte ve artan yaşla beraber önemli bir mortalite nedeni olarak sayılmaktadır. Diyabetli hastalarda KAH, kardiyomiyopati ve sol ventrikül hipertrofisi en sık karşılaşılan kardiyovasküler komplikasyonlar olmakla birlikte yaşlı popülasyonda artan sıklıkta görülen kardiyak iletim defektleri ön plana çıkmaktadır¹¹⁴.

Diyabetik hastada kardiyak ileti sistemi defekti oluşumundaki etyolojik faktörler henüz kesin olarak saptanmamıştır. Etiyolojide iskemik kalp hastalıklarının daha ön planda olduğu tahmin edilmekle beraber mikroanjiopati ve artmış kolinerjik aktivitenin rol oynayabileceği düşünülmektedir¹¹⁵.

Mohaved MR ve arkadaşlarının 2005' de yayınladıkları retrospektif bir çalışmada DM in kardiyak ileti sisteminde defekte yol açtığı saptanmış ve yapılan çoklu analizlerde AV tam blok ile diyabet arasındaki ilişkinin KAH veya konjestif kalp yetmezliğinden bağımsız olduğunu göstermişlerdir^{116,117,118}. DM ile atriyoventriküler (AV) tam blok arasındaki ilişkinin sebebi tam olarak bilinmese de diyabetin en önemli komplikasyonlarından biri olan KON ve metabolik bozuklukların bu ilişkiyi açıklayabileceği düşünülmüştür. KON diyabetin en çok korkulan kardiyovasküler komplikasyonlarından biri olup, sempatik ve parasempatik sinir sistemini etkilemesi sebebiyle kalp hızında değişkenliğe, ortostatik hipotansiyona, sessiz iskemiye ve ani kardiyak ölümle sonuçlanabilen ölümcül kardiyak aritmilere neden olan bir durumdur^{114,119}

Mohaved MR' nin 2007' de yayınladığı bir başka çalışmada DM' nin kardiyak ileti sisteminde sağ dal bloğu, bifasiküler blok ve yüksek dereceli AV blok gibi defektlere yol açtığı saptanmıştır¹¹⁴. Yapılan bu analizler ışığında kalıcı kalp pili implantasyonu prevalansının diyabetik hasta gruplarında daha fazla olduğu görülmüş ve diyabette yaşamı tehdit eden kardiyak ileti defektlerinin daha erken dönemde tanımlanması ile ani ölüm riskinin azaltılabileceği konusunda görüş bildirilmiştir¹²⁰.

Diyabetin kardiyovasküler sisteme etkisi üzerine yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda, DM un kronik dönemde miyokardiyal fibrozise bağlı kardiyak disfonksiyona neden olduğu bilinmektedir¹²¹. Diyabet oluşturulmuş ratlar

üzerinde yapılan bir çalışmada sol ventrikülde hiperinsülinemi ve hipergliseminin muhtemel etkisi ile Transforming Growth Factor $\beta 1$ 'in (TGF- $\beta 1$) arttığı ve bunun da kardiyak fibrozis'e neden olduğu gösterilmiştir¹²². Yine diyabetin miyokardiyal doku üzerine etkisini göstermek üzere yapılan bir başka çalışmada diyabetik ölü ratlardan alınan miyokardiyal doku kesitleri patolojik olarak incelenmiş, sonuç olarak miyokardiyal nekrozis ve fibrozisin biventriküler olarak geliştiği, fakat sağ ventrikülde gelişen fibrozisin sol ventriküle göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir¹²³.

Pil ömrü genellikle pil implantasyonu ile pil bataryasının tükenmesi arasındaki interval olarak tanımlanmaktadır¹²⁴. Kalbin patolojik veya histolojik özelliklerine ek olarak pil implantasyonu sonrasında bir kısmı ayarlanabilen ve hasta takibinde de değerlendirilebilen parametreler bataryanın ömrünü etkilemekte ve erken batarya değişimine neden olabilmektedir. Kalp pili bataryasının ömrünü etkileyen parametreler; pulse genişliği ve çıkış voltajı (V amplitüd) başta olmak üzere pil çalışma modu, atriyal ve ventriküler eşik değeri ve atriyal- ventriküler empedans olarak sayılabilir¹²⁵. Bu faktörlerin ideal biçimde ayarlanması ile cihazın ortalama ömrü 4 yıl kadar uzatılabilmektedir¹²⁶. Ortalama ömrü 5-10 yıl arasında olan kalp pilleri için bu sürenin önemli olduğu şüphesizdir. Yapılan çalışmalarda yüksek empedanslı pil leadleri olan hastaların bataryasının daha uzun süre görev yapabildiği gösterilmiştir¹²⁷.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalara bakıldığında; diyabetin eşik değer, empedans ve diğer ölçüm parametrelerine olan etkisini araştıran herhangi bir çalışma saptanmamıştır. Sadece yapılan birkaç çalışmada LVEF' nin lead empedansı üzerine olan etkisi üzerinde durulmuştur^{128,129}. Yine 2012 de yapılan bir çalışmada KAH' nin ciddiyetinin empedans ve ventriküler eşik değer üzerine olan etkisi araştırılmış ve empedans ile KAH' nin ciddiyeti arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır¹³⁰. Biz çalışmamızda DM' nin, pil implantasyonu sırasında ve sonrasındaki 1. ay ve 6. Ay takiplerinde ölçülen ventriküler ve atriyal eşik değer, empedans, P ve R dalga amplitüd ve V amplitüd ölçümleri üzerine olan etkisini araştırmayı hedefledik.

Çalışmamızda Aralık 2011 ile Mart 2012 tarihleri arasında kliniğimizde kalıcı kalp pili implantasyonu yapılmış toplam 50 hasta prospektif olarak incelendi ve her iki grup arasında pil ölçümleri zamana bağlı olarak karşılaştırıldı. Sonuç olarak diyabetik hasta grubunda bazal p ve R dalga

amplitüdlerinde diyabetik olmayan gruba göre farklılık gözlenirken, ventriküler ve atriyal empedans ile ventriküler ve atriyal eşik değer açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Pil implantasyonu sonrasında ve belirli aralıklarla yapılan takipler sırasında ölçülen empedans değerleri incelendiğinde çeşitli klinik patofizyolojik faktörlerin empedansı etkilediği saptanmıştır¹³¹. Schuchert ve arkadaşlarının kalp pili takılan hastaların implantasyon esnasındaki empedans ölçümleri ile hastaların klinik özellikleri arasındaki ilişkiyi değerlendirdiği bir çalışmada; empedans düşüklüğünün kalp hastalığı olan (KAH, kalp kapak hastalığı, kardiyomyopati vb.) hastalarda daha yaygın olduğu saptanmıştır¹³². Çalışmamızda, kalp hastalıklarının yanı sıra diyabetik kardiyomyopatide gözlenen miyokardiyal fibrozise bağlı olarak pil empedansının etkilenebileceği düşüncesinden yola çıkarak yaptığımız empedans takiplerinde her iki grupta da empedansın düştüğü, fakat gruplar arasında empedans düşüklüğü açısından anlamlı farklılık olmadığını gözledik. Bu sonucun diyabetik hastalarımızdaki kontrol altına alınmış glukoz değerlerinden ve gruplar arasında komorbidite açısından farklılığın olmamasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Çünkü bilindiği üzere DKP glisemik kontrolün derecesine bağlıdır. Bunun yanısıra, hastada iskemik kalp hastalığı olmaksızın gelişen kardiyomyopati, yine hipergliseminin kontrol altına alınması ile düzeltilebilmektedir¹³³. Ayrıca kontrolsüz kan glukoz seviyesi olan hastalarda görülen gecikmiş yara iyileşmesinin bizim çalışmamızdaki kontrollü glukoz seviyesi olan hastalarda görülmemiş olması da gruplar arasında benzer sonuçların görülmüş olmasına sebep olabilir.

Kalp pili eşik değeri, implantasyon sonrasında ilk 24 saat içinde artış göstermekte, 1 hafta içinde maximum seviyeye ulaşmakta ve 2-6 hafta sonrasında kademeli bir düşüş göstererek sabit bir değere ulaşmaktadır. Kronik eşik değer bazal ölçümden daha yüksek ancak her zaman pik yaptığı seviyeden daha düşük bir değerde olmaktadır¹³⁴. KKP eşik değerinin akut değişiklikler yanı sıra; çeşitli fizyolojik ve farmakolojik faktörler sonucu değişim gösterdiği bilinmektedir⁶⁷. 1967 yılında 71 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde, özellikle hiperglisemide (600 mg/dl) ve hiperkalemide eşik değer %60 arttığı bulunmuştur. Bu durumdan yola çıkarak DM veya KBY olan hastalarda anormal glukoz değerleri ve elektrolit anormallikleri olması dolayısıyla pilin voltajının

geniş bir güvenlik aralığında olması gerektiği önerilmiştir⁶⁷. Ayrıca geçmiş çalışmalar incelendiğinde eşik değerlerin kalp yetmezliği ve iskemik kalp hastalıklarının yanında hipotiroidizm ve amiloidoz gibi sistemik hastalıklarda da artış gösterdiği bildirilmiştir^{135,136,137,138}. Diyabette eşik değerlerin zamana bağlı değişim gösterip göstermediğini incelediğimiz çalışmamızda ventriküler eşik değerlerin her iki grupta da benzer olduğu gözlemlendi. Daha önceki çalışma ile sonuçlarımız arasında korelasyon bulunamadı. Bu durumun çalışmamıza alınan diyabetik hasta grubumuzdaki glukoz seviyelerinin normal olması ve yine hastalarımızda elektrolit anormalliklerinin olmamasının sonucu olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca her ne kadar komorbidite açısından gruplar benzer olsa da diyabetik hasta popülasyonunda çok sık rastlanan sessiz iskemik alanlar dışındaki normal miyokard dokusuna sahip bölgelere elektrot yerleştirilmiş olmasına bağlı eşik değer değişim göstermemiş olabilir. Gelecekte DM ile ventriküler eşik değer arasındaki ilişkiyi ortaya koyacak daha geniş çaplı araştırmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Pil implantasyonu sonrasında p dalga amplitüd ölçümlerinde gözlenen akut değişiklikler daha önce yapılan birkaç çalışmada gösterilmiştir^{139,140}. İmplantasyon sırasında ölçülen bu parametre doğru bir lead pozisyonu belirlemek açısından önem taşımaktadır. Endokaviter atriyal sinyal olarak tanımlayabileceğimiz p amplitüdü; egzersiz, solunum, postüral değişiklikler, valsalva manevrası, elektrot biyointerferansı ve ilaç alımı gibi birçok fiziksel faktörden etkilenmektedir¹⁴¹. Bu faktörler dışında implante edilen lead'in yüzeyine, şekline, uyardığı alanda canlı miyokard dokusunun olup olmasına ve empedansa bağlı olarak da değişim göstermektedir¹⁴². Doğru alana yerleştirilen elektrodun oluşturduğu atriyal kaviter sinyal optimal pil fonksiyonunun sağlanması dışında AV senkronizasyonun kaybının ve aritmik olaylar ile sonuçlanabilecek algılama kusurunun gelişiminin önlenmesinde, ayrıca pacemaker sendromu ile pacemaker ilişkili taşikardilerin gelişiminin önlenmesinde önemlidir¹⁴¹. Günümüze kadar yapılan çalışmalara bakıldığında; kardiyovasküler hastalıkların p amplitüde herhangi bir etkilerinin olup olmadığı henüz araştırılmadığı görülmektedir. Daha önceki çalışmalarda p dalga amplitüdünün fiziksel faktörler dışında yaşa bağlı, küçük fakat sabit bir düşüş gösterdiği gösterilmiş ve bu durum ileri yaşta görülen sağ atriyumdaki yapısal değişikliklere ve yine yaşla artan atriyal fibrilasyon gelişim riskine

bağlanmıştır^{143,144,145}. Bizim çalışmamız bu konuda yapılan ilk araştırma niteliğindedir. Çalışmamızdaki DM grubu ile kontrol grubu arasında tekrarlanan ölçümlere bakılmaksızın değerlendirilen p dalga amplitüdünün bazal ölçümlerde DM olan grupta daha düşük olarak gözlenmesi bu durumun olası nedenlerini düşündürmeye zorlamıştır.

Birinci olarak daha önce bahsedildiği gibi, diyabetik ratlarda sağ ventriküler fibrozisin daha fazla gözlendiği bildirilmiştir¹⁴⁶. Yine deneysel hayvan modelleri ile yapılan bir başka çalışmada diyabet oluşturulmuş ratların sağ atriyumunda intertisyel fibrozisin daha fazla ve konneksin 40 ekspresyonunun daha düşük olduğu saptanmıştır¹⁴⁷. Biz, çalışmamızda gözlenen p dalga amplitüdündeki bazal değerlerin kontrol grubuna göre daha düşük oluşunun sebebinin sağ atriyumda gelişen dejeneratif değişiklikler ve miyokardiyal fibrozise bağlı olabileceğini düşündük.

İkinci olarak; diyabetin kalpte nedeni tam olarak bilinmeyen mekanizmalar ile ileti sisteminde dal blokları ve yüksek dereceli AV blok gibi defektlere yol açtığı bilinmektedir⁵. Bu defektlerin yanı sıra Wasada ve arkadaşlarının yayınladığı bir vaka bildiriminde diyabeti veya insülin rezistansına bağlı olarak hiperinsülinemisi olan dört hastada sinüs nod disfonksiyonunun geliştiği bildirilmiş, nedenini hiperinsülinemiye bağlı aşırı exprese edilen Na / K ATP az enziminin sodyumu hücre dışına çıkarması ve hücrenin sürekli olarak hiperpolarize kalması nedeniyle sinüs nod otomatisitesinin bozulması olarak göstermişlerdir¹⁴⁸. Yine sinüs nod hastalığına bağlı ve sinüs nod disfonksiyonu olmadan farklı endikasyonlar gereğince kalıcı kalp pili uygulanacak hastaların karşılaştırıldığı bir başka çalışmada implantasyon sırasında ölçülen p dalga amplitüdü sinüs nod hastalığı olan grupta daha düşük olarak bulunmuştur¹⁴⁴. Her iki yayının verileri ile çalışmamızda bulduğumuz diyabetik gruptaki p amplitüd verilerini korele ettiğimizde, bu düşüklüğün uzun süredir DM' nin olmasına bağlı gelişen sinüs nod disfonksiyonuna sekonder olduğu düşünülebilir.

Sağ ventrikülün apeksine veya en alt kısmına yerleştirilen lead ancak düşük eşik değer ve yüksek R dalga amplitüdü oluşturduğunda optimal pozisyonda kabul edilmektedir¹⁴⁹. R dalga amplitüdünü etkileyen faktörler arasında kullanılan elektrod tipi, elektrodun pozisyonu ve canlı miyokard dokusuna teması sayılabilir¹⁴⁹. DON gelişen hastalarda EKG de erken dönemde

görülen parametrelerden biri de yükselmiş R amplitüd değerleridir ve uzamış QTc ile beraber yüksek R amplitüd değeri kardiyovasküler hastalık gelişim riskinin erken dönem öngördürücüleridirler¹⁵⁰. Diyabetik ratlar üzerinde kardiyak otonom disfonksiyonu ortaya çıkarmak için kontrol grubuyla karşılaştırmalı yapılan bir çalışma sonucunda diyabetik ratlarda artmış R amplitüd değerleri görülmüştür. Hiperglisemi, tip 2 diyabetli hastalarda sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkilidir¹⁵¹. R amplitüdünde görülen bu yükselme sol ventrikül kütlesinde artışa yol açabilir ve bu patolojik hipertrofi miyokardiyal hasarlanma ve fibrozis ile sonuçlanabilir^{152,153}. Biz çalışmamızda diyabetli hasta grubu ile kontrol grubunun R amplitüdlarını karşılaştırdık ve sonucumuz daha önce yapılmış olan çalışma ile benzer özellik taşımaktaydı. DM' li hasta grubumuzda R amplitüd seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak normalden daha yüksek bulundu. Yine çalışmadakine benzer olarak DM grubunda sol ventrikül hipertrofisi mevcuttu. Mevcut sonuca dayanarak DM' li hastalarda implantasyon esnasında daha yüksek R amplitüd seviyesi belirlenmesi gerektiğini söyleyebiliriz.

SONUÇ

Sonuç olarak; çalışmamızda diyabetin p ve R dalga amplitüdlerine olan etkisi dışında empedansa ve eşik değere herhangi bir etkisinin olmadığı gözlemlendi.

Çalışmamızda p amplitüd değerleri diyabette düşük, R amplitüd değerleri ise yüksek olarak gözlemlendi.

P dalga amplitüd düşüklüğü ve R amplitüd değerlerinin yüksek olması, DM olmasına bağlandı.

Diyabetik hastalarda yüksek R dalga amplitüd değeri gözlenmesi nedeniyle bu hastalarda KKP implantasyonu sırasında daha yüksek değerlerde R amplitüd seviyesinin aranması gerektiği sonucuna varılmıştır.

KISITLILIKLAR

Bu çalışmada kalıcı kalp pili olan diyabetik hastalarda pil ölçüm parametrelerinin zaman bağımlı değişimi incelendi. Gelecekte diyabet ile bu parametreler arasında ilişkiyi daha detaylı olarak inceleyecek geniş çapta araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızdaki en büyük kısıtlılığımız hasta sayımızın yetersiz olması idi. Ayrıca prospektif bir çalışma olması yanında takip süresinin limitli olması bir diğer kısıtlılığımızdı.

KKP implantasyonu yapılmış olan hastalardan oluşan kontrol grubunda yaşlı hasta populasyonunun ağırlıklı olarak fazla olması ve bu hastalarda da diyabet olmasa da başka komorbiditelerin görülmesi sebebiyle çalışmamızda saf bir kontrol grubu oluşturulamadı. Bu durumda diğer bir kısıtlılığımızı oluşturmaktaydı.

Bunların dışında diyabetik hasta popülasyonunda KON varlığının tanısal testler ile desteklenmemesi de bir diğer kısıtlılık olarak belirlendi.

KAYNAKLAR

1. King H, Aubert RE, Herman WH: Global burden of diabetes, 1995-2025. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414- 31.
2. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP) *Diabetes Care* 2002; Sep 25 (9): 1551-6.
3. Connery LE, Coursin DB. Assessment and therapy of selected endocrine disorders. *Anesthesiol. Clin North America* 2004; Mar; 22 (1): 93-123. Review.
4. Johnstone MT, Nesto R. Diabetes mellitus and heart disease. In: Pickup JC, Williams G, editors. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 975- 98
5. Mohammad-Reza Movahed, Mehrtash Hashemzadeh and M. M Jamal. Increased Prevalence of Third-Degree Atrioventricular Block in Patients With Type II Diabetes Mellitus, *Chest* 2005 ;128;(26)11-261
6. Payzın S. Kardiyak Pacemaker. Genel bilgiler ve pacemaker' lı kalpte hemodinami. İstanbul: Argos tıbbi yayıncılık. 2008. p. 3-31
7. Mond HG. Pacing leads. In: Kusumato FM, Goldschlager NF, editors. *Cardiac pacing for the clinician*. Philadelphia: Williams&Wilkins; 2001. p.3-40.
8. Tıkız H. Kalıcı kap pilleri ve elektrodlar. In: Oto A, Aytemir K, et al. Editors. *Kalıcı kalp pilleri ve implante edilebilir defibrilatörler*. Ankara: Erkem tıbbi yayıncılık: 2006.p.3-18.
9. Shandling AH, Castellanet MJ, Thomas LA, Mulvihill DF, Feuer JM, Messenger JC. Variation in P wave amplitude immediately after pacemaker implantation: possible mechanism and implications for early programming. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1989 Nov;12 (11):1797-805.
10. Atlee JL. Cardiac pacing and electroversion. In: Kaplan JA, editors. *Cardiac Anesthesia*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders;1999. p. 959-89
11. Zoll PM. Resuscitation of the heart in ventricular standstill by external electric stimulation. *N Engl J Med* 1952; 247: 768-771

12. 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
13. Thevent A, Hodges MD, Lillehei CW: The use of a myocardial electrode inserted percutaneously for control of complete atrioventricular block by an artificial pacemaker. *Dis. Chest* 1958; 34: 621
14. Elmqvist R, Senning A. Implantable pacemaker for the heart. In: Smyth CN, ed. *Medical Electronics: Proceedings of the Second International Conference on Medical Electronics, Paris, 24–27 June 1959*. London, UK: Iliffe & Sons; 1960:253–254..
15. Senning A. Cardiac pacing in retrospect. *Am J Surg.* 1983;145:733–739.
16. Chardack WM, Gage AA, Greatbatch W. A transistorized, self-contained, implantable pacemaker for the long-term correction of complete heart block. *Surgery.* 1960; 48: 643–654.
17. Zoll PM, Frank HA, Zarsky LRN, Linenthal AJ, Belgard AH. Long-term electric stimulation of the heart for Stokes-Adams disease. *Ann Surg.* 1961;154:330 –346.
18. Parsonnet V. Permanent transvenous pacing in 1962. *PACE Pacing Clin Electrophysiol.* 1978; 1: 265–268.
19. Parsonnet V, Myers G, Zucker IR, Lotman H. The potentiality of the use of biologic energy as a power source for implantable pacemakers. *Ann N Y Acad Sci.* 1964; 111: 915–921.
20. Castellanos A, Lemberg L, Jude JR, Berkovits BV. Repetitive firing occurring during synchronized electrical stimulation of the heart. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1966; 51: 334 –340.
21. Rogel S, Zoll PM, Parsonnet V, Nathan DA, Sowton E, Escher DJW, Lagergren H. Fixed rate implanted pacemaking. *Israel J Med Sci.* 1967; 3:270 –278.
22. 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.
23. Parsonnet V, Gilbert L, Zucker IR, Asa MM. A plan for the treatment of complete heart block and Stokes-Adams syndrome with an intracardiac

- dipolar electrode and a permanent implantable pacemaker. *Angiology*. 1963;14: 343–348.
24. Littleford PO, Parsonnet V, Spector SD. Method for the rapid and atraumatic insertion of permanent endocardial pacemaker electrodes through the subclavian vein. *Am J Cardiol*. 1979; 43:980 –982.
 25. Bernstein AD, Parsonnet V. Survey of cardiac pacing and defibrillation in the United States in 1993. *Am J Cardiol*. 1996;78:187–196.
 26. 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.
 27. Taylor JA, Morillo CA, Eckberg DL, Ellenbogen KA. Higher sympathetic nerve activity during ventricular (VVI) than during dual chamber (DDD) pacing. *J Am Coll Cardiol* 1996 ; 28 (7) :1753-8.
 28. Funke HD. Eighteen months of clinical experience with the implantable optimized sequential stimulator (OSS) proceed of VI world symposium Cardiac pacing. CL Meere (ed), 1979.
 29. Tyers FO, Brownlee RR. A multiparameter telemetry system for cardiac pacemakers ed: Varriale P, Naclerio EA, eds. *Cardiac Pacing: A Concise Guide to Clinical Practice*. Philadelphia, Pa: Lea & Febiger; 1979: 349 – 368.
 30. Parsonnet V, Bernstein AD. Cardiac pacing in the 1980s: Treatment and techniques in transition. *J Am Coll Cardiol*. 1983; 1: 339 –354.
 31. Kirk Jeffrey, PhD; Victor Parsonnet, MD. *Cardiac Pacing, 1960–1985. A Quarter Century of Medical and Industrial Innovation* *Circulation* 1998;97;1978-1991 57-22.
 32. Oto A, Aytemir K, Çeliker A, Köse S, Özin B. *Kalıcı kalp pilleri ve implante edilebilir defibrilatörler*. Birinci baskı, Ankara: Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi, 2006.
 33. Mond HG, Hua W, Wang CC. Atrial pacing leads: the clinical contribution of steroid elution. *PACE* 1995;1601-1608.
 34. Yu CM, Fung WH, Lin H et al. Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003; 91: 684–688.

35. Gammage MD, Marshall HJ, Harris JI. Five year experience with polyurethane, passive fixation, steroid eluting leads (abs.). PACE 1998;842.
36. Wang P, Mc Fie J, Homoud M. Modes of pacemaker function. In: Kusumoto F, Goldshlager N, editors. Cardiac Pacing for the Clinician. Lippincott Williams and Wilkins 2001; 61-90.
37. Floro J, Castellanet M, Florido J et al. DDI: A new mode for cardiac pacing . Clin.Prog. Pacing and Electrophysiol. 1984, 2: 255.
38. Varialle P, Pilla AG, Tekriwal M. Single lead VDD pacing system. PACE 1990; 13: 757-766.
39. Longo E, Catrini V. Experience and implantation techniques with a new single pass lead VDD pacing system. PACE 1990; 13: 927-936.
40. Curzio G et. Al. A multicenter evaluation of single pass lead VDD pacing system. PACE 1991; 14: 434-442.
41. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Freedman RA, Gettes LS, Gillinov AM, GregoratosG, Hammill SC, Hayes DL, Hlatky MA, Newby LK, Page RL, Schoenfeld MH, Silka MJ,Stevenson LW, Sweeney MO, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Buller CE,Creager MA, Ettinger SM, Faxon DP, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura RA, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Tarkington LG,Yancy CW. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device -Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities. A Report of The American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/ AHA / NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) Developed in Collaboration With the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. Circulation 2008;117:e350-e408.
42. Rosenquist M. Cardiac pacing in atrial fibrillation. Olsson sb et.al (eds) atrial fibrillation: Mechanisms and theapeutic strategies. Futura publ co, Armonk NY, 1994, p.237.
43. Öncül A, Nişancı Y, Özsaruhan Ö, et al. Tek veya iki odacıklı, hız cevabı olan ve olmayan, kalıcı pacemaker uygulanan hastalarda kronik atrial

- fibrilasyon sıklığı (abs). Ulusal Kardiyoloji Kongresi özet kitabı. 1994, p.282.
44. Levine PA, Seltzer JP. AV universal (DDD) pacing and atrial fibrillation. Clin prog. in pacing and electrophysiol 1983; 1: 275-281.
 45. Aksöyek S, Övünç K, Kabakçı G, et.al. Kalp pili yerleştirilen hastalarda atriyal fibrilasyon gelişme oranı. Türk Kardiyoloji Derneği arş.1994; 22: 84-86.
 46. Rosenqvist M, Brandt J, Schüller H. Atrial versus ventricular pacing in sinus node disease: A treatment comparison study. Am Heart J 1986; 111: 292-296.
 47. Andersen HR, Thuesen I, Bagger JP. et al. Prospective randomised trial of atrial versus ventricular pacing in sick sinus syndrome. Lancet 1994; 344: 1523-1528.
 48. Kültürsay H, Can L, Soydaş C, et al. Atrioventriküler interval değişikliklerinin sol ventrikül diyastolik fonksiyonu üzerine olan etkileri. T Klin. Kardiyoloji 1994; 7: 148-151.
 49. Sutton R. Guidelines for pacemaker follow up. Report of a British Pacing and Electrophysiology Group (BPEG). Heart 1996; 76: 458-68.
 50. Fraser JD , Gillis AM, Irwin ME, et al. Guidelines for pacemaker follow-up in Canada: A consensus statement of the Canadian working group on cardiac pacing. Can J Cardiol 2000; 16: 355–63.
 51. Hayes DL , Naccarelli GV, Furman S, et al. NASPE training requirements for cardiac implantable electronic devices: selection, implantation and follow-up. Pace Clin Electrophysiol 2003; 26: 1556–62.
 52. Winters SL, Packer DL, Marchlinski FE, Lazzara R, Cannom DS, Breithardt GE, Wilber DA, Camm AJ, Ruskin JN; Consensus statement on indications, guidelines for use, and recommendations for follow-up of implantable cardioverter defibrillators. North American Society of Electrophysiology and Pacing North American Society of Electrophysiology and Pacing. Pacing Clin Electrophysiol. 24: 262-9, 2001.
 53. Barold S, Stroobandt RX, Sinnaeve AF. Cardiac Pacemakers-step by step –An Illustrated guide, Futura – Blackwell Publishing, Massachusetts, 1st edition 2004.

54. Irnich W. The Cronaxie time and Its Practical Importance. *Pace Clin. Electrophysiol* 1980; 3:292-301.
55. Erdinler I, Akyol A, Okmen E, et al. Long term follow-up of pacemakers with and autocapture pacing system. *Jpn Heart J* 2003; 43: 631–41.
56. Crossley GH, Gayle DD, Simmons TW, Haisty WK, Bailey JR, Davis-O'Brien K et al. Reprogramming pacemakers enhances longevity and is cost-effective. *Circulation* 1996; 94: (II) 245–7.
57. Senaratne J, Irwin ME, Senaratne MPJ. Expected vs actual pacemaker longevity differences between manufacturers. *Circulation* 2004;110: 346.
58. Stokes K, Bornzin G. The electrode-biointerface. In: Barold SS, ed. *Modern Cardiac Pacing*. Mount Kisco, NY: Futura Publishing Co; 1985: 33–77.
59. Anderson JM. Mechanisms of inflammation and infection with implanted devices. *Cardiovasc Pathol*. 1993; 2:33S– 41S.
60. Silveti MS, De Santis A, Grovale N, Grutter G, Baccharini A, Drago F. Ventricular pacing threshold variations in the young. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30: 175–81.
61. Preston TA, Fletcher RD, Lucchesi BR, Judge RD. Changes in myocardial threshold. Physiologic and pharmacologic factors in patients with implanted pacemakers. *Am Heart J*. 1967; 74: 235-242.
62. Laakso M. Tip 2 diyabetin epidemiyolojisi ve tanısı. Goldstein BJ, Wieland-Müller D (Eds.). (Çeviri: Akman AC). *Tip 2 Diyabet*. İstanbul: AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti; 2004:1-2.
63. World Health organization, Department of noncommunicable Disease Surveillance: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of WHO consultation, WHO Publ. Geneva 1999.
64. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*;2004 Jan;27 Suppl: 1:S5-S10.
65. Orchard TJ, Stevens LK, Forrest KY, Fuller JH. Cardiovascular disease in insulin dependent diabetes mellitus: similar rates but different risk factor in US compared with europe. *Int. J Epidemiol* 1998;27: 976-983.

66. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AL, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta analysis. *Diabetes care* 2003; 26: 1895-1901.
67. Vinik AL, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 1553-1579.
68. Reichard P, Jensen Urstad K, Ericson M, Lindblad LE. Autonomic neuropathy- A complication less pronounced in patients with type 1 Diabetes mellitus who had lower blood glucose levels. *Diabetic Medicine* 2000; 17: 860-866.
69. Vinik AL, Zola BE. The Effects of Diabetic Autonomic Neuropathy on the Cardiovascular System, *Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease*, London, Current Science, pp:159-171, 1995.
70. American Diabetes Association and American Academy of Neurology: Report and recommendations of the San Antonio Conference on diabetic neuropathy (Consensus Statement). *Diabetes* 37: 1000–1004, 1988.
71. Bellavere F, Balzani I, De Masi G, et al. Power spectral analysis of heart rate variations improves assesment of diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes* 1992; 41: 633-640.
72. Torry JP, Niskanen LK, Mantisaari MJ et al. Occurence, predictors and clinical significance of autonomic neuropathy in NIDDM. Ten year fallow up from the diagnosis. *Diabetes* 1996; 45: 308-315.
73. Schumer MP, Joyner SA, Pfeifer MA. Cardiovascular autonomic neuropathy testing in patients with diabetes. *Diabetes Spectrum* 1998; 11: 227-231.
74. Vinik AI, Erbas T. Recognizing and threating diabetic autonomic neuropathy. *Cleveland Clinic Journal of medicine* 2001; 68 (11): 928-944.
75. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab. Rev.* 1994; 10: 339-383.
76. Ziegler D, Zentai C, Perz S, Rathmann W, Haastert B, Meisinger C, Lowel H. Selective contribution of diabetes and other cardiovascularrisk factors to cardiac autonomic dysfunction in the general population. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006; 114: 153–159.

77. Witte DR, Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Kempler P, Fuller JH. Risk factors for cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* . 2005 ; 48 : 164 –171.
78. Burger AJ, Weinrauch LA, D' Elia JA, Aronson D. Effect of glycemic control on heart rate variability in Type 1 diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *Am J Cardiol* 1994; 84: 687-691.
79. Weston PJ, Gill GV. Is undetected cardiac autonomic dysfunction responsible for sudden death in type 1 diabetes mellitus? The death in bed syndrome revisited. *Diabet Med*. 1999; 16: 626-631.
80. Ziegler D, Zentai C, Perz S, Rathmann W, Haastert B, Meisinger C, Lowel H. Diminished heart rate variability (HRV) and prolonged QTc interval, but not increased QT dispersion (QTD) are predictors of mortality in the diabetic population. *Diabetes* . 2004; 53 (suppl 2): A57.
81. Veglio M, Borra M, Stevens LK, Fuller JH, Perin PC. The relation between QTc interval prolongation and diabetic complications The EURO DIABIDDM Complications Study Group. *Diabetologia* 1999; 42 : 68 –75.)
82. Stevens M, Dayanikli F, Raffel D, Allman K, Standford T, Feldman E, Wieland D, Corbett J, Schwaiger M. Scintigraphic assessment of regionalized defects in myocardial sympathetic innervation and blood flow regulation in diabetic patients with autonomic neuropathy. *J Am Coll Cardiol* . 1988; 31 : 1575 –1584.
83. Suarez GA, Clark VM, Norell JE, Kottke TE, Callahan MJ, O' Brien PC, Low PA, Dyck PJ. Sudden cardiac death in diabetes mellitus: Risk factors in the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76: 240 –245.
84. Ewing DJ, Clarke BF. Diabetic autonomic neuropathy: Present insights and future prospects. *Diabetes Care* . 1986 ; 9 : 648 –665.
85. Vinik A, Erbaş T, Pfeifer M, Feldman M, Feldman E, Stevens M, Russell J. Diabetic autonomic neuropathy. In: Porte D Jr, Sherwin RS, Baron A, ed. *Ellenberg & Rifkin in Diabetes Mellitus*. 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2003: 789 -804.
86. Kahn JK, Zola B, Juni JE, Vinik AI. Radionuclide assessment of left ventricular diastolic filling in diabetes mellitus with and without cardiac autonomic neuropathy. *J Am Coll Cardiol*. 1986; 7: 1303 –1309.

87. Vinik A, Erbas T. Neuropathy. In: Ruderman N, Devlin JT, Schneider SH, Kriska A, eds. *Handbook of Exercise in Diabetes*. 2nd ed. Alexandria, Va: American Diabetes Association; 2001: 463 –496.
88. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—200. *Diabetes Care*. 2006; 9 (suppl 1): S4 –S42.
89. Colberg S, Swain D. Use of heart rate reserve and rating of perceived exertion to prescribe exercise intensity in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003; 26: 986 –990.
90. Albers AR, Krichavsky MZ, Balady GJ. Stress testing in patients with DM: Diagnostic and prognostic value. *Circulation*. 2006; 113: 583 –592.
91. Position paper. Orthostatic hypotension, multiple system atrophy (the Shy Drager Syndrome). *J Auton Nerv Syst*. 1996; 58: 123 –124.
92. Low PA, Walsh JC, Huang CY, McLeod JG. The sympathetic nervous system in diabetic neuropathy. A clinical and pathological study. *Brain*. 1975; 98: 341 –356.
93. Ambepityia G, Kopelman PG, Ingram D, Swash M, Mills PG, Timmis AD. Exertional myocardial ischemia in diabetes: a quantitative analysis of anginal perceptual threshold and the influence of autonomic function. *J Am Coll Cardiol*. 1990; 15: 72 –77.
94. Margolis JR, Kannel WS, Feinleib M, Dawber TR, McNamara PM. Clinical features of unrecognized myocardial infarction—silent and symptomatic. Eighteen year follow-up: the Framingham study. *Am J Cardiol*. 1973; 32: 1 –7.
95. Canto JG, Shlipak MG, Rogers WJ, Malmgren JA, Frederick PD, Lambrew CT, Ornato JP, Barron HV, Kiefe CI. Prevalence, clinical characteristics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. *JAMA* 2000; 283: 3223 –3229.
96. Shakespeare CF, Katritsis D, Crowther A, Cooper IC, Coltart JD, Webb-Peploe MW. Differences in autonomic nerve function in patients with silent and symptomatic myocardial ischaemia. *Br Heart J*. 1994; 71: 22 –29.
97. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Wittlin SD, Heller GV, Filipchuk N, Engel S, Ratner RE, Iskandrian AE. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic

- diabetic subjects: The DIAD study. *Diabetes Care*. 2004; 27: 1954 – 1961.
98. Zoneraich S. Unravelling the conundrums of the diabetic heart diagnosed in 1876. Prelude to genetics, *Can J Cardiol* 1994; 10: 945-950.
 99. Spector K.S. Diabetic cardiomyopathy, *Clin Cardiol*. 1998; 21; 885-887.
 100. Uusitupa M.I, Mustonen J.N., Airaksinen K.E. Diabetic heart muscle disease, *Ann Med* 1990; 22: 377-386.
 101. Gherasim L, Tasca C, Havriliuc C, Vasilescu C. A morphological quantitative study of small vessels in diabetic cardiomyopathy, *Morphol Embryol (Bucur)*. 1985; 35: 191-195.
 102. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu Y.Z, Kumral T, Branwood A.W, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis, *Am J Cardiol*.1972; 30: 595-602.
 103. Fein F.S, Sonnenblick E.H. Diabetic cardiomyopathy, *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 255-270.
 104. Nunoda S, Genda A, Sugihara N, Nakayama A, Mizuno S, Takeda R. Quantitative approach to the histopathology of the biopsied right ventricular myocardium in patients with diabetes mellitus, *Heart Vessels* 1985; 1: 43-47.
 105. Shimizu M, Umeda K, Sugihara N et al. Collagen remodelling in myocardia of patients with diabetes, *J Clin Pathol* 1993; 46: 32-36.
 106. Karasu, C, Öztürk, Y, Altan, N, Yıldızoğlu-Arı N, İkişler C and Altan, V.M. “Thyroid hormones mediated effect of insulin on alloxan diabetic rat atria” *Gen. Pharmacol*. 1990; 21: 735–740.
 107. Yu Z, McNeill J.H. Altered inotropic responses in diabetic cardiomyopathy and hypertensive-diabetic cardiomyopathy *J. Pharmacol. Exp. Ther* 1991; 257: 64–71.
 108. Gando S, Hattori Y, Akaishi Y, Nishihira J and Kanno M. “Impaired contractile response to beta AR stimulation in diabetic rat hearts: Alterations in beta ARs- G proteinadenylate cyclase system and phospholamban phosphorylation” *J. Pharmacol. Exp. Ther* 1997; 282: 475–484.

109. Yamamoto J, Nakai M. Coronary hemodynamics in diabetic spontaneously hypertensive rats. *Clin. Exp. Hypertension*. 1990;12: 325-342.
110. Tomlinson KC, Gardiner SM, Hebden RA and Bennett T. Functional consequences of streptozotocin-induced diabetes mellitus, with particular reference to the cardiovascular system. *Pharmacol. Rev.* 1992; 44 (1): 103-150.
111. Bahçeci S, Canoruç N, Nergiz Y, Söker S, Gökalp D, Akbalık ME, Tutuş Y. Alloksan İle Oluşturulan Deneysel Diyabetin Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Akut Etkilerinin Işık Mikroskopik Düzeyde İncelenmesi. *Dicle Tıp Dergisi* 2007; 34 (2) : 111-115.
112. Factor S.M, Minase T, Bhan R, Wolinsky H, Sonnenblick E.H. Hypertensive diabetic cardiomyopathy in the rat. Ultrastructural features, *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1983; 398: 305-317.
113. Factor S.M, Minase T, Cho S, Fein F, Capasso J.M, Sonnenblick E.H. Coronary microvascular abnormalities in the hypertensive-diabetic rat. A primary cause of cardiomyopathy? *Am J Pathol* 1984; 116: 9-20.
114. Mohaved MR. Diabetes as a risk factor for cardiac conduction defects: a review. *Diabetes Obes Metab* .2007;9 (3) :276-81.
115. Carrier GO, Edwards AD, Arousta RS. Colinergic supersensitivitiy and decreased number of muscarinic receptors in atria from short term diabetic rats. *J Mol Cell Cardiol* 1984; 16: 963.
116. Ziliotto G. Total atrio-ventricular block arising in the course of diabetic acidosis which resolved completely after 3 months of insulin therapy [in Italian]. *Cardiol Prat* 1966; 17: 199–206.
117. Bugaro L, Malipiero S. On a case of complete atrioventricularblock associated with diabetic acidosis returned to sinusrhythm with compensation of the diabetic process [in Italian].*Friuli Med* 1967; 22: 652–660.
118. Ohmae M, Rabkin SW. Hyperkalemia-induced bundle branch block and complete heart block. *Clin Cardiol* 1981; 4: 43–46
119. Maser R, Lenhard M, De Cherney G. Cardiovascular autonomic neuropathy: the clinical significance of its determination. *Endocrinologist*. 2000; 10: 27–33.

120. Podlaha R, Falk A. The prevalence of diabetes mellitus and other risk factors of atherosclerosis in bradycardia requiring pacemaker treatment. *Horm Metab Res Suppl.* 1992; 26: 84-7.
121. Johnstone MT, Nesto R. Diabetes mellitus and heart disease. In: Pick up JC, Williams G, editors. *Joslin' s Diabetes Mellitus.* 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 975- 98.
122. Mizushige K, Yao L, Noma T, et al. Alteration in left ventricular diastolic filling and accumulation of myocardial collagen at insulinresistant prediabetic stage of a type II diabetic rat model. *Circulation* 2000;101:899– 907.
123. Vein S, Benjamin E, Zola BM, Stephan M., , Frederick F. Cardiac pathology in the hypertensive diabetic rats. *American Journal of Pathology* 1989; 134 (5):1159-1166.
124. Ribeiro AL, Rincon LG, Oliveira BG, Mota CC, Pires MT. Enhancing longevity of pacemakers through reprogramming. Underutilization and cost-effectiveness. *Arg Bras Cardiol* 2001; 76: 437-44.
125. Stokes KB, Kay GN. Artificial electric cardiac pacing. In: Ellenbogen KA, Kay GN, Wilkoff BL, editors. *Clinical Cardiac Pacing.* Philadelphia; WB Saunders: 1995. p 1-37.
126. Trohman RG, Kim MH, Pinski SL. Cardiac pacing: The state of the art. *Lancet* 2004; 364:1701–1719.
127. Berger T, Roithinger FX, Antretter H, Hangler H, Pachinger O, Hintringer F. The Influence of High Versus Normal Impedance Ventricular Leads on Pacemaker Generator Longevity. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 2003; 26 (11) : 2116-2120.
128. Stambler BS, Ellenbogen KA, Liu Z, Levine P, Porter TR, Zhang X. ROVA Trial Investigators. Serial changes in right ventricular apical pacing lead impedance predict changes in left ventricular ejection fraction and functional class in heart failure patients. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005 ; 28: 50-3.
129. Schuchert A, Van Langen H, Michels K, Meinertz T. Low stimulation impedance in pacemaker patients with cardiac diseases. The Thera Pacemaker Study Group. *Dtsch Med Wochenschr* 1996; 121: 1046-9.

130. Tandoğan I, Yetkin E, Guray Y, Aksoy Y, Sezgin AT, Ozdemir R, et al. Distribution of coronary artery lesions in patients with permanent pacemakers. *Anadolu Kardiyol Derg* 2002; 4: 279-83.
131. Hansen Laske TG, Vincent SA, Skadsberg ND, Laizzo PA: High pacing impedances: Are you overtorquing your leads? *PACE*, 30: 1076-82, 2007.
132. Kaftan A. H. Kalp Yetersizliği Etiyolojisi. Editörler Kozan Ö. Zoghi M. A' dan Z' ye Kalp Yetersizliği. *Güneş Tıp Kitabevi* 2010;5:49-56.
133. Bellodi, G., Manicardi, V., Malavasi, V., Veneri, L., Bernini, G., Bpssini, P., Distefano, S.,Magnanini, G., Muratori, L., Rossi, G., Zuarini, A. "Hyperglycemia and prognosis of acute myocardial infarction in patients without diabetes mellitus" *Am. J. Cardiol* 1989; 64: 885–888.
134. Timothy W. Smith, Jane Chen, and Laurence M. Epstein. Implantable Devices for the Treatment of Cardiac Arrhythmia. Grossman 6 th edition, Section VI: Special Catheter Techniques 2000;22 1-29.
135. Schuchert A, Aydın MA, Israel C, Gaby G, Paul V. Atrial pacing and sensing characteristics in heart failure patients undergoing cardiacresynchronization therapy. *Europace* 2005; 7: 165-9.
136. Tse HF, Yu C, Paul VE, Boriani G, Schuchert A, Del Ojo JL, et al. Effect ofleft ventricular function on long-term left ventricular pacing and sensing threshold. *J Interv Card Electrophysiol* 2003; 9: 21-4.
137. Apstein CS, Deckelbaum L, Mueller M, Hagopian L, Hood WB Jr. Graded global ischemia and reperfusion. Cardiac function and lactate metabolism. *Circulation* 1977; 55: 864-72.
138. Emilsson K, Oddsson H. , Allared M, Brorson L. An Unusual Cause of High Threshold Values at Pacemaker Implantation. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 1997; 20(2): 366–367.
139. Brandt J, Attewell R, Fåhraeus T, Schüller H. Acute atrial endocardial P wave amplitude and chronic pacemaker sensitivity requirements: Relation to patient age and presence of sinus node disease. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1990;13(4):417-24.
140. Michael de Buitleur, MD, William H. Kou, MD, Stephen Schmaltz, MPH, and Fred Morady, MD. Acute Changes in Pacing Threshold and R- or P-

- Wave Amplitude During Permanent Pacemaker Implantation. *The American Journal Of Cardiology* 1990; 65: 999-1003.
141. Romanò M, Spinelli A, Grieco A. Spontaneous daily variability of atrial sensitivity: A study with an implanted DDD pacemaker 2001; 77(2): 287-291.
 142. Adams T. The electrode-biointerference: Sensing. In: Barold S, Mugica J editors, *New perspectives in cardiac pacing*, Mount Kisco, NY: Futura Publishing, 1988, pp.17-25.
 143. Nowak B, Misselwitz B. On behalf of the Expert Committee 'Pacemaker', Institute of Quality Assurance Hessen Effects of increasing age onto procedural parameters in pacemaker implantation: results of an obligatory external quality control program. *Europace* 2009; 11: 75-79.
 144. Brandt J, Attewell R, Fahraeus T, Schuller H. Acute atrial endocardial P wave amplitude and chronic pacemaker sensitivity requirements: relation to patient age and presence of sinus node disease. *PACE* 1990; 13: 417–24.
 145. Wiegand UKH, Potratz J, Bode F, Schneider R, PetersW, Bonnemeier H et al. Age dependency of sensing performance and AV synchrony in single lead VDD pacing. *PACE* 2000; 23: 863–9.
 146. Fein FS, Cho S, Zola BE, Miller B, Factor SM. Cardiac pathology in the hypertensive diabetic rat. Biventricular damage with right ventricular predominance. *Am J Pathol.* 1989;134(5):1159-66.
 147. Watanabe M, Yokoshiki H, Mitsuyama H, Mizukami K, Ono T, Tsutsui H. Conduction and refractory disorders in the diabetic atrium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012; 303 (1): 86-95.
 148. Tirapattur PR, Ram JL, Standley PR, Sowers JR. Regulation of Na⁺, ATPase gene expression by insulin in vascular smooth muscle cells. *Am J Hypertens* 1993; 6: 626.
 149. Schuchert A, Bornhoff S, Meinertz T. Low pacing thresholds of ventricular pacemaker leads: Not a marker for large R-wave amplitudes and high impedance values. *Z Kardiol.* 1995; 84(12):971-6.

150. Christensen PK, Gall MA, Major-Pedersen A, Sato A, Rossing P, Breum L, Pietersen A, Kastrup J, Parving HH: QTc interval length and QT dispersion as predictors of mortality in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Scand J Clin Lab Invest* 2000, 60(4):323-332.
151. Goraksha-Hicks P, Rathmell JC: TGF-beta: A new role for an old factor. *Dev Cell* 2009, 17(1):6-8.
152. Fukui S, Fukumoto Y, Suzuki J, Saji K, Nawata J, Shinozaki T, Kagaya Y, Watanabe J, Shimokawa H. Diabetes mellitus accelerates left ventricular diastolic dysfunction through activation of the renin-angiotensin system in hypertensive rats. *Hypertens Res* 2009, 32(6):472-480.
153. Seferovic PM, Lalic NM, Seferovic JP, Jotic A, Lalic K, Ristic AD, Simeunovic D, Radovanovic G, Vujisic-Tesic B, Ostajic MU. Diabetic cardiomyopathy: Old disease or new entity? *Srp Arh Celok Lek* 2007, 135(9-10):576-582.

SİMGELER VE KISALTMALAR

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

DM: Diyabetes Mellitus

KKP: Kalıcı Kalp Pili

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

KAH: Koroner Arter Hastalığı

HT: Hipertansiyon

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

ICD: İmplante Edilebilir Defibrilatörler

LVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu

MI: Miyokardiyal İnfarktüs

mV: Milivolt

PAH: Periferik Arter Hastalığı

DOS: Diyabetik Otonom Nöropati

DKP: Diyabetik Kardiyomiyopati

KON: Kardiyak Otonom Nöropati

KHD: Kalp Hızı Değişkenliği

EKG: Elektrokardiyografi

STZ: Streptozosin

a-Adr.: alfa adrenerjik

HTG: Hipertrigliseridemi

AV: Atriyoventriküler

QTc: Düzeltilmiş QT intervalı

ACC/ AHA: American College of Cardiology / American Heart Association

NASPE/BPEG: North american society of pacing and electrophysiology /British pacing and electrophysiology group

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa No
Resim 1. Batarya ve elektronik devre sistemi	15
Şekil 1. Elektrod telin komponentleri	15
Resim 2. Çeşitli elektrod tipleri	18
Şekil 2. VVI modunda kalıcı kalp pili EKG trasesi	20
Şekil 3. DDD modunda kalıcı kalp pili EKG trasesi	21
Şekil 4. VDD modunda kalıcı kalp pili EKG trasesi	21
Şekil 5. Güç –Süre eğrisi	25
Resim 2. Diyabetik kalp kası hücrelerinde perivasküler fibrozis	31
Resim 3. Diyabetes Mellitus' ta aort yapısı	32

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Elektrod tel sınıflaması	15
Tablo 2. NASPE / BPEG kodlama sistemi	19
Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarının özellikleri	35
Tablo 4. Ventrikül empedansının gruplar arası karşılaştırılması	36
Tablo 5. Ventrikül empedansının zamana bağlı karşılaştırılması	36
Tablo 6. Ventrikül eşik değerin gruplar arası karşılaştırılması	37
Tablo 7. Ventriküler eşik değerin zaman bağımlı karşılaştırılması	37
Tablo 8. P amplitüd bazal ölçümünün gruplar arası karşılaştırılması	37
Tablo 9. R amplitüd bazal ölçümünün gruplar arası değerlendirilmesi	38
Tablo 10. Atriyum empedansının gruplar arası karşılaştırılması	38
Tablo 11. Atriyum empedansının zamana bağlı karşılaştırılması	38
Tablo 12. Atriyum eşik değerinin gruplar arası karşılaştırılması	39