

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**PACEMAKER BATARYA REPLASMANI YAPILAN HASTALARDA
CEP YAPIŞIKLILIĞI İLE BİYOKİMYASAL PARAMETRELER
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. İlkin GULİYEV

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Kocaeli 2020

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PACEMAKER BATARYA REPLASMANI YAPILAN HASTALARDA
CEP YAPIŞIKLILIĞI İLE BİYOKİMYASAL PARAMETRELER
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. İlkin GULİYEV

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ayşen AĞAÇDİKEN AĞIR

Ana Bilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Ayşen AĞAÇDİKEN AĞIR

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Etik Kurul Uygunluk Onayı

Tarih:27/11/2019 Karar No: KÜ GOKAEK 2019/20.09 Proje No:2019/337

Kocaeli 2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
ÇİZELGELER DİZELGESİ.....	vi
ÇİZİMLER DİZELGESİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Kardiyak implante edilebilir cihazların tipleri.....	2
2.1.1 Kalıcı Kalp Pilleri	3
2.1.2 İmplant edilebilir kardiyoverter defibrilatörler	14
2.1.3 Kardiyak resenkronizasyon tedavisi	17
2.2 Kalıcı Kalp Pili Olan Hastaların Takibi	19
2.3 Kalıcı Kalp Pilleri ile İlişkili Sorunlar	20
2.4 Yara İyileşmesi.....	25
2.4.1 Yara İyileşmesi Tipleri.....	26
2.4.2 Yara İyileşmesi Fazları.....	28
2.4.3 Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler.....	31
3. METOD VE YÖNTEM	32
3.1 Araştırma Tasarımı	32
3.2 Araştırma Düzeni ve Popülasyon.....	32
3.2.1 Dahil Edilme Kriterleri	32
3.2.2 Dışlama Kriterleri.....	32
3.3 Araştırma Protokolü ve Uygulanan Girişimler.....	33
3.4 Sonlanım Ölçütleri.....	33
3.6 Tanımlamalar.....	34
4. BULGULAR	36

5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	47
7.ÖZET	49
8. SUMMARY	50
9.KAYNAKLAR DİZİNİ	52
10.EK: Etik Kurul Onay Formu	58



TEŞEKKÜR

Öncelikle asistanlık sürecimde ilgi ve desteğini esirgemeyen, engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle bilimsel temeller ışığında tez çalışmamı şekillendiren saygıdeğer hocalarım Prof.Dr.Ayşen AĞAÇDİKEN AĞIR'a ve Prof.Dr.Umut Yengi ÇELİKYURT'a

Uzmanlık eğitimim boyunca bana emek veren, her konuda yardımlarını esirgemeyen sayın hocalarım; Prof.Dr.Ertan URAL, Prof.Dr.Ahmet VURAL, Prof.Dr.Tayfun ŞAHİN, Prof.Dr.Teoman KILIÇ, Doç.Dr.Göksel KAHRAMAN, Doç.Dr.Burak AÇAR, Dr.Öğr.Üyesi Kurtuluş KARAÜZÜM, Dr.Öğr.Üyesi İrem KARAÜZÜM'e

Asistanlık sürecinde her zoru birlikte göğüslediğim, tanımaktan onur duyduğum, her zaman sevgiyle hatırlayacağım asistan arkadaşlarıma ve kardiyoloji ekibine,

Uzakta olmalarına rağmen desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, koşulsuz sevgi ve desteğiyle yanımda olan sevgili annem Kemale GULİYEVA'ya ve sevgili babam Gündüz GULİYEV'e, canımın içi kardeşlerim Gülendım, Aygün ve Elnur'a, biricik yeğenlerim güzelim Güler ve yakışıklım Ömer'e,

Tanıştığımız ilk günden beri hayatımın anlamı olan, beni her zaman destekleyen, iyi ve kötü günlerimde hep yanımda olan sevgili eşim Elif GULİYEV'e, dünyamızın güneşi olan, varlığıyla bize sonsuz mutluluk yaşatan biricik kızım Gökçe GULİYEV'e tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. İlkin GULİYEV

SİMGELER VE KISALTMALAR

AF:Atriyal Fibrilasyon

AKÖ:Ani Kardiyak Ölüm

ALT:Alanin Aminotransferaz

AST:Aspartat Aminotransferaz

ATP:Anti-Taşikardi Uyarı- Antitachycardia Pacing

AV:Atriyovenriküler

AKB:Avrupa Kardiyoloji Birliği

BUN:Kan Üre Azotu

DM:Diyabetes Mellitus

EF:Ejeksiyon Fraksiyonu

EGF:Epidermal Büyüme Faktörü

EKG:Elektrokardiyografi

EKO:Ekokardiyografi

EFÇ:Elektrofizyolojik Çalışma

ESC:Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti

FGF:Fibroblast Büyüme Faktörü

HKMP:Hipertrofik Kardiyomyopati

HSS:Hasta Sinüs Sendromu

ICD:İmplant Edilebilir Kardiyoverter Defibrilatör

IL:İnterlöklin

İKD:İntrakardiyak Defibrilatör

KKP:Kalıcı Kalp Pilleri

KİEA:Kardiyak İmplant Edilebilen Elektronik Araçlar

KOÜ:Kocaeli Üniversitesi

KRT:Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi

LVEF:Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu

DEF-KY:Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği

MRG:Manyetik Rezonans Görüntüleme

NASPE/BPEG:North American Society of Pacing and Electrophysiology and the British Pacing and Electrophysiology Group

NSVT:Non-sustained VT

NYHA:New York Heart Association- New York Kalp Cemiyeti

RV:Sağ Ventrikül

ARVD:Sağ Ventriküler Displazisi

SFT: Solunum Fonksiyon Testi

SS:Standart Sapma

SVC:Superior Vena Cava

TGF:Transforming (dönüştürücü) Büyüme Faktörü

TNF:Tümör Nekroz Faktör

VEGF:Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

VF:Ventriküler Fibrilasyon

VKA:Vitamin K Antagonisti

VKİ: Vücut-Kitle İndeksi

VT:Ventriküler Taşikardi

ÇİZELGELER DİZELGESİ

1. Çizelge:Elektrod Çeşitleri.....	5
2. Çizelge:Kalıcı Kalp Pillerinin İsimlendirilmesi.....	7
3. Çizelge:Kalıcı Kalp Pili ile İlgili Değerlendirilmesi Gereken Bilgiler	19
4. Çizelge: Yapışıklık derecelendirmesi.....	33
5. Çizelge:Hasta grubunun demografik ve klinik özellikleri.....	36
6. Çizelge:Hasta grubunun işlem ve laboratuvar özellikleri	38
7. Çizelge:Demografik değişkenler sonuç tablosu	40
8. Çizelge:Grupların komorbidite dağılımları, n, %.....	40
9. Çizelge:Olguların gruplara göre kullandığı ilaç grupları	41
10. Çizelge: Hastaların gruplara göre laboratuvar değerleri.....	42
11. Çizelge: Grupların EF değerleri	43

ÇİZİMLER DİZELGESİ

1. Çizim: Kalıcı kalp pili planlanan bradikardik hastalarda ayırıcı tanı 10
2. Çizim: Sinüs düğümü hastalığı ve atriyoventriküler blok varlığında kalıcı kalp pili seçimi 13
3. Çizim: Yara iyileşmesi tipleri 27
4. Çizim: Gruplara göre cinsiyet dağılımı, % 39



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyak implante edilebilen elektronik araçlar (KİEA); bradikardi, taşikardi, kalp yetersizliği bulunan hastalarda 60 yıldan fazla süredir önemli bir kardiyovasküler tedavi seçeneği haline gelmiştir¹.

Bu cihazlar; kalıcı kalp pili, implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör (ICD) ve kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT) cihazları olarak bilinmekte olup; kalıcı kalp pili bradikardilerin tedavisinde; ICD'ler ventriküler aritmilere bağlı ani kardiyak ölüm riski olan hastalarda; KRT ise yaşam kalitesi, mortalite ve morbiditede iyileşme sağlaması nedeni ile kalp yetmezliği tanısı olan hastalarda kullanılmaktadır².

Yaşam beklentisinde artış olması, nüfusun artması, sağlık hizmetlerine erişimin kolaylaşmasının bir sonucu olarak; son zamanlarda KİEA kullanım sayısı artmıştır^{3,4}. Dünya genelinde bir yılda yaklaşık 1,2-1,4 milyon KİEA implante edilmektedir¹.

Kardiyak implante edilebilen elektronik araçlarda batarya replasmanı ihtiyacı, bu cihazların implante edilmiş olduğu hastalarda hayatlarının herhangi bir döneminde ortaya çıkabilir. Replasman, normal batarya tükenmesi nedeniyle yapılmakla beraber, enfeksiyon, erozyon, cihazda arıza, cihazın yanlış yerleştirilmesi veya yerinin değişmesi nedeniyle de yapılır⁵. Kardiyak implante edilebilir araçların kullanım sıklığının artmasıyla birlikte; elektrodların çalışmaması, elektrodların yanlış yerleşimi ya da yer değiştirmesi, yeni teknolojik cihaz seviyesine geçilme gereksinimi gibi sorunların yönetiminde özellikle eski elektrodların çıkarılması konusunda etkin ve güvenilir metodlara gereksinim de artmaktadır⁶. Kalp pili jeneratörü replasmanı ve beraberinde elektrod eklenmesi cihazın özelliklerinin yükseltilmesi amacıyla gerçekleştirilmektedir. Bu endikasyon, artan cihaz türü ve hasta popülasyonunda, özellikle kardiyak implante edilebilen elektronik araç implante edilmiş ve implantasyon sonrası geliştirilen yeni tedavi yöntemleri ve yeni cihaz özellikleri sayesinde uzun süre yaşayacak genç hastalarda uygulanmaktadır. Bunun dışında yeni teknolojilerin geliştirilmesi ve kalp fizyolojisinin daha iyi öğrenilmesi, yeni cihazların üretilmesini ve önceden implante edilmiş cihazların yükseltilmesini sağlayan faktörlerden biridir. Bu durumlara örnek olarak düz kalp pilinin İCD'ye, bir odacıklı kalp pilinin iki odacıklıya, ve düz kalp pili veya İCD'nin koroner sinüs elektrodu da eklenmekle Kardiyak Resenkronizasyon Cihazına yükseltilmesini gösterebiliriz⁵.

Kardiyak implante edilebilen elektronik araçlarda batarya replasmanı, önceki skar hattını lokal anestetik maddeyle uyuşturmakla başlar. Sonrasında eski insizyon hattının üzerinden kesi yapılır ve deri, derialtı doku keskin kesiyle açılır. Devam edilerek Metzenbaum neşteri veya elektrik koteri ile derin kesi yapılır, pil cebi kapsülüne ulaşılır, batarya ve ona bağlı olan elektrodlar direkt gözle görülecek şekilde fibroz kapsül iyice açılır. Yara yerinin iyice açılması için retraktörler kullanılabilir. Kesici alet, iğne, elektrik koterleri ile elektrod ve elektrodların birleşme yerlerine hasar verilmemesine dikkat edilmelidir. Kalp pili cebinde bataryaya tamamen ulaşıldıktan sonra elektrod ve batarya bağlantıları kesilir. Kalp pili bağımlı hastalarda elektrodlar eksternal kalp piline bağlanır. Eski kalp pili bataryası elektrodlardan güvenli şekilde ayrıldıktan sonra yerine yenisi yerleştirilir ve elektrodlarla bağlantı sağlanır. Sonrasında kalp pili cebi iki katman subkutan ve emilebilir ipliklerle, bir katman da subkutiküler olmak üzere en az üç katman dikişle kapatılır⁵.

Bu çalışmada, merkezimizde 2019-2020 tarihleri arasında yapılan kardiyak implante edilebilen elektronik araçlarda batarya replasmanı işlemleri, hastaların biyokimyasal parametreleri ile kalp pili cebindeki yapışıklık arasındaki ilişkinin araştırılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kardiyak implante edilebilir cihazların tipleri

Kardiyak implante edilebilir cihazlar; anti-bradikardi kalp pilleri, kardiyoverter defibrilatörler, kardiyak resenkronizasyon tedavi cihazları olmak üzere üç ana gruba ayrılmaktadır⁷.

Anti-bradikardi özellikteki kalp pilleri bradikardiyi önlemek amaçlı sağ atriyum ve/veya sağ ventrikülden uyarı oluştururken, anti-taşikardi özellikteki kalp pilleri atriyal ve ventriküler aritmileri sonlandırmak için uyarım göstererek çalışırlar.

Anti-taşikardi özelliği olan cihazların birçoğunda kardiyoverter defibrilatör özelliği vardır.

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY) olan hastaların bir kısmında etkili olan tedavi yöntemidir; sağ ve sol ventrikülün asenkronize kasılması sonucunda gelişen kalp yetersizliği tedavisinde kullanılır⁷.

2.1.1 Kalıcı Kalp Pilleri

Kalıcı kalp pilleri (KKP) intrinsek kardiyak aktiviteyi algılayarak (sense), miyokarda uyarı verebilme (pace) özelliği olan cihazlardır. Temel olarak 3 komponenti vardır.

1. *Kalp pili jeneratörü ve elektronik devreler:* Yüzeyi titanyumla kaplı, içine elektrod ucunun bağlandığı konnektör blok monte edilmiş, uzun ömürlü, küçük ebatlı bir batarya ve onunla birlikte çok sayıda elektronik devreden oluşur.

Güncel kalp pili jeneratörlerinde lityum iyot kullanılır⁸. Batarya voltajı genellikle 2.75-3.0 V aralığındadır. Lityum enerjili jeneratörler ortalama 4-10 yıl fonksiyon görebilirler. Bu süre kalp pili özelliklerine, endikasyonuna, tek ya da iki odacıklı kalp pili olmasına ve uyarım eşik değerine göre değişim gösterebilir.

Elektronik devreler kalpten gelen verileri alır, işler ve üretici tarafından belirlenen ayarların uygulanmasını sağlar⁹.

Elektronik devre; pil programlayıcı sistem ile iletişim halinde olan algılayıcı devre, değerlendirme devresi ve çıkış devresi olmak üzere 3 bölümden oluşmaktadır. Elektrottan çıkan sinyaller jeneratöre geldiği zaman ilk ulaştığı bölge algılamayı kuvvetlendirici bölgedir. Bu bölge küçük elektriksel sinyalleri jeneratörün çalışabileceği şekilde kuvvetlendirmektedir. Sinyaller değerlendirme devresine, başka bir deyimle kalp pilinin beyin bölümüne geçer ve jeneratörün çıktı oluşturma biçimine karar verir. Bu değerlendirme devresinde algılayıcı devre tarafından alınan sinyaller değerlendirilerek cihazdan uyarı çıkarma veya uyarıyı inhibe etme şeklinde değerlendirme yapılmaktadır¹⁰.

2. *Elektrod:* Kalpten gelen sinyalleri jeneratöre ve jeneratörden giden uyarıları da kalbe ileten, içi iletken metal tellerden, dışı iletken yüzeylerin vücutla temasını ve korozyonunu önleyen ve iletken olmayan silikon ve poliüretan kılıftan oluşan kablolardır¹¹. Elektrod içerisindeki iletim kabloları özel olarak nikel, kobalt, krom ve molibden alaşımından oluşur. Bu materyal yüksek güç yapısı, korozyona dayanıklılık sağlar. Miyokardın kontraksiyon ve relaksasyon sırasındaki hareketi ile elektrod iletiminden sorumlu kablolar ışımsal ve eksensel harekete izin vermektedir⁸. İletim kablolarının her bir teli ayrı ayrı etilen tetrafluroetilen ile yalıtım amaçlı kaplıdır¹⁰. Her bir tel silikon, poliüretan veya kopolimer yalıtım ile sarılmıştır^{12,13}.

Elektrodun fonksiyonuna ve karmaşıklığına göre iletim teli sayısı her bir elektrod içerisinde değişkenlik gösterir¹⁴. Elektrodlar distal uç, kondüktör ve konnektör olmak üzere

3 bölümden oluşur. Distal uç miyokardla temas eden bölümdür. Elektrodlar bu bölümün sabitlenmesine göre aktif ve pasif olarak isimlendirilirler. Pasif elektrodların uç kısmında implantasyon sırasında sağ ventrikülün trabeküler yapısına tutunabilen tırnaklar yer alır. Bu tip elektrodlar kolay sabitlenir ve sık kullanılırlar. Aktif elektrodlar uç kısımlarındaki helikal vida ile miyokarda sabitlenirler. Sağ kalpte genişleme, artmış basınç ve konjenital kalp hastalığı varlığında tercih edilirler. Aktif elektrodlar miyokardın istenilen bölgesine yerleştirilebilmektedirler.

Kalp pili elektrodlarının çapı 5F-8F, çevre mesafesi 5,24 -8,34 mm aralığında değişmektedir⁸. Elektrodlar; unipolar ve bipolar olmak üzere iki farklı konfigürasyondadır. Bipolar elektrodalarda aralarında yaklaşık 1 cm mesafe olacak şekilde distal negatif ve proksimal pozitif uçlar bulunur. Unipolar elektrodun endokardiyal yüzey ile teması negatif uç ile gerçekleşmektedir ve pozitif uç jeneratörün mekanik gövdesindedir. Unipolar elektrodlar elektrod telini anot olarak kullanırken bipolar elektrodlar elektrod telini hem anot hemde katot olarak kullanmaktadır⁸.

Her iki sistemin avantaj ve dezavantajları vardır¹⁴. Unipolar konfigürasyon ICD sistemleri için uygun değildir, kas potansiyellerine ve elektromanyetik alanlara karşı aşırı duyarlılığa sahiptir. Bipolar konfigürasyon ICD sistemleri ile uyumludur lakin kırılmalara daha yatkındır.

Kalp pili sistemindeki en zayıf bölüm elektrod kablolarıdır. Kalp hızı 80/dk iken, elektrod sistemi bir günde 100.000'den fazla bükülmektedir. Bu bükülme hareketi iletim kablolarında kırıkların oluşmasına, elektrod hasarı gelişmesine neden olur. Bunun dışında implante edilen elektrodlar iki veya daha fazla olduğu zaman elektrodlar arası etkileşim; yalıtım materyalinde ve iletken maddede hasar gelişimine yol açarak elektrod fonksiyon bozukluğuna neden olabilmektedir⁸.

Elektrodlara ait bazı özellikler 1.Çizelge’de gösterilmektedir.

1. Çizelge:Elektrod Çeşitleri

Atriyal elektrod	Atriyumu algılar , uyarır. Aktif ve pasif uç yapısında olabilir
Ventriküler elektrod	Ventrikülü algılar , uyarır. Aktif ve pasif uç yapısında olabilir
Koroner sinüs elektrodu	Sol ventrikülü uyarır. Aktif ve pasif uç yapısında olabilir. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi için kullanılır.
Tek geçişli ventriküler elektrod	Atriyum ve ventrikülü algılar ancak yalnızca ventrikülü uyarır.
Epikardiyal elektrod	Torakotomi ile implante edilir. Günümüzde kullanımı sınırlıdır.

2.1.1.1 Atriyal elektrod ile uyarım

Hasta sinüs sendromu olan hastalarda 45 yıldan fazla süredir kullanılmaktadır¹⁵. Atriyal uyarım atriyoventriküler iletide sorun olmadığı durumlarda kullanılabilir¹⁶. Atriyal uyarı elektrodları transvenöz yolla sağ atriya yerleştirilir, farklı elektrod lokalizasyonları kullanılabilir⁷. Sağ atriyal apendiks hem atriyal endokardla etkin teması hem de pasif fiksasyon elektrodları için stabil bir pozisyon sağlar⁷. Sağ atriyal apendiksten atriyal uyarı oluşturulması; atriyal ileti sorunu olan hastalarda atriyal fibrilasyon gelişim riskini arttırmaktadır¹⁷. Aktif fiksasyon elektrodları, sağ atriyal septal duvardan uyarı oluşturarak sağ ve sol atriya aynı zamanda aktivasyonunu sağlar¹⁸. Koroner sinüs orifisi de atriyal uyarı bölgesi olarak kullanılmış olsa da perforasyon ve pıhtı oluşumu sık izlenmesinden dolayı kullanımı sınırlandırılmıştır. Koroner sinüs orifisine yakın komşulukta elektrod implantasyonu teknik açıdan da kolay değildir⁷.

2.1.1.2 Ventriküler elektrod ile uyarım

İlk implante edilebilir kalp pillerinin 1959'da uygulanmaya başlanılmasından itibaren; sağ ventriküler apeks pasif fiksasyon elektrodlarının apikal trabeküler bölgeye yerleştirilmesiyle ventriküler uyarı bölgesi olarak sıkça kullanılmaktadır. Aktif fiksasyon elektrodlarının geliştirilmesiyle birlikte alternatif uyarı bölgelerinden uyarı mümkün hale gelmiştir⁷. Sağ ventriküler septum ve sağ ventriküler çıkış yolu kullanılarak oluşturulan ventriküler uyarı daha normal paterne sahiptir^{19,20}.

2.1.1.3 Elektrod sistemi bulunmayan kalp pilleri

Elektrik sistemleri ve küçük bataryaların gelişmesi ile birlikte elektrod sistemi bulunmayan kalp pilleri mümkün hale gelmiştir. Bu tip piller 40 yıl önce önerilmesine rağmen; klinik uygulamaya yakın zamanda girmiştir^{7,21}. Elektrod sistemi olmayan kalp pili; güç jeneratörü, akım enjektörü, algılayıcılar ve entegre edilmiş batarya ünitesini içermektedir; sağ ventriküle transvenöz yolla implante edilmektedir²². Ayarlar kablosuz ağ ile programlama ünitesine erişim sağlanarak yapılmaktadır⁷. Bu sistem güvenilirlik açısından üstün olsa bile işlevselliği kısıtlıdır⁷.

3. *Programcı*: Kalp pili sistemine uzaktan, telemetrik yolla bağlanan özel oluşturulmuş bilgisayarlardır. Her KKP üreticisinin kendisine ait programcısı vardır.

2.1.1.4 Kalıcı Kalp Pillerinin Sınıflandırılması

2002 tarihinde North American Society of Pacing and Electrophysiology and the British Pacing and Electrophysiology Group (NASPE/BPEG) tarafından, KKP'leri için 5 haneli bir kodlama sistemi geliştirilmiştir²³. Bu kodlamaya göre:

I. hane uyarılan (pace edilen) boşluğu göstermektedir. (A: atriyum V: ventrikül D: atriyum ve ventrikül O: Hiçbiri).

II. hane algılanan (sense edilen) boşluğu göstermektedir. (A: atriyum V: ventrikül D: atriyum ve ventrikül O: Hiçbiri).

III. hane cihazın algıladığı (sense ettiği) uyarıya verdiği yanıtı göstermektedir. I kodu, kalpten intrinsek aktivite algılandığı zaman uyarının inhibe edilmesini, T kodu, uyarının tetiklendiğini, D kodu ise hem inhibisyon hem de tetikleme yapıldığını tanımlamaktadır (D yalnızca çift odacıklı sistemlerde uygulanmaktadır).

IV. hane programlanabilirlik ve hız ayarlarını gösterir. O kodu noninvaziv programlama yöntemi ile KKP ayarlarında değişiklik yapılamayacağını, P kodu basit programlamayı (en fazla 2 değişken), M kodu çoklu programlamayı (3 ve daha fazla değişken), C kodu cihazın telemetri özelliğinin olduğunu ve programcı ile noninvaziv bağlantı kurabildiğini göstermektedir. R kodu cihazın kalp hızını intrinsek kalp aktivitesinden bağımsız başka parametrelere göre değiştirebildiğini gösterir.

V. hane cihazın birden çok bölgeden uyarılabilirliğini gösterir.

2. Çizelge’de NASPE/BPEG tarafından önerilen kodlama sistemi görüntülenmiştir²³.

2. Çizelge: Kalıcı Kalp Pillerinin İsimlendirilmesi

I	II	III	IV	V
O=Hiçbiri	O=Hiçbiri	O=Hiçbiri	O=Yok	O=Hiçbiri
A=Atriyum	A=Atriyum	I=İnhibisyon	P=Basit Program	A=Atriyum
V=Ventrikül	V=Ventrikül	T=Tetikleme	M=Çok Programlı	V=Ventrikül
D=Dual (atriyum ve ventrikül)	D=Dual (atriyum ve ventrikül)	D=Dual (inhibisyon ve tetikleme)	C=İletişim Özellikli R=Hız Ayarlaması	D=Dual (atriyum ve ventrikül)

2.1.1.5 Kalıcı Kalp Pili Tipleri ve Modları

Kalıcı kalp pilleri elektrodun veya elektrodların yerleştirildiği boşluğa göre tek, çift ve üç odacıklı olarak tanımlanmaktadır²⁴.

a. Tek Odacıklı Kalp Pilleri

Elektrod sadece atriyuma veya ventriküle yerleştirilmiştir. Sadece atriyal elektroda sahip sistemler günümüzde daha az tercih edilmektedir.

AAI mod: Atriyuma yerleştirilmiş elektrod ile algılama ve uyarı yapmaktadır. Atriyumun ihtiyacına göre uyarı yapılır. Atriyoventriküler bloğu olmayan ve sinüs düğümünde sorun olan hastalarda kullanılır.

VVI mod: Ventriküle yerleştirilmiş elektrod ile ventrikülden intrinsek kalp hızını algılayıp ventriküle uyarı yapmaktadır. Ventrikülden algılanan hız önceden belirlenen alt hızın üzerinde ise uyarı engellenir. Ventrikül hızı düşük kronik AF (Atriyal Fibrilasyon)'li hastalarda kullanılabilir.

AOO ve VOO modları: Magnet modu olarak da bilinmektedir. Manyetik alana maruz kaldığı zaman, KKP intrinsek aktiviteden bağımsız asenkron bir şekilde, önceden belirlenmiş alt hızdan uyarı verir. Sürekli kullanıma uygun değildir. Cerrahi ameliyatlarda elektrokoter kullanımı ve diğer manyetik alan maruziyeti gibi durumlarda kullanılmaktadır.

b. Çift Odacıklı Kalp Pilleri

DDD mod: Bu modda sağ atriyuma ve sağ ventriküle yerleştirilmiş elektrodlar ile atriyum ve ventrikülden algılama ve uyarım yapılır.

1. D ile atriyoventriküler (AV) sıralı uyarım(pace) 2. D ile iki boşluktan algılama(sense) 3. D ile inhibisyon ve P ile senkron uyarı yapabilmesi simgelenmiştir. Algılanan atriyum aktivitesi atriyal uyarıyı, ventrikül aktivitesi ventriküler uyarıyı inhibe eder. Algılanan aktiviteler kalp pilinin önceden programlandığı hızın altına düştüğü zaman, atriyal ve/veya ventriküler uyarı verilir. Atriyum aktivitesinden sonra programlanan AV uyarı süresinde ventrikül aktivitesi saptanmazsa, ventriküle uyarı verilir. Sinüs ritmi ile birlikte AV ileti bozukluğu veya sinüs bradikardisi olan durumlarda DDD mod en fizyolojik seçenektir.

DDI mod: DDD moda benzerdir. Atriyum ve ventrikülün her ikisi de algılanmakta ve her ikisine de uyarı verilmektedir. Atriyum aktivitesi ventriküle uyarıyı tetiklemez, fakat bu

modda inhibisyon söz konusudur. Yüksek hızlı atriyal fibrilasyon ve atriyal flutterde, gelişebilecek yüksek hızlı ventriküler cevabı önlemek amacı ile kullanılan uyarı verme şeklidir. KKP'lerde otomatik mod değişikliği programı ile uygulanmaktadır.

DVI modu: Hem atriya hem de ventriküle uyarı verir ve sadece ventrikülü algılar. Atriyum algılanmadığından dolayı intrinsek atriyal aktiviteyi senkronize ventriküler uyarılar takip etmez. Alt hız sınırında sabit atriyal uyarı yapılır. Sık ventriküler aritmi varlığında ve hız baskılayıcı ilaç tedavisi eşliğinde bu KKP modu kullanılabilir.

VDD mod: Sağ ventriküle yerleştirilmiş tek VDD elektrod ile ventrikülün kalp hızını algılar, ventriküle uyarı verir. Aynı zamanda atriyum aktivitesini algılayan "yüzen elektrot" kısmı mevcuttur. Böylece atriyal aktivite de algılanır ancak sadece ventriküler uyarı yapılır. Sinüs ritminde ve AV ileti bozukluğu olan hastalarda kullanılabilir. Belirlenen alt hızdan daha düşük ventrikül hızına sahip sinüs bradikardisi geliştiği zaman VVI modla çalışacağı için AV senkronizasyon bozulabilmektedir.

c. Üç Odacıklı Kalp Pilleri

Sağ atriyum ve sağ ventrikül elektrodlarıyla birlikte sol ventriküle uyarı verecek koroner sinüs elektrodu mevcuttur. İnterventriküler ileti gecikmesi ve sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olan durumlarda sol ventrikül lateral duvarının koroner sinüsten ve septumun ise sağ ventrikülden eşzamanlı uyarılması ile sol ventrikülün senkronize kasılması için geliştirilmiş kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT) sırasında kullanılmaktadır. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi için defibrilatör özelliği olan KRT-D kullanılmakla birlikte yalnızca uyarım özelliği olan KRT-P de kullanılabilir.

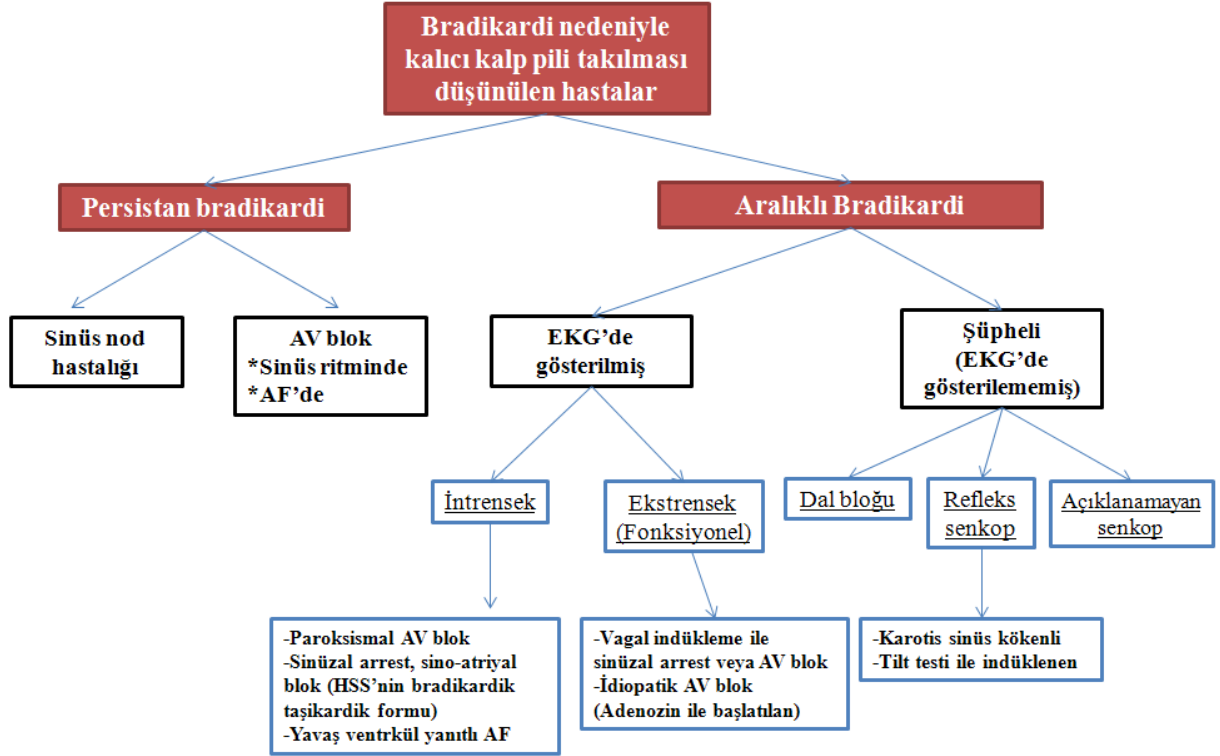
2.1.1.6 Kalp pili tedavisi

Bradiaritmi tedavisinde elektriksel kardiyak uyarı oluşturma mekanizması, ilk önce 1952 yılında tanımlanmış olup; kalıcı transvenöz uyarı araçlarının klinik pratikte kullanılmaya başlanması 1960'lı yılların erken dönemlerinde olmuştur¹⁴.

Teknolojinin ilerlemesi ile birlikte gelişmiş transvenöz elektrod sistemleri, küçük batarya tasarımları ve çok odacıklı kalp pili programlayıcıları kullanılmaya başlanmıştır²⁵. Yaklaşık 60 yıl içerisinde elde edilen veriler göstermiştir ki; kalp pili kardiyak ileti sistemi hastalığı ve semptomu olan hastalarda en çok faydayı sağlamaktadır²⁶.

2.1.1.7 Kalıcı Kalp Pili Endikasyonları

Kalıcı kalp pili takılması için temel endikasyon bradiartimilerdir. Şekil 1'de Avrupa Kardiyoloji Birliği'nin (AKB) 2013 kalp pili ve kardiyak resenkronizasyon tedavisi kılavuzunda KKP takılması düşünülen bradikardik hastalar için önerilen ayırıcı tanı algoritması görüntülenmektedir²⁷.



1.Çizim: Kalıcı kalp pili planlanan bradikardik hastalarda ayırıcı tanı

EKG: Elektrokardiyografi, AV: Atriyoventriküler, AF: Atriyal fibrilasyon, HSS: Hasta sinüs sendromu (2013 AKB kalp pili ve kardiyak resenkronizasyon tedavisi kılavuzundan alınmıştır)

A. Persistan (Kalıcı) Bradikardi

Sinüs nodu hastalığı olan hastalarda, KKP endikasyonu koymada belirleyici semptom varlığıdır. Hastanın semptomları kesin olarak bradikardiye bağlı olursa *Sınıf 1* endikasyonla (Kanıt düzeyi B); hastanın semptomları kesin kanıt olmasa da bradikardi ile ilişkili bulunursa *Sınıf 2b* endikasyonla (Kanıt düzeyi C) KKP takılması önerilmektedir.

Üçüncü derece AV blok (AV tam blok) ve 2. Derece (mobitz tip 2) AV blok olan hastalara semptomdan bağımsız olarak *Sınıf 1* endikasyonla (Kanıt düzeyi C); 2. derece (mobitz tip 1) AV bloğu olan ve elektrofizyolojik çalışma (EFÇ) ile intra veya infra his olduğu gösterilen hastalara *Sınıf 2a* endikasyonla (Kanıt düzeyi C) KKP takılması önerilmektedir.

B. Aralıklı Bradikardi

Sinüzal arrest veya sinoatriyal bloğa bağlı olarak aralıklı semptomatik bradikardi ve hasta sinüs nodu olan hastalara *Sınıf 1* (Kanıt düzeyi B) endikasyonla KKP önerilmektedir.

İntrensek intermittan veya paroksizmal 2. veya 3. derece AV bloğu olan sinüs veya AF ritmindeki hastalara *Sınıf 1* (Kanıt düzeyi C) endikasyonla KKP önerilmektedir.

≥40 yaş, tekrarlayan ve öngörülemeyen refleks senkopu, sinüzal arrest, AV blok veya her ikisinin de kombinasyonuna bağlı dökümente pauseleri olan hastalarda *Sınıf 2a* (Kanıt düzeyi B) endikasyonla KKP önerilmektedir.

Senkop hikâyesi, sinüzal arrest, sinoatriyal blok, AV bloğa bağlı >6 sn dökümente pausesi olan ve asemptomatik olan hastalara *Sınıf 2a* (Kanıt düzeyi C) endikasyonla KKP takılması önerilmektedir.

C. Dökümente Edilmemiş Şüpheli Bradikardi

Dal bloğu olan ve açıklanamayan senkopu + EFÇ bulguları pozitif olan (HV intervali ≥70ms veya atriyal uyarım veya ilaç uygulaması ile 2. veya 3. derece his purkinje bloğu gelişmesi) hastalara *Sınıf 1* (Kanıt düzeyi B) endikasyonla; semptom olsun veya olmasın değişen dal bloğu olanlarda *Sınıf 1* (Kanıt düzeyi C) endikasyonla KKP önerilmektedir. Dal bloğu olan ancak tanısal araştırmalarda senkop sebebi açıklanamayan seçilmiş hastalarda *Sınıf 2b* (Kanıt düzeyi B) endikasyonla önerilir.

Kardiyoinhibitör karotis sinüs sendromu olan ve tekrarlayan, öngörülemez refleks senkoplu hastalara *Sınıf 1* (Kanıt düzeyi B) endikasyonla önerilmektedir. Tilt testinde kardiyoinhibitör yanıtı olan ve sık tekrarlayan, öngörülemez refleks senkoplu ve >40 yaş olup alternatif tedavinin başarısız olduğu hastalarda *Sınıf 2b* (Kanıt düzeyi B) endikasyonla; açıklanamayan senkopu olan ve adenozin testi pozitif hastalarda senkop ataklarını azaltmak amaçlı *Sınıf 2b* (Kanıt düzeyi B) endikasyonla KKP önerilebilir.

Açıklanamayan senkopu olan ve bradikardi veya ileti anormalliği izlenmeyen hastalarda KKP takılması önerilmemektedir (*Sınıf 3*).

2.1.1.8 Kalıcı Kalp Pili Seçimi

Implante edilecek KKP türüne karar vermeden önce hastanın yaşı, fiziksel performansı, bazal elektrokardiyografi (EKG) özellikleri, işlem öncesi ekokardiyografi (EKO) bulguları gibi kriterler dikkate alınmalıdır. Bunun dışında kalp pillerinin çalışma prensiplerine göre hastaya en uygun modlu pilin seçilmesi, implantasyon sonrası takip edilmesi ve pil ayarları için önemlidir.

Yapılan çalışmalarda çift odacıklı pillerin sinüs nod hastalığı veya AV bloğu olan hastalarda tek odacıklı pillere göre önemli faydaları olduğu gösterilmiş, ancak mortalite açısından fark izlenmemiştir. Çift odacıklı sistemlerin, kalp yetmezliği ile arasında ilişki saptanmazken, inme ve AF ile daha az ilişkili olduğu görülmüştür. VVI kalp pili takılan hastaların yaklaşık %25'inde pacemaker sendromu geliştiği, DDD kalp pili olan hastaların ise egzersiz kapasitelerinin, kalp hızı değişkenliği göstermeyen sabit hızlı VVI pili olanlara kıyasla daha iyi olduğu görülmüştür. Tüm bu olumlu özelliklere rağmen DDD pillerde ek elektrod kullanılmasından dolayı işlem daha pahalı, işlem süresi daha uzun, komplikasyon riski daha fazladır²⁴.

Şekil 2'de AKB 2013 kalp pili ve kardiyak resenkronizasyon kılavuzunun sinüs nod hastalığı ve AV blok hastalarında KKP seçimi için öneride bulunduğu algoritma gösterilmiştir.

2.1.2 İmplant edilebilir kardiyoverter defibrilatörler

Daha önce sağlıklı olan veya stabil kalp hastalığı bulunan bir kişide akut semptomları takiben 1 saat içerisinde etkin dolaşımın durması ve şuur kaybı ile gelişen ölüme “ani kardiyak ölüm” (AKÖ) denilir ve sık ölüm şekillerinden biridir²⁹. Hastane dışında ani kardiyak ölüm yaşayanlar, yaşamını yitirmektedir³⁰. Ani kardiyak ölümlerin çoğu ventriküler taşikardi (VT) ya da ventriküler fibrilasyon (VF) sırasında ventrikülde birçok tekrarlayan halka ve halkacık oluşumu nedeni ile kardiyak pompalama gücünün zayıflamasından kaynaklanır. Yüksek voltaj defibrilasyon şoku tekrar oluşan halka yapısını sonlandırarak normal ritmi sağlayabilmektedir⁷. İmplant edilebilir otomatik defibrilatörler ventriküler fibrilasyonu veya ventriküler taşikardiyi algılayarak otomatik bir şekilde defibrile eder ve bu şekilde ani kardiyak ölümü engellemiş olur⁷.

Endokardiyal defibrilasyon araçları ilk defa 1980’li yıllarda; ani kardiyak ölüm sonrası hayatta kalanlara implante edilmeye başlanmıştır³¹. 1982 yılında defibrilatörlere senkronizasyon özelliği de eklenmiştir ve VT’li hastalarda da kullanılması mümkün olmuştur. 1982-1988 yılları arasında kullanılan ICD’lerde taşikardiyi tanımlamaktaki tek kriter hız olarak ayarlanmıştır. 1988’de ise hız ve şok enerjisi programlanabilen ICD’ler kullanılmaya başlanmıştır. Modern ICD’ler, tek veya iki odacıklıdır. VT saptandığında ilk olarak anti taşikardi uyarı devreye girer; eğer ATP (anti-taşikardi uyarı- antitachycardia pacing) etkisiz kalırsa ya da VF saptanırsa cihaz yüksek enerjili şoku gönderir. ATP, taşikardi hızına kıyasla daha fazla hızda programlı uyarım ile VT’yi sonlandırabilir³². ATP şok ihtiyacını azaltır; bu sayede hasta konforu ve cihaz ömrü de artar³³⁻³⁵.

Geleneksel ICD’ler yüksek voltajlı şokları şarj edebilmek için kalp pillerine göre daha geniş yapılıdır ve elektrodları kalp pillerine benzemekle birlikte daha geniş yüzey elektroduna, koil yapısına sahiptir. Sağ ventriküler elektroda verilen şokun mümkün olduğu kadar en fazla kardiyak dokuyu etkileyebilmesi için tipik olarak sağ ventriküler apekse yerleştirilir⁷. 1990’lı yılların sonlarında RV (Right ventricle- sağ ventrikül) elektrodundaki koile ek olarak Superior Vena Cava (SVC) lokalizasyonunda koil içeren elektrodlar kullanılmaya başlanmıştır^{7,36}. Çift koil yapısı; geniş yüzey alanı sağlaması, impedansı düşürmesi ve daha düşük defibrilasyon eşik değeri ile etkin olması sebebi ile klinik olarak sıkça kullanıma başlanmıştır³⁷. Çift koil konfigürasyonu ile kaplı geniş alan bulunmasına rağmen; şok yoğunluğu ve genel fayda azalmaktadır^{38,39}. Bunun dışında SVC koili olması;

hem ücreti hem de elektrod başarısızlığı riskini arttırmaktadır ve elektrod çıkarılması sırasında komplikasyon sıklığını arttırmaktadır^{40,41}; bu nedenlerden dolayı çift koil defibrilatör cihazları daha az kullanılır hale gelmiştir⁷.

2.1.2.1 Cilt altı implante edilebilir kardiyoverter defibrilatörler

Cilt altı ICD'ler, implantasyon sırasındaki karmaşıklığı azaltmak amacıyla geliştirilmiştir ve işlem sırasında transvenöz elektrod yerleştirilmesi gerekmemektedir^{42,43}. Cilt altı doku elektrodu ile VF algılandığı zaman defibrilasyon şoku verilir. Elektrod sorunlarını ve venöz trombozu nedenli implantasyon ilişkili komplikasyonları azaltır^{44,45}.

2015 ESC (European Society of Cardiology) kılavuzu cilt altı ICD'nin; standart ICD'ye alternatif olarak şu 3 durumda kullanılmasını önermektedir:

- 1) kalp pili uyarısı ihtiyacı bulunmaması,
- 2) enfeksiyona bağlı venöz giriş yolu yapılamaması,
- 3) uzun dönem defibrilatör ihtiyacı olan genç hasta olması⁴⁶.

2.1.2.2 İmplant edilebilir kardiyoverter defibrilatör implantasyonu endikasyonları

İmplant edilebilir kardiyoverter defibrilatörler; ilk defa geri döndürülebilir bir nedene bağlı olmaksızın kardiyak arrest öyküsü bulunan ve bu hastalarda ani kardiyak ölümden ikincil korunma amaçlı olarak implante edilmiştir. Daha sonra iskemik ve iskemik olmayan kardiyomiyopatisi olan hastaların ani kardiyak ölümden birincil korunmasında ICD'lerin etkili olduğuna dair çalışma sonuçlarına göre ICD implantasyonu endikasyonları genişletilmiştir. Ani kardiyak ölüm riski olan hastalarda medikal tedavi yerine ICD kullanılmaya başlanması mortalitede %23-%54 aralığında azalma sağlanmıştır. Buna rağmen; iskemik olmayan kardiyomiyopatilerde ICD tedavisinin yararının, iskemik kardiyomiyopatilere kıyasla daha az olduğu gösterilmiştir⁴⁷.

ICD'ler iki temel amaçla klinik pratikte kullanılmaktadır:

1. Ani kardiyak ölümün birincil engellenmesi (primer koruma)
2. Ani kardiyak ölümün ikincil engellenmesi (sekonder koruma)

ICD'lerin implantasyon endikasyonları özel hasta grupları ayırt edilerek ACC/AHA/HRS güncel kılavuzu önerileri doğrultusunda özetlenmiştir⁴⁸.

Ventriküler aritmi

- Geri döndürülebilir sebeplere bağlı olmayan VT ya da VF'ye bağlı gelişen kardiyak arrest öyküsü olan hastalara;
- Yapısal kalp hastalığına bağlı ve kendiliğinden ortaya çıkan sürekli VT atağı olan hastalara;
- Açıklanamayan senkop öyküsü olan ve yapılan elektrofizyolojik çalışmada hemodinamik olarak önemli VT ya da VF indüklenebilen hastalara; ICD implantasyonu sınıf I düzeyinde önerilmektedir.
- Normal sol ventrikül sistolik fonksiyonlarına sahip hastalarda sürekli VT atağı olması halinde sınıf IIa düzeyinde ICD implantasyonu önerilmektedir.

Kalp yetersizliği

- Miyokard enfarktüsünden 40 gün sonra optimal medikal tedaviye rağmen fonksiyonel sınıfı NYHA (New York Heart Association- New York Kalp Cemiyeti) II-III ve Sol V EF %35 ve altında olan hastalarda implante edilebilir defibrilatörlerin kullanılmasının faydalı olduğu gösterilmiştir ve sınıf I düzeyinde ICD implantasyonu önerilmektedir.
- Miyokard enfarktüsü öyküsü olan Sol V EF %30 ve altında iken fonksiyonel sınıf NYHA I hastalarda da sınıf I düzeyinde ICD implantasyonu önerilir.
- Miyokard enfarktüsüne bağlı NSVT (non-sustained VT) gelişen, Sol V EF %40'ın altında olan ve elektrofizyolojik çalışmada VF ya da sürekli VT'nin indüklendiği hasta grubunda sınıf I düzeyinde ICD implantasyonu önerilmektedir.
- Önemli ölçüde sol ventrikül disfonksiyonu ve dilate kardiyomiyopatisi olan hastalarda açıklanamayan senkop öyküsü olması halinde sınıf IIa düzeyinde ICD implantasyonu önerilmektedir.
- Sol V EF <%35 ve fonksiyonel sınıfı NYHA I olan hasta grubunda sınıf IIb düzeyinde ICD implantasyonu önerilmektedir.
- Ani kardiyak ölüm ilişkili ailesel kardiyomiyopatisi bulunan hastalarda sınıf IIb düzeyinde ICD implantasyonu önerilmektedir.

Diğer sebepler

Hipertrofik kardiyomyopati (HKMP), uzun QT sendromu, Brugada sendromu, aritmojenik sağ ventriküler displazisi (ARVD) gibi ani kardiyak ölüm riski yüksek olan hastalıklarda primer ya da sekonder koruma amaçlı ICD implantasyonu düşünülmelidir²⁶.

- HKMP, ARVD hastalarında en az bir ani kardiyak ölüm risk faktörü olması;
 - Uzun QT sendromunda beta bloker tedavisine rağmen VT ya da senkop izlenmesi;
 - Brugada sendromunda senkop ya da dökümente VT atağı görülmesi;
 - Katekolaminerjik polimorfik VT tanılı hastalarda beta bloker tedaviye rağmen VT ya da senkop izlenmesi durumlarında sınıf IIa düzeyinde ICD implantasyonu önerilmektedir.
- ✓ Uzun QT sendromu olan ve ani kardiyak ölüm riski bulunan hastalarda;
 - ✓ Edinilmiş yapısal kardiyak hastalığı mevcut olan ve açıklanamayan senkop öyküsü olan hastalarda;
 - ✓ Sol ventrikül nonkompakt kardiyomyopatisi bulunan hastalarda; sınıf IIb düzeyinde ICD implantasyonu önerilir.

2.1.3 Kardiyak resenkronizasyon tedavisi

DEF-KY olan hastaların neredeyse %30'unda ventrikül içi ve ventriküller arası ileti bozuklukları bulunmaktadır; bu durum asenkronize ventriküler kontraksiyona ve anormal relaksasyon paternlerine bağlı olarak anormal geniş QRS kompleksleri ile karakterizedir²⁷.

Kardiyak resenkronizasyon cihazları iki odacıklı kalp pillerinden farklı olarak sol ventrikülü uyarmak için ilave bir elektrod daha içerirler. Sol ventrikül elektrodu transvenöz yolla koroner sinüs içerisinden sol ventrikül epikardiyal yüzeyine uzanan koroner sinüs dalına yerleştirilir⁷. KRT'nin amacı kalbin sağ ve sol tarafının elektriksel senkronizasyonunu tekrardan sağlayarak; ventriküler septum ve lateral duvar arasında olan mekanik senkronizasyon bozukluğunu iyileştirmektir⁴⁸.

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi, kalbin pompa mekanizmasını iyileştirerek kalp yetersizliği semptomlarını azaltır ve egzersiz toleransını ve yaşam kalitesini artırır;

hastaneye yatışları ve kalp yetersizliğine bağlı gelişen mortaliteyi azaltır⁷. Sol V EF %35 ve altındaki kalp yetersizliği olan hastaları; kılavuz odaklı medikal tedaviyi en az 3 ay almasına rağmen Sol V EF'de yeterli düzelme olmaması durumunda ve QRS süresinin 130 ms üzerinde olması durumunda KRT düşünülmelidir^{48,49}.

Sol V EF %35 ve altında olup kılavuzla belirlenmiş optimal ilaç tedavisine rağmen azalmış sol ventrikül sistolik fonksiyonları; sol dal bloğu ve QRS süresi >150 ms olan; fonksiyonel sınıfı NYHA II-III veya ayaktan IV olan hastalarda sınıf I düzeyinde KRT önerilmektedir⁴⁸.

Sol V EF %35 ve altında olup kılavuzla belirlenmiş optimal medikal tedaviye rağmen semptomatik olan hastalarda sol dal bloğu olmayan ve QRS süresi >150 ms olması durumunda sınıf IIa düzeyinde KRT önerilmektedir⁴⁹.

Sol V EF %35 ve altında olup kılavuzla belirlenen optimal medikal tedaviye rağmen semptomatik olan hastalarda sol dal bloğu ve QRS süresi 130-150 ms olması durumunda sınıf I düzeyinde KRT önerilmektedir⁴⁹.

Sol V EF %35 ve altında olup; sağ ventriküler pil ile uyarı ihtiyacı %40'tan fazla olması halinde ya da atriyal fibrilasyonu olup atriyoventriküler nod ablasyonu yapılan ve %100'e yakın ventriküler uyarı ihtiyacı bulunan hastalarda KRT endikasyonu kanıta dayalı olarak genişletilebilir ve sınıf IIa düzeyinde önerilmektedir^{26,49}.

İskemik kardiyomyopatiye bağlı Sol V EF %30 ve altında olan ve fonksiyonel kapasitesi NYHA I olan, sol dal bloğu ve QRS süresi >150 ms olan hastalarda KRT sınıf IIb düzeyinde önerilmektedir⁴⁹.

Sol V EF %35 ve altında olan ve kılavuz odaklı optimal medikal tedaviye rağmen fonksiyonel kapasitesi NYHA II olan hastalarda sol dal bloğu olmayıp QRS süresi >150 ms olması durumunda sınıf IIb düzeyinde KRT önerilmektedir⁴⁹.

Sol V EF %35 ve altında olan ve kılavuz odaklı optimal medikal tedaviye rağmen fonksiyonel kapasitesi NYHA III-IV olan hastalarda sol dal bloğu olmayıp QRS süresi 120-150 ms olması halinde sınıf IIb düzeyinde KRT önerilmektedir^{48,49}.

2.2 Kalıcı Kalp Pili Olan Hastaların Takibi

Kalp pili olan hastaların belirli aralıklarla takibi gerekmektedir. Genel olarak birinci 6 ayda 2 kez, tek odacıklı piller için 12 ayda bir ve çift odacıklı piller için 6 ayda bir takip önerilmektedir⁵⁰.

Kalp pili olan bir hasta değerlendirildiği zaman klinik ve cihaza ilişkin öykü dikkatli alınmalı ve sistematik klinik değerlendirme yapılmalıdır. Pil disfonksiyonu ile ilişkili olabilen senkop, presenkop, halsizlik, dispne, ortopne, çarpıntı gibi semptomlarla birlikte diyafram uyarısı için hıçkırık varlığı ve göğüs ön duvarında kas kasılması olup olmadığı (elektrod perforasyonu açısından) sorgulanmalıdır. Fizik muayenede; yara yeri, pil cebi enfeksiyon ve erozyon açısından değerlendirilmelidir. Kalp yetmezliği bulguları varsa incelenmeli, EKG değerlendirilmeli, gerekirse anteroposterior ve lateral akciğer grafisi çekilmelidir.

3. Çizelge’de KKP’li hastaların değerlendirilmesinde dikkate alınması gereken bilgiler görüntülenmektedir.

3. Çizelge: Kalıcı Kalp Pili ile İlgili Değerlendirilmesi Gereken Bilgiler

Hasta bilgileri	Jeneratör	Elektrod sistemi
<ul style="list-style-type: none">• İsim• Pil endikasyonu• İmplantasyon raporu• Tanı• Kullanılan ilaçlar• Yakın zamanda travma, kardiyoversiyon, defibrilasyon, manyetik alan ve elektrokoter maruziyeti öyküsü	<ul style="list-style-type: none">• Üretici• Model• Seri numarası• İmplantasyon tarihi• Alarmlar• Güncel programlama• Başlık tipi• Cihaz özellikleri	<ul style="list-style-type: none">• Üretici• Model• İmplantasyon tarihi• Alarmlar• Polarite ve fiksasyon mekanizması• Pil türü• İzolasyon malzemesi

Pil değerlendirmesi yapıldığı zaman mutlaka pil firmasının ismi bilinmeli, uygun programcı kullanılmalıdır. Programcı ile yapılan her pil kontrolünde batarya voltajı, batarya ömrü, elektrot dirençleri, algılama ve uyarı eşikleri değerlendirilmelidir. Birçok modern KKP’de pil ömrü bittiğinde (EOL: End of life) ve pil ömrü azalıp batarya değişim zamanı (ERI: elective replacament interval) geldiğinde uyarı mesajı verilir. Elektif batarya değişimleri 3 aylık süre içerisinde, batarya ömrü bitmişse hemen yapılmalıdır. 300-1400 ohm arasında elektrot dirençleri normal kabul edilir. Birçok cihazda otomatik yapılan ölçümler ile direnç seyri grafik olarak gösterilmekte ve anormal değerler varsa uyarı mesajı vermektedir.

Pil ölçümü yapılırken hastaya EKG monitörizasyonu yapılmalı, ölçümler ve ayarlar hem programcı ekranından hem de eksternal olarak eş zamanlı değerlendirilmelidir.

Modern kalp pillerinin aritmileri kaydedebilen holter özelliği vardır. Pilden alınan kayıtlarda hastanın fark etmediği veya semptom oluşturmeyen patolojilerle birlikte, yakınmalarını açıklayan aritmiler tespit edilebilmektedir. Aritmi tespit edilirse aritminin tarihi, saati, sıklığı, süresi gibi bilgiler pil tarafından kaydedilir ve uyarı mesajı ile bildirilir. Örneğin hastada bir taşiaritmi gelişmişse pil, tanımlanan algoritmalar yardımıyla bu aritmiyi ayırt eder. Bunun dışında tanımlanan kriterlere göre bu atağı sonlandıracak bir tedaviyi uygular ve tüm anormal durumlar pil tarafından kaydedilir. Programcı ile pile bağlanıldığı zaman bu kayıtlar geriye doğru taranır. Aritminin türü, başlangıcı, bitişi, pilin algılaması ve uyguladığı tedaviler değerlendirilir. Pilli hastalarda aritmi tanısının konması ve uygun şekilde tedavi edilmesi gerekmektedir. Özellikle DDD KKP’li hastalarda oluşabilecek AF varlığı açısından dikkatli olunmalıdır⁵¹.

2.3 Kalıcı Kalp Pilleri ile İlişkili Sorunlar

Kalıcı kalp pilleri(KKP) ile ilgili komplikasyonlar erken ve geç dönemde gelişebilir. Kalp pili endikasyonu koyulan ve KKP implante edilen hasta sayısı giderek artmaktadır. Bu nedenle kalp pillerine ilişkin sorunları bilmek, önlem almak ve tedavilerini yapmak morbidite ve mortalitenin önlenmesi ve azaltılması açısından çok fazla önem taşımaktadır.

1998 yılında yapılan bir çalışma verilerine göre çift odacıklı pil implante edilen 407 hastanın %6.1'inde komplikasyon gelişmiş, operatörün yeteneği, tekniği ve tecrübesinin komplikasyon gelişimini etkilediği rapor edilmiştir⁵². İntrakardiyak defibrilatör (İKD) implantasyonu ile ilgili bir çalışmaya göre cihaz takılırken oluşan komplikasyonlar (% 1.3-3.5 oranında) ve majör komplikasyonlar en az elektrofizyologlar tarafından yapılan işlemlerde görülmüştür⁵³.

Pillerle ilgili sorunlar implantasyonla ilgili olabilir veya implantasyon sonrasında fizyolojik ve anatomik değişiklikler veya dış etkilere bağlı da ortaya çıkabilir. Bu sorunların tespit edilmesi ve çözülmesi hayati önem taşır. Bu nedenle hastalar önerilen belirli zaman aralıklarıyla rutin kontrollere çağrılmalı, öykü, fizik muayene ve EKG bulguları dikkatlice değerlendirilmeli, programcı ile ölçümler yapılmalı, gerekirse akciğer filmi ve laboratuvar tetkikleri ile birlikte değerlendirilmelidir.

Pil disfonksiyonu mekanik olarak cihazın bileşenlerindeki fiziksel sorunlardan veya yazılımsal sorunlardan da ortaya çıkabilir. Pillerle ilgili sorunlar implantasyonla ilgili veya sonrasında fizyolojik ve anatomik değişiklikler veya dış etkilere bağlı da oluşabilir²⁴.

1. Venöz Giriş Yeri Komplikasyonları

Günümüzde elektrod yerleştirilmesi için en sık kullanılan giriş yolu subklaviyan vendir. Subklaviyan ven ponksiyonu yapılırken akciğerlere, subklaviyan artere veya sinirlere hasar verilebilir ve buna bağlı olarak pnömotoraks, hemotoraks, sinir hasarı ve ilişkili paralizi gibi önemli komplikasyonlar oluşabilir.

Ayrıca elektrod yapısının özelliğinden ve anatomik farklılıklardan dolayı klavikula ve 1. kosta arasında elektrodun sıkışması veya sleeve dikilirken çok sıkı dikiş atılması sonucu elektrod hasar görebilir. Bu nedenle son zamanlarda daha lateral girişimler önerilmektedir. Ancak fazla lateral girişimler de farklı mekanizmalarla elektrod üzerinde stres oluşturabilmektedir. Aksiller vene giriş açısının dik olmasından dolayı elektrod kırıkları olabilmektedir.

Hava embolisi kılıf yerleşimi sırasında teknikten bağımsız gelişebilir ve sağ ventrikül (RV)'den RV çıkış yoluna gidebilir. Nadiren atriyal septal defekt veya patent foramen ovale olan hastalarda sol sisteme geçerek inme veya koroner arter embolisine sebep olabilir. Valf yapısında olan kılıfların kullanımı hava embolisi riskini azaltır²³.

2. Elektrod ile İlişkili Sorunlar

Kalp pillerinde en zayıf ve hassas kısımlar elektrodlardır. İlk takılmalarından itibaren ömür boyu farklı şekillerde fiziksel veya kimyasal etkenlere maruz kalırlar. Tekrarlayan sürtünme ve basınç maruziyeti sonrası elektrod izolasyonu veya iletkenler zarar görebilmektedir. Elektrod izolasyonundaki hasar, elektrod empedansında (direncinde) azalmaya neden olur, iletkenlerdeki hasar ise empedansı artırır. İzolasyon ve iletken hasarı, gürültü, aşırı algılama veya uyarı yapamamaya neden olabilir. Elektrod empedansındaki büyük değişimler (normal aralıkta olsa bile) elektrod hatasını göstermektedir. Modern cihazlarda elektrod empedansı ile ilgili sorun algılandığı zaman elektrod polaritesi otomatik olarak unipolara çevrilir. Bu durum pil fonksiyonu düzeltilene kadar geçici koruma sağlar. Eski nesil elektrodlarda daha sık karşılaşılan elektrod kırıkları da günümüzde daha az görülmekle beraber elektrod disfonksiyonu sebeplerinden birisidir.

Elektrodlarla ilgili en çok görülen sorun elektrodun yerinden oynamasıdır. Başlangıç pozisyonunun optimal olmaması, elektrodun gerginliğinin fazla olması, elektrod ucunun iyi sabitlenememesi ve operatörün tecrübesizliği dislokasyon riskini artıran nedenlerdir. Elektrod yerleştirildiği zaman bradikardi, taşikardi, ventriküler aritmi veya atriyal fibrilasyon gibi aritmiler gelişebilir. Bundan başka elektrodun akut veya subakut perforasyonu konusunda da dikkatli olunmalıdır. Elektrodun tutunduğu bölgede aşırı fibrozis gelişirse elektrodda algılama kusuru izlenebilir. Uzun dönemde ise elektrodun uyarı vermesi yüksek voltajlarda bile imkansızlaşır (çıkış bloğu).

Damar içinde bir veya daha fazla elektrod varlığı, subklaviyan vende derin ven trombozuna neden olabilir. Subklaviyan, aksiller veya sefalik ven trombozu geliştiği zaman üst ekstremitede ağrı ve şişlik meydana gelir. Trombüs yayılarak vena kava superior (VKS)'a, ilerleyerek serebral ven sinüsüne ulaşabilir. Elektrodun triküspit kapaktan geçişine ve elektrodun takılması-çıkarılması sırasında gelişen korda hasarına bağlı olarak farklı derecelerde triküspit yetmezliği ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca elektrod üzerinde oluşabilecek trombüs ve enfeksiyon triküspit kapağa yayılabilmektedir.

Twidler's sendromunda jeneratörün hasta tarafından, genellikle bilinçsiz şekilde döndürülmesi sonucu elektrodlar hasar görür ve yavaş yavaş cilt dışına çıkar.

3. Nabız Jeneratörü İle İlişkili Sorunlar

Pil sisteminin düzgün çalışması için elektrodun konnektör bloğa doğru şekilde bağlanması ve vida ile sıkıştırılması gerekmektedir. Bazen elektrod bloğa yerleştirilirken içeride kalan hava “gürültüye” neden olabilir.

Nabız jeneratörünün yerleştirildiği cep genellikle hasta tarafından iyi tolere edilir. İşlem sonrasında cep bölgesinde enfeksiyon, hematoma, seromaya bağlı ödem ve kızarıklık izlenebilir. Genellikle anitagregan ve antikoagülan kullanımına bağlı hematoma gelişir. Pilin cep içine fiks edilmemesi zamanla yerinden oynamasına, elektrodun germesine ve cildi erode etmesine neden olabilir. Erozyon gerçekleşirse pilde kontaminasyon oluşabileceğinden jeneratör ve elektrodun çıkartılması gerekebilir.

Bataryalarla ilgili en sık karşılaşılan sorun pil ömrünün bitmesidir. Pil ömrü bitimine yakın jeneratör otomatik olarak VVI moduna geçmektedir. Uygunsuz cihaz programlaması, paze eşliğinin yükselmesi, mekanik travma, elektrokoter veya MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme)'ye maruziyet gibi elektrod veya hasta ile ilgili sorunlar pil ömrünün erken bitmesine neden olabilir. Cihazın doğrudan radyasyona maruziyeti cihaz devrelerini etkileyebilir ve cihazda resetlenmeye yol açabilir. Cihazla ilgili belirlenen güvenli dozdan daha fazla radyasyon alınmışsa bataryanın değişimi gerekebilir. Bataryanın tamamen bitmesi halinde programcı ile bağlantı kurulamayabilir.

4. Enfeksiyon

Kalıcı kalp pili enfeksiyonları hastalar için oldukça riskli ve tedavisi zor bir komplikasyondur. İşlemin steril koşullarda yapılması enfeksiyonların önlenmesindeki en önemli basamaktır. Pil bölgesinde gelişebilecek enfeksiyonların önlenmesi amacıyla profilaktik antibiyotik tedavisi önerilmektedir. Diyabetes mellitus (DM), renal yetmezlik ve hematoma varlığı enfeksiyona yatkınlığı artıran durumlardır. Cep enfeksiyonlarının çoğu cilt floralarından kaynaklanır. Staphylococcus aureus nedeniyle gelişen akut enfeksiyonlar genellikle birkaç hafta içinde klinik bulgu verirler^{24,54}.

5. Pacemaker Sendromu

Pacemaker sendromu pil modundan bağımsız AV senkronizasyon bozukluğu veya AV senkronizasyonun yeterli olmaması nedeniyle oluşan klinik tablodur. İyatrojenik nedenli gelişir. Nefes darlığı, baş dönmesi, yorgunluk, çarpıntı, boyun veya karında atım hissi, öksürük, baş ağrısı, göğüs ağrısı hatta bilinç bozukluğu bile görülebilmektedir. Semptomlar hafiften şiddetliye doğru değişebilir¹².

6. Aritmiler

Kalıcı kalp pili olan hastaların takibinde semptom veren ya da vermeyen çeşitli aritmiler görülebilir. Bu aritmiler doğrudan pil ve fonksiyonlarıyla ilişkili olabilmekle birlikte hastanın özellikleri (yaş, eşlik eden hastalıklar, ilaç kullanımı, yapısal kalp hastalığı varlığı vb.) ile ilişkili olarak kişinin normal hayatında karşılaştığı aritmiler de olabilmektedir. Pil ayarlarının uygun şekilde yapılmaması, algılama kusuru, kas potansiyellerinin algılanması, elektromanyetik etkilenme veya elektrod sorunlarından ritim bozuklukları ortaya çıkabilir^{24,55}.

Sinyal karışması (Crosstalk)

Çift odacıklı kalp pillerinde elektrod tarafından bulunduğu boşluk dışındaki farklı bölgeden yanlış elektriksel aktivite algılanması ve pil çalışmasının etkilendiği algılama kusurudur. Atriyal uyarının ventrikül aktivitesi olarak algılanması özellikle pil bağımlı hastalarda ölümcül olabilecek ventriküler uyarımın önlenmesine neden olur²⁴.

Uygunsuz mod değişimi

Hızlı atriyal aktivite algılandığı zaman piller otomatik olarak ayarlarını değiştirebilir. Ancak bazen ventriküler uyarılar, atriyal aktivite olarak algılanarak uygunsuz mod değişimine neden olabilir²⁴.

Pil aracılı taşikardi (Pacemaker mediated)

Çift odacıklı kalp pillerinde görülebilir. İki türü vardır; sonu olmayan halka taşikardi (Endless loop tachycardia) ve doğal atriyal uyarıma bağlı taşikardidir. Sonu olmayan halka taşikardide ventriküler uyarım retrograd olarak AV noda iletilirse endojen atriyal aktivite gibi algılanır ve taşikardi indüklenir. Sıklıkla ventriküler erken vuru sonrasında başlar⁵⁶.

Doğal atriyal uyarıma bağlı taşikardide ise atriyal fibrilasyon veya fluttera eşlik eden yüksek dereceli blok olması halinde pil yapay bir baypas yolu gibi kullanılmış olur ve pil için belirlenen üst sınıra yakın bir hızda çalışır⁵⁷.

Atriyovenriküler desenkronizasyon aritmi

İki odacıklı pillerin sensörler veya ayarlanan alt hız nedeni ile yüksek hızlı çalışmasından dolayı gelişen halkasal aritmidir. Bu süreçte meydana çıkan bir AV dissosiyasyon döngüsü aritmiyi tetikler⁵⁸.

Ventriküler taşikardi

Atriyal efektif olmayan uyarım sonrasında pil ventriküloatriyal refraktör periyotta olduğundan dolayı takip eden ventrikül uyarısı algılanmayabilir. Bu sırada oluşacak ventrikül uyarımının refraktör periyoda denk gelmesi durumunda VT indüklenebilir.

Atriyal fibrilasyon

Kalp pili olan hastalarda ortaya çıkan en önemli aritmilerden biri morbidite ve mortaliteyi etkileyen atriyal fibrilasyondur.

2.4 Yara İyileşmesi

Canlı dokunun, anatomik ve fonksiyonel devamlılığının; travma, cerrahi girişim ya da hastalıklar gibi farklı nedenlerle bozulması ya da kaybı ile var olan fizyolojik özelliklerinin geçici veya tamamen kaybolması durumuna ‘yara’ denir⁵⁹. Yara iyileşmesi, farklı türdeki organ sistemlerinin yaralanmaya verdikleri farklı yanıtları kapsayan geniş ve karmaşık bir konudur.

1910 yılında Carrel yara iyileşmesinin karmaşık süreçlerini tanımlamıştır. Clark yara iyileşme sürecinin fazlar üzerinden incelenmesinin gerekli olduğunu bildirmiştir⁶⁰. Yaralanmış organın hem fiziksel, hem de fizyolojik devamlılığının sağlanmasında bir yama görevi görmek için, başka bir hücresel matriksin yaralı doku yerini alması süreci skar oluşumu olarak gözlenmektedir⁶¹. Rejenerasyon süreci, gelişimsel yolların reaktivasyonu

yoluyla organın orjinal mimarisinin yeniden oluşturulmasıdır. Skar oluşumu ve doku rejenerasyonu arasındaki denge, değişik doku ve organlarda farklılık göstermektedir. Sinir yaralanmaları az miktarda rejenerasyon ve çok skarlaşma ile iyileşme gösterirken, karaciğer ve kemik yaralanmaları genellikle primer olarak rejenerasyon aracılığıyla iyileşir⁶¹.

2.4.1 Yara İyileşmesi Tipleri

- Primer İyileşme
- Sekonder İyileşme
- Tersiyer iyileşme

Primer İyileşme:

Belirgin bakteriyel kontaminasyon ve doku kaybının olmadığı durumlarda yara kenarlarının direk yaklaştırılarak kapanması sonucu oluşan iyileşmedir. Yara kapatılması sütürasyon, stapler, strip gibi materyaller ile yapılmaktadır. Hasar görmüş doku; yabancı cisim, bakteriyel kontaminasyona bağlı enfeksiyondan korunmak amacıyla bir süre kapatılır. Yara, bu süreçte steril şartlarda günde 2 kez nemli izotonik pansumanla kapatılmalıdır. Peroksid ve iyod bileşikleri kullanımından kaçınılmalıdır. Çünkü canlı dokuya en az bakteri kadar hasar verirler⁶². Açık bırakılan yarada anjiogenez ile dokuların kanlanması ve oksijenizasyonu artar. Olay yerine gelen lökositler, bakterileri kendilerine çeker ve tahrip ederek yara yerinden uzaklaştırırlar. Daha sonra yara dudakları birbirlerine yaklaştırılarak kapatılır^{62,63}.

Sekonder İyileşme:

Yara alanında granülasyon dokusunun oluşması ve yara alanını doldurması beklenerek, spontan rejenerasyon ve reepitelizasyonun oluşması ile meydana gelen iyileşmedir. Bu durumda cerrahın katkısı yara bakımı ile sınırlıdır ^{62,63}.

Sekonder iyileşme ile primer iyileşme arasındaki farklar:

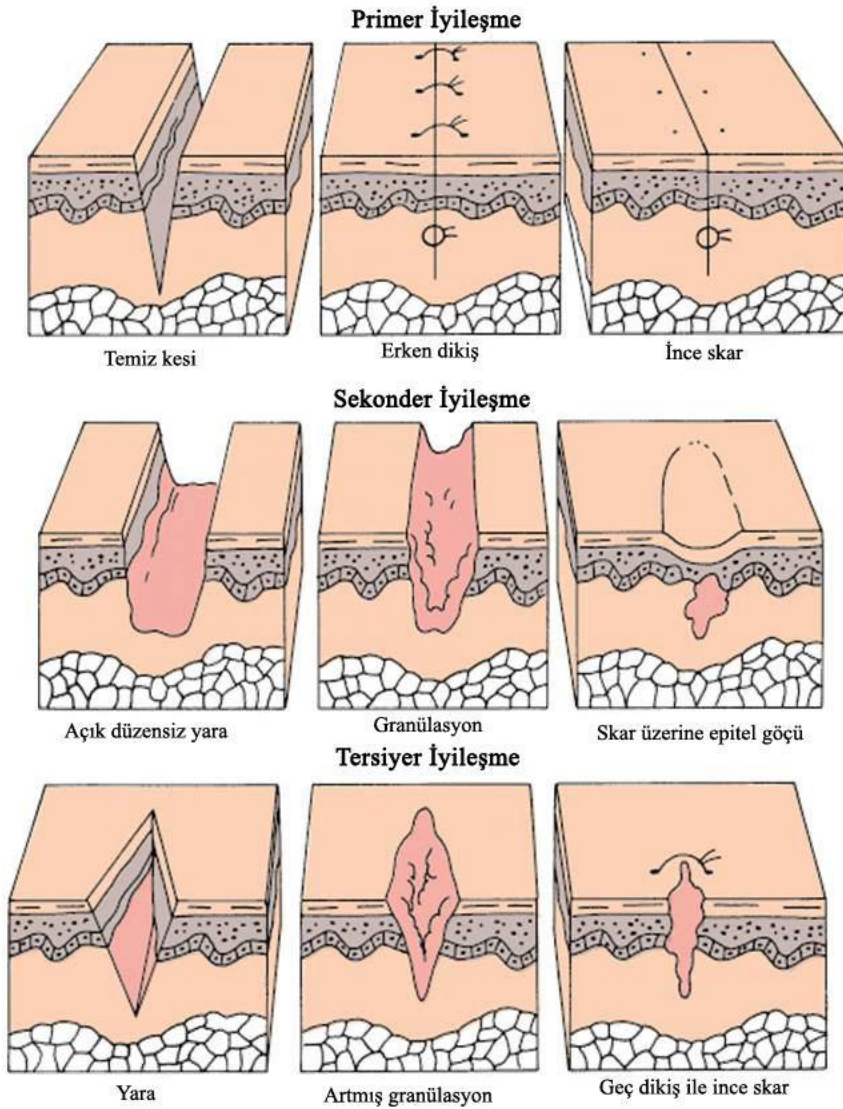
-Sekonder iyileşmede fazla miktarda debris, eksuda ve fibrin doku vardır, iltihabi reaksiyon daha yoğundur. Bunların ortadan kaldırılması daha uzun sürmektedir ve dolayısıyla inflamatuvar evre süresi uzamıştır.

-Sekonder iyileşmede granülasyon dokusu daha fazla oluşmaktadır.

-Sekonder iyileşmede daha fazla kontraksiyon olur ve belki de bu primeri sekonder iyileşmeden açıkça ayıran en iyi özelliktir. Bu duruma özellikle eklem üzerindeki yaralarda dikkat edilmelidir ⁶⁴.

C.Tersiyer iyileşme (Gecikmiş Primer İyileşme):

Sekonder iyileşmeye bırakılan yaranın şartlar uygun hale geldiği zaman sütüre edilerek kapatılmasıdır. Bu tip iyileşme sonunda primer kapamada ulaşılan gerilme kuvvetine eşit değerler elde edilebilir⁶⁴.



3. Çizim: Yara iyileşmesi tipleri

2.4.2 Yara İyileşmesi Fazları

2.4.2.1 İnflamatuar Faz (Hemostaz ve İnflamasyon)

Hemostaz ve inflamasyon doku hasarına karşı verilen ilk yanıttır. Bu aşamanın fonksiyonel öncelikleri, hemostazın sağlanması, ölü ve devitalize olmuş dokuların ortamdaki uzaklaştırılması ile mikrobiyal patojenler tarafından meydana çıkacak invaziv enfeksiyonların önlenmesidir⁶⁵. Öncelikle kanamanın durdurulması gerekmektedir. Yaralanmadan hemen sonra Tromboksan A2 ve prostaglandin-2 gibi vazokonstriktörler salgılanır. Vazokonstriksiyonla birlikte pıhtı tıkaçı oluşumu aktive edilir. Pıhtı, fibrin yumağı içinde agregat olup gömülü kalan trombositlerden oluşmaktadır. Fibrin ağı kırmızı kan hücrelerini de tutarak pıhtı içeriğine katılmalarını sağlamaktadır. Fibrin vasküler yaralanmanın başlattığı koagülasyon zincirinin son ürünü olarak bilinir⁶⁶. Farklı olayların başlattığı iki koagülasyon mekanizması bilinmektedir. İntrensek koagülasyon mekanizması Faktör XII'nin aktive olmasıyla başlar ve bu aktivasyonu sağlayan kanın yabancı bir yüzey ile temas etmesidir. Faktör VII veya VIIa'yı bağlayan doku faktörünün ortaya çıkması ile ekstrensek koagülasyon mekanizması aktive olmaktadır. Endotelial hücrelerde doku faktörü bulunmaz, ekstravasküler hücrelerin yüzeylerinde ve esas olarak da adventisyal fibroblastların yüzeylerinde bol miktarda bulunur. Her iki koagülasyon mekanizması da bir plazma proteini olan fibrinojenin fibrine dönüşmesini katalize eden trombinin oluşmasına neden olur⁶⁷.

Fibroblast ve epitelial hücreler tarafından üretilen fibronektinler bir glikoprotein olup, göç eden hücrelerin fibrin ağı üzerine yapışmalarını kolaylaştırmaktadır. Trombositlerin birbirlerine, fibrine, kollajene yapışması yüzey reseptörleri olan integrinler aracılığıyla olur. Fibrinojen, fibronektin, trombospondin ve Von Willebrand faktörü adeziv özellikli glikoproteinlerdir. Bu faktörler serum ve trombositlerin alfa-granüllerinden kaynaklanmaktadır⁶⁸.

Hemostatik mekanizmanın stimülasyonu yaralanma sahası ile sınırlı kalır, normal endotelial hücrelerin ürettiği prostosiklin trombosit agregasyonuna engel olur. Ayrıca yaralanmanın olmadığı sağlam bölgelerde anti-Trombin III trombini bağlayarak aktivitesine engel olur ve protein C, Faktör V ve Faktör VII'yi parçalar. Koagülasyon ve trombosit agregasyonu, pıhtı oluşumunu başlatan stimulus ortadan kalktığı zaman durur. Pıhtının lizisi plazminojeni plazmine çeviren plazminojen aktivatörü tarafından yönetilir⁶⁹.

İnflamasyon evresi; 15-20 dk'lık geçici vazokonstruksiyon sonrası gelişen vazodilatasyon ve kapiller geçirgenlik artışıyla başlamış olur. Pıhtı oluşumu ile kanamanın durdurulmasının ardından, endotel hücrelerinden salgılanan histamin, prostoglandin E2, prostosiklin ve endotelyal büyüme faktörü ile vazodilatasyon gelişir ve damar geçirgenliği artar. İnflamasyonun fizik bulguları; eritem, ödem, ağrı ve ısı artışı içerir⁶⁹.

Polimorf nüveli lökositler ve plazma, damar yatağından dışarıya çıkarak yara bölgesine göç ederler. İnflamatuar hücreler, kompleman sisteminin aktivasyonu (C5a), degranüle trombositlerden salınan transforming (dönüştürücü) büyüme faktörü beta (TGF-beta), İnterlökin (IL)-1, Tümör nekroz faktör (TNF) ve lipopolisakkaritler gibi bakteriyel degradasyon ürünleri aracılığıyla bölgeye çekilirler. Yaralanma sonrası ilk iki gün, yara kavitesini dolduran fibrin matriksinin içinde nötrofilik infiltrasyon olur. Nötrofillerin yara bölgesindeki başlıca görevi, yabancı cisim, bakterilerin fagositozu ve proteaz salınımıyla da travmadan zarar gören hücre kalıntılarının yara bölgesinden temizlenmesidir. Yara yerinde uzun süre kalmalarının, akut yaraların iyileşmeyen kronik yaralara dönüşmesinin primer habercisi olduğu düşünülmektedir^{69,70}.

48-96 saat sonra yara yerinde monosit yoğunluğu başlar. Nötrofil sayısının azalmasıyla eş zamanlı monosit/makrofaj sayısı artar. 72 saat sonra makrofajlar yara yerinde hakim hücre olurlar. Aktif makrofajların yara bölgesinde olması yara iyileşmesi için esastır. Nötrofil yokluğu yara iyileşmesinde genel akışı bozmazken, makrofaj yokluğunda yara iyileşme süreci tamamen durmaktadır. Makrofajların yara iyileşmesindeki temel vazifesi; fagositoz ve antimikrobiyal fonksiyon, yara debritleme, matriks sentez regülasyonu, hücre aktivasyonu, anjiogenezdır^{69,70}.

Makrofajlarlar ayrıca farklı sitokin, büyüme faktörleri ve NO sentezlerini gerçekleştirmektedirler. Keratinosit ve fibroblast aktivasyonunu arttırmaktadırlar. T lenfositler yara bölgesine 5-7.günlerde gelen son hücre türüdür. T lenfositleri (özellikle CD4) yara bölgesine; IL-1, IL-2, TNF-alfa, fibroblast aktive edici faktör, EGF (epidermal büyüme faktörü) ve TGF-beta gibi maddeler salgılar. Dolaşımdaki T lenfositlerin inhibe edilmesi yara iyileşmesini geciktirir. B lenfositlerin ise yara iyileşmesinde rolü olmadığı görülmüştür. İnflamatuar faz, yaranın derinliğine ve genişliğine bağlı olmakla beraber ortalama 3-6 gün devam etmektedir^{71,72}.

2.4.2.2 Proliferasyon ve Reepitelizasyon Fazı

Proliferatif fazın, genellikle yaralanmayı takip eden 4 ile 21. günlerde ortaya çıktığı kabul edilir. Geçici fibrin matriks granülasyon dokusuyla yer değiştirir. Granülasyon dokusu temelde fibroblastlar, makrofajlar ve endotelial hücrelerden oluşmaktadır. Bu hücreler ekstraselüler matriks ve kan damarlarını oluştururlar. Granülasyon dokusu yaralanmayı takip eden yaklaşık 4. günde meydana çıkmaya başlar. Bu süre boyunca fibroblastlar iyileşen skarı dolduran ekstraselüler matriksi oluştururlar ve keratinosit migrasyonuna ortam sağlarlar. Geçici fibrin matriks yerini yeniden şekillendirme aşamasında tip I kollajen ile daha sonra yer değiştirecek olan Tip III kollajene bırakır^{71,72}.

Yara oluşumundan sonraki 36–72. saatler içinde damarların adventisiasına yakın mezenşimal hücrelerin farklılaşmasından fibroblastlar oluşur. Fibroblast yoğunluğu, yara bölgesinde 6. günde maksimum düzeye ulaşır. Fibroblastlar yara onarımı gerçekleştiren hücrelerdir ve bağ dokusunun ana maddeleri olan kollajen, proteoglikan, retikülin ve elastini üretirler^{68,72}.

Doku kaybı oluşan yaralarda, sıvı kaybını engellemede ve enfeksiyona karşı koymada epitelyal hücre artışı önemlidir. İnsizyonel yaralarda epitelizasyon, yaralanmadan hemen sonra başlar ve 24-48 saat içinde tamamlanır^{68,72}.

Aktive olan makrofajlardan salınan anjiogenik faktörlerin uyarısıyla yara bölgesinde endotelial hücre tomurcuklarından yeni kapillerler oluşur; iyileşme alanında bulunan damarların tomurcuklanmasıyla yeni damarların oluşumu olayına anjiyogenez veya neovaskülarizasyon denir. Dördüncü günde belirginleşir ve yara iyileşmesi bitene kadar devam eder. Primer uyaran vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)'dür. Makrofajlar salgıladıkları Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve Fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi büyüme faktörleriyle anjiyogenezde de anahtar rol oynamaktadırlar^{68,72}.

2.4.2.3 Yeniden Şekillendirme Aşaması

Yaranın kontraksiyonu ve kollajen şekillendirilmesi süreçlerinin birlikte bulunması ile karakterizedir. Kollajenin ortaya çıkmasından sonra başlayan bir süreçtir. Bu fazın temel özelliği kollajen depozisyonu, organizasyonu ve iyi bir şekilde ağ yapısı oluşturmasıdır. Bu fazda yoğun hücrel aktivitesi ve vaskülaritesi olan doku, daha az hücre ve damardan oluşan skar dokusu ile yer değiştirmektedir^{69,70}.

Olgunlaşma fazının süresini hastanın yaşı, genetik yapısı, yaranın tipi, vücuttaki yerleşimi ve inflamasyon periyodunun süresi, yoğunluğu gibi birçok faktör belirler.

Damarların büyük kısmında tromboz ve dejenerasyon oluşur. Sonuçta, granülasyon dokusu inaktif görünümde iğsi şekilli fibroblastlar, elastik doku parçaları, ekstrasellüler matriksten ibaret olan skar dokusuna dönüşür^{69,70}.

2.4.3 Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Lokal Faktörler

- Yabancı cisimler
- Ölü dokular
- Lokal iskemi
- Enfeksiyon
- Dikişler ve dikiş materyalleri
- Cerrahi teknik
- Yara bölgesinin vaskülarizasyonu
- Yara bölgesinin nem oranı
- Yara dudaklarının birbirine uzaklığı
- Çevre sıcaklığı
- Büyüme Faktörleri
- Mekanik stres
- Radyoterapi
- Nitrik oksit, histamin, serbest oksijen radikalleri

Sistemik Faktörler

- Yaş ve ırk
- Sistemik hastalıklar
- Anemi, hipovolemi
- Nutrisyon, Malnutrisyon
- Steroid, antimetabolitler
- Radyasyon
- Sigara kullanımı
- İmmun supresyon

3. METOD VE YÖNTEM

3.1 Araştırma Tasarımı

Bu araştırma Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yapılmış olup tek merkezli, prospektif, gözlemsel bir çalışmadır. Araştırma için Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay (KÜ GOKAEK 2019/20.09 Proje No:2019/337) alındı.

3.2 Araştırma Düzeni ve Popülasyon

Çalışmaya Kocaeli Üniversitesi (KOÜ) Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim dalına başvuran hastalardan batarya replasmanı yapılmış olan ve dışlama kriterlerini taşımayan 73 hasta dahil edildi ve araştırmaya katılan tüm hastalardan yazılı aydınlatılmış onam alındı.

3.2.1 Dahil Edilme Kriterleri

13.11.2019 – 01.06.2020 tarihleri arasında batarya replasmanı yapılan, pacemaker cebiyle ilgili komplikasyon gelişmeyen, batarya tükenmesi veya cihaz yükseltilmesi amacıyla eski batarya ile aynı lokasyona batarya replasmanı yapılacak hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.2.2 Dışlama Kriterleri

- 18 yaşının altında,
- Kalp pili cep enfeksiyonu olan,
- Replasmanın ilk implantasyon yerinden farklı yere yapıldığı,
- Pacemaker cebinin intramuskuler olduğu,
- Kan tetkik sonucu olmayan hastalar çalışmadan dışlanmıştır.

3.3 Araştırma Protokolü ve Uygulanan Girişimler

Aritmi polikliniğine başvuran ve değerlendirme sonrası batarya tükenmesi saptanan, kalp pili mevcut olup cihaz yükseltilmesi gereken hastalar aritmi servisine yatırıldı. Yatış sonrası hastalardan ayrıntılı anamnez alındı, demografik verileri kaydedildi, fizik muayene yapıldı, EKG çekildi, rutin kan tetkikleri gönderildi, hastalara çalışma hakkında bilgi verilerek onam alındı. Hastalar replasman işlemine alındığı zaman operatör tarafından yapışıklık durumu değerlendirildi ve yapışıklık durumuyla ilgili araştırmacı bilgilendirildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan pacemaker batarya replasmanı öncesi rutin olarak ayrıntılı bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra hastalar aritmi laboratuvarına alındı. Batarya replasmanı sırasında kalp hızı, pulse oksimetre ile oksijen saturasyonu, bilinç düzeyi, aritmilerin olup olmadığı izlendi. Girişim öncesi profilaktik antibiyotik uygulandı. Girişim için pacemaker cebi alanına eski skar dokusundan cilde kesi yapıldıktan sonra cilt, ciltaltı dokusu geçilerek batarya kapsülüne ulaşıldı.

Batarya dokulardan ve elektrotlardan ayrıldı, bu aşamada batarya etrafındaki bağ dokusu, yapışıklık incelendi. Yapışıklık durumuna göre dört derecelendirme yapıldı.

4. Çizelge: Yapışıklık derecelendirmesi

0	Yapışıklık yok
1	Cep yapışıklığı <%30 ve/veya hafif derecede fibrozis
2	Cep yapışıklığı %30-60 ve/veya orta derecede fibrozis
3	Cep yapışıklığı >%60 ve/veya ileri derecede fibrozis ve/veya kalsifiye adhezyonlar

Batarya dokulardan ve elektrotlardan ayrıldıktan sonra çıkarıldı ve yerine yeni batarya implantasyonu yapıldı. Elektrot bağlantıları yapıldı. İşlem sırasında elektrot-batarya kontrolleri ve ayarları yapıldı. Sonrasında cilt ve cilt altı dokusu dikilerek işlem sonlandırıldı. İşlem sonrası aritmi servisine getirilen hastaların yakın vital takipleri yapıldı. Elektrot eklenmesi yapılan hastalara işlemten 24 saat sonra kontrol akciğer grafisi çekildi.

3.4 Sonlanım Ölçütleri

Araştırmanın birincil sonlanım ölçütü, pacemaker batarya replasmanı sırasında pil cebi etrafındaki yapışıklık derecesi ile biyokimyasal parametreler arasında ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

3.5. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler için SPSS 21(Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanıldı. Çalışma verileri incelenirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) kullanıldı.

Hasta sayısı az olduğu için grade 0 ve grade 1-2-3 olarak hastalar iki gruba ayrıldı, buna göre;

-Nicel verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ve grafiksel değerlendirmeler ile sınıandı.

-Normal dağılım gösteren nicel verilerin iki grup karşılaştırmalarında Student t Test, normal dağılım göstermeyen verilerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı.

-Kategorik değişkenler için Ki-Kare testi uygulandı.

-Daha sonra tüm verilere Univaryans lojistik regresyon analizi yapıldı, p değeri 0,1'in altında olanlara Multivaryans analiz yapıldı.

-En son Pearson korelasyon analizi ve yapışıklık derecesi arasında korelasyon ilişkisi bakıldı. İstatistiksel açıdan anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.



3.6 Tanımlamalar

KAH, herhangi bir sebeple daha öncesinden yapılan koroner anjiyografide koroner damarlarda %50 ve üzeri darlık olan hastalar olarak belirlendi.

LDL kolesterol seviyesinin 100 mg/dL'nin üzerinde olması veya lipit düşürücü ilaç kullanım öyküsü HL olarak tanımlandı.

DM, hastanın insülin veya oral antidiyabetikler kullanıyor olması veya açlık plazma glukozunun 126 mg/dL'nin üzerinde olması olarak tanımlandı.

KBH, GFR'nin 60 mg/dL'nin altında olması veya hastanın rutin olarak hemodiyalize giriyor olması olarak tanımlandı. GFR, MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) metoduyla hesaplandı.

VKİ, vücut ağırlığının (kg), uzunluğun karesine (m^2) bölünmesi ile elde edildi.

Sigara maruziyeti, aktif sigara içicisi, daha öncesinde kullanmış bırakmış, pasif olarak maruz kalmış bütün hastalar şeklinde belirlendi.

HT, poliklinik kontrollerinde kan basıncı 140/90 mm hg üzerinde seyreden veya antihipertansif ilaç kullanım öyküsü olan hastalar şeklinde tanımlandı.

KOAH, göğüs hastalıkları tarafından takipli olan ve SFT'de obstrüksiyon bulguları olup inhaler tedavi kullanım öyküsü olması olarak tanımlandı.



4. BULGULAR

4.1 Hastaların temel özellikleri

Çalışmaya ardışık olarak 73 hasta (% 58,9 erkek; ortalama yaş $71,07 \pm 9,815$) dahil edildi. Hastaların VKİ ortalama $28,9233 \pm 4,014$ izlendi. Hastaların 62'sinde (%84,9) HT, 25'inde (%34,2) DM, 36'sında (%49,3) KAH, 62'sinde (%84,9) HL, 53'ünde (%72,6) KY, 16'sında (%21,9) Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA), 17'sinde (% 23,3) kronik böbrek hastalığı (KBH) vardı. Hastaların 32'sinde (% 43,8) sigara kullanımı vardı.

Hastaların 33'ünde (% 45,2) sinüs ritmi, 19'unda (% 26,0) atriyal fibrilasyon (AF), 12'de (%16,4) AV tam blok, 7'sinde (% 9,6) Mobitz tip II, 1'inde (%1,4) Mobitz tip I, 1'inde (%1,4) nodal ritim mevcuttu. Hastaların sol ventrikul EF'si $36,3 \pm 18,1$ idi. Hastaların % 67,1'i aspirin, % 15,1'i ADP antogonisti, % 68,5'i beta bloker, %82,2'si ACEi veya ARB, %42,5'i MRA, % 43,8'i statin, % 8,2'si YOAK, % 19,2'si VKA, % 15,1'i amiodaron, %13,7'si digoxin, % 47,9'u loop diüretik, %43,8'i tiazid diüretik, % 82,2'i PPI, % 15,1 insulin, % 27,4'ü oral antidiyabetik kullanmaktaydı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Çizelge 5'te özetlenmiştir.

5. Çizelge: Hasta grubunun demografik ve klinik özellikleri

Yaş, ort±SS, yıl	71,07±9,8
Erkek cinsiyet, n (yüzde)	43 (%58,9)
VKİ, ort±SS, kg/m ²	28,9233 ± 4,014
Boy, ort±SS, sm	166,21 ± 8,72
Kilo, ort±SS, kg	80,19 ± 10,92
Sigara, n (yüzde)	32 (%43,8)
Sol ventrikül EF, ort±SS, (%)	36,3±18,1
Eşlik eden hastalıklar, n (yüzde)	
Hipertansiyon	62 (%84,9)
Diyabet	25 (%34,2)
KAH	36 (%49,3)
Hiperlipidemi	62 (%84,9)
Kronik böbrek yetersizliği	17 (%23,3)
KOA	16 (%21,9)
Kalp yetersizliği	53 (%72,6)
EKG bulguları, n (yüzde)	

Sinüs ritmi	33 (%45,2)
AF	19 (%26,0)
AV tam blok	12 (%16,4)
Mobitz tip II	7 (%9,6)
Mobitz tip I	1 (%1,4)
Nodal ritm	1 (%1,4)
Tıbbi tedavi, n (yüzde)	
Aspirin	49 (%67,1)
ADP reseptör antagonisti	11 (%15,1)
Beta bloker	50 (%68,5)
ACEi/ARB	60 (%82,2)
MRA	31 (%42,5)
Statin	32 (%43,8)
Tiazid	32 (%43,8)
Loop diüretik	35 (%47,9)
Amiodaron	11 (%15,1)
Digoksin	10 (%13,7)
VKA	14 (%19,2)
YOAK	6 (%8,2)
Oral antidiyabetik	20 (%27,4)
İnsülin	11 (%15,1)
PPI	60 (%82,2)

4.2 Hastaların işlem ve laboratuvar özellikleri

Çalışmaya alınan hastaların 43'ünde (%58,9) pil cebi yapışıklığı mevcut değildi. Hastaların 15'inde (%20,5) 1. Derece, 9'unda (%12,3) 2. Derece, 6'sında (%8,2) 3. Derece pil cebi yapışıklığı mevcuttu. Hastaların 53'ünde (%72,6) pil cebinde kapsül mevcuttu. Hastaların 1'inde (%1,4) VR pace, 8'inde (%11,0) DR pace, 28'inde (%38,4) CRT-D, 16'da (%21,9) VR-İCD, 4'ünde (%5,5) DR-İCD, 16'da (%21,9) VDD mevcuttu. Hastaların işlem ve laboratuvar özellikleri Çizelge 6'da gösterilmektedir.

6. Çizelge:Hasta grubunun işlem ve laboratuvar özellikleri

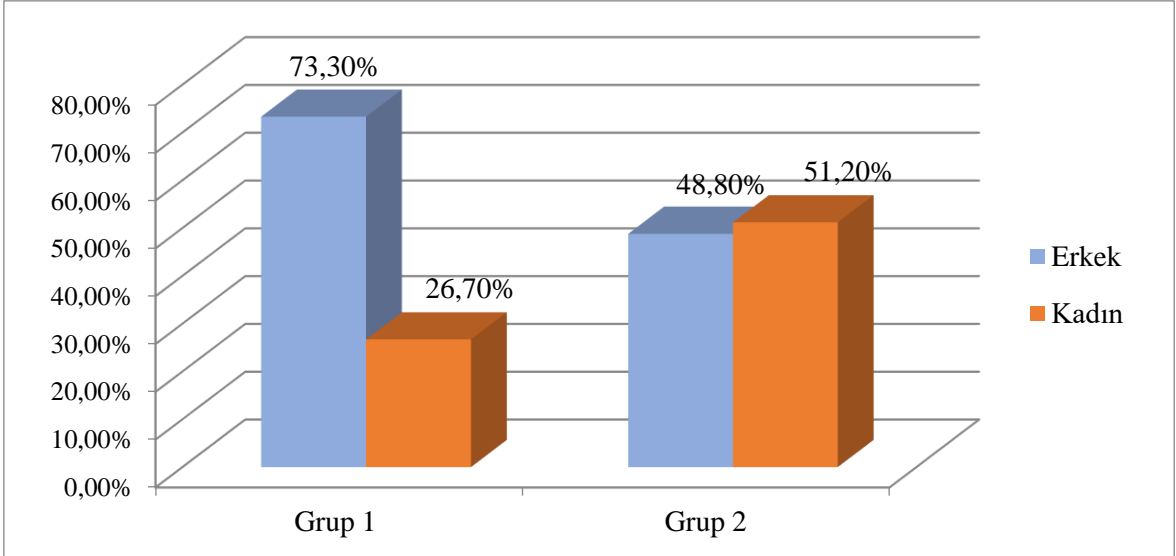
pil cebi yapışıklığı ve kapsül, n (yüzde)	
0. derece	43 (%58,9)
1. derece	15 (%20,5)
2. derece	9 (%12,3)
3. derece	6 (%8,2)
Kapsül	53 (%72,6)
Pacemaker tipi, n (yüzde)	
VR pace	1 (%1,4)
DR pace	8 (%11)
CRT-D	28 (%38,4)
VR-İCD	16 (%21,9)
DR-İCD	4 (%5,5)
VDD	16 (21,9)
Pacemaker elektrod sayısı, n(yüzde)	
Tek elektrod	17 (%23,30)
İki elektrod	28 (%38,35)
Üç elektrod	28 (%38,35)
Hastaların laboratuvar özellikleri, (n=73)	
TSH, ort±SS, µIU/mL	1,19±0,85
Parathormon, ort±SS, pg/mL	92,31±94,61
Prokalsitonin , ort±SS ,ng/mL	0,12±0,00
AKŞ, ort±SS, mg/dL	123,84±56,85
Total kolesterol, ort±SS, mg/dL	197,69±45,35
HDL, ort±SS, mg/dL	41,39±9,58
LDL, ort±SS, mg/dL	126,10 ±38,55
Kreatinin, ort±SS, mg/dL	0,93 ±0,21
BUN, ort±SS, mg/dL	20,98 ±8,03
GFR, ort±SS ,mL/dk/1.73m ²	76,66 ±22,14
ALT,ort±SS, U/L	23,22±23,23
AST, ort±SS, U/L	27,60±18,95
LDH, ort±SS, U/L	264,24±104,00
Ca, ort±SS, mg/dL	9,24 ±0,47
Düzeltilmiş Ca, ort±SS, mg/dL	9,30 ±0,47
Na, ort±SS, mmol/L	138,05±3,12
K, ort±SS, mmol/L	4,32±0,45
Cl, ort±SS, mmol/L	102,86±4,04
Mg, ort±SS, mg/dL	2,15±0,91
P, ort±SS, mg/dL	3,53±0,64
Protein, ort±SS, g/dL	6,96 ±0,60
Albümin, ort±SS, g/dL	3,97 ±0,36
Ürik asit, ort±SS mg/dl	6,54 ±1,80
NT-ProBNP, ort±SS, pg/mL	1712,17 ±2573,05
CRP , ort±SS ,mg/dL	1,26 ±1,77
Sedim., mm/h	15,82±12,95
WBC, ort±SS, x10 ³ /µL	7,61±2,09

NEU, ort±SS, x10 ³ /μL	4,65±1,71
LYM , ort±SS, x10 ³ /μL	2,10 ±0,82
Monosit , ort±SS , x10 ³ /μL	0,58 ±0,21
RBC, ort±SS, x10 ⁶ /μL	4,55±0,53
Hemoglobin, ort±SS, g/dL	13,41±1,80
RDW, ort±SS,%	15,70±1,74
PLT, ort±SS , x10 ³ /μL	232,96±63,61
INR, ort±SS	1,29 ±0,49
PT, ort±SS,sn	16,34±5,90
APTT, ort±SS,sn	28,75±3,46

Pacemaker yapışıklık grupları arasında demografik verilerin karşılaştırılması

Çalışmaya alınan hasta sayısı az olduğu için 1,2,3. derece yapışıklık izlenen hastalar grup 1 ve 0 derece yani yapışıklık izlenmeyen hastalar ise grup 2 şeklinde sınıflandırıldı. 73 hastadan 30 hasta grup 1 ve 43 hasta grup 2'ye dahil edildi.

Grup 1'deki hastaların 8'i kadın (%26,7), 22'si erkek (%73,3) ve yaş ortalaması 71,5+10,903 olarak saptandı. Grup 2'deki hastaların ise 22'si kadın (%51,2), 21'i erkek (%48,8) ve yaş ortalaması 70,77±9,102 olarak saptandı. Gruplara göre cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark izlendi (p:0,015).



4. Çizim: Gruplara göre cinsiyet dağılımı, %

Hastaların demografik özellikleri incelendiğinde gruplar arasında yaş, kilo ve VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Gruplar arasında sadece boy ortalaması açısından anlamlı fark saptandı (p:0,02).

7. Çizelge: Demografik değişkenler sonuç tablosu

	Grup 1	Grup 2	P
Yaş (yıl)	71,5	70,77	0,75
Boy (cm)	169	164,2	0,02
Kilo (kg)	80,67	79,83	0,75
VKİ (kg/m²)	28,25	29,35	0,12

Sigara içme alışkanlıkları değerlendirildiğinde; gruplar arasında sigara içme alışkanlıkları açısından fark izlenmedi (p:0,267).

Gruplar arasında HT, DM, KAH, HL, KOAH, KBY, KY komorbiditelerinin dağılımına baktığımızda anlamlı fark saptanmadı.

8. Çizelge: Grupların komorbidite dağılımları, n, %

	Grup 1	Grup 2	P
Hipertansiyon	24(%32,9)	38(%52,1)	0,15
Diyabetes mellitus	12(%16,4)	13(%17,8)	0,52
Koroner arter hastalığı	14(%19,2)	22(%30,1)	0,97
Hiperlipidemi	25(%34,2)	37(%50,7)	0,91
KOAH	8(%11)	8(%11)	0,42
KBY	11(%15,1)	6(%8,2)	0,15
Kalp yetmezliği	25(%34,2)	28(%38,4)	0,06

Çalışmaya katılan hastaların KİEA’da olan elektrod sayısı ile yapışıklık arasında ilişki sorgulandı. Anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı (Tek elektrod p=0,41; İki elektrod p=0,29; Üç elektrod p=0,54).

Çalışmaya katılan tüm olguların ilaç kullanma öyküsü sorgulandı ve gruplar arasında sadece beta bloker ve vitamin K antagonisti kullanımı açısından anlamlı fark izlendi. Grupların kullandıkları ilaç dağılımı Çizelge 9’da verilmiştir.

9. Çizelge: Olguların gruplara göre kullandığı ilaç grupları

	Grup 1	Grup 2	P
İnsülin	4(%13,3)	7(%16,3)	0,37
OAD	10(%33,3)	10(%23,3)	0,59
ASA	19(%63,3)	30(%69,8)	0,18
Antiagregan	5(%16,7)	6(%14)	0,44
Betabloker	25(%83,3)	25(%58,1)	0,01
Statin	13(%43,3)	19(%44,2)	0,87
ACE/ARB	25(%83,3)	35(%81,4)	0,77
MRA	17(%56,7)	14(%32,6)	0,12
YOAK	2(%6,7)	4(%9,3)	0,34
VKA	8(%26,7)	6(%14)	0,004
Digoxin	6(%20)	4(%9,3)	0,29
Amiodaron	6(%20)	5(%11,6)	0,27
Loop diüretik	18(%60)	17(%39,5)	0,07
Tiazid diüretik	17(%56,7)	15(%34,9)	0,38
PPI	25(%83,3)	35(%81,4)	0,73

Çalışmaya alınan hastanın rutin kan tetkiklerinden; sedimentasyon, WBC, nötrofil, lenfosit, RBC, Hgb, RDW, platelet, parathormon, prokalsitonin, total kolesterol, HDL, LDL, BUN, MDRD, ALT, AST, LDH, protein, albümin, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, magnezyum, fosfor, ürik asit değerleri gruplar arası karşılaştırıldı. Gruplar arasında sadece total kolesterol ve magnezyum değerleri açısından anlamlı fark izlendi.

10. Çizelge: Hastaların gruplara göre laboratuvar değerleri

	Grup 1	Grup 2	P
Parathormon, ort±SS, pg/mL	73,1±28,1	73,5±26,6	0,72
Total kolesterol, ort±SS, mg/dL	181,8±33,36	201±34,96	0,03
HDL, ort±SS, mg/dL	39,07±7,97	42,3±9,4	0,26
LDL, ort±SS, mg/dL	116,2±38,7	132,99±37,3	0,1
BUN, ort±SS, mg/dL	19,55±6,9	19,69±5,08	0,47
GFR, ort±SS, mL/dk/1.73m ²	73,44±25,59	78,9±19,38	0,39
ALT, ort±SS, U/L	16,7±7,3	19,2±7,7	0,42
AST, ort±SS, U/L	22,4±7,2	25,1±9,5	0,23
LDH, ort±SS, U/L	259,1±76,2	245,6±85,2	0,23
Düzeltilmiş Ca, ort±SS, mg/dL	9,25±0,95	9,34±0,55	0,47
Na, ort±SS, mmol/L	137,3±3,7	138,5±2,5	0,79
K, ort±SS, mmol/L	4,34±0,47	4,31±0,44	0,49
Cl, ort±SS, mmol/L	102,6±4,16	103±4	0,50
Mg, ort±SS, mg/dL	1,95±0,23	2±0,21	0,01
P, ort±SS, mg/dL	3,5±0,49	3,53±0,57	0,47
Protein, ort±SS, g/dL	6,94±0,47	6,81±0,47	0,05
Albümin, ort±SS, g/dL	3,96±0,3	3,98±0,4	0,78
Ürik asit, ort±SS mg/dl	6,38±1,8	6,6±1,8	0,40
Sedim., mm/h	17,2±14	14,8±12,2	0,94
WBC, ort±SS, x10 ³ /µL	7,91±2,32	7,39±1,9	0,76
NEU, ort±SS, x10 ³ /µL	4,9±2,09	4,47±1,38	0,54
LYM, ort±SS, x10 ³ /µL	2,12±0,91	2,08±0,76	0,39
Monosit, ort±SS, x10 ³ /µL	0,59±0,25	0,58±0,18	0,79
RBC, ort±SS, x10 ⁶ /µL	4,52±0,5	4,57±0,56	0,59
Hemoglobin, ort±SS, g/dL	13,47±1,68	13,36±1,91	0,2
RDW, ort±SS, %	15,7±1,27	15,4±1,73	0,8
PLT, ort±SS, x10 ³ /µL	237±65,57	230±62,8	0,4
TSH, sıra ortalaması	32,98	34,69	0,62
Kreatinin, sıra ortalaması	40,50	32,17	0,19
AKŞ, sıra ortalaması	38,03	36,28	0,92
CRP, sıra ortalaması	34,02	32,32	0,28
INR, sıra ortalaması	39,67	35,14	0,20
APTT, sıra ortalaması	34,09	35,62	0,81
NT-ProBNP, sıra ortalaması	38,76	32,58	0,25

Hastaların TSH, Kreatinin, AKŞ, CRP, INR, aPTT, BNP değerleri benzerdi. Ekokardiografi ile değerlendirilen LVEF Grup 1’de anlamlı olarak daha düşük bulundu (p=0.006).

11. Çizelge: Grupların EF değerleri

	Grup 1	Grup 2	P
Sol ventrikül EF	29,05	42,55	0,006

Grup 1’de replasmana kadar geçen süre $9,28 \pm 3,32$ yıl, Grup 2’de replasmana kadar geçen süre $8,4 \pm 3,17$ yıl olarak saptandı. Gruplar arasında replasmana kadar geçen süre açısından anlamlı fark izlendi (p:0,03).

5. TARTIŞMA

Yaptığımız çalışmada kalp pili replasmanı yapılan hastalarda ilk kez kalp pili takıldığı zamanki laboratuvar değerler ile pil cebi yapışıklığı arasındaki ilişkiyi araştırdık. Çalışmaya alınan hastalar yapışıklık olan ve olmayan olarak iki gruba ayrıldı. Grupların demografik özelliklerini karşılaştırdığımızda cinsiyet ve boy verilerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu gördük. Yapışıklık olan grupta erkek cinsiyet anlamlı derecede daha fazla izlendi. Boy ortalaması yapışıklık olan grupta daha yüksekti. Yaş, kilo, VKİ değerlerinde ise iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi.

Sigara içme oranları arasında iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi.

Gruplar arasında komorbidite karşılaştırmasında HT, DM, KAH, HL, KOAH, KBY, KY gibi komorbidite dağılımında anlamlı fark izlenmedi.

Hastaların kullandığı ilaçlar karşılaştırıldığında betablokör ve VKA kullanım oranı yapışıklık olan grupta istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla izlendi.

Grupların rutin laboratuvar kan değerleri karşılaştırıldığında sadece total kolesterol ve magnezyum değerlerinde istatistiksel anlamlı fark izlendi ve yapışıklık olmayan grupta bu iki değer oranı daha fazla izlendi.

Çalışmayı tasarlarken yara iyileşmesi ve inflamasyon mekanizmalarında görev yapan lökositler ve inflamasyon belirteci olan CRP değerlerinde anlamlı fark olacağını düşünmüştük⁷³. Ancak bu değerlerde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Yumuşak doku ve damar duvarı kalsifikasyonu parathormon yüksekliğine sekonder oluşan kalsiyum-fosfor ürünlerinin kanda artması sonucu olabilir⁷⁴. Bu sebepten pil cebi yapışıklığına katkı sağlayan kalsifikasyona neden olabilecek kalsiyum, fosfor ve parathormon değerlerinde anlamlı fark olacağını düşünmüştük. Lakin çalışmamızda bu değerlerle pil cebi yapışıklığı arasında anlamlı ilişki izlenmedi.

Çalışma grupları arasında anlamlı fark izlenen önemli bir değer hastaların EF ortalaması oldu. Bildiğimiz üzere KRT ve İKD cihazlarının takılma endikasyonlarının önemli bir kısmını EF düşüklüğü oluşturmaktadır. Çalışma sonuçlarımızda yapışıklık olan grupta EF ortalaması anlamlı şekilde daha düşüktür.

Yaptığımız çalışmanın klinik önemi; yapışıklık olan hastalarda işlem süresinin daha uzun olması ve komplikasyon gelişme riskinin daha fazla olmasını gösterebiliriz. Bununla beraber tıbbi literatürde yapılan çalışmalara ve sonuçlarına baktığımızda pil cebi yapışıklığının intravenöz elektrod yapışıklığı ile ilişkili olduğunu görebiliriz. Kalp pili implantasyonu yapılan hastalarda elektrod çıkarılması halinde intravenöz yapışıklığın olması elektrod çıkarılması için daha fazla cihaz gerektirmektedir. Elektrodun intravenöz yapışıklığı, elektrod çıkarılması işleminin başarı oranını da düşürmektedir⁷⁵.

Biefer H.R. ve ark. yaptığı çalışmada pil cebi yapışıklığının intravenöz elektrod yapışıklığının öngörücüsü olduğu gösterilmiştir⁷⁵. Pil elektrodları çıkarılması endikasyonlarına enfeksiyon, kronik ağrı, elektrod disfonksiyonu, tromboz veya stenoz, MRG gibi spesifik görüntüleme öncesi gibi durumları örnek gösterebiliriz.

Elektrodların çıkarılması zamanı gelişen major komplikasyon insidansı %0,19-1,8 arasında seyretmektedir. Major komplikasyonlar hayatı tehdit eden veya ölümlü sonlanan komplikasyonlardır. Major komplikasyonlar: Ölüm, kardiyak avülsiyon, vasküler laserasyon, tamponat, serebrovasküler olay, venoz trombemboli, triküspit kapak flail, pulmoner emboli, kardiyak veya solunum arrestidir¹.

Elektrodların intravenöz yapışıklığı elektrodların çıkarılması zamanı gelişebilecek komplikasyon ihtimalini artırmaktadır ve bu yapışıklık pil cebi yapışıklığı ile anlamlı şekilde ilişkilidir⁷⁵. Bu nedenle bizim çalışmamızda araştırdığımız pil cebi yapışıklığı ile anlamlı ilişkisi olan demografik, klinik, laboratuvar verilerin bilinmesi elektrod çıkarılması işleminde komplikasyonların önceden tahmin edilmesi ve önlem alınması açısından önemli olabilir.

Çalışmamızda toplanan verilerden pil cebi yapışıklığı ile elektrod sayısı arasında ilişki de araştırıldı. Elektrod sayısı ile yapışıklık arasında anlamlı ilişki olacağını düşünmüştük. Lakin anlamlı istatistiksel ilişki izlenmedi. Çalışmaya alınan hasta sayısının az olması buna neden olmuş olabilir. Bu konuda çalışmalara baktığımızda elektrod sayısı ile kronik omuz ağrısı arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmayı örnek gösterebiliriz.

Kronik ağrı KİEA implantasyonu sonrası hastalarda sık görülen bir durumdur ve giderilemediğinde elektrod çıkarılmasının endikasyonlarından biridir. Çelikyurt U. ve ark. yaptığı çalışmada İKD implantasyonu yapılan hastalarda kronik omuz ağrısı araştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların %52'sinde omuz ağrısı izlenmiştir. Çalışmada demografik

özelliklerin, işlem süresinin, implantasyon zaman intervalinin, elektrod sayısının kronik omuz ağrısıyla ilişkisi araştırılmıştır. Üç elektrodlu İKD implantasyonu yapılan hastalarda tek elektrodlu İKD'lere göre anlamlı derecede omuz ağrısı daha fazla izlenmiştir. Diğer bulgularda anlamlı ilişki izlenmemiştir⁷⁶.

Omuz ağrısı elektrod çıkarılmasının endikasyonlarından biri olduğu için ve elektrodun intravenöz yapışıklığı pil cebi yapışıklığı ile ilişkili olduğu için bu konuda daha kapsamlı ve kronik omuz ağrısı ile yapışıklığın ilişkisini araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda gruplar arasında anlamlı çıkan parametrelerden biri de kalp pili takılmasından replasmana kadar olan süredir. Kalp pili takılmasından replasmana kadar olan süre yapışıklık olan grupta anlamlı şekilde daha fazla izlendi.

Segreti L. ve ark. tarafından yapılan çalışmada İCD elektrodlarının fibroz yapışıklığının prediktör faktörleri araştırılmıştır. Elektrodun uzun süre kalması, pasif fiksasyon ve iki koilli elektrodlar yapışıklık için bağımsız prediktörler olarak görülmüştür⁷⁷. Elektrodun uzun süre kalması bu çalışmada İKD elektrodlarının intravenöz yapışıklığı için prediktör faktör olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise kalp pilinin uzun süre kalması pil cebi yapışıklığı için prediktör faktörlerden biri olarak izlendi. Bunlardan yola çıkarak hem kalp pili hem de elektrodlar için yapışıklığa neden olan önemli faktörlerden biri ilk implantasyondan sonra geçen süredir diyebiliriz.

Farklı kalp pili cihazlarının ve elektrodlarının çıkarılması sırasında oluşan komplikasyonların karşılaştırılması ile ilgili çalışmalara baktığımızda, Auokar P.S. ve ark yaptığı çalışmada bir koilli ve iki koilli İCD elektrodları implante edilmiş hastalarda elektrod çıkarılması sırasındaki mortalite karşılaştırılmıştır ve anlamlı fark bulunmamıştır⁴⁰. Malecka B. ve ark. yaptığı çalışmada İCD ve pacemaker elektrodlarının çıkarılması sırasında olan komplikasyon sıklığı karşılaştırılmıştır⁷⁸. Major komplikasyonlarda anlamlı fark bulunmamıştır. İCD elektrodu çıkarılmasında minör komplikasyonlar daha fazla görülmüştür. Bongironi M.G. ve ark. yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar görülmüştür⁷⁹. Çalışmamızda kalp pili ve elektrod çeşidi ile yapışıklık ilişkisine bakılmamakla birlikte farklı kalp pili cihazlarının elektrod sayısı ile yapışıklık ilişkisi araştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Brunner M.P ve ark. yaptığı çalışmada 5000'den fazla endovasküler kalp pili veya defibrilatör elektrod ekstraksiyonu deneyiminde olumsuz hasta sonuçlarının klinik

öngörücülerini arařtırmıřlar⁸⁰. Major komplikasyonlar için öngörücüler; serebrovasküler hastalıklar, EF'nin 15 ve altında olması, platelet değerinin normalden düşük olması, INR değerinin 1,2 ve üzerinde olması, mekanik veya güçlendirilmiş kılıf kullanımı olarak gösterilmiştir. 30 gün içinde mortalite için öngörücüler ise VKİ 25 kg/m² altında olması, terminal dönem böbrek hastalığı, yüksek NHYA, anemi, INR yüksekliği, enfeksiyon nedeniyle elektrod çıkarılması ve iki koilli elektrodun çıkarılması olarak gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda iki grup arasında INR, platelet, hemoglobin değerleri arasında anlamlı fark izlenmedi. VKİ ve böbrek hastalığı açısından da gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. EF ortalaması yapışıklık olan grupta anlamlı şekilde düşük izlendi.

Kempa M. ve ark. yaptığı çalışmada 80 yaş altı ve 80 yaş üstü hastalarda kalp pili elektrodu çıkarılması sırasında olan komplikasyon sıklığı karşılaştırılmıřtır⁸¹. Anlamlı fark bulunmamıştır ve 80 yaş üstü hastalarda elektrod çıkarılması işleminin güvenliği ile genç hastalarının benzer olduğu gösterilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada da pil cebi yapışıklığı olan ve olmayan gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark görülmedi.

Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının, covid-19 pandemisi nedeniyle elektif işlemlerin ertelenmesi neticesi planlananın altında kalması, çalışmamızın başlıca kısıtlılığını oluşturmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada kalıcı kalp pili olan ve batarya replasmanı yapılan hasta papülasyonunda cep yapışıklığı ile demografik, biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki araştırıldı. Yapışıklık olan grupta, erkek cinsiyet, yüksek boy ortalaması, betabloker ve VKA kullanılması, düşük EF, replasmana kadar geçen süre, magnezyum ve total kolesterolün düşük olması ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Lakin hasta sayısının daha fazla olacağı ve daha spesifik fibrozis markerlerin kullanılacağı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.



7.ÖZET

PACEMAKER BATARYA REPLASMANI YAPILAN HASTALARDA CEP YAPIŞIKLILIĞI İLE BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ARASINDAKİ İLİŞKİ

Amaç: Bu çalışmada kardiyak implante edilebilen elektronik araçlarda batarya replasmanı işlemleri yapılan hastalarda, kalp pili cebindeki yapışıklık ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkinin araştırılması planlanmıştır.

Yöntem: 13.11.2019 – 01.06.2020 tarihleri arasında batarya replasmanı yapılan, pacemaker cebiyle ilgili komplikasyon gelişmeyen, batarya tükenmesi veya cihaz yükseltilmesi amacıyla eski batarya ile aynı lokasyona batarya replasmanı yapılacak hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar 2 gruba ayrıldı(Grup 1: cep yapışıklığı olan, Grup 2: cep yapışıklığı olmayan). Çalışma popülasyonunun demografik, klinik, laboratuvar özellikleri kayıt edildi. Yapışıklık ile demografik, klinik ve laboratuvar parametreler arasındaki ilişki istatistiksel analiz ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya ardışık olarak 73 hasta (% 58,9 erkek; ortalama yaş $71,07 \pm 9,815$) dahil edildi. Grup 1 'de 30 hasta(yaş ortalaması $71,5+10,903$)(22'si erkek (%73,3)), Grup 2'de 43 hasta(yaş ortalaması $70,77\pm 9,102$)(21'i erkek(%48,8)) mevcuttu. Gruplara göre cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark izlendi.(p:0,015) Gruplara göre boy ortalaması açısından anlamlı fark saptandı.(p:0,02) Gruplar arasında HT, DM, KAH, HL, KOAH, KBY, KY komorbiditelerinin ve sigara içme alışkanlığı dağılımına baktığımızda anlamlı fark saptanmadı. Grup 1 ve Grup 2 arasında LVEF açısından anlamlı fark izlendi.(p:0,006). İlaç kullanma öyküsü sorgulandı ve gruplar arasında beta bloker(p:0,01) ve vitamin K antagonisti (p:0,004) kullanımı açısından anlamlı fark izlendi. Rutin kan tetkiklerinden gruplar arasında total kolesterol(p:0,03) ve magnezyum(p:0,01) değerleri açısından anlamlı fark izlendi. Rutin kan tetkiklerinden sedimentasyon, WBC, nötrofil, lenfosit, RBC, Hgb, RDW, platelet, TSH, parathormon, prokalsitonin,HDL, LDL, BUN, MDRD, Kreatinin, ALT,AST, LDH, protein, albümin, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, fosfor, ürik asit, AKŞ, CRP, INR, aPTT, BNP değerleri açısından gruplar arası anlamlı fark izlenmedi. Gruplar arasında replasmana kadar geçen süre açısından anlamlı fark izlendi(p:0,03).

Sonuç: Yapışıklık olan grupta, demografik verilerden erkek cinsiyet, yüksek boy ortalaması, ilaç gruplarından betabloker ve VKA kullanılması, EKO değerlendirmesinde düşük EF, laboratuvar değerlerinden magnezyum ve total kolesterolün düşük olması ve replasmana kadar geçen sürenin uzun olması olarak anlamlı saptandı.

Anahtar Kelimeler: Pacemaker, replasman, yapışıklık

8. SUMMARY

THE RELATIONSHIP BETWEEN POCKET ADHESION AND BIOCHEMICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH PACEMAKER BATTERY REPLACEMENT

Aim: In this study, it was planned to investigate the relationship between pacemaker pocket adhesion and biochemical parameters in patients undergoing battery replacement procedures in electronic devices that can be implanted cardiac.

Method: Patients who underwent battery replacement between 13.11.2019 and 01.06.2020, who did not develop complications related to the pacemaker pocket, and who would undergo battery replacement to the same location with the old battery for battery depletion or device upgrades were included in the study. The patients were divided into 2 groups (Group 1: with pocket adhesion, Group 2: without pocket adhesion). Demographic, clinical and laboratory characteristics of the study population were recorded. The relationship between adhesion and demographic, clinical and laboratory parameters was evaluated by statistical analysis.

Results: 73 patients (58.9% male; mean age 71.07 ± 9.815) were included in the study consecutively. 30 patients in Group 1 (mean age $71.5 + 10.903$) (22 male (73.3%)), Group 2 43 patients (mean age 70.77 ± 9.102) (21 male (%) 48,8) was present. There was a significant difference between the groups in terms of gender distribution. (P: 0.015) There was a significant difference between the groups in terms of mean height. (P: 0.02) . When we look at the distribution the comorbidities of HT, DM, CAD, HL, COPD, CRF, HF and smoking habits were found no significant difference between the groups. There was a significant difference in LVEF between Group 1 and Group 2 (p: 0.006). The history of drug use was questioned and a significant difference was observed between the groups in terms of beta blocker (p: 0.01) and vitamin K antagonist (p: 0.004) use. From routine blood tests, a significant difference was observed between the groups in terms of total cholesterol (p:

0.03) and magnesium (p: 0.01) values. From routine blood tests, sedimentation, WBC, neutrophil, lymphocyte, RBC, Hgb, RDW, platelet, TSH, parathyroid hormone, procalcitonin, HDL, LDL, BUN, MDRD, creatinine, ALT, AST, LDH, protein, albumin, sodium, potassium, chlorine, calcium, phosphorus, uric acid, FBG, CRP, INR, aPTT, BNP values were no significant difference between the groups. A significant difference was observed between the groups in terms of the time until replacement (p: 0.03).

Conclusion: In the adherent group, demographic data were found to be significant as male gender, average height, use of beta-blockers and VKA from drug groups, low EF in ECHO evaluation, low laboratory values of magnesium and total cholesterol, and a longer time to replacement.

Keywords: Pacemaker, replacement, adhesion

9.KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Wilkoff BL, et al. 2017 HRS expert consensus statement on cardiovascular implantable electronic device lead management and extraction. *Heart Rhythm*. 2017;14(12):e503-e551.
2. Goldberger Z, Lampert R. Implantable Cardioverter-Defibrillators: Expanding Indications and Technologies. *JAMA*. 2006;295(7):809-818.
3. Raatikainen MJP, Arnar DO, Merkely B, Camm AJ, Hindricks G. Access to and clinical use of cardiac implantable electronic devices and interventional electrophysiological procedures in the European Society of Cardiology Countries: 2016 Report from the European Heart Rhythm Association. *EP Eur*. 2016;18(suppl_3):iii1-iii79.
4. Greenspon AJ, Patel JD, Lau E, et al. Trends in Permanent Pacemaker Implantation in the United States From 1993 to 2009: Increasing Complexity of Patients and Procedures. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(16):1540-1545.
5. Ellenbogen KA, Wilkoff BL, Kay GN, Lau CP. *Clinical Cardiac Pacing, Defibrillation and Resynchronization Therapy*. Elsevier Health Sciences; 2006.
6. Wilkoff BL, Love CJ, Byrd CL, et al. Transvenous lead extraction: Heart Rhythm Society expert consensus on facilities, training, indications, and patient management: this document was endorsed by the American Heart Association (AHA). *Heart Rhythm*. 2009;6(7):1085-1104.
7. Albatat M, Bergsland J, Arevalo H, et al. Technological and Clinical Challenges in Lead Placement for Cardiac Rhythm Management Devices. *Ann Biomed Eng*. 2020;48(1):26-46.
8. DeForge WF. Cardiac pacemakers: a basic review of the history and current technology. *J Vet Cardiol*. 2019;22:40-50.
9. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. *Braunwald's Heart Disease E-Book: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Elsevier Health Sciences; 2011.
10. Michalak M, Zawadzki J, Opolski G, Grabowski M. Patient with DDD pacemaker and recurrent syncope—case report. *Heart Beat J*. 2017;2:12-14.
11. Hayes DL, Friedman PA. *Cardiac Pacing, Defibrillation and Resynchronization: A Clinical Approach*. John Wiley & Sons; 2011.
12. Shepard RB, Kim J, Colvin EC, Slabaugh J, Epstein AE, Barger LM. Pacing Threshold Spikes Months and Years After Implant. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1991;14(11):1835-1841.
13. Kistler PM, Kalman JM, Fynn SP, et al. Rapid Decline in Acute Stimulation Thresholds with Steroid-Eluting Active-Fixation Pacing Leads. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28(9):903-909.
14. Beck H, Boden WE, Patibandla S, et al. 50th Anniversary of the First Successful Permanent Pacemaker Implantation in the United States: Historical Review and Future Directions. *Am J Cardiol*. 2010;106(6):810-818.
15. Jensen PN, Gronroos NN, Chen LY, et al. Incidence of and Risk Factors for Sick Sinus Syndrome in the General Population. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(6):531-538.

16. Gillis AM, Russo AM, Ellenbogen KA, et al. HRS/ACCF Expert Consensus Statement on Pacemaker Device and Mode Selection: Developed in partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the American College of Cardiology Foundation (ACCF) and in collaboration with the Society of Thoracic Surgeons. *Heart Rhythm*. 2012;9(8):1344-1365.
17. Daubert J-C, Pavin D, Jauvert G, Mabo P. Intra- and Interatrial Conduction Delay: *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004;27(4):507-525.
18. Padeletti L, Pieragnoli P, Ciapetti C, et al. Randomized crossover comparison of right atrial appendage pacing versus interatrial septum pacing for prevention of paroxysmal atrial fibrillation in patients with sinus bradycardia. *Am Heart J*. 2001;142(6):1047-1055.
19. Kaye GC, Linker NJ, Marwick TH, et al. Effect of right ventricular pacing lead site on left ventricular function in patients with high-grade atrioventricular block: results of the Protect-Pace study. *Eur Heart J*. 2015;36(14):856-862.
20. Shimony A, Eisenberg MJ, Filion KB, Amit G. Beneficial effects of right ventricular non-apical vs. apical pacing: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *EP Eur*. 2012;14(1):81-91.
21. Spickler JW, Rasor NS, Kezdi P, Misra SN, Robins KE, LeBoeuf C. Totally self-contained intracardiac pacemaker. *J Electrocardiol*. 1970;3(3):325-331.
22. Miller MA, Neuzil P, Dukkipati SR, Reddy VY. Leadless Cardiac Pacemakers: Back to the Future. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(10):1179-1189.
23. Bernstein AD, Daubert J-C, Fletcher RD, et al. The Revised NASPE/BPEG Generic Code for Antibradycardia, Adaptive-Rate, and Multisite Pacing. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2002;25(2):260-264.
24. Ellenbogen KA, Kaszala K. *Cardiac Pacing and ICDs*. John Wiley & Sons; 2014.
25. Samii S. Indications for Pacemakers, Implantable Cardioverter-Defibrillator and Cardiac Resynchronization Devices. *Med Clin North Am*. 2015;99(4):795-804.
26. Tracy Cynthia M., Epstein Andrew E., Darbar Dawood, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS Focused Update of the 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities. *Circulation*. 2012;126(14):1784-1800.
27. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2013;34(29):2281-2329.
28. Kogan A, Sternik L, Beinart R, et al. Permanent Pacemaker Insertion Following Isolated Aortic Valve Replacement before and after the Introduction of TAVI. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38(4):424-430.
29. Fishman Glenn I., Chugh Sumeet S., DiMarco John P., et al. Sudden Cardiac Death Prediction and Prevention. *Circulation*. 2010;122(22):2335-2348.

30. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden Death Due to Cardiac Arrhythmias. *N Engl J Med*. 2001;345(20):1473-1482.
31. Van Welsenes GH, Borleffs CJW, Van Rees JB, et al. Improvements in 25 years of implantable cardioverter defibrillator therapy. *Neth Heart J*. 2011;19(1):24-30.
32. De Maria E, Giacomelli D, Borghi A, Modonesi L, Cappelli S. Antitachycardia pacing programming in implantable cardioverter defibrillator: A systematic review. *World J Cardiol*. 2017;9(5):429-436.
33. Daubert JP, Zareba W, Cannom DS, et al. Inappropriate Implantable Cardioverter-Defibrillator Shocks in MADIT II: Frequency, Mechanisms, Predictors, and Survival Impact. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(14):1357-1365.
34. Kamphuis HCM, de Leeuw JRJ, Derksen R, Hauer RNW, Winnubst J a. M. Implantable cardioverter defibrillator recipients: quality of life in recipients with and without ICD shock delivery A prospective study. *EP Eur*. 2003;5(4):381-389.
35. Wathen Mark S., DeGroot Paul J., Sweeney Michael O., et al. Prospective Randomized Multicenter Trial of Empirical Antitachycardia Pacing Versus Shocks for Spontaneous Rapid Ventricular Tachycardia in Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillators. *Circulation*. 2004;110(17):2591-2596.
36. Gold MR, Olsovsky MR, Pelini MA, Peters RW, Shorofsky SR. Comparison of Single- and Dual-Coil Active Pectoral Defibrillation Lead Systems. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(6):1391-1394.
37. Gold MR, Shorofsky SR. Transvenous Defibrillation Lead Systems. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1996;7(6):570-580.
38. Bardy G H, Dolack G L, Kudenchuk P J, Poole J E, Mehra R, Johnson G. Prospective, randomized comparison in humans of a unipolar defibrillation system with that using an additional superior vena cava electrode. *Circulation*. 1994;89(3):1090-1093.
39. Tomassoni Gery, Newby Keith, Deshpande Sanjay, et al. Defibrillation Efficacy of Commercially Available Biphasic Impulses in Humans. *Circulation*. 1997;95(7):1822-1826.
40. Aoukar PS, Poole JE, Johnson GW, et al. No benefit of a dual coil over a single coil ICD lead: Evidence from the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial. *Heart Rhythm*. 2013;10(7):970-976.
41. Schulte B, Sperzel J, Carlsson J, et al. Dual-coil vs single-coil active pectoral implantable defibrillator lead systems: defibrillation energy requirements and probability of defibrillation success at multiples of the defibrillation energy requirements. *EP Eur*. 2001;3(3):177-180.
42. Bardy GH, Smith WM, Hood MA, et al. An Entirely Subcutaneous Implantable Cardioverter-Defibrillator. *N Engl J Med*. 2010;363(1):36-44.
43. De Maria E, Olaru A, Cappelli S. The Entirely Subcutaneous Defibrillator (S-Icd): State of the Art and Selection of the Ideal Candidate. *Curr Cardiol Rev*. 2015;11(2):180-186.

44. Olde Nordkamp Louise R.A., Wilde Arthur A.M., Tijssen Jan G.P., Knops Reinoud E., van Dessel Pascal F.H.M., de Groot Joris R. The ICD for Primary Prevention in Patients With Inherited Cardiac Diseases. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6(1):91-100.
45. Rees JB van, Bie MK de, Thijssen J, Borleffs CJW, Schalij MJ, Erven L van. Implantation-Related Complications of Implantable Cardioverter-Defibrillators and Cardiac Resynchronization Therapy Devices: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(10):995-1000.
46. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac deathThe Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC)Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *EP Eur.* 2015;17(11):1601-1687.
47. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2016;375(13):1221-1230.
48. Steffen MM, Osborn JS, Cutler MJ. Cardiac Implantable Electronic Device Therapy: Permanent Pacemakers, Implantable Cardioverter Defibrillators, and Cardiac Resynchronization Devices. *Med Clin.* 2019;103(5):931-943.
49. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37:2129-2200.
50. Atar İ, Yilmaz KC. Pacemaker ve İmplant Edilebilen Kardiyoverter Defibrilatörlerin Programlanması, Hastaların Takibi. *Turk Klin Cardiol - Spec Top.* 2013;6(3):46-54.
51. Pollak WM, Simmons JD, Interian A, Castellanos A, Myerburg RJ, Mitrani RD. Pacemaker Diagnostics: *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003;26(1p1):76-98.
52. Link MS, Estes NAM, Griffin JJ, et al. Complications of Dual Chamber Pacemaker Implantation in the Elderly. *J Interv Card Electrophysiol.* 1998;2(2):175-179.
53. Curtis JP, Luebbert JJ, Wang Y, et al. Association of Physician Certification and Outcomes Among Patients Receiving an Implantable Cardioverter-Defibrillator. *JAMA.* 2009;301(16):1661-1670.
54. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditisThe Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC)Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2015;36(44):3075-3128.
55. Nowak B. Pacemaker Stored Electrograms: Teaching Us What Is Really Going On in Our Patients. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002;25(5):838-849.
56. Gelder BMV, Bracke FA, Meijer A. Pacemaker-Mediated Tachycardia in a Biventricular Pacing System. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2001;24(12):1819-1820.

57. Cay S, Guray U, Demir C. A rare type of pacemaker mediated tachycardia. *Turk Aritmi Pacemak Ve Elektrofizyoloji Derg.* 2009;7:136-140.
58. Barold SS, Levine PA. Pacemaker Repetitive Nonreentrant Ventriculoatrial Synchronous Rhythm. A Review. *J Interv Card Electrophysiol.* 2001;5(1):59-66.
59. SUAREZ O. El problema de las metastasis linfaticas del cancer de laringe and hipofaringe. *Rev Otorrinolaringol.* 1963;23:83-99.
60. Bocca E. Supraglottic Laryngectomy and Functional Neck Dissection*. *J Laryngol Otol.* 1966;80(8):831-838.
61. Williams JZ, Barbul A. Nutrition and wound healing. *Surg Clin.* 2003;83(3):571-596.
62. Ballantyne GH. Intestinal suturing. *Dis Colon Rectum.* 1983;26(12):836-843.
63. Orgill D, Demling RH. Current concepts and approaches to wound healing. *Crit Care Med.* 1988;16(9):899-908.
64. Clark RAF. Wound repair. *Curr Opin Cell Biol.* 1989;1(5):1000-1008.
65. Martin P, Leibovich SJ. Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad and the ugly. *Trends Cell Biol.* 2005;15(11):599-607.
66. Engin A. Yara iyileşmesi In: Temel Cerrahi. *Ed Sayek İ.* 2004;3:266-277.
67. Lawrence WT. Physiology of the Acute Wound. *Clin Plast Surg.* 1998;25(3):321-340.
68. Regan MC, Barbul A. The cellular biology of wound healing. *Wound Heal.* 1994;1:3-17.
69. Calvin M. Cutaneous wound repair. *Wounds.* 1998;10:12-32.
70. Hoogewerf CJ, Van Baar ME, Hop MJ, Nieuwenhuis MK, Oen IMM, Middelkoop E. Topical treatment for facial burns. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(1):CD008058.
71. Fisher GJ, Datta S, Wang Z, et al. c-Jun-dependent inhibition of cutaneous procollagen transcription following ultraviolet irradiation is reversed by all-trans retinoic acid. *J Clin Invest.* 2000;106(5):663-670.
72. Lateef H, Abatan OI, Aslam MN, Stevens MJ, Varani J. Topical Pretreatment of Diabetic Rats With All-trans Retinoic Acid Improves Healing of Subsequently Induced Abrasion Wounds. *Diabetes.* 2005;54(3):855-861.
73. Eming SA, Krieg T, Davidson JM. Inflammation in Wound Repair: Molecular and Cellular Mechanisms. *J Invest Dermatol.* 2007;127(3):514-525.
74. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams Textbook of Endocrinology E-Book.* Elsevier Health Sciences; 2015.

75. Biefer HRC, Hürlimann D, Grünenfelder J, et al. Generator Pocket Adhesions of Cardiac Leads: Classification and Correlation with Transvenous Lead Extraction Results. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2013;36(9):1111-1116.
76. Celikyurt U, Agacdiken A, Bozyel S, et al. Assessment of shoulder pain and shoulder disability in patients with implantable cardioverter–defibrillator. *J Interv Card Electrophysiol.* 2013;36(1):91-94.
77. Segreti L, Di Cori A, Soldati E, et al. Major predictors of fibrous adherences in transvenous implantable cardioverter-defibrillator lead extraction. *Heart Rhythm.* 2014;11(12):2196-2201.
78. Małecka B, Kutarski A, Grabowski M. Is the transvenous extraction of cardioverter-defibrillator leads more hazardous than that of pacemaker leads? *Kardiol Pol.* 2010;68(8):884-890.
79. Bongiorno MG, Giannola G, Arena G, et al. Pacing and implantable cardioverter-defibrillator transvenous lead extraction. *Ital Heart J Off J Ital Fed Cardiol.* 2005;6(3):261-266.
80. Brunner MP, Cronin EM, Duarte VE, et al. Clinical predictors of adverse patient outcomes in an experience of more than 5000 chronic endovascular pacemaker and defibrillator lead extractions. *Heart Rhythm.* 2014;11(5):799-805.
81. Kempa M, Budrejko S, Piepiorka M, Rogowski J, Raczak G, Kozłowski D. Safety and effectiveness of transvenous extraction of pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator leads in patients under or over 80 years of age. *Kardiol Pol.* 2013;71(2):130-135.

10.EK: Etik Kurul Onay Formu



T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU



Etik Kurul Bilgileri	Adı	Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	Adres	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Ara Kat 41380 Umutepe Yerleşkesi /KOCAELİ
	Telefon	0262 303 74 50
	Faks	0262 303 74 63
	E-Posta	gokaetikkurul@kocaeli.edu.tr

Başvuru Bilgileri	Araştırmacının Adı	Pacemaker Batarya Replasmanı Yapılan Hastalarda Cep Yapışıklığı İle Biyokimyasal Parametreler Arasındaki İlişki			
	Araştırma Proje Numarası	KÜ GOKAEK 2019/337			
	Sorumlu Araştırmacı Unvanı/Adı/Soyadı	Prof. Dr. Ayşen AĞAÇDİKEN AĞIR			
	Sorumlu Araştırmacının Uzmanlık Alanı	Kardiyoloji			
	Araştırma Merkezi	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD			
	Destekleyici				
	Araştırmacının Türü	Uzmanlık Tezi			
	Araştırmaya Katılan Merkezler	Tek Merkezli <input checked="" type="checkbox"/>	Çok Merkezli <input type="checkbox"/>	Ulusal <input checked="" type="checkbox"/>	Uluslararası <input type="checkbox"/>

	Belge Adı	Var / Yok		Açıklama
		Var	Yok	
Değerlendirilen Belgeler	Başvuru Dilekçesi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Başvuru Formu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Araştırmacının Türü	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Gözlemsel Çalışma (Gözlemsel Tıbbi Cihaz ve Gözlemsel İlaç Çalışmaları Hariç)-Rutin Muayene, Tetkik, Tahlil ve Tedavi İşlemleri Sırasında Elde Edilmiş Materyallerle Yapılacak Araştırma
	Araştırma Protokolü	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Kullanılacak Form Örnekleri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Aydınlatılmış Onam Formu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Araştırma Bütçesi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Literatür Örneği	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Taahhütname	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Biyolojik Materyal Transfer Anlaşması	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	İzin Belgeleri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Başhekimlik Onayı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Özgeçmişler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Değişiklik Bilgi Formu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Proje Sonuç Formu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Diğer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

KÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onay Formu

Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
Onay formu	08.05.2019/KOGOEK01.4	1/2

Karar Bilgileri	Karar No: KÜ GOKAEK 2019/20.09 Proje No: 2019/337 Tarih: 22.11/2019
	Prof. Dr. Ayşen AĞAÇDİKEN AĞIR sorumluluğunda yapılan ve yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler, araştırmanın gerekçesi, amacı, yaklaşım ve yöntemleri, gönüllüler için beklenen yarar ve riskler dikkate alınarak değerlendirilmiş ve araştırmanın ilgili protokol doğrultusunda belirtilen merkezlerde yürütülmesi etik açıdan, <input checked="" type="checkbox"/> Uygun bulunmuştur. <input type="checkbox"/> Eksikliklerin tamamlanması koşulu ile uygun bulunmuştur.* <input type="checkbox"/> Uygun bulunmamıştır.*

Dayanakları	Hasta Hakları Yönetmeliği (01.08.1998/23420); Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi; İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesinin Uygun Bulunduğuna Dair Kanun (09.12.2003/25311); Biyotıp Araştırmalarına İlişkin İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesine Ek Protokolün Onaylanmasının Uygun Bulunduğuna Dair Kanun (29.03.2011/27899); İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik (13.04.2013/28617); Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği (06.09.2014/29111); Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi; İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu; Türk Tabipleri Birliği Hekimlik Meslek Etiği Kuralları; Türk Tabipleri Birliği Araştırma Etiği Bildirgesi
-------------	--

Etik Kurul Üyeleri

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki		Toplantıda Bulunma		İmza
Prof. Dr. Kadir Babaoğlu Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İ. Erdem Okay Üye	Genel Cerrahi	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Haluk Emre Özel Üye	Restoratif Diş Tedavisi	Kocaeli Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Özlem Yıldız Gündoğdu Üye	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Canan Baydemir Üye	Biyostatistik	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Yusufhan Yazır Üye	Histoloji ve Embriyoloji	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Semil Selcen Göçmez Üye	Farmakoloji	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ceyla Eraldemir Üye	Biyokimya	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğretim Üyesi Aslıhan Akpınar Raportör	Tıp Tarihi ve Etik	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* Gereke ve öneriler:

KÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onay Formu

Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
Onay formu	08.05.2019/KOGOEK01.4	2/2