

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

SOL VENTRİKÜL SİSTOLİK DİSFONKSİYON OLAN
OLGULARDA DOBUTAMİN VE LEVOSİMENDANIN SİSTOLİK
İNTERVAL ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Dr. Aydın NADİR

Kardiyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2011

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SOL VENTRİKÜL SİSTOLİK DİSFONKSİYON OLAN
OLGULARDA DOBUTAMİN VE LEVOSİMDANIN SİSTOLİK
İNTERVAL ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**

Dr. Aydın NADİR

**Kardiyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr.Yüksel ÇAVUŞOĞLU**

**ESKİŞEHİR
2011**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Aydın NADİR'e ait "Sol ventrikül sistolik disfonksiyon olan olgularda dobutamin ve levosimendanın sistolik interval üzerindeki etkisi" adlı çalışma jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 18.08.2011

Jüri Başkanı Prof. Dr. Ahmet ÜNALIR
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Yüksel ÇAVUŞOĞLU
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Üye Doç. Dr. Alparslan BİRDANE
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
...../...../.....Tarih ve/.....Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Necmi ATA
Dekan

TEŞEKKÜR

Tezimin oluşmasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan tez danışmanım Prof. Dr. Yüksel ÇAVUŞOĞLU'na, asistanlığım süresince eğitimimde gösterdikleri özen, paylaştıkları deneyimler nedeni ile Prof. Dr. Ahmet ÜNALIR, Prof. Dr. Bülent GÖRENEK, Doç. Dr. Alparslan BİRDANE'ye ve istatistiksel değerlendirmelerde yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Uğur YAZICI'ya teşekkür ederim.

ÖZET

Nadir, A. Sol ventrikül sistolik disfonksiyon olan olgularda dobutamin ve levosimendanın sistolik interval üzerindeki etkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2011. Bu çalışmanın amacı pozitif inotropik destek ihtiyacındaki klinik tablo ile hospitalize edilen dekompanse kalp yetmezliği olgularında kullanılan dobutamin ve levosimendan tedavisinin sistolik zaman intervalleri (STİ) üzerine etkisini karşılaştırmaktı. Çalışmaya dekompanse kalp yetmezliği nedeni ile kliniğimizde hospitalize edilen fonksiyonel kapasitesi NYHA III-IV ve ekokardiyografide LVEF < %35 tespit edilen toplam 50 hasta (42 erkek, 8 kadın, yaş ortalaması 61,7±10,3) alındı. Levosimendan ve dobutamin tedavisinin STİ üzerine etkilerini değerlendirebilmek amacıyla tüm hastaların infüzyon öncesi ve infüzyonun 24. saatinde olmak üzere iki kez transtorasik EKO yapıldı. EKO ile LV sistolik, diastolik ve STİ ölçümleri alındı ve hastalar 1:1 gruplara randomize edildi. Yapılan çalışma sonucunda levosimendan grubunda lateral E/E' ve septal E/E' QS2i, PEP, cPEP ve PEP/LVET değerlerinde anlamlı kısalma, altı dakika yürüme testinde, LVEF, LVET, lateral Sm ve septal Sm ise anlamlı artış gözlemlendi. EKO parametrelerindeki bu anlamlı değişiklikler QS2i dışında dobutamin grubunda da gözlemlendi. Dobutamin grubunda QS2i değerlerinde istatistiksel anlamlı değişiklik gözlemlenmedi. Sistolik fonksiyonlar üzerine levosimendanın dobutamine göre daha fazla düzelme sağladığı saptandı [Tedavi öncesine göre levosimendan grubunda sol ventrikül EF'nda % 4.64± 3.58, dobutamin grubunda ise % 2.84±1.95 artış izlendi (p< 0,05)]. Dobutamin grubunda levosimendan grubundan farklı olarak cLVET anlamlı artış, proteinüride ise anlamlı azalma gözlemlendi. Sonuç olarak levosimendan ve dobutaminin, kalp yetmezliği olgularda elektromekanik sistolik interval ile sistolik doku Doppler parametrelerini hemen hemen benzer etkinlikte düzelttiğini, levosimendanın dobutaminden farklı olarak vazodilatör etkinliğine bağlı kan basıncında azalmaya neden olduğunu desteklemektedir. Bu sonuç levosimendanın dobutamine üstün hemodinamik etkinliğinin, benzer inotropik etkinliğine ilave olan vazodilatör özelliğinden kaynaklandığına işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: levosimendan, Sistolik Zaman Intervalleri, kalp yetmezliği.

ABSTRACT

Nadir, A. The effect of levosimendan and dobutamine on systolic intervals in patients with left ventricle dysfunction. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Medical Speciality Thesis, Eskişehir, 2011. The aim of this study was to compare the effects of dobutamine and levosimendan on systolic time intervals (STI) in patients hospitalized with acute decompensated heart failure in need of inotropic support. 50 heart failure patients with LVEF \leq 35%, determined by echocardiography and NYHA III-IV (42 male, 8 female, mean age 61,7 \pm 10,3) who were hospitalized in cardiology department due to decompensated heart failure were included in the study. In order to assess the effects of levosimendan and dobutamine treatment on STI, transthoracic echocardiography measurements were taken two times from all patients prior and after (24 hours) the treatment. The LV systolic, diastolic, and STI were measured by Echocardiography and all patients were randomized 1:1 groups. As a result of study group levosimendan lateral E/E' and septal E/E', QS2i, PEP, cPEP, and PEP/LVAT value significantly shortened, six- minute walk test, LVEF, LVET, the lateral Sm and septal Sm were significantly increased. All these changes were also observed in the dobutamine group with the exception of QS2i. There was no statistically significant change in the dobutamine group at QS2i. It was found that levosimendan had higher effect on systolic function than dobutamine [a 4.64 \pm 3.58 % increase in EF in levosimendan group, 2.84 \pm 1.95 % in dobutamine group (p<0,05)]. Dobutamine group as different levosimendan showed a significant increase in cLVET and significantly decreased in proteinuria. Both drugs didn't have any significant effect on diastolic parameters. In conclusion, over findings suggest levosimendan and dobutamin improve electromechanic systolic intervals and systolic tissue Doppler parameters at almost same level and differrently dobutamine, levosimendan causes to decrease in blood pressure dependent on its vazodilatator effects. This result indicates levosimendan is superior to dobutamine because its vasodilatator property.

Key Words: levosimendan, Systolic Time Intervals, heart failure.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kalp Yetersizliği Tanımı	3
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3. Etyopatogenez	4
2.4. Prognoz	5
2.5. Kalp Yetmezliğinde Tanımlayıcı Terimler	6
2.5.1. Akut ve Kronik Kalp Yetmezliği	6
2.5.2. Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetmezliği	6
2.5.3. Kalp Yetmezliğinde Kullanılan Diğer Terimler	7
2.6. Kalp Yetmezliği Sınıflandırması	7
2.6.1. NYHA İşlevsel Sınıflandırması	8
2.6.2. ACC/AHA Kalp Yetmezliği Evreleri	8
2.7. Fizik Muayene	8
2.8. Kalp Yetmezliğinde Tanısal Testler	9
2.8.1. EKG	9
2.8.2. Göğüs Radyografisi	9
2.8.3. Ekokardiyografi	10
2.8.4. Laboratuvar Testleri	15
2.8.5. Radyonüklid Ventrikülografi	15
2.8.6. Akciğer fonksiyon testleri	15
2.8.7. Egzersiz Testi	15

	Sayfa
2.8.8. Holter	16
2.8.9. Kardiyak Kateterizasyon	16
2.8.10. Endokardiyal Biyopsi	17
2.9.Kalp Yetmezliğinin Tedavisi	17
2.9.1. Hastane-Dışı Tedavi	18
2.9.2. Hastane-İçi Tedavi	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
4. BULGULAR	35
5. TARTIşMA	41
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	46
KAYNAKLAR	

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE	Anjiotensin-I Dönüştürücü Enzim
ADH	Antidiüretik Hormon
AF	Atriyal Fibrilasyon
AKS	Akut Koroner Sendrom
Am	Doku Doppler A Dalga Velositesi
AMİ	Akut Miyokard İnfarktüsü
ANP	Atriyal Natriüretik Peptit
AP	Aksiyon Potansiyeli
ARB	Anjiyotensin-II Reseptör Blokeri
ATP	Adenozin Trifosfat
AV	Atriyoventriküler
BNP	Beyin Natriüretik Peptit
BUN	Kan Üre Azotu
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
CI	Kardiyak İndeks
cLVET	Düzeltilmiş Sol Ventrikül Ejeksiyon Zamanı
cPEP	Düzeltilmiş Pre-ejeksiyon Peryodu
cTnC	Kardiyak Troponin- C
cTnI	Kardiyak Troponin- I
CV	Değişkenlik Katsayısı
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DT	Deselerasyon Zamanı
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyografi
Em	Doku Doppler E dalga velositesi
ET	Endotelin
GDP	Guanozin Difosfat
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
Gp	G Proteini
GTP	Guanozin Trifosfat

ICT	Isovolumetrik Kontraksiyon Zamanı
IRT	İsovolumetrik Relaksasyon Zamanı
İV	İntravenöz
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KMP	Kardiyomiyopati
LV	Sol Ventrikül
LVET	Sol Ventrikül Ejeksiyon Zamanı
LVH	Sol Ventrikül Hipertrofisi
NACB	Uluslar Arası Klinik Biyokimya Akademisi
NE	Norepinefrin
NT-ProBNP	N Terminal ProBNP
NÜS	Normalin Üst Sınırı
NYHA	New York Kalp Cemiyeti
PAB	Pulmoner Arter Basıncı
PCWP	Pulmoner Kapiller Kama Basıncı
PDE	Fosfodiesteraz
PAH	Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
PKA	Protein Kinaz A
PEP	Pre-ejeksiyon periyodu
PKC	Protein Kinaz C
PND	Paroksizmal Nokturnal Dispne
Pro-BNP	Pro Beyin Natriüretik Peptit
RAAS	Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
Sm	Doku Doppler Sistolik Pik Velosite
STİ	Sistolik Zaman İntervalı
TDİ	Doku Doppler Görüntülemesi
TTE	Transtorasik Ekokardiyografi
TY	Triküspit Yetersizliği
VT	Ventrikül Taşikardisi
QS2	Elektromekanik Sistol
QS2i	Düzeltilmiş Elektromekanik Sistol

ŞEKİLLER

	Sayfa
1. Miyokardiyal performans indeksinin hesaplanması	12
2. Doku Doppler görüntüleme	14
3. Doku Doppler şematik görüntülemesi	14
4. Çalışma dizaynı	33
5. Parasternal uzun eksenden M-mod ile STİ ölçümü	34

TABLULAR

	Sayfa
1. Kalp Yetmezliği Tanımı	4
2. Semptomları ve fiziksel aktiviteyi temel alan ağırlık derecesi	8
3. Kalp kasının yapısı ya da hasarı temelinde kalp yetmezliği evreleri	8
4. Mitral akım trasesinde gözlenen diyastolik doluş örneklerinin ayırt edici özellikleri	12
5. Levosimendan: Doz ve uygulama tablosu	31
6. Hastaların başvuru sırasındaki temel klinik ve demografik özellikleri	35
7. Hastalara ait tedavi öncesi hematolojik ve biyokimyasal belirteçler	36
8. Pozitif inotropik tedavinin hematolojik ve biyokimyasal belirteçlere etkisi	37
9. Pozitif inotropik tedavinin klinik etkisi	37
10. Pozitif inotropik tedavinin ekokardiyografik doku Doppler belirteçlere etkisi	38
11. Pozitif inotropik tedavinin ekokardiyografik STİ belirteçlere etkisi	40
12. Pozitif inotropik tedavinin ekokardiyografik diyastolik belirteçlere etkisi	40

1. GİRİŞ

Kalbin yapısal ya da fonksiyonel bozukluk sonucu ventrikül doluşu ya da kanı ejeksiyon yeteneğinin bozukluğundan dolayı ortaya çıkan, dokuların metabolizma için gereksiniminin karşılanamadığı klinik sendrom olan Kalp yetmezliği (KY) günümüzde önemli sağlık problemlerinden birini oluşturmakta ve prevalansı giderek artış göstermektedir. Dekompanse olup hastaneye yatırılan olgularda yeni gelişen aritmiler hastanede kalış süresini uzatmakta, mortalite ve morbiditeyi arttırmakta, ekonomik olarak önemli bir yüke neden olmaktadır. Kalp yetersizliği, tedavisinde sağlanan gelişmelere rağmen, yüksek mortalite ve morbiditesi nedeni ile önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Ventrikülün kanla dolma ve kanı pompalama yeteneğini bozan herhangi bir yapısal veya fonksiyonel bozukluk kalp yetmezliğine neden olur (1). Toplumun yaşının artması, akut miyokard infarktüsü sonrası hayatta kalmanın iyileşmesi ve diğer hastalıklardan dolayı mortalitenin azalması sonucu kalp yetmezliği insidansı artmaktadır. Kalp yetersizliğinin rastlanma sıklığı 65 yaş altı popülasyonda % 0,4- 2 iken, 65 yaş üstü popülasyonda % 10'u geçmektedir (2). Framingham kalp çalışması verileri, kalp yetersizliğinin yaşla birlikte arttığını göstermektedir (3). Kalp yetmezliği değişik kardiyak hastalıkların seyrinde, son evrede ortaya çıkar ve önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (4).

Kronik kalp yetmezliği bulunan olguların %15-20 si, akut dekompanseasyon nedeniyle hospitalize edilmektedir. Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı kronik kalp yetmezliğinin akut alevlenmesinin tedavisinde sıklıkla diüretikler, intravenöz (İV) vazodilatörler ve pozitif inotropik ilaçlar kullanılmaktadır. Son yıllarda 'kalsiyum duyarlılaştırıcılar' olarak adlandırılan ve olumlu hemodinamik özelliklere sahip ilaçlar kullanılmaya başlanmıştır. İnotropik ajanlar sistolik kan basıncının (SKB) düşük olduğu ya da ölçülen kardiyak indeksin düşük olduğu hastalarda, hipoperfüzyon ve konjesyon bulguları olması durumunda uygulanır (5). Bunlar arasında klinikte en çok kullanılanı Levosimendan'dır (6). Levosimendan, bu grup hastaların kısa dönem tedavisi için geliştirilmiş miyokardiyal kalsiyum duyarlılaştırıcı ve vazodilatör etkili yeni bir inotropik ajandır. Hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu artırmaması nedeniyle, diğer pozitif inotropik ajanların

istenmeyen etkilerini göstermeyeceği düşünölmektedir (7). Hemodinamik etkileri aktif metaboliti sayesinde 7-9 gün devam etmektedir. İskemik kalp hastalığı olanlarda, dobutaminden daha etkili ve güvenli bulunmuştur (6). Ancak levosimendanla dobutaminin sistolik interval üzerindeki etkilerini karşılaştıran büyük, randomize, çift kör çalışmalar henüz mevcut değildir.

Bu çalışmanın amacı, pozitif inotropik destek ihtiyacındaki klinik tablo ile hospitalize edilen dekompanse kalp yetmezlikli olgularda levosimendan ve dobutaminin sistolik zaman intervalleri üzerindeki etkisinin karşılaştırılmasıydı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Kalp Yetmezliği Tanımı

Hemodinamik modele göre, sistolik kalp yetmezliği, ejeksiyon fraksiyonu (EF) olarak ölçülen sol ventrikülün kontraktilite bozukluğunun varlığı ile tanımlanmıştır. Miyokard kontraksiyonunda bozulmalar kalp yetersizliğinin en sık nedenidir. Bu durum miyokardiyal sistolik disfonksiyon veya sistolik yetersizlik olarak tanımlanır. Diyastolik Kalp Yetersizliği ise (diğer adıyla ‘Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonu ile Birlikte Olan Kalp Yetersizliği’) normal ya da normale yakın sistolik fonksiyonlarla beraber, diyastolik disfonksiyona ait kanıtların saptanması ile belirlenen klinik bir sendrom olarak tanımlanır.

Konjestif Kalp yetmezliği (KKY) terimi sıklıkla kalp yetmezliğini tarif etmek için kullanılır, ama bütün kalp yetmezliği olan hastalarda konjesyon belirti ve bulguları olmaz. Akut dekompanzasyon, genelde kalp yetmezliği belirti ve bulgularının birçok tetikleyicinin etkisiyle akut veya subakut ortaya çıkmasıdır. En sık nedeni diyet uyumsuzluğu (zellikle aşırı tuz tüketimi), tıbbi tedaviye uyumsuzluk ve aritmidir (zellikle atriyal fibrilasyon).

Kalp yetmezliği, dinlenme ya da egzersiz sırasında azalmış kardiyak debiye ve pulmoner konjesyona bağlı olarak nefes darlığı, halsizlik, yorgunluk gibi semptomlara, taşikardi, taşipne, pulmoner raller, plevral effüzyon, juguler ven basıncında artış, periferik ödem, hepatomegali gibi bulgular ve kardiyomegali, S3- S4 gallop, ekokardiyografide anormallikler, natriüretik peptid konsantrasyonunda artış ile beraber kalpte yapısal ya da işlevsel anormalliğe ilişkin objektif kanıtları içeren bir sendromdur (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Kalp yetersizliği tanımı

Kalp yetersizliği, hastalarda Őu özelliklerin görüldüğü bir klinik sendromdur:
<ul style="list-style-type: none"> • Tipik kalp yetersizliği semptomları Dinlenme ya da egzersiz sırasında nefes darlığı, halsizlik, yorgunluk, ayak bileklerinde Şişme ve
<ul style="list-style-type: none"> • Kalp yetersizliği bulguları Taşikardi, taŐipne, pulmoner raller, plevral effüzyon, juguler ven basıncında artış, periferik ödem, hepatomegali ve
<ul style="list-style-type: none"> • Dinlenme sırasında kalpte yapısal ya da işlevsel anormalliğe ilişkin objektif kanıt Kardiyomegali, üçüncü kalp sesi, kalp üfürümleri, ekokardiyografide anormallikler, natriüretik peptid konsantrasyonunda artış

2.2.Epidemiyoloji

Kalp yetmezliğinin epidemiyolojisi hakkında birçok veriler mevcuttur (8). Avrupa Kalp Birliği'nin (ESC) temsil ettiği 51 ülkedeki toplam nüfus 900 milyon üzerindedir ve bu ülkelerde en az 15 milyon kalp yetmezlikli hasta bulunmaktadır. Kalp yetmezliği prevalansı %2 ile 3 arasında olup 70-80 yaş arasındaki nüfusta prevalans %10 ile 20 arasında seyretmektedir. 40 yaŐın üstünde yaşam boyunca kalp yetmezliği gelişme riski %20'dir. Genç yaş gruplarında kalp yetmezliği erkeklerde siktir, bunun en büyük nedeni de en önemli etyolojik neden olan koroner kalp hastalığının erkeklerde daha erken yaŐlarda geliŐmesidir. YaŐlılarda her iki cinsiyetteki prevalans eŐitlenmektedir.

Kalp yetersizliği tedavisindeki ilerlemelere rağmen, mortalite ve morbidite oranları halen yüksektir. Genelde hastaların %50'si 5 yıl içinde ölmektedir. KY nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların %22'ı 1 yıl içinde ölmekte. Bu hastaların yıllık tedavi maliyetleri, sık ve uzun hastane yatıŐlarından ötürü oldukça yüksektir.

2.3. Etyopatogenez

Sistolik kalp yetmezliğinde kalbin kasılma yeteneği azalmıŐtır. KY, özellikle kalp dokusunda hasara yol ačan miyokard infarktüsü (MI), hipertansiyon, viral infeksiyon ve diabetes mellitusa ikincil olarak geliŐebilen bir sendromdur. Buna ek olarak, miyosit aktivasyonu, reseptör hasarı, apoptozis ve bazı yapısal deđiŐiklikler de KY' ne neden olabilirler. BaŐlangıçta miyofibriler uzunluk ve gerginlik ile

kontraksiyon ilişkisi bozulur. Ardından atım hacmi ve kalp debisi düşer. Bunun yol açtığı sempatik aktivite artışı, kalp hızı ve kontraktiliteyi düzenleyerek kalp debisini normal tutmaya çalışır. Ayrıca böbrek perfüzyonunun azalmasıyla su ve tuz tutulumu artar, buna ikincil olarak da dolaşım hacmi artar. SV diyastol sonu hacmi ve basıncı artarak kardiyak debinin korunmasına devam edilir. Gelişebilen sol ventrikül hipertrofisi (LVH) de Sistolik Disfonksiyon'da duvar stresi ve ardyüğü azaltmaya yönelik adaptif mekanizma olarak çalışır. Sistolik Disfonksiyon ilerledikçe, herhangi bir kardiyak doluş basıncı düzeyinde maksimal kardiyak debi sürdürülmeye çalışılır. İlerlemiş hastalıkta, diyastol sonu basıncın artması, atım hacminin düşmesi ile venöz dönüşün güçleşmesi izlenir (9).

Uzun yıllar eksitasyon ve kontraksiyonu içeren birleşik düzenleyici mekanizmanın sistolik disfonksiyonda rol aldığı düşünülmesine karşın, günümüzde miyofibrilleri ilgilendiren anormalliklerin patogeneizde yer aldığı bilinmektedir (10,11).

En sık sistolik disfonksiyon nedenleri: Koroner (iskemik) Arter Hastalığı, İdiyopatik Dilate Kardiyomiyopati, Hipertansiyon ve Kalp Kapak Hastalıkları'dır. Hipertansiyonun efektif tedavisi kalp yetersizliğinin sık bir nedeni olan İskemik Kalp Hastalıkları'nın seyrini değiştirmiştir (12).

Diyastolik Kalp Yetersizliğin'de egzersiz sırasında sol ventrikül doluşu ve atım hacmi atriyal fonksiyonlara hassas bağımlılık gösterir ve başta atriyal fibrilasyon olmak üzere taşikardiler iyi tolere edilemez (13). LV'nin aktif relaksasyonu ile pasif katılığının (*stiffnes*) objektif değerlendirilmesine ait ölçümler yol göstericidir. Etyolojisinde ise en sık karşımıza çıkan nedenler; Hipertansiyon, İskemik Kalp Hastalığı, Hipertrofik ve Restriktif Kardiyomiyopati' dir (14).

2.4.Prognoz

Çeşitli etyolojiler, yaş, eşlik eden yaygın hastalıklar, bireysel tablonun ilerleme süreçleri arasındaki farklılıklar (KY'ye bağlı ani ölüm ya da ilerleyici hastalık sonucu ölüm) üzerinde durulmalıdır. KY bulunan bireylerde özgül tedavilerin prognoz üzerindeki etkisini öngörmek genellikle güçtür. Kalp yetmezliği, genel olarak prognozu kötü olan ilerleyen bir hastalıktır. Sonlanım genellikle olumsuzdur ancak bazı hastalar uzun yıllar yaşayabilir (8, 16, 21, 22). Genelde

hastaların %50'si 5 yıl içinde ölmektedir. Kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların %40'ı 1 yıl içinde ölmekte ya da yeniden hastaneye yatırılmaktadır. Yatış süresi içinde ölüm oranı %5-7 arasındayken, hastaneden çıktıktan sonra ise bu oran %14'tür. 65 yaş üstünde hastaneye yatan vakalar arasında kalp yetmezlikli hastalar ilk sıradadır. Kalp yetmezliğinde hastaneye yatışların %60'dan fazlası kronik kalp yetmezliğinin dekompanseşyonuna bağlıdır (21).

2.5.Kalp Yetmezliğinde Tanımlayıcı Terimler

2.5.1.Akut ve Kronik Kalp Yetmezliği

Altta yatan durumlara bağlı olarak KY'nin hızlı bir şekilde ortaya çıkması akut KY olarak adlandırılır. Etkilenen ventriküle boşalan venöz yatağın akut konjesyonu ile birlikte ani kardiyak dekompanseşyon, kardiyak debide ani azalma, yetersiz organ perfüzyonu ve semptomların akut olarak başlaması söz konusudur. Akut sol KY'nde pulmoner ödeme bağlı şiddetli dispne; kronik KY'nde ise adaptif mekanizmaların tedrici aktivasyonu ve kardiyak hipertrofi vardır.

2.5.2.Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetmezliği

Kalp yetersizliğinin nedeni, kalbin yetersiz doluşu ve/veya kontraksiyon bozukluğu ya da yetersiz boşalması olabilir. Kalp yetmezliğinin en sık nedeni iskemik kalp hastalığıdır ve hastaların çoğunda sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu mevcuttur. Kalbin doluş yetersizliği nedeniyle kanı pompalayamaması diyastolik KY'ni, kontraksiyon bozukluğu veya boşalma yetersizliği nedeniyle kanı periferik pompalayamaması sistolik KY'ni ifade eder. Diyastolik disfonksiyon ise özellikle hipertansiyon öyküsü olan yaşlı hastalarda sıktır. Diyastolik kalp yetmezliği genç hastalarda nadirdir ve sıklığı yaş ile artmaktadır (22). Diyastolik kalp yetmezliğinde kalp yetmezliği semptom ve belirtileri olmasına rağmen istirahat halinde sol ventrikül sistolik fonksiyonu korunmuştur. Diyastolik kalp yetmezliği özellikle hipertansiyonlu, diabetes mellituslu ve sol ventrikül hipertrofilik yaşlı kadınlarda görülmektedir. Sistolik kalp yetmezliğine çoğu zaman diyastolik fonksiyon bozukluğu da eşlik eder (24,25).

2.5.3.Kalp Yetmezliğinde Kullanılan Diğer Terimler

Kalp yetmezliği ile ilgili olarak, etyolojik açıdan anlamlı olmayan başka bir çok terim kullanılmıştır. Sağ ve sol kalp yetmezliği sistemik ya da pulmoner venlerde konjesyonun ağır bastığı, sıvı retansiyonu sonucu sırasıyla ayak bileklerinde şişme ya da pulmoner ödem bulgularıyla ortaya çıkan sendromlardır. Sağ ventrikül yetmezliğinin en sık nedeni, sol ventrikül yetmezliği sonucu böbrek perfüzyonunun yetersiz olması, tuz ve su retansiyonu ve sistemik dolaşımda sıvı birikimi sonucunda pulmoner arter basıncında artıştır. Yüksek ve düşük debili kalp yetmezliği, kalp yetmezliği semptom ve bulgularını taklit eden bir klinik tabloya yol açan durumlar için kullanılır. Anemi, tirotoksikoz, septisemi, karaciğer yetmezliği, arteriyovenöz şantlar, Paget hastalığı ve beriberi gibi yüksek debili durumlarda yüksek debili kalp yetmezliği görülebilir. Bu durumlarda başlıca anormallik kalp hastalığı değildir ve tablo tedaviyle geri çevrilebilir.

2.6.Kalp Yetmezliği Sınıflandırması

Kalp yetmezliği şiddetini belirlemede yaygın olarak iki sınıflandırma kullanılır. Bunlardan biri semptomlar ve egzersiz kapasitesinin temel alındığı New York Heart Association 'nın (NYHA: New York Kalp Birliği) fonksiyonel kapasite sınıflandırmasıdır (26,27). NYHA sınıflandırmasının klinikte yararlı olduğu görülmüş ve randomize çalışmaların çoğunda rutin olarak kullanılmıştır. Diğer kalp yetmezliğini yapısal değişiklikler ve semptomlar temelinde farklı evrelere ayıran Amerikan Kalp Birliği (ACC/AHA) sınıflamasıdır. Evre A'da kalp yetmezliği gelişimi için yüksek riske sahip hastalar, Evre B'de kalp yetmezliğine yol açabilecek yapısal kalp hastalığı gelişmiş ancak semptom ve bulguları olmayan hastalar bulunmaktadır. Belirgin kalp yetmezliği bulunan hastaların hepsi C ve D evrelerindedir (28).

2.6.1.NYHA İşlevsel Sınıflandırması

Tablo 2.2. Semptomları ve fiziksel aktiviteyi temel alan ağırlık derecesi

Sınıf I	Fiziksel hareket kısıtlanması yok. Olağan fiziksel etkinlik beklenenin üzerinde halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yol açmaz.
Sınıf II	Hafif hareket kısıtlanması var. Dinlenme halinde rahat ancak olağan fiziksel etkinlik halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yol açar.
Sınıf III	Belirgin hareket kısıtlanması var. Dinlenme halinde rahat ancak olağan düzeyin altında fiziksel etkinlik halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yol açar.
Sınıf IV	Rahatsızlık duymadan herhangi bir fiziksel etkinlik sürdürülemez. Dinlenme sırasında semptomlar vardır. Herhangi bir düzeyde fiziksel aktivite yapılması durumunda rahatsızlık daha da artar.

2.6.2.ACC/AHA Kalp Yetmezliği Evreleri

Tablo 2.3. Kalp kasının yapısı ya da hasarı temelinde kalp yetmezliği evreleri

Evre A	Kalp yetmezliği gelişme riski yüksek, risk faktörlerinin varlığı (HT, DM vs) söz konusudur. Saptanan herhangi bir yapısal ya da işlevsel anormallik yok; herhangi bir bulgu ya da semptom yoktur.
Evre B	Kalp yetmezliği gelişmesiyle yakından bağlantılı gelişmiş yapısal kalp hastalığı vardır, ancak herhangi bir bulgu ya da semptom yoktur.
Evre C	Semptomatik kalp hastalığı ve altta yatan yapısal kalp hastalığı vardır.
Evre D	Maksimum tıbbi tedaviye rağmen ilerlemiş gelişmiş yapısal kalp hastalığı ve dinlenme halinde saptanmış kalp yetmezliği semptomları var.

2.7. Fizik Muayene

Fizik muayene bulguları KY için spesifik değildir. Farkedilen ama iyi kompanse sistolik yetmezliği olan hastalarda fizik incelemede herhangi bir anormallik bulunmaz. Fizik bulgular sıklıkla kompanseasyonun derecesine, kronikliğine (akut veya kronik) ve odacık tutulumuna (sağ kalp ile sol kalp

yetmezliği) göre farklılık gösterir. Kalpte S3 galo ritmi, taşikardi, altta yatan hastalığa ait bulgular saptanabilir. Akciğerlerde bazallerden başlayan kreptan raller sol KY için akciğer konjesyonunu yansıtır. Ral duyulması pulmoner kapiller basıncın 25 mmHg' yı geçtiğini gösterir.

Hafif-orta KY' de dinlenme sırasında atım hacmi normal, ciddi KY'de ise azalmıştır. Bu durum kendini nabız basıncında azalma ile belli eder. Nabız basıncında daralma (sistolik KB-diyastolik KB) kalp debisinde belirgin azalma bulgusudur. Ciddi KY'de kalp debisi azalmış olduğundan sistolik KB düşük, nabız hızlı ve zayıftır. Nabız basıncı/sistolik KB oranı kalp debisi ile uyum gösterir. Bu oranın 0.25'in altında bulunması kardiyak index'in 2.2 L/dak/m²'nin altında olduğuna işaret eder.

Pulmoner regurjitasyon bulgusu olan Graham-Steel üfürümü duyulması sol atriyal basınçta uzun süreli ve belirgin yükselmeyi gösterir. Sağ KY geliştiğinde juguler venöz dolgunluk, ödem, asit, konjestif hepatomegali saptanabilir. İleri KY'nde kardiyak kaşeksi gelişebilir.

2.8.Kalp Yetmezliğinde Tanısal Testler

2.8.1.Elektrokardiyografi (EKG)

Kalp yetersizliği olan bir hastada elektrokardiyografi (EKG)'de akut ya da eski MI, yeni iskemi bulguları, sol ya da sağ ventrikül hipertrofisi, bradiaritmi ya da taşiaritmi (AF) bulguları araştırılmalıdır.

EKG kalp yetmezliği nedenine ilişkin tanısal bilgi sağlayabilir. Kalp yetmezliğinde elektrokardiyografik değişiklikler sık görülür ve normal elektrokardiyografi (EKG) sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olasılığı düşüktür (< %10) (29). Dal blokları ve intraventriküler ileti gecikmeleri kalp yetmezliği hastalarında sık görülen EKG bulgularıdır. İskemik olmayan kardiyomiyopatilerde QRS süresi prognozun bir göstergesi olabilir (30). EKG'de atriyal fibrilasyon, flutter ve ventriküler aritmi saptanması kalp yetmezliği tedavisinin yönlendirilmesinde önem taşır.

2.8.2.Telekardiyografi

Telekardiyografi ancak klinik bulgular ve elektrokardiyografik

anormalliklerle birleştirildiğinde tanısal değer taşır (32). Kardiyotorasik oranda kalp lehine artma (kardiyomegali) ve pulmoner konjesyon vardır. Ancak kalp büyümesi olmadan da KY gelişebilir. Akut KY durumlarında kalp yeterince büyümemiştir. Diyastolik KY'nde de kardiyomegali bulunmayabilir. Akciğer alanları değerlendirildiğinde alt lob damarlarında daralma, üst lob damarlarında genişleme (diskrepensi) vardır. Sağ ve sol ana pulmoner arterlerde genişlemeye bağlı hiler dolgunluk görülür. İnterstisyel akciğer ödemi geliştiğinde, akciğer alanlarında, hiluslar çevresinde buzlu cam görünümü, ödem ve interlobuler septumlarda kalınlaşmaya bağlı alt akciğer alanlarının periferinde 1-3 cm uzunluğunda Kerley B çizgileri; lenfatik yollarda genişlemeye bağlı, hiler bölgelerden dışarıya doğru uzanan 2.5-5 cm uzunluğunda Kerley A çizgileri gözlenir. Çoğunlukla sağ tarafta olmak üzere plevral effüzyon, sıvı birikmesine bağlı olarak interlober fissür kalınlaşması bulunabilir (33).

2.8.3.Ekokardiyografi

Ekokardiyografi kardiyak anatomi ve fonksiyonlar hakkında çok yararlı bilgiler verir. Dilatasyon, hipertrofi, SV duvar hareketleri, perikardiyal mayi, konstruksiyon, kapak yapı ve fonksiyonları, sistolik ve diyastolik kalp fonksiyonları değerlendirilebilir. İstirahatde sol ventrikül EF >%40-45 ise sistolik fonksiyonlar korunmuş demektir. Orta derecede KY bulunan hastalarda EF çoğunlukla %35'in altındadır. Mitral yetersizliği, ventrüküler septal defekt gibi volüm yüklenmesi olan durumlarda KY olduğu halde EF yanıltıcı olarak yüksek bulunabilir (33).

Kalp yetmezliği ile başvuran hastaların ilk değerlendirilmesinde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LV çapları, duvar kalınlıkları ve kapak yapılarını değerlendirmek amacıyla ekokardiyografi yapılmalıdır (34). Ekokardiyografi kardiyak fonksiyon bozukluğuna ilave olarak kalp yetmezliği etyolojisi ile ilgili yararlı bilgiler de vermektedir (24).

Ekokardiyografi tekrarı sadece hastaların takibi sırasında klinik durumunda belirgin değişiklik meydana geldiğinde önerilmektedir. Ejeksiyon fraksiyonunun sık ve düzenli aralıklarla takibi önerilmemektedir (24,34).

Doppler Ekokardiyografi

Doppler ekokardiyografi, iki boyutlu ekokardiyografi'den (EKO) daha sonra

kliniğe uygulanmış olmakla beraber EKO' nun önemli parçası ve tamamlayıcısı haline gelmiştir. Doppler görüntülenmesi temel olarak kan akımının incelenmesine, akımın paterni, yönü ve hızı ile birlikte değerlendirilmesine hizmet etmektedir.

Doppler Formatları:

Kardiyovasküler uygulamalarda kullanılan beş temel doppler yöntemi mevcuttur: nabızlı Doppler (pulsed wave Doppler), devamlı akım Doppler'i (continuous wave Doppler), renkli akım Doppler'i, doku Doppler (TDI) ve duplex inceleme.

Pulsed Wave Doppler (PWD):

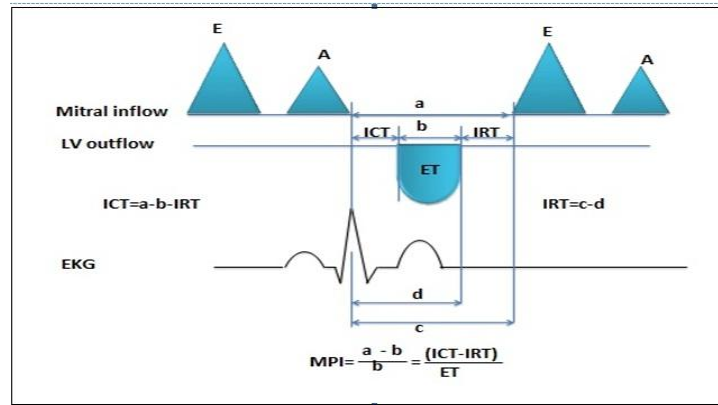
PWD belli bir noktadaki örnek hacimdeki akımın hızını ölçer. PWD başlıca sol ventrikül (LV) çıkış yolu, mitral kapak, triküspid kapak, pulmoner ve hepatik ven akımlarının ölçülmesi, belli bir bölgeden geçen kan akımının hesaplanması ve sol ventrikül fonksiyonlarının incelenmesinde kullanılmaktadır.

Mitral diyastolik akımının incelenmesi amacıyla apikal transdüser pozisyonunda "pulsed wave" Doppler sample kapağın ucuna yerleştirilir. Normal mitral akım sol atriumdan (LA) sol ventriküle doğru bifazik şeklindedir. Sağlıklı kişilerde ilk dalga mitral E dalgası adını alır, ikinci dalga atriyum sistolüne uyan (mitral A dalgası) ve hız ve volüm olarak birinci dalgadan küçüktür. Genç ve sağlıklı kişilerde E/A oranı > 1 olup nadiren adolesanlarda ve genç yetişkinlerde E/A < 1 olabilir. İlerleyen yaş ile birlikte ventrikül doğal sertleşmesi ile beraber relaksasyon gecikmeye başlar. Bu durum da E dalgası hızı progresif olarak azalırken A dalgası hızı artar (35). E ve A dalgalarının hızı, hızların oranı, hız zaman integralleri ile beraber E dalgasının deselerasyon zamanı (DT) da önemli bir parametredir. Sol ventrikül relaksasyon bozukluğunda DT uzar. LV diyastol sonu basıncının yükselmesi durumunda, LV komplians azalmasında olduğu gibi LA ve LV basınçları hızla eşitlenir ve akım azalır. Bu durumda mitral kapak DT kısalır. Mitral akım trasesinde dört tip diyastolik doluş örneği saptanabilir (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Mitral akım trasesinde gözlenen diyastolik doluş örneklerinin ayırt edici özellikleri

1.	Normal doluş paterni: E/A > 1, DT=160-240 msn, IVRT= 79-90 msn.
2.	Relaksasyon bozukluğu: E/A < 1, DT >240 msn, IVRT >90 msn.
3.	Psödonormal doluş paterni: E/A = 1-1.5, DT=160-200 msn, IVRT < 90 msn.
4.	Restriktif doluş paterni: E/A > 1.5, DT <160 msn, IVRT <79 msn.

İzovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT) da diyastolik fonksiyon değerlendirilmesinde kullanılan bir parametredir. IVRT diyastolün en erken fazına tekabül eder. Aort kapağın kapanmasından mitral kapağının açılmasına kadar geçen süreyi ifade eder, normal kişilerde ortalama değer 76 ± 13 msn'dir. LA basıncını yükselten durumlar IVRT'yi kısaltır. Hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonları yansıtan miyokardiyal performans indeksi (Tei indeksi)' dir. Total sistolik zaman süresinden ejeksiyon zamanının (ET) çıkarılması ve bulunan değer ET'na bölünmesi ile elde edilir (Şekil 2.1) (123). Normal MPI 0.40'ın altındadır. Progresif artan değerler kötüleşen ventrikül fonksiyonlarının göstergesidir.



Şekil 2.1. Miyokardiyal performans indeksinin hesaplanması

Continuous Wave Doppler (CWD) :

CWD'i PWD ve EKO'dan temel farkları olan bir inceleme yöntemidir.

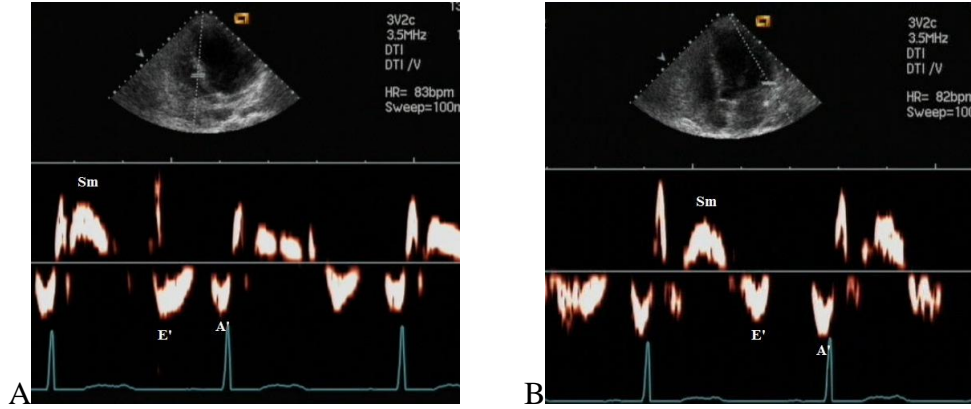
PWD'e özgü olan "range resolution" yani belli bir mesafeden yansıyan dalgaların selektif olarak algılanması mümkün değildir. Ultrason ışını boyunca yansıyan tüm sinyaller simültan olarak kaydedilir. Bu yöntemin temel avantajı çok yüksek hızlı akımların doğru olarak ve alising meydana gelmeden elde edilebilmesidir. Başlıca kullanım alanları kapak basınç gradiyentlerinin hesaplanması, basınç yarılanma zamanı, pulmoner basınç ve dp/dt 'nin ölçülmesidir.

Renkli Doppler Ekokardiyografi:

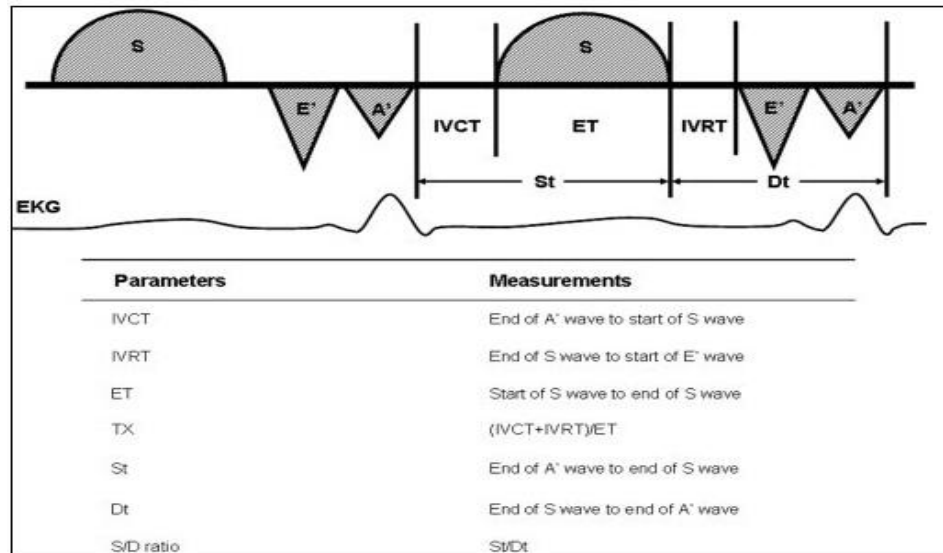
Renkli Doppler EKO, Doppler kaymalarını (Doppler shift) kaydetmek üzere çok sayıda sample volüm kullanan bir çeşit "pulsed wave" Doppler görüntülemesidir. Elde edilen veriler iki boyutlu ya da M-mod görüntü verileri üzerine yerleştirilmesi ile renkli akım inceleme görüntüsü oluşturulur. Bu yöntem ile darlık, yetersizlik ve şant akımları ortaya konabilir. Son yıllarda hemodinamik değerlendirilmelerde de kullanılmaktadır.

Doku Doppler Ekokardiyografi:

Konvansiyonel Doppler, kalp boşlukları ve büyük damarlardaki kan akımı hızlarını, doku Doppler görüntüleme ise miyokard hızlarını ölçmek için kullanılır. Doku Doppler ekokardiyografi, "pulsed Doppler sample volume" bir miyokard alanına yerleştirilerek bu noktadaki hızlar ölçülerek değerlendirme yapılabilir ve herhangi bir miyokard bölgesi bu yöntemle değerlendirilebilir (Şekil. 2.2, Şekil 2.3).



Şekil 2.2. Doku Doppler görüntüleme (A: Septal duvar, B: Lateral duvar)



Şekil 2.3. Doku Doppler şematik görüntülemesi

Doku Doppler “sample volume” LV herhangi bir yerine veya kalp anulusuna yerleştirilerek diyastolik fonksiyon değerlendirilmesi yapılabilir (34,35). Mitral kapak anulusunun doku Doppler’i global sistolik ve diyastolik fonksiyon göstergesi olarak kullanılabilir (38). Sinüs ritmindeki hastalarda anulusun transmitral akımına paralel iki hareketi vardır; Em ve Am. sağlıklı insanlarda mitral E ve A dalgalarına benzer şekilde Em, Am’dan büyüktür (36) (Şekil 2). Diyastolik disfonksiyon olgularda Ea’nın amplitüdünde azalma ile birlikte, anulus (E_m / A_m) oranı ters döner. Anulusun hızı, hacim bağımlı değil oysa konvansiyonel Doppler ile elde edilen mitral diyastolik E akımı hacim bağımlıdır (36).

2.8.4.Laboratuvar Testleri

Kronik KY'li hastaların rutin diagnostik değerlendirmesinde tam kansayımı (CBC), serum elektrolitleri (Na, K), serum kreatinin, üre, glukoz, transaminazlar ölçülmeli, idrar analizi yapılmalıdır. Atriyal natriüretik peptid (ANP) ve brain natriüretik peptid (BNP) tanı ve prognostik degerlendirmede oldukça yararlı testlerdir. Anemi, enfeksiyonlar ve hipertiroidi kalp yetersizliği semptomlarını arttırabilir. Hiponatremi kalp yetersizliği ciddiyetini gösterir. Karaciğer fonksiyon testleri konjesyon hakkında fikir verebilir. Serum elektrolitleri ve böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi başlangıç ilaç tedavisini yönlendirir. Akut iskemi koşullarında miyokardiyal hasar belirteçleri araştırılmalıdır.

2.8.5.Radyonüklid Ventrikülografi

Radyonüklid ventrikülografi sol ve sağ ventrikül EF'larının ve kalp volümlerinin değerlendirilmesinde oldukça doğru sonuçlar verir. Çoğu zaman miyokardiyal perfüzyon görüntülemesiyle birlikte uygulanarak viabilite ve iskemi konularında bilgi sağlamaktadır. Hacim değerlendirmesinde ve sistolik ya da diyastolik işlev indekslerinin hesaplanmasında yararı sınırlıdır.

2.8.6.Akciğer Fonksiyon Testleri

Kalp yetmezliği tanısında akciğer fonksiyon ölçümlerinin yararı sınırlıdır. Bununla birlikte bu testler nefes darlığının solunumsal nedenlerini ortaya koyma ve dışlama açısından yararlıdır. Pulmoner konjesyon varlığı test sonuçlarını etkileyebilir.

2.8.7.Egzersiz Testi

Egzersiz testi, egzersiz kapasitesi ile dispne ve halsizlik gibi egzersize bağlı semptomların objektif değerlendirilmesinde kullanılır. Tedavi almayan bir hastada doruk egzersiz testinin normal sonuç vermesi semptomatik kalp yetmezliği tanısını dışlayabilir. Altı dakikalık yürüyüş testi, sık kullanılan, basit, kolay erişilen, tekrarlanabilir bir testtir. Submaksimal fonksiyonel kapasite tayininde ve girişime yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabilir. Altı dakikalık yürüyüş testi ile 300 metrenin altında mesafe alınması kötü prognostik belirteç olarak kabul edilmiştir (39).

2.8.8. Holter

Holter, çarpıntı ya da senkop gibi aritmiyi düşündüren semptomları olan hastaların değerlendirilmesinde ve atriyal fibrilasyon (AF) bulunan hastalarda ventrikül hız kontrolünü izlemede yararlı bir yöntemdir. Atriyal ve ventriküler aritmilerin saptanmasını ve nitelik, sıklık ve sürelerinin değerlendirilmesini ve kalp yetmezliği semptomlarının nedeni ya da ağırlaştırıcı etmeni olabilecek sessiz iskemi ataklarının ortaya çıkarılmasını sağlar. Kalp yetmezliğinde uzun süreli olmayan semptomatik ventriküler taşikardi (VT) yaygındır ve kötü prognozla bağlantılıdır.

2.8.9.Kardiyak Kateterizasyon:

Kalp yetmezliği hastalarının rutin tanı ve tedavisinde kardiyak kateterizasyon gerekli değildir. Kronik kalp yetmezliği olan hastalarda iskemik nedenle olduğu düşünülen akut dekompanseasyon ve kardiyojenik şok gibi klinik durumlarda medikal tedavi yetersiz ise koroner anjiyografi uygulanmalıdır (24). Ayrıca koroner anjiyografi idiyopatik dilate kardiyomyopati düşünülen hastalarda koroner arter hastalığının dışlanması için kullanılır.

Koroner Anjiyografi

Koroner anjiyografi, egzersize bağlı angina öyküsü olan ya da iskemik LV işlev bozukluğundan kuşku edilen hastalarda, kardiyak arrest ardından ve koroner kalp hastalığı açısından risk profili yüksek olan kişilerde düşünülmelidir ve şiddetli KY bulunan seçilmiş bazı hastalarda (şok ya da akut pulmoner ödem) ve tedaviye yeterli yanıt vermeyen hastalarda acil olarak uygulanması gerekebilir. Etiyolojisi bilinmeyen ve tedaviye yanıt vermeyen hastalarda, ayrıca cerrahi girişimle düzeltilebilecek şiddetli mitral yetmezlik ya da aort kapağı hastalığı kanıtları bulunan kişilerde de koroner anjiyografi ve LV ventrikülografi endikasyonu vardır.

Sağ Kalp Kateterizasyonu

Sağ kalp kateterizasyonu ile dolun basınçları, vasküler direnç ve kalp debisine ilişkin yararlı hemodinamik bilgiler sağlanır. Klinik uygulamada bu yöntemin kalp yetmezliği tanısındaki rolü sınırlıdır. Kardiyojenik ya da kardiyojenik olmayan şok ile hastanede yatan hastalarda hemodinamik değişkenlikleri izlemede ya da uygun tedaviye yanıt vermeyen şiddetli kalp yetmezliği bulunan hastalarda

tedaviyi izlemede pulmoner arter katateri (PAK) uygulaması düşünülebilir. Bununla birlikte PAK uygulamasıyla sonlanımlarda iyileşme sağlanabileceği gösterilememiştir.

2.8.10 Endokardiyal Biyopsi

Bazı miyokard hastalıklarının tanısında endomiyokardiyal biyopsiden (EMB) yararlanılabilir. AHA/ACC/ESC tarafından EMB endikasyonları konusunda yayımlanan ortak bildiri (40) bu girişimin etyolojisi bilinmeyen ve ventriküler aritmiler veya atriyoventriküler (AV) kalp bloğu ile durumu hızla kötüleşen akut ya da fulminan kalp yetmezliği hastalarında ya da standart kalp yetmezliği tedavisine yanıt vermeyen hastalarda düşünülmesi önerilmektedir.

2.9.Kalp Yetmezliğinin Tedavisi

Kalp yetersizliği tedavisinin kısa dönemdeki amaçları, semptomları kontrol altına alıp, hayat kalitesini arttırmaktır. Uzun dönemde ise KY sendromunun karakteristik özelliği olan progresif sol ventrikül disfonksiyonunu yavaşlatarak, durdurarak veya geriye döndürerek yaşam süresini arttırmaktır.

Kronik kalp yetmezliğinde tedavi çok yönlü olmalıdır. Hem farmakolojik hemde farmakolojik olmayan yaklaşımları içermelidir.

Hastaların tuz alımı kısıtlanmalıdır. Tuz alımındaki kısıtlama (günlük tuz alımı 2-3 g) hastanın diüretik ihtiyacını azaltacaktır. Özbakım fiziksel stabiliteyi sürdürme, tabloyu ağırlaştıracak davranışlardan kaçınma ve ağırlaşmaya işaret eden erken semptomları tanıma hedefiyle yürütülen eylemler olarak tanımlanabilir (41).

Kalp yetersizliği hastalarında fizik egzersizin kısıtlanması kondisyonu azaltır, düzenli fizik egzersiz ise efor kapasitesini artırır. Hastaların semptomlarının el verdiği derecede düzenli egzersize yönlendirilmesi veya rehabilitasyon programlarına sokulması, hastaların yaşam kalitelerinin artırılmasına yardımcı olabilir. Bu yaklaşım geleneksel yatak istirahati yaklaşımına karşıdır, fakat her iki durumun da etkinliği ve emniyeti yeteri kadar incelenmemiştir. Düzenli egzersizin uzun dönem sol ventrikül "*remodelling*" üzerine etkilerinin anlaşılması için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

İskemik olaylardan kaynaklanan sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı olduğu düşünülen rekürren akut konjesyon epizodları gösteren hastalarda miyokardiyal

reperfüzyonu sağlayan koroner anjiyoplasti veya koroner arter by-pass cerrahisi (CABG) düşünülmelidir. Düzeltilebilen kapak hastalığı olan hastalarda giderek şiddeti artan semptomların varlığı da cerrahiye gündeme getirmelidir, fakat ileri derecede ventrikül dilatasyonu olan vakalarda cerrahiye yanıt iyi olmayabilir.

Kalp transplantasyonu semptomatik tedavi için oldukça etkilidir, fakat donör sayısındaki yetersizlikten dolayı bu işlem, operasyon olmadan yaşam kalitesi ve beklentisi oldukça kısıtlı olan hastalara sınırlandırılmıştır.

2.9.1. Hastane-Dışı Tedavi

ACE İnhibitörleri

ACE inhibitörleri anjiyotensin I'in anjiyotensin II'ye dönüşümünden sorumlu olan enzimi inhibe ederek etki gösterir. Pek çok deneysel ve klinik çalışmada ACE inhibitörlerinin sol ventrikül disfonksiyonunun progresyonu üzerine yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir. Semptom düzeyine bakılmaksızın LVEF \leq %40 olan kalp yetersizlikli hastalara ACE inhibitörleri verilmelidir. Fonksiyonel kapasiteyi koruması ve LV işlevini iyileştirmesi, hastaneye başvuruyu azaltması nedeniyle NYHA sınıf I'den IV'e kadar tüm hastalara önerilmektedir. ACE inhibitörlerinin "remodelling" üzerine etkilerini araştırmak için post-MI döneminde bu ilaçlar kullanılarak (MI sonrası ilk bir hafta içerisinde başlanarak) klinik çalışmalar yapılmış ve tedavinin mortalite ve morbidite üzerine olan etkileri izlenmiştir. AMİ sonrası, re-infarktüs ve kalp yetersizliği sıklığını azaltması nedeniyle erken dönemde başlanmalıdır (42,43). Hastalar için ACE inhibitörleri dozu çalışmalarda elde edilen sonuçlara uygun olacak şekilde düşük doz ile başlanmalı, çıkılabilen maksimum doza kadar titre edilmeli ve hastaların klinik düzelmesine göre doz ayarlanması yapılmalıdır.

Beta Blokerler

Beta-bloker ajanların sol ventrikül fonksiyonları ve boyutları üzerine olumlu etkisi olan ilaçtır. Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olan KY hastalarında sol ventrikül "remodelling"ini ve EF'nu bu derecede iyileştirdiği gözlenen başka bir farmakolojik ajan yoktur (16). Bu nedenle iskemik ya da dilate KMP'li ve LVEF

≤ 40 olan bütün hastalara, kontrendike olmadığı sürece verilmelidir. Beta blokerlerin kalp yetersizliğinde mortalite üzerindeki belirgin yararı yaş, cinsiyet, fonksiyonel sınıf, LVEF'den bağımsızdır. Plasebo kontrollü çalışmalar sonrasında kalp yetersizliği tedavisinde endikasyon almış beta blokerler Bisoprolol, Karvedilol, Metoprolol Süksinat ve Nebivololdur (44,45). Tedavinin uzun dönemde izlenen bu yararlı etkilerine rağmen tedavi başlangıcından sonra kısa dönemde klinikte ağırlaşma izlenebilir. Beta-adrenerjik blokajın erken döneminde ilk haftalarda azalan sol ventrikül EF, dört hafta içinde düzelir ve sonra giderek artar. Bu nedenle beta-bloker tedavisine küçük dozlarla başlanmalı, hastanın tolerabilitesine göre doz arttırılmalıdır.

Diüretikler

Diüretikler dolaşımalsal konjesyonu ve eşlik eden pulmoner ve periferik ödemi azaltır. Atriyal ve ventriküler diyastolik basınçta meydana getirilen azalma, ventriküler duvar üzerindeki diyastolik stresi azaltarak ve subendokardiyal perfüzyonu arttırarak ventriküler disfonksiyon progresyonunu yavaşlatabilir. Konjesyon semptom ve bulguları olmadan diüretiklerin tedavide yeri yoktur, bu durumda kullanımları nörohumoral aktivasyonu arttırarak zararlı olabilir (37).

Diüretik kullanımı ile hastaların nefes darlığı hızlı bir şekilde düzelir ve egzersiz toleransı artar. Bu nedenle volüm yükü olan hastalara rutin olarak başlanır. Bu ilaçların yaşam süresi üzerine olan etkileri ile ilgili yapılan çalışma olmamakla beraber, ACE İnhibitörü ve beta bloker kullanan hastalara kombine şekilde tolere edilebildiği ölçüde kullanılabilir. Aşırı sıvı yüklenmesi varlığında İV Loop diüretikler verilmeli, önceden oral diüretik kullananlarda başlangıç doz kronik oral doza eşit ya da daha fazla olmalı, konjesyon bulguları diürez ve semptomlara göre seri olarak değerlendirilmeli ve yine semptomlara ve ekstrasellüler aşırı volüm yükünün azalmasına göre diüretik dozu titre edilmelidir.

Diüretik tedavisi altında olan hastalarda serum potasyum konsantrasyonunu 4 mmol/L'nin üzerinde tutmak için diyetle fazla potasyum alımı, hatta potasyum tuzları ile destek gerekebilir. Hastalara potasyum tutucu diüretikler de verilebilir. Bu ajanlar genellikle zayıf diüretik etkiye sahiptirler, fakat diğer diüretiklerin yol açtığı potasyum kaybını azaltırlar.

Aldosteron Antagonistleri

Aldosteron reseptör antagonistleri, semptomatik kalp yetersizlikli, NYHA sınıf III-IV ve LVEF ≤ 35 olan, hiperpotasemi ve önemli böbrek işlev bozukluğu bulunmayan hastalarda önerilmektedir. Evre III ve IV kalp yetersizliği olan hastalarda ACE inhibitörü ve diüretiklere eklenen spironolakton tedavisinin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Spironolakton'un yararlı etkilerinin anlaşılmasından sonra (46), AMİ sonrası LV sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda da Epleronon'un faydası gösterilmiş ve kılavuzlardaki yerini almıştır (47).

Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri

Anjiyotensin reseptör antagonistleri, anjiyotensin II etkilerini anjiyotensin II reseptör seviyesinde bloke eder. Anjiyotensin II reseptör blokerlerinin (ARB) semptomatik kalp yetersizliği olan hastalarda mortalite ve morbiditeyi azaltıcı özelliklerinin olması nedeniyle, ACE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalarda kullanımı önerilmektedir. ARB ve ACE inhibitörleri, AMİ sonrası gelişen kalp yetersizliği ve LV sistolik fonksiyon bozukluğunda mortaliteyi azaltmada benzer etkilere sahiptir. ACE inhibitörü, beta bloker ve diüretikleri içeren uygun tedaviye rağmen semptomatik olan hastalarda ARB kullanılması düşünülebilir.

Digoxin

Kronik KY'nin uzun dönem tedavisinde digoksin; ACE inhibitörleri, beta-bloker ajanlar ve loop diüretikleri ile birlikte kullanılır. Yarar en fazla NYHA sınıf III ve IV olan hastalarda görülür. Bu durumlarda digoksin tedavisine dolaşımın yanıtı, venöz basınçlarda ve ventrikül doluş basınçlarında azalma ve kardiyak debide artma ile karakterizedir. Kalp hızı yavaşlar, EF'nu artma eğilimindedir. Günümüzde ACE inhibitörü, beta-bloker ve diüretik kullanımına rağmen halen semptomatik (NYHA sınıf II-IV) olan hastalarda ve ağır KY (NYHA sınıf IV) olan tüm hastalarda tedaviye digoksin eklenmesi önerilmektedir. Bu durumlarda digoksin tedavisi ile KY semptomları azalmakta, efor kapasitesi ve kardiyak performans artmakta, KY'ne bağlı hastaneye yatışlarda azalma görülmektedir. Tüm bu etkilerine rağmen, sağkalım üzerine digoksinin yararlı etkisi olduğu gösterilememiştir (48).

Hidralazin ve İzosorbid Dinitrat (H-ISDN)

Günümüzde hidralazin-izosorbid dinitrat tedavisinin ACE inhibitörü veya beta-bloker tedavisi ile kombinasyonu mortalite ve morbiditeyi azatlığı bilinmektedir. ACC kılavuzunda, LVEF \leq %40 olan semptomatik hastalarda hidralazin-izosorbid dinitrat tedavisinin hipotansiyon, renal yetmezlik veya öksürük ve anjiyoödem nedeniyle ACE inhibitörü tedavisini tolere edemeyen hastalarda ACE inhibitörü yerine kullanılabileceği belirtilmiştir. Çoklu ilaç kullanımının tedaviye uyumu güçleştirmesinden ve hidralazin-izosorbid dinitrat tedavisi ile sık karşılaşılan yan etkilerden ötürü, son iki durumda genellikle ARB' ler tercih edilmektedir.

Vazodilatatör Tedavi

Sistolik kan basıncı >90 mmHg olduğu akut kalp yetersizlikli hastalarda İV Nitrogliserin, Sodyum Nitroprusid ya da Nesiritid kullanılabilir. Venodilatör ya da kombine vazodilatatör etkileri nedeniyle akut kalp yetersizliğinde ön ve ardyükü azaltarak etki gösterirler. Nitrogliserin İV 10-20 μ g/dakika dozunda başlanarak 3-5 dakikada bir kan basıncı uygunsu arttırılır. Vazodilatatörler sistolik kan basıncı <90 mmHg ise pozitif inotropik tedavi ile kombine edilebilmektedir.

2.9.2. Hastane-İçi Tedavi

Optimal medikal tedaviye rağmen kalp yetmezliği hastalarının birçoğunda akut dekompanse atakları görülebilir. Bu durumda hastaneye yatırılma ve hemodinamik monitörizasyon gerekir. Bu hastalarda hemodinamik stabilizasyon için intravenöz vazodilatör ve/veya pozitif inotropik ajanlar kullanılır.

İntravenöz Vazodilatatör İlaçlar:

İntravenöz vazodilatör ilaçlar, yeterli kan basıncında hipoperfüzyon bulguları ve azalmış diürezle birlikte konjesyon bulguları varsa dekompanse kalp yetmezliğinde tercih edilecek ilk ajanlardır. Direkt inotropik etkileri olmaksızın primer hemodinamik etkileri, ön yük ve ard yükü azaltmaktır (49).

En sık kullanılan vazodilatör ajanlar nitrogliserin, nitroprussid ve nesiritiddir. Nitroprussid ile potent hipotansiyon görülmesi ve nitrogliserin ile hızlı taşiflaksi gelişmesi hemodinamik bozukluğu olan hastalarda kullanımlarını kısıtlamaktadır. Nesiritid yeni sınıf vazodilatör ajandır. Nitrogliserinden daha az yan

etkilere sahiptir ancak güvenilirliği tartışmalıdır. Randomize kontrollü çalışmaların meta-analizinde, nesiritidin akut dekompanse kalp yetmezliği tedavisinde ölüm riskini artırdığı (50) ve renal fonksiyonlarda kötüleşme riskini anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiştir (53).

İntravenöz Pozitif İnotropik Ajanlar:

Dekompanse KY tedavisinin hedefleri, kısa dönemde hastanın hemodinamik fonksiyonlarının düzeltilmesi ve semptomlarının iyileştirilmesi; uzun dönemde hastalığın ilerlemesinin önlenmesi, hastaneye yatışların azaltılması ve sağkalımın uzatılması olmalıdır. Günümüzde kalp yetersizliğinin akut dekompanseasyonunun tedavisinde sıklıkla diüretikler, vazodilatörler ve pozitif inotropik ajanlar kullanılmaktadır. Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunun neden olduğu dekompanse KY olan hastaların kısa dönem tedavisinde hemodinamik bozukluğu ortadan kaldırmak ve semptomları iyileştirmek amacıyla intravenöz pozitif inotropik ajanlar önemli bir rol oynamaktadır (52).

İntravenöz pozitif inotropik ajanlar, sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı dekompanse KY'nin kısa süreli tedavisinde önemli rol oynar (53). Günlük uygulamada bu amaçla sıklıkla beta adrenerjik agonistler (dopamin, dobutamin) ve PDE III/IV inhibitörleri (amrinon, milrinon, enoksimon) kullanılmaktadır. Beta-adrenerjik reseptör agonistleri cAMP üretimini arttırarak, PDE inhibitörleri ise yıkımını inhibe ederek hücre içi cAMP düzeylerini arttırır, hücre içine kalsiyum girişini tetiklerler (52). Hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun artması, troponin C ve kalsiyum bağlanabilirliğini arttırır; troponin tropomiyozin kompleksinde değişikliğe yol açar; aktin miyozin arasındaki köprüleşmeyi kolaylaştırır; böylece, miyosit kontraktilesi artar (52).

Dekompanse kalp yetmezliği nedeni ile yatırılan hastalarda pozitif inotropik tedavi, direkt kardiyak debiyi arttırarak hemodinamik parametrelerde belirgin düzelme sağlar. İnotropik ilaçlar uygulanması gerektiğinde, uygulamaya mümkün olduğunca erken başlamalı ve yeterli organ perfüzyonu yeniden sağlandığında ve /veya konjesyon azaldığında tedavi en kısa sürede kesilmelidir. Hızlı semptomatik düzelme sağlamalarına rağmen, bu ilaçların hızlandırdığı bazı fizyopatolojik mekanizmalar miyokarda daha fazla hasara neden olarak ve artmış aritmi riskine

bağlı olarak kısa ve uzun dönemli mortaliteyi artırır (52,55). Son zamanlarda, kalsiyum duyarlılaştırıcı ajanlar olarak bilinen ve tolere edilebilirliği ve etkinliği klasik inotropiklere eşit ya da daha üstün bulunan yeni bir grup kullanıma girmiştir.

Beta Adrenerjik Reseptör Agonistleri:

Beta adrenerjik reseptör agonistleri, miyokardiyal beta reseptörleri uyararak, siklik AMP'yi arttıran ve böylece hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu yükseltmekle pozitif inotropik etki sağlayan ajanlardır.

Dobutamin:

Sıklıkla kullanılan bir ajan olan dobutamin beta adrenerjik reseptörleri üzerinden hücre içi cAMP konsantrasyonunu artırarak hücre içine kalsiyum girişini tetikler ve bu yolla pozitif inotropik etki gösterir. Hücre içine kalsiyum girişinin artışı, hücrenin enerji ihtiyacının ve sonuçta miyokardın oksijen tüketiminin artışına neden olmaktadır (52).

Dobutamin kalp yetersizliğinin dekompanzasyon döneminde semptomların iyileştirilmesinde kısa dönem için yararlı olmakla birlikte, uzun dönemde hastalığın ilerlemesini hızlandırdığı, ciddi ventrikül aritmilerini tetiklediği ve ani ölüme neden olabileceği bildirilmiştir (54). Düşük dozlarda ($\leq 5 \mu\text{g/kg/dk}$), alfa 1 reseptörleri stimüle etmez, bu sebeple periferik vasküler rezistansı artırmaz, hafif arteriyel vazodilatasyon sağlayarak ard yükü azaltır ve atım hacmini artırır (57). Genellikle infüzyona yükleme dozu olmaksızın 2-3 $\mu\text{g/kg/dk}$ infüzyon hızıyla başlanır. Semptomlara, diüretik yanıtına ya da klinik duruma bağlı olarak infüzyon hızı titre edilerek, 15 $\mu\text{g/kg/dk}$ düzeyine kadar yükseltilebilir. Yüksek dozda SKB hafifçe yükselebilir, aynı kalabilir ya da düşürebilir. Miyokard oksijen ihtiyacı artabileceği ve iskemi indüklenebileceği için taşikardiden sakınılmalıdır. Dobutamin genellikle doza bağımlı kalp hızını artırır ancak bu artış diğer katekolaminlerden daha azdır. Bununla birlikte özellikle atriyal fibrilasyonda AV noddan iletimi kolaylaştırarak taşikardiye neden olabilir. Beta-bloker tedavisi uygulanan hastalarda, inotropik etkinin sağlanabilmesi için dobutamin dozları 20 $\mu\text{g/kg/dk}$ düzeyine kadar yükseltilebilir (58). İnfüzyonun kesilmesinden sonra ilacın eliminasyonu hızlıdır, yarı ömrü 2-3 dakikadır. Dobutamin infüzyonunun kesilmesi sırasında dozun adım

adım düşürülmesi (dozun 2 µg/kg/dakikalık adımlarla azaltılması) ve eş zamanlı olarak oral tedavinin optimum düzeye çıkarılması gerekir. Uzun süren infüzyonlarda (24-48 saatten fazla) tolerans gelişir ve hemodinamik etkinlik azalır (55).

Dopamin:

Doğrudan ya da dolaylı yoldan beta-adrenerjik reseptörleri uyararak miyokard kontraktilitesini arttıran ve kalp debisinde artışa yol açan bir inotropik ilaçtır. Düşük doz dopamin infüzyonu (≤ 2 µg/kg/dk) dopaminerjik reseptörleri uyararak renal arteryel vazodilatasyonla diürezisi artırır ancak diürez üzerindeki etkisinin sınırlı olduğu gösterilmiştir. Daha yüksek dozlarda (>2 µg/kg/dk) beta adrenerjik reseptörleri uyararak miyokard kontraktilitesini ve kardiyak debiyi artırır, >5 µg/kg/dk dozunda ise alfa adrenerjik reseptörlere etki ederek periferik vasküler rezistansı arttırarak belirgin arteryel vazokonstriksiyon oluşturur. Bu nedenle, hipotansif hastalarda yüksek dozlarda sol ventrikül ard yükünü, pulmoner arter basıncını ve pulmoner rezistansı arttırarak hemodinamik düzelmeye sağlar (56). Ancak taşikardi ve aritmi riski artar. Kalp hızı dakikada 100'ün üzerinde olan hastalarda dopamin ve dobutamin dikkatli kullanılmalıdır (59). Taşikardi ve aritmiler dopaminle dobutamine göre daha belirgindir. Bu sebeple dopamin, ileri dekompanse kalp yetmezliğinde pozitif inotropik ajan olarak tercih edilmez, düşük doz dopamin daha yüksek dobutamin dozlarıyla kombinasyon halinde uygulanır.

Fosfodiesteraz Enzim İnhibitörleri:

Milrinon, amrinon ve enoksimon klinikte sık kullanılan tip III fosfodiesteraz enzim inhibitörleridir. Siklik AMP yıkımını inhibe eden bu ilaçlar, inotropik etki ve periferik vazodilatasyon sağlayarak kalp debisini ve atım hacmini arttırmakta ve eş zamanlı olarak pulmoner arter basıncında, pulmoner kama basıncında ve sistemik ve pulmoner vasküler dirençte azalma sağlamaktadır. Hücredeki etki noktaları beta-adrenerjik reseptörlere uzak olduğu için, eş zamanlı beta-bloker tedavisi sırasında PDEİ'lerin etkisi sürmektedir (60). Amrinon, trombositopeni ve hızlı toleransa yol açması nedeni ile artık sık kullanılmamaktadır (61). Milrinon ve enoksimon sürekli infüzyon şeklinde uygulanmakta, kan basıncının iyi korunduğu hastalarda başlangıçta bir bolus dozu uygulanabilmektedir. Koroner arter hastalarında (KAH) orta derecede mortalite artışına yol açabilecekleri için, PDEİ'ler dikkatli

uygulanmalıdır (62). PROMISE çalışması sonuçlarına göre (Prospective Randomized Milrinon Survival Evaluation) milrinon plaseboya göre bütün nedenlere bağlı mortaliteyi %28, kardiyovasküler mortaliteyi %34, ani ölüm riskini %69 oranında artırmıştır (63). Oral PDE III inhibitörleri (enoksimon ve vesnarinon) ile ilgili çalışmalarda mortalitede artış ile sonuçlanmıştır (64,65).

Kalsiyum Duyarlılaştırıcı Ajanlar

cAMP üzerinden etki eden pozitif inotropik ajanların istenmeyen etkileri nedeniyle günümüzde dikkatler kalsiyum duyarlılaştırıcı ajanlara çevrilmiştir. Teorik olarak bu ajanlar, hücre içi kalsiyum ve cAMP düzeylerini arttırmaksızın, troponin C'ye bağlanarak kontraktıl proteinlerin kalsiyuma duyarlılığını arttırarak kardiyak performansı iyileştirirler (51). Akut dekompanse kalp yetmezliği tedavisinde yeni bir grup olan kalsiyum duyarlılaştırıcı ajanlar, levosimendan, pimobendan, MCI-154, EMD 53998 ve EMD- 57033'ten oluşur. Son üçü halen deneysel aşamada olan ilaçlardır (66,67). Bu grup içinde etkinliği ve klinikte güvenli kullanımı ile öne çıkmış olan ajan levosimendandır.

Levosimendan:

Etki mekanizması

Levosimendan, pyridazinone-dinirite türevi bir pozitif inotropik ajandır. Başlıca iki mekanizma ile kalp yetmezliğinde etkili olur. Bunlar, miyokard kontraktilesini arttırmak ve periferik vazodilatasyon sağlamaktır (7). Levosimendanın miyokardiyal kontraktileti arttırmadaki asıl etki mekanizması sitoplazmik kalsiyuma kardiyak troponin-C'nin duyarlılığını arttırmasına dayanır (68,69). Bu etkileşim tropomiyozin de kalsiyumun tetiklediği yapısal değişiklikleri stabilize ederek aktin-miyozin çapraz köprülerini güçlendirir. İnotropik etki sırasında hücre içi kalsiyum düzeyini arttırmaz. Bu özellik nedeniyle diğer inotropiklerin neden olduğu hücre içi kalsiyum artışına bağlı oksijen tüketimi artışı ve aritmi gibi önemli istenmeyen etkilerin daha az görüldüğü ileri sürülür. Levosimendan ile olan duyarlılaşma kalsiyum konsantrasyonuna bağımlıdır ve bu nedenle kontraktıl elemanlar sistolde inotropik etki sağlarken, diyastolde kalsiyum konsantrasyonu az olacağı için diyastolik gevşeme bozulmaz (56,70). Oysa pimobendan ve diğer

ilaçlarla sağlanan troponin-C'nin kalsiyum duyarlılaşması hem sistolde hem de diyastolde olmaktadır: bu nedenle, bir yandan kontraktilite artarken diğer yandan gevşeme bozulabilmektedir (68). Levosimendan vasküler düz kas hücrelerindeki ATP duyarlı potasyum kanallarının açılmasını sağlayarak arteriolar ve venöz dilatasyona neden olur (71,72). Bu etki mekanizması koroner, pulmoner ve sistemik vazodilatasyondan sorumludur. Ayrıca, levosimendan PDE III'ü selektif olarak inhibe eder. Diğer kalsiyum duyarlılaştırıcıların PDE inhibisyonu terapötik dozlarda izlenirken, levosimendanın bu etkisi yalnızca terapötik düzeyin üzerindeki dozlarda izlenmiştir (73). Levosimendan ile oluşan kontraktıl performanstaki iyileşme ve vazodilatasyon, kalbin hem ön yükünü hemde ard yükünü azaltır. Bu süreç miyokardın oksijen tüketimini artırmadan meydana gelir. Ayrıca, koroner arterlerde dilatasyon yapıcı etkisi nedeniyle levosimendanın anti-iskemik etkisi söz konusudur (74). Levosimendan yüksek dozlarda hücre içi yavaş kalsiyum akımını ve yavaş yanıt veren aksiyon potansiyelini artırır. Bu da levosimendanın yüksek dozlardaki kardiyak elektrofizyolojik etkilerinin diğer fosfodiesteraz enzim inhibitörlerine benzediğini gösterir. Düşük dozlarda daha çok pozitif inotrop ve vazodilatör etki gösterir. İleri evre kalp yetmezliğinde antiinflamatuvar apoptozisi önleyici etkisi (dolaşımda proinflamatuvar sitokinlerin ve soluble apoptoz mediyatörlerinin azalması) vardır (75). Akut kalp yetmezliği dekompanasyonu olan hastalarda levosimendan infüzyonu kalp debisini ve atım hacmini artırır, pulmoner kama basıncını, sistemik vasküler direnci ve pulmoner vasküler direnci düşürür.

Farmakokinetik Özellikler ve Eliminasyon

Levosimendan hızlı ve doğrusal bir dağılım gösterir (76). Sürekli sabit dozda infüzyon yapıldığında 4. saatte plazma doruk düzeyine ulaşır. Ancak daha hızlı etki istendiğinde yükleme dozu infüzyonu ile plazma doruk konsantrasyonuna 12 dakikada ulaşır. Levosimendan başta albümin olmak üzere %95-98 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Klirens oranı 3.0 ml/dk/kg şeklindedir ve klirensi doza bağımlı değildir. Eliminasyonu konjugasyon ve ekskresyon yoluyla karaciğer ve böbreklerde gerçekleşir. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 1 saattir (77). % 54'ü idrar ve %44'ü feçesle atılır. Levosimendan dozunun yaklaşık %5'i önce aktif bir metabolit olan aminofenilpiridazinona (OR-1855), daha sonra da daha aktif olan

potent inotropik, kronotropik ve vazodilatator etkili OR-1896 ya asetile edilir. OR-1896'nin oluşumu yavaştır ve doruk konsantrasyona infüzyonun kesilmesinden yaklaşık 2 gün sonra ulaşır, %40'ı plazma proteinlerine bağlanır ve yarılanma ömrü yaklaşık 80 saattir. Buna paralel olarak levosimendanın farmakolojik etkileri ilacın kesilmesinden sonra bir haftaya kadar devam eder (76). Levosimendanın metabolizmasından sorumlu enzim henüz tanımlanmamıştır; ancak sitokrom P450'nin rol oynamadığı düşünülmektedir. Bu nedenle itrakanazol, warfarin ve etanol gibi ajanlarla önemli bir farmakokinetik etkileşimi yoktur (78,79). Levosimendanın pozitif inotropik etkisi beta-bloker veya kalsiyum kanal blokerlerinden etkilenmemektedir (80).

Levosimendanın Klinik Etkinliği

Levosimendanın pozitif inotropik etkisi pek çok klinik ve deneysel çalışmalarla değerlendirilmiştir. Levosimendanla yapılan randomize klinik çalışmalar, levosimendanın hastalarda semptomatik iyileşme ile beraber bozuk olan sistolik ve diyastolik fonksiyonları düzelttiğini, plasebo ve dobutamine göre mortaliteyi azalttığını göstermiştir (51).

Levosimendan uygulanan ileri dönem kalp yetmezlikli hastaların hemodinamik parametrelerinde plaseboya göre anlamlı derecede düzelmeye gözlenmiştir. NYHA III-IV olan kalp yetmezlikli hastalarda (doz titrasyon çalışmasında) 6. saatte stroke volümde başlangıç değerine göre %25 artış, pulmoner kapiller uç basıncında %25 azalma saptanmıştır. Bu da levosimendanın hemodinamik parametreler üzerine etkisinin kısa sürede başladığını göstermektedir (54,81).

Levosimendan, hastaların fonksiyonel kapasitesinde de son derece anlamlı düzelmeler sağlamaktadır. Başlangıçta NYHA sınıfı IV olan hastaların levosimendan uygulamasından sonra 24. saatte sınıf III'e düştüğü ve hastaneden taburcu olurkende fonksiyonel sınıfın 2.7'e düştüğü görülmüştür (82).

Levosimendan uygulanan hastalarda miyokardiyal kan akımının standart tedaviye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı gözlenmiştir (83). Ayrıca levosimendanın iskemik alan perfüzyonunu düzelttiği, infarkt boyutunu küçülttüğü gösterilmiştir (84). Kobay kalplerde dobutamine kıyasla levosimendan, iskemi-

reperfüzyon aritmilerini indüklememiştir (85). Yine başka bir çalışmada akut miyokard iskemisi olan hastalarda perkütan transluminal anjioplasti sonrasında stunning miyokard fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (86). Kardiyojenik şokla komplike akut miyokard infarktüsü hastalarda levosimendan kardiyak index ve LVEF'yi dobutamine göre istatistiksel anlamlı olarak artırırken PCWP 'da azalma her iki ilaçta benzerdir (87). Levosimendan kalp kasında oksijen tüketim miktarını artırmamaktadır. Pozitron Emisyon Tomografisi kullanılarak yapılan bir çalışmada levosimendanın oksijen tüketimini %18 oranında arttırırken, dobutaminin oksijen tüketimini %58 oranında arttırdığı tespit edilmiştir (88). Bu sebeple beta adrenerjik ajanlar koroner arter hastalığı olanlarda iskemiye alevlendirebilir, akut miyokard infarktüsü sırasında infarkt büyüklüğünü arttırabilir (80). Tüm bu etkiler levosimendanı diğer inotropik ilaçlara kıyasla iskemik dekompanse kalp yetmezliğinde tercih edilecek bir ajan yapmaktadır. Bununla birlikte, birkaç deneysel çalışmada iskemi sırasında levosimendanın ventrikül aritmilerini arttırdığı (90) ve miyokard kontraktilesini azalttığı görülmüştür (51). Yine iskemik kardiyomiyopatili hastalarda ventrikül aritmilerinde artış bildirilmiştir (91). Bu etki özellikle terapötik dozun 3 katından fazla olan 0.6 µg/kg/dk hızında görülmüştür (92).

Levosimendanın sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarına yararlı etkilerine ilave olarak, birkaç deneysel ve klinik çalışmada sağ ventrikül performansını ve pulmoner hemodinamik parametreleri de iyileştirdiği gösterilmiştir (93,94).

Levosimendanla sağlanan hemodinamik iyileşmeler, kalp yetmezliği tanısında olduğu kadar prognoz ve tedaviye yanıtın göstergesi olan BNP düzeylerindeki azalmalarla da desteklenmektedir. BNP düzeyleri, hem levosimendan hem de dobutamin ile anlamlı olarak azalmakla beraber dobutaminin kısa etki süresi nedeniyle tedavi kesildikten sonra BNP düzeyleri tekrar artmaya başlarken, levosimendanın aktif metabolitleri ve uzun etki süresi nedeniyle BNP düzeylerinde azalma daha uzun süre devam etmektedir (95).

Dobutamin ve dopamine hemodinamik cevap beta-bloker tedavi alan hastalarda azalmakta ve inotropik etkiler için daha yüksek dozlara çıkılması gerekmektedir. LIDO (Levosimendan Infusion versus Dobutamine in Severe Low-Output Heart Failure) çalışmasında; beta-bloker kullanan hastalarda dobutaminin

kardiyak output ve PCWP üzerindeki etkilerinin azaldığı ancak levosimendanın etkilerinin azalmadığı gösterilmiştir. Beta bloker tedavisi almakta olan dekompanse kalp yetmezliği olgularında levosimendan tedavisi ile daha olumlu nörohormonal yanıt oluşmakta, NT-proBNP düzeylerinde daha belirgin azalma meydana gelmektedir (96).

Levosimendan uygulanan hastalarda renal perfüzyonda düzelme ve idrar çıkışlarında belirgin bir artış saptanmıştır (97). Levosimendanın ileri dönem kalp yetmezlikli hastalarda, semptom ve prognozla korele olan BNP, IL-6 ve IL-10 ve apoptotik göstergenin serum belirteçleri olan soluble FAS/Sfas ligandın serum düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (98,99).

Levosimendanın Güvenilirliği

Klinik çalışmalarda, akut dekompanse kalp yetmezliği tedavisinde levosimendanın genellikle iyi tolere edildiği gösterilmiştir. En sık bildirilen istenmeyen olaylar başağrısı ve hipotansiyondur. Bu etkiler levosimendanın vazodilatör etkisine bağlanmaktadır (54, 91, 100). Bildirilen diğer yan etkiler ise bulantı, kusma, baş dönmesi, taşikardi ve ventriküler ekstrasistollerdir. REVIVE-2 (Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy) çalışmasında %50, SURVIVE (Survival of Patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support) çalışmasında %15.5 oranında hipotansiyon bildirilmiştir (100,101). LIDO çalışmasında; dobutaminle karşılaştırıldığında levosimendan grubunda en sık görülen istenmeyen etkiler başağrısı %14 ve hipotansiyon %9 olarak bildirilmiştir (99) ve anjina pectoris, miyokardiyal iskemi ve hız-ritm bozuklukları dobutamin grubunda levosimendan grubuna göre daha fazla bulunmuştur (99). Levosimendanla yapılan çalışmalar; supraventriküler taşikardi, ventriküler taşikardi ve proaritmi riski açısından levosimendanın standart tedaviden farksız olduğunu göstermiştir (7). Levosimendan, hemoglobin, hematokrit ve serum potasyum seviyelerinde hafif düşmeye neden olabilir (103). Klinik çalışmaların çoğunda, levosimendan ile kalp yetmezliği tedavisinde rutin kullanılan ilaçlar (ACE-İ), beta-blokerler, digoksin, furosemid ve spironolakton) arasında ciddi etkileşim bildirilmemiştir (102, 104, 105). Fakat levosimendan ile birlikte nitrat tedavisi vazodilatasyona sebep olup sistolik kan basıncını düşürebilir ve ortostatik

hipotansiyona yol açabilir (92). Levosimendan infüzyonu kesildikten sonra rebound olayı bildirilmemiştir. Terapötik dozlarda levosimendan QT aralığını hafif uzatır ve önerilenden daha yüksek dozlarda kullanıldığında QT aralığında uzama daha belirgin olur (56). Gebelerde kullanımına ilişkin deneyim mevcut değildir ve emziren anne sütüne ekskresyonu bilinmemektedir.

Endikasyonlar, Kontrendikasyonlar, Doz ve Uygulama

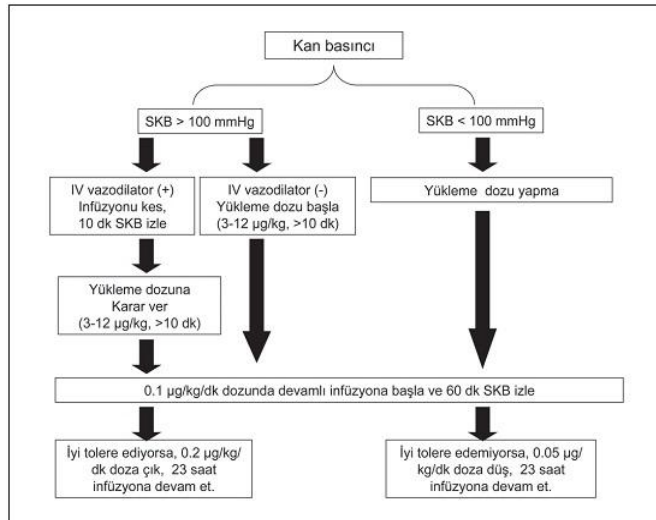
Berberinde konjesyon olsun veya olmasın periferal perfüzyon bozukluğu (hipotansiyon, böbrek fonksiyonlarında bozulma) geliştiğinde ya da uygun dozdaki diüretik ve vazodilatör tedaviye dirençli pulmoner ödem varlığında intravenöz pozitif inotropik ajanların kullanılma endikasyonu vardır. Avrupa Kardiyoloji Derneği akut ve kronik kalp yetmezliği tanı ve tedavisine yönelik 2008 klavuzunda kardiyak sistolik disfonksiyon sonucu düşük debili kalp yetmezliği olan ve hipotansiyonu olmayan ciddi semptomatik hastalarda levosimendan tedavi önerisi sınıf IIa ve kanıt düzeyi B olarak yer almıştır. Levosimendanla ilgili çalışma populasyonları dikkate alındığında, NYHA sınıf III-IV, EF<%30-35, intravenöz diüretik ve vazodilatör tedaviyi içeren medikal tedaviye yanıt alınamayan semptomatik akut dekompanse kalp yetmezliği olan hastalarda levosimendan kullanılabilir (104,108- 111).

Levosimendan, ventrikül doluşu ve çıkışını etkileyen önemli mekanik tikanıklıklar, ciddi hipotansiyon (sistolik kan basıncı <85mmHg) ve taşikardi, ciddi böbrek bozukluğu (kreatinin klirensi <30 ml/dk), ileri derecede karaciğer bozukluğu ve torsade de pointes tipi VT öyküsü olan hastalarda kontrendikedir. Hafif ve orta derecede böbrek ve karaciğer hastalığı, aneminin eşlik ettiği iskemik kalp hastalığı, taşikardi veya hızlı ventrikül yanıtli atriyum fibrilasyonu, devam eden koroner iskemi, etyolojisine bakmaksızın uzamış QTc varlığında levosimendan dikkatle ve yakın monitörizasyon eşliğinde uygulanmalıdır.

Önerilen tedavi dozu, 10 dakika 6-24 µg/kg yüklemeyi takiben 24 saat boyunca 0.05-0.2 µg/kg/dk sürekli infüzyon şeklindedir (49). Sürekli infüzyonla tam terapötik etkinliğe yaklaşık 4 saatte ulaşılabilirdiği için, hızlı etkinliğin istendiği hastalarda yükleme dozu önerilmektedir. Ancak sistolik kan basıncı <90mmhg olan hastalarda yükleme dozundan kaçınılmalıdır (49). Hipotansiyon ve taşikardi oluşması halinde doz 0.05 µg/kg/dk'ya düşürülür ya da tedavi sonlandırılır. Eğer başlangıç

dozu tolere edilmiş ve daha fazla hemodinamik yanıtı ihtiyaç duyuluyorsa doz 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ 'ya çıkarılabilir. Klinikte levosimendan yüklemesi ve devamlı infüzyon uygulaması ile ilgili önerilen bir algoritma Tablo 2.2' de sunulmuştur (119). Levosimendan tedavisi boyunca kalp hızı, kan basıncı, EKG ve idrar çıkışı yakından takip edilmelidir. Levosimendanın hemodinamik etkileri aktif metabolitleri nedeni ile infüzyon kesildikten sonra da devam etmektedir. Tüm hemodinamik etkilerin süresi tam olarak belirlenmemiştir. Kan basıncı üzerine etkileri 3-4 gün, kalp hızı üzerine etkisi 7-9 gün devam eder. Bu sebeple, infüzyon bittikten sonra en az 3 gün veya hasta klinik açıdan stabil olana kadar non-invazif monitörizasyon önerilir (107).

Tablo 2.2. Levosimendan: Doz ve uygulama tablosu



3.GEREÇ VE YÖNTEM

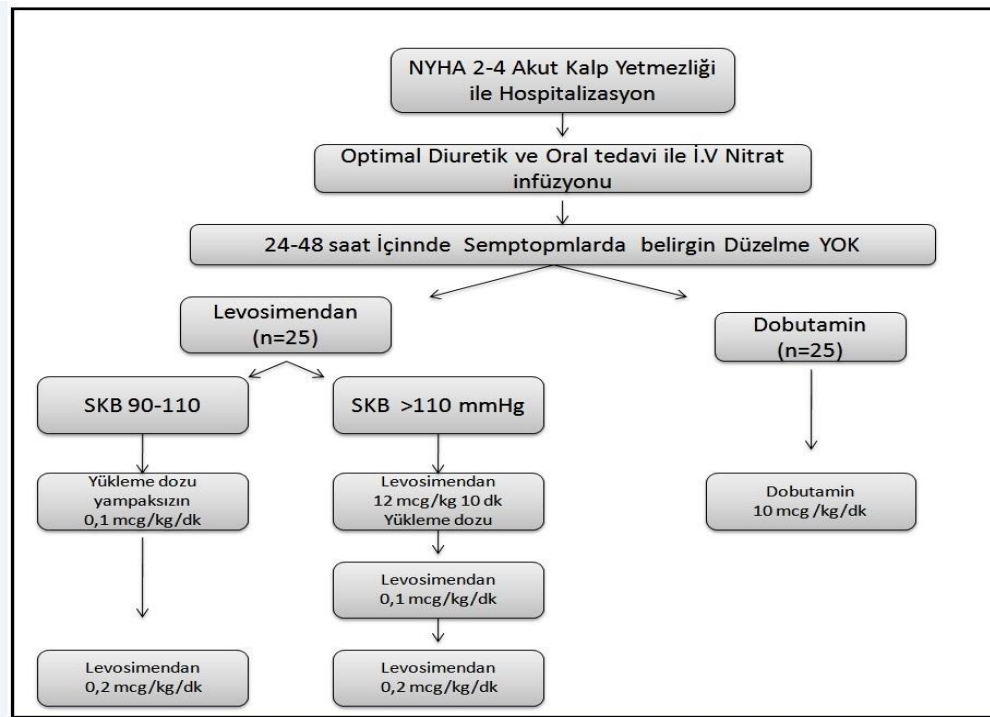
Çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı. Çalışma için 7 Temmuz 2010 tarihli 08 karar sayılı etik kurul onayı alındı. Çalışmaya alınan tüm vakalar çalışma hakkında bilgilendirildi.

Çalışmaya akut dekompanse kalp yetmezliği (istirahatte nefes darlığı, çarpıntı, yorgunluk, ortopne ve PND semptomları olan, pulmoner konjesyon ve sıvı retansiyonu ile periferik hipoperfüzyon bulguları olan) nedeni ile kliniğimize yatırılan, fonksiyonel kapasitesi NYHA III-IV ve ekokardiyografide LVEF < %35 tespit edilen, optimal oksijen, diüretik (IV furosemid) ve vazodilatatör (IV nitrat) tedaviye yeterince yanıt alınamayıp pozitif inotropik destek ihtiyaçları nedeni ile dobutamin veya levosimendan infüzyonu verilen, yaş ortalaması 61,7±10,3 yıl olan, 42 erkek, 8 kadın toplam 50 olgu alındı. Çalışmaya dahil olan 50 olgunun 25'i levosimendan (Simdax®, Orion Pharma, Finland), 25'i dobutamin (Dobutamin®, Abott, IL, USA) infüzyonu ile inotropik destek aldı. Tüm hastalardan kalp yetmezliği kılavuzlarında önerildiği ve kalp yetmezlikli olgularda rutin klinik değerlendirme amacıyla bakılması gerektiği şekliyle, tam kan sayımı, EKG, kan şekeri, kan üre azotu (BUN) , kreatinin, serum elektrolitleri ve kardiyak enzim (troponin, CK-MBmass) düzeylerine bakıldı. Tipik göğüs ağrısıyla beraber, EKG'de dinamik ST-T dalga değişikliği olan ve kardiyak enzim düzeyleri hastaneye kabul sırasında 5 kattan fazla bulunarak Akut Koroner Sendrom tanısı alan olgular çalışma dışı tutuldu. Ayrıca ciddi kapak hastalığı ya da protez kapağı bulunan, hipertrofik obstrüktif veya restriktif kardiyomiyopati, ciddi hepatik ve renal yetmezliği bilinen hastalar ile kan basıncı 90/60 mmHg altında olan, kalıcı kalp pili bulunan ve atriyum fibrilasyonu ya da flutter bulunan hastalar çalışmaya alınmadı.

İskemik kalp yetmezliği etyolojisi olan olgular son 6 ayda yapılmış olan koroner anjiyografileri ile çalışma sırasında hastaneden çıkmadan önce yapılan koroner anjiyografi verileri dikkate alınarak belirlendi. Koroner anjiyografide >%50 darlık saptanan olgularda iskemik kalp yetmezliği etyolojisi varlığı kabul edildi. Koronerleri normal olgular ile nonkritik kenar düzensizliği bulunan olgular non-iskemik kalp yetmezliği etyolojisi bulunduğu kabul edildi.

Pozitif inotropik destek ihtiyacı olan hastalar intravenöz levosimendan (n=25)

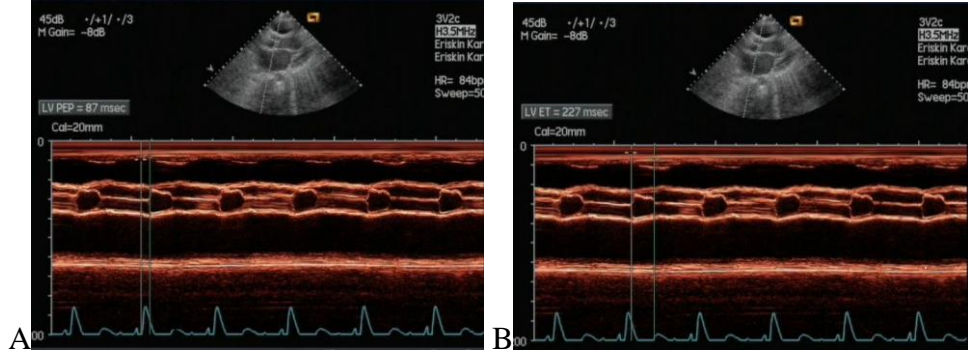
veya dobutamin (n=25) olmak üzere 1:1 randomize edildi. Beta blokörler infüzyon öncesi ara verildi. Levosimendan 12 mcg/kg 10 dakikalık yükleme dozunun takiben, 0.1 mcg/kg/dakika dozunda başlanıp 1 saat sonra doz tolere edildiyse 0.2 mcg/kg/dakika dozuna çıkılıp 23 saat devam edildi. Tolere edemeyen olgularda doz 0.05 mcg/kg/dakika'ya düşüldü. SKB'ye göre tekrar titre edilerek 0.2 mcg/kg/dakika'ya çıkılması hedeflendi. Dobutamin infüzyonu 10 mcg/kg/dakika dozunda yükleme dozu yapılmadan 24 saat verildi. İnfüzyonlar sırasında yakın kan basıncı, nabız ve diürez takibi yapıldı.



Şekil 3.1. Çalışma dizaynı

Levosimendan ve dobutamin tedavisinin STİ üzerine etkilerini değerlendirebilmek amacıyla tüm hastaların infüzyon öncesi ve infüzyona başladığında 24. saat olmak üzere iki kez EKO ölçümleri alındı. İki boyutlu transtorasik EKO ile apikal dört boşluk görüntüleme ile *“modifiye Simpson”* yöntemiyle ejeksiyon fraksiyonu, mitral inflow patterninden erken doluş velosite (E dalgası) ve atriyal kontraksiyon velosite (A dalgası) ölçüldü ve E/A oranları alındı ve mitral DT ölçüldü, LV bazal septal ve lateral duvarın doku doppler analizinde

sistolik dalga velositesi (Sm), sistolik zamanı, erken diyastolik (Em) ve geç diyastolik (Am) (Bkz. Şekil 2.2) dalga velositeleri alındı. Parasternal uzun eksenenden M-mod ile PEP, LVET, QS2 (PEP = QS2-LVET) (Şekil 3.1) ve PEP/LVET ölçümler alındı. Formüle göre cPEP, cLVET, QS2i hesaplandı. Parasternal beş boşluktan İVCT, ET ve İVRT (Bkz. Şekil 2.1) ölçümler alınarak MPİ (Tei index) hesaplandı. LV formal ekokardiyografik ölçümlerine bakıldı. 6 dakikalık yürüme testi ile bazal ve pozitif inotrop infüzyonu sonrası fonksiyonel kapasiteleri değerlendirildi. İnfüzyon öncesi bakılan tam kan sayımı, serum elektrolitleri, kreatinin, BUN, kardiyak enzim ve sabah ilk spot idrarda proteinüri düzeylerine inotropik tedavi sonrası tekrar bakıldı.



Şekil 3.1 Parasternal uzun eksenenden M-mod ile STİ ölçümü (A: PEP, B: LVET)

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 16.0 for Windows yazılımı kullanıldı. Sayısal değerler ortalama \pm standart sapma, kategorik değişkenler yüzde (%) olarak verildi. Gruplar arasında kategorik değişkenler ki-kare testi ile, normal dağılım gösteren sürekli değişkenler Student t-testi ile, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ise Mann-Whitney U-testi ile karşılaştırıldı. Grup içi tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalarda "paired t testi" kullanıldı. Ölçümsel değişkenler ortalama \pm standart hata olarak verildi ve $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya dekompanse kalp yetmezliği kliniği ile hospitalize edilen, sinüs ritminde, ekokardiyografide EF<%35 olan toplam 50 olgu alındı. Levosimendan infüzyonu uygulanmış olgularla diğer pozitif inotropik tedavi rejimi (Dobutamin grubu) karşılaştırıldı. Olguların bazal klinik ve demografik özellikleri 4.1' de gösterilmiştir. Olguların 43'ünde iskemik, 7'sinde non-iskemik kalp yetmezliği etyolojisi vardı.

Tablo 4.1. Hastaların başvuru sırasındaki temel klinik ve demografik özellikleri

	Tüm Hastalar (n=50)	Dobutamin (n=25)	Levosimendan (n=25)	P değeri
Yaş	61,7±10,3	63±10,3	59,8±10,4	AD
Cinsiyet, E, (n, %)	42 (%84)	21 (%84)	21 (%84)	AD
Obezite (n, %)	18 (%36)	7 (%28)	11 (%44)	AD
Hipertansiyon (n, %)	41 (%82)	18 (%72)	23 (%92)	AD
Hiperlipidemi (n, %)	39 (%78)	19 (%76)	20 (%80)	AD
Diyabet Hastalığı (n, %)	23 (%46)	9 (%36)	14 (%56)	AD
Sigara (n, %)	22 (%44)	13 (%52)	9 (%36)	AD
Aile hikayesi (n, %)	6 (%12)	4 (%16)	2 (%8)	AD
VKI	28,3±3,6	27,43±3,65	29,19±3,43	AD
EF (n, %)	26,9±5,2	27,9±4,68	26±5,59	AD
KMP				AD
İKMP (n, %)	43 (%86)	22 (%88)	21 (%84)	
DKMP (n, %)	7 (%14)	3 (%12)	4 (%16)	
FK				AD
III	46 (%92)	23 (%92)	23 (%92)	
IV	4 (%8)	2 (%8)	2 (%8)	
Medikasyon				
Digoxin	28 (%56)	13 (%52)	15 (%60)	AD
Nitrat	16 (%32)	8 (%32)	8 (%32)	AD
ASA	50 (%100)	50 (%100)	50 (%100)	AD
B-blokör	44 (%88)	21 (%84)	23 (%92)	AD
Furosemid	46 (%92)	23 (%92)	23 (%92)	AD
ACE/ARB	46 (%92)	22 (%88)	24 (%96)	AD
Sprinolakton	44 (%88)	22 (%88)	22 (%88)	AD
Trimetazinine	9 (%18)	3 (%12)	6 (%24)	AD

Grupların başvurudaki bazal klinik ve demografik özellikleri tablo 4.1'de hematolojik ve biyokimyasal belirteçler ise tablo 4.2' de gösterilmektedir. Alt

gruplar arasında genel özellikler (klinik, demografik, hematolojik ve biyokimyasal belirteçler) bakımından istatistiksel farklılık gözlenmedi (Tablo 4.1 ve 4.2).

Tablo 4.2. Hastalara ait tedavi öncesi hematolojik ve biyokimyasal belirteçler

	Tüm Hastalar (n=50)	Dobutamin (n=25)	Levosimendan (n=25)	P değeri
Na (mmol / L)	138±4,8	137,3±5,6	138,6±3,7	AD
K (mmol / L)	4,6±0,43	4,56±0,35	4,59±0,5	AD
BUN (mg/dl)	24,02±8,4	24,76±8,2	23,3±8,7	AD
Kreatinin (mg/dl)	1,02±0,3	0,98±0,26	1,06±0,29	AD
Hs-CRP (mg/l)	17,8±17,9	20,96±19,8	14,83±15,3	AD
Pro-BNP (pg/ml)	4447±6237	4484±6372	4409±6230	AD
Troponin (n g/ml)	0,08±0,11	0,07±0,1	0,06±0,14	AD
CK-MB (mas) (n g/ml)	2,8±6,8	2,58±2,59	3,02±9,46	AD
Myoglobin (n g/ml)	76,58±83	90,91±110	62,25±137	AD
Hemoglobin (g/dl)	13,1±1,9	12,8±1,97	13,26±1,8	AD
Hemotokrit (%)	39,8±5,8	39,1±6,23	40,53±5,57	AD
Beyaz Küre (l/ul)	8089±2440	8292±3014	7887±1728	AD
Platelet (l/ul)	261.000±79.800	256.000±72.000	276.000±86.000	AD
Proteinüri (gr/gün)	304,15±220	332,14±223	276,16±218	AD

Çalışmaya alınan tüm grupta (n=50) inotropik tedavi sonrasında semptomatik düzelme gözlemlendi. Her iki grupta inotropik tedavi sonrası tedavi öncesine göre ortalama hematolojik belirteçler üzerinde BUN, kreatinin ve proteinüri dışında istatistiksel anlamlı etki gözlenmedi. Dobutamin grubunda inotropik tedavi sonrası tedavi öncesine göre proteinüri de istatistiksel anlamlı azalma, BUN ve kreatinin değerlerinde ise anlamlı artış görülürken levosimendan grubunda ise anlamlı fark görülmedi ancak iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Pozitif inotropik tedavinin hematolojik ve biyokimyasal belirteçlere etkisi

	Dobutamin (n=25)			Levosimendan (n=25)			P**
	Öncesi	Sonrası	P*	Öncesi	Sonrası	P*	
Na (mm ol/ L)	137±5,65	136±4,98	0,103	138,6±3,71	138±2,55	0,405	0,451
K (mm ol/ L)	4,56±0,35	4,52±0,36	0,534	4,59±0,50	4,41±0,41	0,163	0,227
Kreatinin (mg/dl)	0,98±0,26	1,16±0,27	0,016	1,06±0,29	1,13±0,38	0,071	0,202
BUN (mg/dl)	24,7±8,29	29,23±10,1	0,031	23,3±8,7	25,7±10,2	0,06	0,370
Hs-CRP (mg/l)	20,62±20,01	18,87±18,06	0,160	14,83±15,39	13,72±13,4	0,589	0,340
Pro-BNP (pg/ml)	4484,4±6372	3152±2110	0,248	4409,6±6230	2979,4±3292	0,076	0,943
Proteinüri (gr/gün)	332,14±223	249,54±162	0,004	276,2±218	228,8±148,5	0,281	0,485
Hbg (g/dl)	12,8±1,97	12,6±1,69	0,308	13,2±1,8	13±2,04	0,063	0,943
Htc (%)	39,1±6,23	38,9±5,04	0,17	40,53±5,57	40,03±5,54	0,225	0,333
BK (l/ul)	8292,4±3014,2	8122,8±1328,9	0,510	7,89±1,73	7,84±1,65	0,729	0,645
Plt (l/ul)	310360±83059	312400±87598,8	0,751	257760±66710	25492±64937	0,556	0,541
Trop (n g/ml)	0,07±0,12	0,08±0,15	0,551	0,063±0,09	0,07±0,13	0,673	0,806
CK-MB (mas)(n g/ml)	2,58±2,59	2,12±2,28	0,243	3,03±9,46	2,20±6,88	0,130	0,209
Myg (n g/ml)	90,91±110,14	88,78±91,37	0,677	62,25±40,47	73,03±52,64	0,189	0,179

P* : Grup içi tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalarda "Paired T Testi" kullanıldı.

P ** :Gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası farklar hesaplanarak Mann-Whitney U-testi ile karşılaştırıldı.

Tablo 4.4. Pozitif inotropik tedavinin klinik etkisi.

	Dobutamin (n=25)			Levosimendan (n=25)			P**
	Öncesi	Sonrası	P*	Öncesi	Sonrası	P*	
6 dk yürüme Testi (mt)	179,08±68,79	222,4±79,64	0,000	191,16±83	232,72±88	0,000	0,835
SKB(mmHg)	106,1±13,01	114,4±13,75	0,001	122,6±14,22	100,9±12,7	0,000	0,000
DKB(mmH)	67,92±10,19	70,88±9,7	0,06	79,68±14,27	69,8±9,42	0,002	0,000
HR (vuru/dk)	81,36±14,75	89,64±15,08	0,000	84,92±11,91	82,28±10,4	0,192	0,000
EF (%)	27,96±4,68	30,8±4,72	0,000	26,0±5,59	30,64±5,49	0,000	0,032

P* : Grup içi tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalarda "Paired T Testi" kullanıldı.

P **: Gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası farklar hesaplanarak Mann-Whitney U-testi ile karşılaştırıldı.

Hastaların inotrop infüzyonu sonrası LVEF'lerinde ve 6 dk yürüme mesafelerinde istatistiksel anlamlı artış gözlemlendi ancak iki grup arasında anlamlı fark gözlemlenmedi. Dobutamin grubunda SKB'da ortalama 8,32±11,2 (P = 0,001)

mmHg'lık artış görülürken levosimendan grubunda ise $21,64 \pm 14,47$ ($P < 0,001$) mmHg'lık düşüş gözlemlendi. Levosimendanın hipotansiyon eğilimi görülürken dobutaminde ise kan basıncında yükselme eğilimi olduğu gözlemlendi ($P < 0,001$). Dobutaminin grubunda ortalama $2,96 \pm 7,1$ ($P=0,06$) mmHg'lık DKB 'da istatistiksel anlamlı olmayan artış görülürken levosimendan grubunda $9,88 \pm 14,1$ ($P= 0,002$) mmHg'lık istatistiksel anlamlı düşüş gözlemlendi ve iki grup arasında anlamlı fark bulundu ($P < 0,001$). Dobutamin grubunda ortalama kalp hızı, inotropik tedavi sonrası tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlı artış görülürken ($P < 0,001$) , levosimendan grubunda anlamlı değişiklik görülmedi ($P= 0,192$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.5. Pozitif inotropik tedavinin ekokardiyografik doku Doppler belirteçlere etkisi.

	Dobutamin (n=25)			Levosimendan (n=25)			P**
	Öncesi	Sonrası	P*	Öncesi	Sonrası	P*	
Sm lat (cm/s)	6,96±1,32	8,13±1,31	0,000	6,83±1,43	7,97±1,52	0,000	0,916
Sm sept (cm/s)	6,27±1,62	7,22±1,67	0,000	6,29±1,47	7,50±1,57	0,000	0,313
S süre lat (cm/s)	210,2±37,7	208,12±38,1	0,630	200,1±35,1	202,9±28,9	0,387	0,362
S süre sept (cm/s)	199,5±38,6	198,9±38	0,889	197,7±30,6	201±23,58	0,456	0,507
Em lat (cm/s)	12,0±3,57	11,5±4,6	0,370	11,82±3,2	12,39±4,04	0,180	0,159
Em sept (cm/s)	8,06±2,63	7,96±2,43	0,772	9,47±3,27	9,54±2,7	0,905	0,796
E/E' lat	8,27±3,64	8,40±3,81	0,797	8,73±4,16	7,59±3,46	0,038	0,088
E/E' sept	12,34±4,69	12,08±5,54	0,693	11,09±4,75	9,63±3,49	0,013	0,155
Am lat (cm/s)	8,08±2,75	8,72±3,14	0,183	9,14±3,49	9,90±3,19	0,161	0,854
Am sept (cm/s)	7,57±4,46	7,81±3,73	0,559	7,94±3,96	8,24±2,57	0,733	0,943

P* : Grup içi tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalarda "Paired T Testi" kullanıldı.

P **: Gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası farklar hesaplanarak Mann-Whitney U-testi ile karşılaştırıldı.

Doku Doppler incelemesinde her iki grupta ortalama lateral ve septal Sm velositesinde inotropik tedavi sonrası tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlı artış gözlemlendi ancak iki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı. Levosimendan grubunda lateral E/E' ve septal E/E' değerlerinde istatistiksel anlamlı kısalma görülürken dobutamin grubunda ise anlamlı fark görülmedi ancak iki grup arasında

istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Diğer doku doppler parametrelerinde (S süresinde, Em ve Am) her iki grupta inotropik tedavi sonrası tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.5).

STİ üzerindeki etki incelendiğinde dobutamin grubunda PEP ve cPEP değerlerinde sırayla ortalama 10.96 ± 11.21 ($P < 0,001$) ms ve $7,64 \pm 11,69$ ($P = 0,003$) ms, levosimendan grubunda sırayla $11.36 \pm 15,27$ ($P < 0,001$) ms ve $12,41 \pm 13,92$ ($P < 0,001$) ms kısalma görüldü ancak her iki grup arasında inotropik tedavi sonrası tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($P = 0,916$) ve ($P = 0,196$). LVET süresinde dobutamin grubunda $10 \pm 10,38$ ($P < 0,001$) ms artış görülürken levosimendan grubunda $10.72 \pm 24,6$ ($P = 0,039$) ms artış görüldü ancak her iki grup arasında inotropik tedavi sonrası tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($P = 0,893$). PEP/LVET oranında her iki grupta istatistiksel anlamlı azalma bulundu ($P < 0,001$) ancak her iki grup arasında inotropik tedavi sonrası tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($P = 0,558$). QS2 süresinde inotropik tedavi sonrası tedavi öncesine göre her iki grupta istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Dobutamin grubunda QS2i süresinde ortalama $6,67 \pm 20,23$ ($P = 0,112$) ms'lik istatistiksel anlamlı olmayan kısalma görülürken levosimendan grubunda ise ortalama $14,14 \pm 21,5$ ($P = 0,003$) ms'lik istatistiksel anlamlı kısalma görüldü ancak iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($P = 0,212$). Dobutamin grubunda cLVET süresinde ortalama $24,1 \pm 15,99$ ($P < 0,001$) ms'lik anlamlı artış, levosimendan grubunda ise ortalama $6,23 \pm 22,52$ ($P = 0,179$) ms'lik istatistiksel anlamlı olmayan artış görüldü ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu ($P = 0,002$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Pozitif inotropik tedavinin ekokardiyografik STİ belirteçlere etkisi

	Dobutamin (n=25)			Levosimendan (n=25)			P**
	Öncesi	Sonrası	P*	Öncesi	Sonrası	P*	
PEP (ms)	117,52±16	106,56±18	0,000	120,36±22,9	109±21,66	0,001	0,916
LVET(ms)	242,76±38,9	252,76±38,25	0,000	230±28,9	240,72±25,4	0,039	0,893
PEP/LVET	0,49±0,12	0,43±0,12	0,000	0,53±0,13	0,45±0,11	0,000	0,558
QS2 (ms)	369,53±50,23	368,47±63,63	0,946	351,2±36,95	345,68±33,8	0,356	0,310
QS2i (ms)	543,64±24,31	536,97±27	0,112	523,94±38,9	509,8±38,41	0,003	0,212
cPEP (ms)	150±16,42	142±19,5	0,003	154,33±21,6	141,9±21,6	0,000	0,196
cLVET (ms)	381,07±31,3	405,2±31,36	0,000	374,36±24,1	380,6±22,8	0,179	0,002

P* : Grup içi tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalarda "Paired T Testi" kullanıldı.

P** : Gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası farklar hesaplanarak Mann-Whitney U-testi ile karşılaştırıldı.

Tablo 4.7. Pozitif inotropik tedavinin ekokardiyografik diyastolik belirteçlere etkisi

	Dobutamin (n=25)			Levosimendan (n=25)			P**
	Öncesi	Sonrası	P*	Öncesi	Sonrası	P*	
Mitral ICT (ms)	63,44±16,31	64,2±16,84	0,709	65,36±16,34	63,08±16,3	0,317	0,317
Mitral IRT (ms)	68,04±21,4	72,56±19,19	0,282	72±17,99	73,84±18,8	0,475	0,581
Left ventricular Tei index	0,55±0,14	0,55±0,14	0,998	0,58±0,13	0,57±0,14	0,756	0,822
DT (ms)	161±35,17	168±34,41	0,306	167,68±48	167,08±59	0,922	0,419
Mitral E velocity(m/s)	94,12±23,1	86,59±22,26	0,075	90,38±21,26	85,95±23,9	0,098	0,522
Mitral A velocity(m/s)	55,04±25,34	59,76±26,24	0,260	54,17±27,17	56,55±26,7	0,448	0,650
Mitral E/A	2,03±0,92	1,85±1,21	0,333	2,14±1,12	2,05±1,35	0,504	0,717
Mitral A/E	0,62±0,39	0,77±0,49	0,110	0,68±0,48	0,77±0,52	0,071	0,556

P* : Grup içi tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalarda "Paired T Testi" kullanıldı.

P **: Gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası farklar hesaplanarak Mann-Whitney U-testi ile karşılaştırıldı.

Diyastolik fonksiyon üzerindeki etki incelendiğinde diyastolik parametrelerinde (mitral ICT, IRT, DT, E velosite, A velosite, E/A, A/E ventrikül Tei indeksi) her iki grupta inotropik tedavi sonrası tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Dobutamin grubundaki tüm hastalar 10 mcg/kg/dakika dozunda 24 saat infüzyon alırken, levosimendan grubunda dört olguda hipotansiyon nedeniyle İ.V bolüs uygulanmadan 0.01 mcg/kg/dakika dozundan infüzyona devam edildi.

5.TARTIŞMA

Kalp yetmezliği; tüm dünyada ve ülkemizde sıklığı giderek artan, tekrarlayan hastane yatışlarına neden olan ve olumsuz prognoz ile ilişkili bir sendromlar bütünüdür. Yaşlı populasyonda sıklığı özellikle daha fazladır (108). Kalp yetersizliği kardiyovasküler kaynaklı hastane yatışlarının büyük kısmından sorumludur ve beş yıllık mortalite % 42, yıllık mortalite oranı %22 ise civarındadır (114) .

Kalp yetmezliği ile ilgili yapılan klinik çalışmalarda bir pozitif inotrop olan levosimendanın iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Bugüne kadar levosimendan ile yapılan çalışmalarda, levosimendanın sistolik interval zamanı üzerine olumlu etkileri diğer pozitif inotrop ajanlara göre daha iyi olması nedeniyle daha üstün bir inotropik ajan olduğu öne sürülmüştür. Bizim çalışmamızda dekompanse kalp yetmezliği tablosunda kabul edilen kalp yetmezliği hastalarına uygulanan levosimendan ve dobutamin tedavisinin sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları üzerine etkilerinin karşılaştırılması hedeflendi.

Akut dekompanse kalp yetersizliği'nde, standart (İV diüretik ve nitratları) medikal tedaviye rağmen ciddi semptomların devam etmesi ya da hipotansiyon, oligüri veya düşük kardiyak debinin diğer kanıtları varlığında İV pozitif inotropik tedavi verilmesi gerekebilir. Günümüzde en sık kullanılan inotropik ajanlar beta-adrenerjik reseptör agonistleri ve fosfodiesteraz inhibitörleridir. Levosimendan, beta agonistler ya da fosfodiesteraz inhibitörleri hemodinamik düzelme ile semptomlarda gerileme sağlayabileceği bildirilmekte ancak uzun dönem morbi - mortaliteye katkısı üzerinde tartışmalı sonuçlar bulunmaktadır (104).

CASINO Çalışması (*Calcium Sensitizer or Inotrope or None in Low-Output Heart Failure*), levosimendan, dobutamin ve plasebonun karşılaştırıldığı ilk çalışma olup primer sonlanım noktasında, levosimendanın dobutamin ve diğer standart tedaviye göre mortaliteyi istatistiksel olarak anlamlı olarak azalttığı gösterildi ve çalışma erken sonlandırıldı ($p = 0.03$) (109) .

LİDO çalışmasında (*Levosimendan Infusion versus Dobutamine in severe low Output heart failure*) Levosimendan (n = 103) 10 dakikada 24 µg/kg yüklemeyi takiben 0,1 µg/kg/dk infüzyon dozunda uygulanmış ve ikinci saatte hedeflenen hemodinamik yanıt alınamayan hastalarda infüzyon dozu iki katına çıkarılmıştır. 100

hastaya dobutamin infüzyonu verilmiştir (5-10 µg/kg/dk, 24 saat) . 24 saatlik tedavi sonrasında olumlu hemodinamik yanıt alınan hasta sayısı levosimendan grubunda anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur (%28 ve %15, p= 0.022). Tedavi sonrası olumlu etkiler devam etmiştir. Ayrıca mortalite oranı otuz gün sonunda levosimendan grubunda daha düşük saptanmıştır (p=0.045) (56).

Bizim çalışmamızın sonucunda levosimendan grubunda lateral E/E' ve septal E/E' QS2i, PEP, cPEP ve PEP/LVET değerlerinde anlamlı kısalma, altı dakika yürüme testinde, LVEF, LVET, lateral Sm ve septal Sm ise anlamlı artış saptandı. Bu olumlu değişiklikler QS2i dışında dobutamin grubunda da izlendi. Sol ventrikül EF artış oranı levosimendan grubunda dobutamin grubuna kıyasla anlamlı derecede daha fazlaydı. Dobutamin grubunda QS2i değerlerinde inotropik tedavi sonrası tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlı değişiklik gözlenmedi. Dobutamin grubunda levosimendan grubundan farklı olarak cLVET süresinde anlamlı artış, proteinüri düzeyinde ise anlamlı azalma gözlemlendi. Levosimendan ve dobutamin grupları arasında istatistiksel fark bulunmadı.

Duygu ve ark.ları dekompanse kalp yetmezliği hastalarında yapmış oldukları çalışmalarında levosimendan ile dobutamini karşılaştırmışlar ve levosimendan grubunda dobutamin grubuna kıyasla E/E' oranında azalma, Sm değerinde artış saptanmıştı (121). Bizim çalışmamızın sonuçları bu sonuçlar ile benzerdi.

Yakın zaman önce yapılan bir çalışmada akut kalp yetmezliği hastalarında levosimendan ve dobutaminin sol ventrikül diyastolik fonksiyonları üzerine etkisi araştırılmış. Çalışmada sol ventrikül diyastolik fonksiyonu mitral E dalgası, mitral A dalgası, E/A oranı, DT, IVRT düzeyi ölçülerek değerlendirilmişti. Dobutamin grubunda tedavi öncesi ile tedavi sonrası diyastolik fonksiyonu gösteren belirteçlerin hiçbirinde anlamlı değişiklik olmazken levosimendan grubunda tedavi öncesine göre mitral A dalgası, DT ve İVRT düzeyinde belirgin artış ve E/A oranında anlamlı azalma tesbit edilmişti (122). Bizim çalışmamızda ise levosimendan ve dobutamin gruplarının her ikisinde tedavi öncesi ile sonrası arasında diyastolik fonksiyonlarda anlamlı değişiklik olmadı. Bizim çalışma popülasyonumuzdaki hasta sayısının daha az olması bu sonuç üzerinde etkili olmuş olabilir. Bir başka çalışmada levosimendan ile dobutaminin mitral inflow DT, Em dalgası ve E/A oranı üzerine etkisi incelenmiş ve levosimendan grubunda dobutamine kıyasla DT süresinde uzama, Em dalgasında

artış ve E/A oranında azalma saptanmıştı (123). Bizim çalışmamızda ise DT, Em ve E/A oranlarında tedavi öncesi ve sonrası düzeylerde ve gruplar arasında değişiklik saptamadık.

Biz çalışmamızda sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını LV EF ve doku Doppler Sm velositesini ölçerek değerlendirdik. Levosimendan ve dobutamin gruplarının ikisinde de bu iki parametre tedavi öncesine göre anlamlı derecede arttı. Ayrıca iki grubu LV EF değişikliği açısından karşılaştırdık, levosimendan grubunda LV EF dobutamin grubuna kıyasla daha fazla artış olduğunu saptadık. Tedavi sonrası erken dönemde levosimendanın dobutamine göre sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını daha fazla düzelttiğini bulduk. Duygu ve ark.larının benzer bir populasyon üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada da levosimendan ile sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında dobutamine göre daha fazla düzelme olduğunu göstermişlerdir (123). Bizim çalışmamızın sonuçları da onlarınki ile benzerdi (Bkz.Tablo 4.5.1).

Pöder ve ark.larının yaptıkları bir çalışmada akut dekompanse kalp yetmezliği ile hospitalize edilen 29 hastaya 6 saatlik 0,2 microg/kg/dk intravenöz levosimendan, bir hafta sonra aynı grup hastaya 2 mg PO tek doz levosimendan verilmiş ve 2. saat sonra QS2i , SKB, DKB ve HR bakılmış. 6 saat İV infüzyon sonrası QS2i 515ms' den 506ms'e (p=0,007), PO grubunda 532 ms den 525 ms 'e (p=0,006) kısaldığı gözlenmiş (124). Bizim çalışmamızda ise dobutamin grubunda QS2i süresinde ortalama 6,67±20,23 (543,6±24,31 vs 536,9±27 , p= 0.112) ms'lik istatistiksel anlamlı olmayan kısalma görülürken levosimendan grubunda ise ortalama 14,14± 21,5 (523,94±38,9 vs 509,8±37,41 ,p= 0.003) ms'lik istatistiksel anlamlı kısalma görüldü ancak iki grup arasında ise istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

Yakın zaman önce yapılan bir çalışmada sağlıklı bireylerde karvedilol tedavisinin QS2i üzerine anlamlı etkisinin olmadığı saptanmıştır. Bu grupta tedaviye levosimendan eklenmiş, ayrıca hiç karvedilol almamış bir başka gruba sadece levosimendan verilerek QS2i üzerine etkisi incelenmiş. Sadece levosimendan alan grupta QS2i 18 ms, levosimendan ve karvedilol alan grupta QS2i 13 ms kısalmış, aralarındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlılık sınırına ulaşmadığı tesbit edilmiştir (125). Bizim çalışmamızda da levosimendan grubunda ortalama 14,14±21,52 (P= 0,003) ms kısalma görüldü. Yukarıda bahsedilen aynı çalışmada PEP üzerine etkisi

de incelenmiş ve levosimendan alan grupta 13 ms karvedilol ile beraber levosimendan alan grupta ise 8 ms kısalma gözlenmiş ancak gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark tesbit edilmemiş (125). Bizim çalışmamızda dobutamin grubunda PEP ve cPEP değerlerinde sırayla ortalama 10.96 ± 11.21 ms ($P < 0,001$) ve $7,64 \pm 11,69$ (P= 0,003) ms levosimendan grubunda ise sırayla $11.36 \pm 15,27$ ($P < 0,001$) ms ve $12,41 \pm 13,92$ ($P < 0,001$) ms kısalma görüldü ancak levosimendan ve dobutamin gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Biz çalışmamızda temel vital bulgulardan sistolik, diyastolik kan basıncı ve kalp hızı üzerine de levosimendan ve dobutaminin etkilerini araştırdık. Dobutamin grubunda SKB'da ortalama $8,32 \pm 11,27$ mmHg artış görülürken levosimendan grubunda ise $21,64 \pm 11,47$ mmHg düşüş gözlemlendi. Levosimendan grubunda hipotansiyon eğilimi görülürken dobutamin grubunda ise kan basıncı artışı gözlemlendi. Dobutaminin grubunda ortalama $2,96 \pm 7,08$ (P=0,06) mmHg DKB 'da istatistiksel olarak sınırda anlamlı artış görülürken levosimendan grubunda $9.88 \pm 14,11$ (P= 0,002) mmHg anlamlı düşüş gözlemlendi, iki grup arasında da anlamlı fark bulundu ($P < 0,001$). Dobutamin grubunda ortalama kalp hızı, inotropik tedavi sonrası tedavi öncesine göre anlamlı artış görülürken, levosimendan grubunda anlamlı değişiklik görülmedi (Bkz. Tablo 4.4). Bu konuda yapılan bir çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak dobutamin ve levosimendanın SKB, DKB ve HR üzerine etkileri açısından aralarında bir fark bulunmamış (121). Bir başka çalışmada ise levosimendan ile SKB, DKB ve HR değerleri tedavi sonrasında anlamlı bir değişikliğe uğramazken dobutamin grubunda ise tamamında artış bulunmuştu (123). Çalışmalar arasındaki bu farklılıklardan kısmen de olsa hastaların almakta oldukları ek tedaviler ve çalışma populasyonlarındaki farklılıklar etkili olmuş olabilir.

LIDO ve CASINO çalışmalarında akut dekompanse kalp yetmezliğinde intravenöz levosimendan tedavisinin hemodinamik, semptomatik ve sağkalım yararlarının hem dobutamin hem de plaseboya göre daha üstün olduğu ve genel olarak iyi tolere edildiği bildirilmiştir. REVIVE-2 ve SURVIVE çalışmalarında ise, levosimendan semptomları iyileştirmede plasebodan daha iyi, BNP düzeylerini azaltmada hem plasebo hemde dobutaminden daha iyi, mortalite açısından ise hem plasebo hem de dobutamin ile benzer olduğu bulunmuştur. Doz titrasyon çalışmasında, levosimendanın orta-şiddetli derecede kalp yetmezliği olan hastalarda

önemli hemodinamik etkilere neden olduğu görülmüştür. Hastalardaki semptomatik iyileşme hemodinamik iyileşme ile paralel bulunmuştur. İnfüzyon kesildikten sonra olumlu hemodinamik yanıtlar 24 saat sonrasında da devam etmiştir (51). Bizim çalışmamızda semptomatik düzelme levosimendan ve dobutamin grupları arasında benzerdi. Hem levosimendan hemde dobutamin grubunda hastaların 6 dk yürüme mesafelerinde ve ejeksiyon fraksiyonlarında anlamlı artış gözlemlendi. Levosimendan grubunda LV EF 'daki artış dobutamin grubundan daha fazla saptandı [Tedavi öncesine göre levosimendan grubunda sol ventrikül EF'nda % 4.64±3.58, dobutamin grubunda ise % 2.84±1.95 artış izlendi ($p < 0,05$)].

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Akut dekompanse kalp yetersizliğinde mevcut semptomlar, konvansiyonel medikal tedavilerle beraber İV vazodilatatör ve/veya diüretik kullanımı ile kontrol edilemezse pozitif inotropik tedavilerin kullanımı düşünülmelidir. Olgu grupları semptomlar yönünden değerlendirildiğinde pozitif inotropik tedavi alanlarda semptomlarda rahatlama daha belirgin olmaktadır.

Dekompanse akut kalp yetmezliğinde kullanılan levosimendan ve dobutaminin hemotolojik ve biyokimyasal parametreler üzerine etkinliği benzer bulunmuştur.

Levosimendan, vazodilatör özelliği nedeniyle kan basıncında azalmaya neden olurken, dobutamin ise kan basıncında yükselme eğilim olmaktadır. Ancak kalp hızı levosimendan ile değişmezken, dobutamin ile belirgin artmaktadır.

Çalışmamızın sonuçları, levosimendan ve dobutaminin diyastolik doku Doppler parametrelerine etkisinin, sistolik doku Doppler parametrelerine etkisine göre geri planda olduğunu, diastolik parametrelerini anlamlı etkilemediğini, sistolik doku parametrelerini anlamlı etkilediğini, ancak iki ajan arasında belirgin fark bulunmadığını desteklemektedir.

Benzer şekilde, her iki ajanın STİ parametrelerininin büyük bölümünü anlamlı düzelttiğini ve STİ düzeltme açısından aralarında fark bulunmadığı gözlenmektedir.

Sonuçlar: Bu çalışmanın sonuçları levosimendan ve dobutamin, kalp yetmezliği olgularda elektromekanik sistolik interval ile sistolik doku Doppler parametrelerini hemen hemen benzer etkinlikte düzelttiğini, levosimendanın dobutaminden farklı olarak vazodilatatör etkinliğine bağlı kan basıncında azalmaya neden olduğunu desteklemektedir. Bu sonuç levosimendanın dobutamine üstün hemodinamik etkinliğinin, benzer inotropik atkinliğine ilave olan vazodilatör özelliğinden kaynaklandığına işaret etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Givertz M, Colucci W, Braunwald E. Clinical aspects of heart failure; Pulmonary edema, high-output failure. Braunwald's Heart Disease. 7 th edition. 2004.p.539.
2. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, Grobbee DE. The epidemiology of heart failure. Eur Heart J. 1997; 18(2): 208-25.
3. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. J Am Coll Cardiol. 1993; 22(4- suppl A): 6-13.
4. Cleland JG, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: Exactly how big is it? Eur Heart J 2001;22: 623-626.
5. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. N Engl J Med 1991; 325:1468-1475.
6. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, Greenberg BH, Haeusslein E, Hare J, Hutchins S, Leier CV, LeJemtel TH, Loh E, Nicklas J, Ogilby D, Singh BN, Smith W. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study Investigators. Circulation. 2000; 102(18): 2222-7.
7. Singh BN, Lilleberg J, Sandell EP, Ylönen V, Lehtonen L, Toivonen L. Effects of levosimendan on cardiac arrhythmias: electrophysiologic and ambulatory electrocardiographic findings in Phase II and Phase III clinical studies in cardiac failure. Am J Cardiol 1999; 83:16(I)-20(I).
8. Komamura K, Shannon RP, Ihara T, Shen YT, Mirsky I, Bishop SP, Vatner SF. Exhaustion of Frank-Starling mechanism in conscious dogs with heart failure. Am J Physiol. 1993; 265(4 pt 2): 1119-31.
9. Houser SR, Margulies KB. Is depressed myocyte contractility centrally involved in heart failure? Circ Res. 2003; 92(4): 350-8.

10. Layland J, Solaro RJ, Shah AM. Regulation of cardiac contractile function by troponin I phosphorylation. *Cardiovasc Res.* 2005; 66(1): 12-21.
11. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, Baughman KL, Kasper EK. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2000; 342(15): 1077-84.
12. Banerjee P, Banerjee T, Khand A, Clark AL, Cleland JG. Diastolic heart failure: neglected or misdiagnosed? *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39(1): 138-41.
13. Caruana L, Petrie MC, Davie AP, McMurray JJ. Do patients with suspected heart failure and preserved left ventricular systolic function suffer from "diastolic heart failure" or from misdiagnosis? A prospective descriptive study. *BMJ.* 2000; 321(7255): 215-8.
14. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: The Framingham study. *N Engl J Med* 1971;285:1441-1446.
15. Murdoch DR, Love MP, Robb SD, McDonagh TA, Davie AP, Ford I, Capewell S, Morrison CE, McMurray JJ. Importance of heart failure as a cause of death. Changing contribution to overall mortality and coronary heart disease mortality in Scotland 1979-1992. *Eur Heart J* 1998;19:1829-1835.
16. Senni M, Tribouillois CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, Redfield MM. Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period. *Arch Intern Med* 1999;159: 29-34.
17. MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JW, Boyd J, Finlayson A. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66 547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation* 2000;102: 1126-1131.
18. Blackledge HM, Tomlinson J, Squire IB. Prognosis for patients newly admitted to hospital with heart failure: survival trends in 12 220 index admissions in Leicestershire 1993-2001. *Heart* 2003;89:615-620.

19. Schaufelberger M, Swedberg K, Koster M, Rosen M, Rosengren A. Decreasing one-year mortality and hospitalization rates for heart failure in Sweden; data from the Swedish Hospital Discharge Registry 1988 to 2000. *Eur Heart J* 2004;25: 300-307.
20. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail* 2002;4: 361-371.
21. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3: 315-322.
22. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Suresh V, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. *Heart* 2000;83: 505-510.
23. The Study Group On Diagnosis Of The Working Group On Heart Failure Of The European Society Of Cardiology. Increasing the awareness and improving the management of heart failure in Europe: The Improvement of HF initiative. *Eur J Heart Fail*.1999;1:139-144.
24. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115.
25. Heart Failure Society of America (HFSA) practice guidelines. HFSA guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction-pharmacological approaches. *J Card Fail* 1999;5: 357-382.
26. AHA medical/scientific statement. 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart. *Circulation* 1994;90: 644-645.
27. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis G, Ganiats TG, Jessup M. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. *Circulation*.2005;112:154-235.

28. Rihal CS, Davis KB, Kennedy JW, Gersh BJ. The utility of clinical, electrocardiographic, and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function. *Am J Cardiol.*1995;75: 220-3.
29. Silverman ME, Pressel MD, Brackett JC, Lauria SS, Gold MR, Gottlieb SS. Prognostic value of the signal-averaged electrocardiogram and a prolonged QRS in ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.*1995;75: 460-464.
30. Wheeldon NM, MacDonald TM, Flucker CJ, McKendrick AD, McDevitt DG, Struthers AD. Investigation of putative cardiac beta 3-adrenoceptors in man. *Q J Med.*1993; 86: 255.
31. Gillespie ND, McNeill G, Pringle T, Ogston S, Struthers AD, Pringle SD. Cross sectional study of contribution of clinical assessment and simple cardiac investigations to diagnosis of left ventricular systolic dysfunction in patients admitted with acute dyspnea. *BMJ.*1997;314: 936-40.
32. Harlan WR, Oberman A, Grimm R, Rosati RA. Chronic congestive heart failure in coronary artery disease: clinical criteria. *Ann Intern Med*,1977; 86: 133-8.
33. Khan MG. Heart Failure. *Heart Disease Diagnosis and Therapy*, Khan MG (ed). Williams and Wilkins 1996; 187-230.
34. Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T, Evaluation of Systolic and Diastolic Function of the Left Ventricle. *Feigenbaum's Ekokardiography*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 138-80
35. Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T, eds. *Feigenbaum's Ekokardiography*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 64-176
36. Sutherland GR, Stewart, Groundstroem KWE, et al. Color Doppler myocardial imaging: A new technique for assessment of myocardial function 1997;7:441-58
37. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *U.S. Carvedilol Heart*

Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334:1349-1355.

38. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, Berman LB. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J.*1985;132: 919-923.
39. Cooper LT, Baughman KL, Feldman A, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, Levine GN, Narula J, Starling RC, Towbin J, Virmani R. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, The American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:3076-3093.
40. Jaarsma T, Strömberg A, Martensson J, Dracup K. Development and testing of the European Heart Failure Self-care Behaviour Scale. *Eur J Heart Failure* 2003;5: 363-370.
41. Søgaard P, Nøgaard A, Gøtzsche CO, Ravkilde J, Thygesen K. Therapeutic effects of captopril on ischemia and dysfunction of the left ventricle after Q-wave and non-Q wave myocardial infarction. *Am Heart J.* 1994; 127(1): 1-7.
42. Sharpe N, Smith H, Murphy J, Greaves S, Hart H, Gamble G. Early prevention of left ventricular dysfunction after myocardial infarction with angiotensin-converting-enzyme inhibition. *Lancet.* 1991; 337(8746): 872-6.
43. MERIT-HT Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999; 353(9169): 2001-7.
44. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Böhm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J.* 2005; 26(3): 215-25.
45. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients

with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999; 341(10): 709-17.

46. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003; 348(14): 1309-21.
47. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med.* 1997;336(8):525-33.
48. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G. Guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. *Eur Heart J* 2005;26: 384-416.
49. Publication Committee For The VMAC Investigators (Vasodilatation in the Management of Acute CHF): Intravenous nesiritide versus nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287: 1531-1540.
50. Sackner-Bernstein JD, Kowalski M, Fox M, Aaronson KD: Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompensated heart failure: a pooled analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293:1900-1905.
51. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, Kleber FX, Lehtonen LA, Mitrovic V, et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36: 1903-1912.
52. Colucci WS, Wright RF, Braunwald E. New positive inotropic agents in the treatment of congestive heart failure. Mechanisms of action and recent clinical developments. 2. *N Engl J Med* 1986;314:349-358.
53. Leier CV, Binkley PF. Parenteral inotropic support for advanced congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 1998; 41(3): 207-224
54. Stevenson LW. Inotropic therapy for heart failure. *N Engl J Med*

1998;339:1848-1850

55. Haikala H, Kaivola J, Nissinen E, Wall P, Levijoki J, Linden IB. Cardiac troponin C as a target protein for a novel calcium sensitizing drug, levosimendan. *J Mol Cell Cardiol*.1995;27:1859-1866.
56. Follath F, Cleland JG, Just H, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): A randomised double-blind trial. *Lancet* 2002;360:196-202.
57. Lowes BD, Tsvetkova T, Eichhorn EJ, Gilbert EM, Bristow MR. Milrinone versus dobutamine in heart failure subjects treated chronically with carvedilol. *Int J Cardiol* 2001;81: 141-149.
58. Galley HF. Renal-dose dopamine: will the message now get through? *Lancet* 2000;356: 2112-2113.
59. Metra M, Nodari S, D'Aloia A, Muneretto C, Robertson AD, Bristow MR, Dei Cas L. Beta-blocker therapy influences the hemodynamic response to inotropic agents in patients with heart failure: a randomized comparison of dobutamine and enoximone before and after chronic treatment with metoprolol or carvedilol. *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 1248-1258.
60. Maisel AS, Wright CM, Carter SM. Tachyphylaxis with amrinone therapy: Association with sequestration and down-regulation of lymphocyte beta-adrenergic receptors. *Ann Intern Med*1989;110: 195-201.
61. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, Leimberger JD, Cuffe MS, Califf RM, Gheorghade M, O'Connor CM. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41: 997-1003.
62. Dies F, Krell MJ, Whitlow P, Liang CS, Goldenberg I, Applefeld MM. Intermittent dobutamine in ambulatory outpatients with chronic cardiac failure. *Circulation* 1986;74: II-38
63. Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH, Lorell BH, Bourge RC, Jaski BE. A

dose- dependent increase in mortality with vesnanirone among patients with severe heart failure. Vesnanirone Trials Investigators. *N Engl J Med* 1998;339:1810-1816.

64. Uretsky BF, Jessup M, Konstam MA, Dec GW, Leier CV, Benotti J. Multicenter trial of oral enoximone in patients with moderate to moderately severe congestive heart failure. Lack of benefit compared with placebo. Enoximone Multicenter Trial Group. *Circulation* 1990;82:774-80.
65. Holubarsch C. New inotropic concepts: rationale for difference between calcium sensitizers and phosphodiesterase inhibitors. *Cardiology* 1997;88 Suppl.2:12-20.
66. Holubarsch C, Ludemann J, Wiessner S, Ruf T, Schulte-Baukloh H, Schmidt-Schweda S. Shortening versus isometric contractions in isolated human failing and non-failing left ventricular myocardium: dependency of external work and force on muscle length, heart rate and inotropic stimulation. *Cardiovasc Res* 1998;37: 46-57.
67. Haikala H, Linden LB. Mechanisms of action of calcium-sensitizing drugs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;26 Suppl: S10-19.
68. Hasenfuss G, Pieskr B, Castell M, Kretschmann B, Maier LS, Just H. Influence of the novel inotropic agent levosimendan on isometric tension and calcium cycling in failing human myocardium. *Circulation* 1998;98:2141-2147.
69. Sorsa T, Heikkinen S, Abott MB, Abusamhadneh E, Laakso T, Tilgmann C. Binding of levosimendan a calcium sensitizer to cardiac troponin C. *J Biol Chem* 2001;276:9337-9343.
70. Bowman P, Haikala H, Paul RJ. Levosimendan a calcium sensitizer in cardiac muscle, induces relaxation in coronary smooth muscle through calcium desensitization. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;288: 316-325.
71. Kaheinen P, Pollesello P, Leviioki J, Haikala H. Levosimendan increases diastolic coronary flow in isolated guinea-pig heart by opening ATP-sensitive potassium channels. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;37:367-374.

72. Haikala H, Kaheinen P, Levijoki J, Linden IB. The role of cAMP-and Cgmp-dependent protein kinases in the cardiac actions of the new calcium sensitizer. Levosimendan. *Cardiovasc Res* 1997;34:536-546.
73. Jamali IN, Kertsen JR, Pagel PS, Hettrick DA, Warltier DC. Intracoronary levosimendan enhances contractile function of stunned myocardium. *Anesthesia & Analgesia* 1997; 85(1): 23-29.
74. Adamopoulos S, Parissis JT, Iliodromitis EK, Paraskevaidis I, Tsiapras D, Farmakis D, Karatzas D, Gheorghiade M, Filippatos GS, Kremastinos DT. Effects of levosimendan versus dobutamine on inflammatory and apoptotic pathways in acutely decompensated chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2006; 98(1):102-106.
75. Kivikko M, Antila S, Eha J, Lehtonen L, Pentikainen PJ. Pharmacokinetics of levosimendan and its metabolites during and after a 24-hour continuous infusion in patients with severe heart failure. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002;40: 465-471.
76. Sandell E.P, Hayha M, Antila S. Pharmacokinetics of levosimendan in healthy volunteers and in patients with congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;40: 103-112.
77. Antila S, Honkanen T, Lehtonen L, Neuvonen PJ. The CYP3A4 inhibitor itraconazole does not affect the pharmacokinetics of a new calcium-sensitizing drug levosimendan. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998;36: 446-449.
78. Antila S, Jarvinen A, Honkanen T, Lehtonen L. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between the novel calcium sensitizer levosimendan and warfarin. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:705-710.
79. Lehtonen L, Sundberg S. The contractility enhancing effect of the calcium sensitizer levosimendan is not attenuated by carvedilol in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58: 449-452.
80. Dernellis J, Panaretou M. Effects of levosimendan on restrictive left ventricular filling in severe heart failure: a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *Chest* 2005;128(4): 2633-2639.

81. Packer M, Colucci WS, Fisher L. Development of a comprehensive new endpoint for the evaluation of new treatments for acute decompensated heart failure: results with levosimendan in the REVIVE I study. Programs and abstracts from the Heart Failure Society of America 7th Annual Scientific Meeting; September 21-24,2003; Las Vegas, Nevada. Abstract 2003.
82. Ukkonen H, Saraste M, Akkila J, Knuuti J, Karanko M, Lida H, Nagren K, Lehtonen L. Myocardial efficiency during levosimendan infusion in congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68(5): 522-531.
83. Du Toit E, Hofmann D, McCarthy J, Pineda C. Effect of levosimendan on myocardial contractility, coronary and peripheral blood flow, and arrhythmias during coronary artery ligation and reperfusion in the in vivo pig model. *Heart* 2001;86(1): 81-87.
84. Du Toit E, Muller CA, McCarthy J, Opie LH. Levosimendan: effects of a calcium sensitizer on function and arrhythmias and cyclic nucleotide levels during ischemia/reperfusion in the Langerdorff-perfused guinea pig heart. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;290: 505-514.
85. Sonntag S, Sundberg S, Lehtonen L, A Kleber FX. The calcium sensitizer levosimendan improves the function of stunned myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2004;43: 2177-2182.
86. Garcia-Gonzalez MJ, Dominguez-Rodriguez A, Ferrer-Hita JJ, Abreu-Gonzalez P, Munoz MB. Cardiogenic shock after primary percutaneous coronary intervention: effects of levosimendan compared with dobutamine on haemodynamics. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 723-728.
87. Ukkonen H, Saraste M, Akkila J, Knuuti MJ, Lehtonen P, Nagren K, Lehtonen L, Voipio-Pulkki LM. Myocardial efficiency during calcium sensitization with levosimendan: a noninvasive study with positron emission tomography and echocardiography in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1997;61(5):596-607.
88. Pacold I, Kleinman B, Gunnar R. Effects of low-dose dobutamine on

coronary hemodynamics, myocardial metabolism and anginal threshold in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1983;68:1044-1050.

89. Du Toit E, Hofmann D, McCarthy J, Pineda C. Effect of levosimendan on myocardial contractility, coronary and peripheral blood flow, and arrhythmias during coronary artery ligation and reperfusion in the in vivo pig model. *Heart* 2001;86:82-87.
90. Tassani P, Schad H, Heimisch W. Effect of calcium sensitizer levosimendan on the performance of ischaemic myocardium in anaesthetised pigs. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002;16: 435-441.
91. Toller WG, Stranz C. Levosimendan a new inotropic and vasodilator agent. *Anesthesiology* 2006;104: 556-569.
92. Morelli A, Teboul JL, Maggiore SM, Vieillard-Baron A, Rocco M, Conti G, De Gaetano A, Picchini U. Effects of levosimendan on right ventricular afterload in patients with acute respiratory distress syndrome: a pilot study. *Crit Care Med* 2006;34: 2287-2293
93. Parissis JT, Paraskevaidis I, Bistola V, Farmakis D, Panou F, Kourea K, Nikolaou M, Filippatos G, Kremastinos D. Effects of levosimendan on right ventricular function in patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2006; 98:1489-1492.
94. Cavusoğlu Y, Tek M, Birdane A, Ata N, Demirüstü C, Görenek B, Ünalır A, Timuralp B. Both levosimendan and dobutamine treatments result significant reduction of NT-proBNP levels, but levosimendan has better and prolonged neurohormonal effects than dobutamine. *Int J Cardiol* 2007;127: e 188-191.
95. Cavusoğlu Y, Tek M, Demirüstü C. Levosimendan may provide a better neurohormonal response in heart failure patients receiving beta-blocker therapy, *Int J Cardiology* 2008;128: 94-96.
96. Franco F, Goncalves F, Castro G, Morai ME, Andrade C, Goncalves L, Freitas M, Provencencia LA. Clinical improvement with levosimendan in patients with decompensated advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003; 2(Suppl): 167. Abstract 774.

97. Parissis JT, Adamopoulos S, Farmakis D, Filippatos G, Paraskevidis I, Panou F, Iliodromitis E, Kremastinos DT. Effects of serial levosimendan infusions on left ventricular performance and plasma biomarkers of myocardial injury and neurohormonal and immune activations in patients with advanced heart failure. *Heart* 2006; 92(12): 1768-1772.
98. Parissis J, Adamopoulos S, Antoniadis C, Kostakis G, Rigas A, Kyrzopoulos S, Iliodromitis E, Kremastinos D. Effects of levosimendan, levosimendan on circulating proinflammatory cytokines and soluble apoptosis mediators in patients with decompensated advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2004; 93:1309-1312.
99. Moiseyev V.S, Poder P, Andrejevs N, Ruda MY, Glikov AP, Lazebnik LB. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction: A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J* 2002;23:1422-1432.
100. Mebazaa A. The SURVIVE-W Trial: Comparison of dobutamine and levosimendan on survival in acute decompensated heart failure. In: Program and abstracts from the American Heart Association Scientific Sessions 2005:November 13-16.2005: Dallas, Texas. Late Breaking Clinical Trials IV.
101. Packer M. REVIVE II: Multicenter placebo-controlled trial of levosimendan on clinical status in acutely decompensated heart failure. In: Program and abstracts from the American HEART Association Scientific Sessions 2005:November13-16.2005:Dallas.Texas.Late Breaking Clinical Trials II.
102. De Luca L, Colucci WS, Nieminen MS, Massie BM, Gheorghide M. Evidence-based use of levosimendan in different clinical setting. *Eur Heart J* 2006;27:1908-1920
103. Garatt C, Packer M, Colucci W. Development of a comprehensive new endpoint for the evaluation of new treatments for acute decompensated heart failure: results with levosimendan in the REVIVE I study. *Critical Care* 2004;8 (Suppl 1):P89.

104. Mebazaa A, Nieminen M.S, Packer M, Cohen-Solal A. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 2007;297(17):1883-1891.
105. Nieminen MS, Akıla J, Hasenfuss G, Kleber FX, Lehtonen LA, Mitrovic V, Nyquist O, Remme WJ: Hemodynamic and neurohormonal effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1903-1912.
106. Cavusoglu Y. The use of levosimendan in comparison and in combination with dobutamine in the treatment of decompensated heart failure. *Expert Opin. Pharmacoter* 2007;8(5): 665-677.
107. Brown AM, Cleland JG. Influence of concomitant disease on patterns of hospitalization in patients with heart failure discharged from Scottish hospitals in 1995. *Eur Heart J.* 1998; 19(7): 1063-9.
108. Jaagosild P, Dawson NV, Thomas C, Wenger NS, Tsevat J, Knaus WA, Califf RM, Goldman L, Vidaillet H, Connors AF Jr. Outcomes of acute exacerbation of severe congestive heart failure: quality of life, resource use, and survival. *Arch Intern Med.* 1998; 158(10): 1081-9.
109. Zairis MN, Apostolatos C, Anastasiadis P, Mytas D, Katsaris C, Kouris N, Grassos H, Karidis K, Adamopoulou E, Argyrakis S, Prekates A, Foussas S. The Effect of a Calcium Sensitizer or an Inotrope or None in Chronic Low Output Decompensated Heart Failure: Results From the Calcium Sensitizer or Inotrope or None in Low Output Heart Failure Study (CASINO). *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43 (Suppl 1): 206-7.
110. O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF, Adams KF Jr, McNulty SE, Grossman SH, McKenna WJ, Zannad F, Swedberg K, Gheorghide M, Califf RM. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J.* 1999; 138(1 pt 1): 78-86.
111. Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, Costanzo MR, Berkowitz RL,

- LeJemtel TH, Cheng ML, Wynne J. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46(1): 57-64.
112. Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, Fonarow GC. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation.* 2003; 108(7): 833-8
113. Moiseyev VS, Pöder P, Andrejevs N, Ruda MY, Golikov AP, Lazebnik LB, Kobalava ZD, Lehtonen LA, Laine T, Nieminen MS, Lie KI; Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction: A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J.* 2002; 23(18): 1422-32.
114. Sato Y, Yamada T, Taniguchi R, Nagai K, Makiyama T, Okada H, Kataoka K, Ito H, Matsumori A, Sasayama S, Takatsu Y. Persistently Increased Serum Concentrations of Cardiac Troponin T in Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy Are Predictive of Adverse Outcomes. *Circulation.* 2001; 103(3): 369-74.
115. Apple FS, Anderson FP, Collinson P, Jesse RL, Kontos MC, Levitt MA, Miller EA, Murakami MM. Clinical evaluation of the first medical whole blood, point-of-care testing device for detection of myocardial infarction. *Clin Chem.* 2000; 46(10): 1604-9
116. De Hert SG, Lorsomradee S, Cromheecke S, Van der Linden PJ. The effects of levosimendan in cardiac surgery patients with poor left ventricular function. *Anesth Analg.* 2007 Apr; 104(4): 766-73.
117. Francis G. Pathophysiology of chronic heart failure. *Am J Med.* 2001; 110: 37-46.
118. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, Ohnishi M, Sawaki M, Fujii M, Matsumoto T, Kinoshita M. High levels of plasma

brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36(5): 1587-93.

119. Zoghi et al Akut kalp yetersizliğinde algoritma. *Anadolu Kardiyol Derg* 2009; 9: 436-46
120. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, Tajik AJ, Seward JB. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol.* 1995 Dec;26(6):357-66
121. Duygu H, Ozerkan F, Nalbantgil S, Zoghi M, Akilli A, Akin M, Nazli C, Ergene O. *Int J Cardiol.* 2008 Jan 11;123(2):201-3. Epub 2007 Feb 20.
122. Duman D, Palit F, Simsek E, Bilgehan K, Sacide A. *Can J Cardiol.* 2009 Oct;25(10):e353-6.
123. Duygu H, Turk U, Ozdogan O, Akyuz S, Kirilmaz B, Alioglu E, Gunduz R, Bozkaya YT, Turkoglu C, Payzin S. *Cardiovasc Ther.* 2008 Fall;26(3):182-8.
124. Pöder P, Eha J, Sundberg S, Antila S, Heinpalu M, Loogna I, Planken U, Rantanen S, Lehtonen L. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2003 Aug;41(8):365-73.
125. Lehtonen L, Sundberg S. *Eur J Clin Pharmacol.* 2002 Oct;58(7):449-52. Epub 2002 Aug 23.

