



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

**İLERİ DERECEDE KALP YETERSİZLİĞİNDE TEK DOZ VE
ARALIKLI LEVOSİMENDAN İNFÜZYONU ALAN HASTALARDA
SOL VENTRİKÜL PERFORMANSI, BİYOLOJİK MARKERLER
VE NÖROHORMONAL AKTİVASYON**

Dr. Abdurrahman TASAL

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mesut DEMİR**

ADANA – 2008



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

**İLERİ DERECEDE KALP YETERSİZLİĞİNDE TEK DOZ VE
ARALIKLI LEVOSİMENDAN İNFÜZYONU ALAN HASTALARDA
SOL VENTRİKÜL PERFORMANSI, BİYOLOJİK MARKERLER
VE NÖROHORMONAL AKTİVASYON**

Dr. Abdurrahman TASAL

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mesut DEMİR**

LTP 2007TF27

ADANA – 2008

TEŞEKKÜR

Tezimin oluşumu sırasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Mesut Demir'e, asistanlığım süresince eğitimimde gösterdikleri özen, paylaştıkları deneyim ve tezimin oluşumundaki yardımlarından dolayı Anabilim Dalı öğretim üyelerine, tezimin oluşumundaki desteklerinden dolayı asistan arkadaşlarıma ve tüm Kardiyoloji Anabilim Dalı çalışanlarına, asistanlığım süresince en büyük destek kaynağım olan sevgili eşim ve aileme teşekkür ederim.

Dr. Abdurrahman Tasal

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii-iii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
KISALTMA LİSTESİ	vi-vii
ÖZET ve ANAHTAR SÖZCÜKLER	viii
ABSTRACT - KEYWORDS	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kalp Yetersizliği	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Patofizyoloji	3
2.1.3.1. Frank-Starling Mekanizması ve Hemodinamik Değişiklikler	4
2.1.3.2. Nörohormonal Sistem ve Sitokinlerin Aktivasyonu	5
2.1.3.2.1. Otonom Sinir Sistem Aktivasyonu	6
2.1.3.2.2. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS)	7
2.1.3.2.3. Sitokinlerin Aktivasyonu	7
2.1.3.2.4. Natriüretik Peptitler	8
2.1.3.2.5. Arginin vazopressin	9
2.1.3.2.6. Endotelin	9
2.1.3.3. Ventrikülde Yeniden Şekillenme (Remodeling)	9
2.1.4. Etiyoloji	10
2.1.5. Kalp Yetersizliği Tanı Yöntemleri	11
2.1.5.1. Öykü ve Fizik Muayene	11
2.1.5.2. Göğüs Radyografisi	15
2.1.5.3. Elektrokardiyografi	15
2.1.5.4. Ekokardiyografi	15
2.1.5.5. Hematolojik ve Biyokimyasal Testler	16
2.1.5.6. Kalp Kateterizasyonu ve Anjiyografi	17
2.1.6. Kalp Yetersizliğini Artıran Etmenler	17
2.1.7. Kalp Yetersizliğinde Artmış Mortaliteyi Gösteren Etmenler	18
2.1.8. Kalp Yetersizliği Evreleri	19
2.1.9. Kalp Yetersizliği sınıflaması	21
2.1.9.1. Sağ/Sol Kalp Yetersizliği	21
2.1.9.2. Akut/Kronik Kalp yetersizliği	21
2.1.9.3. Düşük/Yüksek Debili Kalp Yetersizliği	22
2.1.9.4. sistolik/Diyastolik Kalp Yetersizliği	23
2.1.9.5. İskemik/İskemik Olmayan Kalp Yetersizliği	24
2.1.10. Kalp yetersizliği Tedavisi	24
2.1.11. Kalp Yetersizliği Tedavisinde Temel Prensipler	25
2.1.12. Kalp Yetersizliği Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	26
2.2. Akut Kalp Yetersizliği	27
2.2.1. Akut Kalp Yetersizliği Tedavisindeki Temel Mekanizmalar	31
2.2.2. Akut Kalp Yetersizliği Tedavisinde İnvazif Monitorizasyon	32
2.2.3. Akut Kalp Yetersizliği Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	32
2.2.4. Akut Kalp Yetersizliği Tedavisinde Kullanılan İnotropik Ajanlar	34
2.2.4.1. Fosfodiesteraz İnhibitörleri	35
2.2.4.2. Dobutamin	36
2.2.4.3. Dopamin	37
2.2.4.4. Kalsiyuma Duyarlılığı Artıran İlaçlar	38
2.3. Levosimendan	38

2.3.1. Levosimendanın Farmakokinetik Özellikleri ve Eliminasyonu.....	39
2.3.2. Levosimendan ile Yapılan Klinik Çalışmalar.....	40
2.3.2.1. Doz Saptama Çalışması	40
2.3.2.2. Doz Titrasyon Çalışması	40
2.3.2.3. Mortalite çalışmaları	40
2.3.2.3.1. LIDO Çalışması	40
2.3.2.3.2. RUSSLAN Çalışması	41
2.3.2.3.3. CASINO çalışması	42
2.3.2.3.4. REVIVE Çalışması	42
2.3.2.3.5. SURVIVE Çalışması	43
2.3.2.4. Aralıklı Tedavi çalışmaları	43
3. GEREÇ ve YÖNTEM	45
3.1. Hastalar	45
3.2. Ekokardiyografi	46
3.2.1. M-mod Ekokardiyografik İnceleme	46
3.2.2. İki Boyutlu Ekokardiyografik İnceleme	47
3.2.3. Doppler Ekokardiyografik İnceleme	47
3.2.4. Doku Doppler Ekokardiyografik İnceleme	48
3.3. Laboratuvar İnceleme	49
3.4. Takip Protokolü	49
3.5. İstatistiksel İnceleme.....	51
4. BULGULAR.....	52
4.1. Klinik Bulgular	52
4.2. Ekokardiyografik Bulgular.....	54
4.2.1 M-mod Ekokardiyografik Bulgular	54
4.2.2 İki Boyutlu Ekokardiyografik Bulgular	56
4.2.3 Doppler Ekokardiyografik Bulgular	58
4.2.4. Doku Doppler Ekokardiyografik Bulgular	60
4.3. Laboratuvar Bulguları.....	62
5. TARTIŞMA	65
5.1. Sınırlamalar.....	71
6. SONUÇLAR	72
7. KAYNAKLAR	73
8. ÖZGEÇMİŞ	81

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa no</u>
Tablo 1. Kalp yetersizliği evresinin mortalite ve hastaneye yatış oranları ile ilişkisi	3
Tablo 2. Framingham Ölçütleri	14
Tablo 3. Kalp yetersizliğinde plazma seviyeleri yükselen nöroendokrin hormonlar	16
Tablo 4. New York Kalp Birliğinin (NHYA) fonksiyonel kapasite sınıflandırması	19
Tablo 5. ACC/ AHA Kalp yetersizliği sınıflandırma sistemi	20
Tablo 6. Yüksek debili kalp yetersizliğinin nedenleri	22
Tablo 7. Sistolik ve diyastolik kalp yetersizliğinin ayrılcı özellikleri	23
Tablo 8. BNP ve NT-proBNP özellikleri	27
Tablo 9. Akut kalp yetersizliği nedenleri	28
Tablo 10. Killip sınıflaması	29
Tablo 11. Forrester sınıflaması	29
Tablo 12. Klinik ciddiyete göre kalp yetersizliği sınıflaması	30
Tablo 13. Akut kalp yetersizliğinde tedavi amaçları	31
Tablo 14. Akut kalp yetersizliğinde kullanılan inotropolar ve önerilen dozları	37
Tablo 15. Levosimendan tedavisi öncesi hastaların demografik özellikleri	51
Tablo 16. Tek doz ve aralıklı levosimendan alan hastalarda tedavi öncesi M-mod ekokardiyografik bulguların, tedavi sonrası ve altıncı aydaki ölçülümle ile karşılaştırılması	54
Tablo 17a. Tek doz ve aralıklı levosimendan alan hastaların tedavi öncesi ile tedavi sonrası ve altıncı aydaki iki boyutlu ekokardiyografik bulguların karşılaştırılması	56
Tablo 17b. Tek doz ve aralıklı levosimendan alan hastaların tedavi öncesi ile tedavi sonrası ve altıncı aydaki iki boyutlu ekokardiyografik bulguların karşılaştırılması	58
Tablo 18. Tek doz ve aralıklı levosimendan alan hastalarda tedavi öncesi, sonrası ve altıncı aydaki doku Doppler bulguların karşılaştırılması	60
Tablo 19. Tek doz ve aralıklı levosimendan alan hastalarda tedavi öncesi, sonrası ve altıncı aydaki laboratuvar bulguların karşılaştırılması	62

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa no</u>
Şekil 1. Frank-Starling eğrisi.....	5
Şekil 2. Kalp yetersizliğinde artmış sempatik sinir sistemi aktivasyonunun etkileri.....	6
Şekil 3. Kalp yetersizliği evrelerine göre tedavi yaklaşımı	24
Şekil 4. Akut kalp yetersizlikli hastalarda hastalık ciddiyetine göre sınıflama ve görülme sıklığı	30
Şekil 5. Akut kalp yetersizliğinde inotropik tedavi seçimi	34
Şekil 6. Levosimendan etki mekanizması	39
Şekil 7. Sol ventrikül M-mod ölçümleri	46
Şekil 8. Nabız dalgalı Doppler ile miyokardiyal performans indeksi.....	48
Şekil 9. Nabız dalgalı doku Doppler sistolik ve diyastolik dalgalar	49
Şekil 10. Tek doz ve aralıklı levosimendan alan hastalarda fonksiyonel kapasite	52
Şekil 11. Tek doz ve aralıklı levosimendan alan hastalarda sol ventrikül sistol sonu boyutu	54
Şekil 12. Tek doz ve aralıklı levosimendan alan hastalarda Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu	55
Şekil 13. Tek doz ve aralıklı levosimendan alan hastalarda sol ventrikül sistol sonu volümü	57
Şekil 14. Tek doz ve aralıklı levosimendan alan hastalarda sol atriyum sistol sonu volümü	57
Şekil 15. Tek doz ve aralıklı levosimendan alan hastalarda ventrikül miyokart performan indeksi ..	59
Şekil 16. Tek doz ve aralıklı levosimendan alan hastalarda ortalama pulmoner arter basıncı	59
Şekil 17. Tek doz ve aralıklı levosimendan alan hastalarda mitral lateral anüler sistolik hız	61
Şekil 18. Tek doz ve aralıklı levosimendan alan hastalarda sol atriyum lateral duvar sistolik hız	61
Şekil 19. Tek doz ve aralıklı levosimendan alan hastalarda B tipi natriüretik peptit düzeyi	63
Şekil 20. Tek doz ve aralıklı levosimendan alan hastalarda interlökin 6 (IL-6) düzeyi	63

KISALTMA LİSTESİ

NYHA: New York Kalp Birliği Sınıflandırması
ANP: Atriyal natriüretik peptit
BNP: B tipi natriüretik peptit
NT-proBNP: N-terminal B tipi natriüretik peptit
CNP: C-tipi natriüretik peptit
DNP: Dendroapsis natriüretik peptit
SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu
MPİ: Miyokardiyal performans indeksi
ESC: Avrupa Kardiyoloji Birliği
SV: Sol ventrikül
DSV: Diyastol sonu volüm
RAAS: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi
AHA/ACC: Amerika Kardiyoloji Koleji ve Amerika Kalp Cemiyeti
EKG: Elektrokardiyografi
EKO: Ekokardiyografi
MI: Miyokart enfarktüsü
ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ARB: Anjiyotensin II reseptör blokleri
DM: Diabetes mellitus
PCWP: Pulmoner kapiller uç basıncı
TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa
IL-6: İnterlökin-6
IL-1 β : İnterlökin-1 beta
IL-2: İnterlökin-2
CRP: C-reaktif protein
ark.: arkadaşları
IVS: İnterventriküler septum
AD: Arka duvar
SA: Sol atriyum
PDE: Fosfodiesteraz
ATP: Adenozin trifosfat
AVP: Arginin vazopressin
ADH: Antidiüretik hormon
LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein
PND: Paroksizmal nokturnal dispne

cAMP: Siklik adenozin monofosfat
SVSSB: Sol ventrikül sistol sonu boyut
SVDSB: Sol ventrikül diyastol sonu boyut
SASB: Sol atriyum sistol sonu boyut
SADSB: Sol atriyum diyastol sonu boyut
SVDSBİ: Sol ventrikül diyastol sonu boyut indeksi
SVSSBİ: Sol ventrikül sistol sonu boyut indeksi
SVSSV: Sol ventrikül sistol sonu volüm
VDSV: Sol ventrikül diyastol sonu volüm
SVSSVİ: Sol ventrikül sistol sonu volüm indeksi
SVDSVİ: Sol ventrikül diyastol sonu volüm indeksi
SASSV: Sol atriyum sistol sonu volüm
SADSV: Sol atriyum diyastol sonu volüm
DT: Deselerasyon zamanı
PAB: Pulmoner arter basıncı

ÖZET

İleri Derece Kalp Yetersizliğinde Tek Doz ve Aralıklı Levosimendan İnfüzyonu Alan Hastalarda Sol Ventrikül Performansı, Biyolojik Markerler ve Nörohormonal Aktivasyon

Amaç: Bu çalışmada ileri derece kalp yetersizliği nedeniyle tek doz ve aralıklı levosimendan infüzyonu yapılan hastalarda sol ventrikül performansı, biyolojik markerler ve nörohormonal aktivasyon incelendi.

Gereç ve Yöntem: Akut dekompanse ileri derece kalp yetersizliği tanısıyla hastaneye yatırılan ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu % 35 veya altında olan 29 hasta (20 erkek, 9 kadın, yaş ortalaması: $60,2 \pm 7,4$ yıl) çalışmaya dahil edildi. Hastalar tek doz ve aralıklı (başlangıç, 1. ay ve 3. ay) olmak üzere iki ayrı grupta incelendi. On dakikada 6 µg/kg yükleme ve ardından 0,1 µg/kg/dk dozunda idame 24 saatlik levosimendan infüzyonu alan hastalar, levosimendan almadan önce, aldıktan sonra 3. gün ve 6. ayda klinik, ekokardiyografik ve laboratuvar (B tipi natriüretik peptit, interlökin-1 beta, interlökin-2 , interlökin-6, tümör nekroz faktör alfa) olarak değerlendirildi.

Bulgular: Aralıklı levosimendan alan hastaların “New York Heart Association” fonksiyonel kapasitelerinde altıncı ayda tedavi öncesine göre anlamlı derecede düzelme tesbit edildi ($p=0,001$). Aynı zamanda sol atriyum ve sol ventrikül boyut ve volümlerinde de tedavi öncesine göre 6. ayda aralıklı levosimendan alan hastalarda anlamlı derecede azalma olduğu saptandı ($p<0,05$). Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu aralıklı levosimendan alan hastalarda 6. ayda tedavi öncesine göre artış tesbit edildi ($p=0,001$). Aralıklı levosimendan alan hastaların miyokart performans indekslerinde 6. ayda tedavi öncesine göre anlamlı derecede azalma saptandı ($p=0,045$). Aralıklı levosimendan alan hastalarda B tipi natriüretik peptit ($p=0,001$) ve interlökin-6 ($p=0,004$) düzeylerinde de tedavi öncesine göre 6. ayda azalma saptandı.

Sonuç: İleri derecede kalp yetersizliği olan hastalarda aralıklı levosimendan tedavisinin tek doz levosimendan tedavisine göre klinik belirti ve bulgu, hemodinamik ve laboratuvar değişkenlerinde düzelmeler yaptığı kanısına varılmıştır.

Anahtar sözcükler: Aralıklı levosimendan, B tipi natriüretik peptit, interlökin-6, kalp yetersizliği, ekokardiyografi

ABSTRACT

Effects of Single and Intermittent Levosimendan Infusion on Left Ventricular Performance, Biomarkers and Neurohormonal Activation in Patients With Acute Exacerbation of Advanced Heart Failure

Aim: The aim of the study was to investigate the effects of single and intermittent levosimendan infusion on left ventricular performance, biomarkers and neurohormonal activation in patients with acute exacerbation of advanced heart failure.

Methods: Twenty nine patients (20 male, 9 female, mean age $60,2 \pm 7,4$ years) with acute exacerbation of advanced heart failure (ejection fraction $\leq 35\%$) were included in this study. Levosimendan was initiated as a bolus of $6 \mu\text{g/kg}$ followed by a continuous infusion of $0,1 \mu\text{g/kg/min}$ for 24 hours in both groups who were taken intravenous single and intermittent (baseline, 1. and 3. month) treatment. Physical examination, echocardiography and biochemical tests (brain natriuretic peptide interleukin-1 β , interleukin-2, interleukin-6, tumour necrosis factor- α) were performed before treatment and on the 3. day of the treatment. The last evaluation was performed on the 6. month after the baseline treatment.

Results: A significant improvement in New York Heart Association (NYHA) functional status was detected only in the intermittent levosimendan treated patients on the 6. month compared to the pretreatment status ($p < 0,001$). In addition, there was a significant decrease in left atrial and left ventricular end-systolic and end-diastolic dimensions and volumes ($p < 0,05$). A significant increase in left ventricular ejection fraction ($p < 0,001$) and a significant decrease in myocardial performance index ($p < 0,045$) were detected on the 6. month only in the intermittent levosimendan treated patients. A significant decrease of brain natriuretic peptide ($p < 0,01$) and plasma interleukin-6 ($p = 0,05$) levels were also only obtained in patients who were given intermittent levosimendan.

Conclusion: Our study showed that intermittent levosimendan treatment is more effective compared to the single dose levosimendan treatment in improving clinical status, hemodynamic and laboratory parameters in patients with acute exacerbation of advanced heart failure.

Keywords: Intermittent levosimendan, interleukin-6, tumour necrosis factor- α , heart failure, echocardiography

1. GİRİŞ

Kalp yetersizliği sık görülmesi, görülme sıklığının her geçen yıl artması ve yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahip olması nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur.¹ Dünyada 22,6 milyon kişide kalp yetersizliği olduğu varsayılmaktadır.² Ciddi kalp yetersizliği olan hastaların yaklaşık % 40'ı hastalığın akut alevlenmesini takiben bir yıl içinde ölmektedir.³ Tedavideki gelişmelere rağmen beş yıllık mortalite oranı % 60'a yakın olup, bu oran çoğu tümörlerin mortalitesinden daha yüksektir.⁴ Akut kalp yetersizliği tedavisinde kullanılan, klasik pozitif inotropik ajanlarından beta-agonistler ve fosfodiesteraz (PDE) inhibitörlerin uzun dönemde başta mortalitede artış olmak üzere önemli dezavantajları bildirilmiştir.^{5,6} Diğer yandan yeni bir grup pozitif inotrop olan kalsiyum duyarlılaştırıcıların etkinlik ve tolere edilebilirlik açısından klasik inotropiklara göre daha üstün oldukları ileri sürülmüştür.⁷ Bu gruptan klinik kullanımı en yaygın olan levosimendan klasik pozitif inotropik ajanlardan farklı olarak hücre içi kalsiyum yoğunluğunu değiştirmeden sitoplazmik kalsiyuma karşı troponin-C'nin duyarlılığını artırarak kontraktiletiyi artırmaktadır. Bu süreçte miyokardın oksijen tüketimini artırmadığı ve proaritmogenik etki oluşturmadığı kabul edilmektedir.^{5,6} Levosimendan vasküler düz kas hücrelerindeki adenosin trifosfat (ATP) duyarlı potasyum kanallarının açılmasını sağlayarak arteriolar ve venöz dilatasyona neden olmaktadır.⁸ Levosimendan ile oluşan kontraktıl performanstaki iyileşme ve vazodilatasyon, kalbin hem önyükünü hem de artyükünü azaltmaktadır.

Kardiyak remodeling kalp yetersizliği gelişiminde ve ilerlemesinde sorumlu mekanizma olarak kabul edilmektedir.⁹ Bu süreçte nörohormonal aktivasyonun ve enflamatuvar sitokinlerin kilit rol oynadığı bilinmektedir.⁹ İleri derecede kalp yetersizliğinde optimal tedaviye rağmen yüksek seyreden BNP ve interlökin düzeylerinin morbidite ve mortalite için bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir.¹⁰ Akut kalp yetersizliğinde tek doz ve aralıklı levosimendan tedavisi ile BNP ve interlökin düzeylerinde azalma sağlanmıştır.¹¹⁻¹⁴

Bu çalışmada, akut kalp yetersizliği olan hastalarda tek doz ve aralıklı levosimendan infüzyonunun kardiyak performans, immün yanıt ve nörohormonal aktivasyon üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalp Yetersizliği

2.1.1. Tanım

Kalp yetersizliği, kalpte oluşan ciddi yapısal veya işlevsel bozukluklar sonucunda ventriküllerin atım ve/veya dolum işlevlerinin bozulmasına bağlı egzersiz kapasitesinde azalma, nefes darlığı ve yorgunluk ile seyreden karmaşık bir klinik sendromdur.¹ Akut kalp yetersizliği ise daha önceden kardiyak işlev bozukluğu bulunmayan bir kişide yeni gelişen, yada daha önceden kalp yetersizliği bulunan ancak kompanse olan bir kişide semptom ve bulguların aniden ortaya çıkması olarak tanımlanmaktadır.^{1,2} Kalpte oluşan bu işlev bozukluğu sistolik ve/veya diyastolik işlev bozukluğuna, aritmilere yada önyük-artyük uyumsuzluğuna bağlı gelişebilir.² Kalp yetersizliği semptomları ile kliniğe başvuran olguların üçte birinde sol ventrikül sistolik işlevi normal bulunmakta ve diyastolik işlev bozukluğuna bağlı kalp yetersizliği tanısı konulmaktadır.¹⁵ Sistolik kalp yetersizlikli olguların hemen hepsinde miyokardın hem sistolik hem de diyastolik işlev bozukluğu bulunmaktadır. Sistolik işlev bozukluğunda temel bulgu ejeksiyon fraksiyonunun düşmesi iken (genellikle < % 50), diyastolik işlev bozukluğunda ise ventrikül doluş değişkenlerinde bozulma mevcuttur.

2.1.2. Epidemiyoloji

Kalp yetersizliği ilerleyici bir hastalık olup, toplumda sık rastlanması yanında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.¹⁶ Avrupa ülkelerinde en az 10 milyon insanı etkileyen kalp yetersizliği,¹⁷ Amerika Birleşik Devletleri'nde 4-5 milyon insanda görülmektedir.¹⁸ Kalp yetersizliğinin rastlanma sıklığı 65 yaş altı popülasyonda % 0,4-2 iken, 65 yaşın üstünde ise % 10'u geçmektedir.¹⁶ Framingham çalışmasında 45-75 yaş arası insanlarda her 10 yılda bir kalp yetersizliği görülme sıklığı iki kat artmıştır.¹⁹ Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kalp yetersizliğinin ortalama görülme yaşının 74

olduğunu ve toplumda yaşlı nüfus oranı ile paralel olarak kalp yetersizliği sıklığında artış olacağını belirtmektedir.¹⁷ Kalp yetersizliği ilerledikçe mortalite ve hastaneye yatış sıklığı artmaktadır (Tablo 1).²⁰ Akut miyokart enfarktüsü sonrası ölümlerin azalmasına bağlı toplumda yaşlı nüfus oranının giderek atması, yaşayan kalp yetersizlikli hastaların çoğalmasına ve dolayısıyla kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış sıklığının da artmasına yol açmıştır.¹ Kalp yetersizliği 65 yaş üzerindeki hastane yatışlarının en sık nedenidir.²¹ Avrupa’da hastaneye yatış nedenlerinin kadınlarda % 4,7’sini erkeklerde ise % 5,1’ini oluşturmaktadır.²² Bu yatışların bir kısmı yeni gelişen kalp yetersizliğine bağlı iken, büyük bir kısmı ise dekompanse kalp yetersizliğine bağlı bulunmuştur.² Yeni tanı konulan hastaların kalp yetersizliğinin kötüleşmesinden dolayı hastaneye tekrar yatışı ilk 3-6 ayda % 25-% 50 arasında gözlenirken, hastane içi mortalite % 10, yaşayan hastalarda ilk 60 günlük hastaneye tekrar yatış ve mortalite ise % 30-% 60 arasında tesbit edilmiştir.²³

Tablo 1. Kalp yetersizliği evresinin mortalite ve hastaneye yatış oranları ile ilişkisi²⁰

Evre	NYHA	Yıllık mortalite	Yıllık hastaneye yatış
A (semptomsuz-hafif)	I-II	% 2- 5	< % 25
B (hafif- orta)	II-III	% 5- 15	% 25- 75
C (ileri)	III-IV	% 15- 25	% 75- 200
D (ciddi)	IV	> % 25	> % 200

2.1.3. Patofizyoloji

Önceleri sol ventrikül pompa yetersizliği sonucu gelişen basit bir tablo olarak düşünülen kalp yetersizliği, günümüzde pek çok kalp dışı olayların da etkili olduğu karmaşık bir klinik sendrom olarak bilinmektedir. Son yıllarda yapılan deneysel ve klinik çalışmalar nörohumoral ve enflamatuvar aktivasyonun kalp yetersizliği gelişiminde kilit rol oynadığını göstermiştir.^{24,25} Kalp yetersizliğini başlatan temel olay kalp debisinin düşmesine sebep olan işlevsel kardiyomiyositlerde kritik oranda bir kayıp olmasıdır.²⁴ Bunun sonucunda kalp, dokuların ihtiyacı olan yeterli miktarda kanı

pompalayamamakta veya bunu sadece yüksek doluş basınçları ile gerçekleştirebilmektedir.

Sistolik işlev bozukluğu varlığında dokulara yeterli miktarda kan gönderebilmek amacıyla, pompa işlevini korumaya yönelik bir takım uyum mekanizmaları devreye girmektedir. Bu mekanizmalar:

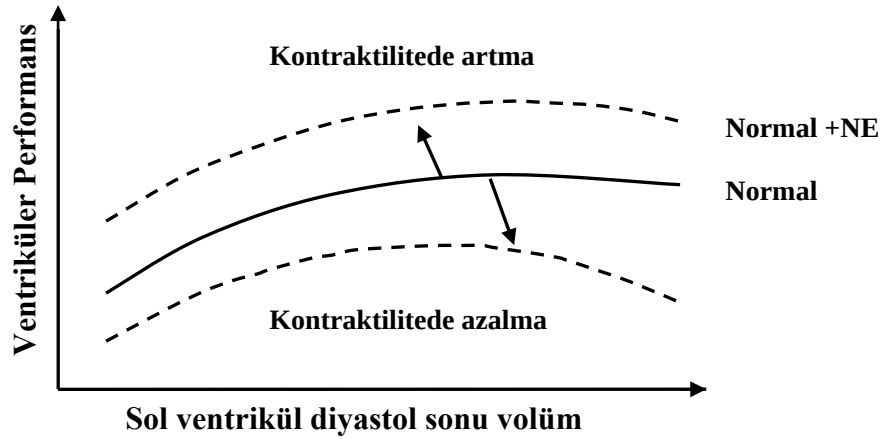
- 1- Frank-Starling mekanizması
- 2- Nörohormonal sistem ve sitokinlerin aktivasyonu
- 3- Ventriküler dilatasyon ve hipertrofi (ventrikülde yeniden şekillenme)

Birinci ve ikinci mekanizma ilk dakikalar ve saatler içinde aktive olurken üçüncü mekanizma haftalar ve aylar içinde devreye girip kronik dönem hemodinamik yüklenme karşı uyumda önemli rol oynar. Uyum mekanizmaları kan volümünü, kardiyak doluş basınçlarını, kalp hızını ve kas kitlesini artırarak normal fizyolojiyi sağlamaya çalışır. Ancak bu uyum mekanizmaların da katkısıyla kalbin kontraksiyon ve relaksasyon kapasitesi daha da bozulmakta ve kalp yetersizliği hızlı ilerleme göstermektedir.²⁶

2.1.3.1. Frank-Starling Mekanizması ve Hemodinamik Değişiklikler

Bu mekanizmada, normal kalpte önyükteki artış sarkomer uzunluğunu artırarak miyokart fibrillerinde gerilmeye bağlı olarak ventrikül performansında artış sağlamaktır. Ancak sarkomer uzunluğu belli bir fizyolojik sınıra geldikten sonra (2,2 μm) önyükteki artış kontraktilitede daha fazla artışa neden olmaz. Normal bir kalpten farklı olarak sistolik işlev bozukluğu olan bir kalpte belirli bir atım volümün sağlanabilmesi ancak daha yüksek diyastol sonu völüm ile mümkün olabilmektedir (Şekil 1). Orta derecede kalp yetersizliği olan hastalarda Frank-Starling mekanizmasına göre diyastol sonu miyofibril uzunluğu ve diyastol sonu volüm artırılarak kardiyak debi ve kardiyak performans istirahatta normal düzeyde tutulmaya çalışılmaktadır. Diyastol sonu hacimde artma belli bir noktaya kadar kalbin kasılma gücünü dolayısıyla atım hacmini arttıracaktır. Diyastol sonu volümün artışı devam ederse, belirli bir noktadan sonra aktin ve miyosin miyofilamentlerinin birbirinden uzaklığı, birbirlerine tutunmalarını zayıflatacak kadar artacak ve kasılma gücünü azaltacaktır. Ancak atım völümünü belirli bir seviyede tutmaya yönelik olan diyastol sonu volüm artışı kalp yetersizliği olan

hastalardaki nefes darlığı yakınmasından esas sorumlu mekanizmadır. Daha ileri sistolik işlev bozukluğu olan hastalarda yatar pozisyonundaki venöz dönüş artışı da pulmoner kapiller yatakta konjestiyona neden olup paroksizmal noktürnal dispne yakınmasını ortaya çıkartmaktadır. Bu durumdaki hastalar nefes darlığı yakınmalarını azaltmak için yüksek yastıkta yatmayı tercih etmektedir. Kalp yetersizliği tedavisindeki amaç diyastol sonu volümü pulmoner konjestiyonun en az olduğu noktada tutmaktır.



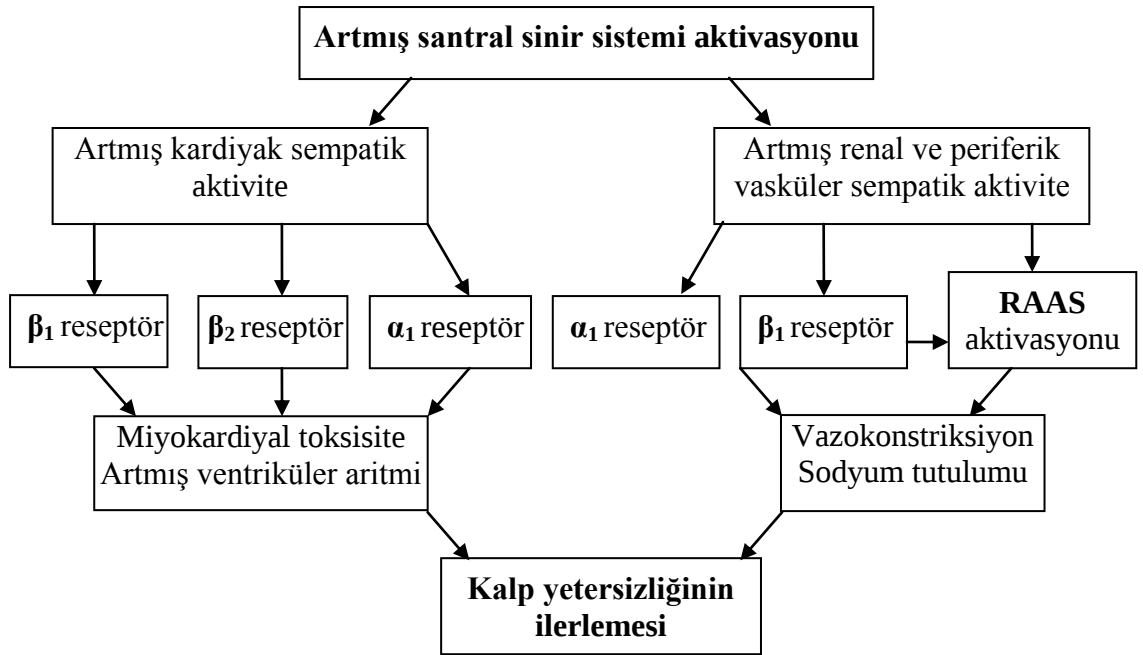
Şekil 1. Frank-Starling eğrisi, NE=Norepinefrin

2.1.3.2. Nörohormonal Sistem ve Sitokinlerin Aktivasyonu

Uzun yıllardan beri nörohormonal sistem aktivasyonu kardiyak debide düşmeye cevap olarak kan basıncını belirli bir seviyede tutmaya yönelik bir uyum mekanizma olarak düşünülmüştür. Ancak günümüzde nörohormonal sistem aktivasyonu kalp yetersizliği oluşumunda ve ilerlemesinde önemli katkıları bulunan bir mekanizma olarak bilinmektedir. Azalmış kardiyak debisi sonucunda beyin ve kalp gibi hayati organlara kan akımının sağlanabilmesi için sempatik sistem aktivasyonu, renin anjiyotensin aldosteron sistem aktivasyonu ve endotelin düzeyinde artış meydana gelmektedir. Periferik vazokonstriksiyon sonucu iskelet kasına giden kan akımında azalma anaerobik metabolizmayı devreye sokarak laktik asidoz, halsizlik ve yorgunluk gelişmesine neden olmaktadır.

2.1.3.2.1. Otonom Sinir Sistemi Aktivasyonu

Kalp yetersizliğinde arteriyel ve kardiyopulmoner baroreseptörlerin duyarlılığında azalmaya bağlı bu reseptörler aracılığıyla merkezi sinir sistemindeki vazomotor merkeze ulaşan inhibitör afferent yolun aktivitesi azalmaktadır. Buna karşın arteriyel kemoreseptörlerden ve kaslardaki mekanoreseptörlerden gelen eksitator stimulusların aktivitesi artmaktadır. Bu değişiklikler sonucunda sempatik sinir sistem aktivitesi artarken, parasempatik sinir sistem aktivitesi azalmaktadır. Sempatik aktivitenin baskın oluşu, kan basıncının belirli bir seviyede kalmasını ve kalbin atım volümünün hayati organlara yönlendirmesi açısından olumlu bir mekanizma olmasına rağmen, uzun dönemde kalbin yükünü artırarak kalp yetersizliğinin ilerlemesine neden olmaktadır (Şekil 2).



Şekil 2. Kalp yetersizliğinde artmış sempatik sinir sistemi aktivasyonunun etkileri ²⁷

Kalp yetersizliğinin ilerlemesiyle birlikte dolaşımdaki noradrenalin düzeyinde anlamlı derecede artış olmasına rağmen, kardiyak noradrenalin düzeyinde azalma, β reseptörlerin yoğunluğunda azalma (down regülasyon), β reseptörlerin duyarlılığında (desensitizasyon) ve eşleştirilmesinde (uncoupling) azalma ile inhibitör G protein (G_i) aktivitesinde artışa bağlı olarak noradrenaline cevap azalmaktadır.

Artmış sempatik aktivasyonun olumsuz etkileri:

1. Artyükü artırır.
2. Ventriküler aritmileri tetikler.
3. Miyositler üzerine doğrudan toksik etki yapar.
4. Renin anjiyotensin aldosteron sistemini (RAAS) ve diğer nörohormonları aktive eder.

2.1.3.2.2. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS)

Kalp yetersizliğinde kardiyak debinin düşmesine ve artmış sempatik sistem aktivasyonuna bağlı renal kan akımının azalması sonucu böbreklerden renin salınımı artmaktadır. Böbreklerden salınan renin, karaciğerden salınan anjiyotensinojeni anjiyotensin-I'e çevirmekte, anjiyotensin-I ise anjiyotensin dönüştürücü enzim vasıtasıyla anjiyotensin-II'ye dönüşmektedir. Organizmada iyi bilinen iki tip anjiyotensin reseptörü bulunmaktadır. Anjiyotensin; anjiyotensin I (AT-I) reseptörlerine bağlandığında vazokonstriksiyon, hücre büyümesi, ekstraselüler matrikste artış, miyosit apoptozu, noradrenalin ve aldosteron salınımında artışa neden olmaktadır. Anjiyotensin II (AT-II) reseptörlerin aktivasyonu ise AT-I reseptör aktivasyonun tam tersine büyümeyi önleyici, yeniden şekillenmeyi önleyici ve vazodilatasyon gibi etkileri vardır. Bu sistemin aktivasyonu kardiyak debiyi ve kan basıncını belirli bir seviyede tutmaya yönelik bir uyum mekanizma olmasına rağmen, kalbin hem önyükünü hem de artyükünü artırarak uzun dönemde kalp yetersizliği ilerlemesinde kilit rol oynamaktadır.

2.1.3.2.3. Sitokinlerin Aktivasyonu

Sitokinler, enflamasyona cevap olarak başlıca nötrofil, makrofaj ve endotel hücrelerinden sentez edilen proteinler olup, fonksiyonlarına göre proenflamatuvar ve enflamatuvar olarak 2 gruba ayrılırlar. İnterlökin-1 β (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) gibi sitokinler proinflamatuvar sitokinler olarak bilinir ve enflamatuvar değişikliklerin oluşmasında ve patojenin eliminasyonunu sağlayan hızlı bağışıklık cevabın ortaya konmasında rol alırlar. Buna karşılık interlökin-4 (IL-4),

interlökin-10 (IL-10) ve interlökin-13 (IL-13) ise enflamatuvar sitokinlerden olup, immün yanıtı ve bazı sitokinlerin sentezini baskırlar. İnterlökin-8 (IL-8) ise hem enflamatuvar hem de proenflamatuvar özellik göstermektedir. Miyokardiyal iskemi, mekanik yüklenme, enfeksiyöz ajanlar, endotoksinler, otoimmünite ve plazma okside LDL kolesterol düzeyinin artışı sitokinlerin yapımını uyarmaktadır. Özellikle mekanik yüklenme sonucu kalp yetersizliğinde TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi sitokinlerin yapımını artmaktadır. Artan sitokinler miyosit hipertrofisi, apoptozu ve kollajen yapımını uyarak kontraktilitede azalma, kardiyak dilatasyon ve fibrozise neden olmaktadır. Böylece sitokinler hem kalp yetersizliği gelişiminde hem de ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır. Kalp yetersizliğinde interlökin seviyelerinin yüksek olduğu ve kalp yetersizliği derecesiyle paralellik gösterdiği bildirilmiştir.^{28,29} Nörohormonal aktivasyona bağlı düzeyleri yükselen enflamatuvar sitokinler miyokart kasılmasını baskılayıp, kardiyak yeniden şekillenmeye ve apoptoza neden olduğu bildirilmiştir.³⁰ Kardiyak işlevleri olumsuz etkileyen sitokinler IL-1 β , interlökin-2 (IL-2), IL-6, TNF- α ve interferon γ 'dır.

2.1.3.2.4. Natriüretik Peptidler

Natriüretik peptit sistemini atriyal natriüretik peptit (ANP), B tipi natriüretik peptit (BNP), C tipi natriüretik peptit (CNP) ve dendroapsis natriüretik peptit (DNP) olmak üzere 4 natriüretik peptit oluşturmaktadır. Renin anjiyotensin aldosteron sisteminin doğal bir antagonisti olarak çalışan natriüretik peptitlerden ANP atriyal gerilme basıncındaki artış sonucu salınırken, BNP ise sol ventrikül sistolik ve diyastolik işlev bozukluğu, akut koroner sendrom, pulmoner emboli, kapak hastalıkları ve konjenital kalp hastalıkları sonucu salınmaktadır.³¹ Konjestif kalp yetersizliğinin tanısında, tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde, mortalite ve morbiditeyi öngörmede BNP önemli rol oynamaktadır.³² Serum BNP seviyeleri dekompanse kalp yetersizliğinin klinik ciddiyeti ile paralellik göstermekte ve yoğun tedavi sonrası azalmaktadır.³³

2.1.3.2.5. Arginin vazopressin

Arginin vazopressin (AVP) veya diğer adıyla antidiüretik hormon (ADH) serbest su atılımının regülasyonunda rol oynayarak plazma osmolalitesinin sabit tutulmasından sorumlu bir hormondur. V1 reseptörü aracılığıyla vazokonstriksiyona neden olurken V2 reseptör aracılığıyla henle kulpunun çıkan kolunda ve toplayıcı kanaldan su tutucu etki göstermektedir. AVP kalp yetersizliğinde plazma osmolalitesiyle uyumsuz bir şekilde atriyal baroreseptörlerin gerilime duyarlılıklarının azalması sonucu artış göstermektedir.

2.1.3.2.6. Endotelin

Güçlü vazokonstriksiyon etkisi olan endotelinin endotelin-1, endotelin-2 ve endotelin-3 olmak üzere 3 izoformu tanımlanmıştır. 2 ayrı reseptörü tanımlanan endotelinin; miyokart ve vasküler düz kasta bulunan endotelin-A reseptörü vazokonstriksiyon ve pozitif inotrop etkiden sorumluyken, endotelial hücrelerde bulunan endotelin-B reseptörü ise nitrik oksit salınımını uyarmaktadır.

2.1.3.3. Ventrikülde Yeniden Şekillenme (Remodeling)

Etiyoloji ne olursa olsun, kalp yetersizliği sendromuna ve sistolik işlev bozukluğuna neden olan etken miyokart hasarıdır. Miyokart hasarı, hücrelerin protein ekspresyonunda ve organellerin tamir süreçlerinde değişiklikler yaparak miyokart hücrelerinin yapısını fetal fenotipe doğru kaydırır. Bu durum, miyokardın yeniden şekillenmesinde anahtar rolü oynayan miyosit hipertrofisine neden olur. Ağırlıklı olarak fetal proteinleri içeren hipertrofik miyosit, kasılma ve gevşeme kusurları gösterir ve bu da hücre bazında kompensasyon mekanizmalarının başlamasına neden olur. Bu hücrel değişiklikleri yönlendiren, uyaranlar arasında miyositler üzerindeki mekanik zorlanma, nörohormonlar, enflamatuvar sitokinler, reaktif oksijen türleri (süperoksit, nitrikoksit) ve büyüme faktörleri yer alır.³⁴ Bu uyaranlar ayrıca miyosit apoptozuna yol açarak miyokartta daha az kontraktıl birim kalmasına neden olur. Miyositlerde hipertrofi, kalp boşluklarında dilatasyon, intersitisyel fibrozis ve bozulmuş ventriküler geometriyi

içeren anatomik değişiklikler kardiyak yeniden şekillenmenin en belirgin özellikleridir. Miyosit hipertrofisinin başlangıç stimülasyonu mekanik gerilme iken, intersitisyel fibrozisin stimülasyonu ise humoral orijinlidir. Anjiyotensin II ve aldosteronun kültüre edilmiş kardiyak fibroblastlarda kolajen stimülasyonunu artırdığı gösterilmiştir.³⁵ Ventriküler yeniden şekillenme başlangıçta kardiyak debiyi artırmak amacıyla kompensatuar bir mekanizma olarak gelişse de, uzun dönemde kalp yetersizliğinin ilerlemesine neden olmaktadır.³⁶

Özet olarak uyum mekanizmaların olumlu ve olumsuz sonuçları vardır;

Olumlu sonuçlar: Kasılabilirlikte artma

Kalp debisinde artma

Hayati organlara kan akımında artma

Olumsuz sonuçlar: Sıvı ve tuz birikimi (ön ve artyükte artma, ödem)

Taşikardi, miyokart enerji tüketiminde artma

Miyokart hipertrofisi ve/veya dilatasyonu

Miyokart hücre ölümünde artma (Apoptoz)

Aritmiler ve ani ölüm oranında artma

2.1.4. Etiyoloji

Koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve dilate kardiyomiyopati kalp yetersizliğinin sık rastlanan nedenlerindendir. Kalp yetersizliğinin nedenlerini, intrinsik miyokart hastalıkları, kalbin iş yükü artışı, ventrikül doluşunun engellenmesi, iyatrojenik miyokart hasarının gelişmesi ve aritmiler oluşturmaktadır.³⁷

A- İntrinsik miyokart hastalıkları

- İskemik kalp hastalığı
- Miyokardit
- Kardiyomiyopati
- İnfiltratif hastalıklar (Hemokromatozis, amiloidoz, sarkoidozis vb.)

B- Kalbin iş yükü artışı

- Basınç yükü artışı
 - a- Sistemik hipertansiyon

- b- Pulmoner hipertansiyon
- c- Aort veya pulmoner darlığı
- d- Aort koarktasyonu
- e- Hipertrofik kardiyomiyopati
- Volüm yükü artışı (Atım volümü artar)
 - a- Mitral ve aort yetersizliği
 - b- Triküspit yetersizliği
 - c- Konjenital sol-sağ şant
- Yüksek debili kalp yetersizliği
 - a- Tirotoksikoz
 - b- Ağır anemi
 - c- Gebelik
 - d- Arteriyovenöz fistül
 - e- Beriberi
 - f- Paget's hastalığı

C- Ventrikül doluşun engellenmesi

- Kapak akımının engellenmesi: Mitral darlığı, triküspit darlığı
- Miyokart ve perikart kompliyansının azalması
- Konstriktif perikardit, restriktif kardiyomiyopati, kardiyak tamponad, endomiyokardiyal fibroelastozis

D- İyatrojenik miyokart hasarının gelişmesi

- İlaçlar: (Adriamisin, disopiramid vb.)
- Mediyastinal radyoterapi

E- Aritmiler

2.1.5. Kalp Yetersizliği Tanı Yöntemleri

2.1.5.1. Öykü ve Fizik Muayene

Kalp yetersizliği klinik bir tanı olup, öykü ve fizik muayene ile konur. Dikkatlice alınan öykü ve yapılan fizik muayene ile kalp yetersizliği tanısı konulabildiği gibi kalp yetersizliğine neden olabilecek etmenlerin belirlenmesi de mümkün olabilir. Hastalığın

prognozu hakkında önemli bilgiler veren ve yıllardır fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmede kullanılan New York Kalp Birliği (NYHA) sınıflandırması hastanın öyküsüne göre belirlenen bir sınıflandırmadır. Kalp yetersizliğine bağlı gelişen semptom ve fizik muayene bulguları pulmoner konjestiyona, sistemik venöz konjestiyona ve kardiyak debi düşüklüğüne bağlı ortaya çıkmaktadır.

a- Dispne: Solunumun anormal ve rahatsız edici bir his olarak algılanmasıdır. Şiddetine göre:

- **Efor dispnesi:** İstirahatta olmayan ancak egzersiz ile ortaya çıkan nefes darlığı şekli olup kalp yetersizliği hastalarında ilk ve en sık görülen semptomlardan biridir.
- **Paroksizmal noktürnal dispne (PND):** Kalp yetersizliği için daha özgün bir semptomdur. Geceleri uyuduktan 2-4 saat sonra kalbe venöz dönüşün artmasıyla sol ventrikül diyastol sonu basınç yükselmesi sonucu oluşan pulmoner interstisyel ödeme bağlı ortaya çıkar. PND'nin gece olmasının sebepleri:
 1. Sırt üstü yatınca, torasik kan volümü artar ve akciğer interstisyumuna sıvı geçer.
 2. Yatar pozisyonda diyaframa yükselir.
 3. Uykuda sol ventrikülün adrenerjik desteği kalkar.
 4. Solunum merkezi, gece uykuda deprese olur.
- **Ortopne:** Sol ventrikül diyastol sonu basıncın artışıyla pulmoner konjestiyonun gelişmesi ve buna bağlı olarak hastanın sırtüstü yatamaması ve yastık sayısını artırmasıdır.
- **İstirahat dispnesi:** İleri derecede kalp yetersizliğinde kalp atım volümünün azalması, hipoksemi, asidoz ve solunum kaslarının yetersiz perfüzyonu sonucu ortaya çıkar.
- **Pulmoner alveoler ödem:** Sol ventrikül diyastol sonu basıncın, dolayısıyla pulmoner vasküler yataktaki basıncın alveolo-kapiller membran engelini aşması sonucu ortaya çıkar.

b- Gece idrara çıkma (noktüri): Yatma esnasında kalbe daha fazla kan dönüşünün olması, dolayısı ile böbrek kan akımının artması nedeniyle gece idrara çıkma görülebilir.

c- Bitkinlik, yorgunluk ve iştahsızlık: En sık görülen bu semptomlar kalp yetersizliğine özgü değildir. Vücudun metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak kadar kanın

pompalanamamasından dolayı kaslarda laktik asit birikimi, serebral hipoperfüzyon ve endotel hasarlanması bu semptomların gelişmesine neden olur.

d- Nabız: 100 civarında sinüzal taşikardi sıktır. İleri derecede kalp yetersizliğinde nabızın düzenli aralıklarla bir kuvvetli bir zayıf olarak alındığı pulsus alternans saptanabilir. Ancak hastaların büyük bir kısmında atriyal fibrilasyon olduğundan tamamen düzensiz bir nabız da saptanabilir veya nabız ventriküler ektopik atımlar nedeni ile düzensizlik gösterebilir.

e- Üçüncü kalp sesi: Erken diyastolde, ventrikülün hızlı doluş evresinde atriyoventriküler akımın hız ve volümünde artışa bağlı duyulan düşük frekanslı ilave bir sestir. En iyi hasta sol yan pozisyonda yatarken apekte duyulur. Kalp yetersizliğinde yüksek sempatik aktivasyon nedeni ile oluşan taşikardi ile birlikte olduğunda ventriküler galo adını alır ve kalp yetersizliğinin patognomonik bir bulgusunu oluşturur.

f- Kalp büyümesi: Akut olarak gelişen sol kalp yetersizliği dışında sol ventrikülde daima bir miktar büyüme vardır. Palpasyonla tepe vurusunun el kaldırıcı niteliği, sol ventrikül büyümesinin en iyi fizik muayene bulgusudur. Apikal vuru geniş bir alanda alınabilir ve el altında uzun bir süre kalabilir. Tepe vurusu sola ve aşağıya doğru kaymıştır. İnce yapılı kişilerde, hipertiroidi, kansızlık gibi hiperkinetik durumlarda kalp tepe atımı el kaldırıcı olmaktan çok sıçrayıcı tarzdadır.

g- Wheezing: Özellikle primer akciğer hastalıklarında görülen bu semptom kalp yetersizliğinde küçük hava yollarındaki konjestiyonun neden olduğu obstrüksiyon ve zorlu ekspiryumun gelişmesi ile meydana gelir. Bu tablonun oluşması halinde kardiyak astımdan söz edilir.

h- Akciğerde krepitasyon: Akciğerlerde dinlemekle ral alınması artan sol ventrikül diyastol sonu basıncını, pulmoner venöz ve kapiller basınç artışını yani pulmoner konjestiyonu gösterir. Bazallerde alınması tipiktir.

i- Plevral efüzyon: Sol ventrikül diyastol sonu basıncın artışı ve ilerlemiş pulmoner konjestiyonu gösterir. Genellikle sağda görülmesi tipiktir ve hemen hemen daima transüda özelliğindedir.

j- Hepato-juguler reflü: Sağ üst karın bölgesine yapılan yaklaşık 20 saniyelik basınç sırasında, normalde olmayan boyun ven dolgunluğunun gelişmesidir. Karın bölgesinde ve karaciğerde aktif dolaşımda olmayan kanın dolaşıma, hepatik vene, vena cava inferiyora, sağ atriyum, buradan yetersizlik nedeniyle vena cava süperiyora ve juguler

vene geçirilmesi prensibine dayanan bir muayene yöntemidir.

k- Periferik siyanoz, soğuk ekstremiteler: Kardiyak debinin yetersizliğine bağlıdır. Zaman içerisinde ekstremitelerdeki kılarda dökülme görülebilir.

l- Pretibial ödem ve asit: Özellikle ayak ve ayak bileğinde saptanan, bazen yaygın asite neden olan bu bulgu genellikle ilerlemiş konjestif kalp yetersizliğinde görülür.

Öykü ve fizik muayene sonucu elde edilen belirti ve bulgulardan faydalanarak kalp yetersizliği tanısını koymada çeşitli ölçütler kullanılmaktadır. Bu ölçütlerden en sık başvurulana Framingham ölçütleridir (Tablo 2).¹⁹ Fizik muayene bulguları tanıda önemli katkılar sağlamakla beraber duyarlılığının düşük olması nedeniyle şüpheli olgularda tanıya yönelik araştırmada, göğüs radyografisi, ekokardiyografi, elektrokardiyografi, hematolojik ve biyokimyasal testler, kalp kateterizasyonu ve radyonüklid anjiyografi kullanılmaktadır.

Tablo 2. Framingham Ölçütleri ¹⁹

Majör ölçütler	Minor ölçütler
✓ Paroksizmal nokturnal dispne ✓ Boyun ven dolgunluğu ✓ Akut akciğer ödemi ✓ Santral venöz basınç > 16 cmH₂O ✓ S3 galo ✓ Hepatojuguler reflü ✓ Dolaşım zamanı >25 saniye ✓ Raller ✓ Radyografik kalp büyüklüğü	✓ İki taraflı ayak bilek ödemi ✓ Kalp hızı ≥120 atım/dk. ✓ Hepatomegali ✓ Gece öksürüğü ✓ Eforla nefes darlığı ✓ Plevral efüzyon ✓ Vital kapasitede maksimum değer 1/3 oranında azalma
Majör yada minör ölçüt : Tedaviye yanıt olarak 5 günde ≥ 4,5 kg zayıflama	

Kesin konjestif kalp yetersizliği = 2 major ölçüt veya 1 major ve 2 minor ölçüt

2.1.5.2. Göğüs Radyografisi

Kalp yetersizliği tanısından yapılması gereken ilk incelemelerden biridir. Göğüs radyografisi ile değerlendirilen kardiyomegali kalp yetersizliğinin en sık görülen bulgusudur.³⁸ Ancak akut kalp yetersizliği ve diyastolik kalp yetersizliğinde kardiyomegali bulunmayabilir.¹⁷ Kardiyotorasik oranda artış kardiyomegaliye bağlı olabileceği gibi perikardiyal efüzyona bağlı da gelişebilir. Sol kalp yetersizliğinde gelişen ve pulmoner konjestiyonu gösteren bulgular;

- İnterlobar fissürlerde sıvı birikimi
- Kerley B çizgileri
- Fantom tümörü
- Alveolar ödem
- Çoğunlukla bilateral, bazen sağ tarafta lokalize plevral efüzyon

Ayrıca pulmoner konusun belirginleşmesi gelişmiş bir pulmoner hipertansiyonun da habercisi olabilir.

2.1.5. 3. Elektrokardiyografi

Kalp yetersizlikli hastaların çoğunda anormal elektrokardiyografi bulguları görülmektedir. Bunlar geçirilmiş miyokart enfarktüse ait Q dalgaları, dal blokları, sol ventrikül hipertrofisi, atriyal fibrilasyon, ventriküler aritmiler ve özgün olmayan ST-T değişiklikleri olabilir. Normal elektrokardiyografi sol ventrikül sistolik işlev bozukluğunu dışlamada % 90 tanısal değer taşımaktadır.³⁹ Elektrokardiyografide ciddi atriyal ve ventriküler aritmi ile iskemik bulguların saptanması kalp yetersizliği tedavisini yönlendirme açısından büyük önem taşımaktadır.

2.1.5.4. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi, noninvazif ve kolay uygulanabilir bir tetkik olması nedeniyle kalp yetersizliğinin teşhisinde ve takibinde yaygınlığı giderek artan en faydalı laboratuvar incelemesidir. Kalp yetersizliği ile başvuran hastaların ilk değerlendirilmesinde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül boyutları, duvar kalınlıkları ve kapak

işlevlerini değerlendirmek amacıyla iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografi yapılmalıdır.³¹ Değerlendirmenin, yapan hekime göre değişmesi, nispeten pahalı olması ve her merkezde bulunmaması dezavantajları olarak sayılabilir. Ekokardiyografi kalp yetersizliğinin tanısında, nedenin araştırılmasında, eşlik eden durumların saptanmasında ve prognozun değerlendirilmesinde kullanılabilir. Ayrıca sistolik-diyastolik işlev durumu ve tedavinin etkinliği seri ekokardiyografi çalışmalarıyla değerlendirilebilir. Sol ventrikül hipertrofisinin tespitinde elektrokardiyografiden 5-10 kez daha duyarlıdır. Ekokardiyografi, kalp yetersizliğinin ayırıcı tanısında ve özellikle perikard efüzyonu ile kalp tümörlerinin tanınmasında oldukça duyarlı ve sık kullanılan bir yöntemidir.

2.1.5.5. Hematolojik ve Biyokimyasal Testler

Hafif ve orta dereceli kalp yetersizliğinde hematolojik ve biyokimyasal değişkenler genellikle normaldir. Özellikle ileri kalp yetersizliğinde anemi, hipervolemi ve diüretik kullanımına bağlı hiponatremi, yine ilaç kullanımına bağlı hiperkalemi veya hipokalemi, hipomagnezemi, serum üre ve kreatinin değişiklikleri, karaciğer konjestiyonuna bağlı karaciğer enzimlerinde yükselme görülebilir.

Serum tiroid hormon düzeyi, yüksek debili kalp yetersizliğine neden olabilen hipertiroidi ve perikardiyal efüzyona neden olabilen hipotiroidi açısından incelenebilir. Akut alevlenme ve dekompanseasyon durumlarında C-reaktif protein (CRP) ve fibrinojen gibi akut faz reaktanların, BNP, TNF- α ve interleokinler gibi nörohormonal aktivasyon belirteçlerin kan düzeyleri, hastaların tedavi stratejilerinin seçiminde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde rol oynayan önemli biyokimyasal değişkenlerdir. Kalp yetersizliğinde BNP'nin normal sınırlarda olması kalp yetersizliğini büyük oranda dışlamaktadır (% 90'dan daha fazla).³² Norepinefrin, anjiyotensin II ve AVP damar duvarından endotelin salınımını artırır. Endotelin ise vazokonstrüksiyona sebep olur ve konjestif kalp yetersizliğinde kötü prognozla ilişkilidir (Tablo 3).

Tablo 3. Kalp yetersizliğinde plazma seviyeleri yükselen nöroendokrin hormonlar

Norepinefrin	Endotelin
Epinefrin	B-Endorfin
Renin aktivitesi	Kalsitonin geni ile ilgili peptit
Anjiyotensin II	Growth hormon
Aldosteron	Kortizol
Arginin vazopressin	TNF-alfa
Nöropeptit Y	Nörokinin A
Vazoaktif intestinal peptit	Substans P
Prostaglandinler	Adrenomedüllin
Atriyal natriüretik peptit	BNP ve NT-proBNP
Interlökin-1	Interlökin-6

2.1.5.6. Kalp Kateterizasyonu ve Anjiyografi

Kalp kateterizasyonu ve anjiyografi, girişimsel olması, uzun zaman alması , kolay uygulanabilir olmaması, radyasyon riski ve pahalı bir yöntem olması nedeniyle kalp yetersizliği tanısında sık tercih edilmemektedir. Kalp yetmezliği tanısı için düşünülecek ilk yöntemlerden değildir, ancak temelindeki kalp hastalıklarının aydınlatılmasında yardımcı olabilir. Diğer yöntemlerle sol ventrikül işlev bozukluğunun nedeni saptanamazsa koroner anjiyografiye başvurulabilir. Bazı kalp içi basınçların ölçümü ve duvar hareketlerinin değerlendirilmesi gibi konularda yararlanılabilir.

2.1.6. Kalp Yetersizliğini Artıran Etmenler

Kronik kalp yetersizliği olan hastaların çoğu uzun süre uyum mekanizmaların etkisiyle semptomsuz kalabilir. Genellikle araya giren bir neden kalbin işini artırarak kalp yetersizliğinin dekompanse hale gelmesine olur. Dekompanse kalp yetersizliği olan hastaların en az yarısında kalbin iş yükünü artıran tetikleyici bir veya birkaç etmen bulunabilir. Kalp yetersizliği olan her hastada aşağıdaki etmenler aranmalıdır.³⁷

1. Aritmi (taşiaritmiler, kalp blokları)

2. Pulmoner enfeksiyon
3. Pulmoner emboli
4. Enfektif endokardit
5. Miyokart enfarktüsü
8. Romatizmal kardit
7. Hipertansiyon
8. Arterio-venöz fistül
9. Hipertiroidi, hipotiroidi
10. Paget's hastalığı
11. Beriberi
12. Anemi (Hb< % 7g/dl)
13. Polisitemi
14. Gebelik (özellikle 2.trimester)
15. Emosyonel stres
16. Aşırı sıcak ve nemli çevre
17. Aşırı tuz alımı
18. Sıvı yüklenmesi
19. Kortikosteroid uygulanması
20. Digital ve diüretik tedavinin kesilmesi
21. Kardiyodepressan ilaçlar
23. Alkolizm

2.1.7. Kalp Yetersizliğinde Artmış Mortaliteyi Gösteren Etmenler

A- Klinik etmenler: Erkek cinsiyet, koroner arter hastalığı varlığı, yüksek NYHA fonksiyonel sınıfı, yüksek istirahat kalp hızı, düşük egzersiz kapasitesi, düşük sistolik arteriyel basınç, daralmış nabız basıncı, persistan S3 varlığı, Cheyne-Stokes solunumu, kardiyak kaşeksi, istirahatta kullanılan oksijen miktarında azalma.

B- Hemodinamik etmenler: Düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, düşük sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, düşük sol ventrikül sistolik basıncı, düşük ortalama arteriyel basınç, düşük egzersiz kardiyak atım volümü, düşük kardiyak indeks, yüksek

sol ventrikül dolum basıncı, yüksek sağ atriyal basınç, yüksek sistemik vasküler rezistans.

C- Biyokimyasal etmenler: Artmış plazma norepinefrin, renin, arginin vazopressin, ANP, BNP, NT proBNP, endotelin-1, IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α ve azalmış serum sodyum, magnezyum, potasyum ve total potasyum deposu.

D- Elektrofizyolojik etmenler: Sık ventriküler ekstrasistol varlığı, sürekli veya sürekli olmayan ventriküler taşikardi ve atriyal fibrilasyon varlığı.

2.1.8. Kalp Yetersizliği Evreleri

Kalp yetersizliğinin en temel bulgusu, fonksiyonel kapasitenin bozulmasına neden olan egzersiz toleransında azalmadır.⁴⁰ Kalp yetersizliği yönetiminde en önemli belirleyici olan fonksiyonel kapasitenin belirlenmesinde çeşitli yöntemler kullanılmaktadır.³¹ Ucuz, kolay ve pratik olması nedeniyle fonksiyonel kapasitenin belirlenmesinde en yaygın yöntem olarak NYHA fonksiyonel sınıflandırması kullanılmaktadır (Tablo 4).³¹

Tablo 4. New York Kalp Birliğinin (NYHA) fonksiyonel kapasite sınıflandırması⁴¹

I	Kalp hastalığı olan ancak hastalığın fiziksel aktiviteyi kısıtlamadığı hastalar. Olağan fiziksel aktivitede hiç bir semptom yok.
II	Fiziksel aktiviteyi hafif olarak kısıtlayan kalp hastalığı olan hastalar. Bu hastalar istirahatta rahattırlar. Olağan fiziksel aktiviteler yorgunluk, çarpıntı, dispne veya anjinal ağrıya yol açar.
III	Fiziksel aktiviteyi belirgin olarak kısıtlayan kalp hastalığı olan hastalar. Bu hastalar istirahatta rahattırlar. Olağan fiziksel aktiviteden daha hafif aktiviteler yorgunluk, çarpıntı, dispne veya anjinal ağrıya yol açar.
IV	Hiç bir fiziksel aktivitenin rahatsızlık duyulmadan gerçekleştirilmemesine neden olan kalp hastalığı bulunan hastalar. Kalp yetersizliğinin veya anjinal sendromun belirtileri istirahatta bile olabilmektedir. Herhangi bir fiziksel aktiviteye girildiğinde rahatsızlık artar.

Yakın zamanda Amerika Kardiyoloji Koleji ve Amerika Kalp Cemiyeti (ACC/AHA) tarafından yayınlanan ve büyük ölçüde hastaların kliniğine dayalı olan kalp yetersizliği evrelendirmesi klinik olarak daha kullanışlı görülmektedir (Tablo 5). Hastalar genelde bu evrelendirmede ileriye doğru gidiş gösterebilir de bazen D'den C'ye gerileme görülebilir.²⁰

Tablo 5. ACC/ AHA Kalp yetersizliği sınıflandırma sistemi²⁰

Evre	Tanım	Örnek
A	Kalp yapılarında saptanan bir anormallik olmamasına rağmen kalp yetersizliği gelişimi için yüksek riskli olan hastalar	Sistemik hipertansiyon, kardiyotoksik ajan kullanımı, koroner arter hastalığı, alkol kullanımı
B	Kalp yetersizliği gelişimi için yüksek risk taşıyan yapısal anormallik gelişen ancak kalp yetersizliği semptom ve bulguları gelişmeyen hastalar	Asemptomatik kapak hastalığı, kardiyak hipertrofi-fibrozis, kardiyak dilatasyon ve hipokontraktilite, eski miyokart enfarktüsü
C	Altta yatan yapısal kalp hastalığı ile beraber geçmişte veya o an kalp yetersizliği semptomları olan hastalar	Dispne veya egzersiz intoleransı olan hastalar, asemptomatik olup geçmiş semptomları için kalp yetersizliği tedavisi alan hastalar
D	İleri yapısal kalp hastalığı olan ve maksimal medikal tedaviye rağmen istirahatta dahi kalp yetersizliği semptomları olan hastalar	Sık-sık hastaneye yatan veya güvenli biçimde taburcu edilemeyen hastalar, transplantasyon adayları, yardımcı kalp cihazları olanlar

2.1.9. Kalp Yetersizliği Sınıflaması

Sebepler ve sonuç ilişkisine dayanarak kalp yetersizliği çeşitli başlıklar altında toplanabilir.⁴²

1. Sağ/Sol
2. Akut/Kronik
3. Düşük debili/Yüksek debili
4. Sistolik/Diyastolik
5. İskemik/İskemik olmayan kalp yetersizliği

2.1.9.1. Sağ /Sol Kalp Yetersizliği

Sağ taraf kalp yetersizliği genellikle sol taraf kalp yetersizliğini takip eder. Akciğer venlerinde ve kapillerlerinde konjestiyon ve yüksek basınca bağlı semptomlar ve plevral efüzyon öncelikli olarak sol kalp yetersizliği ile ilişkiliyken, boyun ven dolgunluğu, pretibial ödem, hepatomegali ve asit daha çok sağ kalp yetersizliği sonucu ortaya çıkmaktadır. Hem sağ hem de sol ventrikül yetersizlik bulgularının varlığı ise konjestif kalp yetersizliği olarak tanımlanmaktadır. Azalmış kardiyak atım volümü glomerüler filtrasyon hızını azaltarak renin anjiyotensin aldosteron sisteminin aktivasyonuna neden olmaktadır. Ayrıca venöz konjestiyon ve azalmış kan akımı nedeniyle oluşan hepatik yetersizlik, aldosteron metabolizmasını etkileyerek aldosteronun daha da artmasına neden olur. Sonuçta artmış su ve tuz tutulumuna bağlı yetersizlik tablosu daha da kötüleşmektedir.

2.1.9.2. Akut/Kronik Kalp Yetersizliği

Kalp yetersizliğine ait semptom ve klinik bulguların ortaya çıkması ve şiddeti, dengeleyici mekanizmaların gelişebilmesi için yeterli zamanın varlığına dayanır. Örneğin öncesinde tamamen normal olan bir kişide aniden gelişen anatomik veya fonksiyonel bir patoloji (miyokart enfarktüsü, yüksek ventrikül yanıtı taşıaritmisi,

enfektif endokardite sekonder gelişen kapak rüptürü) kardiyak atım volümünü azaltarak kalp yetersizliğinden kaynaklanan semptom ve bulguların ani olarak ortaya çıkmasına neden olabilir. Ancak aynı olaylar zaman içinde gerçekleştiğinde nörohormonal aktivasyon ve kardiyak remodeling gibi birçok dengeleyici mekanizmaların devreye girmesiyle düşük kardiyak atım volümü ve anatomik anomali uzun süre tolere edilebilecektir.

2.1.9.3. Düşük/Yüksek Debili Kalp Yetersizliği

Düşük debili kalp yetersizliği hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kardiyomiyopati gibi birçok kardiyovasküler hastalık sonucu oluşan kalp yetersizliğinin sık rastlanan şeklidir. Yüksek debili kalp yetersizliği ise tirotoksikoz, arteriovenöz fistül, anemi, Beriberi ve Paget's hastalığı gibi hiperkinetik durumlarda ortaya çıkmaktadır (Tablo 6). Soğuk ve siyanotik ekstremitelerle karakterize düşük atımlı kalp yetersizliğinde nabız basıncı daralmıştır ve arter-ven oksijen saturasyon farkı artmıştır. Yüksek debili kalp yetersizliğinde ise düşük debili kalp yetersizliğinden farklı olarak vazodilatasyona bağlı ekstremiteler genellikle sıcak ve kızarıktır, nabız basıncı genişlemiştir ve arter-ven oksijen saturasyon farkı normaldir. Kardiyak indeks genelde normal olsa da vücudun artan oksijen ihtiyacını karşılamakta yetersiz kalmaktadır.

Tablo 6. Yüksek debili kalp yetersizliğinin nedenleri

Anemi	Fibröz displazi
Gebelik	Kaposi sarkom
Hipertiroidi	Polisitemia vera
Beriberi hastalığı	Karaciğer hastalığı
Paget's hastalığı	Karsinoid sendrom
Arteriovenöz fistül	Çevresel aşırı sıcaklar

2.1.9.4. Sistolik/Diyastolik Kalp Yetersizliği

Kalp yetersizliği, kalbin pompa işlevini etkileyen sistolik veya doluşunu etkileyen diyastolik işlevlerinde bozulma sonucu meydana gelebilir. Kalbin pompa işlevinde bozulma sonucu ortaya çıkan yetersizlik tablosu sistolik kalp yetersizliği olarak tanımlanmaktadır. Diyastolik kalp yetersizliği ise ventrikülün ge şemesinde bozulmaya bağlı yetersizlik semptom ve bulguların ortaya çıkmasıdır. Bu durum geçici olarak miyokart iskemisi sonucu veya kalıcı olarak ventriküler hipertrofi, depo hastalıkları veya restriktif kardiyomiyopatide görülebilir. Sistolik kalp yetersizliğinde semptom ve klinik bulgular önyük- arty k uygunsuzluğuna ve su-tuz tutulumuna bağlıyken, diyastolik kalp yetersizliğinde ise semptom ve klinik bulgular artmış diyastol sonu basıncın pulmoner vasküler yatağa yansıması sonucu gelişen pulmoner konjestiyona bağlıdır. Kalp yetersizliklerin büyük bir kısmında sistolik işlev bozukluğuna rastlansa da, olguların 1/3'ünde sadece diyastolik işlev bozukluğu görülmektedir.¹⁵ Sistolik ve diyastolik kalp yetersizliği ayrımı tedavilerindeki farklı yaklaşımlar nedeniyle önemlidir (Tablo 7). Özellikle minimal sistolik işlev bozukluğu ile diyastolik işlev bozukluğunun da birlikte bulunduğu durumlarda tedavi önde gelen patoloji üzerinde yoğunlaşmalıdır.

Tablo 7. Sistolik ve diyastolik kalp yetersizliğinin ayrırcı  zellikleri

Sistolik kalp yetersizliği	Diyastolik kalp yetersizliği
Dilate, büyük kalp	Küçük kalp duvarları kalınlaşmış
Normal veya düşük kan basıncı	Yüksek kan basıncı
Erkeklerde daha sık	Kadınlarda daha sık
Düşük ejeksiyon fraksiyonu	Normal veya iyi ejeksiyon fraksiyonu
S3 galo	S4 galo
Ekokardiyografide sistolik ve diyastolik işlev bozukluğu	Ekokardiyografide diyastolik işlev bozukluğu
Kötü prognoz	�yi prognoz
Miyokart iskemisinin rolü kısmi	Miyokart iskemisi genellikle var

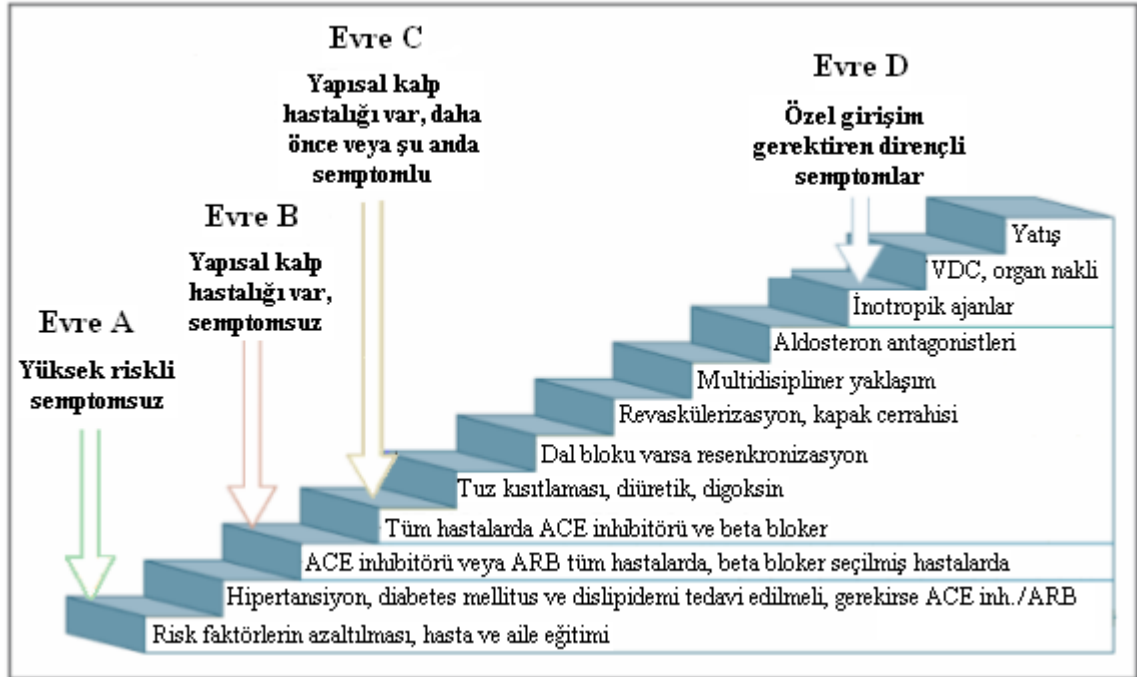
2.1.9.5. İskemik/İskemik Olmayan Kalp Yetersizliği

Koroner arter hastalığı toplumda kalp yetersizliğinin en sık sebebidir. En önemli mekanizma miyokart enfarktüsü sonucu oluşan nekrotik, stunned ve hiberne miyokart varlığıdır. Nekrotik miyokardın aksine stunned ve hiberne miyokart canlılığını korumakta ancak işlevsel değildir. Stunned miyokartta geçici iskemi sonrası reperfüzyon hasarına bağlı geri dönüşümlü kasılabilme işlev bozukluğu mevcuttur. Hiberne miyokartta miyositler revaskülerizasyon sağlanamadığı sürece kasılma işlevine aktif olarak katılmazlar, sadece canlılığını korumaya çalışırlar. Stres ekokardiyografi, pozitron emisyon tomografi, miyokart perfüzyon sintigrafisi canlılık tanısında yardımcı tetkiklerdir. Diğer bir mekanizma miyokart enfarktüsü sonrası nörohormonal aktivasyon ve olumsuz yeniden biçimlenme sonucu gelişen iskemik kardiyomiyopati'dir. İskemik kardiyomiyopati genelde büyük epikardiyal koroner damarların aterosklerotik daralması ile ilgilidir. Ancak diyabetik hastalarda olduğu gibi diffüz küçük damar hastalığı da iskemiye yol açarak miyokart işlev bozukluğuna neden olabilir. İskemik ve iskemik olmayan kalp yetersizliği tedavideki farklılıklar açısından birbirlerinden ayrılmalıdır. İskemik kalp yetersizliğinde sıklıkla geçirilmiş miyokart enfarktüs öyküsü, göğüs ağrısı ve enfarktüsün elektrokardiyografik, ekokardiyografik ve anjiyografik bulguları tespit edilir.

2.1.10. Kalp Yetersizliğinin Tedavisi

Son yıllarda kalp yetersizliğinin fizyopatolojisindeki gelişmeler, tedavi stratejilerinde önemli değişikliklere neden olmuştur. Geleneksel diüretik, vazodilatatör ve inotropik ilaçlarla tedavi fonksiyonel durum ve semptomlarda düzelme meydana getirmekle birlikte uzun dönemde mortaliteyi azaltmamıştır.⁵ Buna karşılık, kalp yetersizliğinde aktive olan nörohormonal sistemin beta bloker, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve aldosteron antagonistleri gibi ilaçlarla baskılanması morbidite ve mortalitede önemli oranda azalmaya neden olmuştur.⁴³ Genellikle evrelerine göre belirlenen kalp yetersizliği tedavisinde farmakolojik yaklaşımlar yanında farmakolojik olmayan yaklaşımlar da oldukça önem taşımaktadır (Şekil 3).⁴⁴

Kalp yetersizliği tedavisindeki amaç ölüm riskini azaltmak, semptomları düzelterek yaşam kalitesini artırmak ve yeniden hastaneye yatışı önlemek olmalıdır.



Şekil 3. Kalp yetersizliği evrelerine göre tedavi yaklaşımı,⁴⁴ VDC: ventrikül destek cihazı

2.1.11. Kalp Yetersizliği Tedavisinde Temel Prensipler

- 1- Önyükü azaltmak;
 - Diyet (tuz ve sıvı kısıtlaması, vb.)
 - Diüretikler
 - Venodilatatörler
- 2- Artyükü azaltmak
 - Arteryel vazodilatatörler
 - ACE inhibitörleri
 - AT-II reseptör blokerleri
- 3- Kasılabilirliği artırmak
 - Digoksin

- Dopamin
- Milrinon
- Amrinon
- Dobutamin
- Levosimendan
- 4- Kardiyak aritmilerin tedavisi
 - Antiaritmik ajanlar
 - Pacemaker

2.1.12. Kalp Yetersizliğı Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Diüretikler	Tiyazidler Loop diüretikleri Potasyum tutucu ajanlar
Renin-anjiyotensin-aldosteron sistem inhibitörleri	ACE inhibitörleri AT reseptör blokerleri Aldosteron antagonistleri
Beta adrenerjik reseptör blokerleri	Kardiyoselektif beta blokerler Nonselektif beta blokerler
Dijital glikozitleri	Digoksin Digitoksin
Vazodilatörler	İnorganik nitratlar Sodyum nitroprussid
Natriüretik peptitler	Nesiritid
İntravenöz pozitif inotropik ajanlar	Dobutamin Fosfodiesteraz inhibitörleri Dopamin Levosimendan
Sitokin inhibitörleri	Endotelin antagonistleri Nötral endopeptidaz inhibitörleri TNF-alfa inhibitörleri
Ek tedavi	Antitrombotik ajanlar Antiaritmik ilaçlar

2.2. Akut Kalp Yetersizliği

Akut kalp yetersizliği, sistolik veya diyastolik işlev bozukluğuna, aritmilere yada 6ny6k-arty6k uyumsuzluğuna bağlı kalp yetersizliği semptom ve bulgularının ani olarak ortaya çıkmasıdır.² Amerika Birleşik Devletleri'nde hastaneye yatış nedenlerinin başında gelen kalp yetersizliği, Avrupa'da hastaneye yatış nedenlerinin kadınlarda % 4,7'sini erkeklerde ise % 5,1'ini oluşturmakta ve sıklığı yaşa bağlı olarak artmaktadır.^{2,23} Bu yatışların bir kısmı yeni gelişen Akut kalp yetersizliğine bağlı iken, b6y6k bir kısmı dekompanse kalp yetersizliğine bağlı bulunmuştur.² Akut kalp yetersizliği rastlanma sıklığının y6ksek olması dışında oldukça 6nemli morbidite ve mortalite oranlarına sahiptir.¹ Yapılan çok merkezli randomize bir çalışmada dekompanse kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatan hastalarda 60 g6nl6k mortalite % 9,6 olarak bulunmuştur.⁴⁶

Akut kalp yetersizliği tanısı semptom ve klinik bulgulara dayalı olup, EKG, g6đ6s grafisi, EKO, BNP ve NT-proBNP destekleyici tanısals testler olarak kullanılabilir (Tablo 8). BNP/NT-proBNP tanıdan çok, d6ř6k d6zeylerde saptandığında çok hassas bir dışlama 6l6t6d6r. Ayrıca prognoz belirlemede ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yararlanılabilir.

Tablo 8. BNP ve NT-proBNP 6zellikleri⁴⁷

6zellik	BNP	NT-proBNP
Aktif hormon	Evet	İnaktif peptit
Yarılanma 6mr6	20 dk	120 dk
Yaşla artış	+	++++
Hasta başı tetkik imkanı	var	yok
Serum d6zeyi ve kalp yetersizliği	<100 pg/ml: yok 100-500 pg/ml: muhtemel > 500 pg/ml: kesin	< 75 yaş için >125 pg/ml ≥ 75 yaş için > 450 pg/ml ≥ 75 yaş için 125-450 pg/ml tanı değer yok

Koroner kalp hastalığı özellikle yaşlı nüfusta akut kalp yetersizliği nedenlerinin % 60-70'ini oluştururken,^{45,46} genç olgularda ise genellikle dilate kardiyomiyopati, miyokardit, aritmi, konjenital veya kalp kapak hastalığı gibi nedenler ön plana çıkmaktadır (Tablo 9).²

Tablo 9. Akut kalp yetersizliği nedenleri

A. Kardiyak nedenler
1. Kronik kalp yetersizliğinin dekompanseasyonu
2. Akut koroner sendromlar
3. Hipertansif kriz
4. Akut aritmi
5. Kalp kapak yetersizlikleri (endokardit, korda yırtılması, var olan kapak hastalığının kötüleşmesi)
6. Ciddi aort darlığı
7. Akut ciddi Miyokardit
8. Kardiyak tamponad
9. Aort diseksiyonu
10. Postpartum kardiyomiyopati
B. Kalp dışı nedenler
1. Hastanın tedaviye uyumsuzluğu
2. Sıvı yüklenmesi
3. Enfeksiyonlar
4. Ciddi beyin hasarı
5. Büyük cerrahi girişim sonrası
6. Böbrek işlevlerinde bozulma
7. Astım
8. Alkol alımı
9. Feokromasitoma
C. Yüksek debili sendromlar
1. Septisemi
2. Tirotoksikoz krizi
3. Anemi
4. Şant sendromları

Akut kalp yetersizliği tanısı konduktan sonra ciddiyetinin değerlendirilmesinde Killip sınıflaması, Forrester sınıflaması ve klinik ciddiyete göre yapılan sınıflama yöntemleri kullanılmaktadır (Tablo 10-12). İlk iki sınıflama akut miyokart enfarktüsü sonrası gelişen Akut kalp yetersizliği ciddiyetinin değerlendirilmesinde kullanılırken, üçüncü sınıflama ise akut miyokart enfarktüs hastalarına özgül değildir.

Killip ve Forrester sınıflaması hastanın yaşından, cinsiyetinden ve MI lokalizasyonundan bağımsız olarak hastane içi mortaliteyi belirlediği için günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır.⁴⁸ Akut kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatan hastaların büyük bir kısmında sol ventrikül doluş basıncının artışına dolayısıyla pulmoner konjestiyona bağlı olarak ortopne ve istirahat dispnesi saptanırken, periferik dolaşımın normal olduğu görülmektedir.² Hastaların önemli bir kısmında hem sol ventrikül doluş basıncında artış hem de azalmış kardiyak debi ve belirgin vazokonstriksiyona bağlı olarak periferik dolaşım bozukluğu saptanmaktadır.² Yaş ve soğuk olarak adlandırılan bu grup yoğun tedavi gerektirmektedir. Bu grup hastalar konjestiyon ve düşük perfüzyon bulgu ve semptomlarıyla karşımıza çıkmaktadır (Şekil 4). Yapılan bir çalışmada 4 hemodinamik grup arasında mortalitede anlamlı fark saptanmamasına rağmen, konjestiyonun daha az olduğu grupta prognozun daha iyi olduğu bildirilmiştir.⁴⁹

Tablo10. Killip sınıflaması⁴⁸

Killip sınıfı	Özellikler
Killip I	Kardiyak dekompanseasyonun klinik belirtisi (S3, yaş ral) yok
Killip II	Akciğerlerin yarısında yaş ral var, S3 olabilir
Killip III	Ciddi kalp yetersizliği, tüm akciğer alanlarında yaş raller
Killip IV	Kardiyojenik şok

Tablo 11. Forrester sınıflaması⁴⁸

Forrester sınıfı	Özellikler
Grup I	Pulmoner konjestiyon ve periferik hipoperfüzyon yok, PCWP < 18 mm Hg ve Kİ $\geq 2,2$ L/dk/m ²
Grup II	Pulmoner konjestiyon var ve periferik hipoperfüzyon yok PCWP ≥ 18 mm Hg ve Kİ $\geq 2,2$ L/dk/m ²
Grup III	Pulmoner konjestiyon yok ve periferik hipoperfüzyon var PCWP < 18 mm Hg ve Kİ < 2,2 L/dk/m ²
Grup IV	Pulmoner konjestiyon ve periferik hipoperfüzyon var PCWP ≥ 18 mm Hg ve Kİ < 2,2 L/dk/m ²

PCWP : Pulmoner kapiller uç basıncı

Kİ: Kardiyak indeks

Konjestiyon

Ödem

Raller

Hepatomegali

Juguler venöz basınç ↑

Ortopne/istirahat dispnesi

Sistolik pulmoner arter basınç ↑

Düşük perfüzyon

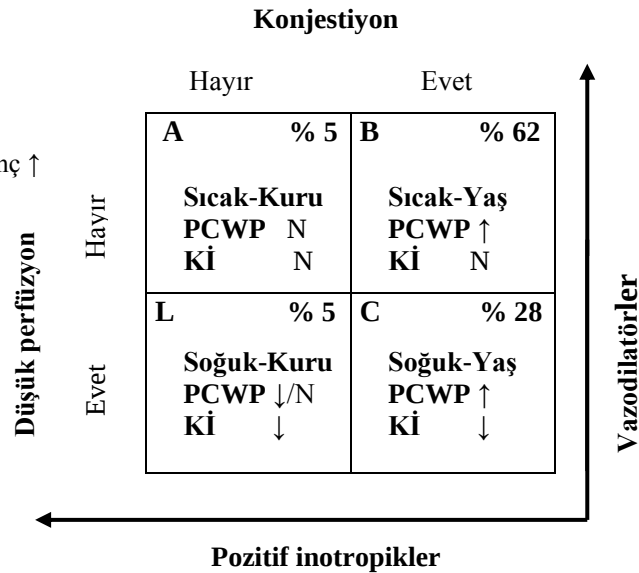
Uykuya eğilim

Dar nabız basıncı

Soğuk ekstremiteler

Renal disfonksiyon, Na ↓

ACE inh. ile hipotansiyon



Şekil 4. Akut kalp yetersizlikli hastalarda hastalık ciddiyetine göre sınıflama ve görülme sıklığı⁴⁷
PCWP=Pulmoner kapiller uç basıncı, Kİ=Kardiyak indeks, N=Normal

Tablo 12. Klinik ciddiyete göre kalp yetersizliği sınıflaması⁴⁷

Sınıf I	Grup A	Sıcak ve kuru
Sınıf II	Grup B	Sıcak ve yaş
Sınıf III	Grup L	Soğuk ve kuru
Sınıf IV	Grup C	Soğuk ve yaş

Akut kalp yetersizliğinde tanısal çalışmalarla beraber altta yatan hastalık ve kolaylaştırıcı etkenler göz önünde bulundurularak sebep ne olursa olsun ampirik tedavi başlanmalıdır. Tedavide öncelikle semptomların giderilmesi, organ perfüzyonunun düzeltilmesi ve hemodinamik stabilizasyonunun sağlanması gerekmektedir (Tablo 13). Daha sonra yoğun bakım ünitesi ve hastanede kalış süresinin kısaltılmasına yönelik girişimler planlanmalıdır. Uzun dönemde de hastaneye tekrar yatış gereksinimini azaltacak ve sağkalıma olumlu katkı yapacak tedavi stratejileri izlenmelidir.⁵⁰

2.2.1. Akut Kalp Yetersizliği Tedavisindeki Temel Mekanizmalar

1. Pulmoner konjestiyonun azaltılması (önyükün azaltılması ve oksijenizasyonun düzeltilmesi)
2. Sistemik vasküler direncin azaltılması (artyükün azaltılması)
3. Miyokart kontraksiyonun düzeltilmesi (pozitif inotropik ilaçların kullanılması)
4. Miyokart diyastolik işlevinin düzeltilmesi
5. Yeterli sistemik arteriyel perfüzyonun sağlanması

Tablo 13. Akut kalp yetersizliğinde tedavi amaçları⁴⁷

<u>Klinik</u> - Semptomların düzeltilmesi - Vücut ağırlığının azaltılması (diürez) - Oksijenizasyonun artırılması <u>Hemodinami</u> - PCWP'nin düşürülmesi (<18 mm Hg) - Kİ'nin yükseltilmesi	<u>Laboratuvar</u> - Kan şekeri ve elektrolitlerin normalizasyonu - Kan üre azotu ve kreatinin düzeyinin düşürülmesi - Plazma BNP düzeyinin düşürülmesi <u>Prognoz</u> - Mortalitenin düşürülmesi - Hastanede kalış süresinin kısaltılması - Hastaneye tekrar başvuru süresinin uzatılması
---	---

PCWP: Pulmoner kapiller uç basıncı

Kİ: Kardiyak indeks

2.2.2. Akut Kalp Yetersizliği Tedavisinde İnvazif Monitorizasyon

Arteriyel basınç monitorizasyonu; Kan basıncını yakından takip etmek ve seri kan gazı alımları için, Swan-Ganz kateter ise hemodinamik olarak stabil olmayan, konjestiyon ve hipoperfüzyon bulgularının birlikte bulunduğu hastalarda sıvı yüklemesi ve pozitif inotrop tedavinin yönlendirilmesi için kullanılır.

2.2.3. Akut Kalp Yetersizliği Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Akut kalp yetersizliği tedavisinde diüretikler, vazodilatörler ve pozitif inotropolar en sık kullanılan ilaçlardır.

A- Morfin:

Akut kalp yetersizliğinin erken döneminde nefes darlığını giderme amacıyla intra venöz bolus şeklinde 3 mg ve gerekirse tekrarlayan dozlarda kullanılabilir. Morfin venöдилatasyon, hafif arteriyel dilatasyon ve kalp hızını azaltarak semptomların düzeltilmesinde katkı sağlayabilir.⁴⁷

B- Diüretikler:

Akut kalp yetersizliğinde pulmoner konjestiyona bağlı gelişen nefes darlığı diüretik kullanımı ile hızlı düzelme göstermekte ve egzersiz toleransını artırmaktadır.⁵¹ Diüretikler sıvı, sodyum klorür ve diğer iyonların atılımını kolaylaştırarak idrar volümünü artırır. Böylece özellikle hücre dışı sıvı volümünde olmak üzere total vücut sıvısı ve sodyum miktarında azalma yaparak ventriküllerin doluş basınçlarında azalmaya, periferik ve pulmoner konjestiyonda gerilemeye yol açarlar.⁵² İntravenöz verilen loop diüretikleri (furosemid, bumetanid, torasemid) erken dönemde (3-5 dk.) vazodilatör etkileri ile sağ atriyum basıncını, pulmoner uç basıncını ve pulmoner direnci düşürerek yararlı etki göstermektedir.⁵³ Yükleme dozunu takiben loop diüretiklerin infüzyon şeklinde uygulanmasının daha etkili olduğu gösterilmiştir.⁵⁴ Daha iyi diürez sağlanabilmesi için yüksek dozda loop diüretikleri kullanmak yerine, loop diüretiklerin tiyazid grubu diüretikler, spironolakton, nitrat, dopamin veya dobutamin ile kombine edilerek kullanılması önerilmektedir.^{55,56} Yoğun diüretik kullanımı sırasında sodyum, potasyum ve magnezyum düzeyleriyle böbrek işlevleri yakından izlenmelidir.

Günlük oral iki kez 160 mg veya intravenöz furosemid için iki kez 80 mg alınmasına rağmen sıvı tutulumu devam ediyorsa diüretiğe karşı direnç gelişmiş demektir. Bu durumda;

1. Sıvı ve tuz kısıtlanması (1,5-2 L sıvı/gün, 2-3 gr tuz/gün)
2. Hipovoleminin dışlanması
3. Oral kullanımdan intravenöz kullanıma geçilmesi
4. Tiyazid ve/veya spironolaktonun loop diüretiklerine kombine edilmesi
5. Tedaviye dopamin (3 µg/kg/dk) veya dobutaminin (3 µg/kg/dk) eklenmesi
6. ACE inh. dozunun azaltılması
7. Ultrafiltrasyon veya diyaliz planlanmalıdır.

C- Vazodilatör Ajanlar:

Bu grup ilaçlar ön ve artyükü azaltmak için uygun kan basıncına sahip, diürezi kısıtlı ve konjestiyon bulguları olan akut kalp yetersizlikli hastalarında ilk seçilecek ilaçlardır.

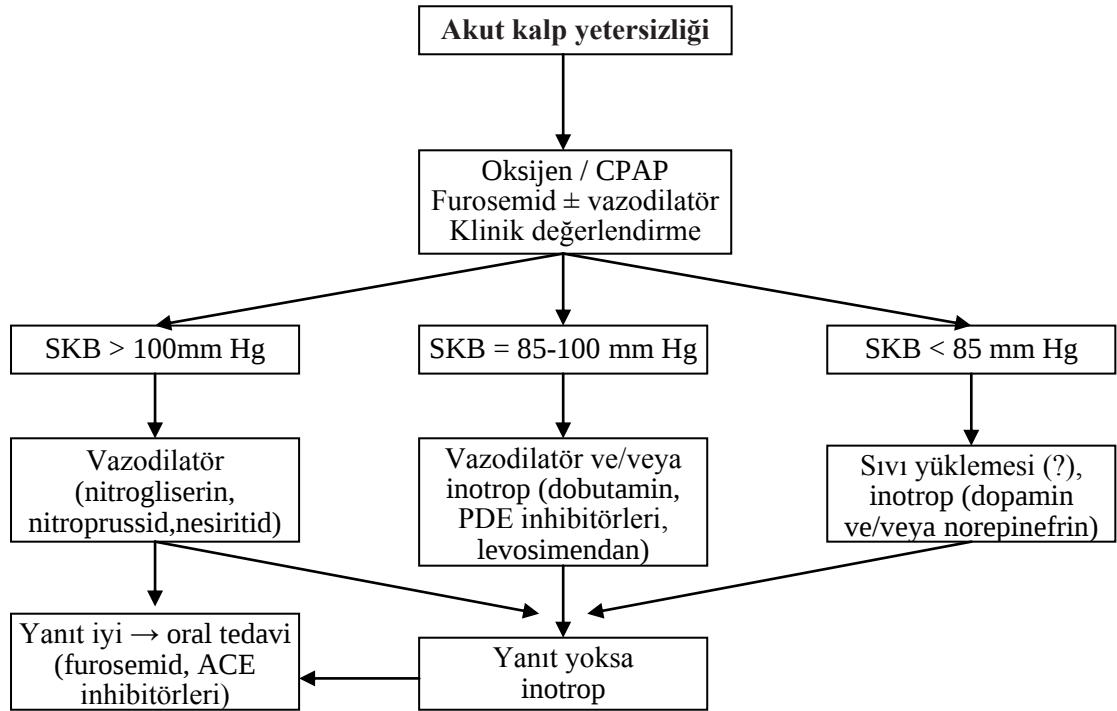
a- Nitratlar: Özellikle koroner arter hastalığı temelinde gelişen akut kalp yetersizliğinde oldukça etkili ilaçlardır. Düşük dozlarda sadece venodilatasyonu uyarırken, yüksek dozlarda arteriyel dilatasyonu da sağlarlar. Yapılan çalışmalarda tolere edilebilen yüksek doz nitratların düşük doz furosemid ile kombinasyonunun yüksek doz furosemid kullanımında daha yararlı olduğu gösterilmiştir.⁵⁷ En önemli dezavantajları tolerans gelişimi ve şiddetli baş ağrısı yapmalarıdır.

b- Sodyum Nitroprussid: Özellikle hipertansif kalp yetersizliği ve akut mitral yetersizliği sonucu gelişen kalp yetersizliğinde artyükü azaltmak amacıyla önerilen bir ilaçtır. Düşük dozdan (0,3 µg/kg/dk) başlanarak yakın izlem ve invazif monitorizasyon eşliğinde en fazla 5 µg/kg/dk dozuna kadar artırılabilir. Akut koroner sendroma bağlı akut kalp yetersizliği hastalarında ‘koroner çalma fenomeni’ yapabileceğinden sodyum nitroprussid yerine nitratlar tercih edilmektedir.

c- Nesiritid: Akut kalp yetersizliği tedavisinde yeni kullanıma giren, rekombinant B tipi natriüretik peptid yapısında vazodilatör özelliği olan bir ilaçtır. Önyükü ve artyükü azaltarak kardiyak debiyi artırmaktadır. Yapılan üç çalışmanın meta analizinde hemodinamik olarak nitrogliserine göre daha etkili gözükmesine karşın birinci ayda mortalitede artışa neden olduğu yönünde değerlendirmeler yapılmıştır.⁵⁸ Bu yüzden yeni veriler elde edilinceye kadar kullanımı önerilmemektedir.

D- İnotropik Ajanlar

Akut dekompanse kalp yetersizliği tedavisinde sıklıkla diüretikler, vazodilatörler ve pozitif inotropik ajanlar kullanılmaktadır. Optimal dozlarda kullanılan diüretik ve vazodilatör tedaviye yanıt vermeyen, hipotansiyon ve böbrek işlev bozukluğu gibi periferik hipoperfüzyon bulgularıyla seyreden akut kalp yetersizlikli olgularda inotropik ajanların kullanılması önerilmektedir (Şekil 5).²



Şekil 5. Akut kalp yetersizliğinde inotropik tedavi seçimi. SKB: Sistolik kan basıncı, CPAP: Sürekli pozitif havayolu basıncı, ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, PDE: Fosfodiesteraz

2.2.4 Akut Kalp Yetersizliği Tedavisinde Kullanılan İnotropik Ajanlar

Akut dekompanse kalp yetersizliği tedavisinde kullanılan klasik pozitif inotropik ajanlar beta-agonistler (dobutamin, dopamin) ve PDE inhibitörleridir (amrinon, milrinon). Beta-adrenerjik reseptör agonistleri siklik adenosin monofosfat (cAMP) üretimini artırırken, fosfodiesteraz inhibitörleri ise cAMP yıkımını inhibe ederek hücre içi cAMP düzeyini artırıp, hücre içine kalsiyum girişini tetiklerler.⁵⁹ Hücre içi kalsiyum yoğunluğunun artmasına paralel olarak troponin C'ye kalsiyum bağlanabilirliği artırır

bu da troponin tropomiyozin kompleksinde değişikliğe yol aarak aktin ve miyozin arasındaki köprüleşmeyi kolaylaştırır. Böylece miyokardın kontraktilesi artarak kardiyak debide artış meydana gelmektedir.⁵⁹ Hücre içine kalsiyum girişinin artışı, hücrenin enerji ihtiyacının ve sonuçta miyokardın oksijen tüketiminin artışına neden olmaktadır.⁵⁹ Aynı zamanda, hücre içi artan kalsiyum konsantrasyonu bir taraftan miyosit elektrofizyolojisini etkileyerek yeniden giriş ve ard-depolarizasyon mekanizmaları ile aritmileri tetiklerken, diğer taraftan toksik etkisiyle miyositlerin yıkımına neden olmaktadır.⁶⁰ Kalp yetersizliğinin akut alevlenmesi döneminde semptomların iyileştirilmesinde kısa dönem için yararlı görünmekle birlikte, bu grup ajanların hastalığın ilerlemesini hızlandırdığı, ciddi ventrikül aritmilerini tetiklediği ve ani ölüme neden olabileceği bildirilmiştir.⁶¹ Yirmi bir randomize çalışmanın meta-analizinde hem beta-agonistlerin hem de PDE inhibitörlerinin mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir.⁶² Klasik inotropların en önemli dezavantajlarından biri de proaritmik etkili olduklarıdır. Beta-agonistlerle adrenerjik reseptörlerin uzun süre uyarılması sonucunda gelişen beta-reseptör down-regülasyonu da bu ilaçların başka bir dezavantajını oluşturmaktadır.⁶³

2.2.4.1. Fosfodiesteraz İnhibitörleri

Bu grupta yer alan amrinon, milrinon ve enoksimon ülkemizde bulunmamaktadır. Bu ajanlar, cAMP yıkımını azaltarak pozitif inotropik etkilerini gösterirler. OPTIME-CHF çalışmasında (Outcomes of Prospective Trials of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure), sol ventrikül sistolik işlev bozukluğuna bağlı dekompanse kalp yetersizliği ile hastaneye yatırılan 949 hasta incelenmiş ve intravenöz milrinon plasebo ile karşılaştırılmıştır.⁶³ Bu çalışmada hastalar etiyolojilerine göre iskemik kökenli olan ve olmayan kalp yetersizliği olarak iki gruba ayrılmış ve milrinonun etkisi ile kalp yetersizliği etiyolojisi arasında yakın bir ilişki saptanmıştır. Altmış günlük mortalite iskemik grupta % 11,6 iskemik olmayan grupta % 7,5 bulunmuştur (p=0,03). Ölüm ve tekrar hastaneye yatış, milrinon uygulanan iskemik kökenli kalp yetersizliğinde % 42, plasebo grubunda % 36 bulunmuştur (p=0,01). Buna karşın, ölüm ve tekrar hastaneye yatış, milrinon uygulanan iskemik kökenli olmayan kalp yetersizliğinde % 28, plasebo grubunda ise % 35 oranında görölmüştür (p=0,01).

Ayrıca, hastane içi istenmeyen olay sıklığı (atriyal fibrilasyon ve hipotansiyon) milrinon grubunda plaseboya göre daha fazla bulunmuştur.⁶³ PROMISE çalışmasında (Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation) milrinon plaseboya göre bütün nedenlere bağlı mortaliteyi % 28, kardiyovasküler mortaliteyi % 34, ani ölüm riskini % 69 oranında artırmıştır.⁵

2.2.4.2. Dobutamin

Beta 1 ve beta 2 reseptörler üzerinden doza bağımlı inotropik ve kronotropik etki gösterir. Düşük dozlarda hafif vazodilatasyon yaparak atım volümü artırıp renal kan akımını ve diürezisi artırır. Yüksek dozlarda vazokonstriksiyona neden olmasına karşın pulmoner arter basıncını genellikle düşürür.⁶⁴ Genellikle düşük dozdan (2 µg/kg/dk) başlanarak hemodinamik değişkenlere göre 20 µg/kg/dk dozuna kadar titre edilebilir (Tablo 14). Dobutaminle yapılan FIRST çalışmasına (Flolan International Randomized Survival Trial) sınıf III-IV kalp yetersizliği olan 471 hasta alınmış, dobutamin infüzyonu uygulanan grupta (80 hasta) uygulanmayan grup (391 hasta) karşılaştırıldığında istenmeyen olay (dobutamin % 85,4, kontrol % 64,5 p=0,0006) ve altı aylık mortalite (% 70,5 ve % 37,1, p=0,0001) dobutamin grubunda daha yüksek bulunmuştur.⁶ Çalışmada, intravenöz dobutamin uygulamasının ölüm için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Sınıf III-IV kalp yetersizliği olan, tedaviye dirençli 60 hastanın alındığı randomize, kontrollü bir çalışmada, aralıklı dobutamin uygulanan grupta plasebo grubu karşılaştırılmış. Ancak, tedaviye başladıktan sekiz hafta sonra dobutamin grubunda mortalitenin belirgin derecede yüksek olması nedeniyle (dobutamin grubunda 31 hastanın 13'ü, plasebo grubunda 29 hastanın 5'i) çalışma sonlandırılmıştır.⁶⁵ Son zamanlarda yayınlanan ve akut dekompanse kalp yetersizliği ile hastaneye yatırılmış nitrogliserin, nesiritid, dobutamin yada milrinon uygulanmış 65180 hastanın geriye dönük olarak değerlendirildiği ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) veri tabanında, nitroprussid ve nesiritid alan hastalarda hastane içi mortalite pozitif inotropik tedavi alan gruptan daha düşük bulunmuştur (p≤0,005).⁶¹ Beta-adrenerjik agonistlerin uzun süreli kullanımında reseptör down regülasyonu nedeniyle hemodinamik tolerans geliştiği bilinmektedir. Bunun dışında beta-bloker kullanan hastalarda da dobutamin etkisinin zayıf olduğu gösterilmiştir.⁷

2.2.4.3. Dopamin

Beta adrenerjik reseptörleri uyararak hücre içi siklik adenosin monofosfat (cAMP) düzeyini artırıp, hücre içine kalsiyum girişini tetikler.⁵⁹ Düşük dozlarda (<3 µg/kg/dk) renal dopaminerjik reseptörler üzerinden etki göstererek renal kan akımını artırıp diürezin ve diüretiklerin yanıtının artmasına yol açar.⁶⁶ Orta dozlarda (3-5 µg/kg/dk) beta adrenerjik reseptörleri uyararak kardiyak debi ve miyokardiyal kontraktiletiyi artırır. Yüksek dozlarda (>5 µg/kg/dk) ise alfa adrenerjik reseptörler üzerinden etki göstererek periferik vasküler direnci artırır ve böylece hipotansif hastalarda kan basıncını artırır.⁶⁴ Sol ventrikül artyükünü, pulmoner arter basıncını ve pulmoner direnci artırması nedeniyle akut kalp yetersizliğini olumsuz da etkileyebilir.⁶⁶

Tablo 14. Akut kalp yetersizliğinde kullanılan inotropikler ve önerilen dozları²

İnotropikler	Bolus dozu	İnfüzyon hızı
Dobutamin	Yok	2-20 µg/kg/dk
Dopamin	Yok	<3 µg/kg/dk (renal etki) 3-5 µg/kg/dk (inotropik) >5 µg/kg/dk (vazopressör)
Milrinon	25-75 µg/kg, 10-20 dakikada	0,375-0,75 µg/kg/dk
Enoksimon	0,25-0,75 mg/kg	1,25-7,5 µg/kg/dk
Levosimendan	12-24 µg/kg,* 10 dakikada	0,1 µg/kg/dk başlanır 0,05µg/kg/dk doza azaltılabilir veya 0,2 µg/kg/dk doza artırılabilir.
Norepinefrin	Yok	0,2-1,0 µg/kg/dk
Epinefrin	Resüsitasyon sırasında 1 mg iv yapılabilir, 3-5 dakika sonra tekrarlanabilir	Yok

*Levosimendanın önerilen dozudur, hipotansiyon varlığında yükleme dozu yapılmadan tedaviye başlanmalıdır.

2.2.4.4. Kalsiyuma Duyarlılığı Artıran Ajanlar

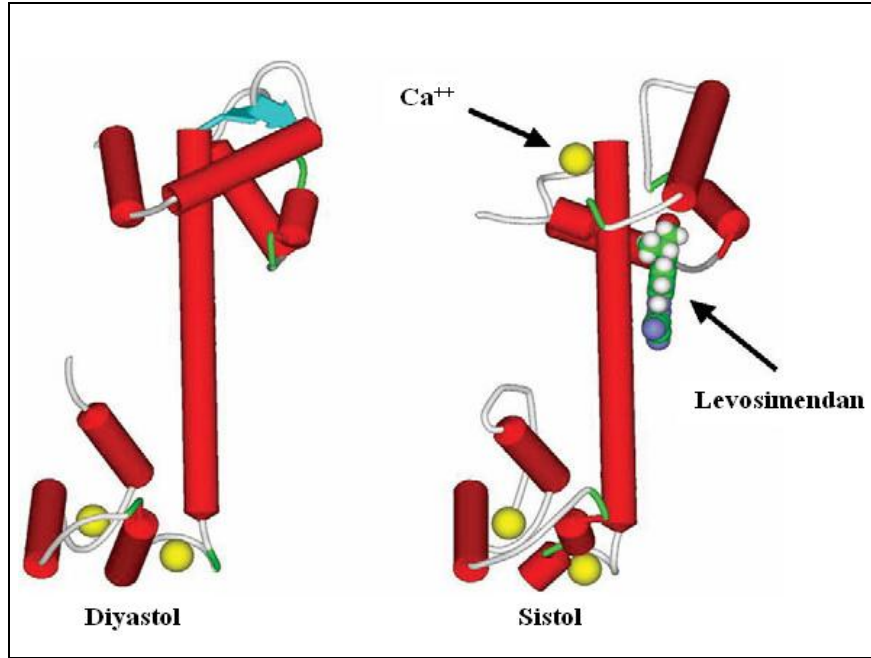
Akut dekompanse kalp yetersizliği tedavisinde yeni bir grup olan kalsiyum duyarlılaştırıcı ajanlar, levosimendan, pimobendan, MCI-154, EMD-53998 ve EMD-57033'ten oluşur. Bunlardan son üçü halen deneysel aşamada olan ilaçlardır.^{67,68} Bu grubun üzerinde en sık çalışma yapılan, etkinliği ve güvenliği nedeniyle klinikte kullanımı giderek artan üyesi ise levosimendandır.

2.3. Levosimendan

Levosimendan kalp yetersizliğinin akut alevlenmesinin kısa dönem tedavisi için geliştirilmiş, miyokardın kalsiyuma duyarlılığını artıran ve vazodilatör etkiye sahip yeni bir inotropik ajandır.^{7,69,70} Teorik olarak bu ajanlar, hücre içi kalsiyum ve cAMP düzeylerini artırmaksızın, troponin C'ye bağlanarak kontraktil proteinlerin kalsiyuma duyarlılığını artırarak kardiyak performansı iyileştirirler.⁶¹ Bu nedenle, cAMP bağımlı ajanların olumsuz etkilerini taşımadıkları ileri sürülmektedir.^{70,71} Ayrıca, levosimendan PDE'yi selektif olarak inhibe eder. Diğer kalsiyum duyarlılaştırıcıların PDE inhibisyonu terapötik dozlarda izlenirken, levosimendanın bu etkisi yalnızca terapötik düzeyin üzerindeki dozlarda izlenmektedir.⁷¹ Levosimendanın pozitif inotropik etkisi kalsiyum konsantrasyonuna bağımlıdır. Sitolik kalsiyum yoğunluğunun daha fazla olduğu sistolde troponin C'nin N-terminal ucuna bağlanıp, levosimendan bağlanma yerinin ortaya çıkmasına neden olur (Şekil 6). Böylece kalsiyum-troponin C bağlantısını stabilize eder.⁷² Buna karşın, kalsiyum konsantrasyonu ve sensitizasyonu diyastolde azaldığı için diyastolik relaksasyonun etkilenmediği yada iyileştiği ileri sürülmüştür.⁷³ Sonuçta levosimendan proaritmojenik etki göstermeden ve enerji tüketimini artırmadan kontraktiliteyi artırmaktadır.⁷³ Levosimendanın miyosit ve damar duvarlarındaki ATP bağımlı potasyum kanallarını açarak, sistemik vasküler yatakta vazodilatasyona, miyokardiyal önyük ve artyükte azalmaya neden olmaktadır.⁷⁴ Ayrıca, koroner arterlerde de vazodilatasyon yaparak miyokart kan akımını artırdığı, buna karşın miyokardın oksijen tüketimini artırmadığı bildirilmiştir.⁷⁴

Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafından yayınlanan akut kalp yetersizliği

kılavuzunda, düşük debili sistolik kalp yetersizliği tedavisinde levosimendan sınıf IIa kanıt düzeyi B olarak önerilmiştir. Aynı kılavuzda, dobutamin tedavisi sınıf IIa, kanıt düzeyi C, dopamin tedavisi ise sınıf IIb, kanıt düzeyi C olarak bildirilmiştir.²



Şekil 6. Levosimendanın etki mekanizması

2.3.1. Levosimendanın Farmakokinetik Özellikleri ve Eliminasyonu

Levosimendan intravenöz yolla uygulandıktan sonra hızlı ve doğrusal bir dağılım gösterir.⁷⁵ Sürekli sabit dozda infüzyon yapıldığında plazma doruk konsantrasyonuna 4. saatte ulaşırken, yükleme yapıldığında 12 dakika sonra plazma doruk konsantrasyonuna ulaşmaktadır. Levosimendan % 95-98 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Eliminasyonu konjugasyon ve sekresyon yoluyla karaciğer ve böbreklerden gerçekleşir. Aktif metaboliti olan OR-1896'nın yarılanma ömrünün 75-80 saat olması nedeniyle, hemodinamik etkisi ilaç kesildikten sonra 7-9 gün devam etmektedir.⁷³ Levosimendan, ventrikül dolusu yada çıkış yolunu etkileyen belirgin mekanik obstrüksiyon, ciddi böbrek yetersizliği (kreatinin klirensi < 30 ml/dk), ileri derecede karaciğer yetersizliği, ciddi hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 85 mm Hg) ve taşikardi (kalp hızı > 120/dk) ve torsade de pointes öyküsü bulunan hastalarda kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir.⁷³ En sık görülen yan etkileri baş ağrısı, hipotansiyon, bulantı, sersemlik, taşikardi,

miyokart iskemisi, atriyal fibrilasyon, ekstrasistol ve ventrikül taşikardisi olup görülme sıklıkları ile ilgili farklı çalışmalarda farklı oranlar elde edilmiştir.^{7,69,76,77}

2.3.2. Levosimendan ile Yapılan Klinik Çalışmalar

2.3.2.1 Doz Saptama Çalışması: İskemik kökenli kalp yetersizliği olan 151 hastada (NYHA sınıf II-IV) levosimendanın terapötik dozunu tanımlamak amacıyla tasarlanan randomize, çok merkezli bir çalışmada dobutamin, plasebo ve etanol (levosimendan çözücüsü) infüzyonuna kıyasla 24 saatlik levosimendan infüzyonunun etkinlik ve güvenilirliği değerlendirilmiştir.⁵⁹ Levosimendan verilen 95 hasta, 3, 6, 12, 24 ve 36 µg/kg yükleme dozu ve ardından 24 saat süreyle 0,05, 0,1, 0,2, 0,4 ve 0,6 µg/kg/dk idame infüzyonun verildiği beş gruba ayrılmıştır. Tedaviye olumlu yanıt, kalp debisinde % 40 veya daha fazla artış ve pulmoner kapiller uç basıncında % 25 veya daha fazla düşüş olarak kabul edilmiştir. Plaseboya % 14, dobutamine % 70 oranında olumlu yanıt alınırken, levosimendana yanıt doza bağımlı şekilde en düşük dozda % 50, en yüksek dozda % 86 bulunmuştur. En sık yan etkiler baş ağrısı (% 9), hipotansiyon (% 5) ve bulantı (% 4) olarak saptanmıştır. Sonuçta, uygulanan bütün doz kombinasyonlarında levosimendan olumlu hemodinamik etki göstermiş ve iyi tolere edilmiştir.

2.3.2.2 Doz Titrasyon Çalışması: NYHA sınıf III-IV kalp yetersizliği olan 146 hastanın katıldığı randomize, plasebo kontrollü bu çalışmada birincil amaç, 6 saatlik levosimendan infüzyonunun hemodinamik ve semptomatik etkilerini plasebo ile karşılaştırmak, ikincil amaç ise 24 saatlik levosimendan infüzyonunun süregelen etkilerini değerlendirmek olarak belirlenmiştir.⁷⁸ Sonuçta, levosimendanın en düşük dozunda bile atım volümünde yaklaşık 12 ml, kardiyak indekste 0,7 L/dk/m²'lik bir artış sağlanmıştır. Plasebo ile karşılaştırıldığında, 6. saatte levosimendan daha yüksek oranda hemodinamik düzelmeye neden olmuştur (plasebo ile % 17, levosimendan ile % 80). Hastalardaki semptomatik iyileşme hemodinamik iyileşmeye paralel bulunmuştur. İnfüzyon kesildikten sonra olumlu hemodinamik yanıtların 24 saat sonra da devam ettiği gösterilmiştir.⁷⁸

2.3.2.3. Mortalite çalışmaları:

2.3.2.3.1. LIDO Çalışması: (Levosimendan Infusion versus Dobutamine in severe

low Output heart failure). Ejeksiyon fraksiyonu <% 35, kardiyak indeksi <2,5 L/dk/m² ve pulmoner kapiller uç basıncı >15 mm Hg olan 203 dekompanse kalp yetersizlikli (NYHA sınıf III-IV) hastanın alındığı uluslararası, çok merkezli randomize bir çalışmadır.⁷ Levosimendan (103 hasta) 10 dakikada 24 µg/kg yüklemeyi takiben 0,1 µg/kg/dk infüzyon dozunda uygulanmış ve ikinci saatte hedeflenen hemodinamik yanıt alınamayan hastalarda (69 hasta) infüzyon dozu iki katına çıkarılmıştır. Karşılaştırma grubu olarak 100 hastaya dobutamin (5-10 µg/kg/dk, 24 saat) uygulanmıştır. Birincil sonlanma noktası 24. saatteki hemodinamik yanıt (kalp debisinde >% 30 artış ve pulmoner kapiller uç basıncında >% 25 azalma), ikincil sonlanma noktaları ise kalp yetersizliği belirti ve semptomlarındaki değişiklikler, tedavinin kesiminden altı saat sonraki hemodinamik etkilerin takibi ve 30 günlük mortalite olarak belirlenmiştir. Sonuçta, 24 saatlik tedavi sonrasında olumlu hemodinamik yanıt alınan hasta sayısı levosimendan grubunda anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur (% 28 ve % 15, p=0,022). Tedavinin kesilmesinden altı saat sonra da kalp debisi ve pulmoner kapiller uç basıncındaki değişiklikler levosimendan lehine anlamlı derecede farklılık göstermiştir. Semptomatik açıdan levosimendan grubunda daha fazla iyileşme görülmesine karşın, aradaki fark anlamlı bulunmamıştır. Dikkat çekici sonuçlardan biri de, dobutaminin olumlu hemodinamik etkilerinin beta-blokerler ile belirgin derecede azalmasına karşın, levosimendan grubunda bu olumsuz etkinin görülmemesidir. LIDO çalışmasının en önemli sonucu, levosimendanın mortaliteyi azalttığına gösterilmesidir. Birinci ayın sonundaki ölüm oranı, levosimendan grubunda dobutamin grubuna göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. (% 7,8 ve % 17, p=0,045). Geriye dönük analizlerde, levosimendan lehine olan mortalite azalmasının 180 gün sonunda da devam ettiği bildirilmiştir (% 26 ve % 38, p=0,029).

2.3.2.3.2. RUSSLAN Çalışması (Randomized Study on Safety and Effectiveness of Levosimendan in Patients with Left Ventricular Failure due to an Acute Myocardial Infarct). Akut miyokart enfarktüsü sonrasındaki beş gün içinde dekompanse kalp yetersizliği gelişen 504 hastanın alındığı çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmadır.⁶⁹ Levosimendan dört farklı rejimde, altı saatlik infüzyonlar şeklinde uygulanmıştır. Birincil sonlanım noktası önemli hipotansiyon ve iskemi oranları, ikincil sonlanım noktası ise 14 gün içinde nefes darlığı, halsizlik semptomlarındaki değişiklik

ve ölüm oranı olarak belirlenmiştir. Sonuçta, hipotansiyon ve iskemi, en yüksek dozda levosimendan alan grupta daha fazla olmasına rağmen, plaseboya göre anlamlı farklılık göstermemiştir. Levosimendan grubunda nefes darlığında kötüleşme anlamlı derecede daha az görülürken, halsizlik durumunda ise anlamlı fark saptanmamıştır. Yirmi dört saat sonunda, ölüm ve kalp yetersizliğinde kötüleşme levosimendan grubunda belirgin olarak daha az saptanmıştır. (% 4 ve % 8,8, $p=0,04$) On dördüncü günde bütün nedenlere bağlı ölüm sıklığı levosimendan grubunda daha düşük bulunmuştur (% 11,7 ve % 19,9, $p=0,03$).

2.3.2.3.3. CASINO Çalışması (Calcium Sensitizer or Inotrope or None in Low-Output Heart Failure). Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu $< \% 35$ olan, dekompanse kalp yetersizlikli 299 hastanın alındığı bu çalışmada levosimendan dobutamin ve plasebo ile karşılaştırılmıştır.⁷⁹ Birincil sonlanım noktası kalp yetersizliğinin kötüleşmesine bağlı ölüm ve tekrar hastaneye yatış olan çalışmanın levosimendan kolunda sağ kalımda belirgin üstünlük görülmesi üzerine çalışma erken sonlandırılmıştır. Altı aylık ölüm oranı, levosimendan grubunda hem dobutamin (% 18 ve % 42, $p=0,0001$) hem de plaseboya göre (% 18 ve % 28,3, $p=0,03$) belirgin derecede düşük bulunmuştur.

2.3.2.3.4. REVIVE Çalışması: (Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy). Standart tedaviye eklenen levosimendanın akut dekompanse kalp yetersizliğinin klinik seyri üzerine etkisini standart tedaviyle karşılaştırmalı olarak değerlendiren ilk büyük, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmadır.⁷⁶ Pilot çalışma olarak önce 100 hastanın alındığı REVIVE-1 çalışmasından sonra, REVIVE-2 çalışması 600 hasta ile Amerika Birleşik Devletleri, Avustralya ve İsrail’de yürütülmüştür. Çalışmanın birincil sonlanım noktası olarak, beş günlük sürede levosimendan tedavisinin kalp yetersizliğinin semptomları ve klinik bulguları üzerindeki etkileri incelenmiştir. Levosimendan infüzyonu 6-12 $\mu\text{g/kg}$ yükleme sonrası, 0,1 $\mu\text{g/kg/dk}$ dozunda uygulanmış ve bir saat sonunda iyi tolere edilmiş ise 0,2 $\mu\text{g/kg/dk}$ doza çıkılarak tedavi 24 saate tamamlanmıştır. Hastalar 6. saat, 24. saat ve 5. günde genel klinik değerlendirme sonucunda iyileşenler, değişmeyenler ve kötüleşenler olarak üç gruba ayrılmıştır. Beşinci gün sonunda, levosimendan grubunda daha fazla iyileşme (% 19,4 ve % 14,6, $p=0,015$) ve daha az kötüleşme (% 19,4 ve % 27,2) izlenmiştir.

ikincil sonlamanın noktalarından biri olan serum BNP düzeyleri açısından, levosimendan grubunda plaseboya göre 24. saat ve 5. günde anlamlı düşüşler izlenmiştir. Başka bir ikincil sonlanım noktası olan 90 günlük mortalite açısından ise, levosimendan kolunda sayısal olarak daha fazla, ancak anlamlı farklılığa ulaşmayan ölüm görülmüştür (45 ve 35 hasta). Tedaviye bağlı yan etkiler levosimendan kolunda plaseboya göre daha sık izlenmiştir (hipotansiyon, % 50 ve % 35; ventriküler taşikardi, % 25 ve % 17; atriyal fibrilasyon, % 8 ve % 2).

2.3.2.3.5. SURVIVE Çalışması: (Survival of Patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support). Levosimendan ile dobutamin arasında mortaliteyi karşılaştıran, 1327 hastanın katıldığı, geniş çaplı, randomize, çift kör bir çalışmadır.⁷⁷ Standart tedaviye ek olarak levosimendan 12 µg/kg yükleme dozu sonrasında 0,1-0,2 µg/kg/dk dozda 24 saat, dobutamin ise minimum 5 µg/kg/dk infüzyon ile 24 saatten daha uzun süre verilmiştir. Birincil sonlanım noktası olan 180 günlük mortalite açısından iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,401). Ancak, levosimendan kolunda, 180. günden geriye doğru, tedavinin uygulandığı 24 saatlik süreye yaklaştıkça mortalitenin daha iyi olduğu dikkat çekmiştir. Levosimendanın mortalite üzerine en büyük etkisinin ilacın uygulanmasından sonraki ilk günlerde olduğunu düşündürmüştür. İkincil sonlanımlardan biri olan BNP düzeyleri levosimendan kolunda dobutamine göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Diğer ikincil sonlanım noktalarından olan 180 günlük sürede hastane dışında yaşam süresi ve 24 saat sonunda dispne durumunda değişiklik yönünden iki grup arasında farklılık saptanmamıştır. Otuz bir gün içinde izlenen kardiyovasküler yan etkilerden hipotansiyon (levosimendan ile % 15,5, dobutamin ile % 13,9) ve ventriküler taşikardi (levosimendan ile % 7,9, dobutamin ile % 7,3) iki grupta benzer bulunurken, levosimendan kolunda atriyal fibrilasyon (% 9,1 ve % 6,1) ve kalp yetersizliğinde kötüleşme (% 17 ve % 12,3) daha sık izlenmiştir.

2.3.2.4. Aralıklı tedavi çalışmaları:

1- Parissis ve ark.¹³ tarafından yapılan bir çalışmada sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ≤ % 30 olan akut dekompanse kalp yetersizlikli 25 hasta iki gruba randomize edilmiş. Bir gruba ardışık 3 haftada bir toplam 5 kez levosimendan infüzyonu verilirken, diğer

gruba ise % 5 dekstrozu infüzyonu verilmiş. Her iki grup ilaç almadan önce, ilaç aldıktan sonra ve son dozdan 30 gün sonra klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik olarak değerlendirilmiş. Aralıklı levosimendan alan grupta sol ventrikülün sistol sonu boyutunda, diyastol sonu boyutunda ve volüm indeksinde istatistiksel olarak anlamlı azalmanın yanı sıra plazma NT-proBNP, IL-6 ve CRP düzeylerinde de anlamlı düşüş saptanmış.

2- Mavrogeni ve ark.⁸⁰ tarafından yapılan bir çalışmada sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <% 30 olan dekompanse kalp yetersizlikli 50 hasta çalışmaya alınmış. Hastalar iki gruba randomize edilmiş. Bir gruba ardışık ayda bir toplam altı kez levosimendan infüzyonu verilirken diğer gruba ise herhangi pozitif inotropik tedavi verilmemiş. Altıncı ayda her iki grup klinik ve ekokardiyografik olarak değerlendirilmiş. Kontrol grubuna göre aralıklı levosimendan alan hastalarda hem klinik hem de ekokardiyografik olarak anlamlı derecede düzelme görülmüş. Kontrol grubuna göre aralıklı levosimendan alan hastalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve “shorting fraction”da anlamlı derecede yükselme saptanmış. Başlangıç ve son doz levosimendan infüzyonu sırasında yapılan 24 saatlik holter EKG incelemesinde supraventriküler ve ventriküler ektopik atım ve taşikardide anlamlı artış saptanmamış.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hastalar

Ocak-2007 ile Ekim-2007 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniğine akut dekompanse kalp yetersizliği tanısıyla yatırılan ve levosimendan alan 29 hasta (20 erkek, 9 kadın, yaş ortalaması: $60,2 \pm 7,4$ yıl) çalışmaya alındı. Tek doz levosimendan alan hastaların (n=16) yaş ortalaması $59,6 \pm 7,2$ yıl iken, aralıklı levosimendan alan hastaların (n=13) yaş ortalaması ise $60,8 \pm 7,9$ yıl idi. Tüm hastaların ekokardiyografik olarak Simpson yöntemi ile ölçülen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) % 35 veya altında idi. Levosimendan tedavisi intravenöz diüretik ve vazodilatör almalarına rağmen ciddi semptomatik (NYHA-III/IV) olan hastalara uygulandı. Tüm hastaların ilk doz levosimendan almadan önce, aldıktan sonra 3. gün ve 6. aydaki klinik durumu, ekokardiyografik ve laboratuvar bulguları değerlendirildi.

Değerlendirmeye alınmayan hastaların özellikleri;

1. On sekiz yaşından küçük olan hastalar
2. Restriktif yada hipertrofik kardiyomiyopatisi olan hastalar
3. İskemik göğüs ağrısı olan hastalar
4. Hastanede yatış sırasında sürekli ventriküler taşikardi (VT) yada ventriküler fibrilasyon (VF) öyküsü olan hastalar
5. Kalp hızı 120/dk.'nin üzerinde olan hastalar
6. Sırt üstü yatar pozisyonunda sistolik kan basıncı 85 mm Hg'nin altında olan hastalar
7. Ciddi böbrek yetersizliği (kreatinin düzeyi $>2,5$ gr/dl) ve ciddi karaciğer yetersizliği olan hastalar

Tüm hastalar ile ilgili bilgiler levosimendan alan hastalar için hazırlanmış özel takip formuna kaydedildi. Bu formda hastaların tanıları, hipertansiyon, diabetes mellitus ve sigara kullanımı gibi risk faktörleri, kullandığı ilaçlar, tedavi öncesi ve sonrası fizik muayene, ekokardiyografik ve laboratuvar bulguları ile NYHA sınıflandırmasına göre fonksiyonel kapasiteleri kaydedildi. Bütün hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve

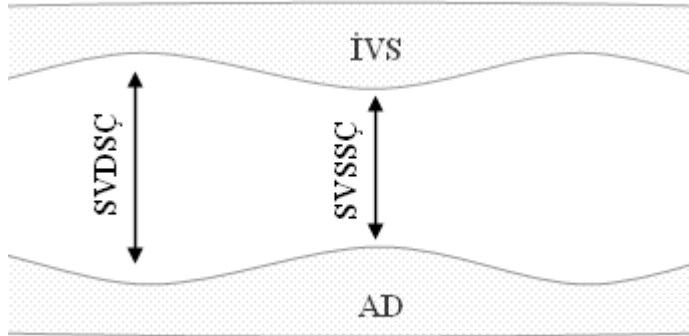
onaylanmış rıza formları alındı. Çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

3.2. Ekokardiyografi

Tüm hastalara EKG monitörizasyonu eşliğinde Acuson Sequola C 256 model cihaz (Acuson Corporation, Mountain View, CA, USA) ve 3,5 mHZ frekanslı transduser kullanılarak transtorasik ekokardiyografik inceleme yapıldı. İnceleme hasta sırt üstü yatar pozisyonda veya sol yana yatar şekilde, uygun ekokardiyografik pencereler bulunarak yapıldı.

3.2.1. M-mod Ekokardiyografik İnceleme

Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerileri göz önünde bulundurularak parasternal uzun aks üzerinde mitral kapak ile papiller adale arasından uygun M-mod görüntüleri elde edildi.⁸¹ Ultrasonografik ışınlarının interventriküler septum ve sol ventrikül arka duvarına dik düşmesine özen gösterildi (Şekil 7). Elde edilen kesitlerden sol ventrikül sistol ve diyastol sonu iç boyutları ölçüldü ve ekokardiyografi cihazı tarafından otomatik olarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu hesaplandı. Ayrıca aynı pencereden septum ve arka duvar kalınlıkları ile sol atriyum sistol ve diyastol sonu boyutları da ölçüldü.



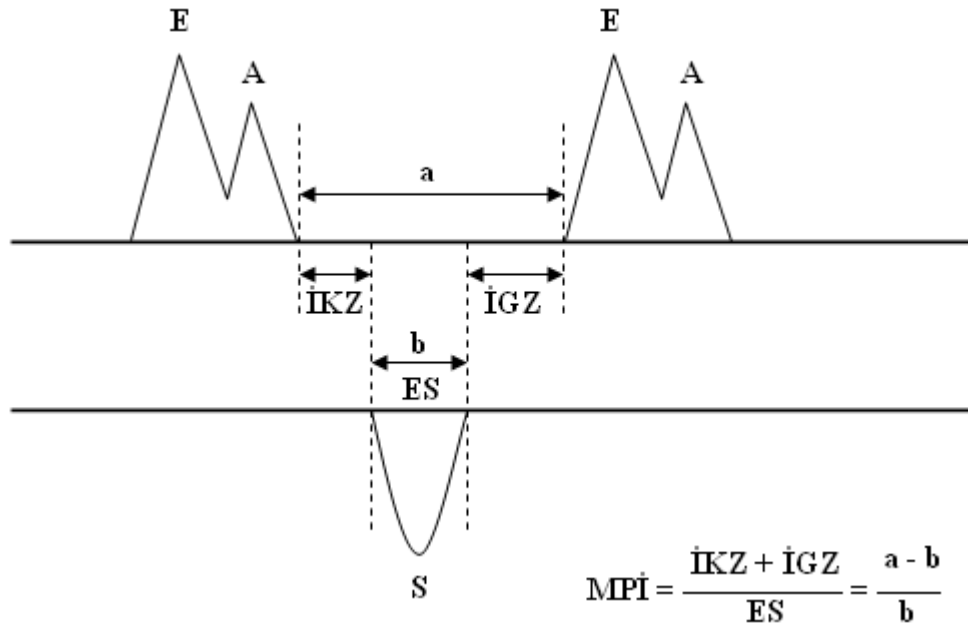
Şekil 7. Sol ventrikül M-mod ölçümleri. SVDİSB; sol ventrikül diyastol sonu boyut, SVSSB; sol ventrikül sistol sonu boyut, İVİS; interventriküler septum, AD; arka duvar.

3.2.2. İki Boyutlu Ekokardiyografik İnceleme

İki boyutlu ekokardiyografik inceleme ile her iki ventrikülün duvar hareketleri, kapak yapı ve işlevleri ile perikardiyal patolojiler incelendi. Hastaların büyük bir kısmında bölgesel sol ventrikül duvar hareket kusuru olması nedeniyle sistolik işlev, iki boyutlu ekokardiyografi görüntüleri kullanılarak belirlendi. Apikal dört boşluk görüntüleri ile sol atriyum ve sol ventrikülün volümü diyastol ve sistol sonunda endokart yüzeyinden çizilerek bulundu. Daha sonra ekokardiyografi cihazında mevcut olan modifiye Simpson yöntemine göre otomatik olarak sol ventrikül sistol ve diyastol sonu hacimleri ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) hesaplandı.⁸²

3.2.3. Doppler Ekokardiyografik İnceleme

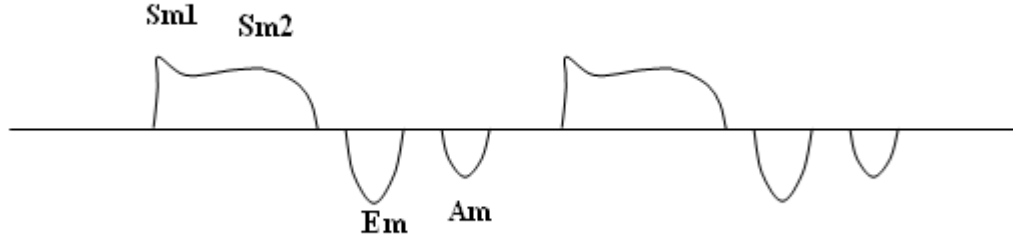
Nabız dalgalı Doppler ekokardiyografi ölçümleri apikal dört boşluk kesitinde mitral kapak uçlarına örnek volüm konularak aortik sistolik ejeksiyon akımı ile sol ventrikül doluş değişkenleri ölçüldü. Elde edilen bu kayıtlar üzerinden sol ventrikül diyastolik erken (A) ve geç (E) dalgaların akım zirve hızları ve bu dalgaların oranları (E/A) ölçülerek sol ventrikül diyastolik işlevi değerlendirildi. Mitral A dalgasının bittiği nokta ile mitral E dalgasının başladığı noktaya kadar geçen süre (a) ve sol ventrikül ejeksiyon süresi (b) ölçüldü. Bu iki ölçüm arasındaki fark (a-b), izovolümetrik kasılma ve izovolümetrik gevşeme zamanlarının toplamı olarak kabul edildi. Daha sonra miyokardiyal performans indeksi (a-b)/b formülü kullanılarak hesaplandı (Şekil 8). Parasternal kısa aks görüntüleri ile ortalama pulmoner arter basıncı (PAB) hesaplandı.



Şekil 8. Nabız dalgalı Doppler ile miyokardiyal performans indeksi (MPI). E; erken diyastolik dalga, A; geç diyastolik dalga, S; sistolik dalga, a; geç diyastolik ve erken diyastolik dalgalar arası süre, b ve ES; sistolik ejeksiyon süresi, İKZ; izovolümetrik kasılma zamanı, İGZ; izovolümetrik gevşeme zamanı.

3.2.4. Doku Doppler Ekokardiyografik İnceleme

Nabız dalgalı doku Doppler incelemesi yapılırken duvar filtresi en düşük düzey, yansıma ayarı ise en yüksek düzeyde tutuldu. Nyquist limit 15-20 cm/s'ye getirilerek örnekleme volüm genişliği 2 mm² olarak ayarlandı. Doku Doppler görüntüleri 100 m/s hızla kayıt edildi. Ultrasonografik ışınların lateral mitral anülüse paralel olmasına özen gösterildi. Nabız dalgalı Doppler ile miyokart hareketlerini gösteren pozitif sistolik (S_m), negatif erken diyastolik (E_m) ve negatif geç diyastolik (A_m) dalgadan oluşan ekokardiyografik görüntü elde edildi. Sol ventrikül sistolik işlevini değerlendirmek için sol ventrikül ejeksiyon süresine ait pozitif ilk S_m dalgasının büyüklüğü ölçüldü (Şekil 9).



Şekil 9. Nabız dalgalı doku Doppler sistolik ve diyastolik dalgalar. Sm1; ilk sistolik dalga, Sm2; ikinci sistolik dalga, Em; erken diyastolik dalga, Am; geç diyastolik dalga.

3.3. Laboratuvar İnceleme

Tüm hastalardan BNP, IL-1 β , IL-2, IL-6 ve TNF- α ölçümü için EDTA'lı tüplere antekübital venden alınan ve + 4 C°'de 5 dakika süre ile 1500 rpm'de santrifüj edilen kan örneğinin serum kısmı derin dondurucuda deney tarihine kadar saklandı. Serum örnekleri çözüldükten sonra electrochemiluminescent immunoassay yöntemi kullanılarak Phoenix Pharmaceuticals (USA) marka ticari kitleri ile BNP düzeyi, Biosource (USA) marka ticari kitleri ile de IL-1 β , IL-2, IL-6 ve TNF- α düzeyleri ölçüldü.

3.4. Takip Protokolü

Çalışmaya dahil edilme ölçütlerine uygun bulunan hastalar, tek doz ve aralıklı levosimendan alanlar olarak iki gruba ayrıldı. Tüm hastaların başlangıç NYHA fonksiyonel sınıflamaya göre klinik durumları, M-mod, iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografik bulguları ile BNP, IL-1 β , IL-2, IL-6 ve TNF- α düzeyleri kayıt edildi. Tüm hastalarda levosimendan uygulaması, standart tedaviye ek olarak 6 μ g/kg 10 dakika yükleme tedavisi, ardından 0,1 μ g/kg/dk dozunda 24 saatlik infüzyon şeklinde idi. Koroner bakım ünitesinde uygulanan levosimendan infüzyonu sırasında oluşan hipotansiyon, baş ağrısı ve ritim bozukluğu gibi yan etkiler incelendi. İlk dozdan bir ay

ve üç ay sonra poliklinik kontrolüne çağırılan hastalardan aralıklı grubundaki hastalara birinci ay ve üçüncü ayda levosimendan verilirken, tek doz levosimendan alan hastaların tedavileri düzenlendi. Tüm hastaların altıncı ayda NYHA fonksiyonel sınıflamaya göre klinik durumları değerlendirildi. Aynı zamanda hastaların EKO'ları yapıldı ve BNP, IL-1 β , IL-2, IL-6 ve TNF- α düzeylerine bakıldı. Her iki grubun tedavi öncesi ve altıncı aydaki klinik durumları, EKO bulguları ve laboratuvar sonuçları karşılaştırıldı.

3.5. İstatistiksel İnceleme

Çalışmanın analizi SPSS 14,0 istatistiksel yazılım paketi kullanılarak yapıldı. Grup verilerlerindeki sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (ort $\pm$ SS) ile belirtildi. Katagorik veriler ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası üçüncü gün ve altıncı aydaki veriler Wilcoxon paired testi kullanılarak karşılaştırıldı. Parametrik olmayan veriler ise yüzde olarak ifade edildi. P değerinin $<0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

Çalışmamız tek doz ve aralıklı levosimendan infüzyonu alan, ileri derecede kalp yetersizliği (NYHA-III/IV) olan 20 erkek, 9 kadın toplam 29 hastanın katıldığı iki gruptan oluşmaktaydı. Tek doz levosimendan alan grubun yaş ortalaması $59,6 \pm 7,2$ yıl iken, aralıklı levosimendan alan grubun $60,8 \pm 7,9$ yıl olarak bulundu. Cinsiyet dışında, her iki grubun risk faktörleri birbirine benzerdi; diabetes mellitus, hipertansiyon ve sigara kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Her iki grubun levosimendan tedavisi öncesi genel demografik özellikleri Tablo 15’de özetlenmiştir.

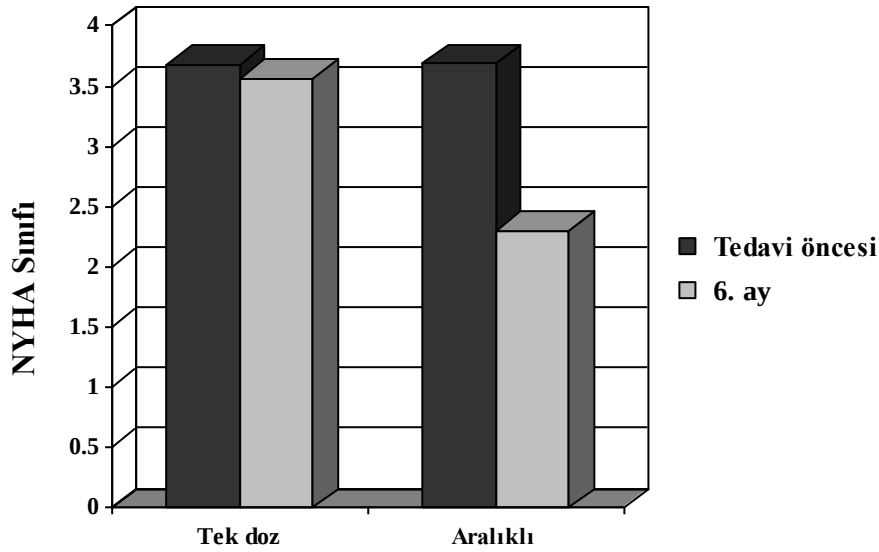
Tablo 15. Levosimendan tedavisi öncesi hastaların demografik özellikleri

Demografik özellikler	Tek doz n=16	Aralıklı n=13	p
Yaş (yıl)	$59,6 \pm 7,2$	$60,8 \pm 7,9$	AD
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	6 /10	3 /10	A
Kalp hızı (atım/dk)	$85,5 \pm 5,8$	$85,5 \pm 6,7$	AD
Fonksiyonel kapasite (NYHA: III/IV)	5 / 11	4 / 9	AD
Sistolik kan basıncı (mm Hg)	$106,5 \pm 8,5$	$105,7 \pm 8,6$	AD
Diastolik kan basıncı (mm Hg)	$70,9 \pm 8,2$	$72,3 \pm 8,5$	AD
Diabetes mellitus (%)	6 (37,5)	4 (30,8)	AD
Hipertansiyon (%)	8 (50,0)	9 (69,2)	AD
Sigara (%)	5 (31,3)	8 (61,5)	AD
Vücut yüzey alanı (m ²)	$1,8 \pm 0,16$	$1,8 \pm 0,14$	AD
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	$23,8 \pm 2,0$	$24,1 \pm 3,6$	AD
Digoksin (%)	11 (68)	8 (62)	AD
ACE inhibitörü (%)	16 (100)	13 (100)	AD
Diüretik (%)	16 (100)	13 (100)	AD
Statin (%)	16 (100)	13 (100)	AD
Amiodarone (%)	3 (18)	2 (15)	AD

AD; Anlamlı değil, A; Anlamlı

Tüm hastaların tedaviyi tolere ettiği ve istenmeyen olay nedeniyle infüzyonu tamamlayamayan hastanın olmadığı görüldü. Altı aylık takip süresince yeni gelişen atriyal fibrilasyon, sürekli veya süreksiz ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve ölüme rastlanmadı. Çalışma boyunca levosimendan infüzyonu sırasında 11 kez hipotansiyon (% 20) gelişmesi üzerine kısa süre için infüzyona ara verildiği görüldü. Hiç bir hastada infüzyon sırasında baş ağrısına rastlanmadığı saptandı. Tedavi öncesi her iki grubun fonksiyonel kapasiteleri benzer iken, altıncı ayda tek doz levosimendan alan hastaların aksine aralıklı levosimendan alan hastaların fonksiyonel kapasitelerinde daha belirgin iyileşme gözlemlendi (Şekil 10).

Tek doz levosimendan alan hastalarda nefes darlığı, halsizlik ve pretibial ödem gibi kalp yetersizliği semptom ve bulguların gelişmesi üzerine diüretik dozu artırıldığı saptandı. Planlananın dışında hiç bir hastaya ek pozitif inotrop tedavinin verilmediği görüldü.



Şekil 10. Tek doz ve aralıklı levosimendan alan hastaların tedavi öncesi ve 6. aydaki fonksiyonel kapasitelerinin karşılaştırılması, NYHA: New York kalp birliği fonksiyonel kapasite sınıflandırması

4.2. Ekokardiyografik Bulgular

Levosimendan tedavisi öncesi, tedavi sonrası üçüncü gün ve altıncı ayda ekokardiyografik olarak her iki grup değerlendirildiğinde, tek doz levosimendan alan grubun aksine aralıklı levosimendan alan grupta ekokardiyografik değişkenlerdeki düzelmenin altıncı ayda da belirgin olarak devam ettiği görüldü.

4.2.1. M-mod Ekokardiyografik bulgular

Her iki grupta ilk doz levosimendan infüzyonu sonrası üçüncü günde değerlendirilen sol ventrikül sistol sonu boyut ve boyut indekslerinde tedavi öncesine göre anlamlı derecede azalma olduğu saptandı. Sol atriyum sistol sonu boyutunda anlamlı derecede azalma görülürken, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda ise anlamlı derecede artma tespit edildi (Şekil 11,12).

Aralıklı levosimendan alan hastalar 6. ayda değerlendirildiğinde, sol ventrikül sistol ve diyastol sonu boyut ve boyut indekslerindeki tedavi öncesine göre anlamlı derecede küçülme olduğu saptandı ($p<0,05$). Sol atriyum sistol ve diyastol sonu boyutu da tedavi öncesine göre anlamlı derecede küçük bulundu. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundaki anlamlı derecede artışın altıncı ayda da devam ettiği gözlemlendi ($p<0,05$).

Tek doz levosimendan alan hastalarda tedavi sonrası üçüncü gün ölçülen sol atriyum sistol ve diyastol sonu boyutlarında ve sol ventrikül sistol sonu boyut ve boyut indeksinde tedavi öncesine göre anlamlı derecede azalma görülürken, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlarında ise anlamlı derecede yükselme ($\% 29,7 \pm 2,7$ 'den $\% 33,4 \pm 3,2$ 'ye, $p<0,001$) saptandı. Ancak 6. aydaki M-mod ekokardiyografik ölçümlerin tedavi öncesi ölçümlerle benzerlik gösterdiği görüldü (Tablo 16).

Tablo 16. Tek doz ve aralıklı levosimendan alan hastaların tedavi öncesi M-mod ekokardiyografik ölçümlerin, tedavi sonrası ve altıncı aydaki ölçümler ile karşılaştırılması

Ekokardiyografik değişkenler	Tek doz			Aralıklı		
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası 3. gün	6. ay	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası 3. gün	6. ay
SVSSB (mm)	54,4 ± 4,9	51,1 ± 4,5*	54,5 ± 4,8	55,6 ± 7	52,3 ± 6,3	50,6 ± 5,6*
SVDSB (mm)	64,2 ± 5,1	64,1 ± 4,8	64,3 ± 5,2	65,3 ± 7,5	65,1 ± 7,5	63,2 ± 5,4*
SVSSBİ (mm/m ²)	31,1 ± 4,3	29,3 ± 4,1*	31,2 ± 4,2	31,4 ± 4,2	29,5 ± 3,9*	28,6 ± 3,6*
SVDSBİ (mm/m ²)	36,8 ± 4,9	36,4 ± 4,9	36,7 ± 5,1	36,9 ± 4,7	36,8 ± 4,8	34,9 ± 3,8*
SVEF (%)	29,7 ± 2,7	33,4 ± 3,2*	29,4 ± 3,1	29,1 ± 3,3	32,4 ± 4,4*	33,7 ± 3,4*
SASSB (mm)	43,5 ± 5	40,4 ± 5,2*	42,7 ± 6,2	41,9 ± 5,1	39,2 ± 5,3*	37,6 ± 5,5*
SADSB (mm)	50,3 ± 4,9	48,9 ± 5*	50,2 ± 5,2	49,4 ± 4,8	48,1 ± 4,4*	47 ± 3,5*

SVDSB: Sol ventrikül diyastol sonu boyut

SADSB: Sol atriyum diyastol sonu boyut

SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

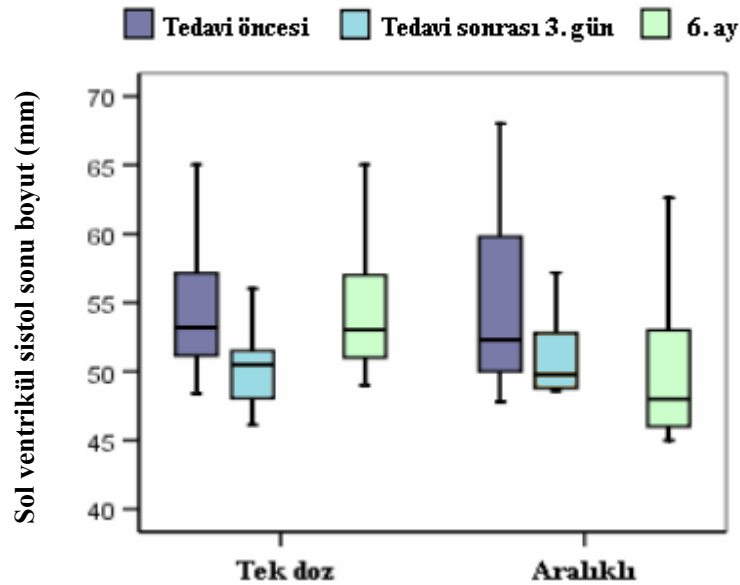
SASB: Sol atriyum sistol sonu boyut

SVDSBİ: Sol ventrikül diyastol sonu boyut indeksi

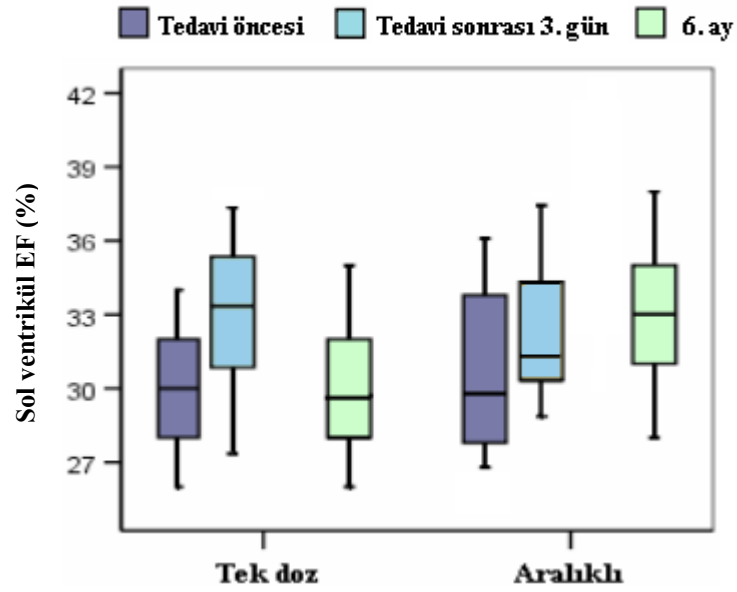
SVSSB: Sol ventrikül sistol sonu boyut

SVSSBİ: Sol ventrikül sistol sonu boyut indeksi

*Aynı grupta, tedaviden önce ve tedaviden sonra ölçülen veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (Wilcoxon paired testi)



Şekil 11. Tek doz ve aralıklı levosimendan alan hastalarda sol ventrikül sistol sonu boyutu (SVSSB)



Şekil 12. Tek doz ve aralıklı levosimendan alan hastalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF)

4.2.2. İki Boyutlu Ekokardiyografik Bulgular

Her iki grupta ilk doz levosimendan sonrası üçüncü gün Simpson yöntemi ile hesaplanan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu tedavi öncesine göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Sol ventrikül sistol ve diyastol sonu volüm ve volüm indekslerinde de anlamlı derecede azalma saptandı. Sol atriyum sistol ve diyastol sonu volümlerinde tedavi öncesine göre anlamlı derecede küçülme görüldü (Şekil 13,14).

Altıncı ayda tek doz levosimendan alan hastaların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül sistol ve diyastol sonu volüm ve volüm indeksleri ile sol atriyum sistol ve diyastol sonu volümü tedavi öncesi ölçümlerle benzer idi.

Altıncı ayda aralıklı levosimendan alan hastaların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda tedavi öncesine göre anlamlı derecede artma gözlemlendi. Sol ventrikül sistol ve diyastol sonu volüm ve volüm indeksleri ile sol atriyum sistol ve diyastol sonu volümünde tedavi öncesine göre anlamlı derecede azalma saptandı (Tablo 17a).

Tablo 17a. Tek doz ve aralıklı levosimendan alan hastaların tedavi öncesi ile tedavi sonrası ve altıncı aydaki iki boyutlu ekokardiyografik bulguların karşılaştırılması

Ekokardiyografik değişkenler	Tek doz			Aralıklı		
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası . gün	6. ay	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası 3. gün	6. ay
SVSSV (ml)	155,8 ± 40	138,1 ± 40*	155,5 ± 40	159,3 ± 43,1	142,4 ± 64*	138 ± 40,2*
SVDSV (ml)	212,5 ± 34,9	212,2 ± 35,2	212,6 ± 35,4	221,9 ± 58,8	221,7 ± 58,3	216,8 ± 38,3*
SVEF (%)	29,1 ± 2,3	31,8 ± 3,4*	29,6 ± 3,2	28,9 ± 3,7	31,4 ± 3,3*	32,8 ± 4,4*
SVSSVİ (mm/m ²)	88,8 ± 24,5	78,9 ± 25*	88,7 ± 25,2	92 ± 36,4	79,5 ± 23*	82,5 ± 24 *
SVDSVİ (mm/m ²)	121,5 ± 23,9	121,3 ± 23,9	121,6 ± 24,3	125,1 ± 32,9	124,7 ± 32,5	118,2 ± 24*
SASSV (ml)	88,3 ± 26,7	74,5 ± 24,8*	89,5 ± 29,8	86,5 ± 16,8	71,2 ± 17,5*	80,8 ± 9,2*
SADSV (ml)	128,7 ± 30,5	119,5 ± 33,5*	127,5 ± 32	127,1 ± 23,5	120,9 ± 22,8*	118,6 ± 22,7*

SVSSV: Sol ventrikül sistol sonu volüm

VDSV: Sol ventrikül diyastol sonu volüm

SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

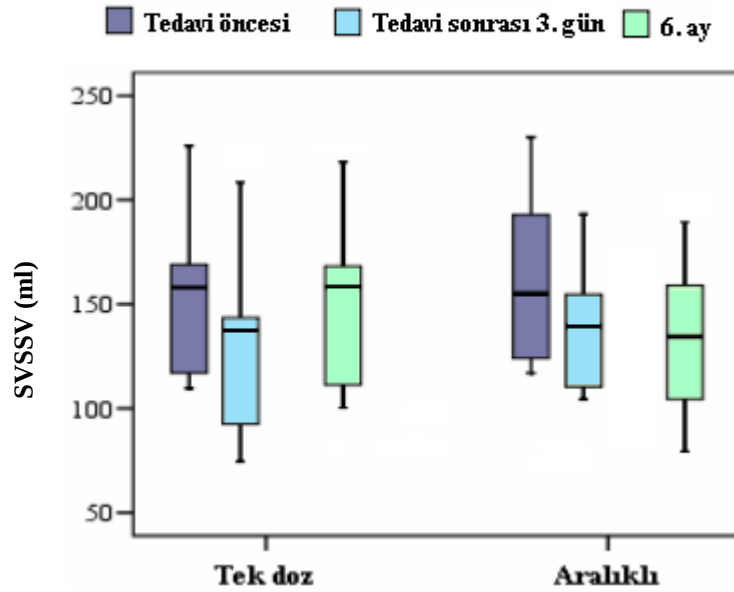
SVSSVİ: Sol ventrikül sistol sonu volüm indeksi

SASSV: Sol atriyum sistol sonu volüm

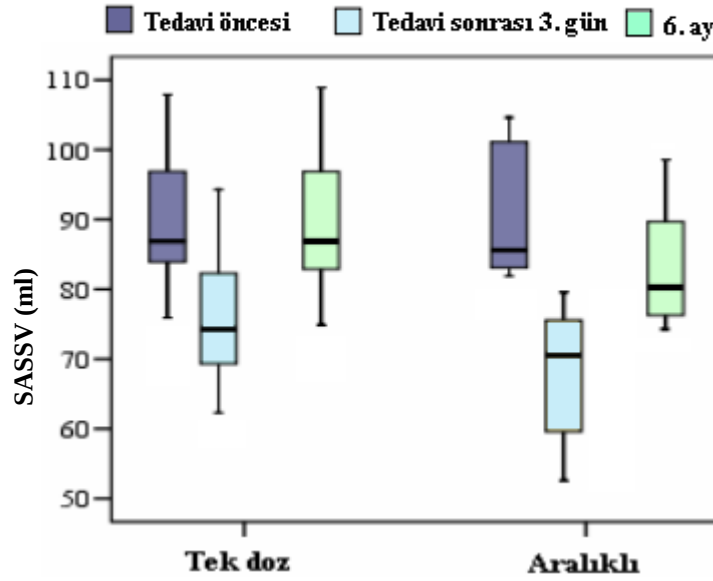
SADSV: Sol atriyum diyastol sonu volüm

SVDSVİ: Sol ventrikül diyastol sonu volüm indeksi

*Aynı grupta, tedaviden önce ve tedaviden sonra ölçülen veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (Wilcoxon paired testi)



Şekil 13. Tek doz ve aralıklı levosimendan alan hastalarda sol ventrikül sistol sonu volümü (SVSSV)



Şekil 14. Tek doz ve aralıklı levosimendan alan hastalarda sol atriyum sistol sonu volümü (SASSV)

4.2.3. Doppler Ekokardiyografik Bulgular

Her iki grupta ilk doz levosimendan sonrası üçüncü gün ölçülen sol ventrikül diyastolik erken dalga deselerasyon zamanında tedavi öncesine göre anlamlı derecede artış görüldü. Sol ventrikül diyastolik erken dalga hızı, sol ventrikül performans indeksi ve pulmoner arter ortalama basıncında anlamlı derecede azalma saptandı.

Altıncı aydaki değerlendirmede aralıklı levosimendan alan hastalarda sol ventrikül diyastolik erken dalga deselerasyon zamanında azalma, sol ventrikül diyastolik erken dalga hızı, sol ventrikül miyokardiyal performans indeksi ve ortalama pulmoner arter basıncındaki anlamlı derecede artışın devam ettiği görüldü (Şekil 15,16).

Tek doz levosimendan alan hastalarda altıncı ayda ölçülen sol ventrikül diyastolik erken dalga deselerasyon zamanı, sol ventrikül diyastolik erken dalga hızı, sol ventrikül miyokart performans indeksi ve ortalama pulmoner arter basıncı tedavi öncesi ölçümler ile benzer bulundu (Tablo 17b).

Tablo 17b. Tek doz ve aralıklı levosimendan alan hastaların tedavi öncesi ile tedavi sonrası ve altıncı aydaki iki boyutlu ekokardiyografik bulguların karşılaştırılması

Ekokardiyografik Değişkenler	Tek doz			Aralıklı		
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası 3. gün	6. ay	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası 3. gün	6. ay
E (cm/s)	92,9 ± 15,6	82,8 ± 14,8*	92,7 ± 14,4	90,3 ± 22,6	78,2 ± 19,2*	76,8 ± 17,9*
DT (ms)	128,2 ± 28	148,6 ± 30,9*	129 ± 25,8	125,5 ± 23,8	143 ± 30,7*	154,6 ± 29*
SVMPİ	1,08 ± 0,19	0,88 ± 0,16*	1,07 ± 0,18	1,11 ± 0,2	0,94 ± 0,2*	0,92 ± 0,1*
Ort. PAB (mmHg)	33,2 ± 7,4	25,6 ± 8,6*	34,3 ± 7	33,1 ± 7,3	26,1 ± 6,2*	22 ± 3,5 *

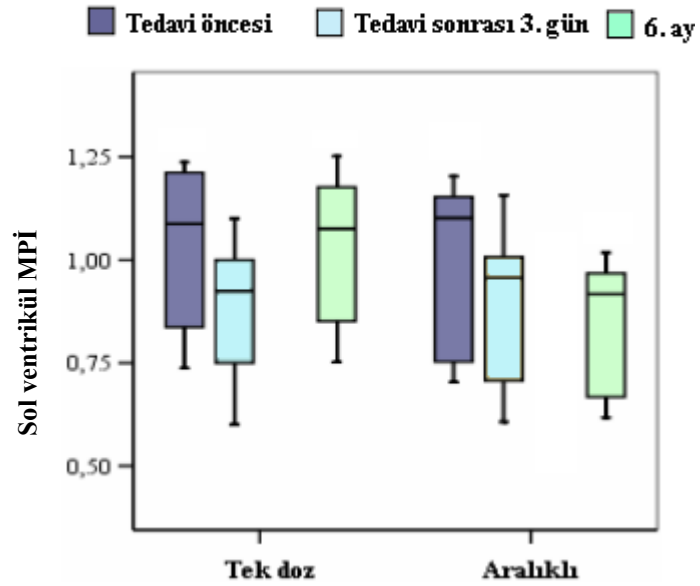
E: Sol ventrikül diyastolik erken dalga hızı

DT: Deselerasyon zamanı

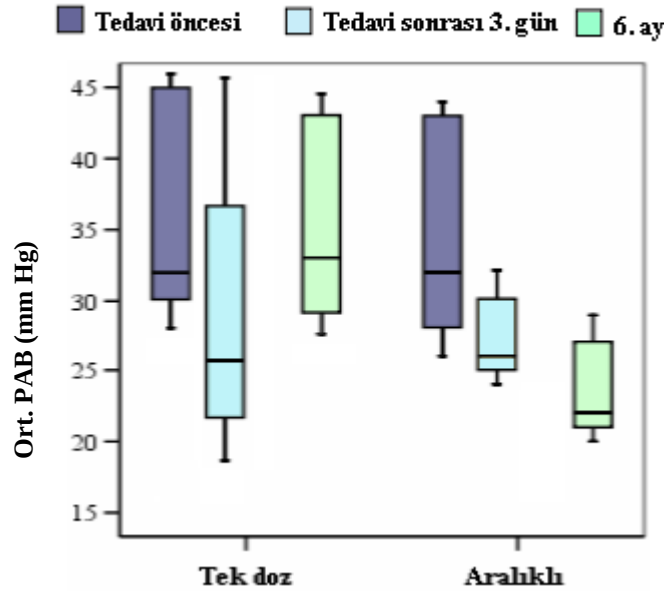
SVMPİ: Sol ventrikül miyokart performans indeksi

PAB: Pulmoner arter basıncı

*Aynı grupta, tedaviden önce ve tedaviden sonra ölçülen veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (Wilcoxon paired testi)



Şekil 15. Tek doz ve aralıklı levosimendan alan hastalarda sol ventrikül miyokart performans indeksi (MPI)



Şekil 16. Tek doz ve aralıklı levosimendan alan hastalarda ortalama pulmoner arter basıncı (PAB)

4.2.4. Doku Doppler Ekokardiyografik Bulgular

Her iki grupta ilk doz levosimendan sonrası üçüncü gün doku Doppler ekokardiyografi ile ölçülen sistolik mitral lateral anüler hızında, sol ventrikül erken diyastolik hızında ve sol atriyum lateral duvar sistolik hızında tedavi öncesine göre anlamlı derecede artış görüldü (Şekil 17,18). Doppler ekokardiyografi ile ölçülen sol ventrikül diyastolik erken dalga hızının sol ventrikül erken diyastolik hıza oranında da anlamlı derecede azalma saptandı.

Altıncı aydaki değerlendirmede aralıklı levosimendan alan hastalarda sistolik mitral anüler hız, sol ventrikül erken diyastolik hız ve sol atriyum lateral duvar sistolik hızındaki artışın anlamlı düzeyde devam ettiği saptandı. Tek doz levosimendan alan hastalarda ise altıncı aydaki ölçümler tedavi öncesi ile benzer bulundu (Tablo 18).

Tablo 18. Tek doz ve aralıklı levosimendan alan hastalarda tedavi öncesi, sonrası ve altıncı aydaki doku Doppler bulguların karşılaştırılması

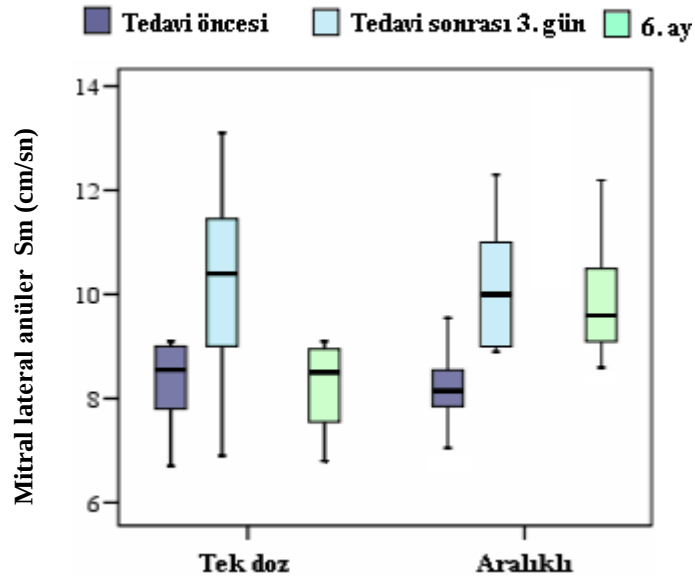
Ekokardiyografik Değişkenler	Tek doz			Aralıklı		
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası 3. gün	6. ay	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası 3. gün	6. ay
Sm (cm/s)	8,3 ± 0,8	10,08 ± 2*	8,2 ± 1	8,03 ± 1,01	9,8 ± 1,8*	9,6 ± 1,01*
Em (cm/s)	11,6 ± 2,9	13,3 ± 2,9*	11,5 ± 2,9	13,6 ± 3,8	18 ± 6,6*	16,6 ± 4,9*
E/Em	8,5 ± 2,6	7,3 ± 2*	8,6 ± 2,6	7,1 ± 2,9	3,7 ± 1,5*	4,9 ± 1,7*
SALD Sm (cm/s)	10,5 ± 2,4	12,8 ± 3,3*	10,7 ± 2	10,7 ± 3,02	12,9 ± 3,5	12,7 ± 2,8

Sm: Sistolik mitral anüler hız

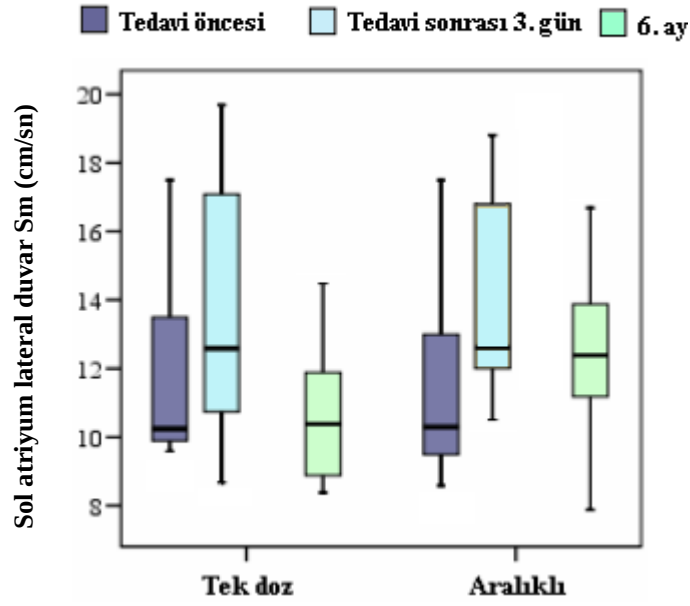
Em: Sol ventrikül erken diyastolik hız

SALD Sm: Sol atriyum lateral duvar sistolik hızı

*Aynı grupta, tedaviden önce ve tedaviden sonra ölçülen veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (Wilcoxon paired testi)



Şekil 17. Tek doz ve aralıklı levosimendan alan hastalarda mitral lateral anüler sistolik hız



Şekil 18. Tek doz ve aralıklı levosimendan alan hastalarda sol atriyum lateral duvar sistolik hız

4.3. Laboratuvar Bulguları

İlk doz levosimendan sonrası üçüncü gün bakılan BNP ve enflamatuvar sitokinlerden IL-6 düzeyinde her iki grupta da tedavi öncesine göre anlamlı derecede azalma görüldü. Aralıklı levosimendan alan hastalarda farklı olarak IL-2 ve TNF- α düzeyinde de anlamlı derecede azalma saptandı. Ancak, her iki grupta IL-1 β ve tek doz levosimendan alan hastalarda IL-2 ve TNF- α düzeyinde anlamlı değişiklik gözlenmedi (Tablo 19).

Altıncı aydaki her iki grubun BNP, IL-1 β , IL-2, IL-6 ve TNF- α düzeylerine bakıldığında BNP ve IL-6 düzeyindeki anlamlı derecede azalmanın devam ettiği gözlemlendi. Altıncı ayda IL- 1 β düzeyinde her iki grupta anlamlı değişiklik gözlenmezken, tek doz levosimendan alan hastalarda IL-2 düzeyinde, aralıklı levosimendan alan hastalarda ise TNF- α düzeyinde beklenenin aksine artış saptandı (Şekil 19,20).

Tablo 19. Tek doz ve aralıklı levosimendan alan hastalarda tedavi öncesi, sonrası ve altıncı aydaki laboratuvar bulguların karşılaştırılması

Laboratuvar	Tek doz			Aralıklı		
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası 3. gün	6. ay	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası 3. gün	6. ay
BNP (pg/ml)	1709.1 ± 607	1044 ± 512*	1811 ± 655	1967,9 ± 482	1326,5 ± 702*	1063,1 ± 300*
IL-1 β (pg/ml)	3,3 ± 6,9	1,03 ± 1,7	4,3 ± 8,6	2,8 ± 4,4	0,6 ± 0,9	1,28 ± 3,4
IL-2 (pg/ml)	2,2 ± 3,8	0,4 ± 0,9	4 ± 5,8	4,1 ± 8,6	0,1 ± 0,01*	3,5 ± 5,2
IL-6 (pg/ml)	14,6 ± 9,8	3,3 ± 3,6*	14,5 ± 12	14,1 ± 22,9	9,7 ± 6*	11,2 ± 3,6*
TNF-α (pg/ml)	5,2 ± 6	3,2 ± 3,5	5,3 ± 5,1	8,2 ± 15,7	2,7 ± 3,2*	14,9 ± 26,4

BNP: B tipi natriüretik peptit

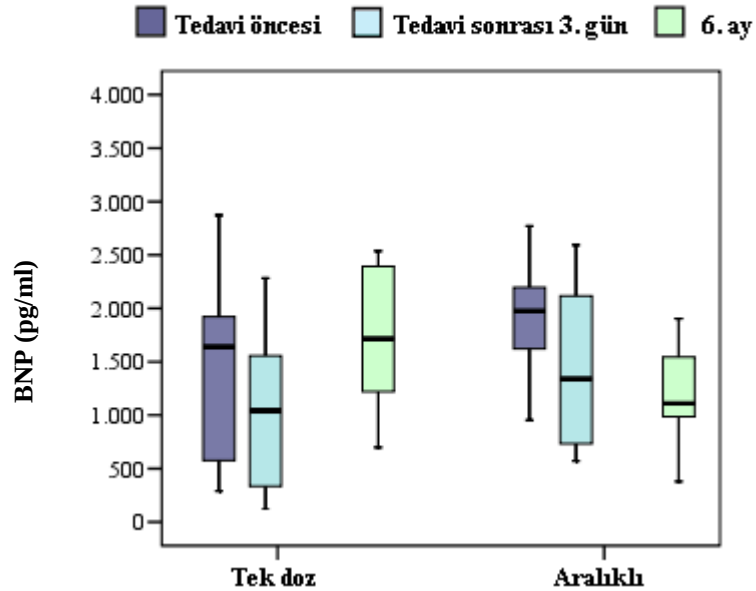
IL-1 β: İnterlökin-1 beta

TNF-α: Tümör nekroz faktör- alfa

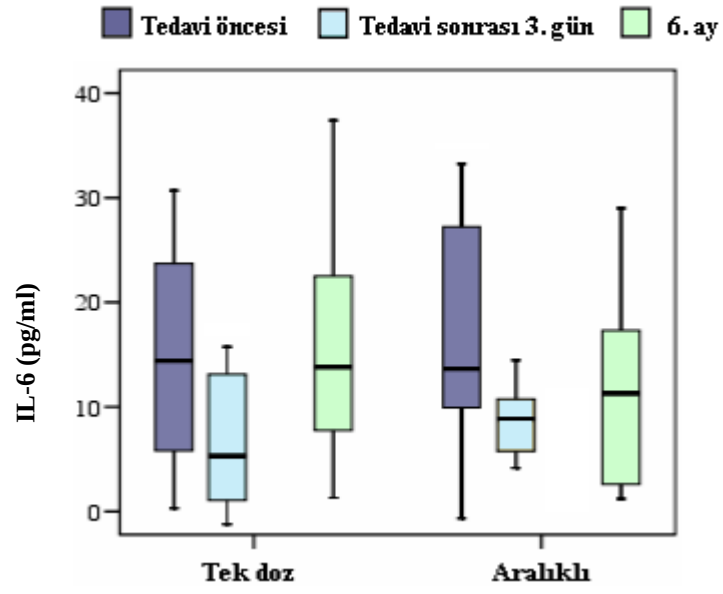
IL-6: İnterlökin-6

IL-2: İnterlökin-2

*Aynı grupta, tedaviden önce ve tedaviden sonra ölçülen veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (Wilcoxon paired testi)



Şekil 19. Tek doz ve aralıklı levosimendan alan hastalarda B tipi natriüretik peptit (BNP) düzeyi



Şekil 20. Tek doz ve aralıklı levosimendan alan hastalarda interlökin-6 (IL-6) düzeyi

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, aralıklı levosimendan tedavisinin tek doz levosimendan tedavisine göre altıncı ayda hem kalp yetersizliği belirti ve bulgularını hem de enflamatuvar değişkenlerini düzeltmede daha yararlı olduğunu göstermiştir.

Dünya genelinde 65 yaş üzeri hastane yatışlarının başında yer alan akut dekompanse kalp yetersizliği, yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahip ciddi bir sağlık sorunudur.

Akut dekompanse kalp yetersizliği tedavisinde sıklıkla beta agonistler (dopamin, dobutamin) ve PDE inhibitörleri (amrinon, milrinon) kullanılmaktadır. Beta agonistler cAMP oluşumunu uyarırken, PDE inhibitörleri ise cAMP yıkımını inhibe ederek hücre içi kalsiyum düzeyini ve dolayısıyla kardiyak kontraktiliteyi artırır.⁵⁹ Ancak kontraktilitedeki bu artış daha fazla enerji ve oksijen tüketimini de beraberinde getirmektedir.⁵⁹ Ek olarak artmış hücre içi kalsiyum kardiyotoksik ve aritmojenik etki de gösterir.⁶⁰ Ayrıca beta agonistlere karşı gelişen taşiflaksi yüksek dozda ilaç gereksinimine neden olan önemli bir sorundur. Daha da önemlisi bu ilaçların kısa dönemde hemodinamik ve semptomatik düzelme sağlamalarına rağmen uzun dönemde mortaliteyi artırmalarıdır.⁶²

Kalsiyuma duyarlılığı artıran yeni bir inotrop olan levosimendan hücre içi cAMP ve kalsiyum düzeyini değiştirmeden kalbin kasılabilirliğini ve dolayısıyla kardiyak debiyi artırmaktadır.⁶² Teorik olarak troponin-C'nin mevcut sitoplazmik kalsiyuma duyarlılığı artırarak etkisini göstermektedir. Bu nedenle miyokardın oksijen tüketimini artırmadığı ve aritmojenik etkisinin olmadığı kabul edilmektedir.⁸ Ayrıca levosimendan vasküler düz kas hücrelerindeki ATP duyarlı potasyum kanallarının açılmasını sağlayarak da arteriyollerde ve venlerde dilatasyona neden olmaktadır.⁸ Bu etki mekanizması koroner, pulmoner ve sistemik vazodilatasyondan sorumludur.⁸⁷

Akut dekompanse kalp yetersizliğinde gerek tek doz gerekse aralıklı levosimendan tedavisinin hemodinami, semptom ve sağkalıma olumlu etkileri farklı çalışmalarla gösterilmiştir.^{7,64,71,72} Dobutamine dirençli ileri derecede kalp yetersizliğinde, aralıklı veya dobutamin ile birlikte verilen levosimendan infüzyonun, klinik semptomlar, hemodinamik değişkenler ve 45 günlük sağkalıma olumlu etki

yaptığı Nanas ve ark.⁸⁸ tarafından rapor edilmiştir.

Kalp yetersizliğinin en temel bulgusu, yaşam kalitesini ve fonksiyonel kapasiteyi bozan egzersiz toleransında azalmadır.⁸⁹ Kalp yetersizliği yönetiminde en önemli belirleyici olan fonksiyonel kapasitenin doğru değerlendirilmesi oldukça önemlidir.³¹ Kardiyopulmoner testler, egzersiz testi ve yürüme testleri fonksiyonel kapasite hakkında daha güvenilir ve nesnel sonuçlar vermesine rağmen, ucuz, kolay ve pratik olması nedeniyle, fonksiyonel kapasitenin belirlenmesinde halen en yaygın yöntem olarak NYHA sınıflaması kullanılmaktadır.^{31,90,91} Bu nedenle, en son kılavuzda, transplantasyon adayları haricinde, kalp yetersizliği olan hastalarda fonksiyonel kapasitenin NYHA sınıflamasına göre değerlendirilmesi önerilmiştir.³¹ Akut dekompanse kalp yetersizliğinde tek doz veya aralıklı levosimendan uygulanmasının fonksiyonel kapasitede iyileşme sağladığı bilinmektedir. Çalışmamızda tedavi öncesi aralıklı levosimendan alan hastaların % 70'i NYHA sınıf IV ve % 30'u NYHA sınıf III iken, 6. ayda bu oran NYHA sınıf II için % 70 ve NYHA sınıf III için % 30 olarak saptanmıştır. Levosimendan tedavisiyle nefes darlığı ve yorgunluk gibi semptomlarda görülen düzelme sol atriyum ve pulmoner arter basıncı düşmesine bağlı olduğu düşünülmektedir.^{59,77,79} Bizim çalışmamızda da aralıklı levosimendan alan hastaların önemli bir kısmında nefes darlığı ve halsizlik gibi semptomlarda tedavi öncesine göre görülen düzelme, sol atriyum ve pulmoner arterdeki basınç düşüşüne bağlı olduğu düşünüldü. Çalışmamızda aralıklı levosimendan alan hastalarda altıncı ayda bakılan ortalama pulmoner arter basıncında % 33 oranında azalma saptanmıştır. LIDO çalışması, ileri derecede kalp yetersizliğinde levosimendanın dobutamine göre daha etkin biçimde hemodinamik performansta iyileşme sağladığını ve bu üstünlüğün altıncı ayda da devam ettiğini göstermiştir.⁷

Mavrogeni ve ark.⁸⁰ tarafından yapılan ve ayda bir kez toplam altı doz aralıklı levosimendanın verildiği bir çalışmada ekokardiyografik olarak ölçülen sol ventrikül sistol ve diyastol sonu volüm indekslerinde tedavi öncesine göre sırasıyla % 16 ve %13 oranında azalma görülürken, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda % 27 oranında artma saptanmıştır. Parissis ve ark.¹³ tarafından yapılan bir çalışmada 3 hafta ara ile 24 saatlik infüzyon şeklinde 5 doz levosimendan uygulanmış ve hastalar son doz bitiminden bir ay sonra değerlendirilmiştir. Yapılan değerlendirmede kardiyak volüm ve kardiyak duvar geriliminde azalma, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda artma ve kardiyak

performansta iyileşme saptanmıştır. Bu çalışmada sol ventrikül sistol ve diyastol sonu boyut indekslerinde sırasıyla % 5 ve % 6, sol ventrikül sistol ve diyastol sonu volüm indekslerinde de sırasıyla % 16 ve % 10 oranında azalma, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda da % 18 oranında artma saptanmıştır. Çalışmamızda tek doz levosimendan alan hastaların tedavi öncesi ve altıncı aydaki ekokardiyografik değişkenlerinde anlamlı derecede farklılık saptanmamıştır. Aralıklı levosimendan alan hastalarda altıncı ayda tedavi öncesine göre sol ventrikül sistol ve diyastol sonu boyut, boyut indeksinde sırasıyla % 9, % 3, % 9 ve % 6 azalma görülürken, sol ventrikül sistol ve diyastol sonu volüm ve volüm indeksinde sırasıyla % 13, % 6, % 11 ve % 5 oranında azalma saptandı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda da % 13 oranında artış saptandı. İleri derecede kalp yetersizliğinde levosimendanın sol ventrikül diyastolik işlevini düzelttiği bildirilmiştir.⁸² Çalışmamızda aralıklı levosimendan alan hastalarda altıncı ayda bakılan sol atriyum sistol ve diyastol sonu boyut ve volümünde sırasıyla % 6, % 5, % 6 ve % 6 oranında azalma saptandı. Sol atriyum sistol ve diyastol sonu boyutlarındaki azalma, sol ventrikül sistolik ve diyastolik işlevlerin düzelmesine, dolayısıyla sol atriyum basıncının düşmesine bağlı olduğu düşünüldü.

Levosimendanın kalp yetersizliğinde sol ventrikül sistolik ve diyastolik işlevinde hem dinlenme hem de egzersiz sırasında iyileşme sağladığı bildirilmiştir.⁹² Miyokart performans indeksi primer miyokardiyal sistolik işlev bozukluğu olan hastalarda, sol ventrikül sistolik ve diyastolik işlevlerini birlikte değerlendirebilen en iyi göstergelerinden biri olduğu bilinmektedir.⁹³ Miyokart performans indeksinin, iskemik veya dilate kardiyomiyopati kökenli kalp yetersizliğinde kardiyak mortalite ve morbiditenin bağımsız belirleyicilerinden biri olduğu bildirilmiştir.⁹⁴ Çalışmamızda, tek doz levosimendanın aksine aralıklı levosimendan tedavisinin altıncı ayında bakılan sol ventrikül miyokart performans indeksinde tedavi öncesine göre anlamlı derecede azalma (% 17, p=0,001) sağladığı saptanmıştır.

Kalp yetersizliğinin en önemli belirtilerinden nefes darlığı ve çabuk yorulmanın kardiyak debideki azalmaya ve sol ventrikül doluş basıncındaki artışa bağlı olduğu bilinmektedir. Dernillis J ve ark.⁹⁵ tarafından yapılan bir çalışmada ileri derecede kalp yetersizliğinde 24 saatlik levosimendan tedavisi ile diyastolik doluş değişkenlerinde tedavi öncesine göre anlamlı derecede düzelme sağlandığı bildirilmiştir. Bu çalışmada sol ventrikül diyastolik erken dalga hızında % 26 oranında düşüş ve deselerasyon

zamanında ise % 70 oranında artış saptanmıştır. Çalışmamızda aralıklı levosimendan alan hastalarda altıncı ayda bakılan sol ventrikül diyastolik erken dalga hızında % 14 oranında düşüş, deselerasyon zamanında ise % 23 oranında artış saptandı.

Levosimendan miyokardiyal kontraktiliteyi artırarak kardiyak debide artışa neden olmaktadır. Kardiyak debi artışına paralel olarak sol ventrikül diyastol sonu basınç azalmakta ve sol ventrikül doluşu kolaylaşmaktadır. Böylece sol ventrikülün iyi dolması Frank-Starling yasası gereği sol ventrikül sistolik işlevinde iyileşmeye neden olmaktadır. Aynı zamanda sol ventrikül diyastol sonu basınç azalması sol atriyum ejeksiyon fraksiyonunu artırmakta ve sol atriyum basıncı ve dolayısıyla pulmoner ven basıncını düşürmektedir.

Çalışmamızın önemli sonuçlarından bir diğeri, tek doz levosimendan alan grubun aksine, aralıklı levosimendan alan grupta altıncı ayda doku Doppler ekokardiyografik olarak ölçülen mitral lateral anüler sistolik dalga hızında, sol ventrikül erken diyastolik hızında ve sol atriyum lateral duvar sistolik hızında tedavi öncesine göre sırasıyla % 19, % 22 ve % 18 oranında artış saptanmasıdır. Aynı zamanda doku Doppler sol ventrikül erken diyastolik hızın nabız dalgalı Doppler sol ventrikül diyastolik erken dalga hızına oranında da tedavi öncesine göre altıncı ayda % 30 oranında azalmanın devam ettiği saptanmıştır. Doku Doppler ekokardiyografi ile ölçülen miyokardiyal hızın hem sistolik işlevin hem de fonksiyonel kapasitenin önemli göstergelerinden biri olduğu bildirilmiştir.⁹⁶ Kaşıkçıoğlu ve ark.⁸⁴ tarafından yapılan akut dekompanse kalp yetersizliği olan 30 hastanın alındığı bir çalışmada (15 kontrol, 15 levosimendan grubu), levosimendan grubunda doku Doppler ekokardiyografi ile elde edilen ve sistolik işlev değişkenlerinden olan sistolik dalga hızındaki artışa paralel olarak, hastaların altı dakikalık yürüme mesafelerinde infüzyon sonrasında anlamlı derecede bir artış görülmüş, diyastolik işlevin de olumsuz etkilenmediği saptanmıştır.

Nörohormonal aktivasyon ve enflamatuvar sitokinlerin kilit rol oynadığı kardiyak yeniden şekillenme süreci, kalp yetersizliği gelişimi ve ilerlemesinde sorumlu mekanizma olarak kabul edilmektedir.⁹ İleri derecede kalp yetersizliğinde optimal tedaviye rağmen yüksek seyreden BNP ve interlökin düzeylerinin morbidite ve mortalite için bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir.¹⁰ Parissis ve ark.¹³ tarafından yapılan bir çalışmada aralıklı levosimendan verilen grupta tedavi bitiminden bir ay sonra bakılan BNP ve IL-6 düzeylerinde tedavi öncesine göre sırasıyla % 37 ve % 17

oranında azalma sağlandığı bildirilmiştir. Parissis ve ark.¹⁴ tarafından yapılan bir başka çalışmada levosimendan alan grupta BNP ve IL-6 düzeylerinin tedavi öncesine göre sırasıyla % 40 ve % 25 oranında azaldığı bildirilmiştir. Çalışmamızda aralıklı levosimendan alan grupta altıncı ayda bakılan BNP ve IL-6 düzeylerinde tedavi öncesine göre sırasıyla % 32 ve 21 oranında azalma saptandı. Ventrikül duvar geriliminin BNP salınımında en önemli uyarıcılardan biri olduğu bilinmektedir. Levosimendan sol ventrikül sistolik ve diyastolik işlevini düzelttiği için ventrikül duvar gerilimini azaltmaktadır. Buna bağlı olarak BNP salınımını azaltmaktadır. Bununla birlikte levosimendan kardiyak debiyi dolayısıyla renal perfüzyonu artırarak BNP atılımını kolaylaştırır ve böylece serum düzeyinin düşmesine neden olur.

Kalp yetersizliğinde enflamatuvar sitokinlerin salınımında mekanik yüklenme, iskemi ve okside düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)-kolesterol gibi etmenler rol oynamaktadır. Artan sitokinler kardiyomiyositlerde hipertrofi, apoptoz ve kolajen yapımını hızlandırmaktadır. Kardiyak yeniden şekillenme ile sonuçlanan bu süreç kalp yetersizliği gelişiminde ve ilerlemesinde önemli rol üstlenmektedir. Enflamatuvar sitokinler miyokart kasılmasını baskılayıp, yeniden şekillenmeye ve apoptoza neden olurlar. Böylece sol ventrikül dilatasyonuna, ejeksiyon fraksiyonunun düşmesine ve kardiyak performansın azalmasına sebep olurlar. Çalışmamızda aralıklı levosimendan alan grupta ilk doz levosimendan sonrası üçüncü gün bakılan IL-2, IL-6 ve TNF- α düzeylerinde anlamlı derecede azalma görülürken, IL-1 β düzeyinde ise anlamlı değişiklik saptanmadı. Altıncı ayda IL-6 düzeyinde anlamlı azalma devam ederken, TNF- α düzeyinde beklenenin aksine anlamlı derecede artış gözlemlendi. Benzer şekilde tek doz levosimendan alan grupta da tedavi sonrası üçüncü gün bakılan TNF- α düzeyi anlamlıya yakın düşüş gösterirken, IL-2 düzeyinde ise anlamlı derecede artış saptandı. Çalışmamızda IL-2 ve TNF- α düzeylerinde levosimendan tedavisi ile elde edilen beklenmeyen sonuç hasta sayısının az olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Levosimendan ile oluşan kontraktıl performanstaki iyileşme ve sistemik vazodilatasyon mekanik yüklenmeyi azaltarak enflamatuvar sitokin düzeylerinde azalmaya neden olmuştur. Altıncı ayda IL-6 düzeyindeki düşüşün anlamlı derecede devam etmesi, aralıklı levosimendan tedavisinin mekanik yüklenmeyi daha uzun süre ile iyileştirdiğine bağlı olduğu düşünüldü.

LIDO ve CASINO çalışmaları, akut dekompanse kalp yetersizliğinde intravenöz levosimendan tedavisinin hemodinamik, semptomatik ve sağkalım yararlarının hem dobutamin hem de plaseboya göre daha üstün olduğu ve genel olarak iyi tolere edildiği bildirilmiştir.^{7,79} Sonuçları yakın zamanda açıklanan daha geniş çaplı REVIVE-2 ve SURVIVE çalışmaları göz önünde bulundurulduğunda ise, levosimendan semptomları iyileştirmede plasebodan daha iyi, BNP düzeylerini azaltmada hem plasebo hem de dobutaminden daha iyi bulunmuş, ancak mortalite açısından ise hem plasebo hem de dobutamin ile benzer sonuçlara ulaşılmıştır.^{76,77} En sık bildirilen yan etkiler, levosimendanın vazodilatör etkisine bağlı baş ağrısı ve hipotansiyon olmuştur. REVIVE-2 çalışmasında baş ağrısı % 29,4, hipotansiyon % 49,2 iken SURVIVE çalışmasında ise baş ağrısı % 8,3, hipotansiyon % 15,5 hastada bildirilmiştir.⁷² Çalışmamızda hipotansiyon % 20 oranında görülürken, hiç bir hastada baş ağrısına rastlanmamıştır. Bu iki çalışmada atriyal fibrilasyon hem plasebo hem de dobutamine göre, ventriküler taşikardi de plaseboya göre daha fazla sıklıkta izlenmiştir. Mavrogeni ve ark.⁸⁰ tarafından yapılan ve birer ay ara ile toplam 6 kez levosimendan infüzyonun verildiği bir çalışmada, ilk ve son doz levosimendan infüzyonu sırasında holter EKG incelemesi yapılmış. Ventriküler ve supraventriküler ektopik vurular ve taşikardilerde kontrol gruba göre anlamlı artış saptanmamıştır. Çalışmamızda hastanede yatış süresince yeni gelişen atriyal fibrilasyon, sürekli veya süresiz ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon saptanmamıştır.

Akut dekompanse kalp yetersizliğinde levosimendan tedavisi ile olumlu sonuçlar elde edilmesine ve kullanımının giderek artmasına rağmen dirençli kalp yetersizlikli hastalarda hangi sıklıkla uygulanmasının gerekliliği konusunda henüz fikir birliği oluşmamıştır. Literatürde akut dekompanse kalp yetersizliğinde aralıklı levosimendan tedavisi ile tek doz levosimendan tedavisinin karşılaştırıldığı herhangi bir veri bulunmamaktadır. Nanas ve ark.⁸⁸ tarafından yapılan bir çalışmada tek doz dobutamin tedavisine dirençli ileri derecede kalp yetersizliği olan hastalar iki gruba ayrılmış. Bir gruba aralıklı dobutamin diğer gruba ise aralıklı levosimendan tedavisinin eklendiği bu çalışmada 45 günlük sağkalım aralıklı levosimendan alan grupta daha fazla bulunmuştur.⁹² Üçüncü ayda aralıklı levosimendan alan grupta hemodinamik düzelmenin devam ettiği görülmüştür. Bu çalışmada akut dönemdeki hemodinamik düzelmenin dobutamin ve levosimendanın sinerjistik etkisine bağlı olduğu

düşünülmüştür.⁹² Ancak, 45 günlük sağkalımda artış ve 3. ayda hemodinamik düzelmenin aralıklı levosimendan grubunda daha fazla olması net olarak açıklanamamıştır.⁹² Parissis ve ark.¹³ tarafından yapılan aralıklı levosimendan tedavisinin verildiği bir çalışmada, son dozdan bir ay sonra sol ventrikül duvar geriliminde anlamlı derecede azalma, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda anlamlı derecede artma, BNP, IL-6 ve CRP düzeyinde ise anlamlı derecede azalmanın devam ettiği saptanmıştır. Levosimendanın aktif metabolitinin yarılanma ömrü 70-80 dakika ve hemodinamik etkileri ise infüzyon bitiminden 7-10 gün sonrasına kadar devam ettiği bilinmektedir.⁷³ Dolayısıyla aralıklı levosimendan tedavisiyle uzun dönemde elde edilen laboratuvar ve hemodinamik değişkenlerdeki düzelme, mekanik yüklenmedeki uzun süreli azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir.⁹⁷ Uzun süreli mekanik yüklenmedeki azalma, sol ventrikül duvar geriliminde azalmaya dolayısıyla kalp yetersizliğinin ilerlemesinden sorumlu tutulan nörohormon, sitokin ve kardiyomiyosit yıkımında ilerleyici bir azalmaya neden olmaktadır.⁹⁷ Çalışmamızda da tek doz levosimendan tedavisinin aksine aralıklı levosimendan tedavisi ile uzun süreli mekanik yüklenmenin azaldığını gösteren BNP ve IL-6 düzeylerinde altıncı ayda tedavi öncesine göre anlamlı derecede düşme saptandı.

Sonuçta, ileri derecede kalp yetersizliği olan hastalarda aralıklı levosimendan tedavisinin tek doz levosimendan tedavisine göre klinik belirti ve bulgu, hemodinamik ve enflamatuvar değişkenlerde düzelmeler yaptığı kanısına varılmıştır.

5.1. Sınırlamalar

- 1- Çalışmamız yalnız levosimendan alan hastaları içermektedir. Bu nedenle plasebo veya dobutamin ile karşılaştırma yapılmamıştır.
- 2- Çalışmamıza alınan hasta sayısının az olması nedeniyle elde edilen sonuçlar istatistiksel anlam taşımadığından dolayı daha büyük örneklem içeren çalışmaların yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

- 1- Tek doz levosimendan alan hastaların aksine, aralıklı levosimendan alan hastaların fonksiyonel kapasitelerinde daha belirgin ve uzun süreli iyileşme saptandı.
- 2- Aralıklı levosimendan alan hastalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundaki artışın daha fazla ve uzun süreli olduğu gözlemlendi.
- 3- Aralıklı levosimendan alan hastalarda kardiyak volümde küçülmenin daha fazla ve uzun süre ile devam ettiği görüldü.
- 4- Aralıklı levosimendan alan hastalarda BNP ve IL-6 düzeylerinde daha fazla ve uzun süreli düşüş saptandı.
- 5- Her iki grupta levosimendan tedavisi ile IL-1 β düzeyinde herhangi bir değişiklik saptanmadı.
- 6- Tek doz levosimendan alan grupta IL-2 düzeyinde, aralıklı levosimendan alan grupta ise TNF- α düzeyinde artış saptandı.
- 7- Aralıklı levosimendan alan hastalarda doku Doppler mitral anüler sistolik hızında daha belirgin ve uzun süreli artış saptandı.
- 8- Aralıklı levosimendan alan hastalarda sol ventrikül miyokart performans indeksinde daha belirgin ve uzun süreli düşüş saptandı.

KAYNAKLAR

1. **Fekler GM, Adams KF, Konstam MA, O'Connor CM, Gheorghiade M.** The problem of decompensated heart failure: nomenclature, classification, and risk stratification. *Am Heart J* **2003**; S18-25.
2. **Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, Hasin Y, Lopez-Sendon J, Mebazza A, Metra M, Rhodes A, Swedberg K, Priori SG, Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie MR, Dean V, Deckers J, Burgos EF, Lekakis J, Lindahl B, Mazota G, Morais J, Otto A, Smiseth OA, Garcia MA, Dickstein K, Albuquerque A, Conthe P, Crespo-Leiro M, Ferrari R, Follath F, Gavazzi A, Janssens U, Komajda M, Morais J, Moreno R, Singer M, Singh S, Tendera M, Thygesen K; ESC Committee For Practice Guideline (CPG).** ESC Committee for Practice Guideline (CPG). Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* **2005**; 26:384-416.
3. **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**; 83:505-10.
4. **Stewart S.** Prognosis of patients with heart failure compared with common types of cancer. *Heart Fail Monit* **2003**; 3:87-94.
5. **Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM, Hendrix GH, Bommer WJ, Elkayam U, Kukin ML.** Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* **1991**; 325:1468-75.
6. **O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF, Adams KF Jr, McNulty SE, Grossman SH, McKenna WJ, Zannad F, Swedberg K, Gheorghiade M, Califf RM.** Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: insights from the Solan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* **1999**; 138(1 Pt 1): 78-86.
7. **Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K, Harjola VP, Mitrovic V, Abdalla M, Sandell EP, Lehtonen L.** 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.
8. **Haikala H, Linden IB.** Mechanisms of action of calcium-sensitizing drugs. *J Cardiovasc Pharmacol* **1995**; 26(Suppl 1):S10-9.
9. **Francis G.** Pathophysiology of chronic heart failure. *Am J Med* **2001**; 110:37S-46S.
10. **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**; 36:1587-93.
11. **Avgeropoulou C, Andreadou I, Markantonis-Kyroudis S, Demopoulou M, Missovolos P, Androulakis A, Kallikazaros I.** The Ca-sensitizer levosimendan improves oxidative damage, BNP and pro-inflammatory cytokine levels in patients with advanced decompensated heart failure in comparison with dobutamine. *Eur J Heart Fail* **2005**; 7:882–887.
 12. **Parissis JT, Panou F, Farmakis D, Adamopoulos S, Filippatos G, Paraskevaidis I, Venetsanou K, Lekakis J, Kremastinos DTh.** Effects of *Levosimendan* on Markers of Left Ventricular Diastolic Function and Neurohormonal Activation in Patients With Advanced Heart Failure. *Am J Cardiol* **2005**; 96:423–426.
 13. **Parissis JT, Adamopoulos S, Farmakis D, Filippatos G, Paraskevaidis I, Panou F, Iliodromitis I, Kremastinos DTh.** Effects of serial levosimendan infusions on left ventricular performance and plasma biomarkers of myocardial injury and neurohormonal and immune activation in patients with advanced heart failure. *Heart* **2006**; 92:1768-72.
 14. **Parissis JT, Adamopoulos S, Antoniadou C, Kostakis G, Rigas A, Kyrzopoulos S, Iliodromitis E, Kremastinos D.** Effects of levosimendan on circulating pro-inflammatory cytokines and soluble apoptosis mediators in patients with decompensated advanced heart failure. *Am J Cardiol* **2004**; 93:1309-1312.
 15. **Mehra MR, Lavie CJ, Ventura HO.** Diastolic dysfunction. What role does it play in heart failure? *Internal Med* **1995**; 11:12-24.
 16. **Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, Grobbee DE.** The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* **1997**; 18:208-225.
 17. **Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Otto A.** Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* **2005**; 26:1115-40.
 18. **O'Connell JB, Bristow MR.** Economic impact of heart failure in the United States: time for a different approach. *J Heart Lung Transplant.* **1994**; 13:S107-12.
 19. **Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D.** The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* **1993**; 22:6A-13A.
 20. **Micheal R. Bristow,** Management of Heart Failure. A Textbook of Cardiovascular Medicine, Braunwald, Zipes, Libby, Sixth edition, **2001**, page: 640.
 21. **McMurray J, McDonagh T, Morrison CE, Dargie HJ.** Trends in hospitalisation for heart failure in Scotland 1980-1990. *Eur Heart J* **1993**; 14:1158-62.
 22. **Stewart S, MacIntyre K, MacLeod MM, Bailey AE, Capewell S, McMurray JJ.** Trends in hospitalization for heart failure in Scotland, 1990-1996. an epidemic that has reached its peak? *Eur*

- Heart J* **2001**; 22:209-17.
23. **McAlister FA, Lawson FM, Teo KK, Armstrong PW.** A systemic review of randomized trials of disease management programs in heart failure. *Am J Med* **2001**; 110:378-84.
 24. **Colucci W, Braunwald E.** Pathophysiology of heart failure. In: Braunwald E, Ed. *Heart disease: A textbook of Cardiovascular Medicine*, 6th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, **2001**: 503-553.
 25. **Francis GS, Tang WH.** Pathophysiology of congestive heart failure. *Rev Cardiovasc Med* **2003**; 4(suppl2): S14-20.
 26. **Micheal R. Bristow.** *Management of Heart Failure.* A Textbook of Cardiovascular Medicine, Brounwald, Zipes, Libby, Sixth edition, **2001**, page: 640.
 27. **Francis GS, Tang WHW.** Pathophysiology of congestive heart failure. *Rev cardiovasc Med* **2003**; 4(suppl 2) S14-20.
 28. **Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL.** Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* **1996**; 27: 1201- 6.
 29. **Akira S, Taga T, Kishimoto T.** IL-6 biology and medicine. *Adv Immunol* **1993**; 54: 1-78.
 30. **Hurst JW.** Diagnosis and management of heart failure. In: Hurst JW, Ed. *The heart*. 10th Ed. International Edition McGraw Hill, **2001**: 687-725.
 31. **Hunt SA;** American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure).ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol.* **2005**; 46:1-82.
 32. **de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH.** B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* **2003**; 362:316-322.
 33. **Maisel A.** B-type natriuretic peptide levels: a potential novel “whitecount” for congestive heart failure. *J Card Fail.* **2001**; 7:183-193.
 34. **Maytin M, Colocci WS.** Molecular and cellular mechanisms of myocardial remodeling. *J Nucl Cardiol* **2002**; 9:319.
 35. **Baig K, Mahon N, McKenna W.** The Pathophysiology Advanced Heart Failure. *Am Heart J* **1998**; 135:216-30.
 36. **Francis GS.** Changing the remodeling process in heart failure; basic mechanism and laboratory

- results. *Curr Opin Cardiol* **1998**; 13:156-61.
37. **Gök H.** *Klinik Kardioloji*. 2. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi Ltd Şti, **2002**; 399-425
38. **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.
39. **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.
40. **Clark AL, Sparrow JL, Coats AJ.** Muscle fatigue and dyspnoea in chronic heart failure: two sides of the same coin? *Eur Heart J* **1995**; 16:49-52.
41. Criteria Committee of the New York Heart Association Functional capacity and objective assesment in nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9nd Ed., Boston: Braun and Co, **1994**; 253-9.
42. **Braunwald E, Zipes DP, Libby P, Bonow RO.** *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine* 7th Ed. Chapter 19-26 Page 457-652.
43. **Sligl W, McAlister FA, Ezekowitz J, Armstrong PW.** Usefulness of spironolactone in a specialized heart failure clinic. *Am J Cardiol* **2004**; 94: 443-7.
44. **Jessup M, Brozena S.** Heart failure *N Engl J Med* **2003**;348:2007-18.
45. **Fox KF, Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Gibbs JS, Underwood SR, Tumer RM, Pool-Wilson PA, Sutton GC.** Coronary artery disease as the case of incident heart failure in the population. *Eur Heart J* **2001**; 22:228-236.
46. **Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-solal A, Aguilar JC, Dietz R, Gavazzi A, Hobbs R, Korewicki J, Madeira HC, Moiseyev VS, Preda I, van Gilst WH, Wildimsky J, Freemantle N, Eastaugh J, Mason J.** The Euroheart failure survey programme-a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* **2003**; 24:442-463.
47. **Orhan AL, Eren M.** Akut kalp yetersizliği hastasında yaklaşım. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* **2007**; 3(46):30-41.
48. **Siniorakis E, Arvanitakis S, Voyatzopoulos G, Hatzianeou P, Plataris G, Alexandris A, Bonoris P.** Hemodynamic classification in acute myocardial infarction. *Chest* **2000**; 117:1223-90.
49. **Shah MS, Hasselblad V, Stinnett SS, Gheorghiade M, Swedberg K, Califf RM, O'Connor CM.** Hemodynamic profiles of advanced heart failure:association with clinical characteristics and long-

- term outcomes. *J Card Failure* **2001**; 7:105-13.
50. **McBride BF, White CM.** Acute decompensated heart failure: a cotemporary approach to pharmacotherapeutic management. *Pharmacotherapy* **2003**; 23:997-1020.
 51. **Kaddoura S, Patel D, Parameshwar J, Sparrow J, Park A, Bayliss J, Sutton GC, Poole-Wilson PA.** Objective assessment of the response to treatment of severe heart failure using a 9-minute walk test on a patient-powered treadmill. *J Card Fail* **1996**; 2: 133-9.
 52. **Brater DC.** Diuretic therapy. *N Engl J Med* **1998**;339:387-95.
 53. **Wilson JR, Reichek N, Dunkman WB, Goldberg S.** Effect of diuresis on the performance of the failing left ventricle in man. *Am J Med* **1981**; 70:234-293.
 54. **Pivac N, Rumboldt Z, Sardelic S, Bagatin J, Polic S, Ljotic D, Naranca M, Capkun V.** Diuretic effects of furosemide infusion versus bolus injection in congestive heart failure. *Int J Clin Pharmacol Res* **1998**; 18:121-128.
 55. **Ellison DH.** Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure. *Cardiology* **2001**; 96:132-143.
 56. **Cotter G, Weissgarten J, Metzkor E, Moshkovitz Y, Litinski I, Tavori U, Perry C, Zaidenstein R, Golik A.** Increased toxicity of high-dose furosemide versus low-dose dopamine in the treatment of refractory congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* **1997**; 62:187-193.
 57. **Cotter G, Metzkor E, Kaluski E, Faigenberg Z, Miller R, Simovitz A, Shaham O, Marghitay D, Blatt A, Moshkovitz Y, Zaidenstein R, Golik A.** Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary edema. *Lancet* **1998**; 351:389-93.
 58. **Sackner-Bernstein JD, Kowalski M, Fox M, Aaronson K.** Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompensated heart failure : a pooled analysis of randomized controlled trials. *JAMA* **2005**; 293:1900-5.
 59. **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**; 102:2222-7.
 60. **Stevenson LW.** Clinical use of inotropic therapy for heart failure: looking backward or forward? Part I: inotropic infusions during hospitalization. *Circulation* **2003**; 108:367-72.
 61. **Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, Costanzo MR, Berkowitz RL, LeJemtel TH, Ching 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**; 46:57-64.

62. **Yusuf S, Teo KK.** Inotropic agents increase mortality in patients with congestive heart failure [Abstract]. *Circulation* **1990**; 82(Suppl. I):673.
63. **Felker GM, Benza RL, Chandler AB, Leimberger JD, Cuffe MS, Califf RM, Gheorghiade 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.
64. **Leier CV, Binkley PF.** Parenteral inotropic support for advanced congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* **1998**; 41:207-224.
65. **Dies F, Krell MJ, Whitlow P, Liang CS, Goldenberg I, Applefeld MM.** Intermittent dobutamine in ambulatory outpatients with chronic cardiac failure [Abstract]. *Circulation* **1986**; 74(Suppl II):II-38.
66. **Metra M, Missale C, Spano RF, Cas LD.** Dopaminergic drugs in congestive heart failure: hemodynamic and neuroendocrine responses to ibopamine, dopamine and dihydroergotoxine. *J Cardiovasc Pharmacol* **1995**; 25:732-40.
67. **Holubarsch C.** New inotropic concepts: rationale for and differences between calcium sensitizers and phosphodiesterase inhibitors. *Cardiology* **1997**; 88 Suppl 2:12-20.
68. **Holubarsch C, Ludemann J, Wiessner S, Ruf T, Schulte-Baukloh H, Schmidt-Schweda S, Pieske B, Posival H, Just H.** 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.
69. **Moiseyev VS, Poder 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**; 23:1422-32.
70. **Greenberg B, Borghi C, Perrone S.** Pharmacotherapeutic approaches for decompensated heart failure: a role for the calcium sensitizer, levosimendan? *Eur J Heart Fail* **2003**; 5:13-21.
71. **Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS.** Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan. *Circulation* **2003**; 107:81-6.
72. **De Luca L, Colucci WS, Nieminen MS, Massie BM, Gheorghiade M.** Evidence-based use of levosimendan in different clinical settings. *Eur Heart J* **2006**; 27(16):1908-1920.
73. **Figgitt DP, Gillies PS, Goa KL.** Levosimendan. *Drugs* **2001**; 61:613-27.
74. **Michaels AD, McKeown B, Kostal M, Vakharia KT, Jordan MV, Gerber IL, Foster E, Chatterjee K.** Effects of intravenous levosimendan on human coronary vasomotor regulation, left ventricular wall stress, and myocardial oxygen uptake. *Circulation* **2005**; 111:1504-9.

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**;40:465-71.
76. **Packer M.** REVIVE II: Multicenter placebo-controlled trial of levosimendan on clinical status in acutely decompensated heart failure. In: American Heart Association Scientific Sessions 2005; November 13-16, 2005; Dallas, Texas. Late Breaking Clinical Trials II. *Circulation* **2005**; 112:3363.
77. **Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, Thakkar R, Padley RJ, Poder P, Kivikko M.** Levosimendan vs Dobutamine for Patients With Acute Decompensated Heart Failure The SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* **2007**; 297(17):1883-1891.
78. **Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, Kleber FX, Lehtonen LA, Mitrovic V, Nyquist O, Remme WJ.** Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* **2000**;36:1903-12.
79. **Zairis MN, Apostalatos C, Anastassiadis F, Kouris N, Grassos H, Sifaki M.** Comparison of the effect of levosimendan, or dobutamine or placebo in chronic low output decompensated heart failure. Calcium Sensitizer or Inotrope or None in Low-Output Heart Failure (CASINO) study. In: Program and abstracts of the European Society of Cardiology, Heart Failure Update 2004; June 12-15, **2004**; Wroclaw, Poland. Abstract 273.
80. **Mavrogeni S, Giamouzis G, Papadopoulou S, Dritsas A, Athanasopoulos G, adreanides E, Vassiliadis I, Spargias K, Panagiotakos D, Cokkinos DV.** A 6-month follow-up of intermittent levosimendan administration effect on systolic function, specific activity questionnaire, and arrhythmia in advanced heart failure. *J Card Fail* **2007**; 13(7):556-9.
81. **Sahn DJ, De Maria A, Kisslo J, Weyman A.** For The Committee on M-Mode Standardization of the American Society of Echocardiography, Recommendations regarding quantitation in Mmode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* **1978**; 58:1072-1083.
82. **Shiller NB.** Two-dimensional echocardiographic determination of left ventricular volume, systolic function and mass. *Circulation* **1991**; 84(suppl I) 1280-87.
83. **Hideo Tachibana, Heng-Jie Cheng, Tomohiko Ukai, Akihiko Igawa, Zhu-Shan Zhang, William C. Little, and Che-Ping Cheng** Levosimendan improves LV systolic and diastolic performance at rest and during exercise after heart failure *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **2005**; 288: H914–H922.
84. **Kasikcioglu HA, Unal S, Tartan Z, Uyarel H, Okmen E, Kasikcioglu E, et al.** Effects of levosimendan on left ventricular functional remodelling and exercise intolerance: a tissue Doppler study. *J Int Med Res* **2005**; 33:397-405.
85. **Givertz MM, Andreou C, Conrad CH, Colucci WS.** Direct Myocardial Effects of Levosimendan in Humans With Left Ventricular Dysfunction: Alteration of Force-Frequency and Relaxation-Frequency Relationships. *Circulation* **2007**; 115:1218-1224.

86. **Unverferth DA, Blanford M, Kates RE, Leier CV.** Tolerance to dobutamine after a 72 hour continuous infusion. *Am J Med* **1980**; 69:262-6.
87. **Kaheinen P, Oollesello P, Levijoki J, Haikala H.** Levosimendan increases diastolic coronary flow in isolated guinea-pig heart by opening ATP-sensitive potassium channels. *J Cardiovasc Pharmacol* **2001**; 37:367-74.
88. **Nanas JN, Papazoglou PP, Terrovitis JV, Kanakakis J, Dalianis A, Tsolakis E, Terrovitis JV, kanakakis J, Nanas SN, Alexopoulos GP, Anastasiou-Nana MI.** Hemodynamic effects of levosimendan added to dobutamine in patients with decompensated advanced heart failure refractory to dobutamine alone. *Am J Cardiol* **2004**; 94:1329e32.
89. **Clark AL, Sparrow JL, Coats AJ.** Muscle fatigue and dyspnoea in chronic heart failure: two sides of the same coin? *Eur Heart J* **1995**; 16:49-52.
90. **Bittner V.** Determining prognosis in congestive heart failure: role of the 6-minute walk test. *Am Heart J*. **1999**;138:593-6.
91. **Weber KT, Kinasewitz GT, Janicki JS, Fishman AP.** Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation* **1982**; 65:1213-23.
92. **Tachinaba H, Cheng HJ, Ukai T, Igawa A, Zhang ZS, Little WC, Cheng CP.** Levosimendan improves LV systolic and diastolic performance at rest and during exercise after heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **2005**; 288:H914-H922.
93. **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**; 26:357-66.
94. **Acil T, Wichter T, Stypmann J, Janssen F, Paul M, Grude M, Scheld H, Breithardt G, Bruch C.** Prognostic value of tissue Doppler imaging in patients with chronic congestive heart failure. *Int J Cardiol* **2005**; 103:175-81.
95. **Dernellis J, Panaretou M.** Effects of levosimendan on restrictive left ventricular filling in severe heart failure. A combined hemodynamic and Doppler echocardiography study. *CHEST* **2005**; 128:2633-2639.
96. **Witte KK, Nikitin NP, De Silva R, Cleland JG, Clark AL.** Exercise capacity and cardiac function assessed by tissue Doppler imaging in chronic heart failure. *Heart* **2004**; 90:1144-50.
97. **Adamopoulos S, Parissis J, Kremastinos D.** A glossary of circulating cytokines in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* **2001**; 3:517-526.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Abdurrahman Tasal

Doğum Tarihi ve Yeri : 01.12.1974/ AFGANİSTAN

Medeni Durumu : Evli

Adres : Toros Mah. 1.SK Sağbaş APT K: 6 NO: 11
Seyhan/ ADANA

Telefon : 0322 227 46 59

Faks : -

E. posta : tasal01@hotmail.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Varsa Mezuniyet derecesi : -

Görev Yerleri : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji
ABD

Dernek Üyelikleri : -

Alınan Burslar : Milli Eğitim Bakanlığı

Yabancı Dil(ler) : Türkçe, İngilizce, Farsça