

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

KORONER ARTER BY-PASS CERRAHİSİ GEÇİREN HASTALARDA
LEVOSİMENDAN KULLANIMININ
POSTOPERATİF ERKEN DÖNEM KLİNİK SONUÇLARA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aylin YILDIZ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Adnan Taner KURDAL

MANİSA, 2024

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

KORONER ARTER BY-PASS CERRAHİSİ GEÇİREN HASTALARDA
LEVOSİMENDAN KULLANIMININ
POSTOPERATİF ERKEN DÖNEM KLİNİK SONUÇLARA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aylin YILDIZ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Adnan Taner KURDAL

MANİSA, 2024

ÖNSÖZ

Eğitim sürecim boyunca ve tezim konusunda yol gösterici olan, tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Adnan Taner Kurdal'a;

Kalp ve damar cerrahisi ihtisasım boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her daim bana yol gösteren kıymetli hocalarım Prof. Dr. Ahmet İhsan İşkesen, Prof. Dr. Ömer Tetik, Prof. Dr. Funda Yıldırım, Doç. Dr. Dilşad Amanvermez Şenarşlan, Prof. Dr. Mustafa Cerrahoğlu, Prof. Dr. Tülün Öztürk'e;

Klinikte birlikte çalışma şansı bulduğum, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Op. Dr. Abdülkerim Damar, Op. Dr. Barış Bayram, Op. Dr. Yusuf Kuşcu, Dr. Mehmet Ertuğrul, Dr. Halil Demren, Dr. Esra Barluk, Dr. Alperen Tosun'a;

Değerli sorumlu hemşirelerimiz ve sorumlu perfüzyonistimiz Hem. Nurgün Tunçel, Hem. Ayten Aydın, Perf. Bahar Erken nezdinde tüm servis, yoğun bakım, ameliyathane hemşirelerimize; perfüzyonistlerimize; anestezi teknikerlerimize; anjiyografi teknisyenimize; birlikte bir ekip olarak uyum içerisinde çalıştığımız tüm personel ve tıbbi sekreter arkadaşlarıma;

Bugünlere gelmemde emeği olan sevgili anneme, babama ve kız kardeşim Ayşıl'a;

Sonsuz sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	II
İÇİNDEKİLER	III
TABLolar DİZİNİ	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
KISALTMALAR DİZİNİ	VII
I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
1. İskemik Kalp Hastalığı	3
1.1. Aterosklerotik Kalp Hastalığı Tanımı	3
1.2. Tarihçesi	3
2. Koroner Arter Bypass Cerrahisi	5
2.1. Giriş	5
2.2. Operasyon Öncesi Hazırlık	7
2.3. Cerrahi Strateji	8
2.4. Kardiyopulmoner Bypass Kullanılarak Koroner Arter Bypass Cerrahisi	12
3. Levosimendan	14
3.1. Giriş	14
3.2. Levosimendanın Etki Mekanizması	18
3.3. Levosimendanın Klinik Kullanımı	20
3.4. Levosimendanın Kalp Cerrahisi Geçiren Hastalarda Kullanımı	22
III. GEREÇ VE YÖNTEM	24

IV. BULGULAR.....	27
1. Hastaların Demografik Özellikleri	27
2. Hastaların Preoperatif Ejeksiyon Fraksiyonu ve Laboratuvar Özellikleri	29
3. Hastaların Peroperatif Verileri	30
4. Hastaların Postoperatif Verileriyle Değerlendirilmesi	31
V. TARTIŞMA	36
VI. SONUÇ.....	40
VII. ÖZET	41
VIII. SUMMARY	42
IX. KAYNAKLAR.....	44

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Levosimendanın üç majör etki mekanizması

Tablo 2 ve 3: İlacın orijinal preparatının prospektüsünde yer alan önerilen kiloya göre ve infüzyonun hazırlanma şekline göre doz şeması

Tablo 4: Hastaların demografik özellikleri

Tablo 5: Preoperatif veriler

Tablo 6: Hastaların kullanılan by-pass greft sayısına göre karşılaştırılması

Tablo 7: Hastaların peroperatif verilerinin karşılaştırılması

Tablo 8: EF 25-35 grubunun kreatinin, AST, ALT değerleri

Tablo 9: EF 36-45 grubunun kreatinin, AST, ALT değerleri

Tablo 10: İki grubun kreatinin, AST, ALT değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 11: Postoperatif inotrop ihtiyaçlarının karşılaştırılması

Tablo 12: Hastaların yatış sürelerinin karşılaştırılması

Tablo 13: Hastaların morbidite ve mortalite verilerinin karşılaştırılması

Tablo 14: Komplikasyon türlerinin sayısal verileri

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Günümüzde kardiyak cerrahilerde kullanılan sternotomi ve torakotomi insizyonları

Şekil 2: Safen ven bypass greftlerinin kombinasyon ve konfigürasyonları

Şekil 3: ITA bypass greftlerinin kombinasyon ve konfigürasyonları

Şekil 4: Vena safena magna'nın (VSM) çıkarılması

Şekil 5: Levosimendanın kimyasal yapısı

Şekil 6: Levosimendanın aktif metaboliti olan OR-1896'nın kimyasal yapısı



KISALTMALAR DİZİNİ

CPB	: Kardiyopulmoner Bypass
ASD	: Atrial Septal Defekt
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
ITA	: İnternal Torasik Arter
LITA	: Sol İnternal Torasik Arter
LAD	: Left Anterior Descending (Sol ön inen koroner arter)
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
CABG	: Coronary Artery Bypass Graft Surgery (Koroner Arter Bypass Cerrahisi)
UAB	: University of Alabama at Birmingham
cTnC	: Kardiyak Troponin C
PDE	: Fosfodiesteraz
cAMP	: Siklik adenosin monofosfat
ug	: Mikrogram
kg	: Kilogram
dk	: Dakika
BNP	: Brain Natriüretik Peptid
ATP	: Adenosin Trifostat
NO	: Nitrik oksit
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ADKY	: Akut Dekompanse Kalp Yetmezliği
IABP	: İntraaortik Balon Pompası
LVAD	: Sol Ventrikül Assist Device
ACT	: Activated Clotting Time (Aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı)
BMI	: Body Mass Index (Vücut Kitle İndeksi)
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
LVEF	: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
eGFR	: Estimated Glomerular Filtration Rate (Tahmini glomerüler filtrasyon hızı)

ABY : Akut Böbrek Yetmezliği

MOY : Multiorgan Yetmezlik

LCOS : Low Cardiac Output Syndrome (Düşük kardiyak debi sendromu)

MI : Miyokard infarktüsü



I. GİRİŞ VE AMAÇ

Aterosklerotik kalp hastalığı geçmişte olduğu gibi günümüzde de önde gelen mortalite nedenlerindendir. 2019 yılı Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre iskemik kalp hastalığı dünya genelinde birinci ölüm nedenidir. (1) Hastalığın bu kadar yaygın ve mortal olması sebebiyle tedaviye yönelik çalışmalar her geçen gün yeni gelişmelerle birlikte devam etmekte ve bu konudaki bilimsel çalışma ihtiyacı halen sürmektedir.

Koroner arter bypass cerrahisi aterosklerotik kalp hastalığının tedavisinde kullanılan bir cerrahi yöntemdir. Kardiyopulmoner bypass günümüzde koroner arter bypass cerrahisinde çoğunlukla kullanılan bir tekniktir.

Koroner arter bypass cerrahisi riskli bir cerrahidir. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu hastalarda morbidite ve mortalite riski daha da artmaktadır. Bu tip hastalarda morbidite ve mortaliteyi azaltmak için çeşitli önlemler alınmaktadır. Perioperatif levosimendan kullanımı bu amaçla uygulanan prosedürlerdendir.

Levosimendan, kalsiyum duyarlılaştırıcı ajan olarak akut dekompanse kalp yetmezliğinde; iskemik kalp hastalığı ya da kapak hastalığı nedeniyle cerrahi geçirecek hastalarda kullanılmaktadır. (2–6)

Levosimendan'ın temel farmakolojik etkileri; troponin C'nin kalsiyum duyarlılığını arttırarak kardiyak kontraktiliteyi arttırması, vasküler düz kas hücrelerindeki sarkolemmal potasyum kanallarının açılmasıyla vazodilatasyon ve kardiyomiyositlerdeki mitokondriyal potasyum kanallarının açılmasıyla kardiyoproteksiyon sağlamasıdır. (6)

Bu retrospektif çalışmamızda koroner arter bypass cerrahisi geçiren hastalarda perioperatif levosimendan kullanımının postoperatif erken dönem klinik etkisini; hastaları ejeksiyon fraksiyonlarına göre subgruplara ayırıp istatistiksel olarak karşılaştırarak aralarında postoperatif sonuçlara göre fark olup olmadığını incelemeyi amaçladık.



II. GENEL BİLGİLER

1. İskemik Kalp Hastalığı

1.1. Aterosklerotik Kalp Hastalığı Tanımı

Stenotik aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, koroner arter duvarlarının kalınlaşması ve elastisitesini kaybetmesi (ateroskleroz) sonucunda daralması olarak tanımlanabilir, yeterince ciddi olduğunda miyokardın kan akışını kısıtlayabilir. Başlangıçta hastalık yalnızca koroner akış rezervini (miyokardial oksijen ihtiyacının arttığı durumlarda artması gereken koroner akış hızı) kısıtlar. Hastalık yeterince ilerlediğinde istirahat halinde bile koroner akımı kısıtlayabilir, nihayetinde en şiddetli formunda ise koroner arter hastalığı koroner arteri tamamen oklüde edebilir. (7)

1.2. Tarihçesi

1960'ların başında Cleveland Clinic'te Sones ve Shirey tarafından geliştirilen koroner arter anjiyografisi, daralan ve tıkanan koroner arterlerdeki aterosklerotik lezyonların doğrudan görüntülenmesini mümkün kıldı ve bu gelişme koroner arter bypass cerrahisinin bulunmasına öncülük etti. Koroner kan akışını iyileştirmek için tekrarlayan cerrahi girişimlerde bulunulmuştu, ancak bu çabalar çeşitli nedenlerle nedeniyle olumlu sonuçlanmamıştı. 1951'de Montreal'de, Vineberg ve Miller, internal torasik arteri (ITA) direkt olarak miyokardın içine implante ettikleri bir vaka raporladılar. 10 yıldan uzun bir süre sonra Cleveland Clinic grubu, bu prosedürün sol ventrikül miyokardına yeni kan getirdiğini gösterdi, ancak bu yeni kan akışı etkili olabilmek için miktar ve dağılım bakımından çok sınırlıydı. 1954'te, Murray ve ekibi,

ITA'nın bir koroner artere anastomozlanması hakkında deneysel çalışmalarını raporladılar. Kısa bir süre sonra, Longmire ve meslektaşları, kardiopulmoner bypass (CPB) olmadan koroner endarterektomi yapılan bir dizi hastayı rapor ettiler. Daha sonra, operasyonu kolaylaştırmak için CPB kullanıldı ve Senning 1961'de daralmış bir koroner arterin patchplasti yapılarak akımının artırılmasını rapor etti. Bu vaka ile yaklaşık olarak aynı dönemde Effler ve arkadaşları koroner arter lezyonlarına yönelik doğrudan bir cerrahi yöntem ile miyokardiyal revaskülarizasyon yaptılar (7)

İnternal torasik arterin (ITA) sol ön inen koroner artere (LAD) anastomoze edildiği ilk koroner arter bypass operasyonu, 1964 yılında Leningrad'da Kolesov tarafından yapılmıştır. Favaloro ve Effler Mayıs 1967'de Cleveland Clinic'te greft olarak reverse büyük safen ven kullanılan ilk koroner arter bypass operasyonunu gerçekleştirmişlerdir. Garrett, LAD'ye ters safen ven ile koroner arter baypas greft operasyonunu başarıyla gerçekleştirmiş ve 7 yıl sonraki yeniden değerlendirmede bu greftin hala patent olduğu izlenmiştir. (7)

Bu erken dönemden sonra ilerleme hızlı bir şekilde gerçekleşti. 1968'de New York'ta, Green ve meslektaşları, sol ITA'nın distal ucunun LAD'ye diseksiyon mikroskobu kullanılarak anastomozlanmasını yeniden raporladılar ve Edwards ve meslektaşları bu prosedürü 1969'da UAB'de (University of Alabama at Birmingham) kullanmaya başladılar. 1971'de Milwaukee'de ise Flemma, Johnson ve Lepley, tek bir venin birkaç distal anastomoz için kullanıldığı sequential greftleme tekniğini ve avantajlarını tanımlayıp raporladılar. Bu tekniğin avantajları, Bartley, Bigelow ve Page'in 1972'deki raporları ve Sewell'in 1974'teki raporu ile daha da ayrıntılandırıldı. İki taraflı ITA'nın greft olarak kullanılması 1968'den itibaren gerçekleştirildi. Böylece, koroner arter baypas greftleme (CABG) yöntemi dünya çapında hızla benimsendi. (7)

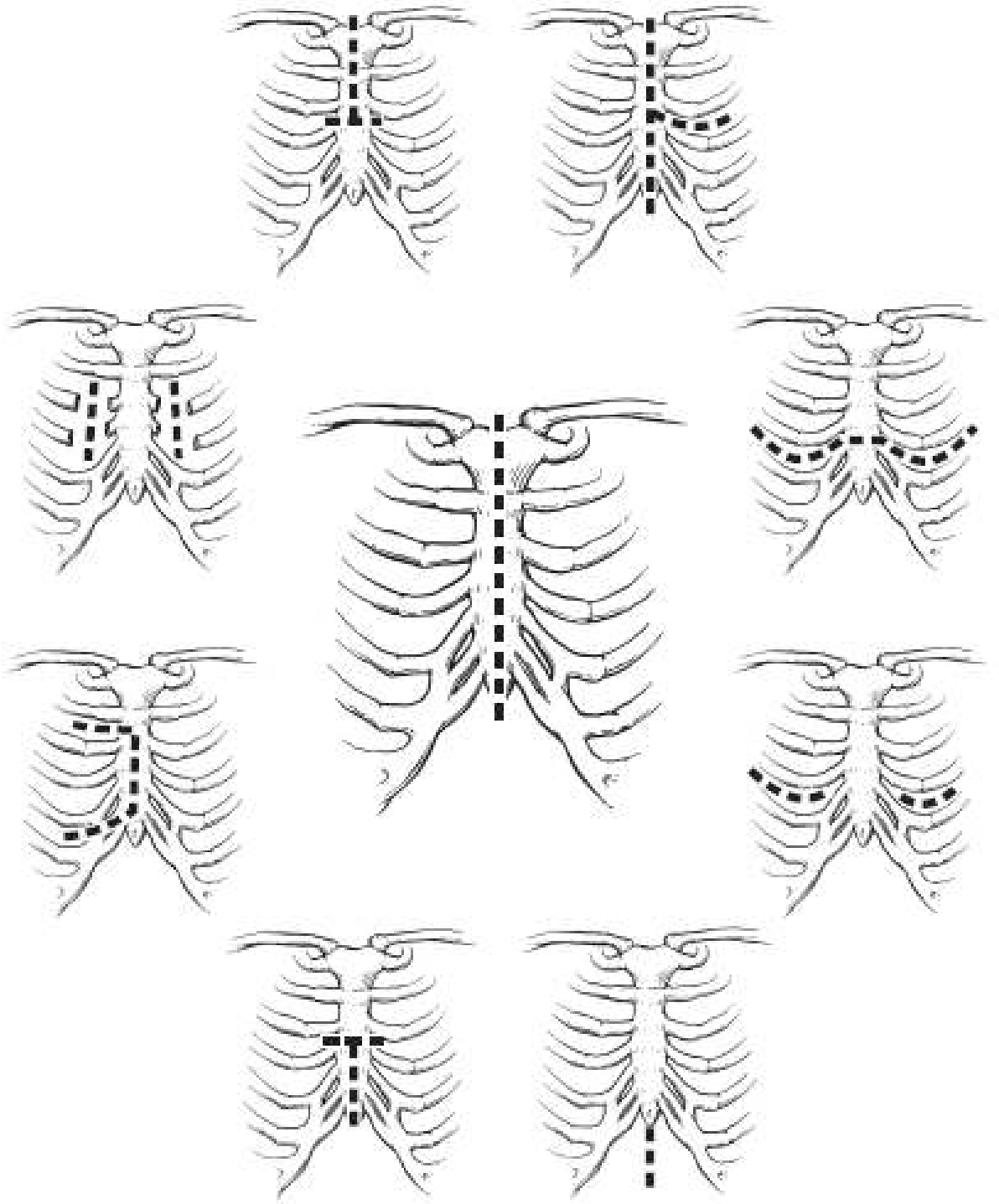
2. Koroner Arter Bypass Cerrahisi

2.1. Giriş

Koroner arter bypass greftleme (CABG) operasyonu geçirmesi gereken hastaların birçoğunda sol ventrikül fonksiyonu önemli ölçüde bozulmuştur. Bu koşullar altında operasyonu gerçekleştirmek, optimal revaskülarizasyon hedefini sağlamak ve miyokardın intraoperatif yönetimini iyileştirmek için çeşitli stratejiler mevcuttur.

Aterosklerotik koroner arter hastalığının cerrahi yönetimi elektif operasyon geçirmesi gereken stabil koroner sendromlu hastaların tedavisi ile başlasa da daha heterojen klinik sendromlara sahip, daha yaşlı ve daha fazla komorbiditesi olan hastaların tedavisine evrilmiştir. Bu acil operasyon gerektiren hastaları da içerir. Bazı acil durumlarda tanısal koroner anjiyografi veya PCI'dan saatler sonra CABG yapılması gerekebilir.

Günümüzde en yaygın kullanılan cerrahi teknik tam sternotomi ile CPB kullanılarak yapılan koroner arter bypass cerrahisidir. Şu anda kullanılan diğer teknikler arasında, tam sternotomi kullanılarak ancak CPB kullanılmadan yapılan CABG ve CPB kullanılarak veya kullanılmadan daha küçük sternotomi, parasternal veya torakotomi kesileri ile yapılan operasyonlar da bulunmaktadır. (Şekil 1)



Şekil 1: Günümüzde kardiyak cerrahilerde kullanılan sternotomi ve torakotomi insizyonları (kesikli çizgilerle gösterilmiştir) (Kouchoukos NT, Blackstone EH, Hanley FL, Kirklin JK. Ischemic heart disease, Kirklin / Barrat-Boyes Cardiac Surgery. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p.114.)

2.2. Operasyon Öncesi Hazırlık

CABG operasyonundan önce başvurusu esnasında çoğu hasta beta bloker, kalsiyum kanal blokeri, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, dijital preparatlar, antiaritmik ajanlar, nitrogliserin, herhangi bir vazodilatör antianjinal ajan, antiagregan ve antikoagülanlar almaktadır. Genellikle, operasyon öncesine kadar beta blokerlerin, kalsiyum kanal blokerlerinin, ACE inhibitörlerinin devamı önerilir. Birçok çalışma, beta blokerlerinin kesilmesi durumunda akut MI (miyokard infarktüsü) gelişme eğilimi olduğunu göstermiştir. Boudoulas ve meslektaşları, operasyondan bir gün önce çoğu hastada adrenerjik tonusun önemli ölçüde arttığını ve bunun propranolol ile azaltılabileceğini göstermiştir. (8) Propranolol'ün, düşük veya orta dozlarda LV fonksiyonunu düşürmeden intraoperatif ventriküler aritmilerin yaygınlığını azalttığı da gösterilmiştir. Preoperatif beta bloker ve amiodaron alan hastaların, ameliyat sonrası atriyal fibrilasyon geliştirme olasılığı daha düşüktür.

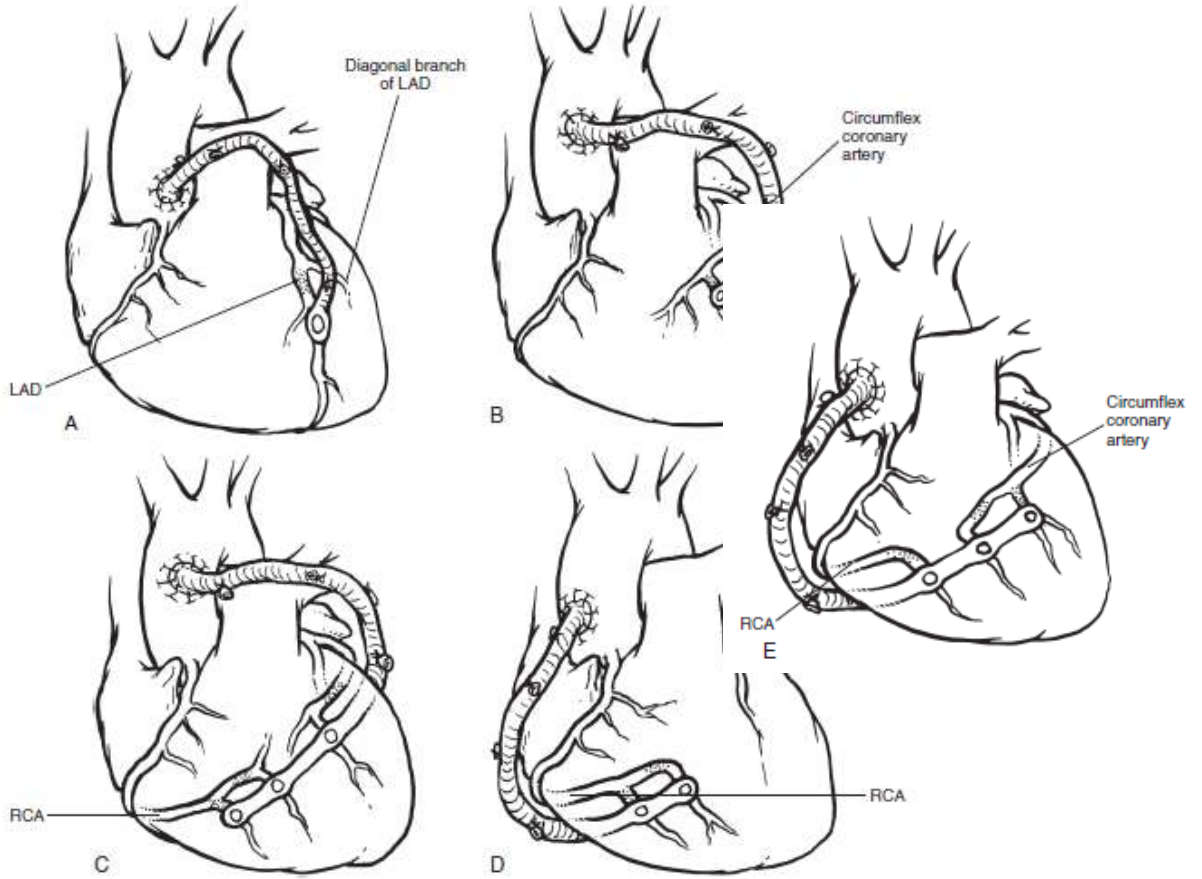
Ancak güncel bazı çalışmalarda ise bu konuda tartışmalar oluşmuştur. Brinkman ve arkadaşlarının yaptığı ulusal veri sistemine dayanan 2014 tarihli araştırma makalesinde “Acil olmayan koroner arter bypass cerrahisine alınan ve yakın zamanda geçirilmiş miyokard enfarktüsü olmayan hastalar üzerinde yapılan incelemede; preoperatif beta bloker ajan kullanımı perioperatif sonuçlarla ilişkisiz” bulunmuştur. (9) Benzer şekilde da Graca ve arkadaşları izole CABG operasyonu olan hastalar arasında preoperatif beta bloker alıp almamalarının operatif mortalite, morbidite ve hastanede kalım süreleri üzerinde etkisi olmadığını yazmıştır. Yine aynı metinde postoperatif AF riskini de arttırmadığı belirtilmiştir. (10) Ters sonuçlar da mevcuttur. Perioperatif betabloker kullanımı, postoperatif ve intraoperatif aritmilerin sıklığını azaltmaktadır şeklinde raporlu yazılar da mevcuttur. (11,12)

2.3. Cerrahi Strateji

Koroner arter by-pass greft cerrahisinde başlıca amaç tam revaskülarizasyon elde etmektir. Koroner arterlerdeki ciddi darlıkların (en az %70 çap azalması) distallerine bypass ile kan götürmek esas amaçtır, 1 mm veya daha fazla çapta olan tüm koroner arterlerin ana gövde ve dallarında tam revaskülarizasyon elde etmek amacıyla by-passlar planlanabilir. (13) Bazı hastalarda beş veya daha fazla by-pass gerektiğinde greftlerin bazılarında ardışık anastomozlara ihtiyaç duyulabilir. Tüm greftin patent kalma olasılığını artırmak için ardışık bir greftin distal uçtan yan taraflı anastomozu, mümkün olduğunda, nispeten büyük bir artere ve önemli bir proksimal daralmaya sahip iyi bir akış sağlayan (runoff'u iyi olan) bir artere yapılmalıdır. Birden fazla distal anastomozu olan greftlerin tek bir distal anastomozu olanlara göre aynı, daha yüksek veya daha düşük patent oranlarına sahip olup olmadığı net olarak belirlenmemiş olmasına rağmen, birkaç çalışma ardışık greftlerin daha yüksek ortalama akışlar ve greft patentine sahip olduğunu öne sürmektedir. (14–18) Ancak aksi yönde çalışmalar da mevcuttur. Sequential ve doğrudan anastomoz patensilerinin karşılaştırıldığı 5 kohort çalışmasını içeren bir meta-analizin sonuçlarına göre ise doğrudan anastomozların sequential anastomozla göre patensisi daha yüksek bulunmuştur. (19) Yine bu konudaki bir başka meta-analizde ise safen ven greftlerinin anastomoz şekline göre kısa ve uzun dönem sonuçları karşılaştırılmış. Her iki cerrahi tekniğin de kendisine göre avantaj ve dezavantajları bulunduğu, uygun hastada deneyimli cerrah ile uygun tekniğin uygulanmasının sonuçları iyileştirebileceği vurgulanmıştır. (20)

Günümüzde yaygın olarak kullanılan strateji ise LAD'ye LITA'nın anastomozlanması ve diğer revaskülarizasyon gerektiren dallara ise sağ bacadan çıkarılan safen ven segmentlerinin reverse edilerek bypasslanmasıdır. Sağ internal torasik arter, uni veya bilateral radial arterler ve sağ gastroepiploik arter, sol internal torasik arter ile birlikte kullanılabilir. Sol internal torasik arter ve radial arter ile ardışık anastomozlar, tatmin edici sonuçlarla gerçekleştirilebilir. Radial arterin safen vene göre daha uzun açıklık oranlarıyla daha iyi bir by-pass olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. (21) LITA da ilk kullanıldığı 60 yıl öncesinden bugüne artarak gelen bir kullanım sıklığına erişmiştir. (22–26) LITA, Mevcut bypass greftleri arasında patensisi en iyi olarak değerlendirilen grefttir. (27) Şekil 2 ve şekil 3'te en yaygın kullanılan bypass greft kombinasyonları ve konfigürasyonları gösterilmektedir. (7) Greft yerleşimi detayları genellikle aterosklerotik hastalığın yeri ve ciddiyetine, cerrahın tercihine, uygun alıcı yatağın bulunabilirliğine ve çeşitli kondütlerin uzun vadeli işlevselliği hakkındaki bilgilere göre değişiklik göstermektedir.

LVEF (Sol ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu) 35 ve altındaki hastalarda da CABG sonrası sonuçlar ümit vadetmektedir. Tam revaskülarizasyon ve ITA kullanımı ile sağ kalım oranları yüksektir. Diyabet, aritmi ve böbrek fonksiyonlarının optimizasyonu ile sağ kalım süresi arttırılabilir. (28)



Şekil 2: Safen ven bypass greftlerinin kombinasyon ve konfigürasyonları (Kouchoukos NT, Blackstone EH, Hanley FL, Kirklin JK. Ischemic heart disease, Kirklin / Barrat-Boyes Cardiac Surgery. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p.368)

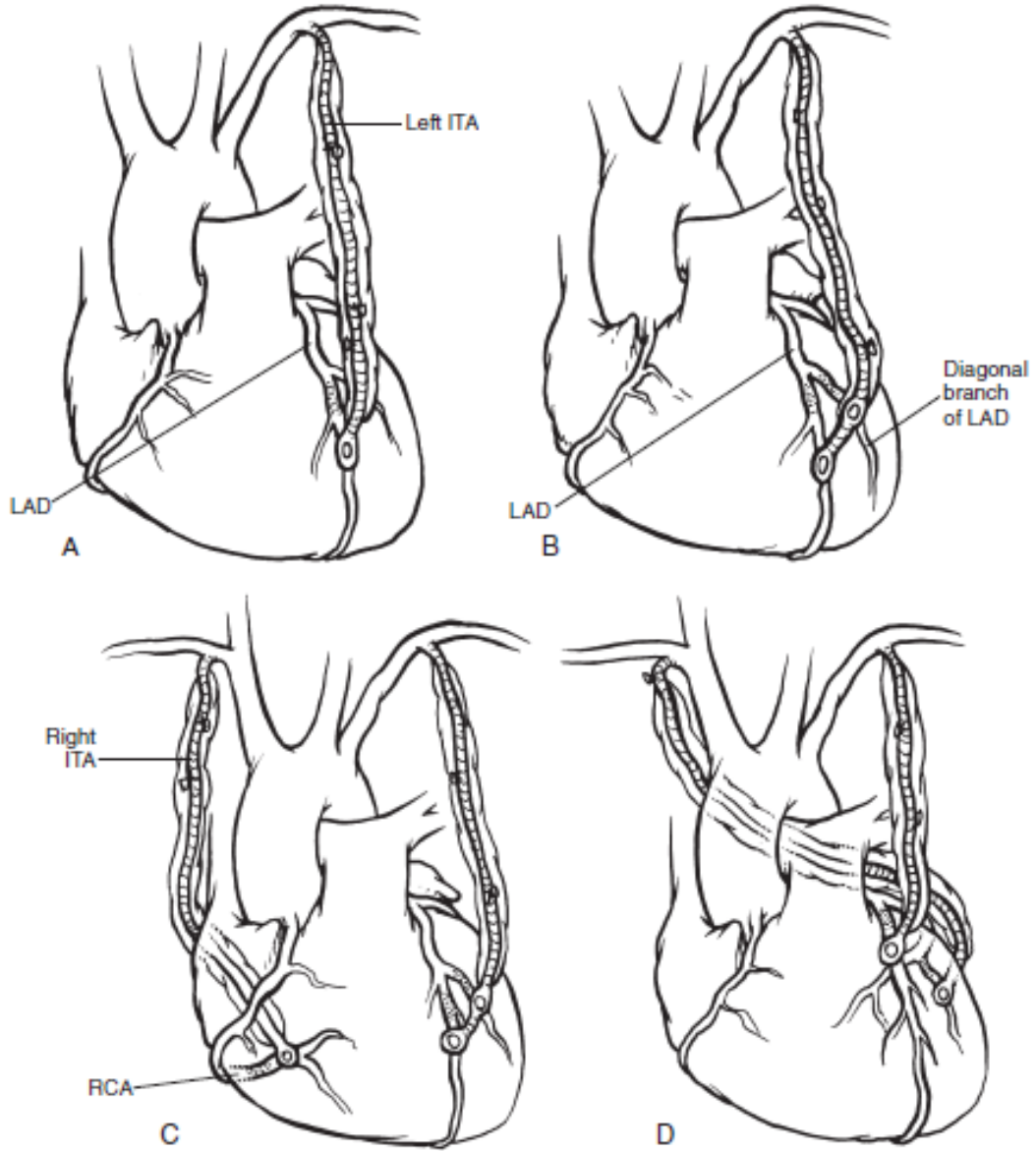
A, LAD'ye uç yan ve LAD'nin diagonal dalına yan yan anastomoz edilen ven grefti

B, Cx sisteme bypasslanan ven grefti, en uç marjinal dala uç yan diğer marjinal dallara (1 veya daha fazla) yan yan anastomoz edilmiş halde

C, Cx'e yapılan sequential bypass RCA'nın dallarına doğru da uzatılabilir.

D, Sağ sisteme bypass yaparken de RCA'nın PDA dalına yan yan anastomoz yapıp devamındaki uygun ventriküler dallara uç yan anastomoz planlanabilir.

E, RCA sistemine ardışık greftler, Cx arterinin dallarını da içerecek şekilde uzatılabilir. RCA ve Cx arteri sistemlerine yönelik ardışık bir greftin (konfigürasyon C veya E) yönlendirmesi, en büyük koroner arter dalını sıra sonuna yerleştirmek amacıyla end to side anastomoz için seçilir.



Şekil 3: ITA bypass greftlerinin kombinasyon ve konfigürasyonları (Kouchoukos NT, Blackstone EH, Hanley FL, Kirklin JK. Ischemic heart disease. Kirklin / Barrat-Boyes Cardiac Surgery. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p.369.)

A, En sık kullanılan bypass, sol ITA'nın (LITA) LAD'ye bypasslanması

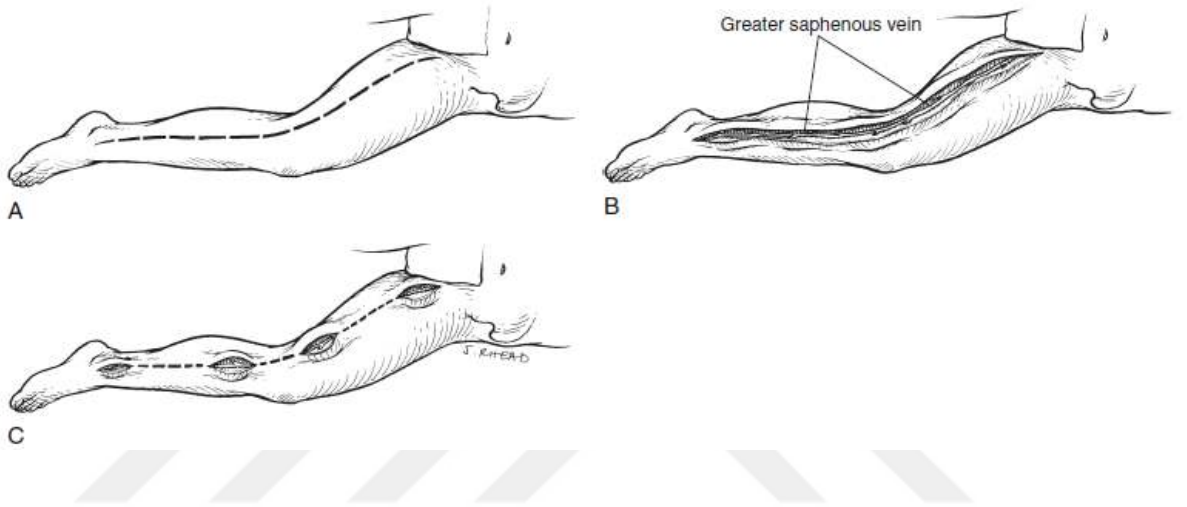
B, LITA'nın LAD'ye end to side ve LAD'nin dalı olan diagonale side to side anastomozlanarak sequential bypasslanması

C, Sağ ITA'nın (RITA) RCA'ya anastomozlanması, LITA'nın LAD ve Diagonale anastomozlanması

D, LITA'nın LAD'ye anastomozlanması ve RITA'nın transvers sinüs aracılığıyla Cx sistemden marjinal dallara anastomozlanması

2.4. Kardiyopulmoner Bypass Kullanılarak Koroner Arter Bypass Cerrahisi

Klasik bir kardiyopulmoner bypass kullanılarak yapılacak koroner arter bypass cerrahisinde anestezi hazırlığı, invaziv monitörizasyon, genel anestezi ve steril örtülmeyi takiben cilt insizyonu ile operasyona başlanır. Kullanılacaksa safen ven veya radial arter ya da uygun diğer bir greft de bu sırada çıkarılmaya başlanır.



Şekil 4: Vena safena magna'nın (VSM) çıkarılması (Kouchoukos NT, Blackstone EH, Hanley FL, Kirklin JK. Ischemic heart disease. Kirklin / Barrat-Boyes Cardiac Surgery. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p.375.)

A, VSM'nin yeri ve insizyon hattı.

B, VSM trasesi boyunca devam eden insizyon hattı

C, VSM trasesi boyunca ardışık küçük insizyonlar

Sternotomiye takiben perikard açılmadan önce sol internal mamarian arter, ve eğer kullanılacaksa sağ internal mamarian arter çıkarılmaya başlanır. LITA çıkarılması tamamlandığında heparin uygulanır ve LITA'nın distal ucu ayrılır. Göğüs duvarında kalan parçası da ayrılan parçası da sıklıkla kliplenir. LITA sıklıkla papaverinli gaz içinde korumaya alınır. Daha sonra perikard açılır ve askı süturleri yerleştirilir. Kanülasyona başlarken öncelikle arter ve ven kanülleri için aortaya ve sağ atrium aurikulasına purse suture atılır. ACT (activated clotting time: Aktive pıhtılaşma

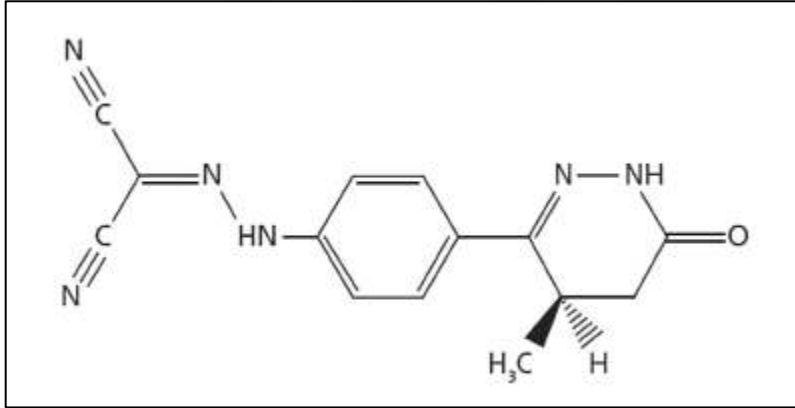
zamanı) uygun olduğunda hastanın tansiyonu da uygunsa aort kanülasyonu başlanır, sabitlemeyi ve hava çıkarıp kalp akciğer makinesi hattına bağlanmayı takiben sağ atrium aurikulasına da venöz kanülasyon yapılır ve kanül inferior vena cavaya doğru yönlendirilir. Havası çıkarılıp kalp akciğer makinesi hattına bağlanır. Kalp akciğer makinesi bu konumda dönmeye hazırdır. Kardiyopleji kanülü için suture hazırlanır. Eğer aortaya anastomoz planlanıyorsa root kanülü yeri anastomoza uygun olacak şekilde ayarlanabilir. Root kanülü için de aortaya purse suture atılıp kanül yerleştirilir, sabitlendikten sonra hava çıkarılarak vent ve kardiyopleji hatları kalp akciğer makinesine bağlanır. Retrograd kardiyopleji kanülü yerleştirilecekse sağ atrium duvarına purse suture atılır ve retrograd kardiyopleji kanülü ucu koroner sinüse doğru yönlendirilerek yerleştirilir. Sonrasında havası alınarak, kalp akciğer makinesinin çoklu kardiyopleji hatlarından uygun olana bağlanır. Aortaya cross clamp konulmasını takiben hastaya uygun miktarda kardiyopleji sıvısı verilir. Hasta ve kalp soğutulur. Hazırlanan veya zaten hazır olan kardiyopleji sıvı preparatları mevcut olup sıvının türüne göre yeniden verilmesi gereken süre değişmektedir. Kalpte diyastolik arrest sağlanır. Planlanan anastomozlar uygun sırayla yapılır, kalbin mobilizasyonu sınırlı olduğundan ve her anastomoz sonrası biraz daha sınırlandırılacağından anastomozların sırasının doğru planlanması da önemlidir. Genellikle en sona LITA-LAD distal anastomozu bırakılır. Serbest arteriyel greft kullanılıyorsa proksimal anastomozu cross clamp altında yapılır. Safen ven kullanılıyorsa proksimal anastomozlar cross clamp altında veya side clamp altında yapılabilir. Cross clamp kaldırıldığında kalp fibrile olursa internal defibrilatörden yardım alınabilir. Proksimal aortaya yapılacak anastomoz mevcut ise side clamp yerleştirilerek root kanülü de çıkarılır, bu anastomozlar yapılır ve side clamp kaldırılır. Kanama kontrolünü takiben, akciğerler anestezi ekibi tarafından kontrol edilir. Sonrasında hastanın tansiyonunun izin verdiği ölçüde tedricen kalp akciğer makinesi akımı düşürülmeye başlanır. Mümkün olduğunda kalp akciğer makinesi devri sonlandırılır ve hatlar klemplenir. Hastaya heparinin nötralizasyonu için protamin verilmeye başlanır. Önce venöz kanül çekilir, tansiyon uygun olduğunda aort kanülü çekilir. Kanama kontrolünü takiben, toraks ve mediastene gerektiği kadar dren yerleştirildikten sonra katlar usulüne uygun olarak kapatılıp operasyona son verilir. Hasta yoğun bakımda invaziv monitörize edilerek takibe devam edilir.

3. Levosimendan

3.1. Giriş

Kardiyak ince miyofilamentlerin troponinleri, kasılma sürecinin düzenlenmesinde merkezi bir rol oynar. Üç troponin alt biriminden biri olan kardiyak troponin C (cTnC), kardiyak sistoller ve diyastoller sırasında miyokardiyal kuvvet üretimini açıp kapatan bir Ca^{2+} bağımlı moleküler anahtardır. Sonuç olarak, aslında sistolik kasılma ve diyastolik gevşeme kinetikleri ve derecesi, cTnC'nin Ca^{2+} bağlanma özellikleri tarafından koordine edilir. Örneğin, intrasellüler Ca^{2+} geçişinin amplitüdündeki bir artış, yanıt olarak β -adrenerjik- cAMP- protein kinaz A sinyal yolunun aktivasyonuna sebep olacaktır. (cAMP: Siklik adenozin monofosfat) Bu da cTnC'nin Ca^{2+} doygunluğunda artışa sebep olarak kuvvet üretimini artırır. Bu şekilde bir miyokardiyal kuvvet artışı miyokardın oksijen ihtiyacını arttırmaktadır. Bu da hastalıklı kalpte β -adrenerjik sinyal yolu aktivasyonunun farmakolojik kullanımını sınırlamaktadır. Bu nedenle yeni ajanlar araştırılmaktadır. Miyokardiyal pozitif inotrop etki yaparken miyokardiyal oksijen kullanımını arttırmamak (29,30), bu aradaki sıkı korelasyonu by-passlamak için yoğun farmakolojik araştırmalar yapılmıştır ve devam etmektedir. Miyofilamentlerin Ca^{2+} yanıt verebilirliğini ayarlamak (örneğin, Ca^{2+} duyarlılaştırıcılar, direkt myozin aktivatörleri) (29) ve/veya intrasellüler Ca^{2+} dolaşımının düzenlenmesi (örneğin, sarkoplazmik retikulum Ca^{2+} pompası (SERCA) gen transferi) (30), klinik olarak istenilen bir şekilde miyokardiyal kontraktibilitiyi artıracaktır. (31)

Levosimendan, kimyasal olarak {[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl)phenyl]hydrazono}propanedinitril'in (-) enantiyomeri'dir (Şekil 5). (6) Vazodilatör özelliklere sahip Ca^{2+} duyarlılaştırıcı pozitif inotrop etkiyi arttıran bir ilaçtır. 10 yılı aşkın bir süre önce akut kalp yetmezliğinin tedavisi için keşfedilip kullanılmaya başlanmıştır. Sonraki yıllarda levosimendan için biriken veri tabanı, rutin klinik kullanım ile zaman içinde artmıştır. Başlangıçtaki iyimserlik, dekompanse kalp yetmezliği (LIDO çalışması) (32) veya gelişmekte olan kalp yetmezliği akut miyokard enfarktüsü (RUSSLAN çalışması) (33) olan hastalarda erken klinik denemelerin kısa vadeli sonuçlarının umut verici olmasıyla beslense de SURVIVE çalışması (34) ve REVIVE çalışması (35) gibi büyük ölçekli klinik denemelerdeki uzun vadeli sonuçlar üzerinde daha az olumlu etkilerle birlikte dengelenmiştir. Bununla birlikte, son meta-analizlerin sonuçları, akut kalp yetmezliği durumlarında levosimendan kullanılabilirliğine dair umut verici bakış açıları sunmaktadır. (36–38)

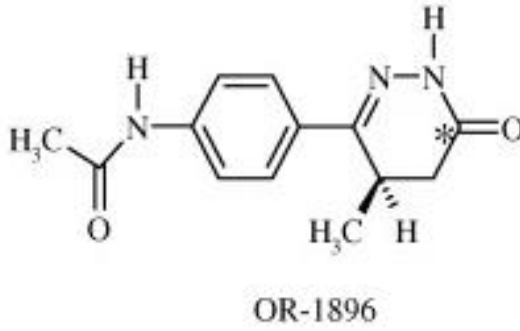


Şekil 5: Levosimendanın kimyasal yapısı, the (-) enantiomer of {[4-(1,4,5,6 tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl)phenyl]hydrazono}propanedinitrile. (Nieminen MS, Fruhwald S, Heunks LMA, Suominen PK, Gordon AC, Kivikko M, vd. Levosimendan: current data, clinical use and future development. Heart Lung Vessels. 2013;5(4):227-45)

Levosimendanın etki mekanizması hem kendi etkinliği hem de metabolitinin de etkin olması nedeniyle kompleksir:

1) Aktif ve uzun ömürlü bir metaboliti olan OR-1896 (the (–) enantiomer of N-[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl)phenyl] acetamide) (Şekil 6)

2) Kardiyovasküler sistemdeki birden fazla moleküler hedef ile etkileşimleri (Tablo 1) (31)



Şekil 6: Levosimendanın aktif metaboliti olan OR-1896'nın kimyasal yapısı (the (–) enantiomer of N-[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl)phenyl] acetamide) (Puttonen J, Laine T, Ramela M, Häkkinen S, Zhang W, Pradhan R, vd. Pharmacokinetics and excretion balance of OR-1896, a pharmacologically active metabolite of levosimendan, in healthy men. Eur J Pharm Sci Off J Eur Fed Pharm Sci. Aralık 2007;32(4-5):271-7)

Tablo 1: Levosimendan'ın üç majör etki mekanizması

	Pozitif inotropi	Vazodilatasyon	Kardiyoproteksiyon
Sellüler hedef	Kardiyomiyositler	Vasküler düz kas hücreleri	Kardiyomiyositler
Subsellüler hedef	Miyofilamentler	Sarkolemma	Mitokondri
Moleküler hedef	Troponin C'nin kalsiyum doygun formu	ATP duyarlı K ⁺ kanalları	ATP duyarlı K ⁺ kanalları
Moleküler mekanizma	Kalsiyum duyarlılaştırma	Hiperpolarizasyon	İskemi-Reperfüzyon durumunda mitokondriyi koruma

ATP: Adenozin Trifosfat

(Papp Z, Édes I, Fruhwald S, De Hert SG, Salmenperä M, Leppikangas H, vd. Levosimendan: Molecular mechanisms and clinical implications. Int J Cardiol. Ağustos 2012;159(2):82-7)

Bu çoklu etki mekanizması ve etkileşimler olumlu sonuçların yanında istenmeyen sonuçlara da sebep olabilmektedir. En sık yan etkiler; ventriküler taşikardi, atrial fibrilasyon, hipotansiyon, ventriküler ekstrasistol ve baş ağrısıdır. Bu sebeple levosimendan kullanımı esnasında hasta seçimi, doz ayarlaması, zamanlama, kombine terapilere dikkat etmek ve iyi değerlendirmek gerekmektedir. (39)

Levosimendan'ın metabolize edilmesi sırasında ilacın yaklaşık %5'lik kısmı kalın bağırsakta uzun etkilerinden sorumlu olan metaboliti OR-1855'e dönüştürülür, sonrasında karaciğerde asetillenerek aktif metaboliti olan OR-1896'ya dönüşür. Levosimendan'ın plazma proteinlerine bağlanma yüzdesi %98 iken OR-1896'nın %40 civarındadır, bu düşük plazma konsantrasyonlarında da klinik anlamlı etkilere sebep

olabilmesini açıklar. (40) Levosimendanın yarılanma ömrü 1-1,5 saat iken OR-1896'nın yarılanma ömrü 75-80 saat civarındadır, bu da levosimendan infüzyonunun kesilmesini takiben etkilerin 7-9 gün daha devam ediyor olmasını açıklamaktadır. (41) OR-1855 ve OR-1896'nın oluşum ve eliminasyon süreci daha yavaştır, 7 günlük infüzyon olarak levosimendan verilen bir grup hastada bu metabolitlerin pik konsantrasyon değerine ulaşması infüzyon kesildikten sonraki dönemde olmuştur. (42) Ana ilaç olan levosimendanın farmakokinetiği ciddi böbrek yetmezliği veya ılımlı karaciğer yetersizliğinden etkilenmezken, metabolitlerinin eliminasyon hızları uzayabilir. (43)

3.2. Levosimendanın Etki Mekanizması

Levosimendan, Ca^{2+} doymuş cTnC ile etkileşime girer, bu Ca^{2+} duyarlılaştırma mekanizmasının temelini oluşturur. Levosimendan cTnC üzerindeki Ca^{2+} doymuş N-terminal bölgenin hidrofobik cebindeki polar veya yüklü amino asitlerle hidrojen bağları oluşturabilir. Levosimendan bağlanması sonrasında Ca^{2+} doymuş cTnC stabil hale gelir. (44–46) Böylece levosimendanın varlığı hücresel Ca^{2+} geçişinin amplitüdünde artış olmadan kasılma kuvvetini artırır. Levosimendan, yetmezlikli miyokarda hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonu iyileştirir. (47) Aktif metabolit olan OR-1896, Ca^{2+} duyarlılaştırma yoluyla levosimendan ile benzer hemodinamik etkilere sahiptir. (48–50)

Levosimendan ve OR-1896, belirgin vazodilatör yanıtı tetiklerler. (51–53) Levosimendan, ATP duyarlı K^+ kanallarını açma potansiyeline sahiptir (53,54) ve sonuç olarak vasküler düz kas hücrelerinin hiperpolarizasyonu ilacın vazodilatör etkilerine sebep olur. ATP duyarlı K^+ kanal inhibitörleri, levosimendan veya OR-1896 tarafından indüklenen vazodilatasyonu hafifletir. Ca^{2+} aktivasyonlu K^+ kanalları ve voltaj bağımlı K^+ kanalları gibi diğer K^+ kanal tiplerinin de bu farmakolojik yaklaşıma dahil olabileceği öne sürülmektedir. (52,55) Vazodilatör yanıtlara sebep olan K^+ kanallarının yapısı ve yerleşimi; damar tipine, vasküler çapa bağlı değişiklik gösterebilir. Bazı deneysel veriler, levosimendanın neden olduğu vazodilatasyonda endotel bileşenlerinin de etkinliği olduğunu ve ATP duyarlı K^+ kanal aktivasyonu ve NO (Nitrik oksit) üretimi ile de etkileşimleri olduğunu göstermektedir. (56)

Levosimendan uygulanırken oluşan vazodilatasyonun pulmoner (57), koroner (51,55,58) ve periferik dolaşım (53) sisteminde arteriyel kısımlarda, portal ve safen sistemde venöz kısımlarda oluştuğu gösterilmiştir. (52)

Hem levosimendan hem de OR-1896, fosfodiesteraz (PDE) III selektif inhibitörleridir. Bazı deneysel çalışmalarda levosimendanın neden olduğu pozitif inotropi veya miyokardiyal relaksasyon ile cAMP arasında bir ilişki tespit edilmiştir. Ancak levosimendan ve aktif metabolitinin terapötik konsantrasyonlarda diğer PDE'lerin işlevini etkilemediği de ortaya konulmuştur. (48) Levosimendan etki mekanizmasında cAMP ilişkisi olduğuna dair yayınlar olduğu gibi olmadığı yönünde de yayınlar mevcuttur. (31,59)

BNP (Brain Natriuretic Peptide)  retimi ile kalp yetmezliğinde mortalite arasında direkt ilişki mevcuttur. (60,61) Levosimendan dolaşımdaki BNP düzeyinde ciddi bir düşüşe neden olur. (34,62) Levosimendan uygulamaları sonrası görülen nörohumoral değişiklikler dikkate değerdir.       birçok biyobelirteç kronik kalp yetmezliğinin patogenezi ve ilerlemesiyle ilgili önemli kabul edilmektedir. Levosimendan infüzyonlarına yanıt olarak kalp yetmezliği hastalarında pro-inflamatuar sitokinlerdeki azalmalar, oksidatif ve nitrozatif stres belirteçlerindeki olumlu etkiler ve kardiyomiyosit apoptozunun önlenmesi gibi önemli durumlar rapor edilmiştir. (39,62) Akut dekompanseasyonlu kalp yetmezliği hastalarında levosimendan tedavisine bağlı BNP azalmasının miktarı 6 aylık klinik sonuçlardaki iyileşmelerle pozitif bir şekilde ilişkilidir. (63) Bu nedenle, daha belirgin BNP azalması olan hastaların, daha az belirgin BNP azalması olan hastalara göre levosimendan uygulamalarından daha fazla fayda görmesi muhtemeldir. Levosimendan tarafından uyarılan nörohumoral değişikliklerin moleküler mekanizmaları net anlaşılmamış olmasına rağmen, endotel fonksiyonunun korunmasından trombosit agregasyonunun inhibisyonuna kadar bir dizi hücresel sürecin bulunduğu öngörülmektedir. (64,65) Levosimendan'ın inotropik ve vazodilatör etkileri, ileri düzeyde kalp yetmezliği olan hastalarda nörohormon profilinde ve doku oksidasyon durumunda değişikliklerle olumlu sonuçlara sebep olmaktadır. (66)

Levosimendan uygulaması, preload ve afterload'da azalma (67) ve koroner kan akışında artış (68) ile ilişkilendirilir, ayrıca miyokard kontraktilitelerinde artış sağlar. (69) Levosimendanın kısa vadeli kardiyoproteksiyonu, birçok klinik araştırma tarafından doğrulanmıştır. (70,71) Levosimendan ve/veya OR-1896'nın uzun vadeli kardiyoproteksiyon etkisi; kardiyomiyozitlerdeki apoptoz, kardiyak remodeling ve miyokardiyal inflamasyonu hafiflettiği ön klinik çalışmalarda da belirtilmiştir. (72,73) Ek olarak, levosimendanın koruyucu etkisi sadece kalp ile sınırlı değildir: deneysel ve klinik raporlar, beyin, akciğerler, böbrekler, karaciğer, barsaklar ve mide mukozasında olumlu dolaşım etkilerini göstermektedir. (74,75)

3.3. Levosimendanın Klinik Kullanımı

Levosimendan, standart medikal tedavinin yetersiz olduğu durumlarda ve inotropik destek uygun görüldüğünde, akut dekompanse şiddetli kronik kalp yetmezliğinin (ADKY) kısa süreli tedavisi için endikedir.

Son yıllarda, çeşitli bağımsız araştırma grupları, levosimendanın akut dekompanse kalp yetmezliği dışındaki birçok klinik durumda kullanımını incelemişlerdir. Örneğin, ileri evre kronik kalp yetmezliği, kardiyojenik ve septik şok, kalp cerrahisi ve kalp dışı cerrahi gibi farklı klinik durumlarda levosimendanın kullanımını tanımlamışlardır. (6)

Tedavinin dozu ve süresi, hastanın klinik durumuna ve yanıtına göre bireyselleştirilmelidir. Tedavi, 10 dakika süren 6-12 mikrogram/kilogram ($\mu\text{g/kg}$) yükleme dozu ile başlatılmalı ve ardından 0.1-2 $\mu\text{g/kg/dakika}$ ($\mu\text{g/kg/dk}$) sürekli bir infüzyonla devam etmelidir. Daha düşük olan 6 $\mu\text{g/kg}$ yükleme dozu, infüzyon başlanacağı sırada eşzamanlı intravenöz vazodilatörler veya inotropikler veya her ikisini alan hastalar için önerilir. Bu aralıktaki daha yüksek yükleme dozları daha güçlü bir hemodinamik yanıt üretebilir, ancak yan etki insidansının da geçici olarak artışı ile ilişkilendirilebilir. Hastanın yanıtı yükleme dozu veya doz ayarlamasından sonraki 30-60 dakika içinde görülmeye başlar. Klinik olarak aşırı bir yanıt gelişirse (hipotansiyon, taşikardi), infüzyon hızı 0.05 $\mu\text{g/kg/dk}$ 'ya azaltılabilir veya kesilebilir. İlk doz tolere edilirse ve artmış bir hemodinamik etki gerekiyorsa, infüzyon hızı 0.2

$\mu\text{g/kg/dk}$ 'ya artırılabilir. (76) Kiloya göre doz şeması aşağıda yer almaktadır. (Tablo 2 ve 3)

Tablo 2 ve 3: İlacın orijinal preparatının prospektüsünde yer alan önerilen kiloya göre ve infüzyonun hazırlanma şekline göre doz şeması

0.05 mg/ml Simdax® infüzyon preparatı için yükleme ve idame infüzyon hızları

Hasta ağırlığı (kg)	Yükleme dozu, 10 dakika'lık infüzyon hızı üzerinden aşağıda verilmiştir (ml/saat)		Sürekli infüzyon hızı (ml/saat)		
	6 $\mu\text{g/kg'lık}$ yükleme dozu	12 $\mu\text{g/kg'lık}$ yükleme dozu	0.05 $\mu\text{g/kg/dak}$	0.1 $\mu\text{g/kg/dak}$	0.2 $\mu\text{g/kg/dak}$
40	29	58	2	5	10
50	36	72	3	6	12
60	43	86	4	7	14
70	50	101	4	8	17
80	58	115	5	10	19
90	65	130	5	11	22
100	72	144	6	12	24
110	79	158	7	13	26
120	86	173	7	14	29

0.025 mg/ml Simdax® infüzyon preparatı için yükleme ve idame infüzyon hızları

Hasta ağırlığı (kg)	Yükleme dozu, 10 dakika süren infüzyonla (ml/saat)		Sürekli infüzyon hızı (ml/saat)		
	6 $\mu\text{g/kg'lık}$ yükleme dozu	12 $\mu\text{g/kg'lık}$ yükleme dozu	0.05 $\mu\text{g/kg/dak}$	0.1 $\mu\text{g/kg/dak}$	0.2 $\mu\text{g/kg/dak}$
40	58	115	5	10	19
50	72	144	6	12	24
60	86	173	7	14	29
70	101	202	8	17	34
80	115	230	10	19	38
90	130	259	11	22	43
100	144	288	12	24	48
110	158	317	13	26	53
120	173	346	14	29	58

(Tablo 2 ve 3, www.simdax.com internet sitesinde yer alan son revizyon tarihi 11.06.2010 olan Summary Product Characteristics'ten alınmıştır.)

Şiddetli kronik kalp yetmezliği akut dekompanseasyonu olan hastalarda infüzyonun önerilen süresi 24 saattir. Levosimendan infüzyonunun kesilmesini takiben tolerans veya rebound bildirilmemiştir. Hemodinamik etkiler en az 24 saat devam eder ve 24 saatlik bir infüzyonun kesilmesinden sonra 9 güne kadar görülebilir. (6,76)

ADKY için plasebo kontrollü klinik çalışmalarda (REVIVE çalışması) (35), hastaların %53'ü advers reaksiyonlar yaşamıştır; en sık rastlananlar ise ventriküler taşikardi, hipotansiyon ve baş ağrısıdır. ADKY için dobutamin kontrollü bir klinik çalışmada ise (SURVIVE çalışması) (34), hastaların %18'i advers reaksiyonlar yaşamıştır; en sık rastlananlar ise ventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyon, hipotansiyon, ventriküler ekstrasistoller, taşikardi ve baş ağrısıdır. Klinik çalışmalarda oranlar farklılık göstermektedir. (32–34,36–38,77,78)

Levosimendan; levosimendan'a veya içerik maddelerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu mevcudiyeti, ciddi hipotansiyon ve taşikardi, ventrikül inflow ve outflowunu etkileyen ciddi mekanik obstrüksiyonlar (ciddi mitral darlık, ciddi aort darlığı, kitle basısı vb.), ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi <30 ml/dk), ciddi karaciğer yetmezliği. Torsades de Pointes aritmisi öyküsü durumlarında kontrendikedir. (6,76)

3.4. Levosimendanın Kalp Cerrahisi Geçiren Hastalarda Kullanımı

Planlanan koroner arter bypass ameliyatı geçirecek hastalar, planlanan kardiyak cerrahi öncesinde dekompanseasyon belirtileri olan hastalar, koroner arter bypass cerrahisi sırasında kardiyopulmoner by-pass'tan ayrılmada güçlük yaşanması, kardiyak cerrahi sonrası düşük kardiyak debi sendromu gelişen hastalar, mekanik destek cihazı (IABP/LVAD) (intraaortik balon pompası/sol ventrikül assist device) planlanan hastalar, sağ ventrikül disfonksiyonu belirtileri olan hastalarda levosimendan tedavisi düşünülebilir. (3,4,6,37,70,79,80)

Tedavi şeması yukarıda belirtilen şema ile aynı olup, kardiyak cerrahi geçirecek hastaların yüksek risk grubu olması sebebiyle uygulamayı yapan hekim kararıyla doz değışiklikleri yapılabilmektedir. Uygun hastalarda bolus doz verilirken, daha yüksek hipotansiyon ve aritmi riski barındıran hastalarda bolus doz yerine direkt idame tedavisi ile başlanabilir. 17 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, farklı merkezlerin farklı uygulama şekilleri dikkat çekmektedir. 6 merkezde bolus doz hiç kullanılmamıştır, diğer merkezlerde bolus dozu 0.2-24 µg/kg arasında değışiklik göstermektedir. İdame dozu 0.1-0.2 µg/kg arasında değışmekle birlikte sıklıkla 24 saat uygulanmaktadır. (3)



III. GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif olarak planlanan bu çalışmada, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Ocak 2017 ve Aralık 2023 arasında koroner arter hastalığı nedeniyle koroner arter by-pass operasyonu yapılan ejeksiyon fraksiyonu (EF) %45 ve altında olan hastalarda peroperatif levosimendan kullanımının postoperatif erken dönem klinik sonuçları değerlendirildi. Başhekimlik onayı ve etik kurul iznini (20/12/2023/20.478.486/2162 tarih ve sayılı) takiben veriler hasta dosyalarından toplanarak çalışmaya başlandı. Belirtilen tarih aralığında koroner arter hastalığı nedeniyle koroner by-pass operasyonu yapılan hastaların verileri incelenmiştir. Ejeksiyon fraksiyonu 45 ve altında olup, peroperatif dönemde levosimendan infüzyonu alan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Ek cerrahi prosedür gerektiren nedenlerle opere edilen hastalar ve acil opere edilen hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Off- pump koroner arter bypass cerrahisi yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Belirtilen kriterlerde 97 hasta tespit edilmiş olup bu hastalar ejeksiyon fraksiyonlarına göre 2 gruba ayrılmıştır:

- Grup 1: Ejeksiyon fraksiyonu %25-35 olan
- Grup 2: Ejeksiyon fraksiyonu %36-45 olan

Hastaların yaş, cinsiyet, operasyon tipi, vücut kitle indeksi (BMI), preop EF, sigara kullanımı, LDL, hemoglobin, hematokrit, platelet sayısı, beyaz küre sayısı, HbA1c, kreatinin, AST, ALT, kardiyopulmoner by-pass süresi, cross clamp süresi, postoperatif inotrop miktarı, yoğun bakım yatış süresi, taburculuk süresi, morbidite ve mortalite verileri toplandı. Bu veriler subgruplar birbiriyle karşılaştırılmak suretiyle değerlendirildi.

Preoperatif Ejeksiyon Fraksiyonu Değerlendirmesi:

Hastaların tamamının operasyon öncesindeki süreçte ekokardiyografik incelemeleri hastanemiz kardiyoloji kliniğinde yapılmış olup ölçümler standartlara uygun olarak elde edilmiştir. Hastaların ekokardiyografik incelemeleri Philips Affiniti 50G marka ekokardiyografi cihazı ile elde edilmiştir.

Cerrahi Teknik:

Hastalar kliniğimizde uygulanan standart koroner arter bypass cerrahisi tekniği ile opere edildi. Median sternotomi insizyonu uygulanarak aorta, sağ atrial kanülasyon ve antegrad kan kardiyoplejisi uygulandı. Uygun hastalarda LITA ve gereken hastalarda safen ven çıkarılarak greft olarak kullanıldı. Distal anastomozlar cross clamp altında yapıldı, proksimal anastomoz gereken hastalarda side klempt kullanılarak proksimal anastomozlar yapıldı. Proksimal anastomozlardan sonra side klempt kaldırılarak dekanülasyon için gerekli hazırlıklar yapıldı. Dekanülasyon sonrası kanama kontrolünü takiben katlar usulüne uygun olarak kapatıldı.

İstatistiksel Analiz:

Tüm istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 29 (IBM Corp. Released 2022. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 29.0. Armonk, NY: IBM Corp) yazılım programı kullanıldı. Veriler; tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, sayı, yüzde vb.), normal dağılım gösteren sürekli veriler (normal dağılım kolmogorov smirnov ile test edilmiştir.) bağımsız gruplar t testi (Student's t test) ve bağımlı gruplarda paired t testi, kategorik veriler ki kare testi ve fisher exact test kullanılarak değerlendirildi. P değerinin 0,05'ten küçük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Metin içinde "*" olarak gösterilmiştir.

Levosimendan uygulaması:

Hastaların tümüne preop 12 saat öncesinden başlanarak 6 µg/kg dozdan 10 dakika yükleme ve ardından 0,1 µg/kg/dk dozdan idame tedavisi başlandı. Hastada kardiyopulmoner bypass başlayana kadar infüzyona devam edildi. Kardiyopulmoner by-pass'tan ayrıldıktan sonra infüzyona tekrar başlandı. Tüm hastalara preoperatif, peroperatif ve postoperatif dönemi de kapsayacak şekilde toplamda sürekli 24 saatlik infüzyon tedavisi yapılmıştır.

İnotrop uygulaması:

Hastalar postoperatif dönemde ihtiyaç duydukları inotrop miktarına göre değerlendirildi.

- Dopamin: Tüm hastalar için düşük dozda (renal dozda) 0.5–3 µg/kg/dk doz aralığında verildi.
- Noradrenalin: Hastalara 0.01 µg/kg/dk dozdan başlandı ihtiyaca göre dozu ayarlandı, maksimum 3 µg/kg/dk doza kadar verildi.
- Dobutamin: İnfüzyon 5 µg/kg/dk ile başlandı, ihtiyaca göre doz ayarı yapıldı, maksimum doz olarak 20 µg/kg/dk'a kadar infüzyona devam edildi.
- Adrenalin: İnfüzyona 0.1 µg/kg/dk dozdan başlandı ve maksimum doz olarak 0.5 µg/kg/dk'ya kadar çıkıldı.

IV. BULGULAR

Çalışmamıza koroner arter by-pass cerrahisi yapılan ve peroperatif dönemde levosimendan infüzyonu alan toplam 97 hasta dahil edildi. Hastaların 79'u (%81,4) erkek, 18'i kadın (%18,6) hastaydı. Hastalarımızın yaş aralığı 31-78 olup ortalaması $60,42 \pm 9,273$ olarak bulunmuştur.

1. Hastaların Demografik Özellikleri

Hastaların yaş ortalaması Grup 1'de $60,06 \pm 7,71$ iken; Grup 2'de $60,86 \pm 10,94$ olarak izlendi ($p=0,672$). Grup 1'de hastaların 8'i (%15,1) kadın, 45'i (%84,9) erkek; Grup 2'de hastaların 10'u (%22,7) kadın, 22'si (%77,3) erkekti ($p=0,336$).

Hastaların vücut kitle indeksleri Grup 1'de $27,7 \pm 4,37$, Grup 2'de $26,56 \pm 4,85$ olarak bulundu ($p=0,336$). Hastaların eGFR değerleri Grup 1'de $83,69 \pm 23,44$, Grup 2'de $84,06 \pm 24,38$ şeklinde izlendi ($p=0,940$). Sigara öyküleri paket yılı olarak sorgulandığında Grup 1'in paket yılı ortalaması $21,70 \pm 18,65$, Grup 2'nin ise $22,61 \pm 18,34$ olarak tespit edildi ($p=0,809$).

Hastalarda eşlik eden hastalık ve hayat tarzı verilerinin oranlarına bakıldığında Grup 1'de hastaların %66'sında HT, %15,1'inde KOAH, %66'sında DM, %30,2'sinde dislipidemi izlenirken yine bu grubun %47,2'si opere olduğu dönemde aktif sigara içicisi olarak saptandı; bu oranlar Grup 2'de %63,6 HT, %11,4 KOAH, %56,8 DM, %34,1 dislipidemi ve %45,5 aktif sigara içiciliği olarak izlenmiştir. İki grupta da en sık eşlik eden hastalık HT ve DM idi. Gruplar arasında eşlik eden hastalıklar açısından anlamlı fark izlenmemiştir (HT $p=0,805$, KOAH $p=0,591$, DM $p=0,352$, Dislipidemi $p=0,682$ ve Aktif sigara içiciliği $p=0,866$). Hastaların preoperatif demografik özellikleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4: Hastaların Demografik Özellikleri

		Grup 1(EF %25-35)		Grup 2 (EF %36-45)		p
		Mean	SD	Mean	SD	
Yaş (yıl)		60,06	±7,710	60,86	±10,943	0,672
BMI (kg/m ²)		27,7000	±4,37174	26,5611	±4,85053	0,227
eGFR (ml/dk)		83,69	±23,44	84,06	±24,38	0,940
Sigara (paket yılı)		21,70	±18,655	22,61	±18,347	0,809
		n (53 hasta)	%	n (44 hasta)	%	
Cinsiyet	Kadın	8	15,1	10	22,7	0,336
	Erkek	45	84,9	34	77,3	
HT	var	35	66	28	63,6	0,805
		18	34	16	36,4	
KOAH	var	8	15,1	5	11,4	0,591
		45	84,9	39	88,6	
DM	var	35	66	25	56,8	0,352
		18	34	19	43,2	
Dislipidemi	var	16	30,2	15	34,1	0,682
		37	69,8	29	65,9	
Aktif sigara içiciliği	var	25	47,2	20	45,5	0,866
		28	52,8	24	54,5	

BMI: Vücut Kitle İndeksi, eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (Glomerüler Filtrasyon Hızı), HT: Hipertansiyon, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, DM: Diabetes Mellitus, Mean: Ortalama, SD: Standart Sapma.

2. Hastaların Preoperatif Ejeksiyon Fraksiyonu ve Laboratuvar Özellikleri

Hastalar preoperatif ejeksiyon fraksiyonlarına göre iki ayrı gruba ayrıldı. İki grubun preoperatif ejeksiyon fraksiyonları ortalamasına bakıldığında; Grup 1’de $32,47 \pm 3,16$, Grup 2’de $41,16 \pm 3,14$ olarak bulunmuştur ($p=0,000^*$). ($= p<0,05$ olup istatistiksel olarak anlamlıdır.)

Hastaların preoperatif değerleri Tablo 5’te özetlenmiştir. Laboratuvar değerlerinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 5: Preoperatif Veriler

	Grup 1 (EF %25-35)		Grup 2 (EF %36-45)		p
	Mean	SD	Mean	SD	
EF (%)	32,47	$\pm 3,160$	41,16	$\pm 3,140$	0,000*
Htc (%)	39,82	$\pm 4,64$	40,25	$\pm 4,55$	0,654
Wbc ($10^3/\mu\text{L}$)	9,47	$\pm 4,40$	8,66	$\pm 2,31$	0,275
Plt ($10^3/\mu\text{L}$)	270,94	$\pm 81,512$	274,29	$\pm 86,475$	0,845
Kreatinin (mg/dL)	1,13	$\pm 1,12$	0,99	$\pm 0,67$	0,480
AST (U/L)	33,13	$\pm 47,33$	28,40	$\pm 26,27$	0,556
ALT (U/L)	25,69	$\pm 22,39$	22,95	$\pm 16,75$	0,504
HbA1c (NGSP) (%)	7,60	$\pm 1,90$	7,60	$\pm 2,21$	0,998
LDL (mg/dL)	112,02	$\pm 49,12$	110,95	$\pm 34,96$	0,904
Albümin (g/dL)	3,94	$\pm 0,45$	3,99	$\pm 0,40$	0,575
Total protein (g/dL)	7,03	$\pm 0,59$	7,04	$\pm 0,63$	0,901

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, Htc: Hematokrit, Wbc: Beyaz küre sayısı, Plt: Platelet, AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program, LDL: Low density lipoprotein

3. Hastaların Peroperatif Verileri

Çalışmamıza dahil edilen 97 hastanın tümüne kardiyopulmoner by-pass kullanılarak koroner arter by-pass cerrahisi yapılmıştır. Off-pump koroner arter by-pass cerrahisi yapılan hastalar dahil edilmemiştir. Ek cerrahi prosedürler uygulanan hastalar dahil edilmemiştir.

Hastalar koroner arter by-pass cerrahisi sırasında yapılan by-pass greft sayılarına göre değerlendirilmiştir. Grup 1'de 3 hastaya tek (%5,7), 10 hastaya 2 (%18,9), 31 hastaya 3 (%58,5), 9 hastaya 4 (%17) damar koroner arter by-pass cerrahisi yapılmıştır. Grup 2'de ise 3 hastaya tek (%6,8), 3 hastaya 2 (6,8), 27 hastaya 3 (%51,4), 11 hastaya 4 (%25) damar koroner arter by-pass cerrahisi yapılmıştır. Uygulanan by-pass greft sayısına göre iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,329$).

Tablo 6: Hastaların kullanılan by-pass greft sayısına göre karşılaştırılması

By-pass yapılan damar sayısı	Grup 1 (EF %25-35)		Grup 2 (EF %36-45)		p
	n (53 hasta)	%	n (44 hasta)	%	
CABGx1	3	5,7	3	6,8	0,329
CABGx2	10	18,9	3	6,8	
CABGx3	31	58,5	27	51,4	
CABGx4	9	17,0	11	25,0	

CABG: Koroner arter by-pass graft

Hastaların CPB süreleri Grup 1'de 102,21 dk $\pm$ 23,23, Grup 2'de 105,20 dk $\pm$ 22,35 olarak bulunmuştur ($p=0,521$). Hastaların cross clamp süreleri karşılaştırıldığında ise Grup 1'de 59,91 dk $\pm$ 13,19, Grup 2'de 60,66 dk $\pm$ 14,66 olarak

bulunmuştur ($p=0,791$). Bu iki veride de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu veriler Tablo 7’de yer almaktadır.

Tablo 7: Hastaların peroperatif verilerinin karşılaştırılması

	Grup1 (EF %25-35)		Grup 2 (EF %36-45)		p
	Mean	SD	Mean	SD	
CPB süresi (dk)	102,21	$\pm 23,23$	105,20	$\pm 22,35$	0,521
Cross clamp süresi (dk)	59,91	$\pm 13,19$	60,66	$\pm 14,66$	0,791

CPB: Kardiyopulmoner by-pass

4. Hastaların Postoperatif Verileriyle Değerlendirilmesi

Hastaların preoperatif ve postoperatif kreatinin, AST, ALT değerleri tespit edilip karşılaştırıldı.

Grup 1’de preoperatif kreatinin $1,13 \pm 1,12$, postoperatif kreatinin $1,40 \pm 1,26$ olarak bulunmuştur ($p=0,006^*$). Postoperatif süreçte kreatinin anlamlı olarak artmış şekilde bulunmuştur. Preoperatif AST $33,60 \pm 48,71$, postoperatif AST $73,88 \pm 90,45$ olarak bulunmuştur ($p=0,003^*$). Postoperatif süreçte AST anlamlı şekilde artmış olarak bulunmuştur. ALT değerlerinde ise anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,244$). (*= $p<0,05$ olup istatistiksel olarak anlamlıdır.)

Grup 2’de preoperatif kreatinin $0,99 \pm 0,67$, postoperatif kreatinin $1,17 \pm 0,74$ olarak bulunmuştur ($p=0,024^*$). Mevcut verilerle postoperatif süreçte kreatinin anlamlı olarak artmış şekilde bulunmuştur. Preoperatif AST $28,40 \pm 26,27$, postoperatif AST $77,43 \pm 89,01$ olarak bulunmuştur ($p=0,001^*$). Postoperatif süreçte AST anlamlı şekilde artmış olarak bulunmuştur. ALT değerlerinde ise anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,098$). Tablo 8 ve Tablo 9’da her iki grubun kreatinin, AST, ALT verileri yer almaktadır.

Tablo 8: EF 25-35 grubunun kreatinin, AST, ALT değerleri

	Grup 1 (EF %25-35)				p
	Preoperatif		Postoperatif		
	Mean	SD	Mean	SD	
Kreatinin (mg/dL)	1,13	±1,12	1,40	±1,26	0,006*
AST (U/L)	33,60	±48,71	73,88	±90,45	0,003*
ALT (U/L)	25,84	±23,00	39,10	±78,58	0,244

AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz

(* = $p < 0,05$ olup istatistiksel olarak anlamlıdır.)

Tablo 9: EF 36-45 grubunun kreatinin, AST, ALT değerleri

	Grup 2 (EF %36-45)				p
	Preoperatif		Postoperatif		
	Mean	SD	Mean	SD	
Kreatinin (mg/dL)	0,99	±0,67	1,17	±0,74	0,024*
AST (U/L)	28,40	±26,27	77,43	±89,01	0,001*
ALT (U/L)	22,95	±16,75	40,04	±64,03	0,098

AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz

Her iki gruptaki preoperatif ve postoperatif kreatinin, AST, ALT verileri arasındaki değişim tespit edilip, gruplar arasında bu değişim miktarına göre karşılaştırma yapıldı. İki grup arasında kreatinin değişimi, AST değişimi, ALT değişimi arasında anlamlı fark bulunmadı. Veriler Tablo 10’de yer almaktadır.

Tablo 10: İki grubun kreatinin, AST, ALT değerlerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (EF %25-35)		Grup 2 (EF %36-45)		p
	Mean	SD	Mean	SD	
Kreatinin değişimi	0,27	±0,69	0,18	±0,51	0,472
AST değişimi	40,28	±89,74	49,02	±92,77	0,644
ALT değişimi	13,26	±79,48	17,09	±67,08	0,803

AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz

Hastaların ihtiyaç duydukları inotrop miktarına göre iki grup karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,679). Hastaların postoperatif inotrop verileri Tablo 11’de yer almaktadır.

Tablo 11: Postoperatif İnotrop İhtiyaçlarının Karşılaştırılması

İnotrop İhtiyacı	Grup 1 (EF %25-35)		Grup 2 (EF %36-45)		p
	n (53 hasta)	%	n (44 hasta)	%	
Dopamin	8	15,1	11	25,0	0,679
Dopamin+Noradrenalin	35	66,0	26	59,1	
Dopamin+Noradrenalin+Dobutamin	7	13,2	5	11,4	
Dopamin+Noradrenalin+Dobutamin +Adrenalin	3	5,7	2	4,5	

Hastaların yoğun bakım yatış ve taburculuk süresi verileri karşılaştırıldığında; Grup 1'in yoğun bakım yatış süresi ortalaması 2,96 gün $\pm$ 2,62 olarak bulundu, Grup 2'nin ise 2,43 gün $\pm$ 1,89 olarak tespit edildi ($p=0,266$). Bu veride anlamlı bir fark gözlenmedi. Hastaların taburculuk süreleri karşılaştırıldığında, Grup 1'in taburculuk süresi ortalaması 15,72 gün $\pm$ 5,75 olarak bulundu, Grup 2'nin ise 13,25 gün $\pm$ 4,12 olarak tespit edildi ($p=0,019^*$). Taburculuk süreleri karşılaştırıldığında Grup 1'de hastaların Grup 2'ye göre anlamlı olarak daha uzun sürede taburcu olduğu gözlenmiştir. Bu veriler Tablo 12'de yer almaktadır. (*= $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlıdır.)

Tablo 12: Hastaların yatış sürelerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (EF %25-35)		Grup 2 (EF %36-45)		p
	Mean	SD	Mean	SD	
Yoğun bakım yatış süresi	2,96	$\pm 2,62$	2,43	$\pm 1,89$	0,266
Taburculuk süresi	15,72	$\pm 5,75$	13,25	$\pm 4,12$	0,019*

Hastaların morbidite ve ilk 30 günlük mortalite verileri değerlendirildiğinde; Grup 1’de 8 hastada (%15,1) komplikasyon görülürken, Grup 2’de 3 hastada (%6,8) komplikasyon görülmüştür (0,201). İki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Mortalite açısından değerlendirildiğinde; Grup 1’de 6 (%11,3) hastada mortalite görülürken, Grup 2’de 2 (%4,5) hastada mortalite gözlenmiştir (p=0,227). İki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Veriler Tablo 13’te yer almaktadır.

Tablo 13: Hastaların Morbidite ve Mortalite Verilerinin Karşılaştırılması

		Grup 1 (EF %25-35)		Grup 2 (EF %36-45)		p
		n (53 hasta)	%	n (44 hasta)	%	
Morbidite	var	8	15,1	3	6,8	0,201
		45	84,9	41	93,2	
Mortalite	var	6	11,3	2	4,5	0,227
		47	88,7	42	95,5	

Hastaların komplikasyon verileri Tablo 14’de yer almaktadır.

Tablo 14: Komplikasyon Türlerinin Sayısal Verileri

Komplikasyon Türü	Grup 1 (EF %25-35)	Grup 2 (EF %36-45)
	n (53 hastada)	n (44 hastada)
ABY	2	
MOY	4	1
KARDİYAK TAMPONAD	1	1
İLEUS	1	
DEHİSENS		1

ABY: Akut Böbrek Yetmezliği, MOY: Multiorgan Yetmezlik.

V. TARTIŞMA

İskemik kalp hastalığı, geçmişten günümüze kadar en yaygın ölüm nedenlerinden biri olmayı sürdürmektedir. Bu yüksek mortalite oranı nedeniyle hastalığın tedavisine yönelik araştırmalar ve yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine dair çalışmalar hız kesmeden devam etmektedir. Kardiyovasküler hastalıkların etkisini azaltmak amacıyla yapılan bu bilimsel araştırmalar, gelecekte de büyük bir gereklilik olarak önemini koruyacaktır.

Koroner arter by-pass cerrahisi geçmişte çok da eski olmayan bir cerrahi olmasının yanında günümüzde ihtiyacı olan pek çok hastaya uygulanmaktadır. Cerrahi tekniklerin geliştirilmesine ve takip sürecinin iyileştirilmesine yönelik medikal tedavi araştırmalarına devam edilmektedir.

Levosimendan düşük ejeksiyon fraksiyonlu; bu sebeple cerrahisi daha yüksek riskli olan hastalarda günümüzde kullanılan bir tedavi seçeneğidir.

Chen ve arkadaşlarının yaptığı kardiyak cerrahi geçiren ve levosimendan kullanılan toplamda 2756 hastanın dahil edildiği 17 çalışmanın verilerinden oluşan bir meta-analiz sonucunda, genel hasta popülasyonunda levosimendanın sağkalım açısından faydası çok merkezli veya yüksek kaliteli çalışmalarda gösterilememiştir. Ancak preoperatif ventriküler sistolik disfonksiyonu olan hastalarda levosimendan tedavisi ile mortalitenin azaldığı gözlemlenmiştir. Bu meta-analize dahil edilen çalışmalardaki mortalite oranları %2,2 ile %25,8 arasında değişiklik göstermektedir. (3) Bizim çalışmamızda da Grup 1'in mortalite oranı %11,3, Grup 2'nin mortalite oranı ise %4,5 olarak bulunmuştur. Bütün hasta popülasyonumuzda genel mortalite oranı ise %8,2'dir. Bu çalışmalar ile benzerdir.

Landoni ve arkadaşları tarafından yapılan kardiyak cerrahi geçiren ve levosimendan kullanılan 10 ayrı çalışmanın 440 hastalık verilerinden oluşan bir başka meta-analizde ise levosimendanın azalmış postoperatif mortalite ile sonuçlanabilecek kardiyoprotektif etkilere sahip olduğu raporlanmıştır. (36) Wang ve arkadaşları

tarafından yapılan 15 randomize kontrollü klinik çalışmadan elde edilen 2152 hastanın verileri analiz edilerek yapılmış meta-analizde; levosimendan alan grupta postoperatif mortalitenin azaldığı gösterilmiştir. İkincil sonuçlar; pulmoner kapiller wedge basıncı, postoperatif renal replasman tedavisi ihtiyacı ve yoğun bakım kalış süresinin belirgin şekilde azaldığını göstermiştir. Kardiyak indeks, levosimendan alan grupta daha yüksek olarak bulunmuş ancak postoperatif atriyal fibrilasyon oranında fark bulunmamıştır. Bu meta-analize dahil edilen çalışmalardan postoperatif yoğun bakım kalış süresi verisi içeren çalışmaların ortalama değerleri 11-37 gün arası değişmektedir. (81) Bizim çalışmamızda ise postoperatif yoğun bakım kalış süresi ortalaması Grup 1 için $2,96 \pm 2,62$ gün, Grup 2 için $2,43 \pm 1,89$ gün olarak bulunmuştur. Yoğun bakım kalış süremiz bu çalışmaya göre oldukça düşük olmakla birlikte çalışmamızda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Tena ve arkadaşları tarafından yapılan 14 randomize kontrollü çalışmanın 2243 hastanın dahil edildiği başka bir meta-analizde perioperatif levosimendan uygulamasının 30 günlük mortaliteyi azalttığı tespit edilmiştir. Bu meta-analizde levosimendan alan grupta postoperatif 30 günlük mortalite riskinin kontrol grubuna kıyasla %29 oranında azaldığını gösterilmiştir [levosimendan grubunda 1122 hastanın 67'si (%6.0) ile plasebo grubunda 1121 hastanın 96'sı (%8.6)]. Levosimendan, kalp cerrahisi geçiren hastalarda mortalite riskini, renal replasman tedavisi ihtiyacını ve düşük kardiyak debi sendromu riskini azaltmıştır. (82) Bütün hasta popülasyonumuzda genel mortalite oranı ise %8,2'dir. Bu çalışma ile benzer olarak değerlendirilebilir.

Harrison ve arkadaşları tarafından yapılan 14 randomize kontrollü çalışmadaki toplam 1155 hastanın dahil edildiği başka bir meta-analizde; çalışmalar ortalama hasta EF'lerine göre subgruplara ayrılarak değerlendirilmiş. Ortalama EF <%40 olan hastalar düşük EF subgrup olarak sınıflandırılmış. Diyaliz ihtiyacında, miyokardiyal hasarda ve postoperatif atriyal fibrilasyonda da belirgin azalmalar görülmüştür. Bu meta-analiz için değerlendirilen çalışmalarda toplam levosimendan grubuna ayrılan 578 hastada 30 ölüm (%5.2), kontrol grubuna ayrılan 577 hastada ise 54 ölüm (%9.4) gerçekleşmiştir. Birleştirilmiş sonuçlar, levosimendan ile ölüm riskinde anlamlı bir azalma göstermiştir ($p = 0.008$). Ancak subgrup analizleri, bu faydanın düşük

ejeksiyon fraksiyonuna sahip çalışmalara sınırlı olduğunu ($p < 0.001^*$) olduğunu göstermiştir. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonuna sahip çalışmalarda ise herhangi bir fayda gözlenmemiştir ($p = 0.66$). EF alt grupları arasındaki etkinlik farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.01^*$). (79) Sanfilippo ve arkadaşları tarafından yapılan 6 randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği bir diğer meta-analizde, levosimendanın preoperatif olarak ciddi derecede azalmış LVEF'e sahip hastalarda mortaliteyi azalttığı, ancak genel mortaliteyi etkilemediği tespit edilmiştir. Yüksek riskli kalp cerrahisi sonrası renal replasman tedavisi ihtiyacını azalttığı raporlanmıştır. (83)

Bizim çalışmamızda Grup 1'in mortalite oranı %11,3, Grup 2'nin mortalite oranı %4,5 olarak bulunmuştur. Ancak meta-analizin aksine iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,227$).

Putzu ve arkadaşları tarafından yapılan 4246 hastanın 40 ayrı randomize kontrollü çalışmadan dahil edildiği meta-analiz; levosimendanın daha düşük postoperatif mortalite, akut böbrek yetmezliği ve renal replasman tedavisi ile ilişkili olduğunu ve hipotansiyon insidansının daha yüksek olduğunu gösterdi. (84) Zhou ve arkadaşları tarafından yapılan 13 randomize kontrollü çalışmadaki 1345 hastadan oluşan meta-analizde sonuç olarak levosimendan; postoperatif akut böbrek yetmezliği insidansını, renal replasman tedavisi ihtiyacını, postoperatif mortaliteyi, mekanik ventilasyon ve yoğun bakım kalış süresini azaltmıştır. (85) Bizim çalışmamızda ise yoğun bakım kalış süreleri arasında iki grupta anlamlı fark bulunmazken hastaların taburculuk süreleri karşılaştırıldığında, Grup 1'de taburculuk süresi ortalaması $15,72 \text{ gün} \pm 5,75$, Grup 2'de ise $13,25 \text{ gün} \pm 4,12$ olarak tespit edildi ($p=0,019^*$). Taburculuk süreleri karşılaştırıldığında Grup 1'de Grup 2'ye göre anlamlı olarak hastaların daha uzun sürede taburcu olduğu gözlenmiştir. (*= $p<0,05$ olup istatistiksel olarak anlamlıdır.)

Bizim çalışmamızda iki grup arasında postoperatif mortalite, akut böbrek yetmezliği, yoğun bakım kalış süreleri arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Hastaların taburculuk süreleri arasında anlamlı olarak Grup 1'in taburculuk süresinin daha uzun olduğu tespit edilmiştir.

Hastaların postoperatif kreatinin ve AST değerleri ise her iki grupta da kendi içinde anlamlı olarak artmış bulunmuştur. Cerrahinin süresinin uzun olması ve kardiyopulmoner by-pass pompasının etkileri sebebiyle olduğu düşünölmüştür.

Çalışmamızda iki grubun CPB pompa süreleri, cross clamp süreleri, yapılan by-pass greft sayısı, postoperatif inotrop ihtiyacı, yoğun bakım kalış süreleri, morbidite oranları ve mortalite oranları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Grup 1, ejeksiyon fraksiyonu Grup 2'ye göre daha düşük olması nedeniyle klinik izlemi daha riskli olduğu düşünölen gruptur. Ancak, iki grup arasında bu değerlerde anlamlı fark gözlenmemesi levosimendanın pozitif etkisi dolayısıyla olabilir. Ancak yine Grup 1'de taburculuk süresinin anlamlı olarak uzamış olduğu gözlenmiştir.

VI. SONUÇ

Koroner arter by-pass cerrahisi riskli bir cerrahidir, düşük ejeksiyon fraksiyonlu hastalarda bu risk daha da artmaktadır. İnsan ömrünün uzaması, toplumda yaşlı kesimin artması zamanla koroner arter hastalığı sıklığında ve komplike yüksek riskli hasta sayısında artış olmasına yol açacaktır. Bu nedenle uzun vadede cerrahi ve takip sürecinin risklerini azaltmak üzere yapılabilecek medikal ve cerrahi yenilikler için çalışmalara ihtiyaç vardır.

Levosimendan alan düşük ejeksiyon fraksiyonlu ve daha düşük ejeksiyon fraksiyonlu iki hasta grubunun takip verilerinin karşılaştırıldığı çalışmamızda, veriler postoperatif takip sürecinde taburculuk süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu göstermiştir. Ancak 30 günlük mortalite, morbidite, postoperatif inotrop ihtiyacı, CPB pompa süresi, cross clamp süresi, yoğun bakım kalış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmanın örnek sayısının az olması sonuçların genellenmesi konusunda sorun oluşturmakla beraber bulgularımızın uzun dönemde cerrahi ve medikal yaklaşıma dair yol gösterebileceğini düşünmekteyiz.

Ejeksiyon fraksiyonu düştükçe mortalite ve morbiditenin yükselmesi iyi bilinen bir klinik gerçek olduğundan postoperatif veriler açısından çalışmadaki sonuçlarda Grup 1 ile Grup 2'nin taburculuk süresi hariç verilerinin benzer çıkması levosimendanın pozitif etkisine bağlanabilir. Levosimendan kullanıldığında düşük EF verisinden bağımsız olarak hastaların klinik sonuçlarının birbirine benzeyebileceği söylenebilir.

VII. ÖZET

Koroner Arter By-pass Cerrahisi Geçiren Hastalarda Levosimendan Kullanımının Postoperatif Erken Dönem Klinik Sonuçlara Etkisi

Giriş: Çalışmamızda koroner arter bypass cerrahisi geçiren hastalarda perioperatif levosimendan kullanımının postoperatif erken dönem klinik etkisini; hastaları ejeksiyon fraksiyonlarına göre subgruplara ayırıp istatistiksel olarak karşılaştırarak oluşan grupların aralarında fark olup olmadığını retrospektif olarak incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Kardiyopulmoner by-pass ile koroner arter by-pass cerrahisi geçiren ve preoperatif dönemde levosimendan infüzyonu alan 97 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastalar ejeksiyon fraksiyonlarına göre 2 gruba ayrıldı: Grup 1=ejeksiyon fraksiyonu %25-35 ve Grup 2=ejeksiyon fraksiyonu %36-45. Hastaların yaş, cinsiyet, operasyon tipi, vücut kitle indeksi (BMI), preop EF, sigara kullanımı, LDL, hematokrit, platelet sayısı, beyaz küre sayısı, HbA1c, kreatinin, AST, ALT, kardiyopulmoner by-pass süresi, cross clamp süresi, postoperatif inotrop miktarı, yoğun bakım yatış süresi, taburculuk süresi, morbidite ve mortalite verileri toplandı. Bu veriler gruplar birbiriyle karşılaştırılarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda iki grup arasında hastaların morbidite, mortalite, kardiyopulmoner by-pass süresi, cross clamp süresi, postoperatif inotrop ihtiyacı, yoğun bakım kalış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Taburculuk süreleri karşılaştırıldığında, Grup 1’de taburculuk süresi ortalaması 15,72 gün±5,75, grup 2’de ise 13,25 gün±4,12 olarak tespit edildi ($p=0,019^*$). Taburculuk süreleri karşılaştırıldığında Grup 1’de Grup 2’ye göre anlamlı olarak hastaların daha uzun sürede taburcu olduğu gözlenmiştir. (*= $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlıdır.)

Sonuç: Koroner arter by-pass cerrahi sürecinde perioperatif levosimendan kullanımının hasta grubu üzerinde farklı ejeksiyon fraksiyonlarında postoperatif takip süreci için istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmadığı saptanmıştır. EF düştükçe mortalite ve morbiditenin yükselmesi iyi bilinen bir klinik gerçek olup postoperatif veriler açısından iki grubun sonuçlarının taburculuk süresi hariç benzer çıkması, levosimendanın pozitif etkisine bağlanabilir. Levosimendan kullanıldığında düşük EF verisinden bağımsız olarak hastaların klinik sonuçlarının birbirine benzeyebileceği söylenebilir.

VIII. SUMMARY

The Effect of Levosimendan Use on Early Postoperative Clinical Outcomes in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery

Introduction: In this study, we aimed to evaluate the early postoperative clinical effect of perioperative levosimendan use in patients undergoing coronary artery bypass surgery. We retrospectively analyzed whether there was a difference between the groups formed by categorizing the patients into subgroups based on their ejection fractions and comparing these groups statistically.

Materials and Methods: Data from 97 patients who underwent coronary artery bypass surgery with cardiopulmonary bypass and received levosimendan infusion in the preoperative period were retrospectively analyzed. The patients were divided into two groups based on ejection fraction: Group 1=ejection fraction %25-35 and Group 2=ejection fraction %36-45. Data collected included patients' age, gender, type of operation, body mass index (BMI), preoperative EF, smoking status, LDL, hematocrit, platelet count, white blood cell count, HbA1c, creatinine, AST, ALT, cardiopulmonary bypass duration, cross clamp duration, amount of postoperative inotropic support, intensive care unit stay, length of hospital stay, morbidity, and mortality. These data were evaluated by comparing the groups with each other.

Results: In our study, there was no statistically significant difference between the two groups in terms of morbidity, mortality, cardiopulmonary bypass duration, cross clamp duration, postoperative inotropic requirement, and length of stay in the intensive care unit. When length of hospital stay were compared, the mean discharge time was 15.72 days $\pm$ 5.75 in Group 1 and 13.25 days $\pm$ 4.12 in Group 2 ($p=0.019^*$). It was observed that patients in Group 1 were discharged significantly later than those in Group 2. (* = $p < 0.05$ is statistically significant.)

Conclusion: The perioperative use of levosimendan during the coronary artery bypass surgery process did not create a statistically significant difference in the postoperative process among patient groups with different EF. It is a well-known clinical fact that mortality and morbidity increase as EF decreases, and the similarity in outcomes between the two groups, except for the length of hospital stay, can be attributed to the positive effect of levosimendan. It can be suggested that when

levosimendan is used, patients' clinical outcomes may be similar regardless of low EF data.



IX. KAYNAKLAR

1. The top 10 causes of death [Internet]. [a.yer 18 Mart 2024]. Erişim adresi: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. Cholley B, Caruba T, Grosjean S, Amour J, Ouattara A, Villacorta J, vd. Effect of Levosimendan on Low Cardiac Output Syndrome in Patients With Low Ejection Fraction Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting With Cardiopulmonary Bypass. JAMA. 08 Ağustos 2017;318(6):548-56.
3. Chen QH, Zheng RQ, Lin H, Shao J, Yu J quan, Wang HL. Effect of levosimendan on prognosis in adult patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. Crit Care. Aralık 2017;21(1):253.
4. Beitzke D, Gremmel F, Senn D, Laggner R, Kammerlander A, Wielandner A, vd. Effects of Levosimendan on cardiac function, size and strain in heart failure patients. Int J Cardiovasc Imaging. Mart 2021;37(3):1063-71.
5. Lannemyr L, Ricksten S, Rundqvist B, Andersson B, Bartfay S, Ljungman C, vd. Differential Effects of Levosimendan and Dobutamine on Glomerular Filtration Rate in Patients With Heart Failure and Renal Impairment:A Randomized Double-Blind Controlled Trial. J Am Heart Assoc. 21 Ağustos 2018;7(16):e008455.
6. Nieminen MS, Fruhwald S, Heunks LMA, Suominen PK, Gordon AC, Kivikko M, vd. Levosimendan: current data, clinical use and future development. Heart Lung Vessels. 2013;5(4):227-45.
7. Kouchoukos NT, Blackstone EH, Hanley FL, Kirklin JK. Ischemic heart disease, Kirklin / Barrat-Boyes Cardiac Surgery. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.
8. Boudoulas H, Snyder GL, Lewis RP, Kates RE, Karayannacos PE, Vasko JS. Safety and rationale for continuation of propranolol therapy during coronary bypass operation. Ann Thorac Surg. Eylül 1978;26(3):222-7.
9. Brinkman W, Herbert MA, O'Brien S, Filardo G, Prince S, Dewey T, vd. Preoperative β -blocker use in coronary artery bypass grafting surgery: national database analysis. JAMA Intern Med. Ağustos 2014;174(8):1320-7.
- 10.da Graca B, Filardo G, Sass DM, Edgerton JR. Preoperative β -Blockers for Isolated Coronary Artery Bypass Graft. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. Aralık 2018;11(12):e005027.
- 11.Elshafei MN, Hussein WR, Shehata OM, Tolba MA. Perioperative beta-blocker and its effect on coronary artery bypass graft patients outcome after surgery. Ain-Shams J Anesthesiol. 05 Ağustos 2020;12(1):31.
- 12.Suero OR, Ali AK, Barron LR, Segar MW, Moon MR, Chatterjee S. Postoperative atrial fibrillation (POAF) after cardiac surgery: clinical practice review. J Thorac Dis. 29 Şubat 2024;16(2):1503-20.

13. Buda AJ, Macdonald IL, Anderson MJ, Strauss HD, David TE, Berman ND. Long-term results following coronary bypass operation. Importance of preoperative factors and complete revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Eylül 1981;82(3):383-90.
14. Kim HJ, Lee TY, Kim JB, Cho WC, Jung SH, Chung CH, vd. The impact of sequential versus single anastomoses on flow characteristics and mid-term patency of saphenous vein grafts in coronary bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Mart 2011;141(3):750-4.
15. Oz BS, Iyem H, Akay HT, Bolcal C, Yokusoglu M, Kuralay E, vd. Mid-term angiographic comparison of sequential and individual anastomosis techniques for diagonal artery. *J Card Surg.* 2006;21(5):471-4.
16. Vural KM, Sener E, Taşdemir O. Long-term patency of sequential and individual saphenous vein coronary bypass grafts. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* Şubat 2001;19(2):140-4.
17. Joshi MM, Paul S, Bhosle KN, Nagre SW, Parashi H, Jadhao M, vd. Individual Versus Sequential Saphenous Vein Grafts for on-Pump Coronary Artery Bypass Grafting - Does Smaller Coronaries in Indians Affect Graft Choice? - A Mid-Term Patency Comparison Study. *J Saudi Heart Assoc.* 2021;33(2):109-16.
18. Kasahara H, Shin H, Takahashi T, Murata S, Mori M. Comparison of patency of single and sequential radial artery grafting in coronary artery bypass. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 31 Mart 2022;34(4):515-22.
19. Li Y, Liu B, Li C, Yu Y, Liu X, Li L, vd. The patency of graft and anastomoses in sequential and individual coronary artery bypass grafting: A meta-analysis. *Anatol J Cardiol.* Ekim 2020;24(4):235-43.
20. Jiao H, Li J, Bai Y, Guo Z. Patency and adverse outcomes of sequential vs. individual saphenous vein grafts in coronary artery bypass: A meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:944717.
21. Athanasiou T, Saso S, Rao C, Vecht J, Grapsa J, Dunning J, vd. Radial artery versus saphenous vein conduits for coronary artery bypass surgery: forty years of competition--which conduit offers better patency? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* Temmuz 2011;40(1):208-20.
22. Brodman RF, Frame R, Camacho M, Chen A, Hu E, Hollinger I. Routine Use of Unilateral and Bilateral Radial Arteries for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *J Am Coll Cardiol.* 01 Ekim 1996;28(4):959-63.
23. Tector AJ, Schmahl TM, Janson B, Kallies JR, Johnson G. The internal mammary artery graft. Its longevity after coronary bypass. *JAMA.* 13 Kasım 1981;246(19):2181-3.
24. Sani G, Mariani MA, Benetti F, Lisi G, Totaro P, Giomarelli PP, vd. Total arterial myocardial revascularization without cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Surg.* 01 Aralık 1996;4(6):825-9.

- 25.Chen AM, Brodman RF, Frame R, Graver LM, Tranbaugh RF, Banks T, vd. Routine myocardial revascularization with the radial artery: A multicenter experience. *J Card Surg.* 1998;13(5):318-27.
- 26.Dion R, Glineur D, Derouck D, Verhelst R, Noirhomme P, El Khoury G, vd. Long-term clinical and angiographic follow-up of sequential internal thoracic artery grafting. *Eur J Cardiothorac Surg.* 01 Nisan 2000;17(4):407-14.
- 27.Goldman S, Zadina K, Moritz T, Ovitt T, Sethi G, Copeland JG, vd. Long-term patency of saphenous vein and left internal mammary artery grafts after coronary artery bypass surgery: results from a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *J Am Coll Cardiol.* 07 Aralık 2004;44(11):2149-56.
- 28.Nardi P, Pellegrino A, Scafuri A, Colella D, Bassano C, Polisca P, vd. Long-term outcome of coronary artery bypass grafting in patients with left ventricular dysfunction. *Ann Thorac Surg.* Mayıs 2009;87(5):1401-7.
- 29.Solaro RJ. CK-1827452, a sarcomere-directed cardiac myosin activator for acute and chronic heart disease. *IDrugs Investig Drugs J.* Nisan 2009;12(4):243-51.
- 30.Sakata S, Lebeche D, Sakata N, Sakata Y, Chemaly ER, Liang LF, vd. Targeted gene transfer increases contractility and decreases oxygen cost of contractility in normal rat hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* Mayıs 2007;292(5):H2356-2363.
- 31.Papp Z, Édes I, Fruhwald S, De Hert SG, Salmenperä M, Leppikangas H, vd. Levosimendan: Molecular mechanisms and clinical implications. *Int J Cardiol.* Ağustos 2012;159(2):82-7.
- 32.Follath F, Cleland JGF, Just H, Papp JGY, Scholz H, Peuhkurinen K, vd. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *The Lancet.* 20 Temmuz 2002;360(9328):196-202.
- 33.Moiseyev VS, Pöder P, Andrejevs N, Ruda MY, Golikov AP, Lazebnik LB, vd. 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.* Eylül 2002;23(18):1422-32.
- 34.Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, vd. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA.* 02 Mayıs 2007;297(17):1883-91.
- 35.Packer M, Colucci W, Fisher L, Massie BM, Teerlink JR, Young J, vd. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC Heart Fail.* Nisan 2013;1(2):103-11.
- 36.Landoni G, Mizzi A, Biondi-Zoccai G, Bruno G, Bignami E, Corno L, vd. Reducing mortality in cardiac surgery with levosimendan: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* Şubat 2010;24(1):51-7.

37. Landoni G, Mizzi A, Biondi-Zoccai G, Bignami E, Prati P, Ajello V, vd. Levosimendan reduces mortality in critically ill patients. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Minerva Anestesiol.* Nisan 2010;76(4):276-86.
38. Delaney A, Bradford C, McCaffrey J, Bagshaw SM, Lee R. Levosimendan for the treatment of acute severe heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol.* 04 Şubat 2010;138(3):281-9.
39. Parissis JT, Andreadou I, Bistola V, Paraskevaidis I, Filippatos G, Kremastinos DT. Novel biologic mechanisms of levosimendan and its effect on the failing heart. *Expert Opin Investig Drugs.* Ağustos 2008;17(8):1143-50.
40. Sandell EP, Hayha M, Antila S, Heikkinen P, Ottoila P, Lehtonen LA, vd. Pharmacokinetics of levosimendan in healthy volunteers and patients with congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1995;26 Suppl 1:S57-62.
41. Kivikko M, Antila S, Eha J, Lehtonen L, Pentikäinen 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.* Ekim 2002;40(10):465-71.
42. Antila S, Kivikko M, Lehtonen L, Eha J, Heikkilä A, Pohjanjousi P, vd. Pharmacokinetics of levosimendan and its circulating metabolites in patients with heart failure after an extended continuous infusion of levosimendan. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57(4):412-5.
43. Puttonen J, Kantele S, Ruck A, Ramela M, Häkkinen S, Kivikko M, vd. Pharmacokinetics of intravenous levosimendan and its metabolites in subjects with hepatic impairment. *J Clin Pharmacol.* Nisan 2008;48(4):445-54.
44. Sorsa T, Pollesello P, Rosevear PR, Drakenberg T, Kilpeläinen I. Stereoselective binding of levosimendan to cardiac troponin C causes Ca²⁺-sensitization. *Eur J Pharmacol.* 13 Şubat 2004;486(1):1-8.
45. Sorsa T, Heikkinen S, Abbott MB, Abusamhadneh E, Laakso T, Tilgmann C, vd. Binding of Levosimendan, a Calcium Sensitizer, to Cardiac Troponin C *. *J Biol Chem.* 23 Mart 2001;276(12):9337-43.
46. Robertson IM, Sun YB, Li MX, Sykes BD. A structural and functional perspective into the mechanism of Ca²⁺-sensitizers that target the cardiac troponin complex. *J Mol Cell Cardiol.* Aralık 2010;49(6):1031-41.
47. Janssen PM, Datz N, Zeitz O, Hasenfuss G. Levosimendan improves diastolic and systolic function in failing human myocardium. *Eur J Pharmacol.* 15 Eylül 2000;404(1-2):191-9.
48. Szilágyi S, Pollesello P, Levijoki J, Kaheinen P, Haikala H, Edes I, vd. The effects of levosimendan and OR-1896 on isolated hearts, myocyte-sized preparations and phosphodiesterase enzymes of the guinea pig. *Eur J Pharmacol.* 13 Şubat 2004;486(1):67-74.

49. Segreti JA, Marsh KC, Polakowski JS, Fryer RM. Evoked changes in cardiovascular function in rats by infusion of levosimendan, OR-1896 [(R)-N-(4-(4-methyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-3-yl)phenyl)acetamide], OR-1855 [(R)-6-(4-aminophenyl)-5-methyl-4,5-dihydropyridazin-3(2H)-one], dobutamine, and milrinone: comparative effects on peripheral resistance, cardiac output, dP/dt, pulse rate, and blood pressure. *J Pharmacol Exp Ther*. Nisan 2008;325(1):331-40.
50. Banfor PN, Preusser LC, Campbell TJ, Marsh KC, Polakowski JS, Reinhart GA, vd. Comparative effects of levosimendan, OR-1896, OR-1855, dobutamine, and milrinone on vascular resistance, indexes of cardiac function, and O₂ consumption in dogs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. Ocak 2008;294(1):H238-248.
51. Gruhn N, Nielsen-Kudsk JE, Theilgaard S, Bang L, Olesen SP, Aldershvile J. Coronary vasorelaxant effect of levosimendan, a new inodilator with calcium-sensitizing properties. *J Cardiovasc Pharmacol*. Mayıs 1998;31(5):741-9.
52. Höhn J, Pataricza J, Petri A, Tóth GK, Balogh A, Varró A, vd. Levosimendan interacts with potassium channel blockers in human saphenous veins. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. Haziran 2004;94(6):271-3.
53. Erdei N, Papp Z, Pollesello P, Edes I, Bagi Z. The levosimendan metabolite OR-1896 elicits vasodilation by activating the K(ATP) and BK(Ca) channels in rat isolated arterioles. *Br J Pharmacol*. Temmuz 2006;148(5):696-702.
54. Yokoshiki H, Katsube Y, Sunagawa M, Sperelakis N. The novel calcium sensitizer levosimendan activates the ATP-sensitive K⁺ channel in rat ventricular cells. *J Pharmacol Exp Ther*. Ekim 1997;283(1):375-83.
55. Pataricza J, Krassói I, Höhn J, Kun A, Papp JG. Functional role of potassium channels in the vasodilating mechanism of levosimendan in porcine isolated coronary artery. *Cardiovasc Drugs Ther*. Mart 2003;17(2):115-21.
56. Grossini E, Molinari C, Caimmi P, Uberti F, Vacca G. Levosimendan induces NO production through p38 MAPK, ERK and Akt in porcine coronary endothelial cells: role for mitochondrial KATP channel. *Br J Pharmacol*. Ocak 2009;156(2):250-61.
57. De Witt BJ, Ibrahim IN, Bayer E, Fields AM, Richards TA, Banister RE, vd. An analysis of responses to levosimendan in the pulmonary vascular bed of the cat. *Anesth Analg*. Haziran 2002;94(6):1427-33, table of contents.
58. Kaheinen P, Pollesello P, Levijoki J, Haikala H. Levosimendan increases diastolic coronary flow in isolated guinea-pig heart by opening ATP-sensitive potassium channels. *J Cardiovasc Pharmacol*. Nisan 2001;37(4):367-74.
59. Hasenfuss G, Pieske B, Castell M, Kretschmann B, Maier LS, Just H. Influence of the novel inotropic agent levosimendan on isometric tension and calcium cycling in failing human myocardium. *Circulation*. 17 Kasım 1998;98(20):2141-7.
60. Latini R, Masson S, de Angelis N, Anand I. Role of brain natriuretic peptide in the diagnosis and management of heart failure: current concepts. *J Card Fail*. Ekim 2002;8(5):288-99.

61. Cohen-Solal A, Logeart D, Huang B, Cai D, Nieminen MS, Mebazaa A. Lowered B-type natriuretic peptide in response to levosimendan or dobutamine treatment is associated with improved survival in patients with severe acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 23 Haziran 2009;53(25):2343-8.
62. Parissis JT, Andreadou I, Markantonis SL, Bistola V, Louka A, Pyriochou A, vd. Effects of Levosimendan on circulating markers of oxidative and nitrosative stress in patients with advanced heart failure. *Atherosclerosis*. Aralık 2007;195(2):e210-215.
63. Giannakoulas G, Giannoglou G, Vassilikos V, Martiadou K, Kalpidis P, Parharidis G, vd. Clinical significance of acute neurohormonal response after levosimendan treatment. *Am J Cardiol*. 15 Ekim 2006;98(8):1123-4.
64. Parissis JT, Karavidas A, Bistola V, Arapi S, Paraskevaidis IA, Farmakis D, vd. Effects of levosimendan on flow-mediated vasodilation and soluble adhesion molecules in patients with advanced chronic heart failure. *Atherosclerosis*. Mart 2008;197(1):278-82.
65. Kaptan K, Erinç K, Ifran A, Yildirim V, Uzun M, Beyan C, vd. Levosimendan has an inhibitory effect on platelet function. *Am J Hematol*. Ocak 2008;83(1):46-9.
66. Ikonomidis I, Parissis JT, Paraskevaidis I, Kourea K, Bistola V, Lekakis J, vd. Effects of levosimendan on coronary artery flow and cardiac performance in patients with advanced heart failure. *Eur J Heart Fail*. Aralık 2007;9(12):1172-7.
67. Harkin CP, Pagel PS, Tessmer JP, Warltier DC. Systemic and coronary hemodynamic actions and left ventricular functional effects of levosimendan in conscious dogs. *J Cardiovasc Pharmacol*. Ağustos 1995;26(2):179-88.
68. Lilleberg J, Nieminen MS, Akkila J, Heikkilä L, Kuitunen A, Lehtonen L, vd. Effects of a new calcium sensitizer, levosimendan, on haemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J*. Nisan 1998;19(4):660-8.
69. Tachibana H, Cheng HJ, Ukai T, Igawa A, Zhang ZS, Little WC, vd. Levosimendan improves LV systolic and diastolic performance at rest and during exercise after heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. Şubat 2005;288(2):H914-922.
70. Eriksson HI, Jalonen JR, Heikkinen LO, Kivikko M, Laine M, Leino KA, vd. Levosimendan facilitates weaning from cardiopulmonary bypass in patients undergoing coronary artery bypass grafting with impaired left ventricular function. *Ann Thorac Surg*. Şubat 2009;87(2):448-54.
71. De Luca L, Proietti P, Celotto A, Bucciarelli-Ducci C, Benedetti G, Di Roma A, vd. Levosimendan improves hemodynamics and coronary flow reserve after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction. *Am Heart J*. Eylül 2005;150(3):563-8.
72. Louhelainen M, Vahtola E, Kaheinen P, Leskinen H, Merasto S, Kytö V, vd. Effects of levosimendan on cardiac remodeling and cardiomyocyte apoptosis in hypertensive Dahl/Rapp rats. *Br J Pharmacol*. Nisan 2007;150(7):851-61.

73. Grossini E, Caimmi PP, Platini F, Molinari C, Uberti F, Cattaneo M, vd. Modulation of programmed forms of cell death by intracoronary levosimendan during regional myocardial ischemia in anesthetized pigs. *Cardiovasc Drugs Ther.* Şubat 2010;24(1):5-15.
74. Zemljic G, Bunc M, Yazdanbakhsh AP, Vrtovec B. Levosimendan improves renal function in patients with advanced chronic heart failure awaiting cardiac transplantation. *J Card Fail.* Ağustos 2007;13(6):417-21.
75. Leppikangas H, Tenhunen JJ, Lindgren L, Salenius JP, Ruokonen E. Effects of levosimendan on indocyanine green plasma disappearance rate and the gastric mucosal-arterial pCO₂ gradient in abdominal aortic aneurysm surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* Temmuz 2008;52(6):785-92.
76. *simdax-spc.pdf* [Internet]. [a.yer 16 Nisan 2024]. Erişim adresi: <https://www.simdax.com/siteassets/simdax-spc.pdf>
77. Packer M, Colucci W, Fisher L, Massie BM, Teerlink JR, Young J, vd. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC Heart Fail.* Nisan 2013;1(2):103-11.
78. Garratt C, Packer M, Colucci W, Fisher L, Massie B, Teerlink J, vd. Development of a comprehensive new endpoint for the evaluation of new treatments for acute decompensated heart failure: results with levosimendan in the REVIVE 1 study. *Crit Care.* 2004;8(Suppl 1):P89.
79. Harrison RW, Hasselblad V, Mehta RH, Levin R, Harrington RA, Alexander JH. Effect of levosimendan on survival and adverse events after cardiac surgery: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* Aralık 2013;27(6):1224-32.
80. *simdax-starter-guide-2017_low.pdf* [Internet]. [a.yer 30 Eylül 2024]. Erişim adresi: https://www.simdax.com/siteassets/downloadable-materials/simdax-starter-guide-2017_low.pdf
81. Wang B, He X, Gong Y, Cheng B. Levosimendan in Patients with Left Ventricular Dysfunction Undergoing Cardiac Surgery: An Update Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *BioMed Res Int.* 2018;2018:7563083.
82. Tena MÁ, Urso S, González JM, Santana L, Sadaba R, Juarez P, vd. Levosimendan versus placebo in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 01 Kasım 2018;27(5):677-85.
83. Sanfilippo F, Knight JB, Scolletta S, Santonocito C, Pastore F, Lorini FL, vd. Levosimendan for patients with severely reduced left ventricular systolic function and/or low cardiac output syndrome undergoing cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl.* 19 Ekim 2017;21(1):252.
84. Putzu A, Clivio S, Belletti A, Cassina T. Perioperative levosimendan in cardiac surgery: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Int J Cardiol.* 15 Ocak 2018;251:22-31.

85. Zhou C, Gong J, Chen D, Wang W, Liu M, Liu B. Levosimendan for Prevention of Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* Mar 2016;67(3):408-16.

