



T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

Eğitim ve İdari Kordinatörü: Uzm. Dr. F. Vasfi ULUSOY

**DEKOMPANSE KALP YETERSİZLİĞİ NEDENİYLE  
LEVOSİMENDAN UYGULANACAK HASTALARDA  
İNTRAVENTRİKÜLER DİSSENKRONİNİN TEDAVİYE  
YANITI ÖNGÖRMEDEKİ DEĞERİ**

**Dr. Zehra Güven Çetin**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANLARI**  
**Dr. Hülya ÇİÇEKÇİOĞLU**  
**Dr. Özgül UÇAR**

**ANKARA-2012**

## ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca deneyimlerini paylaştığım, tez konumu seçmemde ve tezimi sürdürmemde desteklerini esirgemeyen kliniğimizin eğitim ve idari kordinatörü Uzm.Dr.F.Vasfi Ulusoy'a,

Bilgi ve deneyimlerimi geliştirmemde, tezimin sürdürülmesinde yaptıkları katkılardan ötürü eski klinik şefim Prof.Dr.Sinan Aydoğdu'ya,

Eğitimim konusunda yapmış olduğu katkılardan ötürü Doç.Dr.Mehmet İleri'ye,

Beyfendiliği ve alçak gönüllülüğü ile hafızalarımızda önemli bir yer tutan merhum Uzm.Dr.Mevlüt Çapanoğlu'na,

Asistanlık eğitimim süresince bilgi, beceri ve deneyimlerini örnek aldığım, tez danışmanlarım olarak desteklerini hep arkamda hissettiğim Uzm.Dr.Hülya Çiçekçioğlu ve Doç.Dr.Özgül Uçar'a,

Her türlü desteklerini benden esirgemeyerek daima yanımda bulunan sevgili eşime, annem ve babama sonsuz teşekkür ederim.

**Dr. Zehra Güven Çetin**

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No:

|                                                            |     |
|------------------------------------------------------------|-----|
| ÖNSÖZ .....                                                | ii  |
| İÇİNDEKİLER .....                                          | iii |
| KISALTMALAR .....                                          | v   |
| TABLoların DİZİNİ .....                                    | vi  |
| 1. GİRİŞ .....                                             | 1   |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                    | 3   |
| 2.1. KALP YETERSİZLİĞİ TANIMI VE SINIFLANDIRMASI .....     | 3   |
| 2.1.1. Kalp Yetersizliği Tanımı .....                      | 3   |
| 2.1.2. Kalp Yetersizliği Sınıflandırması .....             | 4   |
| 2.1.2.1. Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği .....            | 4   |
| 2.1.2.2. Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetersizliği .....    | 5   |
| 2.1.2.3. Sağ ve Sol Kalp Yetersizliği .....                | 5   |
| 2.1.2.4. Düşük ve Yüksek Debili Kalp Yetersizliği .....    | 5   |
| 2.2. KALP YETERSİZLİĞİNDE KLİNİK ÖZELLİKLER .....          | 7   |
| 2.2.1. Kalp Yetersizliği Semptomları .....                 | 7   |
| 2.2.2. Kalp Yetersizliği ve Fonksiyonel Kapasite .....     | 8   |
| 2.2.3. Kalp Yetersizliği Bulguları .....                   | 8   |
| 2.3. KALP YETERSİZLİĞİNDE TANISAL İNCELEMELER .....        | 9   |
| 2.3.1. Elektrokardiyografi .....                           | 9   |
| 2.3.2. Akciğer Grafisi ve Akciğer Fonksiyon Testleri ..... | 10  |
| 2.3.3. Egzersiz Testi .....                                | 10  |
| 2.3.4. Ekokardiyografi .....                               | 10  |
| 2.3.5. Natriüretik peptitler .....                         | 11  |

|                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------|----|
| 2.3.6. Koroner Anjiyografi ve Sağ Kalp Kateterizasyonu ..... | 11 |
| 2.3.7. Endomiyokardiyal Biyopsi. ....                        | 12 |
| 2.4. KALP YETERSİZLİĞİNDE PROGNOZ .....                      | 12 |
| 2.5. KALP YETERSİZLİĞİNDE POZİTİF İNOTROPİK TEDAVİ.....      | 13 |
| 2.5.1. Klasik İnotropik Ajanlar. ....                        | 13 |
| 2.5.2. Levosimendan .....                                    | 14 |
| 2.5.2.1. Etki Mekanizması.....                               | 14 |
| 2.5.2.2. Farmakokinetik.....                                 | 14 |
| 2.5.2.3. Doz ve Uygulama .....                               | 15 |
| 2.5.2.4. Klasik Pozitif İnotroplara Olan Avantajları .....   | 16 |
| 2.5.2.5. Levosimendan ile Yapılan Klinik Çalışmalar. ....    | 16 |
| 2.5.2.6. Klinik Kullanımı.....                               | 19 |
| 2.6. KALP YETERSİZLİĞİNDE ELEKTROMEKANİK ÖZELLİKLER ....     | 20 |
| 2.7. VENTRİKÜLER ASENKRONİ.....                              | 22 |
| 2.7.1. Ventriküler Asenkroninin Patofizyolojisi .....        | 23 |
| 2.8. AMAÇ.....                                               | 25 |
| 3. MATERYAL VE METODLAR.....                                 | 26 |
| 3.1. Çalışma popülasyonu. ....                               | 26 |
| 3.2. Çalışma protokolü .....                                 | 26 |
| 3.3. İstatiksel analiz .....                                 | 27 |
| 4. BULGULAR.....                                             | 29 |
| 5. TARTIŞMA. ....                                            | 31 |
| 6. ÖZET.....                                                 | 34 |
| 7. KAYNAKLAR. ....                                           | 36 |

## KISALTMALAR

|              |                                      |
|--------------|--------------------------------------|
| <b>KY</b>    | : Kalp yetersizliği                  |
| <b>SV</b>    | : Sol ventrikül                      |
| <b>EF</b>    | : Ejeksiyon fraksiyonu               |
| <b>PND</b>   | : Paroksismal nokturnal dispne       |
| <b>NYHA</b>  | : New York Heart Association         |
| <b>EKG</b>   | : Elektrokardiyografi                |
| <b>EKO</b>   | : Ekokardiyografi                    |
| <b>BNP</b>   | : Brain natriüretik peptit           |
| <b>NT</b>    | : N-terminal                         |
| <b>PDE</b>   | : Fosfodiesteraz                     |
| <b>CRT</b>   | : Kardiyak resenkronizasyon tedavisi |
| <b>SVEF</b>  | : Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu |
| <b>SAC</b>   | : Sol atriyum çapı                   |
| <b>SAV</b>   | : Sol atriyum volümü                 |
| <b>SVSSÇ</b> | : Sol ventrikül sistol sonu çapı     |
| <b>SVDSÇ</b> | : Sol ventrikül diyastol sonuçapı    |
| <b>SVSSV</b> | : Sol ventrikül sistol sonu volümü   |
| <b>SVDSV</b> | : Sol ventrikül diyastol sonu volümü |

## TABLÖLARIN DİZİNİ

### Sayfa No:

|                                                                                                                                              |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.1.</b> Kalp yetersizliği ve mortalite .....                                                                                       | 2  |
| <b>Tablo 2.1.</b> Kalp yetersizliği sınıflandırması .....                                                                                    | 4  |
| <b>Tablo 2.2.</b> Kalp yetersizliği sınıflandırması .....                                                                                    | 5  |
| <b>Tablo 2.3.</b> ACC/AHA kalp yetersizliği sınıflandırma sistemi .....                                                                      | 7  |
| <b>Tablo 2.4.</b> Asenkroninin ventrikül fonksiyonlarına etkisi.....                                                                         | 25 |
| <b>Tablo 3.1.</b> Çalışmaya alınan hastaların bazal karakteristik özellikleri .....                                                          | 29 |
| <b>Tablo 4.1.</b> Levosimendan tedavisi ile NYHA, BNP ve<br>ekokardiyografik parametrelerin grup içi ve gruplar<br>arasındaki değişimi ..... | 31 |

## 1. GİRİŞ

Kalp yetersizliği (KY), kalbin dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak ölçüde oksijen sunamamasına yol açan, kardiyak yapısal veya işlevsel bozukluk şeklinde tanımlanabilir. KY miyokard, kalp kapakları ve perikardı etkileyen herhangi bir sebepten kaynaklanabilir ve bunlar arasında en sık neden miyokard fonksiyon bozukluğudur. Miyokard yetersizliği gevşeme ve kasılmada anormallik olmasına göre sırası ile diyastolik veya sistolik fonksiyon kusuru olmak üzere genellikle birbirini ile ilişkili iki tipte gelişir.

KY sendromu; sık görülmesi ve görülme sıklığının her geçen yıl artması ve çok yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahip olması nedeniyle maliyeti yüksek olan bir hastalıktır. Diğer süregen hastalıklarla karşılaştırıldığında KY yaşam kalitesini en fazla bozan hastalıkların başında gelmektedir. Nüfusun yaşlanması, koroner olay gelişen hastalarda sağkalımı uzatmada kaydedilen başarılar ve yüksek risk altındaki kişilerde ya da ilk olayı atlatarak sağkalan hastalarda ikincil korunmayla koroner olayları ertelemede kaydedilen başarılar nedeniyle toplam KY prevalansı yükselmektedir (1,2).

KY prevalansı %2 ile 3 arasında değişmekte ve 75 yaş dolaylarında birden yükselerek %10 ile 20 arasında seyretmektedir. KY'nin en sık sebebi olan koroner arter hastalığı erkeklerde daha erken yaş grubunda görüldüğünden genç erkekler arasında KY'i daha yaygındır. Yaşlılarda ise her iki cinsiyetteki prevalans eşitlenmektedir.

Genel olarak KY'i hastalarının yaklaşık yarısı 4 yıl içinde ölmektedir. KY'li hastalarının hastanede yatış süreleri diğer nedenlerle hastaneye yatan hastaların yatış sürelerinden daha uzundur. Yatış süresi içinde ölüm oranı % 18-30 arasında değişmektedir. Hastaneden çıktıktan sonra hastaların %30-40'ı da hastaneye tekrar yatmaktadır. 65 yaş üstünde hastaneye yatan vakalar arasında KY'li

hastalar ilk sırada yer almaktadır. Tüm gelişmelere rağmen semptomların ortaya çıkışından sonra KY giderek artan mortalite, semptomların ilerleyişi ve tekrarlayan hastaneye yatışlarla karakterize bir tablo çizer. Örneğin NYHA (New York Heart Association) sınıflamasına göre fonksiyonel kapasitesi 3-4 olan hastalarda yıllık mortalite oranları % 15-50 arasında değişmektedir (Tablo 1.1).

**Tablo 1.1.** Kalp yetersizliği ve mortalite.

| Evre | NYHA    | Yıllık mortalite | Yıllık hastaneye yatış |
|------|---------|------------------|------------------------|
| A    | I- II   | % 2- 5           | < 0.25                 |
| B    | II- III | % 5- 15          | 0.25- 0.75             |
| C    | III-IV  | % 15- 25         | 0.75- 2                |
| D    | IV      | > % 25           | > 2                    |

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.KALP YETERSİZLİĞİ TANIMI VE SINIFLANDIRMASI

#### 2.1.1. Kalp yetersizliği tanımı

KY ile ilgili yapılan tanımlarda bu karmaşık sendromda hemodinamik, oksijen tüketimi ya da egzersiz kapasitesi gibi bir ya da birden çok özellik vurgulanmaktadır. Son yıllardaki yapılan tanımların çoğunda hastada hem KY semptomları, hem de su ve sodyum tutulmasına işaret eden fiziksel bulgular olması gerektiği belirtilmektedir (3,4-6).

KY, hastalarda aşağıdaki semptom ve bulguların görüldüğü bir klinik sendromdur.

- Tipik semptomlar (dinlenme ya da egzersiz sırasında nefes darlığı, halsizlik, yorgunluk, ayak bileklerinde şişlik)
- Su ve sodyum retansiyonu bulguları (akciğerde krepitan raller, plevral efüzyon, periferik ödem, juguler ven basıncında artış)
- Dinlenme sırasında kalpte yapısal ya da işlevsel bir anormalliğe işaret eden objektif kanıtlar (kardiyomegali, üçüncü kalp sesi, ekokardiyografik anormallikler, natriüretik peptit düzeyinde artma)

Ayrıca uygun tanısal incelemelerden sonra tanının belirgin olmaması durumunda, KY'yi hedef alan tedaviye yanıt alınması da tanısal açıdan faydalı olabilir.

## 2.1.2. Kalp yetersizliği sınıflandırması

### 2.1.2.1. Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği

KY bulunan hastaların özelliklerini belirtmekte birçok terim ve sözcük kullanılmaktadır. Bu terimler arasında örtüşme olabileceğinden hekimler bazen bu sözcüklere bazı farklı anlamlar yükleyebilmektedir. Örneğın akut KY bağlamında’’akut’’sözcüğü bazı hekimler tarafından tablonun ağırlık derecesini belirtmekte, bazı hekimler tarafından ise dekompanse, yakın geçmişte başlamış, hatta yeni başlamış KY tablosunu belirtmekte kullandığı için karışıklığa neden olmaktadır. Tablo 2.1’de klinik tablonun özelliklerini temel alan yararlı bir KY sınıflandırması bulunmaktadır. Yeni başlangıçlı KY adından da anlaşılacağı gibi ilk kez gelişen, akut ya da yavaş başlangıçlı olabilen KY tablosudur. Geçici KY ise belirli bir zaman dilimiyle sınırlı semptomatik KY’ye verilen addır, ancak bu tabloda uzun süreli tedavi endikasyonu da olabilmektedir. Tama yakın iyileşme beklenen hafif myokardit hastaları, yoğun bakımda diüretik uygulanması gereken ancak uzun süreli tedavi gerektirmeyen miyokard infarktüsü hastaları ya da iskemiye bağlı ve revaskülarizasyonla düzelen geçici KY bu tabloya örnek olarak verilebilir. Kronik KY ise uzun süreli, zaman zaman dekompanzasyonun görüldüğü KY tablosudur. Bu tablo hastaneye yatış gerektiren en yaygın KY formu olup olguların %80’ini oluşturur.

**Tablo 2.1.** Kalp yetersizliği sınıflandırması

|                          |                                                 |
|--------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>*Yeni Başlangıçlı</b> | İlk kez gelişen<br>Akut ya da yavaş başlangıçlı |
| <b>*Geçici</b>           | Yineleyen ya da ataklarla seyreden              |
| <b>*Kronik</b>           | İnatçı                                          |

### 2.1.2.2. Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetersizliği

KY, kalbin pompa fonksiyonunu etkileyen sistolik veya doluşunu etkileyen diyastolik fonksiyonunda bozulma sonucu meydana gelebilir. Kalbin kasılma fonksiyonunda bozulma olması klasik sistolik KY'ye, sol ventrikül (SV) relaksasyonundaki bozulma ise diyastolik KY'ne yol açmaktadır. Diyastolik KY bulunan hastalarda KY semptom ve/veya bulguları vardır ancak SV ejeksiyon fraksiyonu (EF) korunmuştur. EF'nin hangi sınır değerde korunmuştı olduğu konusunda bir görüş birliği bulunmamaktadır. Ancak bu konuda yapılmış klinik çalışmaların çoğunda EF için sınır değer olarak %40-45 alınmıştır. KY bulunan hastaların çoğunda hem sistolik, hem de diyastolik işlev bozukluğu birlikte bulunmaktadır.

Avrupa Kardiyoloji Derneği'ne göre sistolik ve diyastolik KY'nin tanısı için Tablo 2.2'de belirlenen kriterlerin sağlanması gerekmektedir.

**Tablo 2.2.** Kalp yetersizliğinin tanısı

|                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sistolik KY tanısı için üç koşulun karşılanmış olması gerekir                                          |
| 1. Tipik KY belirtileri                                                                                |
| 2. Tipik KY bulguları                                                                                  |
| 3. Düşük EF                                                                                            |
| Diyastolik KY tanısı için dört koşulun karşılanmış olması gerekir                                      |
| 1. Tipik KY belirtileri                                                                                |
| 2. Tipik KY bulguları                                                                                  |
| 3. Normal veya sadece hafifçe azalmış EF ve dilate olmayan SV                                          |
| 4. İlişkili yapısal kalp hastalığı (SV hipertrofisi/SA genişlemesi) ve/veya diyastolik işlev bozukluğu |

### **2.1.2.3. Sağ ve Sol Kalp Yetersizliği**

Sol KY’de pulmoner konjesyona bağlı bulgular ön plandayken, sağ KY’de pretibiyal ödem, hepatomegali ve asit ön plandadır. Aslında sağ KY’nin en yaygın nedeni, sol KY sonucu bozulan böbrek perfüzyonu ve buna bağlı vücutta oluşan su-tuz retansiyonudur.

### **2.1.2.4. Düşük ve Yüksek Debili Kalp Yetersizliği**

Bu sınıflama, bir dizi özgül tıbbi durumun KY semptom ve bulgularını taklit eden bir klinik tabloya yol açtığı gözlemine dayanmaktadır. Yüksek debili KY’nin en sık nedenleri anemi, tirotoksikoz, sepsisemi, arteriyovenöz şantlar, Paget hastalığı ve beriberidir. Düşük debili KY’den farklı olarak ekstremiteler sıcak, nabız basıncı genişlemiş ve arter-ven oksijen satürasyon farkı normaldir.

Bu sınıflandırmalardan başka KY bir bütün olarak hastalığın evresine göre de sınıflandırılır (Tablo 2.3).

**Tablo 2.3.** ACC/AHA kalp yetersizliği sınıflandırma sistemi.

| Evre | Tarif                                                                                                               | Örnek                                                                                                                               |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A    | Kalp yapılarında saptanan bir anormallik olmamasına rağmen KY gelişimi için yüksek riskli olan hastalar             | Sistemik hipertansiyon, diabetes mellitus, kardiyotoksik ilaç kullanımı, koroner arter hastalığı, alkol kullanımı                   |
| B    | Yapısal anormalliği olan ancak KY semptom ve bulguları gelişmeyen hastalar                                          | Asemptomatik kapak hastalığı, kardiyak hipertrofi, kardiyak dilatasyon ve hipokontraktilite, eski miyokard infarktüsü               |
| C    | Altta yatan yapısal kalp hastalığı ile beraber geçmişte veya o an KY semptomları olan hastalar                      | Dispne veya egzersiz intoleransı olan hastalar, asemptomatik olup geçmiş semptomları için KY tedavisi alan hastalar                 |
| D    | İleri yapısal kalp hastalığı olan ve maksimal medikal tedaviye rağmen istirahatte dahi KY semptomları olan hastalar | Sık-sık hastaneye yatan veya güvenli biçimde taburcu edilemeyen hastalar, transplantasyon adayları, yardımcı kalp cihazları olanlar |

## 2.2. KALP YETERSİZİĞİNDE KLİNİK ÖZELLİKLER

### 2.2.1. Kalp Yetersizliği Semptomları

Nefes darlığı, KY'nin en sık görülen semptomudur. Genellikle nefes darlığı başlangıçta sadece efor sırasında görülürken, zamanla istirahatte de görülebilir. Nefes darlığını ortaya çıkaran eforun derecesi KY'nin şiddetini belirlemekte ve hastanın klinik izleminde kullanılmaktadır. KY dışında akciğer hastalıkları, obezite, anemi gibi birçok hastalıkta da görülebileceğinden özgüllüğü düşüktür. KY'de görülen nefes darlığından pulmoner basınçtaki artış, akciğer kompliyansındaki anormallikler, solunum ihtiyacındaki ve hava yolu direncindeki artış sorumlu tutulmaktadır.

Ortopne, sırt üstü yatarken meydana gelen nefes darlığı şeklinde tanımlanır ve oturmakla veya yastık sayısını artırmakla düzelir. Ortopne, hasta ayaktaiken alt ekstremitelerde biriken venöz kanın yatar pozisyona geçince kalbe olan dönüşünden kaynaklanır.

Paroksizmal nokturnal dispne (PND), gece yatarken gelişen akut boğulma veya nefes darlığı olarak tanımlanır. Patogenezi ortopne ile benzer olan PND kendisini, bronşiyal arterlerde basıncın artması sonucunda oluşan interstisyel akciğer ödemi ve hava yolu direncinin artmasına bağlı öksürük veya wheezing şeklinde gösterebilir.

Hem ortopne hem de PND kalp yetersizliği için oldukça özgüldür. Hafif-orta KY olup diüretik tedavi alanlarda daha nadir görülürken, tedavi edilmemiş veya ilerlemiş olgularda daha sık görülür.

Halsizlik, nedeni tam olarak anlaşılamamakla beraber düşük kalp debisi ve iskelet kası anormalliklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Sık görülen ancak özgül olmayan bir semptomdur.

İleri evre KY'de özellikle de hiponatreminin eşlik ettiği hastalarda konfüzyon, dezoryantasyon, uyku veya ruh hali değişiklikleri gibi serebral semptomlar da görülebilir. Bu semptomlar özellikle yaşlı hastalarda KY'nin ilk işaretleri olabilir.

Ayrıca karaciğer konjesyonu olan hastalarda Glisson kapsülünün gerilmesine bağlı olarak karın ağrısı görülebilir.

### **2.2.2. Kalp Yetersizliği ve Fonksiyonel Kapasite**

Hastaların tipik KY semptomlarıyla sıradan aktivitelerde ne kadar kısıtlandıklarını anlamak amacıyla en sık kullanılan sınıflandırma NYHA sınıflandırmasıdır. Subjektif olması uygulayıcılar arasında değişiklik göstermesine rağmen yaygın olarak kullanılmakta ve KY ile ilgili tüm önemli çalışmalarda, çalışmaya alınma kriterleri arasında yer almaktadır.

**Sınıf I:** Kısıtlılık yok. Olağan fiziksel aktivite halsizlik, nefes darlığı ve çarpıntı gibi şikayetlere sebep olmaz.

**Sınıf II:** Fiziksel aktivitede hafif kısıtlılık var. İstirahatte semptom görülmez ancak olağan fiziksel aktivite halsizlik, nefes darlığı ve çarpıntıya yol açmaktadır.

**Sınıf III:** Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlılık var. Hasta istirahat halinde rahattır ancak olağan fiziksel aktiviteden daha az bir efor halsizlik, nefes darlığı ve çarpıntıya yol açmaktadır.

**Sınıf IV:** Hastanın istirahat halinde iken bile semptomatik olmasıdır.

### **2.2.3. Kalp Yetersiziği Bulguları**

Periferik ödem, KY'nin temel bulgularından olmasına rağmen özgül değildir. Bilateral, simetrik ve gode bırakan özellikte olup ayağa kalkabilen hastalarda genellikle ayak ve ayak bileğinde, ayağa kalkamayan hastalarda ise skrotum ve sakrum üzerinde görülebilir. Hastalar, ayak bileği ödemi ve artan dispneyle birlikte giden kilo alımını dikkatli izlemeleri konusunda uyarılmalıdırlar.

Krepitan raller, akciğerdeki ekstraselüler sıvının damar içinden alveol içine transudasyonu sonucunda oluşur. Pulmoner konjesyonu gösteren bu bulgunun pozitif öngörü değeri düşüktür.

Üçüncü kalp sesi, SV dilatasyonu ve sistolik disfonksiyonu olduğu durumlarda daha çok duyulur. Ciddi KY olan hastalarda kötü prognoz ile ilişkilidir.

Sinüzal taşikardi, sempatik aktivitenin artmasına bağlı olup özgül olmayan bir bulgudur. İleti bozuklukları olan veya betabloker kullanan hastalarda görülmeyebilir.

Sistolik üfürüm, sol veya sağ ventrikül belirgin biçimde büyüyüp mitral ve triküspit anuluslarının dilate olmasına yol açtığı mitral ve triküspit yetmezliğine bağlı olarak duyulabilir.

Hepatomegali, KY’nde önemli fakat nadir görülen bir bulgudur. Uzun süreli KY dışındaki olgularda karaciğer hassastır ve triküspit yetmezliği varsa sistolde pulsasyon alınabilir.

Hipotansiyon, şiddetli SV disfonksiyonunda veya tedavi altındaki hastalarda daha çok görülür. Eğer yetersizliğin nedeni hipertansiyonsa veya sistolik fonksiyon korunmuş ise kan basıncı yüksek olarak ölçülebilir.

## **2.3. KALP YETERSİZLİĞİNDE TANISAL İNCELEMELER**

### **2.3.1. Elektrokardiyografi**

Kalp yetersizliğinde altta yatan etiyolojik sebebi belirlemede önemlidir. Elektrokardiyografi (EKG) altta yatan iskemik kalp hastalığı, SV hipertrofisi, sağ ventrikül hipertrofisi, perikardiyal efüzyon, infiltratif kalp hastalığı, interventriküler ileti anomalileri ve taşiaritmileri belirlemede faydalıdır. İntraventriküler ileti gecikmeleri, QRS süresi, QT süresi, T dalgasının durumu prognozla ilişkili EKG bulgularıdır. Kaba ve ince dalgalı atriyal fibrilasyon (AF) embolizasyon açısından

medikal tedavi seçiminde önemlidir. Elektrolit anormalliklerinde meydana gelecek EKG değişiklikleri de tanı ve tedavinin takibinde faydalı olabilmektedir.

### **2.3.2. Akciğer Grafisi ve Akciğer Fonksiyon Testleri**

Kardiyomegali, SV diyastol sonu basıncı 15 mmHg'nın üzerinde olan hastaların yaklaşık yarısında tespit edilen en sık radyolojik bulgudur. Pulmoner venlerin belirginleşmesi, interstisyel gölgelerde belirginleşme, Kerley A ve B çizgileri, plevral efüzyon KY'nin radyolojik bulgularıdır. Ayrıca akciğer grafisi dispnenin kardiyak veya pulmoner sebeplerinin ayırımında da önemlidir.

KY tanısında akciğer fonksiyon testlerinin yararı ise sınırlıdır. Bununla birlikte, bu testler nefes darlığının solunumla ilgili nedenlerini ortaya koyma ya da dışlama açısından ve hastadaki dispneye akciğer hastalığının olası katkılarını değerlendirmede yararlıdır.

### **2.3.3. Egzersiz Testi**

Egzersiz kapasitesini ve egzersize bağlı semptomların objektif değerlendirilmesinde yararlıdır. Altı dakikalık yürüyüş testi, maksimum düzeyin altında işlevsel kapasitenin ve bazı tedavi yöntemlerine olan yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan basit, tekrarlanabilir ve kolay erişilebilir bir tetkiktir.

### **2.3.4. Ekokardiyografi**

Ekokardiyografi (EKO) kolay erişilebilen, invaziv olmayan, hızlı ve güvenilir olması nedeniyle KY'nin tanı ve takibinde kullanılan en faydalı laboratuvar incelemesidir. İki boyutlu, M-mode, spektral ve renkli Doppler, 3-D ve doku Doppler incelemeler sonucunda KY'nin ciddiyeti, altta yatan etiyolojik faktörler ve prognozu

hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır. Ventrikül duvar hareket bozuklukları, biventriküler hipertrofi, konjenital kalp hastalıkları, kapak hastalıklarının tespiti, sağ ventrikul patolojilerinin belirlenmesi, perikardiyal efüzyon, diyastolik KY'nin teşhisi ve takibinde ekokardiyografik inceleme önemlidir. Dobutamin stres EKO, hibernasyon ve bozulmuş sol ventrikul sistolik fonksiyonunun eşlik ettiği aort darlığının tanı ve tedavi planlamasında faydalı bir tetkiktir.

### **2.3.5. Natriüretik peptitler**

Natriüretik peptitlerin KY tanısında ve klinik olay riski olan hastaların belirlenmesinde kullanımını destekleyen kanıtlar bulunmaktadır (7,8). İlaç tedavisinin izlenmesinde ve ayarlanmasında natriüretik peptitlerin kullanılmasına ilişkin kanıtlar ise yetersizdir. Tedavi edilmemiş bir hastada normal değerler saptanmasının negatif tahmin değeri yüksektir ve semptomlardan KY'nin sorumlu olma olasılığı düşüktür. Brain natriüretik peptit (BNP) ve N-terminal (NT)-proBNP klinik pratikte en sık kullanılan natriüretik peptitlerdir. Çok sayıda çalışma BNP ve NT-proBNP için, KY'yi dışlayan eşik değerleri araştırmıştır. Dışlama değerleri akut ortaya çıkan veya belirtilerin kötüleştiği hastalarda ve belirtilerin daha yavaş ortaya çıktığı hastalarda farklılık göstermektedir. Akut başlangıçlı veya belirtileri kötüleşen hastalarda, en uygun dışlama kestirim değeri, NT-proBNP için 300 pg/mL ve BNP için 100 pg/mL'dir. Akut olmayan biçimde karşımıza çıkan hastalarda uygun dışlayıcı kestirim değeri NT-proBNP için 125 pg/mL ve BNP için 35 pg/mL'dir. Akut olmayan hastalarda BNP ve NT-proBNP'nin KY tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü daha düşüktür.

Sistolik fonksiyonları korunan hastalarda değerler genellikle daha düşüktür. Günümüzde en sık olarak acil servise nefes darlığı ile başvuran hastaların ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Ayrıca bu peptitler hastaneden taburcu edilme öncesinde prognoz değerlendirmesinde ve KY tedavisinin etkinliğini izlemede de yararlı olabilir (9,10). Bu peptitlerin KY dışında SV hipertrofisi, akut koroner sendrom, pulmoner emboli, kor pulmonale, ileri yaş, sepsis, ve ciddi böbrek işlev bozukluğu durumunda da plazma düzeylerinin yüksek olabileceği unutulmamalıdır.

### **2.3.6. Koroner Anjiyografi ve Sağ Kalp Kateterizasyonu**

Koroner anjiyografi, özellikle efor anginası tarifleyen, non-invaziv testlerde iskemiye destekleyen bulguları olan ve koroner arter hastalığı açısından risk profili yüksek olan hastalarda yapılması önerilmektedir.

Sağ kalp kateterizasyonu ise ventrikül dolum basınçları, vasküler direnç ve kalp debisine ilişkin yararlı hemodinamik bilgiler sağlar. Klinik uygulamada bu yöntemin KY tanısındaki rolü sınırlıdır. Tedaviye yanıt vermeyen hastalarda, kalp transplantasyonu öncesinde ya da klinik çalışmalarda bazı tedavi yöntemlerinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla yapılabilir.

### **2.3.7. Endomiyokardiyal Biyopsi**

ACC/AHA/ESC tarafından endomiyokardiyal biyopsi endikasyonları ile ilgili son yayımlanan ortak bildiride bu girişimin etiyojisi bilinmeyen ve ventriküler aritmiler ve/veya atriyoventriküler kalp bloğu nedeniyle durumu hızla kötüleşen akut ya da fulminan KY hastalarında ya da geleneksel KY tedavisine yanıt vermeyen hastalarda düşünülmesi gerektiği belirtilmiştir (11).

## **2.4. KALP YETERSİZLİĞİNDE PROGNOZ**

Tüm KY'li hastalarda 5 yıllık yaşam beklentisi yaklaşık % 50 civarındadır. İleri dönem KY'nde ise yıllık mortalite % 30-40 oranındadır. KY'nde ölümün %90'dan fazla sebebi kardiyovasküler kaynaklıdır. En önde gelen ölüm sebepleri ise kötüleşen KY (dekompanseasyon) ve ani kardiyak ölümdür (12). MERIT-HF çalışmasında fonksiyonel olarak NYHA sınıf II olan hastaların daha çok (%64) ani ölüm ile kaybedildikleri, fonksiyonel olarak NYHA sınıf IV olan hastaların ise ölüm nedeninin daha çok (%33) pompa yetersizliği olduğu tesbit edilmiştir (13).

KY olan hastalarda kötü prognoz ile ilişkili durumlar:

- İleri yaş
- İskemik etiyoloji
- Düşük EF
- Resütasyonla geri döndürülen ani ölüm
- Hipotansiyon
- Kronik böbrek hastalığı
- Diabetes Mellitus
- Fonksiyonel kapasite III-IV
- Daha önce KY nedeniyle hospitalizasyon
- Geniş QRS
- Malign ventriküler aritmiler
- Atrial fibrilasyon
- SV hipertrofisi
- Hiponatremi
- Nörohüморal aktivasyonda artış
- Düşük doruk egzersiz O2 tüketimi
- Anemi
- Kaşeksi
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- Depresyon
- Hiperürisemi

## **2.5. KALP YETERSİZLİĞİNDE POZİTİF İNOTROPİK TEDAVİ**

### **2.5.1. Klasik İnotropik Ajanlar**

KY tedavisinde kullanılan klasik inotropik ajanlar beta-agonistler (dobutamin, dopamin) ve fosfodiesteraz (PDE) III inhibitörleridir (amrinon, milrinon). Bu ilaçlar atım volümünü artırarak kardiyak debiyi iyileştirirler. Bu etkilerini kardiyak miyositlerdeki cAMP düzeyini artırarak sağlarlar. Bu artış hücre içi iyonize  $Ca^{+}$  düzeyini artırır; böylece, daha fazla troponin-C iyonize  $Ca^{+}$  ile bağlanır ve sonuçta troponin-tropomiyozin kompleksinde yapısal değişiklikler meydana gelir. Aktin ve miyozin arasındaki bağlantı kolaylaşır ve kontraktilite artar. Ancak, kontraktilitedeki bu artış daha fazla enerji ve oksijen tüketimi demektir (14,15). Ayrıca, artmış hücre içi kalsiyum kardiyotoksik ve aritmojenik etki gösterir (16). Kısa dönemde hemodinamik ve semptomatik yarar sağlamalarına karşın, uzun dönemde mortaliteyi artırmaları bu ajanların kullanımını kısıtlamaktadır. Yirmi bir randomize çalışmanın meta-analizinde hem beta-agonistlerin hem de PDE III inhibitörlerinin mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (17). Ayrıca, özellikle adrenerjik agonistler olmak üzere klasik pozitif inotropikler, miyokardın oksijen ihtiyacını artırarak miyokard iskemisine veya malign aritmilere zemin hazırlayabilmektedir. Beta-agonistlerle adrenerjik reseptörlerin uzun süre uyarılması sonucunda gelişen beta-reseptör down-regülasyonu da bu ilaçların başka bir dezavantajını oluşturmaktadır (18).

### **2.5.2. Levosimendan**

#### **2.5.2.1. Etki Mekanizması**

Levosimendan pyridazinone-dinitrit türevi yeni sınıf pozitif inotropik bir ajandır. Levosimendan, kardiyak troponin C'ye bağlanarak aktin ile miyozin arasında oluşan çapraz bağları stabilize eder (19). Bu stabilizasyon her iki proteinin sistol sırasında bir arada kaldığı süreyi uzatarak daha etkin bir kasılmanın oluşmasını sağlar. Bu etkisini hücre içi kalsiyum düzeyini artırmadan yaptığı için diğer pozitif

inotropik ajanların aksine çapraz bağ siklusunu oluşturan aktin ve miyozin sayısını arttırmaz. Bu nedenle miyokardın oksijen ihtiyacını artırmaz ve kalbin diyastolik fonksiyonlarını olumsuz etkilemez.

Levosimendanın bir diğer özelliği ise damar düz kas hücrelerinde adenozin trifosfat (ATP) bağımlı potasyum kanallarını açarak arteriyel ve venöz dilatasyon yapmasıdır (20). Bu şekilde kalbin hem önyükünü hem de ardyükünü azaltarak sağ atriyum basıncını, pulmoner arter basıncını ve ortalama arteriyel kan basıncını düşürür.

#### **2.5.2.2. Farmakokinetik**

Levosimendan hızlı ve doğrusal bir dağılım gösterir (21). Sürekli sabit dozda infüzyon yapıldığında kararlı duruma 4.saatte ulaşır; ancak, daha hızlı etki istendiğinde yükleme dozu infüzyonu ile plazma doruk konsantrasyonuna 12 dakika sonra ulaşılır. Levosimendan %95-98 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Eliminasyonu konjugasyon ve ekskresyon yoluyla karaciğer ve böbreklerde gerçekleşir. Eliminasyon yarı ömrü bir saattir. Levosimendan dozunun yaklaşık %5'i önce aktif bir metabolit olan OR-1855'e, daha sonra da daha aktif olan OR-1896'ya asetile edilir. OR-1896'nın oluşumu yavaştır ve doruk konsantrasyona infüzyonun kesilmesinden 1-2 gün sonra ulaşılır; %40'ı plazma proteinlerine bağlanır ve yarılanma ömrü yaklaşık 80 saattir. Buna paralel olarak, levosimendanın farmakolojik etkileri ilacın kesiminden sonra bir haftaya kadar devam eder (21). Levosimendanın metabolizmasından sorumlu enzim henüz tanımlanmamıştır; ancak, sitokrom P450'nin rol oynamadığı düşünülmektedir. Bu nedenle, itrakonazol, warfarin ve etanol gibi ajanlarla önemli bir farmakokinetik etkileşim izlenmemiştir (22,23). Yine levosimendanın pozitif inotropik etkisi karvedilol ve felodipin gibi beta-bloker veya kalsiyum kanal blokerlerinden etkilenmemektedir (24).

### 2.5.2.3. Doz ve Uygulama

Önerilen tedavi dozu 10 dakikada 6-24 µg/kg yüklemeyi takiben 24 saat boyunca 0.05-0.2 µg/kg/dk sürekli infüzyon şeklindedir (25-27). Tartışılan nokta, levosimendan tedavisine başlarken yükleme dozu yapılıp yapılmamasıdır. Sürekli infüzyonla tam terapötik etkinliğe yaklaşık dört saat sonra ulaşılabilirdi için, yalnızca ilk iki saat içinde hızlı etkinliğin istendiği hastalarda yükleme dozu önerilmektedir. Ayrıca, sistolik kan basıncı <90 mmHg olan hastalarda yükleme dozundan kaçınılmalıdır (25,27). Tedavi dozu ve süresi hastanın klinik durumuna ve tedaviye verdiği yanıtı göre planlanmalıdır. Hipotansiyon ve takikardi oluşması halinde doz 0.05 µg/kg/dk'ya düşürülür ya da tedavi sonlandırılabilir. Eğer başlangıç dozu tolere edilmiş ve daha fazla hemodinamik yanıtı ihtiyaç duyuluyorsa infüzyon 0.2 µg/kg/dk'ya çıkarılabilir. Tedavi boyunca kan basıncı, kalp hızı, EKG ve idrar çıkışı yakından takip edilmelidir. Levosimendanın hemodinamik etkileri aktif metabolitlerine bağlı olarak infüzyondan sonra da devam etmektedir. Tüm hemodinamik etkilerin süresi tam olarak belirlenememiş olsa da, kan basıncı üzerine etkileri 3-4 gün, kalp hızına etkileri 7-9 gün devam eder. Bu nedenle, infüzyon bitiminden sonra en az üç gün veya hasta klinik açıdan stabil olana kadar invaziv olmayan monitorizasyon önerilir.

### 2.5.2.4. Klasik Pozitif İnotropi Olan Avantajları

Levosimendanın sahip olduğu özellikler ile diğer inotropik ajanlara bazı avantajları bulunmaktadır. Bu avantajlar;

- Levosimendan etkisini dobutaminden farklı olarak beta reseptörlerden bağımsız olarak göstermektedir. Bu özelliği nedeniyle beta bloker alan hastalarda kullanıldığında etkinliğinde bir azalma olmamaktadır.
- Levosimendanın hemodinamik etkileri aktif metabolitinin yarı ömrünün uzun olması nedeniyle ilaç kesildikten sonra da devam eder (28).

- Pozitif inotropi dışında antistunning ve antiapoptotik etkileri bulunmaktadır (29).
- Koroner arterlere olan kan akımı artırarak antiiskemik etki gösterir. Bundan dolayı pozitif inotrop ihtiyacı olan iskemik KY hastalarında öncelikli olarak tercih edilmektedir.
- Levosimendan uygulanan hastaların ortalama yoğun bakımda kalış süreleri daha az olmaktadır (30).
- BNP seviyelerinde daha etkin bir azalma sağlamaktadır (31).

#### **2.5.2.5. Levosimendan ile yapılan klinik çalışmalar**

Levosimendan ile yapılan ilk önemli klinik çalışma LIDO (The Levosimendan Infusion Versus Dobutamin) çalışmasıdır. Bu çalışmada EF'i  $<35\%$  olan ve pozitif inotrop tedavi gerektiren 203 hasta dobutamin veya levosimendan kollarına randomize edilmiştir (32). Birincil sonlanım noktası olan hemodinamik olarak düzelme gösteren hasta oranı, levosimendan alanlarda anlamlı derecede daha fazla olmuştur. Birinci ve altıncı ayda tüm nedenlere bağlı ölüm levosimendan grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Daha önceki çalışmalarda bildirilen dobutaminin sağkalım üzerine olumsuz etkileri de göz önüne alınarak, levosimendanın sağkalım üzerine olumlu etkisinin dobutamin ile karşılaştırılmasına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür.

Dekompanse KY bulunan düşük kardiyak debili hastaların alındığı CASINO (The Calcium Sensitizer or Inotrope or None in Low-Output Heart Failure Study) çalışmasına EF'i  $<35\%$  olan dekompanse KY'li 299 hasta levosimendan, dobutamin ve plasebo grubuna randomize edilmiştir (33). Başlangıçta 600 hasta alınması planlanmış ancak levosimendan grubundaki açık fayda nedeniyle erken sonlandırılmıştır. 6.aydaki ölüm oranları dobutamin grubunda  $42\%$ , plasebo grubunda  $28\%$ , levosimendan grubunda ise  $18\%$  olarak bulunmuştur.

RUSSLAN (The Randomized Study on Safety and Effectiveness of Levosimendan in Patients with Left Ventricular Failure Due to Acute Myocardial Infarction) çalışmasında akut miyokard infarktüsü sonrası ilk 5 gün içinde dekompanse KY gelişen olgular levosimendan ve plasebo grubuna randomize edilmiştir (34). Birincil sonlanım noktası olan hipotansiyon ve iskemi, en yüksek dozda levosimendan alan grupta daha fazla olmasına rağmen, plaseboya göre anlamlı farklılık göstermemiştir. İkincil sonlanım noktası olan 14.gündeki tüm nedenlere bağlı ölüm levosimendan grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ve bu azalma 180. günde de devam etmiş ancak istatistiksel anlama ulaşmamıştır. Bu çalışma levosimendanın iskemik kalp hastalığına bağlı akut kalp yetersizliğinde etkili ve güvenilir olduğunu gösteren ilk çalışmadır.

REVIVE (Development of a Comprehensive New Endpoint for the Evaluation of New Treatments for Acute Decompensated Heart Failure) çalışması, standart tedaviye eklenen levosimendanın akut dekompanse KY'nin klinik seyri üzerine etkisini standart tedaviyle karşılaştırmalı olarak değerlendiren bir çalışmadır (31,35). 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 KY'nin semptomları ve klinik bulguları üzerindeki etkileri incelenmiştir. Hastalar 6. saat, 24. saat ve 5. günde genel klinik değerlendirme sonucunda iyileşme olanlar, değişiklik olmayanlar ve kötüleşenler olarak üç gruba ayrılmıştır. Beş gün sonunda, levosimendan grubunda daha fazla iyileşme ve daha az kötüleşme izlenmiştir. İkincil sonlanım noktalarından biri olan serum BNP düzeyleri açısından, levosimendan grubunda plaseboya göre 24. saat ve 5. günde anlamlı düşüşler izlenmiştir. Diğer bir ikincil sonlanım noktası olan 90 günlük mortalite açısından ise, levosimendan kolunda sayısal olarak daha fazla, ancak anlamlı farklılığa ulaşmayan ölüm görülmüştür. Tedaviye bağlı yan etkiler levosimendan kolunda plaseboya göre daha sık izlenmiştir (hipotansiyon, %50 ve %35; ventriküler takikardi, %25 ve %17; atriyal fibrilasyon, %8 ve %2).

SURVIVE (Comparison of Dobutamine and Levosimendan on Survival in Acute Decompensated Heart Failure) çalışması, levosimendan ile dobutamin

arasında mortaliteyi karşılaştıran, 1327 hastanın katıldığı geniş çaplı bir çalışmadır (36). Birincil sonlanım noktası olan 180 günlük mortalite açısından iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Ancak, levosimendan kolunda, 180. günden geriye doğru, tedavinin uygulandığı 24 saatlik süreye yaklaştıkça mortalitenin daha iyi olduğu dikkat çekmiştir. Dobutamine göre 31. günde %14, 5. günde %28 mortalite azalması, levosimendanın mortalite üzerine en büyük etkisinin ilacın uygulanmasından sonraki ilk günlerde olduğunu düşündürmüştür. İkincil sonlanımlarından 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 takikardi (levosimendan ile %7.9, dobutamin ile %7.3) iki grupta benzer bulunurken, levosimendan kolunda atriyal fibrilasyon (%9.1 ve %6.1) daha sık izlenmiştir.

Ayrıca yapılan bazı klinik çalışmalarda levosimendanın SV ejeksiyon fraksiyonunu, SV diyastolik fonksiyonlarını ve sağ ventrikül fonksiyonlarını da olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (37-39).

#### **2.5.2.6. Klinik Kullanımı**

Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafından 2008 yılında yayımlanan KY tanı ve tedavi kılavuzuna göre, periferik perfüzyon bozukluğu (hipotansiyon, böbrek fonksiyonlarında bozulma) geliştiğinde ya da uygun dozda diüretik ve vazodilatör tedaviye rağmen semptomatik hastalarda intravenöz pozitif inotropik ajanların kullanılma endikasyonu vardır (40). Bu kılavuzda, pozitif inotrop ihtiyacı olan hastalarda levosimendan tedavi önerisi sınıf IIa ve kanıt düzeyi B olarak yer almıştır. Aynı kılavuzda, dobutamin tedavisi sınıf IIa ve kanıt düzeyi C; dopamin tedavisi ise sınıf IIb ve kanıt düzeyi C olarak bildirilmiştir.

Levosimendan, ventrikül doluşunu ve çıkışını etkileyen önemli mekanik tıkanıklıklar, ciddi hipotansiyon ve taşikardi, ciddi böbrek bozukluğu (kreatinin klirensi <30 ml/dk) ve ileri derecede karaciğer bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir.

Sonuç olarak; LIDO, CASINO ve RUSSLAN çalışmalarında, akut dekompanse KY'de intravenöz levosimendan tedavisinin hemodinamik, semptomatik ve sağkalım yararlarının hem dobutamin hem de plaseboya göre daha üstün olduğu ve genel olarak iyi tolere edildiği bildirilmiştir.

Son yapılan 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; mortalite açısından ise hem plasebo hem de dobutamin ile benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Ayrıca, bu çalışmalarda atriyal fibrilasyon hem plasebo hem de dobutamine göre, ventriküler takikardi de plaseboya göre daha fazla sıklıkta izlenmiştir.

Bu sonuçlar, levosimendan ile ilgili daha fazla çalışma ve verilere ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

## **2.6. KALP YETERSİZLİĞİNDE ELEKTROMEKANİK ÖZELLİKLER**

Tüm KY hastalarının yaklaşık % 30'unda, orta-ileri semptomları olan (NYHA sınıf III-IV) hastaların ise yaklaşık %50'sinde ventrikül içi ve ventriküller arası ileti gecikmesi gözlenmektedir. İleti gecikmesi sıklıkla sol dal bloğu (LBBB) olarak ortaya çıkar. Özellikle LBBB kalp boşlukları ve SV duvarları arasında senkronizasyon bozukluğu yaratarak sistolik ve diyastolik fonksiyonları bozmaktadır. KY olan hastalarda bir çok çalışma, intraventriküler ileti gecikmesinin artmış mortalite ile birlikte olduğunu göstermiştir (41,42). Ancak elektriksel gecikme mekanik gecikmenin indirekt bir göstergesidir. Ayrıca QRS süresi uzun olan KY'li

hastaların QRS süresi dar olanlara göre prognozunun daha kötü olduğu bildirilmiştir (43-46). Sınıf II-IV KY'li hastalarda QRS süresinin morbidite ve mortalite üzerine etkisini inceleyen VEST çalışmasının alt gurubunda dar QRS'li olanlara göre geniş QRS'li (QRS süresi > 200 ms) hastalarda ölüm riski 5 kat fazla bulunmuştur (47). KY'li hastalarda yapılan bir diğer çalışmada ise, SV ileti gecikmesinin mortalite açısından ortalama sağ atriyal basıncı, pulmoner kapiller kama basıncı, ventrikül kökenli aritmiler ve anjiyografik EF'den daha önemli bir gösterge olduğunu göstermiştir (48).

SV duvarlarının birbirini takip ederek senkron kasılması etkili sistolik performans için gereklidir. LBBB varlığında ilk olarak triküspit kapağın anterior papiller adalesinin basal kısımları uyarılmakta ve buradan depolarizasyon dalgası septuma, daha sonra da anteroseptal ve inferoseptal bölgelerden serbest duvara yayılmaktadır. Anterior segmentler daha erken aktive olurken geç uyarılan bölge sıklıkla inferior ve lateral duvarın orta kesimleridir (49). Ayrıca kalp kası içinde komşu hücreden komşu hücreye depolarizasyon dalgasının yayılması özelleşmiş ileti hücrelerinkine göre daha yavaş olduğundan SV içinde erken ve geç kasılan bölgeler meydana gelir (50-52). Erken kasılan bölgeler ejeksiyonu başlatacak basıncı tek başına oluşturamaz, geç uyarılan bölgeler ise önceden artmış basınç nedeniyle artmış yüke karşı kasılır ve kasılmasını önceden tamamlamış bölgeler üzerinde paradoks bir gerilmeye neden olur. Tüm bu olaylar sistolik performansı azaltır. LBBB'de en geç uyarılan lateral duvar kasılması sırasında septumun sağ ventriküle doğru her iki ventrikül arasındaki basınç farkından ötürü diskinetik bir hareket yaptığı gözlenmiştir (45). Bu hastalarda ventrikül septumunun hareketinin normal olmaması, SV end-sistolik çapının artmasına ve ventrikül septumuna ait bölgesel EF'nin azalmasına neden olur. Radyonüklid ventrikülografi, LBBB'li hastalarda normal insanlarla kıyaslandığında SV septumunun EF'ye katkısının azaldığını, ancak lateral ve apikal bölge EF'nin değişmediğini göstermiştir. LBBB'de azalmış septal katkı, küresel EF'nin azalmasına yol açmaktadır (53). QRS süresinin uzaması, özellikle ventrikül içi senkronizasyonu bozarak kardiyak performansı olumsuz etkiler (54,55). Kardiyak performanstaki bu olumsuz etki ise; kalp debisinde azalma, SV sistol sonu volümünde ve duvar geriliminde artma (56,57), gevşemede gecikme (58,59) ve verimlilikte azalma (60,61) sonucu meydana gelir. LBBB'de aort kapağın açılması,

kapanması ve mitral kapağın açılması gecikir. KY hastalarında diyastolik doluş süresinin kısalmasının, özellikle 200 ms altındaki değerlerin SV doluşunda ciddi bozulmayla ilişkilidir (62).

Erken diyastolde geç uyarılan bölgelerin halen kasılmaya devam ediyor olması, izovolümik gevşeme periyodunun uzamasına, mitral kapakların açılmasının gecikmesine ve SV doluş zamanının kısalmasına yol açar,  $dP/dt$  yi azaltır, mitral yetersizliği süresini arttırarak SV sistolik ve diyastolik süreçlerini geciktirir ve diyastolik doluş zamanını kısaltır (63). Komplet LBBB ve KY olan hastalarda “pulse wave Doppler” ile yapılan çalışmalar, elektromekanik gecikme ve bunun yarattığı asenkron SV kontraksiyonunun mitral yetersizliğinin başlangıcından aort ejeksiyonuna kadar geçen süre olan ejeksiyon öncesi kasılma zamanını ve aort kapağın kapanmasından mitral yetersizliğinin sonuna kadar geçen süre olan SV gevşeme zamanını uzattığını göstermiştir. Bu hastalarda ejeksiyon zamanı LBBB’nin varlığından anlamlı derecede etkilenmediği için mitral yetersizlik süresi uzamakta, SV’nün diyastolik süresi kısalmakta ve etkin atım hacmi azalmaktadır (64). Ayrıca SV lateral duvarı aktivasyonunda gecikme, posteromediyal papiller kas kasılmasında gecikme ile mitral yetmezliğe katkıda bulunur.

## 2.7. VENTRİKÜLER ASENKRONİ

Normal ventrikül kasılması, elektriksel aktivasyonun His-Purkinje sistemi ile iki ventrikül endokardı içinde hızla yayılmasını gerektirir. Böylece bütün ventrikül miyokardı eş zamanlı bir şekilde kasılarak etkin bir kontraksiyon sağlanır (65). Normal ventriküler depolarizasyon yaklaşık 40ms içerisinde sonlanır ve endokarddan epikarda ve apekten bazale doğrudur (66). Miyokardial hasar, pacemaker implante edilmiş ve dal bloğu olan hastalarda (intramiyokardial iletideki yavaşlama ile birlikte) elektriksel aktivitenin hızı ve yönü anlamlı şekilde değişir. Ventrikül aktivasyonu ve kontraksiyonu asenkronik olur. Bu kendini yüzey EKG üzerinde QRS şekil ve süresinde uzamayla (genellikle LBBB ile) gösterir. Kasılmadaki bölgesel gecikme ekokardiyografik parametrelerle de gösterilebilir. Genel olarak QRS şekli

ve süresi miyokard kitlesinden etkilenir. Bleeker ve ark. yaptıkları çalışmada,  $QRS < 120$  ms olan hastaların %27'sinde intraventriküler asenkroni olduğunu,  $QRS > 150$  ms olan hastaların ise %30'da intraventriküler asenkroni olmadığını göstermiştir (67). Ayrıca giriş kriteri olarak QRS süresinin ( $> 120$  ms) alındığı kardiyak resenkronizasyon tedavisi (CRT) çalışmalarında, hastaların %20-30'nda klinik ve ekokardiografik cevap gözlenmemesinin sebeplerinden biri elektriksel gecikmeye rağmen mekanik gecikmenin olmamasıdır.

Ventriküler asenkroni üç farklı şekilde olabilir (atrioventriküler (AV), interventriküler ve intraventriküler). Bunlar arasında özellikle uzun QRS süresi varlığında en önemlisi intraventriküler asenkronidir.

### **2.7.1. Ventriküler Asenkroninin Patofizyolojisi**

Ventrikül içi asenkroni SV içerisindeki erken ve geç kontraksiyon alanları oluşumuna sebep olur. Erken kontraksiyonun intrakaviter basınç artmasına bir etkisi bulunmamakla birlikte gecikmiş bölgede gerilime neden olmaktadır. Geç kasılan segmentin iş yükü artan duvar stresine karşı kasıldığı için artar. Sonuç olarak kalbin mekanik verimliliği düşer, kardiyak output azalır, duvar gerilimi artar ve diyastolik fonksiyonlar bozulur (68).

Ventriküler asenkroninin global sistolik fonksiyonlar üzerine etkisi ilk olarak deneysel ve in vivo pacing çalışmaları ile ortaya çıkmıştır. Sağ atrial uyarıyla kıyaslandığında sağ ventrikül uyarısı SV sistolik basıncı,  $dp/dt$ , atım hacminde direkt azalmaya yol açmıştır. Sağ ventriküler pacing tarafından uyarılan asenkroni aynı zamanda SV sistol-sonu basınç-volüm ilişkisi eğrisinde sağa kaymaya sebep olmuştur. Atım volümünde azalma sistol-sonu volümü arttırmakta, bu da sistol-sonu duvar stresini arttırmaktadır (68). Prinzen ve ark. magnetik rezonans görüntüleme ile erken ve geç uyarılan miyokard tarafından yapılan işi değerlendirmiştir. Erken uyarılan alanlarda miyokard tarafından yapılan iş sıfıra yakın bulunmuş, bununla birlikte geç uyarılan alanlarda artmış miyokardial fiber strain ve dolayısıyla iş yükünde orantısız bir artış gözlenmiştir. Her iki alanda yapılan iş de boşa harcanmaktadır. Erken uyarılan alandaki kontraksiyon henüz kontraksiyonun başlamadığı alanda distansiyona sebep olup intraventriküler basıncı

arttıramamaktadır. Geç kontraksiyon ise erken kasılan bölgede distansiyona sebep olup sistemik dolaşıma giden kan akımı azalmaktadır. Asenkroni oksijen tüketimini arttırmamakla birlikte, yapılan iş azaldığından kardiyak verim anlamlı olarak düşmektedir (69).

Vernooy ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, sol dalın ablasyonundan 16 hafta sonra hastaların EF değerlerinde %23 azalma ve kardiyak boyutlarda %25 artma saptanmıştır (70). Bu çalışmada asenkroninin olumsuz etkilerinin (Tablo 2.4) önceden varolan sistolik disfonksiyonda daha belirgin hale geldiği de gösterilmiştir. Yukarıdaki bilgilere paralel olarak, deneysel çalışmalarda erken kontraksiyon bölgesinde miyokard kalınlığında ve lokal perfüzyonda azalma, buna karşılık geç kontrakte olan bölgelerde hipertrofi, artmış miyokardial kan akımı ve artmış O<sub>2</sub> tüketimi tespit edilmiştir (69,71). Bu değişikliklerin sonucunda, toplam miyokard kitlesinde ve hacminde artış gözlenmiştir (69).

**Tablo 2.4.** Asenkroninin ventrikül fonksiyonlarına etkisi

| Artar                         | Azalı              |
|-------------------------------|--------------------|
| Sistol ve diyastol sonu volüm | Sistol sonu basınç |
| Duvar gerilimi                | Atım volümü        |
| Miyokardın iş yükü            | EF                 |
| Mitral yetersizliği           | Dp/dt              |
| Enerji tüketimi               | Kardiyak verim     |
| Elektriksel kararsızlık       | Diyastolik doluş   |

CRT uygulanan KY'li hastalarda asenkroninin ventrikül fonksiyonları üzerindeki olumsuz etkisinin implantasyon sonrası ilk kardiyak siklusla birlikte düzelmeye başladığı ve bu düzelmenin özellikle sistolik parametrelerde olduğu görülmüştür. Böylece, SV'ün uyarılmasının en geç olduğu bölge ile erken ve geç kasılan duvarların birlikte uyarımı sağlanarak sol ventrikül ejeksiyonu iyileştirilir, sistolik verimliliği artırılır (72-74). CRT ile kardiyak performansta görülen bu

düzelme ventrikül içerisindeki erken ve geç kasılan bölgelerdeki gerilimin azalmasıyla yani senkronizasyonun tekrar sağlanması sonucu meydana gelir. Asıl amacı kardiyak performansı olumsuz etkileyen senkronizasyon bozukluğunu düzeltmek olan CRT ile yapılan çalışmaların hemen hepsinde ve klavuzlarda asenkroni kriteri olarak QRS süresinin 120-130ms'den uzun olması alınmıştır.

## **2.8. AMAÇ**

Biz senkroninin bozulduğu ve bundan dolayı efektif kasılamayan sol ventrikülde mevcut asenkronizasyonu ortadan kaldırmadan yapılacak pozitif inotrop tedavinin kardiyak performansı artırmada çok fazla etkili olmayacağını düşünerek hastaları ekokardiyografik olarak intraventriküler dissenkroninin olup olmamasına göre iki gruba ayırdık. Bu hipotez doğrultusunda levosimendan uygulanacak hastalarda ekokardiyografik olarak intraventriküler dissenkroninin tedaviye yanıtı ön görmedeki yerini araştırmayı amaçladık.

## **3. MATERYAL VE METODLAR**

### **3.1. ÇALIŞMA POPÜLASYONU**

Çalışmaya standart KY tedavisi altında NYHA sınıflamasına göre fonksiyonel kapasitesi 3-4 ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF)  $<35\%$  olan 30 hasta alındı. Atrial fibrilasyonu, hipotansiyonu (sistolik kan basıncı  $<85$  mmHg), takikardisi (istirahat kalp hızı  $>115$  atım/dk), aort veya mitral darlığı, hipertrofik veya restriktif kardiyomiyopatisi, 2. veya 3.derece AV bloğu, ciddi karaciğer (AST/ALT değerleri 2 kat veya daha yüksek) ve böbrek (kreatin  $>2,5$ mg/dl) yetmezliği, yakın zamanda ( $< 8$  hafta) geçirilmiş miyokard infarktüsü, kalp pili, sustained veya non-sustained ventriküler takikardisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya katılan bütün hastalardan bilgilendirilmiş yazılı onam formları alındı.

Hastalar ekokardiyografik olarak intraventriküler dissenkroninin olup olmamasına göre 2 gruba ayrıldı. İntraventriküler dissenkronisi olmayan hastalar grup-1, intraventriküler dissenkronisi olan hastalar grup-2 olarak tanımlandı. Grup-1'e 22 (17 erkek, 5 kadın), grup-2'ye ise 8 (hepsi erkek) hasta alındı.

### 3.2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Hastalara levosimendan yükleme dozu 12µg/kg/dk 10 dakika infüzyon olarak başlanıp, ardından idame dozu 0,1µg/kg/dk 24 saat infüzyon olacak şekilde uygulandı. Tüm hastalara infüzyon süresince EKG monitörizasyonu ve yakın kan basıncı takibi yapıldı. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası (infüzyon bitiminden 72 saat sonra) semptomları, ekokardiyografik parametreleri değerlendirilip, BNP düzeyleri ölçüldü.

Ekokardiyografik incelemeler 2,5-6 MHz transducer ile GE Medical Systems Vivid 7 cihazı kullanılarak yapıldı. Sol ventrikül çapları M-Mode görüntüleme ile ölçüldü. Sol atriyum volümleri  $A_1 \times A_2 \times 0,85/L$  formülünden hesaplandı. Bu formülde  $A_1$  apikal 4 boşluk görüntüdeki sol atriyum alanı,  $A_2$  apikal 2 boşluk görüntüdeki sol atriyum alanı, L ise apikal 4 boşluk görüntüde sol atriyumun anteroposterior çapını göstermektedir. SV volümleri ve SVEF'si modifiye Simpson yöntemi kullanılarak apikal 4 ve 2 boşluk görüntülerden hesaplandı. Sol ventrikül diyastolik parametrelerinden mitral E ve A velositeleri apikal 4 boşluk görüntüde mitral kapak ucuna pulse-wave doppler yerleştirilerek, mitral Ea, Aa, Sa velositeleri ise apikal 4 boşluk görüntüde lateral mitral anulustan pulse-wave doku doppler ile elde edildi. Doku Doppler görüntüleme ile bölgesel myokardiyal fonksiyon 8 segment için (septum, lateral, anterior, inferior duvarın bazal ve orta segmentleri) değerlendirildi. Bu segmentlerin ayrı ayrı pik sistolik velositeleri ölçüldü. QRS kompleksinin başlangıcından pik sistolik velositeye kadar geçen süre her bir segment için Ts (ms) değeri olarak ölçüldü. Sekiz segment arasında en uzun ve en kısa Ts değeri arasındaki fark intraventriküler gecikme süresi (ms) olarak hesaplandı. Bu sürenin >60ms olması intraventrüler dissenkroni olarak kabul edildi.

BNP ölçümleri için hastalardan EDTA'lı tüplere tedavi öncesi ve sonrası kan örnekleri alındı. Örnekler 3000 devirde 15'er dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Plazma örnekleri analiz yapılana kadar -80 °C'de saklandı. ARCHITECT BNP (Abbott Diagnostics Division, Abbott Park, Illinois, USA) tetkiki kullanılarak BNP ölçümleri yapıldı. ARCHITECT BNP plazmada bulunan BNP'nin kantitatif tespiti amaçlı bir kemilüminesan mikropartikül enzim immunolojik tetkikidir.

### 3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale uygun olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma veya ortanca (25.-75.) yüzdelik olarak kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi.

Gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testi ile değerlendirildi.

Gruplar içerisinde tedavi öncesine göre tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı değişimin olup olmadığı normal dağılan değişkenler için Bonferroni Düzeltmeli Bağımlı t-testi ile normal dağılmayan değişkenler içinse Bonferroni Düzeltmeli Wilcoxon İşaret testi ile değerlendirildi.

**Tablo 3.1.** Çalışmaya dahil edilen hastaların bazal karakteristik özellikleri

| Değişkenler               | Grup I (n=22)   | Grup II (n=8)          | p     |
|---------------------------|-----------------|------------------------|-------|
| Yaş (yıl)                 | 62,2±10,8       | 63,9±8,7               | 0,701 |
| Cinsiyet<br>(kadın/erkek) | 5/17            | 0/8                    | 0,287 |
| VYA (m <sup>2</sup> )     | 1,79±0,18       | 1,82±0,11              | 0,703 |
| VKİ (kg/m <sup>2</sup> )  | 26,6±4,6        | 24,7±3,8               | 0,305 |
| İskemik/dilate            | 18/4            | 6/2                    | 0,645 |
| Sigara                    | 11 (%50,0)      | 4 (%50,0)              | 1,000 |
| DM                        | 13 (%59,1)      | 3 (%37,5)              | 0,417 |
| NYHA                      | 3 (3-4)         | 4 (3-4)                | 0,504 |
| KH (atım/dk)              | 83,4±13,3       | 85,4±22,0              | 0,822 |
| SKB (mmHg)                | 115,3±14,5      | 117,7±10,7             | 0,664 |
| DKB (mmHg)                | 68,7±9,8        | 71,2±8,1               | 0,514 |
| SVEF (%)                  | 25,4±5,9        | 21,7±6,1               | 0,139 |
| BNP (pg/ml)               | 1239 (966-1387) | 1194,5 (1038,5-1287,5) | 0,629 |
| QRS Süresi (ms)           | 110 (100-135)   | 127,5 (107,5-140)      | 0,534 |
| ACEİ                      | 15 (%68,2)      | 6 (%75,0)              | 1,000 |
| ARB                       | 4 (%18,2)       | -                      | 0,550 |
| Betabloker                | 13 (%59,1)      | 5 (%62,5)              | 1,000 |
| Spirolakton               | 10 (%45,5)      | 4 (%50,0)              | 1,000 |
| Digoxin                   | 11 (%50,0)      | 5 (%62,5)              | 0,689 |
| Antikoagülan              | 4 (%18,2)       | -                      | 0,550 |
| Antiaggregan              | 17 (%77,3)      | 8 (%100,0)             | 0,287 |

**VYA:** Vücut yüzey alanı, **VKİ:** Vücut kitle indeksi, **DM:** Diabetes mellitus, **KH:** Kalp hızı, **SKB:** Sistolik kan basıncı, **DKB:** Diyastolik kan basıncı, **ACEİ:** Anjiotensin converting enzim inhibitörü, **ARB:** Anjiotensin reseptör blokeri

**Grup I:** İntraventriküler dissenkroni olmayan

**Grup II:** İntraventriküler dissenkroni olan

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, etyoloji, almakta olduğu medikal tedavi, bazal SVEF ve BNP gibi tedaviye alınacak yanıtı etkileyebilecek bazal özellikleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 3.1). Hastaların tümü diüretik tedavi alıyordu. Grup-1'deki hastaların ortalama QRS süresi 110ms, grup-2'deki hastaların ortalama QRS süresi 127,5ms idi. Her iki grupta da erkek cinsiyet ve iskemik etyoloji hakimiyeti vardı. Hiçbir hastada tedavinin kesilmesini gerektirecek bir yan etki oluşmadı. Her iki grupta birer hastada infüzyon devam ederken sistolik kan basıncının 90 mmHg'nın altına düşmesi nedeniyle levosimendan dozu yarıya düşüldü. İntraventriküler dissenkronisi olan gruptaki bir hastada infüzyon bitiminden sonra müdahale gerektirmeyen ve sonrasında tekrarlamayan 2 adet non-sustained VT atağı gözlemlendi. Hiçbir hastada AF atağı saptanmadı.

Gruplar içerisinde yapılan karşılaştırmada (Tablo 4.1); sadece mitral E/A değişkeninde her iki grupta da tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptandı ( $p<0,025$ ). Grup-1'de tedavi sonrasında mitral A dışındaki tüm değişkenlerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzelme sağlanırken ( $p<0,025$ ), grup-2'de bu parametrelerdeki değişimler istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadı ( $p>0,025$ ).

Gruplar arası yapılan karşılaştırmada (Tablo 4.1); grup-1'de levosimendan tedavisi ile NYHA, BNP, SVEF, SAV, SVDSV, SVSSV, Ea, Sa'daki düzelmenin grup-2'ye göre istatistiksel anlamlılığa ulaşacak şekilde daha fazla olduğu saptandı ( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.1.** Levosimendan tedavisi ile NYHA sınıfı, BNP ve ekokardiyografik parametrelerin grup içi ve gruplar arasındaki değişimi.

| Değişkenler        | Tedavi Öncesi          | Tedavi Sonrası     | p <sup>a</sup> | Değişim               | p <sup>b</sup> |
|--------------------|------------------------|--------------------|----------------|-----------------------|----------------|
| <b>NYHA sınıfı</b> |                        |                    |                |                       | 0,010          |
| Grup I             | 3 (3-4)                | 2 (2-3)            | <0,001         | -1 (-2 - -1)          |                |
| Grup II            | 4 (3-4)                | 3 (3-4)            | 0,083          | 0 (-1 - 0)            |                |
| <b>BNP(pg/ml)</b>  |                        |                    |                |                       | <0,001         |
| Grup I             | 1239 (966-1387)        | 482,5 (399-756)    | <0,001         | -649 (-815 - -531)    |                |
| Grup II            | 1194,5 (1038,5-1287,5) | 982,5 (903,5-1154) | 0,069          | -106,5 (-189 - -88,5) |                |
| <b>SAV (ml)</b>    |                        |                    |                |                       | <0,001         |
| Grup I             | 90,5 (76-102)          | 72,7 (67-87)       | <0,001         | -15,5 (-24 - -4,6)    |                |
| Grup II            | 84,1 (65,5-111,5)      | 86,8 (66-116,5)    | 0,327          | 2,1 (-3,4 - 15)       |                |
| <b>SVDSV (ml)</b>  |                        |                    |                |                       | 0,007          |
| Grup I             | 214,4±50,63            | 203,2±48,29        | <0,001         | -11,2±14,34           |                |
| Grup II            | 213,9±52,65            | 221,6±56,71        | 0,287          | 7,7±18,97             |                |
| <b>SVSSV (ml)</b>  |                        |                    |                |                       | <0,001         |
| Grup I             | 163 (128-183)          | 137,5 (109-154)    | <0,001         | -18,5 (-30 - -8)      |                |
| Grup II            | 156 (128,5-191,5)      | 158,5 (132,5-222)  | 0,249          | 7 (0 - 15,5)          |                |
| <b>SVEF (%)</b>    |                        |                    |                |                       | 0,003          |
| Grup I             | 25,4±5,88              | 30,3±6,34          | <0,001         | 4,9±4,16              |                |
| Grup II            | 21,7±6,14              | 20,9±6,34          | 0,339          | -0,8±1,75             |                |
| <b>E (m/sn)</b>    |                        |                    |                |                       | 0,627          |
| Grup I             | 0,95±0,25              | 0,78±0,28          | 0,008          | -0,17±0,28            |                |
| Grup II            | 0,80±0,23              | 0,68±0,32          | 0,131          | -0,12±0,20            |                |
| <b>A (m/sn)</b>    |                        |                    |                |                       | 0,354          |
| Grup I             | 0,57±0,15              | 0,65±0,19          | 0,043          | 0,08±0,17             |                |
| Grup II            | 0,67±0,36              | 0,68±0,27          | 0,796          | 0,01±0,14             |                |
| <b>E/A</b>         |                        |                    |                |                       | 0,837          |
| Grup I             | 1,74±0,52              | 1,33±0,63          | 0,013          | -0,41±0,72            |                |
| Grup II            | 1,69±1,06              | 1,32±1,02          | 0,004          | -0,37±0,25            |                |
| <b>Ea (m/sn)</b>   |                        |                    |                |                       | 0,024          |
| Grup I             | 0,05 (0,04-0,07)       | 0,06 (0,05-0,09)   | <0,001         | 0,01 (0-0,02)         |                |
| Grup II            | 0,05 (0,03-0,09)       | 0,05 (0,04-0,07)   | 0,480          | 0 (-0,01 - 0,01)      |                |
| <b>Aa (m/sn)</b>   |                        |                    |                |                       | 0,078          |
| Grup I             | 0,05 (0,04-0,06)       | 0,07 (0,06-0,08)   | <0,001         | 0,02 (0,01-0,03)      |                |
| Grup II            | 0,06 (0,05-0,07)       | 0,07 (0,05-0,08)   | 0,380          | 0,01 (-0,01 - 0,01)   |                |
| <b>Sa (m/sn)</b>   |                        |                    |                |                       | <0,001         |
| Grup I             | 0,05 (0,04-0,06)       | 0,07 (0,06-0,08)   | <0,001         | 0,01 (0,01-0,02)      |                |
| Grup II            | 0,06 (0,05-0,08)       | 0,06 (0,04-0,08)   | 0,257          | -0,01 (-0,01 - 0,01)  |                |

SAV: Sol atriyum volümü, SVSSV: Sol ventrikül sistol sonu volümü, SVDSV: Sol ventrikül diyastol sonu volümü, SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

**Grup I:** İntraventriküler dissenkroni olmayan

**Grup II:** İntraventriküler dissenkroni olan

**a** Grup içi karşılaştırmalar (Bonferroni Düzeltmesine göre p<0,025 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi)

**b** Gruplar arası karşılaştırmalar (p<0,05 sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi)

## 5. TARTIŞMA

Biz yaptığımız bu çalışmada levosimendan tedavisi ile ekokardiyografik olarak intraventriküler dissenkronisi olmayan hastalarda hem semptomatik (NYHA sınıfı) ve ekokardiyografik (SVEF, SAV, SVDSV, SVSSV, Ea, Sa) düzelmenin hem de BNP düzeylerindeki azalmanın intraventriküler dissenkronisi olanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha belirgin olduğunu saptadık ( $p<0,05$ ).

Daha önce yapılan klinik çalışmalarda dekompanse KY nedeniyle hospitalize edilen ve pozitif inotrop ihtiyacı olan hastalarda levosimendanın semptomları iyileştirmede ve BNP düzeylerini azaltmada hem plasebo hem de dobutaminden daha iyi bulunmuştur (30,32,35,36,38). Bunlardan REVIVE-2 ve LIDO çalışmalarında levosimendan sırasıyla plasebo ve dobutaminden daha üstün olmasına rağmen, levosimendan alan hastalarda tedaviye yanıtta farklılıklar olduğu gözlenmiştir. REVIVE-2 çalışmasına 600 hasta randomize edilerek, birincil sonlanım noktası olarak beş günlük sürede levosimendan tedavisinin KY'nin semptomları ve klinik bulguları üzerindeki etkileri incelenmiştir. Bu çalışmada hastalar 6.saat, 24. saat ve 5. günde genel klinik değerlendirme sonucunda iyileşme olanlar, değişiklik olmayanlar ve kötüleşenler olarak üç gruba ayrılmıştır. Beş gün sonunda, levosimendan grubundaki hastaların %19.4'ünde kalp yetersizliğinde iyileşme, %19.4'ünde kötüleşme izlenirken, %61.2'sinde ise değişiklik saptanmamıştır (35). LIDO çalışmasında ise levosimendan grubundaki hastaların tedavi sonrasında ancak %28'sinde olumlu hemodinamik yanıt alınmıştır (32).

Yaptığımız bu çalışmanın sonuçları, sol ventriküldeki senkroninin bozuk olduğu ve bundan dolayı efektif kasılamayan sol ventrikülde mevcut dissenkronizasyonun ortadan kaldırmadan yapılacak pozitif inotrop tedavinin kardiyak performansı artırmada çok fazla etkili olmayacağı hipotezini desteklemektedir. Bu çalışma, literatürde levosimendan uygulanacak hastalarda tedaviye yanıtı öngörmede intraventriküler dissenkroninin önemini gösteren ilk çalışma olma özelliğine sahiptir.

Bizim çalışmamızla benzer hasta popülasyonun alındığı REVIVE-2 ve LIDO çalışmalarında levosimendan uygulanan hastaların ancak belirli bir bölümünde semptomatik veya hemodinamik olarak tedaviye yanıt alınabilmiştir. Tedavi sonrası semptomatik veya hemodinamik değişiklik saptanmayan veya kötüleşen hastaların oranı ise daha fazla bulunmuştur. Bizim çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar dikkate alındığında bu çalışmalarda levosimendana yanıtındaki farklılıklardan hastaların bazal intraventriküler dissenkronisinin olup olmaması sorumlu olabilir. Belki de, bu çalışmalarda tedaviye yanıt alınan hasta grubunun daha çok intraventriküler dissenkronisi olmayan, tedaviye yanıt vermeyen veya tedavi ile kötüleşme olan hasta grubunun ise daha çok intraventriküler dissenkronisi olan hastalar oluşturmaktaydı.

Sonuç olarak, akut dekompanse KY ile hastaneye yatan ve pozitif inotrop (levosimendan) ihtiyacı olan hastaların tedaviye verecekleri yanıtı öngörmede ekokardiyografik olarak değerlendirilen intraventriküler dissenkroni bize pratikte yol gösterici olabilir. Biz bu çalışmada levosimendan tedavisi ile erken dönemde alınan yanıtı değerlendirdik. Bu hastaların tedavi sonrası uzun dönem takiplerinde de benzer sonuçların devam edip etmediğini, ayrıca KY nedeniyle tekrar hastaneye yatışların nasıl etkilendiğini karşılaştırmak bize daha fazla yol gösterici olabilir.

Hasta sayımızın, kadın cinsiyetin oranının, dilate kardiyomiyopatili hasta sayısının az olması ve KY'li hastaların önemli bir bölümünü oluşturan AF'li hastaların dahil edilmemesi çalışmamızın önemli kısıtlamaları idi. Bundan dolayı bizim elde ettiğimiz sonuçların daha geniş bir hasta popülasyonunu kapsayan çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

## 6. ÖZET

KY, sık görülen, yaş ilerledikçe görülme sıklığı artan, yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahip olması nedeniyle maliyeti yüksek olan bir hastalıktır. İnsan nüfusunun giderek yaşlanması ve KY'nin en sık sebebi olan koroner arter hastalığında ikincil korunmada kaydedilen başarılar nedeniyle toplam KY prevalansı her geçen yıl artmaktadır (1,2). 65 yaş üstünde hastaneye yatan vakalar arasında KY'li hastalar ilk sırada yer almakta ve bu hastaların hastanede yatış süreleri diğer nedenlerle hastaneye yatan hastaların yatış sürelerinden daha uzun olmaktadır. KY, tedavideki gelişmelere rağmen giderek progresyon gösteren bir hastalık olduğundan tekrarlayan hastaneye yatışlara neden olmaktadır. Bu hastaların bir bölümünde intravenöz furosemid başta olmak üzere diğer standart KY tedavisine ise yanıt alınamamakta ve pozitif inotrop desteğine ihtiyaç duyulmaktadır.

Levosimendan ise bu amaçla kullanılan ve sahip olduğu özellikler ile diğer inotropik ajanlara bazı üstünlükleri olan bir pozitif inotropudur. Betabloker alan hastalarda kullanıldığında etkinliğinde azalma olmaması, hemodinamik etkilerinin uzun sürmesi, pozitif inotropi dışında vazodilatatör, antistunning ve antiapopitotik özelliklere de sahip olması, semptomlarda ve ekokardiyografik parametrelerde daha iyi düzelme, BNP düzeylerinde daha fazla azalma sağlama levosimendani diğer pozitif inotropik ajanlara üstün kılan özellikleridir.

Biz senkroninin bozulduğu ve bundan dolayı efektif kasılamayan sol ventrikülde mevcut asenkronizasyonu ortadan kaldırmadan yapılacak pozitif inotrop tedavinin kardiyak performansı artırmada çok fazla etkili olmayacağını düşünerek hastaları intraventriküler dissenkronisi olan ve olmayan olarak iki gruba ayırdık. Bu hipotez doğrultusunda levosimendan uygulanacak hastalarda intraventriküler dissenkroninin tedaviye yanıtı ön görmedeki değerini araştırdık.

Çalışmaya standart KY tedavisi altında NYHA sınıflamasına göre fonksiyonel kapasitesi 3-4 ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) <%35 olan 30 hasta alındı. Atrial fibrilasyonu, hipotansiyonu (sistolik kan basıncı <85 mmHg),

takikardisi (istirahat kalp hızı  $>115$  atım/dk), aort veya mitral darlığı, hipertrofik veya restriktif kardiyomiyopatisi, 2. veya 3.derece AV bloğu, ciddi karaciğer (AST/ALT değerleri 2 kat veya daha yüksek) ve böbrek (kreatin $>2,5$ mg/dl) yetmezliği, yakın zamanda ( $< 8$  hafta) geçirilmiş miyokard infarktüsü, kalp pili, sustanied veya non-sustained ventriküler takikardisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, etyoloji, almakta olduğu medikal tedavi, bazal SVEF ve BNP gibi tedaviye alınacak yanıtı etkileyebilecek bazal özellikleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Hastaların tümü diüretik tedavi alıyordu. Grup-1'deki hastaların ortalama QRS süresi 110ms, grup-2'deki hastaların ortalama QRS süresi 127,5ms idi

Bizim çalışmamızın levosimendan uygulanacak hastalarda tedaviye yanıtı öngörmede intraventriküler dissenkroninin etkisinin değerlendirildiği literatürdeki ilk çalışma olması nedeniyle önemli olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamızda levosimendan tedavisi ile ekokardiyografik olarak intraventriküler dissenkronisi olmayan hastalarda hem semptomatik (NYHA sınıfı) ve ekokardiyografik (SVEF, SAV, SVDSV, SVSSV, Ea, Sa) düzelmenin hem de BNP düzeylerindeki azalmanın intraventriküler dissenkronisi olanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha belirgin olduğunu saptadık ( $p<0,05$ ).

Daha önce yapılan REVIVE-2 ve LIDO çalışmalarında levosimendan sırasıyla plasebo ve dobutaminden daha üstün olmasına rağmen, levosimendan alan hastalarda tedaviye yanıtta farklılıklar olduğu gözlenmiştir. Bizim çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar dikkate alındığında bu çalışmalarda levosimendana yanıtındaki farklılıklardan hastaların ekokardiyografik olarak intraventriküler dissenkronisinin olup olmaması sorumlu olabilir.

Sonuç olarak, akut dekompanse KY ile hastaneye yatan ve pozitif inotrop (levosimendan) ihtiyacı olan hastaların tedaviye verecekleri yanıtı öngörmede ekokardiyografik olarak belirlenen intraventriküler dissenkroni bize pratikte yol gösterici olabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Murdoch DR, Love MP, Robb SD, McDonagh TA, Davie AP, Ford I, Capewell S, Morrison CE, McMurray JJ. Importance of heart failure as a cause of death. Changing contribution to overall mortality and coronary heart disease mortality in Scotland 1979–1992. *Eur Heart J* 1998;19:1829–1835.
2. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, Redfield MM. Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period. *Arch Intern Med* 1999;159:29–34.
3. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Levy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Pierard L, Remme WJ. 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;26:1115–1140.
4. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. 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): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;112:e154–e235.

5. Heart Failure Society of America. Executive summary: HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail* 2006;12:10–38.
6. NICE. Chronic Heart Failure. National Clinical Guidelines for Diagnosis and Management in Primary and Secondary Care. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. London: NICE. 2005;5:1–163.
7. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161–167.
8. Mueller C, Laule-Kilian K, Scholer A, Frana B, Rodriguez D, Schindler C, Marsch S, Perruchoud AP. Use of B-type natriuretic peptide for the management of women with dyspnea. *Am J Cardiol* 2004;94:1510–1514.
9. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloco A, Donal E, Aupetit JF, Aumont MC, Galinier M, Eicher JC, Cohen-Solal A, Juilliere Y. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1733–1739.
10. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355:1126–1130.

11. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, Levine GN, Narula J, Starling RC, Towbin J, Virmani R. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:3076–3093.
12. Baig K., Mahon N., McKenna W. The Pathophysiology of Advanced Heart Failure *Am Heart J*. 1998;135:S216-S230
13. MERIT-HF Study Group. Effect of Metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001
14. Packer M, Leier CV. Survival in congestive heart failure during treatment with drugs with positive inotropic actions. *Circulation* 1987;75(5 Pt 2):IV55-63.
15. Holroyde MJ, Robertson SP, Johnson JD, Solaro RJ, Potter JD. The calcium and magnesium binding sites on cardiac troponin and their role in the regulation of myofibrillar adenosine triphosphatase. *J Biol Chem* 1980;255:11688-93.
16. Podzuweit T, Lubbe WF, Opie LH. Cyclic adenosine monophosphate, ventricular fibrillation, and antiarrhythmic drugs. *Lancet* 1976;1:341-2.
17. Yusuf S, Teo KK. Inotropic agents increase mortality in patients with congestive heart failure [Abstract]. *Circulation* 1990;82(Suppl. III):673.
18. Unverferth DA, Blanford M, Kates RE, Leier CV. Tolerance to dobutamine after a 72 hour continuous infusion. *Am J Med* 1980;69:262-6.

19. Toller WG, Stranz C. Levosimendan, a new inotropic and vasodilator agent. *Anesthesiology*. 2006 Mar;104(3):556-69. Review.
20. Lehtonen LA. Levosimendan: a parenteral calcium-sensitising drug with additional vasodilatory properties. *Expert Opin Investig Drugs*. 2001 May;10(5):955-70. Review.
21. 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.
22. Antila S, Honkanen T, Lehtonen L, Neuvonen PJ. The CYP3A4 inhibitor itraconazole does not affect the pharmacokinetics of a new calcium-sensitizing drug levosimendan. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36:446-9.
23. Antila S, Jarvinen A, Honkanen T, Lehtonen L. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between the novel calcium sensitiser levosimendan and warfarin. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:705-10.
24. Lehtonen L, Sundberg S. The contractility enhancing effect of the calcium sensitiser levosimendan is not attenuated by carvedilol in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:449-52.
25. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. 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.

26. Swedish Medical Products Agency [homepage on the Internet]. Simdax (levosimendan): summary of the product characteristics. Available from: [http://www.lakemedelsverket.se/upload/SPC\\_PIL/Pdf/enhumspc/Simdax%20conc%20f%20sol%20f%20inf%20ENG.pdf](http://www.lakemedelsverket.se/upload/SPC_PIL/Pdf/enhumspc/Simdax%20conc%20f%20sol%20f%20inf%20ENG.pdf).
27. Follath F, Franco F, Cardoso JS. European experience on the practical use of levosimendan in patients with acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96:80G-5G.
28. Kivikko M, Antila S, Eha J, et al. Pharmacodynamics and safety of a new calcium sensitizer, levosimendan, and its metabolites during and after an extended infusion in patients with severe heart failure. *J Clin Pharmacol* 2002; 42:43–51.
29. Maytin M, Colucci WS. Cardioprotection: A new paradigm in the management of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005 Sep 19;96(6A):26G-31G.
30. Franco F, Goncalves F, Castro G, Morai ME, Andrade C, Goncalves L, Freitas M, Providencia LA. Clinical improvement with levosimendan in patients with decompensated advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003; 2 (Suppl): 167.Abstract 774.
31. Packer M, Colucci WS, Fisher L, et al. 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. Program and abstracts from the Heart Failure Society
32. Follath F, Cleland JGF, Just H, Papp JGY, Scholz H, Peuhkurinen V, Harjola V, Mitrovic M, Abdalla E-P, Sandell L, 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 July 20; 360(9328): 196–202.

33. Zairis MN, Apostolatos C, Anastasiadis P, et al. The Effect of a Calcium Sensitizer or an Inotrope or None in Chronic Low Output Decompensated Heart Failure: Results From the Calcium Sensitizer or Inotrope or None in Low Output Heart Failure Study (CASINO). Program and abstracts of the European Society of Cardiology, Heart Failure Update 2004; June 12-15, 2004; Wroclaw, Poland. Abstract 273.
34. Moiseyev VS, Pöder P, Andrejevs N, RudaY, Golikov AP, Lazebnik LB, Kovalava ZD, Lehtonen LA, Laine T, Nieminen MS, Lie KI, on behalf of the RUSSLAN study investigators. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction (The RUSSLAN Study). *Eur Heart J* 2002; 23: 1422–32.
35. Packer M. REVIVE II: Multicenter placebo-controlled trial of levosimendan on clinical status in acutely decompensated heart failure. In: Program and abstracts from the American Heart Association Scientific Sessions 2005; November 13-16, 2005; Dallas, Texas. Late Breaking Clinical Trials II.
36. Mebazaa A. The SURVIVE-W Trial: Comparison of dobutamine and levosimendan on survival in acute decompensated heart failure. In: Program and abstracts from the American Heart Association Scientific Sessions 2005; November 13-16, 2005; Dallas, Texas. Late Breaking Clinical Trials IV.
37. Dernellis J, Panaretou M. Effects of levosimendan on restrictive left ventricular filling in severe heart failure: a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *Chest*. 2005 Oct;128(4):2633-9.
38. McLean AS, Huang SJ, Nalos M, Ting I. Duration of the beneficial effects of levosimendan in decompensated heart failure as measured by echocardiographic indices and B-type natriuretic peptide. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005 Dec;46(6):830-5.

39. Kasikcioglu HA, Uyarel H, Tartan Z, Kasikcioglu E, Ozturk R, Cam N. Do calcium sensitizers affect right ventricular functions in patients with chronic heart failure?. *Int J Cardiol* 2007 May 31;118(2):246-8.
40. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. *Eur J Heart Fail*. 2008 Oct;10(10):933-89.
41. Bader H, Garrigue S, Lafitte S, Reuter S, Jais P, Haïssaguerre M, Bonnet J, Clementy J, Roudaut R. Intra-Left Ventricular Electromechanical Asynchrony A New Independent Predictor of Severe Cardiac Events in Heart Failure Patients. *J Am Coll Cardiol* 2004;43: 248-56.
42. Cho GY, Song JK, Park WJ, Han SW, Choi SH, Doo YC, Oh DJ, Lee Y. Mechanical Dyssynchrony Assessed by Tissue Doppler Imaging Is a Powerful Predictor of Mortality in Congestive Heart Failure With Normal QRS Duration. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2237–2243.
43. Xiao H, Ror C, Fujimoto S, Gibson D. Natural history of abnormal conduction and its relation to prognosis in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1996; 53(2): 163-70.
44. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997; 95 (12): 2660-7.

45. Curry CW, Nelson GS, Wyman BT, et al. Mechanical dyssynchrony in dilated cardiomyopathy with intraventricular conduction delay as depicted by 3 D tagged magnetic resonance imaging. *Circulation* 2000; 101: E2.
46. Gorcsan J, Mulukutla S, Wang H, Jacques D, Feldman AM. Measurement of left ventricular wall motion asynchrony in patients with left bundle branch block using tissue Doppler Echocardiography (abstr). *J Card Fail* 2000;6 (suppl 3):43.
47. Gottipaty VK, Krelis SP, Lu F, et al. The resting electrocardiogram provides a sensitive and inexpensive marker or prognosis in patients with chronic congestive heart failure (abstr). *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 145.
48. Unverferth DV, Magorien RD, Moeschberger ML, et al. Factors influencing the one year mortality of dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984 July 1;54(1): 147.
49. Wyndham JR, Smith T, Meeran MR, Mammano R, Lewitsky S, et al. Epicardial activation in patients with left bundle branch block. *Circulation* 1980; 61: 696.
50. Prinzen FW, Augustijn CH, Arts T, et al. Redistribution of myocardial fiber strain and blood flow by asynchronous activation. *Am J Physiol* 1990; 259:H300.
51. Prinzen FW, Hunter WC, Wyman BT, et al. Mapping of regional myocardial strain and work during ventricular pacing: experimental study using magnetic resonance tagging. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1735.
52. Wyman BT, Hunter WC, Prinzen FW, et al. Mapping and propagation of mechanical activation in the paced heart with MRI tagging. *Am J Physiol* 1999; 276: H881.

53. Grines CL, Bashmore TM, Boudoluas H, et al. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block: the effect of interventricular asynchrony. *Circulation* 1989; 79:845
54. Yu C-M, Chau E, Sanderson JE; et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved chronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation* 2002; 105: 438.
55. Xiao HB, Lee CH, Gibson DG. Effect of abnormal activation on the time course of left ventricular pressure in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1992;68:403.
56. Burkhoff D, Oikawa RY, Sagawa K. Influence of pacing site on canine left ventricular contraction. *Am J Physiol* 1986; 250: H414-8.
57. Park RC, Little WC, O'Rourke RA. Effect of alteration of left ventricular activation sequence on the left ventricular end-systolic pressure volume relationship in closed chest dogs. *Circ Res* 1985; 57: 706.
58. Heyndricks GR, Vantrimpont PJ, Rousseau MF, et al. Effects of asynchrony on myocardial relaxation at rest and exercise in conscious dogs. *Am J Physiol* 1988; 254:H817-22.
59. Ariel Y, Gassch WH, Bogen DK, et al. Load-dependent relaxation with late systolic volume steps: servo-pump studies in the intact canine heart. *Circulation* 1987; 75:1287.
60. Baller D, Wolpers HG, Zipfel J, et al. Comparison of the effects of right atrial, right ventricular apex and atrioventricular sequential pacing on myocardial oxygen consumption and cardiac efficiency: a laboratory investigation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988; 11: 394.

61. Owen CH, Esposito DJ, Davis JW, et al. The effect of ventricular pacing on ventricular geometry, function, myocardial oxygen consumption and efficiency of contraction in conscious dogs. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988; 21: 1417.
62. Brecker SJD, Gibson DG. What is the role of pacing in dilated cardiomyopathy? *European Heart Journal* 1996; 17: 819.
63. Grines C, Bashore T, Boudoulas H, et al. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block: the effect of interventricular asynchrony. *Circulation* 1989; 79: 845.
64. Xiao HB, Lee CH, Gibson DG. Effects of left bundle branch block on diastolic function in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1991; 66: 443.
65. Kyriakides ZS, Manolis AG, Kolettis TM. The effects of ventricular asynchrony on myocardial perfusion. *Int J Cardiol* 2007; 119:3-9.
66. Durrer D, van Dam RT, Freud GE, et al: Total excitation of the isolated human heart. *Circulation* 1970; 41:899- 912.
67. Bleeker GA, Schalij MJ, Molhoek SG, et al. Relationship between QRS duration and left ventricular dyssynchrony in patients with end-stage heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:544 –9.
68. Spragg DD, Kass DA. Pathobiology of Left ventricular dyssynchrony and resynchronization. *Prog Cardiovasc Dis* 2006;49:26-41.
69. Prinzen FW, Hunter WC, Wyman BT, et al: Mapping of regional myocardial strain and work during ventricular pacing: Experimental study using magnetic resonance imaging tagging. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1735- 1742.

70. Vernooy K, Verbeek XA, Peschar M, et al: Left bundle branch block induces ventricular remodelling and functional septal hypoperfusion. *Eur Heart J* 2005; 26:91- 98.
71. Van Oosterhout MF, Arts T, Muijtjens AM, et al: Remodeling by ventricular pacing in hypertrophying dog hearts. *Cardiovasc Res* 2001; 49:771-778.
72. SogaardP, Kim WY, Jensen HK, et al. Impact of acute biventricular pacing on left ventricular performance and volumes in patients with severe heart failure. *Cardiology* 2001; 1995: 173
73. Yu C, ChauE, Sanderson JE,et al.Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation* 2002; 105:438
74. Kawaguchi M, Murabayashi T, Fetics BJ, et al. Quantitation of basal dyssynchrony and acute resynchronization from left or biventricular pacing by novel echo-contrast variability imaging. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:2052.
75. Marcassa C, Campini R, Verna E, Ceriani L, Giannuzzi P. Assessment of cardiac asynchrony by radionuclide phase analysis: correlation with ventricular function in patients with narrow or prolonged QRS interval. *Eur J Heart Fail.* 2007;9:484-90.
76. Ghio S, Constantin C, Klersy C, Serio A, Fontana A, Campana C, et al. Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure patients, regardless of QRS duration. *Eur Heart J* 2004;25:571-8.