

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

LEVOSİMENDANIN KARDİYAK CERRAHİDEKİ ETKİLERİ

Dr. Betül Başaran

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2007

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

LEVOSİMENDANIN KARDİYAK CERRAHİDEKİ ETKİLERİ

Dr. Betül Başaran

UZMANLIK TEZİ

Prof. Dr. Bilge Çelebioğlu

TEZ DANIŞMANI

ANKARA

2007

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca tanınan imkanları ve eğitimimin en önemli basamağı olan tez çalışmamın ideal koşullarda yapılmasını sağlamakta önderlik yapmış olan bölüm başkanımız Sayın Prof. Dr. Ülkü AYPAR'a, çalışmamın planlama ve gerçekleşme aşamalarında her zaman bilgi ve deneyimini, bilimsel ve manevi desteklerini benden esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Bilge Çelebioğlu'na, çalışmamda bana göstermiş olduğu yardım ve katkılarından dolayı değerli hocam Sayın Prof. Dr. Meral Kanbak'a, destek ve yardımlarından dolayı Prof. Dr. Kudret Aytemir, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı hocaları ve asistanları, Dr. Ali Deniz ile Kalp Damar Anestezi Teknikerlerine ve sevgili arkadaşlarıma, istatistiksel analizdeki yardımları ve sabrı sebebiyle eşim Dr. Ahmet Başaran'a sonsuz teşekkürler.

ÖZET

Başaran, B., LEVOSİMENDANIN KARDİYAK CERRAHİDEKİ ETKİLERİ, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, 2007.

Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastalar kardiyopulmoner bypassdan (KBP) ayrılmak için sıklıkla inotrop desteğine ihtiyaç duyarlar. Levosimendan mevcut inotropik ilaçlardan farklı olarak hücre içi cAMP ve kalsiyum konsantrasyonunu artırmadan troponin C'nin kalsiyuma olan duyarlılığını artırarak myokardiyal kontraktiliteyi artıran bir kalsiyum duyarlaştırıcıdır. Bizim tezimizdeki hipotezimiz levosimendan kullanımı ile kötü sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda KBP'den ayrılmanın ve postoperatif izlemin diğer inotropik ajanlara oranla daha iyi kardiyak performansla olacağıdır.

Kardiyopulmoner bypass kullanılarak elektif koroner bypass cerrahisi yapılacak, ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altında olan 20 hasta randomize olarak 2 gruba ayrıldı. Serum fizyolojik (kontrol) grubunda yer alan hastalara, levosimendan verilecek hasta grubundaki levosimendan volümü kadar serum fizyolojik infüzyonu yanında ortalama arter basınçları 60 mmHg'nin altında (Hipotansiyon olarak kabul edildi) olursa dopamin ve dopamin dozu 10 µgr/kg olduğu halde hemodinamik hedef elde edilemez ise sırayla dobutamin ve epinefrin infüzyonu yapıldı. Levosimendan grubundaki hastalara 0,2 µgr/kg/dk levosimendan infüzyonu başlanılıp; hipotansiyon oluşursa diğer grup ile aynı protokolde inotropik ilaç infüzyonu yapıldı. Fakat maksimum dopamin dozunda hipotansiyon düzeltilemezse levosimendan dozu yarıya indirildi. Hemodinamik parametreler (ameliyat başlangıcı, KBP çıkış, postoperatif 1., 6., 24.saatlerde), total inotropik ilaç ihtiyacı, entübasyon zamanı, yoğun bakım süresi, 24 saatlik drenaj ve sıvı gereksinimi ve postoperatif 3.gün ejeksiyon fraksiyonu kayıtları kaydedildi.

Levosimendan grubunda KBP çıkışında ve postoperatif 24 saat boyunca kardiyak debi ve atım hacmi indeksleri kontrol grubundan yüksek seyrederken; KBP çıkışındaki kardiyak debi ve postoperatif 1. saatteki atım hacmi indeksleri istatistiksel fark oluşturmaktadır ($p<0,05$). Total inotropik ilaç dozu, süresi ile entübasyon süresi ve yoğun bakım süreleri açısından her iki grup arasında farklılık gözlenmemektedir ($p>0,05$). Postoperatif 3. gün yapılan transtorasik ekokardiyografide levosimendan grubunun ejeksiyon fraksiyon değerleri kontrol grubuna oranla daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). İki gruptan da birer hasta postoperatif dönemde kaybedilmiştir.

Ejeksiyon fraksiyonu düşük hastalara yapılan kardiyak cerrahide levosimendan kullanımı KBP'den ayrılmayı yüksek kardiyak debi ve atım hacmi indeksi değerleriyle sağlarken, inotropik ilaç gereksinimi entübasyon ve yoğun bakım süresinde bir azalmaya neden olmamaktadır. Bununla beraber levosimendan grubunda yer alan hastaların kontrol grubuna oranla postoperatif 3.gün bakılan ejeksiyon fraksiyonları yüksek ve dopamin kullanım yüzdeleri ise düşüktür. Bu nedenle levosimendan kardiyopulmoner bypassdan ayrılmada güçlük yaşayabilecek sınırlı sayıda hastada anesteziyologlar tarafından kullanılabilir. Fakat 24 saat infüzyonun gerekliliği maliyet yüksekliği nedeniyle tartışmaya açıktır.

Anahtar Sözcükler: Levosimendan, kardiyak cerrahi, KBP

ABSTRACT

Başaran, B., EFFECTS OF LEVOSIMENDAN IN CARDIAC SURGERY, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Anesthesiology & Reanimation, 2007.

Patients with left ventricular dysfunction often require inotropic drug support immediately after cardiopulmonary bypass. Compared to currently used inotropic drugs levosimendan improves myocardial contractility by enhancing troponin C responsiveness to calcium without make an elavations in concentration of intracellular cAMP and calcium. We hypothesized that, in patients with severely compromised ventricular function, the use of levosimendan would be associated with good cardiac function during weaning of cardiopulmonary bypass and postoperative care.

Twenty patients with preoperative ejection fraction less than %40 scheduled for elective cardiac surgery with cardiopulmonary bypass were randomized into two different protocols. Patients in saline (control) group received the same volume of saline with levosimendan that was used in levosimendan group. After release of aortic cross clamp if mean arterial blood pressure was <60 mmHg (hypotension) they also received dopamine up to maximum dosage of 10 µg/kg/min then if hemodynamic goal was not reached we used dobutamin and epinephrine. Patients in levosimendan group received 0,2 µg/kg/min levosimendan from beginning of operation; if hypotension was seen then they were treated the same protocol as control group. But after maximum dosage of dopamine, levosimendan dose was reduced to half of the initial dose. Hemodynamic parameters (beginning of operation, after CPB, postoperative 1., 6., 24. hours), total dose and duration of inotropic drug administration, duration of tracheal intubation and length of stay in intensive care unit, fluid administration and drainage in 24 hour period and postoperative 3rd day ejection fraction were noted.

Stroke volume index and cardiac output were higher in levosimendan group compare to control. There was statistically significant difference in cardiac output after CPB and stroke volume at postoperative 1st hour in levosimendan group ($p < 0,05$). Total dose and duration of inotropic drug administration, tracheal intubation time, length of stay in intensive care unit, fluid administration and drainage in 24 hour period were similar between groups ($p > 0,05$). Ejection fraction of levosimendan group at 3rd postoperative day was higher than control group ($p < 0,05$). One patient in each group died during the observation period.

In cardiac surgery patients with a low ejection fraction, weaning from CPB was obtained with a high cardiac output and stroke volume index with levosimendan but total dose and duration of inotropic drug administration, duration of tracheal intubation and length of stay in intensive care unit were not reduced. In addition postoperative 3rd day ejection fraction of patients in levosimendan group was higher and dopamine usage ratio was lower than control group. Levosimendan may be used for a limited number of patients who may have problems with weaning from CPB by anesthesiologist. But 24 hour infusion can be controversial due to high costs.

Keywords: Levosimendan, cardiac surgery, CPB

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER.....	ix
TABLolar	xi
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
1. Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda koroner arter bypass grefti ve postoperatif yönetim.....	3
2. İnotropik ajanlar.....	4
2.1. Adrenoreseptör agonistleri.....	4
2.1.1. Dobutamin.....	5
2.1.2. Dopamin.....	6
2.1.3. Dopeksamin	7
2.1.4. Noradrenalin.....	8
2.2. Fosfodiesteraz inhibitörleri	9
2.3. Kalsiyum duyarlaştırıcıları.....	9
2.3.1. Levosimendan	10
2.3.1.1. Etki mekanizması ve farmakolojik etkileri	10
2.3.1.2. Yan etkileri.....	14
2.3.1.3. Levosimendan farmakokinetiği.....	15
2.3.1.4. Kalp yetmezliğinde klinik etkileri.....	16
2.3.1.5. Kardiyak cerrahide levosimendan kullanımı	16
GEREÇ VE YÖNTEM	18
1. Hasta grupları ve uygulama	18
2. Hemodinamik verilerin analizi	20
3. Transfüzyon protokolü.....	20
4. Ekstübasyon ve yoğun bakımdan çıkış protokolü	20
5. Verilerin toplanması ve analizi	21
6. İstatistiksel Yöntem	22

BULGULAR.....	23
1. Demografik bilgiler.....	23
2. Toplam inotropik ilaç gereksinimi.....	24
3. 24 saatlik drenaj, sıvı miktarı ve entübasyon, yoğun bakım süreleri.....	25
4. İntraoperatif ve postoperatif sistolik kan basınçları.....	26
5. İntraoperatif ve postoperatif diYastolik kan basınçları.....	27
6. İntraoperatif ve postoperatif ortalama kan basınçları	28
7. İntraoperatif ve postoperatif kalp hızları.....	30
8. İntraoperatif ve postoperatif ortalama pulmoner arter basınçları	31
9. İntraoperatif ve postoperatif atım hacmi indeksleri	32
10. İntraoperatif ve postoperatif sol ventrikül atım işi indeksleri (SWIL)	34
11. İntraoperatif ve postoperatif sağ ventrikül atım işi indeksleri (SWIR).....	35
12. İntraoperatif ve postoperatif pulmoner vasküler rezistans indeksleri (PVRI)	36
13. İntraoperatif ve postoperatif sistemik vasküler rezistans indeksleri (SVRI)	37
14. İntraoperatif ve postoperatif kardiyak debi (CO).....	38
15. İntraoperatif ve postoperatif ejeksiyon fraksiyonları (EF).....	40
TARTIŞMA	42
SONUÇ VE ÖNERİLER	49
KAYNAKLAR	51

SİMGELER VE KISALTMALAR

CI: Kardiyak indeks

CO: Kardiyak debi

CVP: Santral venöz basınç

DKB: Diyastolik kan basıncı

EF: Ejeksiyon fraksiyonu

KH: Kalp hızı

KPB: Kardiyopulmoner bypass

IABP: İntraaortik balon pompası

OPAP: Ortalama pulmoner arter basıncı

OKB: Ortalama kan basıncı

PCW: Pulmoner kapiller kama basıncı

PVR: Pulmoner vasküler rezistans

PVRI: Pulmoner vasküler rezistans indeksi

SF: Serum fizyolojik

SKB: Sistolik kan basıncı

SVR: Sistemik vasküler rezistans

SVRI: Sistemik vasküler rezistans indeksi

SV: Atım hacmi

SVI: Atım hacmi indeksi

SWL: Sol ventrikül atım işi

SWIL: Sol ventrikül atım işi indeksi

SWR: Sağ ventrikül atım işi

ŞEKİLLER

Şekil 1: Levosimendan ve kontrol gruplarında intraoperatif ve postoperatif dönemde sistolik kan basıncı değerleri.....	27
Şekil 2: Levosimendan ve kontrol gruplarında intraoperatif ve postoperatif dönemde diyastolik kan basıncı değerleri.....	28
Şekil 3: Levosimendan ve kontrol gruplarında intraoperatif ve postoperatif dönemde ortalama kan basıncı değerleri	29
Şekil 4: Levosimendan ve kontrol gruplarında intraoperatif ve postoperatif dönemde kalp hızı değerleri.....	30
Şekil 5: Levosimendan ve kontrol gruplarında intraoperatif ve postoperatif dönemde ortalama pulmoner arter basıncı değerleri.....	31
Şekil 6: Levosimendan ve kontrol gruplarında intraoperatif ve postoperatif dönemde atım hacmi indeksi değerleri	33
Şekil 7: Levosimendan ve kontrol gruplarında intraoperatif ve postoperatif dönemde SWIL değerleri.....	35
Şekil 8: Levosimendan ve kontrol gruplarında intraoperatif ve postoperatif dönemde SWIR değerleri.....	36
Şekil 9: Levosimendan ve kontrol gruplarında intraoperatif ve postoperatif dönemde PVRI değerleri	37
Şekil 10: Levosimendan ve kontrol gruplarında intraoperatif ve postoperatif dönemde SVRI değerleri	38
Şekil 11: Levosimendan ve kontrol gruplarında intraoperatif ve postoperatif dönemde CO değerleri.....	39

Şekil 12: Levosimendan ve kontrol gruplarında intraoperatif ve postoperatif dönemde EF değerleri..... 40

Şekil 13: Preoperatif ve postoperatif EF değerlerinin grup içi değerlendirilmesi 41

TABLOLAR

Tablo I: Levosimendanın farmakolojik etkilerinin Milrinon ve Dobutamin ile karşılaştırılması	14
Tablo II: Demografik veriler ve hasta özellikleri. Veriler hasta sayısı ve ortalama \pm SD olarak gösterilmiştir.	Error! Bookmark not defined.
Tablo III: Eksitus olan hastalar çıkarıldıktan sonra toplam inotropik ilaç gereksinimleri.....	Error! Bookmark not defined.
Tablo IV: Levosimendan ve kontrol gruplarında 24 saatlik toplam göğüs tüpü drenajı, verilen sıvı miktarı ve toplam entübasyon, yoğun bakım süreleri	25
Tablo V: Levosimendan ve kontrol gruplarında intraoperatif ve postoperatif dönemde sistolik kan basıncı değerleri.....	Error! Bookmark not defined.
Tablo VI: Levosimendan ve kontrol gruplarında intraoperatif ve postoperatif dönemde diyastolik kan basıncı değerleri.....	Error! Bookmark not defined.
Tablo VII: Levosimendan ve kontrol gruplarında intraoperatif ve postoperatif dönemde ortalama kan basıncı değerleri.....	28
Tablo VIII: Levosimendan ve kontrol gruplarında intraoperatif ve postoperatif dönemde kalp hızı değerleri	30
Tablo IX: Levosimendan ve kontrol gruplarında intraoperatif ve postoperatif dönemde ortalama pulmoner arter basıncı değerleri.....	31
Tablo X: Levosimendan ve kontrol gruplarının ilk ölçüme göre KH, OKB, OPAP değerlerinin karşılaştırılması.....	32
Tablo XI: Levosimendan ve kontrol gruplarında intraoperatif ve postoperatif dönemde atım hacmi indeksi değerleri	32

Tablo XII: Levosimendan ve kontrol gruplarında intraoperatif ve postoperatif dönemde SWIL değerleri	34
Tablo XIII: Levosimendan ve kontrol gruplarında intraoperatif ve postoperatif dönemde SWIR değerleri.....	35
Tablo XIV: Levosimendan ve kontrol gruplarında intraoperatif ve postoperatif dönemde PVRI değerleri.....	36
Tablo XV: Levosimendan ve kontrol gruplarında intraoperatif ve postoperatif dönemde SVRI değerleri.....	37
Tablo XVI: Levosimendan ve kontrol gruplarında intraoperatif ve postoperatif dönemde CO değerleri	Error! Bookmark not defined.
Tablo XVII: Levosimendan ve kontrol gruplarında intraoperatif ve postoperatif dönemde EF değerleri	40

GİRİŞ

Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu, yüksek perioperatif risk faktörleri olan ve koroner arter cerrahisine gereksinim duyan hasta sayısının artmasıyla birlikte; perioperatif dönemde doku perfüzyonunu artırmak ve kardiyopulmoner bypass'tan (KPB) ayrılmayı desteklemek amacıyla inotropik ajanlara olan gereksinimde artmıştır. Geleneksel olarak dopamin, dobutamin, epinefrin ve izoproterenolden oluşan katekolaminler kardiyak cerrahi sonrası destek amaçlı kullanılmaktadır [1, 2]. Dopamin, KPB sonrası kardiyak debiyi (CO) artırmak için sıkça kullanılırken epinefrin, erken postoperatif periodta yüksek kan basıncı gereken durumlarda nadiren kullanılır. İzoproterenol ise kardiyak transplant yapılmış hastalarda erken postoperatif dönemde kronotropik ve vazodilatatör etkileri nedeniyle kullanılan bir ajandır. Yüksek doz katekolamin kullanımının istenmeyen etkileri arasında, miyokardın oksijen ihtiyacını, kalp hızını (KH), sistemik ardyükü ve aritmi riskini artırmaları yer alır [3]. Benzer şekilde fosfodiesteraz III (PD III) inhibitörleri olan amrinon, milrinon ve enoksamin kardiyak cerrahi sonrası inotrop olarak kullanılmaktadır [4-7]. Fakat plasebo ile karşılaştırıldığında PD III inhibitörlerinin; muhtemelen miyokardium içi kalsiyum ve nörohormon miktarını artırarak kronik kalp yetmezliği olan hastalarda mortaliteyi artırdığı yönünde önemli görüşler mevcuttur [8, 9].

Yeni sınıf ajanlardan olan levosimendan ve pridazinon-dinitrit birer kalsiyum duyarlaştırıcı olup, miyokardial kontraktileti hücre içi kalsiyum miktarını yükseltmeden artırmaktadırlar. Bu sayede inotropik özellik göstererek dekompanse kalp yetmezliğinde kullanılmakla beraber yüksek perioperatif risk taşıyan sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olan kardiyak cerrahi hastalarında elektif

tedavi seçeneği halinde gelmişlerdir. Bunun yanısıra kardiyopulmoner bypassdan ayrılma güçlüğü yaşıyan olgularda da kullanılabilir.

Bu çalışma sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olan kardiyak cerrahi hastalarında yeni bir kalsiyum duyarlaştırıcısı olan levosimendan ile klasik katekolamin tedavisini karşılaştırmak amacıyla yapılmıştır.

GENEL BİLGİLER

1. SOL VENTRİKÜL SİSTOLİK FONKSİYON BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA KORONER ARTER BYPASS GREFTİ VE POSTOPERATİF YÖNETİM

Medikal tedavi seçenekleri, anestezi ve cerrahi tekniklerde olan ilerlemelere rağmen, düşük ejeksiyon fraksiyonlu koroner arter hastalarında, hastalığın cerrahi tedavisi hala kardiyak cerrahinin ve kardiyolojinin zor konularından biridir. Bunun yanı sıra tek başına medikal tedavi sınırlı yaşam süresi sağlaması nedeniyle bir problem kaynağı oluşturmaktadır [10-14]. Kalp transplantı yapılan düşük ejeksiyon fraksiyonlu (EF) hastalarda 5 yıllık yaşama oranı %65,6 gibi yüksek bir oran olmasına karşın, donör oranı yüksek olmadığı için uygulanabilir bir seçenek değildir [15]. Koroner arter bypass grefti (KABG) düşük EF'si olan hastalarda medikal tedaviye oranla yüz güldürücü sonuçlar vermiş ve uzun dönem yaşam bu hasta grubunda daha yüksek bulunmuştur [10-14]. Düşük EF si olan popülasyonda normal EF'li popülasyona kıyasla yapılan KABG sonunda daha yüksek postoperatif morbidite ve mortalite gözlenmiştir [12-16].

Kardiyak cerrahi sonrası düşük kardiyak debi sendromu (LCOS) görülme olasılığı %3-10 arasında seyretmekte olup; bu durum hastanın yaşı, yapılan prosedür ve komorbiditelere bağlıdır (ITACTA 21). Düşük ejeksiyon fraksiyonu olan hastalar düşük kardiyak debi sendromu için risk taşımaktadırlar. LCOS tanımı için tam bir fikir birliği olmasa da birçok çalışmada kardiyak indeksi 2,4 ün altında olan hastalar şeklinde tanımlanmıştır. Fakat düşük kardiyak debinin eşlik ettiği organ disfonksiyonu şeklinde tanımlanması daha uygun olacaktır. Örneğin idrar çıkışının 0,5 mL/saatin altında 1 saatten uzun süre ile devam etmesi gibi. LCOS yeterli sıvı tedavisi ve kardiyak tamponad gibi mekanik faktörlerin eliminasyonuna karşın

günlerce devam edilir ve vital organlara düşük oksijen sunumuna neden olabilir [17]. Organ disfonksiyonu ve çoklu organ yetmezliği kardiyak cerrahi sonrası hastanede kalış süresinin uzamasına, morbidite ve mortalitenin artmasına neden olur. Kardiyak debi ve oksijen sunumunun artırılması morbidite ve hospitalizasyon süresinin kısalmasına neden olur [18]. Bu durumu düzeltmek için klasik inotropik ilaçlar ve levosimendan kullanılabilir.

2. İNOTROPİK AJANLAR

İnotropik ajanlar yaptıkları etki mekanizmasına göre sınıflandırılırlar. Siklik adenozin monofosfatın (cAMP) hücre içi seviyesi, β adrenerjik reseptör agonistlerinin sentezini artırması ve fosfodiesteraz inhibitörlerinin (PDE) yıkımını engellemesi yoluyla oluşturulur. Kontraktiliteyi artıran diğer bir mekanizma ise kontraktil proteinlerin kalsiyuma olan ilgilerinin artırılmasıyla elde edilir.

2.1. ADRENORESEPTÖR AGONİSTLERİ

Sık kullanımlarına rağmen adreno reseptör agonistleri ideal ajanlar değildir çünkü aritmilere, myokardiyal oksijen kullanımında artışa ve taşiflaksiye neden olabilirler. Pozitif inotropik etki intraselüler cAMP miktarının β reseptör kompleksinin aktivasyonu sonucu artmasıyla ve hücre içerisindeki protein kinazların aktive olması ile sağlanır. Bu aktivasyon sayesinde L-tip kalsiyum kanalları ile hücre içerisine sistolik kalsiyum geçişi olur ve sarkoplazmik retikulum üzerindeki fosfolamban aktive olarak diastol sırasında kalsiyumun içeri alınmasını sağlar. İntraselüler kalsiyum miktarındaki bu artış aritmi insidansında artmaya neden olabilir. Miyokardiyal oksijen kullanımını cAMP nedeniyle uyarılmış kontraktil proteinlerin ATP kullanımının hızlanması nedeniyle artar [19].

Deđinilmesi gereken başka bir konuda; β blokör kullanan hastalarda α ve β mimetik etkileri olan ajanların kullanımı ile ilgilidir. β blokörlerin uzun süreli kullanımını sonunda artmış β_2 reseptör miktarına bağlı olarak β mimetik etkileri olan ajanlara verilen inotropik cevap azalmaktadır [20].

Adrenoreseptör agonistlerinin kullanıldığı vakalarda kateter ilişkili enfeksiyon görülme olasılığı artmıştır. Yapılan in vitro çalışmalarda dobutamin ve adrenalin kullanılan vakalarda kateter üzerindeki biofilmlerde stafilokokus epidermis üreme sıklığında artış olduğu gösterilmiştir. Bu üreme olasılığının yalnızca koagülaz negatif vakalarla sınırlı kalmadığı yapılan diğer çalışmalarla gösterilmiştir. Adrenoreseptör agonistlerinin bu mikroorganizmaların büyümesini demir ile ilişkili proteinler olan transferrin ve laktoferrin ile sağladığı düşünülmektedir [21].

2.1.1. DOBUTAMİN

Dobutamin genellikle kardiyak debiyi artırmak amacıyla kullanılır. İki enantiomerin rasemik karışımından oluşmaktadır. Birincisi predominant alfa adrenoreseptör agonisti diğeri ise potent β_1 ve β_2 reseptör stimulatörüdür. Alfa vazokonstriktör ve β_2 vazodilatatör ters etkiden dolayı periferik vasküler sisteme etkisi azdır. Dobutamin infüzyonu ile atrial ve ventriküler kaynaklı aritmi insidansında artış olur. Bu etki doz ilişkilidir ve PDE inhibitörlerine oranla daha belirgindir. Miyokardial oksijen kullanımındaki artış miyokardiuma giden kan miktarındaki artışla kompanse edilir. Fakat metabolik harcamada olan yükselme de aynı zamanda miyokardiyal oksijen ihtiyacındaki artışla başlar [22].

2.1.2. DOPAMİN

Dopamin inotrop gereksinimi olan kritik hastaların tedavisinde kardiyovasküler etkileri yanında muhtemel renal fonksiyon ve splanknik mukozal perfüzyonu koruyucu etkileri nedeniyle kullanılmaktadır. Doz bağımlı olarak birçok reseptör üzerinde etki göstermektedir. Düşük dozlarda dopaminerjik reseptörler üzerinde; orta dozlarda β -agonistik etki ve yüksek dozlarda ise artmış α agonistik etki görülür. 2-10 $\mu\text{gr}/\text{kg}/\text{dk}$ dozlarda inotropik etki oluşturmak için kullanılmakta daha yüksek dozları kalp hızında ve PVR de olan artışa kardiyak debideki artış eşlik etmediğinden tercih edilmemektedir.

Dopamin uzun yıllardır olası renal koruyucu etkileri nedeniyle kullanılmaktadır. Düşük doz dopamin renal kan akımını artırarak renal vazodilatasyona; kardiyak debiyi artırıp dopaminerjik reseptörleri stimüle ederek diürece neden olur. Tubüler hücreler üzerine direkt etki ile de natriürez ve diürezde artış gözlenir. Çalışma metodundaki eksiklikler ve çalışmalar arasında devamlılık olmaması nedeniyle dopaminin renal fonksiyonların düzeltilmesinde olan etkileri yakın zamana kadar gösterilebilmiş değildi. 2000 yılında Bellomo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada dopaminin renal transplanta olan ihtiyacı azaltmada ve ağır hastalarda renal fonksiyonların düzeltilmesinde plasebo ile karşılaştırıldığında etkisi olmadığı gösterilmiştir [23]. Aksine dopamin akut renal yetmezlikte renal disfonksiyonu, kan akımını hassas medulladan uzaklaştırarak daha kötü hale getirir [24]. Ayrıca kardiyak cerrahi sonrası dopaminin bu amaç için kullanımı yeni oluşan atrial fibrilasyona neden olmaktadır [25].

Çoklu organ yetmezliği patogenezinde splanknik perfüzyon önemlidir. Dopaminin çoklu organ yetmezliğine etkileri karışık sonuçlarla değerlendirilmiştir. Dopamin splanknik oksijen ihtiyacı artışı karşılayacak oranda splanknik kan akımını artırsa da eş zamanlı olarak gastrik pH'yı düşürür. Bazı çalışmalarda splanknik kan akımında azalmada gösterilmiştir. Sonuç olarak dopamin infüzyonu gastroduodenal motilitede azalmaya neden olur [26].

Dopaminin etkileri incelenirken araştırılan diğer alanlar endokrin ve immünolojik etkilerdir. Dopaminin birçok nöroendokrin fonksiyonu etkilediği gösterilmiştir. Prolaktin nöroendokrin ve immün sistem arasında bağlantı sağlar ve hücre aracılı immünitenin yönetiminde önemlidir. Hayvanlardaki düşük prolaktin düzeyleri azalmış hücreli immün fonksiyon ve enfeksiyona artmış duyarlılıkla ilişkilidir. Diğer adrenerjik ajanların tersine dopamin insanlarda düşük dozlarda bile prolaktin seviyesini belirgin ölçüde düşürür [27, 28]. Dopamin ayrıca anabolizma ile ilgili bir stress hormonu olan büyüme hormonunda salgılanmasını baskılar. Bir anabolik ve bağışıklık sistemini uyarıcı steroid olan dehidroepiandrosteron sülfat seviyesi ağır hastalıklarda dopamin tarafından baskılanır [28, 29]. Dopamin tiroid stimüle edici hormon seviyesini inhibe ederek tiroksin ve T3 konsantrasyonlarını düşürür; böylelikle ağır hastalarda zaten bozulmuş olan tiroid aksı ileri derecede baskılanır [27, 28].

2.1.3. DOPEKSAMİN

Dopeksamin yapısal olarak dopamin ve dobutamine benzer. Dopaminerjik ve β -adrenoreseptörlere afinitesi vardır ve nöronal katekolamin alımını inhibe eder. Sağlıklı gönüllülerde dopeksamin kalp hızını ve kardiyak indeksi artırır; periferel vasküler rezistansı düşürür. Dopaminin aksine dopeksamin nöroendokrin sistem

üzerinde önemli bir etkiye sahip değildir [27]. Dopeksaminin kreatinin klerensi üzerindeki etkisini gösterir bir kanıt mevcut değildir.

Yapılan birçok çalışmada dopeksaminin splanknik kan akımı üzerindeki etkisi incelenmiştir. İlk çalışmalarda dopeksaminin dopaminerjik reseptörlere olan etkisi ile splanknik kan akımını artırdığı söylenece, günümüzde bu sorunun tam cevabı hala bulunamamıştır. Ağır sepsiste hastalarda dopamin ve dopeksamin kardiyak debi artışına bağlı olarak splanknik kan akımını artırır. Dopeksaminin splanknik kan akımında selektif dağılıma neden olduğu gösterilmiştir [30]. Yapılan çalışmalarda dopeksaminin, yüksek riskli ağır hastalarda hepatosplanknik ve renal perfüzyonu korumadaki rolü araştırılmaktadır. Fakat şu ana dek çalışmalardan çıkarılan sonuçlar yetersiz kalmıştır. Bu nedenle dopeksaminin yüksek riskli ve ağır hastalarda splanknik ve renal perfüzyonu korumakta kullanımını konusunda güvenilir bir öneri bulunmamaktadır [31].

2.1.4. NORADRENALİN

Noradrenalin α reseptörlere yüksek afinitesi olan bir adrenerjik ajandır; bu nedenle vasküler rezistans artışına neden olur. Sepsis gibi sistemik vasküler rezistans düşüklüğünün hipotansiyona neden olduğu durumlarda kullanımı yeğlenir. Noradrenalin, koroner perfüzyon basıncını kronotropik etki göstermeden artırması nedeniyle, kardiyovasküler disfonksiyonu olan hastalarda tercih edilebilir [32]. Septik şoktaki hastalarda kullanılan noradrenalin, adrenaline göre splanknik oksijen ihtiyacını çok artırmadan oksijen sunumunu artırır ve daha az laktat üretimine neden olur [33].

Noradrenalin kullanımındaki endişe organ perfüzyonunu ne yönde etkileyeceği konusudur. Fakat yakın zamanda yapılan çalışmalar; septik şoktaki hastalarda serebral perfüzyonu sağlamak amacıyla, kan basıncını normal seviyelere hatta normale yakın seviyelere çıkarmak için kullanılan noradrenalinin, organ yetmezliğine neden olmadığını göstermiştir [26, 34].

2.2. FOSFODİESTERAZ İNHİBİTÖRLERİ

Fosfodiesteraz inhibitörlerinden olan amrinon, milrinon ve enoksamin miyokardiyal kontraktileti artırır ve periferik fosfodiesterazları inhibe ederek sistemik vazodilatasyon sağlar. Bu hemodinamik profil nedeniyle, fosfodiesteraz (PDE) inhibitörlerinin miyokardiumun oksijen harcaması üzerine olan etkileri makul seviyelerdedir [35]. Fosfodiesteraz inhibitörleri yükleme dozu verilmeden kullanılırsa güvenli kullanım aralığı artar. Yapılan birçok çalışmada PDE inhibitörlerinin adrenerjik reseptör agonistlerine oranla, kardiyopulmoner bypassdan ayrılma esnasında bazı koşullarda yararlı hemodinamik etkileri olduğu gösterilmiştir [36]. Klasik β adreno reseptör agonistlerinin tersine, PDE inhibitörlerinin rezidüel β blokör etkisi kalmış hastalardaki kullanımı yararlıdır [7, 37, 38]. β agonist ve PDE inhibitörlerinin birlikte verilmesi birinin cAMP seviyesini artırması diğ erinin ise yıkıma engel olması nedeniyle günümüzde tercih edilen bir yaklaşımdır. Yapılmış birçok çalışmada da kalp yetmezliğinde bu kombinasyonun iş e yaradığı gösterilmiştir [39, 40].

2.3. KALSİYUM DUYARLAŞTIRICILARI

Günümüzde en çok ilgiyi PDE inhibe edici ve kalsiyum duyarlaştırıcı etkilerinden dolayı hibrid ajanlar olan pimobendan ve levosimendan çekmiştir. Kalsiyum

duyarlaştırıcı ajanların cAMP artırıcı ajanlara göre üstünlüğü, sistol sırasında intraselüler kalsiyum konsantrasyonunu yükseltmeden miyokardiyal oksijen kullanımını az miktarda artırabilmeleridir [41].

2.3.1. LEVOSİMENDAN

2.3.1.1. Etki mekanizması ve farmakolojik etkileri

Dekompanse kalp yetmezliğinin tedavisinde kullanılan ilaçlar intraselüler cAMP miktarını artırarak, miyokardiyal kalsiyum konsantrasyonunda artışa neden olup, inotropik etki gösterirler [42]. Levosimendan troponin C'yi aktif formunda stabilize ederek kalsiyum bağlayıcı koefektiviteyi azaltır [42]. Bu durum klasik uygulamada kullanılan ilaçlar gibi myokardiyal kontraktileti artırır fakat intraselüler kalsiyum konsantrasyonunda yükselme gözlenmez. Levosimendan kalsiyum konsantrasyonunu artırmaya bile intraselüler kalsiyum konsantrasyonu ile inotropik etki arasında konsantrasyon-cevap ilişkisi oluşturur [42]. Levosimendan ATP duyarlı potasyum kanallarının sinerjistik mekanizma ile açılmasını sağlayarak sistolik gücü koroner perfüzyonu azaltmadan artırır [43-47]. ATP duyarlı potasyum kanallarının ATP ile açılması sonucu periferik vazodilatasyon, koroner arter dilatasyonu ve miyokardiyal mitokondrial aktivasyon oluşur [42]. Tüm bu etkiler kalsiyum duyarlaştırıcı etki ile sinerjistik çalışarak miyokardiyal performansı artırır.

Diğer klasik inotropik ilaçların tersine levosimendan diyastolik fonksiyonu bozmaz. İn vitro çalışmalarda nötral ya da pozitif lusitropik etki saptanmamıştır. Fakat hipoteze göre, diyastolik fonksiyon üzerine nötral lusitropik etkinin, troponin C'ye kalsiyum bağımlı bağlanma yoluyla; pozitif lusitropik etkinin ise yüksek konsantrasyonlarda PDE III inhibisyonu nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir [42,

44]. Fosfodiesterazın inhibisyonu cAMP seviyelerini artırır ve fosfolambanın fosforilasyona neden olur; bu durum sarkoplazmik retikulum tarafından intrasitoplazmik kalsiyumun uzaklaştırılması ve miyofilamanların relaksasyonu ile sonuçlanır [44].

Levosimendan PDE III'ün potent ve yüksek selektif inhibitörü olmasına rağmen, düşük dozlarda inotropik ve vazodilatatör özellik göstermez. Çünkü bu dozlarda oluşturduğu aktivite intraselüler cAMP miktarının artışına neden olmaz. [48, 49]. Amrinon ve milrinon gibi spesifik PDE III inhibitörlerinin tersine levosimendanın kardiyak doku üzerindeki inotropik etkisi hastalık sırasında artmaz [48].

Levosimendan terapötik dozlarda oksijen ihtiyacını artırmadan miyokardiyal kontraktileti artırır [43, 44]. Intravenöz levosimendan stabil ve dekompanse kalp yetmezliğinin akut tedavisindeki kullanımda kardiyak debi ve kardiyak indeksi artırır; ventriküler dolun basınçlarını azaltır [50, 51]. Deneysel planda levosimendan pulmoner vasküler rezistansı değiştirmeden ventriküler kontraktileti artırır [52]. Fakat kalp yetmezliği olan hastalarda levosimendanın pulmoner vasküler rezistansı düşürdüğü gösterilmiştir [50, 51].

Levosimendan doz bağımlı olarak deneysel hayvan çalışmalarında, sağlıklı gönüllülerde ve New York Heart Association (NYHA) fonksiyonel sınıflamasında, sınıf II ve IV iskemi nedeniyle oluşmuş kalp yetmezliğindeki hastalarda kalp hızını artırır [50, 53-55]. Levosimendan tarafından erken dönemde oluşturulan taşikardinin nedeni bilinmezken özellikle bolus doz sonrası oluşan kompenzatuvar vazodilatasyona sekonder aktive edilmiş baroreseptör reflekslerin neden olduğu düşünülmektedir [56]. Fakat yapılan diğer çalışmalar yüksek ya da düşük doz bolus (3-12 µgr/kg) ve

oral doz sonrası kalp hızı üzerinde başlangıç nötral etkinin oluştuğunu göstermiştir [55, 57, 58]. Buna karşın levosimendanın 24 saatlik ya da 7 günlük uzun infüzyonunu takiben taşikardinin devam etmesi bir levosimendan metaboliti olan OR-1896'nın taşikardik etkiden sorumlu tutulmasına neden olmuştur [59-61]. Normal ve ejeksiyon fraksiyonu düşük hastaların önerilen levosimendan dozları ile tedavisi 6-24 µg/kg bolusun 10 dk içinde verilmesinin ardından 0,05-0,2 µg/kg/dk infüzyon nadiren pozitif kronotropik etki oluşturarak temelde varolan kalp hızının %10'nun üzerine çıkmasına neden olur ve bu etki genel olarak ağır kalp yetmezliğinin olduğu hastalarda belirgin değildir [50]. Aynı şekilde cerrahi revaskülarizasyon yapılan normal ve düşük ejeksiyon fraksiyonlu hastalara verilen levosimendan kalp hızı üzerinde nötral ya da önemsiz bir artışa neden olur. [62, 63]. Fakat normal ventriküler fonksiyonu olan hastalara verilen yüksek doz levosimendan, KPB sonrası özellikle bolus dozun ardından ve infüzyonun (36 µgr/kg bolus ve 0,3 µgr/kg/dk 6 saat infüzyon) ilk saatinde kalp hızını belirgin derecede arttırır [64]. Bu nedenle kalp hızında görülen değişiklikler doz, intravasküler volüm durumu, miyokardiyal kontraktıl fonksiyondaki bozuklukla ilgilidir [65].

Levosimendan koroner arterler dahil bir çok vasküler yatakta vazodilatasyona neden olur [47, 66, 67]. Vazodilatasyona neden olan mekanizma ayrıntılı olarak incelenmiş; fakat tam anlamıyla aydınlatılamamıştır [67, 68]. Sistemik, koroner ve pulmoner vasküler kaslarda en önemli mekanizma küçük damarlarda ATP duyarlı potasyum kanalları, büyük damarlarda Ca^{2+} aktive edici ve voltaj bağımlı potasyum kanalları dahil olmak üzere tüm potasyum kanallarının açılmasıdır [47, 68-71]. Bu kanalların açılması membranı hiperpolarize ederek Ca^{2+} 'un hücre içine akımını inhibe, Na^+ - Ca^{2+} kanalını ise aktive eder. Bu nedenle hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonu

azalarak vazorelaksasyon oluşur [47, 69]. Levosimendana bağlı oluşan vazodilatasyonda ikinci mekanizma vasküler düz kaslardaki kontraktıl proteinlerin Ca^{2+} a olan ilgisinin azalmasıdır [72]. Bu azalma hücre içi Ca^{2+} miktarındaki azalmadan bağımsızdır. Ayrıca PDE inhibisyonu vasküler düz kaslarda cAMP miktarını artırarak levosimendan kaynaklı vazodilatasyonu artırır [73]. Fakat bu etki daha öncede bahsedildiği gibi düşük dozlarda gözlenmez.

Kalp yetmezliğinde nörohormon (norepinefrin, renin, endotelin-1, beyin natiüretik peptid) düzeyinin artması kötü prognoz işaretidir [74]. Hemodinamik düzelme sağlamalarına rağmen mevcut inotropik tedavi yöntemlerinin klinik kullanımı, nörohormon seviyelerindeki artışa bağlı mortaliteyi artırmaları nedeniyle sınırlıdır [42]. Levosimendan plasebo ile karşılaştırıldığında endotelin-1 seviyesini düşürmektedir [75]. Ayrıca diğer pozitif inotropik ilaçlarda görüldüğü gibi levosimendanın yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda cAMP artışına sekonder intraselüler Ca^{2+} miktarını artırmadığı ve aritmilere neden olmadığı gösterilmiştir (Tablo I) [43].

Tablo I: Levosimendanın farmakolojik etkilerinin Milrinon ve Dobutamin ile karşılaştırılması

Özellik	Levosimendan	Milrinon	Dobutamin
İlaç sınıfı	Kalsiyum duyarlaştırıcı	PDE III inhibitör	Katekolamin
İntarselüler kalsiyum seviyesine etkisi	Etkisi yok	Artırır	Artırır
İnotrop	Evet	Evet	Evet
Vazodilatör	Koroner, sistemik, pulmoner	Pulmoner ve sistemik	Az miktarda sistemik
Miyokardiyal oksijen ihtiyacı üzerine etkisi	Etkisi yok	Etkisi yok	Artırır
Aritmojenik	Henüz bildirilen vaka yok	Ventriküler(%12) ve supraventriküler aritmiler(%4)	Ventriküler ektopik aktivite(%5)
Mevcut formlar	Intravenöz	İntravenöz ve oral	Intravenöz
İlaç ilişkileri	Belirgin değil	Belirgin değil	Belirgin değil
β blokörlerle birlikte kullanım	Evet	Evet	Evet
Yan etkileri	Başağrısı ve hipotansiyon	Ventriküler aritmiler, hipotansiyon, başağrısı	Taşikardi ve hipotansiyon

2.3.1.2. Yan etkileri

En sık görülen yan etkisi başağrısı olup; ilacın total günlük dozu ile başağrısı insidansı arasında ilişki yoktur [76]. Vazodilatasyona bağlı görülen diğer yan etkiler ise bulantı, palpasyon ve baş dönmesidir [76]. Yüksek dozlarda levosimendan arterial basıncı, sistemik vasküler rezistansı (SVR) ve ventriküler dolum basınçlarını düşürerek, arteriyel basıncı desteklemek için vazoaktif bir ilaç kullanma gereksinimi oluşturur [77]. Bu durum özellikle postoperatif kardiyak cerrahi hastalarında önemlidir. Kalp yetmezliği olan hastalar sağlıklı gönüllülere göre vazodilatasyonu daha iyi tolere etmektedirler [76]. Nadir vakalarda başağrısı, vertigo ve kızarıklık

görülürken; ilacın verildiği yerde irritasyon görülebilir [76]. Levosimendan alan tüm hastalar, ambulatuar elektrokardiyogram ile monitorize edilmelidir. Yüksek dozlarda kalp hızında artış görülmesine rağmen ventriküler aritmi insidansında ve laboratuvar testlerinde bozulma gözlenmez [76]. Levosimendan düzeltilmiş QT (QTc) aralığını kullanılan doz, uygulama süresi, hasta profili ile orantılı olarak uzatabilir. Önerilen dozlarda kullanılan levosimendan(12 µg/kg bolus dozun 10 dk içerisinde verilmesini takiben 0,05-0,2 µg/kg/dak infüzyon) QTc aralığını değiştirmez [50]. 6,5 ve 25 µg/kg dozlarda tek doz levosimendan uygulaması sonrası QTc aralığında uzama saptanmıştır [78].

2.3.1.3. Levosimendan farmakokinetiği

Levosimendanın farmakokinetik profili lineerdir; intravenöz infüzyon ya da tek doz uygulama sonrası ilacın plazma konsantrasyonu dozla orantılı olarak artar [59, 79]. Levosimendanın yarılanma ömrü yaklaşık 1 saattir [80]. Dokulara hızlı bir şekilde dağılır ve ilacın yaklaşık % 97-98'i başta albumin olmak üzere plazma proteinlerine bağlanır. Levosimendan barsakta OR 1855'e indirgenir; bu madde daha sonra asetile olarak OR 1896 olur. OR 1896'nın yarılanma ömrü yaklaşık 80 saat olup levosimendana göre daha uzundur. OR 1896 levosimendan ile benzer hemodinamik özelliklere sahip olup levosimendan infüzyonu sonrası uzayan etkiden sorumlu tutulmaktadır [60, 81]. Levosimendanın farmakokinetiği sağlıklı insanlarda ve hastalarda aynı olup; yaş, cinsiyet ve organ disfonksiyonundan etkilenmez [82]. Levosimendanın kleransı 296-368 mL/dakikadır [82]. Yaklaşık %70 oranında levosimendan ve metabolitlerinin % 30' u idrar ile, % 40'ı feçes ile atılır [82]. Levosimendanın kaptopril, β blokörler, felodipin, digoksin, varfarin, isosorbid mononitrat, karvedilol, etanol ve itrakonazol ile arasında önemli farmakokinetik reaksiyon meydana gelmez.

2.3.1.4. Kalp yetmezliğinde klinik etkileri

Levosimendan ile yapılan klinik çalışma sayısı artmaktadır. Çok merkezli, randomize, çift kör levosimendan ile dobutaminin karşılaştırıldığı çalışmada, düşük kardiyak debisi olan hastalara uygulanan levosimendanın dobutamine göre hemodinamik perfomansı daha iyi artırdığı gösterilmiştir. Bunun yanısıra levosimendan kullanılan grupta mortalite hızı dobutamin kullanılan gruba oranla daha düşük bulunmuştur. Levosimendan kullanılan grupta gözlenen yan etkiler dobutamin kullanılan gruba oranla daha düşüktür [83]. Akut miyokardiyal enfarkt sonrası gelişen sol ventrikül yetmezlikli hastalarda levosimendanın güvenilirliğini ve etkinliğini ölçmek için yapılan çalışmada (RUSSLAN) levosimendan etkili ve güvenilir bulunmuştur [84].

Kalsiyum duyarlaştırıcısı, inotropik ajan ve plasebonun düşük kardiyak debili hastalarda karşılaştırıldığı 600 hastalık çalışmada (CASINO) levosimendanın mortalitenin önlenmesinde dobutamine oranla daha etkili olduğu gösterilmiştir [85]. Aynı zamanda yapılan REVİVE I çalışmasında levosimendan kullanımının akut dekompanse kalp yetmezliğinde yoğun bakım ve hastanede kalış süresini kısalttığı bu sayede ekonomik getiri sağladığı gösterilmiştir [86].

2.3.1.5. Kardiyak cerrahide levosimendan kullanımı

Levosimendanın akut ve kronik kalp yetmezliğinde inotropik ilaç olarak başarılı kullanımı sonrasında özellikle düşük kardiyak debisi olan hastaların postoperatif döneminde kullanımı ile ilgili birçok insan çalışması yapılmıştır [62, 64]. Bu çalışmalardan gelen sonuçlar KPB sonrası oluşan düşük debi döneminde levosimendanın etkili ve efektif olduğu yönündedir. Düşük riskli kardiyak hastalarda yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada KPB den ayrılmadan 15

dk önce 18 ya da 36 $\mu\text{gr}/\text{kg}$ bolus dozun ardından 0,2-0,3 $\mu\text{gr}/\text{kg}/\text{dk}$ 6 saat süreyle verilen levosimendanın kardiyak performansı artırdığı gösterilmiştir [64]. Ejeksiyon fraksiyonu % 30'un üzerinde olan hastalara bypass grefti yerleştirildikten sonra 5 dk süreyle verilen 8 ya da 24 $\mu\text{gr}/\text{kg}$ dozdaki levosimendanın miyokardiyal oksijen kullanımını artırmadan hemodinamik parametrelerde iyileşme sağladığı gösterilmiştir [62].

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulu'nun HEK 07/88-19 sayılı etik kurul izni alındıktan sonra, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyovasküler Cerrahi Ameliyathanesi ve Yoğun Bakım Ünitesinde yapıldı.

1. HASTA GRUPLARI VE UYGULAMA

Preoperatif transtorasik ekokardiyografisinde ejeksiyon fraksiyonu (EF) % 40'ın altında olan ekstrakorporeal dolaşımdan (KPB) yararlanılarak elektif koroner arteriyel bypass grefti (KABG) yapılacak olan 20 hasta randomize olarak iki gruba ayrıldı.

Kontrol grubunda yer alan hastalara levosimendan volümü ile aynı dozda SF infüzyonu yapıldı. İhtiyaçları olmadıkça inotropik ilaç infüzyonu yapılmadı. Her iki grupta levosimendan dışında inotropik ilaç gereksinimi ortalama arter basıncı 60 mmHg'nin altında olan hastalar hipotansif olarak tanımlanarak öncelikle dopamin infüzyonu, 10 µgr/kg/dk dopamin dozu ile hemodinamik hedef elde edilemezse sırayla dobutamin ve epinefrin infüzyonu yapılarak sağlandı.

Levosimendan grubunda yer alan hastalara ameliyat başlangıcında 0,2 µgr/kg/dk levosimendan infüzyonu başlandı. Hipotansiyon oluşur ve verilen dopamin dozu ile düzeltilemez ise levosimendan dozu yarıya düşüldü. Standartlarımız çerçevesinde levosimendanın bolus dozu hipotansiyon ihtimalini artırdığından kullanılmadı. 24 saatlik toplam inotropik ilaç gereksinimi kayıt edildi.

Tüm hastalara preoperatif dönemde ve postoperatif 3. günde transtorasik ekokardiyografi ile ejeksiyon fraksiyonu bakıldı.

Tüm hastalar kardiyak tedavi amaçlı kullandıkları aspirin dışındaki ilaçları ameliyat sabahına kadar almaya devam ettiler. Aspirin kullanımı ameliyattan 5 gün öncesinde postoperatif kanama riski nedeniyle sonlandırıldı. Hastalara ameliyattan 30 dk önce premedikasyon amaçlı 5 mg diazepam oral tablet verildi.

Hastalara devamlı kardiyak debi ölçülebilen (Swan Ganz) rutin pulmoner arter kateteri takıldı. Anestezi induksiyonu 0,4 mg/kg etomidat, 0,1 mg/kg vekuronyum ve 0,1 mg/kg morfin; anestezi devamı %50-50 O₂-N₂O karışımı içerisinde % 2 konsantrasyonda sevofluran, vekuronyum ve morfin ile sağlandı. KPB sırasında anestezi %1 sevofluran ve midazolam ile sağlandı.

Çalışmaya alınan hastalar; 2 adet tecrübeli kardiyak anesteziistin katıldığı 3 adet deneyimli kardiyak cerrah tarafından aynı tip cerrahi prosedür kullanılarak opere edildi. KPB devresi modifiye kaplama sistemi ve fiber membranöz oksijenaratör içeren kapalı bir sistemdi. KPB sisteminin priming sıvısı 1500 ml ringer laktat ve 5000 U heparinden hazırlandı. Nonpulsatif KPB akımı 2,8 ml/m² ve ortalama perfüzyon basıncı 40-60 mmHg'da tutulacak şekilde sağlandı. KPB sırasında hastanın vücut ısısı 28 C^o'ye kadar düşürüldü. Hematokrit seviyesi %20-25 civarında tutuldu. Revaskülarizasyon aortik kross klemp konularak oluşturulurken 15 ml/kg anterograd/retrograd soğuk kan kardiyoplejisi ve beraberinde soğuk topikal saline ile kardiyak arrest oluşturuldu. Kan kardiyoplejisi 30 dk sonra tekrarlandı. Ameliyat sonunda hastanın vücudu 37 C^o'ye kadar ısıtıldı. KPB'den ayrıldıktan sonra heparin aktivitesi 4 mg/kg protamin ile nötralize edilirken aktive pıhtılaşma zamanınının 130 s'nin altında olması sağlandı. Tüm hastalara 2x10⁶ kallikrein inhibe edici ünite de aprotinin verildi.

Ameliyat bittikten sonra hasta Kalp-Damar Cerrahi yoğun bakım ünitesine çıkarıldı.

2. HEMODİNAMİK VERİLERİN ANALİZİ

Hemodinamik veriler (SKB, DKB, OKB, MPAP, CVP, PCW, SV ve SVI, SWL ve SWLI, SWR ve SWIR, PVR ve PVRI, SVR ve SVRI, CO ve CI) ameliyat başlamadan evvel, KPB'den ayrıldıktan 10 dk sonra, yoğun bakımdaki 1.saatte (post-op 1), 6.saatte (post-op 6), 24.saatte (post-op 24) ölçüldü. Kardiyak debi ölçümü termodilüsyon yöntemi kullanılarak (yapılan 3 ölçümün ortalaması alınarak) yapıldı.

3. TRANSFÜZYON PROTOKOLÜ

Hastanın hemoglobin değerleri 7-10gr/dl olacak şekilde kan transfüzyonu; protamin ile nötralizasyon sonrası devam eden kanama mevcut ise taze donmuş plazma infüzyonu yapıldı.

4. EKSTÜBASYON VE YOĞUN BAKIMDAN ÇIKIŞ PROTOKOLÜ

Ameliyat sonrası Kalp Damar Cerrahi Yoğun Bakım ünitesine çıkarılan hastalar 0,1 mg/kg tek doz midazolam ile sedatize edildi. Hemodinamik değerleri normal seyreden, vücut ısısı normale dönen ve 150 mL üzeri drenajı olmayan hastalar mekanik ventilasyondan ayrılmak için aday hale geldiler. Bu kriterleri sağlamayan hastalara bolus doz tekrarının ardından 0,05 mg/kg/saat midazolam infüzyonu beraberinde 0,05 mg/kg/saat morfin infüzyonu başlandı. Vücut ısısı 36 C°den yüksek, inotrop ilaç miktarı artırılmadan vücut oksijen üretimindeki artışı karşılayabilecek derecede stabil bir hemodinamisi olan, göğüs tüp drenajı 150 mL nin altında ve idrar çıkışı 0,5 mL/kg'dan fazla olan hastalardan SpO₂> 95 % ,

pH>7,3, PaCO₂<55 mmHg ve respiratuar hızı <30 kriterlerini sağlayanlar ekstübe edildiler.

Yoğun bakımdan ayrılma için hastaların stabil hemodinamisi olması, saatlik göğüs tüp drenajının <50 mL, ve saatlik idrar çıkışının > 0,5 mL, oksijen maskesi ile SpO₂'sinin >%90 olması gerekiyordu.

5. VERİLERİN TOPLANMASI VE ANALİZİ

Tüm veriler aynı kıdemli anestezi asistanı tarafından toplandı. Verileri toplayan anestezi asistanı inotropik tedavi uygulanım ve dozlarına müdahale etmedi. İzlenen parametreler;

1. Yaş, boy, kilo, kullandığı ilaçlar
2. Anestezi, ameliyat, aort klemp, KPB süresi
3. Greft sayısı
4. Toplam dopamin, dobutamin, epinefrin, levosimendan miktarı
5. Postoperatif kaçınıcı saatte ekstübe olduğu
6. Postoperatif yoğun bakım süresi
7. 24 saat sıvı gereksinimi
8. 24 saat drenaj miktarı
9. Ameliyat başlangıç, KPB çıkış, postoperatif 1.saat, postoperatif 6 saat, postoperatif 24 saat; nabız, kan basıncı (SKB, DKB, OKB), ortalama pulmoner arterial basınç (OPAP), santral venöz basınç (CVP), pulmoner kapiller kama basıncı (PCW), atım hacmi (SV), atım hacmi indeksi (SVI), sol ventrikül atım işi ve indeksi (SWL ve SWLI), sağ ventrikül stroke work ve indeksi (SWR ve SWIR), pulmoner vasküler rezistans ve indeksi (PVR ve

PVRI), sistemik vasküler rezistans ve indeksi (SVR ve SVRI), kardiyak debi ve indeksi (CO ve CI) değerleri.

10. Preoperatif ve postoperatif 3. gün transtorasik ekokardiyografi ile ölçülen ejeksiyon fraksiyonları (preop EF ve postop EF).

6. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Çalışma öncesinde SV post-operatif 24.saat değeri baz alınarak power analizi yapıldı. Saptanabilecek en düşük farklılık değeri olarak 7ml, alfa değeri 0.05, beta değeri ise 0.20 (power değeri 0.80) olarak kabul edildi ve grup başına düşen hasta sayısı 10 olarak hesaplandı. SV değerinin standart deviasyonu olarak ise Alvarez ve arkadaşlarının çalışması kaynak alındı [87]. Hastalar uygulanan tedaviye göre iki gruba ayrılarak değerlendirildi (levosimendan ve kontrol grubu şeklinde). İstatistiksel değerlendirme öncesinde sürekli değişkenlerin dağılımı Klomogorov-Smirov testi ve histogram elde edilmesi ile değerlendirildi, normal dağılımdan farklılık gösteren değişkenlerin analizinde non-parameterik (“Mann-Whitney U test”), normal dağılıma uyan değişkenlerde ise parametrik testler (“student’s t-test”) kullanıldı. Nominal değişkenlerin karşılaştırılmasında ise “Fisher’s exact test” kullanıldı. Normal dağılım gösteren ve göstermeyen değişkenlerin levosimendan ve kontrol gruplarının kendi içlerinde değerlendirilmesinde sırasıyla “paired-samples t-test” ve “wilcoxon signed rank test” kullanıldı. P değeri <0.05 olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel değerlendirmede “SPSS® 15 for Windows®” programı kullanıldı.

BULGULAR

1. DEMOGRAFİK BİLGİLER

Gruplar arasında yaş, ağırlık, boy, vücut kitle indeksi, anestezi, ameliyat, aortik klemp, KPB süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Tablo II: Demografik veriler ve hasta özellikleri. Veriler hasta sayısı ve ortalama \pm SD olarak gösterilmiştir.

	Levosimendan (n=9)	Kontrol (n=11)
Yaş	63,78 \pm 12,4	62,82 \pm 7,9
Boy	165,78 \pm 9,8	162,45 \pm 6,0
Kadın/Erkek	3/6	2/9
Kilo	76,56 \pm 9,0	74,82 \pm 10,7
Vücut-Kitle İndeksi	27,93 \pm 3,1	28,30 \pm 3,3
Ejeksiyon fraksiyonu	32,22 \pm 5,6	33,36 \pm 7,7
İlaç kullanımı		
Beta blokör	5	8
Ca ²⁺ kanal blokör	-	3
ACE inhibitörleri	3	5
Nitratlar	1	1
Diüretik	5	4
Digoksin	2	-
Asetilsalisilik asid	4	3
Anestezi süresi (dk)	330,00 \pm 75,0	270,00 \pm 98,2
Ameliyat süresi (dk)	294,44 \pm 68,6	235,45 \pm 101,0
Aortik klemp süresi (dk)	59,00 \pm 24,9	49,82 \pm 22,1
KPB süresi (dk)	81,22 \pm 25,8	81,45 \pm 36,5
Greft sayısı (tane)	4	3
Eksitus olan hasta sayısı	1	1

Levosimendan grubunda yer alan hastaların yaş ortalamaları 63,78 \pm 12,4, ağırlık ortalamaları 76,56 \pm 9,0 kg, boy ortalamaları 165,78 \pm 9,8 cm, BMI 27,93 \pm 3,1 kg/m² şeklindedir.

Levosimendan grubunda yer alan hastaların EF leri % $32,22 \pm 5,6$ iken; toplam anestezi süresi $330,00 \pm 75,0$ dk, ameliyat süresi $294,44 \pm 68,6$ dk, klemp süresi $59,00 \pm 24$ dk, KPB süresi $81,22 \pm 25,8$ dk'dır.

Kontrol grubunda yer alan hastaların yaş ortalamaları $62,82 \pm 7,9$, ağırlık ortalamaları $74,82 \pm 10,7$ kg, boy ortalamaları $162,45 \pm 6,0$ cm, BMI $28,30 \pm 3,3$ kg/m² şeklindedir.

Kontrol grubunda yer alan hastaların EF leri % $33,36 \pm 7,7$ iken; toplam anestezi süresi $270,00 \pm 98,2$ dk, ameliyat süresi $235,45 \pm 101,0$ dk, klemp süresi $49,82 \pm 22,1$ dk, KPB süresi $81,45 \pm 36,5$ dk'dır.

2. TOPLAM İNOTROPİK İLAÇ GEREKSİNİMİ

Tablo III: Eksitus olan hastalar çıkarıldıktan sonra toplam inotropik ilaç gereksinimleri

	Levosimendan (n=8)	Kontrol (n=10)	p değeri
Dopamin gereksinimi (μ gr/kg)	$10635,0 \pm 12242,9$	$9395,6 \pm 4305,8$	0,246
Dopamin süresi (dk)	$1560,0 \pm 913,9$	$2840,0 \pm 1502,1$	0,087
Dopamin gereksinimi olan hasta sayısı	4	9	0,097
Dobutamin gereksinimi (μ gr/kg)	.	.	.
Dobutamin süresi (dk)	.	.	.
Epinefrin gereksinimi (μ gr/kg)	.	.	.
Epinefrin süresi (dk)	.	.	.
Levosimendan gereksinimi (μ gr/kg)	$190,6 \pm 66,9$.	.
Levosimendan süresi (dk)	$1440,0 \pm 0$.	.

Levosimendan ve kontrol grupları arasında kullanılan dopamin miktarı ve kullanım süresi açısından fark yoktur ($p>0,05$).

Kontrol grubunda toplam dopamin gereksinimi $9395 \pm 4305,8 \mu\text{gr/kg}$ 'dır. Levosimendan grubunda toplam dopamin gereksinimi $10635 \pm 12242,9 \mu\text{gr/kg}$ 'dır.

Her iki grupta dobutamin ve epinefrin eksitus olan hastalar dışında kullanılmamıştır.

Levosimendan kullanım süresi protokol gereği sabittir. Levosimendan grubunda 24 saatlik levosimendan ihtiyacı $190,6 \pm 66,9 \mu\text{gr/kg}$ 'dır.

3. 24 SAATLİK DRENAJ, SIVI MİKTARI VE ENTÜBASYON, YOĞUN BAKIM SÜRELERİ

Tablo IV: Levosimendan ve kontrol gruplarında 24 saatlik toplam göğüs tüpü drenajı, verilen sıvı miktarı ve toplam entübasyon, yoğun bakım süreleri

	Levosimendan (n=9)	Kontrol (n=11)	p değeri
24 saat sıvı (mL/kg)	$117,5 \pm 10,4$	$112,5 \pm 9,8$	0,331
24 saat kanama (mL/kg)	$16,3 \pm 2,3$	$18,9 \pm 3,6$	0,087
Entübasyon süresi (saat)	$7,13 \pm 1,7$	$8,6 \pm 2,8$	0,333
Yoğun bakım süresi (gün)	$2,3 \pm 0,7$	$2,7 \pm 1,1$	0,407
Atriyal fibrilasyon (hasta sayısı)	2	3	0,604

Levosimendan grubunda 24 saatte verilen toplam sıvı miktarı $117,5 \pm 10,4$ mL/kg ve 24 saatteki göğüs tüpü drenej miktarı $16,3 \pm 2,3$ mL/kg'dır.

Kontrol grubunda 24 saatte verilen toplam sıvı miktarı $112,5 \pm 9,8$ mL/kg ve 24 saatteki göğüs tüpü drenaj miktarı $18,9 \pm 3,6$ mL/kg'dır.

Her iki grup arasında 24 saatte verilen toplam sıvı miktarı ve 24 saatteki göğüs tüpü drenaj miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p>0,05$).

Levosimendan grubunda entübasyon süresi $7,13 \pm 1,7$ saat ve yoğun bakımda kalış süresi $2,3 \pm 0,7$ gündür.

Kontrol grubunda entübasyon süresi $8,6 \pm 2,8$ saat ve yoğun bakımda kalış süresi $2,7 \pm 1,1$ gündür.

Levosimendan grubu ile kontrol grubu arasında entübasyon ve yoğun bakımda kalış süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p>0,05$).

Levosimendan ile kontrol grupları arasında hastalarda görülen atriyal fibrilasyon oranları arasında fark yoktur ($p>0,05$).

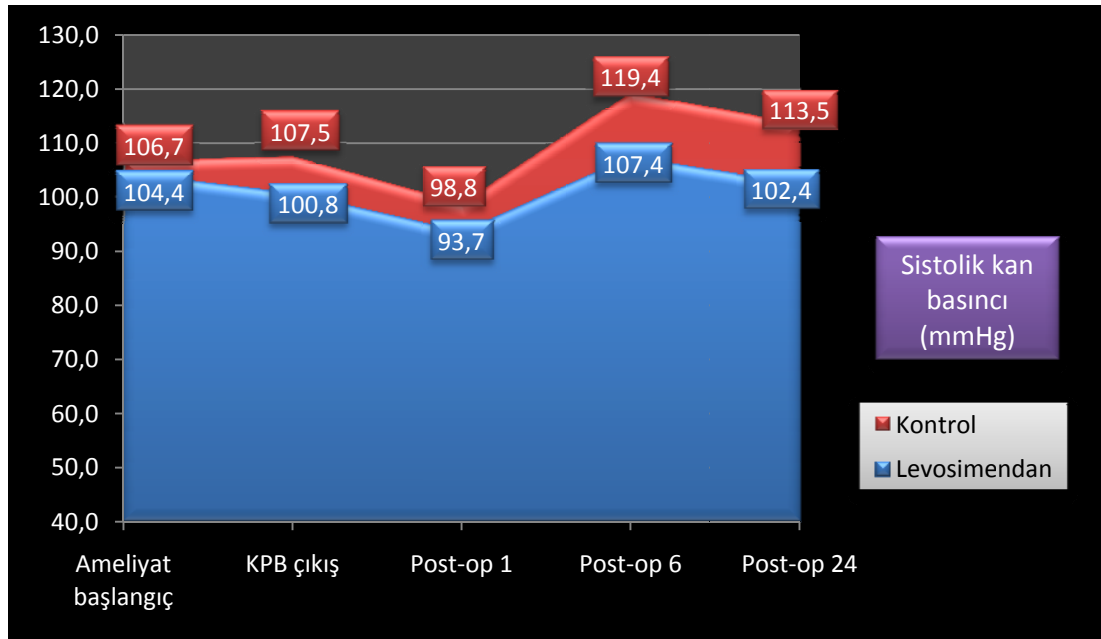
4. İNTRAOPERATİF VE POSTOPERATİF SİSTOLİK KAN BASINÇLARI

Tablo V: Levosimendan ve kontrol gruplarında intraoperatif ve postoperatif dönemde sistolik kan basıncı değerleri

SKB	Levosimendan (n=9)	Kontrol (n=11)	p-değeri
Ameliyat başlangıç	$104,4 \pm 14,8$	$106,7 \pm 12,6$	0,713
KPB çıkış	$100,8 \pm 13,5$	$107,5 \pm 15,4$	0,322
Post-op 1	$93,7 \pm 34,2$	$98,8 \pm 11,1$	0,790
Post-op 6	$107,4 \pm 18,2$	$119,4 \pm 26,1$	0,263
Post-op 24	$102,4 \pm 13,8$	$113,5 \pm 20,7$	0,189

Levosimendan grubu ve kontrol grubu arasında ameliyat başlangıç, KPB çıkış, post-op 1., postop 6. ve postop 24. saatlerde sistolik kan basınçları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p>0,05$).

Levosimendan grubu ile kontrol grubu kendi içinde ameliyat başlangıç değerleriyle diğer saatler karşılaştırıldığında SKB ler açısından farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).



Şekil 1: Levosimendan ve kontrol gruplarında intraoperatif ve postoperatif dönemde sistolik kan basıncı değerleri

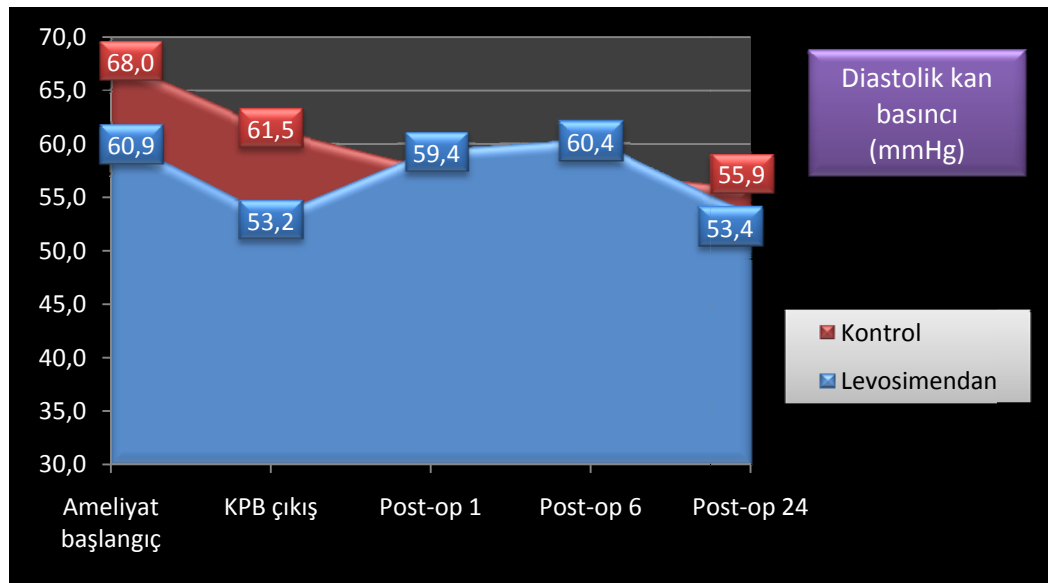
5. İNTRAOPERATİF VE POSTOPERATİF DİYASTOLİK KAN BASINÇLARI

Tablo VI: Levosimendan ve kontrol gruplarında intraoperatif ve postoperatif dönemde diyastolik kan basıncı değerleri

DKB (mmHg)	Levosimendan (n=9)	Kontrol (n=11)	p değeri
Ameliyat başlangıç	60,9 ± 7,4	68,0 ± 11,1	0,116
KPB çıkış	53,2 ± 6,2	61,5 ± 12,2	0,086
Post-op 1	59,4 ± 6,3	57,7 ± 5,4	0,523
Post-op 6	60,4 ± 10,8	57,4 ± 12,1	0,560
Post-op 24	53,4 ± 9,0	55,9 ± 8,7	0,647

Levosimendan grubu ve kontrol grubu arasında ameliyat başlangıç, KPB çıkış, post-op 1., postop 6. ve postop 24. saatlerde diyastolik kan basınçları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p>0,05$).

Kontrol grubu post-op 1. ve post-op 24. saat DKB değerleri başlangıç DKB değerlerinden istatistiksel anlamlı fark oluşturacak derecede küçüktür ($p<0,05$).



Şekil 2: Levosimendan ve kontrol gruplarında intraoperatif ve postoperatif dönemde diyastolik kan basıncı değerleri

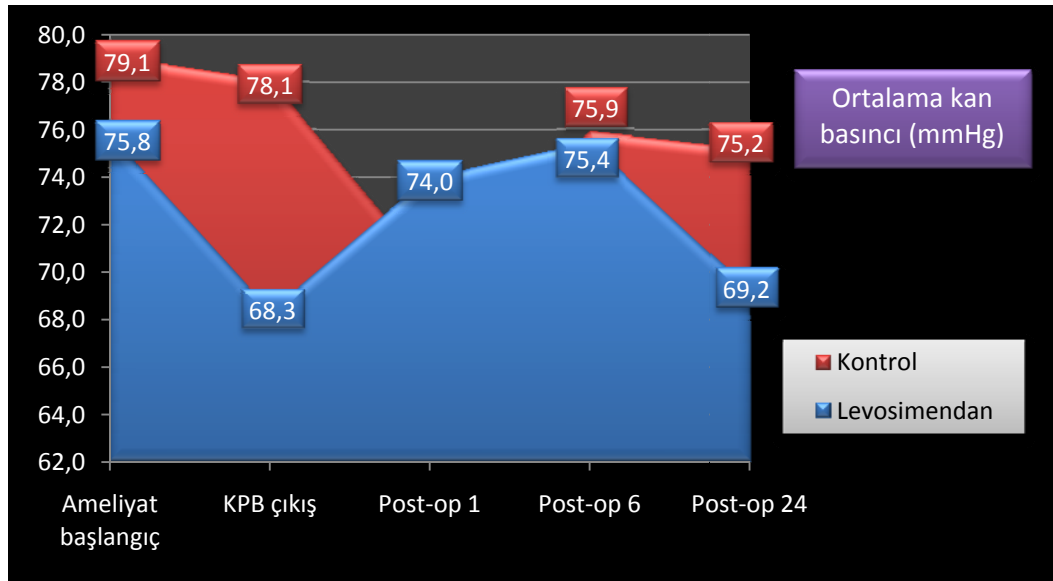
6. İNTRAOPERATİF VE POSTOPERATİF ORTALAMA KAN BASINÇLARI

Tablo VII: Levosimendan ve kontrol gruplarında intraoperatif ve postoperatif dönemde ortalama kan basıncı değerleri

OKB (mmHg)	Levosimendan (n=9)	Kontrol (n=11)	p değeri
Ameliyat başlangıç	75,8 ± 10,4	79,1 ± 9,3	0,462
KPB çıkış	68,3 ± 6,6	78,1 ± 10,4	0,026
Post-op 1	74,0 ± 8,8	70,1 ± 10,9	0,398
Post-op 6	75,4 ± 12,7	75,9 ± 15,3	0,943
Post-op 24	69,2 ± 10,7	75,2 ± 11,3	0,208

Levosimendan grubunda ortalama kan basıncı KPB çıkış değerleri kontrol grubu aynı saat değerleri ile karşılaştırıldığında, istatistiksel anlamlı fark oluşturacak kadar düşüktür ($p < 0,05$).

Levosimendan ve kontrol gruplarında ortalama kan basıncı ameliyat başlangıç değerleriyle, post-op 1., 6. ve 24. saatlerdeki değerler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemektedir ($p > 0,05$).



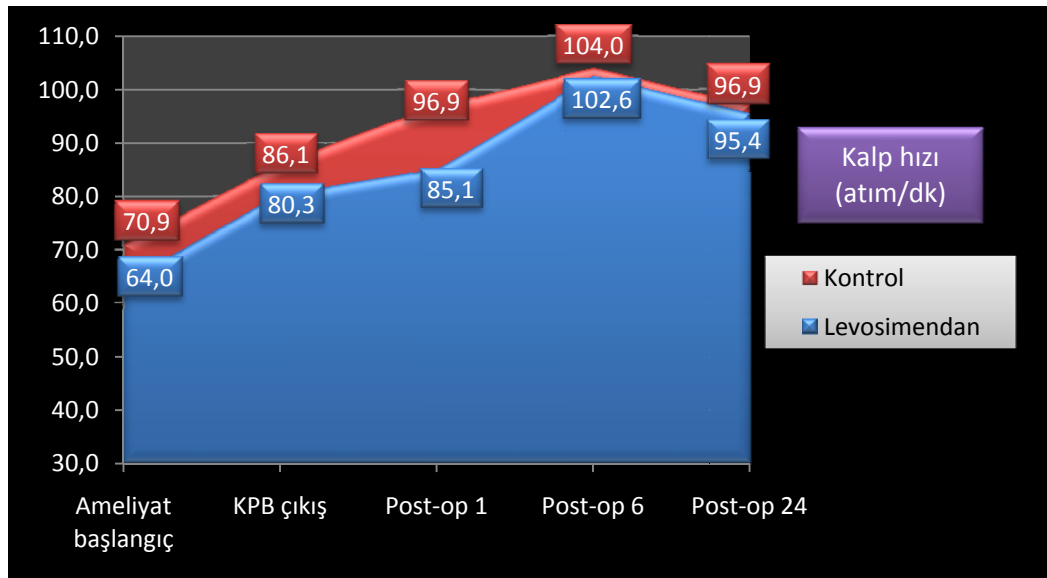
Şekil 3: Levosimendan ve kontrol gruplarında intraoperatif ve postoperatif dönemde ortalama kan basıncı değerleri

7. İNTRAOPERATİF VE POSTOPERATİF KALP HIZLARI

Tablo VIII: Levosimendan ve kontrol gruplarında intraoperatif ve postoperatif dönemde kalp hızı değerleri

KH (atım/dk)	Levosimendan (n=9)	Kontrol (n=11)	p değeri
Ameliyat başlangıç	64,0 ± 10,7	70,9 ± 10,2	0,157
KPB çıkış	80,3 ± 14,8	86,1 ± 15,6	0,412
Post-op 1	85,1 ± 10,5	96,9 ± 17,4	0,092
Post-op 6	102,6 ± 15,6	104,0 ± 12,1	0,818
Post-op 24	95,4 ± 12,1	96,9 ± 8,2	0,751

Levosimendan ve kontrol grupları kalp hızları ameliyat başlangıç, KPB çıkış, post-op 1., 6. ve 24. saat değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemektedir ($p>0,05$).



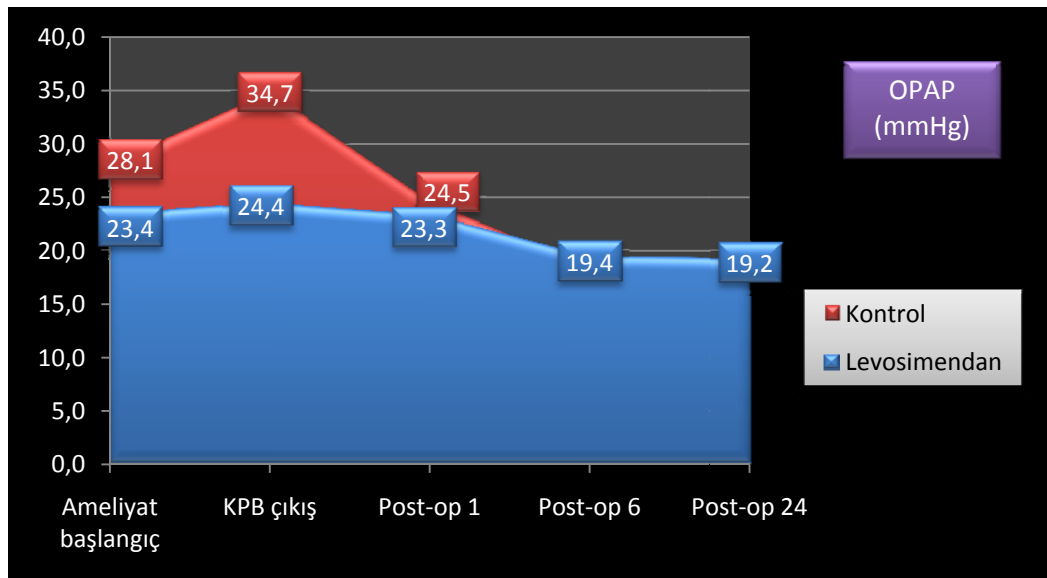
Şekil 4: Levosimendan ve kontrol gruplarında intraoperatif ve postoperatif dönemde kalp hızı değerleri.

8. İNTRAOPERATİF VE POSTOPERATİF ORTALAMA PULMONER ARTER BASINÇLARI

Tablo IX: Levosimendan ve kontrol gruplarında intraoperatif ve postoperatif dönemde ortalama pulmoner arter basıncı değerleri

OPAP (mmHg)	Levosimendan (n=9)	Kontrol (n=11)	p değeri
Ameliyat başlangıç	23,4 ± 3,0	28,1 ± 9,1	0,126
KPB çıkış	24,4 ± 7,0	34,7 ± 12,1	0,052
Post-op 1	23,3 ± 8,3	24,5 ± 5,4	0,698
Post-op 6	19,4 ± 3,7	18,3 ± 6,4	0,632
Post-op 24	19,2 ± 4,6	17,3 ± 5,5	0,407

Levosimendan grubu ve kontrol grubu arasında ortalama pulmoner arter basınçları açısından ölçüm yapılan tüm saatlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 5: Levosimendan ve kontrol gruplarında intraoperatif ve postoperatif dönemde ortalama pulmoner arter basıncı değerleri

Tablo X: Levosimendan ve kontrol gruplarının ilk ölçüme göre KH, OKB, OPAP değerlerinin karşılaştırılması

	Ameliyat başlangıç	KPB çıkış	Post-op 1	Post-op 6	Post-op 24
KH					
Levosimendan	64,0	*80,3	*85,1	*102,6	*95,4
Kontrol	70,9	*86,1	*96,9	*104,0	*96,9
OKB					
Levosimendan	75,8	*68,3	74,0	75,4	69,2
Kontrol	79,1	78,1	70,1	75,9	75,2
OPAP					
Levosimendan	23,4	24,4	23,3	*19,4	19,2
Kontrol	28,1	34,7	24,5	*18,3	*17,3

* Ameliyat başlangıç değerine göre karşılaştırıldığında anlamlı fark mevcut (p<0.05)

9. İNTRAOPERATİF VE POSTOPERATİF ATIM HACMİ İNDEKSLERİ

Tablo XI: Levosimendan ve kontrol gruplarında intraoperatif ve postoperatif dönemde atım hacmi indeksi değerleri

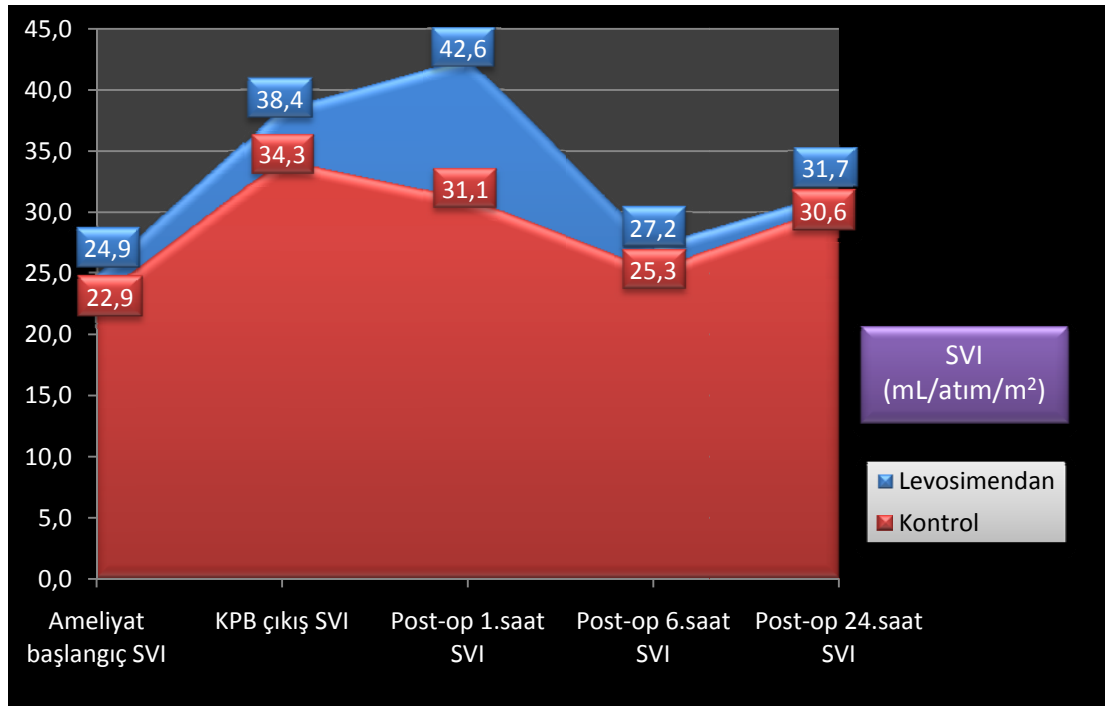
SVI (mL/atım/m ²)	Levosimendan (n=9)	Kontrol (n=11)	p değeri
Ameliyat başlangıç SVI	24,9 ± 9,8	22,9 ± 5,6	0,578
KPB çıkış SVI	38,4 ± 10,6	34,3 ± 8,1	0,333
Post-op 1.saat SVI	42,6 ± 12,9	31,1 ± 9,7	0,036
Post-op 6.saat SVI	27,2 ± 12,9	25,3 ± 4,7	0,647
Post-op 24.saat SVI	31,7 ± 7,1	30,6 ± 6,9	0,747

Levosimendan grubu postop 1. saat SVI değerleri kontrol grubu postop 1. saat SVI değerleriyle karşılaştırıldığında, istatistiksel fark oluşturacak derecede yüksektir (p<0,05).

Levosimendan grubu ve kontrol grubu arasında SVI ameliyat başlangıç, KPB çıkış, post-op 6.ve 24. saat değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemektedir ($p>0,05$).

Levosimendan grubu KPB çıkış, postop 1. ve 24. Saat SVI değerleri ameliyat başlangıç SVI değerleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel farklılık oluşturacak derecede yüksektir ($p<0,05$).

Kontrol grubu KPB çıkış, postop 1. ve 24. saat SVI değerleri ameliyat başlangıç SVI değerleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel farklılık oluşturacak derecede yüksektir ($p<0,05$).



Şekil 6: Levosimendan ve kontrol gruplarında intraoperatif ve postoperatif dönemde atım hacmi indeksi değerleri

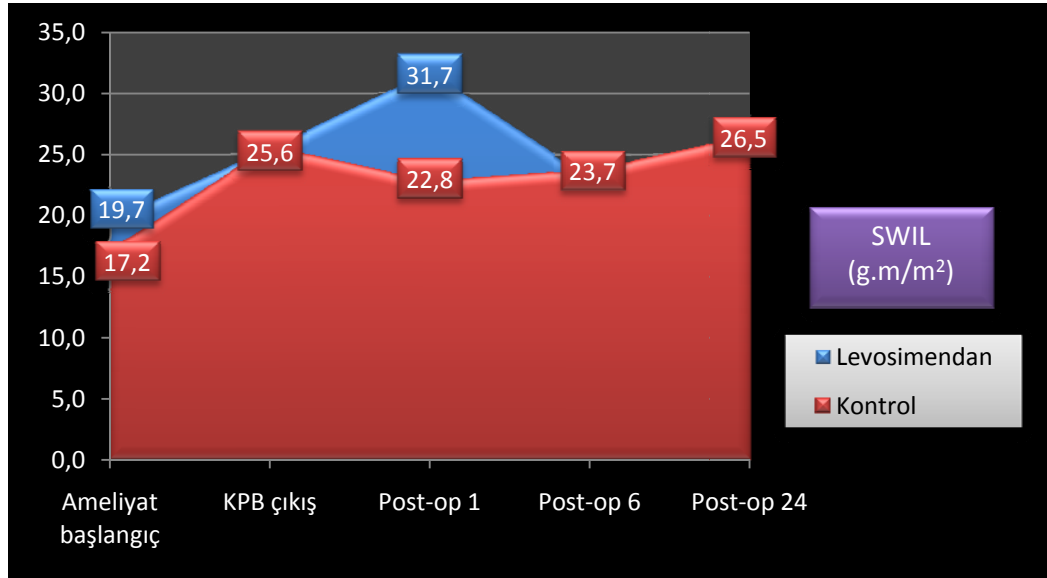
10. İNTRAOPERATİF VE POSTOPERATİF SOL VENTRİKÜL ATIM İŞİ İNDEKSLERİ (SWIL)

Tablo XII: Levosimendan ve kontrol gruplarında intraoperatif ve postoperatif dönemde SWIL değerleri

SWIL (g.m/m ²)	Levosimendan (n=9)	Kontrol (n=11)	p değeri
Ameliyat başlangıç	19,7 ± 6,7	17,2 ± 6,4	0,407
KPB çıkış	25,4 ± 6,9	25,6 ± 10,0	0,849
Post-op 1	31,7 ± 10,4	22,8 ± 8,4	0,048
Post-op 6	23,0 ± 11,7	23,7 ± 11,7	0,848
Post-op 24	26,4 ± 10,7	26,5 ± 7,8	0,981

Levosimendan grubu post-op 1.saat SWIL değerleri kontrol grubu aynı saat SWIL değerleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark oluşturacak derecede yüksektir (p<0,05).

Levosimendan grubu ve salin grubu arasında ameliyat başlangıç, KPB çıkış, post-op 6., 24. saat SWIL ler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemektedir (p>0,05).



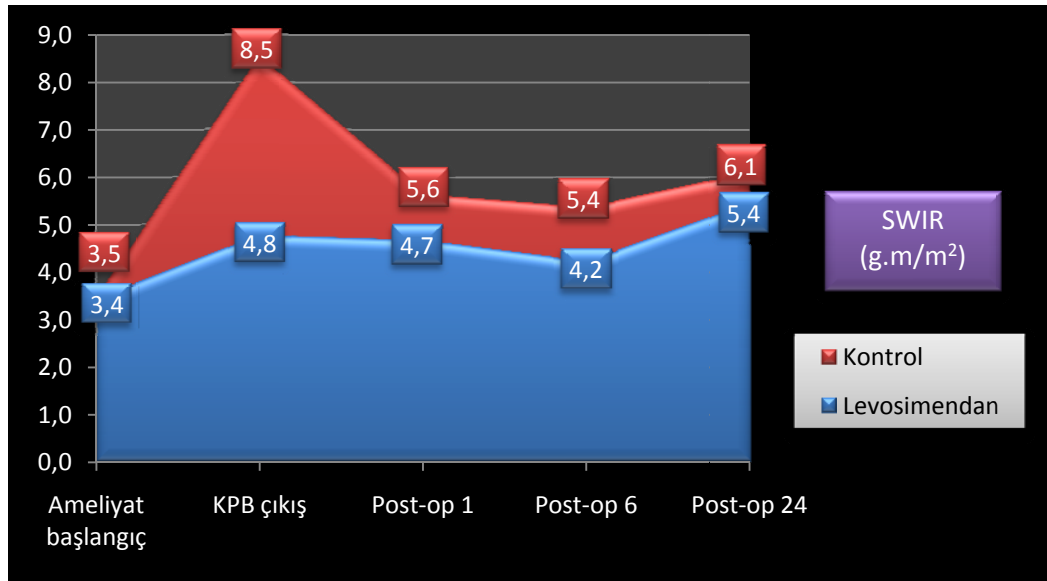
Şekil 7: Levosimendan ve kontrol gruplarında intraoperatif ve postoperatif dönemde SWIL değerleri

11. İNTRAOPERATİF VE POSTOPERATİF SAĞ VENTRİKÜL ATIM İŞİ İNDEKSLERİ (SWIR)

Tablo XIII: Levosimendan ve kontrol gruplarında intraoperatif ve postoperatif dönemde SWIR değerleri

SWIR (g.m/m ²)	Levosimendan (n=9)	Kontrol (n=11)	p değeri
Ameliyat başlangıç	3,4 ± 2,0	3,5 ± 2,2	0,876
KPB çıkış	4,8 ± 1,1	8,5 ± 5,7	0,179
Post-op 1	4,7 ± 4,5	5,6 ± 6,8	0,969
Post-op 6	4,2 ± 1,6	5,4 ± 6,5	0,640
Post-op 24	5,4 ± 2,7	6,1 ± 5,2	0,637

Levosimendan grubu ve kontrol grubu arasında ameliyat başlangıç, KPB çıkış, post-op 1., 6., 24. saat SWIR değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemektedir ($p>0,05$).



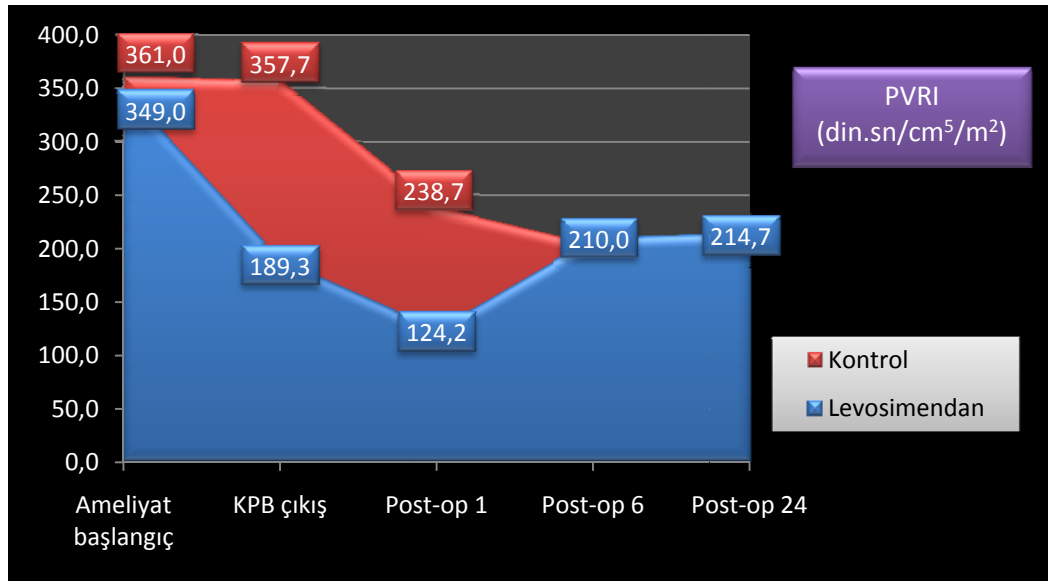
Şekil 8: Levosimendan ve kontrol gruplarında intraoperatif ve postoperatif dönemde SWIR değerleri

12. İNTRAOPERATİF VE POSTOPERATİF PULMONER VASKÜLER REZİSTANS İNDEKSLERİ (PVRI)

Tablo XIV: Levosimendan ve kontrol gruplarında intraoperatif ve postoperatif dönemde PVRI değerleri

PVRI (din.sn/cm ⁵ /m ²)	Levosimendan (n=9)	Kontrol (n=11)	p değeri
Ameliyat başlangıç	349,0 ± 133,7	361,0 ± 269,4	0,676
KPB çıkış	189,3 ± 112,1	357,7 ± 265,3	0,102
Post-op 1	124,2 ± 66,1	238,7 ± 151,7	0,063
Post-op 6	210,0 ± 100,8	204,0 ± 140,0	0,916
Post-op 24	214,7 ± 112,3	191,6 ± 63,0	0,909

Levosimendan grubu ve kontrol grubu ameliyat başlangıç, KPB çıkış, post-op 1., 6., 24. saat PVRI değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemektedir ($p>0,05$).



Şekil 9: Levosimendan ve kontrol gruplarında intraoperatif ve postoperatif dönemde PVRI değerleri

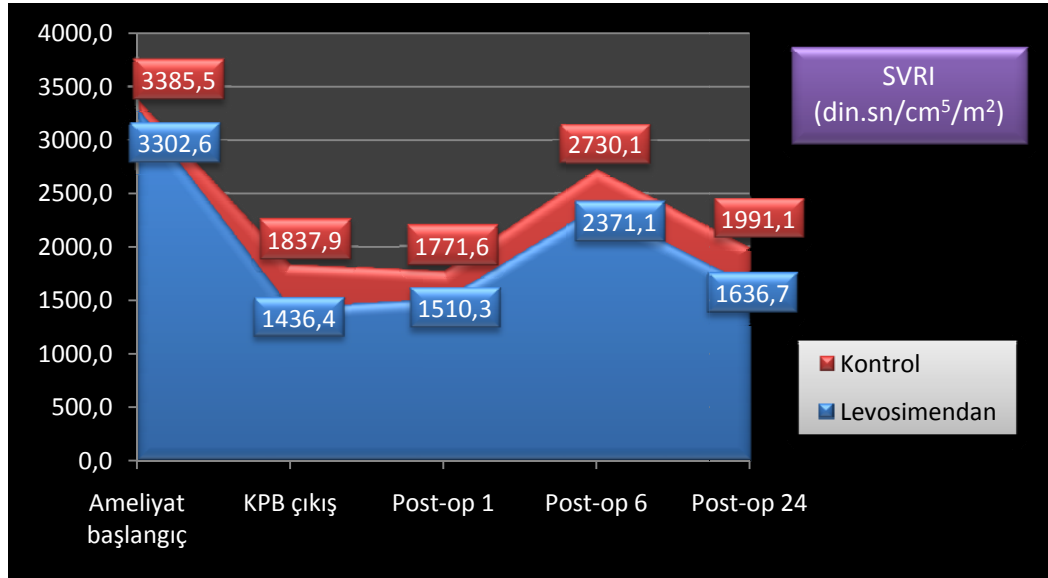
13. İNTRAOPERATİF VE POSTOPERATİF SİSTEMİK VASKÜLER REZİSTANS İNDEKSLERİ (SVRI)

SVRI (din.sn/cm ⁵ /m ²)	Levosimendan (n=9)	Kontrol (n=11)	p değeri
Ameliyat başlangıç	3302,6 ± 1141,6	3385,5 ± 1397,6	0,888
KPB çıkış	1436,4 ± 482,5	1837,9 ± 314,3	0,038
Post-op 1	1510,3 ± 425,3	1771,6 ± 361,6	0,155
Post-op 6	2371,1 ± 981,6	2730,1 ± 1376,5	0,569
Post-op 24	1636,7 ± 349,7	1991,1 ± 771,2	0,196

Tablo XV: Levosimendan ve kontrol gruplarında intraoperatif ve postoperatif dönemde SVRI değerleri

Levosimendan grubu KPB çıkış SVRI değerleri kontrol grubu aynı saat değerleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark oluşturacak derecede ($p < 0,05$).

Levosimendan grubu ve kontrol grubu ameliyat başlangıç, KPB çıkış, post-op 1., 6., 24. saat SVRI değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemektedir ($p>0,05$).



Şekil 10: Levosimendan ve kontrol gruplarında intraoperatif ve postoperatif dönemde SVRI değerleri

14. İNTRAOPERATİF VE POSTOPERATİF KARDİYAK DEBİ (CO)

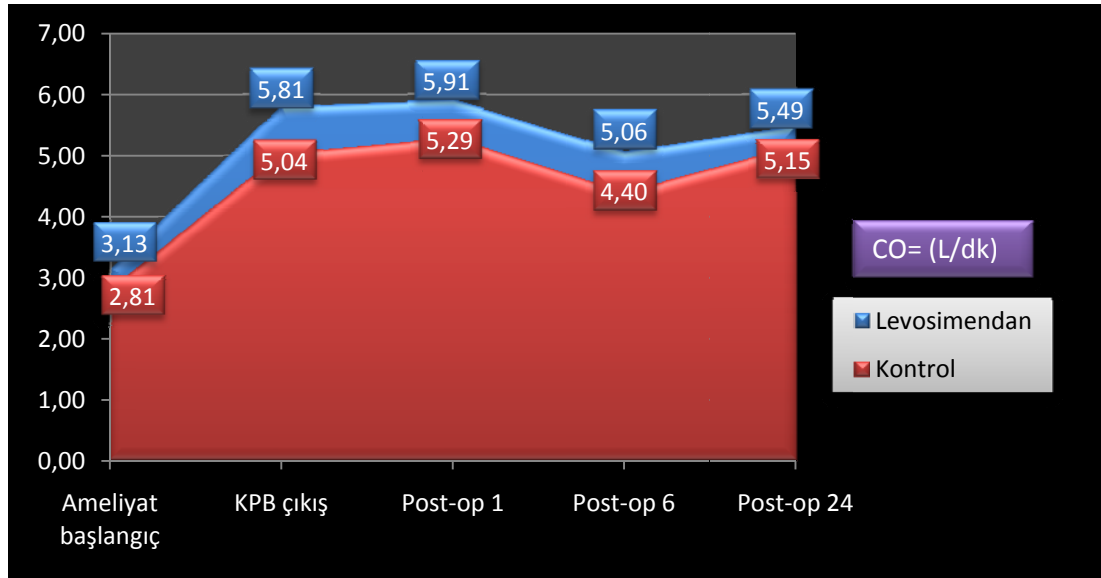
Tablo XVI: Levosimendan ve kontrol gruplarında intraoperatif ve postoperatif dönemde CO değerleri

CO (L/dk)	Levosimendan (n=9)	Kontrol (n=11)	p değeri
Ameliyat başlangıç	3,13 ± 1,03	2,81 ± 0,59	0,388
KPB çıkış	5,81 ± 1,53	5,04 ± 1,33	0,036
Post-op 1	5,91 ± 1,36	5,29 ± 2,14	0,094
Post-op 6	5,06 ± 1,82	4,40 ± 1,18	0,344
Post-op 24	5,49 ± 0,91	5,15 ± 1,04	0,459

Levosimendan grubu ameliyat başlangıç, KPB çıkış CO değerleri kontrol grubu aynı saat değerleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark oluşturacak derecede yüksektir ($p<0,05$).

Levosimendan grubu ve kontrol grubu ameliyat başlangıç, post-op 1., 6., 24. saat CO değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemektedir ($p>0,05$).

Levosimendan ve salin grupları kendi içinde tüm saatlerdeki CO değerleri ameliyat başlangıç CO değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark oluşturacak derecede yüksektir ($p<0,05$).



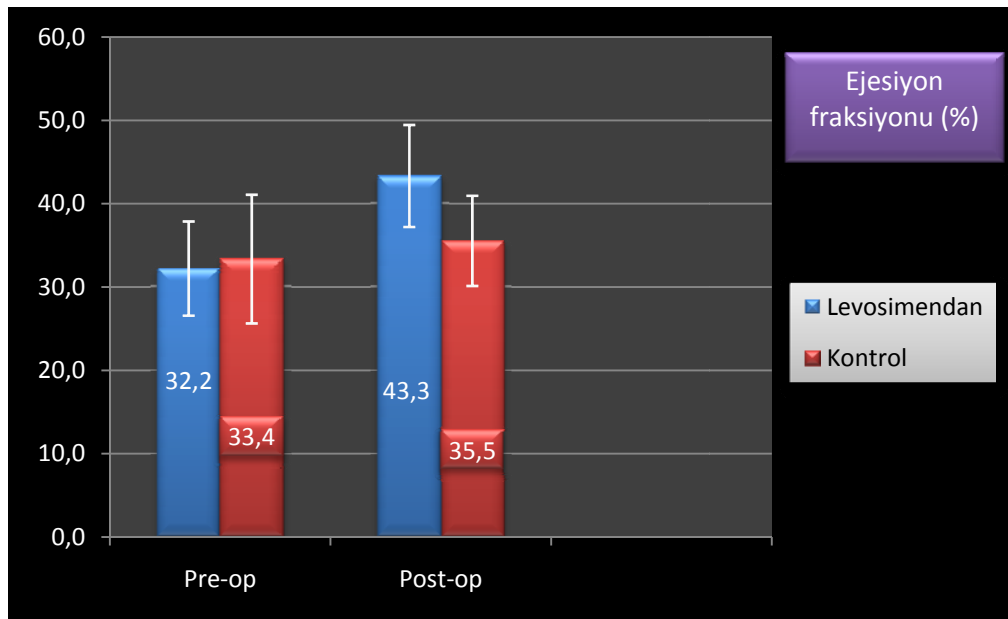
Şekil 11: Levosimendan ve kontrol gruplarında intraoperatif ve postoperatif dönemde CO değerleri

15. İNTRAOPERATİF VE POSTOPERATİF EJEKSİYON FRAKSİYONLARI (EF)

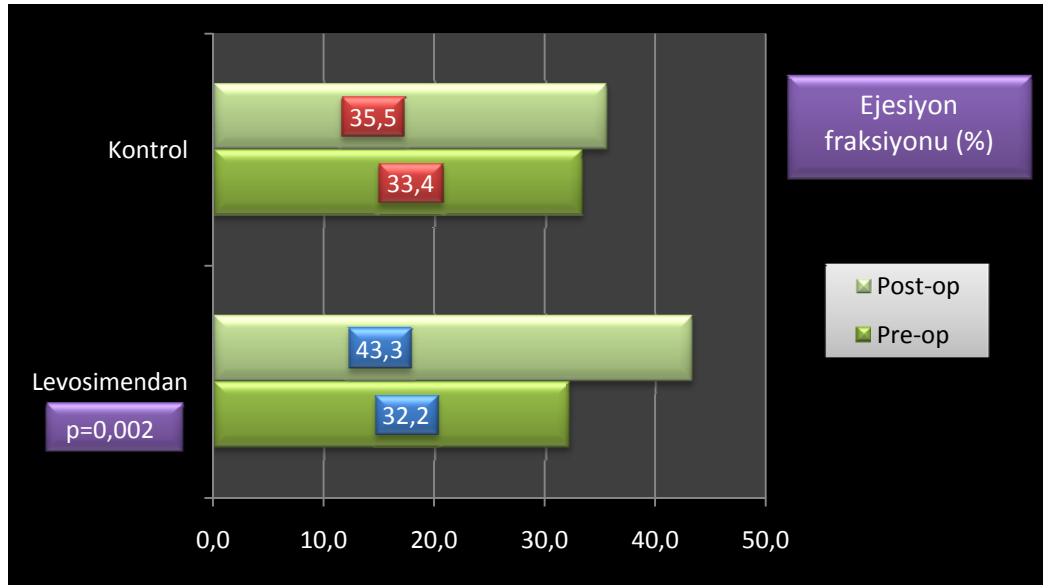
Tablo XVII: Levosimendan ve kontrol gruplarında intraoperatif ve postoperatif dönemde EF değerleri

EF (%)	Levosimendan (n=9)	Kontrol (n=11)	p değeri
Pre-op	32,2 ± 5,7	33,4 ± 7,7	0,511
Post-op	43,3 ± 6,1	35,5 ± 5,4	0,007

Levosimendan grubu postoperatif EF değerleri kontrol grubu postoperatif EF değerleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark oluşturacak derecede yüksektir ($p < 0,05$).



Şekil 12: Levosimendan ve kontrol gruplarında intraoperatif ve postoperatif dönemde EF değerleri



Şekil 13: Preoperatif ve postoperatif EF değerlerinin grup içi değerlendirilmesi

Levosimendan grubu postoperatif EF değerleri preoperatif EF değerleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark oluşturacak derecede yüksektir ($p<0,05$).

TARTIŞMA

Kardiyak cerrahi sonrası değişen derecelerde miyokardiyal sersemleme mevcut kalp koruyucu tekniklere rağmen gözlenmektedir. Bu durum sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda daha fazla olmak üzere geçici bir miyokardiyal disfonksiyona yol açmakta ve cerrahi sonrası inotropik ilaç gereksinimine neden olmaktadır [88, 89]. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu % 46 nın altında olan hastalarda cerrahi sonrası %71-100 oranında inotrop gereksinimi Royster ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gözlenmiştir [90]. Bizim çalışmamızda KPB'dan ayrılma sürecinde bir kısım hastaya levosimendan verilmiş fakat levosimendan verilen grup ile salin verilen grup arasında toplam levosimendan dışı inotrop miktarlarında farklılık bulunmamıştır. Bunun yanısıra kontrol grubunda 1 hastanın KPB'den ayrılma sırasında intraaortik balona gereksinimi olmuştur. Levosimendanın kullanılan diğer klasik inotropik ilaçlardan belki de en büyük farkı sistolik fonksiyonları miyokardiyal oksijen gereksinimini artırmadan yükseltmesidir. Ukkonen ve arkadaşları [91] tarafından yapılan 16 sağlıklı genç erkek hastada levosimendan ve dobutaminin her kalp atımında miyokardiyal oksijen ihtiyacını ne kadar artırdığının araştırıldığı çalışmada; levosimendanın miyokardiyal oksijen ihtiyacını değiştirmediği, dobutaminin ise artırdiğı bulunmuştur. Siklik adenosin monofosfat miktarının dolayısıyla hücre içi kalsiyum miktarının artması ile miyokardiyal kontraktileti ve oksijen kullanımını artıran dopaminin her iki grupta eşit miktarlarda kullanılmıştır. Bu nedenle levosimendanın bir avantaj olarak gösterilen intraselüler Ca^{2+} miktarını ve oksijen kullanımını artırmadan yaptığı kardiyak kontraktilete artırımının levosimendan verilen hasta grubu üzerinde pozitif etkileri görülmesi beklenemez [92]. Fakat düşük EF'li hastalarda %70-100 civarında

seyreden inotrop ihtiyacının [90] levosimendan grubunda % 56 lara gerilemesinden levosimendanın deneysel modellerde açıklanan kardiyoprotektif etkisi sorumlu tutulabilir [69, 93].

De Hert ve arkadaşlarının [94] yaptığı çalışmada kardiyak cerrahi geçiren, levosimendan verilen düşük ejeksiyon fraksiyonuna sahip hasta grubunun atım hacmi indeksleri, almayan gruba oranla zaman içerisinde artarken; aynı şekilde Slawsky ve arkadaşlarının [51] yaptığı çalışmada ileri derecede kalp yetmezliği olan hastalara verilen levosimendan atım hacmini saatler içerisinde artırmıştır. Fakat çalışmamızda levosimendan alan grupta atım hacmi postoperatif 1. saatte her iki grup arasında fark yaratacak derecede artmış, daha sonra kontrol grubuna oranla yüksek seviyelerde seyretmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmamıştır. Postoperatif ilerleyen zamanlarda SVI da izlenen düşmenin KPB'den ayrılmaya göre artan kalp hızından kaynaklandığı düşünülmektedir.

RUSSLAN çalışması, akut miyokardiyal infarktüs nedeniyle sol ventrikül yetmezliği oluşan hastalara değişik dozlarda levosimendan ve plasebonun verildiği, hasta sayısı fazla olan çalışmalardan biri olması nedeniyle önemli bir araştırmadır [84]. Bu hastalara verilen tüm levosimendan dozlarında kalp hızında artış gözlenmesine karşın çalışmamızda kontrol grubunda kalp hızları levosimendan grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmasa da yüksek seyretmiştir. Fakat klinik kullanımda önerilen levosimendan dozlarında (0,05-0,2 µgr/kg) düşük ejeksiyon fraksiyonu olan hastalarda kalp hızında önemli bir yükselme gözlenmediği belirtilmiştir [50]. Biz kalp hızında istatistiksel olarak bir anlam yaratmasa da kontrol grubundaki bu yüksekliği verilen inotropik ilacın etkisi olarak düşünmekteyiz. Kullanılan total dopamin dozu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık

yaratmasa da kontrol grubunda % 90 hastada, levosimendan grubunda % 56 hastada dopamin kullanılmıştır. Çalışmamızda levosimendan 0,2 µgr/kg veya 0,1 µgr/kg dozunda kullanıldığı için taşıkardi oluşmadığı düşünülmektedir.

İlaç KPB sırasında kesilmeyerek KPB'den ayrılma öncesi tüm vücuda dağılması ve efektif konsantrasyonu elde etmesi hedeflendi. Bu nedenle KPB'den ayrılma esnasında hiçbir levosimendan grubu hastası intraaortik balon pompasına gereksinim duymadı. Yapılan birçok çalışmada da aotik klemp kalktıktan hemen sonra ya da KPB'den ayrılmadan dakikalar önce levosimendan verilerek yeterli dağılım hacmine ulaşması sağlanmaktadır [94, 95].

OR-1896 levosimendanın klinik olarak önemli bir metaboliti olup kalsiyum duyarlaştırıcı ve PDE-III inhibe edici özelliklere sahiptir. Ayrıca, levosimendan benzeri inotropik özellikler taşır [96]. OR-1896 maksimum plazma konsantrasyonuna 24 saatlik infüzyon kesildikten yaklaşık 2 gün sonra ulaşır ve ilaç kesildikten sonra görülen hemodinamik etkiden sorumludur [59, 60]. Çalışmamızda postoperatif 3. günde yapılan transtorasik ekokardiyografideki ejeksiyon fraksiyonu artışının da sebebinin bu metabolit olduğu düşünülmektedir.

Levosimendan ile karşılaştırmada diğer çalışmaların kontrol gruplarında dobutamin kullanılmaktadır. LIDO çalışması çok merkezli, randomize, çift kör bir çalışma olup; düşük kardiyak debisi olan hastalarda dobutamin ile levosimendanın etkilerini incelemektedir. Levosimendan alan hasta grubunda hemodinamik performans dobutamin grubuna göre daha iyi; mortalite hızı ise daha düşüktür [83]. CASINO çalışması düşük kardiyak debisi olan hastalarda dobutamin ve levosimendanın karşılaştırıldığı; levosimendan grubunda hemodinamik iyileşmenin gözlemlendiği bir çalışmadır [85]. Çalışmamız, levosimendan araştırmalarında dopamin

kullanılan ilk çalışma olması nedeniyle diğerlerinden farklı bir yere sahiptir. Kliniğimizde kardiyovasküler cerrahi anestezisinde koroner arter bypass greftlerinde spazmı engellemek amaçlı ortalama arter basıncı 60 mmHg nin üzerinde tutulmaya çalışılmakta bu nedenle özellikle KPB çıkışı istenen hemodinamik profil yakalanamazsa öncelikle dopamin olmak üzere dobutamin ve epinefrin tercih edilmektedir. Dobutamin β_2 mimetik etkisi nedeniyle sebep olabileceği muhtemel vazodilatasyon öncelikle düşünülerek; düşük kardiyak debi sendromu ve KPB'den ayrılmada dopaminin ardından ikinci tercih inotropik ilaç olarak kullanılmaktadır. Fakat 10 $\mu\text{gr}/\text{kg}$ üzerindeki dozlarda α mimetik etkinin artması sonucunda splanknik perfüzyonu bozduğu ve pulmoner vasküler rezistansta artışa neden olduğundan tercih edilmemektedir [97].

Levosimendan klasik inotropalarda görülen aritmi ve kardiyotoksisite insidansını hücre içi kalsiyum konsantrasyonunda neden olmadığı için verilen klinik dozlarda artırmaz. Fakat bilinmesi gerekir ki; levosimendan hücre potasyum akımlarını değiştirdiği ve PDE III enzimini in vitro inhibe ettiği için doz bağımlı olarak proaritmojen olabilir [82]. 2-4 mg bolus dozun ardından verilen 0,6 $\mu\text{gr}/\text{kg}/\text{dk}$ levosimendanın ventriküler ekstrasistolleri plasebo ile karşılaştırıldığında artırdığı yapılan iki önemli doz ayarlama çalışmasında görülmüştür [50, 77]. Öte yandan KABG yapılacak hastalara 0,4 $\mu\text{gr}/\text{kg}/\text{dk}$ nin altında verilen levosimendan dozlarında plasebo ile karşılaştırıldığında ventriküler ekstrasistol görülme oranı azalmıştır [62]. Levosimendan kullanımı yine doz bağımlı olarak QT aralığının artmasına neden olur [78]. On çalışmanın havuz analizi yapıldığında levosimendanın 0,05-0,2 $\mu\text{gr}/\text{kg}/\text{dk}$ dozlarda kullanımı sonucunda ventriküler ektopik atım görülme olasılığının azaldığı görüşüne varılmıştır [98]. Klinik çalışmalarda levosimendan kullanımı ile bildirilen

izole aritmiler nedeniyle, bu ilacın kullanımı sırasında elektrokardiyografik monitorizasyonu, en azından ilaç hakkında daha fazla bilgi edininceye kadar zorunlu kılmaktadır [82]. Bizim çalışmamızda 9 levosimendan grubu hastasının 2 sinde, 11 salin grubu hastasının 3 ünde atriyal fibrilasyon görülmüş fakat; farklı bir aritmiye ya da QT aralığının uzamasına rastlanmamıştır. Her iki grupta da atriyal fibrilasyonlarda kardiyoversiyona ihtiyaç duyulmamış ortalama 6 saat içerisinde normal sinüs ritmi gözlenmiştir. İki grup arasında aritmi insidansı açısından fark bulunmazken hasta sayısının az alması bu farkı ortaya koymak için bir engel teşkil etmektedir. Bu nedenle levosimendan kullanım endikasyonları kardiyak cerrahide belki de sınırlandırılmalı klasik inotropilerden fayda görmeyen hastalarda bir tedavi seçeneği haline gelmelidir.

Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda yapılan elektif koroner arter bypass grefti cerrahisinde levosimendanın etkilerini inceleyen çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Bunlardan en yenisi ve en fazla hasta sayısına sahip olanı De Hert ve arkadaşları [94] tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada yer alan 30 hastanın tamamına KABG uygulanmamış olması ve levosimendanın etkisini tam anlamıyla gözlemlemek amacıyla kontrol grubunda plasebo değil de milrinon kullanılmış olması bizce çalışmanın etkinliğini azaltmaktadır. Ayrıca levosimendanın kalp hızı üzerindeki etkisi tüm hastalarda pace kullanıldığı için incelenememiştir. Çalışmanın sonucunda cerrahi sonrası her iki grup karşılaştırıldığında SV ler benzer iken; milrinon grubunda 12 saat sonra SV düşmeye başlamış levosimendan grubunda ise yükselme gözlenmiştir. Levosimendan grubunda milrinon grubuna göre toplam inotropik ilaç ihtiyacı daha az ve hastaların entübe geçirdiği süre daha kısa bulunmuştur [94]. Tasouli ve arkadaşlarının [99] 2005'te 15 hasta üzerinde yaptığı

çalışmada ise bir kontrol grubu mevcut olmayıp IABP'den ayrılamayan sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalara levosimendan verilmiştir. Levosimendan verildikten sonra tüm hastalar IABP'den ayrılabilmiştir. Nijhavan ve arkadaşlarının [64] yaptığı randomize plasebo kontrollü çalışmada ejeksiyon fraksiyonu % 30'dan büyük 18 hastaya levosimendan (36 µg/kg yükleme dozu ve 0,2 ile 0,3 µg/kg/dk) ve plasebo KPB'den ayrılmadan 15 dakika önce verilmiş ve sonrasında 6 saat kadar devam etmiştir. KPB'den sonra CO da yükselme ve SVR'de bir azalma gözlenmiştir. CO'daki bu artış düşük doz levosimendan alan grupta atım hacmindeki artışla beraber sol ventrikül ard yükündeki azalmaya bağlanmıştır. Ayrıca bu çalışmada levosimendan aritmojenik etki oluşturmamış ve düşük doz levosimendan ile yüksek doz levosimendan benzer sonuçlara neden olmuştur [64]. Rajek ve arkadaşlarının [100] yaptığı çalışma ise sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan kardiyak cerrahi yapılacak hastalarda levosimendanın etkilerini araştıran ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir. Bu çalışmada da hastaların bir kısmına KABG, bir kısmına ise kapak cerrahisi yapılmıştır. Sonuçlarında CO'da infüzyonun başladığı ilk saat içerisinde bir yükselme gözlenmiş ve bu yükselme 24 saat boyunca devam etmiştir; pulmoner kapiller kama basıncında azalma gözlenmiş bunun yanısıra kalp hızı, ortalama arter basıncı, pulmoner arter basıncında değişiklik gözlenmemiştir [100]. Bizim çalışmamızda postoperatif 1.saatte levosimendan grubunda SVI anlamlı derecede arttı; daha sonraki ölçümlerde kontrol grubuna göre yüksek seyretti fakat; bu yükseklik istatistiksel bir fark yaratmadı. CO ise KPB çıkışında levosimendan grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel fark yaratacak şekilde artarken diğer zamanlarda SVI gibi yüksek olan seyri istatistiksel bir anlam oluşturmadı. Fakat gruplar kendi içlerinde değerlendirildiğinde; her iki grupta CO başlangıç

değerlerine göre diğer ölçüm saatlerinde anlamlı bir şekilde yüksekti. Levosimendan grubundaki hastaların SVRI'ları KPB çıkışında kontrol grubuna oranla belirgin derecede daha düşük bulundu. Hastaların entübe kaldıkları süre ve yoğun bakımda geçirdikleri süre arasında bir fark bulunmadı. Fakat yukarıda söz edilen çalışmaların içinde yaptığımız çalışma kontrol grubunun olması, çalışma hastalarının tamamına KABG cerrahisi yapılmış olması ve inotropik ilaç olarak önceliğin dopamine verilmesi nedeniyle hasta sayısı 20 ile sınırlı olmasına karşın farklılık göstermektedir.

Düşük ejeksiyon fraksiyonu olan hastalara yapılan koroner arter bypass grefti cerrahisi sonrası levosimendanın özellikle atım hacmi indeksinde yalnızca postoperatif 1. saatte kardiyak debide KPB çıkışında istatistiksel fark oluşturarak yükselmeye beraberinde 3.günde yapılan transtorasik ekokardiyografilerde ölçülen ejeksiyon fraksiyonlarında belirgin artışa neden olduğu ortaya çıkmıştır. SVI ve CO'daki yükselmenin kontrol grubuna oranla bu derece sınırlı kalması yapılan diğer çalışmalarla çelişmekle beraber bu hasta grubunda KPB'den ayrılmanın rahat olması oldukça önemlidir. Levosimendan grubundaki hastaların oldukça yüksek SVI ile KPB'den ayrılması kardiyovasküler anesteziye anesteziyologların yüzünü güldürecek bir sonuçtur. SVI'daki yükselmeye PVRI'daki düşüklüğün eşlik etmesi pulmoner vasküler hipertansiyonu olan hastaların KPB'den ayrılması sırasında levosimendani inotropik ilaç seçeneğinde ön sıralara taşıyabilir. Beraberinde tüm saatlerde olmak üzere özellikle KPB çıkışında belirgin levosimendan grubundaki SVRI düşüklüğü kalp ard yükünü azaltarak CO'nun artmasına katkıda bulunmuştur.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Kardiyak cerrahi yapılan düşük ejeksiyon fraksiyonuna sahip hastalar KPB sonrası sıklıkla inotrop desteğine ihtiyaç duyarlar. Değişik derecelerdeki miyokardiyal sersemleme ve aortik kross klemp sonrası oluşan iskeminin neden olduğu miyokardiyal hasar bozuk olan ventriküler fonksiyonların daha da bozulmasına neden olur. Mevcut inotropik ilaçlar miyokardiyal kontraktileti cAMP seviyesi, dolayısıyla hücre içi kalsiyum seviyesinde yükselmeye neden olarak artırır. Bu etki nedeniyle miyokardiyal oksijen tüketimi artar. Ventriküler fonksiyonu bozuk olan hastalarda miyokardiyal oksijen dengesi artan bu oksijen tüketiminden olumsuz yönde etkilenir.

Levosimendan kardiyak troponin C'ye bağlanarak miyofilamentlerin kalsiyuma olan duyarlılığını artırır. Bu sayede levosimendan, miyokardiyal kontraksiyonu oksijen ihtiyacını artırmadan artırmış olur. Ayrıca iskemi ve anestezi kardiyak korumadan sorumlu olan K^+ kanallarını aktive eder. Miyokardiyal oksijen tüketimini artırmadığı düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda levosimendan kardiyak cerrahi yapılacak olan sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda SVI ya da kardiyak debiyi artırmış ve inotropik ilaç gereksiniminde azalmaya neden olmuştur.

Tümünü elektif KABG hastalarının oluşturduğu bu çalışmada levosimendan kontrol grubuna oranla SVI'da tüm saatlerde yükselmeye neden olmasına karşın; bu yükselme yalnızca postoperatif 1. saatte istatistiksel bir fark oluşturabilmiştir. Devam eden saatlerde SVI değerleri 1.saat değerlerinden düşük seyretmiştir. CO değerleri de KPB çıkışında anlamlı ölçüde yüksek bulunmuş, postoperatif 1.saatte en yüksek

değerine ulaşmış ve devam eden saatlerde bu değerden düşük seyretmiştir. Her iki grubun toplam inotropik ilaç gereksinimleri arasında fark bulunmamıştır.

SVI'daki düzelmenin bu derece sınırlı olması ve toplam inotropik ilaç gereksiniminde fark bulunmaması yapılan diğer çalışmalarla çelişmektedir. Fakat anesteziyologlar tarafından; KPB den ayrılmada güçlük yaşama olasılığı yüksek olduğu düşünülen ve beraberinde pulmoner vasküler rezistansı da düşürdüğünden pulmoner hipertansiyonu olan sınırlı sayıda hastaya verilmesi denenebilir.

KAYNAKLAR

- [1] J.F. Hardy and S. Belisle, Inotropic support of the heart that fails to successfully wean from cardiopulmonary bypass: the Montreal Heart Institute experience, *J Cardiothorac Vasc Anesth* **7** (1993), pp. 33-39.
- [2] D.J. Bohn, C.S. Poirier, J.F. Edmonds and G.A. Barker, Hemodynamic effects of dobutamine after cardiopulmonary bypass in children, *Crit Care Med* **8** (1980), pp. 367-371.
- [3] C. Ravishankar, S. Tabbutt and G. Wernovsky, Critical care in cardiovascular medicine, *Curr Opin Pediatr* **15** (2003), pp. 443-453.
- [4] Y. Tanoue, S. Morita, I. Nagano, Y. Ochiai, R. Tominaga, Y. Kawachi, *et al.*, Effect of phosphodiesterase III inhibitor on contractility, afterload, and vascular capacitance during right heart bypass preparation, *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* **49** (2001), pp. 607-613.
- [5] Y. Orime, M. Shiono, H. Hata, S. Yagi, S. Tsukamoto, H. Okumura, *et al.*, Effects of phosphodiesterase inhibitors after coronary artery bypass grafting, *Jpn Circ J* **63** (1999), pp. 117-122.
- [6] J.P. Rathmell, R.C. Prielipp, J.F. Butterworth, E. Williams, F. Villamaria, L. Testa, *et al.*, A multicenter, randomized, blind comparison of amrinone with milrinone after elective cardiac surgery, *Anesth Analg* **86** (1998), pp. 683-690.
- [7] J. Boldt, D. Kling, B. Zickmann, F. Dapper and G. Hempelmann, Haemodynamic effects of the phosphodiesterase inhibitor enoximone in comparison with dobutamine in esmolol-treated cardiac surgery patients, *Br J Anaesth* **64** (1990), pp. 611-616.
- [8] E. Amsallem, C. Kasparian, G. Haddour, J.P. Boissel and P. Nony, Phosphodiesterase III inhibitors for heart failure, *Cochrane Database Syst Rev* (2005), p. CD002230.
- [9] S.G. Raja and S.H. Nayak, Sildenafil: emerging cardiovascular indications, *Ann Thorac Surg* **78** (2004), pp. 1496-1506.
- [10] E.L. Alderman, L.D. Fisher, P. Litwin, G.C. Kaiser, W.O. Myers, C. Maynard, *et al.*, Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS), *Circulation* **68** (1983), pp. 785-795.
- [11] S.M. Scott, R.H. Deupree, G.V. Sharma and R.J. Luchi, VA Study of Unstable Angina. 10-year results show duration of surgical advantage for patients with impaired ejection fraction, *Circulation* **90** (1994), pp. II120-123.
- [12] P. Zubiате, J.H. Kay and A.M. Mendez, Myocardial revascularization for the patient with drastic impairment of function of the left ventricle, *J Thorac Cardiovasc Surg* **73** (1977), pp. 84-86.

- [13] M.F. Di Carli, J. Maddahi, S. Rokhsar, H.R. Schelbert, D. Bianco-Batlles, R.C. Brunken, *et al.*, Long-term survival of patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: implications for the role of myocardial viability assessment in management decisions, *J Thorac Cardiovasc Surg* **116** (1998), pp. 997-1004.
- [14] E. Passamani, K.B. Davis, M.J. Gillespie and T. Killip, A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival of patients with a low ejection fraction, *N Engl J Med* **312** (1985), pp. 1665-1671.
- [15] R. John, H.A. Rajasinghe, J.M. Chen, A.D. Weinberg, P. Sinha, D.M. Mancini, *et al.*, Long-term outcomes after cardiac transplantation: an experience based on different eras of immunosuppressive therapy, *Ann Thorac Surg* **72** (2001), pp. 440-449.
- [16] G.T. Christakis, R.D. Weisel, S.E. Fremes, J. Ivanov, T.E. David, B.S. Goldman, *et al.*, Coronary artery bypass grafting in patients with poor ventricular function. Cardiovascular Surgeons of the University of Toronto, *J Thorac Cardiovasc Surg* **103** (1992), pp. 1083-1091; discussion 1091-1082.
- [17] R.O. Feneck, K.M. Sherry, P.S. Withington and A. Oduro-Dominah, Comparison of the hemodynamic effects of milrinone with dobutamine in patients after cardiac surgery, *J Cardiothorac Vasc Anesth* **15** (2001), pp. 306-315.
- [18] P. Polonen, E. Ruokonen, M. Hippelainen, M. Poyhonen and J. Takala, A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients, *Anesth Analg* **90** (2000), pp. 1052-1059.
- [19] W.J. Remme, Positive inotropes--a new horizon or still a dead end?, *Cardiovasc Drugs Ther* **15** (2001), pp. 375-377.
- [20] S. Thackray, J. Easthaugh, N. Freemantle and J.G. Cleland, The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure-a meta-regression analysis, *Eur J Heart Fail* **4** (2002), pp. 515-529.
- [21] M. Lyte, P.P. Freestone, C.P. Neal, B.A. Olson, R.D. Haigh, R. Bayston, *et al.*, Stimulation of *Staphylococcus epidermidis* growth and biofilm formation by catecholamine inotropes, *Lancet* **361** (2003), pp. 130-135.
- [22] M.B. Fowler, E.L. Alderman, S.N. Oesterle, G. Derby, G.T. Daughters, E.B. Stinson, *et al.*, Dobutamine and dopamine after cardiac surgery: greater augmentation of myocardial blood flow with dobutamine, *Circulation* **70** (1984), pp. 1103-1111.
- [23] R. Bellomo, M. Chapman, S. Finfer, K. Hickling and J. Myburgh, Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group, *Lancet* **356** (2000), pp. 2139-2143.
- [24] D.A. Power, J. Duggan and H.R. Brady, Renal-dose (low-dose) dopamine for the treatment of sepsis-related and other forms of acute renal failure: ineffective and probably dangerous, *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl* **26** (1999), pp. S23-28.

- [25] M. Argalious, P. Motta, F. Khandwala, S. Samuel, C.G. Koch, A.M. Gillinov, *et al.*, "Renal dose" dopamine is associated with the risk of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery, *Crit Care Med* **33** (2005), pp. 1327-1332.
- [26] R.J. Beale, S.M. Hollenberg, J.L. Vincent and J.E. Parrillo, Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence-based review, *Crit Care Med* **32** (2004), pp. S455-465.
- [27] T. Schilling, M. Grundling, C.M. Strang, K.U. Moritz, W. Siegmund and T. Hachenberg, Effects of dopexamine, dobutamine or dopamine on prolactin and thyreotropin serum concentrations in high-risk surgical patients, *Intensive Care Med* **30** (2004), pp. 1127-1133.
- [28] Y.A. Debaveye and G.H. Van den Berghe, Is there still a place for dopamine in the modern intensive care unit?, *Anesth Analg* **98** (2004), pp. 461-468.
- [29] G. Van den Berghe, F. de Zegher, P. Wouters, M. Schetz, C. Verwaest, P. Ferdinande, *et al.*, Dehydroepiandrosterone sulphate in critical illness: effect of dopamine, *Clin Endocrinol (Oxf)* **43** (1995), pp. 457-463.
- [30] A. Lisbon, Dopexamine, dobutamine, and dopamine increase splanchnic blood flow: what is the evidence?, *Chest* **123** (2003), pp. 460S-463S.
- [31] M.C. Renton and C.P. Snowden, Dopexamine and its role in the protection of hepatosplanchnic and renal perfusion in high-risk surgical and critically ill patients, *Br J Anaesth* **94** (2005), pp. 459-467.
- [32] M.J. Griffin and R.L. Hines, Management of perioperative ventricular dysfunction, *J Cardiothorac Vasc Anesth* **15** (2001), pp. 90-106.
- [33] D. De Backer, J. Creteur, E. Silva and J.L. Vincent, Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best?, *Crit Care Med* **31** (2003), pp. 1659-1667.
- [34] D. Di Giantomasso, C.N. May and R. Bellomo, Norepinephrine and vital organ blood flow, *Intensive Care Med* **28** (2002), pp. 1804-1809.
- [35] D.S. Baim, Effect of phosphodiesterase inhibition on myocardial oxygen consumption and coronary blood flow, *Am J Cardiol* **63** (1989), pp. 23A-26A.
- [36] M. Kikura and S. Sato, The efficacy of preemptive Milrinone or Amrinone therapy in patients undergoing coronary artery bypass grafting, *Anesth Analg* **94** (2002), pp. 22-30, table of contents.
- [37] B.D. Lowes, T. Tsvetkova, E.J. Eichhorn, E.M. Gilbert and M.R. Bristow, Milrinone versus dobutamine in heart failure subjects treated chronically with carvedilol, *Int J Cardiol* **81** (2001), pp. 141-149.
- [38] M. Bohm, H.J. Deutsch, D. Hartmann, K.L. Rosee and A. Stablein, Improvement of postreceptor events by metoprolol treatment in patients with chronic heart failure, *J Am Coll Cardiol* **30** (1997), pp. 992-996.

- [39] J. Gage, H. Rutman, D. Lucido and T.H. LeJemtel, Additive effects of dobutamine and amrinone on myocardial contractility and ventricular performance in patients with severe heart failure, *Circulation* **74** (1986), pp. 367-373.
- [40] F. Kunimoto, Y. Isa, S. Ohki, H. Tsukagoshi, D. Yoshikawa, S. Ishikawa, *et al.*, Comparison of the hemodynamic effects of amrinone in patients who required low-to-moderate-dose and high-dose catecholamines after cardiac valve replacement, *Crit Care Med* **27** (1999), pp. 2698-2702.
- [41] M. Endoh, Mechanism of action of Ca²⁺ sensitizers--update 2001, *Cardiovasc Drugs Ther* **15** (2001), pp. 397-403.
- [42] B.F. McBride and C.M. White, Levosimendan: implications for clinicians, *J Clin Pharmacol* **43** (2003), pp. 1071-1081.
- [43] D.P. Figgitt, P.S. Gillies and K.L. Goa, Levosimendan, *Drugs* **61** (2001), pp. 613-627; discussion 628-619.
- [44] L.A. Lehtonen, Levosimendan: a parenteral calcium-sensitising drug with additional vasodilatory properties, *Expert Opin Investig Drugs* **10** (2001), pp. 955-970.
- [45] H. Yokoshiki, Y. Katsube, M. Sunagawa and N. Sperelakis, The novel calcium sensitizer levosimendan activates the ATP-sensitive K⁺ channel in rat ventricular cells, *J Pharmacol Exp Ther* **283** (1997), pp. 375-383.
- [46] T. Sorsa, S. Heikkinen, M.B. Abbott, E. Abusamhadneh, T. Laakso, C. Tilgmann, *et al.*, Binding of levosimendan, a calcium sensitizer, to cardiac troponin C, *J Biol Chem* **276** (2001), pp. 9337-9343.
- [47] P. Kaheinen, P. Pollesello, J. Levijoki and H. Haikala, Levosimendan increases diastolic coronary flow in isolated guinea-pig heart by opening ATP-sensitive potassium channels, *J Cardiovasc Pharmacol* **37** (2001), pp. 367-374.
- [48] W.H. Frishman, Advances in positive inotropic therapy: levosimendan, *Crit Care Med* **31** (2003), pp. 2408-2409.
- [49] Y. Ajiro, N. Hagiwara, Y. Katsube, N. Sperelakis and H. Kasanuki, Levosimendan increases L-type Ca²⁺ current via phosphodiesterase-3 inhibition in human cardiac myocytes, *Eur J Pharmacol* **435** (2002), pp. 27-33.
- [50] M.S. Nieminen, J. Akkila, G. Hasenfuss, F.X. Kleber, L.A. Lehtonen, V. Mitrovic, *et al.*, Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure, *J Am Coll Cardiol* **36** (2000), pp. 1903-1912.
- [51] M.T. Slawsky, W.S. Colucci, S.S. Gottlieb, B.H. Greenberg, E. Haeusslein, J. Hare, *et al.*, Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study Investigators, *Circulation* **102** (2000), pp. 2222-2227.
- [52] H.A. Leather, K. Ver Eycken, P. Segers, P. Herijgers, E. Vandermeersch and P.F. Wouters, Effects of levosimendan on right ventricular function and ventriculovascular coupling in open chest pigs, *Crit Care Med* **31** (2003), pp. 2339-2343.

- [53] I. Edes, E. Kiss, Y. Kitada, F.M. Powers, J.G. Papp, E.G. Kranias, *et al.*, Effects of Levosimendan, a cardiotoxic agent targeted to troponin C, on cardiac function and on phosphorylation and Ca²⁺ sensitivity of cardiac myofibrils and sarcoplasmic reticulum in guinea pig heart, *Circ Res* **77** (1995), pp. 107-113.
- [54] M.F. McGough, P.S. Pagel, D. Lowe, D.A. Hettrick, J.R. Kersten and D.C. Warltier, Effects of levosimendan on left ventricular function: correlation with plasma concentrations in conscious dogs, *J Cardiothorac Vasc Anesth* **11** (1997), pp. 49-53.
- [55] J. Lilleberg, S. Sundberg, M. Hayha, J. Akkila and M.S. Nieminen, Haemodynamic dose-efficacy of levosimendan in healthy volunteers, *Eur J Clin Pharmacol* **47** (1994), pp. 267-274.
- [56] C.P. Harkin, P.S. Pagel, J.P. Tessmer and D.C. Warltier, Systemic and coronary hemodynamic actions and left ventricular functional effects of levosimendan in conscious dogs, *J Cardiovasc Pharmacol* **26** (1995), pp. 179-188.
- [57] W. Ploch and A. Rajek, The use of the novel calcium sensitizer levosimendan in critically ill patients, *Anaesth Intensive Care* **32** (2004), pp. 471-475.
- [58] P. Poder, J. Eha, S. Sundberg, S. Antila, M. Heinpalu, I. Loogna, *et al.*, Pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral levosimendan and its metabolites in patients with severe congestive heart failure: a dosing interval study, *J Clin Pharmacol* **44** (2004), pp. 1143-1150.
- [59] M. Kivikko, S. Antila, J. Eha, L. Lehtonen and P.J. Pentikainen, 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* **40** (2002), pp. 465-471.
- [60] M. Kivikko, L. Lehtonen and W.S. Colucci, Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan, *Circulation* **107** (2003), pp. 81-86.
- [61] M. Kivikko, S. Antila, J. Eha, L. Lehtonen and P.J. Pentikainen, Pharmacodynamics and safety of a new calcium sensitizer, levosimendan, and its metabolites during an extended infusion in patients with severe heart failure, *J Clin Pharmacol* **42** (2002), pp. 43-51.
- [62] J. Lilleberg, M.S. Nieminen, J. Akkila, L. Heikkila, A. Kuitunen, L. Lehtonen, *et al.*, 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* **19** (1998), pp. 660-668.
- [63] A. Lehmann, J. Lang, J. Boldt, F. Isgro and A.H. Kiessling, Levosimendan in patients with cardiogenic shock undergoing surgical revascularization: a case series, *Med Sci Monit* **10** (2004), pp. MT89-93.
- [64] N. Nijhawan, A.C. Nicolosi, M.W. Montgomery, A. Aggarwal, P.S. Pagel and D.C. Warltier, Levosimendan enhances cardiac performance after cardiopulmonary bypass: a prospective, randomized placebo-controlled trial, *J Cardiovasc Pharmacol* **34** (1999), pp. 219-228.

- [65] P.S. Pagel, M.F. McGough, D.A. Hettrick, D. Lowe, J.P. Tessmer, I.N. Jamali, *et al.*, Levosimendan enhances left ventricular systolic and diastolic function in conscious dogs with pacing-induced cardiomyopathy, *J Cardiovasc Pharmacol* **29** (1997), pp. 563-573.
- [66] A.D. Michaels, B. McKeown, M. Kostal, K.T. Vakharia, M.V. Jordan, I.L. Gerber, *et al.*, Effects of intravenous levosimendan on human coronary vasomotor regulation, left ventricular wall stress, and myocardial oxygen uptake, *Circulation* **111** (2005), pp. 1504-1509.
- [67] N. Gruhn, J.E. Nielsen-Kudsk, S. Theilgaard, L. Bang, S.P. Olesen and J. Aldershvile, Coronary vasorelaxant effect of levosimendan, a new inodilator with calcium-sensitizing properties, *J Cardiovasc Pharmacol* **31** (1998), pp. 741-749.
- [68] B.J. De Witt, I.N. Ibrahim, E. Bayer, A.M. Fields, T.A. Richards, R.E. Banister, *et al.*, An analysis of responses to levosimendan in the pulmonary vascular bed of the cat, *Anesth Analg* **94** (2002), pp. 1427-1433, table of contents.
- [69] J.R. Kersten, M.W. Montgomery, P.S. Pagel and D.C. Warltier, Levosimendan, a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of K(ATP) channels, *Anesth Analg* **90** (2000), pp. 5-11.
- [70] J. Pataricza, I. Krassoi, J. Hohn, A. Kun and J.G. Papp, Functional role of potassium channels in the vasodilating mechanism of levosimendan in porcine isolated coronary artery, *Cardiovasc Drugs Ther* **17** (2003), pp. 115-121.
- [71] H. Yokoshiki and N. Sperelakis, Vasodilating mechanisms of levosimendan, *Cardiovasc Drugs Ther* **17** (2003), pp. 111-113.
- [72] P. Bowman, H. Haikala and R.J. Paul, Levosimendan, a calcium sensitizer in cardiac muscle, induces relaxation in coronary smooth muscle through calcium desensitization, *J Pharmacol Exp Ther* **288** (1999), pp. 316-325.
- [73] H. Haikala and I.B. Linden, Mechanisms of action of calcium-sensitizing drugs, *J Cardiovasc Pharmacol* **26 Suppl 1** (1995), pp. S10-19.
- [74] J.N. Cohn, G.R. Johnson, R. Shabetai, H. Loeb, F. Tristani, T. Rector, *et al.*, Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group, *Circulation* **87** (1993), pp. VI5-16.
- [75] M.J. Nicklas JM, Bleske BE, Effects of intravenöz levosimendan on plasma nörohormone levels in patients with heart failure: relation to hemodynamic response *Am J Cardiol* **83(suppl 2):12-15** (1999), pp. 12-15.
- [76] L. Lehtonen, P. Mills-Owens and J. Akkila, Safety of levosimendan and other calcium sensitizers, *J Cardiovasc Pharmacol* **26 Suppl 1** (1995), pp. S70-76.
- [77] J. Lilleberg, S. Sundberg and M.S. Nieminen, Dose-range study of a new calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular dysfunction, *J Cardiovasc Pharmacol* **26 Suppl 1** (1995), pp. S63-69.

- [78] S. Sundberg, J. Lilleberg, M.S. Nieminen and L. Lehtonen, Hemodynamic and neurohumoral effects of levosimendan, a new calcium sensitizer, at rest and during exercise in healthy men, *Am J Cardiol* **75** (1995), pp. 1061-1066.
- [79] J. Lilleberg, S. Antila, M. Karlsson, M.S. Nieminen and P.J. Pentkainen, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of simendan, a novel calcium sensitizer, in healthy volunteers, *Clin Pharmacol Ther* **56** (1994), pp. 554-563.
- [80] E.P. Sandell, M. Hayha, S. Antila, P. Heikkinen, P. Ottoila, L.A. Lehtonen, *et al.*, Pharmacokinetics of levosimendan in healthy volunteers and patients with congestive heart failure, *J Cardiovasc Pharmacol* **26 Suppl 1** (1995), pp. S57-62.
- [81] R. Takahashi, M.A. Talukder and M. Endoh, Effects of OR-1896, an active metabolite of levosimendan, on contractile force and aequorin light transients in intact rabbit ventricular myocardium, *J Cardiovasc Pharmacol* **36** (2000), pp. 118-125.
- [82] T.M. Ng, Levosimendan, a new calcium-sensitizing inotrope for heart failure, *Pharmacotherapy* **24** (2004), pp. 1366-1384.
- [83] F. Follath, J.G. Cleland, H. Just, J.G. Papp, H. Scholz, K. Peuhkurinen, *et al.*, Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial, *Lancet* **360** (2002), pp. 196-202.
- [84] V.S. Moiseyev, P. Poder, N. Andrejevs, M.Y. Ruda, A.P. Golikov, L.B. Lazebnik, *et al.*, 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* **23** (2002), pp. 1422-1432.
- [85] A.P. Coletta, J.G. Cleland, N. Freemantle and A.L. Clark, Clinical trials update from the European Society of Cardiology Heart Failure meeting: SHAPE, BRING-UP 2 VAS, COLA II, FOSIDIAL, BETACAR, CASINO and meta-analysis of cardiac resynchronisation therapy, *Eur J Heart Fail* **6** (2004), pp. 673-676.
- [86] S. Johansson, M. Apajasalo, T. Sarapohja and C. Garrat, Effect of levosimendan treatment on length of hospital and intensive care stay in revive I study. , *Crit Care Med* **2004;8(suppl 1):P 88 (abstract)** (2004).
- [87] J. Alvarez, M. Bouzada, A.L. Fernandez, V. Caruezo, M. Taboada, J. Rodriguez, *et al.*, [Hemodynamic effects of levosimendan compared with dobutamine in patients with low cardiac output after cardiac surgery], *Rev Esp Cardiol* **59** (2006), pp. 338-345.
- [88] D.T. Mangano, Biventricular function after myocardial revascularization in humans: deterioration and recovery patterns during the first 24 hours, *Anesthesiology* **62** (1985), pp. 571-577.
- [89] K.A. Eagle, R.A. Guyton, R. Davidoff, F.H. Edwards, G.A. Ewy, T.J. Gardner, *et al.*, ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery), *Circulation* **110** (2004), pp. e340-437.

- [90] R.L. Royster, J.F.t. Butterworth, D.S. Prough, W.E. Johnston, J.L. Thomas, P.E. Hogan, *et al.*, Preoperative and intraoperative predictors of inotropic support and long-term outcome in patients having coronary artery bypass grafting, *Anesth Analg* **72** (1991), pp. 729-736.
- [91] H. Ukkonen, M. Saraste, J. Akkila, M.J. Knuuti, P. Lehtikainen, K. Nagren, *et al.*, Myocardial efficiency during calcium sensitization with levosimendan: a noninvasive study with positron emission tomography and echocardiography in healthy volunteers, *Clin Pharmacol Ther* **61** (1997), pp. 596-607.
- [92] W.G. Toller and C. Stranz, Levosimendan, a new inotropic and vasodilator agent, *Anesthesiology* **104** (2006), pp. 556-569.
- [93] A.F. Rump, D. Acar and W. Klaus, A quantitative comparison of functional and anti-ischaemic effects of the phosphodiesterase-inhibitors, amrinone, milrinone and levosimendan in rabbit isolated hearts, *Br J Pharmacol* **112** (1994), pp. 757-762.
- [94] S.G. De Hert, S. Lorsomradee, S. Cromheecke and P.J. Van der Linden, The effects of levosimendan in cardiac surgery patients with poor left ventricular function, *Anesth Analg* **104** (2007), pp. 766-773.
- [95] L. Tritapepe, V. De Santis, D. Vitale, M. Santulli, A. Morelli, I. Nofroni, *et al.*, Preconditioning effects of levosimendan in coronary artery bypass grafting--a pilot study, *Br J Anaesth* **96** (2006), pp. 694-700.
- [96] E. Kristof, G. Szigeti, Z. Papp, A. Bodi, A. Facsko, L. Kovacs, *et al.*, Cardiac responses to calcium sensitizers and isoproterenol in intact guinea pig hearts. Effects on cyclic AMP levels, protein phosphorylation, myoplasmic calcium concentration, and left ventricular function, *Ann N Y Acad Sci* **853** (1998), pp. 316-319.
- [97] M.B. Vroom, An overview of inotropic agents, *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* **10** (2006), pp. 246-252.
- [98] B.N. Singh, J. Lilleberg, E.P. Sandell, V. Ylonen, L. Lehtonen and L. Toivonen, effects of levosimendan on cardiac arrhythmia: electrophysiologic and ambulatory electrocardiographic findings in phase II and phase III clinical studies in cardiac failure *Am J Cardiol* **83(suppl 2)** (1999), pp. 16-20.
- [99] A. Tasouli, K. Papadopoulos, I. Kriaras, M. Georgiadis and S. Geroulanos, Safety and efficacy of the novel calcium sensitizer after open heart surgery: our experience from pilot study, *Interact CardioVasc Thorac Surg* **4** (2005), p. 556.
- [100] A. Rajek, H. Koinig, M. Jelen, A. Schiferer and D. Hutchala, Levosimendan, a new calcium sensitizer, in patients with poor left ventricular function undergoing cardiac surgery, *Anesthesiology* **99** (2003), p. A133 (abstract).