

T.C.
DR.SİYAMİ ERSEK
GÖĞÜS KALP VE DAMAR CERRAHİSİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

DEKOMPANSE DİLATE KARDİYOMYOPATİLİ
HASTALARDA LEVOSİMENDAN UYGULAMASININ
STRAIN/STRAIN RATE PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

TEZ DANIŞMANI
DR. TUNA TEZEL

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

DR.TUNCAY KIRIŞ

İSTANBUL - 2006

TEŞEKKÜR

Türkiye’ de Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisinin kurulması ve gelişmesinde büyükemeği olan, hastanemizin kurucusu, merhum Prof. Dr. Siyami Ersek hocayı saygıyla anıyorum.

Sayın Başhekim Prof. Dr.İbrahim Yekeler’e ;

Başta tez çalışmamda yönlendirme ve desteklerini benden esirgemeyen kardiyoloji klinik Şefi Dr. Tuna Tezel olmak üzere; klinik şefim Doç. Dr. Osman Bolca ‘ya ve ihtisas sürem boyunca birlikte çalıştığım Kardiyoloji Klinik Şefleri Dr. Birsen Ersek, Dr. Tanju Ulufer, Doç. Dr Neşe Çam, Doç. Dr. Ahmet Narin, Doç. Dr. Kadir Gürkan, Doç. Dr. Kemal Yeşilçimen’ e, Doç Dr. Mehmet Eren’ e, Doç. Dr. Gülşah Tayyareci’ye , Kardiyoloji Şef Muavinlerimiz Dr. Hasan Sunay , Dr. Öner Engin, Dr. Recep Öztürk , Doç. Dr. İzzet Erdinler, Doç. Dr . Şevket Görgülü’ ye ve Doç. Dr Seden Çelik ‘e ;

Kalp Damar Cerrahisi, Göğüs Cerrahisi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Şef ve Şef Muavinlerine, başasistan, uzman ve asistanlarına,

Tez çalışmamda büyük destek ve yardımlarını gördüğüm başta Dr. Aydın Yıldırım, Dr. Özer Soylu ve diğer başasistan ve uzmanlarımıza ve asistan arkadaşlarıma;

Ekokardiyografi laboratuvarı çalışanlarına, hastane hemşireleri, personeli ve tüm çalışanlarına;

Bugünlere gelmemde katkısı olan aileme ve dostlarıma, özellikle Annem’ e ;

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Tuncay Kırış

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ

GENEL BİLGİLER

Kalp yetersizliği

Tanım -Fizyopatoloji 5

Sınıflama 9

Tedavi 11

Myokard fonksiyonlarının değerlendirilmesi 38

Strain/strain rate ekokardiografi 46

AMAÇ 47

MATERYAL VE METOD 47

BULGULAR 54

TARTIŞMA 55

SONUÇ 59

KAYNAKLAR 60

Giriş

Kalbin, vücudun metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak kadar kanı sistemik dolaşıma pompalayamaması durumu kalp yetersizliği (KY) olarak adlandırılır. Kalp yetersizliği miyokard, kalp kapakları ve perikardı etkileyen herhangi bir sebepten kaynaklanabilir ve bunlar arasında en sık neden miyokard fonksiyon bozukluğudur. Miyokard yetersizliği gevşeme ve kasılmada anormallik olmasına göre sırası ile diyastolik veya sistolik fonksiyon kusuru olmak üzere genellikle birbiri ile ilişkili iki tipte gelişir.

Kalp yetersizliği sendromu; sık görülmesi ve görülme sıklığının her geçen yıl artması ve çok yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahip olması nedeniyle maliyeti yüksek olan bir hastalıktır. Diğer süregen hastalıklarla karşılaştırıldığında kalp yetersizliği yaşam kalitesini en fazla bozan hastalıktır. Bir çok kalp damar hastalığının görülme sıklığında bir azalma saptanırken kalp yetersizliğinin sıklığı gittikçe artmaktadır. Bunda insanların yaşam sürelerinin artması ve kalp hastalıklarında elde edilen başarılı tedavilerin rolü vardır.

Kalp yetersizliği görülme sıklığı %0.3 ,rastlanma sıklığı %1-2 civarında olup bu değerler yaşla birlikte artmaktadır. Framingham çalışmasında 45-75 yaş arası insanlarda her 10 yılda bir kalp yetersizliği görülme sıklığı iki kat artmıştır. Kalp yetersizliği 65 yaş altında erkeklerde daha sık gözlenirken, 75 yaş üstünde kadınlarda daha sık gözlenir. Kalp yetersizlikli hastalarının hastanede yatış süreleri diğer nedenlerle hastaneye yatan hastaların yatış sürelerinde daha uzundur. Yatış süresi içinde ölüm oranı % 18-30 arasındadır. Hastaneden çıktıktan sonra hastaların % 14 ölmekte , %30-40 da hastaneye tekrar yatmaktadır. 65 yaş üstünde hastaneye yatan vakalar arasında kalp yetersizlikli hastalar ilk sıradadır. Tüm gelişmelere rağmen semptomların ortaya çıkışından sonra KY giderek artan mortalite, semptomların ilerleyişi ve tekrarlayan hastaneye yatışlarla karakterize bir tablo çizer. Örneğin

NYHA (Newyork kalp cemiyeti) sınıflamasına göre 3-4. basamak semptomları olan hastalarda yıllık mortalite oranları % 14-18 arasında değişmektedir.(Tablo- 1)

Evre	NYHA	Yıllık mortalite	Yıllık hastaneye yatış
A (semptomsuz-hafif)	I- II	% 2- 5	< 0.25
B (hafif- orta)	II- III	% 5- 15	0.25- 0.75
C (ileri)	III- IV	% 15- 25	0.75- 2
D (ciddi)	IV	> % 25	> 2

Tablo 1. Sistolik kalp yetersizliğinde semptomlara göre klinik evreleme ve evrelerin mortalite, hastaneye yatış oranları ile ilişkisi (A Text Book of Cardiovascular Medicine, Braunwald, Zipes, Libby, Sixth Edition, page: 640, adapte edilerek alınmıştır).

Genel Bilgiler

Kalp yetersizliği tanı ve fizyopatoloji

Kalp yetersizliği bir hastalık olmayıp bir çok hastalığın sonucu olarak ortaya çıkan klinik bir sendromdur.

Kalp yetersizliği; kalbin yapısı veya fonksiyonunun anormal olduğu, dispne, yorgunluk ve sıvı retansiyonuyla karakterize klinik bir sendromdur. Kalp yetersizliğinin sık nedenleri arasında; Koroner arter hastalığı, hipertansif kardiovasküler hastalık, kalp kapak hastalığı, Dilate kardiyomyopati, infiltratif kardiyomyopati ve myokard hipertrofisi yer alır. Kardiyak fonksiyondaki azalma olasılıkla biyokimyasal stimuluslarla ilişkili spesifik sinyallerdeki değişikliklerin ve hücre iskeleti proteinleri, miyosit sağ kalım yolları ve sarkoplazmik retikulum kalsiyum döngüsünde değişikliklerin sonucudur ve fonksiyondaki bu azalmayı, kardiyak remodelling, norohumoral ve sitokin aktivasyonu ve kaçınılmaz olarak kalp

hastalığının ilerlemesine sebep olan miyozit ölümü izler. Kalp yetersizliği temel hastalık bir olayla başlar **.(tablo 2)** Daha sonra bir remodelling fazına en sonunda da klinik bulguların ortaya çıktığı bir kalp yetersizliği sendromuna dönüşür.¹ Bu dönüşümde fenotip esnektir ve hastalığın ilerleyiş hızı değişkendir.

Temel Hastalık	Yapısal remodelling ve hastalığın progresyonu	Klinik kalp yetersizliği sendromu
Akut myokard infarktüsü	Miyosit hipertrofisi	Tuz ve su tutulumu
Gen mutasyonları	Fibrozis,odacık dilatasyonu	Konjesyon,ödem,
Akut enflamasyon	Kollagen ağında çözülme	Düşük kardiyak debi
Hipertansiyon	Hücre nekrozu	Diyastolik disfonksiyon
Kalp kapak hastalığı	Noroendokrin aktivasyon	Semptomlarda artış
	Sitokin salınımı	
	Artmış duvar gerilimi	
	Odacık disfonksiyonu	

Tablo 2. Kalp yetersizliğine geçiş modeli

Son 50 yıl içerisinde kalp yetersizliği modeli dramatik olarak değişmiştir.Kontraktilite artırmayı ve yüklenme koşullarını düzelteren tedavinin primer hedef olduğu hemodinamik modelden ,hastalığın progresyonun yavaşlatılması için sinyal oluşturan yolların engellenmesinin primer hedef olduğu norohumoral modele geçilmiştir.³⁸

Kalp yetersizliğinin iki önemli etkeni; azalmış miyokardial kasılma gücü ve sempatik sinir sistemi ile renin anjiotensin aldesteron sisteminin artmış aktivasyonudur. Henüz çok iyi tanımlanmamış sinyallerle kompensatuar düzenlemeler devreye girer. Bunlar: Frank-Starling mekanizması, kardiyak gen ekspresyonunda değişikliklerle ilişkili olan ventriküler

dilatasyon ve miyokard hipertrofisi, sempatik sinir sistemi, renin anjiotensin sistemi , sitokin ve peptid düzeylerinde artışa neden olurlar .^{32,33,34,35,37}(**tablo 3**)

Bu kompensatuar yanıtlar başlangıçta yararlı iken uzun dönemde zararlıdır .(**tablo 4**)

Otonom sinir sistemi
Kalp
Artmış kalp hızı
Artmış myokardial kontraktilite
Artmış relaksasyon hızı
Periferik dolaşım
Arteriyal vazokonstriksiyon (artmış ard yük)
Venöz vazokonstriksiyon (artmış ön yük)
Böbrek
Arteriyal vazokonstriksiyon (artmış ard yük)
Venöz vazokonstriksiyon (artmış ön yük)
Sodyum ve su tutulumu (artmış ön ve ard yükler)
Artmış myokardial kontraktıl sütünülasyon
Endotelin -1(artmış ön ve ard yükler)
Arjinin- vazopressin (artmış ön ve ard yükler)
Atrial ve beyin natriüretik peptidler (azalmış ard yük)
Prostaglandinler
Peptidler
Frank- Starling yasası
Hipertrofi
Anaerobik metabolizma
Perifere oksijen dağılımında değişiklikler

Tablo 3. Kalp yetersizliğinde kompanseuar mekanizmalar. (A Text Book of Hurst's The Heart 10th edition page:663 adapte edilerek alınmıştır)

Mekanizma	Kısa -dönem Yararlı yanıt	Uzun- dönem Zararlı yanıt
Tuz ve su retansiyonu	ön yük artışı	ödem, anazarka, pulmoner
	Kardiyak debi artışı	konjesyon
Vazokonstriksiyon	ard yük artışı	kardiyak debi artışı,
	Kan basıncının korunması	kardiyak enerji tüketimi
		Hücre ölümü
Artmış sempatik aktivite	kontraktilite artışı	aritmler, kardiyak
	Relaksasyon artışı	enerji tüketim artışı,
	Kalp hızı artışı	hücre ölümü
	Kalp debisi artışı	
Transkripsiyon faktörlerinin	adaptif hipertrofi	maladaptif hipertrofi
Aktivasyonu,hücre	sarkomer sayısında artış	apoptoz
Büyümesi	kardiyak debide artış	mitokondrial DNA da
		Anormallikler,
		Hücre ölümü

Tablo 4. Kompensatuar yanıtların kısa ve uzun dönem etkileri

Kalp yetersizliği mortalitesi yüksek bir hastalık olup önemli prognostik işaretler şunlardır:

-
- a. NYHA sınıfı
 - b. Üçüncü kalp sesi
 - c. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
 - d. Sağ ventrikül fonksiyonu
 - e. Sol ventrikül dolum basıncı
 - f. Sağ atrium basıncı
 - g. Hiponatremi
 - h. Natriüretik peptidler
 - i. Plazma renin düzeyi ve aktivitesi
 - j. Plazma norepinefrin düzeyi
 - k. Doruk egzersiz oksijen tüketimi
 - l. Plazma sitokin düzeyleri
 - m. Plazma endotelin düzeyleri.
-

Tanı kriterleri ve sınıflandırma

Kalp yetersizliğinin büyük kısmında sistolik disfonksiyon ön planda iken, çoğu durumda sistolik ve diyastolik disfonksiyon bir arada bulunur. Kalp yetersizliği tanısında Framingham kriterleri kullanılır.(**tablo 5**) *Tanı 1 major yada 1major+1minör kriterle konur.*³⁹ Kalp yetersizliği' nin sınıflandırılmasında genellikle New York Kalp Derneđinin sınıflandırılması kullanılır:

Sınıf I:

Hastada fiziksel aktivitede sınırlama yapmayan ve olağan fiziksel aktivitede semptomlara neden olmayan kalp hastalığı mevcut.

Sınıf II:

Hastada Fiziksel aktivitede hafif sınırlama yapan,Olağan fiziksel aktivitede Semptomlara neden olan kalp hastalığı mevcut.

Sınıf III:

Hastada fiziksel aktivitede belirgin sınırlama yapan olağan fiziki aktivitenin daha azında semptomlara neden olan kalp hastalığı mevcut.

Sınıf IV :

Hastada Herhangi bir fiziki aktivitede veya istirahatte semptomlara neden olan kalp hastalığı mevcut.²

Kalp yetersizliği ile ilgili son zamanlarda yeni bir evreleme sistemi geliştirilmiştir:

Evre A

Kalp yetersizliği gelişmesi yönünden riski olan hastalar. Bu hastalarda kalp yetersizliğinin işaret ve semptomları yoktur. Ventriküllerde, kapaklarda yapısal, fonksiyonel anomallikler yoktur. Örneğin sistemik hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diabetes mellitus.

Evre B

Yapısal Kalp hastalığı gelişen hastalar. Bu hastalarda kalp yetersizliği gelişme ihtimali yüksektir.Kalp yetersizliğinin işaret ve semptomları yoktur.Örnek ;Sol ventriküler hipertrofisi,Büyük dilate ventriküller,Kapak hastalığı,Geçirilmiş myokard infarktüsü.

Evre C

Altta yatan kalp hastalığı nedeniyle halihazırda yada önceden kalp yetersizliği semptomları olması.

Evre D

Üst düzey tedaviye rağmen kalp yetersizliğinin belirgin semptomları olan hastalar. Bu hastalar özel müdahale gerektirirler. Örnek: Hastaneden güvenle taburcu edilemeyen, Devamlı hastane bakımı gerektiren, Hastanede kalp nakli bekleyenler, Semptomların rahatlaması için evde devamlı intravenöz ilaç alanlar ve mekanik dolaşıma yardımcı alet desteği görenler. ³

Tedavi

Kronik kalp yetersizliği ölümlerin büyük kısmından sorumlu olan , önemli derecede morbiditeye neden olan ve sağlık harcamaları açısından maliyet gerektiren sık karşılaşılan bir durum olduğu için hastanın yönetimi çok yönlü olmalıdır.Hem farmakolojik hem de non farmakolojik yaklaşımları içermelidir.

Tedavinin amaçları; Koruma, semptomların düzeltilmesi, hastalığın progresyonunun önlenmesi, survinin uzatılması ve sağlık kaynağı kullanımının azaltılmasıdır.

Günümüzdeki semptomatik kalp yetersizliği olan hastaların tedavi yaklaşımları bozulmuş miyokard işlevleri ,^{4,27} B-reseptör G proteini-Adenilaz siklaz-CAMP- Protein kinaz yolunun uyarılması ile düzeltilmesini amaçlamaktadır Bu uygulamalar yetersiz hücre enerji kaynakları, hücre nekrozu ve apoptozisin uyarılması nedeniyle uzun süreli yararlı etkiler sağlayamamıştır. ⁴ (Şekil 1)

Diğer pozitif inotropik ajanlar (kardiyak glikozidler, B agonistler, fosfodiesteraz enzim inhibitörleri) kısa süreli kullanımda büyük yarar sağlarken uzun süreli kullanımında direnç gelişimine bağlı etkilerini yitirmektedir. Etkinliğini yeniden sağlayabilmek için gereken doz artışında ise mortalitede artış izlenmektedir. Bu ilaçların uzun dönemde hücrenin oksijen tüketimini ve hücre içi kalsiyum düzeyini artırdığı, miyokard nekrozu, apoptozise neden olduğu, hücre proliferasyonunu aritmi riskini ve remodellingi artırdığı gözlenmiştir. Ayrıca Hücreler arası büyüme ve enerji eksikliği gibi yan etkileri vardır.^{4,36} (şekil 1)

Major kriterler	Minör kriterler
Paroksizmal nokturnal dispne	Ayak bileği ödemi
Boyun venlerinde distansiyon	Gece öksürüğü
Raller	Efor dispnesi
Kardiyomegali	Hepatomegali
S3 galo	Plevral efüzyon
Akut akciğer ödemi	Vital kapasitede azalma,
Artmış juguler venöz basınç	Taşikardi (hr>120 dk)
Dolaşım zamanının uzaması (>25 msn)	
Hepatojuguler reflü	
Pulmoner ödem, visseral konjesyon	
Tedaviye cevap alınması(5 günde 4.5 kg daha fazla kilo kaybı)	

Tablo 5. Framingam kriterleri

Kalp yetersizliği tedavisinde kullanılması gereken ideal bir inotrop ile günümüzde kullanılan inotropların etkileri karşılaştırıldığında, günümüzde kullanılan inotropların etkilerinin sadece birkaç tanesinin ideal inotrop özelliklerine uygun olduğu görülür. (Tablo 7) Dobutamin ve PDE (fosfodiesteraz enzim inhibitörleri) klinik etkilerinden sadece kardiyak outputu belirgin şekilde

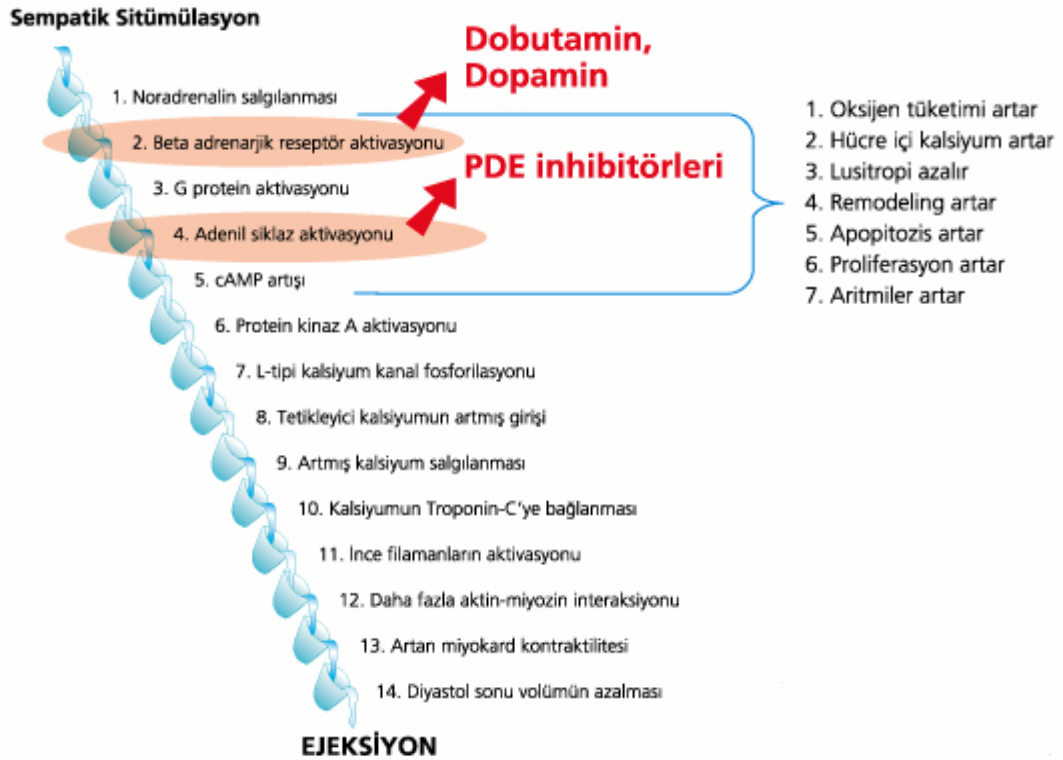
düzeltilmeleri ve kalp dolum basınçlarını azaltmaları bir inotrop dan beklenen ideal özelliklere uygundur.

Amaç	Örnekler
Koruma	Kan basıncı kontrolü(özellikle sistolik kan basıncı) Hiperlipideminin tedavi edilmesi Myokard enfarktüsü sonrası sekonder koruma -Beta blokerler -ACE-İ (anjiotensin konverting enzim inhibitörleri) -Anti- trombotik tedavi Asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonun tedavisi -ACE- İ -Beta blokerler
Semptomların azaltılması ve aktivite toleransının iyileştirilmesi	Egzersiz Diüretikler ACE-İ Digoksin Beta blokerler Fosfodiesteraz enzim inhibitörleri Dopamin Dobutamin Kalsiyum duyarlılaştırıcı ajanlar (Levosimendan) Direkt etkili vazodilatatörler İnorganik nitratlar İntraaortik balon pump Ventriküler yardımcı destek cihazları
Progresyonu önlemek (remodelling)	ACE-İ Beta blokerler Spironolakton

Sağlık kaynağı kullanımını azaltmak	Hastalık yönetimi Diüretikler ACE-İ Beta blokerler Digoksin Spironolakton
-------------------------------------	--

Tablo 6. Kalp yetersizliğinde tedavinin amaçları

Kronik Kalp Yetersizliğinin Akut Alevlenmesi



Şekil 1. Kalp yetersizliğinin akut alevlenmesinde tedavinin hedefleri

İdeal İnotrop

Klinik Etki	İdeal İnotrop	Dobutamin	PDE İnhibitörleri
Kardiyak Output	↑↑	↑↑	↑↑
Kalp Hızı	↔	↑↑	↑
Kan Basıncı	↓	↑	↓↓
Oksijen Tüketimi	↓	↑↑	↑/↔
Aritmojenik Potansiyel	↓	↑↑	↑↑
Kalp Dolum Basıncı	↓↓	↓	↓↓
Taşifilaksi	↔	↑↑	↑

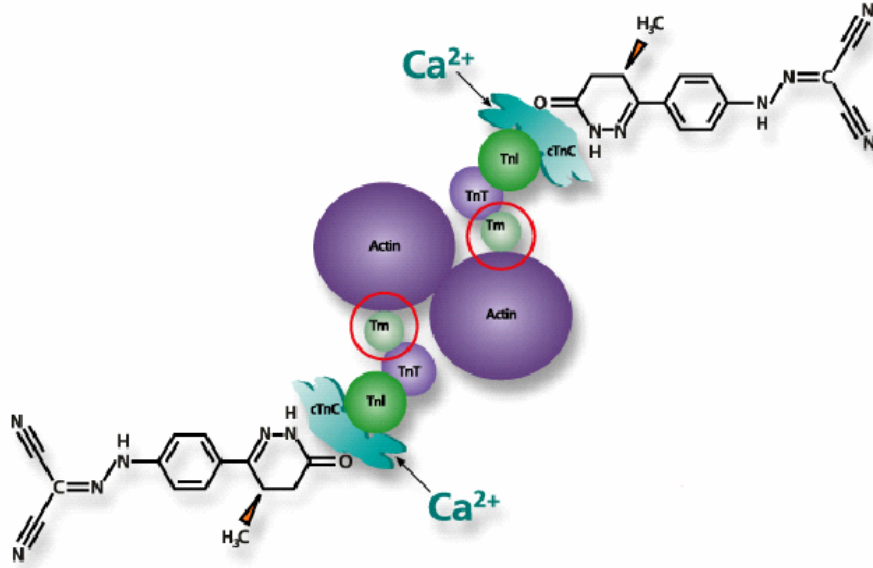
Tablo 7. İdeal bir inotropik ajanın özellikleri

Kalp kasında kasılmayı sağlayan iki temel protein aktin ve myozin' dir. Kasılma için gerekli olan kalsiyum iyonları sarkoplazmik retikulumdan salındıktan sonra aktin proteini üzerinde bulunan **Troponin C** ye bağlanır. Bu bağlanma troponin- tropomyozin kompleksinde yapısal değişikliklere yol açar. (şekil 2)

Levosimendan pyridazinone – dinitrite türevi yeni sınıf pozitif inotropik bir ajandır.⁵⁵ Hücre içerisinde bulunan kalsiyum miktarını artırmadan kalsiyum iyonları gibi aktin

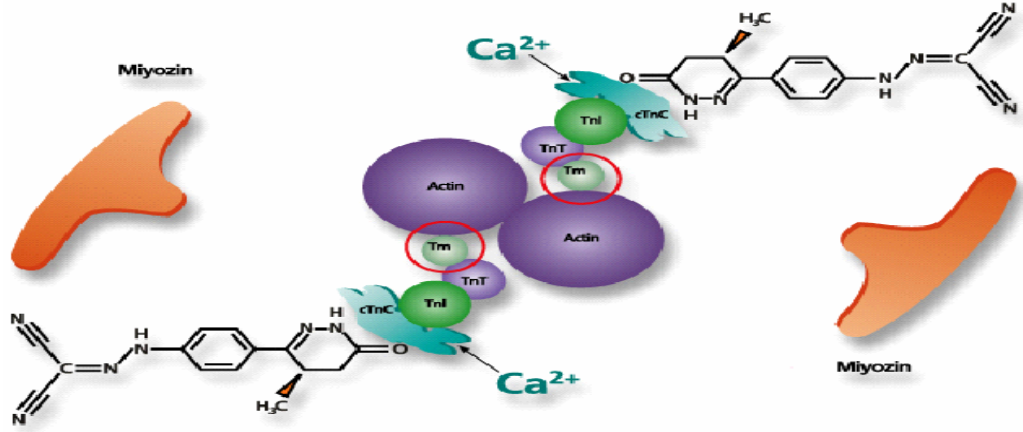
Şekil 3. Levosimendan'ın etki mekanizması.

Kalsiyum varlığında levosimendan aktin ile myozin arasında oluşacak ^{21,22,23,24} bağlantıdan sorumlu olan tropomiyozini açık konuma getirir .(şekil 4)



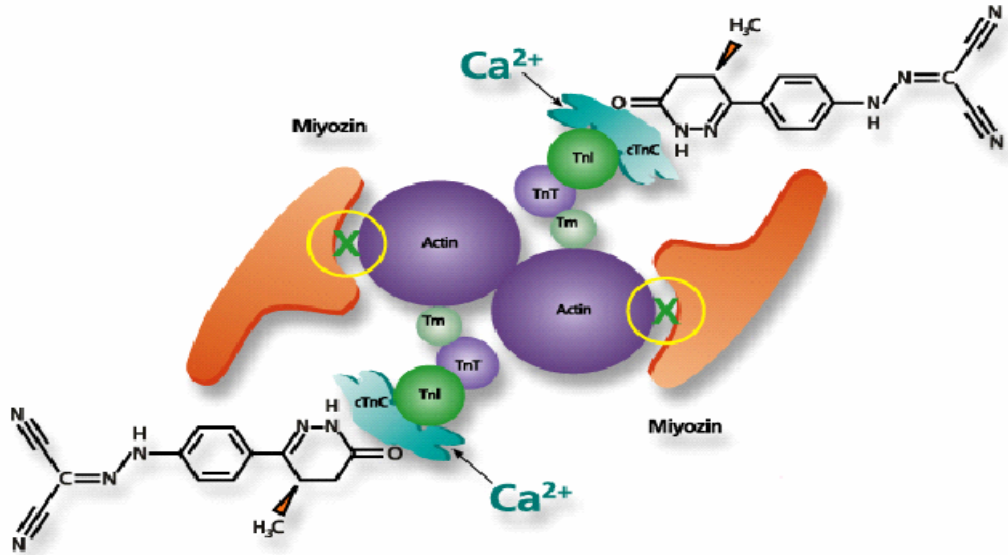
Şekil 4. Levosimendan'ın etki mekanizması.

Açık konuma gelen tropomiyozine doğru myozin harekete geçer.(şekil 5)



Şekil 5. Levosimendan'ın etki mekanizması.

Myozin başı açık konumda bulunan tropomyozin ile birleşir ve aktin ile myozin arasında çapraz bağlar oluşur. Levosimendan'ın yapmış olduğu en önemli etki Aktin ile Myozin arasında oluşan çapraz bağları stabilize etmek ve sistol sırasında her iki proteinin bir arada kaldığı süreyi uzatarak daha etkin bir kontraktilitenin oluşmasına yardımcı olmaktadır. (Şekil 6)

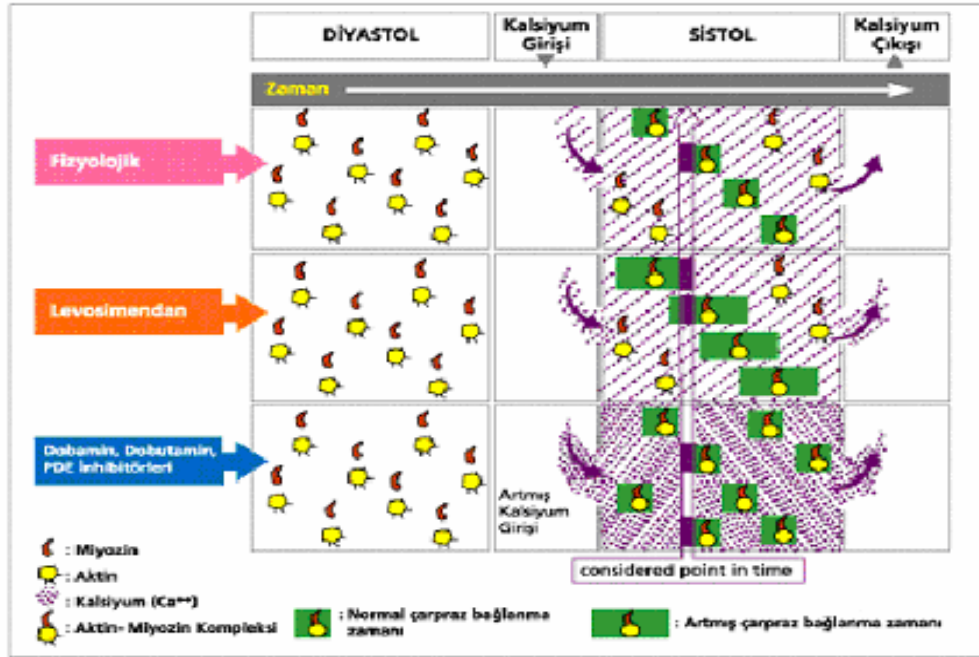


Şekil 6. Levosimendan'ın etki mekanizması.

Levosimendan fizyolojik duruma benzer şekilde; hücre içi kalsiyum düzeyinde artışa neden olmadan sistol esnasında aktin ile myozin arasındaki çapraz bağın stabilizasyonunu sağlayarak çapraz bağlanmanın süresini uzatır. Böylece sistol esnasında kalp kasılma gücünü artırır. Bu etkisini hücre içi kalsiyum düzeyini artırmadan yaptığı için; dobutamin ve PDE inhibitörlerinin aksine çapraz bağ siklusunu oluşturan aktin ve myozin sayısını artırmaz. Bu nedenle myokardın oksijen ihtiyacını artırmaz ve kalbin diyastolik fonksiyonunu ⁵ olumsuz etkilemez. (şekil 7)

Levosimendan düşük dozlarda hücre içi C-AMP ve kalsiyum düzeyinin artırmaz . bu dozlarda daha çok pozitif inotrop ve vazodilatatör etki gösterir. yüksek dozlarda hücre içi yavaş kalsiyum akımını ve yavaş yanıt veren aksiyon potansiyelini artırır. Bu da levosimendan' ın yüksek dozlarda ki kardiyak elektrofizyolojik etkilerinin diğer fosfodiesteraz enzim inhibitörlerine benzediğini gösterir.

LEVOSİMENDANIN ETKİ MEKANİZMASI

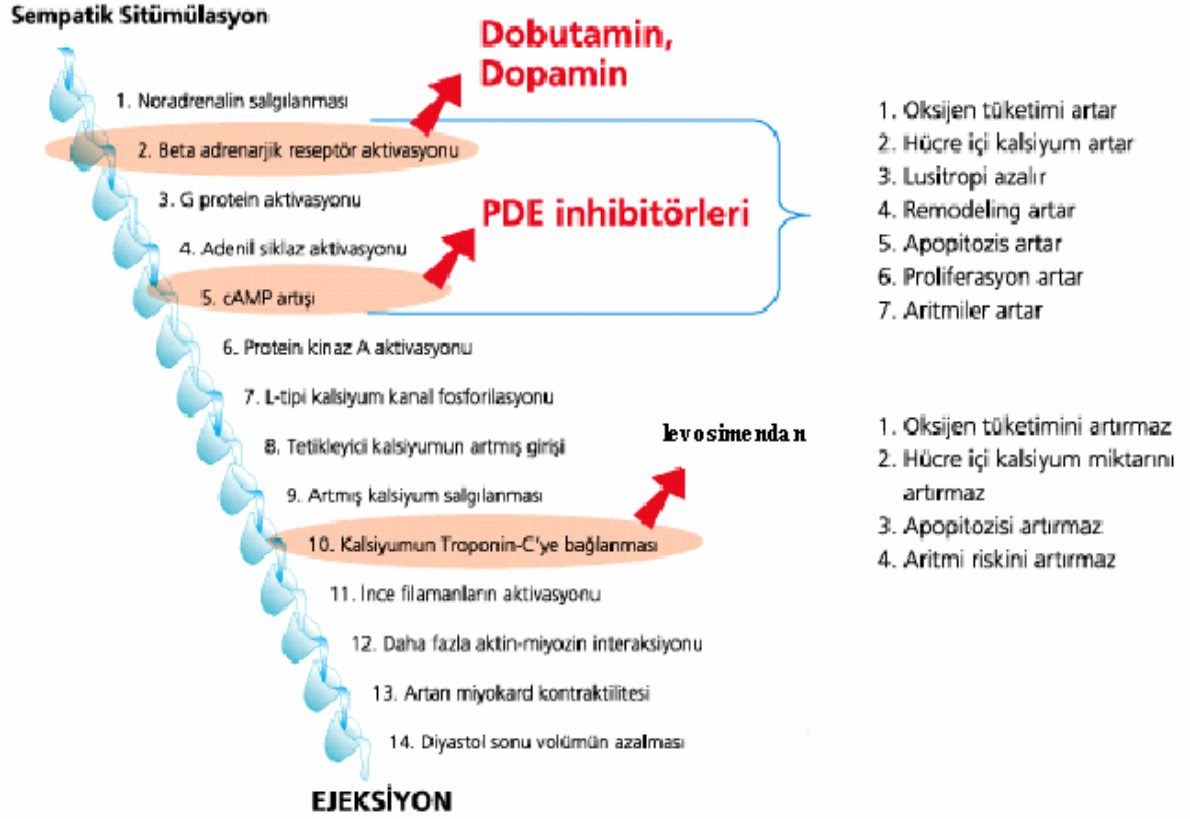


Şekil 7. Levosimendanın etki mekanizması.

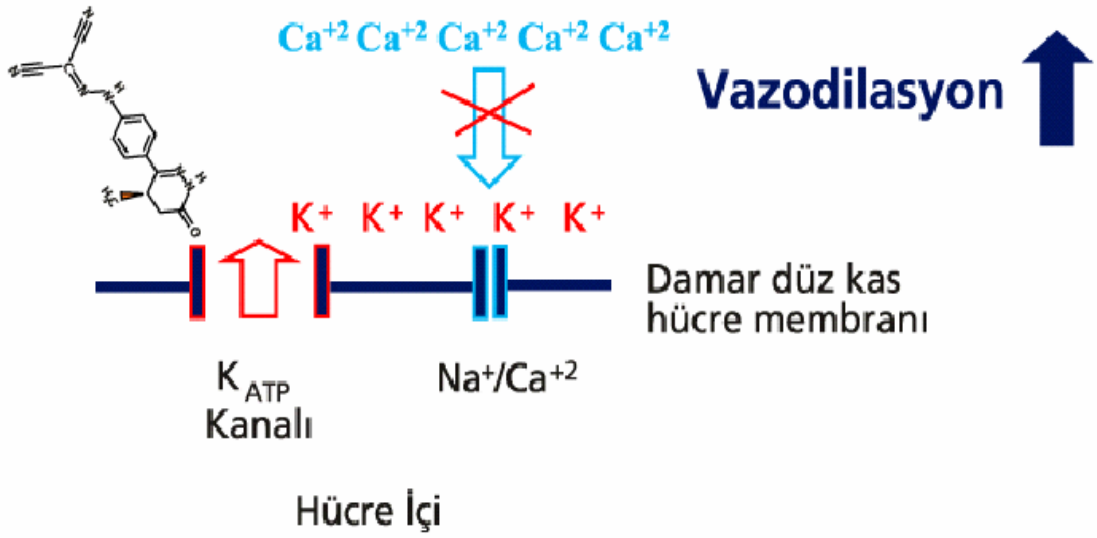
Levosimendan rutinde sık kullanılan diğer inotropik ajanlardan (dobutamin ve PDE inhibitörleri) farklı olarak kalbin oksijen tüketimini , hücre içi kalsiyum düzeyini, apoptozisi ve aritmi riskini artırmadan myokardın kasılma gücünü artırır . ⁴(şekil 8)

İnsan myokardında levosimendan ; 1-tükenmek üzere olan hücrelerde pozitif inotrop etki , 2-gevşeme hızı ve gevşeme zamanını artırıcı etki, 3-PDE (fosfodiesteraz enzim inhibitörleri) inhibitörü olan milnirone benzer özellikler (yüksek dozda), 4-ileri evre kalp yetersizliğinde antiinflamatuvar- apoptozisi önleyici etki (dolaşımda proinflamatuvar sitokinlerin ve solubl apoptoz mediyatörlerinin azalması) . ^{4,53} (şekil 8) Levosimendan damar düz kas hücrelerinde ATP ye duyarlı potasyum kanalına bağlanarak bu kanalı açar ve hücre dışına potasyum çıkışına neden olur. Böylece hücre zarını hiperpolarize hale getirerek hücre içine sodyum/kalsiyum değiştirici kanal aracılığıyla kalsiyum girişini bloke eder. Böylece damar düz kasında gevşemeye yol açarak vazodilatasyon yapar. ^{47,57}(şekil 9)

Levosimendanın asetilat metabolitleri (OR-1896) uzun bir süre aktiftir.bu levosimendanın uzun süreli etkisinden sorumludur.OR-1896 yavaş bir şekilde pik yapar.İnfüzyonunun bitiminden 1-2 gün sonra pik yapmaya başlar ve yarılanma ömrü yaklaşık 80 saattir .²⁹



Şekil 8. Levosimendanın etki mekanizması



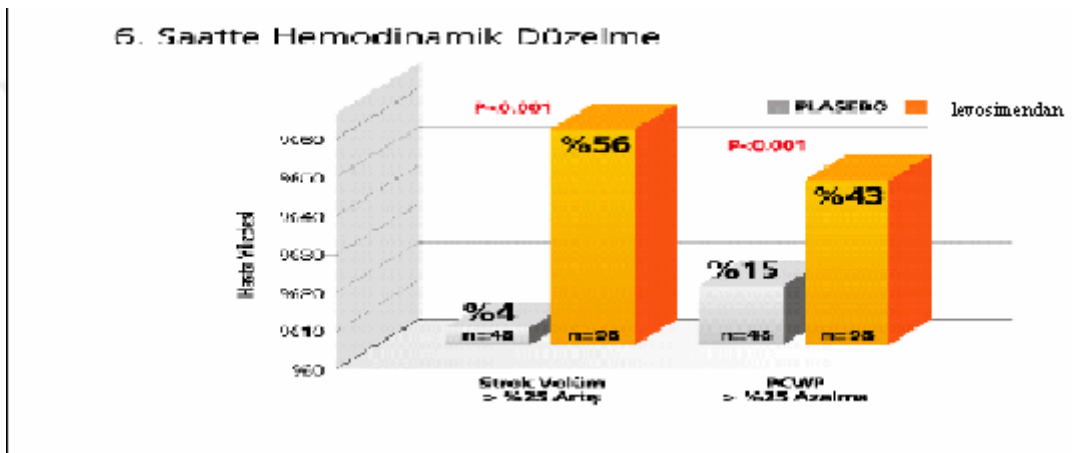
Şekil 9. Levosimendanın damar düz kas hücresindeki etki mekanizması.⁴⁵

Levosimendanla yapılan randomize klinik çalışmalar ;SURVIVE (*the survival of patients with Acute heart failure in need of intravenous inotropic support*), RUSSLAN (*the randomized study on safety and effectiveness of levosimendan in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarct*), LIDO (*the levosimendan infusion versus dobutamine study*), CASINO (*The calcium sensitizer or inotrope or none in low output heart failure study*), REVIVE 1-2 (*the randomized multicenter evaluation of intravenous levosimendan efficacy versus placebo in the short-term treatment of decompensated heart failure study*) ileri dönem kalp yetersizliği olan hastalarda : Levosimendanın ; hastalarda semptomatik iyileşme ile beraber bozuk olan sistolik ve diyastolik fonksiyonları düzelttiğini ,plasebo ve dobutamine göre mortaliteyi azalttığını gösterdi.⁵⁶

Levosimendan uygulanan ileri dönem kalp yetersizlikli hastaların hemodinamik parametrelerinde plaseboya göre anlamlı derecede düzelme gözlenmiştir (PCWP:azalma,

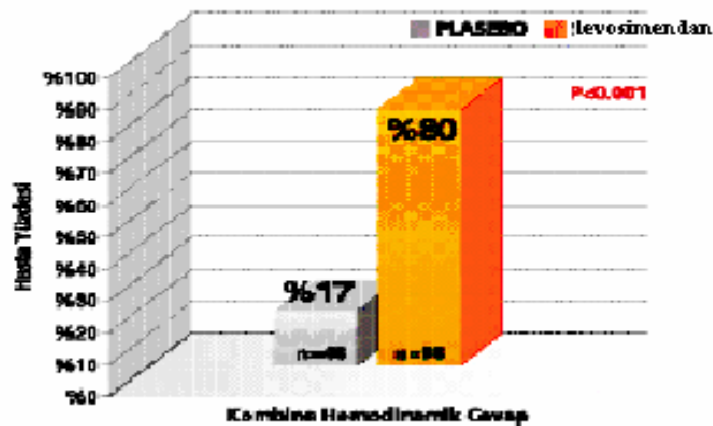
SVR:azalma, PVR:azalma , CI:artma).(PCWP: Pulmoner kapiller uç basıncı, SVR: Sistemik vasküler rezistans,PVR: Pulmoner vasküler rezistans,CI: Kardiyak indeks).

Levosimendan uygulanan NYHA fonksiyonel kapasitesi III-IV olan kalp yetersizlikli hastalarda (doz titrasyon çalışmasında) 6.saatte strok volumde başlangıç değerine göre % 25 artış (hastaların % 56 da), pulmoner kapiller uç basıncında % 25 azalma (hastaların %43 ü) saptandı. Bu levosimendanın hemodinamik parametreler üzerine olan etkisinin kısa sürede başladığını göstermektedir. ^{6,20}(şekil10-11)



Şekil 10. Levosimendanın 6.saatte hemodinamik parametreler üzerine etkisi.

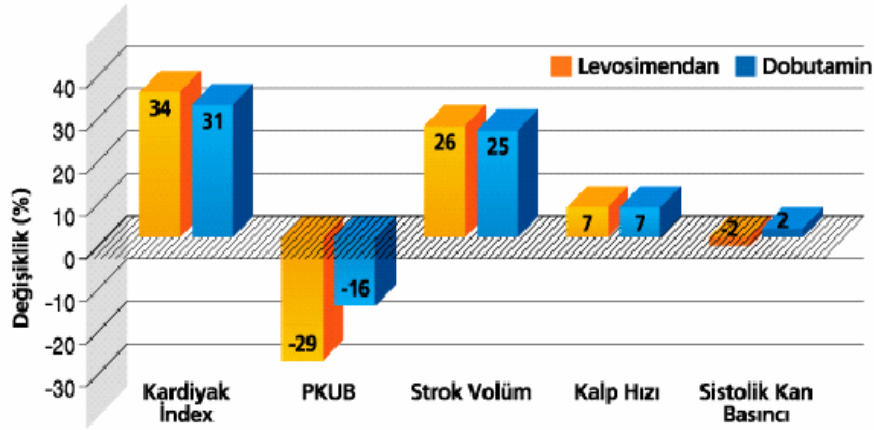
6. Saatte Hemodinamik Düzeltme



Şekil 11. Levosimendanın hemodinamik parametreler üzerine etkisi.

LIDO (the levosimendan infusion versus dobutamine study) çalışmasında levosimendanın dobutamine göre anlamlı olarak kardiyak indeksi artırdığı ve pulmoner kapiller uç basıncını azalttığı gösterilmiştir.⁷ (şekil 12)

Sonuçlar/24. Saatte Hemodinamide Gözlenen Değişimler

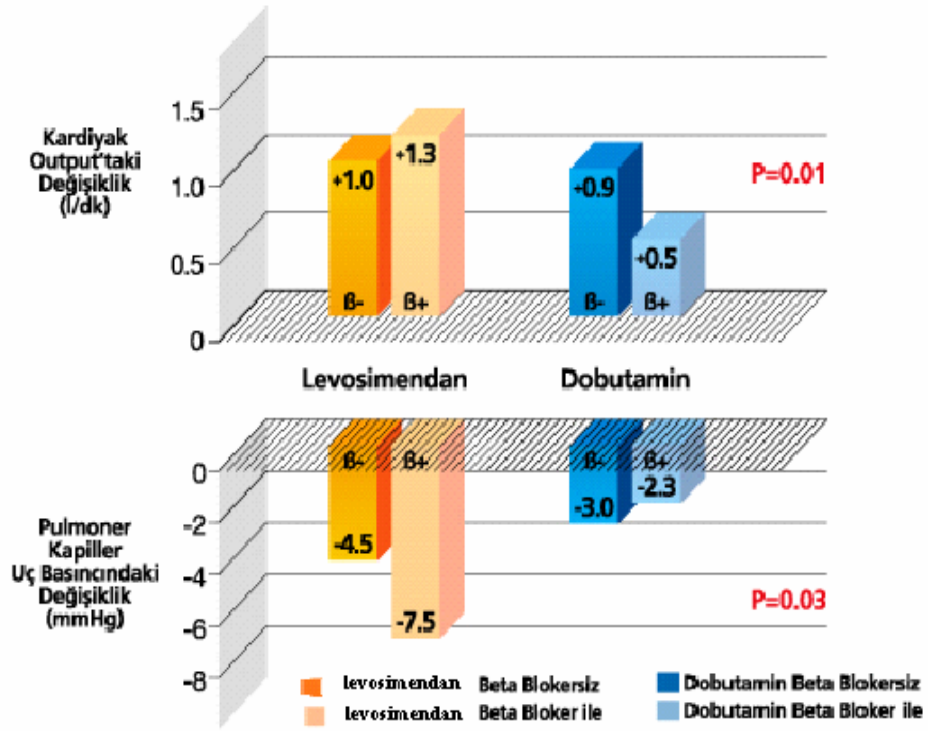


Şekil 12. LIDO çalışması sonuçları

LIDO çalışmasının önemli sonuçlarından biride dobutaminin tersine Beta bloker kullanan hastalarda hemodinamik parametrelerde gözlenen yanıtın artmasıdır. Bu düzeltme dobutamin kullanan hastalarda her iki ilacın etki ettikleri beta reseptör düzeyinde yarışmaları ve birbirlerinin etkisini azaltmaları nedeniyle gözlenmemiştir.⁷(Şekil 13)

REVİVE 1-2 (the randomized multicenter evaluation of intravenous levosimendan efficacy versus plasebo in short-term treatment of decompensated heart failure study) the çalışmasında ciddi derecede semptomatik kalp yetersizliği olan hastalara uygulanan levosimendan sonrası hastaların %51 de 24.saatte kalp yetersizlik semptomlarında düzelme gözlenmiştir,bunun ötesinde hastaların sadece %20 de kötüleşme gözlenmiştir.⁸ (şekil 14)

Sonuçlar/Beta Bloker ile Birlikte Kullanım

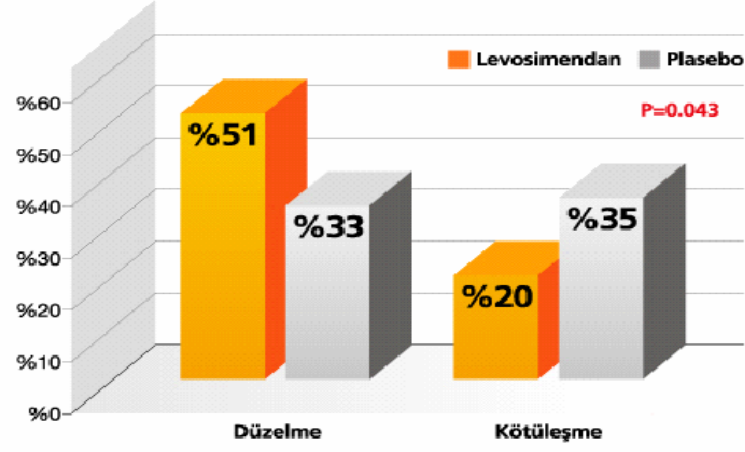


Şekil 13. Levosimendanın beta bloker ile kullanımında gözlenen hemodinamik parametrelerdeki iyileşme.

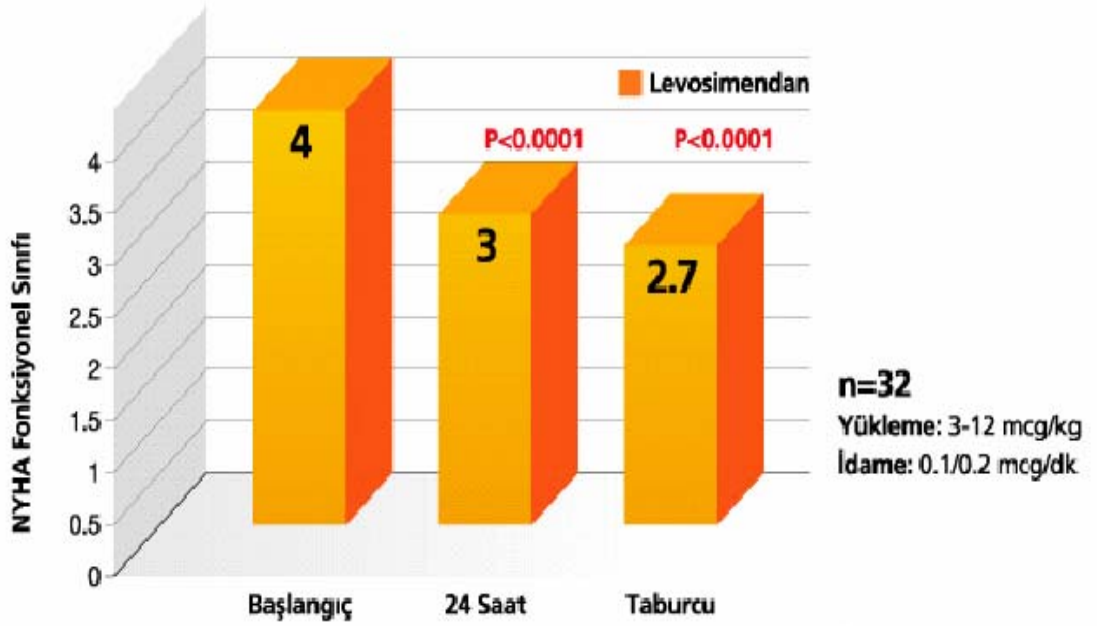
Levosimendan uygulanan hastaların NYHA fonksiyonel sınıfında son derece anlamlı düzelmeler saptanmıştır. Başlangıçta NYHA sınıfı IV olan hastaların levosimendan uygulamasından sonra 24.saatte sınıf III düştüğü ve hastaneden taburcu olurken de NYHA sınıfın 2.7 ye düştüğü görülmüştür .⁸ (şekil 15)

Levosimendan uygulanan hastalarda myokardial kan akımının standart tedaviye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı gözlenmiştir.⁹ (şekil 16)

Sonuçlar/Kalp Yetersizliğinin Düzelmesi veya Kötüleşmesi

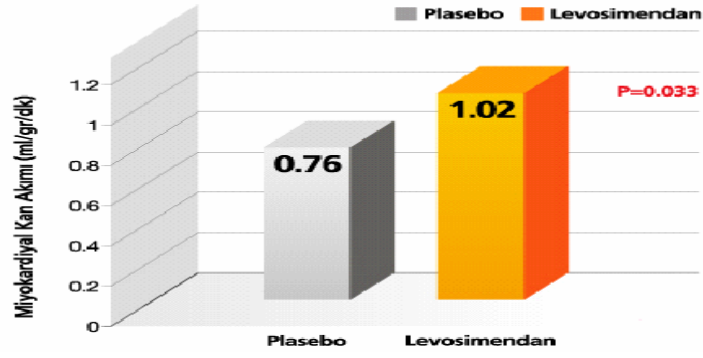


Şekil 14. Semptomlarda düzelme.



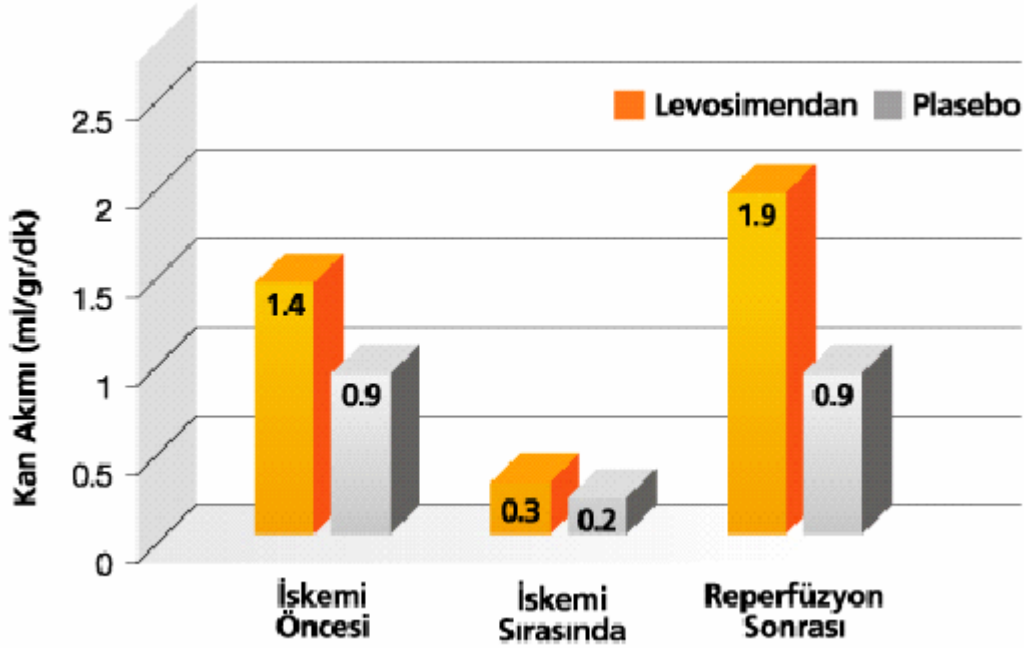
Şekil 15 . Levosimendan uygulanması ile NYHA fonksiyonel sınıfındaki düzelme

Konjestif Kalp Yetersizliği Hastalarında



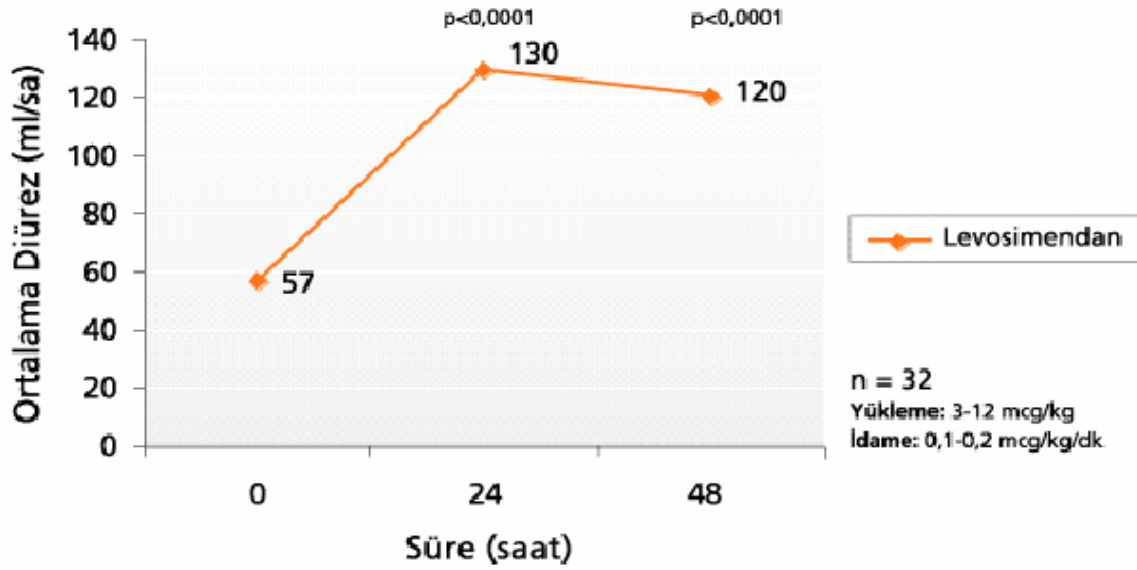
Şekil 16. Myokardial kan akımındaki değişim.

Ayrıca levosimendanın iskemik alan perfüzyonunu da düzelttiği gösterilmiştir .¹⁰ (şekil 17)



Şekil 17. İskemik alan perfüzyonundaki değişim.

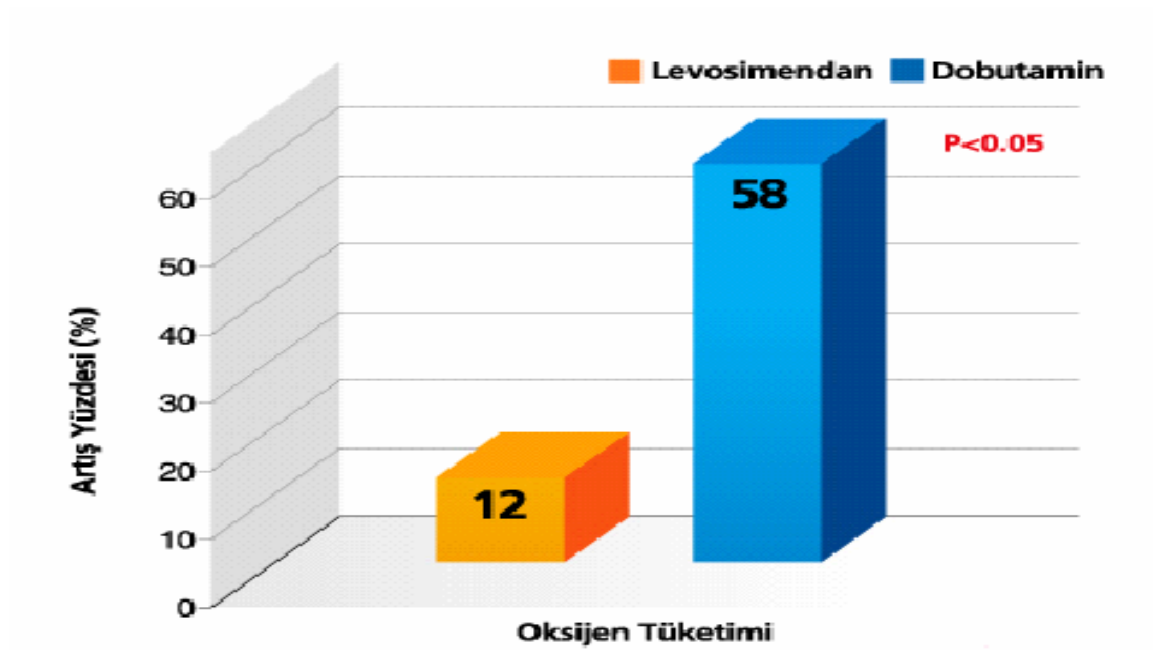
Levosimendan uygulanan hastaların renal perfüzyonunda düzelme ve idrar çıkışlarında belirgin bir artış saptanmıştır .¹¹ (şekil 18)



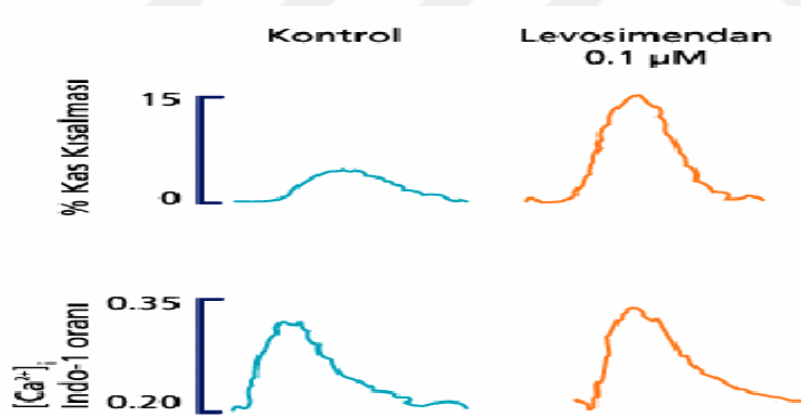
Şekil 18. Diürez miktarındaki değişim.

Levosimendan kalp kasında oksijen miktarını artırmamaktadır. pozitron emisyon tomografisi kullanılarak yapılan bir çalışmada levosimendanın oksijen tüketimini %18 oranında artırırken, dobutaminin oksijen tüketimini % 58 oranında artırdığı tespit edilmiştir.¹²(şekil 19)

Domuzlarda yapılan bir çalışmada; Levosimendan kullanımı ile kalp kontraktilitesini artırmak için gerekli olan hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun kontrol grubunda tespit edilen kalsiyum konsantrasyonundan farklı olmadığı tespit edilmiştir. Levosimendan adrenerjik yol üzerinden etki eden diğer inotropik ajanlardan farklı olarak kalp kontraktilitesi artırmak için hücre içi kalsiyum düzeyini artırmamaktadır.¹³ (şekil 20)

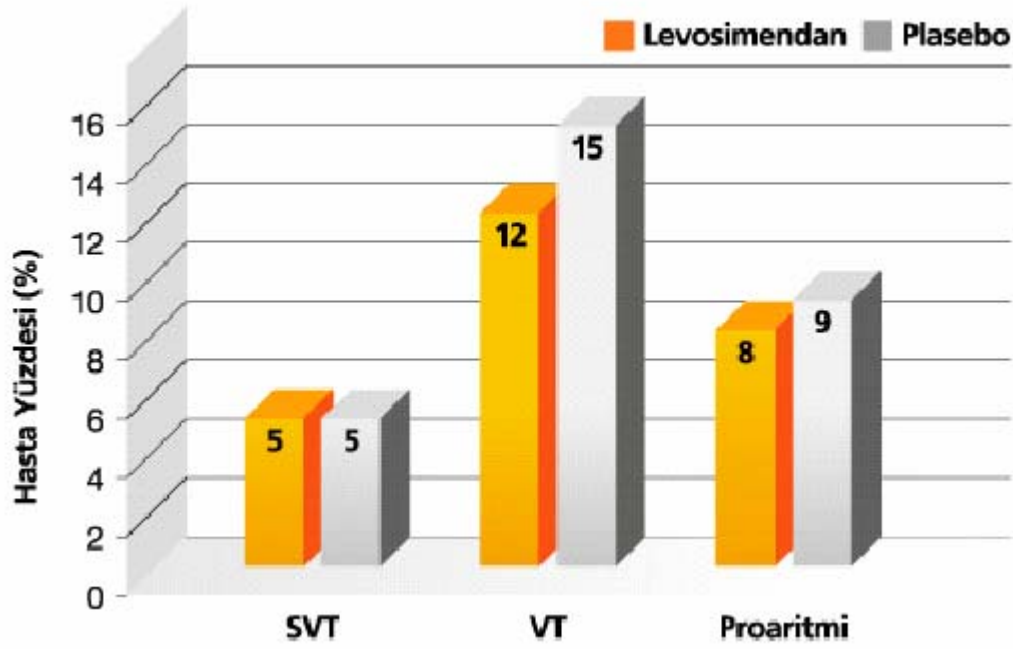


Şekil 19. Oksijen tüketimindeki değişim.



Şekil 20 . Levosimendanın kalsiyum konsantrasyonuna etkisi.

Levosimendanla yapılan çalışmalar da supraventriküler taşikardi , ventriküler taşikardi ve proarritmi riski açısından levosimendanın standart tedaviden farksız olduğu gözlemlendi .¹⁴(Şekil 21)

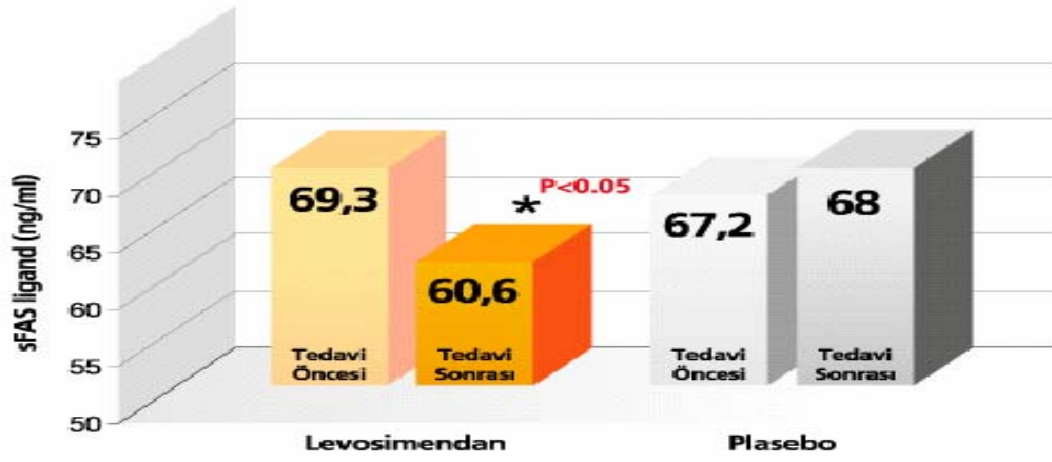


Şekil 21. Levosimendanın aritmı oluşumu üzerine etkisi.

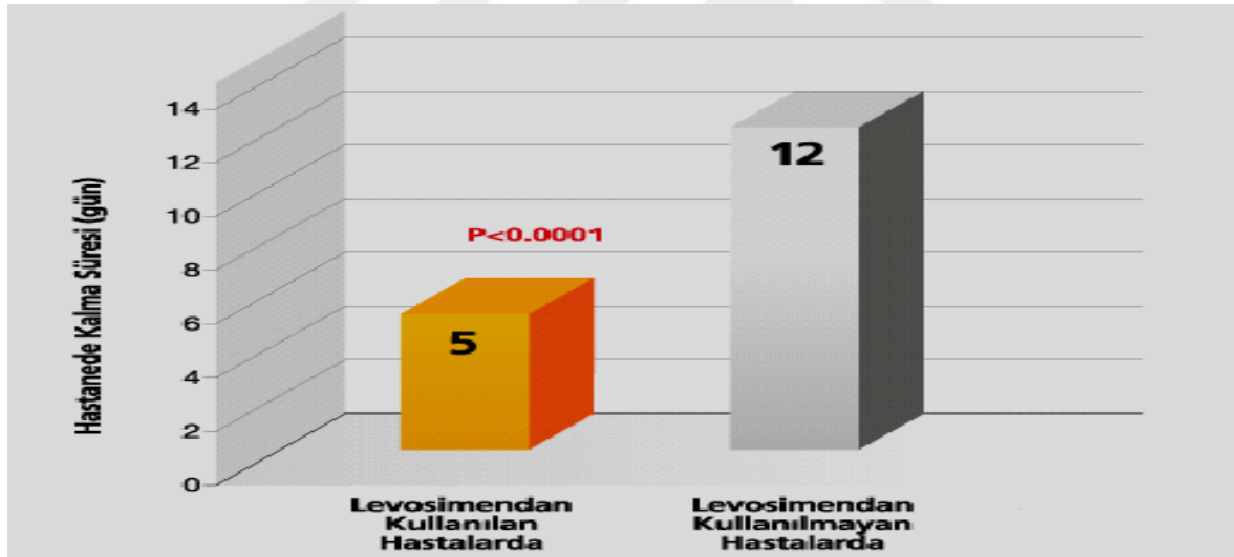
Levosimendanın ileri dönem kalp yetersizlikli hastalarda semptom ve prognozla korele olan Brain natriüretik peptid/BNP, İnterlökin/ IL-6 ve IL-10 ve apoptotik göstergenin serum belirteçleri olan solubl FAS/sFAS ligandın serum düzeylerini azalttığı gösterilmiştir.^{15,16,31,54} (Şekil 22)

Levosimenda uygulanan ileri dönem kalp yetersizlikli hastaların hastaneden kalım süresi ortalama 5 gün iken , levosimendan uygulanmayan hastalarda ise ortalama hastanede kalım süresi 10 gündür.¹¹ (şekil 24)

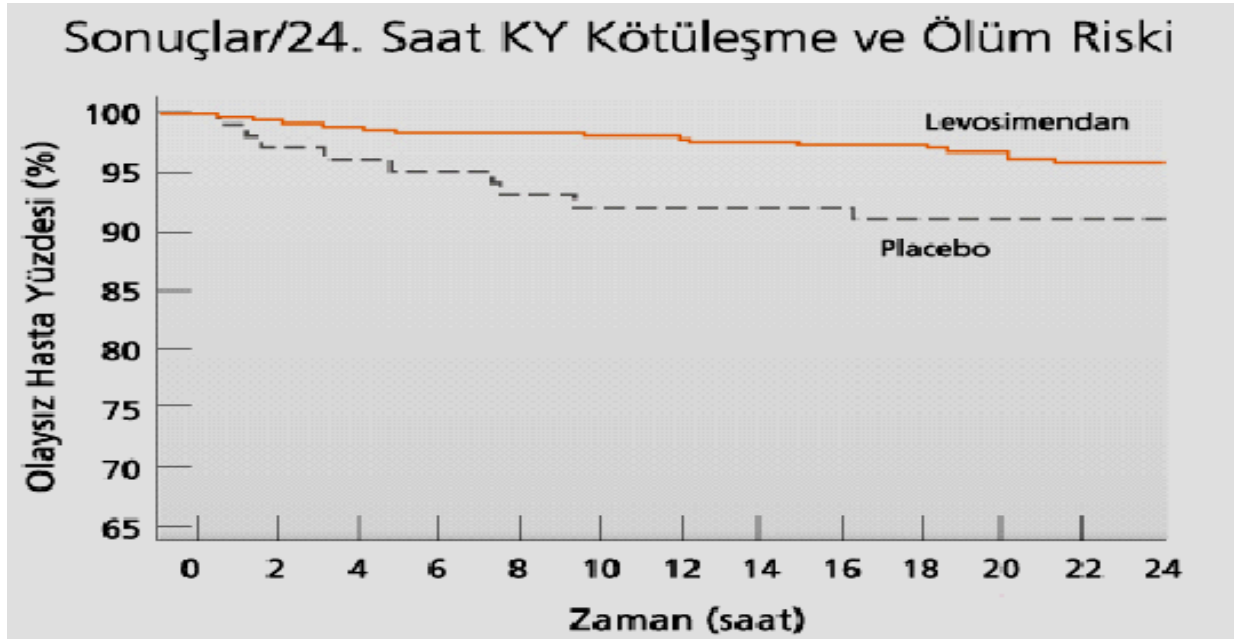
RUSSLAN çalışması özellikle akut Myokard infarktüsü - LV sistolik disfonksiyonu olan hastalarda PCI ile birlikte levosimendan uygulanan hastalarda 6. ve 24.saatlerde mortaliteyi azaltması ve kalp yetersizliğinin kötüleşmesini önlemesi plasebodan daha üstündür. yine 14.günde tüm nedenlere bağlı mortalite levosimendan grubunda daha düşük saptanmıştır.¹⁷ (şekil 25-26)



Şekil 23. Levosimendan'ın s FAS ligandı düzeylerin etkisi.



Şekil 24 . Levosimendan'ın hastanede kalım süresine etkisi.



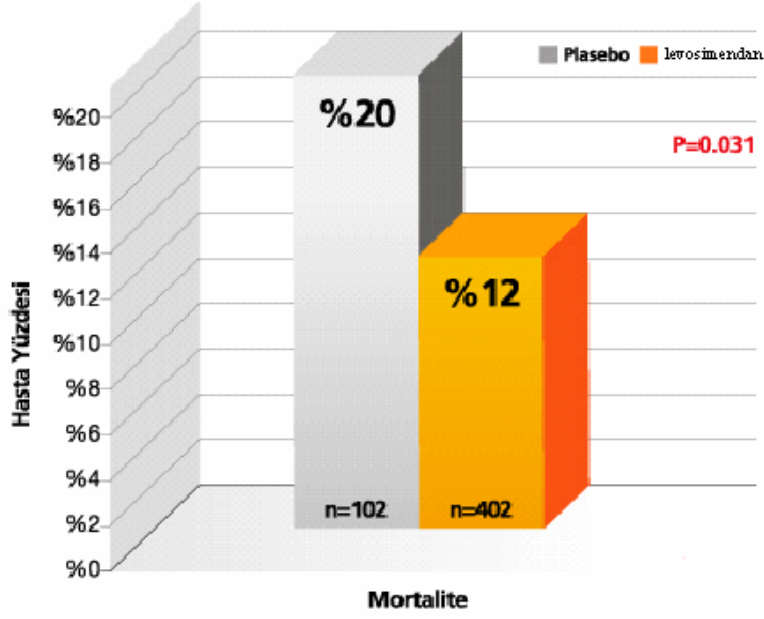
Şekil 25. Levosimendan uygulanan hastalarda 6. ve 24.saatteki mortalite oranları.

Levosimendan uygulanan myokard infarktüsü sonrası yetersizlik gelişen hastalarda 14.günde gözlenen istatistiksel olarak anlamlı fark 180.gün izleminde sınırda da olsa devam etmektedir.¹⁷

(şekil 27)

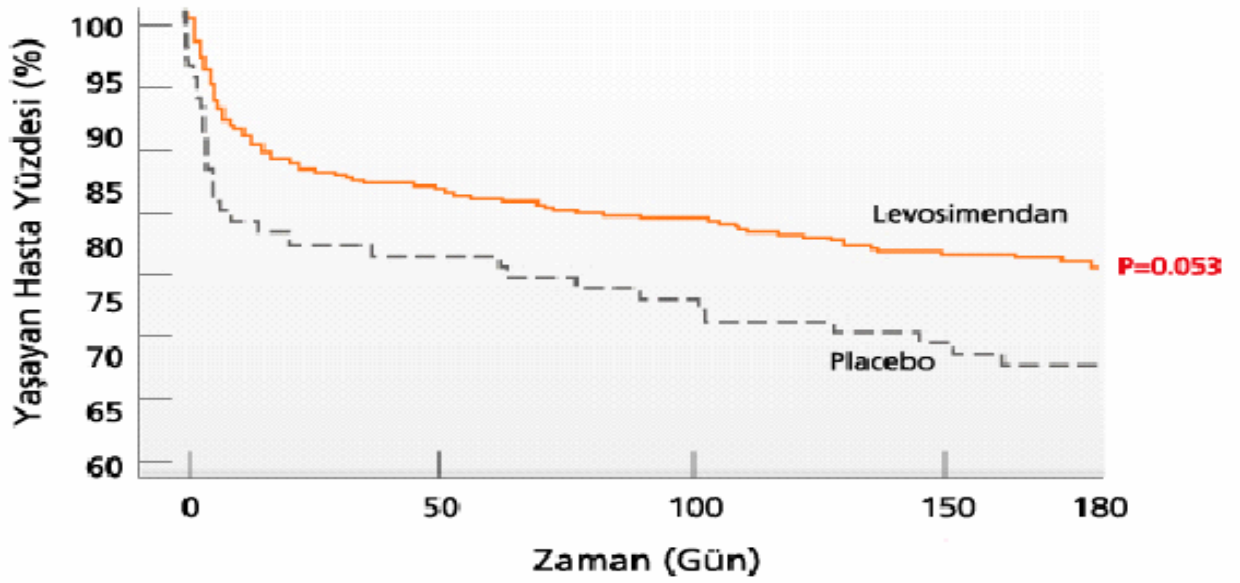
LIDO çalışmasında levosimendan uygulanan hastaların izlenildikleri 180 gün içerisinde ortalama 157 günü hayatta ve hastane dışında geçirmiş iken dobutamin ile tedavi edilen hasta grubu ortalama 133 günü hayatta ve hastane dışında geçirmiştir.⁷ **(şekil 28)**. Bu hastaların 31. ve 180.gündeki mortalitelerinin dobutamine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha az olduğu da gösterilmiştir.⁷ **(şekil 29- 30)**

Sonuçlar/14. Gün Mortalite



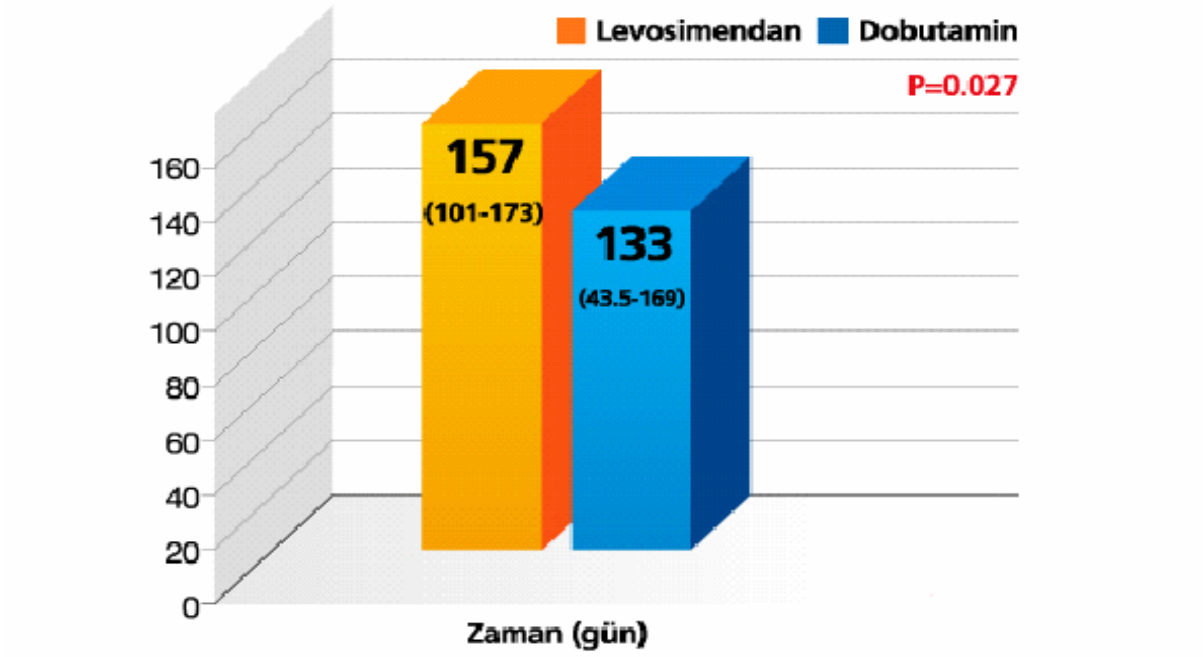
Şekil 26. Levosimendan'ın 14.günde mortalite üzerine etkisi.

Sonuçlar / 180. Gün Mortalite



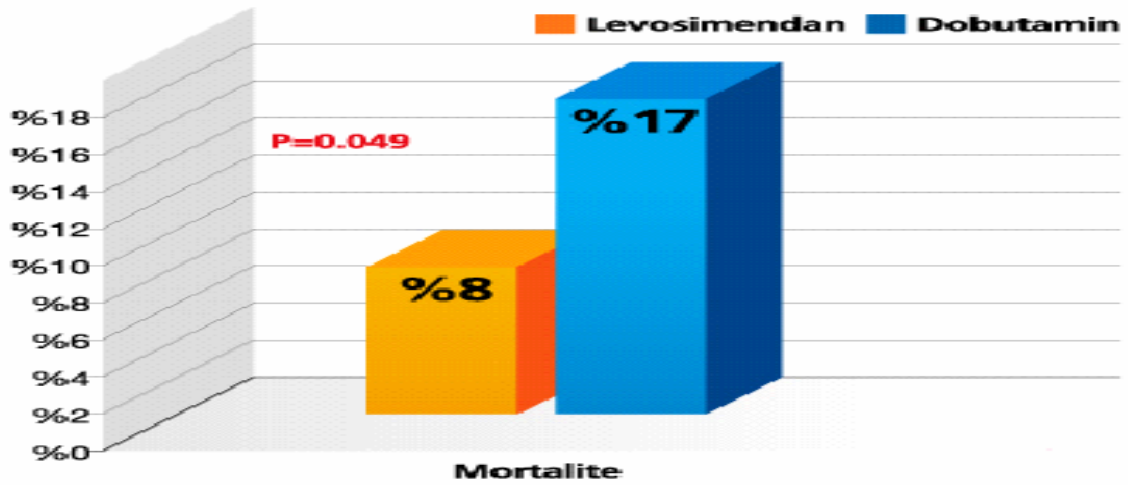
Şekil 27. Levosimendan'ın 180.günde mortaliteye etkisi.

Sonuçlar / Hayatta ve Hastane Dışında Geçirilen Günler

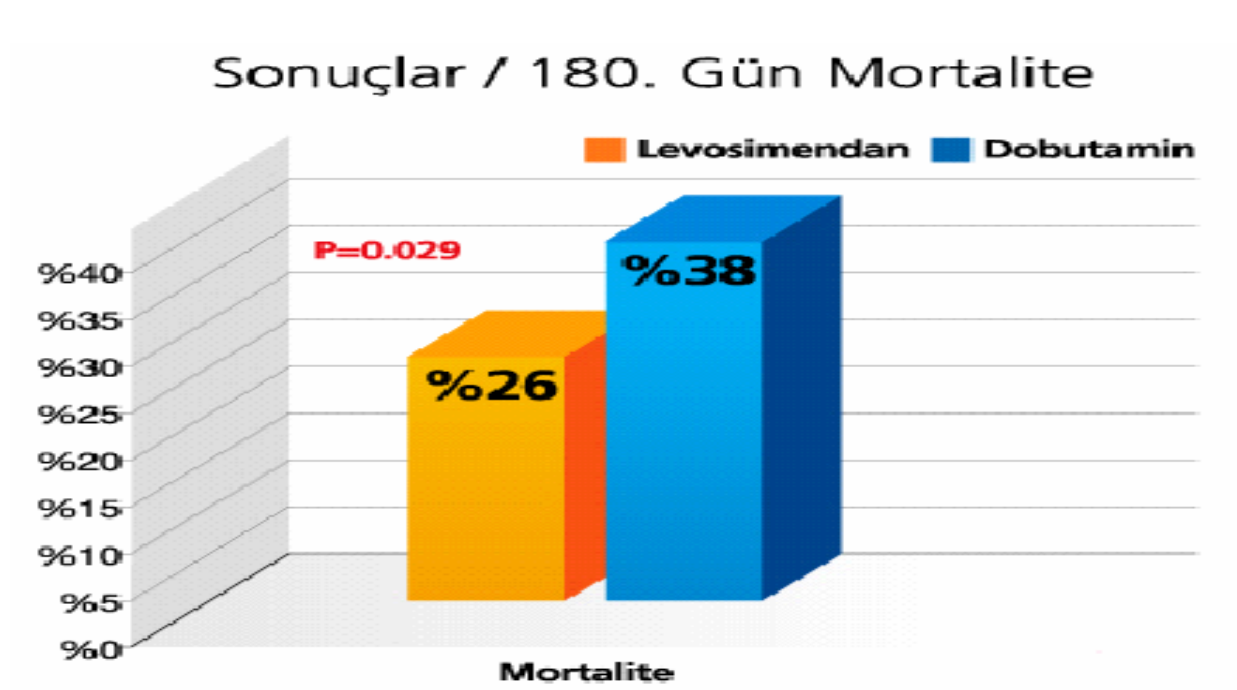


Şekil 28. Levosimendan ve dobutaminin hastane dışı ve hayatta kalım süresine etkisi.

Sonuçlar / 31. Gün Mortalite



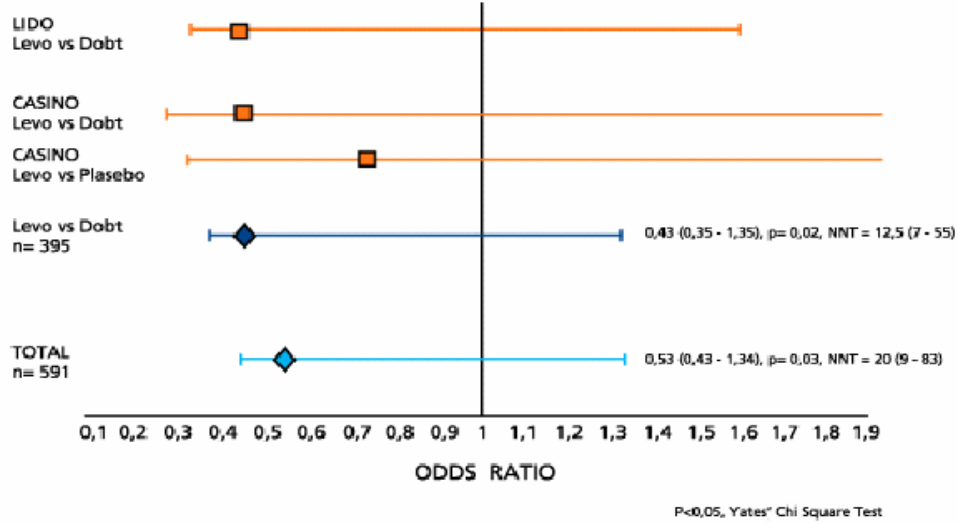
Şekil 29. Levosimendanın 31.gün mortaliteye etkisi



Şekil 30. Levosimendan'ın 180.gün mortaliteye etkisi.

CASINO (*The calcium sensitiezer or inotrope or none in low output heart failure study*) çalışması levosimendan'ın aynı anda hem dobutamin hem de standart tedavi ile karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. Bu çalışmanın diğer bir özelliği de mortalitenin primer sonlanım noktası olmasıdır.^{18,19} Bu çalışmada levosimendan'ın dobutamin ve diğer standart tedaviye göre mortaliteyi istatistiksel olarak anlamlı olarak azalttığı gösterildi. (Şekil 31-32-33-34)

31. Gün Mortalite



Şekil 31. Levosimendan'ın 31.günde mortaliteye etkisi

Mortalite

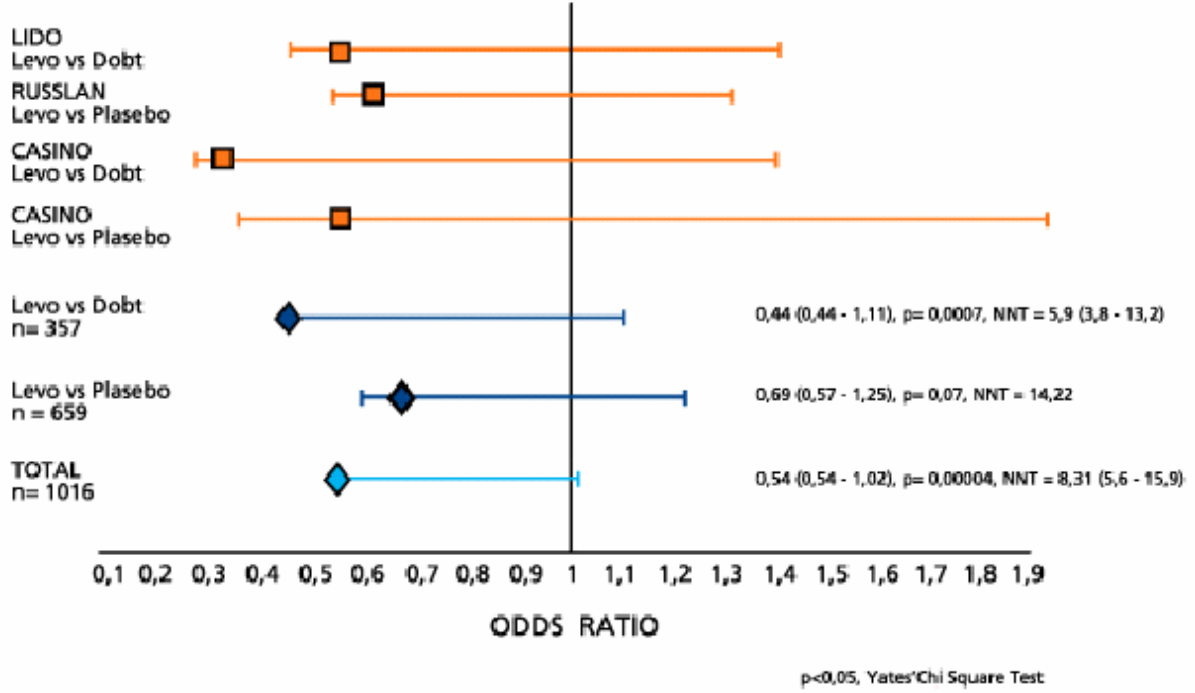
	30. Gün Mortalite Sayı (%)	180. Gün Mortalite Sayı (%)
Levosimendan	6 (% 6,1) ^a	12 (% 15,3) ^b
Dobutamin	12 (% 12,8)	30 (% 39,6)
Placebo	8 (% 8,2)	19 (% 24,7)

^a p= 0.04 vs. dobutamin

^b p=0.0001 vs. dobutamin, p=0.04 vs. plasebo

Şekil 32. Levosimendan'ın mortaliteye etkisi.

180. Gün Mortalite

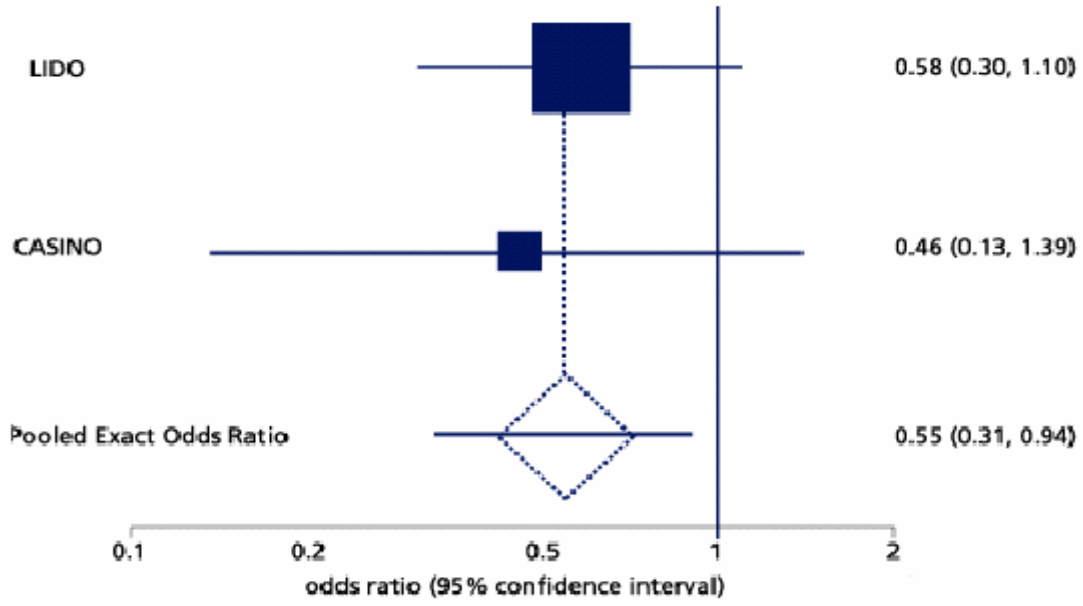


Şekil 33. Levosimendanın 180.günde mortaliteye etkisi.

Levosimendan uygulanan ileri dönem kalp yetersizliği hastalarında kötü prognoz göstergesi olan restriktif paternde diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda levosimendanın; bozulmuş olan diyastolik doluş parametrelerini düzelttiği ekokardiyografik yöntemlerle gösterilmiştir.⁵⁶

Mortalite

Levosimendan vs Dobutamin (<1 değerler levosimendan lehine)



Şekil 34. Levosimendan ve dobutaminin mortalite üzerine etkileri.

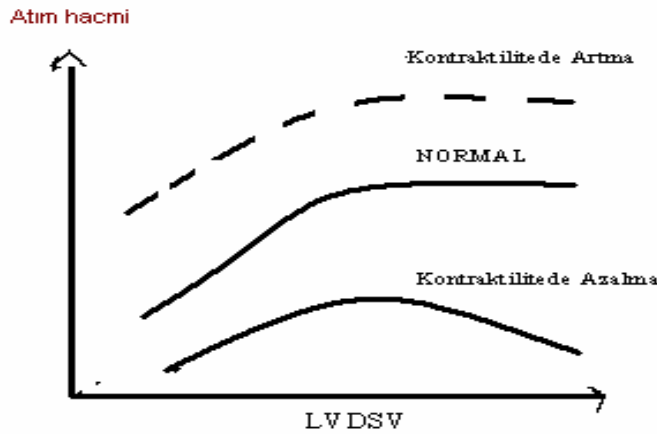
Levosimendan uygulanması sonrasında gözlenen klinik iyileşmenin sonuçları hemodinamik ve ekokardiyografik olarak gösterilmiştir. Ekokardiyografik olarak; sol ventrikül diyastol sonu çapları, sol ventrikül sistol sonu çapları, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, E dalga velositesi, A dalga velositesi, E/A dalgası velosite oranları, sol ventrikül deselerasyon zamanı, sol ventrikül isovolemik relaksasyon zamanı, doku Doppler görüntüleri ile değerlendirilmiştir.

Sol Ventrikül Myokard Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Myokard fonksiyonlarını belirleyen faktörler; preload, afterload, kontraktilite, kalp hızı ve ritm olarak tanımlanmıştır.

Preload/ön yük

Kalbin ileriye doğru atmak zorunda olduğu diastol sonu volum olarak tanımlanır. Diastol sonu hacimde artma belli bir noktaya kadar kalbin kasılma gücünü dolayısıyla atım hacmini artıracaktır (*Frank- Starling yasası*). Diastol sonu volüm artışı devam ederse , belli bir noktada , aktin ve myozin filamentlerinin birbirinden uzaklığı ;birbirlerine tutunmayı zayıflatacak kadar artacak ve kasılma gücünü azaltacaktır. (şekil 35)



Şekil 35 . Frank-Starling yasası.

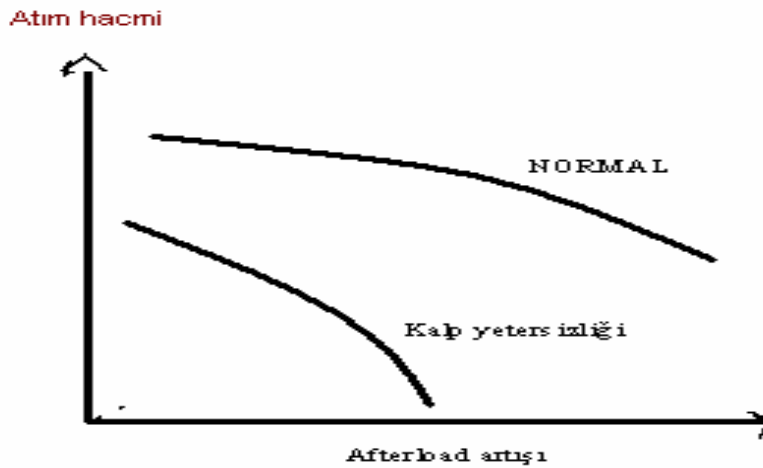
Afterload /ard yük

Ventrikül ejeksiyonuna karşı koyan kuvvet,direnç.Ard yükün esas bileşeni sol ventrikül için arteryal kan basıncı ve sistemik damar direnci,Sağ ventrikül için pulmoner arter kan basıncı ve pulmoner arter damar direncidir.Sistolik kan basıncı saf olarak afterload'un bir ölçüsü değildir.Sarkomerlerin kısalarak yenmesi gereken ventrikül duvar gerilimi yalnızca

sistolik kan basıncı ile ilişkili olmayıp aynı zamanda Laplace kanuna göre sol ventrikül boşluk boyutlarıyla da ilgilidir. Aynı sistolik basınç altında büyük bir ventrikülün karşılaştığı duvar gerilimi, küçük ventriküle göre daha fazladır. Öte yandan arteryal sistolik kan basıncı yalnızca arteryal sistemin kendine özgü bir karakteristiği olmayıp aynı zamanda sol ventrikül pompa performansına da bağlıdır. Daha güçlü ventriküler kontraksiyon, daha büyük bir volümün ejeksiyonu ve daha yüksek bir sistolik basıncın gelişmesi ile sonuçlanır. Sonuç olarak sol ventrikül sistolik fonksiyonları ve sol ventrikül afterload' u karşılıklı bir etkileşim içindedir.

Normal kalpte , Ard yükte önemli derecede artma meydana gelse bile sistolik boşalma fazla etkilenmez. Sol ventrikül bu durumda diastol sonu volumü artırarak Frank-Starling mekanizması ile kasılma gücünü artırır ve normal atım hacmini devam ettirir. Kalp yetersizliğinde sol ventrikül Frank-Starling mekanizmasını zaten maksimum olarak kullanmaktadır, Bu nedenle ard yükte hafif bir artış dahi atım hacminde düşmeye neden olur.

(şekil 36)



Şekil 36. Afterload'un atım hacmine etkisi

Kontraktilite /Kasılabilirlik

Kalbin atım hacminin belirleyen önmeli faktördür. Kalbin gelen kanı ileriye atabilmek için kuvvet oluşturmakla ilgili kendi özelliğidir. norohumoral değişiklikler, hücre içi kalsiyum düzeyindeki değişiklikler , diastol sonu hacim vb. faktörler kontraktiliteyi etkiler.

Kalp hızı

Kalp hızının belirli sınırlarda artırılması, myoflamentlere gelen kalsiyum miktarını da artıracığından inotropik durumu da artıracaktır. (*Bowditch etkisi*) Bu etki normal myokard da yüksek hızlarda (180 atım/dk) çalışmasına karşılık yetersizlikte olan kalpte etkili değildir.Yüksek hızlarda ve taşiaritmi durumunda diastol süresi kısalması ile ventrikül doluşunun azalması kalp debisinde bir azalmaya neden olacaktır.

Kalp debisi/ Kardiyak out-put

Kalp debisi sağlıklı olarak değerlendirilmeyebilir. Kan hacminde oluşan azalma ön yükte bir azama oluşturarak kalbin kasılma gücü normal olduğu halde , Kalp debisinde düşmeye neden olur veya ard yükün ilaçlarla azaltıldığı hastalarda kalp yetersizliği hastalarında azalmış kasılma gücüne rağmen kalp debisinin normal sınırlar içerisinde sürdürülmesi sağlanır.

Sistolik Faz

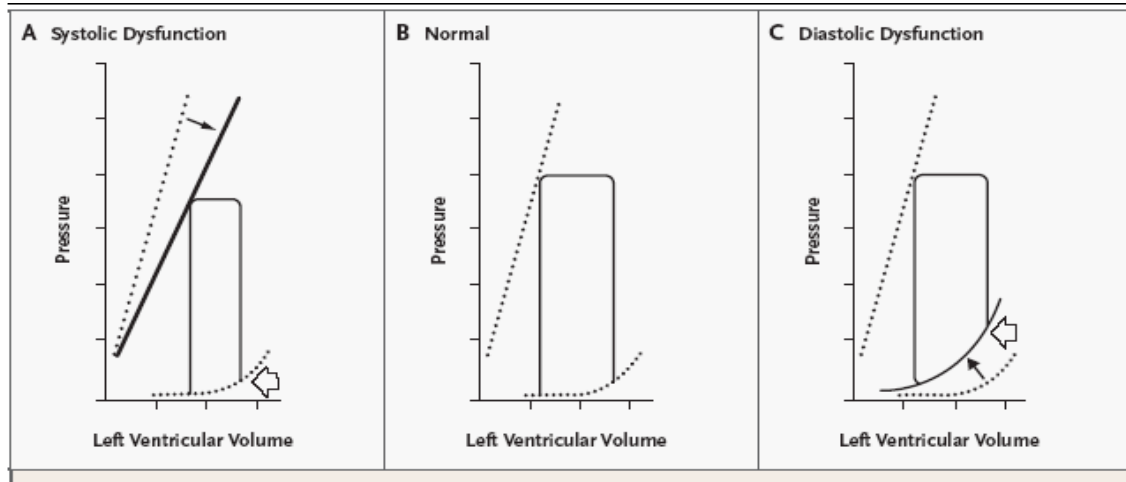
a) İzovolümik kontraksiyon fazı: Genellikle mekanik döngünün, hemen sistol öncesinde ventrikül içi basıncının hızla artıp ventriküllerin aktif olarak basınç meydana getirdiği diyastol sonunda başladığı farzedilir. Ventriküllerin içinde oluşan sistolik basınç henüz kan ventrikülden atılmadan yükselerek atriyal basınçları geçer ve bunun sonucunda da mitral ve triküspid kapaklar yukarıya doğru itilerek kapanır. Bu faz esnasında ventrikül basıncı henüz aort ve pulmoner arter basıncı değerlerine ulaşmamıştır ve semilunar kapaklar kapalıdır. Ventrikül hacmi sabit kalırken basınçta artmanın olduğu bu evreye izovolümik veya izovolümetrik kasılma fazı denir. Bu evre elektrokardiyografideki “R” dalgasının zirve

noktası veya birinci kalp sesinin başlaması ile başlar ve semilunar kapakların açılmasına kadar devam eder.

b) Ejeksiyon fazı: Ventrikül basıncının aort ve pulmoner arter basıncını aşması ile semilunar kapaklar açılır; sistemik ve pulmoner dolaşıma kanın atılması gerçekleşir. Bu döneme ejeksiyon fazı denir. Sistolik zirveye kadar olan bölüm “**erken ejeksiyon**”, zirveden sonraki bölüm ise “**geç ejeksiyon**” olarak adlandırılır. Erken bölümde kanın aortaya atılması ventrikül volümünde hızlı azalma yapar, geç bölümde ise volüm azalması ile birlikte basınç azalması da vardır. Geç ejeksiyon ventrikül gevşemesi ile diyastolik fazın başladığı dönemdir. Semilunar kapakların kapanması ile son bulur.(Şekil 37) Her iki indekste sol ventrikül basınç – volum ilişkisinden elde edilebilir.(tablo 8)

İzovolumetrik faz indeksleri

Ventriküler Dp/dt : Ventriküler basıncın maksimum artış hızı (dp/dt) kontraktilitedeki akut değişikliklerin iyi bir göstergesidir.Normal şartlar altında dp/dt max ‘a aortik kapaklar açılmadan hemen önce ulaşılır,bu yüzden aortik basıncıdaki olağan değişimlerden çok fazla etkilenmez.Ancak çok ciddi kalp yetersizliği ve aortik basıncın çok düşük olduğu durumlarda dp/dt max aortik kapakların açılmasından sonra gerçekleştirilebilir.Bu gibi durumların olmaması halinde dp/dt afterload’dan bağımsız bir göstergesidir denebilir.Öte yandan dp/dt preload a oldukça hassastır.özellikle artmış kontraktilitede bu hassasiyet artarken ventriküler fonksiyonların deprese olması durumunda azalır.Preload da bir değişim olmadan dp/dt max artışı kontraktilitede artış anlamına gelir. dp/dt maxı kontraktilite indeksi olarak kullanmanın diğer bir güçlüğünde bu parametrenin ventriküler hipertrofi ile değişim göstermesidir.



Tablo 8. Sistolik disfonksiyon, normal fonksiyon ve diastolik disfonksiyonda basınç - volüm eğrileri.

Her ne kadar dp/dt kontraktilite ile yakın bir korelasyon gösterebilir, preload'a olan sıkı bağımlılığı ve bireyler arasında kabul edilemeyen farklılıkları nedeniyle bazal bir kontraktilite indeksi olarak kullanımın sınırlı bir yeri vardır. Daha çok preload 'un yakından takip edildiği girişimlerde kontraktilitenin bir ölçütü olarak kullanılabilir. Örneğin dp/dt max egzersiz, taşikardi, inotrop ajanlarla artar.

V max

Yüklenmemiş kontraktil bir elementin maksimum kısalma hızıdır. Afterload ve preload 'dan bağımsız bir kontraktilite ölçüsüdür, ancak teorik ve pratik ölçümü güçtür.

dp/dt ve gelişen basınç arasındaki ilişki

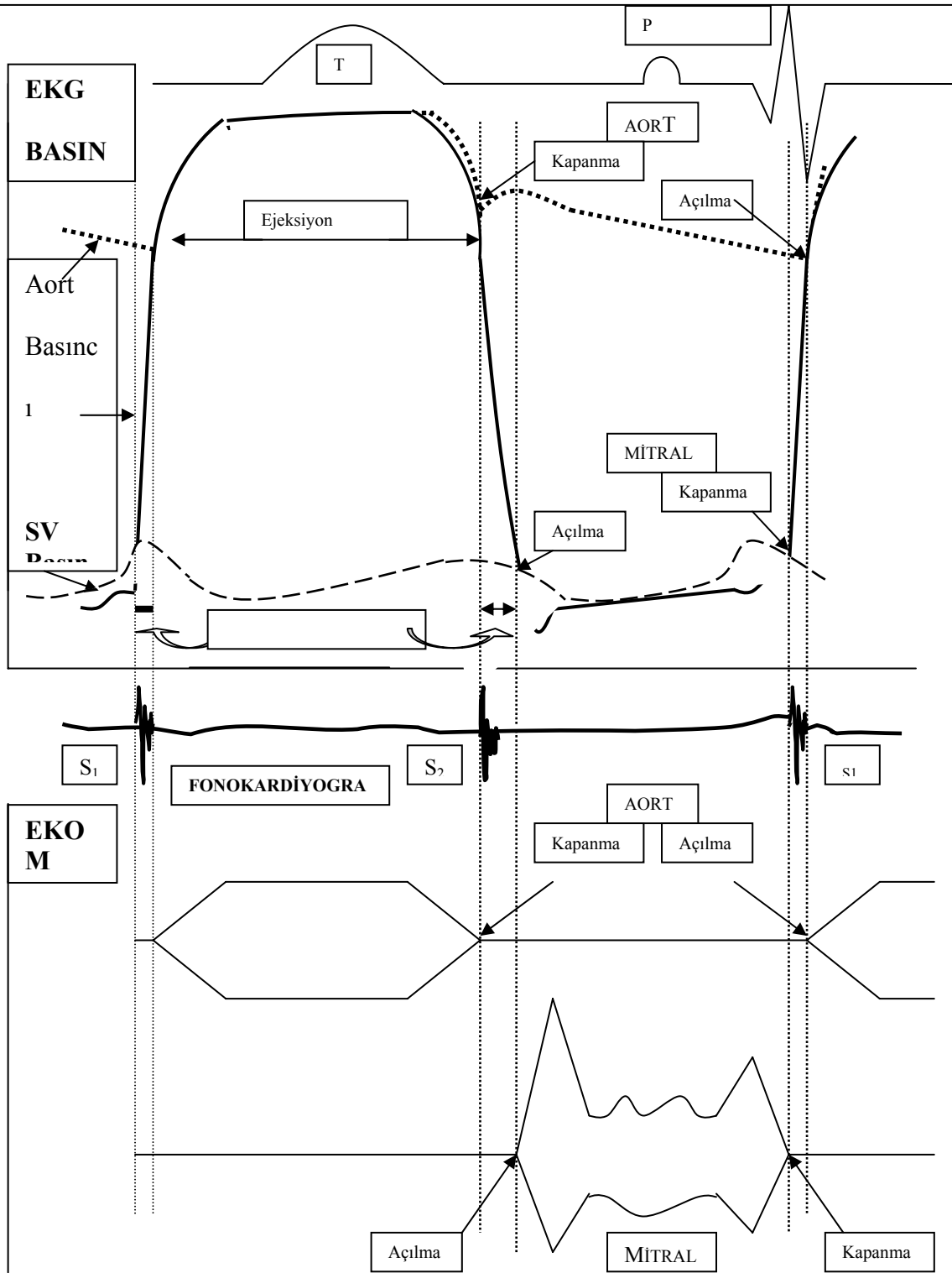
V maksı hesaplamakta olan güçlükler, basınç eğrisindeki belirgin bir noktada dp/dt ile gelişen basınç/GP (sol ventrikül basınç eksi-diastol sonu basıncı) ilişkisine bakılarak aşılabılır. GP 40 mmHg noktasındaki dp/dt , aortik kapakların daima kapalı olması nedeniyle sıklıkla kullanılır. Ön-ard yükten daha az etkilenmesi nedeniyle GP 40 mm Hg noktasında ki dp/dt , kontraktilitenin iyi bir göstergesidir.

Ejeksiyon faz indeksleri

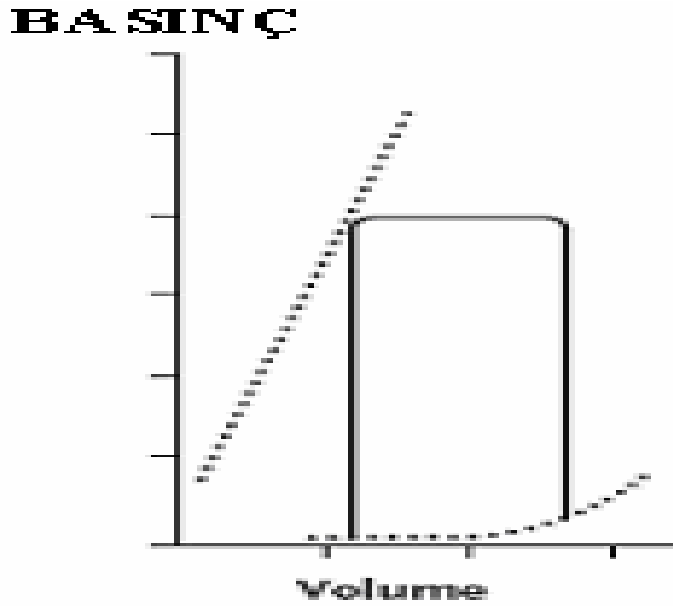
Sol ventrikül ejeksiyonu; atım volümü ejeksiyon fraksiyonu, fraksiyonel kısalma hızı ve maksimum kısalma hızı (VCF) ile değerlendirilir. Atım volümünün preloada olan bağımlılığı bunun diastol sonu volüme bölünmesi ile minimize edilebilir. Ancak, ejeksiyon fraksiyonu belirgin olarak afterload'a bağımlıdır ve kontraktiliteden daha çok sistolik fonksiyon göstergesidir.

Ejeksiyon fraksiyonunun afterload'a olan bağımlılığı izole kalp kasında güç-hız ilişkisinden elde edilen konseptlerle azaltılabilir. Örneğin noninvaziv metodlarla elde edilen myokardial lif kısalması ve sol ventrikül duvar gerilimi bazal kontraktiliteyi değerlendirmek için iyi bir çerçeve oluşturur. Aynı şekilde sistol sonu duvar gerilimi ile değişik duvar gerilimi derecelerindeki VCF arasındaki ilişki kısmen preload ve afterload'dan bağımsız bir kontraktilite göstergesidir denebilir. Dolayısıyla myokard duvar kısalma hızı ile eşgüdümlü duvar gerilimi arasındaki ilişki kontraktiliteyi yansıtır. Örneğin duvar gerilimi değişmeden artan VCF kontraktilitenin artışı gösterir. Bu analiz şekil özellikle azalmış EF (ejeksiyon fraksiyonu) si olan hastalarda ,azalmış kısalma hızının myokard hastalığına mı? yoksa artmış afterload nedeniyle mi olduğunu ayırmada oldukça yararlıdır.

Basınç-Volüm ilişkileri: Sol ventrikül basınç-volüm halkası sol ventrikül performansının değerlendirilmesi için en güçlü yöntemlerden birisidir. Değişik yüklenme koşullarında atımların bu şekilde analizi sol ventrikül kontraktilitesi ve sistolik performansı hakkında önemli bilgiler verir. (Şekil 38)



Şekil 37 : EKG, fonokardiyogram, aort, sol ventrikül ve sol atriyum basınç eğrileri ile aort ve mitral kapağın M-mode ekokardiyografik görüntüleri arasındaki hemodinamik ve zamansal ilişkiler.



Şekil 38. Ventrikül basınç-volüm eğrisi.

Sol ventriküler sistol sonu basınç-volüm ilişkisi (SSBVİ): Değişik derecelerde yüklenen ventrikülün basınç-volüm halkalarının sol üst köşesinden geçen eğri sol ventrikül sistol sonu basınç-volüm ilişkisini gösterir.(şekil 38)Fizyolojik koşullarda bu ilişki düz bir eğri ile ifade edilebilir ve bu yüzden de bir eğim (E_{ES}) ile volüm aksını kestiği bir nokta mevcuttur.(V0). E_{ES} , Basınç-volüm halkası yardımı ile elde edilebilir.Bu sol ventrikülün sistol sonu sertliği olup afterload la nasıl değişeceğinin göstergesidir.Artan kontraktilite ile E_{ES} de artar. SSBVİ ‘nin volüm aksını kestiği nokta (V0) ventrikülün ölü volümü olarak bilinir.Bu volüm sol ventrikülün henüz basınç geliştirmedeği volümdür. Klinik olarak V0 ölçülemeyen bir parametredir. Bunun yerine SSBVİ ‘nin ekstrapolasyonu ile elde edilir ve bu yöntem birçok hataya açıktır. Bir çok çalışmada ekstrapolasyon yöntemi kullanılarak fizyoloji olarak imkansız olan negatif V0 değeri bulunmuştur.

Kontraktilitenin değerlendirilmesinde SSBVİ kullanmak teorik ve pratik bazı güçlükler içerse de sol ventrikülün basınç-volüm analizi kontraktilite durumu ve değişik yüklenme koşulları ile ilişkisini göstermenin halen en güçlü yoludur.

Kalbin sistolik fonksiyon bozukluğunu değerlendirmede kullanılan diğer parametreler; ekokardiyografik strain-strain rate, myokard performans indeks analizleridir.

‘Strain ve Strain Rate’ Ekokardiyografi

TVI bir myokardial segmentin aktif kontraksiyonu ile pasif hareketlerini ayırd edemez, ve kalbin rotasyonel hareketleri ile analizi yapılan segmentlere komşu segmentlerin aktif kontraksiyonu yapılan hız ölçümlerini etkileyebilir. Örneğin apikal görüntülemekten elde edilen değerler o segment ve apikalinde yer alan tüm segmentlerin kümülatif velositelerini yansıtır. Bu dezavantajların üstesinden gelmek için lokal “strain (deformasyon) kavramı ortaya çıkmıştır. “Strain” (deformasyon) boyutu olmayan bir ölçümdür ve aynı doku üzerinde yer alan iki farklı noktanın kaydedilen velositeleri arasındaki gradientten hesaplanabilir, materyaldeki deformasyon ya fraksiyonel olarak veya orijinal uzunluğa göre yüzdesel olarak ifade edilebilir .(48,49)

$$S = \frac{l - l_0}{l_0} = \Delta l / l_0$$

Burada S : Strain, l anlık uzunluk, l₀: orijinal uzunluk ve Δl uzunluktaki değişimdir.

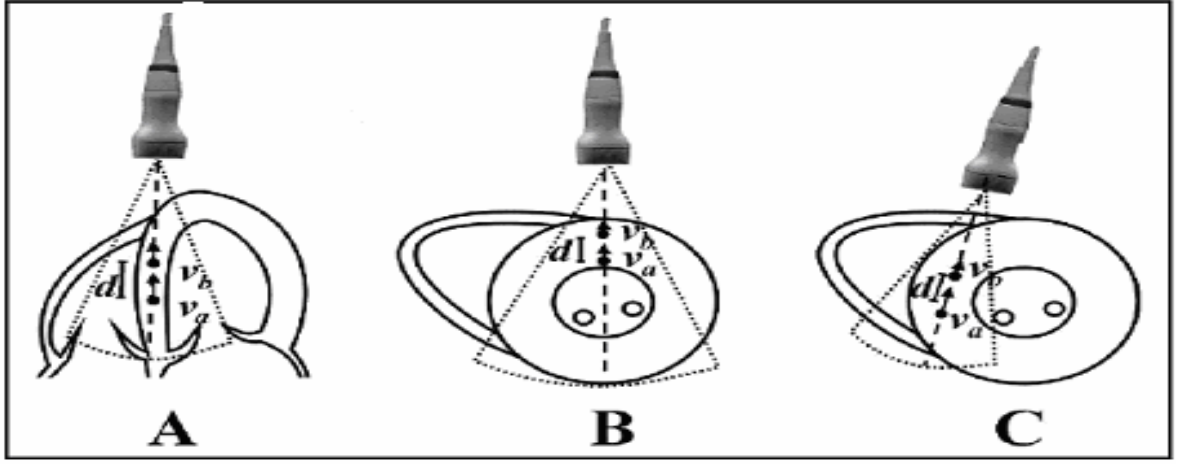
sistol sonu ve diastol sonu duvar kalınlıklarından elde edilen duvar kalınlığı “strain”ın bir örneğidir.

“Strain Rate “strain’ in zaman içerisindeki değişimini ifade eder ve yukarıdaki formülde uyarlanabilir: $SR = \Delta l / l_0 \times t$

velositelere dönecek olursak aktif olarak kasılan bir doku parçası üzerinde yer alan iki ayrı noktadan TVI ile ölçülen velositeler arasındaki gradientin ölçümün yapıldığı esnada bu iki nokta arasındaki uzaklığa bölünmesi ile “starin rate” hesaplanabilir .^{49,50,51}

$$SR = \frac{V_a - V_b}{d}$$

bu formülde V_a ve V_b, a ve b noktalarından ölçülen velositeleri, d ise bu iki nokta arasındaki uzaklığı ifade eder.(Şekil-39)



Şekil-39. (A) apikal 4 boşluk görüntüleme ile ventriküler septum üzerindeki longitudinal kısıalma ve uzamanın ölçülmesi. (B) Kısa aks görüntüleme ile sol ventrikül anterior duvarındaki kalınlaşma ve incelmanin analizi. (C) Kısa aks görüntüleme ile ventrikül septumundaki çevresel kısıalma ve uzamanın analizi.

Amaç

Taramış olduğumuz literatürlerde levosimendan uygulanması sonrasında klinik olarak iyileşme ile korole olarak strain ve strain rate ekokardiyografik düzelmeyi gösteren çalışmalara rastlayamadığımız için bu çalışmamızda dekompanse dilate kardiyomiyopatili hastalarda güncel bir inotropik ajan olan levosimendan uygulamasının kısa dönem etkilerini yeni bir ekokardiyografik parametre olan strain ve strain rate üzerinden göstermeyi amaçladık.

Materyal ve Metod

Çalışmaya *New York Heart Association/NYHA* fonksiyonel klas III or IV olan ve medikal intravenöz destek tedaviye rağmen tedaviye rağmen klinik olarak stabil olamayan daha önceden koroner anjiyografisi yapılmış ve koroner arter hastalığı saptanmamış dilate

kardiyomyopati 22 hasta alınmıştır. Atrial fibrilasyon, koroner arter hastalığı, stenotik kapak hastalığı, obstriktif kardiyomyopati, myokardit, ileri derecede kronik obstriktif akciğer hastalığı, ikinci veya üçüncü derecede atrioventriküler bloğu, belirgin renal ve hepatik disfonksiyonu, hipo ve hiperkalami olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Çalışmaya katılan bütün hastalara Siyami Ersek Göğüs Kalp ve damar Cerrahisi Hastanesi etik kurulu tarafından kabul onaylanmış bilgilendirme formu okunarak onay alınmıştır.

Hastalara levosimendan 24 µg/kg yükleme dozunda başlanmış daha sonra 0.1 µg/kg/dakika dozunda sustained ventriküler taşikardi, ciddi aritmiler ve hipotansiyon gibi yan etkiler olduğunda ara verilerek 24 saat devam edilmiştir. Levosimendan infüzyonu ile hastaların ejeksiyon fraksiyonları bazal değeri 23.10 ± 4.24 den 72. saatte 30.84 ± 5.25 yükselmiş 30. günde ise 26.77 ± 4.48 değerine düşmüştür. Strain % değerleri 11 ± 3.21 den 72. saate 17 ± 3.44 yükselmiş 30 günde ise 13.33 ± 2.61 değerine düşmüştür. Hastaların fonksiyonel kapasiteleri belirgin şekilde düzelerek 30. günde 19 hasta klas II, 2 hasta klas III, bir hasta klas IV olmuştur. Hastalara levosimendan 24 µg/kg yükleme dozunda başlanmış daha sonra 0.1 µg/kg/dakika dozunda sustained ventriküler taşikardi, ciddi aritmiler ve hipotansiyon gibi yan etkiler olduğunda ara verilerek 24 saat devam edilmiştir.

Ekokardiyografik Metodlar

Ekokardiyografik incelemeler 2.5 - 3.5 MHz geniş band transdüser kullanılarak Vivid 7 Dijital ultrason cihazı (Vingmed Ultrasound, GE) kullanılarak yapılmıştır. Sol ventrikül çapları Two-D görüntüleme kılavuzluğunda M-Mode görüntüleme ile ölçülmüştür. Sol ventrikül volümleri ve ejeksiyon fraksiyonları apikal dört ve iki boşluk görüntülerden Simpson yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır. Sol ventrikül doluş parametreleri pulse-wave Doppler ekokardiyografi ile ölçülmüştür. Kalp hızı ve QRS süresi ölçümleri sürekli kayıt yapan tek kanallı EKG üzerinden gerçekleştirilmiştir. Tüm parametreler için ardışık üç sinüs

vurusu esnasında ölçülen değerler kayda alınmış ve bunların ortalamaları istatistiki hesaplamada kullanılmıştır.

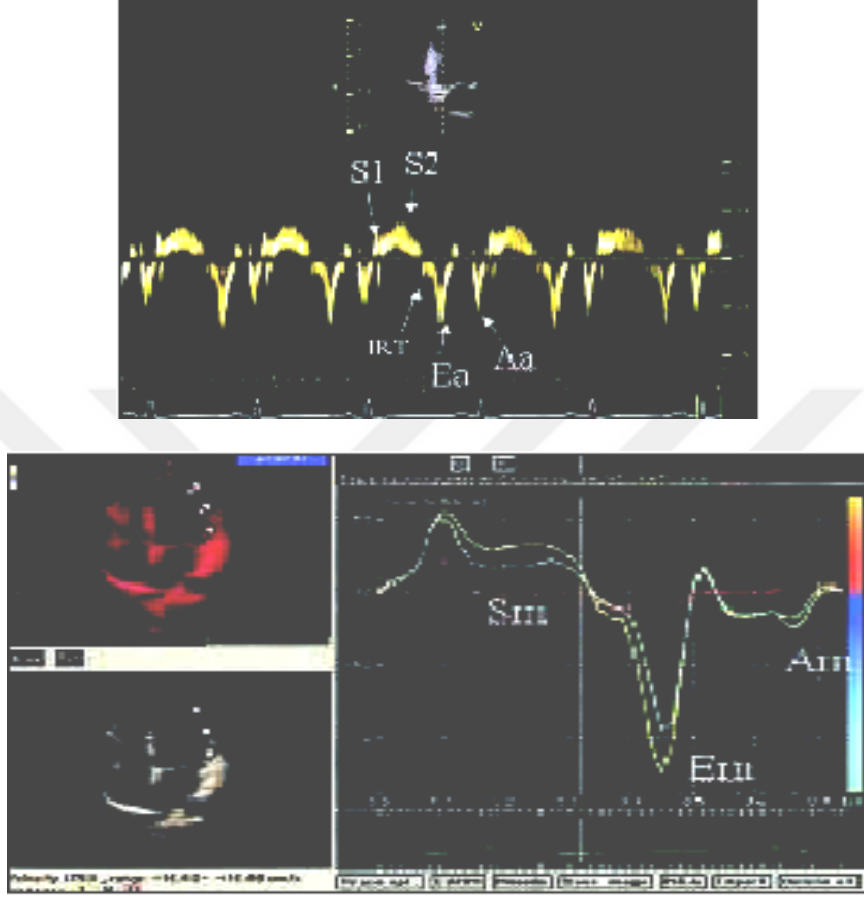
Sağ ventrikül global sistolik fonksiyonu değerlendirmede alternatif bir yöntem olan triküspid kapak annuler peak mesafesinin (TAPSE) ölçümü apikal 4-boşluk kesitlerinden M-Mode konularak hesaplanmıştır .(36)

Doku Doppler Görüntüleme

Öte yandan güncel iki boyutlu görüntüleme metodunun bazı dezavantajları mevcuttur. Öncelikle görüntülemelerde kullanılan gri skala bölgesel duvar hareketlerinin sağlıklı olarak değerlendirilebilmesi için gerekli olan endokardiyal sınırın belirlenmesini her zaman yeterince sağlıklı olarak ortaya koymayabilir, ikincisi bölgesel duvar hareketleri iki boyutlu görüntülemelerde yarı-ölçümsel (semi-kantitatif) olarak değerlendirilmesidir. Bölgesel ve global miyokardial fonksiyonun kesin değerlendirilebilmesini sağlayacak daha üstün tekniklerin araştırılması meyvalarını vermiş ve ilk olarak ortaya doku Doppler ekokardiyografi çıkmıştır. Doku Doppler tekniği miyokardiyal hareketin derecelendirilmesinde dokudan elde edilen düşük amplitüdlü Doppler frekansındaki kaymaları kullanır. ⁴¹ Başlangıçta TVI sadece tek bir miyokard segmentinin () gerçek zamanlı olarak görüntülenmesine müsaade ederken renkli kodlamalı (color-coded) TVI' ın gelişimi ve diğer teknik ilerlemeler çok sayıda miyokardial segmentten elde edilen verilerin eş zamanlı olarak analizine izin vermiştir. ^{42,43,44} (Şekil 40-41)

Strain ve strain Rate Görüntüleme:

TVI bir miyokardial segmentin aktif kontraksiyonu ile pasif hareketlerini ayırd edemez ve kalbin rotasyonel hareketleri ile analizi yapılan segmentlere komşu segmentlerin aktif kontraksiyonu yapılan hız ölçümlerini etkileyebilir. Örneğin apikal görüntülemekten elde edilen değerler o segment ve apikalinde yer alan tüm segmentlerin kümülatif velositelerini



Şekil 40-41. (Soldaki şekil) Normal bir insanın lateral duvar- mitral annulus bileşkesinden Pulsed- Doppler görüntüleme ile ölçülen longitudinal doku hızları. (S1: izometrik kasılma periodunda ölçülen doku hareket dalgası, S2: ejeksiyon periodunda ölçülen doku hareket hızı, IRT: izovolümik gevşeme periodunda ölçülen doku hareket hızına ilişkin dalga, Ea ve Aa : erken ve geç diastolik dalgalar. (Sağdaki şekil) Color-coded TVI ile lateral duvar segmentlerinden ölçülen ortalama sistolik (Sm) ve diyastolik (Em ve Am) analizi ve spektral olarak yansıtılması.

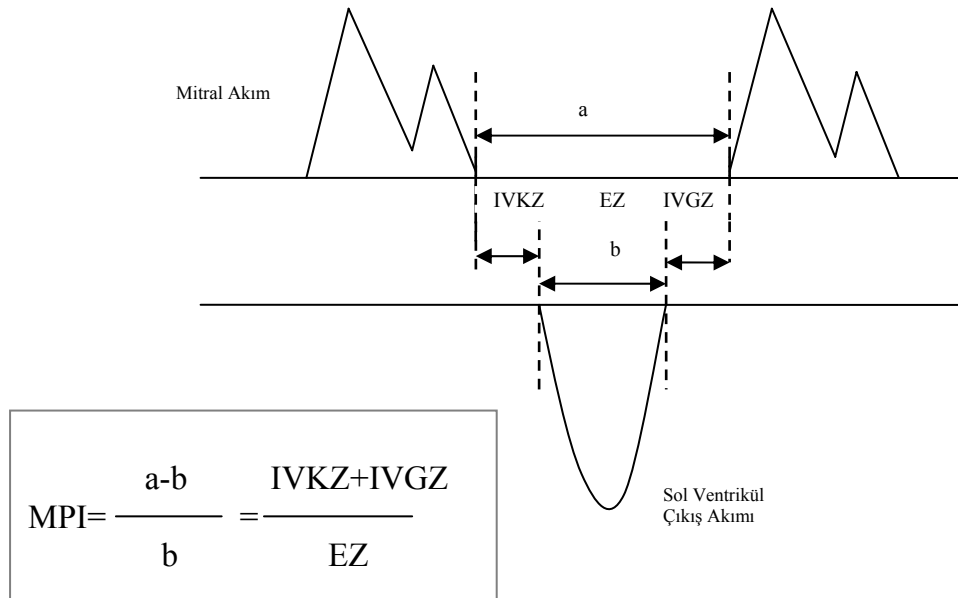
yansıtır. Bu dezavantajların üstesinden gelmek için lokal “strain (deformasyon)” kavramı ortaya çıkmıştır. “Strain” (deformasyon) boyutu olmayan bir ölçümdür ve aynı doku üzerinde yer alan iki farklı noktanın kaydedilen velositeleri arasındaki gradyentten hesaplanabilir, materyaldeki deformasyon ya fraksiyonel olarak veya orijinal uzunluğa göre yüzdesel olarak ifade edilebilir.^{48,49} Aktif olarak kasılan bir doku parçası üzerinde yer alan iki ayrı noktadan TVI ile ölçülen velositeler arasındaki gradientin ölçümün yapıldığı esnada bu iki nokta arasındaki uzaklığa bölünmesi ile “starin rate” hesaplanabilir.^{50,51} Ekipman içerisinde yer alan gerçek zamanlı “strain rate” görüntüleme modu kullanılarak apikal 4 boşluk, ve iki boşluk görüntüleri elde edilmiştir. Renk saturasyonunu optimize etmek için “gain”, filtre ve pulse tekrarlama frekansları (pulse repetition frequency: PRF) ayarlanmış ve olası en yüksek “frame” hızı için sektör genişlik ve derinliği optimize edilmiştir (minimum sektör genişliği her bir aksta tüm sol ventrikül duvarlarının görüntülenmesine izin verecek kadar geniştir). bu çalışma için kabul edilebilir en düşük “frame” hızı 90 fps’ nin üzeridir(temporal çözünürlük olarak 11 msn’ nin altına denk gelmektedir). Nyquist “strain rate” limiti $\pm 4 \text{ sn}^{-1}$ e ayarlanmıştır ve “strain” uzunluğu 12 mm’dir . En az 3 ardışık vuru hafızaya alınmış ve dijital olarak işlenen veriler ekipman içerisinde yer alan dahili yazılım paketi vasıtası ile analiz edilmiştir (EchoPac 6.3.6, Vingmed General Electric). Bu yazılım belirli bir miyokard segmentinden elde edilen renkli “strain rate” görüntülerinden longitudinal “starin rate” ve “strain” profillerinin yeniden oluşturulabilmesine imkan tanımaktadır. Üç longitudinal planda karşı duvarların bazal ve orta segmentlerine ait “strain rate” ve “strain” eğrileri eş zamanlı olarak gösterilmiştir. İki farklı gözlemci rasgele seçilen 5 kaydı inceleyerek “strain” ve “strain rate” metodlarına ilişkin gözlemciler arası değişkenliği incelemiş, yine gözlemcilerden biri 2 hafta sonra kayıtları tekrar inceleyerek gözlemci-içi değişkenliği saptamaya çalışmıştır.

Bu ölçümlerin tekrarlanabilirliği lineer regresyon analizi kullanılarak değerlendirilmiştir. Hem “strain” hem de “strain rate” ölçümleri için gözlemciler arası ve

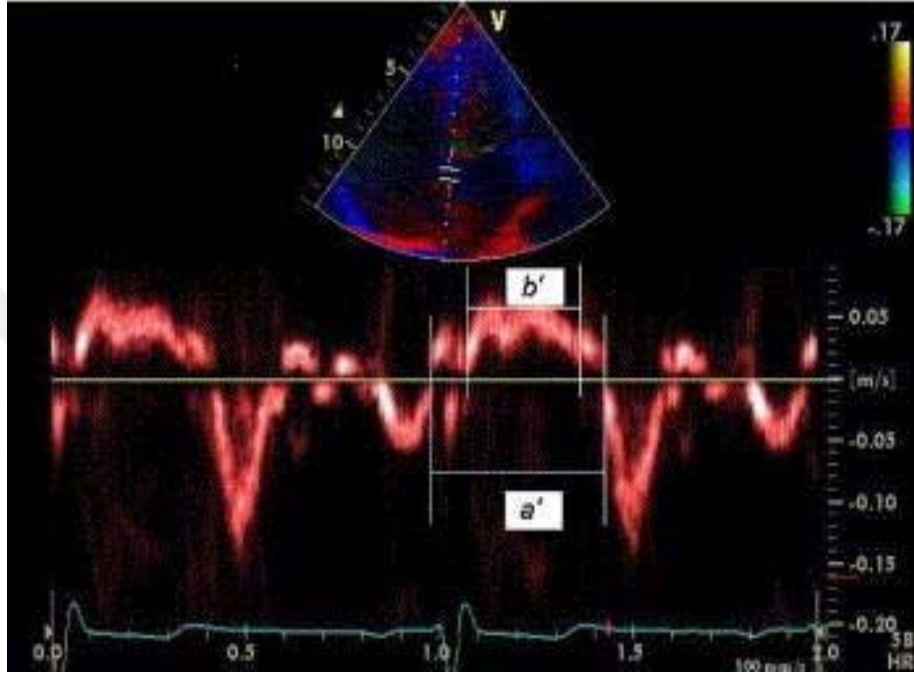
gözlemci değişkenlik kabul edilebilir sınırlar içerisinde (ölçülen standart hata SR için %6.0 Strain için % 4.4).

Miyokardiyal Performans İndeksi

Myokardiyal performans indeksi/MPI, sistolik ve diastolik zaman aralıklarını içeren, ventrikül performansını tümüyle ifade etmek amacıyla tasarlanmış bir parametredir.⁵² Sistolik fonksiyon bozukluğu ejeksiyon öncesi dönemin uzaması (izovolümetrik kasılma zamanı, IVKZ) ve ejeksiyon süresinin (ES) kısalması ile sonuçlanır. Hem sistolik hem de diastolik fonksiyon bozukluğunda miyokard gevşeme bozulması ile gevşeme periyodu uzar (IVGZ). MPI, $(IVKZ + IVGZ) / (ES)$ şeklinde tanımlanan formül aracılığıyla hesaplanabilir. Burada hesaplanması gereken zaman aralıkları Doppler ekokardiyografi ile kolaylıkla elde edilebilir. **(Şekil 42)** Mitral kapağın kapanmasından açılmasına kadar olan süre (a), iki ardışık transmitral akım dalgasının bitişi ile başlangıcı belirlenerek ölçülür. Sol ventrikül ES, sol ventrikülden atılan ejeksiyon dalgasının süresi (b) olarak ölçülür. Bu değerler kullanılarak MPI, $(a-b) / (b)$ kısa formülüyle hesaplanabilir.



Şekil 42. Myokard performans indeksinin hesaplanması



Şekil 42. Miyokardiyal performans indeksinin klasik mitral inflow, aort akım Doppler parametreleri ve Tissue doppler tekniğiyle hesaplanması. Mitral inflow akımdan izovolumetrik gevşeme zamanı ve izovolumetrik kontraksiyon zamanı toplanıp aortik ejeksiyon zamana bölünmesiyle elde edilir. Doku Doppler Pulsed Wave (PWTD) yöntemi ile medial mitral annulus dan alınan örnekte diastolik doluş zamanı a' süresi olarak gösterilmiş ejeksiyon zamanı ise b süresi olarak gösterilmiştir burada miyokard performans indeksi $(a-b)/b$ olarak hesaplanabilir.

İstatistiksel Analiz

Levosimendan tedavisi öncesi ve sonrası parametreleri karşılaştırmada paired-sample t test kullanılmıştır. Two tailed testlerde P değerinin 0.05 in altında olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Analizler istatistiksel software (SPSS 11.5) kullanılarak yapılmıştır. Hastaların ardışık ölçümleri için general lineer model den tekrarlanan ölçümler kullanılarak her üç değerın birbirlerinden istatistiksel olarak farklılıkları araştırılmıştır.

Bulgular

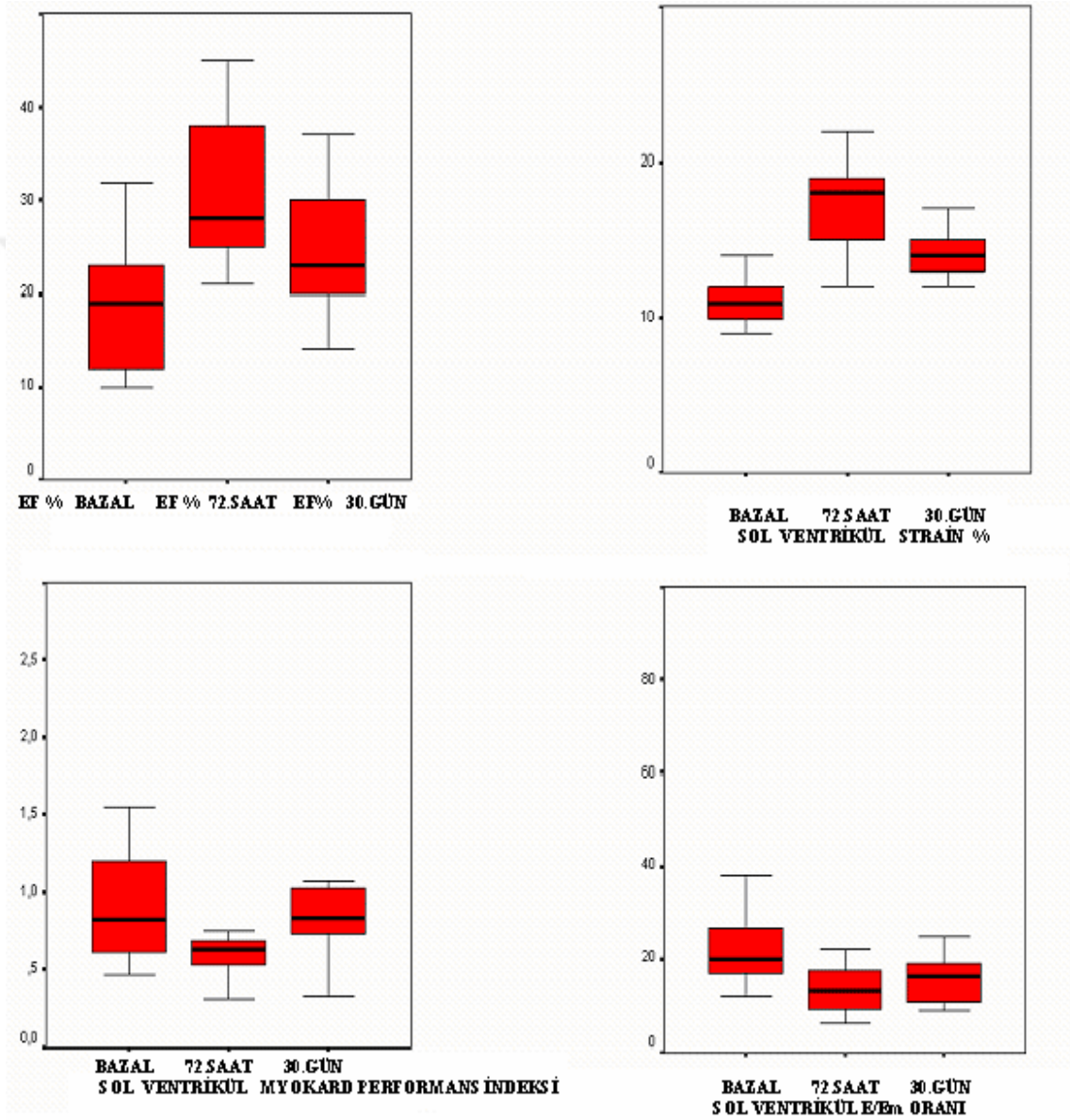
Çalışmaya 22 hasta alınmış olup levosimendan uygulamasının hemen sonrası, 72. saat ve 30.g ün ekokardiyografik parametreleri tablo 9 de özetlenmiştir. Hastaların ortalama yaşları $53. \pm 12$ dir. Hastaların 14 tanesi digoksin 5 tanesi amiodaron, iki hasta düşük doz β bloker ve tümü diüretik ve Angiotensin-Konverting enzim inhibitörü alıyordu. Hastalarımızdan üçünde hipotansif yanıtla birlikte sık polimorfik ventriküler erken atımlar olması nedeniyle infüzyon hızı yarıya düşüldü bir hastada ise hipotansiyon gelişmesi üzerine infüzyonu 12 saat geç verilebildi. Bunun dışında ciddi bir komplikasyon görülmemiştir. Bir aylık takipte ise herhangi bir ex veya hastaneye yatış gerektirecek bir dekompanse yetersizlik gelişmemiştir. Hastaların her üç takibinde kan basınçları, kalp hızında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Fonksiyonel kapasitesi IV olan 9 ve klas III olan 7 hasta alınmış ve 72. saatte anlamlı şekilde fonksiyonel kapasiteleri düzelmiş 30. günde ise hastaların 19 tanesinin fonksiyonel kapasitesi Klas 2 olmuştur. Volumetrik olarak hesaplanan ejeksiyon fraksiyonu bazal ortalama olan $\%23 \pm 4.24$ den 72 saatte $\%30.84 \pm 5.25$ değerine yükselmiş 30. günde ise azalarak 26.77 ± 4.48 ölçülmüş olup istatistiksel olarak bazal değerden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($P<0.01$). Mitral inflow E hızı anlamlı şekilde azalmıştır. E/Em oranı bazal değere oranla

oldukça anlamlı şekilde azalmış ve 30. günde de devam etmiştir. Sağ ve sol ventrikülün strain rate ve %strain değerleri de 72. saatte en yüksek, bazal değer en düşük ve 30 gün ise anlamlı şekilde bazal ölçümden yüksek bulunmuştur. (**Şekil 43**) Miyokard performans indeksleri her iki ventrikül için bazal ölçümlerle karşılaştırıldığında 72. saat ölçümlerde düşüş saptanmış 30. günde hafif bir yükselme olmakla birlikte bazal değerlerden daha yüksek saptanmıştır. Triküspit yetersizlik akımından indirekt olarak hesaplan tahmini pulmoner arter basıncı 72. saat değerlerinde en düşük (37.50 ± 11.3 mm Hg) olarak ölçülmüş 30. günde ise hafifçe yükselmiştir. (**Tablo 9**)

Tartışma

Daha önceden yapılan levosimendan çalışmalarda gerek invaziv gerekse ekokardiyografik ve nöromediator düzeylerinin ölçümü yapılarak hastalarda olumlu etkilerin mekanizmaları açıklanmaya çalışılmıştır. Ancak sol ventrikül bölgesel kontraktilitesinin artışı yalnızca EF% değerleriyle gösterilmişti güncel olarak bölgesel kontraktilite ölçümü yapılabilen strain ve strain rate değerleriyle yapılmış bir kısa süreli çalışma olmadığından biz bu çalışmada hastaların bir aylık takipte bir çok ekokardiyografik parametreyi değerlendirdik.

Bu çalışmanın ana sonucu sistolik ve diyastolik ekokardiyografik parametrelerdeki olumlu değişimlerin levosimendan uygulanmasının dördüncü gününde maksimum düzeye ulaştığı ve birinci ayda ise azalmakla birlikte bu olumlu etkilerin devam ettiğidir. Diyastolik fonksiyon bozuklukları sistolik disfonksiyonla birlikte olabileceği gibi tek başında kalp yetersizliğine neden olabilir. Kalp yetersizliği olan hastaların tedavisinde sistolik fonksiyonları ön plana alınmaktadır ancak diyastolik fonksiyon bozuklukları gözden kaçmaktadır ancak diyastolik fonksiyon bozuklukları da yönelik tedavinin de önemli olduğu unutulmamalı ve eşzamanlı olarak yapılmalıdır.^{45,46}



Şekil 43 .Levosimendan sonrası hastaların ekokardiografik parametrelerindeki değişim.

TABLO 9. Klinik demografik ve ekokardidografik parametreler

	Bazal	72.saat	30.gün	
Kalp hızı (atım/dakika)	88 ± 24	92 ± 19	86 ± 31	NS
SKB (mm Hg)	96 ± 41	102± 33	105 ± 35	0.01
DKB (mm Hg)	76 ± 21	78± 30	75 ± 24	NS
FK II (NHYA)			20	
FK III (NHYA)	13	15	2	
FK IV (NHYA)	9	7	0	
Ağırlık kg	78 ± 31	75 ± 28	71 ± 29	0.03
EDVI ml	110 ± 13.34	107 ± 12.45	105 ± 14.21	NS
ESVI ml	84.19 ± 10.78	74± 8.90	77 ± 12.54	0.01
EF%	23 ± 4.24	30 ± 5.25	26 ± 4.48	0.01
SAÇ (cm)	5.3 ± 0.87	5.2 ± 0.92	5.3 ± 0.77	NS
E hızı (cm/sn)	1.1 ± 0.21	0.78 ± 0.19	0.86 ± 0.21	0.01
DT (msn)	209 ± 88	230 ± 67	221 ± 75	0.01
Em	5.96 ± 2.4	6.70 ± 2.63	5.21 ± 2.14	0.01
Sm	5.14 ± 1.92	7.02 ± 2.17	6.23 ± 2.04	0.01
E/Em	21.34± 6.61	13.78 ± 5.48	18 ± 5.97	0.01
SVMPİ	0.99 ± 0.54	0.68 ± 0.34	0.90 ± 0.41	0.01
SVMPİ Td	1.12 ± 0.49	0.79 ± 0.41	0.84 ± 0.53	0.01
SV sistolic strain rate	6.54 ± 2.28	10.13 ± 2.91	8.12 ± 2.64	0.01
SV sistolik strain (%)	11 ± 3.21	17 ± 3.44	13.33 ± 2.61	0.01
Sağ Vent MPİ	0.89 ± 39	0.63 ± 0.33	0.79 ± 0.36	0.01
Sağ Vent MPİ Td	1.12 ± 0.44	0.84 ± 0.35	0.95 ± 0.42	0.01
Sağ Vent sistolic strain rate	2 ± 0.65	2.64 ± 0.73	2.2 ± 0.55	0.01
Sağ Vent sistolik strain (%)	20 ± 6.6	26 ± 7.1	22 ± 6.8	0.01
Sağ Vent Tapse (cm)	16.24 ± 3.71	21.34 ± 4.45	18.15 ± 3.56	0.01
TPAP mm hg	50.16 ± 15.2	37.50 ± 11.3	42.59 ± 13.4	0.01

Tablo 9. Hastaların demografik klinik ve ekokardiyografik parametreleri. SKB; sistolik kan basıncı mm Hg, DKB; Diyastolik kan basıncı mm Hg, FK; NYHA fonksiyonel kapasite, EDVI; End diyastolik volum indeksi ml, EF%; ejeksiyon fraksiyonu, SAÇ; Sol atrial çap, E hızı; Mitral inflow E hızı cm/sn, A hızı; Mitral inflow A hızı cm/sn, DT; Deserelasyon zamanı, Em; Mitral annulus sol ventrikül serbest duvardan alınan doku Doppler E ve A hızları, SVMPİ; Sol ventrikül miyokard performans indeksi. SVMPİ Td; Doku doppler tekniğiyle hesaplanan miyokard performans indeksi. Sağ ventrikül Tapse; Sağ ventrikül triküspit annulus peak mesafesi. TPAP; Triküspit yetersizlik akımından hesaplanan tahmini pulmoner arter basıncı.

Kalsiyum sensitivitesi arttıran ajanların diyastolik fonksiyonları olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir. Levosimendan ise troponin C üzerinden etki oluşturmakta ve miyokardial filamentlerin kalsiyum hassasiyetini artırarak miyokardial kontraktiletiyi arttırmaktadır. Daha önceden yapılan çalışmalarda levosimendanın diyastolik fonksiyonlarda herhangi bir kötüleşmeye yol açmadığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise her iki ventrikül miyokard performans indeksinde anlamlı azalma saptanmış olup diyastolik doluş fazının uzayıp ejeksiyon zamanının uzadığı görülmektedir. Bu ise temelde azalmış olan kardiyak outputun artarak daha iyi bir koroner perfüzyonun sağlanmasına ayrıca kalp yetersizliği hastalarda sol ventrikül dilatasyonu ve özellikle sol dal bloğunda görülen yetersiz diastolik doluş süresinin kardiyak outputun artışı ile birlikte sol ventrikülün diyastol sonu basıncının düşmesi ve daha etkin bir doluşun olmasıyla açıklanabilir.

Hastaların üçüncü gün sonuçlarında IVRT süresi uzamış, sağ ve sol ventrikülün miyokard performans indeksi artmış, E hızı, E/Em, E/A oranı azalmış DT süresi uzamıştır. Ejeksiyon fraksiyonu 4. günde anlamlı olarak artmış ve buna paralel sol ventrikül kontraktilesinin endirekt parametreleri olan strain ve strain rate gibi sistolik parametreler anlamlı şekilde olumlu biçimde artmıştır. **(Tablo 9)** Sonuç olarak terminal dönem kalp yetersizliğinde Levosimendan hastaların dekompanse dönemden çıkmasında klinik olarak

faydalı olabilir. Hastaların bir ay sonraki takiplerinde ekokardiyografik olumlu bir çok parametrenin bazal değerler oranla daha olumlu yönde yüksek olduğu ancak 72.saat gün değerlerine göre anlamlı şekilde düşük olduğu saptanmıştır. Sağ ventrikül ekokardiyografik parametrelerindeki olumlu değişiklikler ise bozulmuş olan sol ventrikülün az da olsa kontraktilitesinin artmasıyla pulmoner kapiller uç basıncının azalması ve dolayısıyla sağ ventrikülün de daha düşük bir basınca karşı çalışması ile outputun artışı ve miyokard performans indeksinin de artmış ejeksiyon zamanıyla açıklanabilir.

Bu sonuçlar göz önüne alındığında hastaların taburcu olduktan sonra destek tedavisi almamaları levosimendanın olumlu etkilerinin azalmasına neden olabilir.

Kısıtlamalar

Hasta sayısı 22 olup daha geniş hasta gruplarında çalışılması gerekmektedir. Hastaların takip süresi bir ay olup daha uzun dönem takiplerine ihtiyaç vardır. Strain ve strain rate parametreleri özellikle çevresel artefaktlara açıktır ancak bunlar eko penceresi daraltılıp frame rate arttırılarak mümkün olduğunca azaltılmaya çalışılmıştır. Çalışmanın bir kısıtlamasıda ejeksiyon fraksiyonları çok düşük olduğundan apikal segmentlerde optimal değerlendirme yapılamamış strain rate ve strain değerleri apikal dört ve iki boşluktan bazal ve mid segmentleri incelenip toplam sekiz segmentin ortalama değerleri alınmıştır.

SONUÇ

Bu çalışmada levosimendanın sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, konvansiyonel Doppler ve doku Doppler gibi ekokardiyografik ve klinik parametrelere olan olumlu etkilerinin maksimum dördüncü günde olduğu ancak birinci ayda ve daha sonraki dönemde de bu olumlu etkilerinin azalmakla birlikte yüksek oranda devam ettiği görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Francis GS, Changing the remodelling proces in heart failure :basic mechanisms and laboratory results.Curr Opin Cardiol 1998 May;13(3):156-651
2. Criterie commmittee, New York Heart Association, inc.Diseases of the blood vessels .Nomenclature and criteria for diagnosis,6th edition.Boston :Little,Brown;1964.
- 3.Hunt SA,Baker DW,Chin MH,et al;ACC/AHA guidelines for the evalution and management of chronic heart failure in the adult:(Committee to Revise the 1995 Guidelines for the evalution and Management of Heart Failure).
- 4.Katz AM et al, Proliferative signaling and disease progression in heart failure. Circ J,2002;66:225-231
- 5.Lehmann A. The role of Ca⁺⁺-sensitizers for the treatment of heart failure. Curr Opin Crit Care. 2003 Oct;9(5):337-44. Review.
- 6.Slowsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Circulation 2000; 102:2222–2227
7. F Follath, J G F Cleland, H Just, J G Y Papp, H Scholz, K Peuhkurinen, V P Harjola, V Mitrovic, M Abdalla, E-P Sandell, L Lehtonen. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. Lancet. 2002 July 20; 360(9328): 196–202.
8. Packer M, Colucci WS, Fisher L, et al. Development of a comprehensive new endpoint for the evaluation of new treatments for acute decompensated heart failure: results with levosimendan in the REVIVE 1 study. Program and abstracts from the Heart Failure Society of America 7th Annual Scientific Meeting; September 21-24, 2003; Las Vegas, Nevada. Abstract 2003.

9. Ukkonen H, Saraste M, et al. Myocardial efficiency during levosimendan infusion in congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther.* 2000 Nov;68(5):522-31.
10. du Toit E, Hofmann D, McCarthy J, Pineda C. Effect of levosimendan on myocardial contractility, coronary and peripheral blood flow, and arrhythmias during coronary artery ligation and reperfusion in the in vivo pig model. *Heart.* 2001 Jul;86(1):81-7.
11. Franco F, Goncalves F, Castro G, Morai ME, Andrade C, Goncalves L, Freitas M, Providencia LA. Clinical improvement with levosimendan in patients with decompensated advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003; 2 (Suppl): 167. Abstract 774.
12. Ukkonen H, Saraste M, Akkila J, Knuuti MJ, Lehtonen L, Voipio-Pulkki LM. Myocardial efficiency during calcium sensitization with levosimendan: a noninvasive study with positron emission tomography and echocardiography in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 1997 May;61(5):596-607.
13. Lancaster and Cook, The effects of levosimendan on $[Ca^{2+}]_i$ in guinea-pig isolated ventricular myocytes. *Eur J Pharmacol* 1997 Nov 19;339(1):97-100,
14. Singh BN, Lilleberg J, Sandell EP, Ylönen V, Lehtonen L, Toivonen L. 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* 1999;83:16–20.
15. Parissis JT, Adamopoulos S, Farmakis D, Filippatos G, Paraskevaidis I, Panou F, Iliodromitis E, Kremastinos DT. Effects of serial levosimendan infusions on left ventricular performance and plasma biomarkers of myocardial injury and neurohormonal and immune activation in patients with advanced heart failure. *Heart.* 2006 Jul 18.

- 16.Kyrzopoulos S,Adamopoulos S,Parissis JT,Rassias J,Kostakis G, et al.Levosimendan reduces plasma B-type natriuretic peptide and interleukin 6,and improves central hemodynamics in severe heart failure patients.Int J Cardiol.2005 Mar 30;99(3):409-413.
- 17.Moiseyev VS, Pöder P, Andrejevs N, RudaY, Golikov AP, Lazebnik LB, Kovalava ZD, Lehtonen LA, Laine T, Nieminen MS, Lie KI,on behalf of the RUSSLAN study investigators.Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction (The RUSSLAN Study). Eur Heart J 2002; 23: 1422–32.
18. Zairis MN, Apostolatos C, Anastasiadis P, et al. The Effect of a Calcium Sensitizer or an Inotrope or None in Chronic Low Output Decompensated Heart Failure: Results From the Calcium Sensitizer or Inotrope or None in Low Output Heart Failure Study (CASINO). Program and abstracts from the American College of Cardiology Annual Scientific Sessions 2004; March 7-10, 2004; New Orleans, Louisiana. Abstract 835-6.
19. Cleland JG , Ghosh J, Freemantle N, Kaye GC, Nasir M, Clark AL, Coletta AP_ Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-Lipids and cardiac resynchronisation therapy in heart failure. Eur J Heart Fail. 2004 Jun;6(4):501-8. Review.
- 20.Nieminen et al. Levosimendan—Effects in Heart Failure JACC Vol. 36, No. 6, 2000November 15, 2000:1903–12.
21. Haikala H, Kaivola J, Nissinen E, Wall P, Levijoki J, Linde'n I-B.Cardiac troponin C as a target protein for a novel calcium sensitizing drug, levosimendan. J Mol Cell Cardiol 1995;27:1859–66.

22. Hasenfuss G, Pieske B, Castell M, Kretschmann B, Maier LS, Just H. Influence of the novel inotropic agent levosimendan on isometric tension and calcium cycling in failing human myocardium. *Circulation* 1998;98:2141–7.
23. Hasenfuss G, Pieske B, Kretschmann B, Holubarsch C, Alpert NR, Just H. Effects of calcium sensitizers on intracellular calcium handling and myocardial energetics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;26 Suppl 1:S45–S51.
24. Haikala H, Nissinen E, Etemadzadeh E, Levijoki J, Linde'n I-B. Troponin C-mediated calcium sensitization induced by levosimendan does not impair relaxation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;25:794–801.
25. Yokoshiki H, Katsube Y, Sunagawa M, Sperelakis N. The novel calcium sensitizer levosimendan activates the ATP-sensitive K₁ channel in rat ventricular cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;283:375– 83.
26. Yokoshiki H, Katsube Y, Sunagawa M, Sperelakis N. Levosimendan, a novel Ca²⁺-sensitizer activates the glibenclamide-sensitive K₁ channel in rat arterial myocytes. *Eur J Pharmacol* 1997;333:249 –59.
27. Haikala H, Kaheinen P, Levijoki J, Linde'n I-B. The role of cAMP and cGMP-dependent protein kinases in the cardiac actions of the new calcium sensitizer, levosimendan. *Cardiovasc Res* 1997;34:536–46.
28. Poder P, Eha J, Sundberg S, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic interrelationships of intravenous and oral levosimendan in patients with severe congestive heart failure. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003; 41:365–373
29. Kivikko M, Antila S, Eha J, et al. Pharmacodynamics and safety of a new calcium sensitizer, levosimendan, and its metabolites during and after an extended infusion in patients with severe heart failure. *J Clin Pharmacol* 2002; 42:43–51

30. Effects of Levosimendan on Restrictive Left Ventricular Filling in Severe Heart Failure
A Combined Hemodynamic and Doppler Echocardiographic Study ; John Dernellis MD
MariaPanaretou MD.
- 31.Parissis J, Adamopoulos S, Antoniadis C, Kostakis G, Rigas A,Kyrzopoulos S, Iliodromitis
E, Kremastinos D. Effects of levosimendan, levosimendan on circulating proinflammatory
cytokines and soluble apoptosis mediators in patients with decompensated advanced heart
failure. Am JCardiol 2004;93:1309 –1312.
32. Mann DL, Young JB. Basic mechanisms in congestive heart failure: recognizing the role
of proinflammatory cytokines. Chest 1994;105: 897–904.
33. Adamopoulos S, Parissis J, Kremastinos D. A glossary of circulating cytokines in chronic
heart failure. Eur J Heart Fail 2001;3:517–526.
34. Okuyama M, Yamagouchi S, Nozaki N, Yamaoka M, Shirakabe M, Tomoike H. Serum
levels of soluble form of Fas molecule in patients with congestive heart failure. Am J Cardiol
1997;79:1698 –1701.
35. Yamagouchi S, Yamaoka M, Okuyama M, Nitoube J, Fukui A, Shirakabe M, Shirakawa
K, Nakamura N, Tomoike H. Elevated circulating levels and cardiac secretion of soluble Fas
ligand in patients with congestive heart failure. Am J Cardiol 1999;83:1500 –1503.
- 36.Remondino A, Kwon SH, Communal C, Pimentel DR, Sawyer DB,Singh K, Colucci WS.
Beta-adrenergic receptor-stimulated apoptosis in cardiac myocytes is mediated by reactive
oxygen species/c-Jun NH2-terminal kinase-dependent activation of the mitochondrial
pathway. Circ Res 2003;92:136 –138.
37. Benedict CR, Johnstone DE, Weiner DH, et al. Relation of neurohormonal activation to
clinical variables and degree of ventricular dysfunction. Report from registry of Studies of
Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol 1994;23:1410 –20.

38. Packer M, The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:248–54.
39. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, et al. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982; 306:1018–22.
40. Kaul S, Tei C, Hopkins JM, Shah PM. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *Am Heart J* 1984;107:526–31.
41. Lange A, Palka P, Caso P, et al. Doppler myocardial imaging vs. B-mode gray scale imaging: a comparative in-vitro and in-vivo study into their relative efficiency in endocardial boundary detection. *Ultrasound Med Biol* 1997; 23: 69-75.
42. Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KW, Moran CM, Fleming A, et al. Color myocardial Doppler imaging: a new technique for assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 1994; 7: 441-458.
43. Yamazaki N, Mine Y, Sano A, Hiramata M, Miyatake K, Yamagishi M, et al. Analysis of ventricular wall motion using color-coded tissue Doppler imaging system. *Jpn J Appl Physc* 1994; 33: 3141-3146.
44. Waggoner AD, Benig SM. Tissue Doppler imaging. A useful echocardiographic method for the cardiac sonographers to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 121: 1143-52.
45. Litwin SE, Grossman W. Diastolic dysfunction as a cause of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:49-55A.
46. Alam M, Wardell J, Andersson E, Samad BA, Nordlander R. Effects of first myocardial infarction on left ventricular systolic and diastolic function with the use of mitral annular velocity determined by pulsed wave Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:343-52
47. Yokoshiki H, *Cardiovascular Drugs & Therapy*, 2003;17:111-113

48. Mirsky I, Parmley WW. Assessment of passive elastic stiffness for isolated heart muscle and the intact heart. *Circ Res* 1973; 33: 233-243
49. Voight J-U, Arnold MF, Karlsson M, et al. Assessment of regional longitudinal myocardial strain rate derived from Doppler myocardial imaging indexes in normal and infarcted myocardium. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13: 588-598.
50. Heimdal A, Stoylen A, Torp H, et al. Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11: 1013-1019.
51. . Urheim S, Edvardsen T, Torp H, et al. Myocardial strain by Doppler echocardiography: validation of new method to quantify regional myocardial function. *Circulation* 2000; 102: 1158-1164
52. Tei C, Ling LH, Hodge DO, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function – a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995; 26: 357.
53. Adamopoulos S, Parissis JT, Iliodromitis EK, Paraskevaidis I, Tsiapras D, Farmakis D, Karatzas D, Gheorghiade M, Filippatos GS, Kremastinos DT. Effects of levosimendan versus dobutamine on inflammatory and apoptotic pathways in acutely decompensated chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2006 Jul 1; 98(1):102-6.
54. Trikas A, Antoniadou C, Latsios G, Vasiliadou K, Karamitros I, Tousoulis D, Tentolouris C, Stefanadis C. Long-term effects of levosimendan infusion on inflammatory processes and sFas in patients with severe heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2006 May 18.
55. Toller WG, Stranz C. Levosimendan, a new inotropic and vasodilator agent. *Anesthesiology*. 2006 Mar; 104(3):556-69. Review.

56. Dernellis J, Panaretou M. Effects of levosimendan on restrictive left ventricular filling in severe heart failure: a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *Chest*. 2005 Oct;128(4):2633-9.
57. Lehtonen LA. Levosimendan: a parenteral calcium-sensitising drug with additional vasodilatory properties. *Expert Opin Investig Drugs*. 2001 May;10(5):955-70. Review

