

**T.C. BAŐBAKANLIK VAKIFLAR GENEL MÜDÜRLÜĞÜ**  
**BEZM-İ ALEM VALİDE SULTAN**  
**VAKIF GUREBA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**İLERİ KALP YETERSİZLİĞİ OLAN HASTALARDA LEVOSİMENDAN**  
**KULLANIMININ MYOKARD PERFORMANSI VE ARİTMİ ÜZERİNE ETKİSİNİN**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Havva SEZER**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL-2008**

**T.C. BAŐBAKANLIK VAKIFLAR GENEL MÜDÜRLÜĞÜ**  
**BEZM-İ ALEM VALİDE SULTAN**  
**VAKIF GUREBA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**İLERİ KALP YETERSİZLİĞİ OLAN HASTALARDA LEVOSİMENDAN**  
**KULLANIMININ MYOKARD PERFORMANSI VE ARİTMİ ÜZERİNE ETKİSİNİN**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Havva SEZER**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**Tez DanıŐmanı: 2. Dahiliye Klinik Őefi Doç. Dr. Tufan TÜKEK**

**1. Dahiliye Klinik Őefi: Dr. Nail ERHAN**

**İSTANBUL-2008**

## ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve desteğini benden esirgemeyen, her türlü sıkıntıda yanımda olan değerli hocam 1. Dahiliye Klinik Şefimiz Sayın Kard. Dr. Nail Erhan'a, ihtisas sürem boyunca birlikte çalışma fırsatı bulduğum, klinik çalışmalarımızda bizlere tecrübeleri ve bilgileri ile yardımcı olan, bizlerin eğitimi için gayret sarfeden, tezimin hazırlanması sırasında yönlendirme, yardım ve desteğini esirgemeyen değerli hocam 2. Dahiliye Klinik Şefimiz Sayın Doç. Dr. Tufan Tükek'e, bizlere tecrübeleri ile yardımcı olan 1. Dahiliye Klinik Şef Yardımcılarımız Sayın Dr. Mürselin Güney ve Sayın Dr. Mihriban Davutoğlu'na, asistanlığım boyunca bizlerin eğitimi için her zaman çaba gösteren, bütün asistanların üzerinde emeği olan, kendisinden çok şey öğrendiğim Sayın Kard. Dr. Tülin Kurt'a, her zaman çok sevdiğim, bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren Sayın Uzm. Dr. İsmet Uslu'ya ve tüm 1., 2. dahiliye klinikleri uzman doktorlarına, birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum, birbirimize destek olarak bugünlere geldiğimiz değerli asistan arkadaşlarım Sayın Dr. Akif Nuri Doğan'a, Dr. Emel Zeybek Taştan'a, Dr. Bülent Canbaz'a, Dr. Senem Aslan Saraçoğlu'na ve aramıza sonradan katılan asistan arkadaşlarıma, tezimin hazırlanması aşamasında özverili çalışma ve yardımlarından dolayı koroner yoğun bakım ünitesi hemşireleri Sayın Munise Eser ve Nazife Kahraman'a, tez çalışmamda destek ve yardımlarını gördüğüm Sayın Dr. Osman Kara'ya, ihtisasım boyunca yoğun ve zor nöbetlerde birlikte çalıştığım güler yüzlü, çalışkan dahiliye klinikleri ve koroner yoğun bakım ünitesi hemşireleri ve personellerine, bugünlere gelmemi sağlayan, her zaman yanımda olan annem, babam ve kardeşlerime, teşekkürlerimi sunarım.

Dr. HAVVA SEZER

İstanbul, 2008

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa

ÖNSÖZ.....	ii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1 KALP YETERSİZLİĞİ FİZYOPATOLOJİSİ.....	3
2.2 SINIFLAMA VE EVRELEME.....	6
2.3 REMODELING VE KALP YETERSİZLİĞİ.....	9
2.4 KLİNİK ÖZELLİKLER.....	11
2.5 TANI KRİTERLERİ .....	13
2.6 FİZİK MUAYENE.....	14
2.7 KALP YETERSİZLİĞİ TANISINDA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR.....	15
2.8 YÜKSEK MORTALİTE İLE İLGİLİ FAKTÖRLER .....	19
2.9 TEDAVİ.....	20
2.10 KALP YETERSİZLİĞİNDE KOMPLİKASYONLAR.....	33
2.11 KALP YETERSİZLİĞİNDE PROGNOZ.....	34
3. METOD .....	35
4. BULGULAR:.....	38
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	42
SINIRLILIKLAR.....	47
TÜRKÇE VE İNGİLİZCE ÖZET.....	48
KAYNAKLAR.....	49

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetersizliği; dokuların değişen oksijen ve metabolik ihtiyaçlarını karşılamada kalbin pompa fonksiyonunun yetersiz kalması sonucu ortaya çıkan bir sendromdur (1). En sık rastlanan kalp yetersizliği sebebi, miyokard kasılma bozukluğunun neden olduğu pompa yetersizliğidir. Ayrıca kalp yetersizliği; kalbin gevşeme yetersizliğine, kapakların yapısal, fonksiyonel bozukluklarına, vasküler ve humoral faktörlere de bağlı olabilir. Hangi etioloji ve mekanizma ile meydana gelirse gelsin kalp yetersizliği ciddi bir tablodur, kardiyak ve ekstrakardiyak mekanizmalar ile düzeltilmeye çalışılır (2).

Kalp yetersizliğinin toplumdaki sıklığı birçok ölkede yaklaşık %1-2'dir ve bu oran ileri yaşlarda daha da artmaktadır (3). Tüm tedavideki gelişmelere rağmen semptomların ortaya çıkışından sonra kalp yetersizliği, yüksek mortalite, semptomların hızla ilerleyişi ve tekrarlayan hastane yatışları ile karakterize bir tablo çizer.

Kalp yetersizliğinde mortaliteyi ve morbiditeyi azalttığı kanıtlanmış olan anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri, beta blokerler, aldosteron reseptör antagonistleri tedavide kullanılan önemli ajanlardır (2). Digital glikozidleri ve diüretikler semptomatik yarar sağlar ancak prognoz üzerine olumlu etkileri gösterilmemiştir. Kalp yetersizliğinin akut dekompanseasyonunda intravenöz diüretik, nitratların yanında pozitif inotrop ajanlar tedavide önemli yer tutmaktadır. Ancak günümüzde hem etkili hem de yan etki insidansı düşük ideal bir inotrop ajan bulunmamaktadır. Akut dekompanse kalp yetersizliğinde kullanılan beta adrenerjik agonistler ve fosfodiesteraz III inhibitörleri gibi klasik pozitif inotropik ajanlar kısa dönemde önemli hemodinamik faydalar sağlamasına rağmen uzun dönemde mortaliteyi arttırmaktadır (4,5).

Son zamanlarda, miyokard kasının kalsiyuma duyarlılığını arttırarak etkili olan levosimendan, akut sol kalp yetersizliğinin tedavisinde kullanıma sunulan yeni, farklı ve güçlü bir inotrop ajandır. Klasik inotropolar (beta agonistler ve fosfodiesteraz III inhibitörleri) hücre içi kalsiyum düzeyini arttırarak daha fazla enerji ve oksijen tüketimine sebep olurlar. Miyokard iskemisine ve malign aritmilere zemin hazırlarlar (6-8). Bu yüzden ileri evre kalp yetersizliği olan hastalarda inotrop ajan kullanımını tedavide çekinceler oluşturmaktadır. Oysa kalsiyum duyarlaştırıcı ajan olan levosimendanın, cAMP ve hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu arttırmaksızın kalbin kontraksiyonunu arttırdığı ve ani ölüm yapma riskinin daha az olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar; levosimendanın hem kronik kalp yetersizliğinin akut dekompanseasyonunda hem de miyokard infarktüsü sonrası gelişen akut kalp yetersizliğinde semptomları iyileştirdiğini, mortaliteyi azalttığını ve iyi tolere edildiğini göstermiştir. Fakat bu çalışmaların bazılarının sonucunda levosimendana bağlı aritmi sıklığında artış da bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızın amacı New York Kalp Birliği Fonksiyonel Sınıflamasına göre (NYHA) Evre IV kalp yetersizliği olan hastalarda levosimendanın, kalp hızı değişkenlik analizi (KHD) ve sinyal ortalamalı elektrokardiyografi (SOEKG) kullanarak ani ölüm ve aritmi gelişimi üzerine olan etkilerini araştırmak, yine bu hasta grubunda levosimendanın etkinliğini ölçmek ve etkinlik süresini belirlemektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Kalp Yetersizliği Fizyopatolojisi

Kalp yetersizliği; kalbin, organizmanın gereksindiği miktarda kanı dokulara pompalayamaması ya da bunu ancak yüksek diyastolik doluş basınçlarında sağlayabilmesi olarak tarif edilir (9). Aslında, bir hastalık olmayıp birçok hastalığın sonucu olarak ortaya çıkan klinik bir sendromdur. Kalp yetersizliğinin başlıca nedenleri, miyokardiyal, endokardiyal, valvüler, perikardiyal ve valvüler olmak üzere akkiz ve konjenital birçok yapısal bozukluklar veya hastalıklardır. Kalp yetersizliğinin etiolojisinde, gelişmiş ülkelerde koroner arter hastalığı ve hipertansiyon, az gelişmiş ülkelerde romatizmal kalp hastalığı, infeksiyonlar ve beslenme bozuklukları yer alır (1).

Kardiyak fonksiyonlardaki azalma, kardiyak ve ekstrakardiyak adaptasyon mekanizmaları ile düzeltilmeye çalışılır. Kardiyak fonksiyonlardaki azalmaya bağlı ventriküler boşalma zorlaşır, kalp boşluklarında diyastolik basınçlar artar. Kardiyak adaptasyon mekanizmaları; ventrikül içi diyastol sonu basıncını ve sistol sonu volumünü korumaya yöneliktir. Bu mekanizmalar: Frank-Starling mekanizması, nörohumoral aktivasyon ve hipertrofidir (2).

Akut ard yük ve ön yük artışlarında ventrikül diyastol sonu hacmi ve basıncı yükselir, diyastolik kas lifi uzunluğu artar, bu da ventrikül performansında artış meydana getirir ve miyokard kontraktilesi artar (Frank-starling mekanizması). Belli bir noktadan sonra diyastol sonu völümdeki daha ileri bir artış ise kalbin kontraksiyon gücünü arttırmaz hatta kontraksiyon gücünü daha da azaltarak atım hacmini düşürür. Kan basıncı, kalp debisi ve hayati organların perfüzyonunu devam ettirmek amacıyla sempatik tonus aktiflenir, kan katekolamin düzeyleri yükselir. Sempatik aktivasyon akut gelişen bir cevap olmakla birlikte yetersizliğin sürmesi halinde kronik olarak devrede kalır ve önemli klinik ve prognostik

sonuçlar doğurur. Kronik n yük ve ard yk artışlarına karşı gelişen majör miyokardiyal cevap miyokard hipertrofisi, miyokard dilatasyonu veya bunların birlikte görülmesidir. Kronik basınc yüklenmeleri önce hipertrofi ile kompanse edilir. Miyokard hipertrofisine ventrikül dilatasyonu da eklenince dekompensasyon başlamıştır. Kronik volüm yüklenmesinde ventrikül dilatasyonu kompanse edilebilir bir değişikliklidir ve hipertrofidan önce ortaya çıkar. Dilatasyon, ventrikül diyastol sonu basıncının aşırı artışını önler. Fakat bir süre sonra ventrikül çapının ileri derecede artışı lif kısalması için üretilmesi gereken duvar gerilimini arttırır (Laplace Kanunu). Dilatasyona hipertrofi de eklenir (2). Erişkin miyositler polifere olmazken, kardiyak fibroblastlarda önemli derecede proliferasyon oluşur, kollagen sentezi ve birikimi artar (10). Hipertrofi duvar stresinin ve ventrikül kompliyansının azalmasına yol açar. Hipertrofinin geç evresinde fibriler kollagen miyositlerin etrafını bir aę gibi sararak miyositleri birbirinden uzaklaştırır ve miyosit atrofisi oluşur. Sonuçta, kardiyak performans düşüklüğüne bağlı ventriküllerin sistol ve diyastol sonu volümleri artar, ventriküler remodeling başlar. Ventriküler remodeling ve ventriküler dilatasyon papiller kasların pozisyonunun değişmesi, AV (atriyoventriküler) halkanın genişlemesi ve AV kapak yetersizlikleri ile sonuçlanır (11).

Kalp dışı adaptasyon mekanizmaları intravasküler volümü ve vasküler direnci değiştirerek etkili olurlar. Bunlar; katekolaminler, renin angiotensin aldosteron (RAA) mekanizması, natriüretik peptidler, arginin-vasopressin, prostaglandinler, nitrik oksit, endotelin ve sitokinlerdir (12,13). Kalp yetersizliği olan hastalarda kalbin atım hacmindeki düşme, sempatik sinir sistemi aktivitesinde artmaya neden olur. Artmış sempatik aktivasyon sonucu kalp hızı artar, kalpte pozitif inotrop etki oluşur, sistemik ven ve arteriyollerdeki alfa-reseptör stimülasyonu artar. Böylece deri, splanik bölge ve böbreklere giden kan akımı azalır, mevcut kan beyin, kalp gibi vital organlara yönlendirilir. Fakat bu kompanseasyon

mekanizması taşikardi, kalbin oksijen tüketiminde ve afterloadda artmaya neden olur. Kalp yetersizliğinde böbrekten renin salınımı artar, sonuçta potent bir vazokonstrüktör olan angiotensin II oluşumu artar. Angiotensin II bir taraftan periferik vasküler rezistansı arttırırken bir taraftan da aldosteron sekresyonunu arttırarak intravasküler volümde artışa neden olur. Arginin-vasopressin, kalp yetersizliğinde artar. Periferik vasküler rezistansı arttırır, böbrekte distal tübülüslerde su tutulumunu arttırarak intravasküler volümü ve kalp debisini arttırır. Endotelin, endotelial hücrelerden salınır. Potent bir vazokonstrüktördür ve kalp yetersizliği olan hastalarda plazma düzeyleri artış gösterir. Atriyal natriüretik peptid, artmış atriyal basınca bir yanıt olarak atriyum tarafından salgılanır. Diğer hormon sistemlerine karşıt olarak sodyum ve su atılımını arttırır, vazodilatasyon yapar, renin salgılanmasını inhibe eder, angiotensin II 'nin etkilerini antogonize eder (10).

Kalp yetersizliği ilerledikçe kapak disfonksiyonu ve sıvı retansiyonuna bağlı kalp boşluklarının diyastolik doluş basıçları yükselir. Konjestif belirtiler ortaya çıkar (geriye doğru yetersizlik). Ayrıca kalp debisi düşüktür, sistemik perfüzyon yetersizliği söz konusudur (ileriye doğru yetersizlik) (2).

Yapılan histolojik incelemeler, kalp yetersizliği olan hastaların kalbinde apoptotik miyosit kaybında ileri derecede bir artış olduğunu göstermiştir. Kalp yetersizliğinde miyosit içinde sentez edilen ya da miyokarda kan yolu ile gelen nörohormonlar, norefinefrin, angiotensin II, aldosteron, endotelin, TNF alfa apoptozisin artışından sorumludur (2). Kompansatuvar mekanizmalar her zaman istenilen sonuçları doğurmaz. RAA sistemi, sempatik adrenerjik uyarı ve mediatörler, hücre içi kalsiyum konsantrasyonunda, kalp hızında, aritmi eğiliminde artmaya, miyokardın relaksasyon yeteneğinde azalmaya, periferik vasküler direncin artmasına, uzun dönemde nekrotik ve apoptotik miyosit kaybına, su ve tuz

retansiyonuna, ventrikül biçiminde olumsuz değişime ve kalp yetersizliğinde kısır döngü gelişmesine neden olurlar.

## **2.2 Sınıflama ve Evreleme**

Kalp yetersizliği çeşitli tiplere ayrılır (9).

-Sağ/Sol

-Akut/Kronik

-Düşük Debili/Yüksek Debili

-Sistolik/Diyastolik

-Öne Doğru/Geriye Doğru

-İskemik/ Non-iskemik

### **Sağ/Sol:**

Hasar ya da yüklenme gelişen ventrikülün gerisinde sıvı birikiminin gerçekleşmesi mekanizmasına dayanır. Klinikte en sık sol kalp yetersizliğine rastlanır. Sol kalp yetersizliğinde en önemli semptom dispnedir. Bu semptom pulmoner ven ve kapillerlerin konjesyonuna bağlı olarak ortaya çıkar. Sağ kalp yetersizliğinde sistemik venlerde ve kapillerlerde basınç yükselmesi ve konjesyon ortaya çıkar. Bunun sebebi, azalmış glomeruler filtrasyon hızına bağlı RAA salınımının artmasına bağlı su ve tuz tutulumudur. Sonuçta boyunda venöz dolgunluk, hepatomegali, asit, periferik ödem ortaya çıkar. Sol ve sağ ventrikülün yetersizliklerinin birlikte bulunuşu konjestif kalp yetersizliği olarak adlandırılır.

### **Akut/Kronik:**

Akut kalp yetersizliği, akut miyokard infarktüsü, papiller kas, korda tendinae rüptürü, yüksek ventrikül cevaplı taşiaritmi, infeksiyöz endokardite sekonder gelişen kapak rüptürü gibi aniden gelişen anatomik veya fonksiyonel bir patolojiye bağlı gelişir. Şiddetli nefes darlığı,

akut akciğer ödemi ile aniden başlar. Kan basıncı süratle düşer, kardiyojenik şok gelişebilir. Fakat periferik ödem görülmez. Kronik kalp yetersizliği ise sinsî bir şekilde başlar ve ilerler. Kan basıncı muhafaza edilir, vücutta sıvı birikimi ve ödem dikkati çeker.

### **Düşük/Yüksek Debili:**

Düşük debili kalp yetersizliğinde nabız basıncı düşük, ekstremiteler soğuk, nemli, soluk ve ekstremiteler uçları siyanotiktir. Arter-ven oksijen saturasyon farkı artmıştır. Bu tür kalp yetersizliğinin sık rastlanılan sebepleri; koroner arter hastalığına bağlı kalp hastalığı, valvüler ve perikardiyal hastalıklar, hipertansif kalp hastalığıdır. Yüksek debili kalp yetersizliği ise hipertiroidi, anemi, gebelik, arteriyo-venöz fistüller, paget hastalığı, beriberi, aşırı kan veya sıvı yüklenmesi durumlarında görülebilir. Periferik vasodilatasyona bağlı deri ve ekstremiteler kırmızı ve sıcaktır. Nabız basıncı yükselir, arter-ven oksijen saturasyon farkı normal veya azalmıştır.

### **Sistolik/Diyastolik:**

Diyastolik kalp yetersizliği; ventrikül elastikiyetinde azalma, ventrikül doluş basınçlarında yükselme ile karakterizedir. Bu durum akut miyokard iskemisinde olduğu gibi geçici veya miyokard hipertrofisi, restriktif kardiyomiyopati, depo hastalıklarında olduğu gibi devamlı bulunabilir. Sistolik kalp yetersizliği, kalbin pompalama gücünde azalma ile karakterizedir. Sistolik kalp yetersizliğinin klinik bulguları yetersiz kardiyak atım ve sekonder su-tuz tutulumuna bağlıdır. Diyastolik kalp yetersizliğinin klinik bulguları yüksek ventrikül basınçları nedeniyle venöz basınçların artışına bağlı olarak sistemik ve pulmoner konjesyon ile meydana gelir.

### **Öne/Geriye Doğru:**

Öne doğru yetersizlik, düşük kalp debisi ve organların perfüzyonunun bozukluğunu ifade eder. Kalp debisinin düşüklüğüne bağlı olarak hastalarda ileri derecede yorgunluk,

bitkinlik, mental konfüzyon, hipotansiyon görülebilir. Geriye doğru yetersizlik, yetersiz olan ventrikülün gerisinde venöz basıncın yükselmesi ve buna bağlı gelişen semptom ve bulguları ifade eder.

### **İskemik/Non-İskemik:**

İskemi ve infarktüs sonucunda sağ/sol, akut/kronik, sistolik/diyastolik kalp yetersizlikleri gelişebilir. Kalp yetersizliğine miyokard nekrozu sebep olur. Koroner arter hastalarında stunned ve hiberne miyokard varlığının tespiti çok önemlidir. Çünkü miyositler canlıdır ve reperfüzyonla fonksiyonel iyileşme gösterirler.

### **Kalp Yetersizliğinin Evreleri:**

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

Amerikan Kalp Birliği (American Cardiology Association/American Heart Association) Kalp Yetersizliği Sınıflama Sistemi:

#### **Evre A:**

Kalp yetersizliğinin gelişimi ile ilgili kuvvetli olarak ilişkili komorbid durumların olmasından dolayı kalp yetersizliği riski olan hastalar. Böyle hastaların kalp yetersizliği belirti ve bulguları yoktur, kalp yetersizliğinin belirti ve bulgularını hiç göstermemişlerdir. Kapakların veya ventriküllerin yapısal veya fonksiyonel bozuklukları yoktur. Örnek: Sistemik hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), koroner arter hastalığı.

#### **Evre B:**

Kalp yetersizliği gelişimi ile kuvvetli olarak ilişkili yapısal kalp hastalığı gelişmiş olan, ancak kalp yetersizliği belirtisi olmayan ve kalp yetersizliğinin bulgu veya belirtilerini hiç göstermemiş olan hastalar. Örnek: Sol ventrikül hipertrofisi, asemptomatik valvüler kalp hastalıklarında dilate olmuş ventriküller, geçirilmiş miyokard infarktüsü.

**Evre C:**

Altta yatan yapısal kalp hastalığı ile ilişkili eskiden veya halen belirtileri olan hastalar.

**Evre D:**

Maksimal medikal tedaviye rağmen istirahatte belirgin kalp yetersizliği semptomları bulunan ve özel girişimlere ihtiyaç duyan hastalar. Örnek: Hastaneden güvenle taburcu edilemeyen, tekrar tekrar hastaneye yatırılan, hastanede kalp transplantasyonu bekleyen, sürekli intravenöz destek alan hastalar (14).

**New York Kalp Birliği Fonksiyonel Sınıflandırması:**

I-Kalp hastalığı olan ancak fiziksel aktiviteyi kısıtlamadığı hastalar. Olağan fiziksel aktivite aşırı yorgunluğa, çarpıntıya, dispneye veya anginal ağrıya yol açmaz.

II-Fiziksel aktiviteyi hafif olarak kısıtlayan kalp hastalığı olan hastalar. Bu hastalar istirahatte rahattırlar. Sıradan fiziksel aktiviteler yorgunluk, çarpıntı, dispne veya anginal ağrıya yol açmaz.

III-Fiziksel aktiviteyi belirgin olarak kısıtlayan kalp hastalığı olan hastalar. Bu hastalar istirahatte rahattırlar. Olağan fiziksel aktiviteden daha hafif aktiviteler yorgunluk, çarpıntı, dispne veya anginal ağrıya yol açar.

IV-Hiçbir fiziksel aktivitenin rahatsızlık duyulmadan gerçekleştirilememesine neden olan kalp hastalığı bulunan hastalar. Kalp yetersizliğinin veya anginal sendromun belirtileri istirahatte bile olabilmektedir. Herhangi bir fiziksel aktiviteye girişildiğinde rahatsızlık artar (15).

**2.3 Remodeling ve Kalp Yetersizliği**

Kalp yetersizliği remodeling olarak tanımlanan sürecin sonucu olarak meydana gelir. Ventriküler remodeling (yeniden yapılanma) infarktüs sonrasında zaman içinde sol ventrikül

biçim, boyut ve duvar kalınlığında meydana gelen değişiklikleri kapsar (16-19). Remodeling bölgesel veya global olabilir. Başlangıçta miyokarda oluşan hasara adaptif bir mekanizma gibi görünen remodeling, sonunda artmış mortalite ve morbiditeye sebep olan bir süreçtir. Remodeling, infarktüsü takiben nekroze dokunun incelişip genişlemesini, sağlam miyokard dokusunun kompensatris dilatasyonunu ve eksantrik hipertrofisini içerir (20). Akut koroner tıkanmayı takiben miyokard saniyeler içinde kasılma fonksiyonunu kaybeder. Takiben 15-20 dakikalık bir dönemde geri dönüşümlü olarak hasarlanır. Bu dönemde reperfüzyon sağlanacak olursa miyokard fonksiyonları "stunning" sebebiyle bir süre daha bozuk kalsa da normale döner. Bu süre sonunda miyokard nekrozu başlar. Subendokardiyumdan subepikardiyuma doğru ilerler ve 3-6 saat içinde infarktüs tamamlanır (21). Tıkanan koroner arterin beslediği segmentte sırası ile dissenkroni, hipokinezi, akinezi ve diskinezi görülür. İnfarktüsün ilk saatleri içinde başlayan ve ilk günlerinde devam eden infarktüs bölgesinde incelmeye ve uzama meydana gelir. İnfarktüs alanının akut dilatasyonu ve incelmeye ile oluşan infarktüs yüzeyinin genişlemesine "infarktüs ekspansiyonu" denir. Miyokard hücrelerinin düzeninin bozulması, miyosit sayısında azalma ve nekrotik miyokard fibrillerinin birbiri üzerine kayması sonunda oluşur (22,23). İnfarktüs ekspansiyonu artmış mortaliteyle birlikte ventrikül anevrizması ve kalp yetmezliği gelişimi ile sonuçlanır. Ekspansiyon aşırı ise ventrikül rüptürü gelişir. İnfarktüsün ilk günlerinde nekrotik dokuda inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve ödem gelişir. Doku sertleşir ve genişleyebilirliğini kaybeder. İyileşme döneminde fibroblast proliferasyonu, kollagen sentezi ve depolanması ile infarktüs dokusunun yerini sert skatris dokusu alır (20). İnfarktüsün ilk günlerinde gelişen nekrotik bölgenin ekspansiyonu, sol ventrikülün volüm yükünü artırır. Bu da Frank Starling mekanizmasını çalıştırır ve sağlam miyokardın kontraktilesini artırır. İnfarktüs ekspansiyonu tarafından oluşturulan volüm yükü sağlam miyokard bölgesinde sekonder dilatasyona neden olur. Laplace kanununa göre artan

dilatasyon artan duvar stresine neden olur. Artan duvar stresi sağlam miyokard segmentlerinde eksantrik hipertrofiye, kas kütlesinin artmasına ve duvar stresinin azalmasına yol açar. Ventrikülün biçimi bozulur (21).

İnfarktüs sonrasında tüm hastalarda remodeling görülmez. İnfarktüs alanı ne kadar geniş ise gelişen remodeling o kadar belirgindir. Anterior lokalizasyonlu miyokard infarktüslerinde ve transmural infarktüslerde remodeling daha fazladır. İnfarktüsten sorumlu arterin reperfüzyonu remodelingi hafifletir (20).

## **2.4 Klinik Özellikler**

### **Semptomotoloji ve Bulgular:**

**DİSPNE:** Egzersiz dispnesi sol kalp yetersizliğinin en karakteristik erken belirtisidir. Dispne genellikle taşipne, öksürük ve hırıltılı solunum ile birlikte gelir. Egzersiz dispnesinin progresif şekilde ilerlemesi sonunda istirahat dispnesi ortaya çıkar (1).

**ORTOPNE:** Sırt üstü düz olarak yatağa yattıktan bir süre sonra ortaya çıkan ve hastanın oturması ile hafifleyen nefes darlığına denir. Ortopnenin fizyopatolojik temeli, hastanın sırt üstü yatması halinde alt ekstremitelerden ve splanknik damar yatağından kalbe dönen kan miktarının dolayısıyla pulmoner venöz ve kapiller basınçların artmasıdır. Bu şekilde interstisiyel pulmoner ödem meydana gelir (1).

**PAROKSİSMAL NOKTURNAL DİSPNE:** Sol kalp yetersizliğinin akut bir dispne şekli olan paroksizmal gece dispnesinde esas sebep, ortopnede olduğu gibi gece yatar durumda kalbe dönen kan miktarındaki artışa bağlı olarak, pulmoner venöz ve kapiller basınçların artması, interstisiyel pulmoner ödem oluşmasıdır. Böylece ani olarak boğulma hissi, anksiyete, nefes darlığı ve çarpıntı ile hasta uyanır. Hasta, yatakta oturarak, ayaklarını aşağıya sarkıtarak hava açlığı içinde nefes almaya çalışır (1).

**ÖKSÜRÜK:** Sol kalp yetersizliği bulunan hastalarda, pulmoner konjesyona bağlı olarak, egzersiz sırasında yahut yatakta yatarken, prodüktif olmayan bir öksürük görülebilir. Kalp yetersizliği tedavisi ile düzelir (1).

**EGZERSİZ İNTOLERANSI:** Dispne ile egzersiz intoleransı kalp yetersizliğinin en önemli belirtisidir. Nedeni, düşük kalp debisi ve periferik vasküler direncin artması sonucu solunum kasları dahil, iskelet kaslarına az kan gitmesi ve periferik oksijenizasyonun bozulmasıdır (1).

**NOKTÜRİ:** Gece yatar durumda kanın kalbe dönüşü kolaylaşır, dolayısıyla preload artar ve bu da kardiyak outputu arttırarak renal perfüzyonu arttırır. Bunun sonucunda noktüri oluşabilir. İleri dönem kalp yetersizliğinde kardiyak outputun azalması sonucunda ise oligüri meydana gelebilir (1).

**BOYUN VENLERİNDE DOLGUNLUK:** Sağ kalp yetersizliğinde, sağ ventrikülün gerisinde venöz kanın birikmesi, sistemik venlerde kan hacminin artması sonucunda meydana gelir. Boyundaki juguler venöz dolgunluk, karaciğer üzerine elle bastırıldığı zaman daha beligin hale getirilebilir (hepatojuguler reflü) (1).

**HEPATOMEGALİ:** Sağ ventrikül yetersizliğinde konjestif hepatomegali ile serumda karaciğer enzimlerinde yükselme ve hiperbilirübinemi bulunabilir. Uzun süren ve tedavi edilmeyen kronik sağ kalp yetersizliği; hepatik kan akımının azalması, sistemik venöz basınçların yükselmesi, karaciğer hücrelerinin sentrilobüler atrofi ve nekrozuna sebep olarak yaygın fibrozis (kardiyak siroz) ile sonlanır (1).

**PERİFERİK ÖDEM:** Sağ ventrikül yetersizliğinde, sistemik venöz basınç artışına bağlı olarak ayak bilekleri, alt ekstremitelerde, sakral bölgede ve sırtta basmakla gide bırakan orta sertlikte ödem gelişir (1).

ASİT: Asit, sağ kalp yetersizliğinin geç bir belirtisidir. Asit oluşumunda, peritonu direne eden sistemik venler ile portal ven ve vena hepaticalardaki basınç artışlarının yanında, renal sodyum ve su tutulmasının da rolü vardır (1).

Ayrıca, ileri dönem kalp yetersizliğinde serebral perfüzyonun azalması; hastalarda konsantrasyon bozukluğuna, mental konfüzyona, hafıza bozukluğuna, uykusuzluk, baş ağrısı ve anksiyeteye sebep olabilir. Sağ kalp yetersizliğine bağlı konjesyon sonucu sağ üst kadran ağrısı, bulantı, kusma, konstipasyon, karın ağrısı, karında gerginlik ve kanlı dışkılama gibi gastrointestinal semptomlar da görülebilir (1).

## **2.5 Tanı Kriterleri**

Kalp yetersizliği tanısında Framingham kriterleri kullanılır. Tanı 2 major ya da 1 major+2 minör kriterle konur (24).

### **Major Kriterler:**

- Paroksizmal nokturnal dispne
- Boyun venlerinde distansiyon
- Akciğerde raller
- Kardiyomegali
- S3 gallo
- Akut akciğer ödemi
- Artmış juguler venöz basınç
- Dolaşım zamanının uzaması (>25msn)
- Hepatojuguler reflü

-Pulmoner ödem, visseral konjesyon

-Tedaviye cevap alınması (5 günde 4,5 kg ve daha fazla kilo kaybı)

**Minör Kriterler:**

-Ayak bileği ödemi

-Gece öksürüğü

-Efor dispnesi

-Hepatomegali

-Plevral efüzyon

-Taşikardi (>120)

-Vital kapasitede azalma

Kalp Yetersizliğinde Avrupa Kardiyoloji Derneği (European Society of Cardiology) (ESC) kılavuzuna göre yeni tanı ölçütleri (25):

1)Kalp yetersizliği semptomları (istirahat ve egzersiz sırasında).

2)Kardiyak disfonksiyona (sistolik ve/veya diyastolik) ait objektif bulgular (tercihen ekokardiyografi ile istirahat sırasında) ve (tanının kuşkulu olduğu durumlarda).

3)Kalp yetersizliğine yönelik tedaviye yanıt

**2.6 Fizik Muayene**

İNSPEKSİYON: Solukluk, solunum dakika sayısında artış, ekstremitelerde soğukluk, siyanoz ve terli deri (periferik vazokonstriksiyona bağlı), çomak parmak, ikter, anksiyete, karında ve bacaklarda şişlik, dekübitüs ülserleri.

**PALPASYON:** Hepatojuguler reflü, hepatosplenomegali, asit, pretibial ödem, kalp tepesi atımının yer değiştirmesi.

**PERKÜSYON:** Asit, plevral efüzyon, kardiyomegali (kalp matite alanının artması).

**OSKÜLTASYON:** Akciğerlerde raller, S3 ve S4, sistolik, diyastolik üfürüm (1).

## **2.7 Kalp Yetersizliği Tanısında Güncel Yaklaşımlar**

### **Labaratuvar Bulguları:**

**TAM KAN SAYIMI:** Anemi altta yatan kardiyak bir neden olmasa bile kalp yetersizliğini provake edebilir. Lökositoz varlığı, kalp yetersizliğinde infeksiyon durumunu yansıtır ve dekompanseasyona neden olabilir.

**ÜRE, KREATİNİN VE ELEKTROLİTLER:** Özellikle diüretik kullanımı sonucunda gelişen elektrolit bozuklukları aritmojenik etkiye sebep olur ve prognozu kötü etkiler. Hiponatremi, hipopotasemi, hiperpotasemi, hipernatremi görülebilecek elektrolit bozukluklarıdır. Böbrek hastalığı kalp yetersizliğinin ayırıcı tanısında yer alır. İdrar tetkikinde proteinüri, hematüri böbrek hastalığına işaret eder ve ayırıcı tanıda önemlidir.

**KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİ:** Konjestif hepatomegalili vakalarda karaciğer fonksiyon bozukluğunun işareti olarak serum enzim değerlerinde (AST, ALT, LDH, GGT, ALP), kan bilirübin düzeylerinde artış, protrombin zamanında uzama saptanabilir.

**EKG:** EKG ile kalp yetersizliği tanısına varmak olanaksızdır. Altta yatan etiyolojik sebebi saptamada önemlidir. EKG'de altta yatan kalp hastalığına bağlı olarak çeşitli ritm ve ileti bozuklukları (atriyal fibrilasyon, atriyal ve ventriküler ekstrasistol, taşikardiler, dal blokları, atriyoventriküler bloklar), atriyal ve ventriküler hipertrofiler, koroner arter hastalığı ve miyokard infarktüsüne ait bulgular tespit edilebilir.

**AKCİĞER GRAFİSİ:** Ucuz, kolay uygulanır bir yöntemdir ve kalp yetersizliği teşhisinde çok yararlıdır. Kardiyotorasik oranın 0.50'nin üstünde olması kardiyomegali olarak yorumlanır. Akciğer interstisyumunda sıvı toplanmasına bağlı olarak göğüs radyogramında kerley A ve B çizgileri, alveolar ödeme bağlı olarak karakteristik bilateral ve simetrik perihiler dağılım (yarasa kanadı görünümü), plevra sıvısı (genellikle bilateral, unilateral ise sağ tarafda), pulmoner venlerin belirginleşmesi konjestif kalp yetersizliğinin radyolojik bulgularıdır.

**EKOKARDİYOGRAFİ:** Kalp yetersizliğinin teşhisinde ve takibinde en faydalı laboratuvar incelemesidir. Ekokardiyografi ile kalp yetersizliği tanısı objektif kriterlere dayandırılır. Kapak hastalıklarının, kardiyomiopatinin tespitinde, atriumlarda, ventriküllerde yer alan trombüslerin saptanmasında, kalp boşluklarındaki dilatasyon ve hipertrofinin belirlenmesinde, perikard sıvılarının tespitinde, pulmoner arter basıncının ölçülmesinde, ventrikül duvar hareket bozukluklarının saptanmasında ekokardiyografik inceleme önemlidir.

**EGZERSİZ TESTİ:** Fonksiyonel kapasitenin belirlenmesi, kalp transplantasyonunun gerekli olduğuna karar verilmesi, maksimum egzersizde oksijen ihtiyacının tespiti açısından önemlidir.

**KALP KATETERİZASYONU VE KORONER ANGIOGRAFI:** Her vakada gerekli değildir. Koroner arter hastalığı bulunan ve revaskülarizasyon girişiminden yararlanması ihtimali bulunan sol kalp yetersizliği vakalarında, kalp kateterizasyonu ve koroner angiografi ile hastalar incelenebilir. Ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve kapak hastalıklarının tespiti, basınç ölçümleri ile ventrikül performansının ortaya konulması, akut miyokard infarktüsü komplikasyonlarının değerlendirilmesinde önemlidir.

**ELEKTROFİZYOLOJİK İNCELEME:** Aritmi tespiti açısından önemlidir. Kalp yetersizliği olan hastalarda ventriküler aritmiler çok sık olmakta ve bu hastalarda ani kardiyak ölüm

görülmektedir. 24 saatlik holter EKG ve elektrofizyolojik inceleme ile saptanan ventriküler aritmiler implante edilebilen kardiyoverter defibrilatör (ICD) kullanımı ya da antiaritmik tedavi ile düzeltilmekte ve prognoz üzerine olumlu katkı sağlamaktadır.

**ENDOMİYOKARDİYAL BİOPSİ:** Sistemik bir hastalığa bağlı kardiyomyopati düşünülen hastalarda, transplantasyon hastalarında rejeksiyon takibinde kullanılır. Aritmi ya da perforasyon gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir (1).

**NATRIÜRETİK PEPTİDLER:** Kalp yetersizliği tanısında, prognoz tahmininde kullanılırlar. Kalp yetersizliği tanısında önerilen değerler brain natriüretik peptid (BNP) >100 pg/ml, NT-pro B tip natriüretik peptid >125 pg/ml (<75 yaş), >450 pg/ml'dir (>75 yaş) (26).

**SİNYAL ORTALAMALI EKG (SOEKG):** SOEKG tekniği ile geç potansiyellerin kaydedilmesi malign ventriküler aritmilerin ve ölüm oranlarının önceden tahmin edilebilmesine olanak tanımaktadır. QRS 'nin terminal kısımandan ST segmentine doğru uzanan düşük amplitüdü, yüksek frekanslı sinyaller olarak tanımlanan geç potansiyelin pozitif olduğu hastaların %70-90'ında ventriküler taşikardi (VT) atakları görülmektedir.

Sonuç olarak; miyokarddaki gecikmiş aktivasyon bölgelerini gösteren ventriküler geç potansiyeller, miyokard repolarizasyonundaki homojenliğin bozulduğunu ve reentran taşikardi gelişimine olan yatkınlığı gösterirler (27).

**24 SAATLİK HOLTER EKG İLE KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ (KHD):** Normal sinüs ritmindeki sağlıklı kişilerde kalp vuruları arasındaki aralıkların sürekli olarak değişmesi, alışılmış ve beklenen bir özelliktir. Fizyolojik koşullara göre, vurular arasında hep hafif değişiklikler olur. Temelde kalp hızı üzerinde otonom tonüs değişiklikleri etkilidir. Parasempatik uyarılma kalp hızını yavaşlatır, sempatik uyarılma kalbi hızlandırır. Bu sisteme

sürekli olarak uyarı gönderen bileşen solunumdur. Solunumun kalp hızı üzerindeki etkisi hemen tümüyle vagal uyarılardaki değişiklikler üzerinden olur. Sonuçta respiratuvar sinüs aritmisi ortaya çıkar. Fiziksel ya da ruhsal stresler, egzersiz ve metabolik değişikliklere yanıt olarak kalp hızında daha yavaş değişiklikler ortaya çıkar. Kalp hızı değişkenliği kalp üzerindeki sempatik ve parasempatik aktivite dengesini yansıtan, frekans ve zamana dayalı olmak üzere iki şekilde analiz edilen, girişimsel olmayan bir testtir. Kardiyovasküler olay ya da ani ölüm için risk artışı göstermekte kullanılmaktadır. Mortaliteyi göstermede EF kadar değerlidir.

Kalp hızı değişkenliğini ölçmede 24 saatlik ambulatuvar elektrokardiyografik kayıtlardan (holter) elde edilen veriler kullanılır. Holterdeki veri işlem programında bir vuru dosyası oluşturulur ve her QRS kompleksi ortaya çıkma zamanının yanı sıra normal ya da ektopik vurular şeklinde sınıflandırılarak kaydedilir. Vuru dosyasındaki normal-normal (NN) intervaller, bilgisayarla kalp hızı değişkenliği ölçümünde temel alınır. Kişinin içinde bulunduğu duruma göre EKG kaydındaki RR aralıklarında farklılık gözlenir. 24 saat boyunca kaydedilen tüm RR intervallerindeki değişimlerin istatistiksel analizleri elde edilir. Zaman bağımlı ölçümler 24 saat boyunca kalp hızında ne kadar değişkenlik olduğunu belirtir (28-30).

**MYOKARD PERFORMANS İNDEKSİ:** İnvazif olmayan, basit, tekrarlanabilir bir değerlendirme yöntemi olarak yakın zamanda tanımlanmıştır. İlk kez Tei ve arkadaşları tarafından geliştirilen bu indeks izovolümetrik relaksasyon ve kontraksiyon zamanlarının toplamının ejeksiyon zamanına oranıdır. Yapılan çalışmalarda, miyokard performans indeksinin normal sağlıklı kişilerde ortalama  $0,34 \pm 0,04$  olduğu saptanmış ve infarktüs geçirmiş, sol ventrikül disfonksiyonu gelişmiş olan olgularda normale göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (31-33). Ayrıca kalp hızı ve sol ventrikül geometrisinden bağımsız olması kullanımda kolaylık sağlamaktadır. Sonuç olarak, miyokard performans indeksininin

hem sistolik hem de diyastolik işlevlerinin değerlendirilmesinde yararlı bir parametre olabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (34).

## **2.8 Yüksek Mortalite ile İlgili Faktörler**

- 1-Yüksek NYHA fonksiyonel sınıfı
- 2-Persistan S3 varlığı
- 3-Düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
- 4-Düşük sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
- 5-Yüksek sol ventrikül dolum basıncı
- 6-Hiponatremi, hipopotasemi
- 7-Yüksek BNP
- 8-Artmış plazma renin düzeyi ve aktivitesi
- 9-Artmış plazma norepinefrin düzeyi
- 10-Düşük egzersiz kapasitesi
- 11-Yüksek plazma sitokin düzeyi (IL-1, IL-6, TNF-alfa)
- 12-Yüksek plazma endotelin düzeyi
- 13-Yüksek sağ atriyum basıncı
- 14-Düşük sistolik arteriyel basınç
- 15-Artmış sistemik vasküler rezistans
- 16-Artmış plazma arginin-vazopressin
- 17-Sık ventriküler ekstrasistol, VT, nonsustained VT
- 18-Atriyal fibrilasyon (AF)
- 19-Kardiyak kaşeksi

20-İstirahatte kullanılan oksijen miktarında artma (9, 26, 35).

## 2.9 Tedavi

Tedavide amaç; hastanın şikâyetlerini gidermek, yaşam kalitesini düzeltmek ve ömrünü uzatmaktır. Bu amacı gerçekleştirebilmek için:

1-Kalp yetersizliğini presipite eden faktörleri gidermeli. Bunlar (36):

- a) Sistemik enfeksiyonlar
- b) Kardiyak enfeksiyonlar
- c) Aritmiler
- d) Pulmoner emboli
- e) Negatif inotropik ilaçlar (verapamil, nifedipin, diltiazem, beta blokerler)
- f) Yüksek kalp debili durumlar (hipertiroidi, gebelik, anemi)
- g) Miyokard iskemisi veya infarktüsü
- h) Kardiyak toksinler
- i) Non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar
- i) Fiziksel, emosyonel ve çevresel stres

2-Kalp yetersizliğine yol açan asıl sebebi teşhis ederek düzeltme yoluna gidilmeli.

3-Kalp yetersizliğinin klinik tablosunu oluşturan belirti ve bulgular düzeltilmeli.

4-Kardiyak disfonksiyonun ilerlemesi durdurulmalı veya önlenmeli.

Bu bilgilere dayanarak kalp yetersizliği tedavisi farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavi olmak üzere iki bölümde anlatılacaktır (1).

### Nonfarmakolojik Tedavi:

- 1) Tuz alınmasının kısıtlanması

2) Sıvı alınmasının kısıtlanması: Özellikle diüretiklere iyi cevap vermeyen, ağır dilüsyonel hiponatremisi olan hastalarda.

3) Diyet

4) Alkol bırakılması: Alkol bir miyokard depresanıdır. Aşırı alkol tüketimi aritmilere zemin hazırlar.

6) İstirahat: Stabil kalp yetersizliği hastalarına istirahat önerilmemelidir. Akut kalp yetersizliği veya kronik kompanse kalp yetersizliği bulunan hastanın dekompanse olması halinde yatak istirahati önerilir.

7) Egzersiz: Özellikle stabil sınıf II ve sınıf III kronik kalp yetersizliği hastalarında semptom oluşumuna neden olmayacak düzeyde fiziksel aktivite ve hafif sporlar faydalıdır (1).

### **Farmakolojik Tedavi:**

1) ACE İNHİBİTÖLERİ: Asemptomatik veya semptomatik kalp yetersizliğinde kullanılmalıdır. Kullanılacak doz hastanın tolere edebileceği en yüksek doz olmalıdır. Miyokard infarktüsünün akut fazında tüm hastalara başlanmalıdır (37).

2) ANGIOTENSİN II RESEPTÖR BLOKERLERİ (ARB): ARB'ler; Angiotensin II'yi reseptör Tip 1 seviyesinde bloke ederler. Bradikinin birikimine yol açmadıkları için yan etki profilleri ACE inhibitörlerine oranla daha az olan, fakat onların yararlı etkilerine sahip oldukları kabul edilen ajanlardır. Bu grupta yer alan ilaçlar ile ACE inhibitörlerinin kronik kalp yetersizliği üzerine etkilerini karşılaştıran ve olumlu benzer sonuçların alındığı çalışmalar vardır. ACE inhibitörü kullanamayan kalp yetersizliği olan hastalara ARB'lerin güvenle verilebileceği bu sürele mortalite ve morbiditenin azaltılabileceği bu çalışmalar ile kanıtlanmıştır (1).

3) BETA BLOKERLER: Kontrendikasyon veya ilacı tolere edememe gibi durumların haricinde hafif-orta kalp yetersizliği hastalarının beta bloker kullanmaları tavsiye edilmektedir. Kalp yetersizliğinde beta bloker tedavisine küçük dozlarda başlanmalı, hastanın tolere etmesine göre doz arttırılmalıdır. Stabil olmayan akut kalp yetersizliğinde beta bloker tedavisi tavsiye edilmemektedir. Astımda kontrendikedir. Ağır kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), akut dekompanse kalp yetersizliği, semptomlu hipotansiyon, kalp bloğu ve bradikardi söz konusuysa uzman desteğiyle dikkatle kullanılmaları gerekir. Başlıca yan etkileri hipotansiyon, düşük kalp hızı ve bronkospazmdir (38).

4) DİGOKSİN: Atriyal fibrilasyon ve flutter ile birlikte olan kalp hızı kontrolü gereken tüm kalp yetersizliklerinde, orta-ileri derecede kalp yetersizliğinde, ACE inhibitörleri ve diüretik tedaviye rağmen semptomlu olan hastalarda, sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu (düşük EF) olan kalp yetersizliğinde, dekompanse kalp yetersizliği ile birden çok hospitalize edilenlerde digital kullanımı uygundur. Bu ilaçlar cAMP artışıyla hücre içi kalsiyumu artırıp kontraktil cevaba sebep olurlar. Sonuç olarak digoksin kullanımının, kalp yetersizliğinde mortaliteyi değiştirmediği ancak kardiyak nedenli hastaneye yatışları azalttığı bilinmektedir (39,40).

5) DİÜRETİKLER: Konjestif kalp yetersizliğinde uzun yıllardır yararlı etkileri olduğu bilinen ve sık kullanılan ilaçlardır. Uzun dönemde hastalığın gidişine ve mortaliteye olan etkileri bilinmemektedir. Kalp yetmezliğinde genelde henle kulpunun çıkan kısmında etki gösteren loop diüretikleri daha etkilidir. Distal tübulustan soydum geri emilimini inhibe ederek etkisini gösteren tiazid grubu diüretikler ise loop diüretiklerine oranla daha hafif diüretik etkiye sahiptirler. Bu grup diüretikler özellikle böbrek fonksiyonları bozuk olanlarda yeterli diürez sağlayamazlar. Ancak böbrek fonksiyonu iyi olan orta dereceli kalp yetersizliklerinde yararlı oldukları bilinmektedir. Refrakter ödemli ileri kalp yetersizliğinde loop diüretikleri ve tiazid

grubu diüretikler kombine olarak kullanılabilirler. Uzun süreli kullanımları önemli iyon denge bozuklukları oluşturabileceğinden özellikle ileri yaşlarda, böbrek bozukluklarında, diyabette yakın takip önemlidir (41,42).

6) ALDOSTERON ANTAGONİSTLERİ: Bilindiği gibi; RAA sisteminin son ürünü olarak angiotensin II aracılı aldosteron oluşur. Aldosteron; distal tüplerden sodyum geri emilimini artırır, su tutarak ventrikül volümünü çoğaltır ve böylece kalp yetersizliğini ağırlaştırırken, potasyum ve magnezyum kaybettirerek elektiriksel dengesizlik ve miyosit ölümüne neden olur. Ani ölüm riskini artırır. Endotel fonksiyonunu bozar, kollagen yapımını tetikleyerek miyokard fibrozunu artırır. O halde kalp yetersizliği tedavisinde ACE inhibitörlerinin yanına aldosteron antagonistleri de eklenmelidir. Bugünkü yaklaşım grup III-IV kalp yetersizliği olgularında tedaviye eklenmesi gerektiğidir. Önemli yan etkileri jinekomasti ve hiperpotasemidir. Tedavi sırasında aralıklı olarak serum potasyum ve kreatinin düzeyleri takip edilmelidir (43).

7) ANTİKOAGULAN TEDAVİ: Atriyal fibrilasyon, geçirilmiş embolik olay öyküsü bulunan veya trombüs varlığı tespit edilen hasta grubunda önerilir (26,44).

8) ANTİARİTMİK TEDAVİ: Kalp yetersizliği olan hastalarda ventriküler erken atımlar, VT ve ventriküler fibrilasyon (VF) gibi aritmiler sık görülür ve ani ölüm için risk oluştururlar. Kalp yetersizliğinde bu aritmilerin saptanması, riskli hastaların belirlenmesi, aritmilerin profilaksi ve tedavisi kalp yetersizliği tedavisinin önemli bileşkelerindedir. Risk belirlemesi yapılırken kalp durması öyküsünün varlığı, ventriküler aritmiler, sol ventrikül fonksiyonları, EKG, KHD, SOEKG (geç potansiyeller) sonuçları değerlendirilmelidir. Sınıf III antiaritmik özelliklere sahip amiodaronun, sol ventrikül fonksiyonu üzerine olumsuz etkisinin olmaması, iletiyi fazla yavaşlatmadan aritmi oluşumunu engellemesi hem atriyum hem de ventriküldeki

antiaritmik etkileriyle önemli avantajları vardır. Fakat amiodaron kullanımında en önemli sorun kardiyovasküler sistem dışı yan etkilerdir (dermatolojik, endokrinolojik, pulmoner, nörolojik) (45,46).

9) NİTRATLAR: Akciğer ödemi ile birlikte olan akut sol kalp yetersizliğinde tercih edilirler. Genelde intravenöz nitrogliserin kullanılır. Vazodilatatör etkisiyle sol ventrikül diyastol sonu basıncında düşme ile akciğer konjesyonunu süratle azaltır (1).

10) KALSİYUM KANAL BLOKERLERİ: Sistolik disfonksiyona bağlı kalp yetersizliğinde kullanılmazlar. Kalp yetersizliğini ağırlaştırıcı etki gösterirler. Hipertansiyon ya da anginanın olduğu durumlarda ACE inhibitörü ve beta bloker iyi tolere edilemiyorsa tedaviye eklenebilirler (amlodipin) (1).

ACC/AHA ve ESC'nin 2005 yılı kalp yetersizliği kılavuzunda sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ilaç tedavisi önerileri:

a) NYHA I-IV sınıftaki hastalara kontrendikasyon olmadıkça ACE inhibitörlerinin kullanılması.

b) NYHA I-IV sınıftaki hastalarda sıvı retansiyonu varsa diüretik kullanılması.

c) NYHA I sınıfında yer alan miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarda ve NYHA II-IV sınıfında yer alan, klinik olarak stabil duruma gelen hastalarda kontrendikasyon olmadıkça tedaviye beta bloker eklenmesi.

d) NYHA II-IV sınıftaki hastalarda ACE inhibitörlerine ek olarak, ya da ACE inhibitörü kullanamayanlarda onun yerine tedaviye ARB eklenmesi.

e) NYHA I-II sınıfında yer alan, yakın zaman önce miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarda veya NYHA III-IV sınıfında yer alan hastalarda renal fonksiyonlar ve serum potasyum düzeyleri uygunsa tedaviye aldosteron antagonisti eklenmesi.

f) ACE inhibitörü, ARB ve aldosteron antagonistini rutin olarak birlikte kullanmaktan kaçınılması (hiperpotasemi riski).

g) NYHA II-IV sınıfındaki hastalarda semptomları azaltmak amacıyla tedaviye digital eklenmesinin düşünülmesi.

h) NYHA II-IV sınıfında yer alan, ACE inhibitörü ya da ARB'yi tolere edemeyen veya bunların kullanılmasına rağmen semptomları devam eden hastalarda tedaviye isosorbid dinitrat ile hidralazin kombinasyonu eklenmesinin düşünülmesi.

ı) Beraberinde konjesyon olsun veya olmasın, periferel perfüzyon bozukluğu (hipotansiyon, böbrek fonksiyonlarında bozulma) geliştiğinde ya da uygun dozdaki diüretik ve vasodilatör tedaviye dirençli pulmoner ödem varlığında positif inotropik ajanların kullanılması (25,47).

11) TOLVAPTAN: Bir vasopresin antagonisti olan tolvaptan, kalp yetersizliğinde kıvrım diüretikleri ile kullanıldığında hipokalemiye ya da böbrek işlevinin bozulmasına yol açmadan ödem sıvısının vücutta tutulmasına yol açan hormonu etkisizleştirerek nefes darlığını azaltan, vücut ağırlığında anlamlı bir azalma yapan ve hastaların yaşam kalitesini arttıran ilk ilaçtır. Ölüm oranını arttırmadan kardiyak semptomları azaltan tolvaptan, ağır kalp yetersizliği vakalarında başarı ile denenmektedir (48).

## 12) DİGİTAL DIŞI POZİTİF İNOTROPİK AJANLAR:

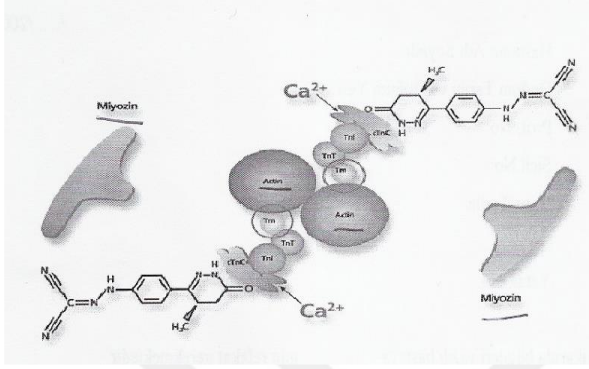
a) Hücre İçi Kalsiyum Düzeylerini Arttıranlar: Bu grupta yer alan ilaçlar, beta adrenerjik reseptör agonistleri (dopamin-dobutamin) ve fosfodiesteraz III inhibitörleridir (amrinon-

milrinon). Bu ilaçlar atım volümünü arttırarak kardiyak debiyi iyileştirirler. Bu etkilerini kardiyak miyositlerdeki cAMP düzeyini arttırarak sağlarlar. Bu artış hücre içi iyonize kalsiyum düzeyini arttırır. Böylece daha fazla troponin-C iyonize kalsiyum ile bağlanır ve sonuçta troponin-tropomiyozin kompleksinde yapısal değişiklikler meydana gelir. Aktin ve miyozin arasındaki bağlantı kolaylaşır ve kontraktilite artar. Fakat artmış hücre içi kalsiyum kardiyotoksik ve aritmojenik etki gösterir. Kısa dönemde hemodinamik ve semptomatik yarar sağlamalarına karşın uzun dönemde mortaliteyi arttırmaları bu ajanların kullanımını kısıtlamaktadır. Beta agonistlerle adrenerjik reseptörlerin uzun süre uyarılması sonucunda gelişen beta reseptör down regülasyonu da bu ilaçların başka bir dezavantajını oluşturmaktadır (7,49,50).

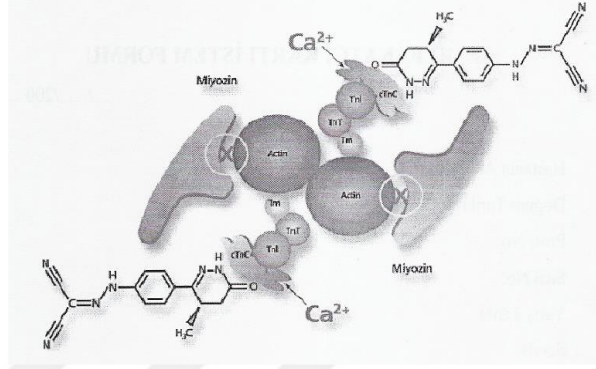
b) Kalsiyum Duyarlılığını Arttıranlar: Akut dekompanse kalp yetersizliği tedavisinde yeni bir grup olan kalsiyum duyarlılaştırıcı ajanlar; levosimendan, pimobenban, MCI-154, EMD-53998 ve EMD-57033 'ten oluşur (51,52). Günümüzde klinik kullanımı en yaygın olan ilaç levosimendandır. Molekül bir pyridazinone-dinitrite türevidir (53). Hücre içerisinde bulunan kalsiyum miktarını arttırmadan kalsiyum iyonları gibi aktin üzerindeki troponin C' ye bağlanır. Troponin-tropomiyozin kompleksinde oluşan yapısal değişiklikleri stabilize eder (54). Levosimendan aktin ile miyozin arasında oluşacak bağlantıdan sorumlu olan tropomiyozini açık konuma getirir (55-58). Miyozin, açık konuma gelen tropomiyozine doğru harekete geçer. Miyozin açık konumda bulunan tropomiyozin ile birleşir ve aktin ile miyozin arasında çapraz bağlar oluşur. Levosimendan ayrıca bu çapraz bağları güçlendirir ve sistol sırasında her iki proteinin bir arada kaldığı süreyi uzatarak daha etkili bir kontraktilite oluşturur. Bu inotropik etki sırasında hücre içi kalsiyum düzeyinin artmaması en önemli özelliktir. Bu şekilde hücre içi kalsiyum artışına bağlı miyosit disfonksiyonu ve aritmi önlenmiş olur. Levosimendan ile olan duyarlılaşma kalsiyum konsantrasyonuna bağımlıdır

ve bu yüzden kontraktıl elemanlar sistolde inotropik etki sağlarken, diyastolde kalsiyum konsantrasyonu az olacağı için diastolik gevşeme bozulmaz (59).

a)



b)

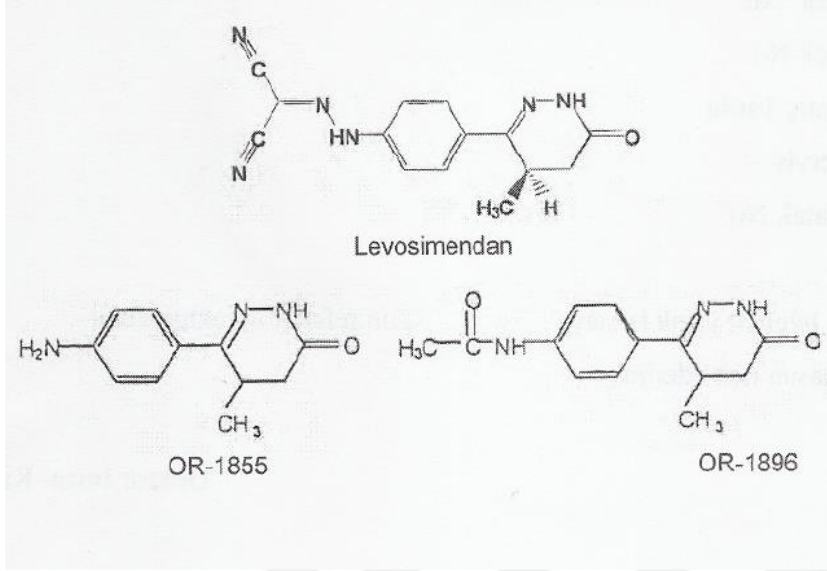


**Şekil 1.** Levosimendanın etki mekanizması

Levosimendan, ATP duyarlı potasyum kanallarını açarak hücre dışına potasyum çıkışına neden olur. Hücre zarını hiperpolarize hale getirerek hücre içine sodyum/kalsiyum değiştirici kanal aracılığıyla kalsiyum girişini bloke eder. Böylece arteriyolar ve venöz dilatatör etki gösterir (60,61). Ayrıca levosimendan, yüksek terapötik dozlarda fosfodiesteraz III inhibisyonu yapar. Hücre içi yavaş kalsiyum akımını artırır. Düşük dozlarda daha çok pozitif inotrop ve vazodilatatör etki gösterir. Vazodilatatör etki ile kalbin hem ön yükünü hem de ard yükünü azaltır. Koroner arterlerde dilatasyon yapıcı etkisi nedeni ile levosimendan antiiskemik etki de gösterir. Dolaşımdak, endotelin -1 düzeyini düşürürken, katekolaminlerin miktarını anlamlı olarak yükseltmez. İleri evre kalp yetersizliğinde antiinflamatuvar, apoptozisi önleyici etki yapar (62,63).

Levosimendan eliminasyonu konjugasyon ve ekskresyon yoluyla karaciğer ve böbreklerde gerçekleşir. Levosimendan dozunun yaklaşık %5'i önce aktif bir metabolit olan OR-1855, daha sonra da daha aktif olan OR-1896'ya asetile edilir. OR-1896'nın oluşumu yavaştır ve doruk konsantrasyona infüzyonun kesilmesinden 1-2 gün sonra ulaşır. Yarılama

ömrü yaklaşık 80 saattir. Levosimendanın farmakolojik etkileri ilacın kesilmesinden sonra 1 hafta kadar daha devam eder (64).



**Şekil 2.** Levosimendan ve metabolitleri

Levosimendan intravenöz infüzyon şeklinde 24 saate kadar kullanılır. Uygulamadan önce seyreltilmelidir. Seyreltme işlemi için %5 Dextroz çözeltisi önerilir. 10 dk içinde 12-24 mcg/kg yükleme dozunu takiben, 0,05-0,2 mcg/kg/dk intravenöz infüzyon şeklinde uygulanabilir (65-67). İlk iki saat içinde hızlı etkinliğin istendiği hastalarda yükleme dozu önerilmektedir. Sistolik kan basıncı <90 mmHg olan hastalarda yükleme dozundan kaçınılmalıdır (65,67). Başlangıçtan 30-60 dk sonra hastanın durumu yeniden değerlendirilir. Hipotansiyon, taşikardi gibi bulgularla hasta ilacı tolere etmekte güçlük çekiyorsa doz 0,05 mcg/kg/dk'ya düşürülür veya kesilir. Hasta ilacı tolere edebiliyor ancak daha fazla hemodinamik desteğe ihtiyaç varsa doz 0,2 mcg/kg/dk'ya çıkarılır.

**Tablo 1.** Levosimendan doz uygulama şeması (66)

Uygulama Şeması					
Hasta Kilosu(kg)	10 dakikalık Yükleme Dozu(mL/sa)		Sürekli İnfüzyon Oranı(mL/sa)		
	12 mcg/kg	24 mcg/kg	0,05 mcg/kg/da	0,1 mcg/kg/da	0,2 mcg/kg/da
40	58 mL/h	115 mL/h	2	6	10
50	72	144	3	6	12
60	86	173	4	7	14
70	101	202	4	8	17
80	115	230	5	10	19
90	130	259	5	11	22
100	144	288	6	12	24
110	158	317	7	13	26
120	173	346	7	14	29

**KONTRENDİKASYONLARI:** Hipersensitivite, ventriküler doluma ya da boşalmaya etki eden belirgin mekanik obstrüksiyon, şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <30 ml/dk), şiddetli karaciğer yetmezliği, şiddetli hipotansiyon veya taşikardi, torsade de pointes hikayesi, uzun QT sendromu, anemi ile iskemik koroner arter hastalığı olanlarda kontrendikedir. Onsekiz yaşından küçük hastalarda kullanımına dair herhangi bir deneyim henüz yoktur (66).

**YAN ETKİLERİ:** En sık yan etki baş ağrısı ve hipotansiyondur. Ayrıca hemoglobin düşmesi, hipokalemi, sersemlik, miyokardiyal iskemi, ventriküler ekstrasistoller, AF, atriyal taşikardi, VT, bulantı ve kusma da yapabilir (66).

**İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ:** Digoksin dışında diğer pozitif inotropolarla birlikte kullanılması önerilmez. Beta blokerler ile kullanıldığında etkinliği azalmaz. İsosorbit mononitrat ile kullanıldığında hipotansif etkilerinde artış görülebilir. Levosimendanın metabolizmasından sorumlu enzim henüz tanımlanmamıştır ancak sitokrom P-450'nin rol oynamadığı düşünülmektedir. Bu nedenle warfarin, itrakanozol, etanol gibi ajanlarla önemli bir farmakokinetik etkileşim izlenmemiştir (66).

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 in severe low output heart failure), CASINO (the calcium sensitiezer 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 evre kalp yetersizliği olan hastalarda, intravenöz levosimendan tedavisinin hemodinamik, semptomatik ve sağ kalım yararlarının hem dobutamin hem de plaseboya göre daha üstün olduğunu ve genel olarak iyi tolere edildiğini göstermiştir (68).

#### LIDO ÇALIŞMASI:

Ejeksiyon fraksiyonu  $<35\%$ , kardiyak indeksi  $<2,5$  l/dk/m<sup>2</sup>, pulmoner kapiller kama basıncı  $>15$  mmHg olan, dekompanse kalp yetersizlikli hastaların alındığı uluslararası, çok merkezli randomize bir çalışmadır (67). Levosimendan 10 dakikada 24 mcg/kg yüklemeyi takiben 0,1 mcg/kg/dk infüzyon dozunda uygulanmış ve ikinci saatte hedeflenen hemodinamik yanıt alınamayan hastalarda infüzyon dozu iki katına çıkarılmıştır. Karşılaştırma olarak farklı bir hasta grubuna dobutamin (5-10 mcg/kg/dk 24 saat) uygulanmıştır. Sonuçta 24 saatlik tedavi sonrasında olumlu hemodinamik yanıt alınan hasta sayısı levosimendan grubunda anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur. Semptomatik açıdan levosimendan grubunda daha fazla iyileşme görülmesine karşın, aradaki fark anlamlı bulunmamıştır. Dobutaminin olumlu hemodinamik etkilerinin beta blokerler ile belirgin derecede azalmasına karşın, levosimendan grubunda bu olumsuz etki görülmemiştir. Bu çalışmanın en önemli sonucu, levosimendanın mortaliteyi azalttığının gösterilmesidir (69).

#### CASINO ÇALIŞMASI:

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu  $<35\%$  olan, dekompanse kalp yetersizliği olan hastaların alındığı bu çalışmada levosimendan, dobutamin ve plasebo ile karşılaştırılmıştır.

Altı aylık ölüm oranı levosimendan grubunda hem dobutamin hem de plaseboya göre belirgin derecede düşük bulunmuştur (70).

#### RUSSLAN ÇALIŞMASI:

Akut miyokard infarktüsü sonrasında beş gün içinde dekompanse kalp yetersizliği gelişen hastaların çalışmaya alındığı çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmadır (71). Levosimendan dört farklı rejimde altı saatlik infüzyonla uygulanmıştır. Sonuçta, hipotansiyon ve iskemi en yüksek dozda levosimendan alan grupta daha fazla olmasına rağmen, plaseboya göre anlamlı farklılık göstermemiştir. Levosimendan grubunda dispne anlamlı derecede daha az kötüleşmiş, ancak bitkinlik durumunda anlamlı fark saptanmamıştır. Yirmidört saat sonunda, ölüm ve kalp yetersizliğinde kötüleşme levosimendan grubunda belirgin olarak daha az; 14. günde bütün nedenlere bağlı ölüm sıklığı daha düşük bulunmuştur. RUSSLAN çalışması, pozitif inotrop tedavisi sonucu akut miyokard infarktüsü sonrası mortalitenin artmadığı ilk çalışmadır.

Bu çalışmalar dışında, 2005 yılının kasım ayında yapılan ACC/AHA toplantısında, levosimendan ile ilgili iki büyük randomize çalışmanın ilk sonuçları sunulmuştur. Bu çalışmalar:

#### REVIVE -1 ve REVIVE-2:

Bu çalışmalar, standart tedaviye eklenen levosimendanın akut dekompanse kalp yetersizliğinin klinik seyri üzerine etkisini standard tedaviyle karşılaştırmalı olarak değerlendiren ilk büyük, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalardır. Hastalar, 10 dk bolus sonrası 24 saat levosimendan infüzyonu uygulandıktan sonra 6. saat, 24. saat ve 5. günde genel klinik değerlendirme sonucunda iyileşme olanlar, değişiklik olmayanlar ve kötüleşenler olarak üç gruba ayrılmıştır. Beş gün sonunda levosimendan grubunda daha fazla iyileşme ve daha az kötüleşme izlenmiştir. Serum BNP düzeylerinde levosimendan grubunda

plaseboya göre 24. saat ve 5. günde anlamlı düşüşler izlenmiştir. Tedaviye bağlı yan etkiler levosimendan kolunda plaseboya göre daha sık izlenmiştir (hipotansiyon, VT, AF) (72).

#### SURVIVE ÇALIŞMASI:

Levosimendan ile dobutamin arasında mortaliteyi karşılaştıran geniş çaplı, randomize, çift kör bir çalışmadır. Çalışmanın sonucunda, 180 günlük mortalite açısından iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Ancak, levosimendan grubunda 180. günden geriye doğru gidildiğinde mortalitenin daha iyi olduğu dikkat çekmiştir. BNP düzeyleri levosimendan grubunda dobutamine göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. VT ve hipotansiyon gibi yan etkiler iki grupta benzer bulunurken, levosimendan kolunda AF ve kalp yetersizliğinde kötüleşme daha sık izlenmiştir (73).

Avrupa ülkelerinde yürütülen levosimendanın güvenliği ve hastane içi tedavi sonuçlarını değerlendirmek üzere planlanmış LEVICAR çalışması halen devam etmektedir.

Bu çalışmalar ışığında ESC tarafından 2005 yılında yayınlanan akut kalp yetersizliği tanı ve tedavi kılavuzuna göre, kardiyak sistolik disfonksiyon sonucu düşük debili kalp yetersizliği olan ve hipotansiyonu olmayan ciddi semptomatik hastalarda levosimendan tedavi önerisi sınıf II a ve kanıt düzeyi B olarak yer almıştır. Aynı kılavuzda, dobutamin tedavisi sınıf II a, kanıt düzeyi C, dopamin tedavisi ise sınıf II b, kanıt düzeyi C olarak bildirilmiştir (47).

ACC/AHA kalp yetersizliği tedavi klavuzunda tedavi yaklaşımlarının klinik çalışmalarda elde edilen kanıtlara göre etkililik ve faydalılık derecesi:

Sınıf I: Tedavinin yararlı veya etkili olduğuna dair kanıt ve görüş birliği mevcuttur.

Sınıf II a: Tedavinin yararlı veya etkililiği konusunda kanıt veya düşünceler farklı ve tartışmalı olmakla birlikte tedavinin lehinedir.

Sınıf II b: Tedavinin yararlılığı ve etkililiğini destekleyen kanıt veya düşünceler zayıftır.

Sınıf III: Tedavi yararlı veya etkili değil, hatta bazı vakalarda zararlı olabilir.

Tedavi yaklaşımlarının kanıt düzeyi:

A: Multipl randomize çalışmalardan elde edilmiş sonuçlar mevcuttur.

B: Datalar tek bir randomize çalışmadan veya randomize çalışmalardan elde edilmiştir.

C: Önerinin kaynağı uzmanların ortak görüşüne dayanmaktadır (74,75).

## 2.10 Kalp Yetersizliğinde Komplikasyonlar

Kalp yetersizliğinde staz ve düşük kalp debisi bütün organları ve dokuları ilgilendirdiği için komplikasyonlar her organ ve dokuda görülebilir. Komplikasyonların birçoğu fatal sonlanabilir (1).

Aritmiler: Kalp yetersizliği vakalarının %10-50'sinde AF mevcuttur. AF, bazı vakalarda kalp yetersizliğini başlatan presipitan bir faktör, diğer vakalarda ise kalp yetersizliği sonucu gelişen bir komplikasyondur. Miyokard infarktüsünü takiben gelişen şiddetli kalp yetersizliğinde AF'nin ortaya çıkması prognozu ağırlaştırır. Kalp yetersizliği ile AF'nin bulunması inme diğer tromboembolik komplikasyonlar bakımından yüksek risktir. Son dönem kalp yetersizliğinde ciddi ventriküler aritmilere sık rastlanır. Zemininde iskemik kalp hastalığı bulunanlarda ventriküler aritmi riski daha fazladır. Bu ventriküler aritmiler, kalp yetersizliğinde sık görülen ani kardiyak ölüm nedenidirler (1,76). Uzun süren polimorfik ventriküler taşikardilere ve "torsade de pointes"e, daha çok, elektrolit bozuklukları (hipopotasemi, hiperpotasemi, hipomagnezemi), uzun QT aralığı, tekrarlayan yahut sürekli miyokard iskemisi bulunan, digoksin ve trisiklik antidepresan kullanan hastalarda rastlanır.

Tromboembolizm ve inme: Düşük kalp debisi, dilate kalp boşluklarında ve alt ekstremitelerde kan birikimi, ventriküler duvar anormallikleri, immobilite ve AF, kalp

yetersizliğinde tromboembolik olaylara özellikle pulmoner embolizm (PE) ve inmeye sık rastlanmasının sebepleridirler. Otopsi kayıtlarına göre, PE görülme sıklığı %30-50 'dir. Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) çalışmasında EF ile inme arasında ters bağlantı saptanmıştır; EF'de her %5'lik düşmeye karşılık, inme riskinin %18 arttığı gösterilmiştir (1).

**Hemoptizi:** Pulmoner staz ve ödem kalp yetersizliğinde, özellikle mitral darlığında, sık görülen hemoptizi nedenidir. Böyle vakalarda pulmoner venöz kapiller basıncın ani yükselmesi, kapillerlerin dilatasyonu ve yırtılmalarına sebep olarak büyük miktarlarda hemoptizilere (pulmoner apopleksi) yol açabilir.

**Pulmoner infeksiyonlar:** Sol kalp yetersizliği bulunan hastaların solunum yolu infeksiyonuna yatkınlıkları çok fazladır. Sık tekrarlayan bronşitler ve pnömoniler mevcut kalp yetersizliği tablosunu ağırlaştırabilir ve hastanın ölüm sebebi olabilirler.

**Sarılık:** Kalp yetersizliğinde, başta akciğer olmak üzere çeşitli organlarda meydana gelen infarktüsler, sık sarılık sebebidirler. Ağır kalp yetersizliğinde görülen konjestif hepatomegali, karaciğer fonksiyonlarını bozarak sarılık meydana getirebilir.

## **2.11 Kalp Yetersizliğinde Prognoz**

Kalp yetersizliğinin ortaya çıkışında etkili olan bir presipitan faktörlerin tespit edilerek tedavi edildiği hastalarda (hipertiroidi, anemi, sıvı yüklenmesi, miyokard depresanları, v.s.) prognoz, kalp hastalığının ilerlemesi ile ortaya çıkan kalp yetersizliği vakalarından daha iyidir. ACE inhibitörlerinin yaygın olarak kullanılmadığı dönemlerde, Framingham Kalp Çalışması'nda ve diğer longitudinal uzun vâdeli kalp yetersizliği çalışmalarında, kalp yetersizliğinin ortalama yıllık mortalitesi yaklaşık %10 olarak bildirilmiştir. Framingham çalışmasında, kalp yetersizliği olanlarda 5 yıl sonunda mortalitenin erkeklerde %62,

kadınlarda %42 olduğu saptanmıştır. NYHA sınıf IV’de bulunan hastaların 1 yıllık mortalitesinin ise, %60’tan fazla olduğu bildirilmiştir. ACE inhibitörlerinin kullanılması ile kalp yetersizliği olan hastalarda, yaşam süresinin biraz uzatılabildiği gösterilmiştir. SOLVD çalışmasında yaklaşık 4 yıl takip edilen vakalarda mortalite, NYHA I.sınıfa girenlerde %30, II.-III.-IV. sınıftakilerde sırası ile %35, %51, %64 bulunmuştur.

Kalp yetersizliği bulunan hastaların %39-42’si ilerleyici pompa yetersizliği ve %27-39’u ani kardiyak ölümlerle kaybedilirler. NYHA sınıf II’deki hastalarda ani ölüm riski ortalama %64 olup, sınıf III ve IV’de bulunan hastalardaki ani ölüm riskinden (yaklaşık %30) daha fazladır (1).

### **3. METOD**

Bu çalışmaya, 28 gün süreyle prospektif olarak incelenmek üzere Kasım 2005 ve Kasım 2007 tarihleri arasında Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği’ne başvuran, ileri evre kalp yetersizliği olan hastalar alındı.

Hasta grubu: New York Kalp Birliği’nin yaptığı fonksiyonel sınıflamada iskemik veya noniskemik nedenli sınıf IV kalp yetersizliği olan, sinüs ritminde, istirahat sistolik kan basıncı >100 mmHg, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%35 olan klasik tedaviye rağmen klinik olarak stabil olmayan 24 hasta (K/E:8/16, ortalama yaş: 59, standard sapma:11,7) çalışmaya alındı. Tüm hastalara optimal kalp yetersizliği tedavisi uygulandı. Bu amaçla tüm hastalara ACE inhibitörü, diüretik ve gerekirse ARB tedavisi başlandı.

İleri yaş, kontrolsüz hipertansiyon, akut koroner sendrom, ciddi hipotansiyon, aort stenozu, KOAH, kronik AF, kontrolsüz DM ve böbrek yetersizliği ve karaciğer yetersizliği olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Dekompanse kalp yetersizliği nedeni ile acil ünitesine getirilen hastalar ilk klinik vizitleri yapıldıktan sonra diüretik, nazal oksijen tedavisine alındı. Koroner yoğun bakım ünitesine alınan hastalar akut koroner sendrom açısından tetkik edildi. Akut koroner sendrom olmadığı saptanan hastalara sistolik ve diyastolik kan basınç ölçümü, biyokimyasal analiz, BNP, 12 derivasyonlu EKG, transtorasik ekokardiyografi, 24 saat ritim Holteri, KHD analizi, SOEKG analizi yapıldı.

Tetkikler tamamlandıktan sonra hastalara levosimendan 12 mcg/kg 10 dakika yükleme dozunda başlandı ve daha sonra 0,1 mcg/kg/dk dozunda 24 saatlik perfüzyon yapıldı. Hipotansiyon ya da aritmi gibi yan etkiler olduğunda ilaç yarı doza indirildi ve devamında kesildi.

Levosimendan uygulandıktan sonra 1. gün ve 28. günlerde 12 derivasyonlu EKG analizi, 24 saatlik ritim holteri, KHD analizi, SOEKG ile geç potansiyel analizi; 1. gün, 15. gün ve 28. günlerde kan alınarak BNP ve ekokardiyografi tetkikleri tekrarlandı.

Çalışmaya katılan tüm hastalardan, Vakıf Gureba Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış bilgilendirme formu okunarak onay alındı.

#### **Transtorasik Ekokardiyografi:**

Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin kriterlerine uygun olarak sol lateral dekübitis pozisyonunda, "Philips Envisor" marka ekokardiyografi cihazı ile 2.5 MHz prob kullanılarak M-Mode ve 2-D Ekokardiyografik inceleme yapıldı. Sol atriyum diyastolik çapı (LAD), interventriküler septum diyastolik kalınlığı (IVSd), arka duvar kalınlığı (LVPW), sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu çapları ölçüldü, sol ventrikül EF'si ve transmitral akım örnekleri alındı. Ayrıca miyokard performans indeksi olan Tei indeksi hesaplandı. Ekokardiyografi tüm hastalara başlangıçta, 1. gün 15. gün ve 28. günlerde yapıldı.

Tei indeksi, sol ventrikül isovolümetrik relaksasyon zamanı ile isovolümetrik kontraksiyon zamanı toplamının aort ejeksiyon zamanına bölünmesi ile elde edildi.

$$\text{IVRT+ICT}$$

Tei indeksi=-----

$$\text{AET}$$

Tüm ölçümler 3 kez tekrarlandı ve ortalamaları alındı. Ölçümler hastaların klinik durumundan haberi olmayan tek bir araştırmacı tarafından yapıldı.

### **Holter-KHD analizi**

“Diagnostic monitoring” marka dijital kayıt yapan holter cihazı ile tetkikler yapıldı. Tüm hastalara başlangıçta, 1. gün ve 28. günde holter tetkiki yapıldı. Ventriküler ve atriyal aritmiler ayrı ayrı kaydedildi. Kompleks aritmisi olan hastalar belirlendi. Kompleks aritmi, sık ventriküler erken vuru (dakikada 10 ve üzeri), bigemine veya trigemine ventriküler erken vurular, sık couplet ventriküler erken vuru, sutained veya nonsustained VT olarak kabul edildi.

Yine her hastaya KHD analizi yapılarak time-domain parametreleri (cihaz tarafından otomatik olarak hesaplanan zamana dayalı kalp hızı değişkenliği parametreleri) elde edildi. Diğer risk göstergeleriyle birlikte kullanıldığında, mortalite ve aritmik olaylar için yüksek düzeyde pozitif tahmin doğruluğu sağladığından kalp hızı değişkenliğindeki değişikliklere bakıldı. Kalp hızı değişkenliğindeki azalma yüksek mortaliteyle ilişkilendirildi. Kalp hızı değişkenliği ölçüleri:

NN (msn): Normal-normal aralıkları göz önünde bulundurularak kişinin ortalama kalp atım hızı (tüm normal RR intervallerinin ortalaması)

SDNN (msn): Tüm normal RR intervallerinin standard sapması.

SDANN (msn): Çalışma süresi boyunca 5 dakikalık parçalarda ortalama NN (RR) intervalinin standard sapması.

pNN 50 (%): Aralarında 50 msn den fazla fark bulunan ardışık RR interval çiftinin yüzdesi.

RMSSD (msn): Normal sinüs RR intervallerindeki ardışık değişimlerin ortalama karekökü (birbirini izleyen farklılıkların ortalama karekökü).

#### **SOEKG Analizi:**

SOEKG kayıtlarında Aritmi Research Technology cihazı kullanıldı ve noise değeri 0.5 ve altında iken total QRS (filtre edilen total QRS süresi), LAS40 (40 mikrovolttan düşük amplitüdü sinyalin süresi) ve RMSD (son 40 milisaniyedeki voltaj karakök ortalaması) değerleri elde edildi. Total QRS 114msn ve üzerinde, LAS40 38msn ve üzerinde, RMSD değeri 20 mv ve altında ise anlamlı kabul edildi. Üç parametreden ikisi varsa geç potansiyel pozitif kabul edildi.

#### **İSTATİKSEL ANALİZ**

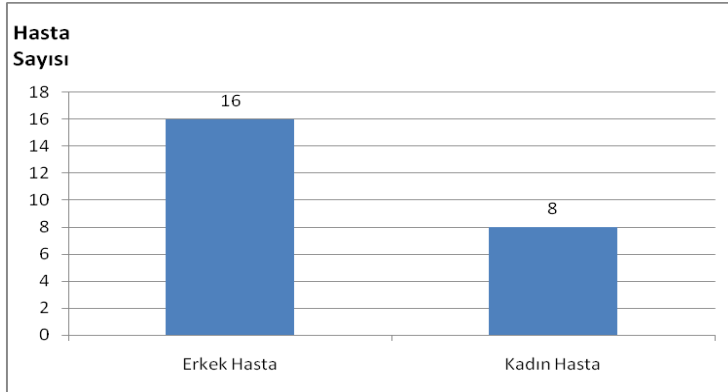
İstatistiksel analiz SPSS 14.0 programı kullanılarak yapıldı. Tüm nümerik olmayan değerler sıklık ve yüzde ile ve tüm nümerik değerler ise ortalama  $\pm$  standard sapma olarak gösterilmiştir. Birbirini izleyen ölçümlerden elde edilen veriler eşleşmiş (paired) Student's t-testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen parametreler nonparametrik testlerden Mann Witney-U testi kullanarak karşılaştırıldı. P değeri 0.05 ten küçük olduğunda anlamlı kabul edildi.

#### **4. BULGULAR**

Çalışmaya alınan hastalarda yaş ortalaması 59 (standard sapma: 11,7) yıl idi. Toplam 24 hastanın 8 'ini kadın, 16 'sını erkek hastalar oluşturmaktaydı (K/E:8/16). Levosimendan uygulamadan önce BNP düzeyi  $1594 \pm 1255$ , sol ventrikül EF  $\%25.0 \pm 5.09$ , Tei index: $0.53 \pm 0.18$  bulundu.

**Tablo 2.** Hastaların Yaş Dağılımı

Hastaların Yaş Değerlendirmesi	
Hasta Sayısı	24
Ortalama Yaş	59
Standard Sapma	11,7
Maksimum	81
Minimum	37



**Şekil 3.** Kadın ve erkek hasta oranları

BNP düzeyinin levosimendan uygulamasından sonra 1. günde anlamlı olarak azaldığı, 15 ve 28. günlerde ise arttığı tespit edildi ( $1594 \pm 1255$  vs  $769 \pm 684$ ,  $p < 0.001$ ,  $1594 \pm 1255$  vs  $922 \pm 680$ ,  $p:AD$ ,  $1594 \pm 1255$  vs  $1463 \pm 1348$ ,  $p:AD$ ).

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu levosimendan uyguladıktan sonra 1. günde anlamlı olarak artarken, 15. ve 28. günlerde bir miktar azaldığı ama aradaki farkın anlamlı olarak kaldığı tespit edildi ( $25.6 \pm 5.09$  vs  $31.1 \pm 7.6$ ,  $p < 0.001$ ,  $25.6 \pm 5.09$  vs  $29.1 \pm 7.3$ ,  $p < 0.05$ ,  $25.6 \pm 5.09$  vs  $29.8 \pm 5.7$ ,  $p:0.005$ )

Myokard performans indeksi olan Tei indeksi bakıldığında; 1. günde anlamlı olarak azalma olduğu, 15. günde ve 28. günde indeksin tekrar artarak başlangıç seviyesine geldiği tespit edildi ( $0.53 \pm 0.18$  vs  $0.45 \pm 0.17$ ,  $p < 0.05$ ,  $0.53 \pm 0.18$  vs  $0.51 \pm 0.3$ ,  $p:AD$ ,  $0.53 \pm 0.18$  vs  $0.53 \pm 0.19$ ,  $p:AD$ )

**Tablo 3.** Sol ventrikül fonksiyonlarını gösteren parametrelerin levosimendan uygulaması öncesi ve sonrası değerlendirilmesi

	Başlangıç	1. gün	28. gün	P değeri
BNP	1594 ± 1255	769 ± 684	922 ± 680	*p<0.001, **p:AD
LVEF (%)	25.6 ± 5.09	31.1 ± 7.6	29.1 ± 7.3	*p<0.001, **p<0.05
Tei indeks	0.53 ± 0.18	0.45 ± 0.17	0.51 ± 0.3	*p<0.05, **p:AD

\*: Başlangıca göre 1. gün, \*\* başlangıca göre 28. gün

SOEKG analizinde; total QRS, LAS 40 ve RMS 40 değerlerinde anlamlı değişiklik tespit edilmedi (Tablo 4).

**Tablo 4.** Levosimendan uygulaması öncesi 1. gün ve 28. gün sinyal ortalamalı EKG değerleri

	Başlangıç	1. gün	28. gün	P değeri
Total QRS	119 ± 21	117 ± 23	118 ± 24	AD
RMS40	36 ± 22	34 ± 17	31 ± 20	AD
LAS40	32 ± 12	29 ± 12	32 ± 12	AD

Başlangıçta 7 hastada var olan geç potansiyel pozitifliği levosimendan uygulandıktan sonra 1. günde 5 hastada 28. günde 8 hastada tekrar pozitif olarak saptandı.

Holter analizinde; Devamlı olmayan VT atağı başlangıçta 7 hastada saptanırken, levosimendan uygulandıktan sonra 1. günde 11 hastada, 28. günde ise yine 11 hastada tespit edildi (p:0.2). AF atağı başlangıçta 1 hastada pozitif iken, 1. günde 2 hastada, 28. günde 1 hastada tespit edildi.

Kalp hızı değişkenlik analizinde; SDNN ve SDANN'nın başlangıca göre 1. günde değişmediği, 28. günde ise anlamlı olarak arttığı tespit edildi. (SDNN için; 56 ± 23 vs 56 ± 20, p:AD, 28. gün için 75 ± 41, p:0.02, SDANN için, 13 ± 6 vs 14 ± 8, p:AD, 28. gün için 13

$\pm 6$  vs  $17 \pm 8$ ,  $p:0.008$ ). Diğer parametrelerden PNN50 ve RMSSD'nin ise 1. günde ve 28. günde değişmediği görüldü.

**Tablo 5.** Levosimendan uygulaması öncesi, 1. gün ve 28. gün kalp hızı değişkenlik analizi değerleri

	Başlangıç	1. gün	28. gün	P değeri
SDNN	$56 \pm 23$	$56 \pm 20$	$75 \pm 41$	* $p:0.02$
SDANN	$13 \pm 6$	$14 \pm 8$	$17 \pm 8$	* $p:0.008$
PNN50	$6.08 \pm 9.89$	$5.32 \pm 7.11$	$6.13 \pm 8.2$	AD
RMSSD	$33.5 \pm 24.5$	$34.6 \pm 23.1$	$36.9 \pm 22.9$	AD

\*: Başlangıç 28. gün arası karşılaştırma

Çalışmaya alınan tüm hastalarda levosimendan uygulaması sonrasında klinik olarak belirgin düzelme olduğu görüldü. Bu düzelme 14 hastada 28.güne kadar devam edip, 10 hastada 28 günden daha uzun süreli oldu.

#### BULGULARIN ÖZETİ:

1. Çalışmaya 24 hasta alındı. Tüm çalışma grubuna levosimendan infüzyonu başarı ile uygulandı ve hastane içi dönemde herhangi bir komplikasyonla karşılaşılmadı. Bir aylık takipte herhangi bir ex veya hastaneye yatış gerektirecek bir dekompanse yetersizlik gelişmedi. Tüm hastalarda ilaç infüzyonu sonrasında belirgin bir klinik düzelme görüldü.
2. Levosimendan uygulandıktan hemen sonra BNP düzeyinde anlamlı bir azalma meydana geldi. Ancak 15.günde bir miktar artan BNP, 28. günde başlangıç seviyesine döndü.
3. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu 1.günde anlamlı olarak artarken, 15. Günde ve 28. günde bir miktar azaldı ancak sınırdan anlamlı olarak kaldı.
4. Miyokard performans indeksi olan Tei İndeksi hesaplandığında 1.günde anlamlı azalma meydana geldi, 15. Gün ve 28. Günde anlamlılığın kaybolduğu görüldü.

5. Malign aritmilere yatkınlığı gösteren geç potansiyel pozitifliğinde anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi.
6. AF atağında artış saptanmadı.
7. VT atağında hafif bir artış saptandı.
8. KHD analizi hesaplandığında SDNN ve SDANN'nın başlangıca göre 1.günde değişmediği, 28. günde ise anlamlı olarak arttığı tespit edildi.

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kalp yetersizliği major bir sağlık sorunudur ve hastaların hastaneye yatırılmasının en sık nedenlerinden birisidir. HT, koroner arter hastalığı ve DM gibi hastalıkların artması sonucu insidansı giderek artmaktadır. ACE inhibitörleri, ARB'ler ve beta blokerlerin tedaviye girmesi ile hastaların yaşam süresi ve hastalığın prevelansı da gittikçe artmaktadır (1).

Kalp yetersizliği tedavi stratejileri ile yaşam beklentisinde artmaya yol açan nedenler; sol ventrikül performansının artması, ani ölümün azalması ve aritmilerin önlenmesidir (1).

2005 yılında yayınlanan akut kalp yetersizliği tanı ve tedavi kılavuzuna göre, beraberinde konjesyon olsun veya olmasın, periferel perfüzyon bozukluğu (hipotansiyon, böbrek fonksiyonlarında bozulma) geliştiğinde ya da uygun dozdaki diüretik ve vazodilatör tedaviye dirençli pulmoner ödem varlığında intravenöz pozitif inotropik ajanların kullanılma endikasyonu vardır. Akut dekompanse kalp yetersizliğinde kullanılan klasik inotropik kardiyak debiyi iyileştirirler fakat kalp hızı, miyokard oksijen istemini ve koroner kan akımı ihtiyacını arttırmaları. Bu sebeple aritmojenik ve mortalite oranını arttırıcı etki gösterirler. Kısa dönemde hemodinamik ve semptomatik yarar sağlamalarına karşın uzun dönemde mortaliteyi arttırmaları bu ajanların kullanımını kısıtlamaktadır (1).

Kalsiyum duyarlaştırıcıları olarak bilinen yeni sınıf ilaçların ilk ajanlarından biri olan levosimendan, cAMP ve hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu arttırmaksızın kalbin kontraksiyonunu arttıran yeni, farklı, güçlü bir inotropdur. Daha önceden yapılan klinik çalışmalar levosimendanın hem kronik kalp yetersizliğinin akut dekompanseasyonunda, hem de miyokard infarktüsü sonrası gelişen akut kalp yetersizliğinde semptomları iyileştirdiğini, mortaliteyi azalttığını ve iyi tolere edildiğini göstermiştir (54-63). Bu çalışmada ileri evre sol kalp yetersizliği olan hastalarda levosimendan tedavisinin semptomlar üzerine olan etkinliğini ölçmek, etkinlik süresini belirlemek, ani ölüm ve aritmi gelişimi üzerine etkilerini araştırmak amaçlandı. Levosimendan uygulaması sonrasında görülen klinik iyileşmenin sonuçları hemodinamik ve ekokardiyografik olarak gösterildi. Sol ventrikül performansı, ejeksiyon fraksiyonu ve Tei indeksi ile değerlendirildi. Sol ventrikül performansını EF ölçümleri ile değerlendiren pek çok çalışmada, levosimendanın etkili olduğu bildirilmiştir. Biz çalışmamızda sol ventrikül performansını gösteren EF'deki düzelmelerin yanında, EF'ye göre daha hassas ve kullanışlı olan Tei İndeksi ile myokard performansındaki düzelmeyi saptadık.

Çalışmamızın sonucunda levosimendan uygulandıktan hemen sonra BNP düzeyinde anlamlı azalma, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda anlamlı artma, Tei İndeksinde anlamlı azalma meydana geldiği, 28 günlük takip sonunda BNP ve Tei indeksindeki anlamlılığın kaybolduğu, EF'deki artmanın sınırdan anlamlı olarak kaldığı görüldü. Çalışmanın ana sonucu ekokardiyografik parametrelerdeki olumlu değişimlerin levosimendan uygulanmasından sonra ilk 24 saat içinde görüldüğü, akut dönemde görülen bu faydalı etkinin 15. günde azaldığı, 28.günde başlangıç seviyesine döndüğüdür. LIDO çalışmasında levosimendanın dobutamine göre anlamlı olarak kardiyak indeksi arttırdığı ve pulmoner kapiller uç basıncını azalttığı gösterilmiştir (69). Sonuçta 24 saatlik tedavi sonrasında olumlu hemodinamik yanıt alınan hasta sayısı levosimendan grubunda anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur. Yine REVIVE

ve SURVIVE çalışmalarında BNP düzeyleri levosimendan kolunda anlamlı derecede düşük bulunmuştur (72,73). Çalışmamızda levosimendanın ani ölüm ve aritmi gelişimi üzerine etkilerini araştırmak için SOEKG ve KHD analizlerini kullandık. Tedavi ve takip sırasında hiçbir hasta kaybedilmedi. Başlangıçta 1 hastada saptanan AF atağı 1. günde 2 hastada, 28. günde yine 1 hastada saptandı. Bu sonuca göre ilk planda levosimendanın AF’de artma yapmadığı söylenebilir. İlaç infüzyonu boyunca sürekli EKG kaydı alınmış olduğundan aritmilerin gözden kaçması gibi bir durum söz konusu değildir. Fakat çalışmaya alınan hastalar ACE inhibitörleri, ARB ve beta bloker kullandıklarından ve yapılan çalışmalarda bu ilaçların AF’yi önleyici etkileri gösterildiğinden dolayı bu etkinin levosimendandan mı yoksa diğer ilaçlardan mı kaynaklandığını söylemek mümkün değildir. Bu sonuç kullandığımız ilaç dozuyla da ilişkili olabilir. Bugüne kadar levosimendan ile ilgili yayınların bazılarında kullanılan tedavi dozları 12-24 mcg/kg yükleme dozu takibinde 0,05-0,2 mcg/kg/dk dozunda 24 saat infüzyon şeklinde iken biz çalışmamızda 12 mcg/kg 10 dakika yükleme dozu sonrasında 0,1 mcg/kg/dk dozunda 24 saat infüzyon uyguladık.

Singh ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada daha yüksek dozların aritmiye artışa neden olabileceği bildirilmiştir. Fakat yine de daha çok olgu içeren yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz. VT atağı ise başlangıçta 7 hastada saptanırken, 1.gün ve 28. günde 11 hastada saptandı. Levosimendanın VT sıklığında hafif bir artma yaptığı görüldü. Ancak alınan hasta popülasyonunun ventriküler aritmilere yatkınlığı düşünüldüğünde nonsustained VT sıklığını direkt levosimendan ile ilişkilendirmek güçtür.

SURVIVE çalışmasında levosimendan ve dobutamin arasındaki mortalite karşılaştırılmış, VT iki grupta benzer bulunurken, levosimendan kolunda AF ve kalp yetersizliğinde kötüleşme daha sık izlenmiştir (73). Fakat bunun yanında yapılan birçok çalışma supraventriküler taşikardi, VT ve proaritmi riski açısından levosimendanın standard

tedaviden farksız olduğunu göstermiştir. Malign aritmilere yatkınlığı gösteren geç potansiyel pozitifliği, başlangıçta 7 hastada pozitif iken, levosimendan uygulamasının 1. gününde 5 hastada, 28. gününde 8 hastada pozitif bulundu. Bu bulgulara dayanarak levosimendanın geç potansiyel pozitifliği gibi ciddi disritmiye neden olabilecek bozukluklarda artışa neden olmadığı söylenebilir. Bu sonuç, levosimendanın ATP bağımlı potasyum kanallarını açarak vazodilatasyon, ön yük ve ard yükte azalma yapması, koroner arterlerde vazodilatasyona neden olarak miyokardiyal kan akımını arttırması, buna karşın miyokardın oksijen ihtiyacını arttırmaması özellikleri ile uyumludur. CASINO çalışmasında da dekompanse kalp yetersizliği olan hastalarda levosimendan; dobutamin ve plasebo ile karşılaştırılmış ve sağkalımda levosimendan grubunda belirgin üstünlük görülmüştür (70). Altı aylık ölüm oranı levosimendan grubunda hem dobutamin hem de plaseboya göre belirgin derecede düşük bulunmuştur (70).

Otonom disfonksiyon nedeniyle sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastaların ventrikül aritmileri ve ani ölüm açısından yüksek riske sahip oldukları bilinmektedir. Kalp yetersizliğinde KHD azalmakta, sempatik tonus artmakta ve ciddi aritmilerin gelişmesine zemin hazırlamaktadır. Çalışmamızda levosimendan infüzyonundan sonra kalp hızı değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Kalp yetersizliğinde kullanılan levosimendanın, KHD parametrelerinde 1. günde yani uygulama esnasında değişiklik yapmadığı, ancak 28. günde SDNN ve SDANN da anlamlı artışa neden olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuca göre levosimendan kullanımının; kalp yetersizliği olan hastalarda kardiyovasküler nöral regülasyona olumlu faydalar sağladığı söylenebilir. Ülkemizin de içinde bulunduğu Avrupa ülkelerinde yürütülen Levosimendan emniyeti ve hastane tedavi sonlanımlarını değerlendirmek üzere planlanmış LEVICAR çalışması halen devam

etmektedir. Bu çalışma sonuçlandığında levosimendanın kalp yetersizliğindeki yeri daha da netleşecektir.

Sonuç olarak ileri evre kalp yetersizliğinde levosimendan kullanımı; sol ventrikül performansını arttırmakta, hastaların dekompanse dönemden çıkmasında fayda sağlamaktadır. Aritmi gelişim üzerine herhangi bir etki yapmamakta, KHD analizinde kısmi iyileşmeye neden olmaktadır. Akut dekompanse kalp yetersizliği tedavisi için günümüzdeki intravenöz inotropikler içinde en uygun tedavi seçeneklerinden biridir.

### **SINIRLILIKLAR**

Bu çalışma yalnız levosimendan verilen hastaların takip sonuçlarını içermektedir. Plasebo ya da dobutamin ile karşılaştırma yapılmaması en önemli kısıtlılığdır. Diğer bir kısıtlılığı da olgu sayısının az olmasıdır. Ayrıca, hastaların takip süresi bir ay olup daha uzun dönem takiplerine ihtiyaç vardır.

## ÖZET

**Amaç:** Kalsiyum duyarlaştırıcı ajanlardan olan levosimendan ileri evre kalp yetersizliği tedavisinde kullanılan ajanlardan biridir. Kardiyak performansı artırır ancak aritmi üzerine etkisi iyi bilinmemektedir. Bizim çalışmamızın amacı levosimendanın inotropik etkisi ve süresini saptamak ve aritmiye neden olup olmadığını araştırmaktır.

**Yöntem:** Evre IV kalp yetersizliği olan ve sinüs ritmindeki 24 hasta çalışmaya alındı. Beyin natriüretik peptid (BNP), ekokardiyografi (EKO), 24 saatlik ritim Holter, kalp hızı değişkenliğinin (KHD) analizi, sinyal ortalamalı elektrokardiyografi (SOEKG) yapıldı. Levosimendan infüzyonu öncesi ve sonrası 1, 15 (BNP ve EKO sadece), 28. günlerde bu testler tekrarlandı.

**Bulgular:** BNP düzeyleri başlangıca göre 1. günde azaldı ( $p<0.001$ ), 15 ve 28. günlerde arttı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu 1. günde istatistiksel anlamlı arttı ( $p<0.001$ ), 15 ve 28. günlerde azaldı ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlı kaldı ( $p<0.05$ ) Miyokardiyal performans indeksinin (Tei) değeri anlamlı olarak ilk günde azaldı ( $p<0.05$ ). Geç potansiyel pozitifliğinde anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi. Atriyal fibrilasyonda başlangıca göre tedavi sonrası anlamlı artış yoktu. KHD analizi hesaplandığında, RR sürelerinin standard sapması (SDNN) ve ortalama RR sürelerinin standard sapması (SDANN) değerlerinde 28. günde anlamlı olarak artış tespit edildi ( $p=0.02$ ,  $p=0.008$ ).

**Sonuç:** Levosimendan sol ventrikül performansını artırır ve KHD analizlerinde kısmi düzelme sağlar. Aritmi gelişimini artırıcı etkisi yoktur.

**Anahtar kelimeler:** Levosimendan, ileri kalp yetersizliği

## **ABSTRACT**

**Objective:** The calcium sensitizer levosimendan is one of the pharmacological agents used in the management of advanced heart failure syndromes. It improves cardiac performance, but its effect on arrhythmia development is not investigated well. The aim of this study was to determine the inotropic effect of levosimendan and its duration and to investigate whether it caused arrhythmia.

**Methods:** Twenty-four patients in sinus rhythm with stage IV heart failure were enrolled in the study. Brain natriuretic peptide (BNP), echocardiography (ECHO), 24-hour rhythm Holter, heart rate variability (HRT) analysis, signal-averaged electrocardiography (SAECG) were performed. These tests were repeated before and on days 1, 15 (BNP and ECHO only) 28 following levosimendan infusion therapy.

**Results:** Compared to beginning BNP level reduced on day 1 ( $p<0.001$ ) and increased on days 15. and 28. Left ventricular ejection fraction increased significantly on the first day ( $p<0.001$ ) and reduced on days 15 and 28, this difference remained significant level ( $p<0.05$ ). Reduction of myocardial performance index (Tei) was significantly on the first day ( $p<0.05$ ). No significant difference was found in the late potential positivity. There was no significant difference in atrial fibrillation after treatment compared to baseline. When HRV analysis was calculated, standard deviation of all normal RR intervals (SDNN) and standard deviation of average RR intervals (SDANN) increased significantly on day 28 ( $p=0.02$ ,  $p=0.008$ ).

**Conclusion:** Levosimendan increases left ventricular performance and provides partial improvement in HRV analysis. It does not have an effect on arrhythmia development.

**Key words:** Levosimendan, advanced heart failure

## KAYNAKLAR

1. Büyüköztürk K, Ataner T, Dilmener M, Erzengin F, Kaysı A, Ökten A. İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları 1. Baskı Kalp Yetersizliği 2007, cilt;2:1751-1788.
2. Türkiye Klinikleri Kalp Yetersizliği Özel Sayısı 2000 Nisan, 13(2);1-5.
3. Cleland JG, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic, exactly how big is it? Eur Heart J. 2001;22:623-626.
4. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, Di Bianco R, Zeldis SM, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The Promise Study Research Group. N Engl J Med. 1991;325:1468-1475.
5. Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH, Lorell BH, Bourge RC, Jaski BE, et al. A dose dependent increase in mortality with vesnari none among patients with severe heart failure. Vesnarinone Trial Investigators. N Engl J Med. 1998;339:1810-1816.
6. Packer M, Leier CV. Survival in congestive heart failure during treatment with drugs with positive inotropic actions. Circulation. 1987;75:IV55-63.
7. Holroyde MJ, Robertson SP, Johnson JD, Solaro RJ, Potter JD. The calcium and magnezyum binding sites on cardiac troponin and their role in the regulation of myofibrillar adenosine triphosphatase. J Biol Chem. 1980;255:11688-1193.
8. Podzuweit T, Lubbe WF, Opie LH. Cyclic adenosine monophosphate ventricular fibrillation and antiarrhythmic drugs. Lancet. 1976;1:341-342.
9. Heart Disease A Textbook of cardiovascular medicine 7 th edition Eugene Braunwald, Douglas P. Zipes, Peter Libby, Robert O. Bonow. Chapter 19-26, page:457-652.

10. İliçin, Biberoglu, Süleymanlar, Ünal İç Hastalıkları 2005. Kalp Yetersizliği. Cilt:1, Sayfa: 290.
11. Cohn JN. Structural basis for heart failure: ventricular remodeling and its pharmacological inhibition. *Circulation*. 1995;91:2504-2507.
12. Tan LB, Jalil JE, Pick R, Janicki JS, Weber KT. Cardiac Myocyte necrosis induced by angiotensin II. *Circ Res*. 1991;69:1185-1195.
13. Bozkurt B, Kribbs SB, Clubb Jr FJ, Michael LH, Didenko VV, Hornsby PJ, et al. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. *Circulation*. 1998;97:1382-1391.
14. Hunt SA, Bakor DW, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:2101-2113.
15. Criteria committee, New York Heart Association, inc. Diseases of the blood vessels. Nomenclature and criteria for diagnosis, 6 th edition, Boston;Little, Brown:1994.
16. Sharpe N. Ventricular remodeling following myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1992;70:20-26.
17. Mitchell GF, Lamas GA, Pfeiffer MA. Ventricular remodeling after myocardial infarction. *Adv Exp Med Biol*. 1993;346:265-276.

18. Rumberger JA. Ventricular dilatation and remodeling after myocardial infarction. *Mayo Clin Proc.* 1994;69:664-674.
19. Anman EM, Braunwald E. Acute myocardial infarction. İn: Braunwald E, 6th ed. *Heart Disease; A Textbook of Cardiovascular Medicine.* Philadelphia: WB Saunders Company 1997; 1184-1288.
20. Türkiye Klinikleri Kalp Yetersizliği Özel Sayısı 2000 Nisan, 13(2);6-10.
21. Braunwald E, Pfeffer MA, Ventricular enlargement and remodeling following acute myocardial infarction: mechanism and management. *Am J Cardiol.* 1991;68:1D-6D.
22. Weiss JL, Marino PN, Shapiro EP. Myocardial infarction expansion; recognition, significance and pathology. *Am J Cardiol.* 1991;68:35-40.
23. Welsman HR, Bush DB, Mannishti JA, Weisfeldt ML, Hanly B. Cellular mechanisms of myocardial infarction expansion. *Circulation.* 1988;78:184-201.
24. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, et al. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation. the Framingham study. *N Engl J Med.* 1982;306:1018-1122.
25. İlerigelen B. Kronik kalp yetersizliği klavuzlarında neler değişti? *Türk Kardiyoloji Derneği Arş.* 2006;34:131-136.
26. *Textbook of Cardiovascular Medicine* E. J. Topol Lippincott Williams and Wilkins 1998 section VI Heart Failure and Transplantation page 2179-2327. *Manual of Cardiovascular Medicine* E. J. Topol Lippincott Williams and Wilkins 2004 second edition Heart Failure and Transplantation page 101-175

27. Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, Malik M, Poloniecki J, Bennett ED, et al. Risk stratification of arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18:687-697.
28. Appel ML, Berger RD, Saul JP, Smith JM, Cohen RJ. Beat to beat variability in cardiovascular variables: noise or music? *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1139-1148.
29. Akselrod S, Gordon D, Madwed JB, Snidman NC, Shannon DC, Cohen RJ. Hemodynamic regulation; investigation by spectral analysis. *Am J Physiol.* 1985;249:H687-H875.
30. Rottman JN, Steinman RC, Albrecht P, Bigger JT, Rolnitzky LM, Fleiss JL. Efficient estimation of the heart period power spectrum suitable for physiologic or pharmacologic studies. *Am J Cardiol.* 1990;66:1522-1524.
31. Dujardin KS, Tei C, Yeo TC, Hodge DO, Rossi A, Seward JB. Prognostic value of Doppler index combining systolic and diastolic performance in idiopathic-dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1998;82:1071-1076.
32. Poulsen SH, Jensen SE, Tei C, Seward JB, Egstrup K. Value of Doppler index of myocardial performance in the early phase of acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2000;13:723-730.
33. Møller JE, Poulsen SH, Egstrup K. Effect of preload alterations on a new Doppler echocardiographic index of combined systolic and diastolic performance. *J Am Soc Echocardiogr.* 1999;12:1065-1072.

34. Bonow RO, Kent KM, Rosing DR, Lipson LC, Bacharach SL, Green MV, et al. Improved left ventricular diastolic filling in patients with coronary artery disease after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*. 1982;66:1159-1167.
35. Kapoor AS: The spectrum of cardiomyopathies. In Kapoor AS, Laks H, Schoeder JS, Yacoub MH. *Cardiomyopathies and heart-Lung Transplantation* New York: McGraw Hill, 1991:11.
36. Givertz MM, Colucci WS, Braunwald E, Clinical aspects of heart failure: High out put failure; Pulmonary edema. In: Braunwald E, (ed). *Heart disease: A textbook of cardiovascular medicine*, 6.th ed. Philadelphia, WB, Saunders company, 2001;534-561.
37. Liu YH, Yang XP, Sharov VG, Nass O, Sabbah HN, Peterson E, et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 reseptor antogoiests in rats with heart failure. Role of kinins and angiotensin II type 2 receptors. *J Clin Invest*. 1997;99:1926-1935.
38. No authors listed. Consensus recommendations for the management of chronic heart failure. On behalf of the membership of the advisory council to improve outcomes nationwide in heart failure. *Am J Cardiol*. 1999;83:1A-38A.
39. Digitalis Investigayion Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997;336:525-533.
40. Fleg JL, Gottlieb SH, Lakalta EG. Is digoxin really important in compensated heart failure? A placebo-controlled crossover study in patients with sinüs rhythm. *Am J Med*. 1982;73:244-250.

41. Marangoni E, Oddone A, Surian M, Panciroli C, Galloni G, Masa A, et al. Effect of high dose furosemide in refractory congestive heart failure. *Angiology*. 1990;41:862-868.
42. Channer KS, McLean KA, Lawson-Matthew P, Richardson M. Combination diuretic treatment in severe heart failure: a randomised controlled trial. *Br Heart J*. 1994;71:146-150.
43. No authors listed. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]). *Am J Cardiol*. 1996;78:902-907.
44. Cardiology Michael H. Crawford, John P. DiMarco. Mosby, 2001 section V Heart Failure and Cardiomyopathy page: (1.1-18.10).
45. Hamer AW, Arkles LB, Johns JA. Beneficial effects of low dose amiodarone in patients with congestive cardiac failure: a placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14:1768-1774.
46. Singh SN, Fisher SG, Deedwania PC, Rohatgi P, Singh BN, Fletcher RD. Pulmonary effect of amiodarone in patients with heart failure. The Congestive Heart Failure-Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy (CHF-STAT) Investigators (Veterans Affairs Cooperative Study No. 320). *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:514-517.
47. Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:389-429.
48. Gheorghide M, Gattis WA, O'Connor CM, Adams Jr KF, Elkayam U, Barbagelata A, et al. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1963-1971.

49. Packer M, Leier CV. Survival in congestive heart failure during treatment with drugs with positive inotropic actions. *Circulation*. 1987;75:IV55-63.
50. Unverferth DA, Blonford M, Kates RE, Leier CV. Tolerance to dobutamine after a 72 hour continuous infusion. *Am J Med*. 1980;69:262-266.
51. Holubarsch C. New inotropic concepts; rationale for and differences between calcium sensitizers and phosphodiesterase inhibitors. *Cardiology*. 1997;88:12-20.
52. Holubarsch C, Lüdemann J, Wiessner S, Ruf T, Schulte –Baukloh H, Schmidt-Schweda S, et al. Shortening versus isometric contractions in isolated human failing and non-failing left ventricular myocardium: dependency of external work and force on muscle length, heart rate inotropic stimulation. *Cardiovasc Res*. 1998;37:46-57.
53. Toller WG, Stranz C. Levosimendan, a new inotropic and vasodilator agent. *Anesthesiology*. 2006;104:556-569.
54. Pöder P, Eja j, Sundberg S, Antila S, Heinpalu M, Loogna I, 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.
55. Haikala H, Kaivola J, Nissinen E, Wall P, Levijoki J, Lindén IB. Cardiac troponin C as a target protein for a novel calcium sensitizing drug, levosimendan. *J Mol Cell Cardiol*. 1995;27:1859-1866.
56. 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;98:2141-2147.

57. 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:S45-51.
58. Haikala H, Nissinen E, Etemadzadeh E, Levijoki J, Lindén IB. Troponin C-mediated calcium sensitization induced by levosimendan does not impair relaxation. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1995;25:794-801.
59. Lehmann A, Boldt J, Kirchner J. The role of Ca<sup>++</sup>-sensitizers for the threatment of heart failure. *Curr Opin Crit Care.* 2003;9:337-344.
60. Yokoshiki H, Sperelakis N. Vasodilating mechanism of levosimendan. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2003;17:111-113.
61. Lehtonen LA. Levosimendan: a parenteral calcium-sensiting drug with additional vasodilatory properties. *Expert Opin Investig Drugs.* 2001;10:955-970.
62. Katz AM. Proliferative signaling and disease progression in heart failure. *Circ J.* 2002;66:225-231.
63. Adamopoulos S, Parissis JT, Iliodromitis EK, Paraskevaidis I, Tsiapras D, Farmakis D, et al. Effects of levosimendan versus dobutamine on inflammatory and apoptotic pathways in acutely decompensated chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2006;98:102-106.
64. Kivikko M, Antila S, Eha J, Lehtonen L, Pentikäinen PJ. Pharmacodynamics and afety of a new calcium sensitizer, levosimendan and its metabolites during and after on extended infusion in patients with severe heart failure. *J Clin Pharmacol.* 2002;42:43-51.

65. Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. *Ital Heart J Suppl.* 2005;6:218-254.
66. Abbott Laboratories: Update SIMDAX Summary of Product Characteristics (SmPC) (2006).
67. Follath F, Franco F, Cardoso JS. European experience on the practical use of levosimendan in patients with acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol.* 2005;96:80G-85G.
68. Dernellis J, Pararetou M. Effects of levosimendan on restrictive left ventricular filling in severe heart failure: a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *Chest.* 2005;128:2633-2639.
69. Falloth F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): *Lancet.* 2002;360:196-202.
70. Zairis MN, Apostalatos C, Anastassiadis F, Kouris N, Grassos H, Sifaki M, et al. Comparison of the effect of levosimendan or dobutamine or placebo in chronic low output decompensated heart failure. Calcium sensitizer or inotrope or none in low output heart failure (CASINO study). In program and abstracts of the European Society of Cardiology, Heart failure update 2004: June 12-15, 2004: Wraclow, Poland. Abstract 273.
71. Moiseyev VS, Pöder P, Andrejevs N, Ruda MY, Golilov AP, Lazebnik LB, 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.* 2002;23:1422-1432.

72. Packer M. REVIVE II: multicenter placebo controlled trial of levosimendan on clinical status in acutely decompensated heart failure. In program and abstracts from American Heart Association scientific sessions 2005: november 13-16, 2006: Dallas, Texas. Late Breaking Clinical Trials II.

73. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA.* 2007;297:1883-1891.

74. Umman B. Kalp yetersizliğinde kanıta dayalı tedavi, İstanbul Tıp Fakültesi Geleneksel İç Hastalıkları Günleri Silivri-İstanbul 2004-Toplantı kitabı, sayfa 23-31.

75. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. *J Heart Lung Transplant.* 2002;21:189-203.

76. Miles WM, Williams ES, Zipes DP, Kardiyovasküler hastalıklar, ed: Andreoli TE, Bennet JC, Carpenter CCJ, Plum F, Cecil Essentials of Medicine 4.Baskı Nobel Tıp Kitapevleri Türkçesi 2000;33-39.