

**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**YAYGIN KORONER ARTER HASTALIĞI BULUNAN  
KALP YETERSİZLİKLİ OLGULARDA  
LEVOSİMENDANIN İSKEMİK GÖSTERGELER  
ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Erkan GENCER**

**Kardiyoloji Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR  
2010**



**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**YAYGIN KORONER ARTER HASTALIĞI BULUNAN  
KALP YETERSİZLİKLİ OLGULARDA  
LEVOSİMENDANIN İSKEMİK GÖSTERGELER  
ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Erkan GENCER**

**Kardiyoloji Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof.Dr.Yüksel ÇAVUŞOĞLU**

**ESKİŞEHİR  
2010**

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Erkan GENCER'e ait "Yaygın koroner arter hastalığı bulunan kalp yetersizlikli olgularda levosimendanın iskemik göstergeler üzerine etkisi" adlı çalışma jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı Prof. Dr. Necmi ATA  
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Ahmet ÜNALIR  
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Yüksel ÇAVUŞOĞLU  
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun  
...../...../.....tarih ve ...../.....sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ  
Dekan

## TEŞEKKÜR

Tezimin oluŐmasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaŐan tez danıŐmanım Prof. Dr. Yüksel ÇAVUŞOĞLU'na, istatiksel değerlendirmelerde yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Cengiz BAL'a ve Muzaffer BİLGİN'e teşekkür ederim.

## ÖZET

**Gencer, E. Yaygın koroner arter hastalığı bulunan kalp yetersizlikli olgularda Levosimendanın iskemik göstergeler üzerine etkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2010.** Çalışmamızda, akut dekompanse kalp yetersizlikli olgularda, pozitif inotropik tedavi rejimlerini de içeren uygulamaların etkilerini, hemodinamik ve fonksiyonel özellikler ile miyokardiyal iskemik göstergeler yönünden karşılaştırmalı olarak inceledik. Akut dekompanse kalp yetersizliği nedeni ile kliniğimizde daha önce takip edilmiş olan toplam 122 olgu (93 erkek, 29 kadın ve yaş ortalaması  $66 \pm 9$ ) değerlendirildi. Ekokardiyografi ile LVEF % 35 ve altında saptanmış, fonksiyonel kapasitesi NYHA III-IV olan, Levosimendan veya Dobutamin infüzyonu verilmiş ya da İV diüretik ile İV vazodilatatör infüzyonu uygulanmış (Plasebo) hastalar karşılaştırıldı. Başvuruda cTnI üst limitini ( $>0,07$  ng/ml) geçen olgu oranı %32 idi. Tedavi sonrası gruplar arasında, ortalama cTnI'daki değişim yönünden ve cTnI artışının görüldüğü olgu oranları açısından istatistiksel fark saptanmadı ( $p= 0.845$  ve  $p=0.687$ ). Tedavi öncesine göre sonrasında gruplar arasında kütle CK-MB, miyogloblin, total CK, CK-MB artış oranları yönünden istatistiksel fark saptanmadı (sırasıyla  $p=0,291$ ,  $p=0.181$ ,  $p= 0.259$ ,  $p=0.066$ ). Gruplar arasında tedavi sonrasındaki LVEF'deki değişim anlamlı istatistiksel farka ulaştı. (Levosimendan  $\equiv$  Dobutamin  $>$  Plasebo,  $p< 0.001$ ). Gruplar arasında tedavi sonrasında altı dakikalık yürüme mesafesi, ProBNP ve yüksek duyarlılık CRP düzeylerindeki değişim yönünden anlamlı istatistiksel farklılık oluşmadı. Tedavi sonrasında gruplar arasında triküspit yetersizliği akım gradiyentlerinde istatistiksel anlamlı azalma izlendi ( $p= 0.017$ ). Sonuç olarak bu çalışmada, akut kalp yetersizliği ile gelen olguların yaklaşık 1/3'ünde cTnI yüksekliği bulunduğunu ve bazı olgularda tedavi sırasında cTnI, CK-MB ve miyogloblin artışı olduğunu saptadık. Standart kalp yetersizliği tedavisine göre levosimendan ve dobutamin ile LVEF ve pulmoner basınç değişimleri anlamlı düzeyde iken cTnI, CK-MB, altı dakika yürüme mesafesindeki değişim benzer oranda olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: levosimendan, kardiyak troponin- I, ck-mb, kalp yetersizliği.

## ABSTRACT

**Gencer, E. The effect of levosimendan on ischemic markers in heart failure patients with diffuse coronary artery disease. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Medical Speciality Thesis, Eskisehir, 2010.** In this present study, the effects of different therapeutic strategies including positive inotropic treatment regimens were compared in terms of hemodynamic and functional features and myocardial ischemic indicators. 122 patients (93 male, 29 female, mean age  $66 \pm 9$  years) previously admitted for acute decompensated heart failure were included in the study. Patients with  $LVEF \leq 35\%$ , determined by echocardiography, and NYHA III-IV heart failure had been treated with standard heart failure therapy with IV diuretic and IV vasodilators (placebo) or inotropic therapy including levosimendan or dobutamine in addition to standard therapy. At admission, 32% of patients have detectable cTnI level ( $>0,07$  ng/ml). After heart failure therapy, no statistically significant difference was found among standard therapy, levosimendan or dobutamine groups in terms of changes of mean concentration of cTnI increase and percent of patients who have a cTnI increase during treatment ( $p= 0.845$  and  $p=0.687$ ). Also there was no significant difference in the ratios of CK-MB, myoglobin and total CK increase among the groups. ( $p=0,291$ ,  $p=0.181$ ,  $p= 0.259$ ,  $p=0.066$ , respectively). LVEF was found to significantly increase in each therapeutic regimens but this increase was more pronounced with inotropic strategies (Levosimendan  $\equiv$  Dobutamin  $>$  Placebo,  $p< 0.001$ ). There was no significant difference in the improvement in six minute walk distance and the reduction of ProBNP and highly sensitive CRP levels between groups. After treatment, systolic pulmonary pressure estimated with tricuspid regurgitant flow gradients decreased significantly in all three groups ( $p= 0.017$ ). In conclusion this study suggests that almost one-third of patients presenting with acute heart failure and coronary artery disease has detectable levels of cTnI at admission and some patients develop cTnI and also CK-MB or myoglobin increase during the treatment period. The changes in LVEF and pulmonary pressure with levosimendan and dobutamine treatments differ from standard therapy but no difference changes in cTnI, CK-MB, six-minute walk between groups.

Key Words: levosimendan, cardiac troponin- I, ck-mb, heart failure.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xiii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kalp Yetersizliği Tanımı	2
2.2. Epidemiyoloji	2
2.3. Etiyopatogenez	2
2.3.1. Frank-Starling Mekanizması	3
2.3.2. Sistolik Fonksiyonda Kalsiyumun Rolü	5
2.3.3. Nörohormonal Adaptasyonlar	8
2.3.4. Natriüretik Peptitler	10
2.4. Kalp Yetersizliğinin Sınıflandırılması	11
2.5. Fizik Muayene	12
2.6. Kalp Yetersizliğinde Tanı	12
2.6.1. EKG	12
2.6.2. Göğüs Radyografisi	12
2.6.3. Ekokardiyografi	13
2.6.4. Laboratuvar Testleri	14
2.6.4.1.Kalp Yetersizliğinde İskemik Göstergeler	14
2.6.5. Egzersiz Testi	17
2.6.6. Perkütan Girişimsel İşlemler ve Kalp Kateterizasyonu	17
2.7. Kalp Yetersizliğinin Tedavisi	18
2.7.1.Kalp Yetersizliğinde Non-Farmakolojik Tedavi	18



2.7.2. Kalp Yetersizliğinde Farmakolojik Tedavi	19
ACE İnhibitörleri	19
Beta Blokerler	19
Diüretikler	19
Aldosteron Antagonistleri	20
Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri	20
Digoxin	20
Vazodilatatör Tedavi	21
Pozitif İnotropik Ajanlar	21
Dobutamin	21
Dopamin	23
Fosfodiesteraz İnhibitörleri	23
Kalsiyum Duyarlaştırıcı Ajanlar	24
Pimobendan	24
Levosimendan	25
Farmakodinamik Özellikleri	25
Farmakokinetik Özellikler ve Eliminasyon	28
Endikasyonları	29
Kontrendikasyonları	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
4.BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	44
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	50
KAYNAKLAR	52

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

ACE	Anjiotensin-I Dönüştürücü Enzim
ADH	Antidiüretik Hormon
AF	Atriyal Fibrilasyon
AKS	Akut Koroner Sendrom
AMİ	Akut Miyokard İnfarktüsü
ANP	Atriyal Natriüretik Peptit
AP	Aksiyon Potansiyeli
ARB	Anjiyotensin-II Reseptör Blokeri
ATP	Adenozin Trifosfat
AV	Atriyovenriküler
BNP	Beyin Natriüretik Peptit
BUN	Kan Üre Azotu
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
CI	Kardiyak İndeks
cTnC	Kardiyak Troponin- C
cTnI	Kardiyak Troponin- I
CV	Değişkenlik Katsayısı
DNA	Deoksiribonükleik Asit
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyografi
ET	Endotelin
GDP	Guanozin Difosfat
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
Gp	G Proteini
GTP	Guanozin Trifosfat
İV	İntravenöz
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KMP	Kardiyomiyopati
LV	Sol Ventrikül
LVH	Sol Ventrikül Hipertrofisi
NACB	Uluslar Arası Klinik Biyokimya Akademisi

NE	Norepinefrin
NT-ProBNP	N Terminal ProBNP
NÜS	Normalin Üst Sınırı
NYHA	New York Kalp Cemiyeti
PAB	Pulmoner Arter Basıncı
PCWP	Pulmoner Kapiller Kama Basıncı
PDE	Fosfodiesteraz
PAH	Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
PKA	Protein Kinaz A
PKC	Protein Kinaz C
PND	Paroksizmal Nokturnal Dispne
Pro-BNP	Pro Beyin Natriüretik Peptit
RAAS	Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
TTE	Transtorakal Ekokardiyografi
TY	Triküspit Yetersizliği
VT	Ventrikül Taşikardisi

## ŞEKİLLER

	Sayfa
1. Sol ventrikülün normal basınç – hacim ilişkisi ve Frank-Starling mekanizması	4
2. Kardiyak İndeks – stroke volüm ve ardyük arasındaki ilişki	6
3. Miyokardiyal kontraksiyonda kalsiyumun rolü	7
4. Renin anjiyotensin aldosteron sistemi ( RAAS)	9
5. Natriüretik peptitlerin miyositten sentez ve sekresyonu	10
6. Kalp yetersizliğinde göğüs radyografisi	13
7. Aktin – tropomiyozin ve troponin kompleksi	16
8. Pozitif inotropik tedavilerin etki mekanizması	22
9. Levosimendanın kimyasal yapısı	26
10. Levosimendanın etki mekanizması	27
11. Çalışma dizaynı	31
12. Olgulara ait alt gruplar	34
13. Başvuru esnasında tüm hastalarda normalin üst sınırını aşan (>NÜS) enzim yüksekliklerine ait olgu oranları	36
14. Başvuru esnasında normal popülasyonun 99. persentiline ait % 10 CV ( <i>Coefficient of Variation</i> ) öngörülerek 0.07 ng / ml olarak hesaplanmış cTnI üst limitini aşan olgu oranları	36
15. Tedavi sonrası gruplar arasında miyogloblin artışının görüldüğü olgu oranları	37
16. Tedavi sonrası gruplar arasında CK artışının görüldüğü olgu oranları	37
17. Tedavi sonrası gruplar arasında CK-MB artışının görüldüğü olgu oranları	38
18. Tedavi sonrası gruplar arasında cTnI artışının görüldüğü olgu oranları	38
19. Tedavi sonrası gruplar arasında kütle CK-MB artışının görüldüğü olgu oranları	39
20. Ejeksiyon fraksiyonlarının (EF) tedavi sonrasındaki değişikliklerine ait olgu oranları	40

21. Tedavi sonrası gruplar arasında 6 dk'lık yürüme mesafesine ait ortalama değerler	41
22. Tedavi sonrası gruplar arasında ProBNP değişimlerine ait ortalama değerler	41
23. Tedavi sonrası triküspit kaçak gradiyentlerindeki (TY Gradiyenti) değişimlere ait ortalama değerler	42

**TABLÖLAR**

	Sayfa
1. Kalsiyum duyarlaştırıcı ajanlar ve grup özellikleri	25
2. Hastaların başvuruındaki bazal klinik ve demografik özellikleri	35
3. Tüm gruplarda tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilen parametrelere ait ortalama değişimler ve istatistiksel karşılıkları	43

## 1.GİRİŞ

Kalp yetersizliği, vücut ihtiyacı için gerekli kanın kalp tarafından yetersiz pompalanmasına bağlı olarak görülen bir klinik sendromdur ve kardiyak miyositlerdeki bir defekt ile ilişkili olarak kalp fonksiyonlarının ilerleyici şekilde bozulmasına bağlıdır. Kalp yetersizliğinin rastlanma sıklığı 65 yaş altı populusyonda % 0,4- 2 iken, 65 yaş üstü populusyonda % 10'u geçmektedir (1). Framingham kalp çalışması verileri, kalp yetersizliğinin yaşla birlikte arttığını göstermektedir (2).

Kalp yetersizliğinde azalmış kardiyak debiye yol ačan başlıca iki patofizyolojik mekanizma bulunmaktadır. Bunlar 'Sistolik ve Diyastolik Disfonksiyon' olarak bilinmektedir. Uygun tedavinin belirlenmesi genellikle doğru etiyolojinin belirlenmesine bağlıdır.

Akut kalp yetersizliğinin tedavisinde sıklıkla diüretikler, intravenöz (İV) vazodilatatörler ve pozitif inotropik ilaçlar kullanılmaktadır. Son yıllarda 'kalsiyum duyarlaştırıcılar' olarak adlandırılan ve olumlu hemodinamik özelliklere sahip ilaçlar kullanılmaya başlanmıştır. Bunlar arasında klinikte en çok kullanılan Levosimendan'dır (3). Farklı etki mekanizmaları ve ılımlı elektrofizyolojik özellikleri nedeni ile diğer pozitif inotropik ilaçlar yerine kullanılabilieceği bildirilmektedir (4). Diğer taraftan kalsiyum duyarlaştırıcıları da içeren pozitif inotropik ajanların olumsuz aritmojenik özellikleri bulunmakta ve mortalite artışı üzerine tutarsız veriler giderek artmaktadır. Pozitif inotropik ajanları iskemik hasar boyutuyla değerlendiren, karşılaştırmalı çalışmalar sınırlıdır.

Bu nedenle çalışmamızda, akut dekompanse kalp yetersizlikli olgularda, pozitif inotropik tedavi rejimlerini de içeren uygulamaların etkilerini, hemodinamik ve fonksiyonel özellikler ile miyokardiyal iskemik göstergeler yönünden karşılaştırmalı olarak inceledik.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kalp Yetersizliği Tanımı

Kalp yetersizliği, kalbin yapısal veya fonksiyonel anormalliklerinden dolayı, vücut için gerekli kanın pompalanmasındaki yetersizlik sonucu ortaya çıkan karmaşık klinik bir sendrom olarak tanımlanmaktadır. Miyokard kontraksiyonunda bozulmalar kalp yetersizliğinin en sık nedenidir. Bu durum miyokardiyal ‘Sistolik Disfonksiyon’ veya ‘Sistolik Yetersizlik’ olarak tanımlanır. Diyastolik Kalp Yetersizliği ise (diğer adıyla ‘Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonu ile Birlikte Olan Kalp Yetersizliği’) normal ya da normale yakın sistolik fonksiyonlarla beraber, diyastolik disfonksiyona ait kanıtların saptanması ile belirlenen klinik bir sendrom olarak tanımlanır. Bu kanıtlar anormal sol ventrikül (LV) doluş biçimini ve yükselmiş doluş basınçlarını kapsamaktadır. Söz konusu anormallikler nedeniyle kalp yetersizliğinde azalmış kardiyak debiye ve pulmoner konjesyona bağlı olarak dispne, takipne, halsizlik, yorgunluk, pulmoner raller, S3- S4 *gallop*, juguler venöz dolgunluk ve periferik ödem meydana gelmektedir.

### 2.2. Epidemiyoloji

Aterosklerotik Kalp Hastalığı, Hipertansiyon ve Kalp Kapak Hastalıkları’nın tanı ve tedavisindeki ilerlemeler nedeniyle bu hastalıklara bağlı ölümler azalırken, uzun dönemde kalp yetersizliğinin insidans ve prevalansında artış meydana gelmektedir. Hastaneye yatırılan kalp yetersizlikli hastaların % 80’ini 65 yaşından büyük hastalar oluşturmaktadır. Kalp yetersizliğinin prevalansı 70-80 yaş arasında % 10-20’ye kadar çıkmaktadır. (5).

Kalp yetersizliği tedavisindeki ilerlemelere rağmen, mortalite ve morbidite oranları halen yüksektir. Kalp yetersizliği tanısı alan tüm hastaların % 65’i beş yıl içerisinde ve ilerlemiş kalp yetersizliği olanların yarısından fazlası bir yıl içerisinde kaybedilmektedir. Bu hastaların yıllık tedavi maliyetleri, sık ve uzun hastane yatışlarından ötürü oldukça yüksektir.

### 2.3. Etiyopatogenez

Sistolik Disfonksiyon miyokardiyal kontraktilitenin azalmasıdır. Başlangıçta miyofibriler uzunluk ve gerginlik ile kontraksiyon ilişkisi bozulur.



Ardından atım hacmi ve kalp debisi düşer. Bunun yol açtığı sempatik aktivite artışı, kalp hızı ve kontraktileteyi düzenleyerek kalp debisini normal tutmaya çalışır. Ayrıca böbrek perfüzyonunun azalmasıyla su ve tuz tutulumu artar, buna ikincil olarak da dolaşım hacmi artar. LV diyastol sonu hacmi ve basıncı artarak kardiyak debinin korunmasına devam edilir. Gelişebilen sol ventrikül hipertrofisi (LVH) de Sistolik Disfonksiyon'da duvar stresi ve ardyüğü azaltmaya yönelik adaptif mekanizma olarak çalışır. Sistolik Disfonksiyon ilerledikçe, herhangi bir kardiyak doluş basıncı düzeyinde maksimal kardiyak debi sürdürülmeye çalışılır. İlerlemiş hastalıkta, diyastol sonu basıncın artması, atım hacminin düşmesi ile venöz dönüşün güçleşmesi izlenir (6).

Uzun yıllar eksitasyon ve kontraksiyonu içeren birleşik düzenleyici mekanizmanın Sistolik Disfonksiyon'da rol aldığı düşünülmesine karşın, günümüzde miyofibrilleri ilgilendiren anormalliklerin patogeneizde yer aldığı bilinmektedir (7-8).

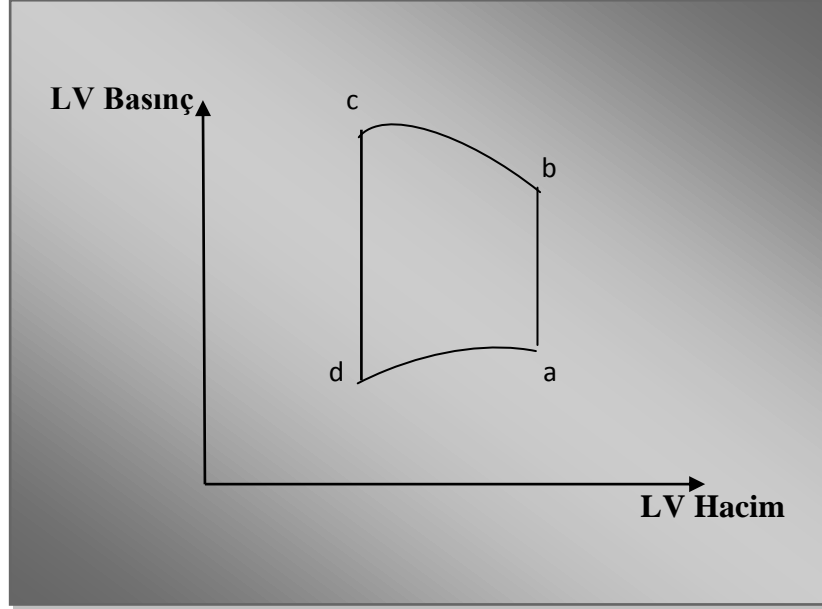
En sık Sistolik Disfonksiyon nedenleri: Koroner Arter Hastalığı (KAH) (İskemik), İdiyopatik Dilate Kardiyomiyopati, Hipertansiyon ve Kalp Kapak Hastalıkları'dır. Hipertansiyonun efektif tedavisi kalp yetersizliğinin sık bir nedeni olan İskemik Kalp Hastalıkları'nın seyrini değiştirmiştir (9).

Diyastolik Kalp Yetersizliği'nde egzersiz sırasında LV doluşu ve atım hacmi atriyal fonksiyonlara hassas bağımlılık gösterir ve başta atriyal fibrilasyon (AF) olmak üzere taşikardiler iyi tolere edilemez (10). LV'nin aktif relaksasyonu ile pasif katılığının (*stiffnes*) objektif değerlendirilmesine ait ölçümler yol göstericidir. Etiyolojisinde ise en sık karşımıza çıkan nedenler; Hipertansiyon, İskemik Kalp Hastalığı, Hipertrofik ve Restriktif Kardiyomiyopati' dir (11).

### **2.3.1. Frank-Starling Mekanizması**

Diyastol sonu hacim ile ventrikül performansının (atım volumü, kardiyak debi) ilişkilendirildiği *Frank-Starling* mekanizmasına göre diyastol sonu hacim ve basıncın yükselmesi, diyastolik kas lifi uzunluğunu arttırarak ventrikül performansında artış meydana getirir (Şekil 1). Sarkomer uzunluğunun artması, aktin ve miyozin arasındaki zorlu çapraz köprüleşmelere bağlı olarak miyofibriller gerginliğin artması sonucu oluşur. Sonuç olarak atım hacminin belli bir seviyede tutulması için diyastol sonu hacim artışı, bir uyum mekanizması olarak devreye

girer. Diğer taraftan diyastol sonu basıncın artması pulmoner kapiller yatakta konjesyona neden olur.



**Şekil 1. Sol ventrikülün normal basınç – hacim ilişkisi ve Frank-Starling**

**mekanizması.** (a) noktasından itibaren sistolün başlamasıyla İzovolümik Kontraksiyon evresi başlar. Ventrikül içi basınç aortayı aştığında aortik kapak açılır. Sol ventrikül ejeksiyonu gerçekleşir (b-c) . İzovolümik Relaksasyon evresi (c-d) sonrasında mitral kapağın açılması ile sol ventrikül diyastolik doluş ( d-a) gerçekleşir. Negatif inotropik ortamda ve artmış end-diyastolik hacimde ise eğri sağa kayar ve normal basıncın sürdürülebilmesine yönelik adaptasyonları sağlar.

LV diyastol sonu basıncı ve ventrikül çapının artması *Laplace Yasası*'na göre;

$$\text{Duvar gerilimi}[\text{dyne/cm}] = (\text{Basınc} \times \text{Yarıçap}) / (2 \times \text{Duvar kalınlığı})$$

duvar gerilimini arttırarak, miyokardın oksijen tüketimini, dolayısıyla oksijen ihtiyacını arttırmaktadır.

LV'nin pompa fonksiyonu dolaşım hacmine bağlıdır. Diyastol sonunda, miyofibrillerin gerginliği ve uzunluğu ile miyokardiyal kompliyans ve diyastolik doluş derecesi önemli ölçüde sol atriyum tarafından belirlenir ve bu 'şişme basıncı' miyokardiyal önyük olarak tanımlanır.

Depolarizasyon sonrası aortik kapağın açılması ve LV ejeksiyonuna değin izovolümik basınç artışı izlenir. Miyokardiyal duvar kalınlığı ve hacmi ile

aortik basınç ya da empedans, periferik dolaşım rezistansını ve kapasitansını belirleyerek ardyüğü oluştururlar (12). Ardyük periferik vasküler direnç ve ventriküler duvar gerilimi tarafından belirlenir ve kardiyak indeks (CI) ile ters orantılıdır (Şekil 2). Kalp yetersizliğinde tüm bu etkilerin süregelmesi miyokarda ‘*re-modeling*’ denilen adaptasyonların zamanla yerleşmesiyle sonuçlanır. LV dilatasyonu ile birlikte *re-modeling*, papiller kasların pozisyonunda değişiklik ve atriyoventriküler (AV) anulusun dilatasyonu ile sonuçlanarak, kapak yetersizliklerinin oluşmasına ya da mevcut kapak yetersizliklerinin şiddetlenmesine neden olur. Böylece kardiyak performansda ileri derecede azalma oluşur.

Akut Miyokard İnfarktüsü (AMİ) sonrası *re-modeling* infarkt alanından başlar. Günler ve aylar içinde infarkt bölgesinde başlayan inceltme ve dilatasyon zamanla tüm ventrikülde gözlenir.

Hipertansif hastalarda ise remodeling; korunmuş LV sistolik fonksiyonu ve LV kavitesi ile beraber kalınlaşmış ventrikül duvarları (konsantrik LVH) ile ortaya çıkar (13).

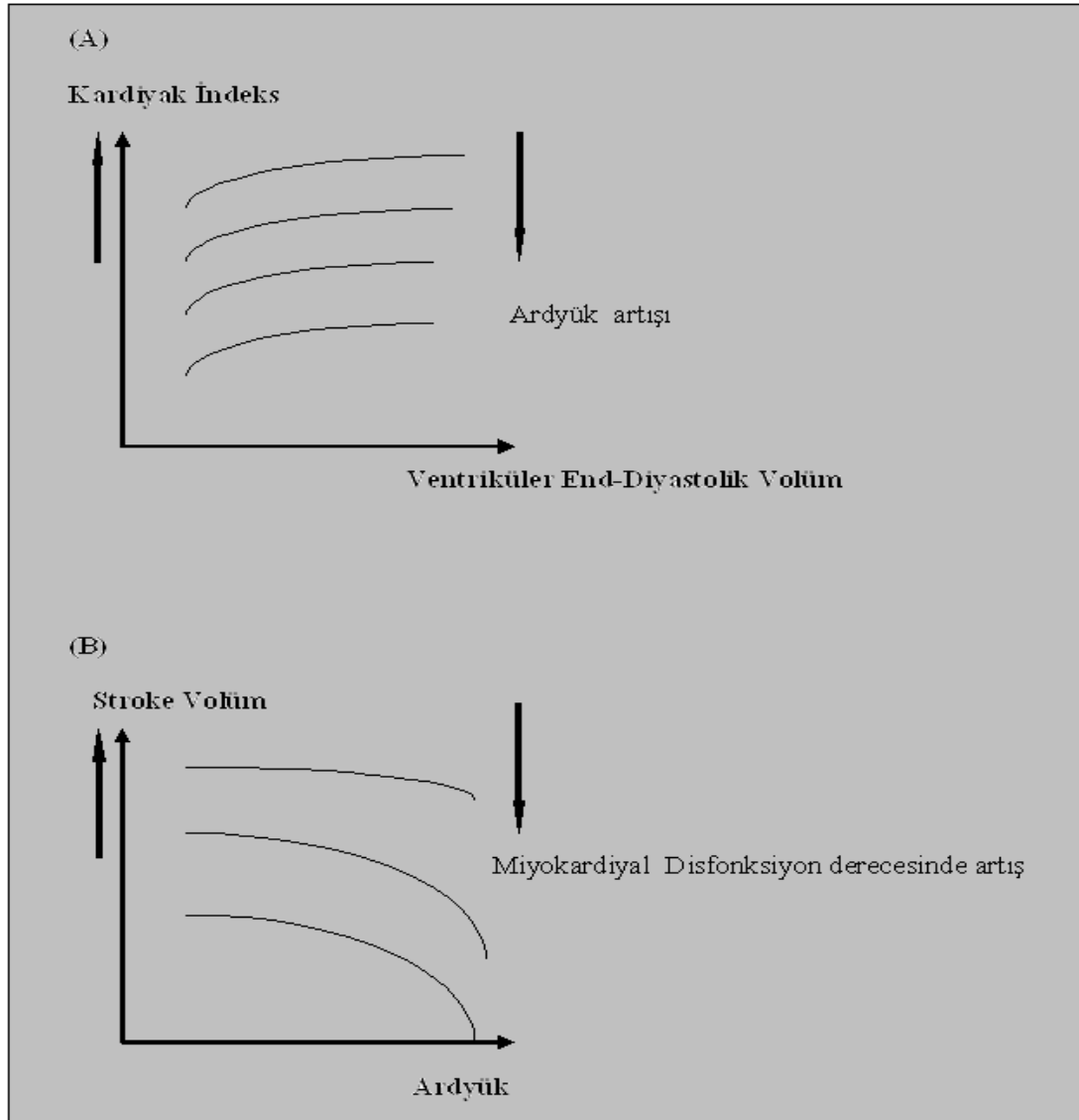
### **2.3.2. Sistolik Fonksiyonda Kalsiyumun Rolü**

Miyositlere aksiyon potansiyelinin (AP) plato fazında voltaj bağımlı kalsiyum kanalları yoluyla giren kalsiyum, sarkoplazmik retikulumdan bol miktarda kalsiyum salınımına neden olur. Miyokard hücrelerinde artan kalsiyum, kardiyak troponin C’ye (cTnC) bağlanarak tropomiyozinin aktin ve miyozin ile olan blokajını kaldırır ve kontraksiyon oluşur (Şekil 3). Sistoldeki kontraksiyonun gücü kalsiyum bağlayan cTnC miktarı ile orantılı olarak artar. Kontraksiyon mekanizmasından anlaşılacağı gibi miyokard kontraktilesini arttıran ajanların pekçoğu miyositlerde sistolik kalsiyum konsantrasyonunu arttırarak etkili olurlar (14).

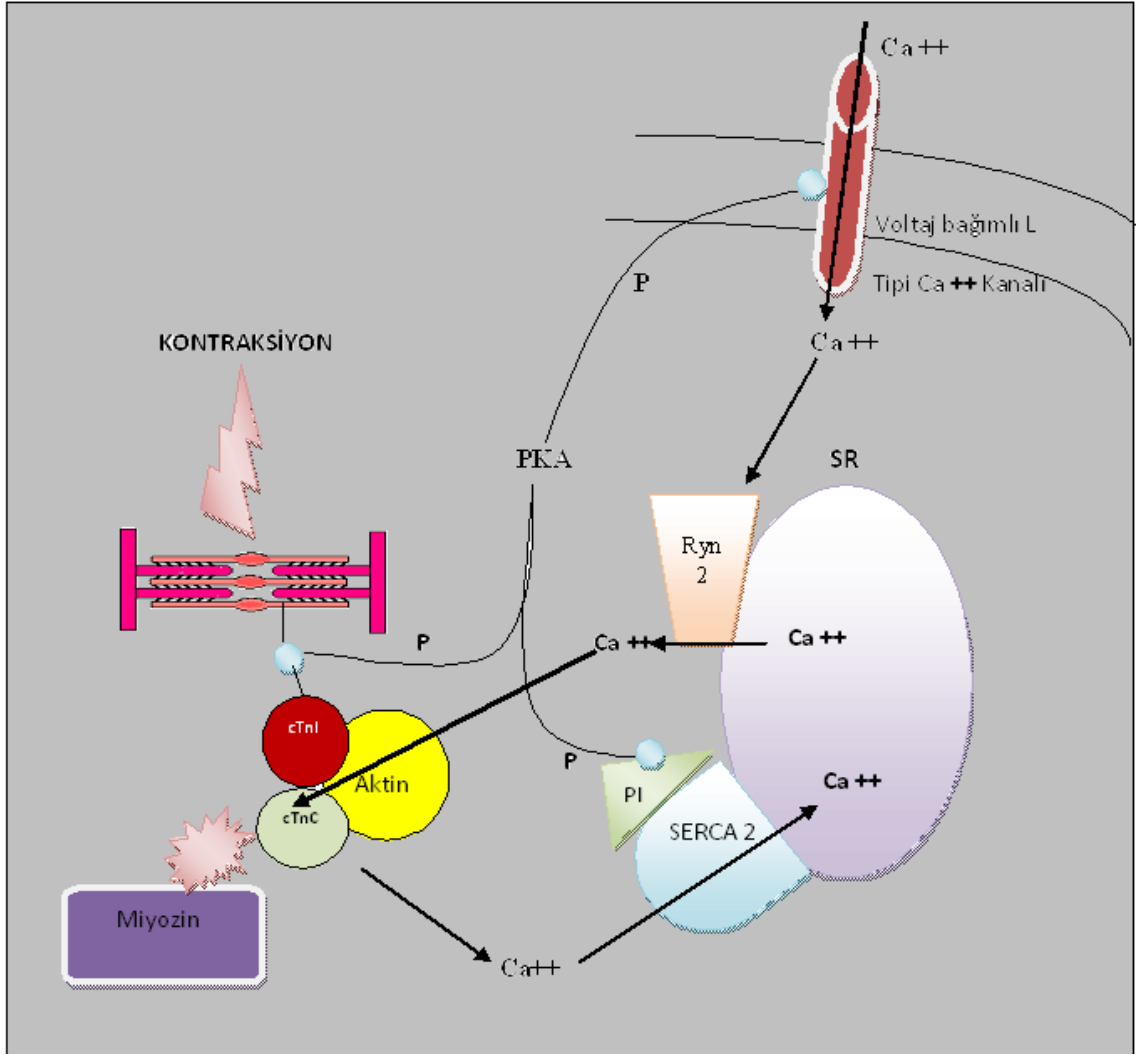
Deneysel çalışmalarda kalp yetersizliğinde kalsiyum duyarlılığının artmış olduğu izlenmiştir. Bu durumdan, troponindeki yapısal değişikliklerin merkezi rol oynadığı düşünülmektedir. Artmış kalsiyum duyarlılığı kontraktil yetersizliği ortadan kaldıramamaktadır.

Azalmış kalsiyum duyarlılığı da kontraktil yetersizliğe neden olur. Bunun örneği, troponin ve tropomiyozini içeren mutasyonların izlendiği Ailesel Dilate Kardiyomiyopati’de görülmektedir. Burada kalsiyum duyarlılığının azalması kontraktil yetersizliği arttırır. Kardiyak troponinlerin Protein Kinaz A (PKA) ya da C

(PKC) aracılı uygunsuz fosforilasyonu, miyofilament – kalsiyum etkileşimini zayıflatır. Ayrıca miyokarda beta reseptör sinyallerinin bozulması, körleşmiş inotropik yanıt ve azalmış kardiyak rezerv de bu duruma katkıda bulunur (15).



**Şekil 2. Kardiyak indeks – stroke volüm ve ardyük arasındaki ilişki.** (A)'da Ardyük artışının kardiyak indeks üzerine zıt yönlü etkisi görülmektedir. Ardyük, sistol sırasında ventriküler duvar gerilimi ve periferik arteriyel rezistans tarafından belirlenir. Sabit bir end-diyastolik volüm varlığında (örneğin; akut kalp yetersizliği'nde olduğu gibi) akut ardyük artışları kardiyak indeksi düşürebilir. Ayrıca iskemi miyokardı ardyükteki artışlara daha duyarlı hale getirir. (B)'de bunun bir örneği gösterilmiştir. Miyokardiyal disfonksiyon derecesindeki artış sabit bir ardyükte stroke volümü belirgin olarak düşürür.



**Şekil 3. Miyokardiyal kontraksiyonda kalsiyumun rolü.** Ligand-Reseptör etkileşimi sonrasında non-spesifik iyon kanallarının açılmasının ardından miyokardiyal membran potansiyeli değişir ve bu da voltaj duyarlı kalsiyum kanallarını açarak, kalsiyumun hücre içine girmesini sağlar. Bu yoğunlaşma sarkoplazmik retikulumdaki ( **SR**), Riyanodin Reseptör Tip 2 (**Ryn 2**) ile sitozolik kalsiyum konsantrasyonunu daha da arttırır. Kardiyak troponin C (**cTnC**) sitozolik kalsiyumu bağlar ve kontraksiyonu başlatır. Ardından sarkoplazmik retikulumdaki Fosfolamban'ın ( **PL**) fosforilasyonu, **SERCA** ( SR Ca<sup>++</sup> ATP'az İzofom 2) aracılığıyla kalsiyum *re-uptake*'ini başlatarak sitozolik kalsiyum konsantrasyonunu düşürür. Kardiyak troponin I'nın (**cTnI**) fosforilasyonu ise miyofilamentlerin kalsiyum duyarlılığını azaltarak gevşemeyi sürdürür [**PKA**: Protein Kinaz A, **P**: Fosfat].

### 2.3.3. Nörohormonal Adaptasyonlar

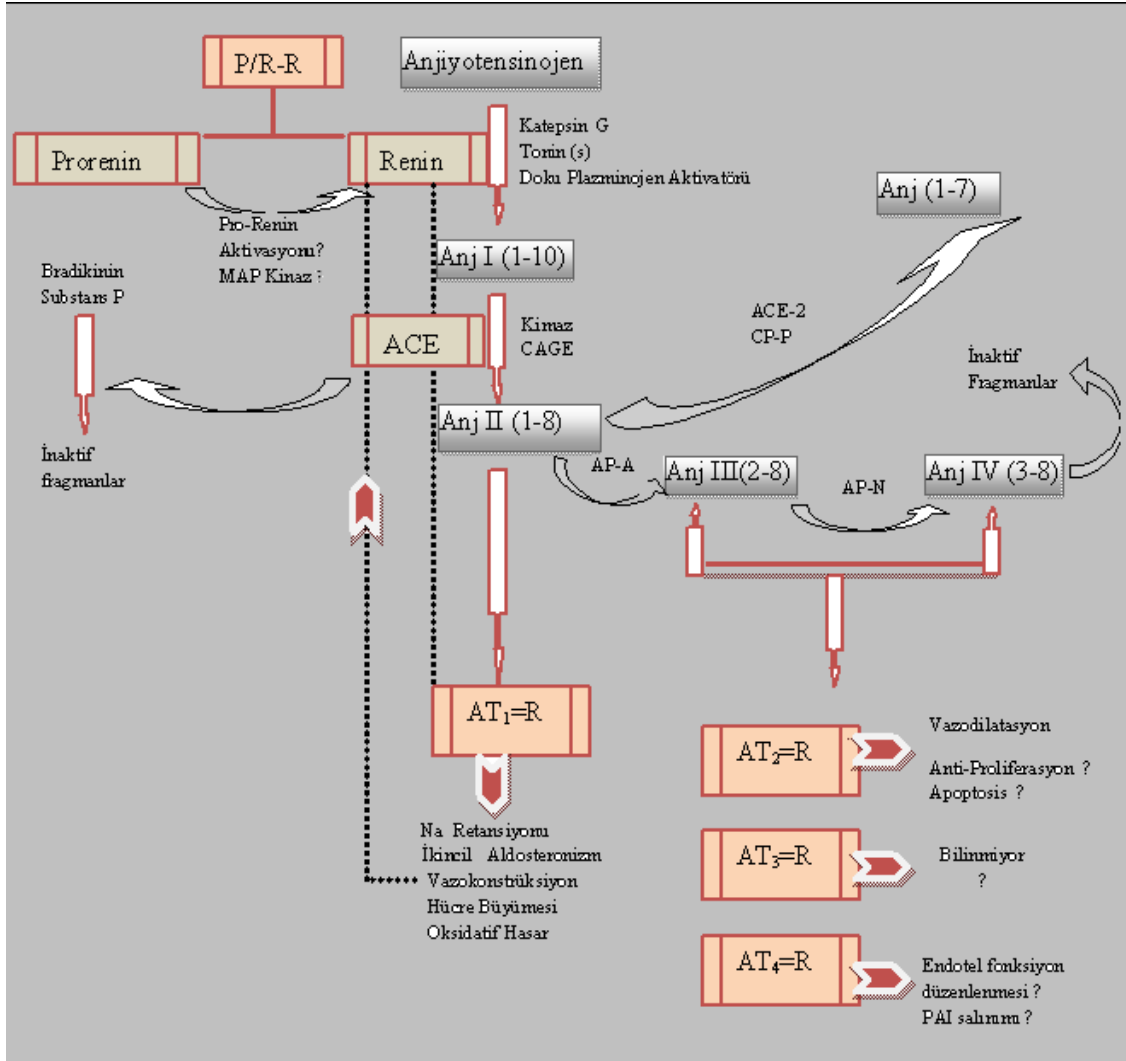
Kalp yetersizliğine yanıt olarak erken dönemde görülen sempatik sinir sistemi aktivasyonuna ek olarak Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS) aktivasyonu ile Antidiüretik Hormon (ADH) seviyelerindeki artış, en önemli nörohormonal kompensatuvar mekanizmaları oluşturur. Etkilenen diğer vazoaaktif hormonlardan bazıları Endotelin, Natriüretik Peptitler ve Nitrik Oksit'tir.

Kalp yetersizliğinde plazma ve idrarda Norepinefrin düzeyleri artmıştır. Norepinefrin düzeyi artışı kalp yetersizliğinin şiddeti ve prognozuyla yakından ilişkilidir (16). Sempatik sinir uçlarında artan Norepinefrin ve diğer nöromedyatörler, periferik vazokonstrüksiyona yol açarak arteriyel perfüzyonu desteklerken, venöz tonusun artışı ve pulmoner vazokonstrüksiyon da kalbin önyükünü sürdürmeye çalışır. Benzer şekilde renal efferent arteriyollerdeki vazokonstrüksiyon azalmış perfüzyona yanıt olarak glomerül filtrasyonunu idame ettirmeye çalışır. Hem Norepinefrin hem de Anjiyotensin-II, proksimal tübüler sodyum rearsorbsiyonunu uyararak kalp yetersizliğindeki karakteristik dolaşım yüklenmesine katkıda bulunur (17).

Anjiyotensin-II direkt etkiyle miyositlerde ve diğer miyokardiyal hücrelerde apoptozis, hipertrofi, patolojik *re-modeling* ve intersitisyel içeriğin değişmesine neden olur (18-19). Anjiyotensin-II aracılığıyla İkincil Hiperaldosteronizm gelişir. Aldosteronun vasküler ve renal etkilerine ek olarak miyokardiyal patolojik *re-modeling*'e katkıda bulunduğu belirtilmektedir (20-21). RAAS aktivasyonu ve inhibisyonuna ait mekanizmalar ve görevli ajanlar ile henüz yeni tanımlanmış Anjiyotensin reseptörleri Şekil 4'te şematize edilmiştir.

Düşük kardiyak debi nedeniyle karotid sinüs ve aortik arkus baroreseptörlerinin aktivasyonu ADH salınımının artışına yol açar. Damar düz kas hücrelerindeki Vazopressin-1A reseptörlerinin uyarılması sistemik damar direncini arttırır. Aynı zamanda böbrek toplayıcı tübülleri yoluyla su retansiyonu gelişir. Sonuçta kalp yetersizliğinin ciddiyetine işaret eden dilüsyonel bir hiponatremi görülmektedir.

Endotelin (ET), 21 aminoasitlik bir vazokonstrüktör peptittir. Esas olarak damar endotel hücrelerinden dolaşıma salınır; fakat ventriküler miyokardiyum ve fibroblastlardan da üretilebilir. Bilinen üç endotelin vardır. ET-1 en potent

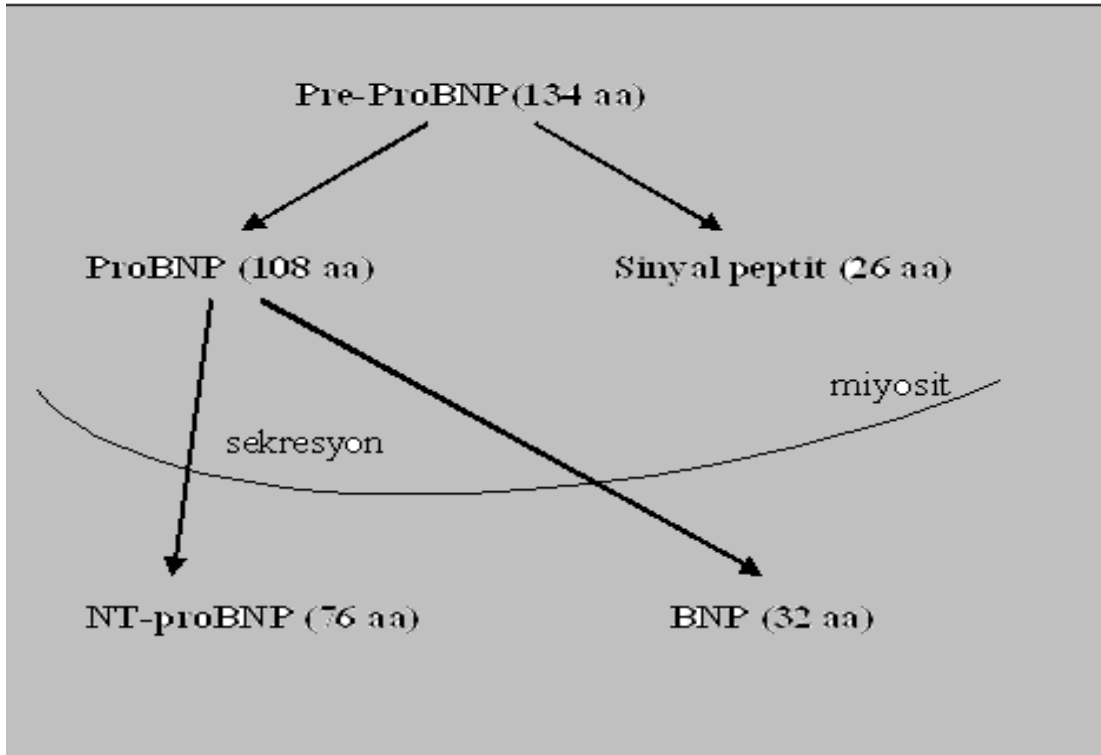


**Şekil 4. Renin– anjiyotensin- aldosteron- sistemi ( RAAS).** Yetersiz perfüze böbrekten Renin salınımı sonrası Anjiyotensinojenden bir dekapeptit olan Anjiyotensin-I oluşur ve ACE aracılığıyla Anjiyotensin –II’ye dönüştürülür (Kesikli çizgiler Renin salınımının negatif *feed-back* ile kontrolünü göstermektedir). Renin salınımının negatif *feed-back* ile kontrolü hem AT-1 reseptör *down regülasyonu* aracılığıyla Anjiyotensin-II ile ( kısa döngü), hem de kan basıncı ve volüm yükünün artışına bağlı olarak ikincil etkiyledir ( uzun döngü). [AP - A: Aminopeptidaz A, AP -N: Aminopeptidaz N, CAGE: Kimostatin –Sensitiv Anjiyotensin 2 Üretici Enzim, CP- P: Karboksipeptidaz P, P / R –R: Prorenin – Renin Reseptörü, AT1 = R: Anjiyotensin 1 Reseptörü, AT2=R: Anjiyotensin 2 Reseptörü, AT 3=R: Anjiyotensin 3 Reseptörü, AT 4 = R: Anjiyotensin 4 Reseptörü, MAP Kinaz: Mitojen Aktive Protein Kinaz, PAI: Platelet Aktivatör İnhibitörü ].

vazokonstriktördür. ET-1'in miyokard üzerine pozitif inotropik etkili olduğu, miyoflamentlerin kalsiyuma duyarlılığını arttırdığı, fakat aynı zamanda proaritmik etkisinin olduğu bildirilmektedir (22-23). Kalp yetersizliğinin ilerlemesine ikincil Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon'a (PAH) neden olabileceği rapor edilmektedir. ET-2 dolaşımında bulunmaz, böbrek ve intestinal sistemde yer alır. ET-1 ile vazokonstrüktif özellikleri benzerdir. ET-3 zayıf vazoaktif özelliğe sahip olup, dolaşımdaki kaynağı net olarak bilinmemektedir. Merkezi sinir sisteminde yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır (24). ET-1 dolaşıma salındıktan sonra hızla akciğer, karaciğer ve böbrekler tarafından uzaklaştırılır.

#### 2.3.4. Natriüretik Peptitler

108 aminoasitlik bir prohormon olan Pro-BNP'nin parçalanmasıyla 32 aminoasitlik BNP ve biyolojik olarak inert NT-Pro-BNP oluşmaktadır (Şekil 5). Normal kişilerde her iki ürünün kan düzeyleri benzerdir. LV Disfonksiyonu'nda her ikisi de artar fakat NT-Pro-BNP seviyeleri BNP'nin dört katı kadar yükselir (25).



Şekil 5. Natriüretik peptitlerin miyositten sentez ve sekresyonu.



Natriüretik peptitler dolaşımdaki hacim ekspansiyonuna bağlı olarak duvar stresinin artması sonucu kalp yetersizliğinde artış gösterirler. Atriyal Natriüretik Peptit (ANP) atriyal ve ventriküler miyokarddan, Beyin Natriüretik Peptit (BNP) özellikle ventriküler miyokarddan üretilir. Her ikisi de diyastolik doluş basınçlarının yükselmesine yanıt olarak artarlar. Diüretik, natriüretik ve hipotansif etki gösterirler. Endotelin ve RAAS inhibisyonu ile artmış sempatik uyarımı baskılayıcı özellikleri bildirilmiştir (26). Aynı zamanda periferik vazodilatasyon yaparak ön ve ardyükü azaltmaya yardımcı olurlar.

C tip natriüretik peptit merkezi sinir sistemi ve vasküler dokularda sentezlenen, aynı prekürsörden ayrılan 22 ve 53 aminoasit içeren iki ayrı peptittir. Dolaşımda ANP ve BNP'den çok daha az bulunmaları nedeniyle lokal vazodilatatör ve merkezi sinir sisteminde nörotransmitter benzeri etkileri olduğu düşünülmektedir.

BNP seviyelerinin akut ve kronik kalp yetersizliği ile asemptomatik LV Disfonksiyonu'nda tanısal özelliğinin yanı sıra prognostik özelliği de bulunmaktadır. Akut dispne etiyolojisine yönelik olarak BNP seviyelerinin tayini kardiyak - nonkardiyak hastalık ayırımında yarar sağlamaktadır. Bilinen kalp yetersizliği olmayan dispneik hastalarda ProBNP ya da NT-ProBNP ölçülmelidir. Bu sonuç yalnız başına değil, diğer klinik veriler ile beraber değerlendirmeye alınmalıdır.

Diyastolik kalp yetersizliğinde de tanısal değeri bulunmaktadır. Dispne saptanan hastalarda BNP'nin 100 pg/ml altındaki değerlerde kalp yetersizliğini dışlamasına yönelik öngördürücü değeri çok yüksektir (27). BNP'nin yaşla birlikte arttığı, bu artışta glomerül filtrasyon hızındaki (GFR) düşüşün yanı sıra Diyastolik Disfonksiyon'un etkili olabileceği bildirilmektedir (28).

#### **2.4. Kalp Yetersizliğinin Sınıflandırılması**

Semptomların eforla ilişkisine dayanarak oluşturulan New York Kalp Cemiyeti (NYHA) sınıflaması sık kullanılmaktadır. Buna göre fonksiyonel sınırlılığın derecesi ölçülmektedir. Hafif egzersizlerde ya da istirahatte semptom oluşması ileri NYHA evrelerini temsil eder.

Başka bir sınıflama, kalp yetersizliğinin doğal ilerleyişi esnasındaki tedavi yaklaşımını vurgulamaya dayanmaktadır (29). Buna göre kalp yetersizliğine ait eski ya da yeni semptomların olması ya da tedaviye yanıtız kalp yetersizliği, ileri evreler olarak değerlendirilmektedir.

## 2.5. Fizik Muayene

Temel olarak azalmış kardiyak debi ve doku perfüzyonuna bağlı olarak birçok klinik bulguya rastlanabilir. İstirahatte sinüs taşikardisi, daralmış nabız basıncı, alterne nabız, soğuk ve soluk bazen de siyanotik cilt, pulmoner konjesyon, periferik ödem, juguler venöz dolgunluk ilk olarak göze çarpan bulgulardır. Kardiyak muayenede, apikal impulsun laterale doğru yer değiştirmesi ve devamlı olması, S1 şiddetinde azalma, S2 çiftleşmesi, S3 – S4 *gallop*, etiyolojiye bağlı olarak sistolik ya da diyastolik üfürümler saptanabilir.

Akciğerdeki konjesyonun başlıca fizik muayene bulgusu pulmoner krepitan rallerdir. Periferik ödem, artmış venöz basınç ve hepatomegali sistemik venöz konjesyonun karakteristik bulgularıdır. Konjestif semptomlar iyi tedavi edilmiş hastalarda genelde bulunmamaktadır. Bununla beraber periferik ödem ve hepatomegali, jugüler venöz basınç yüksekliği olmadığında düşük tanısal değer taşırlar. Taşikardi kalp yetersizliği için spesifik değildir.

## 2.6. Kalp Yetersizliğinde Tanı

### 2.6.1. EKG

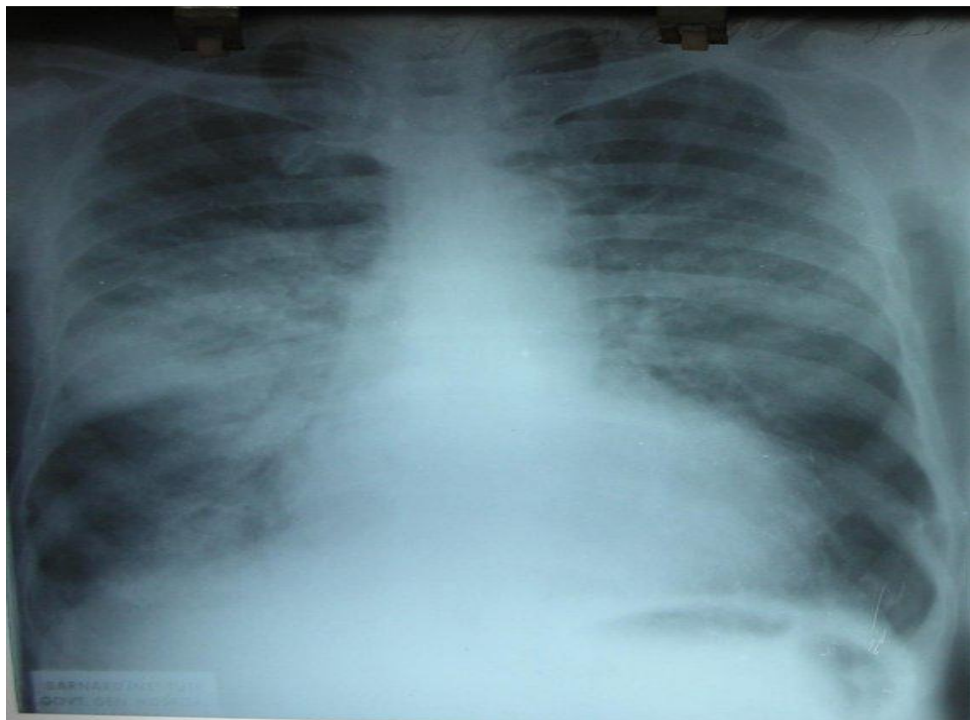
Olguların yaklaşık 2/3'ünde Elektrokardiyografi'k (EKG) anormallikler bulunur. EKG'nin normal olması durumunda sistolik kalp yetersizliğini dışlayabilecek negatif prediktif değer oldukça yüksektir (30). Bu anormallikler etiyojik açıdan da fikir verebilir. Örneğin önceki AMİ'ne ait Q dalgaları, akut iskemiye işaret eden ST- T dalga değişiklikleri, Hipertansiyon'la beraber LVH, infiltratif kardiyomyopatilerde görülebilen Psödoinfarktüs Paterni (prekordiyal derivasyonlarda R dalga hâkimiyetinde azalma) ile beraber ekstremitelerde derivasyonlarında voltaj kaybı, AF'yi de içeren hızlı ventrikül cevabının yol açabileceği Taşikardi ilişkili Kardiyomyopati bunlardan bazılarıdır (31).

### 2.6.2. Göğüs Radyografisi

Dispne ile başvuran hastalarda başlangıç değerlendirmelerden biri göğüs radyografisidir. Kalp yetersizliğinde görülebilen göğüs radyografisi bulguları çoğunlukla nonspesifiktir (Şekil 6). Sıklıkla kardiyomegali saptanmaktadır. Ayrıca pulmoner damarlarda belirginleşme, *Kerley B* çizgileri, plevral effüzyon, alveolar ve

intersitisyel ödem izlenebilir. Toraksta hidrostatik basınç artışına ve lenfatik drenajın bozulmasına bağlı olarak gelişen ve genellikle sağ minör fissür yerleşimli *Fantom* Tümörü (*Vanishing* – Buharşan tümör adıyla da bilinir) ön-arka akciğer grafisinde keskin sınırlı, homojen dansite artışına yol açar. Kalp yetersizliği tedavisi ile çoğunlukla kaybolur. Nadiren çoklu lokalizasyonlarda görülebilir ( 32 ).

Duyarlı olmamakla beraber kardiyak ölçü ve silüete ait bazı değişiklikler konjenital anomalileri (Atriyal Septal Defekt ve Ventriküler Septal Defekt gibi.) ya da Kalp Kapak Hastalıkları'na işaret edebilir ( Mitral veya Aorta Darlığı gibi) .



**Şekil 6. Kalp yetersizliğinde göğüs radyografisi.** Kardiyomegali, bilateral plevral effüzyon, sağ orta zonda *Fantom* Tümörü, bilateral pulmoner ödem dikkati çekmektedir.

### 2.6.3.Ekokardiyografi

Kalp yetersizliği semptomları bulunan tüm hastalarda en önemli tanısal araçlardan biri Transtorakal Ekokardiyografi'dir (TTE). Hemodinamik durumu ve kardiyak etiyojijiyi tanımlamaya yardımcı olur (33). Uygun klinik durum değerlendirilmesi ile beraber tüm kalp boşluklarının dilatasyonu İdiyopatik Dilate KMP'yi, bölgesel duvar hareket bozuklukları olası iskemik etiyojijiyi düşündürür. Kardiyak Tamponad bulguları ya da Kalp Kapak Hastalıkları TTE ile izlenebilir.

'Sparkling' (parlaklık) gibi anormal miyokardiyal doku ekoları Kardiyak Amiloidozis'de görülebilmektedir. İnteratriyal ya da interventriküler şantlar değerlendirilebilir. Perikardiyal kalınlaşma, Konstriktif Perikardit'i akla getirmelidir. Kazeifikasyonsuz granülomlarla karakterize Sarkoidoz'da miyokardın infiltrasyonu, LV dilatasyonu ve bölgesel hareket bozukluğu tespit edilebilir. Doppler inceleme ile triküspit yetersizliğine (TY) ait pik velosite ile pulmoner arter basıncının (PAB) saptanması semptomların kaynağının anlaşılması yönünden önem taşır. Doku Doppler incelemesi ile elde edilen erken ve geç atriyal dolum oranları, sistolik ve diyastolik miyokardiyal velositeler, hepatik ve pulmoner ven akım örnekleri, özellikle korunmuş LV fonksiyonu olan hastalarda Diyastolik Kalp Yetersizliği'ni ortaya koymada yardımcı olur (34).

#### **2.6.4. Laboratuvar Testleri**

Rutin tanı amaçlı ve kalp yetersizliğini tetikleyen nedenlerin gösterilmesi bakımından önemlidir. Anemi, enfeksiyonlar ve hipertroidi kalp yetersizliği semptomlarını arttırabilir. Hiponatremi kalp yetersizliğinin ciddiyetini gösterir. Karaciğer fonksiyon testleri konjesyon hakkında fikir verebilir. Serum elektrolitleri ve böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi başlangıç ilaç tedavisini yönlendirir. Akut iskemi koşullarında miyokardiyal hasar belirteçleri araştırılmalıdır. BNP seviyelerinin tayini başlangıç tanı aşamasında büyük yarar sağlamaktadır.

#### **Kalp Yetersizliğinde İskemik Göstergeler**

Miyositlerde, tropomiyozinlere bağlı biçimde bulunan ve üç subüniteden oluşan troponinlerden cTnT ve cTnI miyokardiyal hasar için sensitiv ve spesifik belirteçlerdir ve uzun yıllardır Akut Koroner Sendromlar'ın (AKS) tanı ve tedavisinin yönlendirilmesinde kullanılmaktadır (Şekil 7).

Son yıllarda kalp yetersizliğine ait birçok kohort verileri, bu belirteçlerin hastalığın şiddetine ve sonlanımlarına yönelik güçlü tahmin göstergeleri olabilecekleri gibi diğer belirteçlerle de korelasyon sağlayabileceklerine işaret etmektedir (35-40). cTnT'nin genel populasyondaki yüksekliği % 1'in altındadır ve altta yatan kardiyovasküler hastalığa ve yüksek riskli fenotipe işaret edebilir (41). cTnT gibi cTnI seviyelerindeki değişiklikler de hastalığın şiddeti ile yakın korelasyon göstermektedir (42).

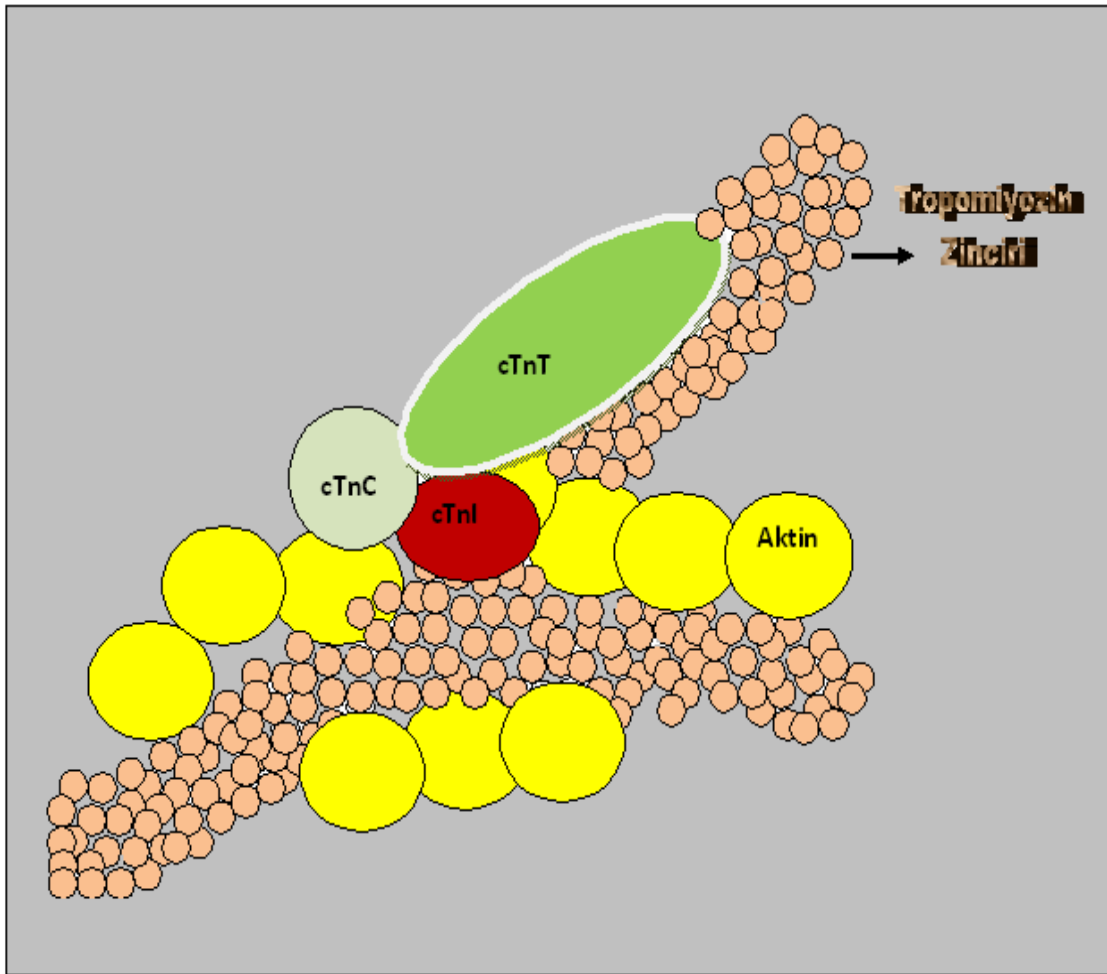
Missoff ve ark. (43) ciddi LV yetersizliğinde, akut iskemik sendromlara ait belirgin kanıt bulunmayan hastalarda cTnI'nin normal popülasyona göre artabileceğini saptamışlardır. İmmün-enzimoluminometrik yöntemle ölçülen yüksek duyarlıklı cTnI, kalp yetersizlikli hasta grubunda ortalama  $72,1 \pm 15,8$  pg/ml ve normal sağlıklı kişiler ile kardiyovasküler olmayan nedenlerden hastanede yatan hastalardan oluşan iki kontrol grubunda ise sırasıyla  $20,4 \pm 3,2$  pg/ml ve  $36,5 \pm 5,5$  pg/ml bulunmuştur ( $p < 0,01$ ).

Son çalışmalar plazma NT-ProBNP'nin yüksek duyarlıklı kardiyak troponinler ile beraber kalp yetersizliğinde prognostik yararlılığının olduğunu ve yüksek mortalitenin göstergesi olarak korele biçimde bulduklarını göstermektedir (44-45).

Revaskülarizasyon yapılmış İskemik KMP ile Dilate KMP'li hastalarda yüksek duyarlıklı kardiyak troponinlerin artışı, iskemi dışında sürmekte olan miyokardiyal hasarı yansıtmaktadır. Dilate KMP'li hastaların dâhil edildiği bir araştırmada konvansiyonel tedaviler ile asemptomatik olan ya da konjesyon bulgularının izlenmediği fakat cTnT'nin persistan yüksekliği ( $> 0,02$  ng/ml) saptanan grupta daha olumsuz prognoz görülmüştür ( $p < 0,001$ ). Fakat çalışma başlangıcında cTnT seviyesi  $> 0,02$  ng/ml olup da bu değerin altına düşen grupta survi daha iyi gözlenmiştir (46).

Perna ve ark. (47) kalp yetersizliğinde yüksek cTnT seviyelerinin ventriküler *re-modeling*'e ilişkin ekokardiyografik parametrelerle korele olduğunu saptadılar. Artmış end-sistolik ve end-diastolik ventrikül çapı ve hacimlerinin ciddiyeti ile cTnT'nin  $> 0,2$  ng/ml olması arasında anlamlı ilişki gözlenmiştir.

Kalp yetersizliğinde RAAS ile sempatik sistemin aktivasyonunu içeren kompensasyon mekanizmaları miyokardiyal hasarı arttırabilmektedir. Değişik enflamatuvar ve biyokimyasal parametreler bu yönüyle değerlendirilmiştir. 145 kalp yetersizlikli hastayı kapsayan bir seride (48) anormal cTnT yükselmelerinin bulunduğu grupta; Norepinefrin, ProBNP, C Reaktif Protein, Ürik Asit, Kreatinin, Kolesterol, Hemoglobin- A1C, Tip 1 Kollajen ve Prokollajen Tip 3 düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Fakat çalışma başlangıcında bu hastalar, daha ileri NYHA fonksiyonel sınıf düzeyine, anemi ve daha fazla komorbiditelere sahipti.



**Şekil 7. Aktin – tropomiyozin ve troponin kompleksi.** Kontraksiyon aşamasında bu komplekse miyozin bağlanır. Ortalama 6-7 aktin molekülü 1 tropomiyozin zincirine bağlanır. cTnC sarkoplazmik retikulumdan gelen  $Ca^{++}$  ' u bağlar. cTnI bu bağlanma gerçekleşene kadar aktin- miyozin köprüleşmesini engeller.

PRESERVD-HF çalışmasında (*The Pilot Randomized Study of Nesiritide Versus Dobutamine in Heart Failure*), İskemik KMP'ye sahip ve akut dekompanse kalp yetersizliği ile yatırılan hastalara vazoaktif ya da inotropik destek uygulanmış, 32 saatten sonra hem cTnT hem de cTnI'da yükselme izlenmiş hastalarda kötü prognoz saptanmıştır (49). Burada infüzyon sonrası miyokardiyal hasarın, sadece infarktüs bölgelerinden değil daha çok canlı fakat güç perfüze olan bölgelerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

56 kalp yetersizlikli hastanın, sitozolik bir marker olan Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein ve cTnT eşliğinde değerlendirildiği bir çalışmada (50), bu

markerların sürmekte olan miyokardiyal hasarı ve daha sonra ortaya çıkabilecek kardiyak olayları tahmin etmede kullanılabileceklerine işaret edilmektedir.

Val-HeFT (*Valsartan Heart Failure Trial*) araştırcıları, 4053 hastadaki saptanabilir cTnT sınır değerlerinin üzerindeki gruplarda ( $\geq 0,01$  ng/mL) artmış plazma Renin aktivitesi, yüksek Norepinefrin, BNP, Aldosteron ve CRP düzeyleri belirtmişlerdir (51).

### **2.6.5. Egzersiz Testi**

Kronik kalp yetersizliği olan hastalarda tanı yönünden egzersiz testinin değeri sınırlı olmakla beraber fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmede maksimal ve submaksimal egzersiz testleri kullanılmaktadır. Ayrıca maksimal egzersiz testinin normal bulunması kalp yetersizliği şüphesini ortadan kaldırabilir. Bir submaksimal egzersiz testi olan altı dakika yürüme testi, kalp yetersizliği olan hastalarda fonksiyonel kapasitenin doğru ve kolay bir şekilde değerlendirilmesinde kullanılabılır (52).

### **2.6.6. Perkütan Girişimsel İşlemler ve Kalp Kateterizasyonu**

Kalp yetersizliği varlığını göstermede invaziv incelemelere ihtiyaç yoktur. Ancak kalp yetersizliğine neden olan hastalıkların açıklanmasında veya prognostik bilgi edinmek amacıyla invaziv işlemler kullanılabilmektedir. Bilinen ya da şüpheli koroner okluziv hastalığa bağlı miyokardiyal iskemi ile beraber akut kalp yetersizliği ve yetersiz sistemik perfüzyon işareti mevcutsa acil kardiyak kateterizasyon ve revaskularizasyon önerilmektedir (29).

Kronik kalp yetersizliği olan hastalarda iskemik nedenle olduğu düşünölen akut dekompanzasyon ve Kardiyojenik Şok gibi klinik durumlarda medikal tedavi yetersiz ise koroner anjiyografi uygulanmalıdır. Ayrıca koroner anjiyografi İdyopatik Dilate KMP düşünölen hastalarda KAH'ın dışlanması faydalıdır.

KAH olduğu bilinen ve yeni bir iskemik olay öyküsü olmayan hastalara ise koroner anjiyografi önerilmemektedir. Kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye başvuran ve tipik anjinası veya iskemi delili olan hastalara koroner anjiyografi yapılması düşünölmelidir (53).

Solunum sıkıntısı ve yetersiz perfüzyonun klinik kanıtları ile beraber yetersiz ya da aşırı intrakardiyak dolum basınçları klinik olarak değerlendirilemiyorsa invaziv hemodinamik monitörizasyon yapılması gerekebilir.

Kardiyojenik Şok tablosu ile yatırılan ve tedaviye yeterince yanıt alınamayan kalp yetersizliğinde invaziv hemodinamik çalışmalar, tanısı ve düzeltilebilir nedenlerin dışlanmasında başvurulabilen bir yöntemdir.

Akut dekompanse kalp yetersizliği olan ve uygun tedaviye yanıt alınamayan hastalarda, volüm fazlalığına neden olan dinamik mitral yetersizliğinde ve tedaviye dirençli kalp yetersizliği ile kronik akciğer hastalığının ayırıcı tanısının yapılmasında hemodinamik monitorizasyon düşünülebilir. Standart tedaviye rağmen persistent semptomları bulunan seçilmiş olgularda invaziv hemodinamik monitorizasyon yararlı olabilir. Ancak rutin sağ kalp kateterizasyonu uygulaması ile klinik sonuçların iyileştirilebildiği gösterilememiştir (54).

## **2.7. Kalp Yetersizliğinin Tedavisi**

### **2.7.1. Kalp Yetersizliğinde Non-Farmakolojik Tedavi**

Hastalara kalp yetersizliği nedenleri, şikâyetlerinin nasıl meydana geldiği, tedavide dikkat edilmesi gereken durumlar ve hastalığın seyrinin nasıl olacağı ile ilgili bilgi verilmelidir. Hastaların düzenli kilo takibi yapmaları ve 3 gün içinde 2 kg'dan fazla kilo almaları durumunda hekimleri bilgilendirmeleri ve diüretik tedavisinin düzenlenmesi gerektiği ile ilgili tavsiyelerde bulunulmalıdır. Tuz kullanımı kısıtlanmalıdır. İleri kalp yetersizliği olan hastalarda günlük sıvı alımı 1,5-2 litre/gün ile sınırlandırılmalıdır. Kalp yetersizliği ile beraber obezite bulunması durumunda hastalar diyet ve gerekirse medikal tedavi ile kilo kaybettirilmelidir. Sigara içilmesi kesinlikle yasaklanmalıdır.

Fosfodiesteraz (PDE) İnhibitörleri, Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar, Sınıf I Anti-Aritmikler, Kalsiyum Kanal Blokerleri (Verapamil, Diltiazem, kısa etki süreli Dihidropiridinler), Trisiklik Antidepresanlar, Kortikosteroidler ve Lityum önerilmeyen ve kaçınılması gereken ilaçlar olarak belirtilmelidir. Fiziksel aktivitenin arttırılmasının olumlu etkileri bulunduğu için, hastalara egzersiz programları önerilmelidir.



## 2.7.2. Kalp Yetersizliğinde Farmakolojik Tedavi

### ACE İnhibitörleri

Semptom düzeyine bakılmaksızın LVEF  $\leq$  %40 olan kalp yetersizlikli hastalara ACE inhibitörleri verilmelidir. Fonksiyonel kapasiteyi koruması ve LV işlevini iyileştirmesi, hastaneye başvuru azaltması nedeniyle NYHA sınıf I'den IV'e kadar tüm hastalara önerilmektedir. AMİ sonrası, re-infarktüs ve kalp yetersizliği sıklığını azaltması nedeniyle erken dönemde başlanmalıdır (55-56). Hastalar için ACE inhibitörleri, çalışmalarda elde edilen sonuçlara uygun olacak şekilde düşük doz ile başlanmalı, çıkılabilen maksimum doza kadar titre edilmeli ve hastaların klinik düzelmesine göre doz ayarlanması yapılmalıdır.

### Beta Blokerler

İskemik ya da Dilate KMP'li ve LVEF  $\leq$  %40 olan bütün hastalara, kontrendike olmadığı sürece verilmelidir. Beta blokerlerin kalp yetersizliğinde mortalite üzerindeki belirgin yararı yaş, cinsiyet, fonksiyonel sınıf ve LVEF'den bağımsızdır. Olası klinik yararlı etkileri LV pompalama fonksiyonunda düzelme ve sempatik aktivitede azalma, aritmilerin ve ani ölümün azalması olarak belirtilmektedir. Hafiften şiddetliye kadar semptomları (NYHA sınıf II-IV) olan, AMİ sonrası asemptomatik LV sistolik işlev bozukluğu bulunan hastalarda da beta bloker kullanılmalıdır. Plasebo kontrollü çalışmalar sonrasında kalp yetersizliği tedavisinde endikasyon almış beta blokerler; Bisoprolol, Karvedilol, Metoprolol Süksinat ve Nebivolol'dur (57-60). Başarılı İV diüretik, vazodilatör ve inotropik tedavi sonrası klinik tablosu stabilleşen hastalarda beta bloker tedavisi düşünülmeli ve İV inotropik gereksinimi olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

### Diüretikler

Aldosteron Reseptör Antagonistleri dışındaki diüretikler sıvı yüklenmesine bağlı pulmoner ve periferik konjesyonu olan hastaların semptomatik tedavisinde kullanılır. Diüretik kullanımı ile hastaların nefes darlığı hızlı bir şekilde düzelir ve egzersiz toleransı artar. Bu nedenle volüm yükü olan hastalara rutin olarak başlanır. Bu ilaçların yaşam süresi üzerine olan etkileri ile ilgili yapılan çalışma olmamakla beraber, ACE İnhibitörü ve beta bloker kullanan hastalarda kombine şekilde tolere

edilebildiği ölçüde kullanılabilir. Aşırı sıvı yüklenmesi varlığında *IV Loop* diüretikler verilmeli, önceden oral diüretik kullananlarda başlangıç doz kronik oral doza eşit ya da daha fazla olmalı, konjesyon bulguları diürez ve semptomlara göre seri olarak değerlendirilmeli ve yine semptomlara ve ekstrasellüler aşırı volüm yükünün azalmasına göre diüretik dozu titre edilmelidir.

### **Aldosteron Antagonistleri**

Aldosteron Reseptör Antagonistleri, semptomatik kalp yetersizlikli, NYHA sınıf III-IV ve LVEF  $\leq$  % 35 olan, hiperpotasemi ve önemli böbrek işlev bozukluğu bulunmayan hastalarda önerilmektedir. Evre III ve IV kalp yetersizliği olan hastalarda ACE İnhibitörü ve diüretiklere eklenen Spironolakton tedavisinin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Spironolakton'un yararlı etkilerinin anlaşılmasının ardından (61), AMİ sonrası LV sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda Epleronon'un da faydası gösterilmiş ve kılavuzlardaki yerini almıştır (62).

### **Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri**

Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri'nin (ARB) semptomatik kalp yetersizliği olan hastalarda mortalite ve morbiditeyi azaltıcı özelliklerinin olması nedeniyle, ACE İnhibitörleri'ni tolere edemeyen hastalarda kullanımı önerilmektedir. ARB ve ACE İnhibitörleri, AMİ sonrası gelişen kalp yetersizliği ve LV sistolik fonksiyon bozukluğunda mortaliteyi azaltmada benzer etkilere sahiptir. ACE İnhibitörü, beta bloker ve diüretikleri içeren uygun tedaviye rağmen semptomatik olan hastalarda ARB kullanılması düşünülebilir.

### **Digoxin**

Kardiyak glikozidler, AF durumunda kalp yetersizliğinin tüm evrelerinde faydalıdır. AF varlığında beta bloker ve digoksin kullanımı bu ilaçların tek kullanımından daha etkili bulunmuştur.

Digoksin tedavisinin, sinüs ritminde olan hastalarda mortaliteyi azaltıcı etkisi gösterilmemiş olmakla beraber, optimal kalp yetersizliği tedavisine rağmen semptomları gerilemeyen hastalarda hastaneye yatışı azaltması ve semptomları geriletmesi nedeniyle verilmesi düşünülebilir (63).

### **Vazodilatatör Tedavi**

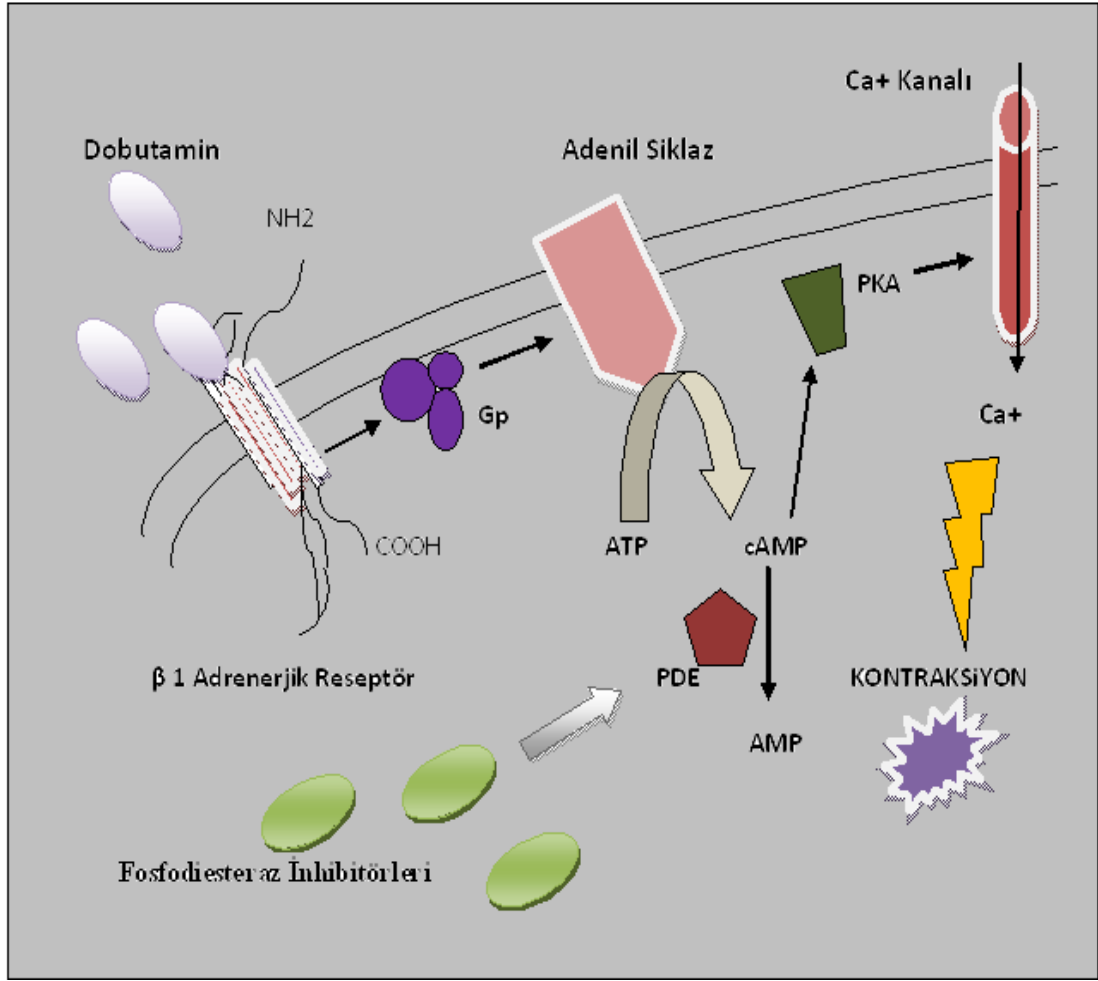
Sistolik kan basıncının  $> 90$  mmHg olduğu akut kalp yetersizlikli hastalarda İV Nitrogliserin, Sodyum Nitroprusid ya da Nesiritid kullanılabilir. Venodilatör ya da kombine vazodilatatör etkileri nedeniyle akut kalp yetersizliğinde ön ve ardyükü azaltarak etki gösterirler. Nitrogliserin İV 10-20  $\mu\text{g}/\text{dakika}$  dozunda başlanarak 3-5 dakikada bir kan basıncı uygunsu arttırılır. Vazodilatatörler sistolik kan basıncı  $<90$  mmHg ise pozitif inotropik tedavi ile kombine edilebilmektedir.

### **Pozitif İnotropik Ajanlar**

#### **Dobutamin**

Beta 1 ve 2 reseptörleri üzerinden doza bağımlı olarak ileti ve kontraktilitede artış sağlayarak etki gösterir. Etki mekanizmasında (Şekil 8) 'ikincil haberciler' ailesinden G proteini (Gp) bulunmaktadır. Bu trimerik proteinler aracılığıyla uyarıyı hücre içine iletirler. Gp membranı yedi kez kateden protein zincirlerinden oluşur. Ligand reseptöre bağlanınca, Gp de guanosin difosfata (GDP) bağlanır. GDP, guanozin trifosfata (GTP) dönüşerek reseptör-protein kompleksi aktive olur. Gp alfa-alt birimi, bağlı olduğu GTP ile birlikte adenilat siklaz enzimine doğru yönelir. Adenilat siklaz enzimi ise adenozin trifosfatdan (ATP), siklik adenozin monofosfat (cAMP) oluşumunu sağlar. Gp – GTP kompleksinin etki süresi kısadır, çünkü Gp yapısal olarak GTP'az aktivitesine de sahip olduğundan GTP hızla GDP'ye hidrolize olarak reseptör tekrar inaktif formuna döner. cAMP, PKA'yı regülatör ve katalitik alt birimlerine ayırır. Katalitik alt birimler ATP'den fosfatı ayırarak protein substratlarındaki serin ve treoninlere transfer eder. Fosforillenmiş proteinler ise hem hücrenin iyon kanallarına etki ederek kalsiyumun içeri girmesini sağlarlar hem de deoksiribonükleik asit (DNA) üzerindeki promoter bölgelerine bağlanarak spesifik genlerin ekspresyonuna neden olurlar (64).

Dobutamin düşük dozlarda hafif vazodilatasyon yaparak ve venokonstrüksiyonla kalbin önyükünü arttırarak atım volumünü arttırır. Böylece renal kan akımını ve diürezisi artırır. Yüksek dozlarda vazokonstriksiyona neden olmasına karşın, çoğunlukla pulmoner arter basıncını düşürür. Genellikle düşük dozdan (2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ ) başlanarak hemodinamik değişkenlere göre 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$  dozuna kadar titre edilebilir.



**Şekil 8. Pozitif inotropik tedavilerin etki mekanizması.** Dobutamin, G proteinlerini (**Gp**) içeren ikincil habercileri kullanarak, Protein Kinaz A (**PKA**) aracılığıyla hücre membranındaki voltaj duyarlı L tipi kalsiyum kanallarının fosforilasyonunu sağlar ve hücre içine kalsiyum geçişini başlatır. İntraselüler kalsiyum artışı, sarkoplazmik retikulumdan sitozole doğru kalsiyum geçişini daha da artırır. Fosfodiesteraz inhibitörleri, siklik adenosin monofosfat (**cAMP**) yıkımını azaltırlar. Yüksek enerjili fosfatları (**ATP**) harcayan bu süreçler daima cAMP bağımlı intraselüler kalsiyum artışı ile sonuçlanır. **AMP**: Adenosin Monofosfat, **PDE**: Fosfodiesteraz

Kalp yetersizliğinin ileri döneminde miyokardda beta reseptör yoğunluğu azaldığında, bu ilacın alfa reseptörleri üzerinden de inotropik etki yapması, toleransın oluşumunu engeller. Eliminasyon yarı ömrü 2,5 dakikadır.

FIRST (*Flolan International Randomized Survival Trial*) çalışmasında,

sınıf III-IV kalp yetersizliği olan 471 hasta, dobutamin infüzyonu uygulanan grupta (80 hasta) uygulanmayan grup (391 hasta) olarak karşılaştırılmış ve istenmeyen olay (Dobutamin % 85,4, Kontrol % 64,5  $p=0,0006$ ) ve altı aylık mortalite (Dobutamin % 70,5 ve Kontrol % 37,1  $p=0,0001$ ) dobutamin grubunda daha yüksek bulunmuştur (65).

ADHERE (*Acute Decompensated Heart Failure National Registry*) veri tabanında, Nitroprussid ve Nesiritid alan hastalarda hastane içi mortalite pozitif inotropik tedavi alan gruptan daha düşük bulunmuştur ( $p \leq 0,005$ )(66).

### **Dopamin**

2-10  $\mu\text{g/kg/dk}$  dozunda kalpteki beta 1 reseptörlerini aktive ederek, miyokardın kontraktilitesini, atış hacmini ve debisini artırır. Beta adrenerjik reseptörleri uyararak hücre içi cAMP düzeyini artırır, hücre içine kalsiyum girişini tetikler. Miyokardın oksijen tüketiminde artma yapabilir. Düşük dozlarda ( $<3 \mu\text{g/kg/dk}$ ) renal dopaminerjik reseptörler üzerinden etki göstererek renal kan akımını artırır diürezin ve diüretiklere yanıtın artmasına yol açar. İnfüzyon hızı  $10 \mu\text{g/kg/dk}$ 'nin üzerine çıkarsa damarlardaki alfa reseptörleri aracılığıyla vazokonstriksiyon başlar ve periferik vasküler direnç yükselir. Böylece hipotansif hastalarda kan basıncını artırır. Taşikardi ve aritmi riskini dobutamine göre daha belirgin arttırmaktadır. Fakat düşük dozlarda bu etki daha azdır (67).

### **Fosfodiesteraz İnhibitörleri**

Bu ilaçlar cAMP yıkımını inhibe ederek, pozitif inotropik etki gösterirler. Ek olarak hem periferik hem de pulmoner yatakta vasküler direnci azaltırlar. LV atım hacmini arttırlar. Bu grupta Milrinon, Amrinon ve Enoksimon bulunmaktadır.

OPTIME-CHF (*Outcomes of Prospective Trials of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure*) çalışmasında, dekompanse kalp yetersizliği ile hastaneye yatırılan 949 hasta incelenmiş ve İV Milrinon plasebo ile karşılaştırılmıştır. Milrinon'un etkisi ile kalp yetersizliği etiyolojisi arasında yakın bir ilişki saptanmıştır. Altmış günlük mortalite iskemik grupta % 11,6 iskemik olmayan grupta % 7,5 bulunmuştur ( $p=0,03$ ). Ölüm ve tekrar hastaneye yatış, Milrinon uygulanan iskemik kökenli kalp yetersizliğinde % 42, plasebo grubunda % 36 bulunmuştur ( $p=0,01$ ). Buna karşın, ölüm ve tekrar hastaneye yatış, Milrinon

uygulanan iskemik kökenli olmayan kalp yetersizliğinde % 28, plasebo grubunda ise % 35 oranında görülmüştür (p=0,01). AF ve hipotansiyon Milrinon grubunda plaseboya göre daha fazla bulunmuştur(68).

PROMISE (*Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation*) çalışmasında, Milrinon plaseboya göre bütün nedenlere bağlı mortaliteyi % 28, kardiyovasküler mortaliteyi % 34, ani ölüm riskini % 69 oranında artırmıştır (69).

### **Kalsiyum Duyarlaştırıcı Ajanlar**

Bunlar, 20 yıldan bu yana ilgi çeken ve artan sayıda araştırma konusu olan ajanlardır (Tablo 1). Ortak bir yolak olarak beta reseptörleri, cAMP ve PKA'yı kullanırlar.

Levosimendan, Pimobendan, MCI-154, EMD-53998, EMD- 57033, EMD-57439 gibi rasemik özellikte molekülleri içermektedir

EMD-53998 miyosit içi ATP'azları, PDE inhibisyonunu ve kalsiyum–miyofilament duyarlılığını arttırmaktadır. Kalsiyum duyarlaştırıcı özelliği EMD-57033'e, PDE inhibisyonu özelliği ise EMD-57439'a benzer (70). Reseptör bölgelerinin, cTnC'nin C lobunda olduğu düşünülmektedir (71). Etki mekanizmaları büyük ölçüde, kontraktıl proteinlerin direkt aktivasyonu, çapraz köprüleşmelerin artması ve kalsiyum ile cTnC etkileşiminin artması yoluylaadır.

PDE III inhibisyonu nedeniyle arteriyel ya da venöz dilatasyon oluşturabilirler. Kalsiyum bağımlı olarak kalp hızı artışı ve kronotropik etki yaratırlar (72). Bu grupta Levosimendan, ATP duyarlı potasyum kanal inhibisyonu da yapmaktadır (73).

### **Pimobendan**

İV Pimobendan infüzyonunu takiben kalp atım hacmi ve CI artar, LV end-diastolik basınç, periferik direnç, ortalama kan basıncı azalır. Kalp hızında kısmi bir artış eşlik edebilir (74).

Bir çalışmada oral Pimobendan'ın standart tedaviye oranla egzersiz süresini arttırdığı ve yaşam kalitesini düzelttiği görülmüştür (75). Bu yüzden uzun dönemde güvenli ve etkin olduğu bildirilmiştir (76).

## Levosimendan

### Farmakodinamik Özellikleri

Levosimendan, *pyridazinone-dinirite* türevi bir pozitif inotropik ajandır (Şekil 9). Bu etkinliğini, cTnC – kalsiyum kompleksini stabilize ederek, cTnI'nın çapraz köprülerin başlarında yer alan aktin-miyozin ATP'azlar tarafından inhibisyonunu azaltarak, çapraz köprüleşme hızını arttırarak ve ayrışma hızını azaltarak sağlarlar (77-78).

**Tablo 1. Kalsiyum duyarlaştırıcı ajanlar ve grup özellikleri.** Henüz deneysel aşamada olanlar işaretlendi.

İSİM	KİMYASAL YAPI	SINIF	AÇIKLAMA
<b>MCI- 154</b>	Piridazinone	Grup - 1	Klinik araştırma aşamasında
<b>PİMOBENDAN</b>	Piridazinone	Grup - 1	Klinik kullanımda
<b>LEVOSİMENDAN</b>	Piridazinone	Grup - 2	Klinik kullanımda
<b>CGP 48506</b>	Benzodiazocine	Aktin ya da miyozine direkt bağlanma (?)(Grup- 2 (?))	Laboratuvar incelemede
<b>ORG30029</b>	Carboximidamide	Grup – 3(?)	Laboratuvar incelemede
<b>EMD 57033</b>	Tiadiazinone	Grup - 3	Veterinerlikte kullanılıyor

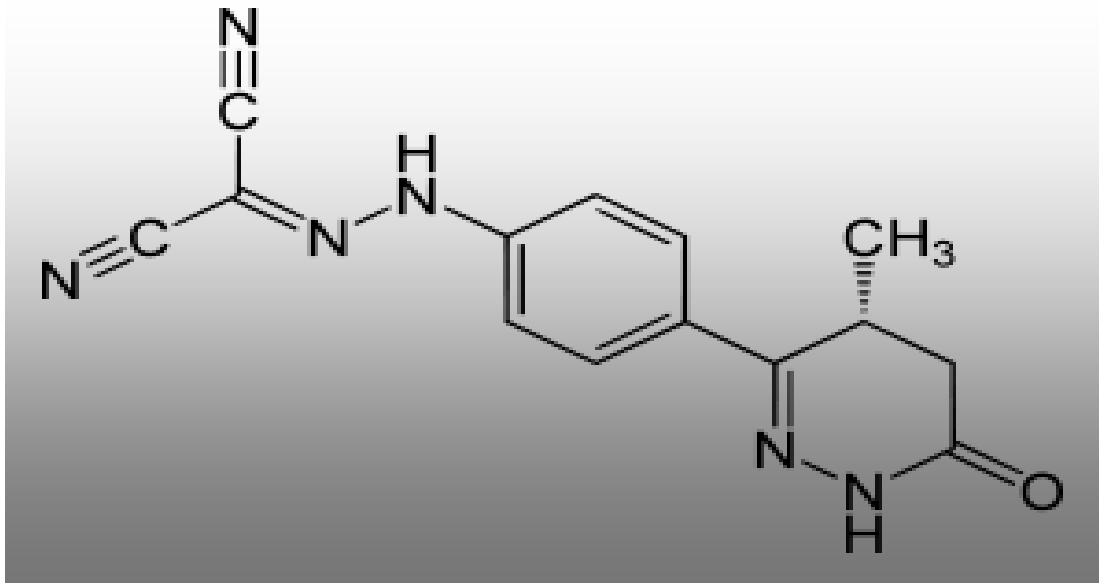
İlmlı dozda artan kalsiyum geçişine bağlı olarak sistolik gerginliği arttırlar (79). cAMP bağımlı ajanların olumsuz etkilerini taşımadıkları ileri sürülmektedir (80). Ayrıca, Levosimendan PDE'yi selektif olarak inhibe eder. Levosimendan'a karşı artmış miyokardiyal yanıt kalsiyum düzeyi ile ilişkilidir. (Şekil 10).

Diyastolik fonksiyonlar üzerine olumsuz etkilerinin bulunmadığı (81) ve PDE inhibisyonu nedeniyle pozitif inotropik ve vazodilatatör etkiye sahip olduğu bildirilmektedir (82).

Birçok çalışmada Levosimendan'ın doza bağlı kalp hızını arttırdığı

saptanmıştır. Özellikle İV bolus ardından infüzyonun erken döneminde, olasılıkla periferik vazodilatasyona bağlı olarak baroreseptör refleksi aracılığıyla kalp hızı artabilir. Bu etki ciddi düşük kardiyak debili kalp yetersizliğinde, Kardiyojenik Şok veya AMİ sonrası belirgin değildir (83-84).

Düşük doz infüzyonda (3-12 µg/kg) ya da oral uygulamada ise kalp hızına nötral etkilidir (85-86).



**Şekil 9. Levosimendanın kimyasal yapısı.** [(Tetrahidro-4-Metil-6-Okso-3-Piridazinil)Fenil-Hidrazono-Propane-Dinitril ]

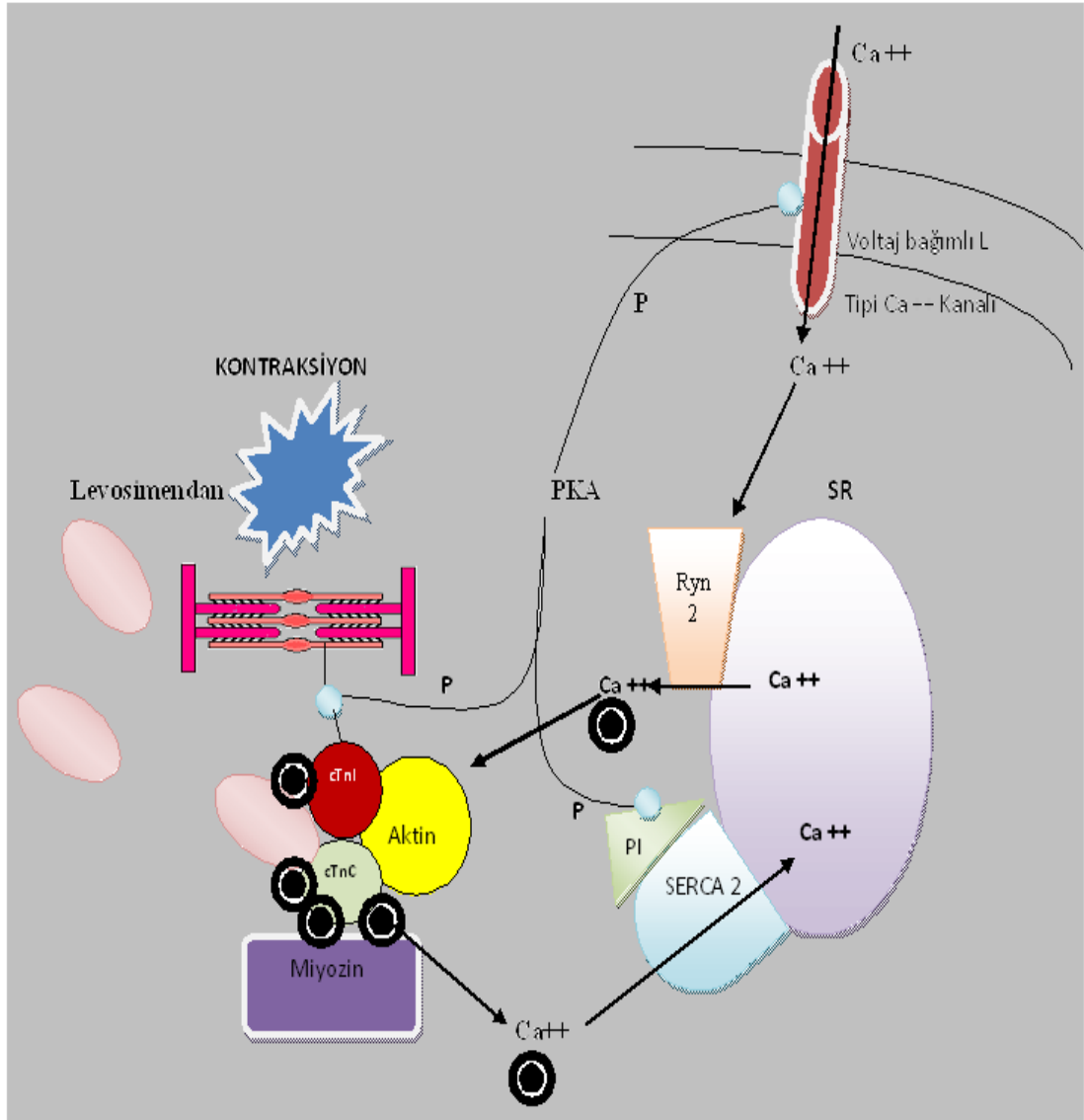
Başlangıç uygulama dozu 6- 24 µg/kg bolus dozunun 10 dk'da uygulanması sonrası 0.05-0,2 µg/ kg /dk infüzyon şeklindedir. İnfüzyon sonrası plazma konsantrasyonu 10-100 ng/ml arasındadır. Levosimendan benzer şekilde doza bağımlı olarak ortalama arteriyel basıncı, periferik vasküler direnci ve PAB'nı azaltır.

Miyokardiyal iskemi, hipotansiyon, kardiyak aritmi ve hipoksi istenmeyen hemodinamik etkileri arasındadır. Semptomatik hipotansiyon önerilen doz aralıklarında nadir oluşmaktadır. Baş ağrısı, baş dönmesi ve bulantı birkaç klinik çalışmada gösterilmiştir ve periferik vazodilatasyonla ilişkili görülmektedir (87-88).

İV bolus sonrası yüksek doz levosimendan infüzyonunun kalp hızını arttırması yanında, sinüs nod siklus süresini ve toparlanma zamanını, AV nodal ileti



zamanını ve refrakter süreyi kısalttığı bildirilmiştir. Bu etkiler levosimendanın impuls letimini kolaylaştırarak, uyarılabilirliği arttırdığını göstermektedir (89).



**Şekil 10. Levosimendanın etki mekanizması.** Levosimendan sistol sırasında Troponin C' yi (**cTnC**) bağlar. Voltaj bağımlı L tipi kalsiyum kanallarından içeri alınan kalsiyum, sarkoplazmik retikulumdan sitozole doğru kalsiyum geçişini daha da artırır. Levosimendan kalsiyum konsantrasyonunda ek bir artış sağlamadan miyofilamentlerin kalsiyuma duyarlılığını artırır [**cTnI**: Kardiyak Troponin- I, **SR**: Sarkoplazmik Retikulum, **Ryn 2**: Rianodin Reseptör Tip 2, **PI**: Fosfolamban, **SERCA**: SR Ca<sup>++</sup> ATP'az İzofom 2, **AMP**: Adenozin Monofosfat, **PDE**: Fosfodiesteraz, **PKA**: Protein Kinaz A, **P**: Fosfat].

Levosimendan doza ve kalsiyum durumuna bağılı olarak QT mesafesini uzatabilir. Düşük doz infüzyonlarda nadirdir ve infüzyon sonrası 7 gün boyunca görülebilir. Bir çalışmada 0.05-0,1 µg/kg/ dk infüzyon sonrası ortalama düzeltilmiş QT mesafesi artışları  $38 \pm 42$  ve  $52 \pm 40$  msn saptanmıştır (90). Levosimendanın potansiyel proaritmik özellikleri, sitozolik kalsiyum birikimine yol açmaması, diyastol esnasında koroner perfüzyonunun sürdürülebilmesi ve miyokardiyal oksijen tüketimine nötral etkileri ile kısmen dengelenmektedir.

### **Farmakokinetik Özellikler ve Eliminasyon**

Levosimendan İV yolla uygulandıktan sonra hızlı ve doğrusal bir dağılım gösterir (91). Sürekli sabit dozda infüzyon yapıldığında plazma doruk konsantrasyonuna 4. saatte ulaşırken, yükleme yapıldığında 12 dakika sonra plazma doruk konsantrasyonuna ulaşmaktadır. Levosimendan % 95-98 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Eliminasyonu konjugasyon ve sekresyon yoluyla karaciğer ve böbreklerden gerçekleşir. Aktif metaboliti olan OR-1896'ın yarılanma ömrünün 75-80 saat olması nedeniyle, hemodinamik etkisi ilaç kesildikten sonra 7-9 gün devam etmektedir. Klirens oranı 3,0 ml/dk/kg şeklindedir ve klirensi doza bağımlı değildir. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 1 saattir (92). % 54'ü idrar ve %44'ü feçesle atılır.

Levosimendan dozunun yaklaşık %5'i önce aktif bir metabolit olan *Aminophenylpyridazinone*'a (OR-1855), daha sonra da daha aktif olan potent inotropik, kronotropik ve vazodilatatör etkili OR-1896'ya asetile edilir. OR-1896'nın oluşumu yavaştır ve doruk konsantrasyona, infüzyonun kesilmesinden yaklaşık 2 gün sonra ulaşır, %40'ı plazma proteinlerine bağlanır.

Karaciğerde sitokrom p450 ile etkileşime girmez. Bu nedenle İtrakanzol, Warfarin ve Etanol gibi ajanlarla önemli bir farmakokinetik etkileşimi yoktur (93-94). Levosimendanın pozitif inotropik etkisi beta-bloker veya kalsiyum kanal blokerlerinden etkilenmemektedir (95).

En sık görülen yan etkileri baş ağrısı, hipotansiyon, bulantı, sersemlik, taşikardi, miyokard iskemisi, AF, ekstrasistol ve ventrikül taşikardisi (VT) olarak belirtilmektedir (96-97).

### **Endikasyonları**

Levosimendan kullanımı ile ilgili güncel öneri, konvansiyonel akut kalp yetersizliği tedavisine rağmen beklenen yararın izlenmediği ve pozitif inotropik destek ihtiyacı bulunan LV Disfonksiyonlu ( $EF \leq \% 35$ ) hastaları kapsamaktadır (Tavsiye Sınıfı 2b – Kanıt Düzeyi B ) (53).

### **Kontrendikasyonları**

Ciddi hipotansiyon (sistolik kan basıncı  $< 85$  mmHg) , ileri karaciğer ve böbrek yetersizliği, stenotik kalp hastalıkları, ciddi aritmiler, ciddi iskemik kalp hastalığı, önemli düzeyde taşikardiler, uzun QT, levosimendana bağlı torsades de pointes öyküsü varlığında kullanılmamalıdır (98). Hemodinamik yetersizlik geliştiğinde doz titrasyonu uygulanmalıdır.

Hipotansiyon, miyokard iskemisi, hipopotasemi, hemoglobin ve hematokritte düşme, baş ağrısı, sinüs taşikardisi, bulantı, diğer atriyal aritmiler ( en sık AF), ventriküler ekstrasistol gözlenebilir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda 25 Şubat 2010 tarihli, 29 karar sayılı etik kurul onayı alınarak başlandı. Olgular geriye dönük olarak incelendi.

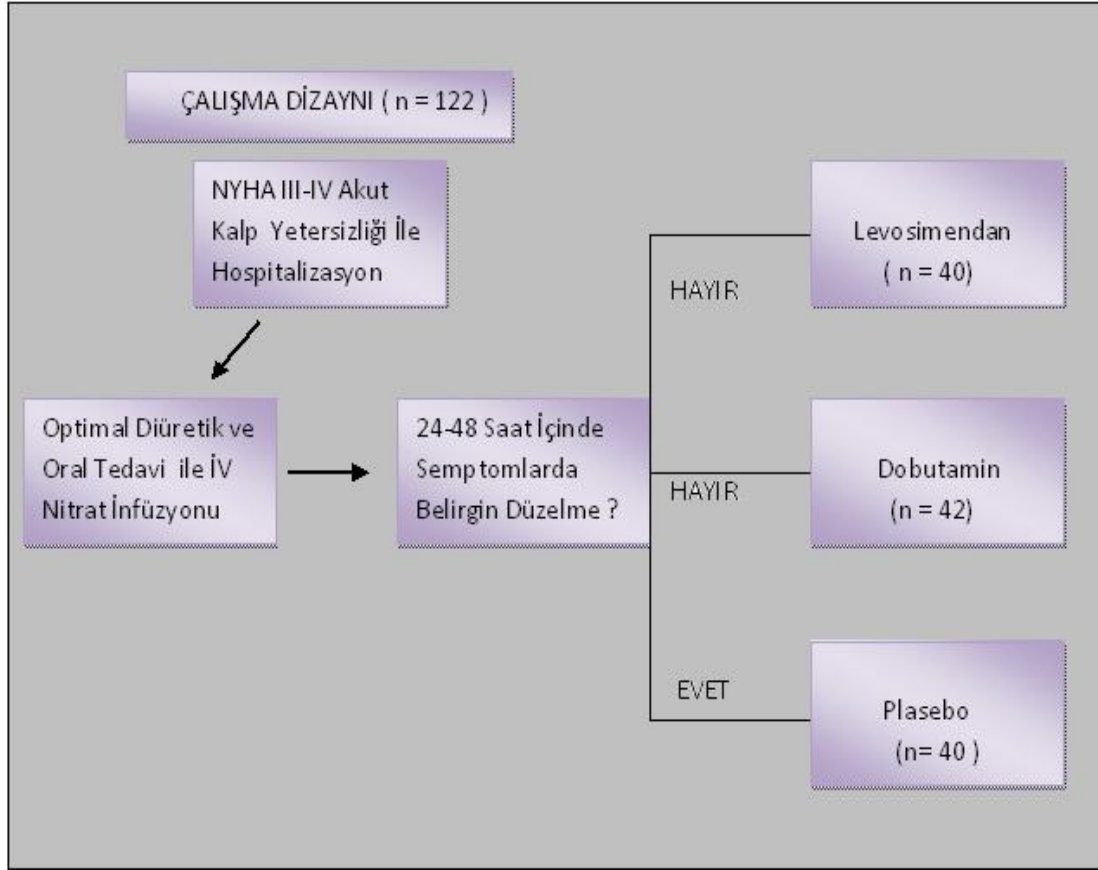
Akut dekompanse kalp yetersizliği (istirahatte nefes darlığı, çarpıntı, yorgunluk, paroksizmal nokturnal dispne (PND), periferik hipoperfüzyon bulguları) ile kliniğimize başvurarak yatırılmış, TTE ile LVEF % 35 ve altında saptanmış, fonksiyonel kapasitesi NYHA III-IV olan, klinisyenin kararı doğrultusunda pozitif inotropik destek ihtiyaçları nedeni ile Levosimendan veya Dobutamin infüzyonu verilmiş ya da pozitif inotropik destek almayarak İV vazodilatatör ve diüretik tedavisi uygulanmış yaş ortalaması 66±9 olan toplam 122 olgu değerlendirildi. Çalışma dizaynı Şekil 11'de gösterilmiştir.

İnfüzyon öncesi ve sonrası incelenmiş kardiyak enzimler (cTnI, kütle CK-MB, CK, CK-MB, miyogloblin) ve diğer biyokimyasal belirteçler (tam kan sayımı, kan şekeri, kan üre azotu [ BUN] , kreatinin, serum elektrolitleri ) ile ölçülmüş altı dk'lık yürüme mesafeleri, ProBNP, yüksek duyarlıklı CRP, ekokardiyografik olarak Modifiye *Simpson* yöntemiyle saptanmış LV işlevleri ( ALEF- MODEF), PAB tahmininde kullanılmak üzere TY akımlarına ilişkin gradiyentler belirlendi.

Restriktif ya da Hipertrofik KMP, düzeltilmemiş Kapak Hastalıkları, Kardiyojenik Şok, Sepsis, ciddi hipotansiyon (sistolik TA< 85 mmHg), nabzın >120/dk olduğu taşikardiler, LVEF'nin %35'in üzerinde olduğu hastalar, ciddi karaciğer yetersizliği, ciddi böbrek yetersizliği (GFR < 30 ml/ kg /1.73 m<sup>2</sup>), AKS kuşkusu, 2. ve 3. derece AV blok, Akut Respiratuvar Distres Sendromu (ARDS), yakın zamanda kardiyak arrest öyküsü bildirilmiş hastalar ve son iki hafta içerisinde herhangi bir pozitif inotropik almış hastalar değerlendirmeye alınmadı.

Benzer yaş grubu aralığında ve daha önceden polikliniğimize kardiyak yakınmalarla başvurup herhangi bir kardiyak patoloji saptanamamış erkek ve kadın toplam 20 olgunun ölçülen cTnI değerleri, (*Siemens –Dimension cTnI Heterogeneous Immunoassay Module*) referans grup adına daha önce tayin edilmiş saptanabilen en düşük limit (*lower limit of detection*) ve üst limit (*cut off*) ile karşılaştırıldı.

Referans düzey toplumdaki elde edilen 99. persentil düzeyi ve %10 CV (*coefficient of variation* - katsayı değişkenliği ) ile ölçülebilen en düşük konsantrasyon olup bunun üzerindeki düzeyler miyokardiyal hasarın göstergesi olarak kabul edilir.



**Şekil 11. Çalışma dizaynı.** Başlangıçta standart kalp yetersizliği tedavisi uygulanmış hastalar, semptomlara göre daha sonraki tedavi rejimleri belirlenerek gruplandırıldı.

Bugün NACB (*National Academy Clinical Biochemistry* ) tarafından kabul gören görüş *cut-off* düzeyi olarak referans toplumdaki elde edilen 99.persentil düzeyinin kullanılmasıdır. İdeal olanı 99.persentil düzeyinin en fazla %10 CV ile tespit edilebilmesidir (99). cTnI için yapılan presizyon (tutarlılık) çalışmalarında 0,1 ng/ml'den düşük konsantrasyonlarda çok fazla değerlendirme yapılmaması, söz konusu zorluğun bu konsantrasyonlarda ideal presizyonun yakalanamamasından kaynaklandığı düşünülebilir. Analitik çalışmaların işaret ettiğine göre, cTnI laboratuvar sistemlerinde % 10 CV, 0.14 ng/ml seviyesinde yakalanmaktadır ve bu değer resmi *cut off* değeri olarak kullanılmalıdır (100). Öbür taraftan akut kalp

yetersizliği olgu gruplarında AMİ tayini için belirlenen eşik değerlerin altında fakat normal populyasyondan daha fazla troponin değerleri devam eden miyokard hasarını yansıtabilir.

Yüksek duyarlıklı troponin ölçümlerine dayalı survi çalışmalarında, tayin edilebilen daha düşük miktarlarda cTnI'nın bile sürmekte olan miyokardiyal hasarı gösterdiğine işaret edilmektedir. Normal populyasyondaki değerler dikkate alındığında akut dekompanse kalp yetersizlikli olgu gruplarında miyokardiyal hasar için cTnI üst limitini 0.07 ng/ ml olarak belirledik.

Diğer kardiyak enzimlere ait üst limitler için referans değerler dikkate alındı ( sırasıyla üst limitler – miyogloblin: 92 ng/ml, kütle CK-MB: 3,6 ng/ml, total CK: 190 U/L, CK-MB: 24 U/L idi).

İskemik kalp yetersizliği etiyolojisi olan olgular önceki koroner anjiyografileri veya hastanedeki yatışları sırasında yapılan koroner anjiyografi verileri dikkate alınarak belirlendi. Koroner anjiyografide >%50 darlık saptanan olgularda iskemik kalp yetersizliği etiyolojisi varlığı kabul edildi. Koronerleri normal olgular ile nonkritik koroner darlıkları bulunan olgular non-iskemik kalp yetersizliği etiyolojisi olarak değerlendirildi.

Levosimendan 12 mcg/kg 10 dakikalık yükleme dozunu takiben, 0,1 mcg/kg/dakika dozuyla başlanmış ve 1 saat sonra doz tolere edildiyse 0,2 mcg/kg/dakika dozuna çıkılmış ve 23 saat devam edilmişti. Tolere edemeyen olgularda doz 0,05 mcg/kg/dk'ya düşülmüştü. Dobutamin infüzyonu 10 mcg/kg/dk dozunda yükleme dozu yapılmadan 24 saat verilmişti.

Tüm hastaların bazal demografik, klinik ve hemodinamik özellikleri kaydedildi. Hastalara infüzyon süresince non invaziv monitorizasyon ile saatlik kan basıncı, nabız ve ritm takibi uygulanmıştı. İnfüzyon sonrasında ve taburculuk aşamasında klinik ve hemodinamik değerlendirmeleri tekrarlanarak kaydedilmişti. Tüm grupta tedavi öncesine göre nefes darlığı yönünden semptomatik iyileşmeyi değerlendirmede NYHA fonksiyonel sınıflaması kullanılmış ve efor kapasitesini değerlendirmek üzere altı dk'lık yürüme mesafeleri belirlenmişti.

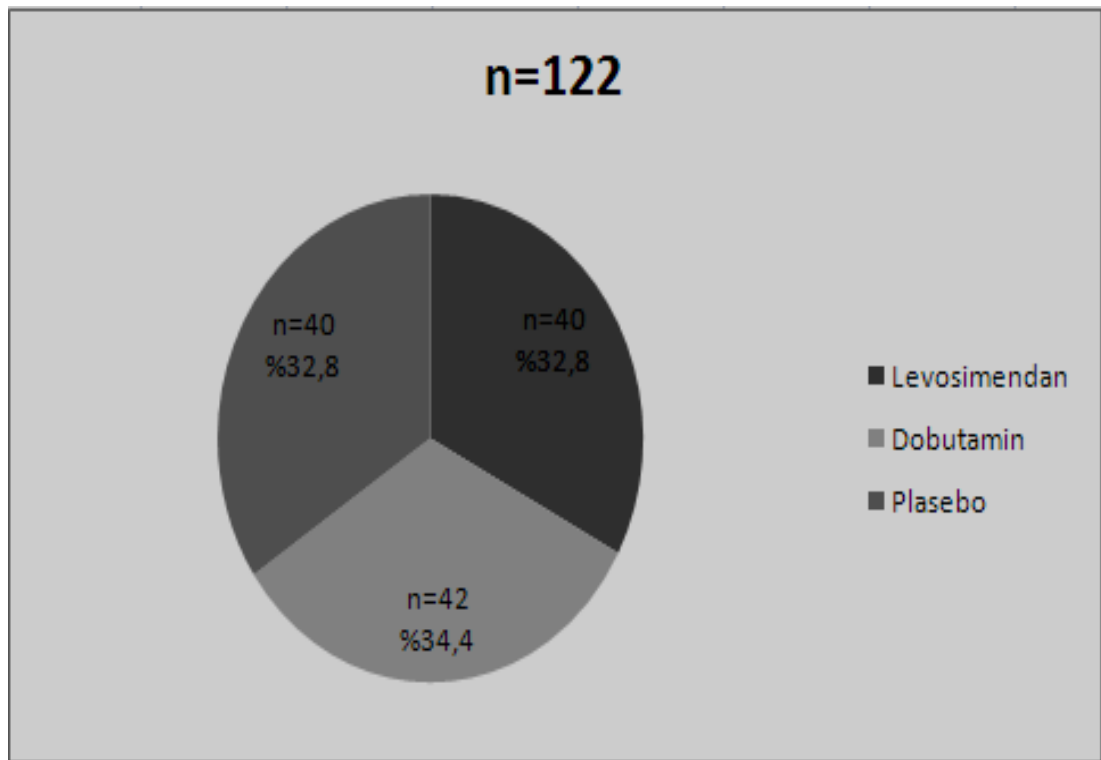
Analizlerde *SPSS 18,0 for Windows* ve *Sigmastat 3,5* kullanıldı. Verilerin dağılım formları *Shapiro Wilk* ile test edildi. Normal dağılım verileri için parametrik testler, normal dağılım göstermeyen veriler için parametrik olmayan testler

kullanıldı. Oluşturulan çapraz tabloların analizinde *Chi-Square* Test'i kullanıldı. Önceki ve sonraki değerlerin karşılaştırılmasında Eşleştirilmiş T Testi (*Paired Samples T Test*) ve *Wilcoxon T* Testi kullanıldı. Gruplar arası ortalamaların karşılaştırılmasında *ANOVA* ve *Kruskal Wallis* Testi, Çoklu Karşılaştırma Test'leri (*POSTHOC Tests*) olarak ise *Tukey* ve *Dunn's* Testler'i kullanıldı. Verilerin özetlenmesinde Ortalama  $\pm$  Standart Hata değerleri kullanıldı.  $P < 0.05$  değeri istatistik olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4.BULGULAR

Çalışmamızda NYHA sınıf III-IV olan ve ekokardiyografik LVEF % 35 ve altında olan, dekompanse kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatırılmış hastalarda, Levosimendan infüzyonu uygulanmış olgularla diğer pozitif inotropik tedavi rejimi (Dobutamin grubu) ya da pozitif inotropik destek almadan tedavi edilmiş olgular (Plasebo) karşılaştırıldı.

Toplam 122 olgu Levosimendan (n=40), Dobutamin(n= 42) ve Plasebo (n= 40) olarak belirlendi (Şekil 12).



**Şekil 12. Olgulara ait alt gruplar.**

Grupların bazal klinik ve demografik özellikleri Tablo 2’de gösterilmektedir. % 20.5 oranındaki AF sıklığı akut dekompanse kalp yetersizlikli olgularda bildirilen supraventriküler aritmi oranlarına uymaktadır (122). Alt gruplar arasında genel özellikler bakımından istatistiksel farklılık gözlenmedi (Tablo 2) .

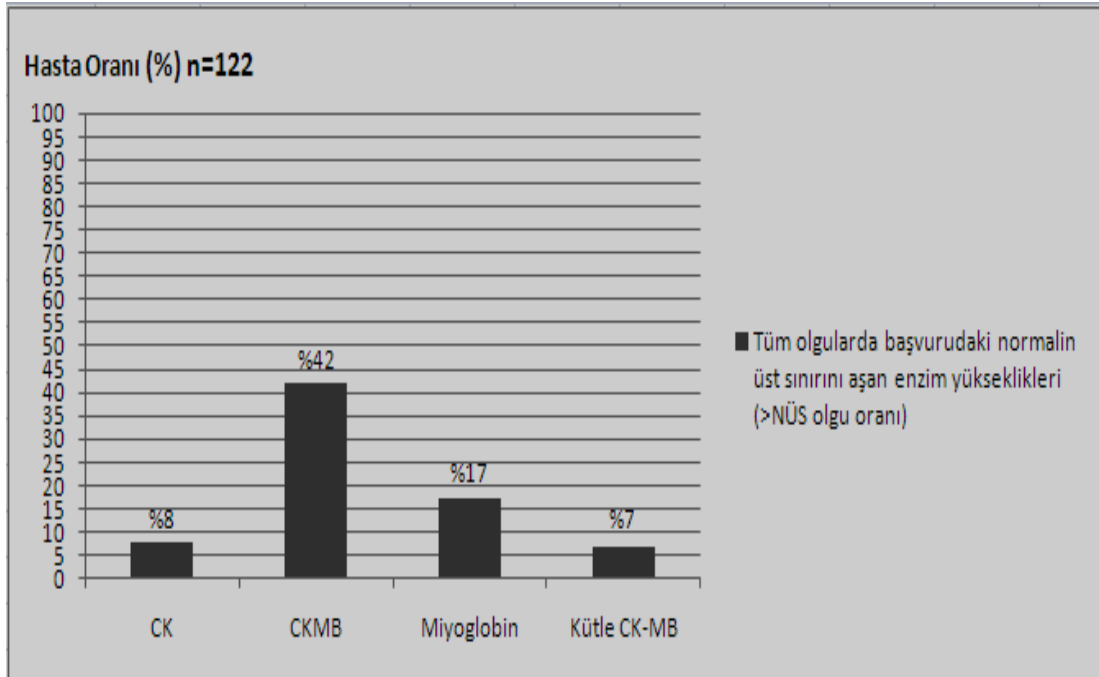
Başvuru anında tüm olgularda; total CK, CK-MB, miyoglobin ve kütle-CK-MB’yi içeren kardiyak enzim pozitifliği (> NÜS) Şekil 13’te gösterilmiştir.



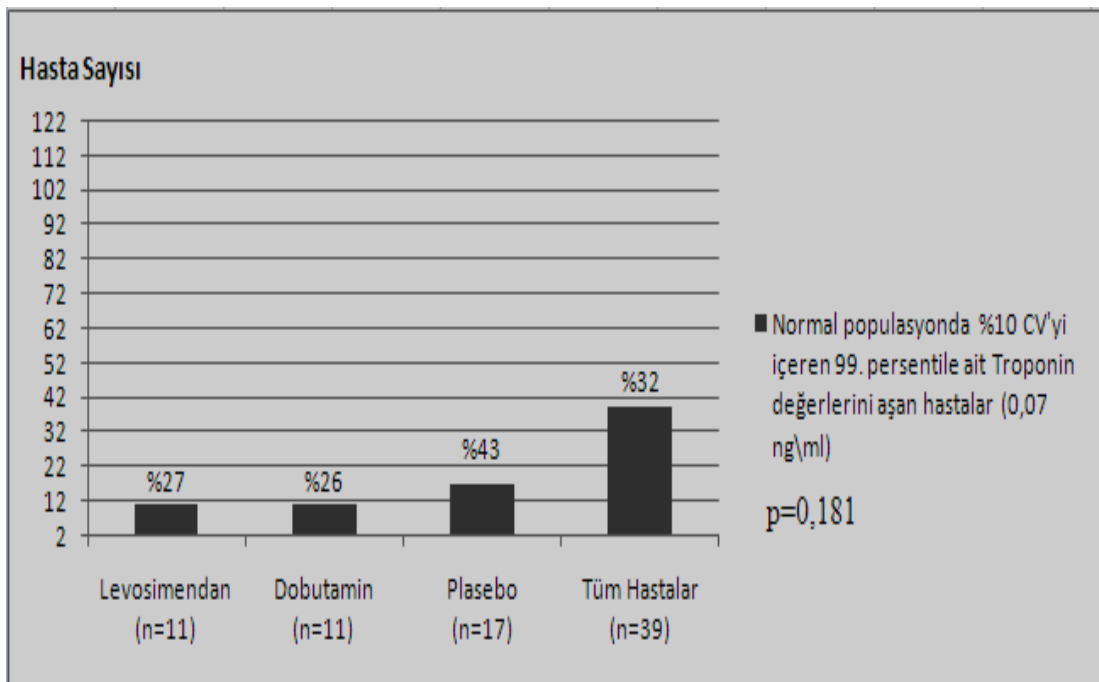
**Tablo 2: Hastaların başvuruındaki bazal klinik ve demografik özellikleri.**

<b>GENEL ÖZELLİKLER</b>	<b>LEVOSİMENDAN ( n=40)</b>	<b>DOBUTAMİN ( n=42)</b>	<b>PLASEBO ( n= 40)</b>	<b>P</b>
<b>Cinsiyet, E (%)</b>	33	27	33	0.08
<b>Yaş, yıl</b>	67.5 ± 9,3	67.3 ± 10,4	63.5 ± 8,0	0.097
<b>Kilo, kg</b>	74.3 ± 13,5	76.2 ± 17,9	77.7 ± 15,9	0.622
<b>Boy, cm</b>	168 ± 7,5	167 ± 8,5	170 ± 6,6	0.194
<b>AF, n (%)</b>	6 (15)	7 (16,7)	12 (30)	0.189
<b>DM, n (%)</b>	19 (47,5)	21 (50)	16 (40)	0.284
<b>HT, n (%)</b>	19 (47,5)	26 (61,9)	27 (67,5)	0.171
<b>Sigara, n (%)</b>	12 (30)	6 (14,3)	14 (35)	0.083
<b>Hiperlipidemi, n (%)</b>	12 (30)	15 (35,7)	15 (37,5)	0.482
<b>Heredite, n (%)</b>	6 (15)	10 (23,8)	8 (20)	0.34
<b>Diğoksin, n (%)</b>	13 (32,5)	16 (38,1)	12 (30)	0.458
<b>Beta Bloker, n (%)</b>	26 (65)	30 (71,4)	23 (57,5)	0.285
<b>ACE-İnhibitörü, n (%)</b>	20 (50)	21 (50)	23 (57,5)	0.738
<b>İskemik, n (%)</b>	32 (88,6)	30 (78,4)	28 (73)	0.248
<b>Tek Damar, n</b>	6	6	6	0.967
<b>Çok Damar, n</b>	26	24	22	0.797

Gruplar arasında, çalışılan troponin cihazına ait (*Siemens Dimension cTnI Heterogeneous Immunoassay Module*) normal populasyon verileri temel alındığında, cTnI üst limitini (bu limit normal populasyonun 99. Persentiline ait % 10 prezisyon öngörülerek 0,07 ng / ml olarak belirlenmişti) aşan toplam olgu oranı %32 olarak saptandı. Gruplar arasında ise istatistiksel fark yoktu (p = 0.181) (Şekil 14).

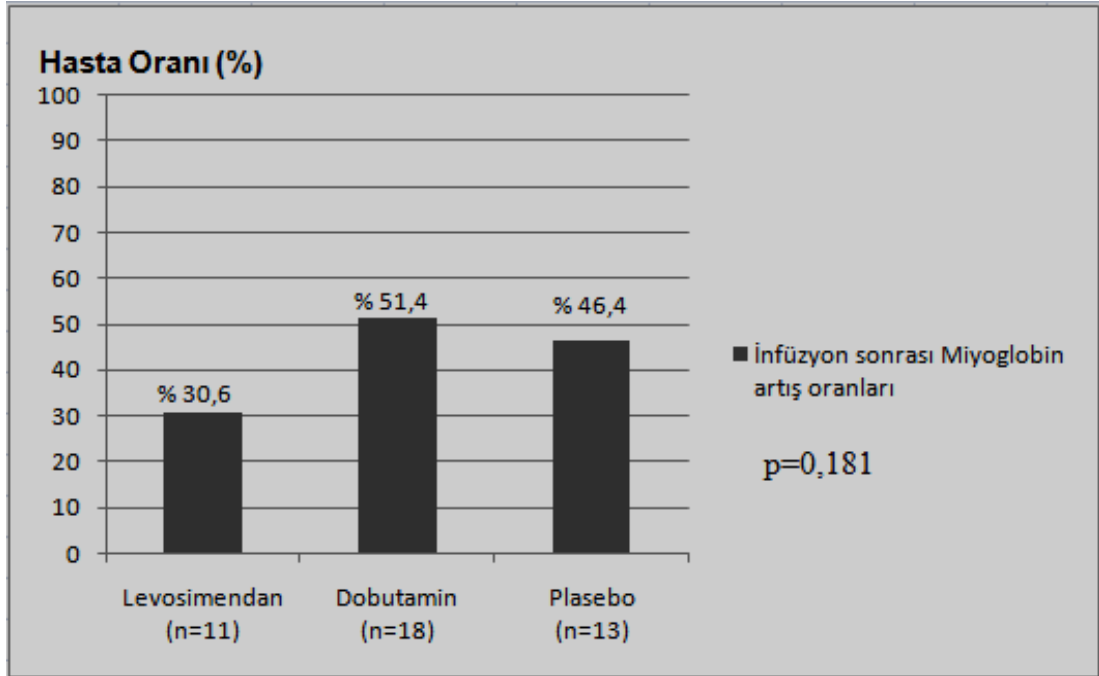


**Şekil 13.** Başvuru esnasında tüm hastalarda normalin üst sınırını aşan (>NÜS) enzim yüksekliklerine ait olgu oranları.

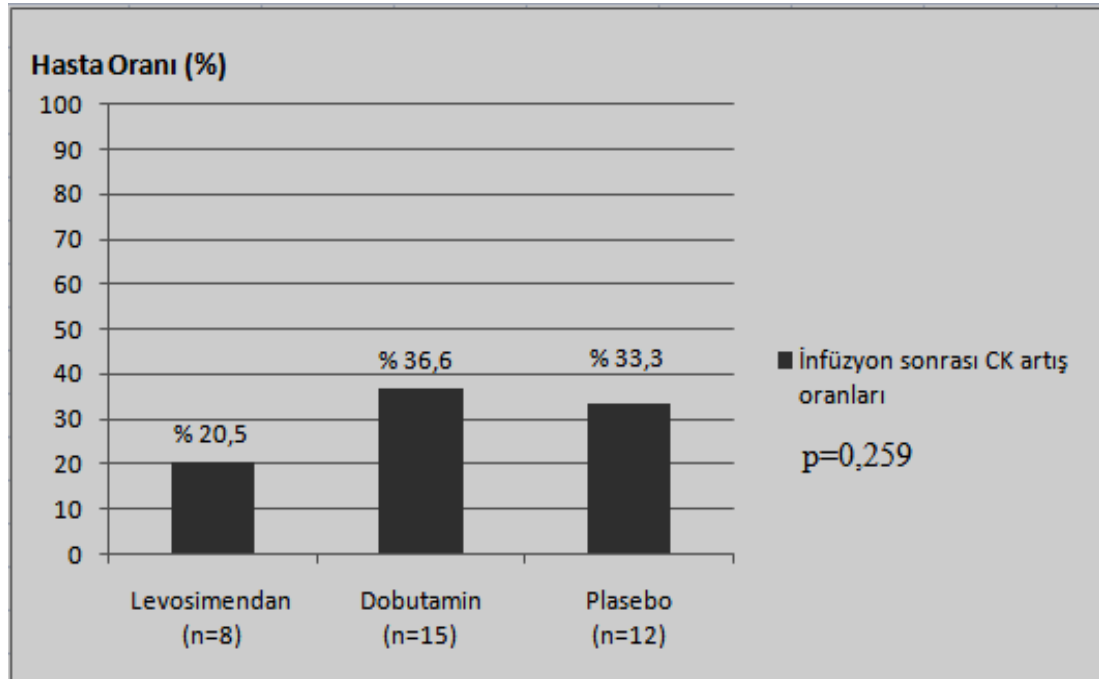


**Şekil 14.** Başvuru esnasında normal popülasyonun 99. percentiline ait % 10 CV (Coefficient of Variation) öngörülerek 0,07 ng / ml hesaplanmış cTnI üst limitini aşan olgu oranları.

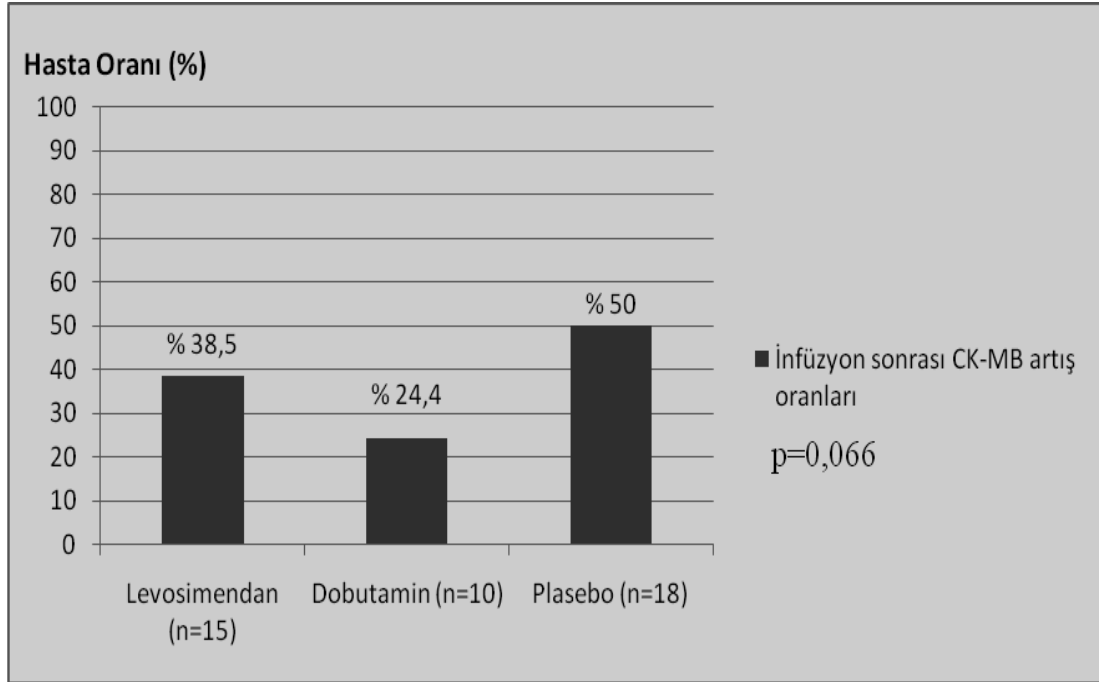
Tedavi öncesine göre sonrasında gruplar arasında miyogloblin, CK, CK-MB artış oranları yönünden istatistiksel fark saptanmadı. İstatistiksel anlamlılık değerleri sırasıyla;  $p=0.181$ ,  $p=0.259$ ,  $p=0.066$  olarak bulundu (Şekil 15-16-17).



**Şekil 15.** Tedavi sonrası gruplar arasında miyogloblin artışının görüldüğü olgu oranları.

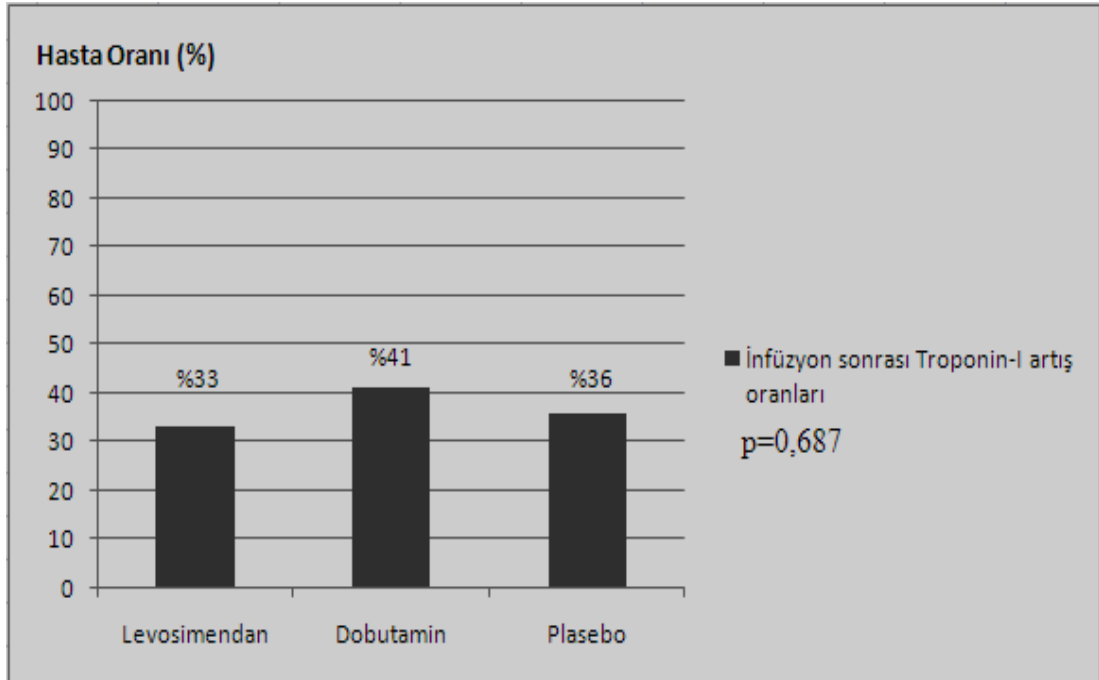


**Şekil 16.** Tedavi sonrası gruplar arasında CK artışının görüldüğü olgu oranları.



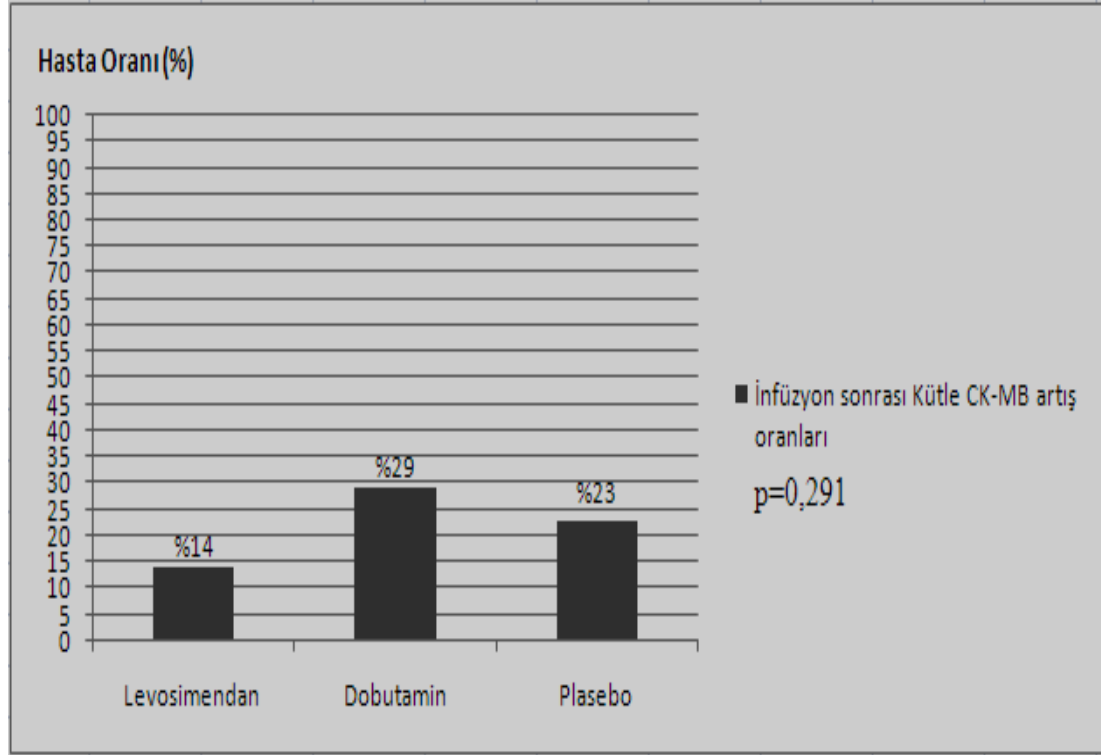
**Şekil 17.** Tedavi sonrası gruplar arasında CK-MB artışının görüldüğü olgu oranları.

Tedavi sonrasında tüm grupta ortalama cTnI'daki değişim yönünden istatistiksel fark saptanmadı ( $p = 0.845$ ). cTnI artışının görüldüğü olgu oranları açısından da gruplar arasında anlamlı değişiklik görülmedi ( $p = 0.687$ ) (Şekil 18).



**Şekil 18.** Tedavi sonrası gruplar arasında cTnI artışının görüldüğü olgu oranları.

Tedavi sonrası kütle CK-MB artışlarının görüldüğü olgular yönünden gruplar arasında anlamlı değişiklik saptanmadı (  $p= 0.291$  ) ( Şekil 19).



**Şekil 19.** Tedavi sonrası gruplar arasında kütle CK-MB artışının görüldüğü olgu oranları.

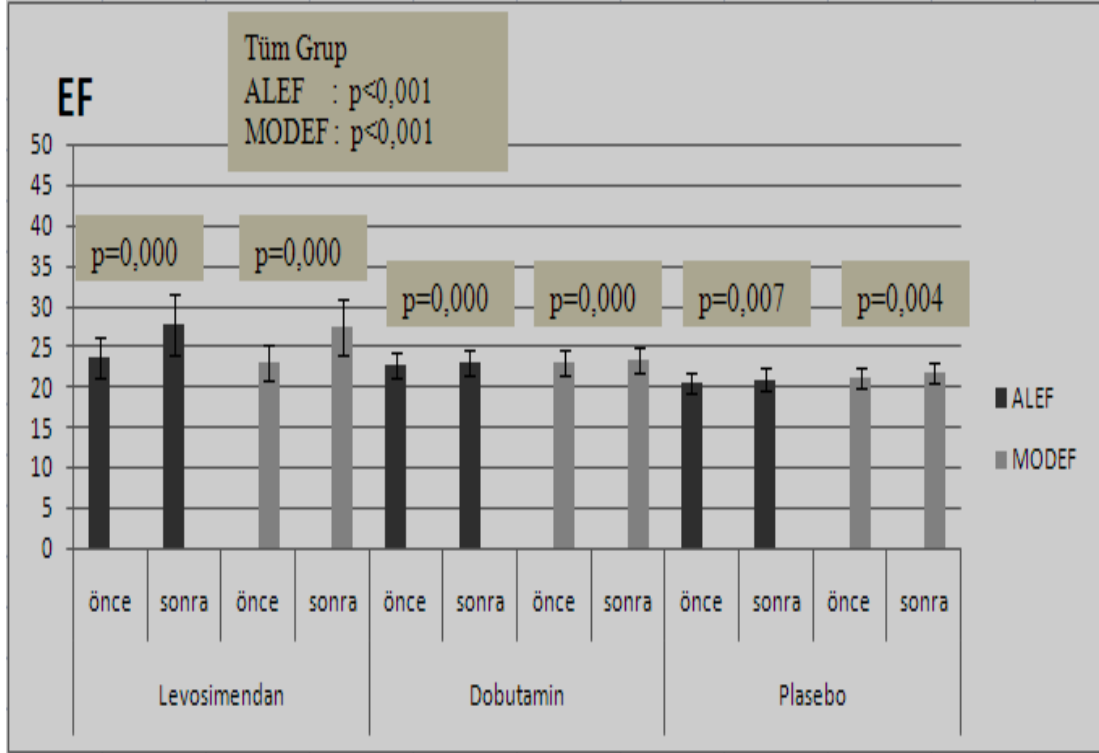
Her grupta tedavi sonrası ALEF ve MODEF incelemeleri, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdi. Gruplar arasında da tedavi sonrasındaki ALEF ve MODEF'deki değişim anlamlı istatistiksel farka ulaştı. Çoklu karşılaştırma analizinde bu fark levosimendan ve dobutamin arasındaki istatistiksel olarak anlamsız artışın plasebo'dan daha fazla olmasına dayandı. ( $p < 0.001$ ) ( Şekil 20).

Her grupta altı dakika yürüme mesafesinde anlamlı artış izlendi. Gruplar arasında ise istatistiksel fark saptanmadı (  $p = 0.087$  ) (Şekil 21).

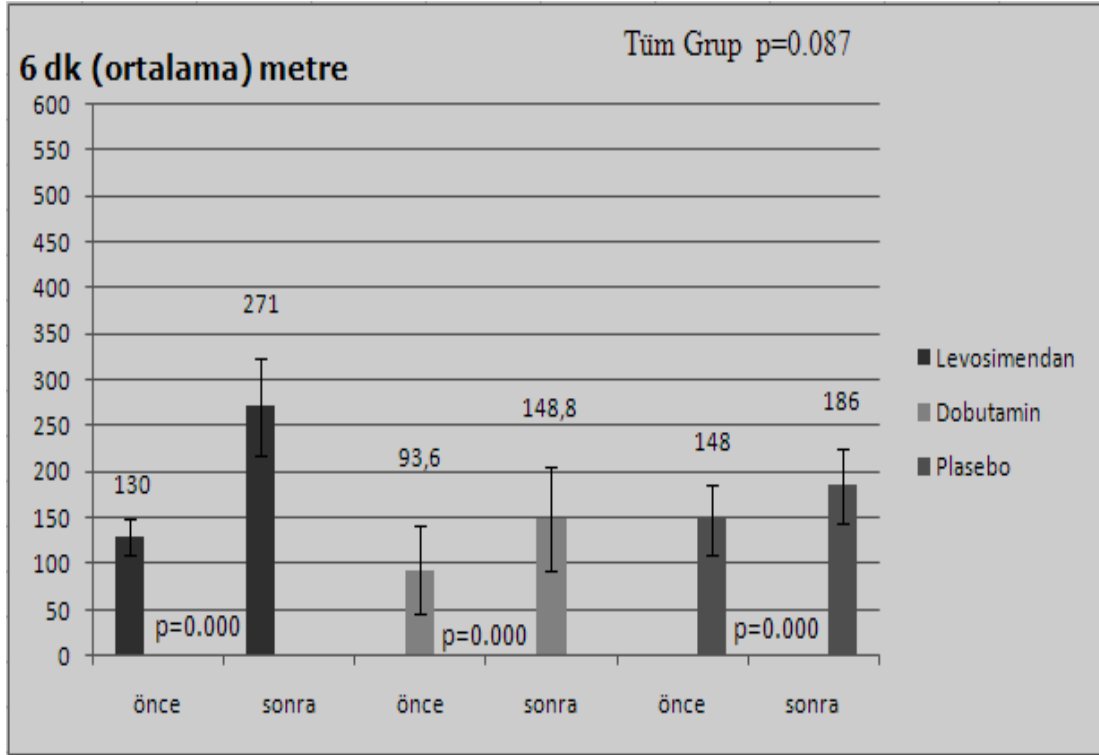
Gruplar arasında ortalama ProBNP'deki değişim yönünden istatistiksel farklılık izlenmedi (  $p = 0.426$  ) (Şekil 22).

Gruplar arasında yüksek duyarlıklı CRP seviyelerindeki ortalama değişim yönünden istatistiksel farklılık oluşmadı ( $p=0,487$ ) (Tablo 3).

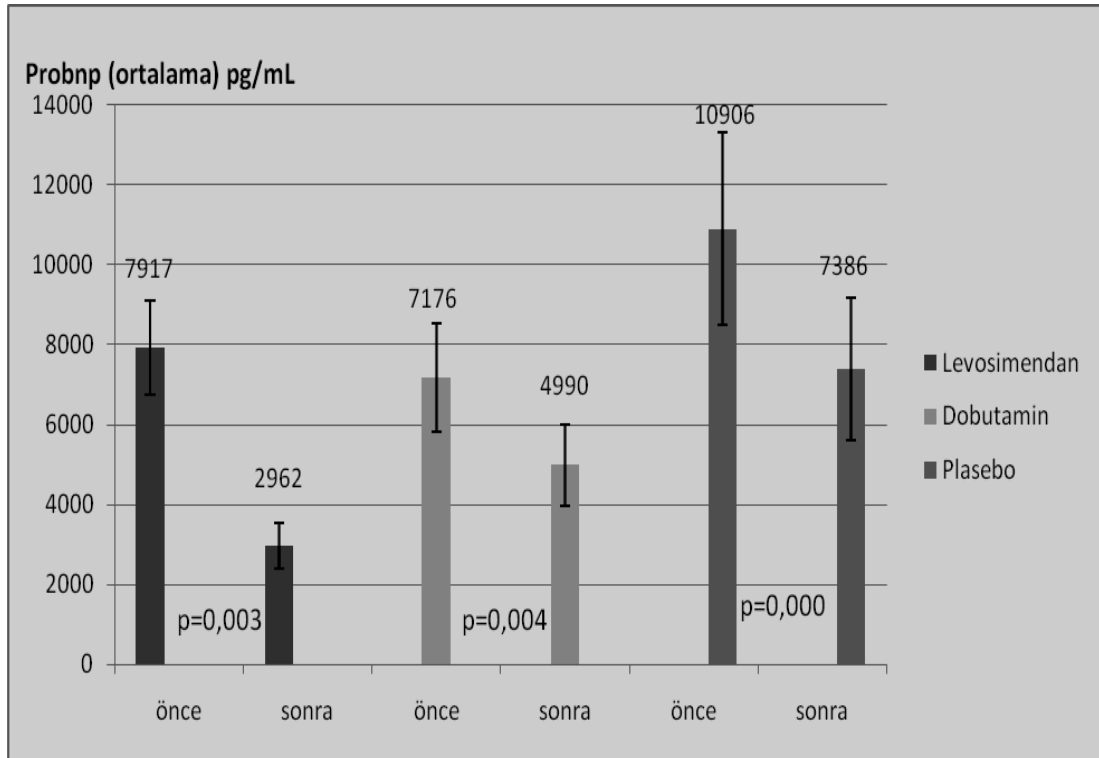
Tüm grupta TY gradientlerinde istatiksels olarak anlamlı azalma izlendi. Gruplar arasında da saptanan istatiksels fark varyans analizde levosimendan grubunun plaseboya üstünlüğüne bağılı olarak gelişti ( levosimendan  $\equiv$  dobutamin, dobutamin  $\equiv$  plasebo, levosimendan > plasebo,  $p= 0.017$ ) (Şekil 23).



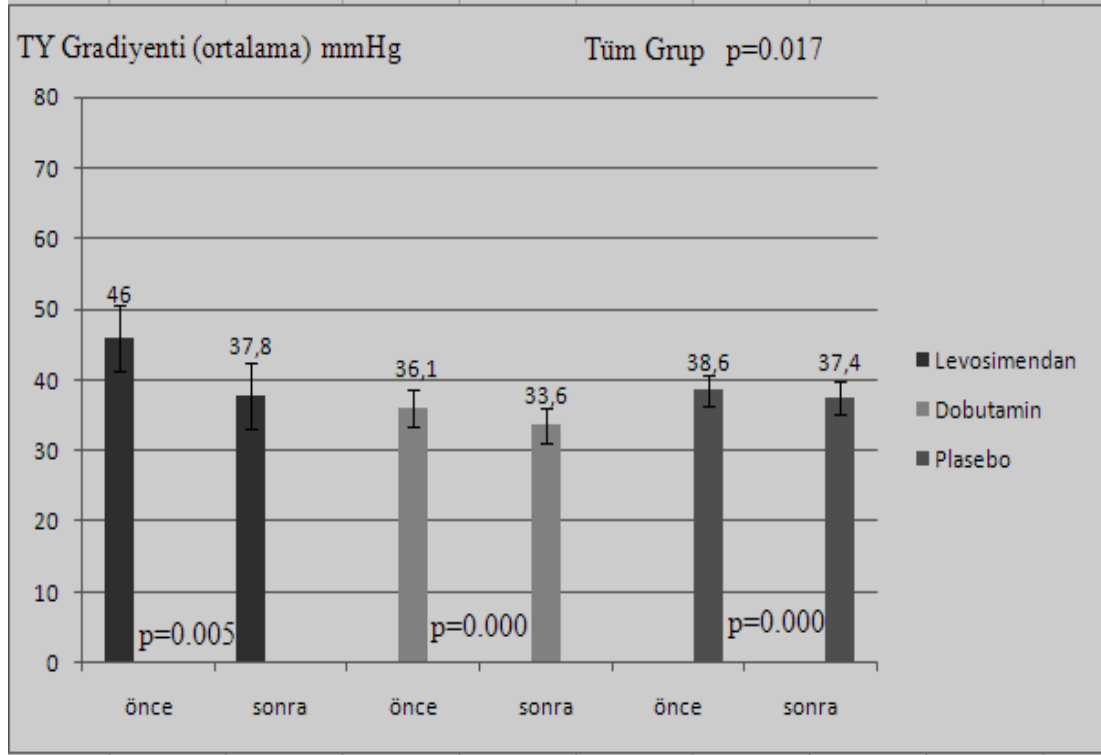
**Şekil 20.** Ejeksiyon fraksiyonlarının (EF) tedavi sonrasındaki değişikliklerine ait olgu oranları. Her grupta tedavi sonrası anlamlı EF artışları izlendi. Varyans analizde EF'deki artış levosimendan ve dobutamin gruplarında plaseboya göre anlamlı üstünlüğe ulaştı ( levosimendan  $\equiv$  dobutamin > plasebo,  $p<0.001$ ).



**Şekil 21.** Tedavi sonrası gruplar arasında 6 dk'lık yürüme mesafesine ait ortalama değerler



**Şekil 22.** Tedavi sonrası gruplar arasında ProBNP değişimlerine ait ortalama değerler



**Şekil 23.** Tedavi sonrası triküspit kaçak gradiyentlerindeki (TY Gradiyenti) değişimlere ait ortalama değerler.

Tüm gruplarda tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilen parametrelere ait ortalama değişimler ve istatistiksel ilişkileri Tablo 3 gösterilmektedir.



**Tablo 3. Tüm gruplarda tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilen parametrelere ait ortalama değişimler ve istatistiksel karşılıkları.**

ORTALAMA	LEVOSİMENDAN			DOBUTAMİN			PLASEBO			Tüm Grup (P)
	Öncesi (± s t d hata)	Sonrası (± s t d hata)	P	Öncesi (± s t d hata)	Sonrası (± s t d hata)	P	Öncesi (± s t d hata)	Sonrası (± s t d hata)	P	
ALEF, %	23.6±2,5	27.6±3,7	<u>0.000</u>	22.6±1,4	23±1,54	<u>0.001</u>	20.4±1,2	20.9±1,3	<u>0.007</u>	<u>&lt;0.001</u>
MODEF, %	23±2,3	27.5±3,4	<u>0.000</u>	23±1,5	23.4±1,5	<u>0.000</u>	21.2±1,2	21.8±1,2	<u>0.004</u>	<u>&lt;0.001</u>
6 DK, metre	130±30	271±52	<u>0.000</u>	93.6±47	148.8±57	<u>0.000</u>	148±37	186±40	<u>0.000</u>	0.087
PRO-BNP, p g/ml	7917± 1173	2962± 572	<u>0.003</u>	7176± 1360	4990± 1007	<u>0.004</u>	10906± 2421	7386± 1791	<u>0.000</u>	0.426
HSCRP, mg/l	43.3±12,7	67.4±42,9	0.465	25.4±7,7	59.4±17,5	0.345	28.7±6,4	25.9±4,9	0.465	0.487
TY GRADİYENTİ, mm H g	46±4,6	37.8±4,6	<u>0.005</u>	36.1±2,5	33.6±2,4	<u>0.000</u>	38.6±2,2	37.4±2,3	<u>0.000</u>	<u>0.017</u>
TROPONİN-I, n g/ml	0.04±0,01	0.03±0,01	0.395	0.145±0,08	0.08±0,03	0.613	0.1±0,03	0.09±0,02	0.922	0.845
CK_MB KÜTLE, n g/ml	1.8±1,03	1.08±0,41	<u>0.000</u>	2.5±0,85	2.2±0,84	0.156	1.47±0,28	0.92±0,13	<u>0.018</u>	<u>0.032</u>
MİYOGLOBİN, n g/ml	169.8±101	148.9±80	0.236	135.7±57	141.8±57	0.555	100±39	79.8±14	0.572	0.297
CK, U/L	273±194	168±105	<u>0.01</u>	101.9±20	94±23	0.216	131±33	88.5±16	0.133	0.532
CK-MB, U/L	30.6±3,7	30±2,3	0.67	38.7±5,5	34.8±4,08	0.22	43.8±6,2	42.8±7,9	0.706	0.195
HGB, g/d l	13.0±0,64	12.2±0,53	0.313	12.7±0,52	12.9±0,58	0.339	12.6±0,44	12.8±0,55	0.788	0.584
HCT, %	37.3±0,9	35.9±1,4	0.144	38.2±1,4	38.3±1,7	0.238	38.3±1,3	38.4±1,5	0.965	0.368
WBC, 1/u l	12416± 2615	10583± 2112	0.155	8780± 562	9030± 752	0.101	8742± 787	8736± 753	0.5	0.173
PLT, 1/u l	299666± 47280	323000± 43556	0.352	215400± 20216	235100± 15759	0.309	239263± 17864	219421± 14703	0.052	0.083
NA, mm ol / L	138±2,8	136.6±1,3	0.085	136.9±1,6	134.6±0,9	<u>0.024</u>	136.7±1,3	135.2±1,1	<u>0.044</u>	0.67
K, mm ol / L	4.7±0,2	4.0±0,2	0.15	4.6±0,1	4.1±0,1	<u>0.002</u>	4.62±0,1	4.68±0,1	0.659	0.107
KREA, mg/d l	1.36±0,1	1.39±0,1	0.057	1.3±0,2	1.4±0,2	<u>0.001</u>	1.22±0,05	1.27±0,05	<u>0.004</u>	0.281
BUN, mg/ d l	27±2,8	27.8±3,2	<u>0.007</u>	33.5±5,6	38±6,1	<u>0.000</u>	34.7±4,1	35.9±3,4	0.089	0.591

## 5. TARTIŞMA

Kalp yetersizliği sıklığı artan, tekrarlayıcı hastane yatışlarına neden olan ve olumsuz prognoz ile ilişkili bir sendromdur. 65 yaşın üzerinde insidansı artar (101). Kalp yetersizliği bir milyon kişi yılında 5000 hastane yatışından sorumludur ve bir yılda ortalama % 40 mortaliteye sahiptir (102) .

Akut dekompanse kalp yetersizliği tedavisinde yeni bir grup olan kalsiyum duyarlaştırıcı ajanlar, Levosimendan, Pimobendan, MCI-154, EMD-53998 ve EMD-57033'ten oluşur. Bunlardan son üçü halen deneysel aşamadır. Günümüzde klinik kullanımı en yaygın olan ilaç Levosimendan'dır. Etkisi kontraktil proteinlerin direkt aktivasyonu, çapraz köprüleşmelerin artması ve kalsiyum ile cTnC etkileşiminin artması yoluylaadır. Levosimendan tropomiyozinde kalsiyumun tetiklediği yapısal değişiklikleri stabilize ederek aktin-miyozin çapraz köprülerini güçlendirir.

Akut dekompanse kalp yetersizliğinde, İV diüretik ve nitratları da içeren yeterli medikal tedaviye rağmen ciddi semptomların devam etmesi ya da hipotansiyon, oligüri veya düşük kardiyak debinin diğer kanıtları varlığında İV pozitif inotropik tedavi verilmesi gerekebilir. Levosimendan, beta agonistler ya da fosfodiesteraz inhibitörleri gibi sık kullanılan pozitif inotropik tedavi rejimlerinin uygun hemodinamik düzelme ile semptomlarda gerileme sağlayabileceği bildirilmekteyken uzun dönem morbi - mortaliteye katkısı üzerinde tartışmalı sonuçlar bulunmaktadır (97).

FIRST (*Flolan International Randomized Survival Trial* ) çalışmasında, sınıf III-IV kalp yetersizliği olan 471 hasta dobutamin ve plasebo grubu olarak ayrılmış ve sonuçta istenmeyen olay ile altı aylık mortalite dobutamin grubunda daha yüksek bulunmuştur (65).

Benzer biçimde ADHERE (*Acute Decompensated Heart Failure National Registry*) çalışmasında, Nitroprussid ve Nesiritid alan hastalarda hastane içi mortalite pozitif inotropik tedavi alan gruptan daha düşük bulunmuştur (66).

203 kalp yetersizlikli hastanın (NYHA sınıf III-IV, LVEF < % 35) incelendiği LİDO çalışmasında (*Levosimendan Infusion versus Dobutamine in severe low Output heart failure*) Levosimendan (n = 103) 10 dakikada 24 µg/kg yüklemeyi takiben 0,1 µg/kg/dk infüzyon dozunda uygulanmış ve ikinci saatte hedeflenen hemodinamik yanıt alınamayan hastalarda infüzyon dozu iki katına çıkarılmıştır. 100

hastaya dobutamin infüzyonu verilmiştir (5-10 µg/kg/dk, 24 saat). 24 saatlik tedavi sonrasında olumlu hemodinamik yanıt alınan hasta sayısı levosimendan grubunda anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur (%28 ve %15, p= 0.022). Tedavi sonrası olumlu etkiler devam etmiştir. Ayrıca mortalite oranı otuz gün sonunda levosimendan grubunda daha düşük saptanmıştır (p=0.045) (103) .

Post – MI kalp yetersizliği gelişen hastaların değerlendirildiği RUSLAN çalışmasında (*Randomized Study on Safety and Effectiveness of Levosimendan in Patients with Left Ventricular Failure due to an Acute Myocardial Infarction*) farklı rejimlerde uygulanan levosimendan ile plaseboya göre birincil son noktada (hipotansiyon ve iskemik göstergeler) anlamlı istatistiksel fark oluşmamıştır. 14. günde mortalite daha düşük olup 6. ayda bu fark kaybolmuştur (86).

CASINO Çalışması (*Calcium Sensitizer or Inotrope or None in Low-Output Heart Failure*), LVEF <%35 olan, dekompanse kalp yetersizlikli 299 hastanın levosimendan, dobutamin ve plasebo olarak karşılaştırıldığı ilk çalışma olup primer sonlanım noktasında, levosimendanın dobutamin ve diğer standart tedaviye göre mortaliteyi istatistiksel olarak anlamlı olarak azalttığı gösterildi ve çalışma erken sonlandırıldı ( p = 0.03) (104) .

Dobutaminle levosimendanın karşılaştırıldığı geniş ölçekli randomize bir çalışma olan SURVIVE Çalışması (*Survival of Patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support*) ile ilk günlerde levosimendan lehine mortalite yararı 180 günde ortadan kalkmıştır (p= 0.401). Çalışma sonunda istirahatte dispne bulunan ya da bulunmayan hasta oranları benzerdi. BNP düzeyleri levosimendan kolunda daha düşük saptanmıştır. Diğer gruba göre en sık bildirilen yan etki ise Paroksizmal AF ve kalp yetersizliğinde kötüleşmedir (hipotansiyon ve VT benzer sıklıkta görülmüştür) (97).

Tutarlı olmayan bu sonuçlar karşısında pozitif inotropiklerin morbi-mortalitedeki olumsuz olabilecek etkilerine ait birkaç mekanizma öne sürülmüştür ve bu mekanizmalar multifaktöriyel biçimde hareket etmektedir. Birçok çalışmada en çok sorumlu patofizyolojik süreçler, iskemik hasar mekanizmaları olarak belirtilmiştir. Buna göre İV inotropik tedaviyle miyokardın önemli adrenerjik uyarılara maruz kalması, intramiyositer kalsiyum konsantrasyonundaki artış, hiberne alanlardaki ve özellikle kritik iskemiye sahip kardiyak miyositlerde hasarı

tetikleyebilir. Bununla birlikte bu metabolik ve hemodinamik değişiklikler, sürmekte olan koroner iskemi olmaksızın da kardiyomiyopatik miyokarda programlı hücre ölümü yoluyla hasar yaratmaktadır (46).

Son veriler cTnT ve cTnI'nın akut dekompanse kalp yetersizliğinde yüksek riskli alt grupları belirlemede hassas iskemik göstergeler olduğuna işaret etmektedir. Yapılan çalışmalar ciddi LV Disfonksiyonu ile başvuran hastalarda kardiyak troponin seviyelerinin, hastalığın seyri ile ilgili önemli tahminlerde bulunacağına işaret etmektedir. Buna göre semptomlara ait fonksiyonel sınıf ve LV Disfonksiyonu arttıkça troponin değerleri artmaktadır (105). Troponin yüksekliği bu hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalitede bağımsız prediktör olarak bulunmuştur. Kötü hemodinamik bulgular ve artmış BNP seviyeleri ile koreledirler. Eşzamanlı koroner iskemi bulunabilirse de, hastaların çoğunluğunda kalp yetersizliği sürecindeki kardiyak troponin düzeyi yüksekliği koroner iskemiden bağımsızdır. Kardiyak troponin düzeyinin kalp yetersizliğinde prognozu belirleyebilmesinin anlaşılmasından sonra bu grup hastaların daha agresif tedavilerden yarar görebileceği düşünülmektedir (106- 107).

AMI için belirlenmiş enzim üst limitleri aşılmaksızın başvuru esnasındaki nonspesifik troponin artışları sürmekte olan miyosit dejenerasyonunu göstermektedir. Diğer birçok enzimin sensitivitesi ise çoğunlukla düşük kalmaktadır.

Kleiman ve ark. (108) normal seviyede kütle CK-MB saptanan % 31 hastada yükselmiş cTnT değerleri bildirmişlerdir. Başlangıçtaki miyosit dejenerasyonunun varlığını değerlendirmede sensitivitesi yüksek sayılan kütle CK-MB ölçümlerinin seri olması halinde bile, miyokardiyal hasar için tanısal yeterlilik sınırlı görülmektedir.

Sonuç olarak yüksek düzeylerinin tersine düşük düzeylerde miyokardiyal hasar için troponinler ile kütle CK-MB'nin korelasyonu zayıftır (109). Aynı zamanda düşük düzeylerdeki troponin yükseklikleri, belirgin yükseklikteki kütle CK-MB'den daha sensitiv ve spesifiktir. Non-Kardiyak hastalık tablolarında da troponin ölçümlerinin saptanamayan kütle CK-MB değerleri nedeni ile risk katmanlandırılması ve sürvi değerlendirilmesi yönünden üstünlükleri bildirilmiştir. (110).

Çalışmamızda başvuruda tüm olgularda cTnI yüksekliği oranı % 32 olarak bulunmuştur (% 10 CV hesaplanarak 0.07 ng/ml değeri üst limit olarak belirlendi). Normal popülasyonlara ait önceki çalışmalar dikkate alındığında belirgin bir artış söz konusudur; çünkü normal popülasyonlardaki troponin değerleri % 1'in altında saptanmıştır (41).

Kütle CK-MB ölçümlerinde ise tüm grupta başvurudaki yükseklik oranı % 7 olup, sonuçta benzer olgu gruplarındaki miyokardiyal hasar daha az tespit edilebilmiştir. Tedavi sonralarına bakıldığında levosimendan, dobutamin ve plasebo gruplarında cTnI'nın artış gösterdiği olgu oranları sırasıyla; %33, %41, %36 (gruplar arası p= 0,687) iken, kütle CK-MB'de bu oranlar sırasıyla; %14, %29 ve %23 ( gruplar arası p= 0,291) bulundu. Fakat cTnI ve kütle CK-MB seviyeleri için tedavi sonrası ortalama değişimler azalma eğilimindeydi. Bu sonuçlar eşliğinde aşikar iskemik klinik özellikler bulunmayan bu olgulardaki mevcut enzim değişiklikleri, tedavinin sürmekte olan iskemiye ne derecede etki ettiğini net göstermese de çoğu olguda olumsuz olmadığını düşündürebilir. Çalışmamız akut dekompanse kalp yetersizlikli olgularda kütle CK-MB, total CK, miyogloblin ve CK-MB'nin pozitif inotropik tedaviler arasında karşılaştırmalı olarak incelendiği ilk çalışma konumundadır.

Miyokardiyal hasar tespitinde miyogloblin kullanımının birçok sınırlılığı vardır. Bunlar arasında, hasar sonrası miyogloblinin hızlı salınımı ve metabolizmasına bağlı olarak dalgalı seyir göstermesi; dolayısıyla hızlı artış ve azalmalar ve miyogloblinin kardiyak özgüllüğünün düşük olması söylenebilir. Ayrıca yüksek duyarlılıklı troponin ölçüm cihazları ile miyogloblinin yükselmesinden önce troponinlerin tespit edilebildiği bildirilmektedir (111).

Miyogloblinin ST segment elevasyonlu MI sonrası reperfüzyon tahminindeki sınırlı değerinin aksine kronik kalp yetersizliğinde görülebilen patent koroner arterlere rağmen 'sürmekte olan iskemi' durumlarında klinik durumu tam yansıtamadığı düşünülmektedir (112- 113). Çalışmamızda başvuruda miyogloblin üst sınırını aşan olgu oranları %17 olarak saptandı. Fakat tedavi sonrası ortalama % 43 olguda miyogloblin artışı izlendi. Buna rağmen ortalama enzim değişiklikleri tüm gruplarda azalma eğilimindeydi. Yukarıda belirtildiği gibi bu sonuçlar, tedavinin iskemik süreçleri çoğu olguda olumsuz etkilemediğini düşündürmektedir. Benzer

sonuçlar total CK ve CK-MB'de görülmektedir. Gruplar arasında ise herhangi bir istatistiksel fark görülmemektedir.

Başvuru sırasında total CK ve CK-MB yüksekliği ( $>$  NÜS), sırasıyla % 8 ve % 42 oranında saptandı. Çoğu olguda CK-MB, NÜS'ün yaklaşık iki katı kadar artış göstermekteydi. Bu olguların çoğunda ise CK-MB total CK'nın % 20'sinden fazla olarak izlendi. CK-MB dimerik bir enzim olup M ve B subünitelerinden oluşur. Değişik dokulardan farklı oranlarda salınan üç izoformu BB, MB, and MM'dir. CK-MB/ total CK arasındaki oranın yaklaşık % 5 ila 20 olmasının miyokardiyal hasar için daha hassas olabileceği, fakat %20'nin üzerindeki artışların izoenzim CK-BB ile ilişkili durumlarda (karaciğer hastalıkları, malignite veya nörolojik hastalıklar gibi) veya makro-CK kökenli yükselmeden kaynaklanabileceği bildirilmektedir (114). (Makro CK yaşlı insanlarda çoğunlukla da kadınlarda CK-BB ile IgG arasında oluşan immün kompleks hastalığıdır ve yalancı CK-MB pozitifliğine neden olabilir). Total CK'nın yükselebildiği birçok klinik durum daha bulunmaktadır (115). Bu durumda olgularımızın çoğundaki CK-MB yüksekliğinin, miyokardiyal hasar ile direkt ilişkili olmayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Birçok çalışmada pozitif inotropik tedavi rejimleri; stroke volüm, Pulmoner Kapiller Kama Basıncı (PCWP), PAB, CI ve EF gibi parametreleri içeren hemodinamik göstergeler bakımından levosimendan ile karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak plasebo, dobutamin ya da PDE inhibitörlerine göre levosimendan ile anlamlı derecede daha yüksek oranda olumlu hemodinamik yanıtlar izlenmiştir (3) (116).

Bulgularımız TY gradiyentinin üç grup arasında levosimendanda daha belirgin azalmasına bağlı olarak ya da LVEF'de en yüksek artışın görülmesi bakımından önceki çalışmalar ile paralellik göstermektedir.

Altı dakikalık yürüme mesafesi de levosimendan grubunda daha fazla artma eğilimindeydi ancak istatistiksel üstünlük görülmedi. Semptomların pozitif inotropik tedavi alan olgularda plaseboya göre daha fazla düzelmesi, çalışma dizaynından da anlaşılabilir. Çünkü pozitif inotropik tedavi alan olgularda semptomların tamamen düzelmemesinden dolayı tekrar pozitif inotropik tedavi verilen ya da bir başka tedavi rejimine geçilen olgu olmamıştı.

İleri kalp yetersizliğinde nörohumoral ve inflamatuvar yanıtlar ile hemodinamik değişikliklerin neden olduğu ventriküler *re-modeling* kalp

yetersizliğinin ilerlemesine neden olmaktadır. Akut dekompanse kalp yetersizliğinde BNP seviyeleri kompensatuvar biçimde artarak yetersizliğin Őiddetini yansıtabilir ve sürvi belirleyici özelliği bulunmaktadır (119). Optimal tedaviye rağmen yüksek BNP ve İnterlökin düzeylerinin morbi-mortalite için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (118) . Pozitif inotropik tedavilerin ventriküler duvar gerilimi ile ön ve ardyükü azaltarak, sistolik ve diyastolik fonksiyonları ve renal perfüzyonu düzelterek BNP düzeylerini düşürdüğu bildirilmiştir (117). Önceki çalışmaların sonuçlarına paralel biçimde olgularımızda tedavi sonrasında, levosimendan grubunda daha belirgin fakat gruplar arasında istatiksels farklılık oluşmadan anlamlı düzeyde Pro-BNP azalması görüldü (120).

Pozitif inotropik tedavilerin biyokimyasal değerler üzerine etkileri çoğunlukla belirgin değildir. Birçok çalışmada tedavi sonrası anlamlı değişiklikler izlenmemektedir (121). Bir çalışmada hipokalemi oranı levosimendan grubunda dobutamin grubuna göre daha fazla izlenmiştir (97). Olgularımız bu yönüyle değerlendirildiğinde önemli elektrolit değerşiklikleri ya da diğer belirteçlere ait istatiksels anlamlılığa ulaşan değerşiklikler görülmedi.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Akut dekompanse kalp yetersizliği'nde mevcut semptomlar, konvansiyonel medikal tedavilerle beraber İV vazodilatatör ve/veya diüretik kullanımı ile kontrol edilemezse pozitif inotropik tedavilerin kullanımı düşünülmelidir. Olgu grupları semptomlar yönünden değerlendirildiğinde pozitif inotropik tedavi alanlarda semptomlarda rahatlama daha belirgin olmaktadır.
2. Pozitif inotropik tedavi alan olgularda hemodinamik ve fonksiyonel göstergeler Plasebo koluna göre düzelmede daha fazla artış eğiliminde olmaktadır. Levosimendan grubu dobutamine göre daha belirgin hemodinamik ve fonksiyonel düzelme sağlamaktadır. Buna rağmen aralarında istatistiksel anlamlılığa varan farklılık saptanmadı.
3. Hospitalizasyon sırasında kardiyak troponinlerin seviyeleri arttıkça, kalp yetersizlikli olgularda LV Disfonksiyonu'nun ciddiyetine işaret eden yüksek riskli alt gruplar belirlenebilir. Bu olgular diğer hemodinamik ve klinik özelliklerle beraber değerlendirilip daha agresiv mortalite düzeltici tedavi seçeneklerinin optimize edilmesine aday olabilirler.
4. Kalp yetersizlikli olgularda kardiyak troponinler miyokardiyal iskemik göstergeler içerisinde, sürmekte olan iskemiye belirlemede en sensitiv ve spesifik belirteçtir. Sensitivitesi yüksek diğer bir belirteç olan kütle CK-MB başta olmak üzere diğerlerinin, düşük düzeyde miyokardiyal hasarı yansıtan sürmekte olan iskemi durumlarında kardiyak troponinlerle korelasyonu zayıftır. Bu yüzden bu olgularda değerlendirilmeleri sürmekte olan iskeminin belirlenmesinde yanlış negatif sonuçlara yol açabilir.
5. Pozitif inotropik tedavi modellerinin, miyokardiyal performans düzeylerini, olumlu hemodinamik, fonksiyonel ve hormonal değişimler nedeniyle arttırdığını, fakat aynı zamanda miyokardiyal hasar belirteçlerindeki incelemelere dayanarak pozitif inotropik tedavilerin akut dönem için çoğu olguda zararsız ve emniyetli olduğunu düşünmekteyiz. (Olgularımızın yaklaşık ortalama % 80'i İskemik KMP olmasına rağmen). Bu yönlerden Levosimendan ile Dobutamin arasında kararlı bir üstünlük farkı gözlenmedi.



6. Akut dekompanse kalp yetersizlikli olgularda pozitif inotropik tedavilerin biyokimyasal parametreler ve kan sayımlarına karşı belirgin olumsuz etkileri görünmemektedir.
7. Akut dekompanse kalp yetersizliği sıklığı artmakta olan ve gerek ilaçlı gerekse diğer yeni tedavi modalitelerinin hızla eklendiği, geniş bir hasta popülasyonunu temsil eden bir sağlık problemidir. Akut dönemde en önemli tedavi yöntemleri sayılan İV vazodilatatör ve pozitif inotropik tedavilere ait tüm çalışmalar karşılaştırıldığında, şu an için sonuçlara ait kararlı ipuçları sağlanmış sayılmamaktadır. Çalışmamız mortalite çalışması olmadığından, aritmojenik sonuçları göz ardı ettiğinden, daha kapsamlı hemodinamik, fonksiyonel ve ekokardiyografik verileri sunmadığından ve en önemlisi tek tek olgu temelinde kalp yetersizliğinin karmaşık doğasının etkileyebileceği durumları tam olarak irdelemediğinden ötürü sınırlılık taşımaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, Grobbee DE. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J.* 1997; 18(2): 208-25.
2. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 22(4- suppl A): 6-13.
3. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, Greenberg BH, Haeusslein E, Hare J, Hutchins S, Leier CV, LeJemtel TH, Loh E, Nicklas J, Ogilby D, Singh BN, Smith W. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study Investigators. *Circulation.* 2000; 102(18): 2222-7.
4. Singh BN, Lilleberg J, Sandell EP, Ylönen V, Lehtonen L, Toivonen L. Effects of levosimendan on cardiac arrhythmias: electrophysiologic and ambulatory electrocardiographic findings in Phase II and Phase III clinical studies in cardiac failure. *Am J Cardiol.* 1999; 83(12): 16-20.
5. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Suresh V, Sutton GC. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J.* 1999; 20(6): 421-8.
6. Komamura K, Shannon RP, Ihara T, Shen YT, Mirsky I, Bishop SP, Vatner SF. Exhaustion of Frank-Starling mechanism in conscious dogs with heart failure. *Am J Physiol.* 1993; 265(4 pt 2): 1119-31.
7. Houser SR, Margulies KB. Is depressed myocyte contractility centrally involved in heart failure? *Circ Res.* 2003; 92(4): 350-8.
8. Layland J, Solaro RJ, Shah AM. Regulation of cardiac contractile function by troponin I phosphorylation. *Cardiovasc Res.* 2005; 66(1): 12-21.
9. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, Baughman KL, Kasper EK. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2000; 342(15): 1077-84.
10. Banerjee P, Banerjee T, Khand A, Clark AL, Cleland JG. Diastolic heart failure: neglected or misdiagnosed? *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39(1): 138-41.

11. Caruana L, Petrie MC, Davie AP, McMurray JJ. Do patients with suspected heart failure and preserved left ventricular systolic function suffer from "diastolic heart failure" or from misdiagnosis? A prospective descriptive study. *BMJ*. 2000; 321(7255): 215-8.
12. Ross JJ, Braunwald E. Control of cardiac performance. In: *Handbook of Physiology*. vol 1, The Heart. Williams & Wilkins: Baltimore; 1980. 533.
13. Jessup M, Brozena S. Heart Failure. *N Engl J Med*. 2003; 348(20): 2007-18.
14. Marston SB, de Tombe PP. Troponin phosphorylation and myofilament  $Ca^{2+}$  sensitivity in heart failure: Increased or decreased? *J Mol Cell Cardiol*. 2008; 45(5): 603-7.
15. Mirza M, Marston S, Willott R, Ashley C, Mogensen J, McKenna W, Robinson P, Redwood C, Watkins H. Dilated cardiomyopathy mutations in three thin filament regulatory proteins result in a common functional phenotype. *J Biol Chem*. 2005; 280(31): 28498-506.
16. Opie LH. Heart failure: Neurohumoral responses. In: Opie LH. *Heart Physiology. From cell to circulation*. 4 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins;2004. 485-522.
17. Francis GS, Goldsmith SR, Levine TB, Olivari MT, Cohn JN. The neurohumoral axis in congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1984; 101(3): 370-7.
18. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35(3): 569-82.
19. Dorn GW, Robbins J, Sugden PH. Phenotyping hypertrophy: eschew obfuscation. *Circ Res*. 2003; 92(11): 1171-5.
20. Brilla CG. Aldosterone and myocardial fibrosis in heart failure. *Herz*. 2000; 25(3): 299-306.
21. Atlas SA. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm*. 2007; 13( 8 Suppl B): 9-20.

22. MacCarthy PA, Grocott-Mason R, Prendergast BD, Shah AM. Contrasting Inotropic Effects of Endogenous Endothelin in the Normal and Failing Human Heart: Studies With an Intracoronary ET(A) Receptor Antagonist. *Circulation*. 2000; 101(2): 142-7.
23. Aronson D, Burger AJ. Neurohumoral activation and ventricular arrhythmias in patients with decompensated congestive heart failure: role of endothelin. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003; 26(3): 703-10.
24. Rich S, McLaughlin VV. Endothelin receptor blockers in cardiovascular disease. *Circulation*. 2003; 108(18): 2184-90.
25. Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Doughty RN, Espiner EA. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997; 47(3): 287-96.
26. Elsner D, Muntze A, Kromer EP, Riegger GA. Effectiveness of endopeptidase inhibition (candoxitril) in congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1992; 70(4): 494-8.
27. Maisel A. B-type natriuretic peptide levels: diagnostic and prognostic in congestive heart failure: what's next? *Circulation*. 2002; 105(20): 2328-31.
28. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: Impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40(5): 976-82.
29. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(15): 1-90.
30. Davie AP, Francis CM, Love MP, Caruana L, Starkey IR, Shaw TR, Sutherland GR, McMurray JJ. Value of the ECG in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *BMJ*. 1996; 312(7025): 222.

31. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ . A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med.* 2002; 113(5): 359-64.
32. Buch KP, Morehead RS. Multiple left-sided vanishing tumors. *Chest.* 2000; 118(5): 1486-9.
33. Douglas PS, Khandheria B, Stainback RF, Weissman NJ, Brindis RG, Patel MR, Khandheria B, Alpert JS, Fitzgerald D, Heidenreich P, Martin ET, Messer JV, Miller AB, Picard MH, Raggi P, Reed KD, Rumsfeld JS, Steimle AE, Tonkovic R, Vijayaraghavan K, Weissman NJ, Yeon SB, Brindis RG, Douglas PS, Hendel RC, Patel MR, Peterson E, Wolk MJ, Allen JM. ACCF/ASE/ACEP/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2007 appropriateness criteria for transthoracic and transesophageal echocardiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American Society of Echocardiography, American College of Emergency Physicians, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance endorsed by the American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50(2): 187-204.
34. Lee CH, Hsieh MJ, Chu CM, Chen CC, Hsieh IC, Hung KC, Wen MS, Lin FC, Wu D. Prognostic significance of diastolic dysfunction by tissue Doppler imaging in patients with chronic heart failure. *Am J Med Sci.* 2009; 337(6): 415-20.
35. Donnelly R, Millar-Craig MW. Cardiac troponins: It upgrade for the heart. *Lancet.* 1998; 351(9102): 537-9.
36. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, Fischer GA, Fung AY, Thompson C, Wybenga D, Braunwald E. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 1996; 335(18): 1342-9.
37. Apple FS, Wu AH, Mair J, Ravkilde J, Panteghini M, Tate J, Pagani F, Christenson RH, Mockel M, Danne O, Jaffe AS. Committee on

Standardization of Markers of Cardiac Damage of the IFCC. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clin Chem.* 2005; 51(5): 810-24.

38. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. For the FRISC Study Group. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2000; 343(16): 1139 -47.
39. James S, Flodin M, Johnston N, Lindahl B, Venge P. The antibody configurations of cardiac troponin I assays may determine their clinical performance. *Clin Chem.* 2006; 52(5): 832-7.
40. Ralli S, Horwich TB, Fonarow GC. Relationship between anemia, cardiac troponin I, and B-type natriuretic peptide levels and mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J.* 2005; 150(6): 1220-7.
41. Wallace TW, Abdullah SM, Drazner MH, Das SR, Khera A, McGuire DK, Wians F, Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA. Prevalence and determinants of troponin T elevation in the general population. *Circulation.* 2006; 113(16): 1958 -65.
42. La Vecchia L, Mezzena G, Ometto R, Finocchi G, Bedogni F, Soffiati G, Vincenzi M. Detectable serum troponin I in patients with heart failure of nonmyocardial ischemic origin. *Am J Cardiol.* 1997; 80(1): 88-90.
43. Missov E, Calzolari C, Pau B. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation.* 1997; 96(9): 2953-58.
44. Tsutamoto T, Kawahara C, Nishiyama K, Yamaji M, Fujii M, Yamamoto T, Horie M. Prognostic role of highly sensitive cardiac troponin I in patients with systolic heart failure. *Am Heart J.* 2010; 159(1): 63-7.
45. Ishii J, Nomura M, Nakamura Y, Naruse H, Mori Y, Ishikawa T, Ando T, Kurokawa H, Kondo T, Nagamura Y, Ezaki K, Hishida H Risk stratification using a combination of cardiac troponin T and brain natriuretic peptide in patients hospitalized for worsening chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2002; 89(6): 691-5.
46. Sato Y, Yamada T, Taniguchi R, Nagai K, Makiyama T, Okada H, Kataoka K, Ito H, Matsumori A, Sasayama S, Takatsu Y. Persistently Increased Serum

Concentrations of Cardiac Troponin T in Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy Are Predictive of Adverse Outcomes. *Circulation*. 2001; 103(3): 369-74.

47. Perna ER, Macín SM, Cimbaro Canella JP, Alvarenga PM, Pantich RE, Ríos NG, Cialzeta JR, Farías EF, Badaracco JR, Brizuela M, Jantus E, Missov ED. High levels of troponin T are associated with ventricular remodeling and adverse in-hospital outcome in heart failure. *Med Sci Monit*. 2004; 10(3): 90-5.
48. Nishio Y, Sato Y, Taniguchi R, Shizuta S, Doi T, Morimoto T, Kimura T, Kita T. Cardiac troponin T vs other biochemical markers in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 2007; 71(5): 631-5.
49. Gheorghiade M, Gattis Stough W, Adams KF Jr, Jaffe AS, Hasselblad V, O'Connor CM. The pilot randomized study of Nesiritide Versus Dobutamine in heart failure (PRESERVD-HF). *Am J Cardiol*. 2005; 96(6): 18-25.
50. Setsuta K, Seino Y, Ogawa T, Arao M, Miyatake Y, Takano T. Use of cytosolic and myofibril markers in the detection of ongoing myocardial damage in patients with chronic heart failure. *Am J Med*. 2002; 113(9): 717-22.
51. Latini R, Masson S, Anand IS, Missov E, Carlson M, Vago T, Angelici L, Barlera S, Parrinello G, Maggioni AP, Tognoni G, Cohn JN .Prognostic Value of Very Low Plasma Concentrations of Troponin T in Patients With Stable Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2007; 116(11): 1242-9.
52. Demers C, McKelvie RS, Negassa A, Yusuf S. RESOLVD Pilot Study Investigators. Reliability, validity, and responsiveness of the six-minute walk test in patients with heart failure. *Am Heart J*. 2001; 142(4): 698-703.
53. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Tendera M, Auricchio A, Bax J, Böhm M, Corrà U, della Bella P, Elliott PM, Follath F, Gheorghiade M, Hasin Y,

- Hernborg A, Jaarsma T, Komajda M, Kornowski R, Piepoli M, Prendergast B, Tavazzi L, Vachiery JL, Verheugt FW, Zamorano JL, Zannad F. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). 2008 *Eur J Heart Fail.* 2008; 10(10): 933-89.
54. Heart Failure Society Of America. Evaluation and management of patients with acute decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2006; 12(1): 86-103.
  55. Søgaard P, Nøgaard A, Gøtzsche CO, Ravkilde J, Thygesen K. Therapeutic effects of captopril on ischemia and dysfunction of the left ventricle after Q-wave and non-Q wave myocardial infarction. *Am Heart J.* 1994; 127(1): 1-7.
  56. Sharpe N, Smith H, Murphy J, Greaves S, Hart H, Gamble G. Early prevention of left ventricular dysfunction after myocardial infarction with angiotensin-converting-enzyme inhibition. *Lancet.* 1991; 337(8746): 872-6.
  57. MERIT-HT Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999; 353(9169): 2001-7.
  58. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999; 353(9146): 9-13.
  59. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001; 344(22): 1651-8.
  60. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Böhm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J.* 2005; 26(3): 215-25.



61. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999; 341(10): 709-17.
62. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003; 348(14): 1309-21.
63. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med.* 1997;336(8):525-33.
64. Cabrera-Vera TM, Vanhauwe J, Thomas TO, Medkova M, Preininger A, Mazzoni MR, Hamm HE. Insights into G protein structure, function, and regulation. *Endocr Rev.* 2003; 24(6): 765-81.
65. O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF, Adams KF Jr, McNulty SE, Grossman SH, McKenna WJ, Zannad F, Swedberg K, Gheorghiade M, Califf RM. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J.* 1999; 138(1 pt 1): 78-86.
66. Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, Costanzo MR, Berkowitz RL, LeJemtel TH, Cheng ML, Wynne J. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46(1): 57-64.
67. Metra M, Missale C, Spano RF, Cas LD. Dopaminergic drugs in congestive heart failure: hemodynamic and neuroendocrine responses to ibopamine, dopamine and dihydroergotoxine. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1995; 25(5): 732-40.
68. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, Leimberger JD, Cuffe MS, Califf RM, Gheorghiade M, O'Connor CM. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41(6): 997-1003.

69. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM, Hendrix GH, Bommer WJ, Elkayam U, Kukin ML. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med.* 1991; 325(21): 1468-75.
70. Solaro RJ, Gambassi G, Warshaw DM, Keller MR, Spurgeon HA, Beier N, Lakatta EG. Stereoselective actions of thiadiazinones on canine cardiac myocytes and myofilaments. *Circ Res.* 1993;73(6): 981-90.
71. Pan BS, Johnson RG Jr. Interaction of cardiotonic thiadiazinone derivatives with cardiac troponin C. *J Biol Chem.* 1996; 271(2): 817-23.
72. Kass DA, Solaro RJ. Mechanisms and Use of Calcium-Sensitizing Agents in the Failing Heart. *Circulation.* 2006; 113(2): 305-15.
73. Husedzinovic I, Husedzinovic S, Milanovic R. Levosimendan in acute heart failure. *Signa Vitae.* 2009; 3(suppl 1): 13-6
74. Hassenfuss G, Holubarsch C, Heiss JW, Ratter B, Just HJ. Influence of the calcium-sensitizer UDCG-115 on hemodynamics and myocardial energetics in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Comparison with nitroprusside. Just HJ (Ed). *Inotropic Stimulation and Myocardial Energetics.* New York, Springer-Verlag;1989: p:225.
75. Katz SD, Kubo SH, Jessup M, Brozena S, Troha JM, Wahl J, Cohn JN, Sonnenblick EH, LeJemtel TH. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan, a new cardiotonic and vasodilator agent, in patients with severe congestive heart failure. *Am Heart J.* 1992; 123(1): 95-103.
76. Kubo SH, Gollub S, Bourge R, Rahko P, Cobb F, Jessup M, Brozena S, Brodsky M, Kirlin P, Shanes J. Beneficial effects of pimobendan on exercise tolerance and quality of life in patients with heart failure. Results of a multicenter trial. *Circulation.* 1992; 85(3): 942-9.
77. Haikala H, Levijoki J, Linden IB. Troponin C- mediated calcium sensitization by levosimendan accelerates the proportional development of isometric tension. *J Mol Cell Cardiol.* 1995; 27(10): 2155-65.

78. Sorsa T, Pollesello P, Solaro RJ. The contractile apparatus as a target for drugs against heart failure: interaction of levosimendan, a calcium sensitiser, with cardiac troponin C. *Mol Cell Biochem.* 2004; 266(1-2): 87-107.
79. 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(20): 2141-7.
80. Greenberg B, Borghi C, Perrone S. Pharmacotherapeutic approaches for decompensated heart failure: a role for the calcium sensitiser, levosimendan? *Eur J Heart Fail.* 2003; 5(1): 13-21.
81. Givertz MM; Andreou C; Conrad CH; Colucci WS. Direct myocardial effects of levosimendan in humans with left ventricular dysfunction: alteration of force-frequency and relaxation-frequency relationships. *Circulation* 2007; 115(10): 1218-24.
82. Çavuşoğlu Y. The use of levosimendan in comparison and in combination with dobutamine in the treatment of decompensated heart failure. *Expert Opin Pharmacother.* 2007; 8(5): 665-77
83. Edes I, Kiss E, Kitada Y, Powers FM, Papp JG, Kranias EG, Solaro RJ. Effects of Levosimendan, a cardiotonic agent targeted to troponin C, on cardiac function and on phosphorylation and Ca<sup>2+</sup> sensitivity of cardiac myofibrils and sarcoplasmic reticulum in guinea pig heart. *Circ Res.* 1995; 77(1): 107-13.
84. Lilleberg J, Sundberg S, Häyhä M, Akkila J, Nieminen MS Haemodynamic dose-efficacy of levosimendan in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994; 47(3): 267-74.
85. Pöder P, Eha J, Sundberg S, Antila S, Heinpalu M, Loogna I, Planken Ü, Rantanen S, Lehtonen L. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral levosimendan and its metabolites in patients with severe congestive heart failure: A dosing interval study. *J Clin Pharmacol.* 2004; 44(10): 1143-50.
86. Moiseyev VS, Pöder P, Andrejevs N, Ruda MY, Golikov AP, Lazebnik LB, Kobalava ZD, Lehtonen LA, Laine T, Nieminen MS, Lie KI; 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(18): 1422-32.
87. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, Kleber FX, Lehtonen LA, Mitrovic V, Nyquist O, Remme WJ. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36(6): 1903-12.
  88. Sundberg S, Lehtonen L: Haemodynamic interactions between the novel calcium sensitizer levosimendan and isosorbide-5-mononitrate in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000; 55(11-12): 793-9.
  89. Toivonen L, Viitasalo M, Sundberg S, Akkila J, Lehtonen L. Electrophysiologic effects of a calcium sensitizer inotrope levosimendan administered intravenously in patients with normal cardiac function. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2000; 35(4): 664-9.
  90. Kivikko M, Antila S, Eha J, Lehtonen L, Pentikäinen PJ. Pharmacodynamics and safety of a new calcium sensitizer, levosimendan, and its metabolites during an extended infusion in patients with severe heart failure. *J Clin Pharmacol.* 2002; 42(1): 43-51.
  91. Kivikko M, Antila S, Eha J, Lehtonen L, Pentikäinen PJ. Pharmacokinetics of levosimendan and its metabolites during and after a 24-hour continuous infusion in patients with severe heart failure. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2002;40(10): 465-71.
  92. Sandell EP, Hayha M, Antila S, Heikkinen P, Ottoila P, Lehtonen LA, Pentikäinen PJ. Pharmacokinetics of levosimendan in healthy volunteers and in patients with congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1995;26(Suppl 1):57-62
  93. Antila S, Honkanen T, Lehtonen L, Neuvonen PJ. The CYP3A4 inhibitor itraconazole does not affect the pharmacokinetics of a new calcium-sensitizing drug levosimendan. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1998; 36(8): 446-9.
  94. Antila S, Jarvinen A, Honkanen T et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between the novel calcium sensitizer levosimendan and warfarin. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 705-10.

95. Lehtonen L, Sundberg S. The contractility enhancing effect of the calcium sensitiser levosimendan is not attenuated by carvedilol in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002; 58(7): 449-52.
96. Packer M. REVIVE II Trial Investigators. REVIVE II: Multicenter placebo-controlled trial of levosimendan on clinical status in acutely decompensated heart failure. *Circulation*. 2005; 112: 3363 .
97. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, Thakkar R, Padley RJ, Pöder P, Kivikko M. Levosimendan vs Dobutamine for Patients With Acute Decompensated Heart Failure The SURVIVE Randomized Trial. *JAMA*. 2007; 297(17): 1883-91.
98. Figgitt DP, Gillies PS, Goa KL. Levosimendan. *Drugs*. 2001; 61(5): 613-27.
99. Apple FS, Lesse RL, Newby LK, Wu AH, Christenson RH. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: Analytical Issues for Biochemical Markers of Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2007; 115(13): 352-5
100. Altinier S, Mion M, Cappelletti A, Zaninotto M, Plebani M. Rapid Measurement of Cardiac Markers on Stratus CS. *Clin Chem*. 2000; 46(7): 991-3.
101. Brown AM, Cleland JG. Influence of concomitant disease on patterns of hospitalization in patients with heart failure discharged from Scottish hospitals in 1995. *Eur Heart J*. 1998; 19(7): 1063-9.
102. Jaagosild P, Dawson NV, Thomas C, Wenger NS, Tsevat J, Knaus WA, Califf RM, Goldman L, Vidaillet H, Connors AF Jr. Outcomes of acute exacerbation of severe congestive heart failure: quality of life, resource use, and survival. *Arch Intern Med*. 1998; 158(10): 1081-9.
103. Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K, Harjola VP, Mitrovic V, Abdalla M, Sandell EP, Lehtonen L. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2002; 360(9328): 196-202.

104. Zairis MN, Apostolatos C, Anastasiadis P, Mytas D, Katsaris C, Kouris N, Grassos H, Karidis K, Adamopoulou E, Argyrakis S, Prekates A, Foussas S. The Effect of a Calcium Sensitizer or an Inotrope or None in Chronic Low Output Decompensated Heart Failure: Results From the Calcium Sensitizer or Inotrope or None in Low Output Heart Failure Study (CASINO). *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43 (Suppl 1): 206-7.
105. Xue C, Yu H, Li R, Wo J, Cui J, Cheng H, Wang H, Guan Q, Suo X, Jia R. Clinical significance of serum cardiac troponin T in patients with congestive heart failure. *Chin Med J*. 2003; 116(3): 469-71.
106. You J, Austin P, Alter D, Ko DT, Tu JV. Relation between cardiac troponin I and mortality in acute decompensated heart failure. *Am Heart J*. 2007; 153(4): 462-70.
107. Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, Fonarow GC. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation*. 2003; 108(7): 833-8.
108. Kleiman S, Lakkis N, Cannon CP. Prospective analysis of CK (MB) fraction and comparison with troponin-T to protect cardiac risk and benefit of an invasive strategy in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40 (8): 1044-50.
109. Zarich SW, Qamar AU, Werdmann MJ, Lizak LS, McPherson CA, Bernstein LH. Value of a single troponin - T at the time of presentation as compared to serial CK-MB determinations in patients with suspected myocardial ischemia. *Clin Chim Acta*. 2002; 326(1-2): 185-92.
110. Reddy GC, Kusumanjali G, Sharada AHR, Rao P. Cardiac Troponin-T and CK-MB (MASS) levels in cardiac and noncardiac disease. *Indian J Clin Biochem*. 2004; 19 (2): 91-4.
111. Eggers KM, Oldgren J, Nordenskjold A, Lindahl B. Diagnostic value of serial measurement of cardiac markers in patients with chest pain: limited value of adding myoglobin to troponin I for exclusion of myocardial infarction. *Am Heart J*. 2004; 148(4): 574-81.

112. Abendschein DR, Ellis AK, Eisenberg PR, Klocke FJ, Jaffe AS. Prompt detection of coronary recanalization by analysis of rates of change of concentrations of macromolecular markers in plasma. *Coron Artery Dis.* 1991; 2(2): 201-12.
113. Kagen L, Scheidt S, Butt A. Serum myoglobin in myocardial infarction: The "staccato phenomenon". Is myocardial infarction in man an intermittent event? *Am J Med.* 1977; 62(1): 86-92.
114. Apple FS. Tissue specificity of cardiac troponin I, cardiac troponin T and creatine kinase MB. *Clin Chim Acta.* 1999; 284(2): 151-9
115. Apple FS, Anderson FP, Collinson P, Jesse RL, Kontos MC, Levitt MA, Miller EA, Murakami MM. Clinical evaluation of the first medical whole blood, point-of-care testing device for detection of myocardial infarction. *Clin Chem.* 2000; 46(10): 1604-9
116. Çavuşoğlu Y, Tek M, Demirüstü C. Levosimendan- induced reduction in natriuretic peptide levels during the treatment of decompensated heart failure: Clinical implications- reply. *Int J Cardiol.* 2008; 128(1): 100-2
117. Parissis JT, Adamopoulos S, Antoniadis C, Kostakis G, Rigas A, Kyrzopoulos S, Iliodromitis E, Kremastinos D. Effects of levosimendan on circulating pro-inflammatory cytokines and soluble apoptosis mediators in patients with decompensated advanced heart failure. *Am J Cardiol.* 2004; 93(10): 1309-12.
118. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, Ohnishi M, Sawaki M, Fujii M, Matsumoto T, Kinoshita M. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36(5): 1587-93.
119. Francis G. Pathophysiology of chronic heart failure. *Am J Med.* 2001; 110: 37-46
120. Çavuşoğlu Y, Tek M, Birdane A, Ata N, Demirustu C, Gorenek B, Unalir A, Timuralp B. Both levosimendan and dobutamine treatments result in significant reduction of NT-proBNP levels, but levosimendan has better and

- prolonged neurohormonal effects than dobutamine. *Int J Cardiol.* 2008; 127 (3): 188-91.
121. Flevari P, Parissis JT, Leftheriotis D, Panou F, Kourea K, Kremastinos DT. Effect of levosimendan on ventricular arrhythmias and prognostic autonomic indexes in patients with decompensated advanced heart failure secondary to ischemic or dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2006; 98(12): 1641-5.
122. Gencer E, Çavuşoğlu Y. Kalp Yetersizliğinde Aritmiler; Sebepleri ve İlaçlı Tedavi Yaklaşımları. Görenek B, Birdane A (Ed). *Aritmiler Nedenleri, Güncel Tanı ve Tedavi Yöntemleri İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri* pp 451-60, 2010.



