

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

SOL VENTRİKÜL FONKSİYONLARI BOZULMUŞ,
EJEKSİYON FRAKSİYONU %40'IN ALTINDA
OLAN, KORONER ARTER BY PASS GREFT
OPERASYONU YAPILACAK HASTALARA
VERİLEN LEVOSİMENDAN TEDAVİSİNİN,
KARDİYOPROTEKTİF ETKİNLİĞİNİN
POSTOPERATİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Merih ÖZBAYBURTLU

Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2009

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

SOL VENTRİKÜL FONKSİYONLARI BOZULMUŞ,
EJEKSİYON FRAKSİYONU %40'IN ALTINDA
OLAN, KORONER ARTER BY PASS GREFT
OPERASYONU YAPILACAK HASTALARA
VERİLEN LEVOSİMENDAN TEDAVİSİNİN,
KARDİYOPROTEKTİF ETKİNLİĞİNİN
POSTOPERATİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Merih ÖZBAYBURTLU

Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Bülent TÜNERİR

ESKİŞEHİR
2009

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Merih ÖZBAYBURTLU'ya ait "Sol ventrikül fonksiyonları bozulmuş, ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altında olan, koroner arter bypass greft operasyonu yapılacak hastalara verilen Levosimendan tedavisinin, kardiyoprotektif etkinliğinin postoperatif olarak değerlendirilmesi " adlı çalışma, jürimiz tarafından Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Bülent TÜNERİR Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Sadettin DERNEK Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Yavuz BEŞOĞUL Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun
.....tarih vesayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ

Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık tezimin hazırlanmasında bilgi, deneyim ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım sayın hocam Prof.Dr.Bülent TÜNERİR'e, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren sayın hocalarıma, birlikte çalıştığım ve yardımlarını aldığım Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalında görevli tüm asistan arkadaşlarıma, tezimin biyokimyasal aşamasında yardım ve görüşlerini aldığım başta sayın hocam Prof.Dr.Ömer ÇOLAK olmak üzere, Biyokimya Anabilim Dalında görevli hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma; ayrıca tezimin istatistiklerinin hazırlanmasında bana yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalında Görevli Doç.Dr.Fezan MUTLU ŞAHİN'e yardımları ve destekleri için teşekkür ederim.

ÖZET

Özbayburtlu, M. Sol ventrikül fonksiyonları bozulmuş, ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altında olan, koroner arter bypass greft operasyonu yapılacak hastalara verilen Levosimendan tedavisinin, kardiyoprotektif etkinliğinin postoperatif olarak değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı. Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2009. Bu çalışma Kasım 2008- Eylül 2009 tarihleri arasında, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalında prospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya yaşları 48-78 arasında değişen, kronik iskemik koroner arter hastalığı olan, EF,si %40'ın altında 20 hasta (1 kadın, 19 erkek) dahil edildi. Hastalar iki gruba ayrıldı. Gruplardan birindeki hastalara preoperatif Levosimendan infüzyonu verildi. Hastaların hepsine koroner arter bypass cerrahisi uygulandı. Tüm hastaların preoperatif, postoperatif 1.gün ve postoperatif 7. gün nt proBNP değerleri ile preoperatif ve postoperatif 15. gün transtorasik ekokardiyografi yardımıyla ejeksiyon fraksiyon değerleri ölçüldü. Kontrol grubu ve Levosimendan verilen grubun verileri karşılaştırılarak ilacın kardiyoprotektif etkinliği değerlendirildi. Bu karşılaştırma sonucunda Levosimendanın cerrahi ile beraber kombine uygulandığında, yüksek riskli olarak kabul ettiğimiz düşük EF'li koroner arter hastalığı bulunan hasta grubunda myokardiyal koruma ve kontraktilite üzerine olumlu etkinliği olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: Levosimendan, Sol ventrikül disfonksiyonu, nt proBNP, CABG

ABSTRACT

Ozbayburtlu M. The Assessment of the cardioprotective effectiveness of Levosimendan on patients with impaired left ventricle functions and less than %40 of ejection fraction who will receive coronary artery bypass graft operation. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Cardiovascular Surgery Specialization Thesis on Medical, Eskişehir 2009. This study was performed prospectively between November 2008 and September 2009 in Eskişehir Osmangazi University Department of Cardiovascular Surgery. Twenty patients (1 woman and 19 men) aged from 48 to 78 years old were included the study. Eligible patients were with chronic ischemic coronary artery diseases and below %40 of ejection fraction. Patients were divided in two groups. One group received additional Levosimendan infusion, preoperatively. The coronary artery bypass surgery was performed on all patients. The nt proBNP values were measured preoperatively and on the first and seventh day after surgery, also ejection fraction values were measured preoperatively and fifteenth day after surgery by transthoracic echocardiography. The cardioprotective effectiveness of drug was assessed comparing control group and Levosimendan group. As a result of this comparison, we found that combined Levosimendan and surgery have positive effect on myocardial protection and contractility in the group of patients with low ejection fraction that assumed high risk group.

Key Words: Levosimendan, Left ventricle dysfunction, nt proBNP, CABG

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. EF'si Düşük Hastalarda Koroner Arter Revaskülarizasyonu	4
2.2. Kalp yetmezliğinde tanısal testler	7
2.3. Beyin Natriüretik Peptid Sistemi	12
2.4. İskemik Kalp Yetmezliğinde Levosimendan ve Pozitif İnotropik İlaçların Yeri	17
2.5. Kalp Kasılma Fizyolojisi ve Levosimendanın Etki Mekanizması	23
2.6. Levosimendanın Vasküler Etki Mekanizması	27
2.7. Levosimendanın Myokardiyal Remodeling Üzerine Etkileri	27
2.8. Levosimendanın Farmakokinetik Özellikleri	28
2.9. Levosimendan ile İlgili Klinik Araştırmalar	29
2.10. Kalp Cerrahisinde Levosimendan Kullanımı	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ	50
KAYNAKLAR	51

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADP	Adenozin difosfat
ANP	Atrial natriüretik peptit
ATP	Adenozin trifosfat
BNP	Beyin natriüretik peptit
Ca	Kalsiyum
CABG	Koroner arter bypass greft
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
CPB	Kardiyopulmoner bypass
ECD	Ekstra korporeal dolaşım
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
İKMP	İskemik kardiyomyopati
KAH	Koroner arter hastalığı
nt proBNP	BNP'nin öncü hormonunun n terminal fragmanı
pgr/ml	Pikogram/mililitre
PDE	Fosfodiesteraz
pro BNP	BNP'nin öncü hormonu
SVD	Sol ventriküler disfonksiyon
Tn	Troponin
µgr/kg	Mikrogram/kilogram

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
2.1 Natriüretik peptitlerin yapısı	12
2.2 NT-proBNP ve BNP'nin sentez ve sekresyonu	14
2.3 Pozitif inotrop ilaçların etki mekanizması	22
2.4 Levosimendanın kimyasal formülü	23
2.5 Levosimendan'ın etki mekanizması	25
4.1 Deney ve kontrol grubunda preoperatif ölçülen nt proBNP değerlerinin analizleri	42
4.2 Deney ve kontrol grubunda postoperatif 1. gün ölçülen nt proBNP değerlerinin analizleri	42
4.3 Deney ve kontrol grubunda postoperatif 7. gün ölçülen nt proBNP değerlerinin analizleri	43
4.4 Deney ve kontrol grubunda preoperatif ölçülen ejeksiyon fraksiyonu değerlerinin analizleri	43
4.5 Deney ve kontrol grubunda postoperatif 15. gün ölçülen ejeksiyon fraksiyonu değerlerinin analizleri	44

TABLULAR DİZİNİ

	Sayfa
4.1 Her 2 gruptaki hastaların ölçülen nt proBNP ve ejeksiyon fraksiyonu değerleri	38
4.2 Levosimendan verilen grup ile kontrol gruplarındaki hastaların ECD, hasta damar sayısı, anastomoz sayısı, ekstübasyon süreleri, yoğun bakımda kalış süreleri, hastanede kalış süreleri, yaş, kros klemp ve operasyondan 15 gün sonra ölçülen ejeksiyon fraksiyon ölçümlerinin değerler ve olasılıkları tablosu	39
4.3 Kontrol ve deney gruplarındaki ortalama nt pro BNP değerlerindeki değişiminin incelenmesi	40
4.4 Levosimendan verilen grup ile kontrol grubundaki hastaların preoperatif ve postoperatif 15. Gün ölçülen EF ölçümlerinin incelenmesi.	41

1. GİRİŞ

Kronik kalp yetmezliği toplum içinde yaygın ve giderek büyüyen bir problem olmaktadır. Hastalığın şiddetlenmesi ile beraber, yaklaşık olarak toplumun %40'ında 1 yıl içerisinde ölümler sonucunda olmaktadır (1). Kalp yetersizliğinin toplumdaki sıklığı Avrupa ve Amerika'yı da içeren birçok ülkede yaklaşık %2'dir. Bu oran ileri yaşlarda daha da artmaktadır. Bir yılda yeni tanı konulan kişi sayısı bir milyon kişide 3-5 bin arasında değişmektedir ve bütün tıbbi başvuruların %20'sini Kalp Yetmezliği oluşturmaktadır (2). Kalp yetersizliğinin ilerlemesi yaşam kalitesinin azalmasına, tekrar hastaneye yatışların artmasına, morbitide ve mortalitenin artmasına yol açmaktadır. Tedavideki gelişmelere rağmen beş yıllık mortalite % 60'a yakındır ve bu oran çoğu hastalığın mortalitesinden yüksektir (3).

Kronik koroner arter hastalığına (KAH) bağlı kalp yetersizliği kardiyoloji ve kalp damar cerrahisinin önemli problemlerinden biridir. KAH'da sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun derecesi uzun süreli prognozun önemli göstergelerindedir. Sol ventrikül disfonksiyonunun nedeni ne olursa olsun kronik koroner arter hastalarının %25-40'ında myokard revaskülarizasyonu sonrası sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (EF) anlamlı düzelme olduğu bildirilmiştir (4).

Kalp yetmezliğinde kullanılan klasik inotropik ajanlar, beta agonistler (dobutamin, dopamin) ve fosfodiesteraz III inhibitörleridir (amrinon, milrinon). Bu ilaçlar atım volümünün arttırarak kardiyak debiyi iyileştirirler. Bu etkilerini kardiyak myositlerde siklik adenosin mono fosfat (CAMP) düzeyini arttırarak yaparlar. Bu artış hücre içi iyonize kalsiyum düzeyini arttırır. Böylece daha fazla Troponin-C iyonize kalsiyum ile bağlanır. Sonuçta troponin-tropomyozin arasında yapısal değişiklikler oluşmaya başlar. Aktin ve myozin arasında bağlantı kolaylaşır, kontraksiyon artar. Kontraksiyonda bu artış oksijen ve enerji tüketimini arttırır. Artan fazla hücre içi kalsiyumda kardiyotoksik etki göstermeye başlar (5).

Akut dekompanse kalp yetmezliğinde yeni kullanım alanı bulmuş levosimendan stoplazmik kalsiyuma kardiyak troponin-c'nin duyarlılığını arttırarak etki gösterir (6). Bu etkileşim tropomyozinde kalsiyumun tetiklediği yapısal değişiklikleri stabilize ederek aktin-myozin çapraz köprülerini güçlendirir. Bu inotropik etki sırasında hücre içi kalsiyum düzeyinin artmaması en önemli özelliktir. Bu sayede adrenerjik inotropik ajanların etkisi sırasında hücre içi kalsiyum artışına bağlı kardiyak myosit disfonksiyonu ve aritmi gibi önemli yan etkiler önlenmiş olur. Levosimendan ile olan duyarlılaşma kalsiyum konsantrasyonuna bağlıdır. Bu nedenle kontraktıl elemanlar sistolde inotropik etki sağlarken diyastolde kalsiyum konsantrasyonu az olacağı için diyastolik gevşeme bozulmaz. Oysa diğer ilaçlarla sağlanan troponin-c'nin kalsiyuma duyarlılaşması hem sistolde hemde diyastolde olmaktadır. Bu nedenle bir yandan kontraktilite artarken diğer yandan diyastolik gevşeme bozulabilmektedir (7).

Levosimendan vasküler düz kas hücrelerindeki ATP duyarlı potasyum kanallarının açılmasını sağlayarak arterial ve venöz dilatasyona neden olur (8). Bu etki mekanizması koroner, pulmoner ve sistemik vazodilatasyon yapar. Diğer kalsiyum duyarlılaştırıcıların fosfodiesteraz inhibisyonu teropötik dozlarda izlenirken Levosimendanın bu etkisi yalnızca teropötik düzeyin üzerindeki dozlarda izlenmiştir (9). Levosimendan ile oluşan kontraktıl düzeydeki etkiler kalbin hem ön yükünü hemde ard yüküne düzeltici etki sağlar. Bu işlem sırasında myokardın oksijen tüketiminde artış olmaz. Koroner arterlerdeki vazodilasyon yapıcı etki sayesinde anti iskemik etkinliğide söz konusudur (10).

Yapılan klinik ve labaratuvar çalışmaları doğrultusunda kronik kalp yetmezliği olan hastalarda beyin natriüretik peptit(BNP) seviyelerinde yükselmenin mortalitedeki risk artışını yansıttığı gösterilmiştir. BNP prepro hormon şekliyle, sol ventrikül volüm yükünün ve ventrikül ekspansiyonunun artmasına sekonder olarak kardiyomyositlerden salınmaktadır. Ardından parçalanarak BNP'nin öncü hormonu (Pro BNP) olarak hücre içine salınır. Sekresyon için oluşan stimulasyon sonucu proBNP kana geçerek pro

BNP'nin N-Terminal fragmanı (nt proBNP) ve BNP olarak iki farklı yapıya ayrılır. Nt proBNP biyolojik olarak inaktif, BNP ise aktif formudur. Yapılan çalışmalar sonucu semptomların şiddeti ve prognoz ile korele olarak sol ventrikül disfonksiyonunda plazma pro BNP seviyelerinin arttığı gözlenmiştir. BNP çok kısa sürede kandan kaybolduğu için proBNP seviyelerini ölçmek çok daha güvenilir sonuçlar vermektedir. Kanda daha uzun süre var olan, günün her saatinde eşit miktarda salgılanan nt proBNP ölçümü daha çok tercih edilmektedir. Plazma nt proBNP konsantrasyonlarındaki değişiklik kalp yetmezliğine olan yanıtı daha iyi yansıtmaktadır (1).

Bizim bu çalışmadaki amacımız sol ventriküler disfonksiyonu bulunan ve koroner arter bypass greft operasyonu yapılacak kronik koroner arter hastalarına preoperative olarak verilen Levosimandanın, nt proBNP ve ekokardiyografik ölçümlere bakarak kardiyoprotektif etkinliğini araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. EF'si Düşük Hastalarda Koroner Arter Revaskülarizasyonu

Direkt koroner arter revaskülarizasyonu, iskemik kalp hastalığının temel cerrahi tedavisidir ve randomize çalışmalar, cerrahi kohortlarında, ilaçla veya perkütan translüminal koroner anjioplasti ile tedavi edilen hastalarda karşılaştırıldığında, direkt koroner arter revaskülarizasyonunun yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir. Son 30 yıl içinde, cerrahi tekniklerdeki ilerlemeler, olaysız yaşam kalitesini uzattığı gibi, koroner arter bypass (CABG) cerrahisine bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmış ve postoperatif bakımı kolaylaştırmıştır (12). Koroner arter revaskülarizasyonu ilk kez uygulandığı 1960'lı yılların başından bu yana bilimsel gelişmelere paralel olarak sürekli yeni boyutlar kazanmıştır. Teknoloji ve cerrahi tekniklerdeki gelişmeler endikasyon konusunda değişmelere neden olmuştur (13). Koroner revaskülarizasyon; miyokardiyal iskemi, operatif teknikte zorluklar ve kötü klinik sonuçlar nedeniyle bir süre unutulmuş, ancak son 50 yılda kardiyopulmoner bypassın (CPB) devreye girmesiyle birlikte popüler hale gelmiştir. Günümüzde CPB ile CABG uygulaması üzerinde yoğun araştırmalar devam etmekte olup CPB'in insan vücuduna olan etkileri ve zararlarının minimale indirgenmesi veya ortadan kaldırılması için büyük çabalar sarf edilmektedir (14).

Normal sol ventrikül fonksiyonları olan hastalarla kıyaslandığında, sol ventrikül disfonksiyonuna (SVD) sahip hastalar için CABG halen yüksek postoperatif mortalite ve morbiditeye sahiptir. Ancak uzun dönem hasta sonuçları ve klinik izlemler sonrası, koroner revaskülarizasyonun düşük EF'ye sahip hastalar için medikal tedaviye üstün olduğu gösterilmiştir (15). Medikal tedavideki gelişmelere rağmen son dönem iskemik kardiyomyopati (İKMP) ve ciddi SVD'li hastalarda, tek başına medikal tedavinin *surveyi* hala kötüdür (16). Tedavilerdeki gelişmeler, akut miyokard infarktüsünden daha fazla sayıda insanın canlı kurtulması, anjiyoplasti tekniklerindeki gelişmeler, populasyonun yaş ortalamasının artması, transplantasyon bekleme listesindeki İKMP'li hasta sayısındaki artış nedeniyle KAH'a bağlı SVD'li hastaların sayısında gün geçtikçe artış mevcuttur. Bu yüzden iskemik

miyokardiyuma bağlı SVD'li geniş bir hasta grubunda sağ kalım ve semptomatik gelişme için cerrahi tedavi tek şans olabilir (17).

Geçmişte SVD'si olan hastalarda revaskularizasyon perioperatif yüksek mortalite ve morbiditeye sahipti. Cerrahi teknik ve miyokardiyal korumadaki gelişmeler ile daha başarılı sonuçlar alınmaya başlanmıştır (18). Revaskularizasyon anjinayı kontrol altına almada efektif ve hayat kurtarıcı olmasına rağmen, bu hastalarda ölüm genellikle preoperatif kalp yetmezliğinin ilerlemesi, ventriküler aritmiler ve rekürrent miyokard iskemisi sonucu olur. Akut ve kronik iskemik miyokard ve zayıf SVD olan hastalarda CABG'nin sağ kalımı iyileştirdiği, anjinayı kontrol altına aldığı ve aritmi ile ani ölüm oranını azalttığı gösterilmiştir (19). Önceden yapılan çalışmalarda bu hasta grubunda %10-37 mortalite oranları bildirilirken, günümüzde bu oran %2,8-8 arasında değişmektedir (20). SVD'si olan seçilmiş hastalarda CABG canlı miyokardiyumun korunmasını, semptomların gerilemesini ve 5 yıllık sağ kalımın %60'ın üzerinde olmasını sağlayabilir. Erken lm için risk faktörleri ileri yaş, diyabet, kadın cinsiyet, anjina derecesi, hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliğidir. Bu risk faktörlerinin saptanması CABG için engel teşkil etmez, ancak perioperatif bakım daha dikkatli yapılmalıdır (17).

Yapılan birçok çalışma sonucu, preoperatif EF'si düşük olan hastalarda canlı myokard ile beraber SVD'nin bulunmasının, CABG için göreceli kontrendikasyondan çok güçlü bir endikasyona doğru kaydığı vurgulanmaktadır (21). Bu odak kayması canlı disfonksiyone myokardın koroner revaskularizasyondan sonra iyileşebileceği düşüncesine bağlıdır (22).

SVD'si olan hastalarda cerrahi tedavinin üstünlüğü tartışılmazdır. Günümüzde sorulan ise bu grup hastada *off pump* CABG ve kardiyoplejik CABG uygulamasının hangisinin seçileceğidir. *Off pump* CABG'nin konvansiyel kardiyoplejik CABG'ye teorik ve pratik avantajlarının olmasına rağmen, hangi gruptaki hastaların bundan yararlanacağı henüz tanımlanmamıştır (23).

CPB ile CABG uygulanırken kardiyoplejik arrest veya krosklemp sonrası fibrilasyon, intra-operatif miyokardiyal korumanın konvansiyonel

metotlarıdır. Her iki yöntemde de global bir miyokardiyal iskemi süresini oksijence zengin bir reperfüzyon izlemektedir. Böylece reperfüzyon hasarı ortaya çıkmaktadır. Buna bağlı olarak da çeşitli aritmiler ve miyokardiyal stunning gelişebilmektedir. CPB kullanılan hastalarda boşalan kalpteki ventrikül geometrisinin bozulduğu ve buna bağlı kolleteral dolaşımın, dolayısıyla kolleterallerden kanlanan iskemik alanın beslenmesinin azaldığı gösterilmiştir (24). CPB ve kardiyoplejik arrestin teorik ve pratik dezavantajları geniş bir şekilde tanımlanmıştır. Bunlar multi organ yetmezliğine yol açabilen sistemik inflamatuvar cevap, miyokardiyal hasar, nörolojik hasar, renal ve pulmoner yetmezlik, daha fazla kan ve kan ürünü ihtiyacı olarak sıralanabilir. Bu dezavantajlarına rağmen hareketsiz, içi boşalmış kalpte hedef damarlara ulaşmak ve kansız ortamda çalışarak komplet revaskülarizasyon yapmak CPB'nin en önemli avantajıdır. SVD'si olan hastalarda canlı miyokardın tümünün kanlandırılması sağ kalımı etkileyeceği için komplet revaskülarizasyon yapılması önemlidir.

CABG sonrası sağ kalımın ve sol ventrikül fonksiyonun iyileşmesi kontraktil olmayan ya da kötü kontraksiyon yapan canlı miyokardın başarılı reperfüzyonuna bağlıdır (25). Geri dönüşümlü iskemik kontraktil disfonksiyonu açıklamada iki patofizyolojik durum tanımlanmıştır. Bunlardan miyokardiyal *stunning*, uzamış fakat geçici postiskemik miyokardın nekrozsuz ventriküler disfonksiyonunu ifade eder. Reperfüzyonun sağlandığı günler ve haftalar sonra bölgesel ve global sol ventrikül fonksiyonlarında düzelmeye olduğu, seri olarak yapılan sol ventrikül fonksiyon değerlendirmelerinde düzelmeye 1-3. günlerde başladığı, anlamlı düzelmeye 10-15 gün sonunda olduğu gösterilmiştir (26). Diğer patofizyolojik bir durum olan *hibernasyon* ise miyokardiyal perfüzyonun kronik olarak azaldığında oluşan, doku canlılığını sürdürebilen inatçı SVD'dir. Bu terim koroner kan akımında kronik azalma sonucu ortaya çıkan sol ventrikül fonksiyon bozukluğunu tanımlamak için kullanılmaktadır. Subepikardiyal kan akımı normal olmasına rağmen subendokardiyal bölge kan akımında azalmanın transmural miyokard disfonksiyonuna yol açtığı da gösterilmiştir. Bölgesel kan akımı düzeline miyokard kasılması da düzelecektir (27).

Hibernating myokard kavramının ortaya çıkışıyla, daha önceleri SVD nedeniyle inoperabl kabul edilen hastalarda aslında canlı myokard dokusunun bulunduğu ve yapılan revaskülarizasyondan yararlanabileceği anlaşılmıştır. Zaman zaman anjina yakınmaları olan, konjestif kalp yetmezliği bulguları olamayan, ama bozulmuş sol ventrikül fonksiyonlu hastaların cerrahi revaskülarizasyondan gerek yaşam kalitesi, gerekse yaşam süresi yönünden önemli yararlar sağlayabileceği birçok çalışmayla saptanmıştır (28). Ameliyat kararı verebilmek için revaskülarizasyondan yarar görecektir canlı myokard dokusunun varlığı ve bölgeyi kanlandırabilecek uygun çapta koroner arterin bulunması önemlidir (29). Sol ventrikül EF'si %30'un altında olan hastalar üzerinde yapılan randomize çalışmalarda operatif mortalitenin yüksek olduğu bildirilmektedir. Buna rağmen yaşam süresine olumlu etkisi nedeniyle bu olgularda cerrahi tedavi seçeneği ağırlık kazanmaktadır (30).

2.2. Kalp Yetmezliğinde Kullanılan Tanısal Testler

2.2.1 Ekokardiyografi

Ekokardiyografi çoğu kalp hastalıklarının tanı ve izlenmesinde çok önemli bir rol oynar (31). Çünkü emin, noninvaziv, tekrarlanabilir, nispeten pahalı olmayan ve kalp hastalıklarını kesin tanımlayabilme yeteneğinde olan bir tekniktir. Sol ventrikülün segmenter olarak değerlendirilmesinde Amerikan Kalp Cemiyeti tarafından önerilen 3 ayrı arterin kanlandığı 16 segment sistemi esas alınır (32). Bu segmentlerin kasılması normal, hiperkinezi, hipokinezi, akinezi, diskinezi ve anevrizma şeklinde tanımlanır. İstirahat koşullarında bazal değerlendirmenin yanı sıra egzersiz veya farmakolojik (Dobutamin, Arbutamin, Dipiridamol, Adenozin, gereğinde Atropin) stres ekokardiyografi ile bu segmentlerin iskemi ve canlılık durumu hakkında bilgi sağlanabilir. Dobutamin stres ekokardiyografide normal dokunun cevabı başlangıçta normal olan segmentin düşük dozda (5-10 µg/kg/dk) normal, yüksek dozda hiperkinetik olmasıdır. Buna karşılık, iskemik segment başlangıçta normal, düşük dozda normal veya bozulmuş, yüksek dozda bozulmuş olarak bulunur. Myokardiyal *stunning* gözlemlendiği durumda başlangıçta duvar hareket bozukluğu olup, düşük ve yüksek dozlarda devam

eden bir düzelme gözlenir. Buna karşılık *hibernating* myokardiyum görülen segmentler ise başlangıçta duvar hareket bozukluğu bulunup, düşük dozda düzeliyor, yüksek dozda yeniden bozulma şeklinde bifazik cevap verirler. Skar dokusunda başlangıçta varolan duvar hareket bozukluğu düşük ve yüksek dozlarda da düzelmez. Dobutamin stres ekokardiyografinin bifazik cevabının canlı doku bakımından sensitivitesi %71-97(ortalama %84) spesifitesi %63-96 (ortalama %81) olarak bildirilmektedir (33).

Ekokardiyografik çalışmaların üç temel tipi vardır;

1. M-mode
2. İki boyutlu (2-D)
3. Doppler

M-mode ekokardiyografi, ultrasonografinin kalp hastalıklarında ilk kullanım şeklidir. Günümüzde tek başına nadiren kullanılır. Çünkü tek bir ultrasonik dalga ile yalnız bir aks boyunca kalbin zamana göre mesafesinin kaydını yapmaktadır. Bununla birlikte M-mode teknikleri mükemmel temporal rezolüsyon sağlar ve duvar kalınlığı, boşlukların genişliği ve kapak hareketlerinin değerlendirilmesi çok faydalıdır. Eş zamanlı EKG kaydı ile fonokardiyogramlar ve intrakardiyak basınç ölçümleri de alınabilir.

İki-boyutlu ekokardiyografi geniş bir yelpazede multipl ultrasonik dalgaları geçirir. Geriye dönen sinyaller bir video monitör üstünde kalbin planar görüntülerini oluşturmak üzere yorumlanır. Böylece iki-boyutlu ekokardiogramlar, kalp yapılarının birbirlerine göre hareketini belirler ve anatomik ilişkilerini gösterir. Daha geniş bir alanda sağlanan görüntülü duvar hareketlerini, anormal iştirakleri ve vejetasyon, trombüs ve tümörler gibi intrakardiyak kitleleri belirlemede iki boyutlu ekokardiyogramların yeteneğini artırır. İki boyutlu görüntülerin her biriyle kalbin belirli bir bölgesi aydınlatılabilir. Bu görüntülerin kombinasyonuyla kalbin bütününün optimal değerlendirilmesi mümkün olur.

Doppler ultrasonografisi, kan akımının yönünü, türbülansını ve velositesini belirler. Ayrıca kalp ve büyük damarlar içindeki basınç gradyentlerinin değerlendirilmesini sağlar. Doppler çalışmaları, nisbeten hareket eden obje velositesine göre sık değişen ve hareketli objelerden

yansımış dalgaların kaydedilmesi fiziksel prensibine dayanır. Doppler sinyalleri, seçilmiş renk skalasında renkli akım görüntülemesine dönüştürülebilir. Bu renkler, semikantitatif bir şekilde kan akımının yönünü, velositesini ve türbülansını gösterir. İki boyutlu görüntülerle birlikte alınabilirse dar veya regurjitan kapak lezyonlarının lokalizasyonu ile kalp ve büyük damarlar içindeki anormal yapılar gösterilebilir.

2.2.2. Nükleer Görüntüleme Yöntemleri

KAH'ın değerlendirilmesinde nükleer kardiyoloji prosedürleri tüm dünyada önemli bir yere sahiptir. Örneğin Amerika Birleşik Devletlerin de yılda yaklaşık 4,2 milyon hastaya myokardiyal perfüzyon sintigrafisi yapılmaktadır. 65 yaş üstü hastalarda en sık kullanılan tanısal yöntem "*single photon emission tomography*" (SPECT) myokardiyal perfüzyon görüntülemesidir ve bisiklet egzersiz, EKG, stres ekokardiyografi ya da koroner anjiyografiden daha sık kullanılmaktadır (34). Nükleer kardiyolojinin rutinde kullanımı; KAH tanı ve prognozu, enfarktüs tanısı, büyüklüğü, prognoz ve risk belirlenmesi, ventriküler fonksiyonun değerlendirilmesi, konjestif kalp yetmezliği, myokard *hibernasyonu* , *stunning* belirlenmesi ve canlı doku değerlendirilmesinde önemli rol oynar (35).

Tanıda kullanılan nükleer tıp yöntemleri, genel olarak;

1. Miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS)
2. Radyonüklid ventrikülografi (MUGA)
3. Miyokard infarktüs sintigrafisi
4. Kardiyak Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)
5. Kardiyak MR gruplarına ayrılarak incelenebilir (35).

Myokard Perfüzyon Sintigrafisi (MPS)

Miyokard perfüzyon sintigrafisi miyokardı besleyen kan akımının dağılımının intravenöz olarak uygulanan bir radyofarmasötik ile gösterilmesini sağlar. Perfüzyon görüntülemesi iskemi veya skar ile ilişkili olan göreceli veya mutlak azalmış myokardiyal kan akımı olan alanları belirlemede yararlıdır. Perfüzyonun bölgesel dağılımı kardiyovasküler stres, istirahat veya her iki durumda da incelenebilir. Perfüzyon görüntüleri myokarda tutulan ve belli bir

zaman aralığında myokarda kalan radyofarmasötikleri kullanarak planar, *SPECT* veya Pozitron Emisyon Tomografisi teknikleri ile elde edilebilir. Bu şekilde elde edilen veriler görsel veya kantitatif teknikler ile analiz edilir. Myokard perfüzyon sintigrafisinde TC99m ile işaretli katyonik kompleksler veya TI 201 veya pozitron yayan radyofarmasötikler kullanılabilir. KAH veya anormal koroner vazoreaktiviteye bağlı ciddi koroner arter darlığı olan hastalarda düşük düzeyde perfüze olan alanda azalmış radyofarmasötik konsantrasyonu görülür (36).

Radyonüklid Ventrikülografi (MUGA)

Radyonüklid ventrikülografi (MUGA) hastanın eritrositlerinin işaretlenip, EKG ile senkronize kardiyak görüntülerin elde edildiği bir prosedürdür. Sol veya sağ ventrikül fonksiyonlarına ait görsel bilgiler ve kantitatif ölçümler elde edilir. Kalp atımı görüntüsünün elde edilebilmesi için yüzlerce kalp siklusundan veriler toplanmalıdır. Bu yöntem;

- a) Bölgesel ve global duvar hareketlerinin,
- b) Kalp boşluklarının boyutu ve morfolojisinin,
- c) Ventrikül EF'sini ve sistolik, diastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesini sağlar.

Radyonüklid ventrikülografi görüntülemesi istirahat, stres sırasında, farmakolojik, mekanik girişimleri takiben yapılabilir. Radyonüklid ventrikülografi görüntülemesi ile global ventriküler sistolik fonksiyon, bölgesel duvar hareketi, ventrikül hacimleri (görsel veya kantitatif), sistolik ve diastolik indeksler, atım hacmi oranları gibi parametreler hesaplanabilir ve bu parametrelerin egzersiz veya diğer girişimlere yanıtı değerlendirilebilir (36).

Myokard İnfarktüs Sintigrafisi

Günümüzde medikal tedavi, özellikle ACE inhibitör ve beta blokör gibi ilaçlar, koroner arter hastalığı ve konjestif kalp yetmezlikli hastaların prognozunu oldukça düzeltmiştir. CABG sonrası çok damarlı koroner arter hastalığı ve sol ventrikül EF'si bozuk olan hastalarda yaşam süresi oldukça iyileşmektedir. Bu nedenle, miyokard infarktüsü tanısı ve canlı doku araştırması oldukça önemlidir. Diğer tanı yöntemleri yanı sıra *Tc-99m PYP* ve

In-111 veya *Tc-99m* antimiyozin antikorları direkt olarak infarktüsü gösterdiğinden ayrı bir yere sahiptir. Ancak rutin kullanımda, pratik olmamaları nedeni ile geniş kullanım alanı bulamamışlardır (35).

Kardiyak PET

Revaskularizasyon sonrası geriye dönebilen kardiyak disfonksiyonun belirlenmesi oldukça önemlidir. Bu aşamada pozitron emisyon tomografi canlı miyokardı değerlendirmede altın standarttır. Miyokardial kan akımındaki azalma ve korunmuş glukoz kullanımı arasındaki eşleşmeyi göstermek gereklidir. Pahalı bir teknoloji olup ülkemizde az sayıda merkezde uygulanabilmektedir. Miyokard perfüzyonunun değerlendirilmesi amacıyla kullanılan pozitron emisyon tomografi ajanlarından *K38*, *O15* su ve *N13* pahalı bir teknoloji olan siklotron ürünüdürler. Ayrıca çok kısa yarı ömre sahiptirler. Kısa yarı ömürleri nedeniyle laboratuvarda siklotron bulunması, ayrıca egzersiz ve istirahat görüntülerinin süratle kaydedilmesi gerekmektedir. Bu nedenle miyokard perfüzyonunun görüntülenmesi için pozitron emisyon tomografi ajanları henüz yaygın kullanılmamaktadır. Pozitron emisyon tomografisinin KAH'da diyagnostik amaçlı kullanımı ile ilgili çalışmalar az sayıda olup kısıtlı sayıda hasta içermektedir (35).

Kardiyak MR

Manyetik Resonans görüntüleme kalpte de uzun süredir uygulanmakla birlikte kalbin hareketli organ olması nedeni ile geçmişte kalbin MR incelemesi yeterli verimliliği sağlamamış olup sınırlı düzeyde kullanılmaktaydı. Ancak günümüzde görüntü elde edilmesinin hızlanması sayesinde elektrokardiyografi eşliğinde MR tetkiki yapılarak kalp hareketleri ve morfolojisini gerçek zamanlı bile izlemek mümkündür. Kalbin morfolojisi ve hareketlerinin yanı sıra perfüzyonu, ölü dokuları ve kalbin fonksiyonu hakkında tam değerlendirme yapmak mümkündür (149).

2.3 Beyin Natriüretik Peptid Sistemi

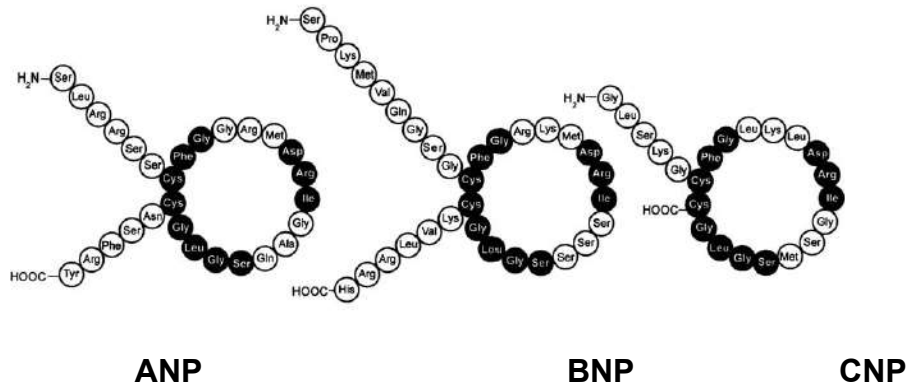
1981 yılında De Bold ve arkadaşlarının araştırmaları doğrultusunda kalp ile böbrek arasında nörohumoral bağlantıya bağlı çalışan natriüretik sistem tanımlanmıştır. Natriüretik peptitler, kan basıncını, elektrolit dengesini

ve sıvı hacmini düzenlemek için işlev görmektedirler (37). Natriüretik peptitler dört molekülden oluşmaktadır. Bunlar atrial natriüretik peptid (ANP), BNP, C-tipi natriüretik peptid (CNP), dendroaspis natriüretik peptit(DNP) dir (38).

BNP kalpten köken alır ve bu peptit en yüksek konsantrasyonda ventrikül myokardı içinde bulunur. Bu peptid ilk olarak domuz beyin dokusundan izole edilmiştir (39).

ANP az miktarda ventrikül, beyin, hipofiz anterior lobu, akciğer ve böbreklerden salınmakta olup esas olarak atrial dokudan üretilmektedir. Ayrıca hipertrofik ventriküllerde ve fetal-neonatal ventrikül dokusunda da tespit edilmiştir. BNP ventrikül myokardında, beyinde ve amniyonda sentezlenir. C-tipi natriüretik peptid ise vasküler endotel hücrelerinde, beyin, hipofiz anterior lobunda ve böbreklerde salınmaktadır (40-42).

Natriüretik peptitler iki sistein kalıntısı arasında oluşan bir disülfid bağı ile meydana gelen bir halka yapısına sahiptirler. Bu halka yapısı hepsinde aynıdır ve 17 aminoasidi kapsar. Reseptörlere bağlanan kısım bu bölgedir. Peptitlerin farklılıklarını ve özelliklerini yan peptit yapıları gösterir (şekil 2.1).



Şekil 2.1. Natriüretik peptitlerin yapısı

ANP ve BNP esas olarak dolaşımdaki kardiyak hormonlardır. C-tipi natriüretik peptid ise vasküler dokular üzerine *vazorelaksan* ve *antiproliferatif* etkileri olan bir parakrin faktör olarak davranır. Dendroaspis natriüretik peptit yeşil mamba yılanı zehirinden elde edilen bir natriüretik peptid olup, henüz insanlarda endojen varlığı kesin olarak tespit edilememiştir. Gastrointestinal

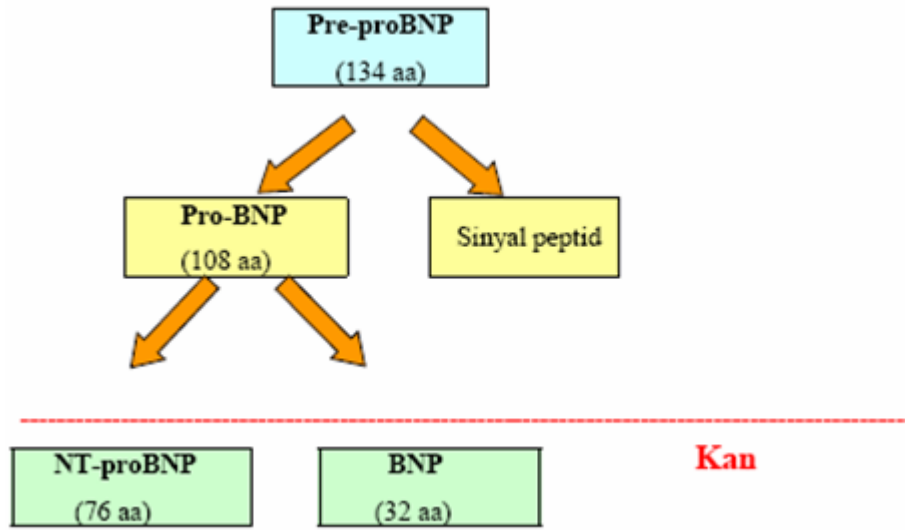
sistem mukozasında su ve tuz transportundan sorumlu olduğu düşünülmektedir (43).

ANP kardiyak atriyumda üretilir. Sol ventrikül disfonksiyonu ve ventrikül hipertrofinde ventrikül dokusundan da kaynaklanır. Artmış intravasküler hacmi yansıtan artmış atrial duvar gerginliği ANP salınımı için primer uyarıcıdır. Ayrıca bazı hormonlarda ANP salınımını doğrudan stimüle eder (arjinin, vazopressin, katekolaminler). ANP, atrial kardiyomyositler içerisindeki granüllerde depolanır. ANP salınımının düzenlenmesi, temel olarak hormon sekresyonunda olduğu gibidir. Sekresyonu takiben, 126 aminoasit dizisine sahip proatrial natriüretik peptid (pro-ANP) membrana bağlı proteaz tarafından (atriopeptidaz) 98 aminoasitten (amino-terminal uç) ve 28 aminoasitten (karboksi-terminal uç) oluşan iki fragmana parçalanır. 28 aminoasitten meydana gelen C-terminal-ANP fizyolojik olarak aktif hormondur.

BNP ventriküllerden köken alır. BNP salınımı için primer düzenleyici sol ventrikül gerilimi ve duvar gerginliğidir. Miyosit içinde sentez edilen prepro-BNP, 134 aminoasitten oluşur. Pro-BNP oluşturmak üzere 26 aminoasitlik bir sinyal peptidi ayrılır. Pro-ANP'nin aksine, proBNP (108 amino asit) granüllerde depolanmaz. Bu yüzden BNP sentezinin ve salgılanmasının akut düzenlenmesi, gen ekspresyonu seviyesinde meydana gelir. Sürekli bir ventriküler genişleme ve basınç artışı olduğunda, pro-BNP fizyolojik olarak aktif hormon olan BNP ile inaktif bir metabolit olan NT-proBNP'ye parçalanır (Şekil 2.2).

Ailenin üçüncü üyesi c tipi natriüretik peptid'in aynı öncül pro-CNP'nin derivasyonu olan 22 aminoasit ve 53 aminoasit dizisi ihtiva eden iki tipi vardır. 22 aminoasit tipinin plazma konsantrasyonu daha yüksektir ve daha potenttir.

Plazmada en kısa biyolojik yarı ömür ANP için bildirilmiş olup, ortalama 3 dakikadır. Bunu 20 dakikalık yarılanma ömrüyle BNP izler. ANP ve BNP'nin N-terminali Pro-ANP yaklaşık 1 saat, N-terminali Pro-BNP yaklaşık 1-2 saat olarak belirtilmektedir (37).



Şekil 2.2. NT-proBNP ve BNP'nin sentez ve sekresyonu (aa: aminoasit)

2.3.1 Kardiyak Natriüretik Peptid Sistemin Fizyolojisi

ANP ve BNP tuzun ve mineralokortikoidlerin uyardığı hipertansiyona ve plazma hacim genişlemesine karşı vücut savunmasında önemli role sahiptirler. Renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin antagonistleridirler. Kan basıncının, sodyum dengesinin, kan hacminin düzenlenmesinde önemli görevleri bulunmaktadır. Bunlar vücutta fazla sıvı ve tuz birikimine karşı savunma oluştururlar. Vasküler gevşemeyi aktive ederken, sempatik akışı inhibe ederler. Bununla birlikte vazokonstrüktör peptidlerin üretimini ve aktivitesini inhibe ederler. ANP üretiminin genetik kaybı hipertansiyon ve ventriküler hipertrofi ile sonuçlanır (44).

Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi, vazopressin ve sempatik sinir sistemi, sodyum ve sıvı dengesini sağlar. Böylece kan basıncını düzenlerler. Fizyolojik antagonistleri olarak ANP ve BNP, tuz ve su yüklenmesi veya yükselmiş kan basıncını ilgilendiren durumlarda bu sistemlere karşı koyarlar. Bunlar adrenokortikotropik hormon(ACTH) salınımını ve santral sinir sistemi içerisinde sempatik sinir sistemini inhibe ederler. Periferik olarak glomerüler filtrasyon hızını, diürezi ve natriürezi artırırlar. Sistemik vasküler direnci ve plazma hacmini kalbi akut hacim yüklenmesinden korumak için azaltırlar (37).

BNP düzeyleri kadınlarda erkeklere göre biraz daha fazla saptanmış olup, yaşlılarda anlamlı olarak daha yüksektir (45-46).

2.3.2. Akut Koroner Sendromda Natriüretik Peptidlerin Yeri

BNP ve NT-proBNP ventriküler duvar stresindeki artışa cevap olarak kardiyak myositlerden salınırlar. Geniş miyokard infarktüsü sonrası, infarktüs ve infarktüs olmayan bölgelerdeki yapısal veya fonksiyonel değişiklikler sonucu sol ventrikülde hipertrofi meydana gelir (47).

Ventriküler duvar stresi; kardiyak siklus süresince, her birim ventrikül kitlesine düşen volüm olarak tanımlanmaktadır. Duvar stresi myokardın oksijen tüketimi ile yakından ilgili olup, akut infarkt genişlemesi ve ventrikül dilatasyonunun kronik sürecinde önemli rolü vardır. İnfarktüs ile birlikte bu bölgenin kontraksiyonlarının azalması sonucu canlı segmentlerin iş yükü artar, daha çok çalışırlar. Bunlar daha güçlü kasılabilmek için myosit sayısı artmaksızın, hipertrofiye uğrarlar. Adrenerjik uyarı ve diyastol sonu basıncın artışı, atım hacmini normal değerlerde tutar. Başlangıçta hemodinamik stabilizasyonu sağlamayı amaçlayan bu kompensatuar mekanizma, erken evrede intrakaviter sistolik basıncı ve diyastolik volümü artırarak genişlemeyi hızlandırır. Geç evrede ise hipertrofik segmentlerin aşırı yüklenmesi sonucu fonksiyonlarını kaybetmeleri ile ventrikül genişler, volümü daha da artar. Bu şekilde myokard kaybının devam etmesi progresif ventrikül dilatasyonu ve disfonksiyonuna neden olur. Akut myokard infarktüsü sonrası prognozun en güçlü göstergeleri; sistolik fonksiyon bozukluğunun derecesi, KAH'nın yaygınlığı ve kalp yetersizliğinin varlığıdır (48).

Akut myokard infarktüsünden hemen sonra önce sempatik sistem, sonra Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktive olmaktadır. İnfarktüsten birkaç gün sonra, her iki aktivasyonun da şiddeti azalırken, sol ventrikül fonksiyonları bozuk olanlarda, plazma anjiyotensin-II ve noradrenalin düzeyleri uzun süre yüksek kalmaya devam etmektedir. Nörohormonal aktivasyon başlangıçta kompensatuar değişikliklere yol açmaktadır. Ancak aynı zamanda *remodelling* sürecinin de önemli bir bileşenidir. Aldosteron, norepinefrin, plazma renin, atriyal natriüretik faktör ve beyin natriüretik faktör

düzeylelerinin takip edildiği çalışmalarda nörohormonal aktivasyon düzeyinin yüksekliği kötü prognoz lehine yorumlanmıştır (49).

Kardiyak iskemi neticesindeki miyokardial beslenme bozukluğu, sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğuna neden olur. Bu durum da ventriküler hacim ve dolayısıyla basınç artışı yaparak iskemik olayın boyutuna ve şiddetine göre ventriküllerden BNP ve NT-proBNP salınımına neden olur. BNP ve NT-proBNP, akut koroner sendrom sonrası hem kompensatuvar nöroendokrin sistemin bir parçası olarak, hem de doğrudan myokard hasarı sonucunda salınırlar. Natriüretik peptidler kardiyak doluş volüm ve basınçları ile doğru, EF ile ters orantılı olarak artar (50).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda natriüretik peptid ölçümlerinin (özellikle BNP ve NT-proBNP) akut koroner sendromlu hastalar için değerli prognostik bilgi sağladığı gösterilmiştir. Akut koroner sendromlu bazı hastalarda BNP'nin yükselmiş seviyeleri direkt olarak akut myokard infarktüsünden kaynaklanan sol ventriküler disfonksiyonun derecesini yansıtır. BNP/NT-proBNP seviyesi geri dönüşümsüz hasar meydana gelmediğinde bile, iskeminin boyutunu ve şiddetini yansıtabilir (51-52).

2.3.3. BNP ve NT proBNP Arasındaki Farklar

- NT-proBNP kan konsantrasyonu BNP'ye göre 20-50 kat daha yüksektir.
- NT-proBNP değerleri pozisyonla değişmez.
- NT-proBNP kan yarı ömrü daha uzundur.
- NT-proBNP için alınan daha az kan örneği ve oda sıcaklığında 3 gün stabil kalabilir.
- Ventriküler fonksiyon bozukluğunda NT-proBNP salınımı daha fazladır.
- Sol ventrikül fonksiyon bozukluğunda NT-proBNP , BNP'den 2-10 kat daha çok salınır
- NT-proBNP, BNP'ye göre glomerular filtrasyondan daha fazla etkilenir. 60 ml/dk/m² ve altındaki glomerul filtrasyon hızlarında, kalp yetmezliği tanısındaki doğruluk derecesi azalır.

2.3.4. Kalp Yetmezliğinde Natriüretik Peptidlerin Yeri

Orta veya ileri kalp yetersizliğini klinik muayene ile saptamak nispeten kolaydır. Ancak hafif, asemptomatik kalp yetersizliğinin tanısını koymak güçtür. 45 yaş üstündeki bireylerin %3'ünde sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu söz konusudur ve bu olguların yarısının hastalık ile ilişkili yakınması yoktur (53).

SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) çalışmasında sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olup yakınmasız seyreden hastalarda renin anjiyotensin sistemi aktivasyonu olmaksızın natriüretik peptid yükselmesiyle karakterize hümoral faaliyet artışının olduğu bildirilmektedir (54). Kronik kalp yetmezliği (KKY) semptomları ortaya çıkmadan, hastalığın gelişim sürecinin başlarında, BNP düzeyinin yükselmeye başlaması, bu peptidin tanısız açıdan duyarlılığını arttırmaktadır (55).

2.4. İskemik Kalp Yetmezliğinde Pozitif İnotropik İlaçların ve Levosimendan Yeri

Dekompanse KY tedavisinin hedefleri, kısa dönemde hastanın hemodinamik fonksiyonlarının düzeltilmesi ve semptomlarının iyileştirilmesi, uzun dönemde hastalığın ilerlemesinin önlenmesi, hastaneye yatışların azaltılması ve sağkalımın uzatılması olmalıdır. Günümüzde kalp yetersizliğinin akut dekompanseasyonunun tedavisinde sıklıkla diüretikler, vazodilatörler ve pozitif inotropik ajanlar kullanılmaktadır. Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunun neden olduğu dekompanse kalp yetmezliği olan hastaların kısa dönem tedavisinde hemodinamik bozukluğu ortadan kaldırmak ve semptomları iyileştirmek amacıyla intravenöz pozitif inotropik ajanlar önemli bir rol oynamaktadır (56,57).

Klinikte sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu bulunan olguların tedavisinde kullanılan pozitif inotropik ajanlar üç ana grupta değerlendirilebilir.

a) Fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek veya beta adrenerjik reseptörleri uyararak hücre içi cAMP konsantrasyonunu arttıran ilaçlar: Milrinon, amrinon, dopamin, dobutamin.

b) Hücre içi sodyum konsantrasyonunu arttıran ilaçlar: Digoksin, digitoksin.

c) Yeni bir grup olan kalsiyum duyarlılaştırıcı ilaçlar: Pimobendan, levosimendan.

İntravenöz pozitif inotropik ajanlar, sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı dekompanse kalp yetmezliğinin kısa süreli tedavisinde önemli rol oynar (58). Günlük uygulamada bu amaçla sıklıkla beta adrenerjik agonistler (dopamin, dobutamin) ve fosfodiesteraz enzim (PDE) inhibitörleri (amrinon, milrinon, enoksimon) kullanılmaktadır. Beta-adrenerjik reseptör agonistleri cAMP üretimini artırarak, PDE inhibitörleri ise yıkımını inhibe ederek hücre içi cAMP düzeylerini artırıp, hücre içine kalsiyum girişini tetiklerler. Hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun artması, troponin C ve kalsiyum bağlanabilirliğini artırır; troponin tropomiyozin kompleksinde değişikliğe yol açar; aktin-miyozin arasındaki köprüleşmeyi kolaylaştırır. Böylece, miyosit kontraktilitesi artar. Hücre içine kalsiyum girişinin artışı, hücrenin enerji ihtiyacının ve sonuçta miyokardın oksijen tüketiminin artışına neden olmaktadır (56,57). Öte yandan, hücre içi cAMP ve kalsiyum konsantrasyonu artışının kardiyotoksik olduğu da bildirilmiştir (59,60). Yüksek hücre içi kalsiyum konsantrasyonu miyosit elektrofizyolojisini etkileyerek yeniden giriş ve *ard-depolarizasyon* mekanizmaları ile aritmileri tetiklemektedir (61). Kalp yetersizliğinin akut alevlenmesi döneminde semptomların iyileştirilmesinde kısa dönem için yararlı görünmekle birlikte, bu grup ajanların hastalığın ilerlemesini hızlandırdığı, ciddi ventrikül aritmilerini tetiklediği ve ani ölüme neden olabileceği bildirilmiştir (62-67). İnodülatör olarak da adlandırılan bu ilaçlar aynı zamanda periferik vazodilatasyon yaparlar. Böylece bozulmuş hemodinamiyi hızla düzeltir ve semptomatik iyileşme sağlarlar. Kalp yetmezliği sendromlu olgularda yapılan randomize kontrollü çalışmalar inodilatör ajanların aralıklı veya sürekli kullanımının mortalite ve morbiditeyi arttırabileceğini göstermiştir (64-68). Outcome of Prospective Trials of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronik Heart Failure (OPTIME-CHF) çalışmasında, sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı dekompanse kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatırılan

ancak pozitif inotrop gerektirmeyen 951 hastaya 48 saat süre ile milrinon infüzyonu uygulanmıştır. Özellikle iskemik nedenli kalp yetersizlikli alt grupta daha belirgin olmak üzere ölüm ve tekrarlayan hastaneye yatışlar milrinon alanlarda plaseboya göre anlamlı olarak (%42 milrinon grubu; %36 plasebo grubu, $p=0.01$) daha yüksek bulunmuştur (67).

2.4.1. Fosfodiesteraz Enzim İnhibitörleri

PDE inhibitörleri, cAMP'yi parçalayan PDE enzimini inhibe ederek miyokardda cAMP yıkımını azaltırlar. CAMP artınca hücre içine kalsiyum girişi ve hücre içi kalsiyum konsantrasyonu artar ve miyokard kontraktilitesi artar. Periferik PDE inhibisyonu ile arteriyel ve venöz dilatasyonu arttırırlar (69). PDE inhibitörlerinin, hem pozitif inotropik hem de vazodilatatör etkileri vardır. PDE inhibitörleri, kardiyak debiyi ve atım hacmini arttırır aynı zamanda pulmoner arter basıncı, pulmoner kapiller wedge basıncını, sistemik ve pulmoner vaskuler rezistansı azaltırlar. Hemodinamik etkisi, saf bir vazodilatatör (örneğin nitroprussid) ile baskın bir inotropik ajan (dobutamin) arasındadır (70,71). Etkilerini beta reseptörlerin distalinde gösterdiklerinden beta-bloker tedavi sırasında kullanılabilirler (72). Bu sebeple beta bloker tedavisi alan veya dobutamine yeterli yanıt alınamayan hastalarda dobutamin yerine tercih edilebilirler. Amrinon trombositopeni ve hızlı duyarlılığa neden olması nedeni ile artık sık kullanılmamaktadır (73). Milrinon ile trombositopeni daha az (%0,4) olmasına rağmen intravenöz milrinon kullanımında hipotansiyon, atriyal ve ventrikuler aritmiler, hastanede yatış süresi ve mortalitede artış izlenmiştir (74,75). PDE inhibitörleri oral olarak da aktiftirler. Fakat kronik oral PDE inhibitörlerinin kullanımı ile de mortalitede artış saptanmıştır. Bu sebeple oral formlarının kullanımı da önerilmemektedir (76).

2.4.2. Beta Adrenerjik Reseptör Agonistleri

Beta adrenerjik reseptör agonistleri, miyokardial beta reseptörleri uyararak, cAMP'yi arttırır ve böylece hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu yükselterek pozitif inotropik etki sağlarlar.

Dopamin

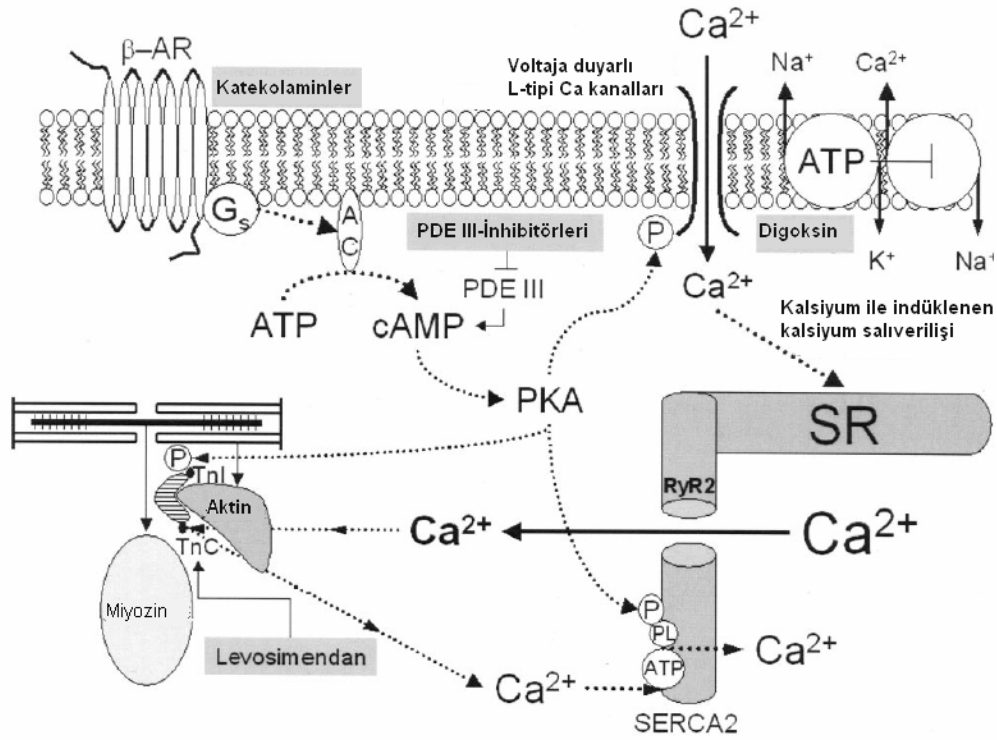
Dopamin, hem norepinefrinin hem de epinefrinin doğal öncüsüdür. Dopamin kompleks bir ajandır. Hem alfa-1 hem de beta-1 aktivitesine sahip olmasının yanında özellikle mezenterik ve renal dolaşımda bulunan dopaminerjik reseptörleri de uyarır. Dopamin, düşük dozlarda ($\leq 2\mu\text{g/kg/dk}$ intravenöz) periferik dopaminerjik reseptörleri uyararak renal, mezenterik, koroner ve serebral dolaşımda vazodilatasyona neden olur. Böylece renal hipoperfüzyon ve yetmezliği olan hastalarda, renal kan akımını, glomerüler filtrasyon oranını, diürezisi ve sodyum atılım oranını artırır. Daha yüksek dozlarda ($>2\mu\text{g/kg/dk}$ intravenöz) beta adrenerjik reseptörleri uyararak miyokard kontraktilesini ve kardiyak debiyi arttırmaları. $>5\mu\text{g/kg/dk}$ dozunda alfa adrenerjik reseptörlere etki ederek periferik vasküler rezistansı artırarak belirgin arteriyel vazokonstriksiyon oluşturur. Bu nedenle, yüksek dozlarda hipotansif hastalarda sol ventrikül ard yükünü, pulmoner arter basıncını ve pulmoner rezistansı arttırarak yararlı etkiler sağlarlar. Bununla birlikte, dopamin zayıf, parsiyel bir beta agonisttir ve dobutamine kıyasla beta 1 ve beta 2 reseptörlere etkisi daha azdır. Orta seviyedeki dozlarda bile dopamin infüzyonu sırasında sistemik vasküler rezistansta artış olabilir. Tasikardi ve aritmiler dopaminle dobutamine göre daha belirgindir. Bu sebeple, dopamin, ileri dekompanse kalp yetmezliğinde pozitif inotropik ajan olarak tercih edilmemeli, düşük dozlarda renal perfüzyonu ve gerektiğinde yüksek dozlarda periferik vasküler rezistansı arttırmak için kullanılmalıdır (70).

Dobutamin

Dobutamin, dekompanse kalp yetmezliğinde oldukça yararlı bir pozitif inotropik ajandır. Başlıca beta-1 ve beta-2 reseptörleri, 3:1 oranında uyararak doza bağımlı inotropik ve kronotropik etkiler gösterir. Refleks sempatik tonda azalma ile vasküler rezistansı düşürür (70). Dobutamin, düşük dozlarda ($\leq 5\mu\text{g/kg/dk}$), alfa-1 reseptörleri stimüle etmez, bu sebeple periferik vasküler rezistansı arttırmaz. Hatta hafif arteriyel vazodilatasyon sağlayarak ard yükü azaltır ve atım hacmini artırır. Dopaminin aksine, sol ventrikül ard yükü

üzerine etkisi yoktur ya da periferik rezistansı hafif arttırarak ard yükü arttırır. Bu sebeple dobutamin, akut dekompanse kalp yetmezliğinde intravenöz diüretik tedaviye yanıt vermeyen pek çok hastada dopamine tercih edilir. Dobutamin, daha yüksek dozlarda alfa-1 reseptörler aracılığıyla vazokonstriksiyona neden olur. Yüksek dozlarda bile dopaminerjik reseptörler üzerinde etkisi yoktur (77). Dobutamin, genellikle doza bağlı kalp hızını arttırır. Fakat bu artış diğer *katekolaminlerden* daha azdır. Bununla birlikte, özellikle atriyal fibrilasyonda atriyoventrikuler iletiyi arttırarak istenmeyen kalp hızı artışlarına neden olabilir. Sistemik arteryel basıncı genellikle hafifçe yükseltir, fakat bazen aynı tutar ya da düşürebilir. Benzer olarak, pulmoner arter basıncını ve kapiller kama basıncını çoğu zaman düşürür ama bazı hastalarda sabit tutar veya arttırabilir (69-71). Dobutamin infüzyonu ile kardiyak debi artar, renal kan akımı düzelir ve diürezde artış olur. Kalp hızında önemli bir değişmeye neden olmadan kardiyak debinin artması ve doluş basınçlarının azalması nedeni ile diüretik ve vazodilatatör tedavinin yetersiz kaldığı periferik hipoperfüzyon bulgularının (hipotansiyon, azalmış diürez) olduğu akut dekompanse kalp yetmezliğinde dobutamin yaygın olarak kullanılır. Dobutaminin hemodinamik etkileri, dozu ile doğru orantılıdır. İnfüzyon hızı, başlangıç dozu olan 2-3 µg/kg/dk'dan semptomlar, diürez cevabı ve hemodinamik parametreler değerlendirilerek 20 µg/kg/dk'ya kadar arttırılabilir. Miyokard oksijen ihtiyacı artabileceği ve iskemi indüklenebileceği için taşikardiden sakınılmalıdır. Yarı ömrü 2-3 dakikadır, eliminasyonu infüzyon kesildikten kısa bir süre sonra olduğundan oldukça uygun bir ajandır. Bununla birlikte, dobutaminin bazı sınırlılıkları vardır. Beta bloker tedavi alanlarda inotropik etkisi belirgin azalır. Bu nedenle inotropik etkinin efektif sağlanabilmesi için dobutamin yüksek dozlarda verilmelidir (72). Uzun süre infüzyonlarında (24-48 saatten fazla) tolerans gelişir ve hemodinamik etkileri azalır (70). Dobutamin kullanımı ile hem atriyal hem de ventriküler aritmi insidansı artmıştır. Bu etki doza bağlıdır ve PDE inhibitörlerinde olduğundan daha belirgindir (78). Taşikardi yine dobutamin kullanımını kısıtlayan parametrelerden biridir. KAH olanlarda dobutamin infüzyonu ile göğüs ağrısı artabilir. Kısa süre dobutamin kullanımı, akut dekompanse kalp

yetmezliğinde semptomatik iyileşme sağlasa da, mortalite üzerine etkisinin değerlendirildiği plasebo kontrollü çalışmalar yoktur (79). Bazı çalışmalarda intermitant, yüksek doz dobutamin infüzyonunun mortaliteyi arttırabileceği gözlenmiştir (80-81).



Şekil 2.3 Pozitif inotrop ilaçların etki mekanizması (**AC**, adenilat siklaz; **AR**, adrenerjik reseptör; **cAMP**, siklik adenozin monofosfat; **Gs**, stimülatör guanin nükleotid bağlayıcı protein; **P**, fosforilasyon; **PDE**, fosfodiesteraz; **PKA**, protein kinaz A; **PL**, fosfolamban; **RyR2**, Ryanodin reseptörü tip 2; **SR**, Sarkoplazmik retikulum; **SERCA2**, sarkoplazmik endoplazmik retikulum kalsiyum adenozin trifosfataz izoform 2; **TcC**, Troponin C; **TnI**, Troponin I)

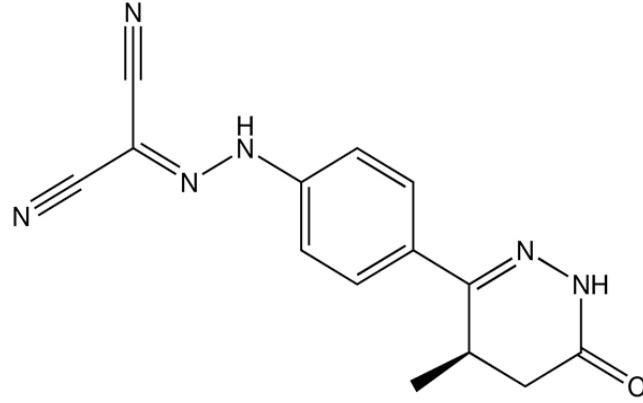
2.4.3 Levosimendan

Akut dekompanse kalp yetersizliği tedavisinde yeni bir grup olan kalsiyum duyarlılaştırıcı ajanlar, levosimendan, pimobendan, *MCI-154*, *EMD-53998* ve *EMD-57033*'ten oluşur. Bunlardan son üçü halen deneysel aşamada olan ilaçlardır (82,83). Bu grubun üzerinde en sık çalışma yapılan,

etkinliği ve güvenliği nedeniyle klinikte kullanımı giderek artan yesi ise levosimendandır.

Levosimendan kalp yetersizliğinin akut alevlenmesinin kısa dönem tedavisi için geliştirilmiş, miyokardın kalsiyuma duyarlılığını arttıran ve vazodilatör etkiye sahip yeni bir inotropik ajandır (84,85).

Levosimendan, orta derecede lipofilik bir *piridazinon dinitril* türevidir. Kimyasal formülü C₁₄-H₁₂-N₆-O ve yazılıımı (-)-(R)-[[4-(1,4,5,6-tetrahidro-4 metil-6-okso-3-piridazinil)fenil]hidrazono]propanedinitril'dir. Moleküler ağırlığı 280.285 g/mol'dur. Kimyasal formülü şekil 2.4'de sunulmuştur.



şekil 2.4 Levosimendanın kimyasal formülü

2.5. Kalp Kasılma Fizyolojisi ve Levosimendanın Etki Mekanizması

Miyosit sarkolemması depolarize olduğunda ekstraselüler kalsiyum, voltaja duyarlı L-tipi kalsiyum kanallarından hücre içine girer. Miyofibrillerin kasılması için sadece bu etki yeterlidir. Buna ek olarak hücre içine kalsiyum girişi, sarkoplazmik retikulumdan sitozole daha fazla kalsiyum salıverilmesine neden olarak (kalsiyum ile indüklenen kalsiyum salıverilişi) kontraksiyonu başlatır. Çeşitli yapısal ve regülatör proteinlerin [miyozin, aktin, tropomiyozin ve troponin kompleksi (troponin C,troponin T ve TroponinI)] etkileşimi ile kontraksiyon gelişir (86,87).

Miyozin 4 adet hafif ve 2 adet ağır zincirden oluşan helikal bir proteindir. Her ağır zincirin sonundaki aminoasit zinciri yuvarlak bir miyozin başi oluşturur. Miyozin başlarının enzimatik aktivitesi vardır ve adenozin

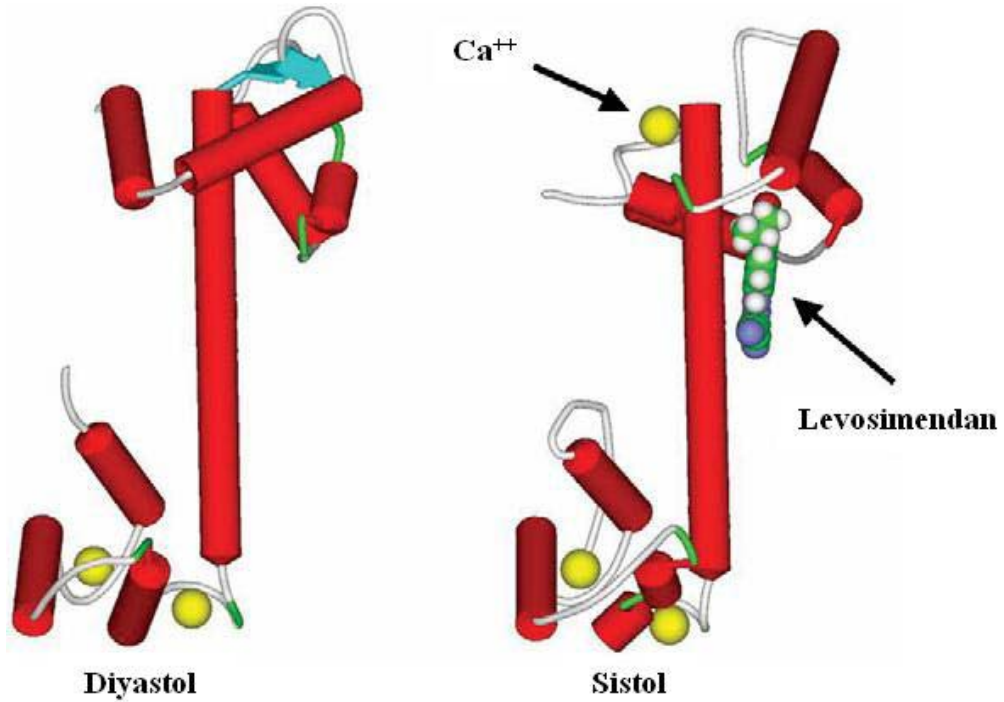
trifosfat (ATP) adenzindifosfat (ADP) ve serbest enerjiye dönüştürürler. Bu enerji, intraselüler magnezyum ile birlikte miyozinin aktin fibrillerine bağlanmasını sağlar. ADP aracılı aktif bölgelere bağlanan miyozin başları aktin üzerinde yürüyerek aktin ve miyozin fibrillerinin birbiri üzerine gelen bölgeleri arttıkça kasılmaya yol açar. ADP aracılı aktif bölgeler tropomiyozin tarafından bloke haldedir ve kasılmanın oluşabilmesi için troponin (Tn) kompleksi tarafından tropomiyozinin yerinden oynatılması gerekir. Troponin kompleksindeki Tn-I aktin fibrili için çapa görevi görür ve Tn-T tropomiyozine bağlanır, Tn-C'de kalsiyuma (Ca) bağlanır. Böylece troponin kompleksi tropomiyozinin ADP aracılı aktif bölgelerden ayrılmasını sağlar. Tn-C'nin 4 Ca bağlanma bölgesine Ca bağlandığı zaman proteinde konformasyonel bir değişim meydana gelerek tropomiyozinin aktin fibrilindeki ADP aracılı aktif bölgelerden ayrılması sağlanır. Sistolde Ca konsantrasyonu yüksekken Tn-C'de konformasyonel değişiklik oluşur, diyastolde ise Ca konsantrasyonu azalınca Tn-C dinlenim haline geri döner ve ADP aracılı aktif bölgeler tropomiyozin tarafından tekrar bloke edilir (88).

Özet olarak gevşeme esnasında sitozolik Ca düşük konsantrasyonlardayken tropomiyozin aktin ve miyozin arasındaki etkileşimi engeller. Sitolik Ca konsantrasyonu yükseldiğinde Ca'nın Tn-C'ye bağlanarak proteinde konformasyonel değişiklik oluşturması ile kontraksiyon başlar. Aktin miyozin ile etkileşir (çapraz köprü hareketi). Tn-C'ye Ca bağlı olduğu sürece enerji gerektiren bu süreç tekrarlanarak (çapraz köprü siklusu) kontraktıl güç üretilir (86,87).

Bazal durumda Ca miyofibrilleri uyarmaz, bu durumda sadece tam aktivasyonun %25'i elde edilebilir. Bu aktivasyon rezervi bağlanma için uygun olan Ca miktarının artırılması ile veya miyofibrillerin Ca duyarlılığının artırılması ile hareket haline dönüştürülebilir. Tn-I'nın fosforilasyonu ve sitozolik Ca'nın sarkoplazmik retikuluma hızlı bir şekilde geri alınması gevşemeyi başlatır (86,87).

Kronik kalp yetmezliği gelişmiş kalpte β -1 adrenoreseptörler düşük düzeyde olduğundan endojen katekolaminler pozitif inotrop etkilerini gösteremezler ve sistolde Ca artışı azaldığından yukarıda açıklanan

mekanizmalar aracılığı ile kasılma ve kardiyak debi azalır (89). Asidoz, hipotermi, yüksek inorganik fosfat düzeyi, sepsis, iskemi-reperfüzyon hasarı, miyokardiyal stunning ve konjestif kalp yetmezliğindeki artmış nörohümorale aktivasyon gibi patofizyolojik durumlarla ve β -adrenerjik stimülasyonla miyofibrillerin spesifik intraselüler Ca konsantrasyonuna yanıtı azalabilir (*desensitizasyon*). Bunun aksine α adrenerjik reseptör uyarılması veya kalsiyum duyarlılaştırıcı ajan uygulaması ile kontraktıl proteinlerin Ca duyarlılığı artırılabilir (87). Kalsiyum duyarlılaştırıcı bir ilaç olan levosimendan, kalsiyumun kardiyak TnC'ye bağlanma afinitesini artırmaz. Kardiyak Tn-C'nin N-terminal lobuna yüksek afinite ile bağlanır ve proteinin kalsiyuma bağlı konformasyonunu stabilize ederek pozitif inotrop etkisini gösterir (86,87).



Şekil 2.5. Levosimendan'ın etki mekanizması

Bu nedenle çapraz köprü siklusunda değişiklik olmaksızın sistolde aktin-miyozin etkileşimi uzar. Diğer Ca duyarlılaştırıcılar TnC-Ca kompleksine bağlandıklarından sistolik fonksiyonu olumlu etkilerken diyastolik fonksiyonu da bozma ihtimalleri vardır. Levosimendanın TnC'ye bağlanması sitozolik Ca konsantrasyonuna bağımlıdır. Yani sistolde sitozolik Ca konsantrasyonu

yüksekten bağlanma artar. Diyastolde Ca konsantrasyonu azaldığında ise Tn-C'ye bağlanma durumu nispeten değişmez. Bu mekanizma miyokardiyal kontraktilite artışına ve sol ventrikül diyastol fonksiyonunda iyileşmeye neden olur. Levosimendanın diyastolik fonksiyon üzerindeki olumlu etkileri köpeklerde, kalp yetmezliği hastalarında gösterilmiştir (90,91). Levosimendan yetmezlik sonrasında hem dinlenme durumunda hem de egzersiz esnasında sistolik ve diyastolik fonksiyonu iyileştirir (92). Levosimendan, pozitif inotropik etkisini miyokardın oksijen ihtiyacını arttırmadan sağlarken beta adrenerjik ajanlar kardiyak debiyi arttırırken miyokard oksijen tüketimini de belirgin arttırırlar. Bu sebeple, beta adrenerjik ajanlar KAH olanlarda iskemiye alevlendirebilir, akut miyokard infarktüsü sırasında infarkt büyüklüğünü arttırabilir. Levosimendanın ise yapılan bazı deneysel çalışmalarda iskemik miyokardı koruduğu, miyokard iskemisi öncesinde ve sırasında verildiğinde infarkt boyutunu küçülttüğü gösterilmiştir (93). Ayrıca levosimendanın sağ kalp kontraktilitesini ve performansını artırdığı yapılan diğer çalışmalarda gözlemlenmiştir (94-96). Pilot çalışma olarak düzenlenen bir araştırmada akut solunumsal stres sendromlu hastalarda levosimendanın pulmoner vasküler rezistansı azaltarak sağ kalp fonksiyonlarını iyileştirdiği bildirilmiştir (97). Levosimendanın inotrop etkisini belirgin aritmi oluşturmadan göstermesinin (98,99) nedeni de pozitif inotrop etkisini sitozolik Ca konsantrasyonuna bağlı olarak göstermesi olabilir. Hayvanlarda yapılan bir çalışmada oral yoldan uygulanan levosimendanın aritmi insidansını arttırmadığı gösterilmiştir (100).

Hastalarda levosimendan uygulamasının ventriküler aritmileri belirgin bir şekilde arttırmadığı bildirilmiştir (101). Klinik bulgular standart levosimendan infüzyonunun ventriküler taşikardi oluşumunu, frekansını ve QT intervalini arttırmadığı yönündedir (102). Levosimendanın hangi mekanizma ile kalp hızını artırdığı bilinmemekle birlikte vazodilatasyon sonucu baroreseptör aracılı taşikardinin bu etkiden sorumlu olması muhtemeldir (103). Günümüzde levosimendanın kardiyak aritmiye yol açma riskinin yüksek olmadığına inanılsa da bazı klinik çalışmalarda levosimendanın plaseboya göre daha fazla ventriküler taşikardi oluşturduğu

fakat levosimendanın aritmi insidansının dobutaminden farklı olmadığı bildirilmiştir (104-107). Geniş çaplı klinik araştırmaların sonuçları levosimendan infüzyonunun atriyal fibrilasyon riskini artırdığını göstermektedir (106,107).

2.6. Levosimendanın Vasküler Etki Mekanizması

Levosimendan, vasküler düz kaslardaki ATP bağımlı potasyum kanallarına bağlanarak bu kanalları açar. Vasküler düz kaslarda vazodilatasyon sağlayarak pulmoner kapiller kama basıncını, sistemik vasküler direnci ve ven tonusunu azaltır (108). Böylece kalbin ön yük ve ard yükünü azaltır, renal kan akımını iyileştirir (109). Vazodilatasyon koroner kan akımını da arttırmaktadır (110). Levosimendanın pozitif inotropik ve vazodilatator etkileri, miyokardın oksijen ihtiyacını arttırmaksızın kontraksiyonu iyileştirir, kardiyak debiyi artırır (111). Ayrıca levosimendan yüksek dozlarda PDE III'ü selektif olarak inhibe eder. Deneysel ortamda, levosimendanın, düşük dozlarda kalsiyum duyarlılaştırıcı, yüksek dozlarda da PDE inhibitor özelliği ön plandadır (112).

Özetle, levosimendan, özgün iki mekanizmasıyla (miyokardiyal kalsiyuma karşı duyarlılaştırma ve ATP bağımlı vasküler potasyum kanallarında açılma) miyokardın oksijen ihtiyacını arttırmaksızın kardiyak performansı iyileştirir, ön yük ve ard yükü azaltır, diyastolik fonksiyonda bozulma yaratmaz, koroner kan akımını artırır, düşük aritmi riski taşır ve stres altındaki miyokardın fonksiyonlarını iyileştirir.

2.7. Levosimendanın Myokardiyal Remodeling Üzerine Etkileri

Kronik kalp yetmezliğinde moleküler ve hücresel anlamda birçok değişiklikler meydana gelir. Miyosit hipertrofisi, kontraktıl proteinlerde anormallikler, gen ekspresyonu ile ekstraselüler matrikste değişiklikler ve apoptoz miyokardiyal remodelingde meydana gelen değişikliklerdendir (113). Yetmezlikte olan bir kalp, kalp yetmezliğinin patofizyolojisi ile ilişkili olan proinflamatuvar sitokinler üretir. Sitokinler asemptomatik yetmezliğin semptomatik yetmezliğe dönüşmesine neden olurlar. Bunun nedeni, miyokardiyal kontraktiletiyi baskılamaları ve kardiyak remodelingle

sonuçlanan monosit aktivasyonu, oksijen radikalleri oluşumu ve kardiyomiyosit apoptozuna neden olmalarıdır (114,115).

Levosimendanın, kalp yetmezliği hastalarında matriks metalloproteinaz-2 (MMP-2),BNP, interlökin-6 (IL-6), malonildialdehit (MDA), TNF- α ve plazma apoptoz belirteci (sFAS) seviyesini azaltarak inflamatuvar yanıtı modifiye ettiği ve apoptozu engellediği düşünülmektedir (113,116-120). Levosimendanın vasküler inflamatuvar aktivasyon üzerinde de etkileri olduğu plazma çözünebilen interselüler adhezyon molekülü-1 (sICAM1) ve çözünebilen vasküler hücre adhezyon molekülü-1 (sVCAM1) seviyelerini azaltması ile gösterilmiştir (121).

2.8. Levosimendanın Farmakokinetik Özellikleri

Levosimendan, hem sağlıklı gönüllülerde hem de kalp yetmezliği hastalarında hızlı ve 0,05-0,2 mikrogram/kilogram/dakika ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$) terapötik doz aralığında lineer bir farmakokinetik seyir gösterir. Etkisi hemen başlar, sürekli sabit dozda infüzyon yapıldığında 4. saatte doruk düzeylere ulaşırken, yükleme dozunun infüzyonuyla levosimendan 12 dakikada doruk plazma konsantrasyonuna ulaşır. Levosimendan başta albumin olmak üzere %97-98 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Total klerensi 200-360 mL/dk'dır. Klerensi doza bağımlı değildir. Eliminasyonu, konjugasyon ve ekskresyon yoluyla karaciğer ve böbreklerde gerçekleşir. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 1 saattir bu da ilacın titrasyonunu kolaylaştırır (122). Dozun %95'ten fazlası 1 hafta içinde elimine edilir. %54'u idrar ve %44'ü feçesle atılır. Levosimendan, tamamen metabolize olur, ihmal edilebilir miktardaki değişmemiş ilaç (dozun < %0.05'i) idrarla atılır. Büyük oranda karaciğerde konjugasyon yoluyla sistein ve sisteinilglisin türevlerine metabolize olur. Bu metabolitler inaktiftir. Levosimendan dozunun yaklaşık %5'i bağırsaklarda indirgenerek aktif aminofenilpiridazinon'a (OR-1855) ve daha sonra daha aktif olan OR-1896'ya asetile edilir. OR-1896'nın potent inotropik, kronotropik ve vazodilatatör etkileri vardır. OR-1855 ve OR-1896 metabolitleri yavaş oluşur ve yavaş atılır. Plazma doruk konsantrasyonuna levosimendan infüzyonunun kesilmesinden sonraki 2 gün içinde ulaşırlar ve plazma proteinlerine bağlanma oranları %40'dır. OR-1855 ve OR-1896 metabolitlerinin yarı ömrü

yaklaşık 75-80 saattir. Böylece, levosimendanın hemodinamik etkileri ilacın infüzyonu kesildikten sonra bile uzun süre devam eder. Tüm hemodinamik etkilerin süresi tam olarak bilinmese de kan basıncı üzerine etkileri genellikle 3-4 gün, kalp hızı üzerindeki etkisi 7-9 gün devam eder. Hafif-orta derecede böbrek ve karaciğer bozukluğu olan hastalarda eliminasyonu azalacağı için levosimendan dikkatli kullanılmalıdır (123).

Berberinde konjesyon olsun veya olmasın, periferik perfüzyon bozukluğu (hipotansiyon, böbrek fonksiyonlarında bozulma) geliştiğinde ya da uygun dozdaki diüretik ve vazodilatatör tedaviye dirençli pulmoner ödem varlığında intravenöz pozitif inotropik ajanların kullanılma endikasyonu vardır. Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafından 2005 yılında yayınlanan akut kalp yetmezliği tanı ve tedavi kılavuzuna göre, kardiyak sistolik disfonksiyon sonucu düşük debili kalp yetmezliği olan ve hipotansiyonu olmayan ciddi semptomatik hastalarda levosimendan tedavi önerisi sınıf IIa ve kanıt düzeyi B olarak yer almıştır. Büyük çalışmalara bakıldığında, New York Heart Association (NYHA) sınıf III-IV, EF <30-35 olan, intravenöz diüretik ve nitratları da içeren yeterli medikal tedaviye rağmen ciddi semptomatik akut dekompanse kalp yetmezliği olan hastalara levosimendan verilmiştir (127, 128, 139).

2.9. Levosimendan ile İlgili Klinik Araştırmalar

Sağlıklı gönüllülerle yapılan çalışmalarda genellikle kısa süreli levosimendan infüzyonları kullanılmış ve invazif olmayan metodlarla ölçüm yapılmıştır. 1 mg dozuna kadar genellikle kalp hızında değişiklik olmamıştır. Levosimendanın kardiyak debiyi ve ejeksiyon fraksiyonunu doza bağımlı olarak arttırdığı ve bu etkilerini kontraktilitede artış oluşturması ile birlikte arteryüğü azaltması suretiyle gösterdiği belirtilmiştir. Çalışmalarda sistolik kan basıncı artarken ya da değişmezken diyastolik kan basıncının düştüğü gözlenmiştir. Levosimendan bu hemodinamik aktiviteleri gösterirken miyokardiyal oksijen kullanımında artışa da neden olmamıştır (124).

Levosimendanın 24 saatlik uygulama süresinde terapötik doz aralığı araştırılan çalışmada 6-24 µg/kg bolus enjeksiyonu (10 dk içerisinde) takiben 0,05-0,2 µg/kg/dk'lık infüzyon hızının konjestif kalp yetmezliği hastalarının

tedavisinde iyi tolere edildiği ve bu doz aralığının kullanılmasının uygun olduğu bildirilmiştir. Kısa süreli levosimendan kullanımı ile yapılan bir doz titrasyon çalışmasında 0,1-0,4 µg/kg/dk'lık bir doz aralığında titrasyon yapılmış ve levosimendanın dekompanse kalp hastalarının hemodinamik fonksiyonlarını hızlı ve doza bağımlı bir şekilde iyileştirdiği gösterilmiştir. Gözlenen olumlu hemodinamik etkiler semptomlarda iyileşme ile birlikte oluşurken belirgin yan etki oluşmamıştır (125). Uzun süreli levosimendan infüzyonunun etkileri ile ilgili bir çalışmada levosimendanın hemodinamik etkilerinin 24 ve 48 saatlik infüzyonlar arasında değişmediği, ilacın kesilmesinden 24 saat sonrasına kadar hemodinamik etkilerinin sürdüğü ve aktif metabolitinin ilaç infüzyonunun kesilmesinden sonra en az 24 saat süresince arttığı ve hemodinamik etkiye katkıda bulunduğu gösterilmiştir (126).

Düşük debili kalp hastalarında levosimendan ve dobutaminin etkilerinin karşılaştırıldığı LIDO (Levosimendan Infusions versus Dobutamine) çalışmasında levosimendanın hemodinamik parametreleri iyileştirmekte dobutamine göre daha etkili olduğu bildirilmiştir. Hastalara yapılan 180 günlük takip çalışması sonucunda levosimendan tedavisinin dobutamine göre daha düşük mortalite ile sonuçlandığı görülmüştür (127).

Akut miyokard infarktüsü sonrasında gelişen sol ventrikül yetmezliği olan hastalarda yapılan RUSLAN (Randomized Study on Safety and Effectiveness of Levosimendan in Patients with Left Ventricular Failure after an Acute Myocardial Infarction) çalışmasında 0,1-0,2 µg/kg/dk'lık bir doz aralığında uygulanan levosimendanın hipotansiyon ve iskemi oluşturmadığı ve kalp yetmezliğinin daha kötüye gitme riski ile ölüm riskini azalttığı bulunmuştur (128).

Kalp yetmezliği hastalarında 24 saat levosimendan infüzyonunun etkilerinin dobutamin ve plasebo ile karşılaştırıldığı CASINO (Calcium Sensitizer or Inotrope or None in Low-Output Heart Failure) çalışmasında levosimendanın dekompanse düşük debili kalp hastalarının uzun dönem prognozunu dobutamin ve plasebodan daha iyi etkilediği gösterilmiştir (129).

REVIVE I (Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy) çalışmasında akut dekompanse kalp yetmezliği hastalarında 24 saatlik levosimendan infüzyonu ile başlayan 5 günlük süre içerisinde hastanın subjektif semptom değerlendirmesi ile birlikte semptomlardaki değişikliklerin değerlendirilmesi sonucunda levosimendan tedavisi gören grupta iyileşmenin daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir (139).

Akut dekompanse kalp hastalarında yapılan REVIVE II çalışmasında ilaç bolus dozu takiben 24 saatlik infüzyon halinde verilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında levosimendanın klinik iyileşme oluşturma açısından daha yararlı olduğu, BNP seviyelerinin levosimendan alan hastalarda daha az olduğu ve hastanede geçirilen gün sayısının levosimendan grubunda daha az olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, levosimendan tedavisi gören hastalarda daha fazla hipotansiyon, atriyal ve ventriküler aritmi görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca 6 ay sonrasında plaseboya göre levosimendan grubunda mortalitenin bir miktar daha fazla olduğu ve risk-yarar oranının belirlenebilmesi için daha fazla klinik araştırmaya gereksinim duyulduğu söylenmektedir (130,106).

Akut kalp yetmezliği hastalarında kısa süreli levosimendan ve dobutamin infüzyonlarının uzun dönem sağkalıma etkisinin incelendiği SURVIVE (Survival of Patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support) çalışmasında başlangıçta BNP seviyeleri levosimendan tedavisi alan hastalarda daha düşük olmasına rağmen 180 günlük takip süresi sonunda levosimendanın mortaliteyi azaltmadığı bildirilmiştir (130,106).

2.10. Kalp Cerrahisinde Levosimendan Kullanımı

Kalp cerrahisinde levosimendan kullanımı ile ilgili araştırmalarda farklı hasta popülasyonlarında levosimendanın etkileri incelenmiştir. Lilleberg ve arkadaşları CABG sonrasında levosimendan kullanımının etkilerini randomize klinik bir çalışma ile ilk inceleyenler olmuşlardır (132). Bu çalışmada CABG ameliyatı sonrasında kalp debisinin düşük olduğu durumlarda levosimendanın kalp performansını arttırdığı ve bu etkisini miyokardiyal oksijen tüketimini artırmadan ve kardiyak substrat (serbest yağ

asitleri, glukoz, laktat ve piruvat) yararlanımını bozmadan oluşturduğu gösterilmiştir. Nijhawan ve arkadaşlarının çalışmasında CPB'dan 15 dakika önce verilmeye başlanıp 6 saat sonrasına kadar devam eden levosimendan uygulamasının kalp debisini artırdığı, arteriyel oksijenasyonu etkilemediği ve aritmojenik etkilerinin olmadığı gösterilmiştir. Levosimendanın bu etkilerini düşük dozda atım hacmindeki artış ve artyükteki azalma ile, yüksek dozda ise bu etkilere ek olarak atım hızında bir miktar artma ile sağladığı gösterilmiştir (133).

Operasyon öncesinde sol ventrikül fonksiyonu zayıf olan mitral ve aortik kapakçık replasmanı ameliyatına giren hastalarda levosimendanın kalp debisini arttırdığı, pulmoner kapiler wedge basıncını azalttığı, ayrıca hastaların CPB'den ayrılmasının bütün hastalarda başarılı olduğu ve yoğun bakımda da katekolamin ihtiyaçlarının azaldığı bildirilmiştir. Bu çalışmadan sonra başka araştırmacılar da benzer koşullarda levosimendanın etkinliğini göstermişlerdir (134). *Off-pump* CABG ameliyatı olan hastalarda yapılan bir klinik çalışmada ameliyattan 20 dk önce bolus enjeksiyonla verilen levosimendanın düşük dozunun (12 µg/kg) yüksek doza (24 µg/kg) göre daha olumlu hemodinamik etkilerinin olduğu belirtilmiştir. Levosimendanın ameliyat öncesinde sol ventrikül fonksiyonu iyi olan hastalarda *off-pump* CABG ameliyatı esnasında ve sonrasında optimal hemodinamik stabilite sağladığı ve sol ventrikül performansını artırdığı bildirilmiştir (135).

Acil cerrahi revaskülarizasyon gerektiren akut miyokard iskemisi bulunan hastalarda katekolaminlere ek olarak levosimendan kullanıldığında pozitif inotrop ve *kardiyoprotektif* etkiler görülmüştür. Bu çalışmanın sonuçları büyük çaplı randomize klinik çalışmalar ile doğrulanırsa iskemik orijinli hastaların kalp ameliyatlarında levosimendanın kullanılabileceği bildirilmiştir (136).

CABG ameliyatlarında greft olarak sıklıkla kullanılmaları nedeniyle insan internal torasik arteri ile internal meme arteri üzerinde levosimendanın etkilerinin incelendiği çalışmalar yapılmıştır. Levosimendan fenilefrin ile vazokonstriksiyon oluşturulan internal torasik arterlerde gevşeme

oluşturmuştur. Levosimendanın bu etkisinin potasyum ATP kanalları ve potasyum Ca kanalları üzerinden olduğu bildirilmiştir (137).

CABG ameliyatları esnasında internal meme arterinde spazm oluşabilmekte ve bunun sonucunda oluşan miyokardiyal iskemi perioperatif morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır. Nitrogliserin internal meme arterinde güçlü bir gevşetici etkiye sahip olsa da bu ilacı daha önceden kullanan hastalarda karşılaşılan taşıflaksi ilacın kullanımını kısıtlayabilmektedir. Bu nedenle nitrogliserine alternatif ilaçlar geliştirilmeye çalışılmaktadır. İzole damarlarda levosimendan inkübasyonu yapılan bir çalışmada ve levosimendan varlığında norepinefrin kasılmalarının azaldığı görülmüştür. Bu nedenle ilacın bypass operasyonlarında profilaktik olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (138).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Kasım 2008- Eylül 2009 tarihleri arasında, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı ve Biyokimya Anabilim Dalında yapıldı. Bu çalışma, Üniversite Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 10.11.2008'de 2008/454 sayılı karar ile, Helsinki Deklarasyonu'nda belirtilen maddelere göre değerlendirilerek, ahlaki, vicdani ve tıbbi kurallara uygun olduğu onaylandı. Ayrıca hastalara hasta bilgilendirme formu ile çalışma hakkında bilgi verildi ve hasta rıza formu okutularak onayları alındı.

3.1. Hasta Popülasyonu

Çalışmaya, sol ventrikül disfonksiyonu ($EF < \%40$) olup koroner arter bypass için elektif şartlarda operasyona giden 1'i kadın, 19'u erkek toplam 20 hasta alındı. Bu hastalar ardışık sıra ile, Levosimendan verilen grup ve kontrol grubu olmak üzere 10'ar kişilik 2 eşit gruba ayrıldı. Çalışmaya alınan tek kadın hasta kontrol grubuna dahil edildi.

Hiçbir hastaya daha önceden CABG operasyonu uygulanmamıştı. Bir hastaya daha önce inkomplet perkütan transluminal koroner anjioplasti uygulanmıştı. İki hastada daha önceden konulan LAD'de stent mevcuttu. 4 hastada sol ana koroner arter lezyonu mevcuttu. Bunlardan 2'si kontrol 2'si levosimendan verilen gruptaydı.

Levosimendan verilen grubun yaş ortalaması $66,50 \pm 9,95$, kontrol grubun yaş ortalaması $59 \pm 7,28$ olarak hesaplandı. Levosimendan verilen grubun ortalama ejeksiyon fraksiyonu 33,5 iken kontrol grubunun 38 idi.

20 hastanın hepsine genel anestezi ile ECD altında CABG cerrahisi uygulandı. Levosimendan verilen grupta ortalama kros klemp zamanı $66,40 \pm 28,14$ dakika iken, kontrol grubunda ortalama $64,9 \pm 18,6$ olarak hesaplandı.

Hasta damar sayısı Levosimendan verilen grupta ortalama 4 adet iken, kontrol grubunda da 4 idi. Yapılan anastomoz sayısının median değeri Levosimendan grubunda 3, kontrol grubunda 3,5 olarak hesaplandı.

Ejeksiyon fraksiyonu $\%40$ 'ın üzerinde olan ve elektrokardiyografik olarak aritmisi tespit edilen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Levosimandan

yükleme infüzyonu sonrası aritmi (ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon) gelişen 1 hasta çalışmadan çıkarıldı. Diğer hastalarda ilaca yönelik hiçbir komplikasyon yaşanmadı.

3.2. Simdax'ın Hastalara Uygulanması

İlaç, Levosimendan verilecek gruptaki hastaların her birine operasyondan 24 saat önce başlandı. İnfüzyon çözeltisi 500 ml dextroz içerisine 5 ml'lik 1 flakon(12,5 mgr) Levosimendan konularak hazırlandı. Solüsyon ilk 10 dakikada 12 µgr/kg (mikrogram/kilogram) dozunda yükleme infüzyonu şeklinde verilmiş olup, takip eden dönemde hastalarda ritim problemi olmamışsa 0,2 µgr/kg/dk dozunda idame infüzyonu şeklinde verildi. Toplam infüzyon süresi 24 saate tamamlandı.

3.3. Biyokimyasal Analiz

Nt proBNP düzeyini ölçmek için kan örnekleri operasyondan önceki gün, operasyondan sonraki yirmi dört saat ve operasyondan sonraki birinci haftada alındı. Nt proBNP değerlerinin egzersiz ile arttığı saptandığı için kan örnekleri hastalar 20 dakika supin pozisyonunda dinlendikten sonra antekübital venden alındı. Tüm kan örnekleri 1 mg/mL ethylenediamine-tetra acetic acid (EDTA) içeren plastik tüplere alındı ve buz üzerine yerleştirildi. Daha sonra 4 santrigrat derecede 3500 devirde 5 dakika santrifuj edildi. Ayrılan plazma kuru tüplere alınarak çalışılacağı zamana kadar -70 derecede saklandı. Plazma NT-proBNP ölçümleri Roche Diagnostics'in NT-proBNP kiti kullanılarak Elecsys 2010 'da yapıldı. Sonuçlar pg/ml (pikogram/mililitre) olarak verildi. Ölçüm aralığı 5-35000 pg/mL ve normal değerleri 0-100 pg/mL idi.

3.4. Kardiyak Ejeksiyon Fraksiyon Analizi

Her iki grupta ventriküler EF ölçümleri transtorasik ekokardiyografi ile yapıldı. Ölçümler operasyondan hemen önce bir kez ve postoperatif 15. günde bir kez olmak üzere kayıt altına alındı.

3.5. Anestezi Tekniği

Her iki gruptaki hastalara operasyondan 30 dakika önce 0,05 mgr/kg morfin premedikasyon amacı ile intramusküler olarak uygulandı. Operasyon masasına alınan hastalar monitörize edildi. İndüksiyonda tüm hastalara intravenöz 0,3 mgr/kg etomidat verilerek bilinç kaybı ve kirpik refleksinin kaybını takiben maskeyle solunum kontrol altına alındı. Nöromusküler bloker 0,9 mgr/kg rokuronyum verildi. Hastalara %2-4 MAC değerinde sevofluran volatil anestezi başlandı. 3 dakika maskeyle solutularak beklendikten sonra entübasyon işlemi yapılarak hastalar mekanik ventilatöre bağlandı. Entübasyon sonrası santral venöz basınç takibi için sağ internal juguler venden 8 french kateter, cerrahi boyunca ısı takibi için özofagial ısı probu, böbrek fonksiyonları takibi foley idrar kateteri yerleştirildi. Hastalara 0,1-0,4 µgr/kg/dk'dan remifentanil infüzyonu başlandı. Kontrollü mekanik ventilasyon modunda mekanik ventilasyon uygulandı. Yüzeysel anestezi belirtileri saptandığında sevofluran dozları arttırıldı. Cerrahinin sona ermesiyle anestezi ajanlar kesildi ve hasta yoğun bakıma transfer edildi. Anestezi sonrası radial arter kateteri ile kan basınçları, internal juguler ven kateteri ile santral venöz basınçları monitörize edildi.

3.6. Operasyon Tekniği

Operasyon tekniği olarak hangi prosedürün uygulanacağı operatörlerin seçimlerine bırakıldı. Medyan sternotomi sonrası sol internal mamaryan arter hazırlandı. Perikard açılıp askı dikişleri yerleştirildi. Asendan aortadan arteriyel ve sağ atriyumdan tek venöz kanülasyon yapıldı. Konulan root kanülünden antegrat kan kardiyoplejisi ve orta dereceli (30-32 C⁰) hipotermi uygulandı. Distal anastomozlar konvansiyonel teknikle yapıldı ve bitiminde ısınma başlatıldı. Proksimal anastomozlar 17 hastada side klempte, 3 hastada ise kros klempte yapıldı. Distal anastomozlar 7/0 polipropylene sütür materyali (ETHICON PRONOVA) ile, proximal anastomozlar 6/0 polipropylene sütür materyali (DOĞSAN) ile yapıldı. Hastanın ısınması tamamlandığında ve kalbin kasılması iyi olduğu zaman CPB'ye son verildi.

3.7. İntraaortik Balon İhtiyacı

Levosimendan verilen grupta 2 hastaya, kontrol grubunda 1 hastaya düşük debi nedeni ile intraaortik balon pompa (İABP) desteği gerekti. Her iki gruptaki İABP desteği sağlanan hastaların İABP destekleri başarı ile sonlandırıldı.

3.8. İstatistiksel Analiz

Tüm değişkenlerin dağılımlarına bakıldı. Değişkenlerin dağılımlarını incelemek için Shapiro Wilk testi kullanıldı. Normal dağılan değişkenler için t testi, İki yönlü varyans analizi ve Holm Sıdak çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Belirtici istatistikleri ortalama \pm standart hata(ORT \pm SH) olarak verildi. Normal dağılmayan değişkenler için Mann Whitney U testi, Wilcoxon T testi, Ki kare testi ve Spearman Korelasyon analizi uygulandı. Belirtici istatistikleri olarak medyan %25 ve %75 yüzdellik dilimleri verildi.

4. BULGULAR

Yaptığımız çalışmada her 2 gruptaki (levosimandan verilen ve kontrol grupları) hastalardan farklı zamanlarda (preoperatif, postoperatif 1. gün ve postoperatif 7. gün) alınan nt proBNP ölçümlerinin biyokimyasal analizleri yapıldı. Aynı zamanda her 2 gruptaki hastaların operasyon öncesi EF (EF0) ve postoperatif ortalama 15. gündeki EF (EF15) ölçümleri kayıt altına alındı. Değerler tablo 4.1’de verilmiştir.

Tablo 4.1. Her 2 gruptaki hastaların ölçülen nt proBNP ve ejeksiyon fraksiyonu değerleri (**L:** Levosimandan verilen grup, **K:** Kontrol grubu, **P0:** Preoperatif nt proBNP ölçümü, **P1:** Postoperatif 1. gün nt proBNP ölçümü, **P7:** Postoperatif 7. gün nt proBNP ölçümü)

	P0	P1	P7	EF0	EF15
L1	438	3009	3248	32	46
L2	1798	2854	2075	38	43
L3	3164	5798	10984	16	25
L4	2775	6820	5691	35	35
L5	1118	3677	3097	25	35
L6	2017	2674	6660	38	45
L7	1671	3696	4100	20	26
L8	793	3449	3113	35	51
L9	434	6361	3300	24	34
L10	1784	9618	9891	37	51
K1	1500	2099	3415	38	41
K2	2088	2882	2673	30	32
K3	492	4681	5718	32	35
K4	371	2415	6520	38	40
K5	1078	2517	3388	39	40
K6	53	1132	3501	39	44
K7	178	4047	7171	38	36
K8	415	1468	2779	39	44
K9	116	3077	4686	32	39
K10	1664	2355	3850	35	44

İki grup arasında ekstrakorporeal dolaşım zamanı, kros klemp zamanı, yaş, hasta damar sayısı, anastomoz sayısı, ekstübasyon süreleri, yoğun bakımda kalış süreleri ve hastanede kalış süreleri açısından istatistiksel

olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Preoperatif ölçülen EF değerlerinde yine iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($P>0,05$). Ölçümler tablo 4.3'de belirtilmiştir.

Tablo 4.2. Levosimendan verilen grup ile kontrol gruptaki hastaların ECD, hasta damar sayısı, anastomoz sayısı, ekstübasyon süreleri, yoğun bakımda kalış süreleri, hastanede kalış süreleri, yaş, kros klemp ve operasyondan 15 gün sonra ölçülen EF ölçümlerinin değerleri ve olasılık tablosu (**CC**: Kros Klemp zamanı, **ort ± sh**: ortalama, standart hata **ECD**: Ekstra Korporal Dolaşım Zamanı, **EF15**: Operasyon sonraki 15. günde ölçülen ejeksiyon fraksiyonu)

Değişkenler	Çalışma Grubu ORT±SH	Çalışma Grubu ORT±SH	P
YAŞ	66,5±9,95	59±7,28	0,071
ECD(dakika)	112,6±41,02	105,8±35,66	0,697
CC	66,4±28,14	64,9±18,6	0,890
EF15	39,1±9,49	39,5±4,11	0,905
	Medyan (%25_%75)	Medyan (%25_%75)	
Hasta Damar Sayısı	4 (4-4)	4 (3-4)	0,435
Anastomoz Sayısı	3 (3-4)	3,5 (3-4)	0,630
Ekstübasyon Süresi(saat)	4,5 (4-5)	5 (5-5)	0,251
Yoğun Bakımda kalış(gün)	1,5 (1-2)	2 (1-2)	0,661
Hastanede Kalış Süresi(gün)	6,5 (5-7)	6,5 (6-7)	0,548

İki grup arasında preoperatif ve postoperatif 1. gün bakılan nt pro BNP değerleri arasında anlamlı farklılık vardı ($P<0,05$). Postoperatif 7. Gün bakılan nt proBNP ölçümleri sonrası 2 grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($P>0,05$). Her 2 grupta nt pro BNP değerlerinde postoperatif 7. güne kadar anlamlı bir artış gözlemlendi. ($P<0,001$) Levosimendan verilen grupta preoperatif ölçülen nt proBNP ölçümlerinin medyan değerlerinin postoperatif 1. gün 2,99 kat, postoperatif 7. gün 3,26 kat arttığı gözlemlendi. Kontrol grubunda ise

postoperatif 1. gün 3,35 kat, 7. gün 5,50 kat arttığı tespit edildi. İstatistiksel olarak bu artış her iki grupta da anlamlı olmasına karşın kontrol grubundaki artışın daha fazla olduğu görüldü. Değişim değerleri tablo 4.3'de verilmiştir.

Tablo 4.3. Kontrol ve deney gruplarındaki ortalama nt pro BNP değerlerindeki değişiminin incelenmesi (**P0**: Preoperatif ölçülen nt pro BNP ölçümü, **P1**: Postoperatif 1. gün ölçülen nt proBNP ölçümü, **P7**: Postoperatif 7. gün ölçülen nt pro BNP ölçümü)

Gruplar	P	Ort±sh	P0	P1	P7
Çalışma Grubu	P0	1599,2±923,2	•	0,002	0,000
	P1	4795,6±2274,1	0,002	•	0,928
	P7	5215,9±3073,2	0,000	0,928	•
Test Sonuçları		P<0.001			
Kontrol Grubu	P0	795,5±731,2	•	0,005	0,000
	P1	2667,3±1078,8	0,005	•	0,010
	P7	4370,1±1588	0,000	0,010	•
Test		P<0.001			

Her 2 grupta da postoperatif EF değerlerinde preoperatif verilere göre artış olduğu gözlemlendi. İki grubun EF değerlerinin dağılımının istatistiksel analizi medyan analiz yapmaya uygundu. Levosimendan verilen grubun preoperatif ölçülen EF'sinin medyan değeri 33,50, kontrol grubunun ise 38 olduğu gözlemlendi. Postoperatif 15. günde ölçülen EF ölçümlerinin ortalama değerleri ise levosimendan verilen grupta 39, kontrol grubunda ise 40 olarak hesaplandı. EF değerlerindeki artış deney grubunda daha fazlaydı. Yapılan istatistiksel analizler neticesinde bu artışın Levosimendan verilen grupta daha anlamlı olduğu gözlemlendi (P=0,008). Ölçümler Tablo 4.4'de belirtilmiştir.

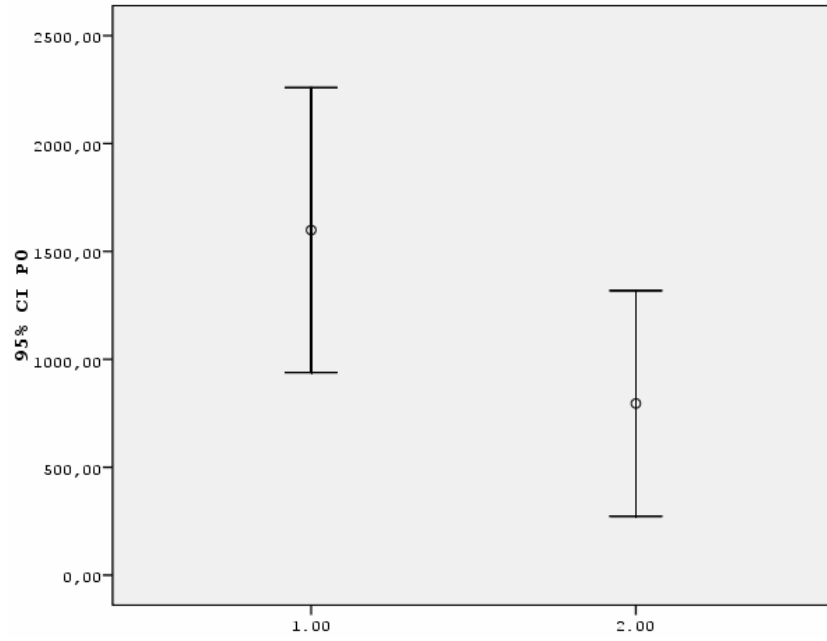
Tablo 4.4. Levosimendan verilen grup ile kontrol grubundaki hastaların preoperatif ve postoperatif 15. Gün ölçülen EF ölçümlerinin incelenmesi.

	Deney grubu Median(%25-75)	Kontrol grubu Median(%25-75)
EF 0	33,50	38
EF 15	39	40
Olasılık	P=0.008	P=0.012

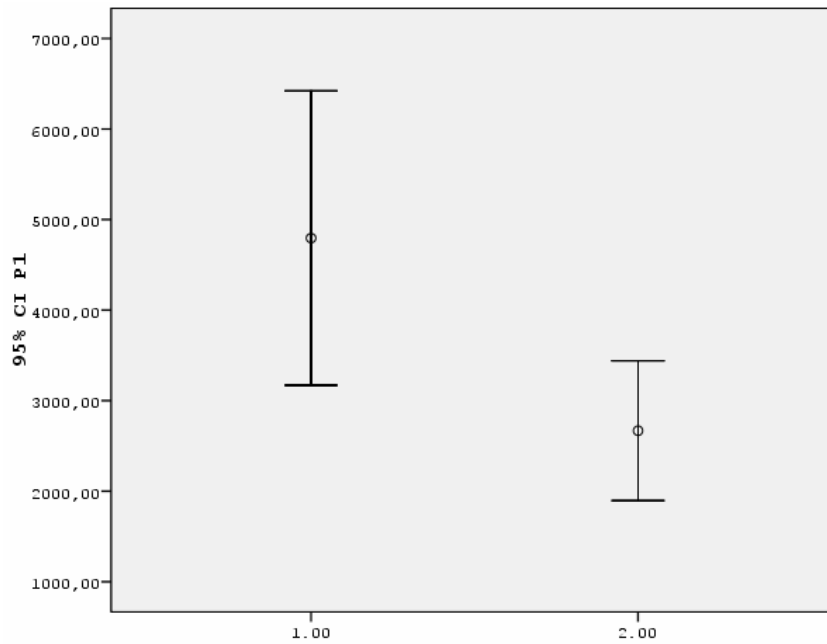
Levosimendan verilen grupta ortalama kros klemp zamanı $66,4 \pm 28,14$ dakika iken kontrol grubunda $64,9 \pm 18,6$ dakikaydı. İki grup arasında kros klemp süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Hem deney grubunda hemde kontrol grubunda farklı zamanlarda ölçülen nt proBNP değerleri ile kros klemp süreleri arasında anlamlı ilişki bulunamadı. ($P > 0,05$)

Levosimendan verilen grupta operasyon sonrası düşük kardiyak output gelişen 5 hastaya, kontrol grubunda ise 8 hastaya dopamin ve dobutamin infüzyonu başlandı. Kontrol grubunda daha çok inotropik ihtiyacı olmasına rağmen yapılan istatistiksel analiz neticesinde iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($P > 0,05$).

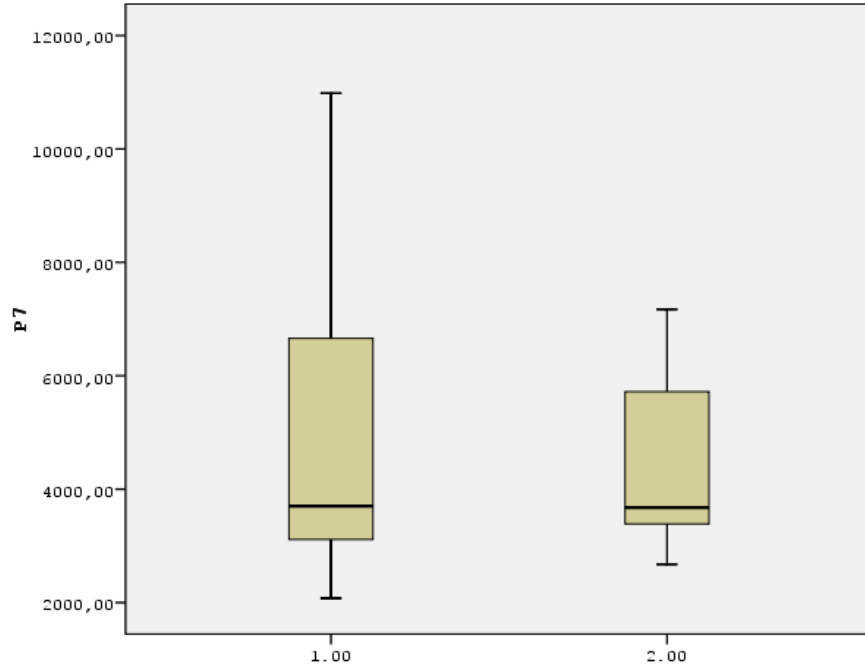
Levosimendan verilen grupta 2 hastaya, kontrol grubunda 1 hastaya düşük kardiyak debi nedeni ile intraaortik balon pompa desteği sağlandı. İki grup arasında intraaortik balon ihtiyacı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($P > 0,05$).



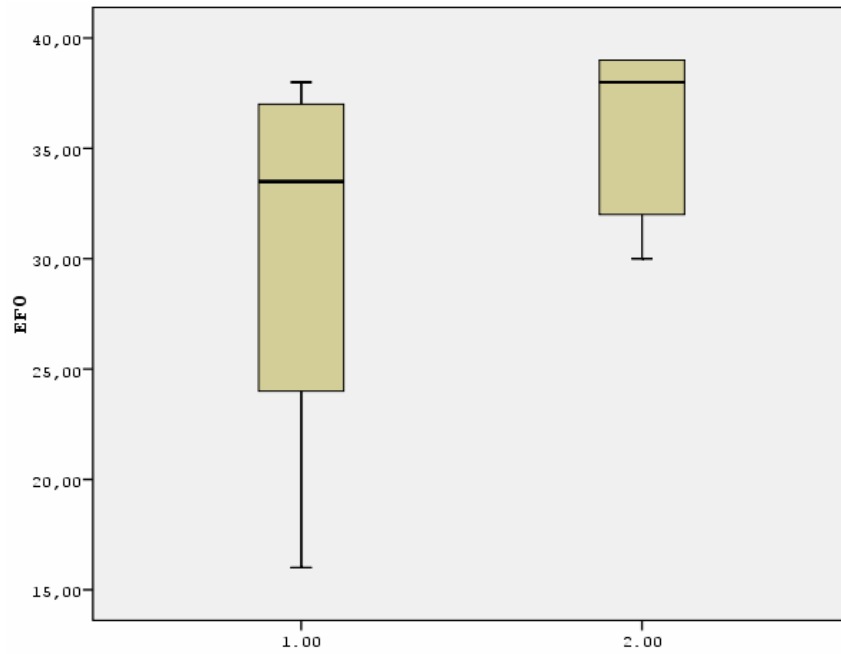
Şekil 4.1. Deney ve kontrol grubunda preoperatif ölçülen nt proBNP değerlerinin analizleri



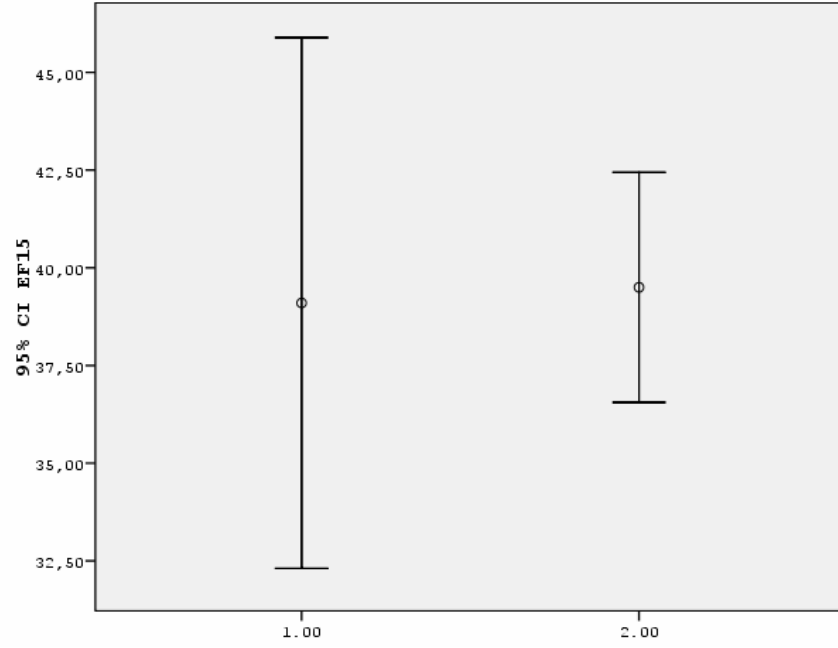
Şekil 4.2. Deney ve kontrol grubunda postoperatif 1. gün ölçülen nt proBNP değerlerinin analizleri



Şekil 4.3. Deney ve kontrol grubunda postoperatif 7. gün ölçülen nt proBNP değerlerinin analizleri



Şekil 4.4. Deney ve kontrol grubunda preoperatif ölçülen ejeksiyon fraksiyonu değerlerinin analizleri



Şekil 4.5. Deney ve kontrol grubunda postoperatif 15. gün ölçülen ejeksiyon fraksiyonu değerlerinin analizleri

5.TARTIŞMA

Koroner arter hastalığı dünyada yaygın bir hastalık olup, her yıl myokard infarktüsü geçiren hastaların üçte birinin ölümünden sorumlu olmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde yaklaşık 13.200.000 kişi (%4.85) koroner arter hastası iken, bu oran ülkemizde kırk yaşından önce %2.0, 40-49 yaş grubundaki erkeklerde %3.0, 50-59 yaş grubundaki kadın ve erkeklerde %8.0 sıklığında görülmektedir. Altmış yaşını geçen grupta bu oran %12.0 dolayında bulunmuştur (150). KAH günümüzde en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Türk Kardiyoloji Derneği tarafından yürütülen TEKHARF çalışmasının verilerine göre Türkiye’de 2 milyon kişi koroner arter hastasıdır ve 2010 yılında bu rakamın yaklaşık 3,5 milyon olması beklenmektedir. Tedavideki yenilikler ile KAH olan kişilerin yaşam kaliteleri düzelmiş ve yaşam süreleri uzamıştır (139).

CABG cerrahisi günümüzde tüm dünyada sıklıkla uygulanan bir cerrahi yöntem olarak literatürde yer almaktadır. Ülkemizde her yıl yaklaşık 25.000 düzeyinde CABG cerrahisi uygulanmaktadır. KAH ve ciddi sol ventriküler disfonksiyonu olan hastalarda medikal tedavinin sonuçları hala yeterli düzeyde başarılı değildir. Son dönemde yapılan çalışmalarda CABG işleminin ventriküler fonksiyonu bozuk hastalarda uzun dönem surveyde düzelmeye sağladığı tespit edilmiş olup, CABG cerrahisinin, EF’si %35’in altında olan ciddi sol ventrikül disfonksiyonlu hastaların büyük çoğunluğunda yararlı olduğu tespit edilmiştir (140).

Canlı myokard miktarının, revaskülarizasyon sonrası sol ventriküler fonksiyonların düzelmeye derecesini etkilediği kanıtlanmıştır. Preoperatif ölçülen sol ventrikül fonksiyonu erken postoperatif ve geç dönem morbidite ve mortalitenin önemli bir belirleyicisi olup, yapılan birçok çalışma bu komplikasyonları azaltma yönünde olmaktadır.

Gelişmiş cerrahi tekniklere, myokardiyal korumaya ve postoperatif bakıma rağmen cerrahi risk hala yüksektir. Cerrahi manuplasyon, aortik kros klempe bağlı global iskemi, reperfüzyon hasarı, hipotermi ve CPB’nin miyokard üzerine zarar verici etkileri olduğu bilinmektedir (141). Sol ventrikül

disfonksiyonu gibi yüksek risk taşıyan hastalarda bozulmuş miyokard fonksiyonuna daha az zarar vermek ve postoperatif komplikasyonları azaltmak için off pump teknikler geliştirilmekle beraber CPB eşliğinde opere olması gereken hastalara alternatif tedavi yöntemleri eklenmeye çalışılmaktadır. Biz de yaptığımız bu çalışmada sol ventrikül disfonksiyonunun göstergesi olarak kabul edilen nt proBNP düzeylerini perioperatif olarak inceleyerek ve eş zamanlı olarak ejeksiyon farksiyon ölçümleri yaparak, verilen Levosimendan tedavisinin miyokard fonksiyonlarını koruma yönünden yararlı olup olmadığını araştırdık.

Levosimendan, akut ve dekompanse kalp yetmezliğinde kullanılan bir ilaç olup kontraktıl proteinlerin kalsiyuma duyarlılığını artırarak etki göstermektedir. Pozitif inotropik ve stunningi önleme etkilerini bu yolla gösterir. ATP'ye duyarlı potasyum kanallarının kardiyoprotektif etkide önemli bir mediatör olduğu gösterilmiş olup, Levosimendanın mitokondriyumlardaki ATP'ye duyarlı potasyum kanallarını açarak kalbi iskemi ve reperfüzyon hasarına karşı koruduğu da gösterilmiştir. Bu bulgularla Levosimendanın kardiyak cerrahinin preoperatif ve perioperatif dönemlerinde yararlı olduğu, kardiyak fonksiyonları ve hücre viabilitesini arttırdığı gösterilmiştir (142,143).

Nt proBNP seviyeleri kronik kalp yetmezliğinin progresyonunu gösteren anlamlı nörohormonal bir belirleyicidir. Son yapılan klinik ve labaratuvar çalışmalarda, BNP ve nt proBNP'nin plazma konsantrasyonunun kronik kalp yetmezlikli hastaların mortalitesi için risk faktörleriyle ilişkili olduğu saptanmıştır.

Cerrahi manuplasyon, aortik kros klempe bağlı global iskemi, reperfüzyon hasarı, hipotermi gibi intraoperatif miyokard üzerine zarar verici etkiler nedeniyle postoperatif nt proBNP değerlerinde yükselme gözlenmektedir. İntraoperatif etkilerin irdelendiği, 2007 yılında Lu YF. ve arkadaşları koroner arter bypass cerrahisine girecek 90 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, hastalara preoperatif dönemde ve postoperatif 24 saat sonra EF ile nt proBNP seviyelerine bakılmış. 47 hasta ECD eşliğinde, 43 hasta ise *off pump* koroner arter cerrahisine alınmış. Preoperatif ve postoperatif elde edilen nt proBNP düzeylerinde iki grup arasında istatistiksel

olarak anlamlı farklılık olmamış. Postoperatif 24. saatte bakılan nt proBNP değerlerinin her iki grupta da arttığı gözlenmiş. Ancak postoperatif myokardiyal infarktüs ve düşük kardiyak output gibi komplikasyon gelişen hastalarda nt proBNP değerleri, her iki grupta anlamlı olarak daha yüksek değerlere ulaşmış. Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucunda CABG cerrahisine giden hastalarda postoperatif yüksek nt proBNP değerlerinin, intraoperatif ve postoperatif gelişen komplikasyonlarla ilişkili olduğu saptanmış (144). Bizim araştırmamızda da Lu YF ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya benzer şekilde postoperatif dönemde nt proBNP düzeylerinde artış saptandı. Ancak Levosimendan verilen gruptaki ortalama nt proBNP değerlerindeki artışın, kontrol grubuna göre daha düşük seviyelerde olduğu gözlemlendi. 24 saat sonra Levosimendan grubunda ortalama nt proBNP değerlerinde 2,99 kat, kontrol grubunda ise 3,35 kat yükselme olduğu kaydedildi. Benzer şekilde postoperatif 7. gün ölçülen değerlerde de Levosimendan verilen gruptaki artış daha azdı (Levosimendan grubunda 3,26, kontrol grubunda 5,50). İstatistiksel olarak bu artış her iki grupta da anlamlı olmasına karşın kontrol grubundaki artışın daha fazla olduğu görüldü. ($P < 0,001$) Postoperatif dönemde Levosimendan verilen grupta 1, kontrol grubunda 1 hastada nt pro BNP değerlerinin belirlenen dağılım aralığının üzerinde olduğu tespit edildi. Bu yükselmenin bu 2 hastada postoperatif dönemde düşük kardiyak output gelişmesine bağlı olduğu düşünüldü. İntraaortik balon pompası uygulanan bu 2 hastanın hemodinamik parametrelerinin ortalama 24 saat sonra düzeldiği gözlemlendi.

Çalışmaya alınan her iki gruptaki hastaların preoperatif nt pro BNP değerleri 3'ü dışında normal değerlerin üzerindedir. Değerlerdeki bu yüksekliğin, hastalardaki mevcut kronik iskemik koroner hastalığı zemininde oluşan kalp yetmezliğinden kaynaklandığı düşünüldü.

Konjestif kalp yetmezliğinin Levosimendan ile tedavisinin değerlendirildiği birçok çalışmada, nörohormonal belirteç olarak nt proBNP'den yararlanılmış, semptomlardaki düzelme ile nt proBNP düzeylerindeki azalmanın birbirine paralel seyrettiği gözlenmiş. T. Parissis ve arkadaşlarının 2006 yılında, kronik kalp yetmezlikli 25 hastada yaptıkları

randomize çalışmada, hastalara 24 saat boyunca Levosimendan veya plasebo infüzyonu yapılmış. İnfüzyondan sonra hastalar ekokardiyografik ve biyokimyasal olarak değerlendirilmiş. Plazma nt proBNP düzeylerinin Levosimendan verilen grupta plasebo infüzyonu yapılan gruba kıyasla anlamlı derecede azaldığı görülmüş. Ayrıca sol ventriküler EF'si ve sol ventriküler end sistolik duvar stresinde anlamlı düzelme sağlanmış(145). J. Lilleberg ve arkadaşlarının 2005 yılında, ejeksiyon fraksiyonu %35'in altında, dekompanse iskemik kalp yetmezliği olan 22 hastada yaptıkları randomize çalışmada ise hastalara 12 µgr/kg yükleme dozunu takiben 0,1-0,2 µgr/dk infüzyon şeklinde Levosimendan verilmiş. İnfüzyon sonrası en düşük nt proBNP düzeyleri 2-3. günde ölçülmüş ve tedavinin etkinliği 12-16. güne kadar devam etmiştir. Ölçülen kardiyak *output* değerleri ise en yüksek seviyeye 24 saat sonra ulaşmış(146).

Kalp yetersizliğinin akut alevlenmelerinin kısa dönem tedavisi için geliştirilen Levosimendan'ın, bilinen klasik inotropik tedavi yöntemlerine göre daha efektif olduğu yapılan birçok çalışma ile gösterilmeye çalışılmıştır. S. Kyrzopoulos ve arkadaşlarının 2004 yılında dekompanse ileri kronik kalp yetmezliği olan 12 hastada yaptıkları bir çalışmada hastalara 24 saat boyunca Levosimendan infüzyonu yapılmış. 72 saat sonra nt proBNP ve ekokardiyografik olarak kardiyak output-index düzeylerine bakılmış. Nt proBNP düzeylerinde anlamlı azalma ve pulmoner kapiller wedge basıncı ile sistemik periferel rezistansta yararlı etkiler saptanmıştır. (2) Benzer bir çalışmada ise T. Çelik ve arkadaşları 2008 yılında dekompanse kalp yetmezliği ve ejeksiyon fraksiyonu %35'in altında olan 44 hastaya 24 saat boyunca Levosimendan veya Dobutamin infüzyonu başlamışlar. 24 saat içerisinde nt proBNP düzeyinin anlamlı derecede azaldığı saptanmış. Dobutamin verilen grupta 48 saat sonra nt proBNP düzeyleri tekrar artış gösterirken, Levosimendan grubunda azalmanın devam ettiği gösterilmiş(147). Lilleberg ve arkadaşları ile, Çelik ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda görüldüğü üzere Levosimendan infüzyonu sonrası biyokimyasal markerlar yardımıyla varılan sonuç; tedaviden maximum yararlanımın, infüzyon sonrası 24-48. saatte olduğu gözlenmektedir. CABG

sonrası iskemi ve reperfüzyona bağlı komplikasyonların (düşük kardiyak *output* gibi) postoperatif ilk 48 saatte en yoğun olarak görüldüğü düşünüldüğünde, ilacın bu hastalarda da en iyi bu dönemde yarar sağlayacak olması kaçınılmazdır. Veri analizlerimizde de görüldüğü gibi diğer çalışmalara benzer şekilde nt proBNP değerlerindeki değişim, operasyondan sonraki ilk 24 saatte Levosimendan alan grupta ilaç almayan gruba göre daha az anlamlı artış göstermiştir.

Sol ventrikül disfonksiyonu olan koroner arter hastalarında CABG'nin postoperatif semptomlar ve sağ kalımı iyileştirdiği birçok araştırmacı tarafından kabul görmektedir. Bu konuda yapılan birçok çalışma içerisinde J. Skorpil ve arkadaşlarının retrospektif olarak yaptığı çalışmada, 2004 yılında izole kalp hastalığı olan ve sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu %25 ve altında olan 97 hasta erken postoperatif (cerrahiden 30 gün sonra) ve cerrahiden 1 yıl sonra mortalite, komplikasyonlar, klinik durumda değişiklik ve EF değişimi açısından değerlendirilmiş. EF'nin ortalama değerlerinin cerrahiden sonraki dönemde %23,1 den %36'ya yükseldiği saptanmıştır. (148) Bizim yaptığımız bu çalışmada da, her iki grupta J. Skorpil ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonuçlarına benzer verilere ulaşılmıştır. Her iki grupta da postoperatif 15. gün ölçülen EF değerlerinde artış olduğu saptanmış olup, istatistiksel olarak Levosimendan verilen gruptaki yükselme daha anlamlı olarak bulundu ($p=0.002$). Levosimendan grubundaki EF değerindeki bu değişimin nedeni cerrahinin postoperatif ilk 2 hafta sonunda iskemik myokard ve *hiberne* myokard fonksiyonlarına olan yararlı etkisinin yanında, Levosimendanın cerrahinin tek başına myokarda olan zararlı etkilerinden (global iskemi, reperfüzyon, hipotermi, kros klemp gibi) korunması (kardiyoprotektif etkinlik) sonucu olduğu düşünüldü.

Araştırmamızda preoperatif verilen Levosimendan tedavisinin biyokimyasal belirteçlerdeki değişime paralel olarak, EF üzerinede olumlu katkı sağladığı gözlemlendi. Koroner bypass cerrahisi uygulanan hastalar üzerinde yapılan bir pilot çalışmada 2006 yılında 24 hastaya L. Tritatepe ve arkadaşları ekstrakorporeal dolaşıma girilmeden 10 dk. önce 24 $\mu\text{gr}/\text{kg}$ dozunda infüzyon şeklinde Levosimendan veya plasebo vermiştir.

Operasyondan 48 saat sonra plasebo ve Levosimendan verilen grup kardiyak index ve postoperatif troponin I konsantrasyonları açısından karşılaştırılmış. Levosimendan verilen grupta troponin I düzeyleri anlamlı olarak düşük saptanmış. Kardiyak output ise plasebo grubunda postoperatif dönemde azalırken Levosimendan grubunda azalma göstermemiş. Levosimendan grubundaki kardiyak indeks düzeyleri plasebo grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmış (143). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da Levosimendan verilen grupta nt proBNP değerlerindeki artışının daha az olmasına paralel olarak EF değerlerinde de anlamlı yükselme olduğu gözlemlendi.

Çalışmamızda myokard fonksiyonları üzerine olumsuz etki yaratacağını düşündüğümüz 2 parametre olan ortalama kros klemp zamanı ve ECD zamanının her iki grupta birbirine yakın olduğu gözlemlendi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Araştırmamızda ECD zamanı ile nt proBNP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Levosimendan grubunda postoperatif inotropik ihtiyacı ne kadar daha az gözükse de istatistiksel olarak iki grup arasında bu açıdan anlamlı ilişki kurulamadı. Ancak daha geniş bir hasta grubunda yapılacak benzer çalışmalar ile veri analizinin daha sağlıklı olacağını düşünmekteyiz.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız neticesinde:

1. Her 2 gruptaki düşük EF'li hastaların postoperatif EF değerlerinde anlamlı yükselme olduğunu saptadık. Çalışmamızda CABG'nin kardiyak fonksiyonlar üzerine etkinliği olumlu yöneydi. Levosimendan alan gruptaki hastaların postoperatif bakılan EF değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

2. Kalp yetmezliğinin progresyonunu gösteren bir belirteç olan nt proBNP değerlerinin her 2 grupta da postoperatif dönemde anlamlı olarak yükseldiğini gözlemledik. Levosimendan verilen gruptaki hastaların postoperatif nt proBNP değerlerindeki artış kontrol grubuna göre daha düşüktü. Buda konjestif kalp yetmezliği bulunan hastalarda Levosimendan'ın olumlu etkisi olduğuna dair bir göstergedir.

3. Postoperatif yoğun bakım takiplerinde Levosimendan alan gruptaki hastalarda inotropik destek ihtiyacı kontrol grubuna göre daha düşük sayıdaydı. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Postoperatif intraaortik balon pompası ihtiyacı 2 grupta birbirine yakındı. Daha geniş hasta gruplarında yapılacak benzer çalışmalarla istatistiksel analizlerin Levosimendan lehinde anlamlı sonuçlar vereceğini düşünmekteyiz.

4. Bu sonuçlara paralel olarak kalsiyum duyarlılaştırıcı bir ajan olan Levosimendanın cerrahi ile beraber kombine uygulandığında, yüksek riskli olarak kabul ettiğimiz düşük EF'li koroner arter hastalığı bulunan hasta grubunda myokardiyal koruma ve kontraktilite üzerine olumlu etkinliği olduğunu gözlemledik.

Çalışmamızın sonuçlarından yola çıkarak uzun dönem surveyde Levosimendan tedavisinin cerrahiye anlamlı ölçüde katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Paç M., Akçetin A., Aka A., Büket S., Sarioğlu T. : Kalp Damar Cerrahisi 2004;217
2. Kyrzopoulos S., Adamopoulos S., Parissis J.T., Rassias J., Kostakis G., İliodromitis E., Degiannis D., Dimitrios Th. Kremastinos: Levosimendan reduces plasma B-type natriuretic peptide and interleukin 6 and improves central hemodynamics in severe heart failure patients. International Journal of Cardiology 99 (2004) 409-413
3. Kirklin JK. Prospects for understanding and eliminating the deleterious effects of cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg. 1991;51:529–31
4. Bonow RO. : The hibernating myocardium: Implications for management of congestive heart failure. American Journal of Cardiology 75:17a-25a, 1995
5. Packer M, Leier CV. : Survival in congestive heart failure during treatment with drugs with positive inotropic actions. Circulation 1987;75(5 pt 2):IV55-63
6. Haikala H, Linden IB : Mechanisms of action of calcium-sensitizing drugs The Journal Of Cardiovascular Pharmacology 1:s10-9
7. Sorsa T, Heikkinen S, Abbot MB, Abusamhadneh E, Laakso T, Tilgman C: Binding of levosimendan, a calcium sensitizer, to cardiac troponin C. Journal of Biological Chemistry 2001;276:9337-43
8. Kaheinen P, Polleselo P, Levijoki J, Haikala H: Levosimendan increases diastolic coronary flow in isolated guinea-pig heart by opening ATP-sensitive potassium channels. Journal Of Cardiovascular Pharmacology 2001;37:367-74
9. Haikala H, Kaheinen P, Levijoki J, Linden IB: The role of cAMP and cGMP dependent protein kinases in the cardiac action of the new calcium sensitizer, levosimendan Cardiovascular Research 1997;34:536-46

10. Jamali IN, Kersten JR, Pagel PS, Hettrick DA, Warltier DC. Intracoronary levosimendan enhances contractile function of stunned myocardium. *Anesthesia analgesia* 1997;85:23-9
11. Kivikko M, Antila S, Eha J, Lehtonen L, Pantikainen PJ: Pharmacokinetics of levosimendan and its metabolites during and after a 24-hour continuous infusion in patients with severe heart failure. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* 2002;40:465-71
12. Michael H. Crawford, John Di Marco: Crawford Cardiology 2-21.1
13. Prof Dr. Mustafa Paç, Doç Dr. Atif Akçetin, Dr. Serap Aykut Aka, Prof Dr. Suat Büket, Prof Dr. Tayyar Sarıoğlu: *Kalp Damar Cerrahisi* 28/646
14. Kirklin JK. Prospects for understanding and eliminating the deleterious effects of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1991;51:529–31.
15. Pier Luigi Temporelli, Francesco Scapellato, Ugo Corra, Massimo Pistono, Ermanno Eleuteri, Alessandro Imparato, Pantaleo Giannuzzi: Perioperative and Postoperative Predictors Of Outcome in Patient in low Ejection Fraction Early After Coronary Artery By Pass Grafting: The Additional Value of Left Ventricular Remodeling 2008 vol 15 no 4
16. Oz M. Saphira, Curtis T. Hunter, Elad Anter, Yusheng Bao, Kolleen DeAndrade, Harold L. Lazar, Richard J. Shemin: Coronary Artery By Pass Grafting in Patient With Severe Left Ventricular Dysfunction- Early and Mid-Term Outcomes *Journal Cardiovascular Surg.* 2006;21:225-232
17. Trachiotis MD, Weintraub MD, Johnston MD, Jones MD, et al. Coronary artery bypass grafting in patients with advanced left ventricular dysfunction . *Ann Thorac Surg.* 1998;66:1632-9.
18. Mohammed A. Soliman Hamad, M. Erwin S. H. Tan, Albert H. M. Van Straten, Andre A.J. van Zundert, Jacques P. A. M. Schönberger: Long term results of coronary artery by pass grafting in patients with left ventricular dysfunction : *Ann Thorac Surg* 2008;85:488-93

19. Alderman EL, Fisher LD, Litwan P, et al. Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function. *Circulation* 1983;68:785-95.
20. Micleborough LL, Maruyoma H, Takagi Y, Mohamed S, et al. Results of revascularization in patients with severe left ventricular dysfunction. *Circulation*. 1995;92(suppl 2):73-9.
21. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterje K: ACC/AHA 202 guideline update for the management of patients with chronic stable angina-summary article: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association task force on practice guidelines (committee on the management of patients with chronic stable angina) *J Am Coll Cardiol* 41;159-168, 2003
22. Carr JA, Haithcock BE, Paone G: Long term outcome after coronary artery bypass grafting in patients with severe left ventricular dysfunction: *Ann Thorac Surg* 74:1531-1536 2002
23. İttner H, Savitt M, McKeown P, Lucke J. Off pump coronary artery bypass grafting. Excellent results in a group of selected high-risk patients. *J Cardiovasc Surg*. 2001;42:451-6
24. Kirklin JW, Barret Boyes BG eds. *Cardiac surgery* ed. New York: Churchill Livingstone, 1993:83-97, 141.
25. Allman K.C., Shaw LJ, Hachamovitch : Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: A meta analysis. *J Am Coll Card.* 39:1151-1158, 2002
26. Anderson JL, Marshall HW, Bray BE: A randomized trial of intracoronary streptokinase in the treatment of acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 308:1312-8 1983
27. Prof Dr. Mustafa Paç, Doç Dr. Atif Akçetin, Dr. Serap Aykut Aka, Prof Dr. Suat Büket, Prof Dr. Tayyar Sarıoğlu: *Kalp Damar Cerrahisi* 10b/217

28. Prof Dr. Mustafa Paç, Doç Dr. Atif Akçetin, Dr. Serap Aykut Aka, Prof Dr. Suat Büket, Prof Dr. Tayyar Sarıoğlu: Kalp Damar Cerrahisi 28/649
29. Pagely PR, Beller GA, Watson DD: Improved outcome after coronary artery by pass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy and residual myocardial viability. *Circulation* 96:793-800 1997
30. Islamoğlu F, Apaydın AZ, Posacioğlu H, Ozbaran M, Hamulu A, Büket S, Telli A, Durmaz I: Coronary Artery By pass Grafting in patients with poor left ventricular function *Jpn Heart J* 43(4):343-356-2002
31. Doç. Dr. Hasan Gök. İskemik Kalp Hastalıkları. *Klinik Kardiyoloji* 1996:97 171
32. Schiller MB, Shah PM, Crawford M, De Maria A: Recommendations for quantitation of the left ventricle by two dimensional echocardiography. *J. Am. Soc. Echocard.* 2:358-363. 1989
33. Prof Dr. Mustafa Paç, Doç Dr. Atif Akçetin, Dr. Serap Aykut Aka, Prof Dr. Suat Büket, Prof Dr. Tayyar Sarıoğlu: Kalp Damar Cerrahisi: 385-386
34. Gibbons RJ, Chatterjee K, Dalcy J, Douglas JS, Fihn SD, Gardyn JM, et al. ACC/AHA/ ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina). *Circulation* 1999; 99: 2829-48.
35. Berna Okudan, F. Meltem Özbek:Günümüzden geleceğe nükleer kardiyoloji S.D.Ü. Tıp Fak. Derg. 2005:12(3)/ 57-61
36. Çigdem Akmedioglu (1),Tamer Atasever (2), Biray Caner (3), Gamze Çapa Kaya (4), Suna Kiraç (5), Mustafa Ünlü (2) Nuclear Cardiology- Procedure Guidelines Turkish Society of Nuclear Medicine Nuclear Cardiology Task Group *Turk J Nucl Med*, 2001, Vol. 10, (Supp)
37. Mair J, Friedl W, Thomas S, Pushendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left ventricular dysfunction. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* . 1999; 59: 132-142

38. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic Peptides. *New England Journal of medicine*. 1998; 339: 321-28
39. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*. 1988; 332: 78-81
40. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic Peptides. *New England Journal of medicine*. 1998; 339: 321-28
41. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*. 1988; 332: 78-81
42. Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: Physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease.
43. Christian H. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *European Journal Heart Failure* 2004; 6: 257-60
44. Lopez MJ, Wong SK, Kishimoto I, Dubois S, Mach V, Friesen J, Garbers DL, Beuve A. Salt-resistant hypertension in mice lacking the guanylyl cyclase-A receptor for atrial natriuretic peptide. *Nature*. 1995; 378: 65-68
45. Clerico A, Del Ry S, Maffei S, Prontera C, Emdin M, Giannessie D. The circulating levels of cardiac natriuretic peptide hormones in healthy adults; effects of age and sex. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 371-7
46. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Leip EP, Benjamin EJ, et al. Impact of age and sex on natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol* 2002; 90: 254-8 11
47. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodelling after myocardial infarction: Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990; 81: 1161-72
48. Enar R. Akut Miyokard İnfarktüsü Komplikasyonları. İstanbul, Argos: 1999; 479-508
49. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodelling-concepts and clinical implications: A consensus paper from an international forum on cardiac remodelling. *JACC* 2000; 35: 569-82

50. Marumoto K, Hamada M, Hiwada K. Increased secretion of atrial and brain natriuretic peptides during acute myocardial ischemia induced by dynamic exercise in patient with angina pectoris. *Clin Sci (Colch)* 1995; 88: 551-56
51. Talwar S, Squire IB, Downie PF, Mccullough AM, Campton MC, et al. Profile of plasma N-terminal proBNP following acute myocardial infarction; correlation with left ventricular systolic dysfunction. *Eur Heart J* 2000; 21: 1490-2
52. Horio T, Shimada K, Kohno M, Yoshimura T, Kawarabayashi T, Yasunari K, Murakawa K, Yokokawa K, Ikeda M, Fukui T, et al. Serial changes in atrial and brain natriuretic peptides in patient with acute myocardial infarction treated with early coronary angioplasty. *Am Heart J* 1993;126:293-99
53. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, et al: Symptomatic and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997;350:829-33
54. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, et al: Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation*. 1990;82:1724-9
55. Peacock WF. The B-type natriuretic peptide assay: a rapid test for heart failure. *Cleve Clin J Med* 2002; 69: 243-5
56. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, Greenberg BH, Haeusslein E, Hare J, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study Investigators. *Circulation* 2000; 102:2222-2227
57. Colucci WS, Wright RF, Braunwald E. New positive inotropic agents in the treatment of congestive heart failure. Mechanisms of action and recent clinical developments. 2. *N Engl J Med* 1986;314:349-358.

58. Leier CV, Binkley PF. Parenteral inotropic support for advanced congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 1998; 41(3): 207-224
59. 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; 83:16-20
60. Stevenson LW. Clinical use of inotropic therapy for heart failure: looking backward or forward? Part I: inotropic infusions during hospitalization. *Circulation* 2003;108:367-372
61. Kivikko M, Antila S, Eha J, Lehtonen L, Pentikainen 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;42:43-51
62. Stevenson LW. Inotropic therapy for heart failure. *N Engl J Med* 1998;339:1848-1850
63. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, Leimberger JD, Cuffe MS, Califf RM, et al. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:997-1003
64. Dies F, Krell MJ, Whitlow P, Liang CS, Goldenberg I, Applefeld MM, et al. Intermittent dobutamine in ambulatory outpatients with chronic cardiac failure [Abstract]. *Circulation* 1986;74 (Suppl 11):11-38
65. Capomolla S, Febo O, Opasich C, Guazzotti G, Caporotondi A, La Rovere MT, et al. Chronic infusion of dobutamine and nitroprusside in patients with end-stage heart failure awaiting heart transplantation: safety and clinical outcome. *Eur J Heart Fail* 2001;3:601-610
66. Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, Costanzo MR, Berkowitz RL, LeJemtel TH, et al. 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;46:57-64
67. Maskin CS, Ocken S, Chadwick B, LeJemtel TR. Comparatiye systemic and renal effects of dopamine and angiotensin-converting enzyme inhibition with enalaprilat in patients with heart failure. *Circulation* 1985;72: 846-852
 68. Metra M, Missale C, Spano PF, Cas LD. Dopaminergic drugs in congestive heart failure: hemodynamic and neuroendocrine responses to ibopamine, dopamine, and dihydroergotoxine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;25: 732-740
 69. Colucci,W.S.,Wright,R.F.,Jaski,B.E. Milrinone and dobutamine in severe heart failure: differing hemodynamic effects and individual patient responsiveness. *Circulation*.1986;73:III175
 70. Leiver,C.V.,Binkley,P.F. Parenteral inotropic support for advanced congestive heart failure. *Prog. Cardiovasc. Dis.*1998;41:207-224
 71. Colucci,W.S.,Wright,R.F.,Braunwald,E. New positive inotropic agents in the treatment of congestive heart failure. Mechanisms of action and recent clinical developments. 2. *N. Engl. J.Med.*1986;314:349-358
 72. Lowes,B.D.,Tsvetkova,T.,Eichhorn,E.J. Milrinone versus dobutamine in heart failure subjects treated chronically with carvedilol. *Int.J.Cardiol.*2001;81:141- 149
 73. Maisel,A.S.,Wright,C.M.,Carter,S.M. Tachyphylaxis with amrinone therapy: Association with sequestration and down-regulation of lymphocyte betaadrenergic receptors. *Ann.Intern.Med.*1989;110:195-201
 74. Cuffe,M.S.,Califf,R.M.,Adams,K.F. Jr.Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA.*2002;287:1541-1547
 75. Fekler,G.M.,Benza,R.L.,Chandler,A.B. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J. Am.Coll.Cardiol.*2003; 41:997

76. Packer, M., Carver, J.R., Rodeheffer, R.J. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. PROMISE Study Research Group. *N.Engl.J.Med.* 1991;325:1468-1475
77. Hastillo, A., Taylor, D.O., Hess, M.L. Specific positive inotropic agents. In: *Cardiovascular Drug and Therapy*, 2nd edition. Messerli FH (Ed.), W.B. Saunders Company, Philadelphia. 1996;1151-1161
78. Caldiot, L.D., Hawley, K., Heppell, R. Intravenous enoximone or dobutamin for severe heart failure after acute myocardial infarction: a randomized double-blind trial. *Eur.Heart.J.* 1993;14:696-700
79. Liang, C.S., Sherman, L.G., Doherty, J.M. Sustained improvement of cardiac function in patients with congestive heart failure after short-term infusion of dobutamine. *Circulation.* 1984;69:113-119
80. O'connor, C.M., Gattis, W.A., Uretsky, B.F. 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;138:78-86
81. Krell, M.J., Kline, E.M., Bates, E.R. Intermittent, ambulatory dobutamine infusion in severe heart failure. *Am. Heart J.* 1986;112:787-791
82. Holubarsch C. New inotropic concepts: rationale for and differences between calcium sensitizers and phosphodiesterase inhibitors. *Cardiology* 1997; 88 Suppl 2:12-20
83. Holubarsch C, Ludemann J, Wiessner S, Ruf T, Schulte-Baukloh H, Schmidt-Schweda S, Pieske B, Posival H, Just H. Shortening versus isometric contractions in isolated human failing and non-failing left ventricular myocardium: dependency of external work and force on muscle length, heart rate and inotropic stimulation. *Cardiovasc Res* 1998; 37:46-57
84. Moiseyev VS, Poder 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; 23:1422-32
85. Greenberg B, Borghi C, Perrone S. Pharmacotherapeutic approaches for decompensated heart failure: a role for the calcium sensitiser, levosimendan? *Eur J Heart Fail* 2003; 5:13-21
 86. Sorsa, T., Pollesello, P. and Solaro, R. J. (2004). The contractile apparatus as a target for drugs against heart failure: interaction of levosimendan, a calcium sensitiser, with cardiac troponin c. *Mol Cell Biochem*, 266: 87-107
 87. Toller, W. G. and Stranz, C. (2006). Levosimendan, a new inotropic and vasodilator agent. *Anesthesiology*, 104: 556-569
 88. McBride, B. F. and White, C. M. (2003). Levosimendan: implications for clinicians. *J.Clin. Pharmacol*, 43: 1071-1081
 89. McBride, B. F. and White, C. M. (2003). Levosimendan: implications for clinicians. *J Clin Pharmacol*, 43: 1071-1081
 90. Pagel, P. S., McGough, M. F., Hettrick, D. A. et al. (1997). Levosimendan enhances left ventricular systolic and diastolic function in conscious dogs with pacing-induced cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol*, 29: 563-573
 91. Janssen, P. M., Datz, N., Zeitz, O. et al. (2000). Levosimendan improves diastolic and systolic function in failing human myocardium. *Eur J Pharmacol*, 404: 191-199
 92. Tachibana, H., Cheng, H. J., Ukai, T. et al. (2005). Levosimendan improves LV systolic and diastolic performance at rest and during exercise after heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 288: H914-H922
 93. Ukkonen, H., Saraste, M., Akkila, J. et al. (2000). Myocardial efficiency during levosimendan infusion in congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther*, 68: 522-531

94. Ukkonen, H., Saraste, M., Akkila, J. et al. (2000). Myocardial efficiency during levosimendan infusion in congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther*, 68: 522-531
95. Parissis, J. T., Paraskevaïdis, I., Bistola, V. et al. (2006). Effects of levosimendan on right ventricular function in patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol*, 98: 1489-1492
96. Woods, J., Monteiro, P. and Rhodes, A. (2007). Right ventricular dysfunction. *Curr Opin Crit Care*, 13: 532-540
97. Morelli, A., Teboul, J. L., Maggiore, S. M. et al. (2006). Effects of levosimendan on right ventricular afterload in patients with acute respiratory distress syndrome: a pilot study. *Crit Care Med*, 34: 2287-2293
98. Du Toit, E. F., Muller, C. A., McCarthy, J. et al. (1999). Levosimendan: effects of a calcium sensitizer on function and arrhythmias and cyclic nucleotide levels during ischemia/reperfusion in the Langendorff-perfused guinea pig heart. *J Pharmacol Exp Ther*, 290: 505-514
99. Nijhawan, N., Nicolosi, A. C., Montgomery, M. W. et al. (1999). Levosimendan enhances cardiac performance after cardiopulmonary bypass: a prospective, randomized placebo-controlled trial. *J Cardiovasc Pharmacol*, 34: 219-228
100. Lepran, I. and Papp, J. G. (2003). Effect of long-term oral pretreatment with levosimendan on cardiac arrhythmias during coronary artery occlusion in conscious rats. *Eur J Pharmacol*, 464: 171-176
101. Lilleberg, J., Ylonen, V., Lehtonen, L. et al. (2004). The calcium sensitizer levosimendan and cardiac arrhythmias: an analysis of the safety database of heart failure treatment studies. *Scand Cardiovasc J*, 38: 80-84
102. Steenbergen, C., Perlman, M. E., London, R. E. et al. (1993). Mechanism of preconditioning. Ionic alterations. *Circ Res*, 72: 112-125

103. Harkin, C. P., Pagel, P. S., Tessmer, J. P. et al. (1995). Systemic and coronary hemodynamic actions and left ventricular functional effects of levosimendan in conscious dogs. *J Cardiovasc Pharmacol*, 26: 179-188
104. Singh, B. N., Lilleberg, J., Sandell, E. P. et al. (1999). Effects of levosimendan on cardiac arrhythmia: electrophysiologic and ambulatory electrocardiographic findings in phase II and phase III clinical studies in cardiac failure. *The American Journal of Cardiology*, 83: 16-20
105. Toivonen, L., Viitasalo, M., Sundberg, S. et al. (2000). Electrophysiologic effects of a calcium sensitizer inotrope levosimendan administered intravenously in patients with normal cardiac function. *J Cardiovasc Pharmacol*, 35: 664-669
106. Packer, M. (2005). REVIVE II: multicenter placebo-controlled trial of levosimendan on clinical status in acutely decompensated heart failure. Program and abstracts from the American Heart Association Scientific Sessions, Dallas, Texas (Late Breaking Clinical Trials II)
107. Mebazaa, A., Barraud, D. and Welschbillig, S. (2005). Randomized clinical trials with levosimendan. *Am J Cardiol*, 96: 74G-79G
108. Lilleberg, J., Nieminen, M., Akkila, J. Effects of a new calcium sensitizer, levosimendan, on hemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary artery bypass. *Eur. Heart J*. 1998;19:660-668
109. Bowman, P., Haikala, H., Paul, R. J. Levosimendan, a calcium sensitizer in cardiac muscle, induces relaxation in coronary smooth muscle through calcium desensitization. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999;288:316-325
110. Jamali, I. N., Kersten, J. R., Pagel, P. S. Intracoronary levosimendan enhances contractile function of stunned myocardium. *Anesth. Analg.* 1997;85:23-9
111. Ukkonen, H., Saraste, M., Akkila, J. Myocardial efficiency during levosimendan infusion in congestive heart failure. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2000;68:522-531

112. Haikala,H.,Kaheinen,P.,Levijoki,J. The role of cAMP- and cGMP-dependent protein kinases in the cardiac actions of the new calcium sensitizer, levosimendan. *Cardiovasc Res.*1997;*34*:536-546
113. Tziakas, D. N., Chalikias, G. K., Hatzinikolaou, H. I. et al. (2005). Levosimendan use reduces matrix metalloproteinase-2 in patients with decompensated heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther*, 19: 399-402
114. Antoniadou, C., Tousoulis, D., Koumallos, N. et al. (2007). Levosimendan: beyond its simple inotropic effect in heart failure. *Pharmacol Ther*, 114: 184-197
115. Paraskevaidis, I. A., Parissis, J. T. and Th, K. D. (2005). Anti-inflammatory and antiapoptotic effects of levosimendan in decompensated heart failure: a novel mechanism of drug-induced improvement in contractile performance of the failing heart. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents*, 3: 243-247
116. Avgeropoulou, C., Andreadou, I., Markantonis-Kyroudis, S. et al. (2005). The Ca sensitizer levosimendan improves oxidative damage, BNP and pro-inflammatory cytokine levels in patients with advanced decompensated heart failure in comparison to dobutamine. *Eur J Heart Fail*, 7: 882-887
117. Parissis, J. T., Adamopoulos, S., Farmakis, D. et al. (2006). Effects of serial levosimendan infusions on left ventricular performance and plasma biomarkers of myocardial injury and neurohormonal and immune activation in patients with advanced heart failure. *Heart*, 92: 1768-1772
118. Parissis, J. T., Andreadou, I., Markantonis, S. L. et al. (2007). Effects of Levosimendan on circulating markers of oxidative and nitrosative stress in patients with advanced heart failure. *Atherosclerosis*, 195: e210-e215
119. Parissis, J. T., Panou, F., Farmakis, D. et al. (2005). Effects of levosimendan on markers of left ventricular diastolic function and

- neurohormonal activation in patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol*, 96: 423-426
120. Trikas, A., Antoniadou, C., Latsios, G. et al. (2006). Long-term effects of levosimendan infusion on inflammatory processes and sFas in patients with severe heart failure. *Eur J Heart Fail*, 8: 804-809
121. Parissis, J. T., Karavidas, A., Bistola, V. et al. (2007). Effects of levosimendan on flow-mediated vasodilation and soluble adhesion molecules in patients with advanced chronic heart failure. *Atherosclerosis*, in press
122. Sandell, E. P., Hayha, M., Antila, S. Pharmacokinetics of levosimendan in healthy volunteers and in patients with congestive heart failure. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1995;26(Suppl): S57-S62
123. Takahashi, R., Talukder, M. A., Endoh, M. Inotropic effects of OR- 1896, an active metabolite of levosimendan, on canine ventricular myocardium. *Eur. J. Pharmacol.* 2000;400:103-112
124. Kivikko, M. and Lehtonen, L. (2005). Levosimendan: a new inodilatory drug for the treatment of decompensated heart failure. *Curr Pharm Des*, 11: 435-455
125. Slawsky, M. T., Colucci, W. S., Gottlieb, S. S. et al. (2000). Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study Investigators. *Circulation*, 102: 2222-2227
126. Kivikko, M., Lehtonen, L. and Colucci, W. S. (2003). Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan. *Circulation*, 107: 81-86
127. Follath, F., Cleland, J. G. F., Just, H. et al. (2002). Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *The Lancet*, 360: 196-202
128. Moiseyev, V. S., Poder, P., Andrejevs, N. et al. (2002). Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left

- ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J*, 23: 1422-1432
129. Zairis, M. N., Apostolatos, C., Anastassiadis, F. et al. (2004). 273 Comparison of the effect of levosimendan, or dobutamin or placebo in chronic low output decompensated heart failure. CAIcium sensitizer or Inotrope or NOne in low output heart failure (CASINO) study. *European Journal of Heart Failure Supplements*, 3: 66
130. Arnold, J. M., Howlett, J. G., Dorian, P. et al. (2007). Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference recommendations on heart failure update 2007: Prevention, management during intercurrent illness or acute decompensation, and use of biomarkers. *Can J Cardiol*, 23: 21-45
131. Mebazaa, A., Nieminen, M. S., Packer, M. et al. (2007). Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA*, 297: 1883-1891
132. Lilleberg, J., Nieminen, M. S., Akkila, J. et al. (1998). Effects of a new calcium sensitizer, levosimendan, on haemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J*, 19: 660-668
133. Nijhawan, N., Nicolosi, A. C., Montgomery, M. W. et al. (1999). Levosimendan enhances cardiac performance after cardiopulmonary bypass: a prospective, randomized placebo-controlled trial. *J Cardiovasc Pharmacol*, 34: 219-228
134. Raja, S. G. and Rayen, B. S. (2006). Levosimendan in cardiac surgery: current best available evidence. *Ann Thorac Surg*, 81: 1536-1546
135. Barisin, S., Husedzinovic, I., Sonicki, Z. et al. (2004). Levosimendan in off-pump coronary artery bypass: a four-times masked controlled study. *J Cardiovasc Pharmacol*, 44: 703-708

136. Lehmann, A., Lang, J., Boldt, J. et al. (2004). Levosimendan in patients with cardiogenic shock undergoing surgical revascularization: a case series. *Med Sci Monit*, 10: MT89-MT93
137. Usta, C., Eksert, B., Golbasi, I. et al. (2006). The role of potassium channels in the vasodilatory effect of levosimendan in human internal thoracic arteries. *Eur J Cardiothorac Surg*, 30: 329-332
138. Montes, F. R., Echeverri, D., Buitrago, L. et al. (2006). The vasodilatory effects of levosimendan on the human internal mammary artery. *Anesth Analg*, 103: 1094-1098
139. E. Duran. *Kalp Damar Cerrahisi* 2004;1338-1339
140. M. Paç, A. Akçetin, S. Aykut Aka, S. Büket, T. Sarioğlu. *Kalp Damar Cerrahisi* 2004;657-658
141. Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Lotto AA, et al. Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 2000;69:1198–204
142. P. Pollesello, Z. Papp. The cardioprotective effects of Levosimendan: Preclinical and clinical evidence. *J. Cardiovascular Pharmacology* 2007;50:257-263
143. L. Tritapepe, V. De Santis, D. Vitale, M. Santulli, A. Morelli, I. Nofroni, P. Puddu, M. Singer, P. Pietropaoli. Preconditioning effects of Levosimendan in coronary artery bypass grafting- a pilot study. *Bri. Jour. Anes.* 2006;96;694-700
144. Lu YF, Qi HW, Tang CZ, Wu MY, Wang Y, Zhao FY. Change of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and big endothelin in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2007;19(11): 667-70
145. J. T. Parissis, S. Adamopoulos, D. Farmakis, G. Flippatos, I. Paraskevaidis, F. Panou, E. Iliodromitis, D. Th. Kremastinos. Effect of serial levosimendan infusions on left ventricular performance and plasma biomarkers of myocardial injury and neurohormonal and

- immune activation in patients with advanced heart failure. *Heart* 2006;92:1768-1772
146. J. Lilleberg, M. Laine, T. Palkama, M. Kivikko, P. Pohjanjousi, M. Kupari. Duration of the haemodynamic action of a 24-h infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *European Journal of Heart Failure* 2007;9:75-82
147. Turgay Çelik, Atilla İyisoy, Uygur Çağdaş Yüksel, Ejder Kardeşoğlu. The prolonged lowering effect of levosimendan on brain natriuretic peptide levels in patients with decompensated heart failure: Clinical implications. *International Journal of Cardiology* 2008;128:97-99
148. J. Skorpil, Radim Brat, Bohumil Docekal, Oldrich Motyk. Myocardial revascularisation in patients with severe left ventricular dysfunction. Early and midterm results. *Biomed Papers* 2004;148:55-58
149. Erden İlhan. *Gövde Manyetik Resonans* 2005: 78-79
150. Alim Erdem , Mehmet Birhan Yılmaz , Okan Onur Turgut , Ahmet Yılmaz , Kenan Yalta. Approach of the Disciplines Other Than the Cardiology to The Cardiac Patient. *C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 28 (3): 100 – 102, 2006