

KARDİYOLOJİ ALANINDA GÜNCEL METODOLOJİK YAKLAŞIMLAR

EDİTÖR
DOÇ. DR. OĞUZ KILIÇ

Kardiyoloji Alanında Güncel Metodolojik Yaklaşımlar

Editör

Doç. Dr. Oğuz Kılıç

İmtiyaz Sahibi
Platanus Publishing®

Editör
Doç. Dr. Oğuz Kılıç

Kapak & Mizanpaj & Sosyal Medya
Platanus Yayın Grubu

Birinci Basım
Mart, 2026

Yayımcı Sertifika No
45813

ISBN
978-625-8513-51-6

©copyright

Bu kitabın yayım hakkı Platanus Publishing'e aittir. Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin alınmadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Adres: Natoyolu Cad. Fahri Korutürk Mah. 157/B, 06480,
Mamak, Ankara, Türkiye.

Telefon: +90 312 390 1 118
web: www.platanuspublishing.com
e-mail: platanuskitap@gmail.com



Platanus Publishing®

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1.....5

**Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Subklinik Kardiyovasküler Risk:
Lipoprotein (A) Gizemi Devam Ediyor mu?**

Çağdaş Kaynak & Bilal Geyik

BÖLÜM 2..... 17

**Effects of Dobutamine and Levosimendan on Systolic Time Intervals in
Patients with Decompensated Heart Failure**

Aydın Nadir & Kadir Ugur Mert & Bektas Morrad & Fezan Mutlu & Yüksel
Cavusoglu



BÖLÜM 1

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Subklinik Kardiyovasküler Risk: Lipoprotein (A) Gizemi Devam Ediyor mu?

Çağdaş Kaynak¹ & Bilal Geyik²

Giriş

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), günümüzde hem hepatik hem de hepatik olmayan komplikasyonlarla ilişkilendirilerek sistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir (Targher et al., 2021; Qin et al., 2023). Özellikle kardiyovasküler hastalıklar, NAYKH'nın en yaygın ve ölümcül ekstrahepatik sonucu olup, subklinik düzeyde başlayan vasküler değişiklikler bu hastalarda artan fibrozis derecesi ile birlikte ölümcül ve ölümcül olmayan kardiyovasküler olaylarda artışa sebep olmaktadır (Bonapace et al., 2012; Mantovani et al., 2021). Bu nedenle NAYKH'na eşlik eden kardiyovasküler risk faktörlerinin erken dönemde tanımlanması, klinik açıdan giderek daha büyük önem kazanmaktadır.

Klasik risk faktörlerinin yanı sıra son yıllarda genetik olarak belirlenen ve konvansiyonel lipid profillerinden bağımsız bir biyobelirteç olan Lipoprotein(a) [Lp(a)], prematür ateroskleroz açısından potansiyel bir risk göstergesi olarak araştırılmaktadır (Berglund & Ramakrishnan, 2004; Tsimikas, 2017). Genç erişkinlerde Lp(a)'yı NAYKH için prediktör olarak gösteren yayınlar olsa da (Chulkov et al., 2024) bu konuda tutarsız sonuçlar ortaya koyan yayınlar sebebiyle bu parametrenin klinik değeri halen tartışmalı olmaya devam etmektedir (Kouvari & Mantzoros, 2023; Andrikou et al., 2024).

Bu çerçevede 2017 yılında yayınladığımız çalışmada, NAYKH tanısı almış bireylerde Lp(a) düzeyleri ile prematür aterosklerozun göstergesi olan karotis intima-media kalınlığı (İMK) arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştı (Kaynak & Geyik, 2017). Bu sonuç, o dönemde Lp(a)'nın bu hasta grubunda kardiyovasküler riski yansıtan bir biyobelirteç olmayabileceği yönünde yorumlanmıştı. Söz konusu yayın, yazarın lisansüstü tez çalışmasına dayalı olarak hazırlanmış ve erken dönem veriler ışığında Lp(a) konusuna bölgesel bir katkı sunmuştur.

¹ Dr.Öğr.Üyesi, Siirt Eğitim Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Bölümü,
ORCID: 0000-0002-7629-9796

² Prof. Dr., Çorlu Özel Vatan Hastanesi Kardiyoloji Bölümü,
ORCID: 0000-0001-8911-9793

Ancak son yıllarda NAYKH ve Lp(a) üzerine yapılan araştırmaların sayısında dikkate değer bir artış yaşanmış; farklı coğrafyalarda, farklı hasta profilleriyle yapılan çalışmalarda çeşitli sonuçlar bildirilmiştir (O'Donoghue et al., 2019; Andrikou et al., 2024).

Bu kitap bölümü, yazarların lisansüstü tez çalışmasına ve 2017 yılında tezden üretilen yayının bulgularına dayanarak Lipoprotein(a)'nın NAYKH'deki subklinik ateroskleroz üzerindeki rolünü güncel literatür doğrultusunda değerlendirmeyi amaçlamıştır (Kaynak & Geyik, 2017). Amaç yalnızca önceki bulguların geçerliliğini tartışmak değil, aynı zamanda son yıllarda bu alanda ortaya çıkan bilimsel gelişmeleri sentezleyerek, Lp(a)'nın subklinik kardiyovasküler risk belirleyicisi olarak NAYKH'daki potansiyelini sorgulayıcı bir bakış açısıyla irdelemektir.

Bu kapsamda, Lp(a)'nın yapısal ve patofizyolojik zellikleri, NAYKH ile ilişkili olabilecek mekanizmaları, literatürdeki çelişkili bulgular sistematik biçimde ele alınacaktır. Bölümün sonunda ise, elde edilen bilgilerin klinik yansımaları ve gelecekte bu alanda yapılması gereken araştırmalar üzerinde durulacaktır.

Lp(a)'nın Yapısı, Genetik zellikleri ve Aterojenik Potansiyeli

Lp(a) yapısal olarak düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) partikülüne benzemekte olup, zgn olarak apolipoprotein B-100 (apoB-100) molekülüne disülfit bağları ile bağlı, yüksek oranda glikozillenmiş apolipoprotein(a) [apo(a)] içermektedir (Tsimikas, 2017). Bu yapısı sayesinde Lp(a), hem lipid taşıyıcısı hem de protrombotik ve antifibrinolitik etkileri olan bir molekül olarak tanımlanır. Apo(a)'nın yapısında, plazminojene homolog olan kringle yapı bölgeleri yer almakta ve bu yapı, fibrin bağlanması, plazmin oluşumu ve fibrinoliz mekanizmalarını etkileyerek trombojenik potansiyel oluşturabilmektedir (Koschinsky & Marcovina, 2004).

Lp(a) düzeyleri büyük oranda genetik olarak belirlenmektedir. Özellikle LPA geni tarafından kodlanan apo(a) proteininin kringle IV tip 2 tekrar sayısındaki varyasyon, plazmadaki Lp(a) düzeylerini doğrudan etkilemektedir (Thanassoulis et al., 2013). Lp(a) düzeyleri yaşam boyunca büyük lde sabit kalmakta, diyet, egzersiz veya statin gibi lipid düşürücü tedavilerden ise genellikle etkilenmemektedir (Berghlund & Ramakrishnan, 2004).

Aterosklerotik süreçte Lp(a)'nın rolü, hem yapısal hem de fonksiyonel özellikleri ile açıklanabilir. LDL yapısı nedeniyle damar duvarında birikme potansiyeli taşırken, apo(a)'nın inflamasyon ve trombozla ilişkili etkileri de vasküler hasarı artırabilmektedir (Tsimikas et al., 2020). Bu nedenle Lp(a), yalnızca kolesterol taşıyan bir lipoprotein değil, aynı zamanda vasküler inflamasyonu, endotel disfonksiyonunu ve tromboz riskini artıran çok yönlü bir aterojenik partikül olarak değerlendirilmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, Lp(a)'nın sadece majör kardiyovasküler olaylarla değil, aynı zamanda subklinik ateroskleroz belirteçleri olan arteriyel sertlik, karotis İMK ve koroner arter kalsifikasyonu (KAK) skoru ile de ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Koschinsky & Marcovina, 2004; O'Donoghue et al., 2019; Mehta et al., 2022).

NAYKH ve Subklinik Kardiyovasküler Risk

NAYKH günümüzde yalnızca karaciğeri etkileyen lokal bir hastalık değil, aynı zamanda sistemik kardiyometabolik riskin önemli bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Artan sayıda araştırma, NAYKH'nın subklinik kardiyovasküler değişikliklerle yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu değişiklikler arasında arteriyel sertlik, endotel disfonksiyonu ve karotis İMK gibi parametrelerdeki bozulmalar ön plana çıkmaktadır (Zheng et al., 2018; Tan & Zhou, 2023).

Kırk yaş üzeri bireylerde yapılan çalışmalarda, NAYKH varlığı ile karotis İMK ve brakial-ankle nabız dalga hızı gibi noninvaziv vasküler belirteçler arasında anlamlı ilişkiler gösterilmiştir (Zheng et al., 2018). Erken evre NAYKH'da dahi sistemik inflamasyon, insülin direnci ve oksidatif stresin etkisiyle endotel fonksiyonları bozulabilmekte ve bu durum, sessiz ilerleyen aterosklerotik süreci başlatabilmektedir (Tan & Zhou, 2023). Güncel olarak 2024 yılında yapılan bir çalışmada da NAYKH'da fibrozis derecesi ilerledikçe kantitatif olarak ölçülen arteriyel sertlikte ve karotis İMK değerlerinde belirgin artışlar görüldüğü bildirilmiştir (Shi et al., 2024).

Bu ilişki, farklı coğrafyalarda yapılan çalışmalarla da desteklenmektedir. Mısır'da yapılan ve NAYKH olan bireylerle sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı çalışmada, NAYKH grubunda karotis İMK'nin anlamlı düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir (Riad et al., 2017). Bu bulgu, NAYKH'nın etnik farklılıklardan bağımsız şekilde vasküler yapıyı etkilediğini göstermektedir.

Tüm bu verileri bir araya getiren güncel bir meta-analizde, NAYKH'nın subklinik ateroskleroz ile güçlü bir ilişki içinde olduğu gösterilmiştir. Hem Asya hem de Batı toplumlarından elde edilen verilerin dahil edildiği bu çalışma, NAYKH tanısı ile artmış karotis İMK ve KAK skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağ bulunduğunu ortaya koymuştur (Wong et al., 2021). Bu bulgu, NAYKH'nın klinik olarak belirti vermeyen ancak ilerleyici doğaya sahip aterosklerotik süreçlerde merkezi bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, NAYKH tanısı alan bireylerde yalnızca karaciğer fonksiyonları değil, aynı zamanda subklinik kardiyovasküler risk göstergelerinin de izlenmesi gereklidir. Bu erken dönemdeki değerlendirme, ileride gelişebilecek ciddi kardiyovasküler olayların önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

NAYKH'da Lp(a)'nın Rolü ve Çelişkili Literatür Bulguları

Lp(a) aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların önde gelen genetik risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmesine rağmen, NAYKH ile ilişkisi üzerine yapılan araştırmalar tutarsız sonuçlar ortaya koymuştur. Lp(a), karaciğer kaynaklı bir lipoprotein olup hem LDL benzeri aterojenik bir çekirdek hem de plazminojen benzeri apo(a) komponenti içerdiğinden, hepatik fonksiyon bozukluklarıyla etkileşim kurma potansiyeline sahiptir. Ancak NAYKH'nın farklı evrelerinde (örneğin basit steatoz, nonalkolik steatohepatit [NASH], fibrozis) Lp(a) düzeylerinin nasıl değiştiğine dair çalışmalar olmamakla birlikte son yayınlanan çalışmalarda düşük Lp(a) düzeyleri ile NAYKH şiddeti arasında anlamlı ilişki gösterilmesi bu durumla çelişkili durmaktadır (Jung et al., 2020; Li et al., 2025).

Bu çalışmalarda NAYKH tanısı almış bireylerde Lp(a) düzeylerinin sağlıklı bireylere göre düşük olması karaciğerdeki yağlanmanın Lp(a) sentezini baskılayabileceği veya metabolizmayı değiştirebileceği yönünde yorumlanmaktadır. Bunu destekler nitelikte Lp(a) üzerine yazılan derleme bir makalede karaciğer hasarı artıkça Lp(a) düzeylerinin normal sağlıklı popülasyona göre azaldığı vurgulanmıştır. Ayrıca ileride yapılacak çalışmalarda standart ölçüm yöntemleri ile birlikte yaş, cinsiyet, metabolik koşullar ve genetik farklılıkların mutlaka değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir (Enkhmaa & Berglund, 2022).

Ancak daha güncel yayınlar, bu genel tabloya alternatif bulgular sunmaktadır. Koreli bireyler üzerinde yapılan retrospektif boylamsal bir çalışmada, yüksek Lp(a) düzeylerinin NAYKH gelişimiyle anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiş ve Lp(a)'nın hepatik yağlanmanın patogenezinde rol oynayabilecek potansiyel bir biyobelirteç olabileceği ileri sürülmüştür (Nam et al., 2024). Uyku apne sendromu olan hastalarda yapılan kesitsel bir çalışmada NAYKH evresi artıkça hastaların karotis İMK arttığı, Lp(a) seviyelerinin ve uyku apne şiddetinin arttığı bildirilmiştir (Sukahri et al., 2021).

Yine bölüm yazarları tarafından yayınlanan tez çalışmasında, Grade 2–3 hepatosteatoz grubunda Lp(a) düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (Kaynak & Geyik, 2017). Bu bulgu, Lp(a)'nın özellikle hastalığın ileri evrelerinde klinik anlamının artabileceğini düşündürmektedir.

Tüm bu veriler ışığında, Lp(a)'nın yalnızca düzeyinin değil, fonksiyonel etkilerinin de incelenmesi gerektiği anlaşılmaktadır. Okside fosfolipit taşıma kapasitesi, inflamatuvar yanıtları düzenleme yeteneği ve endotelial disfonksiyon üzerindeki etkileri gibi faktörler, Lp(a)'nın NAYKH ile ilişkisini anlamada anahtar olabilir (Lampsas et al., 2023; Masson et al., 2024).

Sonuç olarak, Lp(a) ile NAYKH arasındaki ilişki dinamik, evreye özgü ve çok boyutlu bir etkileşim gösterebilir. Bu bağlamda, Lp(a)'nın hem hepatik hem

kardiyovasküler risk tahmininde kullanımı konusunda uzun vadeli, çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Klinik uygulamalarda ise Lp(a) düzeyinin özellikle ileri evre NAYKH olgularında bireyselleştirilmiş risk sınıflamasına katkı sunabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

NAYKH'da Prematür Aterosklerozun Göstergesi Olarak Lp(a): Potansiyel Bir Biyobelirteç mi?

NAYKH sadece hepatik yağ birikimiyle sınırlı kalmayıp, metabolik ve inflamatuvar yollar aracılığıyla erken kardiyovasküler hasara yol açabilen sistemik bir durumdur. Prematür aterosklerozun bu hastalardaki sinsi seyri, subklinik düzeyde kalp-damar hastalığı riski taşıyan bireylerin erken belirlenmesini önemli kılmaktadır (Wong et al., 2021).

Bu çerçevede Lp(a), aterojenik, proinflamatuvar ve trombojenik özellikleriyle prematür aterosklerozun biyokimyasal belirteçlerinden biri olarak araştırmalara konu olmuştur (Lampsas et al., 2023). Ancak NAYKH popülasyonunda Lp(a)'nın prediktif değeriyle ilgili literatür farklı ve bazen çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur.

Bölüm yazarları tarafından yapılan lisansüstü tez çalışmasında, Grade 2–3 hepatosteatoz saptanan NAYKH'da, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında Lp(a) düzeylerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu ancak bu yüksekliğin karotis İMK gibi prematür ateroskleroz göstergeleriyle anlamlı ilişkili olmadığı gösterilmiştir (Kaynak & Geyik, 2017). Bu durum, Lp(a)'nın NAYKH'da biyolojik olarak artmasına rağmen, kardiyovasküler risk değerlendirmesi açısından sınırlı yorum gücüne sahip olabileceğini göstermektedir.

Benzer şekilde güncel bir çalışmada da (Mehta et al., 2023) Lp(a) düzeylerinin biyopsi ile tespit edilen NAYKH ciddiyeti ile ters ilişkili olduğu, ayrıca NASH hastalarında NAYKH göre %50 daha az Lp(a) düzeylerinin görüldüğü belirtilmiştir. İlginç olarak bu çalışmada NAYKH ciddiyeti ile yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), trigliseridler, apolipoprotein-B (ApoB) ve LDL partikül konsantrasyonu dahil olmak üzere aterojenik dislipideminin diğer belirteçleri arasında direk ilişki olduğu, bu bulgunun NAYKH'daki kardiyovasküler risk artışındaki prognoz üzerinde etkileri olabileceği vurgulanmıştır.

Öte yandan konuyla ilgili yapılan bir başka çalışmada (Konishi et al., 2020) ileri evre NASH hastalarında Lp(a) düzeylerinin anlamlı biçimde düşük olduğu ve bu nedenle kardiyovasküler risk değerlendirmesinde kullanılabilirliğinin sorgulanabileceği belirtilmiştir. Bu bulgu, karaciğer fibrozisinin ilerlemesiyle birlikte Lp(a) metabolizmasının farklılaşabileceğini ve sistemik dolaşımdaki düzeylerinin yanıltıcı olabileceğini düşündürmektedir.

Bu bağlamda, konu ile ilgili gerçekleştirilen son güncel sistematik derleme ve meta-analizde, NAYKH'da dolaşımdaki Lp(a) düzeylerinin genel popülasyondan

anlamli şekilde farklı olmadığı saptanmıştır (Nikoli et al., 2024). Yazarlar, bu nedenle Lp(a)'nın NAYKH'na özgü bir kardiyometabolik risk belirteci olarak kullanımının sınırlı olabileceğini belirtmişlerdir. Bu bulgular, literatürdeki negatif sonuçların nedenleri arasında heterojen hasta popülasyonları, karaciğer hastalığının evre farklılıkları, Lp(a) metabolizmasında genetik çeşitlilik ve inflamatuvar yükün bireyler arasında değişimi gibi faktörlerin yer aldığını göstermektedir.

Klinik uygulamalarda Lp(a) düzeyleri, NAYKH'da kardiyovasküler risk değerlendirmesinde tek başına belirleyici bir parametre olarak değil, genişletilmiş metabolik ve inflamatuvar değerlendirme panelleri ile birlikte ele alınmalıdır. Bu alanda yapılacak evreye özgü, prospektif ve uzun dönemli alışmalar, Lp(a)'nın NAYKH'daki yerini daha net ortaya koyacaktır.

NAYKH'da Lp(a) ve Sessiz Kardiyovasküler Risk Üzerine Gelecekteki Bilimsel Yaklaşımlar

NAYKH ve subklinik kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki, günümüzde hızla artan epidemiyolojik yük nedeniyle daha fazla dikkat gerektirmektedir. Bu alanda yapılan çalışmaların önemli bir kısmı kesitsel tasarıma sahip olup, nedensellik ilişkisini ortaya koymada yetersiz kalmaktadır (Wong et al., 2021; Masson et al., 2024). Dolayısıyla, ileriye dönük öneriler řu başlıklar altında toplanabilir:

1. Evre Bazlı ve Uzun Süreli Takip alışmaları:

NAYKH'nın evrelerine göre ayrıldığı, karaciğer histolojisinin net olarak tanımlandığı ve Lp(a) gibi biyobelirteçlerin uzun dönemli kardiyovasküler sonuçlarla ilişkilendirildiği prospektif kohort çalışmalara ihtiyaç vardır (Konishi et al., 2020). Özellikle ileri fibrozis veya NASH varlığında Lp(a) metabolizmasının farklılaştığı göz önünde bulundurularak, bu gruplarda yapılacak alt analizler aydınlatıcı olacaktır.

2. Çok Merkezli ve Genetik Temelli alışmalar:

3. Lp(a) düzeylerinin bireyler arası büyük farklılık göstermesi, genetik varyantların etkisini araştırmayı gerekli kılmaktadır. Bu nedenle, çok merkezli, farklı etnik grupları kapsayan ve genetik polimorfizm analizi içeren alışmalar, Lp(a)'nın gerçek etkisini daha doğru yansıtabilir (Nikoli et al., 2024).

4. Kombine Biyobelirteç Panelleri:

5. Tek başına Lp(a) yerine, trigliserid-glukoz indeksi (TyG indeksi), KAK skoru, AIP, CRP gibi metabolik ve inflamatuvar parametrelerle kombine edilmiş biyobelirteç panelleri geliştirilerek NAYKH'da subklinik kardiyovasküler risk değerlendirmesi daha hassas hale getirilebilir (Mehta et al., 2022; Tan & Zhou, 2023; Mehta et al., 2023; Kaynak & Geyik, 2025).

6. Yapay Zeka ve Görüntüleme Tabanlı Yaklaşımlar:

KAK skoru, karotis İMK, ekokardiyografi gibi görüntüleme yöntemleri ile Lp(a) ve diğer biyobelirteçlerin birlikte değerlendirileceği, yapay zeka algoritmaları ile risk tahmin modellerinin geliştirileceği çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. Tedaviye Yönelik Çalışmalar:

Son yıllarda Lp(a)'yı hedefleyen tedavilerin geliştirilmesiyle birlikte, NAYKH olan bireylerde bu ajanların etkisini değerlendiren randomize kontrollü çalışmalara gereksinim duyulmaktadır (Lampsas et al., 2023).

Tüm bu başlıklar altında üretilecek kaliteli bilimsel veriler, NAYKH'nın kardiyovasküler risk açısından daha etkin sınıflandırılmasını ve önleyici stratejilerin geliştirilmesini mümkün kılacaktır.

Sonuç

NAYKH sadece hepatik bir patoloji olmanın ötesinde, sistemik inflamasyon ve metabolik bozukluklar aracılığıyla subklinik kardiyovasküler riski artıran kompleks bir sendrom olarak değerlendirilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, bu hastalık grubunda kalp-damar hastalıklarının erken belirteçlerine olan ilgiyi artırmış, özellikle Lp(a) gibi biyobelirteçlerin rolü yeniden sorgulanmaya başlanmıştır. Bu kitap bölümünde sunulan güncel literatür bulguları ışığında, Lp(a)'nın NAYKH'da kardiyovasküler risk öngörüsündeki yerinin hâlâ tartışmalı olduğu görülmüştür. Farklı hasta popülasyonları, karaciğer hastalığının evresi ve genetik değişkenlikler, mevcut bulgular arasındaki tutarsızlıkların temel nedenlerini oluşturabilir. Özellikle ileri evre fibrozisi olan hastalarda Lp(a) düzeylerinin değişkenlik göstermesi, bu biyobelirtecin tek başına kullanımı yerine, diğer metabolik ve inflamatuvar parametrelerle birlikte değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır. Gelecekte yapılacak çok merkezli, uzun dönemli ve evre-temelli çalışmalar, bu konudaki belirsizlikleri azaltacak ve NAYKH'da kardiyovasküler risk sınıflamasında daha hassas yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Teşekkür: Bu bölümün hazırlanmasında, yazarın Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde gerçekleştirdiği "Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Prematür Ateroskleroz ile Lipoprotein(a) İlişkisi" başlıklı tez çalışması temel alınmış ve konu güncel literatür doğrultusunda tartışılmıştır.

Kaynakça

- Andrikou, I., Skoumas, I., Dima, I., Simantiris, S., Grigoriou, K., Terentes-Printzios, D., ... & Vlachopoulos, C. (2024). The association between lipoprotein (a) and nonalcoholic fatty liver disease in patients with familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis*, 395.
- Berglund, L., & Ramakrishnan, R. (2004). Lipoprotein (a) an elusive cardiovascular risk factor. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 24(12), 2219-2226.
- Bonapace, S., Perseghin, G., Molon, G., Canali, G., Bertolini, L., Zoppini, G., ... & Targher, G. (2012). Nonalcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*, 35(2), 389-395.
- Chulkov, V., Pankova, E., Gavrilova, E., Chulkov, V., Minina, E., & Gasanov, M. (2024). Lipoprotein a as a predictor of NAFLD in young adults. *Atherosclerosis*, 395.
- Enkhmaa, B., & Berglund, L. (2022). Non-genetic influences on lipoprotein (a) concentrations. *Atherosclerosis*, 349, 53-62.
- Jung, I., Kwon, H., Park, S. E., Park, C. Y., Lee, W. Y., Oh, K. W., ... & Rhee, E. J. (2020). Serum lipoprotein (a) levels and insulin resistance have opposite effects on fatty liver disease. *Atherosclerosis*, 308, 1-5.
- Kaynak, C., & Geyik, B. (2017). Relation between premature atherosclerosis and lipoprotein (a) in non-alcoholic fatty liver disease. *HealthMED*, 180.
- Kaynak, Ç., & Geyik, B. (2025). The role of triglyceride-glucose index and other atherogenic indices in predicting premature atherosclerosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Anatolian Current Medical Journal*, 7(6), 886-892.
- Konishi, K., Miyake, T., Furukawa, S., Senba, H., Kanzaki, S., Nakaguchi, H., ... & Hiasa, Y. (2020). Advanced fibrosis of non-alcoholic steatohepatitis affects the significance of lipoprotein (a) as a cardiovascular risk factor. *Atherosclerosis*, 299, 32-37.
- Koschinsky, M. L., & Marcovina, S. M. (2004). Structure-function relationships in apolipoprotein (a): insights into lipoprotein (a) assembly and pathogenicity. *Current opinion in lipidology*, 15(2), 167-174.
- Kouvari, M., & Mantzoros, C.S. (2023). The complex role of lipoprotein(a) in the pathophysiology of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *Journal of Atherosclerosis Prevention and Treatment*, 14(3):114-122.
- Lampsas, S., Xenou, M., Oikonomou, E., Pantelidis, P., Lysandrou, A., Sarantos, S., ... & Siasos, G. (2023). Lipoprotein (a) in atherosclerotic diseases: from pathophysiology to diagnosis and treatment. *Molecules*, 28(3), 969.

- Li, C., Li, M., & Wang, Z. (2025). There is a linear negative correlation between lipoprotein (a) and non-alcoholic fatty liver disease. *Scientific reports*, 15(1), 8538.
- Mantovani, A., Csermely, A., Petracca, G., Beatrice, G., Corey, K. E., Simon, T. G., ... & Targher, G. (2021). Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: an updated systematic review and meta-analysis. *The lancet Gastroenterology & hepatology*, 6(11), 903-913.
- Masson, W., Barbagelata, L., Godinez-Leiva, E., Genua, I., & Nogueira, J. P. (2024). Association between hepatic steatosis and lipoprotein (a) levels in non-alcoholic patients: a systematic review. *Indian Journal of Gastroenterology*, 43(3), 536-547.
- Mehta, A., Vasquez, N., Ayers, C. R., Patel, J., Hooda, A., Khera, A., ... & Joshi, P. H. (2022). Independent association of lipoprotein (a) and coronary artery calcification with atherosclerotic cardiovascular risk. *Journal of the American College of Cardiology*, 79(8), 757-768.
- Mehta, A., Lee, T. B., Alebna, P., Grandhi, G. R., Dixon, D. L., Salloum, F. N., ... & Siddiqui, M. S. (2023). Discordant association of nonalcoholic fatty liver disease with lipoprotein (a) and markers of atherogenic dyslipidemia. *Journal of clinical lipidology*, 17(6), 828-833.
- Nam, J. S., Park, K., Baik, S. J., & Park, J. S. (2024). Lipoprotein (a) level predicts the development of nonalcoholic fatty liver disease in Korean adults: A retrospective longitudinal study. *Medicine*, 103(22), e38340.
- Nikoli, A., Orfanidou, M., Goulas, A., Goulis, D. G., & Polyzos, S. A. (2024). Circulating lipoprotein (a) in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 39(12), 2572-2581.
- O'Donoghue, M. L., Fazio, S., Giugliano, R. P., Stroes, E. S., Kanevsky, E., Gouni-Berthold, I., ... & Sabatine, M. S. (2019). Lipoprotein (a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk: insights from the FOURIER trial. *Circulation*, 139(12), 1483-1492.
- Qin, L., Wu, J., Sun, X., Huang, X., Huang, W., Weng, C., & Cai, J. (2023). The regulatory role of metabolic organ-secreted factors in the nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 10, 1119005.
- Riad, G. S., Kaisar, H. H., Hussein, H. A., & Hussein, A. (2017). The relation between nonalcoholic fatty liver disease and carotid intima-media thickness in Egyptian patients. *Egyptian Liver Journal*, 7(1 and 2), 21-25.
- Shi, H., Lan, J., Shang, Z., Xu, J., Wang, H., Xu, L., & Jiang, T. A. (2024). Analysis of Quality Intima-Media Thickness and Quantitative Artery Stiffness technologies on non-alcoholic fatty liver disease: a study on carotid artery

- structure, elasticity, and influential factors in patients. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, 14(12), 9049-9061.
- Sukahri, S., Mohamed Shah, F. Z., Ismail, A. I., Koshy, M., Johari, B., Mohd Razali, M., ... & Abdul Ghani, R. (2021). Significantly higher atherosclerosis risks in patients with obstructive sleep apnea and non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One*, 16(6), e0253298.
- Tan, S. H., & Zhou, X. L. (2023). Early-stage non-alcoholic fatty liver disease in relation to atherosclerosis and inflammation. *Clinics*, 78, 100301.
- Targher, G., Corey, K. E., Byrne, C. D., & Roden, M. (2021). The complex link between NAFLD and type 2 diabetes mellitus—mechanisms and treatments. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 18(9), 599-612.
- Thanassoulis, G., Campbell, C. Y., Owens, D. S., Smith, J. G., Smith, A. V., Peloso, G. M., ... & Post, W. S. (2013). Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *New England Journal of Medicine*, 368(6), 503-512.
- Tsimikas, S. (2017). A test in context: lipoprotein (a) diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. *Journal of the American college of cardiology*, 69(6), 692-711.
- Tsimikas, S., Karwatowska-Prokopczuk, E., Gouni-Berthold, I., Tardif, J. C., Baum, S. J., Steinhagen-Thiessen, E., ... & Witztum, J. L. (2020). Lipoprotein (a) reduction in persons with cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*, 382(3), 244-255.
- Wong, M. Y. Z., Yap, J. J. L., Sultana, R., Cheah, M., Goh, G. B. B., & Yeo, K. K. (2021). Association between non-alcoholic fatty liver disease and subclinical atherosclerosis in Western and Asian cohorts: an updated meta-analysis. *Open Heart*, 8(2).
- Zheng, J., Zhou, Y., Zhang, K., Qi, Y., An, S., Wang, S., ... & Tang, Y. D. (2018). Association between nonalcoholic fatty liver disease and subclinical atherosclerosis: a cross-sectional study on population over 40 years old. *BMC Cardiovascular Disorders*, 18(1), 147.



BÖLÜM 2

Effects of Dobutamine and Levosimendan on Systolic Time Intervals in Patients with Decompensated Heart Failure

*Aydin Nadir¹ & Kadir Ugur Mert² & Bektas Morrad³
& Fezan Mutlu⁴ & Yuksel Cavusoglu⁵*

INTRODUCTION

Heart failure is a syndrome associated with recurrent hospitalizations and poor prognosis ^{1,2}. It has a prevalence rate of 0.4 to 2% and > 10% in subjects under 65 years of age and in those \geq 65 years of age, respectively ³.

Most hospitalizations in patients with chronic heart failure are result of acute decompensation. Acute exacerbations of chronic heart failure due to left ventricular dysfunction are frequently treated with diuretics, intravenous vasodilators, and positive inotropic agents. The latter class of medications is administered in the presence of hypoperfusion and congestion signs and in patients with low systolic blood pressure (SBP) or measured cardiac index ⁴.

In recent years, a novel class of drugs termed “calcium sensitizers” with favorable hemodynamic characteristics has been introduced for use. Among these, levosimendan has been the most widely utilized agent clinically ⁵. It is a novel inotropic drug with myocardial calcium sensitizing and vasodilator effects developed for the short-term treatment of these patients. It has been proposed to mitigate the untoward effects of other positive inotropic agents, as it is not associated with increased intracellular calcium concentrations ⁶. Furthermore, it has been suggested to provide a viable alternative to other positive inotropic agents based on its different mechanisms of action and favorable electrophysiological properties ⁵. Dobutamine is a positive inotropic agent that is

¹ Bezmialem Vakif University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Maltepe/Istanbul, Turkey ORCID ID: 0000-0003-2486-4009

² Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Eskişehir, Turkey ORCID ID: 0000-0002-1331-5365

³ Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Eskişehir, Turkey ORCID ID: 0000-0002-6564-7185

⁴ Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Biostatistic, Eskişehir, Turkey ORCID ID: 0000-0002-9339-4031

⁵ Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Eskişehir, Turkey ORCID ID: 0000-0002-4027-9873

widely utilized for the treatment of decompensated heart failure to provide symptomatic benefits, although it is known to be associated with induction of arrhythmias and elevated mortality risk. Randomized clinical studies of have confirmed that levosimendan improves symptoms as well as systolic and diastolic functions, and lowers mortality as compared to placebo and dobutamine ⁷. However, until now no large-scale, randomized, double-blind studies have been undertaken to compare levosimendan and dobutamine with regard to their effects on systolic interval.

This study was carried out to comparatively assess the effects of levosimendan and dobutamine on echocardiographic parameters including systolic interval in decompensated heart failure patients hospitalized with clinical signs and symptoms necessitating the use of positive inotropic support.

METHODS

Patients

Patients with acute decompensated heart failure with NYHA III-IV functional capacity and LVEF < %35 who received inotropic support with either levosimendan or dobutamine due to unsatisfactory response to optimal oxygen, diuretic (intravenous furosemide) and vasodilator (intravenous nitrate) treatment were included. Exclusion criteria were as follows: acute coronary syndrome, advanced valvular disease, hypertrophic obstructive or restrictive cardiomyopathy, severe hepatic or renal failure, atrial fibrillation or flutter and patients with pacemaker. The study protocol was approved by the local ethics committee and all patients gave informed consent prior to study entry.

Study medications

Patients were randomized to receive either levosimendan (Simdax®, Orion Pharma, Finland) (n=25) or dobutamine (Dobutamin®, Abott, IL, USA) (n=25) infusion for inotropic support with 1:1 ratio. A 12 mcg/kg loading dose of levosimendan was administered in 10 minutes, which was followed by 0.1 mcg/kg/min infusion for one hour. If tolerated, the dose was increased to 0.2 mcg/kg/min and administered for an additional 23 hours. If not tolerated, the dose was decreased to 0.05 mcg/kg/min and then titrated according to systolic blood pressure aiming to reach 0.2 mcg/kg/min dose. Dobutamine was administered at a dose of 10 mcg/kg/min for 24 hours, without any preceding loading dose.

Assessments

Demographical and clinical data were recorded at baseline. Biochemical and hematological laboratory data, blood pressure and heart rate measurements were recorded at baseline and after treatment. All patients had echocardiography examinations before and 24 hours after infusions. In addition, functional capacity

was assessed using 6-minute walk test before and after treatment by recording the distance covered during 6 minutes of walking in meters.

Echocardiography examinations

Tissue Doppler examination

Pulse wave (PW) Doppler recordings were taken at the left ventricular basal-septal and basal-lateral walls using tissue Doppler mode in four-chamber view using two-dimensional transthoracic echocardiography. The following parameters were analyzed during tissue Doppler examination: systolic wave velocity (S_m), early diastolic (E_m , E') and late diastolic (A_m , A') wave velocity, and S time (duration of time from the beginning to the end of the S wave). Again, using two-dimensional transthoracic echocardiography in apical four-chamber view, the early filling velocity (E wave) was inferred from the mitral inflow pattern, and the septal and lateral E/E' (E_m) ratios of basal lateral and basal septal early diastolic waves were determined with tissue Doppler.

Systolic time interval assessments

Patients were monitored using electrocardiogram (ECG). M-mode recordings at the parasternal long axis were made with two-dimensional transthoracic echocardiography at the level of aortic valve. Using the EKG q wave, measurements for the pre-ejection period (PEP, period before aortic valve opening), left ventricular ejection time (LVET, time between the opening and closure of the aortic valve), and QS2 ($QS2 = PEP + LVET$, the time from the Q wave of ECG to the closure of the aortic valve) were performed. Additionally, PEP and QS2 values corrected for the heart rate were recorded as cPEP and cQS2, respectively.

Diastolic parameters

Using pulse wave (PW) Doppler at five parasternal windows, the early filling velocity (E wave) and atrial contraction velocity (A wave) were measured and E/A ratios were estimated based on mitral inflow pattern; also measured were the DT (mitral deceleration time) from mitral early filling peak velocity to the end of early filling velocity, IVCT (isovolumetric contraction time) from the end of the velocity of atrial contraction (A) to the beginning of aortic valve filling velocity, ejection time (ET) from the beginning of the aortic valve flow to the end of the aortic valve flow, and IVRT (isovolumetric relaxation time) from the end of aortic valve flow velocity to the beginning of the early filling velocity based on the mitral inflow pattern. Finally, the Tei index was estimated based on these measurements as follows: $Tei\ index = (ICT - IRT) / ET$.

Statistical analysis

Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows version 16.0 was used for statistical analyses. Data were presented in mean \pm standard deviation or number (percent), where appropriate. Categorical variables were compared using chi-square test. Inter-group differences of continuous variables were compared with student-t test or Mann-Whitney U test, depending on the normality of distribution. Intra-group differences between before and after treatment were tested using paired t test. A p value <0.05 was considered an indication of statistical significance.

RESULTS

Table 1 shows demographical and clinical characteristics of the patients at baseline. The two treatment groups did not differ regarding demographic characteristics, co-morbidities, family history, smoking habit, ejection fraction, body mass index, and type of cardiomyopathy ($p>0.05$ for all). In addition, groups did not differ in terms of hematological and biochemical findings at baseline, including Na, K, blood urinary nitrogen, creatinine, Hs-CRP, Prp-BNP, Troponin, CK-MB, myoglobin, hemoglobin, hematocrit, and proteinuria levels and leukocyte and platelet counts ($p>0.05$ for all).

Changes in clinical and laboratory parameters

Table 2 shows the changes in clinical parameters and comparison of the two treatment groups. There was significant improvement in 6-minute walk test in both groups when compared to baseline; however, groups did not differ regarding improvement in walking test results. Levosimendan treatment was associated with significant decreases in both systolic and diastolic pressures along with a significant increase in ejection fraction. Dobutamine treatment on the other hand resulted in significant increases in systolic blood pressure, heart rate and ejection fraction. In the dobutamine group, proteinuria decreased significantly after treatment ($332,14\pm 223$ vs. $249,54\pm 162$ g/d, $p=0.004$). And also BUN ($24,7\pm 8,29$ vs. $29,23\pm 10,1$ mg/dl, $p=0,031$) and creatinine ($0,98\pm 0,26$ vs. $1.16\pm 0,27$ mg/dl, $p=0,016$) levels increased significantly with treatment. No other significant changes were observed in biochemical and hematological parameters ($p>0.05$ for all).

Table 1. Demographical and clinical characteristics of the patients

All patients (n=50)		Levosimendan (n=25)	Dobutamine (n=25)	p
Age, y (mean±SD)	61,7±10,3	63±10,3	59,8±10,4	NS
Male gender	42 (%84)	21 (%84)	21 (%84)	NS
Obesity	18 (%36)	7 (%28)	11 (%44)	NS
Hypertension	41 (%82)	18 (%72)	23 (%92)	NS
Hyperlipidemia	39 (%78)	19 (%76)	20 (%80)	NS
Diabetes	23 (%46)	9 (%36)	14 (%56)	NS
Smoking	22 (%44)	13 (%52)	9 (%36)	NS
Family history	6 (%12)	4 (%16)	2 (%8)	NS
Body mass index, kg/m ² (mean±SD)	28,3±3,6	27,43±3,65	29,19±3,43	NS
Ejection fraction, % (mean±SD)	26,9±5.2	27,9±4,68	26±5,59	NS
Ischemic cardiomyopathy	43 (%86)	22 (%88)	21 (%84)	NS
Dilated cardiomyopathy	7 (%14)	3 (%12)	4 (%16)	NS

Unless otherwise stated, data presented in n (%), NS: non-significant

Table 2. Changes in clinical parameters after treatment

	Dobutamine (n=25)		Levosimendan (n=25)		p**	
	Pre-	Post-	p*	Pre-	Post-	p*
6-minute walk test, m						
	179,08±68,79	222,4±79,64	0,000	191,16±83	232,72±88	0,000 0,835
SBP (mmHg)						
	106,1±13,01	114,4±13,75	0,001	122,6±14,22	100,9±12,70	0,000 0,000
DBP (mmHg)						
	67,92±10,19	70,88±9,7	0,06	79,68±14,27	69,8±9,42	0,002 0,000
Heart rate (beat/min)						
	81,36±14,75	89,64±15,08	0,000	84,92±11,91	82,28±10,40	0,192 0,000
Ejection fraction. %						
	27,96±4,68	30,8±4,72	0,000	26,0±5,59	30,64±5,49	0,000 0,032

*pre- versus post-treatment. **dobutamine versus levosimendan group
SBP. systolic blood pressure; DBP. diastolic blood pressure

Changes in echocardiography parameters

Table 3 shows changes in echocardiography parameters after treatment and compares the two groups. Among tissue Doppler measurements, Sm lat and Sm sept significantly increased after treatment in both groups, however the groups did not differ in terms of changes in these two parameters. E/E' lat and E/E' sept significantly decreased only in the levosimendan group, but did not change in the dobutamine group. None of the other tissue doppler parameters significantly changed after treatment in either of the groups. Similarly, none of the diastolic echocardiographic parameters significantly changed in either of the groups after treatment. Among systolic time interval parameters, a significant change in PEP, LVET, PEP/LVET and cPEP was revealed in both groups, however the groups did not differ in terms of changes in these parameters. Besides, a significant decrease in QS2i was observed only in the levosimendan group, and no other changes in systolic time interval parameters could reach statistical significance.

Table 3. Changes in echocardiography parameters

	Dobutamine (n=25)		Levosimendan (n=25)		P**
	Pre-	Post- p*	Pre-	Post- p*	
<i>Tissue Doppler measurements</i>					
Sm lat (cm/s)	6,96±1,32	8,13±1,31	0,0006,83±1,43	7,97±1,52	0,0000,916
Sm sept (cm/s)	6,27±1,62	7,22±1,67	0,0006,29±1,47	7,50±1,57	0,0000,313
S time lat (cm/s)	210,2±37,7	208,12±38,1	0,630200,1±35,1	202,9±28,90,3870,362	
S time sept (cm/s)	199,5±38,6	198,9±38	0,889197,7±30,6	201±23,58	0,4560,507
Em lat (cm/s)	12,0±3,57	11,5±4,6	0,37011,82±3,2	12,39±4,040,1800,159	
Em sept (cm/s)	8,06±2,63	7,96±2,43	0,7729,47±3,27	9,54±2,7	0,9050,796
E/E' lat	8,27±3,64	8,40±3,81	0,7978,73±4,16	7,59±3,46	0,0380,088
E/E' sept	12,34±4,69	12,08±5,54	0,69311,09±4,75	9,63±3,49	0,0130,155
Am lat (cm/s)	8,08±2,75	8,72±3,14	0,1839,14±3,49	9,90±3,19	0,1610,854
Am sept (cm/s)	7,57±4,46	7,81±3,73	0,5597,94±3,96	8,24±2,57	0,7330,943
<i>Systolic time intervals</i>					
PEP (ms)	117,52±16	106,56±18	0,000120,36±22,9109±21,66	0,0010,916	
LVET(ms)	242,76±38,9252,76±38,250,000230±28,9		240,72±25,4	0,893	
PEP/LVET	0,49±0,12	0,43±0,12	0,0000,53±0,13	0,45±0,11	0,558
QS2 (ms)	369,53±50,23		0,946351,2±36,95345,68±33,8	0,310	
QS2i (ms)	368,47±63,63		0,356		
	543,64±24,31	536,97±27	0,112523,94±38,9509,8±38,41	0,212	
cPEP (ms)	150±16,42		0,003154,33±21,6141,9±21,6	0,196	
		142±19,5		0,000	

Diastolic measurements

Mitral ICT (ms)	63,44±16,3	164,2±16,84	0,709	65,36±16,34	0,317	0,317
				63,08±16,3		
Mitral IRT (ms)	68,04±21,4	72,56±19,19	0,282	72±17,99	0,475	0,581
				73,84±18,8		
LV Tei index	0,55±0,14	0,55±0,14	0,998	0,58±0,13	0,756	0,822
				0,57±0,14		
DT (ms)	161±35,17	168±34,41	0,306	167,68±48	0,922	0,419
				167,08±59		
Mitral E velocity (m/s)	94,12±23,1	86,59±22,26	0,075	90,38±21,26	0,098	0,522
				85,95±23,9		
Mitral A velocity (m/s)	55,04±25,34	59,76±26,24	0,260	54,17±27,17	0,448	0,650
				56,55±26,7		
Mitral E/A	2,03±0,92	1,85±1,21	0,333	2,14±1,12	0,504	0,717
				2,05±1,35		
Mitral A/E	0,62±0,39	0,77±0,49	0,110	0,68±0,48	0,071	0,556
				0,77±0,52		

*pre- versus post-treatment. **dobutamine versus levosimendan group

Sm lat, mitral peak systolic velocity lateral wall; Sm sept, mitral peak systolic velocity septal wall; Em lat, mitral early diastolic velocity lateral wall; Em sept, mitral early diastolic velocity septal wall; Am lat, mitral late diastolic velocity lateral wall; Am sept, mitral late diastolic velocity septal wall; E/E' lat, mitral E/E' ratio lateral wall; E/E' sept, mitral E/E' ratio septal wall; PEP, pre-ejection period; LVET, left ventricular ejection time; PEP/VET, PEP/VET ratio; QS2, electromechanical systole; QS2i, corrected electromechanical systole; cPEP, corrected pre-ejection period; cLVET, corrected left ventricular ejection time; ICT, isovolumetric contraction time; IRT, isovolumetric relaxation time; LV Tei index, left ventricular Tei index; DT, deceleration time; Mitral E/A, mitral E/A' ratio; Mitral A/E: mitral A/E' ratio.

DISCUSSION

In this study examining the effects of levosimendan and dobutamine treatments administered to patients with decompensated heart failure on a variety of echocardiographic parameters, significant differences were noted in only a limited number of measurements. In both groups, LVEF and LVET significantly increased at the end of both levosimendan and dobutamine infusions with a similar extent. However, the results revealed that levosimendan significantly shortened QS2i while dobutamine had no effect. Furthermore, we postulated that levosimendan have a fairly stronger positive inotropic effect than dobutamine via shortening QS2i.

Until now, several studies have been performed to compare the clinical benefits of levosimendan and dobutamine in the treatment of heart failure. Among these, the LIDO study (Levosimendan Infusion versus Dobutamine in severe low Output heart failure) enrolling a total of 203 NYHA Class II-III patients reported a significantly higher number of patients with favorable hemodynamic response after 24 hours of treatment as well as a reduced 30-day mortality in the levosimendan group ⁸. CASINO study (Calcium Sensitizer or Inotrope or None in Low-Output Heart Failure) was the first to compare levosimendan, dobutamine, and placebo, with levosimendan showing significant superiority over dobutamine in terms of mortality reduction ⁹. In SURVIVE (Survival of Patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support), the mortality benefit in favor of levosimendan observed in initial days disappeared at 180 days ¹⁰.

The effect of these two agents on echocardiographic parameters has also been subject to some research. Duygu H et al. compared dobutamine and levosimendan with respect to E/E' ratio after 24-hour infusion and found a statistically significant reduction in levosimendan group, with no significant differences versus pre-treatment values in dobutamine patients ¹¹. In our study, we failed to detect significant differences both compared to baseline and between the study groups with regard to this parameter. Duman D et al. compared these two agents in terms of their effects on diastolic function, and found no significant differences with pre-treatment measurements in dobutamine group, while a significant increase in mitral A, DT, and IVRT and a significant decrease in E/A ratio were reported for levosimendan ¹². On the other hand, no significant differences in diastolic parameters were found between the two agents in the current study.

In a study involving 40 patients with decompensated HF, Duygu H et al. observed significant increases in LVEF, Sm, Dt, and Em and significant decrease in E/A ratio and systolic pulmonary artery pressure (SPAP) among subjects receiving levosimendan as compared to those receiving dobutamine. In dobutamine patients, no significant alterations were found in systolic and diastolic LV parameters as well as in SPAP ¹³. In our study, lateral and septal Sm velocity showed a significant increase following both inotropic agents, with no significant between-group differences. The S time exhibited a non-significant average decline of 3 msec in dobutamine group, while a significant shortening of 10-12 msec was found in levosimendan group; however, the difference between the two groups was not statistically significant.

Poder P et al. found a significant reduction in QS2 among a group of patients with decompensated heart failure who received intravenous and oral levosimendan in the context of a Phase II study ¹⁴. Also, another report suggested a shortening of QS2 by levosimendan ¹⁵. Consistent with these observations, we

also found evidence of shortened QS2 during levosimendan treatment as compared to dobutamine.

Positive inotropic agents generally only have a subtle effect on biochemical parameters, with many studies reporting no significant changes after treatment ¹⁶. On the other hand, one study found a higher occurrence of hypokalemia among levosimendan recipients as compared to dobutamine ¹⁰. Similarly, a significant decline in potassium levels was observed at the end of the treatment period in our study. This was the only significant treatment-related electrolyte alteration in our patients.

Duman D et al. compared the effects of dobutamine and levosimendan on SBP, DBP, and HR and found no significant differences ¹², while Duygu H et al. observed a significant increase in these three parameters in dobutamine patients, with no significant changes with levosimendan ¹³. In our study, dobutamine treated patients had an average increase of 11 mmHg in SBP as compared to a 16.7 mmHg reduction in levosimendan treated patients, suggesting a predilection toward hypertension and hypotension for these two treatments, respectively. Similarly, DBP increased significantly in dobutamine treated patients, while it decreased significantly in levosimendan treated patients, with a statistically significant difference between the two agents. Furthermore, dobutamine was associated with an increased heart rate.

According to our results, positive inotropic agents examined in our study had no unfavorable effects on biochemical and hematological parameters in patients with acute decompensated heart failure.

Conclusion

Our findings suggest that levosimendan and dopamine treatments are associated with differences only in a limited number of echocardiographic parameters. This study shows that levosimendan and dobutamine are effective in increasing LVET and in shortening PEP. However, levosimendan appears to have additional advantage over dobutamine in shortening QS2i, indicating a fairly strong positive inotropic effect. Further studies with larger sample size are warranted to better elucidate the effects of such treatments.

References

1. Cleland JG, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? *Eur Heart J*. 2001;22(8):623-6.
2. Jaagosild P, Dawson NV, Thomas C, Wenger NS, Tsevat J, Knaus WA, et al. Outcomes of acute exacerbation of severe congestive heart failure: quality of life, resource use, and survival. SUPPORT Investigators. The Study to Understand Prognosis and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments. *Arch Intern Med*. 1998;158(10):1081-9.
3. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J*. 1997;18(2):208-25.
4. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med*. 1991;325(21):1468-75.
5. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, Greenberg BH, Hausslein E, Hare J, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study Investigators. *Circulation*. 2000;102(18):2222-7.
6. Singh BN, Lilleberg J, Sandell EP, Ylönen V, Lehtonen L, Toivonen L. Effects of levosimendan on cardiac arrhythmia: electrophysiologic and ambulatory electrocardiographic findings in phase II and phase III clinical studies in cardiac failure. *Am J Cardiol*. 1999;83(12 (Suppl. 2)):16-20.
7. Dernellis J, Panaretou M. Effects of levosimendan on restrictive left ventricular filling in severe heart failure: a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *Chest*. 2005;128(4):2633-9.
8. Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2002;360(9328):196-202.
9. Zairis MN, Apostolatos C, Anastasiadis P, Mytas D, Katsaris C, Kouris N, et al. The effect of a calcium sensitizer or an inotrope or none in chronic low output decompensated heart failure: results from the calcium sensitizer or inotrope or none in low output heart failure study (CASINO). *J Am Coll Cardiol*. 2004;43((Suppl 1)):206-7.
10. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA*. 2007;297(17):1883-91.

11. Duygu H, Ozerkan F, Nalbantgil S, Zoghi M, Akilli A, Akin M, et al. Effect of levosimendan on E/E' ratio in patients with ischemic heart failure. *Int J Cardiol.* 2008;123(2):201-3.
12. Duman D, Palit F, Simsek E, Bilgehan K, Sacide A. Effects of levosimendan versus dobutamine on left atrial function in decompensated heart failure. *Can J Cardiol.* 2009;25(10):e353-6.
13. Duygu H, Turk U, Ozdogan O, Akyuz S, Kirilmaz B, Alioglu E, et al. Levosimendan versus dobutamine in heart failure patients treated chronically with carvedilol. *Cardiovasc Ther.* 2008;26(3):182-8.
14. Poder P, Eha J, Sundberg S, Antila S, Heinpalu M, Loogna I, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic interrelationships of intravenous and oral levosimendan in patients with severe congestive heart failure. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2003;41(8):365-73.
15. Lehtonen L, Sundberg S. The contractility enhancing effect of the calcium sensitizer levosimendan is not attenuated by carvedilol in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 2002;58(7):449-52.
16. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, et al. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(5):1587-93.