

İleri kalp yetersizliği hastalarında levosimendanın eritrosit dağılım genişliği üzerine etkisi

Dursun Cayan Akkoyun¹, Aydın Akyüz¹, Şeref Alpsoy¹, Murat Aydın², Niyazi Güler¹, Ahmet Gürel²

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji¹ ve Biyokimya² Anabilim Dalları, Tekirdağ

Amaç: Levosimendan dekompanse kalp yetersizliğinde kullanılan, olumlu hemodinamik etkileri de olan pozitif inotropik bir ilaçtır. Bu çalışmanın amacı levosimendan tedavisi almış ileri kalp yetersizliği hastalarının tedavi öncesi ve sonrası eritrosit dağılım genişliğinin (RDW) değişimlerini belirlemektir. **Gereç ve yöntem:** İleri kalp yetersizliği ile yatarak levosimendan tedavisi uygulanmış 108 hasta geriye dönük olarak tarandı. Hastaların levosimendan tedavisi öncesindeki ve bir ay sonrasındaki kontrollerinde kaydedilmiş hemogram ve ekokardiyografi verileri karşılaştırıldı. **Bulgular:** Sonuçlar incelendiğinde levosimendan tedavisi sonrası RDW, sol ventrikül diyastol sonu çapı ve sol ventrikül sistol sonu çapı ortalamasının, tedavi öncesinden anlamlı düzeyde azaldığı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ortalamasının ise tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde arttığı görüldü. Diğer özellikler üzerine tedavinin anlamlı düzeyde etki etmediği görüldü. **Sonuç:** Kardiyovasküler hastalıklarda prognostik önemi gösterilmiş olan eritrosit dağılım hacminin levosimendan tedavisi sonrası istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı gösterildi. Levosimendan tedavisi almış hastalarda olumlu hemodinamik etkileri takipte, kolaylıkla ölçülebilen eritrosit dağılım genişliği fayda sağlayabilir.

Anahtar sözcükler: Levosimendan, kalp yetersizliği, eritrosit dağılım genişliği

The effect of levosimendan treatment on red cell distribution width in advanced heart failure patients

Objectives: Levosimendan is a with positive inotropic and hemodynamic effects and is widely used for decompensated heart failure. Purpose of this study is to compare the red cell distribution width (RDW) in advanced heart failure patients who were treated with levosimendan before and after the treatment. **Material and methods:** One hundred and eight advanced heart failure patients who had levosimendan treatment during hospitalization were screened retrospectively. Echocardiographic and hemogram data before and one month after the treatment were obtained from retrospective records. Values before and after the treatment were compared. **Results:** Mean RDW was 15.4% before the treatment and mean RDW was 15.2% after the treatment. Mean change was 0.70 and this decrease was found to be statistically significant (p=0.019). Mean left ventricular end diastolic diameter and mean left ventricular end systolic diameter were decreased significantly and mean left ventricular ejection fraction (before 29,3%, after 30.3%, mean change 1,61%, p<0.001) increased significantly after the treatment. There was no change with regard to hemogram, RBC, MCV, MCHC, WBC, NE, LY, PLT, MPV values before and after the treatment. **Conclusion:** RDW which was shown to have prognostic value in cardiovascular disease was demonstrated to be decreased significantly in patients with advanced heart failure after the levosimendan treatment.

Keywords: Levosimendan, heart failure, red cell distribution width

Giriş

Kalp yetersizliği sıklığı giderek artan, morbidite ve mortalitesi yüksek bir kardiyovasküler durumdur. Kalp yetersizliğinde sol ventrikülün yapısal ve fonksiyonel bozukluklarına ilaveten birçok nörohormonal aktivite gerçekleşir, ayrıca kardiyotoksik olabilen birçok proinflatuar mediatör artışı olur. Kompansatuar mekanizmalar başlangıç-

ta kalp debisinin sürdürülmesinde önemli iken, zamanla sempatik aktivite artışı, miyokardiyal yeniden şekillenme (remodelling), renin anjiyotensin aldosteron sistemleri aktive olur. Mevcut durumlar hem direkt kardiyotoksik etki, hem de su-tuz tutulumunda artışa neden olarak kliniğin daha da kötüleşmesine yol açarlar (1).

Eritrosit dağılım genişliği (RDW) dolaşımdaki eritrositlerin boyutlarındaki değişkenliğin göstergesidir (2) ve kolaylıkla ölçülebilen bir tam kan sayımı parametresidir. İnflamasyonun eritrosit membranını bozarak, eritrosit oluşumunda değişiklik yapabileceği ve böylece RDW artışına neden olabileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca serum C-reaktif protein (CRP) ve sedimentasyon hızı gibi inf-

Yazışma Adresi:

Dursun Cayan Akkoyun
Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı,
Tekirdağ

E-posta: cayanakkoyun@gmail.com

lamatuar belirteçlerle, RDW arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (3,4). Yapılan çalışmalarda, RDW'nin akut miyokard enfarktüsü, kalp yetersizliği, periferik arter hastalığı gibi kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olduğu, ayrıca tüm nedenlere bağlı morbidite ve mortalitenin de bir göstergesi olduğu gösterilmiştir (5,6). Artmış RDW'nin kalp yetersizliğinin kötü prognozu ile ilişkili olma mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen, kalp yetersizliğinde görülen demir eksikliği, kronik inflamasyon ve malnüriyonla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (7).

Levosimendan, hücre içerisinde bulunan kalsiyum miktarını artırmadan troponin C'ye bağlanarak kardiyak kontraktileti artırır. Ayrıca damar düz kas hücrelerindeki sarkolemmal potasyum kanallarını açarak vazodilatasyona ve kardiyomiyositlerdeki potasyum kanallarını açarak kardiyoproteksiyona neden olur. Dekompanse kalp yetersizliğinde pozitif inotropik etki sağlayarak hem semptomları azaltır hem de hastaneye tekrar yatış sıklığını azaltır (8-11). Daha önce yapılan çalışmalarda, levosimendanın IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokin düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (12,13). Bu çalışmada, ileri kalp yetersizliği hastalarında pozitif inotropi amacıyla kullanılan proinflamatuvar sitokinler üzerinde olumlu yönde etkisi olduğu bildirilmiş olan levosimendan tedavisinin, kronik inflamasyonun bir göstergesi olan hemogram parametrelerinden RDW ve ekokardiyografik parametreler üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve yöntem

Hastanemizde, son iki yıl içinde dekompanse kalp yetersizliği ile yatırılıp levosimendan tedavisi alan toplam 108 hastanın ekokardiyografi ve hemogram parametreleri sonuçları retrospektif olarak arşiv taraması yoluyla değerlendirildi. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları %40 ve altı, NYHA (New York Heart Association) fonksiyonel kapasiteleri sınıf III yada IV olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer yetmezliği, ciddi kalp kapak hastalığı, obstruktif akciğer hastalığı olan hastalar, akut miyokard enfarktüsü ile başvuran hastalar, yatış sırasında ve sonrasında 1 ay içerisinde kan transfüzyonu yapılan hastalar ile anemi tedavisi almış hastalar çalışma dışı bırakılma kriterleri olarak belirlendi. Akut miyokard enfarktüsü ile başvuran 3 hasta, kan transüzyonu yapılan 5 hasta ile ileri aort darlığı ve mitral darlığı nedeniyle operasyona verilen 2 hasta çalışma dışı bırakılarak, toplamda 98 hasta çalışmaya dahil edildi.

Tüm hastaların tedavi öncesi ve tedaviden 1 ay sonraki kırmızı kan hücresi (RBC), hemoglobin (Hb), hematokrit (HCT), ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama eritrosit hemoglobini (MCH), ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) ve RDW, beyaz kan hücresi (WBC), nötrofil (NE), lenfosit (LY), platelet (PLT), ortalama platelet hacmi (MPV) 'den oluşan tam kan sayımı parametreleri ile sol ventrikül diyastol sonu çapı (SVDSÇ),

sol ventrikül sistol sonu çapı (SVSSÇ), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF)'den oluşan ekokardiyografik parametreleri kaydedildi ve istatistiksel olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilere ait tanımlayıcı değerler ortalama \pm SD olarak tablolar halinde verildi. Tedavi öncesi ve sonrası farkların karşılaştırılmasında veriler normal dağılım gösteriyor ise Paired Samples t-Test, normal dağılım göstermiyor ise Wilcoxon sign-rank test kullanıldı. Ayrıca ölçümler arası korelasyonların incelenmesinde ise Spearman rank korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmelerde I. Tip hata yapma olasılığı %5 olarak alınmış ve hesaplamalarda PASW (SPSS, ver. 18) programı kullanılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $65 \pm 12,4$ yıl olup, 53'ü erkekti, 45'i kadındı. Tedavi öncesi ortalama SVEF % 29,3, ortalama RDW % 15,4 idi.

Ölçülen bütün özellikler bakımından tedavi öncesi ve tedavi sonrası arasında meydana gelen ortalama değişim karşılaştırılmış ve Tablo 1'de verilen sonuçlar elde edilmiştir. Tablo incelendiğinde; tedavi öncesi RDW ortalaması % 15,4 tedavi sonrası RDW ortalaması % 15,2 saptandı. Ortalama değişim 0,7076 olup istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi ($p=0,019$). SVDSÇ (6,14 tedavi öncesi, 6,04 tedavi sonrası, ortalama değişim ,39 ve $p<0,001$) ve SVSSÇ (5,46 tedavi öncesi, 5,34 tedavi sonrası, ortalama değişim ,22 $p<0,001$) ortalamasının tedavi sonrasında anlamlı düzeyde azaldığını, SVEF (29,35 tedavi öncesi, 30,21 tedavi sonrası, ortalama değişim 1,61 $p<0,001$) ortalamasının ise tedavi sonrasında anlamlı düzeyde arttığını tespit ettik. Hemogram, RBC, MCV, MCHC, WBC, NE, LY, PLT, MPV değerlerine bakıldığında tedavi öncesi ve sonrası anlamlı bir farkın olmadığı gözlemlendi.

Tedavi öncesi ve sonrasında yapılan ölçümler arasındaki ilişkiler değerlendirildiğinde tedavi öncesi ve sonrasında SVDSÇ, SVSSÇ, SVEF ile RDW, MPV arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Tartışma

Bu çalışma, levosimendan tedavisinin dekompanse kalp yetersizliği hastalarında kalp yetersizliği kötü prognozu ile ilişkili olan RDW düzeylerini azalttığını göstermiştir.

Tam kan sayımında kolaylıkla tespit edilen ve kalp yetersizliği hastalarında normalden daha yüksek saptanan ve kalp yetersizliğinde kötü prognozla ilişkisi olan RDW'nin levosimendan tedavisi ile ilişkisine literatürde rastlanmamıştır. Levosimendan tedavisine bağlı BNP, NT-proBNP, IL-6, TNF- α düzeylerinde anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir (12-15). Çavuşoğlu ve ark. daha önce levosimendan

Tablo 1: Levosimendan tedavisi öncesi-sonrası tam kan sayımı ve ekokardiyografi parametreleri

	Tedavi öncesi (n=98)	Tedavi sonrası (n=98)	P değeri
Hb,(g/dl)	12.7±1.8	12.5±2.0	0.671
Hct, (%)	38.9±5.7	39±4.8	0.529
RBC, (M/ μ L)	4.5±0.6	4.4±0.3	0.671
MCV,(fL)*	87.5±9.0	87.6±9.5	0.860
MCHC, (g/dl)*	32±1.7	32±1.8	0.806
RDW, (%)*	15.4±4.2	15.2±4.6	0.019
WBC, (10/u)*	8.5±2.9	8.2±2.5	0.497
NE, (%)	65±9.5	64.1±12	0.268
LY, (%)	22.5±8.8	24.2±17	0.206
PLT, (10/u)*	257±105	247±98	0.478
MPV, (fL)*	9.9±2.0	11.3±3.0	0.089
SVDSÇ, (cm)	6.1±0.7	6±0.8	<0.001
SVSSÇ, (cm)	5.4±3.0	5.3±3.4	<0.001
SVEE, (%)	29.2±5.9	30.3±5.5	<0.001
SVEE, (%)	29.2±5.9	30.3±5.5	<0.001

*:Normal dağılım göstermeyen özellikler

Hb:hemoglobin, HCT: hematokrit, LY: lenfosit, NE: nötrofil, MCV:ortalama eritrosit hacmi, MCH: ortalama eritrosit hemoglobini, MCHC: ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, MPV: ortalama platelet hacmi, PLT: platelet, RBC: kırmızı kan hücresi, RDW: eritrosit dağılım genişliği, WBC: beyaz kan hücresi

ve dobutamin tedavilerinin NT-proBNP üzerine etkilerini incelemişlerdir. Hem levosimendanın hem de dobutaminin NT-proBNP düzeylerini anlamlı olarak düşürdüğünü, ancak levosimendanın etkisinin daha uzun sürdüğünü tespit etmişlerdir (16). Masahiro ve ark. evde uygulanan düzenli ev temelli egzersiz tedavisinin 62 kronik kalp yetersizliği hastasında RDW düzeylerine etkisini araştırmış, 5 aylık düzenli egzersiz programı ile toplamda RDW düzeylerinde anlamlı azalma olmadığını ancak RDW'si yüksek olan 13 hastada egzersiz programı sonrası anlamlı RDW azalması olduğunu göstermişlerdir (17).

Levosimendan tedavisi ile oksijen tüketiminde önemli artış olmadan hemodinami düzelir, kalp yetersizliği semptom ve bulguları hafifler, nörohormonal ve proinflamatuar mediatörlerin seviyelerine olumlu azalma sağlanır (18,19). Çalışmamızda levosimendan tedavisi öncesi ve sonrası RDW değerleri karşılaştırıldığında anlamlı olarak tedavi sonrası RDW değerlerinin azaldığı gözlemlendi. Daha önce yapılan çalışmalarda levosimendanın klinik, hemodinamik iyileşmeye ek olarak ekokardiyografik parametrelerde de iyileşme sağladığı gösterilmiştir (20). Bizim çalışmamızda ekokardiyografik olarak yapılan bazal ölçümler karşılaştırıldığında; tedavi sonrasında sol ventrikül diyastol sonu çapı ve sol ventrikül sistol sonu çapında anlamlı azalma sağlandığı ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda anlamlı artış sağlandığı tespit edildi. Bu bulgularda daha önce yapılan klinik çalışmalarla uyumludur.

Çalışmanın retrospektif olması, CRP, sedimentasyon gibi inflamatuvar markerların kıyaslama için çalışmada bulunmaması en önemli kısıtlılıklarımızdandır. Ayrıca levosimendan tedavisi sonrası bir haftaya kadar hemodinamik etkilerin devam ettiği bildirilse de daha uzun takiplerde bu etkinin kaybolduğu yönündedir. Çalışmamızda tedavi sonrası değerlerde olmuş olsaydı, levosimendanın kısa dönem ve uzun dönem etkilerini daha sağlıklı değerlendirmemiz mümkün olacaktı.

Sonuç

Çalışmamız levosimendan tedavi sonrası RDW düzeylerinde anlamlı azalma olduğunu göstermiştir. Diğer hemogram parametreleri üzerine anlamlı bir değişiklik yapmadığı saptanmıştır. Bu konuda daha uzun süreli progresif ve prognoz çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Perkins SI, Greer JP, Foerster J, et al. Examination of blood and bone marrow. Wintrobe's Clinical Hematology. 11th ed. Salt Lake City, UT: Lippincott Williams & Wilkins; 2003:5-25.
2. Lippi G, Targher G, Montagnana M, et al. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. Arch Pathol Lab Med 2009;133:628-32.
3. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med 2005;352:1011-23.
4. vanKimmenade RR, Mohammed AA, Uthamalingam S, et al. Red blood cell distribution width and 1-year mortality in acute heart failure. Eur J Heart Fail 2010;12:129-36.
5. Dabbah S, Hammerman H, Markiewicz W, et al. Relation between red cell distribution width and clinical outcomes after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2010;105:312-7.
6. Emans ME, van der Putten K, vanRooijen KL, et al. Determinants of red cell distribution width (RDW) in cardiorenal patients: RDW is not related to erythropoietin resistance. J Card Fail. 2011;17:626-33.
7. Haikala H, Kaivola J, Nissinen E, et al. Cardiotroponin C as a target protein for a novel calcium sensitizing drug, levosimendan. J Mol Cell Cardiol 1995;27:1859-66.
8. Yokoshiki H, Katsube Y, Sunagawa M, et al. Levosimendan, a novel Ca²⁺ sensitizer, activates the glibenclamide-sensitive K⁺ channel in rat arterial myocytes. Eur J Pharmacol 1997;333:249-59.
9. Kaheinen P, Pollesello P, Levijoki J, et al. Levosimendan increases diastolic coronary flow in isolated guinea-pig heart by opening ATP-sensitive potassium channels. J Cardiovasc Pharmacol 2001; 37:367-74.
10. Erdei N, Papp Z, Pollesello P, et al. The levosimendan metabolite OR-1896 elicits vasodilation by activating the K(ATP) and BK(-Ca) channels in rat isolated arterioles. Br J Pharmacol 2006;148:

696-702.

11. Parissis JT, Adamopoulos S, Antoniadis C, et al. Effects of levosimendan on circulating pro-inflammatory cytokines and soluble apoptosis mediators in patients with decompensated advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2004;93:1309-12.
12. Trikas A, Antoniadis C, Latsios G, et al. Long-term effects of levosimendan infusion on inflammatory processes and sFas in patients with severe heart failure. *Eur J Heart Fail* 2006;8:804-9.
13. Kyrzopoulos S, Adamopoulos S, Parissis JT, et al. Levosimendan reduces plasma B-type natriuretic peptide and interleukin 6, and improves central hemodynamics in severe heart failure patients. *Int J Cardiol* 2005;99:409-13.
14. McLean AS, Huang SJ, Nalos M, et al. Duration of the beneficial effects of levosimendan in decompensated heart failure as measured by echocardiographic indices and B-type natriuretic peptide. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005;46:830-5.
15. Cavusoglu Y, Tek M, Birdane A, et al. Both levosimendan and dobutamine treatments result in significant reduction of NT-proBNP levels, but levosimendan has better and prolonged neurohormonal effects than dobutamine. *Int J Cardiol* 2008;127:e188-91.
16. Mohri M, Motohama R, Sato N. Home-based cardiac rehabilitation decreases red cell distribution width in chronic heart failure. *Acta Cardiol* 2013;68:615-19.
17. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1903-12.
18. Duman D, Palit F, Simsek E, et al. Effects of levosimendan versus dobutamine on left atrial function in decompensated heart failure. *Can J Cardiol* 2009;25:e353-6.