

T.C.
Sağlık Bakanlığı
İstanbul Prof.Dr.Siyami Ersek
Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Merkezi
Anestezi ve Reanimasyon Kliniđi
Şef: Prof.Dr. Zuhâl Aykaç

**Pulmoner Hipertansiyonlu Mitral Kapak
Hastalarında İloprost ile Nitrogliserin
İnfüzyonunun Hemodinamik Etkilerinin
Karşılaştırılması**

**Uzmanlık Tezi
Dr. Sonay CİVELEK
İSTANBUL-2005**

İÇİNDEKİLER

Giriş ve Amaç	1
Genel Bilgiler	2-16
Materyal ve Metod	17-18
Bulgular	19-38
Tartışma	39-44
Özet	45-46
Kaynaklar	47-53

KISALTMALAR

PH	Pulmoner Hipertansiyon
KPB	Kardiyopulmoner baypas
ECMO	Vücutdışı Membran Oksijenizasyonu
PA	Pulmoner Arter
PV	Pulmoner Ven
PPH	Primer Pulmoner Hipertansiyon
ASD	Atriyal Septal Defekt
VSD	Ventriküler Septal Defekt
İV	İntravenöz
NO	Nitrik Oksit
KAH	Kalp Atım Hızı
SVB	Santral Venöz Basınç
PSB	Pulmoner Sistolik Basınç
PDB	Pulmoner Diyastolik Basınç
OPAB	Ortalama Pulmoner Arter Basıncı
PKUB	Pulmoner Kapiller Uç Basıncı
SAB	Sistolik Arter Basıncı
DAB	Diyastolik Arter Basıncı
OAB	Ortalama Arter Basıncı
KD	Kalp Debisi
Kİ	Kalp İndeksi
SVR	Sistemik Vasküler Direnç
PVR	Pulmoner Vasküler Direnç
RVSWİ	Sağ Ventrikül Sistolik İş İndeksi
LVSWSol	Sol Ventrikül Sistolik İş İndeksi SvO ₂
	Venöz Oksijen Satürasyonu

Hastane Başhekimimiz Sayın Prof.Dr. İbrahim Yekeler ve şahsında diğer eski başhekimlerimize,

Anesteziyoloji ve Reanimasyon eğitimim sırasında daima bizi destekleyerek yetişmemizi sağlayan başta klinik şefim Prof.Dr. Zuhal Aykaç olmak üzere, klinik şefi Sayın Uzm.Dr. Sevim Canik'e

Anestezi asistanlığım boyunca her konuda bana yardımcı olan ve tez çalışmam sırasında da bilimsel düşüncelerinden sürekli faydalandığım Anesteziyoloji Şef Yardımcımız Sayın Uzm.Dr. Türkan Çoruh başta olmak üzere diğer Şef Yardımcımız Sayın Uzm.Dr. Nihan Yapıcı'ya ve Başasitanımız Sayın Uzm.Dr. Hüseyin Maçika'ya

Eğitimim sırasında iyi ve kötü günleri paylaştığım tüm anestezi başasitan, uzman ve asistan arkadaşlarıma,

Dört yıl süresince sevgi ve saygı çerçevesi içinde çalıştığımız Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğindeki şef, şef yardımcıları, başasitan, uzman ve asistan arkadaşlarıma,

Zor ve yorucu günlerimizi paylaştığımız anestezi teknisyenleri, yoğun bakım hemşireleri ve perfüzyonistlere,

Tüm eğitim hayatım boyunca sonsuz sevgi ve desteğini benden esirgemeyen aileme ve tezimin yazımında katkısı bulunan sevgili abim Doç.Dr. Ali Civelek'e

Eşkıdemlim ve sevgili arkadaşım Dr. Esmâ Söylemez

Sonsuz Teşekkürler

Dr. Sonay CİVELEK

Giriş ve Amaç

Pulmoner hipertansiyon (PH), özellikle mitral kapak hastalarında postoperatif dönemde prognozu belirleyen faktörlerinden birisi olma özelliğini korumaktadır(1-3). Pulmoner hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliğinden biri veya her ikisinin birlikte bulunduğu mitral kapak hastalıklarında kardiyopulmoner baypas (KPB) sonrası dönemde mortalite ve morbiditeyi arttırıcı sağ ventrikül yetmezliği gelişebilir. Bu durumda çeşitli inotropik ajanlar, çeşitli vazodilatörler, intraaortik balon pompası desteği, pulmoner artere balon pompası uygulanması, sağ ventriküle yardımcı destek cihazları uygulanması, ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) gibi yardımcı yöntemler uygulanmaktadır.

Son yıllarda yoğun bakımda yaşanan gelişmeler yanında farklı inotropik ajanların kullanılması ve farklı vazodilatör ajanların pratik uygulamaya sokulması, önceleri çok yüksek riskli veya inoperable olarak değerlendirilen hasta grubunun kabul edilebilir bir morbidite ve mortalite ile ameliyat edilmesine imkan sağlamaktadır. Bu ajanlar rutin uygulamada kullanılan nitrogliserin infüzyonu ve son zamanlarda kullanılmaya başlanan prostaglandinlerdir(4).

Doktor Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Merkezi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniğinde ameliyat edilecek olan mitral kapak hastalarında mitral kapak hastalığına eşlik eden PH'un tedavisinde özellikle KPB çıkışında rutin olarak uyguladığımız nitrogliserin infüzyonuna karşılık stabil bir prostaglandin analogu olan İloprost infüzyonunun hemodinamik ve mekanik etkilerini karşılaştırmayı planladık.

Genel Bilgiler

Pulmoner hipertansiyon terimi bir hastalığı tanımlamasından çok, birçok hastalığın hemodinamik sonucunu belirten bir terimdir. Kesin bir sınır tanımlanmamasına karşılık, sistolik 35 mmHg, diyastolik 15 mmHg ve ortalama 25 mmHg'nun üzerindeki değerler PH'un varlığını düşündürmektedir (5). Pulmoner arter (PA) basıncını belirleyen faktörler, pulmoner venöz (PV) basınç, fizyolojik pulmoner arter venöz kan akımı (Qp), ve pulmoner vasküler veya arteriyoler rezistansdır (R).

$$Qp \text{ (L/dak./m}^2\text{)} = \frac{PA-PV \text{ (mmHg)}}{R \text{ (U.m}^2\text{)}}$$

Pulmoner hipertansiyon etiyolojik olarak primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılabilir. Primer Pulmoner Hipertansiyon (PPH) genellikle genç ve orta yaş kadınları etkileyen bir hastalık olmasına karşın her yaş ve cinsiyette görülebilir (6). Uygun şekilde tedavi edilmezse fonksiyonel kapasitede hızlı bir şekilde azalmaya neden olur. Ortalama yaşam beklentisi uygun tedavi edilmezse 2.8 yıldır (7). Pulmoner arterlerde değişik derecelerde vazokonstriksiyon, mediyal ve intimal hipertrofi ve in situ trombozise neden olur (8,9).

Sekonder Pulmoner hipertansiyon ise bir hastalık olarak değil, birçok etkene sekonder olarak gelişen hemodinamik bir durum olarak değerlendirilmektedir. 1998 yılında Primer Pulmoner Hipertansiyon konulu

WHO Dünya konferansında belirlenen *Evian* sınıflamasında Pulmoner Hipertansiyon etiyolojisine göre yeniden sınıflandırılmıştır (10). Bu sınıflama Tablo 1’de özetlenmiştir.

Pulmoner hipertansiyon dört ayrı patofizyolojik mekanizmayla oluşabilir:

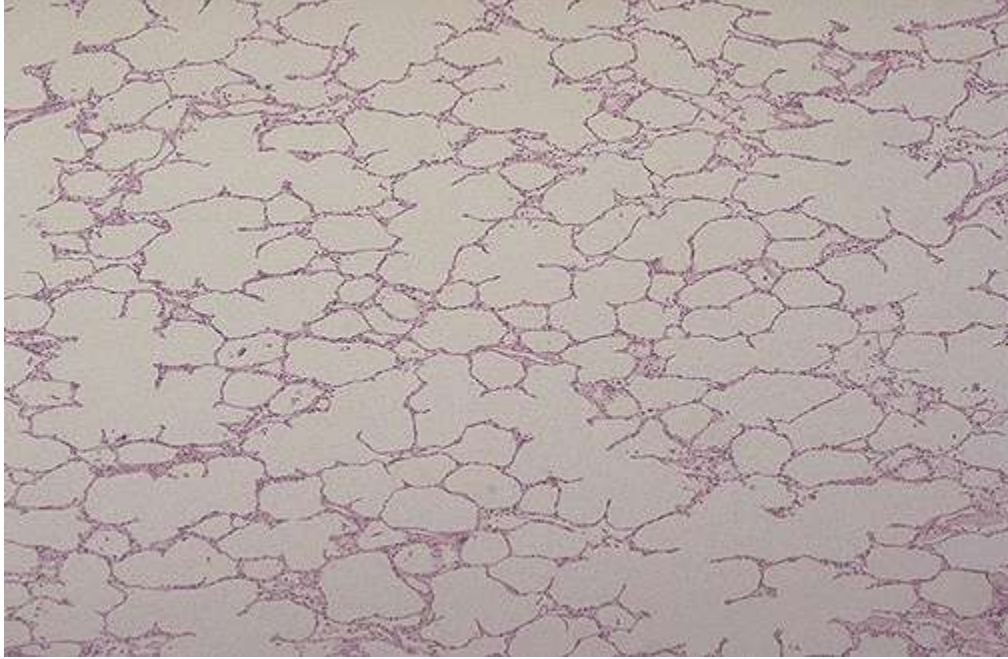
- 1- Pulmoner venöz basıncın yükselmesi PA basıncını da yükseltir ve arteriyoler vazokonstrüksiyonu arttırır.
- 2- Akciğer parankim bozuklukları ve vasküler yatakta oluşan bozukluklar gerek hipoksiye bağlı vazokonstrüksiyon gerekse anatomik değişiklikler sonucu pulmoner vasküler rezistansı arttırarak pulmoner hipertansiyona neden olurlar.
- 3- Akciğerin primer vasküler obstrüktif hastalıkları pulmoner vasküler direnci arttırır.
- 4- Sol-sağ şanta yol açan konjenital hastalıklarda (ASD, VSD gibi) akciğere giden kan akımı artar ve arteriyol duvarında hiperplazi ile mürsküler hipertrofi oluşarak zamanla pulmoner vasküler direnç artar ve şant tersine dönebilir (Eisenmenger Sendromu) (5).

Patoloji

Normal Pulmoner Vasküler Yapı

Pulmoner arterler elastik ve mürsküler tabakalar içeren ince duvarlı arterlerdir. Sistemik arterlerde medial tabakanın arterin eksternal çapına oranı normalde %20-%25 iken pulmoner arterlerde bu oran genelde %10’un altında, ortalama %5 civarındadır. Elastik arterler genelde 1 mm üzerinde çapa sahiptirler ve esnek bir damar yapısında iken, mürsküler pulmoner arterler genellikle 1 mm’nin altında çaptadırlar ve esas olarak vasküler rezistansı kontrol ederler. Bu mürsküler rezistans arterlerin oksijen ve diğler vazoaktif ajanlara karşı reaksiyonları bireysel değışkenlikler gösterir. Pulmoner arteriyoller alveoler

duvar içinde yer aldıkları için çok az veya hiç düz kas hücresi içerirler ve bu nedenle pulmoner vasküler rezistansa etkileri minimaldir. Pulmoner kapillerler ve lenfatikler mikrodolaşıma katkıda bulunurlar. Normalde akciğerlerdeki birçok kapiller yatak sadece parsiyel olarak açıktır. Eğer pulmoner kan akımı artarsa (egzersiz ile) kapiller yatak tam olarak açılarak artmış kan volümünü, pulmoner vasküler rezistansı arttırmadan dengelerler. Pulmoner ven ve venüller normalde ince duvarlıdır; mediyal tabakanın kalınlığı venüllerin dış çapının yaklaşık %3-%5'i kadardır. (Resim 1)



Resim 1. Normal akciğerin mikroskopik görünümü

Tablo 1 : *Evian sınıflamasına göre Pulmoner Hipertansiyonun etyolojisine göre sınıflandırılması*

A- Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
1-.Primer Pulmoner Hipertansiyon
a-Sporadik
b-Familiyal
2- Bir hastalığa sekonder olarak gelişen
a. Kollajen Vasküler Hastalıklar
b.Sistemik-Pulmoner şanta neden olan olan hastalıklar

- c. Portal Hipertansiyon
- d. HIV infeksiyonu
- 3- İlaçlar ve toksinler
 - a. Anorektik ilaçlar
 - b. Diğer
- 4- Yeni doğanda görülen Persistan Pulmoner Hipertansiyon
- 5- Diğer
- B- Pulmoner Venöz Hipertansiyon
 - 1- Sol taraf atriyal veya ventriküler hastalıklar
 - 2- Sol taraf kalp kapak hastalıkları
 - 3- Santral pulmoner venlere dışarıdan bası olması
 - a. Mediastinal Fibrozis
 - b. Tümör
 - 4- Pulmoner ven tıkaçıcı hastalıkları
- C- Solunum yolu hastalıkları ve/veya Hipoksi sonucu gelişen Pulmoner Hipertansiyon
 - 1- Kronik Obstrüktif Pulmoner Hastalık
 - 2- İnterstitiyel Akciğer Hastalığı
 - 3- Uyku Apnesi
 - 4- Alveoler Hipoventilasyon Hastalıkları
 - 5- Uzun süre deniz seviyesinden yukarıda yaşamak
 - 6- Yenidoğanın Akciğer Hastalığı
 - 7- Alveoler-Kapiller Displazi
 - 8- Diğerleri
- D- Kronik Trombotik ve/veya Embolik Hastalık sonucu gelişen Pulmoner Hipertansiyon
 - 1- Proksimal pulmoner arterlerin trombotik tıkanıklığı
 - 2- Distal pulmoner arterlerin tıkanması
 - a. Pulmoner Emboli (Trombüs, Tümör, Parazit, Yabancı cisim)
 - b. İn Situ trombozis
 - c. Orak hücreli anemi
- E- Pulmoner Vasküler Yapıyı direkt olarak etkileyen hastalıklar sonucu gelişen Pulmoner Hipertansiyon
 - 1- İnflamatuar
 - a. Şistozomiazis
 - b. Sarkoidozis
 - c. Diğerleri
 - 2- Pulmoner Kapiller Hemanjiamatozis

Pulmoner Hipertansiyonun Pulmoner Vasküler Yapı ve Kalp Üzerine Etkileri

Kronik PH'un bütün formlarında benzer patolojik değişiklikler oluşmaktadır.

Bunlar:

- 1- Müsküler ve elastik pulmoner arterlerde mediyal hipertrofi,
- 2- Elastik pulmoner arterlerde dilatasyon,

3- Sağ ventriküler hipertrofi ve sonunda dilatasyon.

Heath ve Edwards pulmoner hipertansiyonu histopatolojik olarak çeşitli evrelerde görülen değişikliklere göre sınıflandırmışlardır (11).

Grade I : Küçük pulmoner arter ve arteriyollerde mediyal hipertrofi

Grade II : Mediyal hipertrofiye eklenen intimal proliferasyon

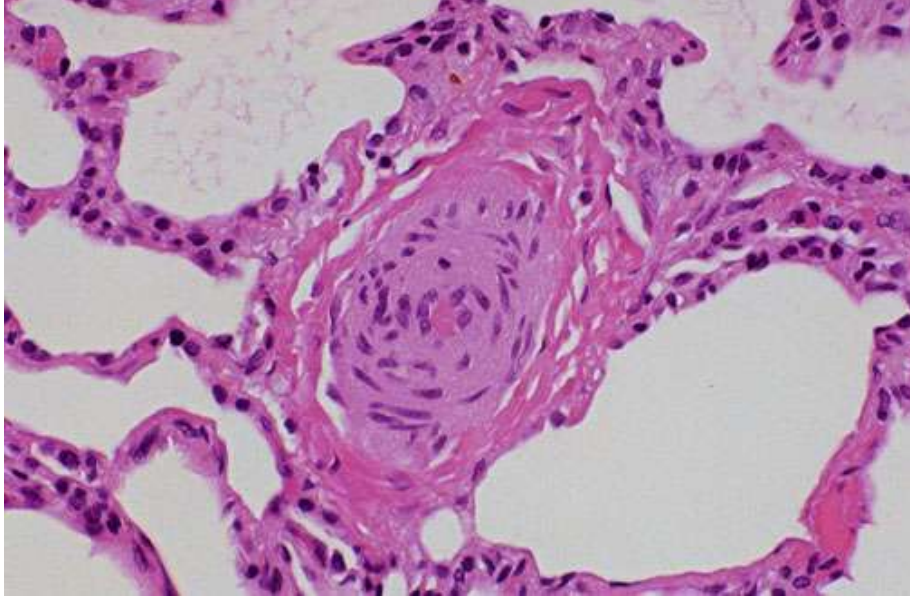
Grade III : Küçük arter ve arteriyollerde tıkanmaya yol açan ilerleyici intimal proliferasyon ve konsantrik hiperplaziye uğramış mediya tabakasında incelme (Resim 2).

Grade IV : Pulmoner arter ve arteriyollerde pleksiform lezyonlar ve dilatasyon

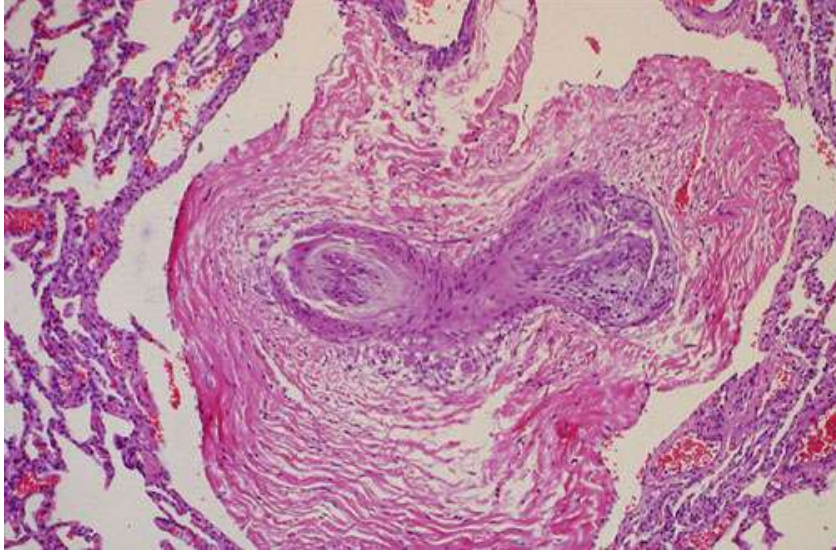
Grade V : Kompleks pleksiform, anjiomatöz ve kavernöz lezyonlar (Resim 3).

Grade VI : Nekrotizan arterit

Pulmoner hipertansiyonun tüm patolojik formlarında asıl değişim pulmoner arteriyollerde müskularizasyon ve mediyal hipertrofidir. İntimal proliferasyon, fibrinoid nekroz ve pleksiform lezyonların gelişiminde asıl etken pulmoner vazokonstrüksiyondur.



Resim 2. Küçük arter ve arteriyollerde tıkanmaya yol açan ilerleyici intimal proliferasyon ve konsantrik hiperplaziye uğramış mediya tabakasında incelme (Grade III).



Resim 3. Periferel pulmoner arterde kompleks pleksiform lezyon (Grade V).

Mitral kapak hastalarında özellikle de darlığın hakim olduğu olgularda gelişen PH'nın üç evresi vardır:

- 1- Sol atriyum basıncının giderek yükselmesi ve bunun pasif olarak pulmoner venöz yatağa yansması (pulmoner venöz hipertansiyon)
- 2- Pulmoner venöz basınç artışı sonucu oluşan ve alveollere sıvı kaçışını önlemek amacıyla reaktif pulmoner arteriyoller vazokonstriksiyon gelişmesi
- 3- Kronik pulmoner venöz ve arteriyoller hipertansiyon sonucu pulmoner vasküler yapıda morfolojik değişimlerin oluşması (12-14).

Bununla birlikte mitral kapak hastalarında görülen PH yalnız mekanik sorun nedeniyle sol atriyum basıncının artmasıyla açıklanamamaktadır. Pek çok ciddi mitral darlığı olgusunda PH görülmeyebilir. Pulmoner hipertansiyonda söz konusu nedenlerin yanı sıra tekarlayan tromboemboliler, önemli akciğer hastalıkları, pulmoner arter ve arteriyollerde oluşan morfolojik değişimlerde rol oynamaktadır (13-15).

Pulmoner venöz hipertansiyon, sekonder formun en sık görülen tiplerinden olup, küçük pulmoner venlerde kanın göllenerek akımının durmasıyla ortaya çıkar. Mikroskopik olarak pulmoner yatağın kanla genişlediği, pulmoner ve venüllerde arteriyelizasyon denilen mediyal hipertrofinin bulunduğu gözlenir. İnterlobar septalarda ödem, hemoraji ve lenfatik dolgunluk saptanır. Eğer göllenmeye sebep olan etken ortadan kalkarsa oluşmuş olan vasküler lezyonlar mevcut patolojinin ağırlığına bağlı olarak düzelebilir. Bu fonksiyonel ve yapısal düzelme aylar hatta yıllar sürebilir (5).

Mitral kapakların darlığına bağlı olarak gelişen pulmoner venöz hipertansiyonda klinik olarak dispne, ortopne, paroksizmal noktürnal dispne, pulmoner ödem, pulmoner konjesyon ve hemoptizi görülebilmektedir. Zamanla

ilerleyici olarak yükselen PA basıncının, sağ ventrikül yetmezliğine ve fonksiyonel triküspit kapak yetmezliğine yol açmasıyla düşük kalp debisi, sistemik venöz göllenme, hepatomegali ve periferik ödem görülebilir.

İleri pulmoner hipertansiyonlu mitral kapak hastalarında prognoz medikal tedavi ile oldukça kötüdür. Başarılı bir ameliyat ile 5 yıllık yaşam beklentileri %80'e kadar yükseltilebilir(16).

Mitral kapak hastalarında ameliyat kadar ameliyat öncesi premedikasyon ve indüksiyon dönemi de önemlidir. Hastaların büyük kısmında preoperatif dönemde atriyal fibrilasyon bulunmaktadır. Dijitalizasyona ameliyata kadar devam edilmesi ventrikül hızının kontrolü yönünden yararlıdır. Bu hastaların anesteziinde dikkat edilecek noktalar; taşikardinin önlenmesi (transmitral gradiyenti arttırdığı için) ve mümkünse PA basınç yükselmelerini önlemektir. Premedikasyona önem verilmelidir. Çünkü yetersiz sedasyon anksiyete ve taşikardiyi arttırabilmektedir. Bununla birlikte depresan ilaçların yüksek dozda verilmesi de tehlikelidir. Tercih edilen uygulama düşük doz narkotik analjezik ve/veya amnezik ajan istenirse düşük doz benzodiazepin verilmesidir. Skopolamin diğer bir alternatiftir. Ayrıca antikolinergik olduğu için kalp hızını yavaşlatmada direkt etkilidir (16).

Pulmoner Vasküler Yatak Üzerine Vazokonstrüktör ve Vazodilatör Mekanizmaların Etkisi

Pulmoner vasküler tonüs maksimum vazodilatasyon ile maksimum vazokonstrüksiyon arasında değişir. Bu iki uç nokta arasında "istirahat tonüsü" olarak adlandırılan durum, fizyolojik istirahat durumunda maksimum vazodilatasyona yakındır. Özetle istirahat durumunda pulmoner damarlar tamamen dilate haldedir.

Vasküler tonüs prekapiller damarlardaki düz kas hücrelerindeki sitoplazmik kalsiyum konsantrasyonu ile belirlenir. Kalsiyum konsantrasyonunu belirleyen etken ise bu hücrelerdeki cAMP ve cGMP konsantrasyonudur. Hücre içi kalsiyum, aktin ve miyozin filamanlarının birbiri ile etkileşimini sağlayarak düzkas hücresinin kışalmasına dolayısı ile vazokonstriksiyona neden olur.

Sekonder Ulaklar

Siklik AMP (cAMP) veya siklik GMP (cGMP) düz kas hücrelerinde “adenilat siklaz” ve “guanilat siklaz” enzimlerinin aktive olmasıyla sentez edilir. Atriyal Natriüretik Faktör ve Nitrik Oksit (NO) guanilat siklazı aktive ederken, adenilat siklaz prostasiklin (özellikle IP reseptörleri vasıtasıyla) ve katekolaminler (β_2 adrenerjik ve Dopamin D_1 reseptörleri vasıtasıyla) ile aktive olur. Her iki sekonder ulak aktin ve miyozin filamanlarının birbirleriyle etkileşimini engellerler, ayrıca kalsiyum ile aktive olan potasyum kanallarını da (K_{CA}) aktive ederek vazodilatasyona neden olurlar. cAMP ve cGMP intraselüler fosfodiyesteraz (PDE) tarafından parçalanırlar. PDE 3,4 ve 5 özellikle pulmoner damarlar açısından çok önemlidir. PDE 3 özellikle miyokartta da bol miktarda bulunduğu için PDE 4 ve 5'in özellikle inhibe edilmesi pulmoner yatakta vazodilatasyon sağlarken kardiyak yan etkiler azaltılmış olur. Vazokonstrüksiyon için en önemli sekonder ulak IP_3 tür ve fosfolipaz C tarafından sentezlenir. Tromboxan A_2 , anjiotensin, serotonin ve noradrenalin bu yolla vazokonstrüksiyona neden olur (Şekil 1)

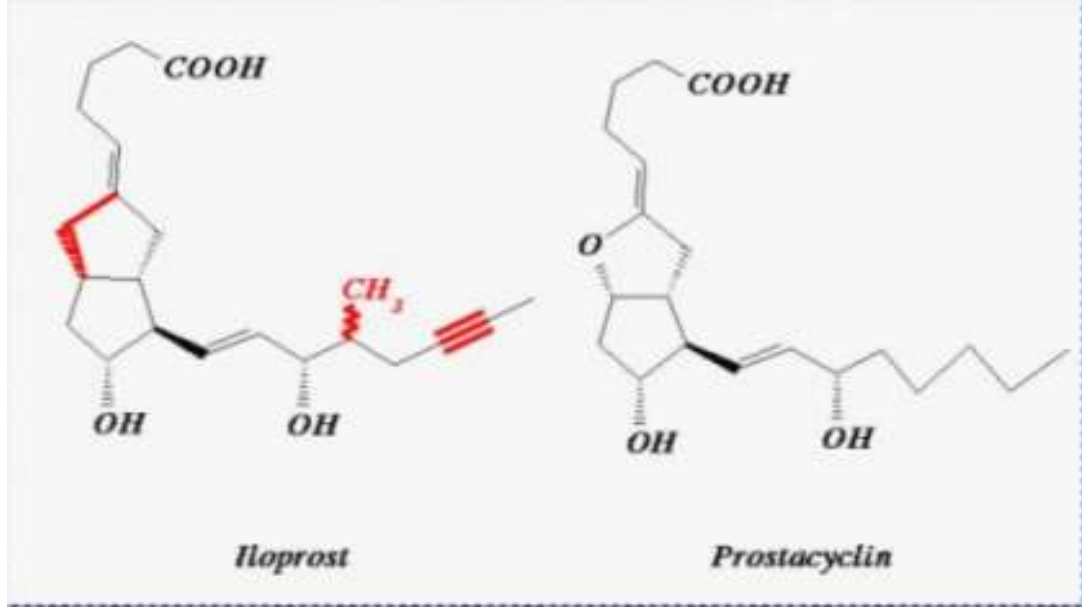
görülebilmektedir. Bu etki özellikle vasküler tonüs artmış ise çok daha belirgindir. NO üretimi aynı zamanda oksijen varlığına da bağlıdır.

Prostasiklin ve Stabil Prostasiklin Analöğü İloprost

1976 yılında Vane ve arkadaşlarının (18) endojen Prostaglandin I₂ 'nin (PGI₂) yapısını aydınlatmasından sonra 1978 yılında İloprost üretilmiştir.

Prostaglandinler, endotel hücrelerinden, düz kaslardan, perisitlerden, fibroblastlardan, mast hücrelerinden, lökositlerden ve trombositlerden salınan biyolojik olarak aktif mediatörlerdir. Prostaglandinler araşidonik asit metabolizması sonucu ortaya çıkan ürünlerdir. İskemi-reperfüzyon hasarında önemli olduğu düşünülen vazodilatasyon fonksiyonları mevcuttur. PGI₂ stabil olmayan bir metabolittir. Vasküler düz kasta cAMP konsantrasyonunu artırır (19), trombosit agregasyonunu inhibe eder ve vazodilatasyona neden olur (20). İloprost stabil bir PGI₂ analogudur ve PGI₂'ye çok yakın farmakokinetik özellikler göstermektedir. İloprost PGI₂'den ayıran yapısal özelliği, C16'da metil grubunun olması, 18/19 pozisyonlarında üçlü bağ olması ve enol oksijenin yerinde methene grubunun olmasıdır (21) (Şekil 2).

İloprost, kimyasal ve metabolik olarak stabildir. Yarılanma ömrü 20-30 dakikadır. Oda ısısında stabildir ve ışıktan etkilenmez. İloprostun metabolitleri ile birlikte total klerensi 20-24 ml/dk/kg'dır, bu da iloprostun belirgin ekstrahepatik bir biyotransformasyonu olduğunu gösterir (22).



Şekil 2: İloprost ve prostasiklinin biyokimyasal yapıları

İloprost ve PGI₂'nin farmakolojik özellikleri şu şekilde sıralanabilir;

1. Vazodilatasyon
2. Lökosit aktivasyonunun ve adhezyonunun inhibe edilmesi (lökosit/damar duvarı etkileşimini inhibe eder) (23-26)
3. Trombosit agregasyonunun ve aktivasyonunun ve ayrıca aktive olan trombositlerden 5-HT ve tromboksan salınımının inhibe edilmesi (26)
4. Endotelyal hücre geçirgenliğinin azaltılması
5. TNF- α 'nın inhibe edilmesi
6. Lökotrienlerin ve "Endothelium-derived Constricting Factor" ün (EDCF) vazospastik etkilerinin inhibe edilmesi (27)

İloprost, bu farmakolojik özellikleri nedeni ile klinikte birçok alanda kullanılmaktadır (Tablo 2). Bu alanların başlıcası, diyabetik ayak, periferik arter hastalığı, venöz ülserler, Raynaud fenomeni tedavisi olarak sıralanabilir (28-31). İloprost aynı zamanda septisemi, renal yetmezlik tedavisinde, donma sonrası, intraarteriyel ilaç enjeksiyonları sonrası, antifosfolipid sendromu, pyoderma

gangrenozum ve ağır sistemik sklerozun tedavisinde de klinik olarak kullanılmaktadır (32-38).

1980 yılından itibaren intravenöz (İV) prostasiklin tedavisinin pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanımı konusunda yayınlar yayınlanmaya başlandı. Bu konuyla ilgili ilk sistematik çalışma İngiltere'den yayınlanmıştır (39). İlk uzun süreli İV prostasiklin tedavisi yine İngiltere Cambridge'den Dr. Higenbottam tarafından yayınlanmıştır (40). Tedavi grubunda kontrol grubuna göre fiziksel kapasitede belirgin bir iyileşme olduğu ve primer pulmoner hipertansiyona bağlı gelişen mortaliteyi de düşürdüğü bildirilmektedir. Bu etki prostasiklinin hem pulmoner vazodilatasyon hem de antiproliferatif özelliklerinden kaynaklanmaktadır (41-44).

Tablo 2: İloprostun klinik kullanım alanları

1) Diyabetik ayak	7) Renal yetmezlik
2) Periferik arter hastalığı	8) Donma
3) Pulmoner hipertansiyon	9) İntraarteriyel ilaç enjeksiyonları
4) Venöz ülserler	10) Antifosfolipid sendromu
5) Raynaud fenomeni	11) Pyoderma gangrenozum
6) Septisemi	12) Sistemik skleroz

Kardiyopulmoner baypas öncesi, sırası ve sonrasında prostasiklinin trombosit agregasyonunu önleyici, akciğer dokusunu koruyucu, nötrofillerin zararlı etkilerini azaltıcı, özellikle mitral stenozlu hastalarda pulmoner vasküler direnci düşürücü ve sağ ventrikülü koruyucu etkileri nedeniyle kalp cerrahisi sonrasında kullanım alanı bulmuştur.

İntravenöz Prostrasiklin Kullanımında Problemler

Yapılan çalışmalar genelde İV prostasiklinin Primer Pulmoner Hipertansiyon tedavisinde uzun süreli kullanımı sonucu görülen yan etkilerden söz etmektedir. Bunlar genelde septik ataklar, katetere bağlı komplikasyonlar ve

ilaç kullanımının kesilmesidir. Plazma yarı ömrü 2-3 dakika olduğu için sadece sürekli İV infüzyon yoluyla verilebilir. Alt ekstremitelerde görülebilen ağrının tedavisi zordur ve hastalar tarafından güçlükle tolere edilir. Sıklıkla baş ağrısı, ateş basması, diyare, çene ağrısı ve şişkinlik daha kolay tolere edilebilen yan etkilerdir (Tablo 3). Taşifilaksi nedeniyle sık sık doz arttırma ihtiyacı doğar. Bu da tedavi maliyetini yükseltir.

Ancak primer pulmoner hipertansiyon tedavisi kadar uzun sürmeyen süreçte kardiyopulmoner baypas sonrası gelişebilen pulmoner hipertansiyon yada mitral kapak replasmanını takiben baypas çıkışında devam eden pulmoner hipertansiyon tedavisinde inhale iloprost tedavisinin yanısıra İV iloprost kullanımı mevcuttur(45,46)

Tablo 3: Devamlı İV prostosiklin tedavisinde görülen problemler

Sistemik yan etkiler
Çene ağrısı
Bacak ağrısı
Baş ağrısı
Diyare
Sistemik arter basıncında düşme
Ventilasyon/Perfüzyon uyumsuzluğu
Taşifilaksi
Tedavi maliyeti
Kateterle ilgili komplikasyonlar
Septik komplikasyonlar
Tedaviye ara verilmesi

İntravenöz Nitrogliserin

İntravenöz Nitrogliserinin vazodilatör etkisi uzun süredir bilinmektedir. Nitrogliserin vasküler düz kas hücresinde cGMP düzeyini arttırarak etki eder. Orta ve yüksek dozlarda hem arteriyal hemde venöz düz kas hücrelerine etki etmekle birlikte düşük dozlarda belirgin olarak venöz düz kas hücrelerine etki eder (5). Dolayısıyla primer olarak önyükü azaltarak ortalama sağ atriyal basıncı ve PKUB'nu azaltır. Uzun süreli kullanımını kısıtlayan en önemli etken 24-72 saat içinde tolerans gelişmesidir. Buna neden cGMP'nin aktive olması için gerekli olan "nitrosothiol" grubunun sentezinde kullanılan sistein depolarının bu süre içerisinde boşalmasıdır. Bu nedenle hemodinamik etkiyi sağlayabilen en düşük doz kullanılmalıdır. Vazodilatatör etkisinden dolayı kalp cerrahisi sonrasında görülen sistemik ve pulmoner hipertansiyonun tedavisinde uzun süredir kullanılmaktadır.

Materyel ve Metod

Hastane bilimsel komite onayı alındıktan sonra PH'u olan ve cerrahi girişim planlanan mitral kapak hastaları çalışmaya dahil edildi. Otuz hasta randomize olarak iki gruba ayrıldı. Birinci grup (Grup-I) iloprost verilecek 15 hasta, ikinci grup (Grup-II) nitrogliserin verilecek 15 hasta olarak planlandı. Pulmoner arter sistolik basıncı 30 mmHg' nın ve PDD direnci ise 200 dyn.cm⁻⁵ nın üzerinde olan hastalar çalışma grubuna dahil edildi. Grup-I deki hastalara 1 ng⁻¹kg⁻¹dk'dan İloprost (Shering, Almanya), Grup-II'dki hastalara ise 0.5-1 µg⁻¹kg⁻¹dk'dan Nitrogliserin (Perlinganit, Schwarz Pharma, Almanya) anestezi indüksiyonundan sonra başlandı.

Hastalar midozalam (0.1 mg⁻¹kg) ve atropin (0.5 mg) ile premedike edildikten sonra ameliyathaneye alındı. Her iki gruptaki hastalar invazif monitorize edilerek (EKG, invazif arter basıncı), fentanil (20 µg⁻¹kg), propofol

(1-2 mg⁻¹kg) ve pankuronyum (0.1 mg⁻¹kg) ile anestezi indüksiyonu yapıldı. Pulmoner arter basıncını izlemek için swan-ganz kateteri (7.5 F, Edwards) internal juguler venöz yoldan yerleştirildi.

Anestezi idamesi fentanil (0.1 µg⁻¹kg⁻¹dk), propofol (0.02 mg⁻¹kg⁻¹dk) infüzyonu ve pankuronyum saatte (0.03 mg⁻¹kg) ile sağlandı. Anestezi indüksiyonu sonrasındaki stabil dönemde (T₀), kardiyopulmoner baypas sonrası (T₁), postoperatif 1. saatte (T₂), postoperatif 12. saatte (T₃) ve postoperatif 24 (T₄) saatte yapılan takiplerde kalp atım hızı (KAH), kan basıncı, santral venöz basınç (SVB), pulmoner arter sistolik (PSB), diyastolik (PDB), ortalama (OPAB) ve pulmoner kapiller uç basıncı (PKUB) izlemi ve bu aralıklarda Fick metodu ile hemodinamik parametreler hesaplandı.

Fick metodu;

$$KD = VO_2 / C_aO_2 - C_vO_2 \text{ (L/dk) (Fick Metodu)}$$

$$K\dot{I} = KD / BSA \text{ (L/dk/m}^2\text{)}$$

$$PVR = 80 \times (OPAB - PKUB) / KD \text{ (dyn.sn.cm}^{-5}\text{)},$$

$$SVR = 80 \times (OAB - SVB) / KD, \text{ (dyn.sn.cm}^{-5}\text{)},$$

Oksijen tüketimi (VO₂) yaş, cinsiyet ve kalp hızına göre hazırlanmış özel tablolardan hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verilerinin analizinde tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametreler Paired-t testi, normal dağılım

göstermeyen olgular ise Wilcoxon Signed Rank testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmamız Dr. Siyami Ersek Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde ameliyat edilen ve Anesteziyoloji ve Reanimasyon servisinde izlenen toplam 30 olgu üzerinde yapılmıştır. Olgular randomize olarak İloprost infüzyonu alan grup (Grup I, 15 olgu) ve Nitrogliserin infüzyonu alan grup (Grup II, 15 olgu) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Hastaların özelliklerine göre dağılımı Tablo 4'de görülmektedir.

Tablo4 :Hastaların özelliklerine göre dağılımı

	Grup I (İloprost) n=15	Grup II (Nitrogliserin) n=15	p
Yaş (Yıl)	48,4±12.9	51.3±3.09	0,130
Kilo(kg)	68,0±7.26	64.5±2.01	0,115
K / E	10/5	8 / 7	-
BSA(m2)	1,70±0,09	1.68±0.111	0.2178

* $p < 0,05$ anlamlı

Her iki grup arasında yaş, kilo, cinsiyet ve vücut alanı bakımından herhangi bir fark bulunmamaktadır.

Hemodinamik Değişiklikler

Kalp Atım Hızı (KAH) Değişiklikleri

Hastaların KAH'ları Tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5: Grupların KAH değerlerinin karşılaştırılması (Ort ±SS)

KAH	Grup I-(n=15) (İloprost)	Grup II-(n=15) (Nitrogliserin)	p
T ₀ (İndüksiyondan sonra stabil dönem)	90.3±22.5	87.1±17.27	0.4497
T ₁ (KPB sonrası)	91.6±11.1	89.9±10.92	0.7277
T ₂ (Postoperatif 1. saat)	90.6±10.9	90.2±7.86	0.9097
T ₃ (Postoperatif 12. saat)	88.9±10.3	90.7±8.85	0.6403
T ₄ (Postoperatif 24. saat)	89.3±14.5	87.4±8.53	0.7077

* İki grup karşılaştırıldığında $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı

** İki grup karşılaştırıldığında $p < 0,01$ ileri düzeyde anlamlı

† Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı

‡ Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında $p < 0.01$ ileri düzeyde anlamlı

Her iki grupta yapılan ölçümler esnasında KAH açısından hiçbir dönemde anlamlı fark yoktur ($p > 0.05$).

Grupların Sistolik Arter Basıncı (SAB), Diyastolik Arter Basıncı (DAB) ve Ortalama Arter Basıncı (OAB) değerlerinin karşılaştırılması

Her iki grup hemodinamik parametrelerden Sistolik Arter Basıncı (SAB), Diyastolik Arter Basıncı (DAB) ve Ortalama Arter Basıncı (OAB) açısından karşılaştırılmış ve elde edilen bulgular Tablo 6'da özetlenmiştir. Elde edilen sonuçlar her dönemde hem gruplar arası hem de grup içi bazal (T₀-indüksiyondan sonra stabil dönem) değerlerle karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında hiçbir dönemde anlamlı bir fark görülmezken sadece İloprost grubunda postoperatif 12. saatteki basınç değerleri, bazal değere oranla anlamlı derecede düşmüştür (p<0.05).

Tablo 6: Grupların SAB, DAB ve OAB değerlerinin karşılaştırılması (Ort ±SS)

		Grup I-(n=15) (İloprost)	Grup II-(n=15) (Nitrogliserin)	<i>p</i>
T₀ (İndüksiyondan sonra stabil dönem)	SAB	126.1±15	123.7±12.75	0.5694
	DAB	68.0±9.52	65.4±2.45	0.4283
	OAB	81.9± 9.08	84.7± 7.24	0.4216
T₁ (KPB sonrası)	SAB	121.1±13.3	117.7±11.70	0.4936
	DAB	64.0±4.86	66.7±9.44	0.3795
	OAB	80.9± 8.31	82.8± 7.28	0.4939
T₂ (Postoperatif 1. saat)	SAB	121.1±16.0	118.8±9.46	0.5892
	DAB	69.5±8.63	66.4±7.64	0.2550
	OAB	80.5±7.04	79.2±7.52†	0.502
T₃ (Postoperatif 12. saat)	SAB	112.5±15.4†	117.6±11.13	0.3164
	DAB	60.5±7.42†	64.9±5.11	0.0888
	OAB	74.6±10.21†	81.1±5.50	0.0866

T₄ (Postoperatif 24. saat)	SAB	114.6±17.6	123.1±8.26	0.0819
	DAB	67.3±7.76	67.8±5.31	0.8236
	OAB	80.6±10.69	80.7± 7.81	0.9464

* İki grup karşılaştırıldığında p<0,05 düzeyinde anlamlı

** İki grup karşılaştırıldığında p<0,01 ileri düzeyde anlamlı

† Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında p<0.05 düzeyinde anlamlı

‡ Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında p<0.01 ileri düzeyde anlamlı

Grupların Sistemik Venöz Basınç (SVB) değerlerinin karşılaştırılması

Her iki grup Sistemik Venöz Basınç (SVB) değerleri açısından da karşılaştırılmış elde edilen bulgular Tablo 7' de özetlenmiştir.

Tablo7: Grupların SVB değerlerinin karşılaştırılması (Ort ±SS)

SVB	Grup I-(n=15) (İloprost)	Grup II-(n=15) (Nitrogliserin)	P
T₀ (İndüksiyondan sonra stabil dönem)	10.07 ±2.94	8.27±2.96	0.1899
T₁ (KPB sonrası)	10.07±2.74	8.27±2.49	0.1403
T₂ (Postoperatif 1. saat)	8.33 ±2.29†	7.27±1.44	0.1982
T₃ (Postoperatif 12. saat)	8.33±1.91†	7.87±1.68	0.5252
T₄ (Postoperatif 24. saat)	7.33±2.16†	7.00±1.25	0.0527

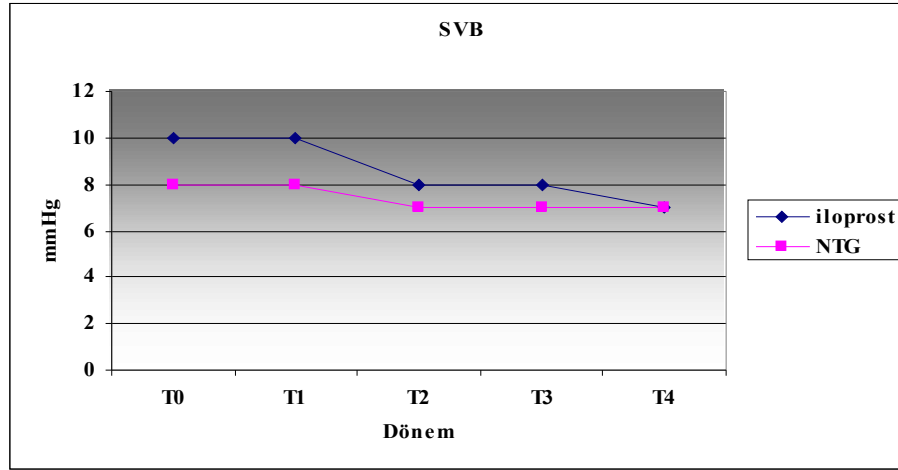
* İki grup karşılaştırıldığında p<0,05 düzeyinde anlamlı

** İki grup karşılaştırıldığında p<0,01 ileri düzeyde anlamlı

† Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında p<0.05 düzeyinde anlamlı

‡ Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında $p<0.01$ ileri düzeyde anlamlı

Yapılan ölçümlerde Nitrogliserin grubundaki ölçüm zamanlarındaki bütün değerler İloprost grubuna göre daha düşük çıkmıştır. Bu düşüklük T_0 ve T_1 de daha belirgin olmasına rağmen istatistiki olarak anlamlı değildir. Her iki gruptaki değerler grup içi bazal değerlerle karşılaştırıldığında Nitrogliserin grubundaki fark anlamlı değilken, İloprost grubunda T_2 , T_3 , T_4 ölçüm zamanındaki değerler T_0 dönemine göre anlamlı derecede düşük çıkmıştır ($p<0.05$) (Şekil 3).



Şekil 3. Santral Venöz Basınç

Grupların Pulmoner arter Sistolik Basıncı (PSB), Pulmoner arter Diyastolik Basıncı (PDB), Ortalama Pulmoner Arter Basıncı (OPAB) ve Pulmoner Kapiller Uç Basıncı (PKUB) değerleri açısından da karşılaştırılması

Her iki grup Pulmoner arter Sistolik Basıncı (PSB), Pulmoner arter Diyastolik Basıncı (PDB), Ortalama Pulmoner Arter Basıncı (OPAB) ve Pulmoner Kapiller Uç Basıncı (PKUB) değerleri açısından karşılaştırılmıştır. Elde edilen değerler Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8: Grupların PSB, PDB, OPAB, PKUB değerlerinin karşılaştırılması (Ort \pm SS)

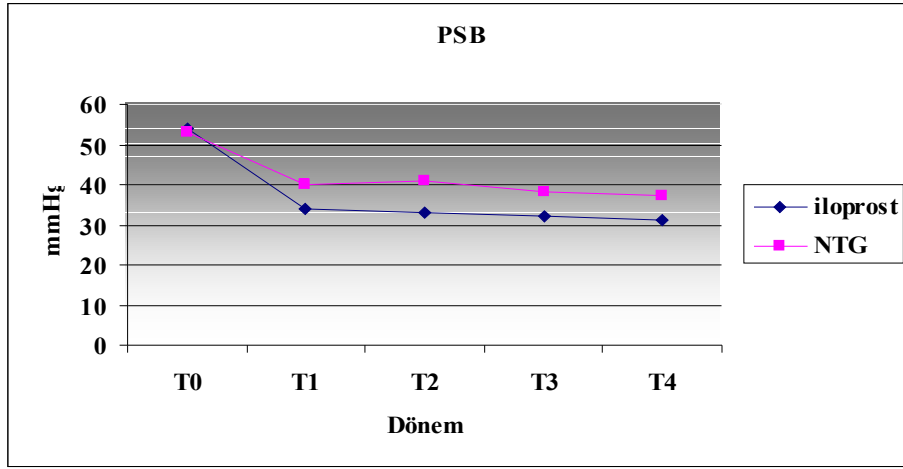
	Grup I-(n=15)		Grup II-(n=15)	P
		(İloprost)	(Nitrogliserin)	
T ₀ (İndüksiyondan sonra stabil dönem)	PSB	54.3±13.48	53.1±4.50	0.0625
	PDB	32.5±11.36	34.1± 5.04	0.0819
	OPAB	31.7±10.46	30.7± 4.52	0.2428
	PKUB	24.5±8.17	24.9±3.72	0.3164
T ₁ (KPB sonrası)	PSB	34.4±4.45†	40.8±11.04†	0.0295*
	PDB	22.6±9.28†	27.2±5.31†	0.0378*
	OPAB	22.3±8.07†	27.7±2.74	0.0253*
	PKUB	14.9±4.15†	17.7±2.96†	0.0434*
T ₂ (Postoperatif 1. saat)	PSB	33.1±4.05†	41.4±9.75†	0.0210*
	PDB	22.5±6.74	25.2±3.93†	0.0744
	OPAB	18.7±7.97†	24.5±3.56	0.0280*
	PKUB	14.9±3.45†	16.1± 2.77	0.0105*
T ₃ (Postoperatif 12. saat)	PSB	32.9±3.74†	38.9±8.44†	0.0347*
	PDB	18.6±6.00	20.7±4.24†	0.2421
	OPAB	18.2±7.55†	23.7±3.79†	0.0121*
	PKUB	14.1±2.27†	14.8±2.37†	0.0333*
T ₄ (Postoperatif 24. saat)	PSB	31.6±10.04†	37.1±3.11†	0.0255*
	PDB	15.7±6.09†	19.5±3.40†	0.0151*
	OPAB	18.4±6.72†	21.9±3.91†	0.0396*
	PKUB	12.6±2.50††	14.7± 2.12†	0.3280

* İki grup karşılaştırıldığında $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı

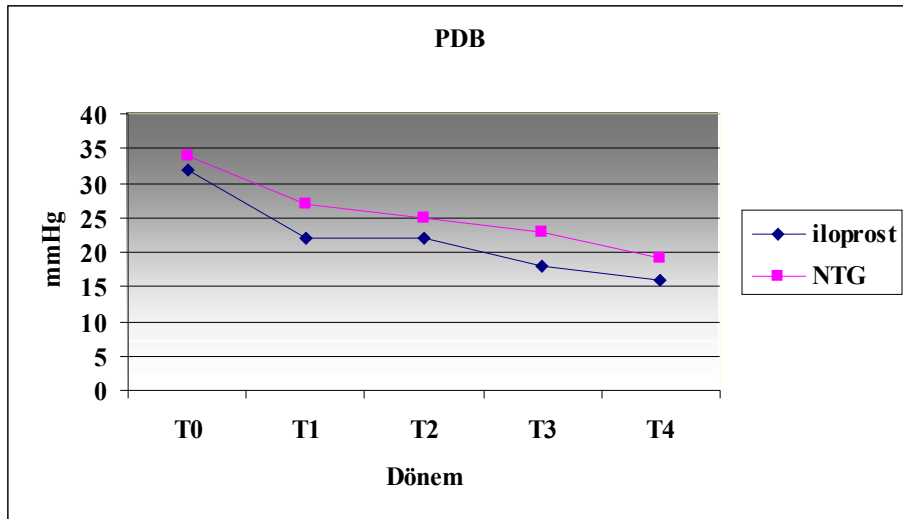
** İki grup karşılaştırıldığında $p < 0,01$ ileri düzeyde anlamlı

- † Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı
‡ Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında $p < 0.01$ ileri düzeyde anlamlı

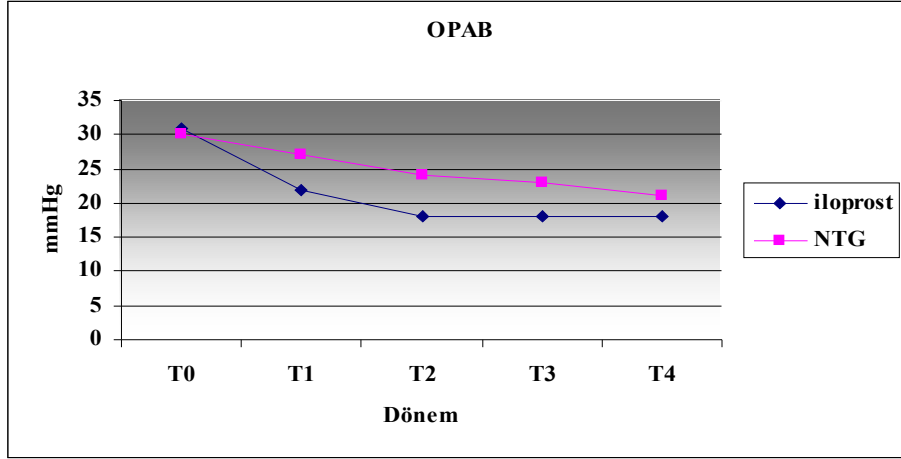
T₀ ölçüm zamanında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmezken ($p > 0.05$) T₁, T₂, T₃ ve T₄ ölçüm zamanlarındaki basınç farkları genelde İloprost lehine istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür ($p < 0.05$) (Şekil 4-7).



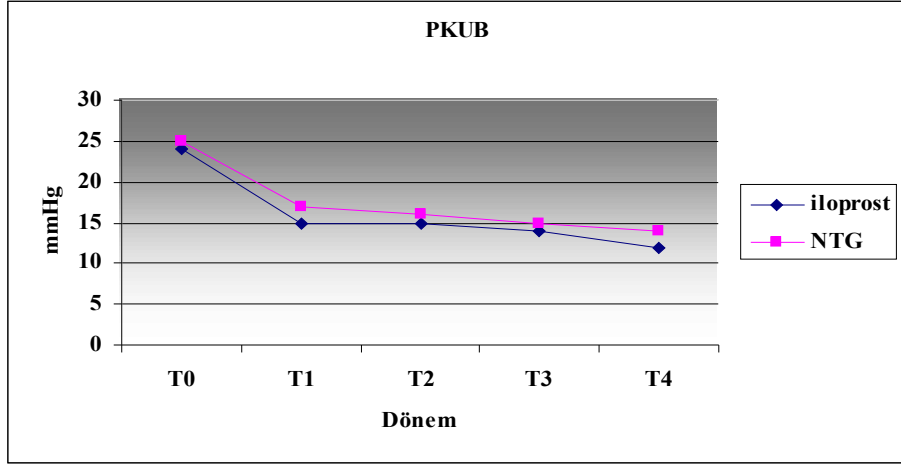
Şekil 4. Pulmoner Sistolik Basınç



Şekil 5. Pulmoner Diyastolik Basınç



Şekil 6. Ortalama Pulmoner Arter Basıncı



Şekil 7. Pulmoner Kapiller Uç Basıncı

Grup içi değerler bazal değerlerle karşılaştırıldığında ise;

Grup I de; T₁ zamanında tüm basınç değerleri, T₂ ve T₃ zamanında PDB dışındaki tüm basınç değerleri ve T₄ zamanındaki tüm basınç değerleri T₀'a oranla anlamlı derecede düşüktür (p< 0.05). Özellikle T₄ zamanındaki PKUB daki düşüklük istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı bulunmuştur (p< 0.01).

Grup II de ise; basınç değerleri T₁, T₂, T₃ ve T₄ ölçüm zamanlarında Grup I' e oranla yüksek olmasına karşın grup içi değerlendirmede, T₁ ve T₂ zamanındaki OPAP ve yine T₂ zamanında PKUB dışındaki tüm basınç ölçümleri T₀ zamanındaki basınç değerlerine göre anlamlı derecede düşüktür (p<0.05).

Kalp Debisi (KD) ve Kardiyak İndeks (Kİ) deki değişiklikler

Her iki gruptaki KD ve Kİ' deki değişiklikler Tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9: Grupların KD ve Kİ değerlerinin karşılaştırılması (Ort ±SS)

		Grup I-(n=15) (İloprost)	Grup II-(n=15) (Nitrogliserin)	<i>p</i>
T₀ (İndüksiyondan sonra stabil dönem)	KD	3.00±0.645	2.87±0.346	0.0833
	Kİ	1.78±0.454	1.60±0.212	0.092
T₁ (KPB sonrası)	KD	3.17±0.512	2.98±0.297	0.2421
	Kİ	1.88±0.348	1.78±0.210†	0.3211
T₂ (Postoperatif 1. saat)	KD	3.34±0.494†	3.06±0.430†	0.0423*
	Kİ	1.98±0.347†	1.83±0.292†	0.021*
T₃ (Postoperatif 12. saat)	KD	3.47±0.469†	3.07±0.409†	0.0252*
	Kİ	2.05±0.331†	1.83±0.253†	0.041*
T₄ (Postoperatif 24. saat)	KD	3.53±0.526††	3.32±0.501†	0.019*
	Kİ	2.09±0.366†	1.97± 0.306†	0.032*

* İki grup karşılaştırıldığında $p<0,05$ düzeyinde anlamlı

** İki grup karşılaştırıldığında $p<0,01$ ileri düzeyde anlamlı

† Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında $p<0.05$ düzeyinde anlamlı

‡ Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında $p<0.01$ ileri düzeyde anlamlı

T₀ ve T₁ ölçüm zamanlarındaki KD ve Kİ'deki değişiklikler istatistiksel açıdan anlamlı değilken ($p>0.05$) T₂, T₃ ve T₄ daki ölçümlerde KD ve Kİ, İloprost grubunda Nitrogliserin grubuna göre anlamlı derecede daha yüksektir ($p<0.05$). Her iki gruptaki değerler grup içindeki değerlerle karşılaştırıldığında özellikle T₂,

T₃,T₄ ölçüm zamanlarındaki KD ve Kİ değerleri T₀ ve T₁ değerlerine oranla anlamlı derecede yüksektir (p<0.05). Bu yükseklik özellikle İloprost grubunda T₄ ölçüm zamanında ileri düzeyde anlamlıdır (p<0.01).

Sistemik Vasküler Rezistansların (SVR) ve Pulmoner Vasküler Rezistansların (PVR) karşılaştırılması

Her iki gruptaki SVR ve PVR'ların karşılaştırılması sonucu elde edilen değerler Tablo 10'da özetlenmiştir.

T₀ ölçüm zamanında her iki grup arasında SVR ve PVR açısından anlamlı bir fark yok iken T₁, T₂, T₃, T₄ ölçüm zamanlarında PVR İloprost grubunda Nitrogliserin grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük çıkmıştır (p<0.05)(Şekil 8).

Tablo10: Grupların SVR ve PVR değerlerinin karşılaştırılması (Ort ±SS)

		Grup I-(n=15) (İloprost)	Grup II-(n=15) (Nitrogliserin)	<i>p</i>
T₀ (İndüksiyondan sonra stabil dönem)	SVR	1996.4±465.7	2211.7±288.0	0.202
	PVR	293.9±198.0	290.4±112.9	0.081
T₁ (KPB sonrası)	SVR	1833.7±372.9	2017.6±268.9†	0.0634
	PVR	234.6±283.4	274.1±68.4	0.0421*
T₂ (Postoperatif 1. saat)	SVR	1767.3±334.0†	1917.0±318.2†	0.072
	PVR	221.8±148.9†	265.7±74.0†	0.0321*
T₃ (Postoperatif 12. saat)	SVR	1551.7±337.1†	1936.9±262.4†	0.0104*
	PVR	203.5±185.4†	246.5±87.1	0.0231*

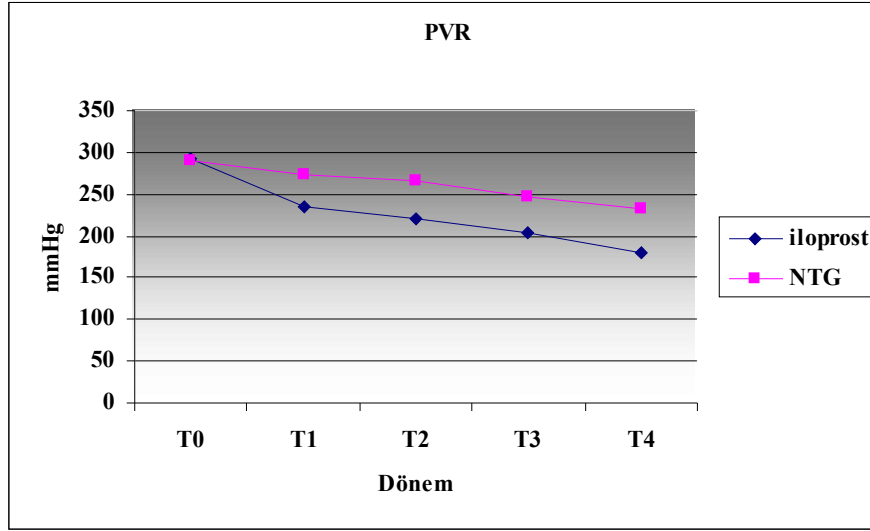
T₄ (Postoperatif 24. saat)	SVR	1681.6±315.0†	1818.2±345.4†	0.0612
	PVR	180.1±132.7†	232.7±104.1†	0.0322*

* İki grup karşılaştırıldığında $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı

** İki grup karşılaştırıldığında $p < 0,01$ ileri düzeyde anlamlı

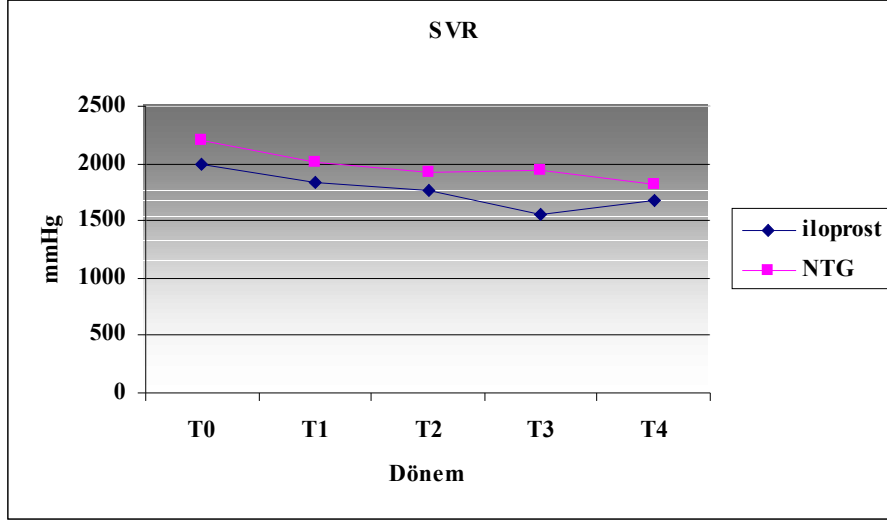
† Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı

‡ Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında $p < 0.01$ ileri düzeyde anlamlı



Şekil 8. Pulmoner Vasküler Rezistans

Her iki grup SVR açısından değerlendirildiğinde T3 ölçüm zamanı dışındaki diğer ölçüm zamanlarında aradaki fark anlamlı değildir ($p > 0.05$) (Şekil 9).



Şekil 9. Sistemik Vasküler Rezistans

Grup içi değerler karşılaştırıldığında Grup I de; T₂, T₃, T₄ ölçüm zamanlarındaki SVR ve PVR değerleri T₀'a göre anlamlı derecede düşük iken (p<0.05), T₁'deki fark anlamlı değildir (p>0.05). Grup II de ise T₁ de SVR T₀' a göre anlamlı derecede düşük iken (p<0.05) bu fark PVR de görülmemektedir. T₂ de hem SVR hemde PVR T₀' a oranla anlamlı derecede düşüktür (p<0.05). T₃ de sadece SVR de T₀' a oranla anlamlı derecede düşüklük (p<0.05) görülmektedir. PVR deki değişiklik ise anlamlı değildir (p>0.05). T₄ ölçüm zamanında ise yine hem SVR de hemde PVR de T₀'a oranla anlamlı derecede düşüklük görülmektedir (p<0.05).

Sağ Ventrikül Sistolik Yük İndeks (RVSWİ) ve Sol Ventrikül Sistolik Yük İndeks (LVSWİ) değerlerinin karşılaştırılması

Her iki gruptaki RVSWİ ve LVSWİ' değerlerinin karşılaştırılması sonucu elde edilen değerler Tablo 11'de özetlenmiştir.

Her iki grup karşılaştırıldığında T₀, T₁ ve T₄ ölçüm zamanlarında gruplar arasında fark yoktur. T₂ ve T₃ ölçüm zamanında ise RVSWİ Nitrogliserin grubunda İloprost grubuna oranla anlamlı derecede düşük çıkmıştır (p<0.05).

Grup içi değerler karşılaştırıldığında ise her iki grupta da sadece T₄ ölçüm zamanında LVSWI T₀'a göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır (p<0.05).

Tablo11: Grupların RVSWI ve LVSWI değerlerinin karşılaştırılması (Ort ±SS)

		Grup I-(n=15) (İloprost)	Grup II-(n=15) (Nitrogliserin)	<i>p</i>
T₀ (İndüksiyondan sonra stabil dönem)	RVSWI	5.67±2.54	3.21±0.981	0.097
	LVSWI	16.8±8.19	18.3±5.16	0.072
T₁ (KPB sonrası)	RVSWI	4.66±2.33	3.17±1.013	0.045
	LVSWI	18.2±5.88	18.8±4.88	0.898
T₂ (Postoperatif 1. saat)	RVSWI	4.89± 2.24	3.09±0.861	0.0123*
	LVSWI	19.3±3.45	18.1±3.56	0.245
T₃ (Postoperatif 12. saat)	RVSWI	4.61±2.12	2.96±0.804	0.0330*
	LVSWI	18.8±4.25	18.9±4.78	0.056
T₄ (Postoperatif 24. saat)	RVSWI	4.44±2.31	3.07±1.295	0.082
	LVSWI	21.6±5.23†	21.2±4.29†	0.123

* İki grup karşılaştırıldığında p<0,05 düzeyinde anlamlı

** İki grup karşılaştırıldığında p<0,01 ileri düzeyde anlamlı

† Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında p<0.05 düzeyinde anlamlı

‡ Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında p<0.01 ileri düzeyde anlamlı

Kan Gazları üzerine olan etkileri

Arteriyel kan gazı değerleri

Her iki grupta eşzamanlı alınan arteriyel kan gazları Tablo 12'de belirtilmiştir.

Tablo 12: Grupların Arteriyel Kan gazları-I değerlerinin karşılaştırılması (Ort ±SS)

		Grup I-(n=15)	Grup II-(n=15)
		(İloprost)	(Nitrogliserin)
T₀ (İndüksiyondan sonra stabil dönem)	aPH	7.46±0.0440	7.46±0.0380
	aPO₂	444.9±62.50	410.5±90.37
	aPCO₂	37.5± 5.88	40.9± 9.55
	SaO₂	98.9±0.352	98.7±0.458
	CaO₂	17.8±1.50	17.2±1.31
T₁ (KPB sonrası)	aPH	7.46±0.0363	7.44±0.0334
	aPO₂	433.1±68.15	405.9±49.99
	aPCO₂	36.6±4.32	39.0±3.78
	SaO₂	98.8± 0.414	98.7± 0.458
	CaO₂	14.7±2.89	14.5±1.995
T₂ (Postoperatif 1. saat)	aPH	7.44±0.0454	7.42±0.0356
	aPO₂	178.4±72.15	160.5±71.75
	aPCO₂	38.4±4.93	40.1±2.15
	SaO₂	98.4±0.737	97.8±0.862
	CaO₂	13.9±1.78	14.2±1.740
T₃ (Postoperatif 12. saat)	aPH	7.43±0.0508	7.43±0.0484
	aPO₂	107.9±25.28	101.3±18.53
	aPCO₂	39.6±3.56	41.5±2.45
	SaO₂	97.7±0.961	96.7± 0.267
	CaO₂	14.1±1.36	13.4±0.986
T₄ (Postoperatif 24. saat)	aPH	7.39±0.0238	7.41±0.0356
	aPO₂	91.8±8.87	93.0±11.62
	aPCO₂	39.4±2.69	39.5±3.11
	SaO₂	96.8± 1.082	90.3± 0.267
	CaO₂	12.9±1.44	13.9±2.154

* İki grup karşılaştırıldığında $p<0,05$ düzeyinde anlamlı

** İki grup karşılaştırıldığında $p<0,01$ ileri düzeyde anlamlı

† Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında $p<0.05$ düzeyinde anlamlı

‡ Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında $p<0.01$ ileri düzeyde anlamlı

Arteriyel kan gazlarında her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0.05).

Pulmoner Venöz kan gazlarının karşılaştırılması

Her iki grupta eşzamanlı alınan pulmoner venöz kan gazları Tablo 13'de karşılaştırılmıştır.

Tablo13: Grupların Pulmoner Venöz Kan gazları-II değerlerinin karşılaştırılması (Ort ±SS)

		Grup I-(n=15)	Grup II-(n=15)
		(İloprost)	(Nitrogliserin)
T₀ (İndüksiyondan sonra stabil dönem)	vPH	7.42±0.0609	7.42±0.0419
	vPO₂	39.9±3.18	39.7±1.88
	vPCO₂	38.7±4.59	38.9±3.71
	SvO₂	70.5±3.46	70.3±3.77
	CvO₂	13.7±1.36	12.7±1.32
T₁ (KPB sonrası)	vPH	7.43±0.0486	7.41±0.0384
	vPO₂	39.0±2.51	38.8±3.03
	vPCO₂	34.5±3.98	39.1±4.93
	SvO₂	70.5±3.46	70.4±2.82
	CvO₂	10.9±1.10	12.2±1.95
T₂ (Postoperatif 1. saat)	vPH	7.42±0.0308	7.43±0.0277
	vPO₂	38.4±4.21	38.4±1.92
	vPCO₂	39.1±3.20	39.7±4.40
	SvO₂	68.5±4.52	67.6±2.95
	CvO₂	11.8±2.65	12.2±1.86
T₃ (Postoperatif 12. saat)	vPH	7.42±0.0324	7.42±0.0260
	vPO₂	37.4±3.16	39.1±2.17
	vPCO₂	37.3±3.94	39.7±5.26
	SvO₂	65.9±4.19	67.9±2.59
	CvO₂	11.1± 1.77	12.1±1.16
T₄ (Postoperatif 24. saat)	vPH	7.43±0.0639	7.39±0.0356
	vPO₂	37.8±1.32	38.5±2.90
	vPCO₂	38.5±2.61	37.3±2.72
	SvO₂	66.3±3.22	65.8±2.78
	CvO₂	11.5±1.55	11.4±1.30

* İki grup karşılaştırıldığında $p<0,05$ düzeyinde anlamlı

** İki grup karşılaştırıldığında $p<0,01$ ileri düzeyde anlamlı

- † Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı
- ‡ Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında $p < 0.01$ ileri düzeyde anlamlı

Pulmoner venöz kan gazlarında her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > 0.05$).

Tartışma

Ciddi pulmoner hipertansiyon, mitral kapak cerrahisi ihtiyacı olan hastaların yaklaşık %10'unda mevcuttur ve ciddi pulmoner hipertansiyon varlığı kapak cerrahisinde morbidite ve mortaliteyi belirleyen önemli faktörlerden biridir (2). Preoperatif dönemde gelişmiş olan ve büyük bir oranda postoperatif dönemde de devam eden pulmoner hipertansiyonun tedavisinde özellikle ülkemizde yaygın olarak kullanılan tedavi yöntemlerinden biri İV ajanlardır. Bu ajanlardan en önemli iki tanesi ise uzun yıllardır kullanılmakta olan Nitrogliserin ve kullanıma nispeten daha geç dönemde giren prostaglandinlerdir. Stabil bir prostaglandin analogu olan İloprost prostaglandinler içerisinde kullanım avantajlarından dolayı ön plana çıkmaktadır. Çalışmamızda cerrahi tedaviye giden pulmoner hipertansiyonlu mitral kapak hastalarında postoperatif dönemde sıklıkla kullanılan bu iki İV ajanın hemodinamik parametreler üzerine olan etkilerini araştırdık.

Çalışmamızda gerek İloprost gerekse NTG'nin kardiyopulmoner baypas çıkışından postoperatif 24. saate kadar kullanımında KAH üzerine bir etkisinin olmadığını gözlemledik. Farklı hasta gruplarında yapılan farklı çalışmalarda literatürde bu konuda çelişkili sonuçlar olduğunu görmekteyiz. Popat ve arkadaşlarının (47) akut miyokard infarktüsü sonrasında gelişen LV yetmezliği tedavisinde prostaglandin ile yaptıkları çalışmada istatistiksel anlamı olmayan kalp hızı artışları tespit etmişlerdir. Tokiaka ve arkadaşları ise ARDS'li hastalara verdikleri PGE1'in kalp hızını anlamlı olarak arttırdığını söylemektedirler (48). Bununla birlikte Heerdt ve arkadaşları mitral kapak cerrahisi ve transplantasyon planlanan hastalarda kalp hızının prostaglandin infüzyonu

esnasında anlamlı olarak artmadığını söylemişlerdir (49). Yine Leuchte ve arkadaşları İloprost ve NO'nun PPH'da hemodinamik etkilerini araştırmak için yaptıkları çalışmada KAH'da anlamlı bir değişiklik saptamamışlardır (50). KAH üzerine etkinin farklı olmasının nedeni farklı hasta gruplarında çalışmaların yapılmış olması olabilir. Gerek İloprost'un gerek de NTG'nin sistemik vasküler direnci düşürücü etkisinden dolayı kalp hızında artış beklenebilecek bir yanıt olabilmektedir. Fakat bizim çalışmamızda gruplar arasında ve grup içi farklı zamanlarda anlamlı bir fark görülmemiştir. Her iki grupta da benzer yanıtların alınması gruplar arası farkın oluşmamasından olabilir.

Hem İloprost ve hem de NTG postoperatif pulmoner arter basınçlarını düşürmektedir. Bu etki KPB sonrasında hemen açığa çıkmakta ve postoperatif 24. saate kadar sürmektedir. En belirgin etki ise İloprost grubunda postoperatif 24. saatte görülen PKUB'daki ileri düzeydeki anlamlı düşüklüktür ($p<0.001$). Bu dönemde yapılan SVB, SAB, DAB, OAB ölçümlerinde ise gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu durum kullanılan ajanların ve özellikle de İloprostun pulmoner vasküler yatağa olan duyarlılığını göstermektedir. Bu etki NTG'de de olmakla birlikte İloprostaki etki daha belirgindir. NTG'nin düşük dozlarda venöz sisteme olan duyarlılığıda göz önüne alındığında özellikle NTG grubunda SVB'de bir düşme görülmesi beklenmekte idi. Düşüklük görülmekle birlikte anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Tokioka ve arkadaşlarının (48), Heerdt ve arkadaşları (49) yaptığı çalışmalarda da SVB'deki düşüklüklerin anlamlı olmadığı görülmüştür.

Camara ve arkadaşları mitral stenoz sonrası oluşan PH'da PGE1 ile pulmoner arter basınçlarının anlamlı derecede düşürülebileceğini göstermişlerdir (51). Yapılan diğer çalışmalarda da PKUB'nın pulmoner arter basınçları ile doğru orantılı olarak azaldığı gösterilmiştir (52, 53).

İloprost'un PVR'yi NTG'ye oranla KPB sonrasında anlamlı olarak ($p < 0.05$) düşürmesi, bu dönemde yapılan KD ve Kİ ölçümlerinin yine İloprost verilen grupta anlamlı derecede ($p < 0.05$) yüksek çıkması İloprostun NTG'ye oranla daha iyi bir alternatif olduğunu düşündürmektedir. KD ve Kİ'deki bu artış muhtemelen azalmış sağ ventrikül yükünden dolayı olmaktadır. Camara ve arkadaşlarının (51), Naeije ve arkadaşlarının (52) yaptıkları çalışmalarda ameliyat sonrası dönemde SVR'nin de anlamlı olarak düşebileceğini söylemişlerdir. Çalışma grubumuzda her iki ilacında KPB sonrasında yapılan tüm ölçümlerde hem SVR nin hemde PVR nin bazal değerlere oranla anlamlı derecede düştüğü ($p < 0.05$) fakat bu düşüklüğün İloprost grubunda PVR'de daha belirgin ve anlamlı ($p < 0.05$) olduğu görülmektedir. Diğer çalışmalar da KD ve Kİ'deki artışı desteklemektedir (47,51,53). Yine Shoemaker ve Slotman'ın solunum sistemi üzerinde yaptığı çalışmalar prostaglandinlerin kalp indeksi ve atım indeksi üzerindeki olumlu etkilerini göstermişlerdir (54, 55).

Çalışma grubumuzda İloprostun RWSWİ'i anlamlı derecede arttırdığı görülmektedir. Bu artış özellikle postoperatif 1 ve 12. saatlerde belirgindir. Bu bulgu da literatür ile uyumludur. Camara'nın mitral kapak cerrahisi sonrası prostaglandinin hemodinamik etkileri arasında atım volümü indeksinde ve sağ ventrikül işinde anlamlı düzeyde artış tespit etmiştir.

Pulmoner vazodilatör ilaçlar akciğerdeki zayıf perfüzyonlu alanlara akımı ve şanti arttırarak arteriyel oksijen parsiyel basıncını düşürebilirler. Aynı zamanda pulmoner vazokonstriksiyonun tedavisi sırasında hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonu da çözerek alveolo-arteriyel oksijen gradiyentini arttırırlar. Bu etki özellikle PGE1'de de beklenmiş ancak yapılan çalışmalarda böyle bir değişim gözlenmemiştir. Tokioka ve arkadaşları ARDS'li hastalarda PGE1 infüzyonu ile PaO₂ ve PaCO₂' de düşme kaydetmişler ancak bunu anlamlı bulmamışlardır (48). Radermacher ve arkadaşları PGE1'inde NTG benzeri

etkilerle arteriyel oksijeni düşürebileceğini iddia etmişlerdir (56). Weygandt ve arkadaşları NTG'nin bu etkisini göstermişlerdir (57). Ancak bu etkinin özellikle prostaglandinde KD arttırıcı etkisi ile oksijen sağlanım ve kullanımının daha etkili olması nedeniyle maskelenebilir. Bizim çalışmamızda da gerek arteriyel gerekse pulmoner venöz kan gazlarından yapılan ölçümlerde grup içi ve gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir.

Fattouch ve arkadaşlarının çalışmasında mitral kapak replasmanı sonrası pulmoner hipertansiyon tedavisi amacıyla inhale iloprost ve NO'in nitroprussid göre daha etkili olduğu gösterilmiştir(58).

Primer pulmoner hipertansiyon tedavisinde iloprost kullanımı uzun bir süreci kapsadığı için İV kullanımının neden olabileceği çene ağrısı, bacak ağrısı baş ağrısı, diyare, istemik arter basıncında düşme, ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu gibi sistemik yan etkiler görülebileceği belirtilmektedir. Ancak mitral kapak replasmanı sonrası bir süre devam eden sekonder pulmoner hipertansiyon tedavisinde İV iloprost NTG'e göre oldukça etkilidir. Özellikle çalışmamızda 12. ve 24. saat gibi geç postoperatuvar dönemde sistemik basınçları olumsuz etkilemeksizin pulmoner basınçları oldukça etkili bir şekilde düşürmüştür.

Sonuç olarak; İloprost ve NTG mitral kapak cerrahisinde postoperatif dönemde görülen pulmoner hipertansiyonu tedavi edebilen iki etkili ajandır. İloprostun pulmoner yatakta daha spesifik ve anlamlı vazodilatasyon yapması, SVR'yi belirgin bir şekilde düşürmeden PVR'yi azaltması, KD ve Kİ de belirgin iyileşme sağlaması, ayrıca RVSWİ deki olumlu etkileri NTG'ye oranla İloprostun daha etkili bir ajan olduğunu düşündürmektedir. Uzun süreli İV kullanımında ortaya çıkan komplikasyonlar açık kalp cerrahisi sonrasındaki kullanımlarda gözükmemektedir. Her ne kadar İV kullanımda görülen yan etkilerin ortadan kaldırılması amacı ile son zamanlarda giderek yaygın bir uygulama şekli olan

inhale formu tercih edilmeye başlansa da, tedavi maliyetleri ve uygulamadaki zorluklar İV kullanımının ülkemizde hala en pratik ve etkili yol olduğunu düşündürmektedir. Mitral kapak cerrahisinde inoperabilite kriterlerinden en önemlisi olan pulmoner hipertansiyon yapılan çalışmalar ve edinilen tecrübeler sayesinde artık ameliyat kararı vermede giderek azalan bir önem arz etmektedir.

Kaynaklar

- 1- Hevese PG, Gallucci V, Valfre C, Giacomini A, Mazzucco A, Casarotto D. Pulmonary hypertension in mitral valve surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1980;21(1):7-10.
- 2- Pasaoglu I, Demircin M, Dogan R, Ozmen F, Ersoy U, Boke E, Bozer AY. Mitral valve surgery in the presence of pulmonary hypertension. *Jpn Heart J*. 1992;33(2):179-84.
- 3- Vincens JJ, Temizer D, Post JR, Edmunds LH Jr, Herrmann HC. Long-term outcome of cardiac surgery in patients with mitral stenosis and severe pulmonary hypertension. *Circulation*. 1995;92(9 Suppl):III137-42.
- 4- D'Ambra MN, LaRaia PJ, Philbin DM, Watkins WD, Hilgenberg AD, Buckley MJ. Prostaglandin E1. A new therapy for refractory right heart failure and pulmonary hypertension after mitral valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1985;89(4):567-72.
- 5- Pulmonary Hypertension. *Cardiology Fundamentals and Practice*. Ed: Giuliani ER, Fuster V, Grsh BJ, McGoon M, McGoon DC. Mosby Year Book;1987: 2051-68.
- 6- Rubin LJ. Pathology and pathophysiology of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 1995;75:51A-54A.
- 7- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991;115(5):343-9.
- 8- Wagenvoort CA. The pathology of primary pulmonary hypertension. *J Pathol*. 1970 Aug;101(4):Pi.

- 9- Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. *Circulation*. 1984;70:580-7.
- 10-Rich S, editor. Primary Pulmonary Hypertension: Executive Summary from the World Symposium- Primary Pulmonary Hypertension 1998. Available from the World Health Organization via the Internet (<http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html>).
- 11-Heath D, Edwards Je. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease; a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. *Circulation*. 1958;18:533-47.
- 12-Camara ML, Aris A, Padro JM, Caralps JM. Long-term results of mitral valve surgery in patients with severe pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg*. 1988;45:133-6.
- 13-Foltz BD, Hessel EA 2nd, Ivey TD. The early course of pulmonary artery hypertension in patients undergoing mitral valve replacement with cardioplegic arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1984;88:238-47.
- 14-Zener JC, Hancock EW, Shumway NE, Harrison DC. Regression of extreme pulmonary hypertension after mitral valve surgery. *Am J Cardiol*. 1972;30:820-6.
- 15-Semler Hj, Shepherd Jt, Wood Eh. The role of vessel tone in maintaining pulmonary vascular resistance in patients with mitral stenosis. *Circulation*. 1959;19:386-94.
- 16-Jackson JM, Thomas SJ. Valvular Heart Disease. In cardiac anesthesia. Joel A Kaplan (Ed.) Saunders comp Philadelphia 1987;2:617.

- 17- Martin W, Furchgott RF, Villani GM, Jothianandan D. Depression of contractile responses in rat aorta by spontaneously released endothelial-derived relaxing factor. *J Pharmacol Exp Ther* 1986;237:529-38.
- 18- Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, Vane JR. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 1976;263:663-5.
- 19- Kadowitz PJ, Chapnick B, Feigen LP, Hyman AL, Nelson PK, Spannhake EW. Pulmonary and systemic vasodilator effects of the newly discovered prostaglandin, PGI₂. *J Appl Physiol* 1978;45:408-13.
- 20- Mulvin D, Jones K, Howard R, Grosso M, Repine J, Johnston M. The effect of prostacyclin as a constituent of a preservation solution in protecting lungs from ischemic injury because of its vasodilatory properties. *Transplantation* 1990;49:828-830.
- 21- Grant SM et al, 'Iloprost ' a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in peripheral vascular disease in myocardial ischemia and extracorporeal circulation procedures IN; *Drugs* 1992,2001,883-924.
- 22- Krause W, Kraus T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prostacyclin analogue iloprost in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;30:61-8.
- 23- Belch JJ. Effect of iloprost (ZK 36374) on white cell behaviour IN: *Prostacyclin and its stable analogue iloprost*, Gryglewski RJ and Stock G, Berlin- Heidelberg, Springer-Verlag 1987, 97-102.
- 24- Lowe G. *Critical Ischemia* 1991;1:11-23.
- 25- Scott JP, Higenbottam T, Wallwork J. The acute effect of synthetic prostacyclin analogue iloprost in primary pulmonary hypertension. *Br J Clin Pract* 1990;44:231-4.

- 26-Stürzebecher CS. Effects of iloprost on platelet activation in vitro IN: Prostacyclin and its stable analogue iloprost, Gryglewski RJ and Stock G, Berlin- Heidelberg, Springer-Verlang 1987, 39-45.
- 27-Dormandy J. The mode of action of iloprost in critical limb ischemia IN: The pathophysiology of critical limb ischemia and pharmacological intervention with a stable prostacyclin analogue, Iloprost, Dormandy J, London, Royal Society of Medicine Services Ltd, 1989.
- 28-Dormandy J. Use of prostacyclin analogue iloprost in the treatment of patients with critical limb ischemia. *Therapie* 1991; 46:319-322.
- 29-Altstaedt HO, Berzewski B, Breddin HK, Brockhaus W, Bruhn HD, Cachovan M, Diehm C, Dorrlor J, Franke CS, Gruss JD. Treatment of patients with peripheral arterial occlusive disease Fontaine stage IV with intravenous iloprost and PGE1: a randomized open controlled study. *Prostaglandins Leuko Essent Fatty Acids* 1993;49:573-8.
- 30-Schuller-Petrovic S, Siedler S, Kern T, Meinhart J, Schmidt K, Brunner F. Imbalance between the endothelial cell-derived contracting factors prostacyclin and angiotensin II and nitric oxide/cyclic GMP in human primary varicosis. *Br J Pharmacol* 1997;144:772-8.
- 31-Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, McCloskey DA, Kujala G, Medsger TA Jr, Steen VD, Varga J, Jimenes S, Mayes M. Inrtavenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sklerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med* 1994;120:199-206.
- 32-Dellinger RP. Current therapy for sepsis. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13:495-509.

- 33-Levin M, Nakhoul F, Keidar Z, Green J. Acute oliguric renal failure associated with unilateral renal embolism: a successful treatment with iloprost. *Am J Nephrol* 1998;18:444-7.
- 34-Groechenig E. Treatment of frostbite with iloprost. *Lancet* 1994;344:1152-3.
- 35-Samuel I, Bishop CC, Jamieson CW. Accidental intra-arterial drug injection successfully treated with iloprost. *Eur J Vasc Surg* 1993;7:93-4.
- 36-Mackworth-Young CG, Melia WM, Harris EN, Gharavi AE, Sivathondan Y, Derue G, Sherlock S, Hughes GR. The Budd-Chiari syndrome. Possible pathogenic role of antiphospholipid antibodies. *J Hepatol* 1996;3:83-6.
- 37-Mazzone A, Mazzucchelli I, Fossati G, Gritti D, Canale C, Cusa C, Ricevuti G. Iloprost effects on phagocytes in patients suffering from ischemic diseases: in vivo evidence for down-regulation of alpha M beta 2 integrin. *Eur J Clin Invest* 1996;26:860-6.
- 38-Jones DK, Higgenbottam TW, Wallwork J. Treatment of primary pulmonary hypertension with intravenous epoprostenol (prostacyclin). *Br Heart J* 1987;57:270-8.
- 39-Watkins WD, Peterson MB, Crone RK, Shannon DC, Levine L. Prostacyclin and prostaglandin E1 for severe idiopathic pulmonary artery hypertension. *N Engl. J Med* 1980;306:1326-31.
- 40-Higenbottam T, Wheeldon D, Wells F, Wallwork J. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin). *Lancet*. 1984 12;1(8385):1046-7.
- 41-Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Graoves BM, Tapson F, Bourge RC, Brundage BH for the Primary Pulmonary Hypertension Study Group. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996;334:296-301.

- 42- McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:273-7.
- 43- Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997;336:111-7.
- 44- Black JM, Denton CP. In Therapy of Systemic Rheumatic Disorders [Eds] van de Putte LBA, et al. 1997;26:495-531.
- 45- C.F Opitz, R Wensel, M Bettmann, R Schaffarczyk, M Linscheid, R Hetzer, R Ewert. Assessment of the vasodilator response in primary pulmonary hypertension Comparing prostacyclin and iloprost administered by either infusion or inhalation. *European Heart Journal*. 2003;49:1076-1080.
- 46- Fattouch K, Sbraga F, Bianco G, Speziale G, Gucciardo M. Inhaled prostacyclin, nitropruside in pulmonary hypertension after mitral valve replacement. *J Card Surg*. 2005;20:171-6.
- 47- Popat KD, Pitt B. Hemodynamic effects of prostaglandin E1 infusion in patients with acute myocardial infarction and left ventricular failure. *Am Heart J*. 1982;103(4 Pt 1):485-9.
- 48- Tokioka H, Kobayashi O, Ohta Y, Wakabayashi T, Kosaka F. The acute effects of prostaglandin E1 on the pulmonary circulation and oxygen delivery in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 1985;11(2):61-4.
- 49- Heerdt PM, Weiss CI. Prostaglandin E1 and intrapulmonary shunt in cardiac surgical patients with pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg*. 1990;49:463-5.
- 50- Leuchte HH, Schwaiblmair M, Baumgartner RA, Neurohr CF, Kolbe T, Behr J. Hemodynamic response to sildenafil, nitric oxide, and iloprost in primary pulmonary hypertension. *Chest*. 2004;125:580-6.

- 51-Camara ML, Aris A, Alvarez J, Padro JM, Caralps JM. Hemodynamic effects of prostaglandin E1 and isoproterenol early after cardiac operations for mitral stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;103:1177-85.
- 52-Naeije R, Melot C, Mols P, Hallemans R. Reduction in pulmonary hypertension by prostaglandin E1 in decompensated chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1982;125):1-5.
- 53-Pearl RG, Siegel LC. Effects of prostaglandin E1 and hydralazine on the longitudinal distribution of pulmonary vascular resistance during vasoconstrictor pulmonary hypertension in sheep. *Anesthesiology.* 1992;76:106-12.
- 54-Shoemaker WC, Appel PL. Effects of prostaglandin E1 in adult respiratory distress syndrome. *Surgery.* 1986;99:275-83.
- 55-Slotman GJ, Kerstein MD, Bone RC, Silverman H, Maunder R, Hyers TM, Ursprung JJ. The effects of prostaglandin E1 on non-pulmonary organ function during clinical acute respiratory failure. The Prostaglandin E1 Study Group. *J Trauma.* 1992;32:480-8.
- 56-Radermacher P, Santak B, Becker H, Falke KJ. Prostaglandin E1 and nitroglycerin reduce pulmonary capillary pressure but worsen ventilation-perfusion distributions in patients with adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology.* 1989;70:601-6.
- 57-Weygandt GR, Kopman EA, Ludbrook PA. Mechanism of nitroglycerin-induced hypoxemia. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1980;6:387-95.