

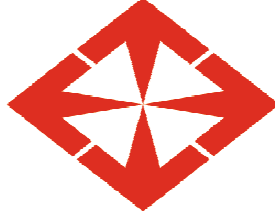
**T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP ve DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**BİR YAŞ ALTI, VENTRİKÜLER SEPTAL DEFEKT NEDENİ İLE
OPERE EDİLEN PULMONER HİPERTANSİF HASTALARDA
İLOPROST KULLANIMININ HEMODİNAMİK
PARAMETRELERE ETKİSİ**

Dr. Salih ÖZÇOBANOĞLU

UZMANLIK TEZİ

ANKARA - 2009



**T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP ve DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**BİR YAŞ ALTI, VENTRİKÜLER SEPTAL DEFEKT NEDENİ İLE
OPERE EDİLEN PULMONER HİPERTANSİF HASTALARDA
İLOPROST KULLANIMININ HEMODİNAMİK
PARAMETRELERE ETKİSİ**

Dr. Salih ÖZÇOBANOĞLU

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANLARI:
Prof. Dr. M. Sait AŞLAMACI
Doç. Dr. H. Tankut AKAY**

ANKARA – 2009

ÖZET

Bu çalışmada, ventriküler septal defekt (VSD) nedeni ile opere edilen, pulmoner hipertansif, bir yaşının altındaki hastalarda postoperatif iloprost kullanımının hemodinamik parametrelere etkisi incelenmiştir. Çalışma hastaları iloprost alan ve almayan olmak üzere iki ana gruba, iloprost alan hastalar ise intraoperatif iloprost başlanılanlar ve pulmoner hipertansif (PH) kriz sonrası başlanılanlar olmak üzere iki alt gruba ayrılmaktadır. Hastaların yaş, kilo, vücut kitle indeksi gibi demografik bilgilerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır, bu özelliği literatürdeki diğer çalışmalardan ayrılmasını sağlamaktadır. Hastaların preoperatif kardiyak kateterizasyonlarından elde edilen ortalama ve sistolik pulmoner arter basınçları, pulmoner vasküler direnç indeksleri, akımlar oranları, sistemik oksijen saturasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hastaların cerrahi sürelerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ancak kardiyopulmoner *bypass* çıkışında ölçülen pulmoner arter basınçları, iloprost tedavisinden bağımsız olarak, postoperatif PH kriz geçiren ve eksitus olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Postoperatif pulmoner arter basınç ortalamasının PH kriz geçiren hastalarda ve PH kriz sonrası iloprost başlanılan hastalarda yüksek olarak bulunmasının yanında iloprost almayan ve intraoperatif iloprost başlanılan hastaların değerleri arasında fark saptanmamıştır. PH kriz sonrası iloprost başlanılan hastalarda iloprost infüzyonu sonrasında ortaya çıkan PH kriz sayısı diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede yüksektir. Ayrıca intraoperatif olarak iloprost başlanılan hastalarda başlanılmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan ancak yüzde değerlerinde belirgin derecede daha az pulmoner hipertansif kriz saptanmıştır. Hastaların postoperatif pozitif inotrop desteklerinde farklılık saptanmazken, ekstübasyon, yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri iloprost alan hastalarda daha uzun olarak saptanmıştır. İV iloprost uygulamasında görülen, sistemik kan basıncında düşüş, hastalarda gözlenmiş olsa da, ek önlemler gerektirmemiştir. Hastaların postoperatif ilk bir ay içerisinde yapılan ekokardiyografilerinde, gruplar arasında, persistan pulmoner hipertansiyon açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Retrospektif olarak tasarlanan araştırmamızda elde edilen sonuçlar, iloprostun postoperatif erken dönem pulmoner hipertansiyon ve PH krizin önlenmesi için, riskli hasta gruplarında intraoperatif olarak başlanmasının daha avantajlı olabileceği yönünde destekleyici bulgular vermektedir. Ancak, sonuçlar üzerinde daha kesin yorum yapılabilmesi için prospektif çalışmalar ile doğrulanması gereklidir.

Anahtar Kelimeler: VSD, Pulmoner Hipertansiyon, İloprost, Bir Yaş Altı, Açık Kalp Cerrahisi

ABSTRACT

The Effects of Iloprost Usage on Hemodynamic Parameters of Pulmonary Hypertensive Patients Operated With Ventricular Septal Defect, Under the Age of One

In this study, we examined the effect of iloprost on postoperative hemodynamic parameters in children under the age of one year, with pulmonary hypertension and VSD. There were two main groups, one is the patients who had the iloprost therapy, and the patients who didn't have it, and the iloprost therapy group was divided into two subgroups as the patients to whom iloprost was started intraoperatively and iloprost was started after a pulmonary hypertensive (PH) crisis. There was no difference in the demographic data of the patients as age, body mass, body mass index, this peculiarity differs our study from the literature. There was no statistical difference between groups in the data taken from the preoperative cardiac catheterization as mean and systolic pulmonary pressure, pulmonary vascular resistance index, flow rate and systemic oxygen saturation. There was no difference in operating times, but the pulmonary artery pressures at the end of the cardiopulmonary bypass, independently from iloprost, was statistically higher in the patients with postoperative PH crisis and in the exitus group. Postoperative pulmonary artery pressures were higher in the patients with PH crisis, there was no difference between the patients without iloprost therapy and the patients that iloprost started intraoperatively, but postoperative pulmonary artery pressures were significantly higher in the group of iloprost was started after PH crisis group. In the group of iloprost started after a pulmonary hypertensive crisis, the number of PH crisis occurred after iloprost therapy initiation was higher than other groups. In the patient group of iloprost was started intraoperatively, percentage of patients with PH crisis is significantly lower than other patients whom iloprost was started intraoperatively, even statistical analyses does not indicate significant difference. The most important adverse effect of iloprost in the literature was systemic hypotension, which was not observed in our study. There was no difference in postoperative positive inotropic supports, but in the iloprost group extubation, intensive care unit and hospital stay durations were longer. There was no difference between groups about postoperative persistent pulmonary arterial hypertension in the echocardiographic examinations performed in the first month after operation. Our study, planned as a retrospective study, suggests supportive findings about that iloprost therapy can have better results, in the postoperative period to avoid PH crisis and postoperative persistent pulmonary hypertension, if started intraoperatively to the patients with pulmonary hypertension and VSD. But prospective studies must be performed to make definite comments on our findings.

Key Words: VSD, Pulmonary Hypertension, Iloprost, Under One Age, Open Heart Surgery

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	Sayfa
Özet	<i>iii</i>
İngilizce özet	<i>iv</i>
İçindekiler dizini	<i>v</i>
Kısaltmalar ve simgeler dizini.....	<i>vi</i>
Şekiller dizini	<i>vii</i>
Tablolar dizini	<i>x</i>
1. Giriş	1
2. Genel Bilgiler	2
2.1 Tarihçe	2
2.2 Pulmoner Hipertansiyon	6
2.2.1Pulmoner Hipertansiyon Sınıflaması.....	8
2.2.2Doğumsal Kalp Hastalıkları ve Pulmoner Hipertansiyon	9
2.2.3Ventriküler Septal Defekt ve Pulmoner Hipertansiyon.....	11
2.2.4Postoperatif Pulmoner Hipertansiyon.....	13
2.3 Ventriküler Septal Defekt.....	14
2.3.1Morfoloji ve Sınıflama	15
2.3.2Klinik Özellikler ve Tanı.....	17
2.3.3Cerrahi Tedavi Endikasyonları.....	18
2.3.4Cerrahi Teknik	19
2.4 İloprost.....	20
2.4.1Prostasiklin	20
2.4.2İloprost	22
2.5 Pulmoner Hipertansiyon Tedavisinde İloprost Kullanımı.....	24
3. Hastalar ve Yöntem	28
4. Bulgular	34
5. Tartışma.....	70
6. Sonuç	80
7. Kaynaklar.....	81

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

1. ALK 1	<i>Activin Receptor – Like Kinase</i> Tip 1
2. ASD	Atriyal Septal Defekt
3. BMPR 2	<i>Bone Morphogenetic Protein Receptor</i> Tip 2
4. cAMP	Siklik Adenozin Mono Fosfat
5. cm	Santimetre
6. dk	Dakika
7. EKG	Elektrokardiyogram
8. HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
9. İNR	<i>International Normalized Ratio</i>
10. Kg	Kilogram
11. KPBP	Kardiyopulmoner <i>Bypass</i>
12. m	Metre
13. mmHg	Milimetre Civa
14. M.İNLET	Musküler İnlet
15. NO	Nitrik Oksit
16. PA	Posteroanterior
17. PAB	Pulmoner Arter Basıncı
18. PAH	Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
19. PDA	Patent Duktus Arteriozus
20. PEEP	<i>Positive End Expiratory Pressure</i>
21. PGI	Prostasiklin, Prostaglandin I
22. PH	Pulmoner Hipertansiyon
23. PVH	Pulmoner Vasküler Hastalık
24. P.İNLET	Perimembranöz İnlet
25. P.O.Mal	Perimembranöz Outlet <i>Malalignment</i>
26. P.OUTLET	Perimembranöz Outlet
27. PVRİ	Pulmoner Vasküler Rezistans İndeksi
28. Qp/Qs	Akımlar Oranı
29. VKİ	Vücut Kitle İndeksi
30. VSD	Ventriküler Septal Defekt
31. µgr	Mikrogram

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
2.4.1 Araşidonik Asit Metabolizması	21
2.4.2 Prostatiklinin Kimyasal Yapısı	21
2.4.3 İloprost' un Kimyasal Yapısı	23
3.1.1 Hastaların Yaş Dağılımları	29
3.1.2 Hastaların Kilo Dağılımları	29
3.1.3 Hastaların Vücut Kitle İndekslerinin (VKİ) Dağılımı	29
4.1 İloprost Alan ve Almayan Hastaların Dağılımı	35
4.2 İloprost Verilen ve Verilmeyen Hastaların VSD Tiplerinin Karşılaştırılması	35
4.3 İloprost Verilen ve Verilmeyen Hastalarda Majör Ek Anomalilerin Karşılaştırılması	35
4.4 İloprost Verilen ve Verilmeyen Hastaların Aldıkları Pozitif İnotrop Desteklerinin Karşılaştırması	40
4.5 İloprost Verilen ve Verilmeyen Hastalarda PH Kriz Varlığının Karşılaştırması	40
4.6 Tüm Hastalar, İloprost Verilen ve Verilmeyen Hastalar Arasında Eksitus Olan Hasta Sayılarının Karşılaştırması	42
4.7 İloprost Verilen ve Verilmeyen Hastalarda, Postoperatif İlk Ekokardiyografilerine Göre Pulmoner Hipertansiyon Derecelerinin Karşılaştırması	43
4.8 İntraoperatif İloprost Başlanan ve PH Kriz Sonrası İloprost Başlanan Hastaların Karşılaştırması	44
4.9 İntraoperatif İloprost Başlanan ve PH Kriz Sonrası İloprost Başlanan Hastaların VSD Tiplerinin Karşılaştırması	46
4.10 İntraoperatif İloprost Başlanan ve PH Kriz Sonrası İloprost Başlanan Hastaların Preoperatif Ek Anomalilerinin Karşılaştırması	46
4.11 İntraoperatif İloprost Başlanılan Hastalar ve PH Kriz Sonrası İloprost Başlanılan Hastaların Postoperatif Yoğun Bakım İzlemlerindeki Sistolik Pulmoner Arter Basınçları Karşılaştırması	49

4.12	İntraoperatif İloprost Başlanılan Hastalar ve PH Kriz Sonrası İloprost Başlanılan Hastaların Postoperatif Yoğun Bakım İzlemlerindeki Pozitif İnotropik Destek Karşılaştırması	51
4.13	İloprost Verilen Tüm, İntraoperatif İloprost Başlanılan ve PH Kriz Sonrası İloprost Başlanılan Hastalar İçerisinde Postoperatif Yoğun Bakım İzlemlerindeki PH Kriz Geçirme Oranlarının Karşılaştırması	51
4.14	İntraoperatif İloprost Başlanılan ve PH Kriz Sonrası İloprost Başlanılan Hastaların Eksitus Sayılarının Karşılaştırması	53
4.15	İntraoperatif İloprost Başlanılan ve PH Kriz Sonrası İloprost Başlanılan Hastaların Postoperatif İlk Ekokardiyografilerinde Saptanan Pulmoner Hipertansiyon Derecelerinin ve Sayılarının Karşılaştırması	54
4.16	Preoperatif Sistolik Pulmoner Arter Basıncına Göre İloprost Alan ve Almayan Hastalar Arasındaki Hasta Dağılımı	55
4.17	Kardiyopulmoner <i>Bypass</i> (KPBP) Çıkışı Ölçülen Sistolik Pulmoner Arter Basıncına Göre İntraoperatif İloprost Başlanılan ve PH Kriz Sonrası İloprost Başlanılan Hastalar Arasındaki Hasta Dağılımı	56
4.18	Postoperatif Pozitif İnotrop Desteğine Göre Hasta Dağılımı	57
4.19	Hasta Gruplarına Göre Pulmoner Hipertansif Kriz Geçirme Oranları	58
4.20	Eksitus Olan ve Olmayan Hastaların KPBP Çıkışı Sistolik Pulmoner Arter Basınçlarının Karşılaştırması	59
4.21	Pulmoner Hipertansif Kriz Geçiren ve Geçirmeyen Hastaların KPBP Çıkışı Sistolik Pulmoner Arter Basınçlarının Karşılaştırması	60
4.22	PH Kriz Geçiren Hastalar ile Geçirmeyen Hastaların Yoğun Bakım Takibinde Kaydedilen Postoperatif Maksimum Sistolik Pulmoner Arter Basınçlarının Karşılaştırması	61
4.23	İntraoperatif ve PH Kriz Sonrası İloprost Başlanılan Hastaların Postoperatif Yoğun Bakım Takiplerinde Kaydedilen Maksimum Sistolik Pulmoner Arter Basınç Ortalamalarının Karşılaştırması	62
4.24	İntraoperatif İloprost Alan Hastalar İle İloprost Almayan Hastaların Postoperatif Yoğun Bakım Takibinde Kaydedilen Maksimum Sistolik Pulmoner Arter Basınçlarının Karşılaştırması	63

4.25	İloprost Alan ve Almayan Hastaların Postoperatif Yoğun Bakım Takiplerinde Kaydedilen Minimum Sistemik Sistolik Arter Basınçlarının Karşılaştırması	64
4.26	PH Kriz Geçiren ve Geçirmeyen Hastaların Ekstübasyon Sürelerinin Karşılaştırması	65
4.27	PH Kriz Geçiren ve Geçirmeyen Hastaların Yoğun Bakım Sürelerinin Karşılaştırması	65
4.28	PH Kriz Geçiren ve Geçirmeyen Hastaların Hastanede Yatış Sürelerinin Karşılaştırması	66
4.29	İntraoperatif İloprost Başlanan Hastaların Sistolik Pulmoner Arter Basınçları, Sistolik Sistemik Arter Basınçları ve PH Kriz Sonrası İloprost Başlanan Hastaların Sistolik Pulmoner Arter Basınçları, Sistolik Sistemik Arter Basınçları ile İloprost Verilmeyen Hastaların Sistolik Pulmoner Arter Basınçları, Sistolik Sistemik Arter Basınçlarının Karşılaştırması	67
4.30	Postoperatif Yoğun Bakım İzleminde Maksimum Sistolik Pulmoner Arter Basınçları ve En Düşük Sistolik Sistemik Arteriyel Basınç Değerlerinin Karşılaştırması	68
4.31	İntraoperatif İloprost Başlanılan Hastalar ve İntraoperatif İloprost Başlanmayan Hastaların Postoperatif PH Kriz Açısından Karşılaştırılması	69

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
2.2.1 Pulmoner Hipertansiyon Sınıflaması	8
2.3.1 Ventriküler Septal Defektlerin Sınıflaması	15
4.1 Preoperatif Kardiyak Kateterizasyonda Elde Edilen Veriler	36
4.2 İloprost Verilen ve Verilmeyen Hastaların İntrooperatif olarak Ölçülen Değerlerinin Karşılaştırması	37
4.3 İloprost Verilen ve Verilmeyen Hastaların Yoğun Bakım Takiplerinde Saptanan Ortalama Değerlerin Karşılaştırması	38
4.4 İloprost Verilen ve Verilmeyen Hastaların Yoğun Bakım Takiplerinde Saptanan Ortalama Değerlerin Karşılaştırması	39
4.5 İloprost Verilen ve Verilmeyen Hastaların Yoğun Bakım Takiplerinde Saptanan Ortalama Değerlerin Karşılaştırması	41
4.6 İloprost Verilen ve Verilmeyen Hastaların Postoperatif İlk Ekokardiyografilerinde Saptanan Pulmoner Hipertansiyon Derecelerinin ve Sayılarının Karşılaştırması	42
4.7 İntrooperatif İloprost Başlanan ve PH Kriz Sonrası İloprost Başlanan Hastaların Karşılaştırması	45
4.8 İntrooperatif İloprost Başlanan ve PH Kriz Sonrası İloprost Başlanan Hastaların Karşılaştırması	47
4.9 İloprost Verilen, İntrooperatif İloprost Başlanan ve PH Kriz Sonrası İloprost Başlanan Hastaların İntrooperatif olarak Ölçülen Değerlerinin Karşılaştırması	48
4.10 İloprost Verilen, İntrooperatif İloprost Başlanan ve PH Kriz Sonrası İloprost Başlanan Hastaların Yoğun Bakım Takiplerinde Saptanan Ortalama Değerlerin Karşılaştırması	49
4.11 İloprost Verilen ve Verilmeyen Hastaların Yoğun Bakım Takiplerinde Saptanan Ortalama Değerlerin Karşılaştırması	50
4.12 İloprost Verilen ve Verilmeyen Hastaların Yoğun Bakım Takiplerinde Saptanan Ortalama Değerlerin Karşılaştırması	52
4.13 İloprost Verilen ve Verilmeyen Hastaların Postoperatif İlk Ekokardiyografilerinde Saptanan Pulmoner Hipertansiyon Derecelerinin ve Sayılarının Karşılaştırması	53
4.14 Preoperatif Sistolik Pulmoner Arter Basıncına Göre Gruplardaki Hasta Dağılımı	54

4.15	Kardiyopulmoner <i>Bypass</i> Çıkışı Ölçülen Sistolik Pulmoner Arter Basıncına Göre İntraoperatif İloprost Başlanan ve PH Kriz Sonrası İloprost Başlanan Hastalar Arasındaki Hasta Dağılımı	55
4.16	Postoperatif Pozitif İnotrop Desteğine Göre Gruplardaki Hasta Dağılımı	56
4.17	Hasta Gruplarına Göre Pulmoner Hipertansif Kriz Geçiren Hasta Sayıları	58
4.18	Eksitus Olan ve Olmayan Hastaların KPBP Çıkışı Sistolik Pulmoner Arter Basınç Ortalamalarının Karşılaştırması	59
4.19	Pulmoner Hipertansif Kriz Geçiren ve Geçirmeyen Hastaların KPBP Çıkışı Sistolik Pulmoner Arter Basınç Ortalamalarının Karşılaştırması	60
4.20	PH Kriz Geçiren Hastalar ile Geçirmeyen Hastaların Yoğun Bakım Takiplerinde Kaydedilen Postoperatif Maksimum Sistolik Pulmoner Arter Basınç Ortalamalarının Karşılaştırması	61
4.21	İntraoperatif ve PH Kriz Sonrası İloprost Başlanılan Hastaların Postoperatif Yoğun Bakım Takiplerinde Kaydedilen Maksimum Sistolik Pulmoner Arter Basınç Ortalamalarının Karşılaştırması	62
4.22	İntraoperatif İloprost Alan Hastalar İle İloprost Almayan Hastaların Postoperatif Yoğun Bakım Takiplerinde Kaydedilen Maksimum Sistolik Pulmoner Arter Basınç Ortalamalarının Karşılaştırması	63
4.23	İloprost Alan ve Almayan Hastaların Postoperatif Yoğun Bakım Takiplerinde Kaydedilen Minimum Sistemik Sistolik Arter Basınç Ortalamalarının Karşılaştırması	64
4.24	PH Kriz Geçiren ve Geçirmeyen Hastaların Ekstübasyon, Yoğun Bakımda Kalış ve Hastanede Kalış Süre Ortalamalarının Karşılaştırması	65
4.25	İntraoperatif İloprost Başlanılan Hastalar, PH Kriz Sonrası İloprost Verilen Hastalar ile İloprost Verilmeyen Hastaların Kardiyopulmoner <i>Bypass</i> Çıkışı Sistolik Pulmoner Arter Basınçları ve Sistolik Sistemik Arteriyel Basınç Değerlerinin Karşılaştırması	66
4.26	Postoperatif Yoğun Bakım İzleminde Maksimum Sistolik Pulmoner Arter Basınçları ve En Düşük Sistolik Sistemik Arteriyel Basınç Değerlerinin Karşılaştırması	68
4.27	İntraoperatif İloprost Başlanılan Hastalar ve İntraoperatif İloprost Başlanmayan Hastaların Postoperatif PH Kriz Açısından Karşılaştırılması	69

1. GİRİŞ

Oluşma nedeni ne olursa olsun, pulmoner hipertansiyon tedavi edilmediği takdirde hayatı tehdit eden bir hastalıktır. Pulmoner hipertansiyon oluşturan hastalıkların bir kısmının etkili tedavileri bulunurken bir kısmının tedavi seçenekleri ise hayat kalitesini arttırmaya yöneliktir. Soldan sağa akımlı doğumsal kalp hastalıkları nedeni ile ortaya çıkan pulmoner hipertansiyon, dolaşım sistemindeki patoloji uygun zamanda düzeltilebilirse tedavi edilebilen bir hastalıktır.

Soldan sağa akım pulmoner arter yatağında basınç ve volüm yükü yaratır. Bu nedenle pulmoner arterlerin histolojik yapısında değişiklikler oluşturur. Pulmoner arteriyel yatağın direnci artar ve vazokonstrüksiyona daha yatkın hale gelir. Dolaşım sistemindeki patolojinin düzeltilmesini takiben, pulmoner arterlerin değişmiş olan yapısı nedeni ile ortaya çıkan pulmoner vasküler yatak direncinin ve vazokonstrüksiyon yatkınlığının artışı sağ ventrikül fonksiyonlarını bozabilir. Bu sürecin sonunda ani sağ ventrikül yetmezliği gelişerek kanın sol ventriküle iletilmemesine neden olan pulmoner hipertansif kriz oluşabilir ve kardiyak arrest ile hasta hayatını kaybedebilir. Ayrıca, dolaşım sistemindeki patolojinin düzeltilmesini takiben pulmoner arteriyel yatak basıncının uzun dönem yüksek seyretmesi, zaman içerisinde, sağ ventrikül fonksiyonlarını bozabilir, kronik sağ kalp yetmezliği geliştirebilir.

Dolaşım sistemindeki patolojinin düzeltilmesinden sonra devam eden pulmoner arteriyel basınç yüksekliğinin tedavisinde çeşitli medikal tedaviler kullanılmaktadır. İloprost bir prostasiklin (Prostoglandin I₂) analogudur ve pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılmaktadır. Soldan sağa akımlı doğumsal kalp hastalıklarının tedavisinden sonra devam eden pulmoner hipertansiyon tedavisinde de kullanımına ilişkin makaleler literatürde bulunmaktadır.

Çalışmamızda, VSD nedeni ile pulmoner hipertansiyonu olan bir yaşının altındaki hastalarda, cerrahi tedavi sonrasında da devamlılık gösteren pulmoner hipertansiyonun tedavisinde iloprost kullanımının postoperatif hemodinamik parametrelere etkisini ve postoperatif pulmoner hipertansiyon nedeni ile iloprost kullanımının preoperatif bir prediktörü olup olmadığını inceledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 TARİHÇE

Doğumsal kalp hastalıklarının cerrahi tamiri, John Streider' in 1937 yılında patent duktus arteriozusu bağlaması ile başlamıştır. Ardından 1952 yılında Lewis – Taufic hipotermi tekniğini kullanarak atrial septal defekt tamirini gerçekleştirdiler. Kalp akciğer makinası kullanılarak yapılan ilk tamir ise 1953 yılında Gibbon tarafından yapılan atriyal septal defekt kapatılması operasyonudur (1).

Kardiyak cerrahinin erken dönemlerinde, doğumsal kalp hastalıklarının kalp akciğer makinası kullanılarak yapılan tamirleri, litrelerce *priming* volüm kullanılması, masif kan transfüzyonu gerektirmesi gibi daha büyük çocuklara kıyasla daha yüksek vasküler permeabilite ve doku ödemi eğilimi olan infantlar için birçok tehlike içermektedir. Cerrahların yenidoğan ya da infantın fragil dokularında tamir yapabilmek için gerekli enstrümanları ve yeterli bilgi birikimleri bulunmamaktaydı. Ayrıca yenidoğan ve infantlar için uygun anestezi ve yoğun bakım imkanları da bulunmamaktaydı. Bütün bu nedenlerle kardiyak cerrahinin erken dönemlerinde cerrahlar doğumsal kalp anomalilerinin erken yaşta tedavisi için palyatif yöntemler geliştirdiler. Palyatif operasyonlar ile erken yaşta primer tedavinin ertelenmesi ve hasta büyüdükten sonra yapılan düzeltici kalp cerrahisi 1950 ve 60' lar boyunca doğumsal kalp hastalıklarının cerrahi tedavisinde standart tedavi metodunu oluşturdu.

Brian Barret – Boyes 1972 yılında birçok konjenital kalp hastalığının infantlarda primer tamirini başarı ile yaptığını belirtti (2). Barret – Boyes ve Castenada kardiyopulmoner *bypass*' in infantlar üzerindeki tehlikeli etkilerini azaltacak çalışmalar yaptılar. Kirklin ve DuShane VSD' nin infantlarda tamir edilebileceğini gösterdiler (3). Barratt – Boyes ise infantlarda VSD' nin primer tamirinin iki basamaklı yaklaşımdan daha üstün olduğunu saptadı (4). Sonraki 10 – 15 yıl boyunca, erken dönemde primer tamirin standart tedavi olarak kabul edilmesi yönünde eğilim arttı. İtalya, Bergamo' da 1988 yılında yapılan ilk Pediatrik Kardiyak Cerrahi Dünya Kongresi' nde John Kirklin' in birçok doğumsal kalp anomalisinde erken dönemde primer tamirin iyi, hatta iki basamaklı operasyonlardan daha iyi olduğu yönündeki sunumu önemli bir kilometre taşı olarak tarihe geçti. Daha sonra ise

doğumsal kalp hastalıklarının erken dönemde tek basamaklı tam düzeltme operasyonu ile tedavisi yaygınlık kazanmaya başladı. Zamanla erken yaşta primer tamirin faydaları ortaya kondukça kalp cerrahları yenidoğan ve infantlarda düzeltici cerrahi yapmaya yöneldiler.

VSD ise ilk olarak Henry Roger tarafından 1879 yılında tariflenmiştir. VSD' nin cerrahi tedavisi ilk önceleri pulmoner artere band konarak yapılmaya çalışılmıştır. İlk tam düzeltme operasyonu 1954 yılında Lillehei ve Varco tarafından "*Cross Circulation*" tekniği kullanılarak yapılmıştır (5). Daha sonra kardiyopulmoner *bypass* kullanılarak VSD tamiri başarı ile yapılmaya başlanmıştır. Zaman içerisinde pulmoner vasküler direncin VSD cerrahisinin başarısını etkileyen en önemli faktör olduğu anlaşılmış ve 1958 yılında Heath ve Edwards pulmoner vasküler yataktaki değişiklikleri tanımlamışlardır (6).

Victor Eisenmenger 1897 yılında, 32 yaşında siyanoz ve egzersiz intoleransı olan, hemoptizi atağı sonrası hayatını kaybeden bir erkek hastayı yayınladı. Otopside geniş bir membranöz VSD tanımlandı. Bing ve arkadaşları 1947 yılında sistemik seviyede pulmoner arter basıncı olan beş hastayı yayınladılar ve sonrasında "Eisenmenger Kompleksi" geniş bir VSD ile birlikte sistemik seviyede pulmoner arter basıncı ile interventriküler şantın ters dönmesi olarak tanımlandı. Paul Wood doğumsal kardiyak ve büyük arter patolojilerinin birçoğunda pulmoner arter basıncının, pulmoner vasküler direnç ile birlikte artış gösterdiğini saptadıktan sonra "Eisenmenger Sendromu" pulmoner arteriyel kan basıncının pulmoner vasküler direncin artışına bağlı olarak sistemik arteriyel basınca kadar yükselmesi ve herhangi bir sistemik – pulmoner ilişkide akımın ters dönmesi yada iki yönlü olması olarak tanımlandı (7).

Ventriküler septal defekt pulmoner hipertansiyon oluşturan nedenlerden bir tanesidir. Pulmoner hipertansiyon soldan sağa akımlı doğumsal kalp hastalıkları dışında birçok nedenle oluşabilmektedir. Pulmoner hipertansiyon ile ilgili tarihsel gelişimi özetlemek gerekirse, bugünkü tanıma göre idiyopatik pulmoner hipertansiyon ile ilgili ilk yayın 1865 yılında Leipzig' li bir patolog olan Julias Klob tarafından yapılmıştır, Klob bir hastanın otopsi raporunu yayınlamış ve saptadığı hastalığa "Endarteriitis Pulmonalis Deformans" demiştir. Pulmoner hipertansiyon vaka sunumu olarak 1891 yılında Ernst von Romberg tarafından yayınlanmış ve hastalık, akciğer arterlerinin sklerozu olarak tanımlanmıştır (8). Arrillega 1913 yılında sifilitik endarteritin pulmoner hipertansiyon nedeni olabileceğini

önermiştir (8). Daha sonra 1930' lara kadar yayınlanan vakaların hiçbirinde pulmoner hipertansiyon tanımı üzerinde bir fikir birliği yoktur.

Pulmoner hipertansiyonun patofizyogenezinin anlaşılmasında en önemli kilometre taşı ise Werner Frosmann' ın 1929 yılında kendi üzerinde deneyerek başlattığı sağ kalp kateterizasyonudur. Sağ kalp kateterizasyonu ancak 1950' lerde yaygın kullanıma girebilmiştir. Sağ kalp kateterizasyonunun kullanıma girmesi ile birlikte pulmoner arteriyel hipertansiyon alanındaki çalışmalar hızlanmıştır.

Dünya Sağlık Örgütü' nün 1973 yılında yaptığı, Primer Pulmoner Hipertansiyon Üzerine Uluslararası Konferans' da pulmoner hipertansiyonun ilk sınıflaması yapılmıştır. Bu sınıflamada pulmoner hipertansiyon sadece primer ve sekonder olarak sınıflandırılmıştır. Yirmibeş yıl sonra, 1988 yılında, Fransa Eivian' da yapılan ikinci "Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Üzerine Dünya Sempozyumu" sonucunda "Evian Sınıflaması" ortaya çıkmıştır. Bu sınıflamada patolojik, klinik özellikleri ile benzer tedavi metodlarına göre 5 major kategori belirlenmiştir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) üzerine 3. Dünya Sempozyumu Evian konferansından 5 yıl sonra, 1993 yılında, İtalya' nın Venedik şehrinde yapılmıştır. Bu sempozyumda PAH sınıflamasında yapılan en önemli değişiklikler, ilk olarak 1951 yılında Dresdale' in kullandığı, primer pulmoner hipertansiyon tanımlamasının kaldırılması ve yeni alt kategorilerin getirilmesidir. Kaliforniya Dana Point' te pulmoner hipertansiyon üzerine 4. ve en son "Dünya Sempozyumu" 2008 yılında yapılmıştır. Daha önce yapılan Eivian ve Venedik sempozyumları sonucunda ortaya çıkan PAH sınıflaması son 5 yılda gerçekleştirilen çalışmalar ve ulaşılan sonuçlar nedeni ile bu son sempozyumda tekrar değiştirilmiş ve genişletilmiştir. Halen tüm dünyada kullanılan PAH sınıflaması 2008 Dana Point' te oluşturulan sınıflamadır.

Pulmoner hipertansiyon tedavisinde öncelikle hipertansiyona sebep olan patolojinin ortadan kaldırılması amaçlanmıştır. Ancak pulmoner hipertansiyon oluşturan nedenlerin birçoğu tedavi edilememektedir, bu nedenle tedaviye, nedeni ortadan kaldırmayan ancak mevcut patolojinin ilerlemesini engelleyecek ve semptomatik iyileşme sağlayacak medikal ajanlar eklenmiştir. Pulmoner hipertansiyonun birçok alt çeşidinde tarihsel olarak kullanılan medikal tedaviler; Hipoksi nedeni ile hematokritin % 65 – 70' in üzerine çıkması halinde hem hiperviskoziteyi hem de trombotik riskleri azaltmak için flebotomi yapılması; Oral warfarin ile İNR 1.5 – 2.5 olacak şekilde antikoagülasyon; Yükselmiş

juguler venöz basınç, alt ekstremite ödemi ve abdominal distansiyon ile kendini gösteren sağ ventrikül volüm yüklenmesinin tedavisinde diüretikler; Hipokseminin güçlü bir pulmoner vazokonstrüktör olması sebebi ile oksijen saturasyonunu % 90' ın üzerinde tutacak şekilde ek oksijen destek tedavisi; Sağ kalp yetmezliğinin ve ortaya çıkabilecek atriyal aritmilerin tedavisinde digoxin kullanımı; Oluşan bakteriyel infeksiyonlara karşı erken antibiyotik tedavisi ve kadın hastalar için gebeliğin sağ ventrikül üzerine getireceği tehlikelerden kaçınmak amacı ile kontrasepsiyon olarak sayılabilir (9).

Daha sonra, 1992 yılında tedavi seçenekleri arasına kalsiyum kanal blokerleri eklenmiştir (10). Uzun etkili nifedipin, diltiazem ve amlodipin en çok kullanılan kalsiyum kanal blokerleridir (11). Ancak kalsiyum kanal blokerleri ile yanıt alınabilen hasta popülasyonu sınırlıdır. Bu sınırlı popülasyonun da uzun dönemli tedavisinde sadece kalsiyum kanal blokerleri ile alınan yanıtlar yeterli değildir ve genellikle medikasyonun değiştirilmesine yada kombinasyon tedavilerine ihtiyaç duyarlar (11). Zaman içerisinde pulmoner arteriyel hipertansiyonun patogenezinin aydınlatılmaya başlanması ile bu temel medikal tedavilere daha spesifik etkili ajanlar eklenmiştir. Bunlar Prostanoidler: Epoprostenol, Treprostinil ve İloprost; Endotelin reseptör antagonistleri: Bosentan, Sitaxentan ve Ambrisentan; Fosfodiesteraz inhibitörleri: Sildenafil ve Tadalafil olarak sayılabilir.

Pulmoner hipertansiyonun potofizyolojisinin anlaşılmaya başlanmasından sonra prostanoid grubu kimyasalların pulmoner hipertansiyon üzerinde etkileri araştırılmaya başlanmıştır. Prostanoidler eikozanoidler ailesinin bir alt grubudur. Eikozanoidlerin tarihi 1913 yılına kadar geri gider, 1913 yılında Battezz ve Bullett taze insan prostatından elde ettikleri bir maddenin hipotonik etkisini yayınladılar (8). Ancak bilimsel dikkati üzerlerine çekmeleri 1930' lu yılları bulur. Eikozanoidlerin gerçek keşfi ise 1930' lu yılların başlarında birbirlerinden ayrı olarak Goldblatt ve Euler' in semen içerisinde lipid özelliği gösteren bir maddenin sadece hipotansiyon yaratmakla kalmayıp düz kas hücrelerine de etkili olduğunu bulmaları olarak sayılabilir (8). Bu maddelerin sadece prostatta sentezlendiği düşünülmüş ve bunlara prostaglandin adı verilmiştir, zamanla diğer dokularda da sentezlendiği ortaya çıkmıştır.

Vane, 1976 yılında trombositlerin agregasyonunu inhibe eden bir maddenin varlığını yayınladı, bu yeni maddeye ilk başta "Prostaglandin X" denildi, ancak temel yapısının aydınlatılması ile – içerdiği bisiklooktan halkasının varlığı bu adlandırmada en etkili rolü

üstlenmiştir – prostaglandin yerine “Prostasiklin” terimi kullanılmaya başlandı (8). Corey 1980 yılında yayınladığı makalesinde; Prostaglandinler, prostasiklinler, tromboksanlar ve lökotrienlerin hepsinin üretilme sürecinde, araşidonik asidi yapılarının temeli olarak kullanmaları nedeni ile; Esansiyel C₂₀ yağ asitleri kullanılarak üretilenlerin hepsine “Eikazonoidler” adı verilmesini önerdi (12). Prostaglandinler, prostasiklinler ve tromboksanlar, prostanik asit moleküler yapılarındaki benzerlikler nedeni ile “Prostanoid” adı altında biraraya toplandılar (8).

Prostasiklinlerin pulmoner hipertansiyonda semptomları geriletip, egzersiz kapasitesini arttırabileceği ve hemodinamik stabilite sağlayabileceğini öne süren ilk çalışmalar 1990’ lı yıllarda yapılmıştır (13, 14). Bundan sonra ise yeni keşfedilen diğer prostasiklin analogları ile yapılan bir çok çalışmada prostanoidlerin pulmoner hipertansiyonda etkili bir şekilde kullanılabilirliği saptanmıştır. İlk zamanlarda sadece intravenöz yolla uygulanan prostasiklinler günümüzde intravenöz, subkutan, inhale ya da oral yolla kullanılabilir.

2.2 PULMONER HİPERTANSİYON

Pulmoner arteriyel hipertansiyonun tanımlanmasında farklı yazarlar farklı tanımlama kriterleri kullanmaktadır. Bazı yazarlar pulmoner arteriyel hipertansiyonu ortalama pulmoner arter basıncının istirahat halinde iken 25 mmHg’ nin üzerinde olması; Pulmoner kapiller *wedge* basıncının, sol atriyal basıncın, ya da sol ventrikül diyastol sonu basıncının 15 mmHg’ den küçük veya eşit olması; Ve pulmoner vasküler rezistansın 3 Wood ünitesinin üzerinde olması olarak tanımlarken (11), bazı yazarlar ise pulmoner arter basıncının sistemik sistolik arteriyel basıncın % 50’ sinden daha yüksek olmasını pulmoner hipertansiyon tanımı için kullanmaktadırlar (5, 15).

Klinik pulmoner arteriyel hipertansiyonu hangi nedenle oluşmuş olursa olsun, temelinde pulmoner vasküler yatakta organik ve moleküler düzeyde anormallikler bulunur. Küçük pulmoner arterlerdeki karakteristik anormallikler; İntimal, medial, ve adventisiyal proliferasyondan, proliferatif olmuş olan endotelial hücreleri ile az miktarda miyofibroblastlardan oluşan pleksiform lezyonlar ve nekrotizan arterit arasında değişir, bu değişiklikler ise pulmoner arteriyel hipertansiyonun mitojenik uyarım ile ortaya çıkan vazoproliferatif bir hastalık olduğuna işaret etmektedir (16).

Pulmoner arteriyel vazokonstrüksiyon, pulmoner vasküler proliferasyon ve pulmoner damarların *remodelling*' i ile in situ trombozun hepsi pulmoner arteriyel hipertansiyonda pulmoner vasküler direncin artmasıyla ilişkili gibi gözükmetedir. Pulmoner vazokonstrüksiyonun, pulmoner vasküler düz kas hücrelerinde kalsiyum kanallarının anormal ekspresyonu nedeni ile ortaya çıktığı düşünölmektedir. Anormal olarak artmış pulmoner vazokonstrüksiyon hücre proliferasyonunu, koagölasyon faktörlerini, büyüme faktörlerini, ve vazoaaktif mediatörleri değıştirir. Bu vazoaaktif mediatörlerde meydana gelen değışiklik pulmoner vazokonstrüksiyonun daha da artmasına ve pulmoner vasküler *remodelling*' e yol açar. Pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan hastalarda prostasiklin ve nitrik oksit sentazın azaldığı, buna karşın tromboksan A2 ve endotelin-1' in arttığı gösterilmiştir (17).

Erişkin yaş pulmoner hipertansif hastalar genellikle göğüs ağrısı, senkop, alt ekstremitte ödemi gibi sağ ventrikül disfonksiyonu bulguları ile saptanırlar. Her yaşta hastalık gelişebilirse de genellikle 36 ile 50 yaş arası tanı konur, kadınlar erkeklere göre daha fazla etkilenirler (18 – 20). Pulmoner arteriyel hipertansiyon tanısının konması için anamnez, fizik muayene, postero – anterior (PA) akciğer grafisi, elektrokardiyogram ile solunum fonksiyon testleri, bağ dokusu hastalıkları için serolojik testler, ekokardiyografi ve sağ kalp kateterizasyonu ile kronik tromboembolik hastalık için yapılması gereken testlerin birlikte değerlendirilmesi gerekir. Ekokardiyografi genellikle pulmoner hipertansiyondan şüphelenilmesini sağlayan ilk testtir (16). Pulmoner arteriyel hipertansiyondan şüphelenildikten sonra, pulmoner hipertansiyonun varlığının ve ciddiyetinin kesinleştirilmesi, sol kalp hastalığı ya da sol – sağ şant varlığının araştırılması için sağ kalp kateterizasyonu yapılması gereklidir (16). Tanı konduktan sonra takip ya da tedavi programına alınan hastaların takibinde en sık kullanılan test ise ekokardiyografidir (16).

Pulmoner hipertansiyon kompleks ve multidisipliner bir hastalıktır. Birçok organın fonksiyon bozuklukları ya da doğumsal anomalileri nedeni ile oluşabileceği gibi dış etmenlere ya da infeksiyonlara bağlı da oluşabilir. Nedeni ne olursa olsun, zamanla sağ ventrikül yetmezliği ile hayatı tehdit eder hale gelir. Pulmoner hipertansiyon sonuçta ortaya çıkardığı yaygın fonksiyon bozukluğu nedeni ile mutlaka tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır.

2.2.1 Pulmoner Hipertansiyon Sınıflaması

Pulmoner hipertansiyonun sınıflandırılması için 1973 yılından bu yana düzenli olarak Dünya Sağlık Örgütü' nün düzenlediği toplantılar yapılmaktadır. İlk toplantıda sadece primer pulmoner hipertansiyon ve sekonder pulmoner hipertansiyon olarak ayrılan tanımlama, 2008 yılında Dana Point' te (Kaliforniya, ABD) yapılan son toplantıda 5 ana başlık ve 29 alt başlıkta sınıflandırılmıştır (Tablo 2.2.1) (21).

Tablo 2.2.1 Pulmoner hipertansiyon sınıflaması (Dana Point, 2008)

Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine SP, Gladwin MT, Jing ZC, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N, Souza R. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension JACC Vol. 54, No. 1, Suppl S, 2009

1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)

1.1. İdiyopatik PAH

1.2. Kalıtsal

1.2.1. BMPR2

1.2.2. ALK1, endoglin (Kalıtsal hemorajik telenjektazi ile birlikte yada değil)

1.2.3. Bilinmeyen

1.3. İlaç – ve toksin – tetikli

1.4. İlişki kurulan durumlarla birlikte

1.4.1. Bağ dokusu hastalıkları

1.4.2. HIV enfeksiyonu

1.4.3. Portal hipertansiyon

1.4.4. Konjenital kalp hastalıkları

1.4.5. Şistozomiyazis

1.4.6. Kronik hemolitik anemi

1.5. Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu

1` Pulmoner veno-okluziv hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiomatozis

2. Sol kalp hastalığı nedeniyle pulmoner hipertansiyon

2.1. Sistolik disfonksiyon

2.2. Diyastolik disfonksiyon

2.3. Valvüler hastalık

3. Akciğer hastalıkları ve/veya hipoksi nedeniyle pulmoner hipertansiyon

3.1. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

3.2. İntersitisyel akciğer hastalığı

3.3. Mikst restriktif ve obstrüktif paterne sahip diğer pulmoner hastalıklar

3.4. Uyku ile ilişkili – bozulmuş nefes

3.5. Alveoler hipoventilasyon hastalıkları

3.6. Yüksek rakıma kronik maruziyet

3.7. Gelişimsel anomaliler

4. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon

5. Tam olarak tanımlanamamış multifaktöriyel pulmoner hipertansiyon

5.1. Hematolojik bozukluklar: Miyeloproliferatif bozukluklar, splenektomi

5.2. Sistemik bozukluklar: Sarkoidoz, pulmoner Langerhans hücresi, histiyositozis: Lenfanjiioleiomiyomatozis, nörofibromatozis, vaskulit

5.3. Metabolik bozukluklar: Glikojen depo bozuklukları, Gaucher hastalığı, tiroid bozuklukları

5.4. Diğerleri: Tümoral obstrüksiyon, fibröz mediastinit, kronik böbrek yetmezliği – diyaliz programında

2.2.2 Doğumsal Kalp Hastalıkları ve Pulmoner Hipertansiyon

Doğumsal kalp hastalıklarının insidansı 1000 canlı doğumda 8' dir (22). Doğumsal kalp hastalıklarının birçok tipi pulmoner hipertansiyon oluşturabilir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon, konjenital kalp hastalıkları ile ilgilenen birçok pediatrist ve kalp cerrahı tarafından, pulmoner arter basıncının sistemik arteriyel kan basıncının % 50' sinden daha yüksek olması olarak tanımlanır, sağ ventrikül çıkım yolu darlığı olmadıkça sağ ventrikül basıncı da pulmoner hipertansiyonu göstermek için kullanılabilir (5, 15).

Pulmoner arteriyel yatağa sistemik yataktan kan akımı olan hastalarda, bağlantının büyüklüğü ve tipi ile akımın çokluğu pulmoner hipertansiyon gelişimi için risk faktörleridir. Doğumsal kalp hastalığı nedeni ile pulmoner yatakta artmış kan akımı ve/veya artmış pulmoner arter basıncı nedeni ile pulmoner arter endoteli üzerine uygulanan duvar geriliminin artması pulmoner vasküler hastalık (PVH) gelişimindeki temel faktördür. Damar duvarında ortaya çıkan laminer ve sirkumferensiyel gerilim elektron mikroskopisi

ile gösterilebilen endotel hasarı yaratır, bu hasar endotel tarafından üretilen tromboksan ve prostasiklin gibi vazoaaktif mediatörlerin dengesinin bozulmasına yol açarak pulmoner vasküler tonusu arttırır ve pulmoner hipertansiyon oluşumuna yol açar (23). Düzeltici cerrahi yapıldıktan sonra endotel tarafından üretilen bu maddelerin dengelendiği gösterilmiştir (24). Doğumsal kalp hastalığı ile doğan bebekler içerisinde cerrahi olarak düzeltilmeyenlerin %30' u pulmoner vasküler hastalık geliştirirler (22). Sistemik yataktan pulmoner yatağa kan akımının triküspit kapağın öncesinde ya da sonrasında olması arasında fark var gibi gözükmetedir. Triküspit kapağın öncesindeki lezyonlar tarafından oluşturulan pulmoner kan akımının artışı sonucu ortaya çıkan laminer duvar gerilimi artışı ile, triküspit kapak sonrasındaki lezyonlar nedeni ile oluşan hem volüm hem de basınç artışı sonucu ortaya çıkan laminer ve sirkumferensiyal duvar gerilimi artışı aynı sonucu doğurmuyor olabilir. Küçük ve orta ölçekli VSD' si olan hastaların sadece % 3' ü PVH geliştirirken, tamir edilmemiş trunkus arteriozuslu hastaların neredeyse tamamında PVH gelişir, geniş VSD' si olanların % 50' si, atriyal septal defekti olan hastaların % 10' u PVH geliştirir (11). Bunun yanında aynı doğumsal kalp hastalığına sahip bebeklerin bir kısmı hayatlarının ilk yılında pulmoner vasküler hastalık geliştirirken, bir kısmı ise uzun yıllar yükselmiş pulmoner vasküler direnç ile kalabilmektedir (11). Soldan sağa şantları büyük olan hastalarda lezyonların, infant dönemde, cerrahi olarak düzeltilmeleri postoperatif dönemde pulmoner vasküler hastalık geliştirmeyeceklerini garanti etmez (11). Gözlemlenen bu farklılığa genetik mutasyonların yol açabileceği olasılığı öne sürülmektedir (25).

Doğumsal kalp hastalıklarının düzeltilmesinde kardiyopulmoner *bypass* kullanılması dolaşımda vazokonstrüktif maddelerin açığa çıkmasına yol açar. Endotelinler en önemli vazokonstrüktör maddelerden biridir ve doğumsal kalp hastalığı nedeni ile opere edilen pulmoner hipertansif hastalarda kardiyopulmoner *bypass* sonrası dolaşımdaki miktarlarının yükseldiği gösterilmiştir (26). Preoperatif pulmoner hipertansiyonu olan bu hastaların pulmoner arter endotel fonksiyonları operasyon öncesinde de bozuk olduğu halde, açık kalp cerrahisi sonrası ortaya çıkan vazokonstrüktör maddeler nedeni ile vazokonstrüktör ve vazodilatör mediatörler arasındaki oranın vazokonstrüktörler lehine artması sonucu pulmoner arteriyoler ve kapiller yatak endotelinin disfonksiyonu artmaktadır (27). Pulmoner arteriol ve kapiller yatağın, disfonksiyone endotel nedeni ile artmış olan vazokonstrüktör maddeler sebebi ile, vasküler direncinin artması pulmoner arter basıncını arttırmanın yanında sağ ventrikül ön yükünü de arttırır. Postoperatif erken dönemde

intrakardiyak tamir yapılabilmesi için gerekli olan kardiyoplejik arrest nedeni ile iskemik kalmış, kardiyopulmoner *bypass*' in negatif etkileriyle karşılaşan ve bazen de tamirin yapılabilmesi için ventrikülotomi yapılmış olan sağ ventrikülün önündeki direncin ani olarak artması akut sağ ventrikül yetmezliğine yol açar ve yüksek mortalite ile ilişkili pulmoner hipertansif kriz meydana gelir (28, 29).

Doğumsal kalp hastalığı açık kalp cerrahisi ile düzeltilen hastalar içerisinde postoperatif pulmoner hipertansiyonu olan bebeklerin sayısı son yıllarda azalmakta olsa bile (30), hasta bazında düşünüldüğünde postoperatif pulmoner hipertansiyon sadece kronik sağ ventrikül yetmezliği ile akut ve kronik akciğer problemleri ortaya çıkarmakla kalmaz, postoperatif pulmoner hipertansif kriz de çözülmesi gereken önemli bir sorundur. Bu da postoperatif hem erken hem de uzun dönemde pulmoner hipertansiyonun ve hipertansiyon kontrolünün önemini arttırır.

2.2.3 Ventriküler Septal Defekt ve Pulmoner Hipertansiyon

Hastaların önemli bir bölümünde, ventriküler septal defekte ek lezyonlar vardır. Ek lezyonlardan kasıt, birçok doğumsal kalp hastalığının bir komponenti olan ventriküler septal defekt olmayıp, VSD' nin majör anomali olduğu hastalarda, eşlik eden diğer patalojilerdir. En sık rastlanan ek anomaliler, patent duktus arteriosus ve atrial septal defektir. Yaklaşık % 5 hastada aorta koarktasyonu vardır. Bu kombinasyon, özellikle infant dönemde kalp yetmezliği ile başvuran hastalarda ön plana çıkmakta olup, cerrahi tedavideki stratejiden, daha sonra bahsedilecektir. VSD' ye eşlik eden aort kapak yetmezliği, gerek doğumsal kökenli, gerekse VSD' nin subaortik olduğu hastalarda, ikincil olarak da gelişen bir patoloji olup, tedavi stratejisini önemli ölçüde etkiler. Hastaların % 2' sinde aort stenozu olup, özellikle subvalvüler darlık, VSD' nin inferior kenarında fibromusküler *ridge* tarzında görülür ve preoperatif dönemdeki varlığı, özellikle ekokardiografik olarak araştırılmalıdır (31). Soldan sağa akımın fazla olduğu büyük VSD' li hastalarda, artan pulmoner vasküler direnç ve sonunda pulmoner damar yatağında gelişen vasküler patoloji, bu hastalığın doğal seyri içerisinde yaşamı kısıtlayan en önemli faktördür. Pulmoner kan akımını kontrol eden faktörler, defektin büyüklüğü ve pulmoner vasküler yatağın direncidir. VSD' nin kısıtlayıcı rol oynamadığı hastalarda pulmoner direnç tek regülatördür. Normal insanlarda, doğumdan sonra yüksek olan pulmoner vasküler direnç 1 – 2 hafta içerisinde normal değerlerine düşmektedir (32). VSD' li

hastalarda bu düşme gecikme gösterebilir, bu gecikmede, postnatal dönemde akciğer gelişiminde sınırlılık, intraasiner damarlarda sayısal azlık gibi strüktürel faktörler ile intraasiner damarlarda musküler hipertrofi rol oynamaktadır (33).

Pulmoner direncin zamanla düşmesi, pulmoner kan akımında, sistemik kan akımının bir kaç misli düzeyinde artışlara neden olmaktadır. Zamanla bu artış, yeniden pulmoner direncin artmasına ve sekonder değişikliklerin oluşmasına yol açmaktadır. Heath ve Edwards, pulmoner vasküler yatakta oluşan patolojik değişimi, altı evrede tarif ederek, pulmoner vasküler hastalığın gelişimini ve pulmoner dirençle olan korelasyonunu göstermişlerdir (6). Birinci evrede medial hipertrofi, ikinci evrede intimal proliferasyonun eklenmesi, üçüncü evrede intimal fibrozis ve vasküler dilatasyonun görülmeye başlaması, dördüncü evrede jeneralize vasküler dilatasyon ve vasküler oklüzyonun görülmesi, beşinci ve altıncı evrelerde, nekrozitan arterite doğru gidiş söz konusudur (6).

Cerrahi olarak düzeltilmeyen pulmoner hipertansif ventriküler septal defekt hastalarında zamanla pulmoner arter basıncı sistemik basınca kadar yükselebilir. Bu durumda soldan sağa olan akım çift yönlü hale gelebilir ya da pulmoner arteriyel damar direncinin daha da artması halinde akım sağdan sola hale gelebilir. Bu tablo “Eisenmenger Sendromu” olarak adlandırılır. Eisenmenger sendromunun tanımlaması ise pulmoner arter basıncının, pulmoner vasküler direncin 800 dyn/s/cm’ nin üzerine çıkması sonucu, sistemik arteriyel basıncı geçmesi ve akımın iki yönlü hale gelmesidir (34). Eisenmenger sendromu geri dönüşümsüz pulmoner hipertansiyonu ifade eder ve kardiyak defektin düzeltilmesini olanaksız hale getirir. Eisenmenger sendromuna sahip doğumsal kalp hastalıklı çocukların % 46’ sı tanı aldıktan sonraki 20 yıl içerisinde hayatlarını kaybetmektedirler (35).

Pulmoner hipertansiyonu olan VSD’ li bebeklerin incelenmesinde, fizik muayenede gelişme geriliği bulunması, efor dispnesi varlığı, PA akciğer grafisinde kardiyomegali ve pulmoner vaskülarite de artış, EKG’ de sağ ventrikül hipertrofinin bulunması, ekokardiyografide ise pulmoner arter basıncının, sağ ventrikül çıkım yolu darlığı olmadığı hallerde, tanımlanması sağlayan triküspit yetmezliğinin derecesi ile intrakardiyak şantın varlığına dikkat edilmelidir. Pulmoner arter basıncının, pulmoner vasküler direncin ölçülmesi için kardiyak kateterizasyon yapılması şarttır.

Preoperatif pulmoner vasküler direncin inoperabilite sınırında yüksek olarak bulunması durumunda ise pulmoner arteriyel vazodilatörler ile pulmoner vasküler direncin reversibilite testleri yapılması gereklidir. Nitrik oksit ve prostasiklinler bu amaç için kullanılmaktadırlar (15). Reversibilite testi sonrasında pulmoner arter vasküler direnci operabilite sınırının altına düşerse hastanın cerrahi düzeltme sonrası pulmoner hipertansiyonunun ortadan kalkma olasılığı vardır.

2.2.4 Postoperatif Pulmoner Hipertansiyon

Preoperatif pulmoner hipertansiyonu hafif, kalp yetmezliği kontrol altında olan ve ilave anomalisi olmayan hastaların postoperatif dönemleri oldukça sakin seyreder, buna karşılık yüksek pulmoner basınç ve vasküler direnç, önemli kalp yetmezliği ve bunlara bağlı pulmoner komplikasyonlar ve gelişme geriliği gösteren bir yaş altındaki hastalarda postoperatif dönem, tedavinin çok önemli bir evresini teşkil eder. Bu hastalarda sağ ventriküle ameliyat esnasında mutlaka kateter yerleştirilerek postoperatif dönemde pulmoner arter basıncının monitörize edilmesi gerekir.

Persistan pulmoner hipertansiyon ve/veya pulmoner hipertansif kriz, postoperatif dönemde akut kalp yetmezliği ve ölüme neden olan en önemli komplikasyonlardır. Persistan pulmoner hipertansiyon postoperatif dönemde pulmoner arter basıncının sistemik arteriyel basıncın % 50' sinin üzerinde olması olarak kabul edilir (5) ve kronik dönemde sağ ventrikül yetmezliği geliştirebileceği için tedavi edilmelidir. Pulmoner hipertansif kriz, pulmoner vasküler direncin ani olarak artması sonucu pulmoner arter basıncının akut olarak yükselmesi, sağ ventrikülün pulmoner arteriyel yataktan kanı sol atriya gönderemeyerek sol ventrikül diyastol sonu hacminin azalmasına bağlı olarak sistemik kan basıncının düşmesi ve sistemik venöz kanın alveollere ulaşamaması nedeniyle oksijen saturasyon düşüklüğü ile seyreden malign bir klinik tablodur. Ventilasyonda olacak aksaklık, uyumsuzluk, bronşlara aspirasyon ve emosyonel değişiklikler, krizi tetikleyen nedenlerdir. Bu yönüyle, krize aday hastalarda, pulmoner basınç eğrisi yakından gözlenerek, hastaların sedatize halde, ventilatöre bağlı olarak tutulmaları gereklidir.

VSD kapatılan her hastada pulmoner hipertansif kriz beklenmelidir. Pulmoner hipertansif krizlerin tedavisinde sedasyon, yüksek fraksiyone oksijen ile ventilasyon, paralizi, diüretik kullanımı ve yeterli miktarda pozitif inotropik destek verilmesi, ventilasyon basıncının

düşük tutulması, gerekirse yüksek frekanslı ventilasyon, kan gazlarında Ph' nın normalin en yüksek seviyesinde tutulması ve parsiyel karbondioksit basıncının 3 – 3.5 kPa civarında tutulması gibi konvansiyonel tedaviler yanında birçok medikal tedavi geliştirilmiştir (15). İn hale nitrik oksit (NO) kullanımı pulmoner hipertansiyonun acil olarak düşürülmesi gereken durumlarda en etkili yöntemlerden biridir. Ancak yapılan bazı çalışmalarda NO kullanımının uzun dönem sonuçlara etkinliği üzerinde şüpheler bulunmaktadır (36). İn hale NO kullanılabilmesi için, yüksek maliyetli, özel bir sisteme ihtiyaç vardır, bu yüzden her merkezde kullanımı uygun olmayabilir. Bütün bu nedenlerle NO yerine kullanılabilcek medikal tedaviler araştırılmıştır.

NO yerine kullanılabilcek tedaviler intravenöz ve inhale yolla uygulanan eproprostanol, teroprostinil yada iloprost gibi prostanoidler; Bosentan, sitaxentan, ambrisentan gibi endotelin reseptör antagonistleri yada; Sildenafil, tadalafil gibi fosfodiesteraz inhibitörleri ile; İn odilatörler olarak adlandırılan enoximone, milrinon yada β reseptörler üzerinden etki eden dobutamin sayılabilir (11, 15).

2.3 VENTRİKÜLER SEPTAL DEFEKT

Hoffman, Soto, Merrich ve arkadaşlarına göre ilk kez 1879 yılında Henry Roger tarafından tanımlanan defektin klinik özellikleri, 1932' de Abbott, 1947' de Taussig tarafından etraflı olarak incelenmiştir. Cerrahi olarak ilk kez 1954 yılında Lillehei ve Varco tarafından “*cross circulation*” kullanılarak intrakardiyak tamir yapılmıştır. Bu tarihten sonra gerek cerrahi teknik, gerekse hastalığın kliniği konusunda önemli gelişmeler gerçekleştirilmiştir (37 – 39).

Ventriküler septal defekt, interventriküler septumda, her iki ventrikül arasında ilişkiye neden olan bir ya da birden fazla deliğin varlığı olarak tarif edilir. İzole olabileceği gibi diğer bir çok doğumsal kalp hastalığına da eşlik edebilir. En sık görülen doğumsal kalp hastalığıdır. Görülme sıklığı, otopsi serilerinde daha fazla bulunmakla beraber, gerek yaşla kapanabilme potansiyeli, gerekse asemptomatik olan hastalarda fark edilememesi, gerçek sıklığının saptanmasında zorluk oluşturmaktadır. Her canlı 1000 doğumda 1,5 - 2,5 oranında görüldüğü kabul edilmektedir Anomaliye, kızlarda erkeklere göre biraz daha fazla rastlanılmaktadır (37).

2.3.1 Morfoloji Ve Sınıflama

Ventriküler septal defektler, anatomik yerleşim yönünden farklılıklar gösterir. Bugüne kadar değişik özellikleri dikkate alınarak birçok sınıflama yapılmıştır. Yapılan sınıflamada; Defektin septumdaki yerinin belirlenmesi, defektin kenarlarını oluşturan dokuların ve defektin iletim sistemi ile ilişkisinin tarif edilebiliyor olması önem taşımaktadır. Ayrıca, cerrahi yaklaşımın teknik bakımdan planlanabilmesine olanak sağlamalıdır. Soto ve arkadaşları tarafından geliştirilen sınıflama sistemi (38), Merrick ve arkadaşları tarafından yapılan ve günümüzde en çok kullanılan sınıflamaya temel teşkil etmiştir (39). Bu sınıflamada temel esas, interventriküler septumun morfolojik özelliklerinin dikkate alınarak, septumda üç muskuler, bir fibröz komponent tanımlanması ve anatomik yaklaşımın sağlanmasıdır. Septumun muskuler komponentleri: İnlet ventriküler septum, trabeküler septum ve outlet (infindibüler) septumdur. İnlet ventriküler septum, atrioventriküler bileşkede triküspit ve mitral kapakların yapışma çizgisi ile sağ ventrikül tarafından bakıldığında, kapağa ait kordal dokunun yapıştığı yere kadar olan alandır. Her iki ventrikülün girişi arasındaki bölgeyi kapsar. Triküspit kapağın, mitral kapağa göre apekse doğru daha aşağıda yapışması nedeniyle, inlet septumun bir kısmı sol ventrikül ile sağ atrium arasında yer almaktadır. Aynı şekilde triküspit kapağın yapışma pozisyonu, membranöz septumun bir kısmını da atrioventriküler bölgede bırakır. Bu yapılanmaya göre, ventriküler septal defektlerin muskuler tiplerinde, defektin kenarlarını muskuler dokular oluştururken, diğerlerinde bir kısmını kapak dokusu ve bunların komponentleri oluşturmaktadır. İnterventriküler septumda anılan yapısal özelliklere göre ventriküler septal defektler: Perimembranöz defektler, muskuler defektler ve subarteriyel defektler olmak üzere üç ana grupta sınıflandırılabilirler. Defektlerin uzandığı bölgeler de dikkate alınarak subgruplar tarif edilmiştir (Tablo 2.3.1).

Tablo 2.3.1 Ventriküler septal defektlerin sınıflaması

1- Perimembranöz Defektler.

- a. Perimembranöz inlet defekt
- b. Perimembranöz trabeküler defekt
- c. Perimembranöz outlet defekt
- d. Konfluan defektler (Kombine defektler)

2- Musküler Defektler

- a. Musküler İnlet defekt
- b. Musküler trabeküler defekt
- c. Musküler outlet defekt
- d. Multiple musküler defektler

3 - Sub arteriyel (Jukstaarteriyel) defektler

Hastaların hemodinamik durumunu etkileyen en önemli anatomik değişken, interventriküler defektin genişliğidir. Defektleri bu özelliklerinden dolayı, büyük, orta ve küçük defektler olarak gruplandırmak mümkündür. Büyük defektlerde, defektin çapı aortadan büyük olup, defektten geçen kan akımına direnç oluşmaz. Çoğunlukla, pulmoner kan akımının sistemik akıma oranı yüksektir. Orta büyüklükte defektlerde, bir miktar akım direnci olmakla beraber, sağ venrikül basıncının önemli ölçüde yükselmesine sebep olurlar. Bu defekler 0,5- 1 cm²/ m² civarındadır. Küçük defektlerde ise, ventriküler septal defekt sol – sağ şantı sınırlayacak büyüklüktedir.

Perimembranöz defektler, ventriküler septal defektlerin % 80' ini oluşturur. Defekt, çoğunlukla membranöz septum alanından daha geniştir. Üst kenarını aortik kapak komşuluğu ve bunun santral fibroz cisme bağlantısı teşkil eder. Postero – inferior bölgede ise, triküspit kapakla komşuluğu söz konusudur. Bu tip defektlerin, inlet septuma uzanarak, defektin büyük bölümünün medial papiller adele kordasının posteriorunda kalan tiplerine perimembranöz inlet defektler denir. Perimembranöz defektlerin, yukarıda anılan bölgelerden bir kaçını içerisine alan genişlikte konfluan defektler olarak adlandırılan tipleri de mevcuttur (40). Perimembranöz defektlerin tüm tiplerinde, iletim sisteminin seyri birbirine benzerlik gösterir. Normal kalplerde olduğu gibi, atriyoventriküler nod, Koch Üçgeni' nin tepe noktasında olup, bu tepe doğrultusunda santral fibröz cisim boyunca penetre olan ileti yolu, defektin postero – inferioru ile yakın komşuluk göstererek, septumun sol tarafına doğru seyrederek Musküler defektler, defektin tüm kenarlarını musküler dokunun oluşturduğu defektlerdir. İnterventriküler septumda buldukları yere göre üç tipi söz konusudur. İnlet septumda olanlara musküler inlet, trabeküler bölgede olanlara musküler trabeküler, infundibüler septumda olanlara musküler outlet septal defektler adı verilir.

Subarteriyel defektler ise, outlet septumun önemli ölçüde olmadığı ve defektin üst kenarını pulmoner ve aortik kapak dokusunun oluşturduğu defektlerdir. Septomarjinal trabeküler dokunun üzerinde yerleşimli olup, suprakristal defektler olarak da tanımlanmışlardır. Aortik kapakların prolapsusuna sebebiyet vermeleri açısından önem kazanırlar. Perimembranöz bölgeye uzanım gösteren geniş defektler tarzında olabilirler (31, 41).

2.3.2 Klinik Özellikler ve Tanı

VSD' li hastaların klinik durumu defektin genişliği, pulmoner vasküler direncin derecesi ve bu iki parametrenin yaşla olan değişikliklerine bağlıdır. Soldan sağa akımın az olduğu küçük VSD' li hastalar, genel görünümleri itibariyle sağlıklıdır. Çoğunlukla tanı, ilk rutin muayene veya bir başka hastalık nedeniyle yapılan incelemede konulur. Soldan sağa akımın fazla olduğu hastalarda ise, ilk yıl içerisinde, kalp yetmezliği, gelişme geriliği ve sık pulmoner infeksiyonlar klinik tabloya hakimdir. Takipne, beslenme esnasında yorulma, aşırı terleme en çok görülen şikayetlerdir. Solunum yolu infeksiyonlarının sık görüldüğü bu hastalarda infeksiyon, semptomları artırır ve klinik tablo ağırlaşabilir. Respiratuar semptomlar, pulmoner venöz basınç artışına ve akciğer esnekliğinin azalmasına bağlı olarak gelişir. Geniş VSD' li infantlarda motor gelişme aksar ve kilo alımı durabilir.

Ventriküler septal defektin spontan kapanma potansiyeli vardır. Perimembranöz defektlerde kapanma, triküspit kapak dokusu ve kordal doku ile oluşmaktadır. Kapanma, ilk aylardan itibaren yaş arttıkça azalan bir olasılık eğrisi çizer. İnfantil dönemde saptanan VSD' lerin %50' ye varan bir oranda kapanma olasılığı olduğu ileri sürülmektedir (42, 43).

VSD' li hastalarda, kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon gibi prognozu olumsuz etkileyen temel faktörlere ilaveten, hastaların yaklaşık % 5' inde saptanan aortik kapak yetmezliği, diğer önemli prognostik bir etkendir. Hemen daima sağ koroner leafletin prolapsusu ile ortaya çıkar. Klinik izlem yapılan hastalarda, bu unsurun dikkatli bir şekilde göz önünde tutulması ve cerrahi tedavinin zamanlanması, hayati önem taşır. Diğer önemli bir komplikasyon ise infektif endokardittir. Her 1000 hasta yılı başına 1 – 2 sıklıkta görülür (44). Defektin büyüklüğünün, infektif endokardit oluşmasında rolü yoktur.

2.3.3 Cerrahi Tedavi Endikasyonları

Spontan kapanma dışında, VSD' nin tedavisi cerrahidir. Cerrahi endikasyonlar ve uygulanacak cerrahi yöntem, hastanın fizyopatolojisi ve klinik durumuna göre tayin edilir. Hayatın ilk aylarında geniş VSD nedeniyle, medikal tedaviye cevapsız kalp yetmezliği, sık ve tedaviye dirençli pulmoner komplikasyonlar ve gelişmenin durması, cerrahi tedavinin yaşa bakılmaksızın yapılmasını gerektirir. İlk bir yıl içerisinde, eğer atriyoventriküler kapakta “*overriding*” veya “*stradling*” yoksa primer VSD kapatılması, deneyimli kliniklerde emniyetle yapılmaktadır. Yine bu dönemde, multiple VSD tanısı olan hastalarda, yukarıda ifade edilen sebeplerle ilk bir yıl içerisinde cerrahi tedavi gerektiğinde, primer tamir ya da pulmoner band uygulaması arasında seçim yapmak gerekir. Bir yaşın altındaki, geniş VSD tanısı konulan hastalarda pulmoner hipertansiyon ağır değilse ve pulmoner direnç 4 ünitenin altında ise, klinik özellikler de dikkate alınarak, hastaların operasyonu 1 yaşına kadar geciktirilebilir. Ancak, klinik ve radyolojik bulgularla, pulmoner vasküler değişiklikleri değerlendirmek her zaman kolay olmaz. Bu yönüyle hastalığın masumiyetinden her zaman kuşku duyulmalıdır. Ortalama pulmoner arter basıncının, sistemik basıncın % 50' sinden fazla olması, pulmoner direncin 4 ünitenin üzerinde olması, sol – sağ şantın fazlalığı nedeniyle ağır kalp yetmezliği varlığında VSD kapatılmalıdır (5). Infantil yaş grubunda, pulmoner direncin 8 üniteye varmış olduğu hastalarda, VSD geciktirilmeden kapatılmalıdır. Bir yaşın üzerinde direncin 8 üniteyi geçtiği hastalarda ise; Akımlar oranının 1.4' ün üzerinde olup olmadığı, pulmoner dilatatör manevralara alınan cevaba göre operabilite tartışılmalıdır. Ayrıca, ikinci kez hemodinamik çalışma yapılarak, direnç hesabında ilk yapılan çalışmayı olumsuz etkileyecek faktörler yönünden, ikinci bir hesaplamayı referans alarak karar vermek gerekmektedir. Pulmoner direnci 10 ünite ve üzerinde olan, pulmoner dilatörlere cevapsız, fikse pulmoner basınç gösteren büyük çocuklarda, defekt kapatılmamalıdır. Orta ve küçük VSD' li hastalarda, pulmoner basınç çoğunlukla 50 mmHg' nin altında, akımlar oranı 3' ün altında kalmaktadır. Bu hastalarda, 1 yaşından sonra spontan kapanma şansı yaşla azalmakla beraber, cerrahi girişim 5 yaşa kadar yakın klinik takip altında ertelenebilir. Bu süre zarfında, özellikle perimembranöz defektlerde, aort kapağın dikkatli gözlemi önemlidir. Leaflet proplazusu oluşma eğilimi tesbit edildiğinde, cerrahi tedavi planlanmalıdır. Aortik yetmezliğe gidiş en önemli komplikasyon olup, çoğunlukla gelecekte kapak değişimini gerektirmektedir.

Subarteriyel defektler, konumları nedeniyle diğer defektlerden ayrı tartışılmalıdır. Bu defektler spontan kapanmaya elverişli değillerdir. Özellikle büyük olanlarda, pulmoner hipertansif değişikliklere erken dönemde yol açtıkları, aortik kapakta deformite ve yetmezliğe sebep oldukları için cerrahi olarak kapatılmaları gerekir.

Pulmoner band uygulaması ise, izole VSD tedavisinde, günümüzde nadiren uygulanan bir cerrahi yöntemdir. Cerrahi kliniğın tecrübesi ile paralel olarak infantil yaş grubunda, ameliyat endikasyonu doğduğu hallerde, palyatif bir girişim olarak kullanılabilir. Ancak iki aşamalı ameliyatın müstakil risklerinin kümülatif olarak, primer tamirden daha az olmadığı bilinmektedir. Band uygulamasının subpulmoner darlığa neden olma ve daha nadir olarak da pulmoner kapak deformasyonu yapma potansiyeli vardır. Band “*swiss cheese*” tipinde VSD’ si olan hastalarda daha sık başvuru olan bir yöntemdir. Keza VSD ve aort koarktasyonu kombinasyonu olan hastalarda, koarktasyon tamirinin öncelikli tamir endikasyonu varlığında, bu işlem esnasında band uygulaması yapılabilir. Bu kombinasyonda da son yıllarda tek seansta müdahale yaygınlaşmış olup, iyi sonuçlar elde edilmektedir.

2.3.4 Cerrahi Teknik

Operasyon median sternotomi ile yapılır. Son yıllarda sağ anterior torakotomi ile minimal invaziv prensiple yapılması yönünde girişimler olmakla birlikte, sağ atriyotomi yoluyla ekartasyonun kısıtlılığı ve gerektiğinde ventriküler yaklaşıma uygun olmadığı için rutin uygulamaya girmemiştir. Cerrahi işlem, kardiyopulmoner *bypass*, orta derecede hipotermi ve kardiyoplejik arrest yardımıyla yapılır. Küçük bebeklerde total sirkülatuvar arrest; Daha iyi bir görüş alanı yaratmak, kansız bir ortamda ve kardiyopulmoner *bypass*’ in bu yaştaki olumsuz etkilerinden korunmak amacıyla, geçmiş yıllarda sıkça kullanılmakta iken, günümüzde 2,5 kg’ ın altındaki hastalar dışında genellikle hipotermi ve azaltılmış akım ile operasyon gerçekleştirilmektedir.

Cerrahi tekniğın, VSD’ nin rezidü bırakmadan, tam olarak kapatılmasını sağlaması ve özellikle perimembranöz defektlerde, defektin postero – inferior kenarına yakın seyreden iletim sistemine zarar vermeden yapılmasına uygun olması gereklidir. Geniş apikal defektlerin veya multiple “*swiss cheese*” defektlerin, atriyal yolla tam kapatılması kısmen güçlük arz edebilir, alternatif olarak, sağ apikal insizyonla defektlerin kapatılması

gerekebilir (45). Geniş veya multiple defektler söz konusu olduğunda, septal obliterasyon adıyla anılan geniş bir yama ile septumun önemli bir bölümünü kapsayacak tarzda tamir, diğer bir teknik seçenektir (46). Musküler outlet defektler, sağ ventrikülotomi ile kolaylıkla kapatılabilir. Bazı defektlerin, sağ atriyal yolla da kapatılması mümkün olduğundan, önce bu yol denenmelidir. Musküler defektlerde, çoğunlukla iletim sistemi ile yakın komşuluk olmadığı için, ileti sistemine zarar verilme olasılığı çok azdır.

Subarteriyel VSD' ler, eğer sağ ventrikül çıkımında darlık veya aortik kapak yetmezliği yoksa, pulmoner arteriyotomi ile kapatılabilir. Defektin üst kenarını pulmoner arter ve aorta teşkil ettiği için, defektin infundibüler kısmından başlanan dikişler, bu bölümde çoğu kez pulmoner kapak kullanılarak, yama ile kapatılır. Pulmoner arterin yeterince geniş olmadığı hallerde, sağ ventrikülotomi gerekebilir. Aort yetmezliğinin varlığında, aortotomi ile önce aortoplasti yapılır ve sonrasında aortik yoldan VSD kapatılır.

VSD kapatılmasının mortalitesi, komplike olmayan ve ideal yaşta ameliyat edilen hastalarda, deneyimli merkezlerle giderek sifira ulaşma noktasındadır. Erken dönemde mortaliteye etki eden risk faktörleri arasında, yaş artık risk faktörü olarak kabul edilmemektedir. Multiple VSD, eşlik eden majör anomalinin varlığı, ileri pulmoner hipertansiyon ve pulmoner direnç yüksekliği risk faktörleri olarak sayılabilir.

Gelişmenin duraksama gösterdiği infantlarda, cerrahi sonrasında, fizik gelişme hızlanarak, meydana gelen fark uzun vadede kapanmaktadır. İletim sisteminde cerrahi tamir nedeniyle tam blok gelişme ihtimali % 1' in altındadır. Buna karşılık, postoperatif sağ dal bloğu görülmesi oldukça sıktır. Sağ dal bloğuna, ventrikülotomi yapılan hastalarda, sağ ventrikül kesisi sebep olabileceği gibi, santral olarak da geliştiği, atrial yoldan cerrahi tamir yapılan hastalarda da görülmesiyle ortaya konulmuştur (47).

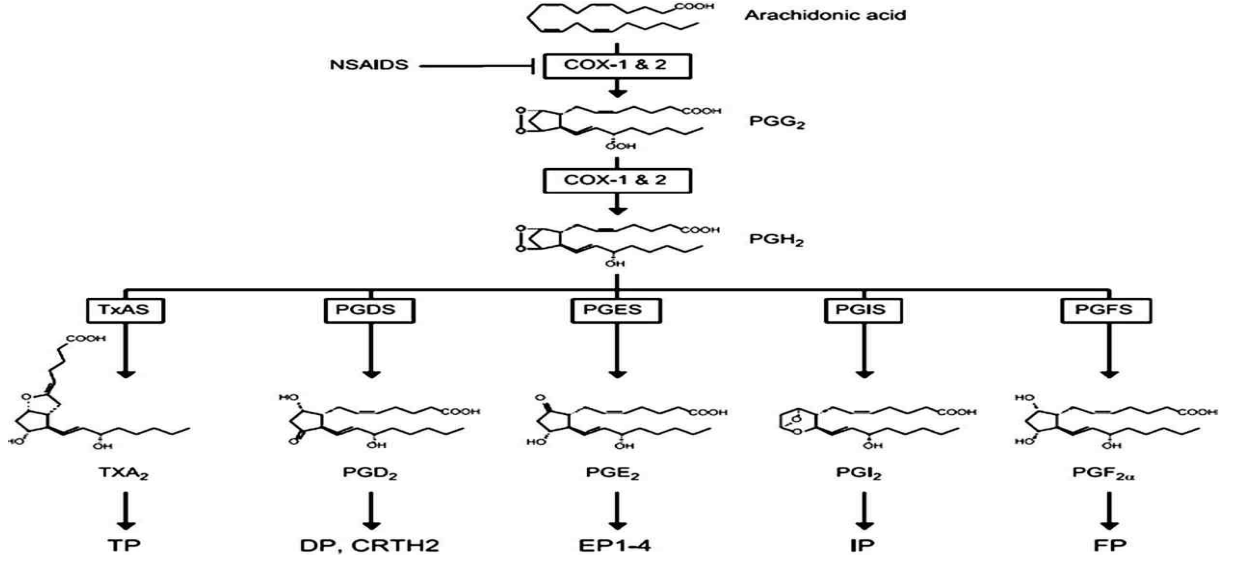
2.4 İLOPROST

2.4.1 Prostatiklin

Eikozanoidler 20 karbonlu esansiyel yağ asitleri olan eikoza polienoik yağ asitlerinden üretilen sinyal molekülleridir (48, 49). Eikozanoidler, prostanoidler ve lökotrienler olmak üzere iki alt gruba ayrılırlar. Prostanoidler araşidonik asit metabolitleridir, siklopentan

halkası içeren prostaglandinler ve sikloheksan halkası içeren tromboksanlar prostanoid adı altında ayrılırlar (48). Prostaglandin I' ya prostasiklin adı verilir (49), prostaglandin I' yı takip eden “ 2 ” indeksi siklopentan halkasındaki çift bağların sayısını tanımlamak için kullanılır (48). Araşidonik asit metabolizması Şekil 2.4.1' de, prostasiklinin kimyasal yapısı Şekil 2.4.2' de gösterilmiştir.

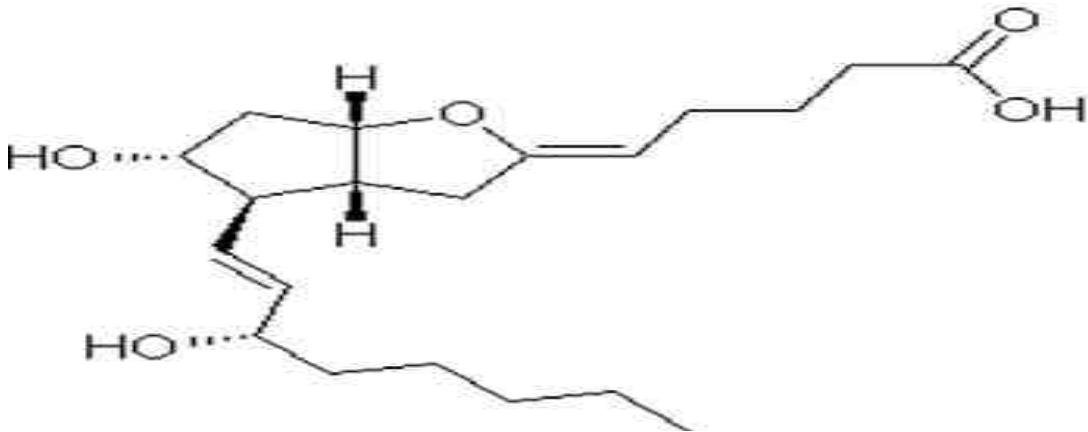
Şekil 2.4.1



Araşidonik Asit Metabolizması

Kamal K. Mubarak, A review of prostaglandin analogs in the management of patients with pulmonary arterial hypertension, *Respir Med.*; Aug 14. [Epub ahead of print], 2009

Şekil 2.4.2



Prostasiklinin Kimyasal Yapısı

Minigh J. Prostacyclin I₂, *x Pharm (e Book): The Comprehensive Pharmacology Reference*; Pages 1 – 6, January, 2008.

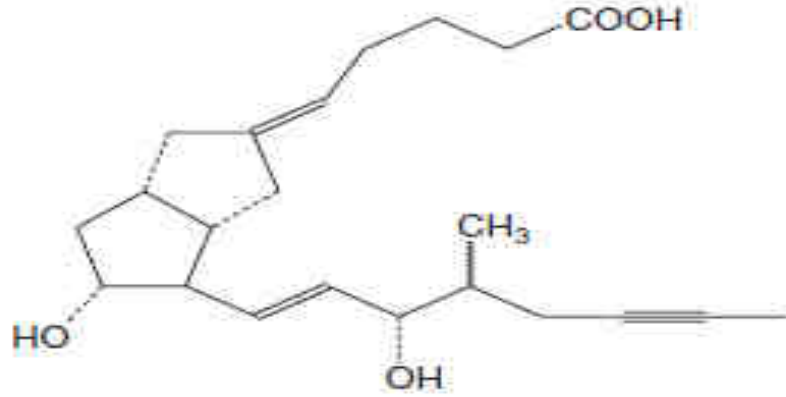
Prostasiklinler vasküler düz kas hücrelerinde üretilirler (51). Pulmoner hipertansiyon oluşumunun önemli faktörlerinden biri vasküler düz kas proliferasyonudur. Prostasiklinler vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve migrasyonunu inhibe eder, dilatasyonunu stimule eder, diferansiasyonlarına etki eder ve trombosit agregasyonunu inhibe ederek hemostazı sağlar (52).

Hali hazırda bilinen dokuz prostanoid reseptörü bulunmaktadır. Prostanoid reseptörleri içerisinde primer endojen ligandı prostasiklinler olan ise İP reseptörleridir, İP reseptörleri 7 – Transmembran reseptör süperailisinin, prostanoid ailesinin bir üyesidir (53). İP reseptörleri pulmoner arter ve venler gibi bir çok dokuda bulunur (54, 55). İP reseptör mRNA' sı vasküler düz kas hücrelerinde ve akciğer gibi yüksek vaskülarizasyon gösteren dokularda saptanmıştır; Trombosit agregasyonunu inhibe eder, kan damarlarını dilate eder, ve vasküler düz kas hücrelerinde mitogenezi inhibe eder (53). İP reseptörlerinin yokluğu hipoksik pulmoner hipertansiyonu kötüleştirir (56). İP reseptörleri G_s , G_q ve G_i proteinlerini aktive edebilirler, vazodilatasyon ve antiagregasyon etkilerini G_s proteinleri üzerinden hücre içerisindeki cAMP' yi arttırarak sağlarlar (53, 57). İP reseptörleri agonist bağımlı olarak desensitize olabilirler (58), ayrıca desensitizasyondan bağımsız olarak internalize ve sekestre olabilirler (59). İP reseptörlerinin aktivasyonu ile hücre içi cAMP artar ve kalsiyum ile aktive olan potasyum kanalları açılır, hücrel hiperpolarizasyon olur ve vazodilatasyon ile sonuçlanır (60, 61).

2.4.2 İloprost

İloprost prostasiklinin kimyasal olarak stabil (62), 6a – karbo analogu olan bir karbasiklidir, vinil eter oksijeninin bir metilen grubu ile değiştirilmesi asit hidrolizine dayanıklılık kazandırır, kimyasal formülü $C_{22}H_{32}O_4$ dır (63). Kimyasal yapısı Şekil 2.4.3' de gösterilmiştir. İloprost C16 epimerlerinin 50:50 karışımından oluşur, 16S epimeri 16R epimerinden 5 kat daha potanttir (62).

Şekil 2.4.3



İloprost' un kimyasal yapısı

Jones RL, Iloprost, x Pharm (e Book): The Comprehensive Pharmacology Reference, Pages 10 – 16, 2008

İloprost Schering AG (Berlin, Almanya) tarafından klinik kullanım için üretilmektedir. Klinik kullanım formu İloprost Trometamol' dür (İloprostun trometamin tuzu); İloprost bir yağ asidi olarak yağlı bir maddedir, sodyum tuzu ise beyaz katı kristaldir; Yağ asidi olarak iloprost etanol, aseton ve eterde çözünebilirken, trometamin ve sodyum tuzları su içerisinde çözünebilir (63). İloprost solusyonunun stabilitesi 4 haftaya kadar test edilmiştir (64). Türkiye' de İlomedin adı altında pazarlanmaktadır, 0.5 ml sıvı solüsyon 67µg iloprost trometamol içerir. Kimyasal adları (E)-(3aS, 4R, 5R, 6aS)-heksahidro-5-hidroksi-4-[(E)-(3S, 4RS)-2-hidroksi-4-metil-1-okten-6-ynyl]-D2 (1H), dpentalenevalerik asit ve 5-{(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-hidroksi-6-[(E)-(3S, 4RS)-3-hidroksi-4-metil-1-oktenil] bisiklo [3.3.0] oktan-3-ylidene} -pentanoik asit' tir (63).

“ İloprostun intravenöz infüzyon şeklinde kullanımında plazma düzeyi infüzyon hızına bağlıdır. Yaklaşık % 60' ı plazma proteinlerine, plazma proteinlerinin içerisinde de % 75 olarak albumine bağlanır. İnfüzyonun kesilmesini takiben plazma seviyesi, ilki yaklaşık olarak 6. dakikada (Doku dağılımı nedeni ile), ikincisi de yaklaşık 30. dakikada (Biyo – transformasyon nedeni ile) olmak üzere iki basamaklı olarak yarıya düşer. Total plazma klirensi, hepatik plazma akımını yaklaşık olarak % 100 arttırarak, 20 ml/dk/kg' dır. İloprost karboksilat (Alfa) zincirinin beta oksidasyonu ile hızla metabolize olur. Ana üriner metaboliti farmakolojik olarak aktif olmayan α-tetranor-İloprost' tur. İloprost' un metabolitlerinin

% 80' i idrarda, % 20' si safrada bulunur, İloprost kan beyin bariyerini geçmez” (63)

İloprost potent bir İP reseptör agonistidir (63), pulmoner arter üzerinde prostasikline benzer etkileri gösterilmiştir (65). İloprost' un diğer bazı prostaglandin reseptörleri üzerinde de (EP-1, EP-3) etkinliği vardır ancak bu etkilerinin terapötik etkinliğinde fonksiyonu olmadığı düşünülmektedir (63).

İloprost intravenöz infüzyon ve inhale yolla uygulanabilir, direk intravenöz ya da intramusküler enjeksiyon ile uygulanmamalıdır (63). Temel kontrendikasyonları hamilelik ve laktasyondur (66). İloprost' un trombositlerin agregasyon fonksiyonunu azaltma etkisi (67) nedeni ile aktif peptik ülser, travma, intrakranial kanama gibi durumlarda kullanılmaması gereklidir. Ciddi koroner arter hastalığı ya da anstabil anjina, son altı ay içerisinde geçirilmiş miyokard infarktüsü, son üç ay içerisinde geçirilmiş serebrovasküler olay, dekompanse kalp yetmezliği, ciddi kardiyak aritmi varlığı, şüpheli pulmoner konjesyon, venookluzif hastalığa bağlı pulmoner hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon ile ilişkisiz azalmış miyokardiyal fonksiyonla beraber kazanılmış ya da doğumsal kalp kapak hastalığı varlığı diğer kontrendikasyonlar olarak kabul edilebilir (63).

Yan etkileri ise yüzde *flushing*, baş ağrısı, öksürük, dil hipersensitivitesi, bulantı, eklem ağrısı, deri kuruluğu, retrosternal yanma ve çene ağrısı, ishal olarak sayılabilir, en sık görülenleri yüzde *flushing* ve baş ağrısıdır (63). Doz aşımında yüzde *flushing*, bulantı, kusma, hipotansiyon ve senkop görülebilir (68).

2.5 PULMONER HİPERTANSİYON TEDAVİSİNDE İLOPROST KULLANIMI

Nedeni ortadan kaldırılamayan durumlarda ya da nedeni ortadan kaldırıldıktan sonra da pulmoner arteriyel basıncın yüksek seyretmesi halinde medikal tedaviler ile sağ ventrikül yetmezliği önlenmeye çalışılmaktadır. Pulmoner arteriyel yatak üzerinde vazodilatasyon ve remodelling etkileri olan (69), böylece hem akut olarak pulmoner vasküler direnci düşürerek etki eden hem de uzun dönemli kullanımında sağ ventrikül yetmezliğini önlemeye çalışan İloprost, birçok nedene bağlı pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılmaktadır.

İloprost intravenöz yolla ya da inhale yolla kullanılabilir, inhale yolla kullanılabilmesi için özel bir nebulizatöre ihtiyacı vardır, inhale yolla kullanıldığında etkinliği ½ saat kadar sürdüğü için gün içerisinde tekrarlanan dozlarda kullanılması gereklidir. İn hale yolla kullanılan nitrik oksit (NO) pulmoner vasküler direnci düşürmek için uzun yıllardır kullanılmaktadır. Pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan çocuklarda inhale yolla iloprost kullanılımını inhale yolla kullanılan NO' nun etkilerine eşittir (70). Doğumsal kalp hastalığı nedeni ile ortaya çıkan pulmoner hipertansiyonun akut tedavisinde de inhale yolla İloprost kullanımı, inhale yolla NO kullanımının bir alternatifi olabilir. İn hale İloprost pulmoner arter basıncını düşürmede, bu hastalarda, inhale NO kadar potenttir (71). Persistan pulmoner hipertansiyonu olan bir yeni doğanda inhale yolla iloprost kullanılmış ve sağdan sola olan şant soldan sağa hale dönmüştür (72).

Açık kalp ameliyatı sonrası pulmoner hipertansif kriz yükek mortalite riskine sahip bir durumdur. Limsuwan ve arkadaşları açık kalp cerrahisi ile düzeltilmiş doğumsal kalp hastalığı olan pulmoner hipertansif hastalarda inhale yolla kullanılan iloprost ile pulmoner hipertansif kriz esnasında pulmoner arter basıncını efektif olarak düşürülebilmüş, oksijen saturasyonu ve kardiyak fonksiyonlarda iyileşme saptamışlardır, yazarlar inhale yolla iloprost kullanımının pulmoner hipertansif krizde azalmış mortalite ile ilişkilendirilebileceğini belirtmişler ve seçilmiş hastalarda pulmoner hipertansif kriz için efektif bir ilaç olduğunu önermektedirler (73).

İloprost klinik kullanıma sunulmadan önce sentetik prostasiklin (Epoprostenol) intravenöz yolla pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılmakta idi. Yapılan birçok çalışmada intravenöz iloprost kullanımı, intravenöz epoprostanol kullanımı kadar etkili görünmektedir (74, 75). İloprostun epoprostenolden daha stabil bir kimyasal yapıya sahip olduğu için daha kolay kullanılabilirdiği, yarı ömrü daha fazla olduğu için daha güvenilir olduğu belirtilmektedir (75). İntravenöz yolla iloprost pulmoner arteriyel hipertansiyon için Almanya' da kullanılmış, pulmoner hipertansiyon tedavisinde intravenöz yolla uygulanan epoprostanol kadar etkin olduğu ayrıca saptanmıştır (64). Diğer birçok çalışmada da pulmoner hipertansiyon tedavisinde intravenöz iloprost tedavisinin kalsiyum kanal blokerleri ve antikoagülanlar ile tedaviden daha etkin olduğu ve intravenöz epoprostanol tedavisi ile aynı etkinlikte olduğu saptanmıştır (74, 76). İngiltere' de pulmoner hipertansiyon tedavisi için intravenöz iloprost kullanan Scott ve arkadaşları da intravenöz

iloprost ile intravenöz prostasiklin arasında etkinlik açısından fark saptamamışlardır, ayrıca akut infüzyonda kardiyak indeksi arttırırken PVR' yi düşürdüğünü de saptamışlardır (77).

İloprost Almanya, İngiltere, İspanya, İsviçre, İsveç, Yeni Zellanda ve Türkiye gibi birçok ülkede pulmoner hipertansiyonun tedavisinde intravenöz yolla uygulanmaktadır, bu ülkelerden yapılan birçok yayında intravenöz yolla uygulanan iloprost pulmoner hipertansiyon tedavisinde efektif ve güvenilir bulunmuştur (77 – 84).

Literatürde bulunan çalışmalar arasından örnekler vermek gerekirse, Ewert ve arkadaşları içerisinde doğumsal kalp hastalığına sekonder pulmoner hipertansiyonu olan hastaların da bulunduğu bir grupta pulmoner hipertansiyon tedavisi için intravenöz iloprost kullanımını efektif bulmuşlardır (85). Almanya' da yapılan bir diğer çalışmada, doğumsal kalp hastalığı nedeni ile pulmoner hipertansiyonu olan hastaların tedavisinde intravenöz iloprost kullanılmış ve hemodinamik iyileştirme sağladığı saptanmıştır (86). Doğumsal kalp hastalığı nedeni ile pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan hastalarda intravenöz yolla İloprost kullanımı egzersiz toleransını arttırmakta olduğu ayrıca saptanmıştır. Küçük bir seride inhale iloprostun Eisenmenger sendromunda klinik ve fonksiyonel iyileşme sağladığı belirtilmiştir (87).

Tayvan' dan yapılan bir yayında, pulmoner tromboemboli nedeni ile yapılan trombektomiye takiben gelişen reperfüzyon hasarının tedavisinde, hastanın klinik ve hemodinamik durumu inhale nitrik oksit ile düzeltilemediği için, nitrik oksit tedavisi kesilerek, yazarların intravenöz epoprostenole göre daha stabil ve daha uzun ömürlü olması nedeni ile daha güvenli kabul ettikleri intravenöz iloprost tedavisi başlanmış, infüzyona başladıktan 30 dakika sonra pulmoner arter basıncı 40 mmHg' den 30 mmHg' ye gerilemiştir (88).

İvy ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada inhale yolla tedavi görmekte olan çocukların bir kısmının kurtarıcı tedavi olarak intravenöz yolla iloprost almaları gerekebileceğini belirtmişlerdir (70). Hooper ve arkadaşları ise inhale yolla uygulanan iloprost tedavisinden fayda görmeyen 16 hastada inhale iloprost tedavisini intravenöz yolla değiştirerek, 8 hastada klinik gelişme elde edildiğini belirtmektedirler, araştırmacılar günlük 6-9 inhalasyonun devamlı etki sağlamadığına inanmakta ve çalışmanın sonucunda inhale yolla iloprost tedavisinden fayda görmeyen hastalarda mutlaka intravenöz iloprost tedavisinin

düşünülmelerini önermektedirler (64). Opitz ve arkadaşları primer pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan hastalarda inhale iloprost tedavisinden fayda görmeyenlerde intravenöz iloprostu kurtarıcı tedavi olarak kullanmışlardır, yazarlar intravenöz iloprost ile çok etkili sonuçlar alınabildiğini ve hatta bazen inhale iloprost tedavisi başlamadan önceki pulmoner arter basınçlarına geri dönülebildiğini bildirmektedirler (89).

İnhale yolla kullanılması daha az invaziv olmasına rağmen, 30 – 60 dakika etkili olması, devamlı etki için günde en az 12 inhalasyon yapılmasının gerekliliği, entübe hastalarda özel bir mekanizma kullanılmasının zorunluluğu gibi uygulama zorlukları nedeni ile tercih edilmeyebilir (88). Ayrıca inhale yolla uygulanması bazen bronkokonstrüksiyona yol açabilmektedir (70). İntravenöz yolun inhale yolla kullanılmasına göre daha potent etkili olduğunu belirten yazılar mevcuttur (90), ancak intravenöz yolla kullanıldığında bir santral kateter yolu ile uygulanması gerekmektedir. Santral kateter ile uygulanması, santral kateter takılması ve vücutta uzun süre durması nedeni ile ortaya çıkan komplikasyonları beraberinde getirir. Literatürde intravenöz yolla kullanılan iloprostun ortaya çıkardığı yan etkiler olarak baş ağrısı, bacak ağrısı, bulantı, kusma, diyare ve semptomatik sistemik hipotansiyon saptanmış, bazı yazarlar bu yan etkilerin doz ayarlaması ile ortadan kalktığını belirtmişlerdir (77, 86, 91).

İntravenöz iloprost kullanımına ilişkin Türkiye’ den yapılan yayınlara bakılacak olursa, Haliloğlu ve arkadaşlarının 2003 yılında yayınladıkları çalışmalarında, en küçüğü 6 aylık olan, doğumsal kalp hastalığı nedeni ile pulmoner hipertansif hastalarda, intravenöz ve inhale yolla kullanılan iloprostun hemodinami üzerine etkilerini karşılaştırmışlardır (91). Çalışmanın sonucunda iloprostun inhale yolla uygulandığında sistemik damar direncini etkilemediği halde pulmoner damar direncini düşürebildiği, ancak intravenöz yolla uygulanan iloprostun sistemik damar direncini pulmoner damar direncine kıyasla daha yüksek oranda düşürdüğü için pulmoner hemodinamiği bozduğunu saptamışlardır (91). Baysal ve arkadaşları tarafından 2006 yılında yayınlanan çalışmada, araştırmacılar aort ve mitral kapak hastalığı için açık kalp ameliyatına alınacak olan hastaların pulmoner arter basınçlarını preoperatif eko-kardiyografi ile saptamışlar ve pulmoner arter basıncı 25 mmHg’ nin üzerinde olan 18 hastada postoperatif pulmoner arter basıncını 30 mmHg’ nin altında tutacak şekilde nitrogliserin ve iloprostun etkinliklerini karşılaştırmışlardır. İloprost ve nitrogliserinin her ikisi ile de pulmoner arteriyel basınç kontrol altında tutulabilmiş, kullanılan iloprost ile herhangi bir sistemik yan etki gözlenmeden kardiyak debide artış

sağlanabilmiştir (78). Baysal ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada ise, açık kalp cerrahisi esnasında, diyabetik hastalarda iloprost ve nitrogliserin karşılaştırılmış ve bu iki ajanın aortik klemp ve reperfüzyon aşamalarında koroner arterlerden nitrik oksit salınımı üzerine etkinlikleri incelenmiştir, çalışmanın sonucunda iloprostun nitrik oksit salınımını arttırmadığı sonucu saptanmış ve pulmoner arteriyel vazodilatasyonda nitrogliserinlerin ve iloprostun farklı yollardan etki yaptığı öne sürülmüştür (92).

Türkiye’ den yayınlanan bir diğer çalışmada, doğumsal kalp hastalığı nedeni ile tanısız amaçlı kardiyak kateterizasyon sonrası üç hastada ve ventriküler septal defekt kapatılması ameliyatına alınırken femoral artere *cut – down* açıldıktan sonra bir hastada gelişen alt ekstremitte iskemisinin iloprost ile tedavisi konu edilmektedir. Bu hastalarda, oklude olan artere cerrahi müdahaleyi takiben, intravenöz iloprost kullanılmıştır, İriz ve arkadaşlarının yaptıkları bu uygulamanın sonunda bütün infantlar başarı ile tedavi edilebilmişlerdir, yazarlar infantlarda periferik arter yaralanmalarına bağlı ekstremitte iskemilerinde, intravenöz iloprost kullanımının efektif olduğunu öne sürmektedirler (93).

İloprost hem intravenöz hem de inhale yolla pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde efektif olarak kullanılabilir, yapılan çalışmalarda görüldüğü gibi her yaş grubunda güvenle kullanılmakta olan iloprost ülkemizde de Sağlık Bakanlığı tarafından genel kullanım için onaylanmıştır (91).

3. HASTALAR ve YÖNTEM

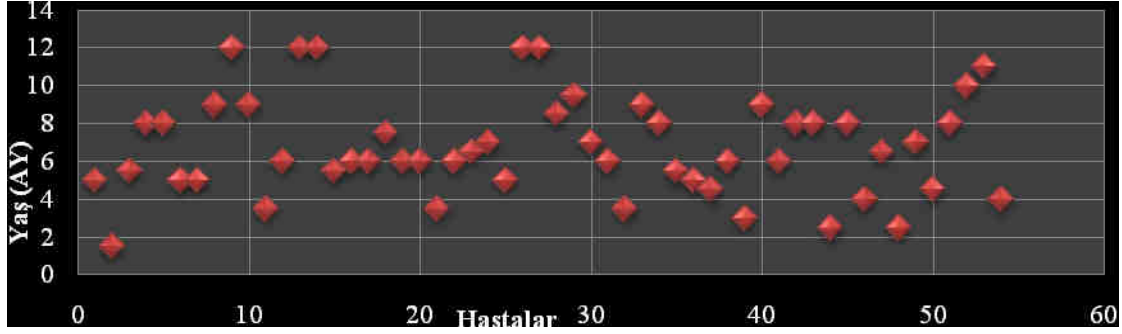
3.1 Hastalar ve Yöntem

Tıp Fakültesi Etik Kurulu’ nun onayı (Onay Tarihi: 29/09/2009, Onay Numarası: KA09/398) alınarak, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı tarafından 2005 ve 2009 yılları arasında doğumsal kalp hastalığı nedeni ile opere edilen 1816 hasta içerisinde, bir yaşın altında, ventriküler septal defekt ve pulmoner hipertansiyon tanısı olan 54 hasta retrospektif olarak incelenmiştir

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların, en küçüğü 1,5 ay, en büyüğü 12 ay olmak üzere, yaş ortalamaları $6,75 \pm 2,6$ aydır (Şekil 3.1.1). Hastaların kilo dağılımları ise 2,23 kg ile 8 kg arasında değişmekte olup ortalama ağırlıkları $5,2 \pm 1,2$ kg’ dır (Şekil 3.1.2). Hastaların

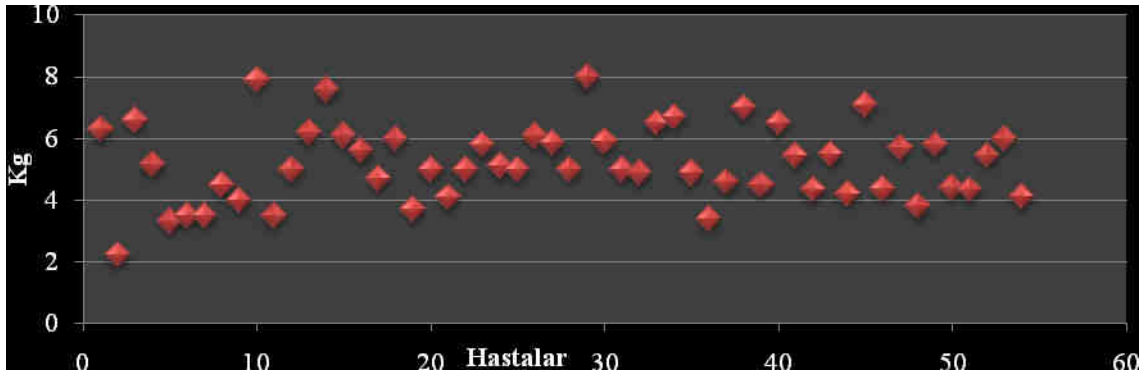
ağırlık ve boyları kullanılarak hesaplanan ortalama vücut kitle indeksleri ise $0,29 \pm 0,04$ (Şekil 3.1.3) olarak hesaplanmıştır.

Şekil 3.1.1



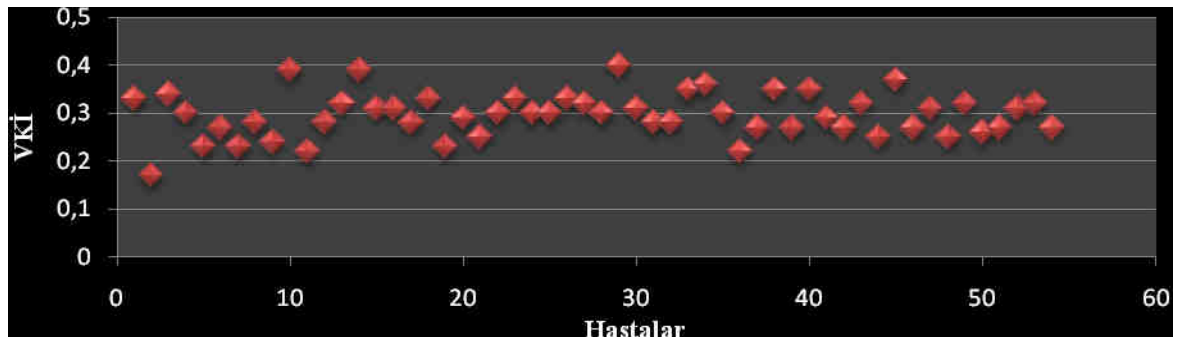
Hastaların Yaş Dağılımları (Ortalama $6,75 \pm 2,6$ Ay)

Şekil 3.1.2



Hastaların Kilo Dağılımı (Ortalama $5,2 \pm 1,2$ kg)

Şekil 3.1.3



Hastaların Vücut Kitle İndekslerinin (VKİ) Dağılımı (Ortalama $0,29 \pm 0,04$)

Hastalara ventriküler septal defekt tanısı Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı tarafından, preoperatif ekokardiyografi ve kardiyak kateterizasyon yapılarak, Down Sendromu tanısı ise Pediatrik Tıbbi Genetik Bilim Dalı tarafından sitogenetik inceleme yapılarak konuldu.

Preoperatif olarak Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı tarafından yapılan:

Ekokardiyografide;

- İnterventriküler ilişki tipi
- İnteratriyal ilişki varlığı ve tipi
- Patent duktus arteriozus varlığı

Kardiyak kateterizasyonda;

- İnterventriküler ilişki tipi
- İnteratriyal ilişki varlığı ve tipi
- Patent duktus arteriozus varlığı
- Sağ ve sol ventrikül basınçları
- Pulmoner arter basınçları (Ortalama ve sistolik)
- Pulmoner vasküler rezistans indeksleri (PVRİ)
- Pulmoner ve sistemik akımlar oranları (Qp/Qs)
- Sistemik oksijen saturasyonları

Kaydedilerek çalışmamıza dahil edilmiştir.

Hastalar ameliyata alınmadan önce kilo kaybı, dispne olup olmaması, efor kapasiteleri, terleme, sık akciğer enfeksiyonu geçirip geçirmediği, ek hastalıkların var olup olmadığı gibi semptomları detaylı bir anamnez ile öğrenilerek, yapılan fizik muayenelerinde akciğer ve kardiyak oskültasyon, organomegali varlığı, periferik siyanoz bulguları değerlendirildi. Telekardiyografide pulmoner vaskülarite; Pulmoner konusun normal, çökük veya kabarık olup olmamasına göre değerlendirildi.

Çalışmaya alınan tüm hastalara Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim ve Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dallarını tarafından preoperatif konsey yapılmış ve ameliyat kararları yapılan konseyde verilmiştir.

Operasyona alınan hastaların tümü, 5 kanallı EKG, nabız oksimetresi ve invazif kan basıncı ölçümü ile monitörize edildi. Hastalara 10 µg/kg intravenöz *Fentanyl* verilerek anestezi indüksiyonu sağlandı. Entübasyondan önce yeterli kas gevşemesini sağlamak

amacıyla 0,1 mg / kg veküronyum kullanıldı. Endotrakeal tüp ile entübasyonu takiben, anestezinin devamı için *fentanyl* 10 µg/kg/saat ve % 50 oksijen / hava karışımı içinde izofluran (Forane ®), % 0,8 – 1,2 MAC (Minimum Alveoler Konsantrasyon) oranında, kullanıldı. Ameliyat boyunca hastalar, basınç kontrollü olarak, tidal volüm 8 ml/kg ve inspirasyon ekspirasyon oranı ½ olacak şekilde PEEP (*Pozitive end expiratory pressure*) uygulanmadan ventile edildi. Solunum sayısı *end – tidal* CO₂ değeri 30 – 40 mmHg olacak şekilde ayarlandı. İnvaziv kan basıncı monitörizasyonu için radial arter, santral ven kateterizasyonu için ise sağ internal juguler ven kullanıldı. Ameliyat sırasında vücut ısısının takibi rektal ve nazofarengal termometre kullanılarak yapıldı.

Bütün operasyonlar aynı cerrahi ekip tarafından, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi' nde yapılmıştır. Operasyona alınan hastaların hepsinde cerrahi yaklaşım için median sternotomi kullanılmıştır. Hastalarda gerekli diseksiyonlar yapıldıktan sonra heparin verilerek antikoagülasyon sağlanmıştır. Standart aorta ve bikaval venöz kanülasyonu takiben kardiyopulmoner *bypass*' a girilmiş ve hasta soğutulduktan sonra aortik klemp konularak tek doz soğuk kristalloid potasyum kardiyoplejisi ile kardiyoplejik arrest sağlanmıştır. Patent duktus arteriozus varlığında kardiyopulmoner *bypass*' a geçilmeden önce duktus kapatılmıştır. Ventriküler septal defektlerin hepsine sağ atriyotomi ile ulaşılmış olup bütün hastalarda multiflaman, *nonabsorbable*, 3.0, teflon destekli dikişler ile tek tek dikiş tekniği ve sentetik yama ile kapatma yöntemi kullanılmıştır. Ventriküler septal defekt kapatıldıktan sonra triküspit kapak yapısı incelenmiş ve koaptasyonun düzgünlüğü kontrol edildikten sonra varsa atriyal septal defekt kapatılarak atriyotomi kapatılmıştır. Uygun hava çıkarma işlemleri yapıldıktan sonra aortik klemp kaldırılmıştır. Kalp ritminin sağlanmasının ardından kardiyopulmoner *bypass*' dan çıkılarak pulmoner arter basıncı ölçülmüştür. İntraoperatif dönemde, cerrahi tamir yapıldıktan sonra, pulmoner hipertansiyon saptanması halinde pulmoner arter kateteri konularak postoperatif pulmoner arter basıncının izlenebilmesi sağlanmıştır. Protamin ile heparin nötralizasyonu sağlanırken aortik ve venöz kanüller çekilip kanama kontrolü yapılmıştır, kanama kontrolünü takiben mediastinel, açılan plevra varlığında pleural drenaj tüpleri yerleştirilmiştir. Perikard açık bırakılıp, sternum çelik teller kullanılarak kapatılmıştır. Hastaların 2' sinde sternumun kapatılması miyokard ödemi nedeni ile ertelenmiş ve hastalar sadece ciltleri uygun şekilde kapatılarak yoğun bakım ünitesine alınmıştır, bu hastalar daha sonra tekrar operasyona alınarak sternumları kapatılmıştır. Hastaların cilt altı ve ciltleri sırası ile 2.0 ve 5.0, multiflaman, absorbable dikişler kullanılarak kapatılmıştır. Operasyon tamamlandıktan

sonra hastalar tekrar sedatize ve paralize edilerek entübe şekilde yoğun bakım ünitesine götürülmüştür. Hastaların kardiyopulmoner *bypass* ve aort klemp süreleri ile kardiyopulmoner *bypass* çıkışı ölçülen pulmoner arter ve sistemik arter basınçları ameliyat notlarından alınmıştır.

Erken postoperatif evrede, hastaların ihtiyaç duydukları pozitif inotropik destek, aldıkları pozitif inotrop ajanın türüne ve birden fazla pozitif inotrop ajan alıp almadıkları tespit edilerek gruplandırılmıştır. İnotrop ihtiyacı hastanın hemodinamik durumuna göre ayarlanmış olup hemodinamik olarak stabil olan hastalarda pozitif inotrop destek kullanılmamıştır. Maksimum pozitif inotropik destek ihtiyacı gösteren ve yeterli hemodinaminin sağlanamadığı hastalara Dopamin ve Dobutamin ile, 10 - 20 mikrogram kg/dk *Enoksimone* ve 0,01-0,05 mikrogram/kg/dk epinefrin infüzyonları uygulanmıştır. Sadece dopamin infüzyonu “Hafif”, dopamin ve dobutamin infüzyonu “Orta” ve pozitif inotropik destek infüzyonlarına epinefrin yada *Enoksimone* eklenmesi hali ise “Yüksek” dozda pozitif inotrop destek verilmesi olarak sınıflanmıştır.

Ekstübasyon kriterleri olarak hastanın uyanıklığının ve kooperasyonunun iyi olması, yeterli hemodinamik stabilitesinin olması, revizyon operasyonunu gerektirecek drenajının olmaması, akciğer filminde ekstübasyona mani olacak atelektazi, plevral ve mediastinal sıvı birikiminin olmaması, kan gazlarında parsiyel oksijen ve karbondioksit değerlerinin, asit – baz dengesinin makul düzeylerde olması, laboratuvar değerlerinde herhangi bir anormallik saptanmaması ve invaziv olarak monitörize edilen pulmoner arter basınçlarının yüksek olmaması olarak belirlendi. Reentübasyon kriterleri ise; Hastanın solunum güçlüğüne olması, monitorizasyonda saturasyon düşüklüğünün saptanması, ciddi hemodinamik instabilite, kan gazı çalışmalarında asidoz ve parsiyel oksijen ve karbondioksit değerlerinde hastanın aleyhinde değişme olması ve pulmoner hipertansif kriz olarak belirlendi. Pulmoner basıncın akut olarak sistemik seviyelere ulaşması, sistemik kan basıncının düşmesi ve oksijen saturasyon düşüklüğü ile seyreden tablo “Pulmoner Hipertansif Kriz” olarak nitelendirildi. Tüm hastalarda göğüs drenaj tüpleri, ameliyattan en az 1 gün sonra, drenaj miktarı günlük 50 cc veya altında olursa, fizik muayene ile akciğer filminde pnömotoraks ve/veya sıvı birikimi saptanmadıysa çekildi.

Hastaların postoperatif yoğun bakım takibine ait veriler, doktor notları ve hasta dosyalarından alınmıştır, incelenen veriler ise:

- Pozitif İnotropik destek miktarı
- Sistemik arteriyel basınç
- Pulmoner arteriyel basınç
- Pulmoner hipertansif kriz varlığı
- İloprost infüzyonu varlığı ve başlanma anının PH Kriz ile ilişkisi
- İloprost infüzyonuna başlandıktan sonra PH Kriz varlığı
- Ekstübasyon süresi (Saat olarak)
- Yoğun bakım süresi (Saat olarak)
- Hastane süresi (Saat olarak)
- Postoperatif ilk ekokardiyografi

Süreden bağımsız olarak, hastanın hastanede yattığı süre boyunca veya hasta taburcu olduysa ilk 30 gün içinde olan mortalite “Erken Mortalite” olarak kabul edilmiştir.

İstatistiksel Çalışma

Hastalardan elde edilerek, çalışmada kullanılan değişkenlerin dağılımı bilgisayar ortamında sınıflandırıldı. SPSS v 13,0 (Statistical Package for the Social Sciences for Windows, version 13,0) programı kullanılarak istatistiksel sonuçlar elde edildi. Parametrik değerler ortalama ve ± 2 SD sapması ile verildi. Parametrik değerler Mann – Whitney U, nonparametrik değerler ise “Ki – kare” testi ile değerlendirildi. Gruplar arası fark One – Way ANOVA testi ile karşılaştırıldı. İloprost alan ve almayan hastalar belirlenen parametrelere göre kıyaslanarak değerlendirildi. İloprost alan hastalar kendi içerisinde “İntraoperatif iloprost başlananlar” ve “PH Kriz sonrası iloprost başlananlar” olmak üzere iki alt gruba ayrıldı ve her iki alt grubun birbiri ile ve iloprost almayan grupla karşılaştırması yapılarak değişkenler bakımından fark olup olmadığı saptandı. İstatistiksel önemlilik, “ P ” değerinin 0,05’ in altında olduğu durumlarda ($p < 0,05$) “ Var ” olarak kabul edildi.

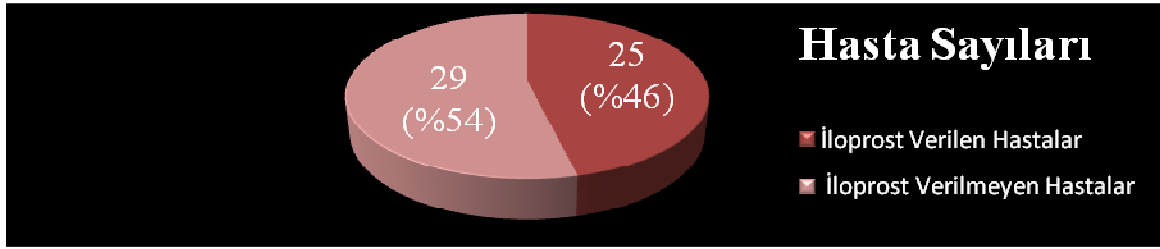
4. BULGULAR

Retrospektif olarak yapılan incelemede hastalar, intravenöz iloprost verilen hastalar ve verilmeyen hastalar olmak üzere iki gruba ayrılmışlardır. İntravenöz iloprost verilen grupta 25 hasta ve iloprost verilmeyen grupta 29 hasta bulunmaktadır (Şekil 4.1). Gruplara göre hesaplanan yaş, kilo ve vücut kitle indeksleri ise sırası ile iloprost alan hastalar için $7,24 \pm 2,5$; $5,44 \pm 1,2$ ve $0,30 \pm 0,04$; İloprost verilmeyen hastalar için ise yine sırası ile $6,28 \pm 2,6$; $4,93 \pm 1,2$ ve $0,28 \pm 0,04$ ' dür, hastaların yaş, kilo ve vücut kitle indeksi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Hastaların VSD tiplerine bakılacak olursa, 24 hastada P.Outlet tipi VSD saptanmıştır, en sık ikinci VSD tipi ise 13 adetle multiple VSD' dir. Diğer VSD tipleri ise, 10 adet P.Outlet ancak malalignment gösteren VSD, 4 adet muskuler outlet VSD, 2 adet muskuler inlet VSD ve bir adet perimembranöz inlet VSD' dir. Gruplar arasında karşılaştırma yapılacak olursa, 24 P.Outlet VSD' nin 10 adeti iloprost verilen grupta bulunmasına karşılık iloprost verilmeyen grupta 14 adet bulunmaktadır. Diğer VSD tiplerinde ise; 13 multiple VSD' nin 7 tanesi iloprost verilen grupta iken 6 tanesi iloprost verilmeyen grupta, 10 adet malalignment gösteren P.Outlet VSD her iki grupta beşer adet olacak şekilde, muskuler outlet VSD' ler ikişer adet olarak her iki grupta eşit sayıda, yine her iki grupta birer adet muskuler inlet VSD ve iloprost verilmeyen grupta bir adet perimembranöz inlet VSD bulunmaktadır. Grupların VSD dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($P > 0,05$).

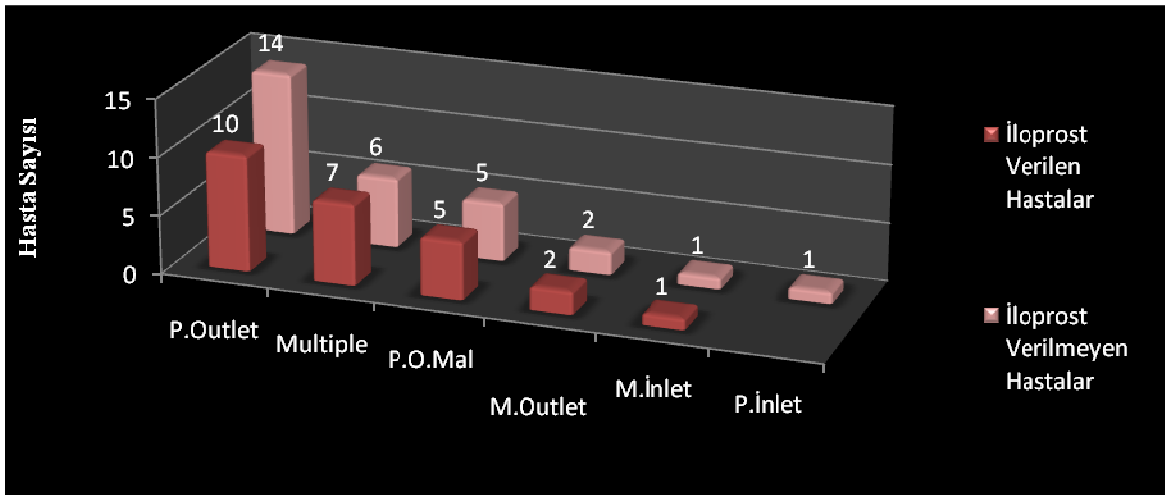
Ventriküler septal defekte eşlik eden kardiyak anomalilere bakılacak olursa, iloprost verilen grupta 4 hastada ASD ve PDA birlikte bulunmasına karşın, iloprost verilmeyen hasta grubunda bu sayı 3' tür. İzole ASD saptanan hastalar karşılaştırıldığında ise, iloprost verilen grupta 9 hastada ve iloprost verilmeyen grupta 7 hastada izole olarak ASD saptanmıştır. İzole olarak PDA saptanan hastalara bakıldığında ise, iloprost verilen grupta 2 hastada izole PDA saptanmış olmasına karşılık iloprost verilmeyen grupta 6 adet izole PDA' sı olan hasta bulunmaktadır. Ek kardiyak anomalisi olmayan 5 hasta iloprost verilmeyen grupta iken, iloprost verilen grupta ek kardiyak anomalisi olmayan sadece bir hasta saptanmıştır. Down sendromu saptanan 16 hasta ise her iki gruba 8' er adet olmak üzere eşit olarak dağılmıştır. Ek anomaliler açısından gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Şekil 4.1



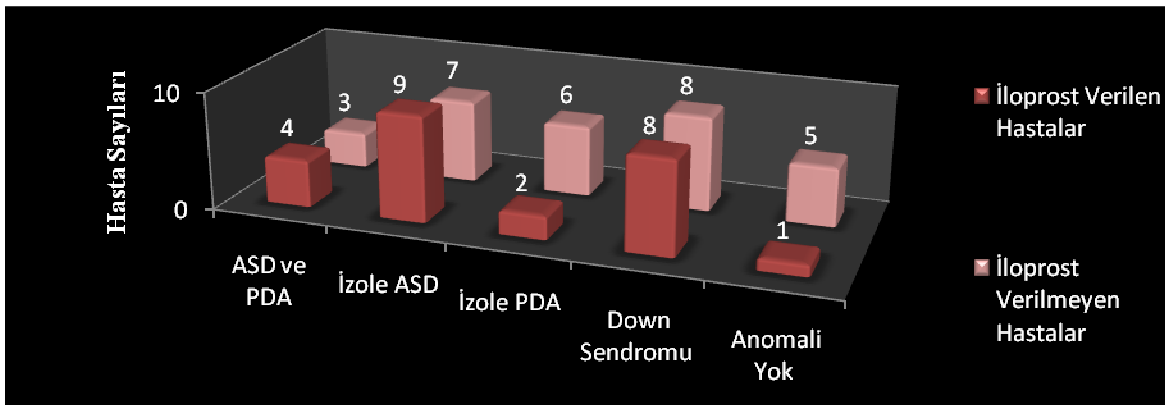
İloprost Alan ve Almayan Hastaların Dağılımı

Şekil 4.2



İloprost Verilen ve Verilmeyen Hastaların VSD Tiplerinin Karşılaştırılması ($p > 0,05$)

Şekil 4.3



İloprost Verilen ve Verilmeyen Hastalarda Majör Ek Anomalilerin Karşılaştırılması ($p > 0,05$)

Hastaların preoperatif kardiyak kateterizasyonlarından elde edilen verilere bakılacak olursa, iloprost verilen hastaların preoperatif ortalama pulmoner arter basınçları $47,2 \pm 12,6$ mmHg ve iloprost verilmeyen hastaların ise $39,08 \pm 11,2$ olarak saptanmıştır, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p > 0,05$). Preoperatif pulmoner arter basınçlarının sistolik değerleri ise, iloprost verilen grupta $70,12 \pm 15,7$ ve iloprost verilmeyen grupta $63,2 \pm 17,1$ olarak hesaplanmış, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Sağ ve sol ventrikül basınç oranları ise iloprost verilen grupta $0,89 \pm 0,1$ ve iloprost verilmeyen grupta $0,86 \pm 0,1$ olarak bulunmuştur, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p > 0,05$). Hastaların PVRİ ve Qp / Qs değerleri gruplara göre sırası ile, iloprost verilen grupta $3,8 \pm 2,5$ ve $3,66 \pm 2,0$; İloprost verilmeyen grupta ise $3,14 \pm 2,2$ ve $3,8 \pm 1,5$ olarak saptanmış ve her iki parametre açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Preoperatif sistemik oksijen saturasyonları ise, iloprost verilen grupta ortalama $94,3 \pm 8,9$ ve iloprost verilmeyen grupta $95,16 \pm 4,2$ olarak saptanmıştır, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p > 0,05$).

Hastalara preoperatif olarak yapılan kardiyak kateterizasyondan elde edilen veriler; ortalama pulmoner arter basıncı, pulmoner arter sistolik basıncı, sağ ve sol ventrikül basınçlarının oranları, pulmoner vasküler direnç indeksleri, akımlar oranları, sistemik oksijen saturasyonları olarak sıralanabilir. Tablo 4.1’ de gruplar için karşılaştırmalı olarak saptanan ortalama değerler verilmiştir.

Tablo 4.1

	Tüm Hastalar	İloprost Verilen Hastalar	İloprost Verilmeyen Hastalar
Ortalama PAB (mmHg)	$43,38 \pm 12,3$	$47,2 \pm 12,6$	$39,08 \pm 11,2$
Sistolik PAB (mmHg)	$66,2 \pm 16,2$	$70,12 \pm 15,7$	$63,2 \pm 17,1$
RV/LV Basınç Oranı	$0,88 \pm 0,1$	$0,89 \pm 0,1$	$0,86 \pm 0,1$
PVRİ (Wood)	$3,56 \pm 2,3$	$3,8 \pm 2,5$	$3,14 \pm 2,2$
QP/QS	$3,7 \pm 1,7$	$3,66 \pm 2,0$	$3,8 \pm 1,5$
Sistemik O ₂ Saturasyonu	$94,2 \pm 6,9$	$94,3 \pm 8,9$	$95,16 \pm 4,2$

Preoperatif Kardiyak Kateterizasyonda Elde Edilen Veriler

Hastaların intraoperatif olarak saptanan kardiyopulmoner *bypass* süreleri, iloprost verilen grup için $68,32 \pm 17,0$; İloprost verilmeyen hastalar için $74,0 \pm 20,5$ dakika olarak saptanmış olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Aort klemp süreleri gruplar arasında karşılaştırıldığında ise, iloprost verilen hastalarda $45,4 \pm 13,6$ ve iloprost verilmeyen hastalarda $50,75 \pm 16,2$ dakika olarak ölçülmüştür, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p > 0,05$). İntraoperatif olarak ölçülen diğer veriler ise kardiyopulmoner *bypass* çıkışında ölçülen sistolik pulmoner arter ve sistolik sistemik arter basınçlarıdır. Grupların pulmoner ve sistemik basınçları karşılaştırıldığında sırası ile, iloprost verilen hastalarda $38,8 \pm 14,4$ ve $75,32 \pm 8,6$ mmHg; İloprost verilmeyen hastalarda $33,45 \pm 6,4$ ve $83,32 \pm 14,5$ mmHg olarak kaydedilmiş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Her iki değer için $P > 0,05$).

Tablo 4.2

Ortalama Değerler	Tüm Hastalar	İloprost Verilen Hastalar	İloprost Verilmeyen Hastalar
KPBP Süresi (dk)	$71,37 \pm 19,0$	$68,32 \pm 17,0$	$74,0 \pm 20,5$
Aort Klemp Süresi (dk)	$48,27 \pm 15,2$	$45,4 \pm 13,6$	$50,75 \pm 16,2$
KPBP Çıkışı Sistolik PAB (mmHg)	$35,77 \pm 11,3$	$38,08 \pm 14,4$	$33,45 \pm 6,4$
KPBP Çıkışı Sistolik Sistemik Arteriyel Basınç (mmHg)	$79,54 \pm 12,6$	$75,32 \pm 8,6$	$83,32 \pm 14,5$

İloprost Verilen ve Verilmeyen Hastaların İntraoperatif olarak Ölçülen Değerlerinin Karşılaştırması

Operasyon sonrası yoğun bakım ünitesinde takip esnasında saptanan maksimum sistemik sistolik arter basınçlarının ortalamaları gruplar arasında karşılaştırıldığında, iloprost verilen hastalarda $120,5 \pm 11,9$ mmHg ve iloprost verilmeyen hastalarda $112,62 \pm 14,1$ mmHg olarak saptanmış ve her iki grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Hastaların ortalama minimum sistemik sistolik arter basınçları ise, iloprost verilen grupta $60,4 \pm 13,0$ mmHg ve iloprost verilmeyen grupta ise $66,1 \pm 9,4$ mmHg olarak bulunmuş ve grup ortalamaları karşılaştırıldığında, iloprost almayan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptanmıştır ($p = 0,045$). Yoğun bakım takibinde pulmoner arter kateteri vasıtası ile izlenen pulmoner arter basınçları iloprost verilen hasta grubunda ortalama $76,4 \pm 22,0$ mmHg iken iloprost verilmeyen hasta grubunda $64,22 \pm 27,5$ mmHg saptanmış, sayısal farklılık büyük gibi görünmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 4.3

Postoperatif Yoğun Bakım İzleminde (Ortalama, mmHg)	Tüm Hastalar	İloprost Verilen Hastalar	
		İloprost Verilen Hastalar	İloprost Verilmeyen Hastalar
Maksimum Sistemik Arter Basıncı	$116,27 \pm 13,6$	$120,5 \pm 11,9$	$112,62 \pm 14,1$
Minimum Sistemik Arter Basıncı	$63,57 \pm 11,5$	$60,4 \pm 13,0$	$66,1 \pm 9,4$
Sistolik PAB	$72,37 \pm 24,1$	$76,4 \pm 22,0$	$64,22 \pm 27,5$

İloprost Verilen ve Verilmeyen Hastaların Yoğun Bakım Takiplerinde Saptanan Ortalama Değerlerin Karşılaştırması

Hastaların postoperatif dönemde aldıkları pozitif inotropik destekler hafif, orta ve yüksek olarak sınıflandırılmıştır. Gruplar karşılaştırıldığında, iloprost verilen hasta grubunda 10 hasta (% 40) hafif, 11 hasta (% 44) orta ve 4 hasta (% 16) yüksek düzeyde pozitif inotropik destek alırken, iloprost verilmeyen 20 hastada (% 69) hafif, 4 tanesine (% 14) orta ve 5 tanesine (% 17) yüksek düzeyde pozitif inotropik destek verilmiştir, gruplar arasında, pozitif inotropik destek miktarları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

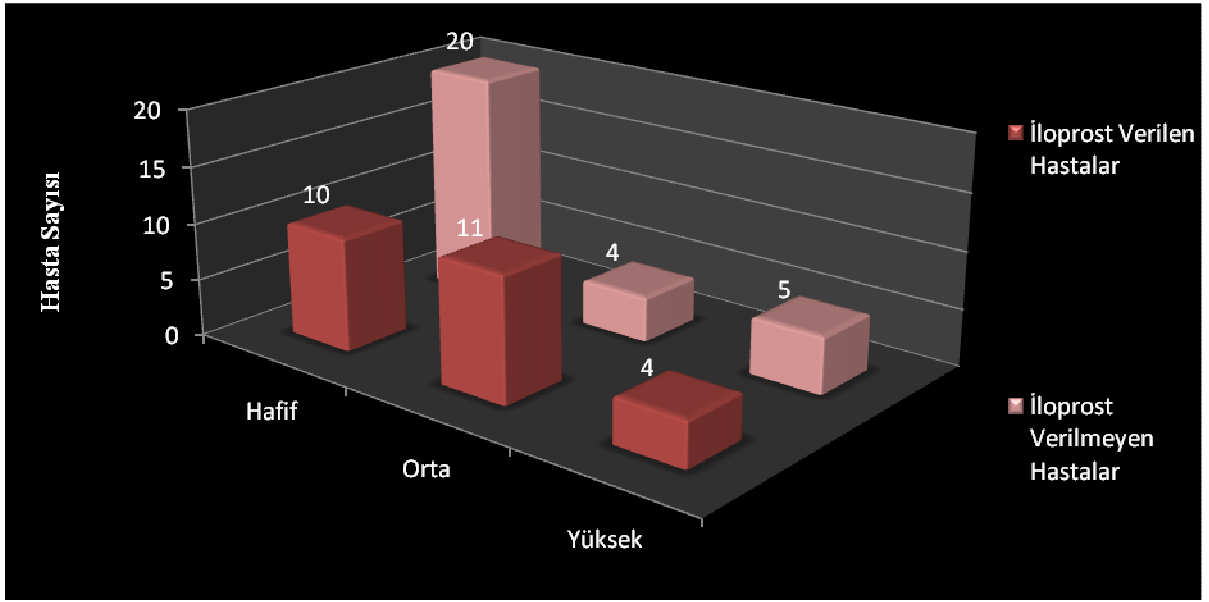
Postoperatif izlemde ortaya çıkan pulmoner hipertansif kriz sayısı gruplara göre verilecek olursa, iloprost verilmeyen 29 hastanın sadece 3 tanesinde postoperatif PH kriz görülürken, iloprost verilen 25 hastanın 14'ünde PH kriz görülmüştür. Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, her iki grup arasında postoperatif dönemde PH kriz geçirme sayısı bakımından anlamlı fark bulunmuştur, PH kriz iloprost verilen hasta grubunda daha yüksektir ($p < 0,001$).

Tablo 4.4

(#)	Tüm Hastalar			İloprost Verilen Hastalar			İloprost Verilmeyen Hastalar			
	Hafif	Orta	Yüksek	Hafif	Orta	Yüksek	Hafif	Orta	Yüksek	
İnotrop Destek Miktarı	30	15	9	10	11	4	20	4	5	
	(% 56)	(% 28)	(% 16)	(% 40)	(% 44)	(% 16)	(% 69)	(% 14)	(% 17)	
PH Kriz Varlığı	Var		Yok		Var		Yok		Var	
	17		37		14		11		3	
	(% 31)		(% 69)		(% 56)		(% 44)		(% 10)	
									26	
									(% 90)	

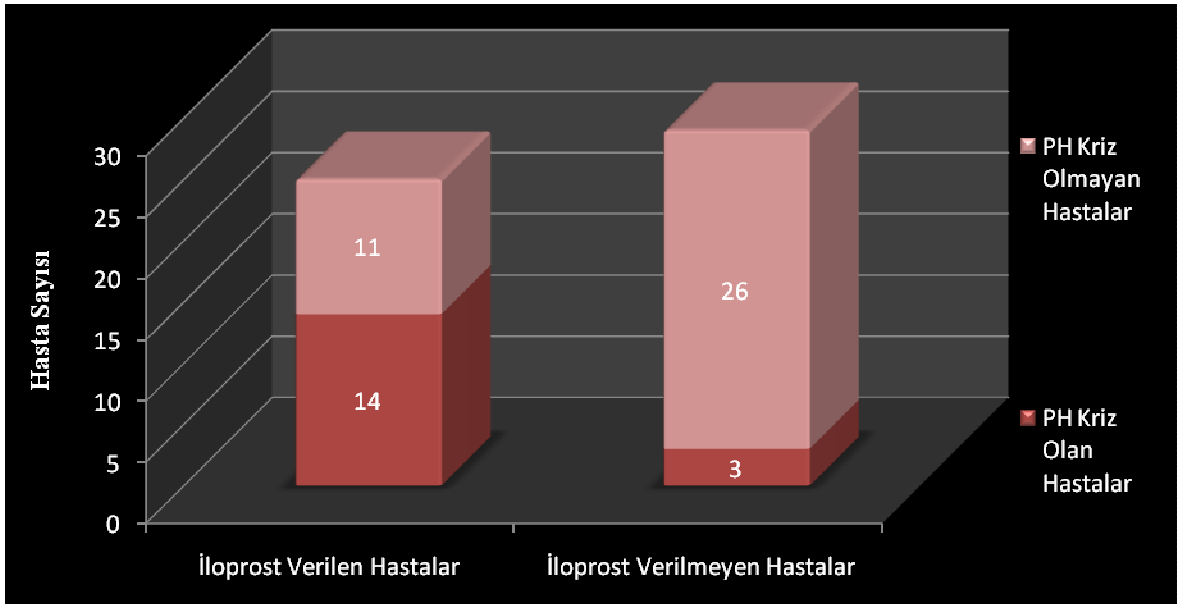
İloprost Verilen ve Verilmeyen Hastaların Yoğun Bakım Takiplerinde Saptanan Ortalama Değerlerin Karşılaştırması

Şekil 4.4



İloprost Verilen ve Verilmeyen Hastaların Aldıkları İnotrop Desteklerinin Karşılaştırması
($p > 0,05$)

Şekil 4.5



İloprost Verilen ve Verilmeyen Hastalarda PH Kriz Varlığının Karşılaştırması ($p < 0,001$)

Hastaların postoperatif yoğun bakım izlemlerinde, ekstübasyon süreleri arasında fark olup olmadığı incelenmiş, iloprost verilen hastaların ortalama ekstübasyon süresi $84,04 \pm 109,1$ saat ve iloprost verilmeyen hastaların ise $45,0 \pm 48,5$ saat olarak saptanmıştır, değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur, iloprost alan hastaların ekstübasyon

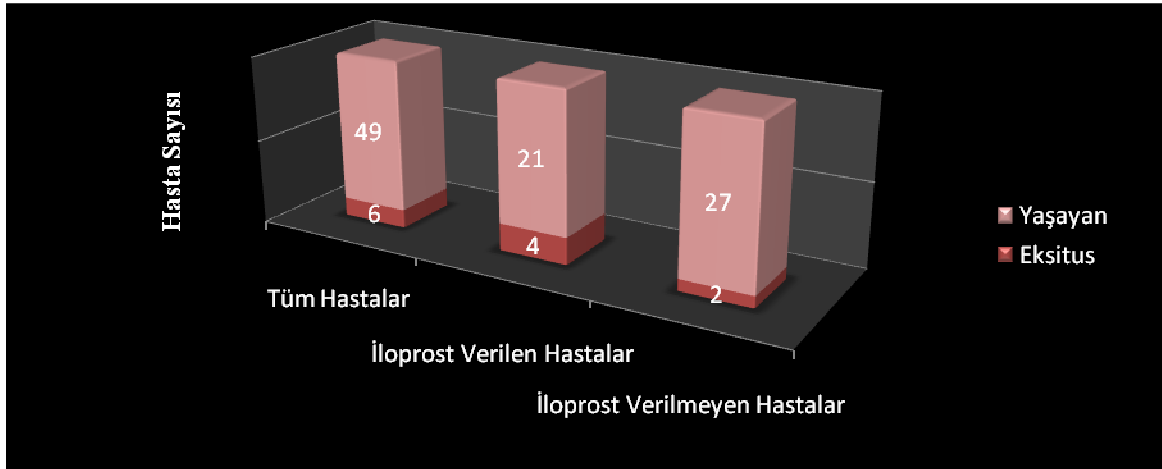
süresi iloprost verilmeyen hastalara göre daha uzundur ($p = 0,023$). Hastaların yoğun bakımda kaldıkları süreler karşılaştırıldığında, iloprost verilen hastalar ortalama $251,3 \pm 294,4$ saat, iloprost verilmeyen hastalar ise ortalama $106,9 \pm 70,9$ saat yoğun bakımda kalmışlardır. İloprost verilmeyen hastaların yoğun bakımda kalış sürelerinin ortalaması, iloprost verilen hastaların ortalaması ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı derece kısadır ($p < 0,001$). Her iki grubun hastanede kaldığı süreleri karşılaştıracak olursak, iloprost verilen hastalar ortalama $379,5 \pm 409,7$ saat hastanede yatırılırken, iloprost verilmeyen hastalar, $194,0 \pm 120,6$ saat ile, istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kısa süre hastanede yatmaktadır ($p < 0,001$). Her iki grupta, postoperatif dönemde karşılaşılan eksitus sayıları ise, iloprost verilen grupta 25 hastada 4 (% 16) ve iloprost verilmeyen grupta 29 hastada 2' dir (% 6,9). Eksitus oranları karşılaştırıldığında, grupların yüzde değerleri fark olduğunu düşündürmekle birlikte, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 4.5

Veriler Saat Olarak Verilmiştir (Mortalite Hariç)	Tüm Hastalar		İloprost Verilen Hastalar		İloprost Verilmeyen Hastalar	
	Ortalama Ekstübasyon Süreleri	$62,8 \pm 83,3$		$84,04 \pm 109,1$		$45,0 \pm 48,5$
Ortalama Yoğun Bakım Kalış Süreleri	$173,8 \pm 217,2$		$251,3 \pm 294,4$		$106,9 \pm 70,9$	
Ortalama Hastane Kalış Süreleri	$279,8 \pm 304,0$		$379,5 \pm 409,7$		$194,0 \pm 120,6$	
Mortalite	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok
	6 (%11,1)	48 (%89,9)	4 (%16)	21 (%84)	2 (%6,9)	27 (%93,1)

İloprost Verilen ve Verilmeyen Hastaların Yoğun Bakım Takiplerinde Saptanan Ortalama Değerlerin Karşılaştırması

Şekil 4.6



Tüm Hastalar, İloprost Verilen ve Verilmeyen Hastalar Arasında Eksitus Olan Hasta Sayılarının Karşılaştırması ($p > 0,05$)

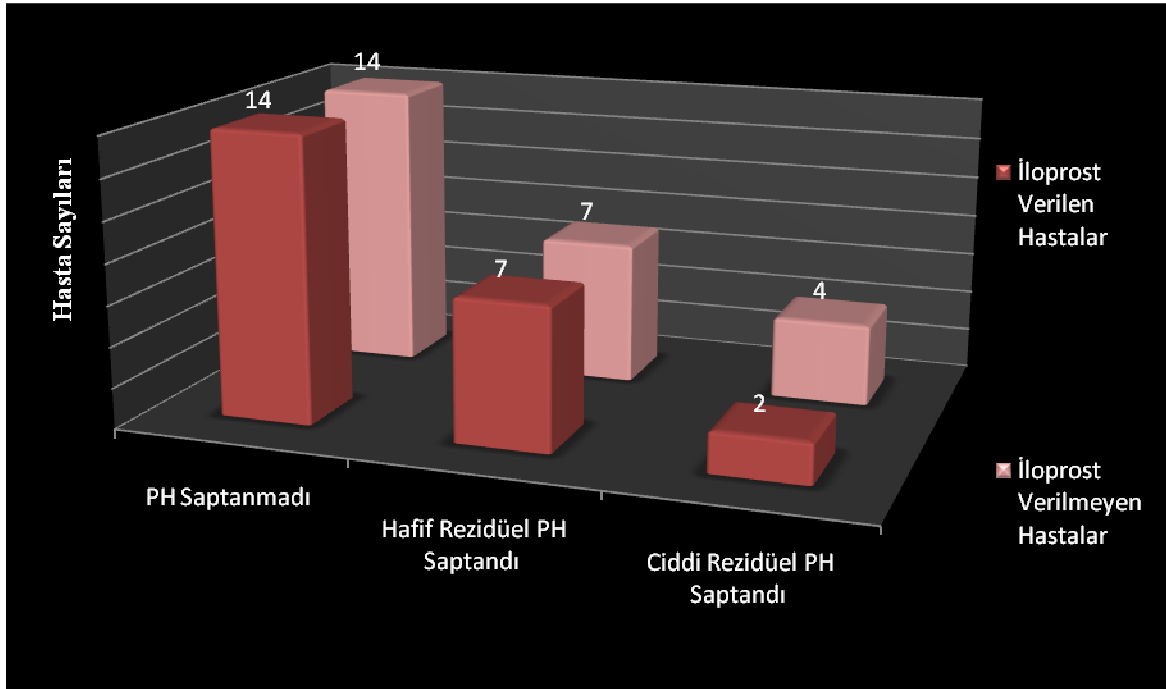
Postoperatif ilk bir ay içerisinde yapılan ekokardiyografilerinde saptanan pulmoner hipertansiyon sayılarını gruplar arasında karşılaştırsak, iloprost verilen ve verilmeyen hasta gruplarında 14' er hastada (sırası ile % 61 ve % 56) pulmoner hipertansiyon saptanmazken, iloprost verilen ve verilmeyen gruplarda 7' şer hastada hafif rezidüel PH saptanmıştır (sırası ile % 30 ve % 28). Postoperatif dönemde ciddi rezidüel pulmoner hipertansiyon saptanan 2 hasta (% 9) iloprost verilen grupta iken, 4 hasta (% 16) iloprost verilmeyen grupta idi. Postoperatif rezidüel pulmoner hipertansiyon açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 4.6

Ekokardiyografik Olarak	İloprost Verilen Hastalar	İloprost Verilmeyen Hastalar
PH Saptanmadı	14 (% 61)	14 (% 56)
Hafif PH Saptandı	7 (% 30)	7 (% 28)
Ciddi Rezidüel PH Saptandı	2 (% 9)	4 (% 16)

İloprost Verilen ve Verilmeyen Hastaların Postoperatif İlk Ekokardiyografilerinde Saptanan Pulmoner Hipertansiyon Derecelerinin ve Sayılarının Karşılaştırması (İloprost Verilen 2 ve İloprost Verilmeyen 4 Hastada Postoperatif Ekokardiyografi Çekilememiştir)

Şekil 4.7



İloprost Verilen ve Verilmeyen Hastalarda Postoperatif İlk Ekokardiyografilerine Göre Pulmoner Hipertansiyon Derecelerinin Karşılaştırması ($p > 0,05$)
(İloprost Verilen 2 ve İloprost Verilmeyen 4 Hastada Postoperatif Ekokardiyografi Çekilememiştir)

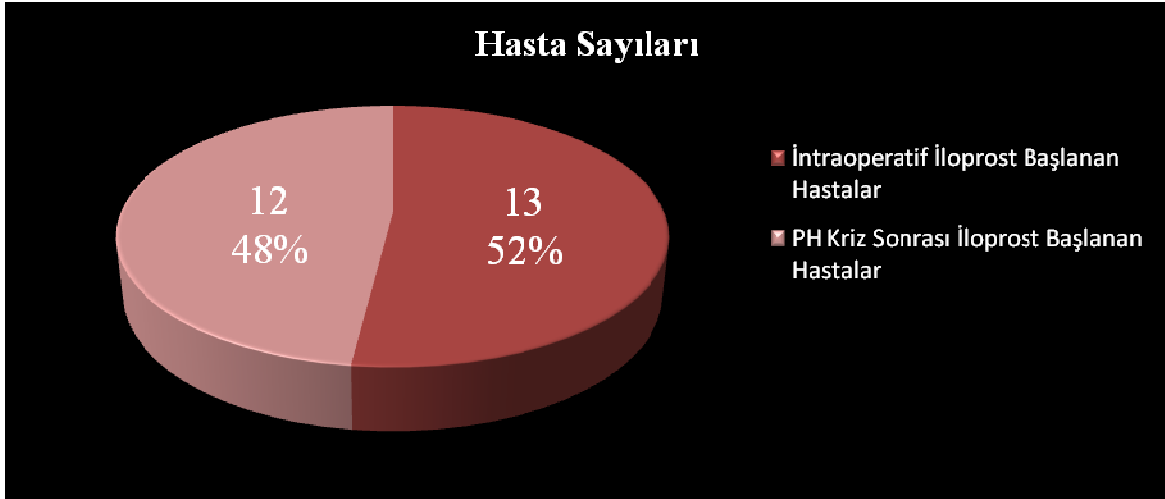
İloprost verilen hastalar, iloprost infüzyonuna intraoperatif başlanan 13 hasta ve yoğun bakımda pulmoner hipertansif kriz geçirdikten sonra iloprost başlanılan 12 hasta olarak iki alt gruba ayrılarak (Şekil 4.8) incelendiğinde, iloprostun intraoperatif olarak başlandığı hastaların yaş ortalamaları $7 \pm 2,6$ ay, kilo ortalamaları $5,1 \pm 1,03$ kg, vücut kitle indekslerinin ortalamaları ise $0,29 \pm 0,04$ iken, PH kriz sonrası iloprost başlanan hastaların yaş ortalamaları $7,5 \pm 2,3$ ay, kilo ortalamaları $5,79 \pm 1,4$ kg, vücut kitle indeksleri ise ortalama $0,31 \pm 0,5$ olarak saptanmıştır. Her iki alt grup arasında, saptanan demografik değerlerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Her değer için, $P > 0,05$).

Alt gruplar arasında karşılaştırma yapılacak olursa, intraoperatif iloprost başlanılan grupta 7 adet (% 55) P.Outlet VSD bulunmasına karşılık PH kriz sonrası iloprost başlanılan grupta 3 adet (% 25) bulunmaktadır. Diğer VSD tiplerinde ise; İntraoperatif iloprost başlanılan grupta 1 adet (% 7,5) malalignent gösteren P.Outlet, 1 adet (% 7,5) M.outlet, 3 adet (% 22,5) multiple ve bir adet (% 7,5) M.İnlet VSD bulunmasına karşılık, PH kriz geçirdikten sonra iloprost başlanılan grupta 3 adet (% 25) P.Outlet, 4 adet (%33)

malalignment gösteren P.outlet, 1 adet (% 9) M.Outlet, 4 adet (% 33) multiple VSD bulunmaktaydı. Alt grupların VSD dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p > 0,05$).

Her iki alt grupta bulunan hastaların ek anomalilerine bakılacak olursa, intraoperatif iloprost başlanılan 13 hastanın, sadece bir tanesinde (% 8) ASD ve PDA birlikte bulunurken, diğer grupta 3 hastada (% 25) ASD ve PDA birlikte bulunmakta idi. İzole olarak ASD bulunan hasta sayısı intraoperatif iloprost başlanan grupta 6 hasta (% 48) iken, diğer grupta 3 hasta (% 25) olarak saptandı. İloprostun intraoperatif olarak başlanıldığı grupta izole PDA saptanan 2 hasta (% 16) varken, diğer grupta 4 hastada (% 33) izole PDA ek anomali olarak saptandı. Down sendromu intraoperatif iloprost başlanan 13 hastanın 4'ünde (% 32) saptanırken, diğer grupta bulunan 12 hastanın da 4'ünde (% 33) saptanmıştır. Ek anomalisi bulunmayan hastaların sayısı iloprostun intraoperatif başlanıldığı grupta 4 iken (% 32), PH kriz sonrası iloprost başlanılan grupta 2 (% 16) hastada ek anomali saptanmamıştır. Ek anomaliler alt gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Şekil 4.8



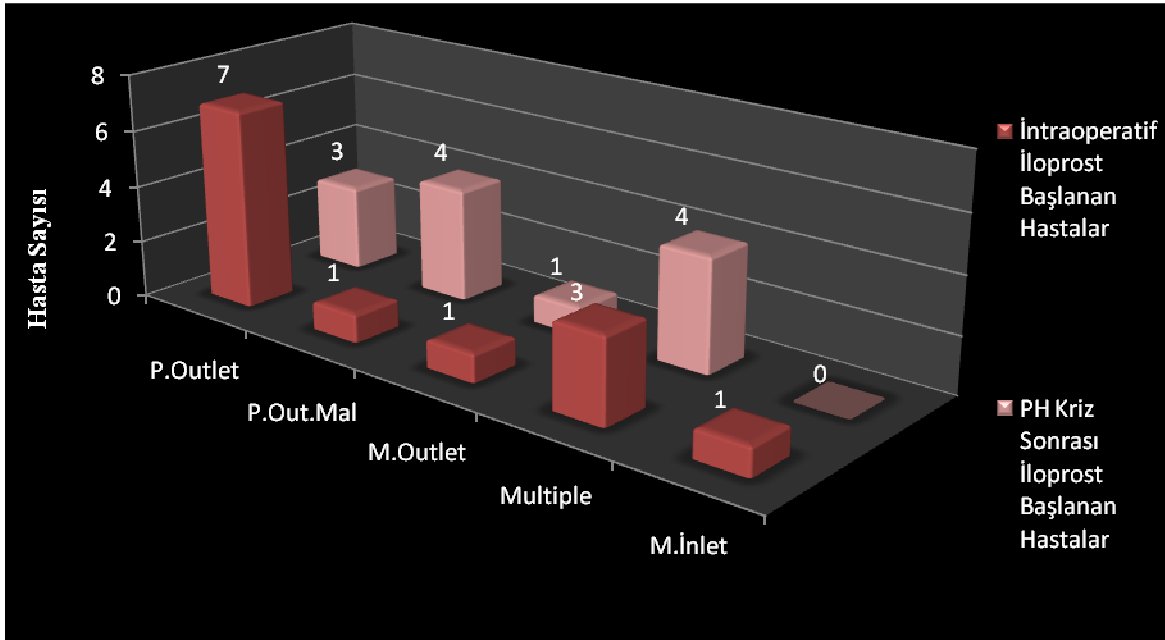
İntraoperatif İloprost Başlanan ve PH Kriz Sonrası İloprost Başlanan Hastaların Karşılaştırması

Tablo 4.7

	İntraoperatif İloprost Başlanılan Hastalar		PH Kriz Sonrası İloprost Başlanılan Hastalar	
Yaş (Ortalama Ay)	7 ± 2,6		7,5 ± 2,3	
Kilo (Ortalama Kg)	5,1 ± 1,03		5,79 ± 1,4	
VKİ (Ortalama)	0,29 ± 0,04		0,31 ± 0,5	
VSD Tipi (Hasta Sayısı ve Yüzdesi)	P.Outlet	7 (% 55)	P.Outlet	3 (% 25)
	P.Outlet Malalignment	1 (% 7,5)	P.Outlet Malalignment	4 (% 33)
	M.Outlet	1 (% 7,5)	M.Outlet	1 (% 9)
	Multiple	3 (% 22,5)	Multiple	4 (% 33)
	M.İnlet	1 (% 7,5)	M.İnlet	0
	P.İnlet	0	P.İnlet	0
Preoperatif Ek Anomaliler (Hasta Sayısı ve Yüzdesi)	ASD ve PDA	1 (% 8)	ASD ve PDA	3 (% 25)
	İzole ASD	6 (% 48)	İzole ASD	3 (% 25)
	İzole PDA	2 (% 16)	İzole PDA	4 (% 33)
	Down Sendromu	4 (% 32)	Down Sendromu	4 (% 33)
	Yok	4 (% 32)	Yok	2 (% 17)

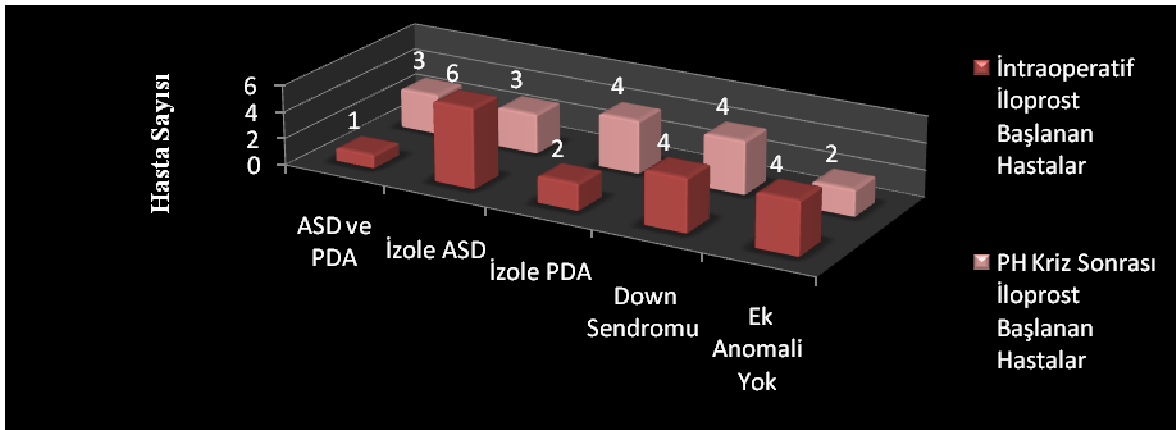
İntraoperatif İloprost Başlanılan ve PH Kriz Sonrası İloprost Başlanılan Hastaların Karşılaştırması

Şekil 4.9



İntraoperatif İloprost Başlanan ve PH Kriz Sonrası İloprost Başlanan Hastaların VSD Tiplerinin Karşılaştırması ($p > 0,05$)

Şekil 4.10



İntraoperatif İloprost Başlanan ve PH Kriz Sonrası İloprost Başlanan Hastaların Preoperatif Ek Anomalilerinin Karşılaştırması ($p > 0,05$)

Hastaların preoperatif kardiyak kateterizasyonlarından elde edilen verilere bakılacak olursa, intraoperatif iloprost başlanılan hastaların preoperatif ortalama pulmoner arter basınçları $46,6 \pm 12,2$ mmHg ve PH kriz sonrası iloprost başlanılan hastaların ise $47,8 \pm 13$ olarak saptanmıştır, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p > 0,05$). Preoperatif pulmoner arter basınçlarının sistolik değerleri ise, intraoperatif iloprost

başlanılan grupta $69,3 \pm 16,7$ ve PH kriz sonrası iloprost başlanılan grupta $71,0 \pm 15,2$ olarak hesaplanmış, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Sağ ve sol ventrikül basınç oranları ise intraoperatif iloprost başlanılan grupta $0,91 \pm 0,1$ ve PH kriz sonrası iloprost başlanılan grupta $0,87 \pm 0,1$ olarak bulunmuştur, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p > 0,05$). Hastaların PVRİ ve Qp / Qs değerleri gruplara göre sırası ile, intraoperatif iloprost başlanılan grupta $3,72 \pm 2,37$ ve $3,8 \pm 2,9$; PH kriz sonrası iloprost başlanılan grupta ise $3,74 \pm 2,2$ ve $3,6 \pm 1,7$ olarak saptanmış ve her iki parametre de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Preoperatif sistemik oksijen saturasyonları ise, intraoperatif iloprost başlanılan grupta ortalama $94,07 \pm 11,6$ ve PH kriz sonrası iloprost başlanılan grupta $94,6 \pm 4,4$ olarak saptanmıştır, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p > 0,05$).

Tablo 4.8

	Tüm Hastalar	İntraoperatif İloprost Başlanılan Hastalar	PH Kriz Sonrası İloprost Başlanılan Hastalar
Ortalama PAB (mmHg)	$47,2 \pm 12,6$	$46,6 \pm 12,2$	$47,8 \pm 13$
Sistolik PAB (mmHg)	$70,12 \pm 15,7$	$69,3 \pm 16,7$	$71 \pm 15,2$
RV/LV Basınç Oranı	$0,89 \pm 0,1$	$0,91 \pm 0,1$	$0,87 \pm 0,11$
PVRİ (Wood)	$3,8 \pm 2,5$	$3,8 \pm 2,9$	$3,74 \pm 2,2$
QP/QS	$3,66 \pm 2,0$	$3,72 \pm 2,37$	$3,6 \pm 1,7$
Sistemik O ₂ Saturasyonu	$94,3 \pm 8,9$	$94,07 \pm 11,6$	$94,6 \pm 4,4$

İntraoperatif İloprost Başlanılan ve PH Kriz Sonrası İloprost Başlanılan Hastaların Karşılaştırması

Hastaların intraoperatif olarak saptanan kardiyopulmoner *bypass* süreleri, intraoperatif iloprost başlanılan grup için $68,38 \pm 19,3$ dk; PH kriz sonrası iloprost başlanılan hastalar için $68,25 \pm 15,0$ dk olarak saptanmış olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Aort klemp süreleri gruplar arasında karşılaştırıldığında ise, intraoperatif iloprost başlanılan hastalarda $46,8 \pm 16,5$ dk ve iloprost verilmeyen hastalarda

43,83 ± 10,2 dk olarak saptanmıştır, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p > 0,05). İntraoperatif olarak ölçülen diğer veriler ise kardiyopulmoner *bypass* çıkışında ölçülen sistolik pulmoner arter ve sistolik sistemik arter basınçlarıdır. Grupların pulmoner ve sistemik basınçları karşılaştırıldığında sırası ile, intraoperatif iloprost başlanılan hastalarda 37,16 ± 13,3 ve 74,6 ± 9,7 mmHg; PH kriz sonrası iloprost başlanılan hastalarda 39,6 ± 16,0 ve 76,8 ± 7,6 mmHg olarak kaydedilmiş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Her iki değer için P > 0,05).

Tablo 4.9

Ortalama Değerler	İloprost Verilen Tüm Hastalar	İntraoperatif İloprost Başlanılan Hastalar	PH Kriz Sonrası İloprost Başlanılan Hastalar
KPBP Süresi (dk)	68,32 ± 17,0	68,38 ± 19,3	68,25 ± 15,0
Aort Klemp Süresi (dk)	45,4 ± 13,6	46,8 ± 16,5	43,83 ± 10,2
KPBP Çıkışı Sistolik PAB (mmHg)	38,08 ± 14,4	37,16 ± 13,3	39,6 ± 16,0
KPBP Çıkışı Sistolik Sistemik Arteriyel Basınç (mmHg)	75,32 ± 8,6	74,6 ± 9,7	76,8 ± 7,6

İloprost Verilen, İntraoperatif İloprost Başlanılan ve PH Kriz Sonrası İloprost Başlanılan Hastaların İntraoperatif olarak Ölçülen Değerlerinin Karşılaştırması

Operasyon sonrası yoğun bakım ünitesinde takip esnasında saptanan maksimum sistemik sistolik arter basınçlarının ortalamaları gruplar arasında karşılaştırıldığında, intraoperatif iloprost başlanılan hastalarda 122,69 ± 9,9 mmHg ve PH kriz sonrası iloprost başlanılan hastalarda 118,16 ± 56,6 mmHg olarak saptanmış ve her iki grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p > 0,05). Hastaların ortalama minimum sistemik sistolik arter basınçları ise, intraoperatif iloprost başlanılan grupta 64,3 ± 9,6 mmHg ve PH kriz sonrası iloprost başlanılan grupta ise 56,66 ± 15,4 mmHg olarak bulunmuş ve grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p > 0,05). Yoğun bakım takibinde pulmoner arter kateteri vasıtası ile izlenen pulmoner arter basınçları intraoperatif iloprost başlanılan hasta grubunda ortalama 65,33 ± 23,6

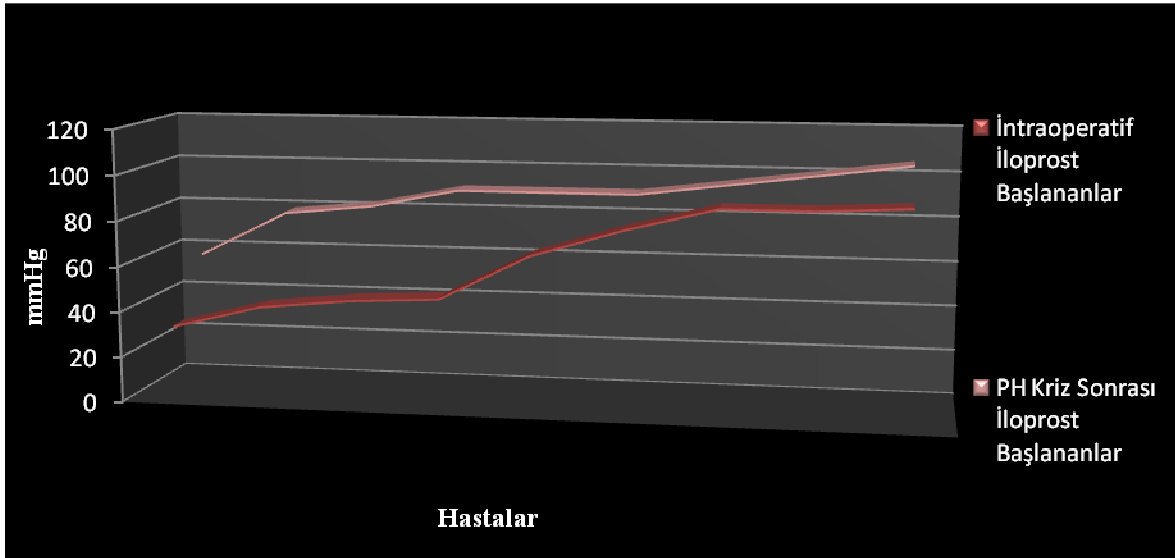
mmHg iken PH kriz sonrası iloprost başlanılan hasta grubunda $87,5 \pm 13,8$ mmHg saptanmıştır, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır, PH kriz sonrası iloprost başlanılan grupta postoperatif ortalama maksimum pulmoner arter sistolik basıncı daha yüksektir ($p = 0,02$).

Tablo 4.10

Postoperatif Yoğun Bakım İzleminde (Ortalama mmHg)	İloprost Verilen Tüm Hastalar	İntraoperatif İloprost Başlanılan Hastalar	PH Kriz Sonrası İloprost Başlanılan Hastalar
Maksimum Sistemik Arter Basıncı	$120,5 \pm 11,9$	$122,69 \pm 9,9$	$118,16 \pm 56,66$
Minimum Sistemik Arter Basıncı	$60,4 \pm 13,0$	$64,3 \pm 9,6$	$56,66 \pm 15,4$
Sistolik PAB	$76,4 \pm 22,0$	$65,33 \pm 23,6$	$87,5 \pm 13,8$

İloprost Verilen, İntraoperatif İloprost Başlanılan ve PH Kriz Sonrası İloprost Başlanılan Hastaların Yoğun Bakım Takiplerinde Saptanan Ortalama Değerlerin Karşılaştırması

Şekil 4.11



İntraoperatif İloprost Başlanılan Hastalar (Ortalama $65,33 \pm 23,6$) ve PH Kriz Sonrası İloprost Başlanılan Hastaların (Ortalama $87,5 \pm 13,8$) Postoperatif Yoğun Bakım İzlemlerindeki Maksimum Sistolik Pulmoner Arter Basıncıları Karşılaştırması ($p = 0,02$)

Hastaların postoperatif dönemde aldıkları pozitif inotropik destekler hafif, orta ve yüksek olarak sınıflandırılmıştır. Gruplar karşılaştırıldığında, intraoperatif iloprost başlanan hasta grubunda 5 hasta (% 38) hafif, 7 hasta (% 54) orta ve 1 hasta (% 8) yüksek düzeyde pozitif inotropik destek alırken, PH kriz sonrası iloprost başlanan hastaların 5 tanesine (% 42) hafif, 4 tanesine (% 33) orta ve 3 tanesine (% 25) yüksek düzeyde pozitif inotropik destek verilmiştir, gruplar arasında, pozitif inotropik destek miktarları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

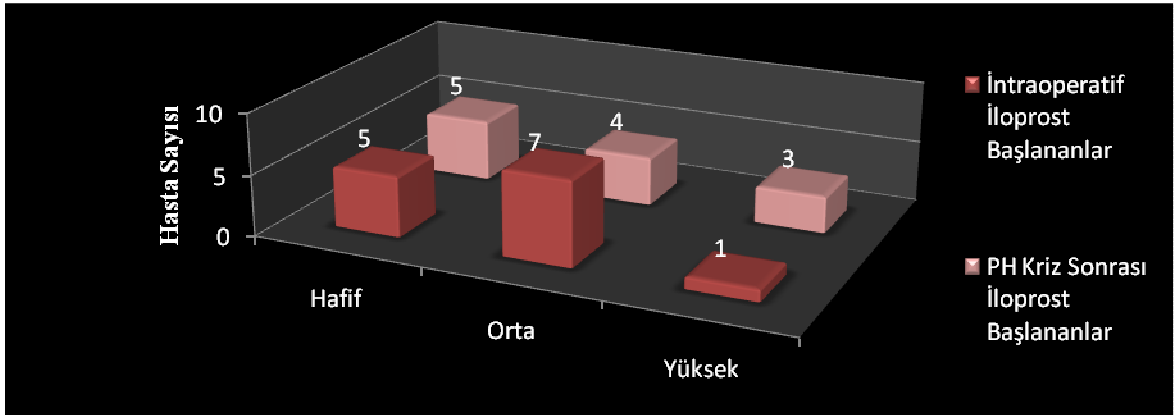
Postoperatif izlemde ortaya çıkan pulmoner hipertansif kriz sayısı gruplara göre verilecek olursa, intraoperatif iloprost başlanan 13 hastanın sadece 2 tanesinde postoperatif PH kriz görülürken, PH kriz sonrası iloprost başlanan hastalarda, iloprost infüzyonu başladıktan sonraki süreç içerisinde, 12 hastanın 5' inde PH kriz görülmüştür. Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, her iki grup arasında postoperatif dönemde PH kriz geçirme sayısı bakımından anlamlı fark bulunmuştur, PH kriz oranı, PH kriz sonrası iloprost başlanan hasta grubunda daha yüksektir ($p = 0,022$).

Tablo 4.11

	İloprost Verilen Tüm Hastalar (#)			İntraoperatif İloprost Başlanan Hastalar (#)			PH Kriz Sonrası İloprost Başlanan Hastalar (#)		
	Hafif	Orta	Yüksek	Hafif	Orta	Yüksek	Hafif	Orta	Yüksek
İnotrop Destek Miktarı	10 (% 40)	11 (% 44)	4 (% 16)	5 (% 38)	7 (% 54)	1 (% 8)	5 (% 42)	4 (% 33)	3 (% 25)
PH Kriz Varlığı	Var		Yok	Var		Yok	Var		Yok
	14 (% 56)		11 (% 44)	2 (% 15)		11 (% 85)	5 (% 41)		7 (% 59)

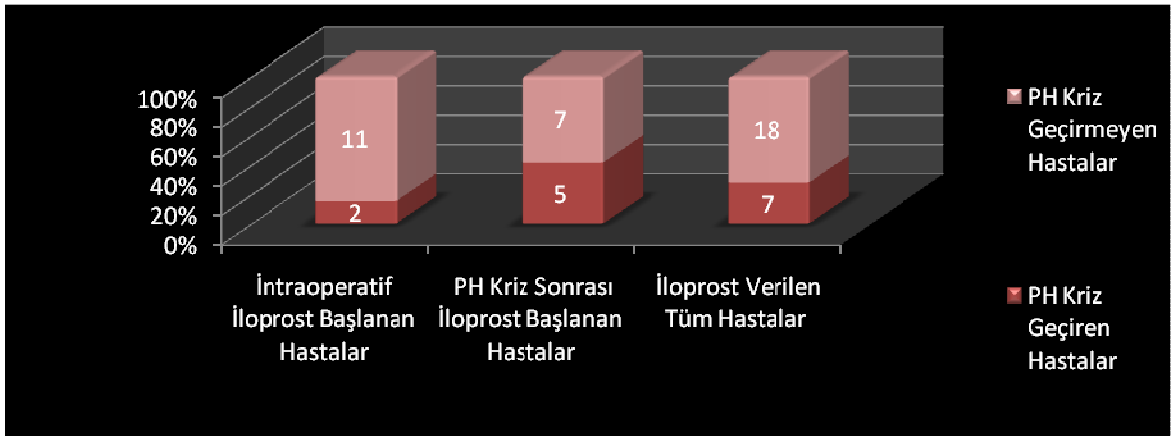
İloprost Verilen ve Verilmeyen Hastaların Yoğun Bakım Takiplerinde Saptanan Ortalama Değerlerin Karşılaştırması

Şekil 4.12



İntraoperatif İloprost Başlanılan Hastalar ve PH Kriz Sonrası İloprost Başlanılan Hastaların Postoperatif Yoğun Bakım İzlemlerindeki İnotropik Destek Karşılaştırması ($p > 0,05$)

Şekil 4.13



İloprost Verilen Tüm, İntraoperatif İloprost Başlanılan ve PH Kriz Sonrası İloprost Başlanılan* Hastalar İçerisinde Postoperatif Yoğun Bakım İzlemlerinde ki PH Kriz Geçirme Oranlarının Karşılaştırması ($p = 0,022$)

(* PH Kriz Sonrası İloprost Başlanılan Hastalarda Gösterilen ve İstatistiksel Çalışmaya Alınan Değerler İnfüzyona Başlandıktan Sonra Ortaya Çıkan PH Krizlerdir)

Hastaların postoperatif yoğun bakım izlemlerinde, ekstübasyon süreleri arasında fark olup olmadığı incelenmiş, intraoperatif iloprost başlanılan hastaların ortalama ekstübasyon süresi $63,53 \pm 61,51$ saat ve PH kriz sonrası iloprost başlanılan hastaların ki ise $117,37 \pm 159,7$ saat olarak saptanmıştır, değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur, PH kriz sonrası iloprost başlanılan hastaların ekstübasyon süresi intraoperatif

iloprost başlanılan hastalara göre daha uzundur ($p = 0,038$). Hastaların yoğun bakımda kaldıkları süreler karşılaştırıldığında, intraoperatif iloprost verilen hastalar ortalama $297,69 \pm 352,0$ saat, Ph kriz sonrası iloprost başlanılan hastalar ise ortalama $201,16 \pm 220,5$ saat yoğun bakımda kalmışlardır, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p > 0,05$). Her iki grubun hastanede kaldığı süreleri karşılaştıracak olursak, intraoperatif iloprost başlanılan hastalar ortalama $438,92 \pm 404,7$ saat hastanede yatırılırken, PH kriz sonrası iloprost başlanılan hastalar $315,16 \pm 423,0$ saat hastanede yatmaktadır, iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

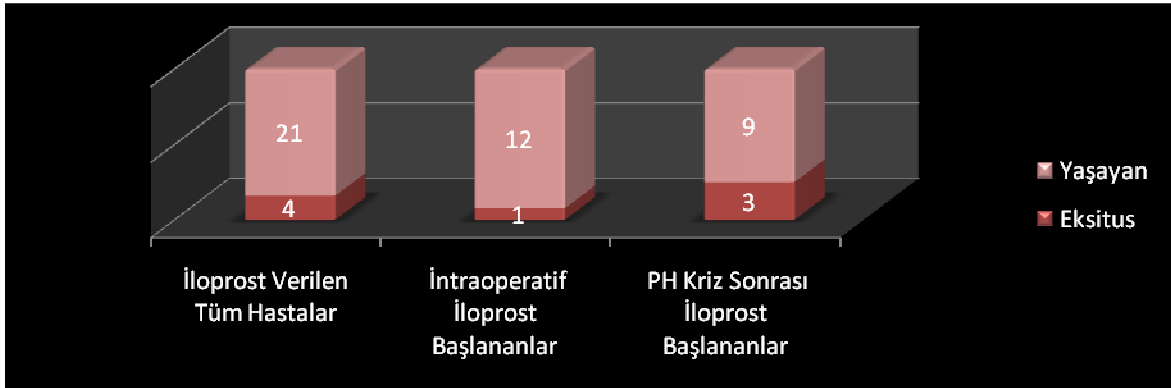
Her iki grupta, postoperatif dönemde karşılaşılan eksitus sayıları ise, intraoperatif iloprost başlanılan grupta 13 hastada 1 hasta (% 7,7) ve PH kriz sonrasında iloprost başlanılan grupta 12 hastada 3 tanedir (% 25). Eksitus oranları karşılaştırıldığında, grupların yüzde değerleri fark olduğunu düşündürmekle birlikte, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 4.12

Veriler Saat Olarak Verilmiştir (Mortalite hariç)	Tüm Hastalar		İntroperatif İloprost Başlanılan Hastalar		Pulmoner Hipertansif Kriz Sonrası İloprost Başlanılan Hastalar	
Ortalama Ekstübasyon Süreleri	84,04 ± 109,1		63,53 ± 61,51		117,37 ± 159,7	
Ortalama Yoğun Bakım Kalış Süreleri	251,3 ± 294,4		297,69 ± 352,0		201,16 ± 220,5	
Ortalama Hastane Kalış Süreleri	379,5 ± 409,7		438,92 ± 404,7		315,16 ± 423,0	
Mortalite	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok
	4 (%16)	21 (%84)	1 (% 7,7)	12 (%92,3)	3 (% 25)	9 (% 75)

İloprost Verilen ve Verilmeyen Hastaların Yoğun Bakım Takiplerinde Saptanan Ortalama Değerlerin Karşılaştırması

Şekil 4.14



İntraoperatif İloprost Başlanılan ve PH Kriz Sonrası İloprost Başlanılan Hastaların Eksitus Sayılarının Karşılaştırması ($p > 0,05$)

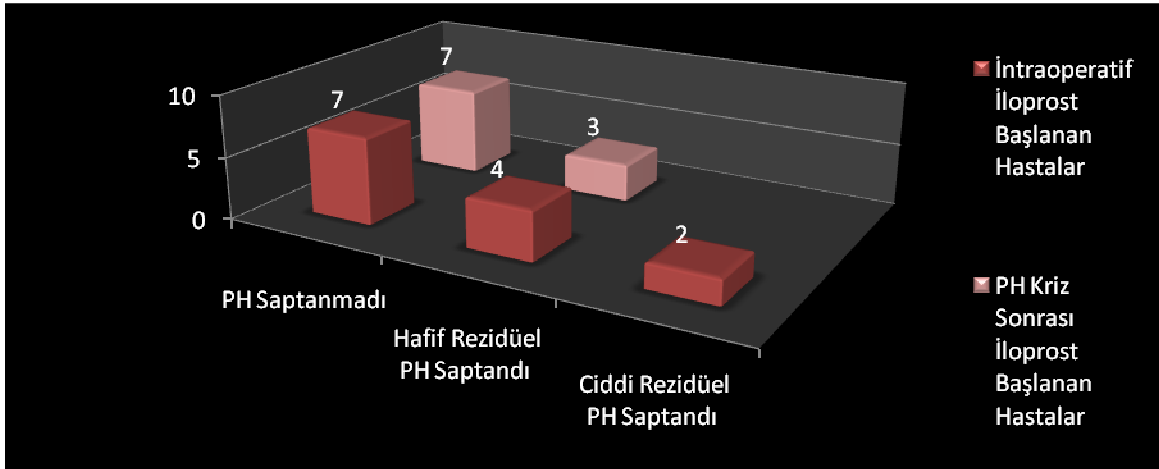
Postoperatif ilk bir ay içerisinde yapılan ekokardiyografilerinde saptanan pulmoner hipertansiyon sayılarını gruplar arasında karşılaştırsak, intraoperatif iloprost başlanılan ve PH kriz sonrası iloprost başlanılan hasta gruplarında 7' şer tanesinde (sırası ile % 54 ve % 58) rezidüel pulmoner hipertansiyon saptanmazken, intraoperatif iloprost başlanılan grupta 4 hastada ve PH kriz sonrası iloprost başlanılan grupta 3 hastada hafif rezidüel PH saptanmıştır (sırası ile % 30 ve % 25). Postoperatif dönemde ciddi rezidüel pulmoner hipertansiyon intraoperatif iloprost başlanılan grupta 2 hastada (%16) saptanırken, PH kriz sonrası iloprost başlanılan hastalarda ciddi rezidüel PH saptanmadı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 4.13

Ekokardiyografik Olarak	İntraoperatif İloprost Başlanılan Hastalar	PH Kriz Sonrası İloprost Başlanılan Hastalar
PH Saptanmadı	7 (% 54)	7 (% 58)
Hafif PH Saptandı	4 (% 30)	3 (% 25)
Ciddi Rezidüel PH Saptandı	2 (% 16)	Yok

İloprost Verilen ve Verilmeyen Hastaların Postoperatif İlk Ekokardiyografilerinde Saptanan Pulmoner Hipertansiyon Derecelerinin ve Sayılarının Karşılaştırması (PH Kriz Sonrası İloprost Başlanılan 2 Hastaya Postoperatif Ekokardiyografi Çekilememiştir)

Şekil 4.15



İntraoperatif İloprost Başlanılan ve PH Kriz Sonrası İloprost Başlanılan Hastaların Postoperatif İlk Ekokardiyografilerinde Saptanan Pulmoner Hipertansiyon Derecelerinin ve Sayılarının Karşılaştırması

(PH Kriz Sonrası İloprost Başlanılan 2 Hastaya Postoperatif Ekokardiyografi Çekilememiştir)

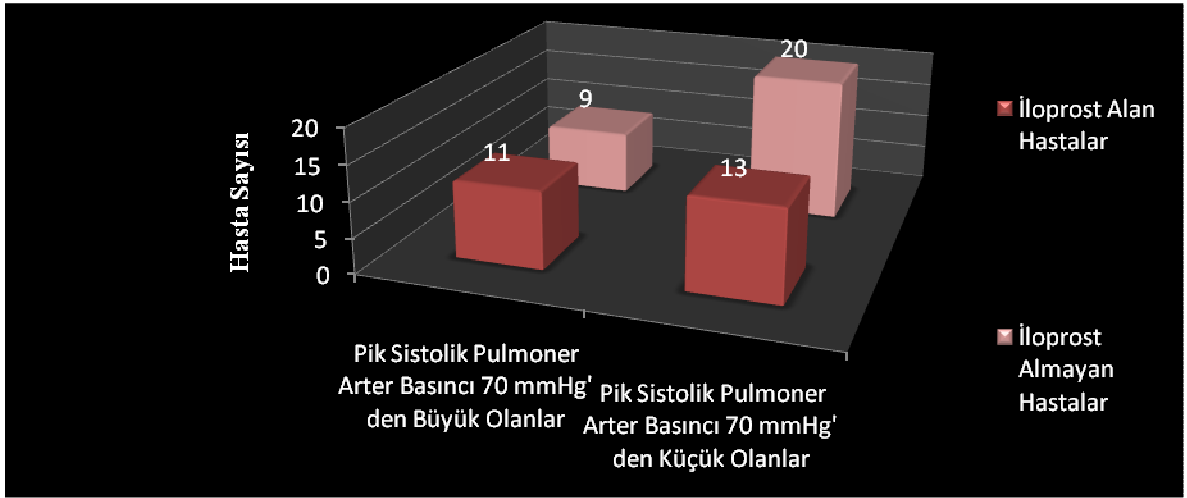
Preoperatif kardiyak kateterizasyon ile saptanan pulmoner arter sistolik basınç değeri iloprost alan ve almayan hastalar için ayrı ayrı hesaplanmış ve iloprost verilen hastaların ortalama değeri eşik değer olarak kabul edilmiştir. Bu eşik değere (70 mmHg) göre, grupları tekrar birbirleri ile karşılaştırdığımızda, iloprost alan 25 hastanın 11 (% 44) tanesinde pulmoner arter sistolik basınç değeri 70 mmHg' den düşük iken, iloprost verilmeyen 29 hastadan 20 (% 69) tanesinin basınç değeri 70 mmHg' den düşüktür. Ortaya çıkan fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte ($p > 0,05$), hasta sayıları bakımından önemli değişiklik göstermektedir.

Tablo 4.14

$P = 0,309$ ($p > 0,05$)	Pulmoner Arter Sistolik Basıncı 70 mmHg' den Yüksek	Pulmoner Arter Sistolik Basıncı 70 mmHg' den Düşük
İloprost Alan Hasta Sayısı	13 (% 56)	11 (% 44)
İloprost Almayan Hasta Sayısı	9 (% 31)	20 (% 69)

Preoperatif Sistolik Pulmoner Arter Basıncına Göre Gruplardaki Hasta Dağılımı

Şekil 4.16



Preoperatif Sistolik Pulmoner Arter Basıncına Göre İloprost Alan ve Almayan Hastalar Arasındaki Hasta Dağılımı

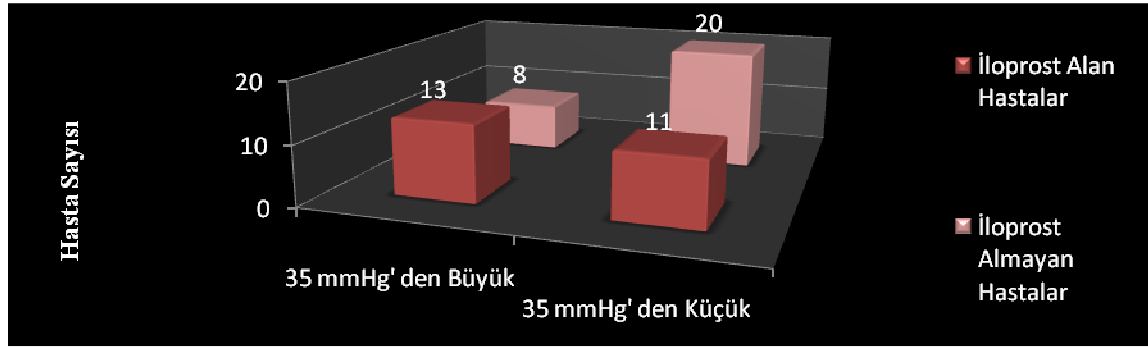
Kardiyopulmoner *bypass*' dan çıkıldıktan hemen sonra ölçülen pulmoner arter sistolik basıncına göre, iloprost almayan hastaların ortalama basınç değerinin hemen üzerinde 35 mmHg eşik değer olarak alınmış, iloprost alan ve almayan hastalar bu değere göre kıyaslandığında anlamlı bir istatistiksel sonuç bulunamamıştır, ancak hasta sayıları bakımından önemli farklılık göstermektedir. İloprost verilen hastalardan 11 tanesinde (% 44) 35 mmHg' den düşük değerler saptanmışken, iloprost verilmeyen hastaların 20 tanesinde (% 69) 35 mmHg' den düşük değerler saptanmıştır.

Tablo 4.15

P = 0,051 (p > 0,05)	Pulmoner Arter Sistolik Basıncı 35 mmHg' den Yüksek	Pulmoner Arter Sistolik Basıncı 35 mmHg' den Düşük
İloprost Alan Hasta Sayısı	13 (% 54)	11 (% 46)
İloprost Almayan Hasta Sayısı	8 (% 28)	20 (% 72)

Kardiyopulmoner *Bypass* Çıkışı Ölçülen Sistolik Pulmoner Arter Basıncına Göre İntraoperatif İloprost Başlanan ve PH Kriz Sonrası İloprost Başlanan Hastalar Arasındaki Hasta Dağılımı

Şekil 4.17



Kardiyopulmoner *Bypass* Çıkışı Ölçülen Sistolik Pulmoner Arter Basıncına Göre İntraoperatif İloprost Başlanan ve PH Kriz Sonrası İloprost Başlanan Hastalar Arasındaki Hasta Dağılımı

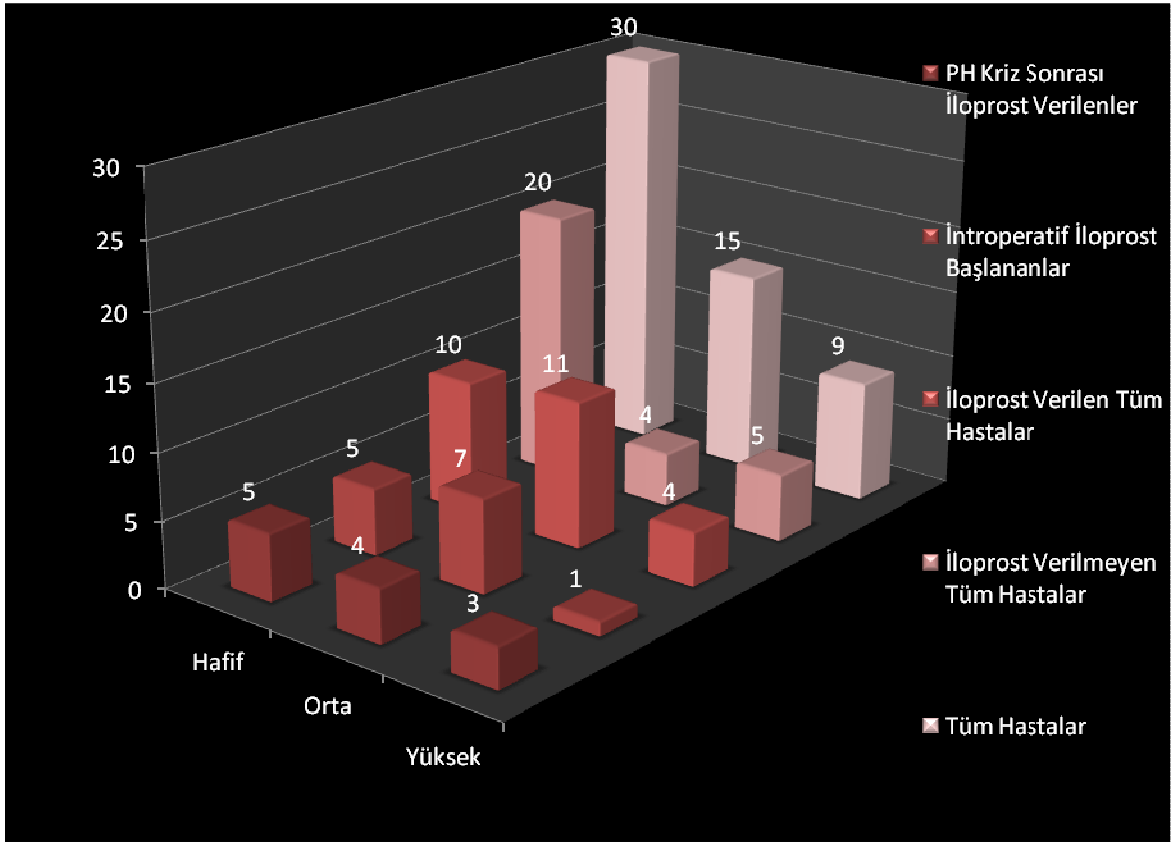
İloprost verilen 10 (% 40) hastada hafif derecede pozitif inotropik desteğe ihtiyaç duyulurken, iloprost verilmeyen hastaların 20' si (% 69) hafif derecede pozitif inotropik desteğe ihtiyaç duymaktadır. Bir diğer fark ise orta derecede pozitif inotropik destekte ortaya çıkmaktadır. İloprost alan hastaların 11' i (% 44) orta derecede destek alırken, iloprost verilmeyen hastaların sadece 4' ü (% 14) orta derecede desteğe ihtiyaç duymuşlardır. Yüksek derecede pozitif inotropik destek ihtiyacı olan hastaların her iki grupta da yüzdeleri benzerdir (% 16 / %17).

Tablo 4.16

(p > 0,05)	Hafif	Orta	Yüksek
Tüm Hastalar	30 (% 56)	15 (% 28)	9 (% 16)
İloprost Almayanlar	20 (% 69)	4 (% 14)	5 (% 17)
İloprost Alanlar	10 (% 40)	11 (% 44)	4 (% 16)
İntraoperatif İloprost Başlananlar	5 (% 38)	7 (% 53)	1 (% 9)
PH Kriz Sonrası İloprost Başlananlar	5 (% 41)	4 (% 33)	3 (% 26)

Postoperatif İnotrop Desteğine Göre Gruplardaki Hasta Dağılımı

Şekil 4.18



Postoperatif Pozitif İnotrop Desteğine Göre Gruplardaki Hasta Dağılımı

Hastalar kendi içlerinde gruplandırılarak PH kriz varlığı irdelendiğinde;

- PH kriz geçiren hasta sayısı, iloprost verilen hastalarda, verilmeyen hastalara kıyasla istatistiksel çalışmada anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p < 0,001$).
- İloprost verilen hastalar kendi içerisinde iki alt gruba ayrıldığında, postoperatif yoğun bakım takibinde PH kriz geçirdikten sonra iloprost başlanılanlarda, iloprost infüzyonu başladıktan sonra ortaya çıkan PH krizler ile; İntraoperatif iloprost başlanılan hastaların yoğun bakım takiplerinde saptanan PH Kriz sayısı karşılaştırılarak yapılan istatistiksel çalışmada; PH kriz sonrası iloprost başlanılan grupta PH kriz sayısı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p = 0,028$).
- İntraoperatif iloprost başlanan hastalar ile iloprost verilmeyen hastalar arasında, postoperatif yoğun bakım döneminde geçirilen pulmoner hipertansif kriz sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p = 0,497$).

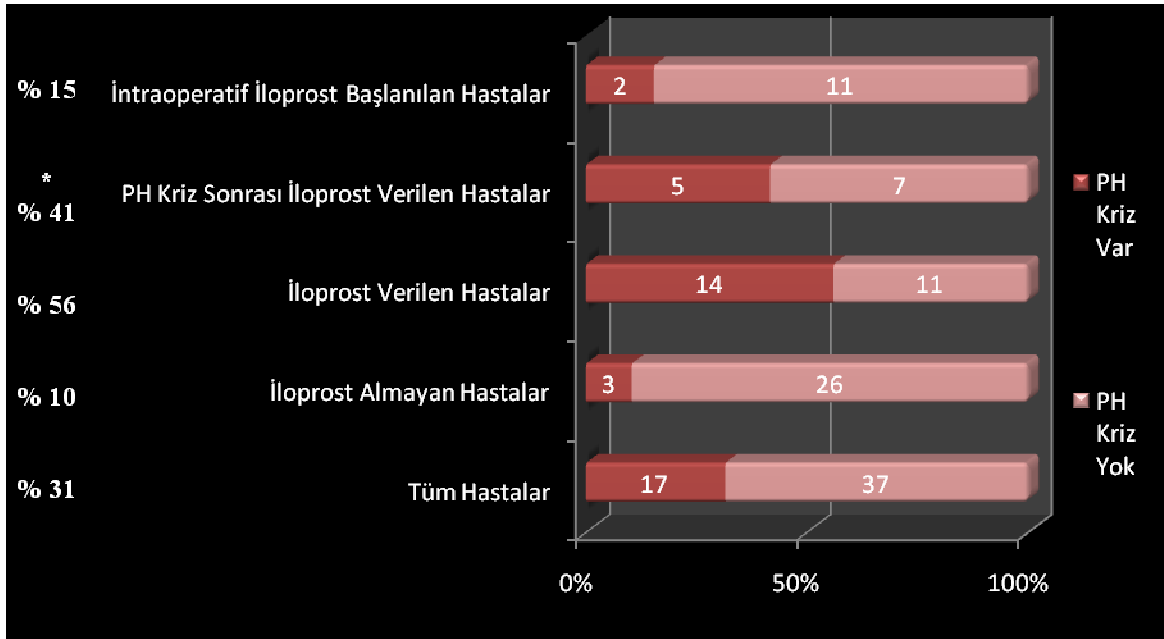
Tablo 4.17

	Toplam Hasta Sayısı	PH Kriz Geçiren Hasta Sayısı	PH Kriz Geçirmeyen Hasta Sayısı
Tüm Hastalar	54	17 (% 31)	37 (% 69)
İloprost Verilmeyen Hastalar	29	3 (% 10)	26 (% 90)
İloprost Başlanan Tüm Hastalar	25	14 (% 56)	11 (% 44)
İntraoperatif İloprost Başlanan Hastalar	13	2 (% 15)	11 (% 85)
PH Kriz Sonrası İloprost Başlanan Hastalar	12	5 * (% 41)	7 * (% 59)

Hasta Gruplarına Göre Pulmoner Hipertansif Kriz Geçiren Hasta Sayıları

(* PH Kriz Sonrası İloprost Başlanan Hastalarda Gösterilen ve İstatistiksel Çalışmaya Alınan Değerler İnfüzyona Başlandıktan Sonra Ortaya Çıkan PH Krizlerdir)

Şekil 4.19



Hasta Gruplarına Göre Pulmoner Hipertansif Kriz Geçirme Oranları

(* PH Kriz Sonrası İloprost Başlanan Hastalarda Gösterilen ve İstatistiksel Çalışmaya Alınan Değerler İnfüzyona Başlandıktan Sonra Ortaya Çıkan PH Krizlerdir)

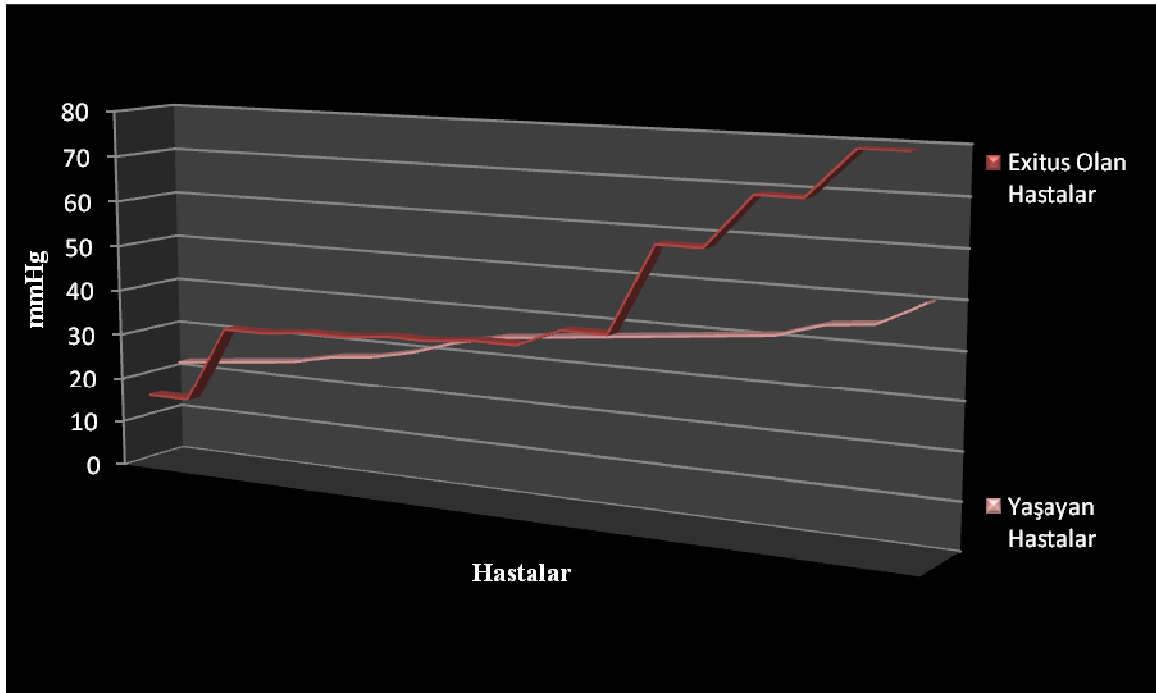
Eksitus olan hastalarda, kardiyopulmoner *bypass* çıkışı sistolik pulmoner arter basıncı $44,77 \pm 20,4$ mmHg olarak saptanmış ve yaşayan hastaların $33,69 \pm 6,8$ mmHg olarak saptanan değerine kıyasla, iloprost infüzyonundan bağımsız şekilde, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$).

Tablo 4.18

mmHg	Yaşayan Hastalar	Exitus Olan Hastalar
KPBP Çıkışı, Sistolik Pulmoner Arter Basıncı	$33,69 \pm 6,8$	$44,77 \pm 20,4$

Eksitus Olan ve Olmayan Hastaların KPBP Çıkışı Sistolik Pulmoner Arter Basıncı Ortalamalarının Karşılaştırması

Şekil 4.20



Eksitus Olan ve Olmayan Hastaların KPBP Çıkışı Sistolik Pulmoner Arter Basıncılarının Karşılaştırması ($p < 0,001$)

PH Kriz geçiren hastalarda, kardiyopulmoner *bypass* çıkışı sistolik pulmoner arter basıncı ortalama $39,75 \pm 16,1$ mmHg olarak saptanmış, PH kriz geçirmeyen hastaların saptanan

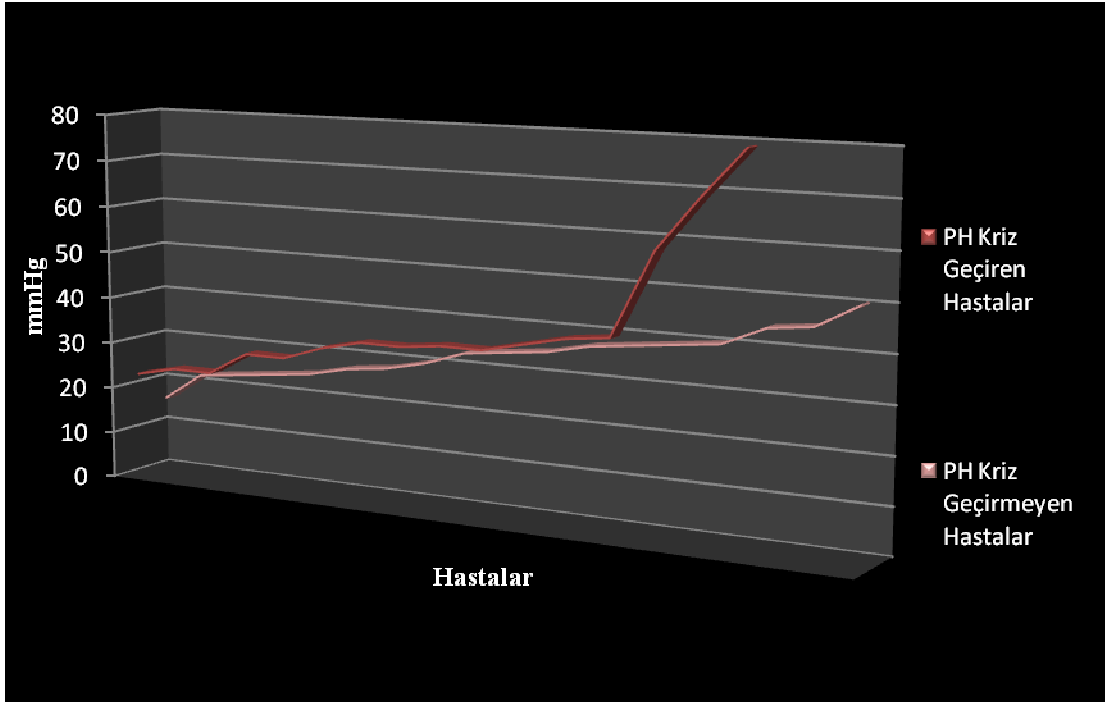
33,78 ± 7,4 mmHg' lik ortalama değerine kıyasla, iloprost infüzyonundan bağımsız şekilde, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p = 0,017).

Tablo 4.19

mmHg	PH Kriz Geçiren Hastalar	PH Kriz Geçirmeyen Hastalar
KPBP Çıkışı Ortalama Sistolik Pulmoner Arter Basıncı	39,75 ± 16,1	33,78 ± 7,4

Pulmoner Hipertansif Kriz Geçiren ve Geçirmeyen Hastaların KPBP Çıkışı Sistolik Pulmoner Arter Basıncı Ortalamalarının Kıyaslanması

Şekil 4.21



Pulmoner Hipertansif Kriz Geçiren ve Geçirmeyen Hastaların KPBP Çıkışı Sistolik Pulmoner Arter Basıncılarının Kıyaslanması (p = 0,017)

PH Kriz geçiren hastalarda, postoperatif yoğun bakım takibinde kaydedilen maksimum sistolik pulmoner arter basıncı 89,46 ± 11,7 mmHg olarak ölçülmüş, PH kriz geçirmeyen

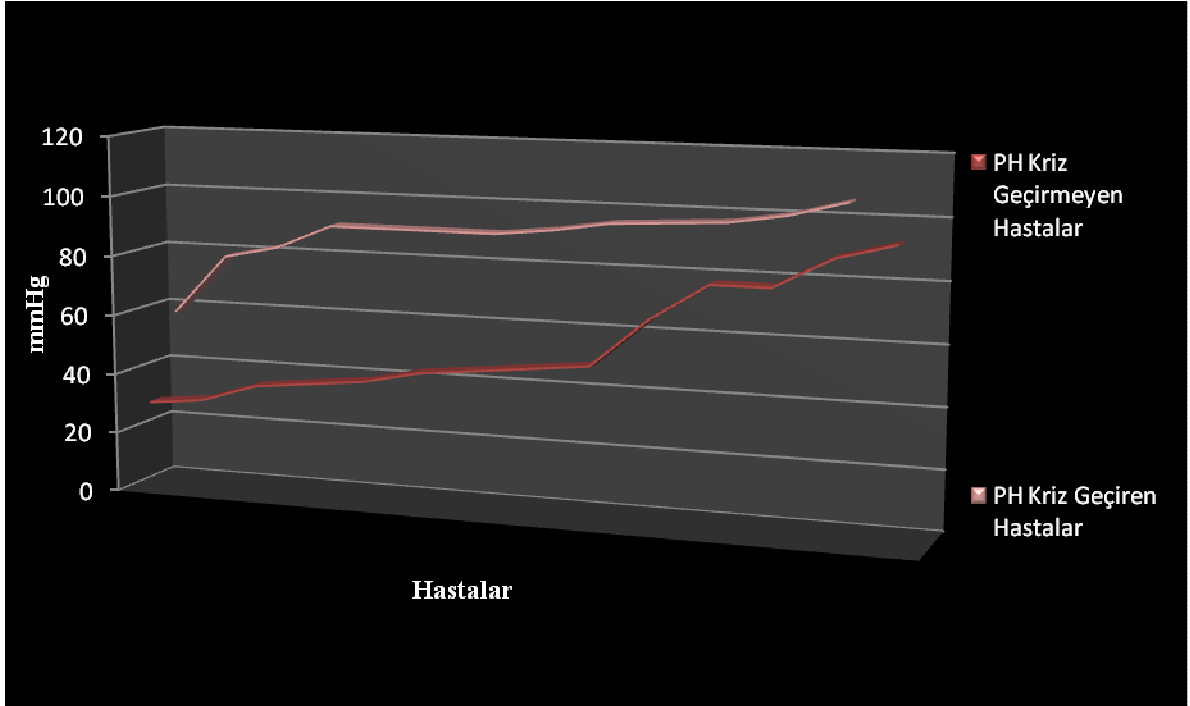
hastaların $56,5 \pm 21,8$ mmHg olarak saptanan değerine kıyasla, iloprost infüzyonundan bağımsız şekilde, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p = 0,006$).

Tablo 4.20

mmHg	PH Kriz Geçiren Hastalar	PH Kriz Geçirmeyen Hastalar
Post Operatif Yoğun Bakım Takibinde Kaydedilen Maksimum Sistolik Pulmoner Arter Basıncı	$89,46 \pm 11,7$	$56,5 \pm 21,8$

PH Kriz Geçiren Hastalar ile Geçirmeyen Hastaların Yoğun Bakım Takibinde Kaydedilen Postoperatif Maksimum Sistolik Pulmoner Arter Basıncı Ortalamalarının Karşılaştırması

Şekil 4.22



PH Kriz Geçiren Hastalar ile Geçirmeyen Hastaların Yoğun Bakım Takibinde Kaydedilen Postoperatif Maksimum Sistolik Pulmoner Arter Basıncılarının Karşılaştırması ($p = 0,006$)

İntraoperatif iloprost başlanılan hastaların postoperatif yoğun bakım takibinde $65,33 \pm 23,6$ mmHg olarak kaydedilen maksimum sistolik pulmoner arter basınç ortalaması, PH kriz

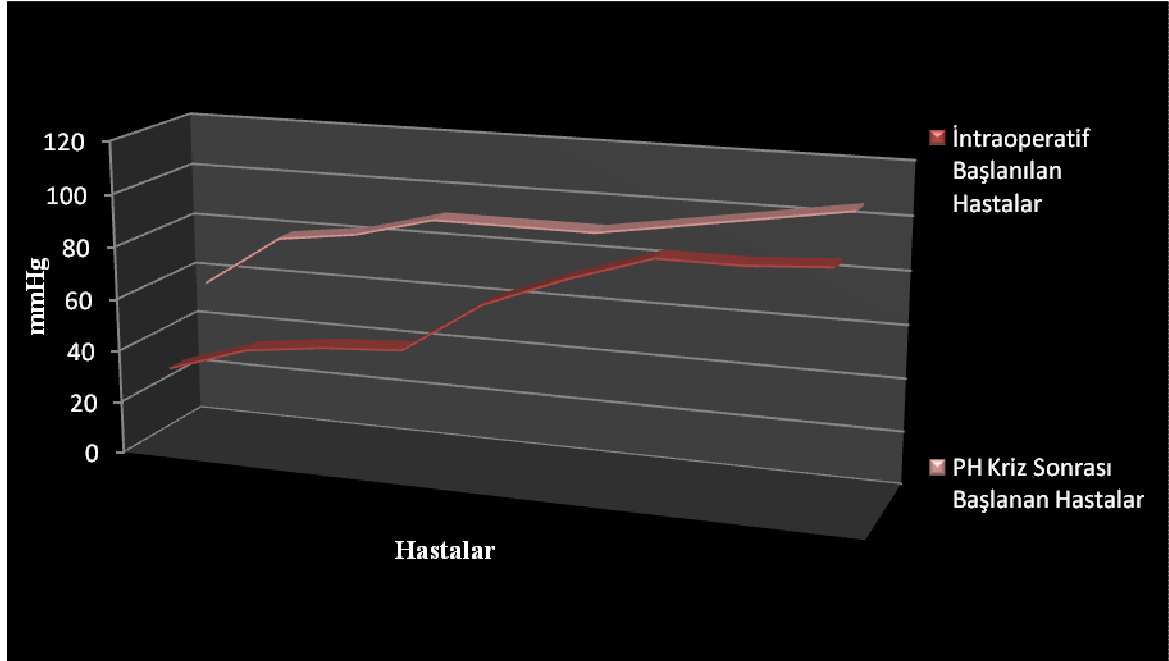
sonrası başlanılanların $87,55 \pm 13,8$ mmHg' lik ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür ($p = 0,02$).

Tablo 4.21

mmHg	İntraoperatif İloprost Başlanılan Hastalar	PH Kriz Geçirdikten Sonra İloprost Başlanılan Hastalar
Post Operatif Yoğun Bakım Takibinde Kaydedilen Maksimum Sistolik Pulmoner Arter Basıncı	$65,33 \pm 23,6$	$87,55 \pm 13,8$

İntraoperatif ve PH Kriz Sonrası İloprost Başlanılan Hastaların Postoperatif Yoğun Bakım Takiplerinde Kaydedilen Maksimum Sistolik Pulmoner Arter Basıncı Ortalamalarının Karşılaştırması

Şekil 4.23



İntraoperatif ve PH Kriz Sonrası İloprost Başlanılan Hastaların Postoperatif Yoğun Bakım Takiplerinde Kaydedilen Maksimum Sistolik Pulmoner Arter Basıncı Ortalamalarının Karşılaştırması ($p = 0,02$)

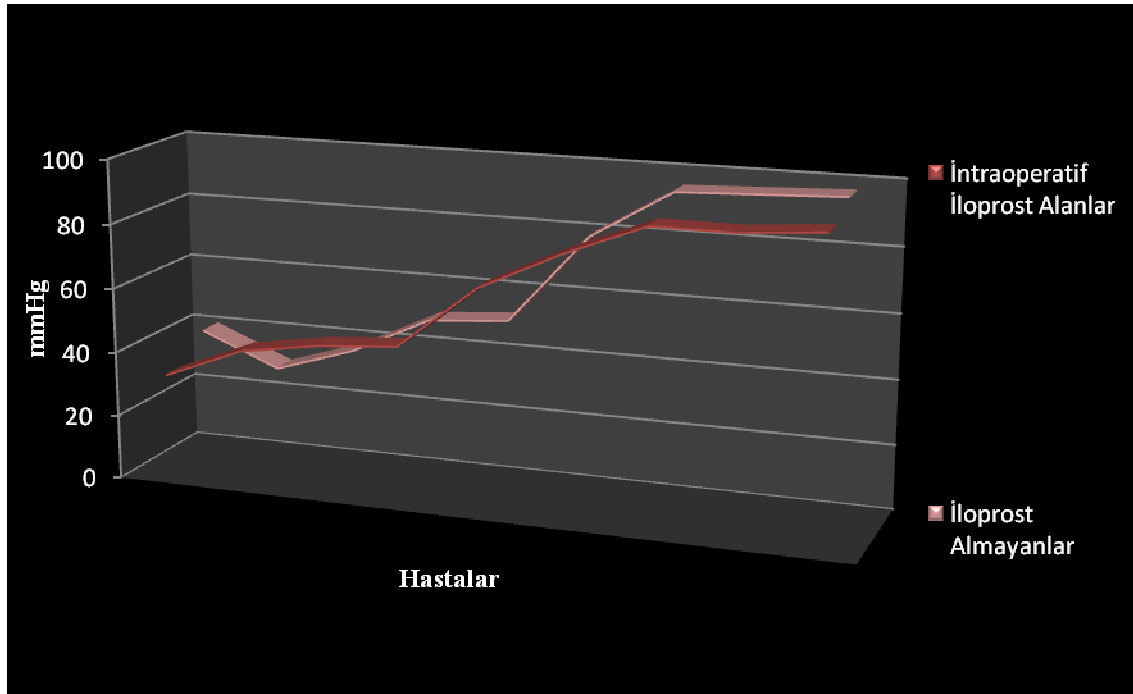
İntraoperatif iloprost başlanılan hastalar ile iloprost almayan hastaların, postoperatif yoğun bakım takibinde kaydedilen maksimum sistolik pulmoner arter basınç ortalamaları, sırası ile $65,33 \pm 23,6$ mmHg ve $64,22 \pm 27,5$ mmHg, karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0,681$).

Tablo 4.22

mmHg	İntraoperatif İloprost Başlanan Hastalar	İloprost Almayan Hastalar
Post Operatif Yoğun Bakım Takibinde Kaydedilen Maksimum Sistolik Pulmoner Arter Basıncı	$65,33 \pm 23,6$	$64,22 \pm 27,5$

İntraoperatif İloprost Alan Hastalar İle İloprost Almayan Hastaların Post Operatif Yoğun Bakım Takibinde Kaydedilen Maksimum Sistolik Pulmoner Arter Basınç Ortalamalarının Karşılaştırması

Şekil 4.24



İntraoperatif İloprost Başlanan Hastalar İle İloprost Almayan Hastaların Post Operatif Yoğun Bakım Takibinde Kaydedilen Maksimum Sistolik Pulmoner Arter Basınçlarının Karşılaştırması ($p = 0,681$)

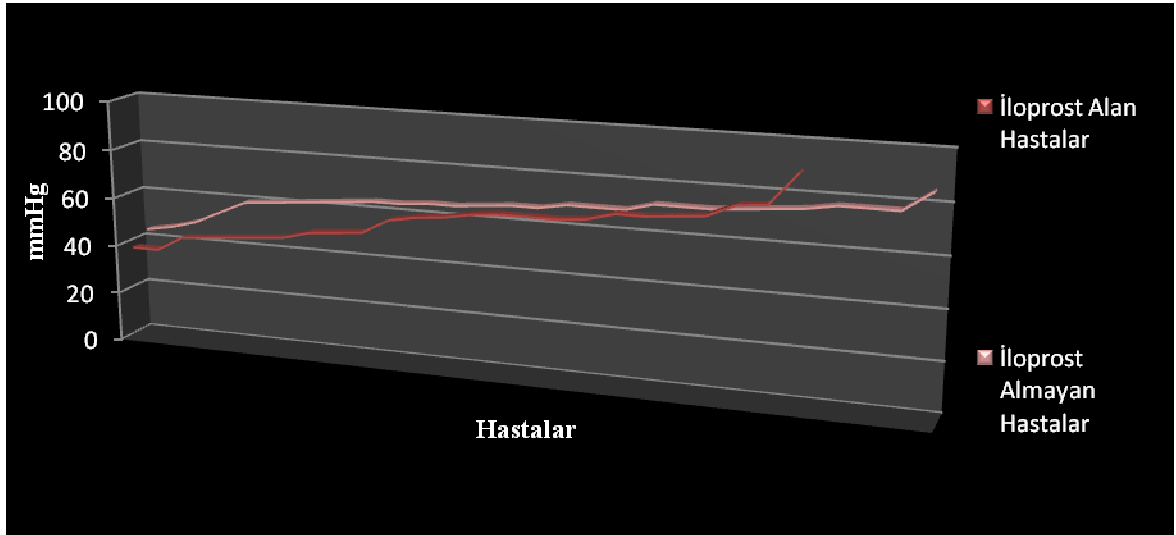
İloprost alan ve almayan hastaların postoperatif yoğun bakım takiplerinde saptanan en düşük sistemik arteriyel basınç ortalamaları kıyaslandığında, iloprost almayan hastaların minimum sistemik arteriyel basınç ortalaması istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir (p = 0,045).

Tablo 4.23

mmHg	İloprost Başlanan Hastalar	İloprost Almayan Hastalar
Post Operatif Yoğun Bakım Takibinde Kaydedilen En Düşük Sistemik Sistolik Arter Basıncı	60,64 ± 13,0	66,1 ± 9,4

İloprost Alan ve Almayan Hastaların Postoperatif Yoğun Bakım Takiplerinde Kaydedilen Minimum Sistemik Sistolik Arter Basınç Ortalamalarının Karşılaştırması

Şekil 4.25



İloprost Alan ve Almayan Hastaların Postoperatif Yoğun Bakım Takiplerinde Kaydedilen Minimum Sistemik Sistolik Arter Basınçlarının Karşılaştırması (p = 0,045)

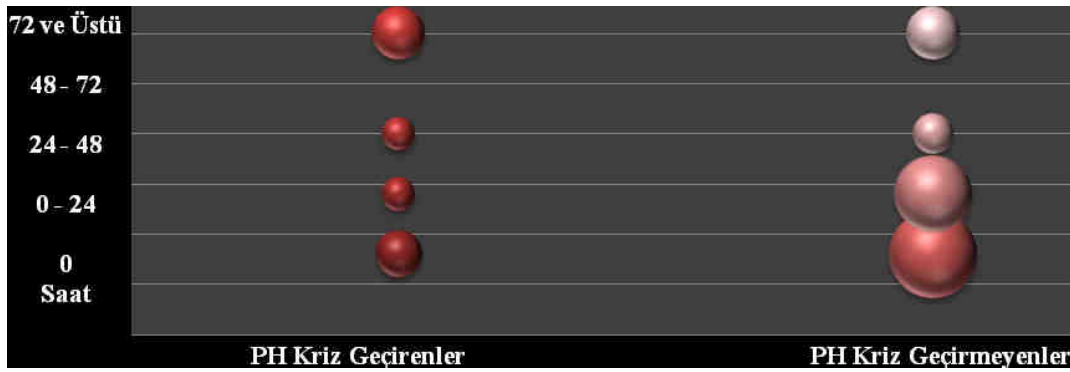
PH kriz geçiren hastaların ekstübasyon, yoğun bakımda kalış ve hastanede kalış süreleri PH kriz geçirmeyen hastalar ile kıyaslandığında; İstatistiksel olarak anlamlı derecede uzun bulunmuştur (p < 0,001).

Tablo 4.24

Veriler Saat Olarak Verilmiştir	PH Kriz Geçiren Hastalar	PH Kriz Geçirmeyen Hastalar
Ekstübasyon Süresi	46,33 ± 50,5	104,69 ± 128,7
Yoğun Bakımda Kalış Süresi	115,13 ± 76,7	301,52 ± 343,1
Hastanede Kalış Süresi	209,62 ± 124,0	432,82 ± 485,1

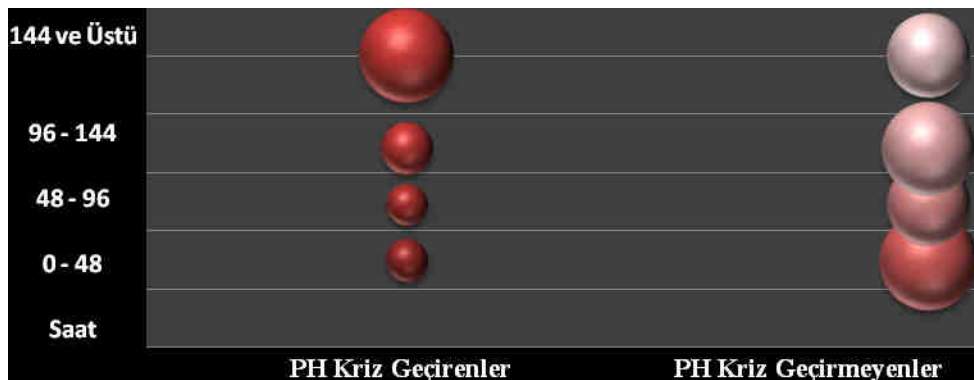
PH Kriz Geçiren ve Geçirmeyen Hastaların Ekstübasyon, Yoğun Bakımda Kalış ve Hastanede Kalış Süre Ortalamalarının Karşılaştırması

Şekil 4.26



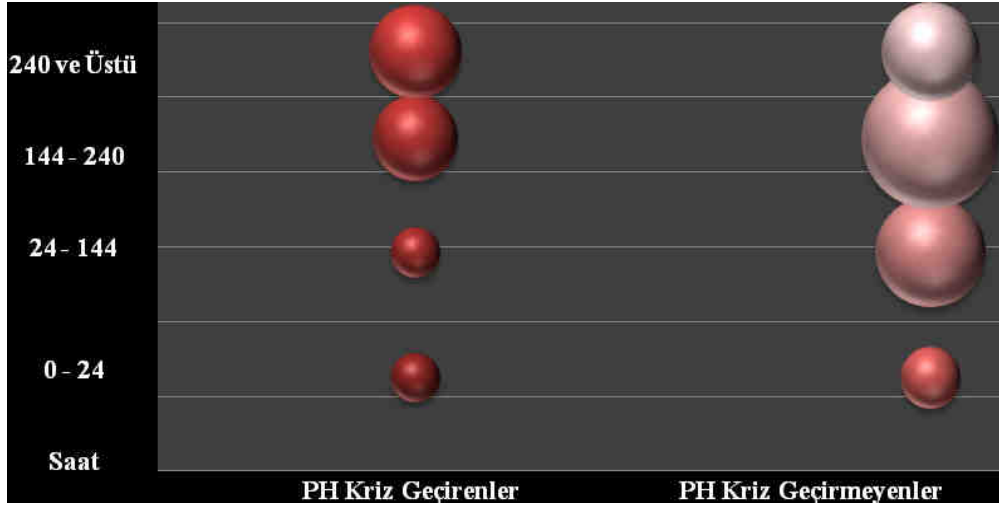
PH Kriz Geçiren ve Geçirmeyen Hastaların Ekstübasyon Sürelerinin Karşılaştırması
($p < 0,001$)

Şekil 4.27



PH Kriz Geçiren ve Geçirmeyen Hastaların Yoğun Bakım Sürelerinin Karşılaştırması
($p < 0,001$)

Şekil 4.28



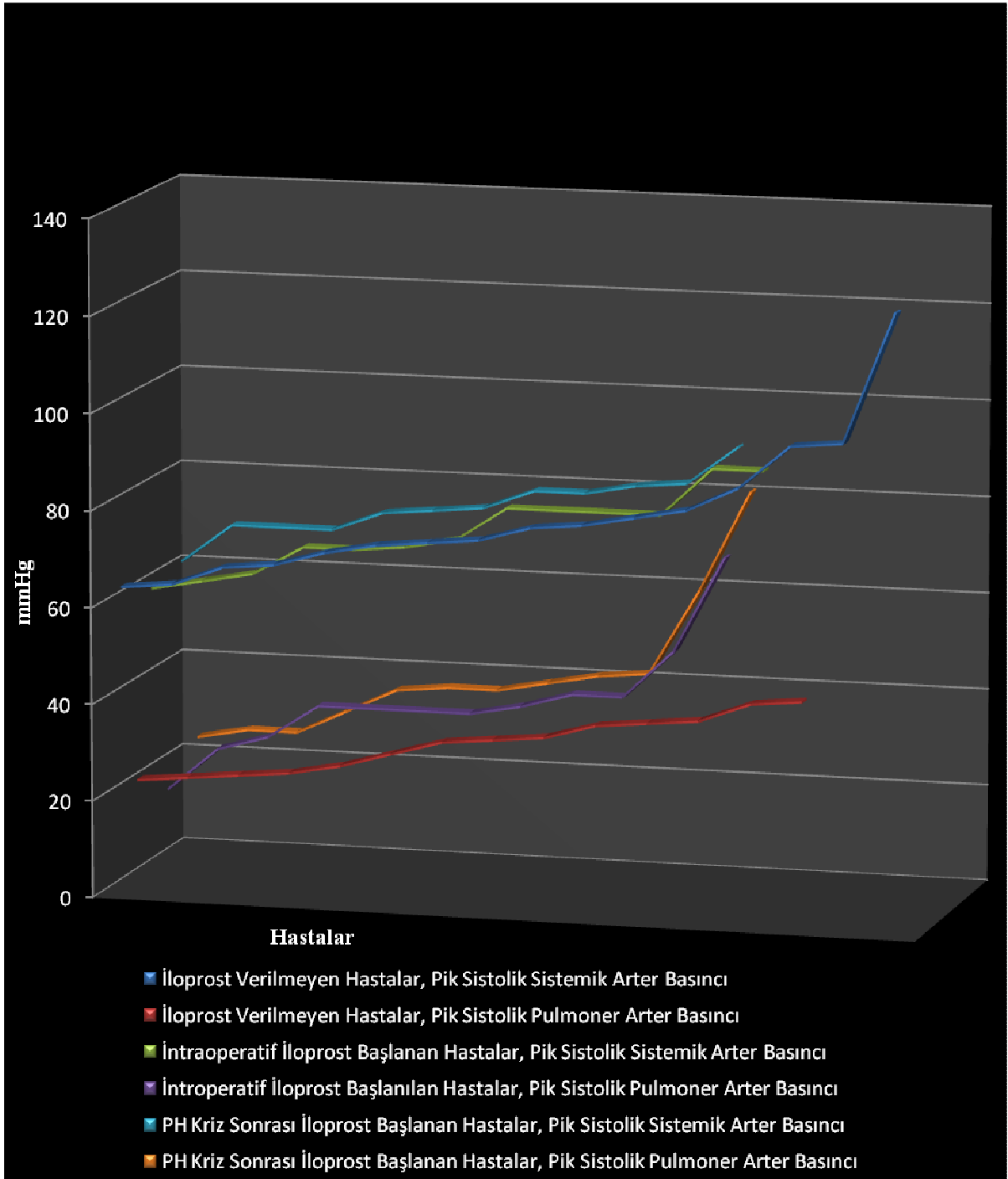
PH Kriz Geçiren ve Geçirmeyen Hastaların Hastanede Yatış Sürelerinin Karşılaştırması
($p < 0,001$)

Tablo 4.25

Kardiyopulmoner <i>Bypass</i> Çıkışı, (Ortalama, mmHg)	İntraoperatif İloprost Başlanılan Hastalar	PH Kriz Sonrası İloprost Verilen Hastalar	İloprost Verilmeyen Hastalar
Sistolik Pulmoner Arter Basıncı	$37,16 \pm 13,3$	$39,6 \pm 16,0$	$33,45 \pm 6,4$
Sistolik Sistemik Arter Basıncı	$74,6 \pm 9,7$	$76,8 \pm 7,6$	$83,32 \pm 14,5$

İntraoperatif iloprost başlanılan hastalar, PH Kriz Sonrası İloprost Verilen Hastalar ile iloprost verilmeyen hastaların kardiyopulmoner *bypass* çıkışı sistolik pulmoner arter basınçları ve sistolik sistemik arteriyel basınç değerlerinin Karşılaştırması

Şekil 4.29



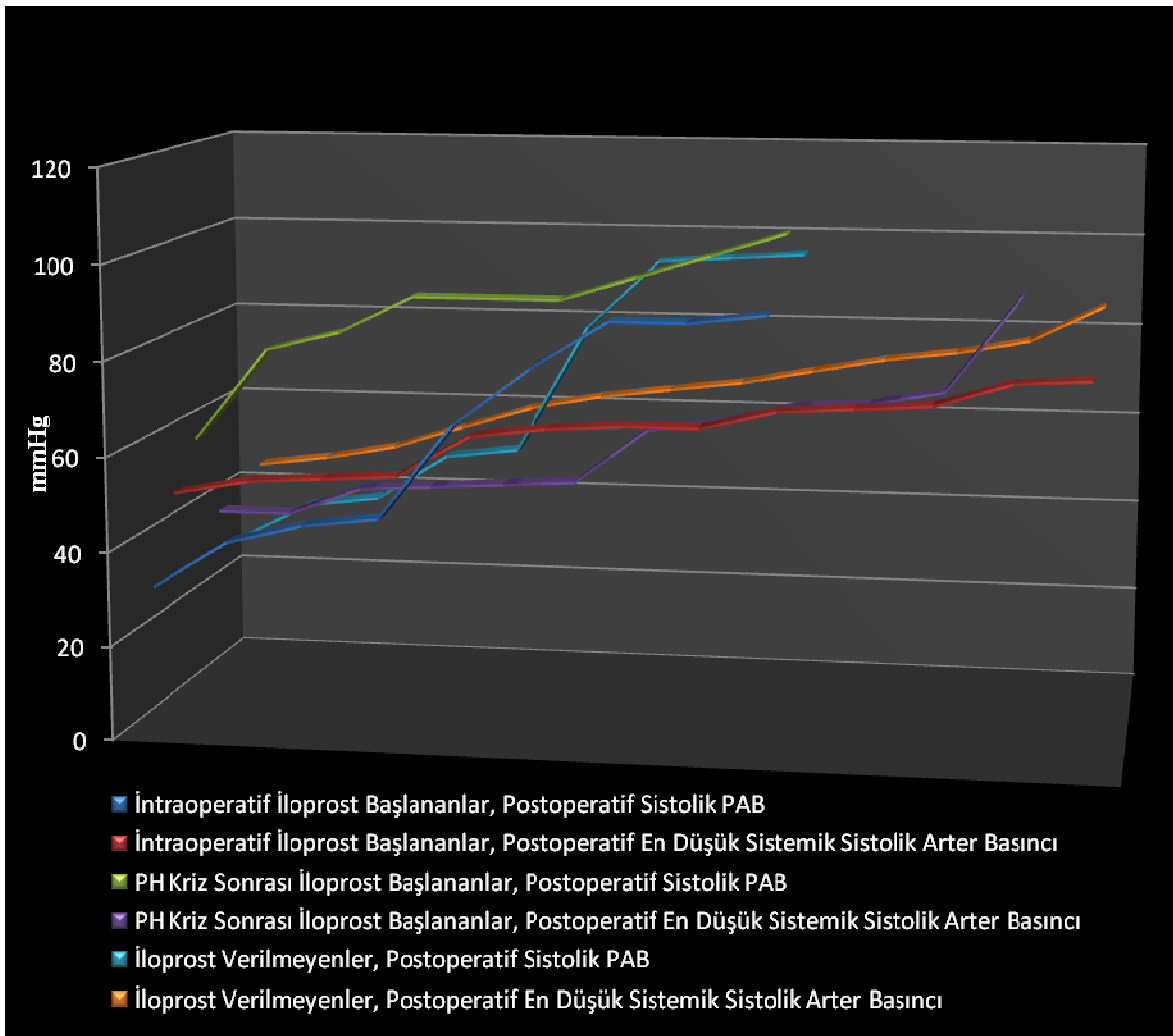
İntraoperatif İloprost Başlanan Hastaların Sistolik Pulmoner Arter Basınçları (Ortalama $37,16 \pm 13,3$), Sistolik Sistemik Arter Basınçları (Ortalama $74,6 \pm 9,7$) ve PH Kriz Sonrası İloprost Başlanan Hastaların Sistolik Pulmoner Arter Basınçları (Ortalama $39,16 \pm 16$), Sistolik Sistemik Arter Basınçları (Ortalama $76,8 \pm 7,6$) ile İloprost Verilmeyen Hastaların Sistolik Pulmoner Arter Basınçları (Ortalama $33,45 \pm 6,4$), Sistolik Sistemik Arter Basınçlarının (Ortalama $83,32 \pm 14,5$) Karşılaştırması

Tablo 4.26

Postoperatif Yoğun Bakım İzleminde, Ortalama mmHg	İntraoperatif İloprost Başlanılan Hastalar	PH Kriz Sonrası İloprost Verilen Hastalar	İloprost Verilmeyen Hastalar
Sistolik Pulmoner Arter Basıncı	65,33 ± 23,6	87,55 ± 13,8	64,22 ± 27,5
Sistolik Sistemik Arter Basıncı (Minimum)	64,3 ± 9,6	56,6 ± 15,4	66,1 ± 9,4

Postoperatif Yoğun Bakım İzleminde Maksimum Sistolik Pulmoner Arter Basınçları ve En Düşük Sistolik Sistemik Arteriyel Basınç Değerlerinin Karşılaştırması

Şekil 4.30



Postoperatif Yoğun Bakım İzleminde Maksimum Sistolik Pulmoner Arter Basınçları ve En Düşük Sistolik Sistemik Arteriyel Basınç Değerlerinin Karşılaştırması

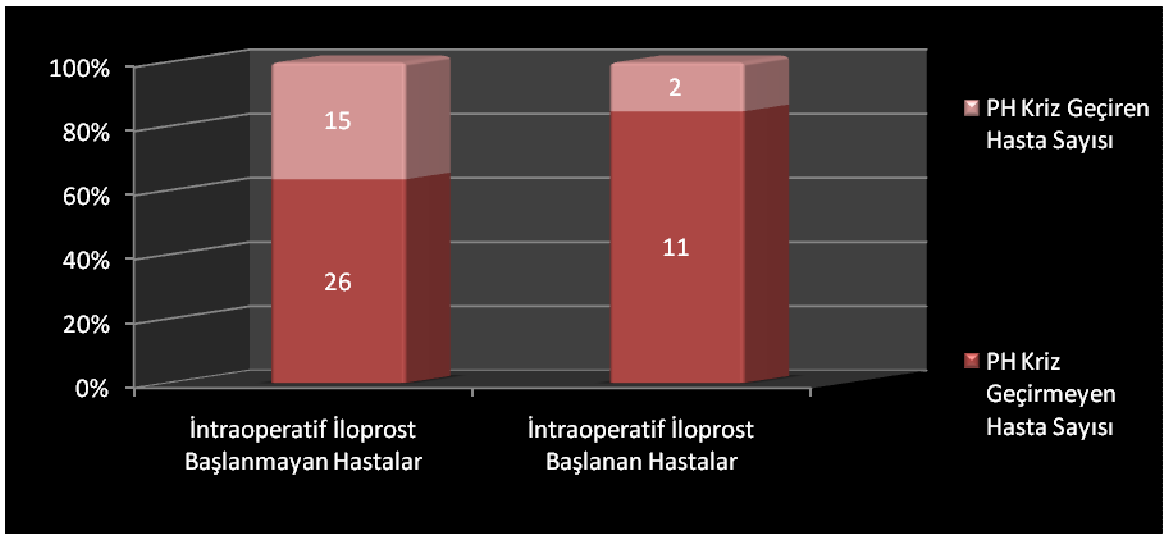
İntraoperatif iloprost başlanılan hastalar postoperatif dönemde geçirdikleri pulmoner hipertansif kriz açısından intraoperatif iloprost başlanılmayan tüm hastalar ile kıyaslandığında, intraoperatif iloprost başlanılan 13 hastadan sadece 2 (% 15,4) tanesinde postoperatif dönemde pulmoner hipertansif kriz ortaya çıkmışken, intraoperatif iloprost başlanılmayan 41 hastanın 15' inde (% 36,6) postoperatif dönemde pulmoner hipertansif kriz ortaya çıkmıştır. İstatistiksel olarak her iki hasta grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamış olsa da ($p > 0,05$), yüzde değerleri göz önüne alındığında intraoperatif iloprost başlanılmayan hastaların PH kriz geçirme oranı intraoperatif iloprost başlanılan hastaların oranının iki katından fazla olduğu dikkati çekmektedir.

Tablo 4.27

Hasta Sayıları	İntraoperatif İloprost Başlanılmayan Hastalar	İntraoperatif İloprost Başlanılan Hastalar
PH Kriz Var	15 (% 36,6)	2 (% 15,4)
PH Kriz Yok	26 (% 63,4)	11 (% 84,6)

İntraoperatif İloprost Başlanılan Hastalar ve İntraoperatif İloprost Başlanılmayan Hastaların Postoperatif PH Kriz Açısından Karşılaştırılması ($p > 0,05$)

Şekil 4.31



İntraoperatif İloprost Başlanılan Hastalar ve İntraoperatif İloprost Başlanılmayan Hastaların Postoperatif PH Kriz Açısından Karşılaştırılması ($p > 0,05$)

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza dahil ettiğimiz, ventriküler septal defekt nedeni ile, bir yaşın altında operasyona alınan pulmoner hipertansif hastalarda, iloprost verilen ve verilmeyen gruplar arasında yaş, kilo ve vücut kitle indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Literatürde iloprost ve doğumsal kalp hastalıkları nedeni ile ortaya çıkan pulmoner hipertansiyon ile ilişkili yayınlar incelendiğinde, hasta gruplarının yaş ortalamalarının homojen olmadığını görmekteyiz (48, 70, 71, 73, 74, 78, 92). Bu nedenle, çalışmamızda hastaların özellikle yaş açısından homojenite göstermesi, hastalığa benzer süreler maruz kalmış akciğer fonksiyonlarının incelenmesi açısından önemlidir. Çalışmamıza aldığımız hastaların, gruplar arasında, kilo ve vücut kitle indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemesi, hastalığın ortaya çıkardığı etkiler açısından gruplar arasında fark olmadığını göstermektedir. Bu nedenle çalışmamız, hastalığa benzer süreler maruz kalmış, hastalıktan benzer derecede etkilenmiş, homojenize bir hasta grubunda yapılmıştır denebilir. Çalışmamızda yer alan hasta gruplarının VSD tiplerinin dağılımları karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Doğumsal kalp hastalıkları birden çok kalp anomalisini birlikte bulundurabilir. Çalışmamızda, gruplar arasında, incelenen ek anomaliler ve hastalıklar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Doğumsal kalp hastalığı olan hastalarda, pulmoner hipertansiyonun preoperatif olarak saptanması tedavi planı ve postoperatif takip için önem taşımaktadır. Literatürde bulunan bilgiler ışığında, ortalama pulmoner arter basıncının istirahatte 25 mmHg ve efor esnasında 30 mmHg' nin üzerinde olması ya da pediatrik kardiyoloji klinikleri tarafından daha sıkça kullanılan sistolik pulmoner arter basıncının, sistemik sistolik basıncın % 50' sinden fazla olması pulmoner hipertansiyon olarak nitelendirilebilir (5, 15). Çalışmamıza dahil edilen hastaların tamamı her iki koşuluda sağlayabilmektedir, bunun yanında, çalışma içerisinde oluşturulan grupların preoperatif sistolik ve ortalama pulmoner arter basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

İloprost alan ve almayan hastaların preoperatif sistolik pulmoner arter basınçlarının ortalama değerleri hesaplanmıştır. İloprost verilen hastaların ortalama değeri bir sınır olarak kabul edildiği takdirde (70 mmHg), bu basıncın üzerinde ve altında preoperatif sistolik pulmoner arter basıncına sahip hastalarda iloprost kullanımı açısından fark olup

olmadığı araştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç saptanmamıştır. Ancak, hasta sayıları dikkate alındığında, iloprost almayan hasta grubunda, preoperatif sistolik pulmoner arter basıncı 70 mmHg' nin altında olan 20 hasta varken, bu değerin üzerinde 9 hasta bulunmaktadır. İloprost alan grupta ise bu değerin üzerinde basınca sahip 13 hasta varken, altında basınca sahip 11 hasta olduğu saptanmıştır. İloprost kullanılan grupta preoperatif pulmoner arter basıncı yüksek olan daha çok hasta bulunması, preoperatif sistolik pulmoner arter basıncının ileride daha geniş hasta gruplarında yapılacak çalışmalarda postoperatif iloprost kullanımına ilişkin preoperatif belirleyici bir faktör olarak saptanabileceği konusunda araştırmacıları cesaretlendirebilir.

Preoperatif kardiyak kateterizasyon ile ölçülen sistolik sağ ve sol ventrikül basınçları oranlanmış ve istatistiksel olarak iloprost kullanımının preoperatif bir belirleyicisi olup olmayacağı araştırılmıştır. İloprost alan ve almayan hastalar ile iloprost alan hastalar arasında oluşturulan iki alt grupta, hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Her iki ventrikül sistolik basınç oranı pulmoner hipertansiyon tanısı koydurabilse de (15), postoperatif dönemde, pulmoner hipertansiyonun tedavisinde iloprost kullanımına ilişkin belirleyici bir rol oynadığı düşünülmemiştir.

Preoperatif olarak, kateter laboratuvarında ölçülen pulmoner kan akımı değerleri, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir. Çalışmamızda ventriküler septal defekt nedeni ile pulmoner hipertansif olan hastaların, preoperatif olarak ölçülen akımlar oranlarında, ek anomalilere bağlı olmaksızın, postoperatif iloprost kullanımı üzerinde belirleyici bir rol oynadığına ilişkin veri saptanamamıştır, literatürde de böyle bir veri bulunmamaktadır.

Vazodilatasyon ya da vazokonstrüksiyon temelde endotel bağımlı bir fonksiyondur. Hem bozulmuş pulmoner endotel fonksiyonlarına bağlı olarak oluşan vazokonstrüksiyon, hem de zamanla yüksek basınç ve akıma maruz kaldığı için hipertrofiye olmuş olan media tabakası nedeni ile pulmoner damar direnci soldan sağa akımlı doğumsal kalp hastalıklarında yüksektir (34). Preoperatif olarak kardiyak kateterizasyonda elde edilen PVRİ değeri postoperatif iloprost kullanımını önceden belirleyebilecek bir parametre olarak düşünülmüştür. Ancak, çalışmaya dahil edilen hasta grupları arasında, PVRİ açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların tamamının operasyon kararı alınmış hastalar olması ve sadece iki hastada pulmoner damar

direncinin operasyon kararını etkileyebilecek kadar yüksek olup, pulmoner vazodilatör ajan tatbikinin ardından tekrar PVRİ ölçümü gerektirmesi, çalışmamızda PVRİ' nin belirleyici bir faktör olarak saptanmamasını açıklayabilir. Bu iki hasta dahil olmak üzere bütün hastalar için operasyon kararı alınabilmiştir. Bu nedenle, hastalar arasında postoperatif iloprost kullanımına bir belirteç olacak kadar PVRİ farkının olmadığı söylenebilir. PVRİ değerinin, postoperatif iloprost kullanımına belirteç olabilmesi için daha yüksek PVRİ değerlerine sahip, preoperatif pulmoner vazodilatör test gerekliliğinin daha yüksek olduğu bir hasta popülasyonunda çalışma yinelenerek, preoperatif PVRİ değerinin belirleyiciliği konusunda daha fazla bilgi edinilebilir, ancak bu ayrı bir çalışmanın konusudur.

Çalışmamızda preoperatif kardiyak kateterizasyon esnasında ölçülen bir diğer veri de sistemik oksijen saturasyonudur. Gruplar arasında, preoperatif olarak ölçülen sistemik oksijen saturasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Fark saptanmamasının nedenleri, hastaların kalp anomalisinin oluşturduğu fizyopatolojiye benzer süreler maruz kalmış ve nispeten erken dönemde opere edilen hastalar olmasının yanında, bu hastalarda, kalp yetmezliği tedavilerinin, kateterizasyona alınmadan önce Pediatrik Kardiyoloji Kliniği takipleri esnasında planlanmış olması ve operasyona engel teşkil edecek şekilde pulmoner damar direnci saptanan hastaların çalışmaya dahil edilmemiş olması olarak sayılabilir. Pediatrik Kardiyoloji Kliniği' nin takibinde olmayan, preoperatif enfeksiyon varlığı önemsizmeden acil cerrahiye alınan ya da ilk kateterizasyonda PVRİ değerleri operasyona izin vermeyecek kadar yüksek olan ancak pulmoner vazodilatör ajan tatbikinden sonra operasyon kararı verilmiş olan hastalarda yapılacak bir çalışmada daha anlamlı sonuçlar ortaya çıkabilir.

Hastaların kardiyopulmoner *bypass* çıkışında ölçülen pulmoner ve sistemik arter basınçlarında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç saptanmamıştır. Ancak, postoperatif dönemde eksitus olan hastalar ile yaşayan hastaları kıyasladığımızda, iloprost tedavisinden bağımsız olarak, eksitus olan hastaların pulmoner basınçları yaşayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Doğumsal kalp anomalilerinin cerrahi olarak düzeltilmesi esnasında, kardiyopulmoner *bypass* sonrası dolaşımda bulunan endotelin seviyelerinin arttığı belirlenmiştir (26). Bunun yanında doğumsal kalp hastalığı nedeni ile pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda pulmoner arteriyel yatak endotelinin fonksiyonunun bozularak, vazodilatör / vazokonstrüktör mediatör üretim oranında

vazokonstrüktör lehine değişim olduğu da bilinmektedir (27). Aynı zamanda, postoperatif dönemde pulmoner hipertansif kriz geçiren hastaların kardiyopulmoner *bypass* çıkışında saptanan pulmoner arter basınçları, PH kriz geçirmeyen hastalar ile kıyaslandığında, iloprost tedavisinden bağımsız olarak, ortaya çıkan fark da istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Postoperatif pulmoner hipertansif krizin mortalite ile ilişkili olduğu da (28) göz önüne alınarak, bu iki anlamlı sonuç beraber düşünüldüğünde; Kardiyopulmoner *bypass* çıkışında, kardiyopulmoner *bypass*' in negatif etkileri ile birlikte, pulmoner yatak endotelinde vazodilatasyon / vazokonstrüksiyon dengesi daha bozuk olan hastaların pulmoner arter basınçlarının daha yüksek seyrettiği, bu nedenle postoperatif dönemde daha sık pulmoner hipertansif kriz atlattıkları düşünülebilir. Daha sık pulmoner hipertansif kriz ile karşı karşıya kalan hastalarda mortalitenin daha yüksek olması beklenebilir. Sonuç olarak, kardiyopulmoner *bypass* çıkışında pulmoner arter basınçları daha yüksek olarak saptanan hastalarda, diğer hastalara kıyasla fonksiyon kaybı daha fazla olan endotelin, kardiyopulmoner *bypass*' in negatif etkilerine daha duyarlı olduğu ve bu nedenle postoperatif dönemde daha fazla pulmoner hipertansif kriz ile karşı karşıya kalarak daha yüksek eksitus oranına sahip olabileceği, anlamlı çıkan sonuçların fizyopatolojik alt yapısı olarak önerilebilir. Literatürde kardiyopulmoner *bypass* çıkışında, pulmoner arter basıncını düşürmek için iloprost kullanımı tartışılmış ve başarılı bulunmuştur (94). Ancak çalışmamızda, iloprost tedavisinin bu hastalarda belirleyici bir faktör olup olmadığı irdelenmemiş olması nedeni ile tartışmaya dahil edilmemiştir, çalışmamızın eksik yönlerinden birisi olarak sayılabilir.

Hastalar yoğun bakım ünitesinde izlendiği sürede aldıkları pozitif inotropik destek tedavileri gruplar arasında karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç saptanmamıştır. Bu sonuç iki nedenle önem taşımaktadır, birincisi; Postoperatif takipte pulmoner arter vazokonstrüksiyonu yaratarak, pulmoner arter basınçları üzerine anlamlı olacak şekilde fark yaratabilecek vazokonstrüktör ajan kullanımı gruplar arasında farklılık göstermemektedir, ikincisi ise; Hastaların postoperatif izlemlerinde ventrikül fonksiyonları arasında belirgin fark bulunmadığı yönünde bir delil olarak sunulabilir.

Postoperatif yoğun bakım izleminde, pulmoner arter kateteri vasıtası ile takip edilen pulmoner arter basınçları gruplar arasında karşılaştırıldığında, postoperatif dönemde pulmoner hipertansif kriz geçiren hastaların basınçları, hangi grupta bulunursa bulsun, geçirmeyen hastalara kıyasla daha yüksek olarak saptanmıştır. Daha öncede tartışıldığı

gibi, pulmoner endotelial vazodilatasyon fonksiyonunun diğer hastalara kıyasla daha anormal olduğu hastalarda bu sonucun ortaya çıktığı düşünülebilir. Postoperatif iloprost verilen gruplarda pulmoner arter basıncının, prostasiklinin pulmoner damar yatağında vazodilatör fonksiyonu olduğu düşünülürse (53), verilmeyen gruba kıyasla daha düşük seyretmesi gerektiği düşünülebilir. Çalışmamızın retrospektif olarak dizayn edilmesi nedeni ile, iloprost kullanım endikasyonunun çalışma açısından belirlenmiş bir pulmoner arter basınç değeri yoktur.

İloprost alan hastalar kendi içlerinde iki alt gruba ayrılarak karşılaştırıldığında ise, intraoperatif iloprost başlanan hastaların postoperatif pulmoner arter basınç değerleri ile iloprost almayan hastaların değerleri arasında fark saptanmazken, PH kriz geçirdikten sonra iloprost infüzyonuna başlanan hastaların postoperatif pulmoner arter basıncı, diğer iki gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Çalışmamız prospektif olarak dizayn edilmediği için, iloprost infüzyonuna intraoperatif başlama kriterleri sınırlandırılmamıştır, bu nedenle intraoperatif iloprost başlama endikasyonlarımızı gruplar arasında kıyaslamadık. Ancak, intraoperatif iloprost verilen hastaların, kardiyopulmoner *bypass*' dan çıkılırken cerrahi ekibin pulmoner hipertansiyon açısından riskli bulunduğu hastalar olduğu düşünülebilir. Bu hastalarda, postoperatif dönemde iloprost infüzyonu verilmeyen hastalar ile istatistiksel olarak anlamlı bir pulmoner arteriyel basınç farkının olmaması, bu hastalarda iloprostun postoperatif dönemde pulmoner arter basıncını efektif olarak düşürebildiği yönünde bir fikir veriyor olsa da, sonuçların prospektif olarak dizayn edilmiş yeni çalışmalarla doğrulanması gereklidir.

İntraoperatif iloprost başlanan hastalarda postoperatif pulmoner hipertansif kriz görülme sıklığı 13 hastada 2 (% 15,4) olarak saptanmıştır, intraoperatif iloprost başlanılmayan hastalarda ise bu oran, 41 hastada 15 olarak (% 36,6), belirgin derecede yüksektir. Ayrıca, hiç iloprost başlanılmayan 29 hasta ile, intraoperatif iloprost başlanılan hastaların postoperatif dönemde yaşadıkları pulmoner hipertansif kriz sayıları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. İntraoperatif iloprost başlanılan ve intraoperatif iloprost başlanılmayan hasta grupları, istatistiksel teknikler ile incelendiğinde, arasında postoperatif pulmoner hipertansif kriz geçirme sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmamış olmasına rağmen, yüzdeler arasındaki farkın önemli olduğu kabul edilmiştir. Karşılaştırılan grupların hasta sayıları arasında bulunan fark, istatistiksel teknikler ile

incelenmesi esnasında anlamlı bir fark saptanamamasının sebebi olarak kabul edilmiş ve gruplar arasında hasta sayıları bakımından fark olmaması halinde istatistiksel olarak anlamlı farklılığın saptanabileceği düşünülmüştür. Oransal değerleri karşılaştırdığımızda elde ettiğimiz fark, iloprost tedavisine intraoperatif olarak başlanılmasının postoperatif dönemde PH krizi etkili bir şekilde engelleyebildiğini düşündürmektedir. Oransal veriler, riskli hasta gruplarında PH krizin önlenmesi için, iloprost tedavisine intraoperatif olarak başlanılmasını teşvik edici görünmektedir.

İloprostun pulmoner hipertansif kriz geçirdikten sonra başlanıldığı hastalarda, iloprost infüzyonuna intraoperatif olarak başlanılmasına ihtiyaç duyulmamıştır. Ancak bu hastalar postoperatif yoğun bakım takiplerinde pulmoner hipertansif kriz geçirmişlerdir. Pulmoner hipertansif kriz riski ventriküler septal defekt nedeni ile opere edilmiş, preoperatif pulmoner hipertansiyonu olan bütün hastalarda bulunur. PH krizi ortaya çıkaran nedenler olarak, pulmoner damar yatağında direnç artışına yol açabilecek olan hipoksi, hiperkarbi ile sempatik deşarj ve kardiyopulmoner *bypass*' ın negatif etkileri nedeni ile bozulmuş sağ ventrikül fonksiyonunu sayabiliriz (95). Geriye dönük incelememizde, pulmoner hipertansif kriz geçiren hastaların kardiyopulmoner *bypass* çıkışı pulmoner arter basınçlarında anlamlı yükseklik saptandığını belirtmiştik, ancak pulmoner hipertansif kriz geçirdikten sonra iloprost başlanılan hastalarda intraoperatif olarak cerrahi ekibin bu hastaları riskli hastalar grubuna sokmasını sağlayacak bir tablo olmadığını düşünürsek, bu hastaların kritik düzeyde sürmekte olan pulmoner arteriyel endotelial vazodilatasyon fonksiyonunun, postoperatif dönemde pulmoner vasküler vazokonstrüksiyonu tetikleyen herhangi bir etken varlığında kolayca bozulduğunu ve bu hastaların pulmoner hipertansif kriz geçirdiklerini düşünebiliriz. Bu önerme kabul edildikten sonra, PH kriz sonrasında iloprost başlanılan hastaların pulmoner arter basınçlarının, iloprost başlanmış olmasına rağmen, diğer gruplardan daha yüksek seyretmesini açıklamak gerekecektir.

Limsuwan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, pulmoner hipertansif kriz tedavisinde iloprost etkin olarak saptanmıştır (73) ancak bu çalışmada PH kriz geçiren hastalar diğer bir hasta grubu ile karşılaştırılmamıştır. Bizim çalışmamızda, pulmoner hipertansif kriz geçiren hastalarda, iloprost infüzyonundan bağımsız olarak hangi grupta olurlarsa olsunlar, her ölçüm döneminde diğer hastalara göre daha yüksek pulmoner arter basınçları saptanmıştır. PH kriz geçiren hastaların diğer hastalara göre daha bozuk bir pulmoner endotelial vazodilatasyon fonksiyonu olabileceğini öne sürmüştük, bu nedenle, bir kez bile

olsun PH kriz geçirmiş hastalar diğer hastalardan farklı düşünülmelidir. Pulmoner hipertansif kriz geçirdikten sonra iloprost başlanan hastalar, pulmoner arteriyel endotellerinin daha anormal olduğu düşünülen fonksiyonuna bağlı olarak iloprost infüzyonuna diğer hastalar kadar yanıt verememiş olabilirler. Ayrıca, prostasiklin metabolizması ve pulmoner arteriyel endotel fonksiyonlarında, pulmoner arter basıncını etkileyebilecek, genetik farklılığın bulunabileceğini öne süren bilgi de mevcuttur (96). Preoperatif olarak yapılan incelemelerde ortaya çıkarılmayan genetik farklılıkların postoperatif pulmoner hipertansiyon ve iloprost tedavisine yanıtı etkileyebileceği düşünülebilir.

Literatürde pulmoner hipertansiyon için sistemik olarak uygulanan iloprost tedavisinin sistemik arteriyel kan basıncını da düşürmesi en önemli yan etki olarak sunulmaktadır (68). Çalışmamızda, postoperatif dönemde hastaların sistemik sistolik arteriyel kan basınçlarının maksimum ve minimum değerleri ayrı ayrı saptanmıştır. İloprost alan ve almayan hastaların sistemik sistolik kan basınçlarının minimum değerleri karşılaştırıldığında, literatür ile uyumlu olarak iloprost verilmeyen hastaların basınç değerlerinin ortalaması istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Prostrasiklin reseptörlerinin tüm vücutta ki arter ve venlerde bulunduğu düşünülürse, bunun yanında prostasiklin reseptörünün uyarılmasının damar düz kasında gevşemeye yol açtığı bilindiğine göre, sistemik uygulamanın bu sonucu ortaya çıkarması doğaldır (53 – 55). Ancak, her iki grubun sistemik sistolik kan basınçlarının maksimum ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu iki veri beraber yorumlanırsa, iloprost verilen ve verilmeyen hastaların sistemik arteriyel kan basınçlarının yükseldiği değerler benzerken, iloprost verilmeyen hastaların sistemik sistolik basınçlarının en düşük değerleri iloprost alan hastalardan daha yüksek seyretmiştir. Ancak her iki hasta grubuna postoperatif dönemde verilen pozitif inotropik destek miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış olması, ortaya çıkan sistemik tansiyon farkının kliniğe ek destek ihtiyacı yaratacak kadar etkili olmadığını düşündürmektedir.

Soldan sağa akımlı doğumsal kalp anomalilerinin cerrahi olarak düzeltilmesini takip eden yoğun bakım sürecinde ortaya çıkabilen pulmoner hipertansif kriz, hastalar için önemli bir risk faktörüdür (28, 97). PH krizin yüksek mortalite oranı ile beraberliği literatürde yer almaktadır (29). Bu nedenler ile postoperatif dönemde pulmoner hipertansif krizlerin

önlenmesi önem taşımaktadır. Çalışmamızda postoperatif takipte PH kriz geçiren hastalar diğer hastalar ile karşılaştırıldıklarında, kardiyopulmoner *bypass* çıkışında saptanan pulmoner arter basınçlarının PH kriz geçirmeyen hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Daha öncede tartışıldığı gibi, pulmoner arterlerinde endotelial vazodilatasyon fonksiyonu diğerlerine göre daha bozuk olan hastalarda pulmoner arter basınçları ve pulmoner arteriyel hipertansif olayların ortaya çıkma olasılığının daha yüksek olabileceği kabul edilebilir. Pulmoner hipertansif kriz birçok nedenle ortaya çıkabilir, tetikleyici nedenlerin pulmoner arteriyel vazodilatasyon / vazokonstrüksiyon dengesi kritik düzeyde olan hastalarda, kardiyopulmoner *bypass*' ın negatif etkilerinin de eklenmesi ile birlikte pulmoner hipertansif kriz görülme olasılığını daha da artmış olması olasıdır.

İntraoperatif iloprost başlanan hastaların cerrahi ekip tarafından postoperatif pulmoner hipertansif olaylar açısından riskli görünen hastalar olduğu kabul edilirse (Çalışma retrospektif olarak tasarlandığı için intraoperatif endikasyonlar sınırlandırılarak tartışmaya dahil edilememiştir) postoperatif dönemde PH kriz sayısının azlığının açıklanması gerekecektir. Doğumsal kalp hastalığı olanlarda endotel disfonksiyonu varlığı ve kardiyopulmoner *bypass*' ın pulmoner arteriyel yatakta vazokonstrüksiyon lehine değişiklikler ortaya çıkardığı literatürde yer almaktadır (26). Pulmoner hipertansif krizi tetikleyen birçok neden varlığından daha öncede söz edilmiştir, bu bilgiler ışığında, intraoperatif olarak iloprost başlanan hastaların pulmoner arteriyel yataklarına etki eden bir vazodilatör ajan varlığında pulmoner vasküler rezistansları düşecektir (91), kardiyopulmoner *bypass*' dan çıkılması esnasında sağ ventrikülün önündeki direncin azaltılması, vazokonstrüktör lehine olan dengesizliğin vazodilatatör bir ajan ile dengeye getirilmesi, operasyon sonrasında hasta yoğun bakıma çıkarılırken ve yoğun bakımda takip edilirken PH krizi tetikleyebilen etkenlere karşı duyarlılığını azaltıyor olabilir.

PH krizi tetikleyen etkenlere karşı duyarlılığı azalan, sağ ventrikül ön yükü hafifletilmiş olan hastanın oluşabilecek hemodinamik değişikliklere ve medikal tedavide ortaya çıkabilecek olan aksaklıklara daha dirençli olabileceği önerilebilir. Bu durumda hastaların hemodinamisi daha stabil olarak seyredecektir, pulmoner basınç ve volüm yükü ortadan kalkmış olan pulmoner arteriyel yatak endotelinin fonksiyonlarını düzeltebilmesi için daha stabil bir ortam sağlanabilecektir. Pulmoner arter endotelinin fonksiyonlarını mevcut kardiyak anomalinin cerrahi olarak düzeltilmesini takiben normalleştirdiği bilinmektedir

(24), iloprost infüzyonu bu sürecin daha stabil olarak geçirilmesine imkan sağlayarak pulmoner endotelial dengeler normalleşinceye kadar hastaları hemodinamik instabiliteden koruyabilir.

Postoperatif pulmoner hipertansif kriz geçirdikten sonra iloprost infüzyonuna başlanılan hastalarda, iloprost infüzyonuna başlandıktan sonra görülen pulmoner hipertansif kriz oranı diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Pulmoner hipertansif kriz, pulmoner damar direncinin sistemik dolaşımın sağlanabilmesine imkan vermeyecek derecede yükselmesi ve ardından hipoksi ile birlikte sistemik hipotansiyon görülmesi olarak tanımlanmaktadır (28). Pulmoner hipertansif kriz geçiren hastalarda, sağ ventrikülün ön yükünde ani olarak bir artış meydana gelmekte ve bu hastalarda akut sağ ventrikül yetmezliği gelişmektedir, sağ ventrikül iş yükü artmış olmasına rağmen pulmoner sistemde dolaşan kan miktar azalacağı için arteriyel oksijenizasyon düşecektir, bu da iş yükü artmış sağ ventrikülün daha az oksijenlenebilmesi demektir. Ayrıca, sistemik dolaşım sağlanamadığı için asit baz dengesinde bozulma olacak ve kan Ph' ı asidoza kayacaktır, asidoz ise pulmoner vasküler direnci artırarak PH kriz riskini arttıran bir durumdur. Asidoz ayrıca ventrikül kasılmasını da negatif olarak etkileyeceği için hemodinaminin daha da bozulmasına yol açacaktır. Hemodinaminin düzeltilebilmesi için yapılan tedaviler içerisinde pozitif inotropik ajanların kullanılması vazokonstriksiyonu daha da arttıracaktır. Bütün bu nedenler göz önüne alındığında, bir kez PH kriz geçirmiş olan hastalarda hemodinamik stabilite diğer hastalara kıyasla çok daha geç sağlanabilecektir.

Prostasiklin üretim ve reseptör düzeyinde etkileşiminde genetik faktörlerin rol oynadığı da düşünülürse, bütün ölçümlerde pulmoner arter basınçları diğer hastalara kıyasla daha yüksek olarak saptanan bu hasta grubunda, pulmoner hipertansiyona daha yatkın olabilecek bir endotelial disfonksiyon varlığından söz edilebilir. Endotelial disfonksiyon varlığının daha belirgin olduğu düşünülen, ve bir kez pulmoner hipertansif kriz geçirdikten sonra iloprost başlanılan hastalarda, iloprostun diğer hasta grupları kadar etkinlik gösterememesinin nedenleri; Hemodinamik stabilitenin sağlanarak endotele fonksiyonlarını düzeltilemek için gerekli olan sürenin verilememiş olması, PH kriz esnasında ortaya çıkan hemodinamik ve biyokimyasal değişikliklerin ventrikül ve endotel fonksiyonlarını daha da bozabilecek olması ve bu nedenlerle endotel vazokonstriktif hiperreaktivitesinin denge altına alınmasının daha zor olması olarak düşünülebilir.

İloprost verilen hastaların postoperatif ekstübasyon, yoğun bakımda kalış ve hastanede yatış süreleri, iloprost verilmeyen hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. İntraoperatif iloprost başlanılan hastalar, cerrahi ekip tarafından riskli hastalar sınıfına sokulan hastalardır, postoperatif pulmoner hipertansif kriz geçiren hastalar ise içinde buldukları durum nedeni ile riskli hastalar sınıfındadırlar. Pulmoner hipertansif olaylarda tedavi yöntemleri içerisinde; Medikal tedavilerin yanı sıra, sedasyon ve paralizi, oksijenizasyonun ve kan Ph' sının efektif kontrolü bulunmaktadır. Bu tedaviler ise hastalar ventilatör desteğinde sedatize ve paralize edilerek sağlanabilmektedir, bu nedenle iloprost alan hastaların, yoğun bakım takiplerinde, ekstübasyonları için daha uzun süre beklenilmiştir. İloprost verilen hastalar postoperatif dönemde pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikül disfonksiyonu riski nedeni ile, intravenöz ilaç tedavisi ve hasta takiplerinin daha yoğun yapılabilmesi amacı ile yoğun bakım ve hastanede daha uzun süre tutulmuşlardır. Gruplar arasında eksitus açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak bu hastaların morbiditelerinin çalışmaya dahil edilmemiş olması uzun ekstübasyon, yoğun bakım ve hastane kalış süreleri ile eksitus nedenleri üzerinde kesin veriler elde edilmesine imkan vermemiştir, çalışmamızı sınırlandıran noktalardan bir tanesidir.

Hastaların büyük çoğunluğuna postoperatif bir aylık süre içerisinde, ekokardiyografi yapılarak pulmoner hipertansiyon açısından non invaziv şekile değerlendirme yapılabilmektedir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, her hasta grubunda, doğumsal kalp anomalisi düzeltilmiş olsa bile halen pulmoner arter basınçlarının yüksek saptandığı hastalar bulunmaktadır. Literatürde cerrahi olarak tam düzeltilme yapılmasının her hastada postoperatif dönemde pulmoner arter basıncını düşüremeyebileceği bilgisi mevcuttur (11). Postoperatif erken dönemde pulmoner hipertansif kriz geçiren hastaların daha disfonksiyone bir pulmoner arteriyel yatak endoteline sahip olabilecekleri öne sürülürse, pulmoner hipertansiyon derecelerinin postoperatif takiplerinde iloprost kullanılmayan hastalar ile aynı oranda saptanması önemli bir sonuç olarak karşımıza çıkar, bu hastaların uzun dönemli takiplerinin karşılaştırılması daha aydınlatıcı bilgiler sağlayabilir.

6. SONUÇ

Kardiyak sistemlerinde benzer defektleri olan, homojenize bir hasta grubunda retrospektif olarak incelenen veriler ışığında, postoperatif iloprost almayan hastalarda ve intraoperatif olarak iloprost başlanan hastalarda postoperatif pulmoner arter basınçları, pulmoner hipertansif kriz geçirdikten sonra iloprost başlanılan hastalara kıyasla istatistiksel olarak daha düşük saptanmıştır, ayrıca yine aynı gruplar postoperatif pulmoner hipertansif kriz açısından karşılaştırıldıklarında, iloprost almayan ve intraoperatif iloprost başlanan hastalarda postoperatif PH kriz geçirme oranı diğer grup karşısında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktür. Bunların yanında, intraoperatif iloprost başlanılmayan tüm hastalarda postoperatif dönemde PH kriz geçiren hastaların oranı, intraoperatif iloprost başlanan hastaların postoperatif PH kriz geçirme oranının iki katından daha fazladır. Bu bilgiler ışığında, iloprostun postoperatif dönemde pulmoner arter basıncını, intraoperatif olarak başlanıldığı takdirde, efektif olarak düşürebildiği ve riskli hastalarda PH kriz riskini azalttığı, ve bir kez PH kriz geçirdikten sonra iloprost tedavisine başlanılmasının intraoperatif olarak başlanması kadar etkin biçimde postoperatif pulmoner hipertansiyonu ve PH krizi kontrol altında tutamadığı önerilebilir. Ancak bu sonuçların prospektif randomize çalışmalar ile kanıtlanması gereklidir. İloprost tedavisinin postoperatif gerekliliğinin belirgin bir preoperatif prediktörü saptanamamıştır, hastaların homojenizasyonunun bu verinin saptanamaması üzerinde etkili olabileceği düşünülmüştür. İloprost tedavisinden bağımsız olarak, kardiyopulmoner *bypass* çıkışında pulmoner arter basıncı yüksek olan hastalarda pulmoner hipertansif kriz ve eksitus oranı istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır. Bu hastalarda pulmoner arteriyel yatak endotelindeki disfonksiyonun diğer hastalara kıyasla daha fazla olabileceği tartışılmıştır. Literatürde pulmoner hipertansiyon tedavisi için sistemik iloprost kullanımının tartışıldığı makalelerde, en önemli sınırlandırıcı yan etki olarak sistemik arteriyel kan basıncında saptanan düşüş gösterilmektedir. Çalışmamızda, her ne kadar sistemik arteriyel basınçta iloprost verilen grupta istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmış olsa da, bu azalmanın iloprost alan hasta grubunda diğer hasta grubuna kıyasla ek önlemler alınmasını gerektirmediğini saptadık. Postoperatif ekstübasyon, yoğun bakım, hastanede kalış süreleri ve eksitus oranları açısından, postoperatif morbidite ve eksitus nedenlerinin daha detaylı olarak incelendiği çalışmalar ile yorum yapabilmek mümkün olacaktır. Hastaların uzun dönemli takipleri sonucunda ise, cerrahi olarak düzeltilmiş soldan sağa akımlı kalp defekti olan hastalarda, postoperatif erken dönemde iloprost kullanımının pulmoner hipertansiyonun uzun dönemli tedavisine katkıları incelenebilir.

KAYNAKLAR

1. Duran E, Halıcı Ü. Dünyada Kalp ve Damar Cerrahisinin Tarihçesi, Kalp ve Damar Cerrahisi (Duran E). 1. Baskı, İstanbul, Çapa Tıp Kitabevi, Cilt 1, 3 – 13, 1994
2. Barrat-Boyes BG, Neutze JM, Harris EA. Heart disease in infancy. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1973
3. Kirklin JW, DuShane JW. Repair of ventricular septal defect in infancy. Pediatrics;27:961,1961
4. Barrat-Boyes BG, Simpson M, Neutze JM. Intracardiac surgery in neonates and infants using deep hypothermia with surface cooling and limited cardiopulmonary bypass. Circulation;43:125,1971
5. Aşlamacı MS, Ventriküler Septal Defekt, Kalp ve Damar Cerrahisi (Paç M, Akçevin A, Aka S A, Büket S, Sarioğlu T) 1. Basım, Ankara, MN Medikal & Nobel,1379 – 1387, 2004
6. Heath D, Edwards JE. The pathology of hypertensive pulmonary vascular changes in the pulmonary artery with special reference to congenital cardiac septal defect. Circulation;18:533-547,1958
7. Wood P. The Eisenmenger syndrome. Br Med J;2:755,1958
8. Ewert R, Historical development in the knowledge of pulmonary hypertension, İloprost İn Intensive Care (Ewert R), 1. Baskı, Bremen, Uni – Med, 2006
9. Olschewski H, Hoepfer MM, Borst MM, Ewert R, Grünig E, Kleber F-X, Kopp B, Opitz C, Reichenberger F, Schmeisser A, Schranz D, Schulze-Neick I, Wilkwns H, Winkler J, Worth H. Diagnosis and Therapy of Chronic Pulmonary Hypertension. Pneumologie; 60:749-771,2006
10. Rich S, Kaufmann E. The effect of CA Ch blockers. N Engl J Med;327:76-81,1992
11. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, Mathier MA, McGoon MD, Park MH, Rosenson RS, Rubin LJ, Tapson VF, Varga J. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. JAAC Vol.53, No.17, 2009
12. Corey EJ, Niwa H, Falck JR, Mioskowski C, Arai Y, Marfat A. Recent studies on the chemical synthesis of eicosanoids. Adv.Prostagl. Thrombox. Res. 6:19; 1980
13. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB, Diehl JH, Crow J, Long W. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol): results of a randomized trial. Ann Intern Med;112:485–91,1990
14. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapson VF, Bourge RC, Brundage BH, Koerner SK, Langleben D, Keller CA, Murali S, Uretsky BF, Clayton LM, Jöbsis MM, Blackburn SD, Shortino D, Crow JW, 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; 334:296-301,1996
15. Tulloh RMR. Congenital heart disease in relation to pulmonary hypertension in paediatric practice Paediatric Respiratory Reviews 6, 174–180, 2006
16. Chin K M, Rubin L J. Pulmonary Arterial Hypertension JACC Vol. 51, No. 16, 2008
17. Barst R. Is it possible to reverse the endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension? JACC Vol. 49, No. 14, 2007
18. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK, Levy PC, Reid LM, Vreim CE, Williams GW. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. Ann Intern Med;107:216 –23,1987

19. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Gomberg-Maitland M. A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982–2006. *Eur Respir J*;30:1103–10,2007
20. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: Results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*; 173:1023–30,2006
21. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine SP, Gladwin MT, Jing ZC, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N, Souza R. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension *JACC Vol. 54, No. 1, Suppl S*, 2009
22. Friedman WF. Proceedings of National Heart, Lung, and Blood Institute pediatric cardiology workshop: Pulmonary hypertension. *Pediatr Res.*;20:811–24,1986
23. Rabinovitch M, Bothwell T, Hayakawa BN, Williams WG, Trusler GA, Rowe RD, Olley PM, Cutz E. Pulmonary arterial endothelial abnormalities in patients with congenital heart defects and pulmonary hypertension. A correlation of light with scanning electron microscopy and transmission electron microscopy. *Lab Invest.*; 55:632-53,1986
24. Adatia I, Barrow SE, Stratton PD, Ritter JM, Haworth SG. Effect of intracardiac repair on biosynthesis of thromboxane A₂ and prostacyclin in children with a left to right shunt. *Br Heart J*;72(5):452-6,1994
25. Roberts KE, McElroy JJ, Wong WP, Yen E, Widlitz A, Barst RJ, Knowles JA, Morse JH. BMPR2 mutations in pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease. *Eur Respir J*;24:371-4,2004
26. Komai H, Adatia IT, Elliott MJ, de Leval MR, Haworth SG. Increased plasma levels of endothelin-1 after cardiopulmonary bypass in patients with pulmonary hypertension and congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.*; 106:473-8,1993
27. Haworth SG. Role of the endothelium in pulmonary arterial hypertension. *Vascular Pharmacology*;45:317–325, 2006
28. Hopkins RA, Bull C, Haworth SG, de Leval MR, Stark J. Pulmonary hypertensive crises following surgery for congenital heart defects in young children. *Eur J Cardio-Thorac Surg*;5(12):628–34,1991
29. Bando K, Turrentine MW, Sharp TG, Sekine Y, Aufiero TX, Sun K, Sekine E, Brown JW. Pulmonary hypertension after operations for congenital heart disease: analysis of risk factors and management. *J Thorac Cardiovasc Surg*;112(6):1600–7 [discussion 1607-9],1996
30. Lindberg A, K. Olsson, P. Jögi, and C. Jonmarker How common is severe pulmonary hypertension after pediatric cardiac surgery? *J Thorac Cardiovasc Surg*;123:1155-63,2002
31. Laver RM, Dushane JW, Edwards JE. Obstruction of left ventricular outlet in association with ventricular septal defect. *Circulation*;22:110-117,1960
32. Rudolph AM. The changes in the circulation after birth: Their importance in congenital heart disease. *Circulation*;41:343-359,1970
33. Haworth SG, Saver V, Buhlmeier K, Reid L. Development of the pulmonary circulation in ventricular septal defect: a quantitative structural study. *American J Cardiol*;40:781- 788,1977
34. Gersony WM, Hayes CJ, Driscoll DJ, Keane JF, Kidd L, O'Fallon WM, Pieroni DR, Wolfe RR, Weidman WH. Second natural history study of congenital heart defects. *Circulation*. Feb;87(2 Suppl):I52-65,1993

35. Rosenzweig EB, Gersony WM, Barst RJ. Eisenmenger syndrome in ventricular septal defect patients. *Progress in Pediatric Cardiology*;14:175-180,2001
36. Bizzarro M, Gross I. Inhaled nitric oxide for the postoperative management of pulmonary hypertension in infants and children with congenital heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* (4);CD005055,2005
37. Hoffman JE, Christianson R. Congenital heart disease in a cohort of 19502 births with long term follow up. *Am J Cardiol*; 42:641-647,1978
38. Soto B, Becker AE, Moulaert AJ, Lie JT, Anderson RH. Classification of ventricular septal defects. *Br Heart J*;43:332-343,1980
39. Merrick AF, Lal M, Anderson RH, Shore DF. Management of ventricular septal defect: a survey of practice in the United Kingdom. *Ann Thorac Surg*;68 (3):983-8,1999
40. Veda M, Becker AE. Classification of hearts with overriding aortic and pulmonary valves. *International Journal of Cardiology*;9:353-360,1985
41. Milo S, Ho SY, Wilkinson JL, Anderson RH. The surgical anatomy and atrioventricular conduction tissues of hearts with isolated ventricular septal defects. *J Thorac Cardiovasc Surg*;79:244-255,1980.
42. Corone P, Doyen F, Gaudeau S, Guerin F, Vernaut P, Ducam H, Rumeau-Rouquette C, Gaudeul P. Natural history of ventricular septal defect. A study involving 790 cases. *Circulation*;55:908-915,1977
43. Beerman LB, Park SC, Fischer DR, Fricker FT, Mathews RA, Neches WH, Lenox CC, Zuberbuhler JR. Ventricular septal defect associated with aneurysm of the membranous septum. *JACC*;5:118-123,1985
44. Shanthi C, Madathil RS, Saldanha R, Vakamudi M, Balakrishnan K. Ventricular septal defect complicated by infective endocarditis of the aortic valve causing severe aortic regurgitation: The role of aortic valve repair. *J Heart Valve Dis*;11(3):389-91,2002
45. Stellin G, Padalino M, Milanese O, Rubino M, Casarotto D, Van Praagh R, Van Praagh S. Surgical closure of apical ventricular septal defects through a right ventricular apical infundibulotomy. *Ann Thorac Surg*;69:597-601,2000
46. Black MD, Shukla V, Rao V, Smallhorn JF, Freedom RM. Repair of isolated multiple muscular ventricular septal defect: The septal obliteration technique. *Ann Thorac Surg*; 70:106-110,2000
47. Rein JG, Freed MD, Norwood WI, Castaneda AR. Early and late results of closure of ventricular septal defect in infancy. *Ann Thorac Surg*;24:19-27,1977
48. Kamal K. Mubarak, A review of prostaglandin analogs in the management of patients with pulmonary arterial hypertension, *Respir Med*; Aug 14. [Epub ahead of print],2009
49. Mayes PA (Türkçe Çeviri: Menteş G), *Lipidlerin Fizyolojik Önemi*, Harper' in *Biyokimyası* (Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW) (Çeviri Editörleri: Menteş G, Ersöz B), 22. Basım Türkçe Çevirisi, İstanbul, Appleton & Lange (Türkçe Çeviri Barış Kitabevi), 1990 (Çeviri 1993)
50. Minigh J. Prostacyclin I2, x Pharm (e Book): *The Comprehensive Pharmacology Reference*; Pages 1-6, January,2008.
51. Moncada S, Vane JR. Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A2, and prostacyclin. *Pharmacol Rev*;30:293-331,1978
52. Fetalvero KM, Martin KA, Hwa J. Cardioprotective prostacyclin signaling in vascular smooth muscle. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*;82:109-118,2007
53. Wise H, Jones RL. IP Prostanoid Receptor, x Pharm (e Book): *The Comprehensive Pharmacology Reference*, Pages 1-14,2008.
54. Wise H, Jones RL. *Prostacyclin and its receptors*. Kluwer Academic, New York, 2000

55. Olschewski H, Rose F, Schermuly R, Ghofrani HA, Enke B, Olschewski A, Seeger W. Prostacyclin and its analogues in the treatment of pulmonary hypertension. *Pharmacol Ther*; May;102(2):139-53,2004
56. Hoshikawa Y, Voelkel NF, Gesell TL, Moore MD, Morris KG, Alger LA, Narumiya S, Geraci MW. Prostacyclin receptor-dependent modulation of pulmonary vascular remodelling. *Am. J. Resp. Crit. Care Med*;164:314–318,2001
57. Hayes JS, Lawler OA, Walsh MT, Kinsella BT. The prostacyclin receptor is isoprenylated. Isoprenylation is required for efficient receptor-effector coupling. *J Biol Chem*;274:23707e18,1999
58. 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*;338:273e7,1998
59. Smyth EM, Austin SC, Reilly MP, FitzGerald GA. Internalization and sequestration of the human prostacyclin receptor. *J Biol Chem*;275:32037e45,2000
60. Schubert R, Serebryakov VN, Engel H, Hopp HH. Iloprost activates KCa channels of vascular smooth muscle cells: role of cAMP-dependent protein kinase. *Am J Physiol*; 271:C1203e11,1996
61. Clapp LH, Turcato S, Hall S, Baloch M. Evidence that Ca²⁺ activated K⁺ channels play a major role in mediating the vascular effects of iloprost and cicaprost. *Eur J Pharmacol*;356(2-3):215-24,1998.
62. Skuballa W, Vorbruggen H. Synthesis of ciloprost (ZK 36 374): A chemically stable and biologically potent prostacyclin analog. *Adv. Prostaglandin Thromboxane Leukot. Res*;11:299–305,1983
63. Jones RL, Iloprost, x Pharm (e Book): *The Comprehensive Pharmacology Reference*, Page 10-16, 2008
64. Opitz CF, Wensel R, Bettmann M, Schaffarczyk R, Linscheid M, Hetzer R, Ewert R. Assessment of the vasodilator response in primary pulmonary hypertension Comparing prostacyclin and iloprost administered by either infusion or inhalation. *European Heart Journal*; 24:356–365,2003
65. Haye-Legrand I, Bourdillat B, Labat C, Cerrina J, Norel X, Benveniste J, Brink C. Relaxation of isolated human pulmonary muscle preparations with prostacyclin (PGI-2) and its analogs. *Prostaglandins*;33:845–854,1987
66. Battenfeld R, Schuh W, Schobel C. Studies on reproductive toxicity of iloprost in rats, rabbits and monkeys. *Toxicol. Lett*;78:223–234,1995
67. Schror K, Darius H, Matzky R, Ohlendorf R. The antiplatelet and cardiovascular actions of a new carbacyclin derivative (ZK 36 374)—equipotent to PGI-2 in vitro. *Naunyn Schmied Arch Pharmacol*;316:252–255,1981
68. Dollery CT. Iloprost. (Dollery CT), *Therapeutic Drugs Volume 1*,115–118, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1991
69. Schermuly RT, Kreiselmeyer KP, Ghofrani AH, Samidurai A, Pullamsetti S, Weissmann N, Schudt C, Ermert L, Seeger W, Grimminger F. Antiremodelling effects of iloprost and the dual-selective phosphodiesterase ³/₄ inhibitor tolafentrine in chronic experimental pulmonary hypertension. *Circ Res*; 94:1101-1108,2004
70. Ivy DD, Doran AK, Smith KJ, Mallory GB, Beghetti M, Barst RJ, Brady D, Law Y, Parker D, Claussen L, Abman SH. Short- and Long-Term Effects of Inhaled Iloprost Therapy in Children With Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol*;Jan 15;51(2):161-9,2008

71. Rimensberger PC, Spahr-Schofer I, Berner M, Jaeggi E, Kalangos A, Friedli B, Beghetti M. Inhaled nitric oxide versus aerolised iloprostin secondary pulmonary hypertension in children with congenital heart disease, vasodilator capacity and cellular mechanism. *Circulation*; 103:544-548,2001
72. Ehlen M, Wiebe B. İloprost in persistent pulmonary hypertension of the new born. *Cardiol Young*; 13:361-363,2003
73. Limsuwan A, Wanitkul S, Khosithset A, Attanavanich S, Samankatiwat P. Aerosolized iloprost for postoperative pulmonary hypertensive crisis in children with congenital heart disease *International Journal of Cardiology*;129:333–338,2008
74. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, Westerbeck R, Sharples L. Long term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart*;80:151-5,1998
75. Hoepfer MM., Spiekerkoetter E, Westerkamp V, Gatzke R, Fabel H. Intravenous iloprost for treatment failure of aerosolised iloprost in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*;20:339–343,2002
76. Higenbottam TW, Butt AY, Dinh-Xaun AT, Takao M, Cremona G, Akamine S. Treatment of pulmonary hypertension with the continuous infusion of a prostacyclin analogue, iloprost. *Heart*;79:175–179,1998
77. Scott JP, Higenbottam T, Wallwork J. The acute effect of the synthetic prostacyclin analogue iloprost in primary pulmonary hypertension. *Br J Clin Pract*; 44:6:231-234, 1990
78. Baysal A, Bilsel S, Bülbül AG, Kayacıoğlu İ, İdiz M, Yekeler İ. Comparison of the usage of intravenous iloprost and nitroglycerin for pulmonary hypertension during valvular heart surgery. *The Heart Surgery Forum*:1161,2005
79. Provencher S and Sitbon O. Intravenous iloprost for pulmonary arterial hypertension: still waiting for evidence. *Eur Respir J*;34:7 – 9,2009
80. Niewierowicz I, Eskilsson J, Scheja A, Akesson A. Intermittent iloprost infusion therapy for pulmonary hypertension in scleroderma – a pilot study. *Scand J Rheumatol*; 24:123–7,1995.
81. Minder S, Fischler M, Muellhaupt B, Zalunardo MP, Jenni R, Clavien P-A, Speich R. İntravenous iloprost bridging to orthotopic liver transplantation in portopulmonary hypertension. *Eur Respir J*;24:703–70,2004
82. Halank M, Kolditz M, Miehlke S, Schiemanck S, Schmeisser A, Hoeffken G. Combination therapy for portopulmonary hypertension with intravenous iloprost and oral bosentan. *Wien Med Wochenschr*;155/15–16:376–380,2005
83. Gomez-Sanchez MA, De La Calzada CS, Pajuelo CG, Tascon JC, Alonso M, Andreu J, Aranza M, De La Fuente A. Different hemodynamic responses between acute and chronic infusion of iloprost (Prostacyclin-stable Analogue) in severe pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis*;144:6:1404-1405,1991
84. De La mata J, Gomez-sanchez MA, Aranzana M, Gomez-rein JJ. Long-term iloprost infusion therapy for Severe pulmonary hypertension in Patients with connective tissue diseases. *Arthritis & Rheumatism*;37:10:1528-1533,1994
85. Ewert R, Opitz C, Wensel R, Winkler J, Höffken G, Frank W, Berger F, Kleber F-X, Hetzer R. İloprost as inhalative or intravenous long term treatment of patients with primary pulmonary hypertension. Register of the Berlin Study Group for Pulmonary Hypertension. *Z Kardiol*;89:987-999,2000
86. Hoepfer MM, Gall H, Seyfarth HJ, Halank M, Ghofrani HA, Winkler J, Golpon H, Olsson KM, Nickel N, Opitz C, Ewert R. Long-term outcome with intravenous iloprost in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*;34:132–137,2009

87. Agapito AF, Sousa L, Oliveira JA, Feliciano J, Cacela D, Quininha J. Eisenmenger syndrome in the adult – experience with new drugs for the treatment of pulmonary hypertension. *Rev Port Cardiol*; 24(3):421-31,2005
88. Hsu HH, Chen JS, Chen Ys, Ko WJ, Kuo SW, Lee YC. Short – term intravenous iloprost for treatment of reperfusion lung oedema after pulmonary thromboendarterectomy. *Thorax*;62:459–461,2007
89. Opitz C, Wensel R, Lodziewski S, Felix SB, Ewert R. Intravenous iloprost as “rescue therapy” in patients with severe primary pulmonary hypertension deteriorating while on chronic aerosolised iloprost therapy. *Contact View*; Abstract ERS4L1_3972, 2004
90. Ewert R, Opitz CF, Wensel R, Winkler J, Halank M, Felix JB. Continuous intravenous iloprost to revert treatment failure of first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Clin Res Cardiol*;96:1–7, 2007
91. Hallioglu O, Dilber E, Celiker A. Comparison of Acute Hemodynamic Effects of Aerosolized and Intravenous *Iloprost* in Secondary Pulmonary Hypertension in Children With Congenital Heart Disease. *Am J Cardiol*;92:1007–1009,2003
92. Baysal A, Bilsel S, OG Bulbul, Baysal K. Nitric Oxide Release from Pulmonary and coronary Vasculature with the Use of Intravenous Iloprost and Nitroglycerin in Diabetic Patients Undergoing Valvular Heart Surgery. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology Annual Conference*; April 19-21:e – 82, 2007
93. Iriz E, Erer D, Kula S, Olgunturk R, Halit V. Use of Microsurgery and Iloprost in the Infantile Arterial Injuries. *Circ J*;71:554–558,2007
94. Winterhalter M, Simon A, Fischer S, Rahe-Meyer N, Hamtzidou N, Hecker H, Zuk J, Piepenbrock S, Strüber M. Comparison of Inhaled Iloprost and Nitric Oxide in Patients With Pulmonary Hypertension During Weaning From Cardiopulmonary Bypass in Cardiac Surgery: A Prospective Randomized Trial *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*;22:3:406-413,2008
95. Stein KL, Breisblatt W, Wolfe C, Gasior T, Hardesty R. Depression and recovery of right ventricular function after cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med*;18:1197-1200, 1990
96. Yıldız P. Invited critical review Molecular mechanisms of pulmonary hypertension. *Clinica Chimica Acta*;403:9–16,2009
97. Brown KL, Ridout DA, Goldman AP, Hoskote A, Penny DJ. Risk factors for long intensive care unit stay after cardiopulmonary bypass in children. *Crit Care Med*; 31(1):28–33,2003