

Doğuştan kalp cerrahisi sonrası inhale nitrik oksit tedavisinin kesilmesine yardımcı oral sildenafil kullanımı: Klinik deneyimlerimiz

Use of oral sildenafil to facilitate weaning from inhaled nitric oxide following congenital heart surgery: our clinical experiences

Ahmet Şaşmazel,¹ Taylan Adademir,¹ Ayşe Baysal,² Naci Öner,³ Mehmet Özkökeli,¹
Ekrem Yılmaz,¹ Hasan Sunar,¹ Rahmi Zeybek¹

Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği,
²Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, ³Pediyatrik Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

Amaç: Bu çalışmada ciddi pulmoner hipertansiyon hastalarında, doğuştan kalp cerrahisi sonrası inhale nitrik oksit (iNO) tedavisinin sonlandırılmasında profilaktik oral sildenafil kullanılımasının sonuçları değerlendirildi.

Çalışma planı: Ameliyat sırasında iNO tedavisi başlanan 21 hastadan 18'inde ameliyat sonrası birinci günde tedaviye sildenafil (1 mg/kg, günde 4 kez) eklendi. Hastaların tıbbi kayıtları rebound pulmoner arteriyel hipertansiyon kliniği, entübasyon süresi, yoğun bakımda kalış süreleri ve erken ve geç dönem mortalite açısından geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bulgular: Sildenafil tedavi protokolünün uygulandığı 18 hastanın dördünde (%22.2) erken mortalite görüldü. İki ölüm (%11.1) ameliyat sonrası birinci günde düşük kalp debisi nedeniyle, diğer iki ölüm (%11.1) ise ciddi rebound pulmoner hipertansiyon krizi nedeniyle ameliyat sonrası altı ve dokuzuncu günlerde gerçekleşti. On dört hastada da (%77.8) oral sildenafil tedavisi ile iNO kullanımının sonlandırılması rebound pulmoner hipertansiyon krizine yol açmadı.

Sonuç: Doğuştan kalp cerrahisi sonrası iNO tedavisinden ayırmaya yardımcı olma amaçlı profilaktik sildenafil kullanımı, rebound pulmoner hipertansiyonun engellenmesinde yararlı olabilir. Profilaktik uygulamanın etkinliği ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi için randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar sözcükler: Doğuştan kalp cerrahisi; nitrik oksit; rebound pulmoner hipertansiyon; sildenafil.

Background: This study aims to evaluate the results of the prophylactic use of oral sildenafil in weaning from inhaled nitric oxide (iNO) treatment following congenital cardiac surgery in severe pulmonary hypertensive patients.

Methods: Oral sildenafil (1 mg/kg, 4 times daily) was added to the treatment of 18 of 21 patients who had started iNO therapy intraoperatively, on the postoperative first day. The medical records of the patients were retrospectively evaluated with respect to the clinical status of rebound pulmonary artery hypertension, intubation time, duration of intensive care unit stay, and early and late mortality.

Results: Early mortality was seen in four (22.2%) of 18 patients with the sildenafil treatment protocol. Two (11.1%) deaths were due to low cardiac output on the postoperative first day, and the remaining two (11.1%) deaths were due to severe rebound pulmonary hypertensive crisis on the postoperative sixth and ninth days. In 14 (77.8%) of the patients, no rebound pulmonary hypertensive crisis was seen after the discontinuation of iNO with the oral sildenafil treatment.

Conclusion: The prophylactic use of sildenafil to facilitate iNO withdrawal can be beneficial in the prevention of rebound pulmonary hypertension following congenital cardiac surgery. Randomized controlled trials are needed to evaluate the safety and efficacy of the prophylactic use.

Key words: Congenital heart surgery; nitric oxide; rebound pulmonary hypertension; sildenafil.

Reaktif veya persistan pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) doğuştan kalp hastalıklarına bağlı görülebilen önemli bir komplikasyondur.^[1,2] Doğuştan kalp has-

talıklarında, pulmoner kan akımının artması sonucunda endotel hasarın oluşması PAH gelişiminde önemli rol oynar.^[2,3] Pulmoner damarlardaki endotel harabiyeti

Geliş tarihi: 24 Haziran 2010 Kabul tarihi: 4 Kasım 2010

Yazışma adresi: Dr. Taylan Adademir, Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, 34846 Cevizli, İstanbul. Tel: 0216 - 459 44 40 / 1278 e-posta: taylanadademir@gmail.com

endojen nitrik oksit salınımını azaltır.^[3] Doğuştan kalp onarım ameliyatları ile oluşan travma ve bu sırada kardiyopulmoner bypass (KPB) tekniğinin uygulanması, endotel yapı üzerinde olumsuz etki oluşturur ve pulmoner vasküler reaktivite artışına neden olur. Artan vazoreaktivite, orta dereceli stres durumlarında bile pulmoner vasküler direnç artışına neden olur. Bu şekilde başlayan pulmoner vasküler dirençteki artış, akut sağ kalp yetmezliği, dolaşım kollapsı ve ölüme sonuçlanabilir.^[4]

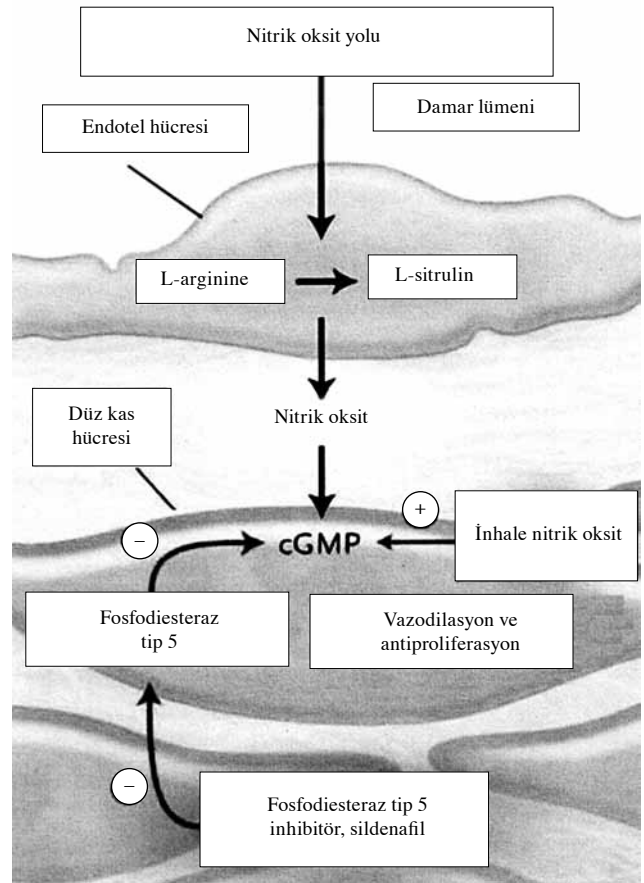
Ameliyat sonrası dönemde pulmoner arter basıncının düzenlenmesi için kullanılan tedavi seçeneklerinden biri inhale nitrik oksit (iNO) uygulamasıdır. İn hale NO, pulmoner vasküler düz kas hücrelerine doğrudan etki eden selektif pulmoner vazodilatör bir ajandır. Doğuştan kalp cerrahisinde, ciddi pulmoner hipertansiyonu (PHT) olan olgularda iNO uygulaması, sistemik hemodinamik parametrelerde herhangi bir değişikliğe neden olmadan pulmoner arter basıncını düşürür.^[5,6] İn hale NO, düz kas hücrelerinde guanilat siklaz (GC) enzimini katalize eder ve hücre içi siklik guanozin monofosfat (cGMP) üretimini artırarak vazodilatatör etkisini gösterir.^[7] İn hale NO, kalp cerrahisi sonrası yoğun bakım ünitele- rinde PHT tedavisinde birinci basamak tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır,^[8-10] iNO tedavisi ile dolaşıma katılan ekzojen NO, endotel hücrelerinde bulunan nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesini geçici olarak inhibe eder. Bu ekzojen etkinin kesilmesi ise düz kas hücrelerinde cGMP'nin hızla azalmasına ve reaktif vazokonstriksi- yona neden olur.^[11]

Sildenafil sitrat, cGMP'nin hidrolizine neden olan fosfodiesteraz-5 enzimini (PDE-5) inhibe eden ve pul- moner arteriyel hipertansiyon tedavisinde kullanılan bir ajandır.^[12,13] Pulmoner düz kas hücrelerinde cGMP'nin yıkılımının inhibisyonu, hücre içi cGMP konsantrasyo- nu artırır. Bu şekilde pulmoner arteriyel vazodilasyonun devamı sağlanır (Şekil 1).^[13-15] Sildenafil, son zamanlar- da iNO kesilmesi sırasında oluşan 'rebound' pulmoner arteriyel hipertansiyonun önlenmesinde kullanılmakta- dır.^[16-19] Bu yazıda amacımız, ameliyat sonrası yüksek pulmoner arteriyel basınç nedeniyle iNO tedavisi uygu- lanan çocuklarda, rebound pulmoner arteriyel hiper- tansiyonun önlenmesinde oral sildenafil kullanımının etkinliği ile ilgili deneyimlerimizi aktarmaktır.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada, Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Eylül 2008 - Aralık 2009 tarihleri arasında doğuştan kalp hastalığı olup, ameliyat öncesi pulmoner arter ortalama basıncı 35 mmHg ve üzerinde olan, KPB çıkışında iNO tedavisi başlanan 21 hastanın (11 kız, 10 erkek; ort. yaş 33.1±60 ay; 3.5-216 ay) bulguları geriye dönük olarak değerlendirildi (Tablo 1).

Tüm hastalara aynı rutin cerrahi ve anestezi protokolü uygulandı. Ameliyat sırasında KPB'ye girmeden önce hastaların ortalama pulmoner arter basınçları ölçüldü. Kardiyopulmoner bypass çıkışından önce iNO tedavisi başlandı ve KPB'den çıktıktan 10 dakika sonra pulmo- ner arter basınç ölçümleri yapıldı. Tüm hastalarda iNO ameliyat sonrası dönemde, KPB'den ayrılmadan hemen önce başlandı. Başlangıçta, iNO dozu 20 ppm (parts per million) olarak belirlendi ve hastanın gereksinimine göre 40 ppm'e kadar yükseltildi. İncelemeye aldığımız hasta- lardan ilk ikisi dışında tümünde ameliyat sonrası birinci günde nazogastrik yolla sildenafil (1 mg/kg) başlanması ve bu dozun altı saatte bir tekrarlanması planlandı. İn hale NO azaltılarak kesilmesinde uygulanan protokol içinde; (i) Hemodinamik olarak stabil olan (son 6 saatte pulmo- ner hipertansif kriz yaşanmaması, saatlik idrar miktarı >0.5 mL/kg, asidozun olmaması, sistemik arteriyel basın- cın yaşa göre normal sınırlarda olması), (ii) Kan gazla- rında sıkıntı olmaması (FiO₂ <%40, destekli solunum sayısı <8/dk, pO₂ >100 mmHg, pCO₂ <45 mmHg) yer aldı ve hastalarda bu protokole dayanılarak ekstübasyon planlandı. Nitrik oksit, toplam dozun %20'si her saat



Şekil 1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde nitrik oksit yolu.

başında azaltılarak, ortalama 6-8 saat içinde kapatıldı. Bu süre zarfında rebound PHT kliniği (hipoksemi ve hipotansiyon atağı) gelişirse, NO dozu ve fraksiyone oksijen yükseltılarak süreç bir saat ertelendi. Üç kez başarısız deneme sonrası, hasta sedatize edilerek 12 saatlik ara verildi. Hastalar ekstübe edildikten sonra sildenafil uygulaması altı saatte bir 1 mg/kg dozunda 72 saat boyunca devam edildi. Daha sonra doz dereceli olarak azaltılarak 0.25 mg/kg dozda günde üç kez olarak toplam bir ay boyunca kullanıldı ve bu süre bitiminde kesildi.

BULGULAR

Hastaların ortalama vücut yüzey alanları 0.47±0.38 m² ve ameliyat öncesi ortalama pulmoner

arter basınçları 50±10.5 mmHg idi. Hastaların ortalama aortik kros klemp zamanı 55±24.5 dakika, KPB süresi ise 88±35.3 dakika idi. Kardiyopulmoner bypasstan çıktıktan 10 dakika sonra ölçülen ortalama pulmoner arter basınçları 28±7.3 mmHg idi.

Sildenafil tedavisi kullanılmayan iki hastadan birinde (tablo 1, hasta no: 1) atriyoventriküler septal defekt (AVSD) ve patent duktus arteriosus (PDA) tanısı ile yapılan ameliyatta iki-yama tekniği ile onarım ve PDA ligasyonu uygulandı. Hasta ameliyat sonrası dönemde tekrarlayan pulmoner arteriyel hipertansif kriz atakları nedeni ile ventilatörden ayrılamadı. Ameliyat sonrası 21. günde solunum yetmezliği ve sepsis nedeni ile kaybedildi. Diğer hasta ise (tablo 1, hasta no: 2), ventriküler

Tablo 1. Hastaların ameliyat sırası özellikleri

No	Yaş (ay)	YVA (m ²)	Ameliyat öncesi ekokardiyografik tanı	Uygulanan cerrahi	PAB Ameliyat öncesi (ortalama)	PAB Ameliyat sonrası (ortalama)	AKK (dk.)	KPB (dk.)	Sonuç
1	6	0.26	AVSD, PDA	İki yama kapama, PDA ligasyon	47	22	123	184	Exitus
2	12	0.28	VSD, PFO	VSD kapatılması	46	24	35	58	Taburcu
3	6	0.27	VSD, PDA	VSD kapatılması, PDA ligasyon	51	19	38	71	Taburcu
4	11	0.32	VSD, PDA	VSD kapatılması, PDA ligasyon	42	23	36	81	Taburcu
5	180	1.28	AVSD, TY, MY	İki yama kapama	67	25	44	76	Taburcu
6	4	0.22	VSD, PDA	VSD kapatılması, PDA ligasyon	44	31	37	59	Taburcu
7	5	0.26	AVSD, PDA	Two patch kapama, PDA ligasyon	49	33	89	139	Exitus
8	5	0.34	VSD	VSD kapatılması	52	28	38	73	Taburcu
9	6	0.32	VSD	VSD kapatılması	44	18	44	92	Taburcu
10	216	1.55	ASD, TY, MY	ASD kapatılması, MP, TP	36	17	40	60	Taburcu
11	10	0.39	VSD	VSD kapatılması	52	27	51	74	Taburcu
12	16	0.39	VSD	VSD kapatılması	56	41	35	88	Taburcu
13	7	0.24	AVSD	İki yama kapama	47	28	107	135	Exitus
14	4	0.28	VSD	VSD kapatılması	36	21	38	66	Exitus
15	24	0.41	VSD, PDA	VSD kapatılması, PDA ligasyon	64	35	56	76	Taburcu
16	3.5	0.3	VSD	VSD kapatılması	55	31	51	72	Taburcu
17	48	1.08	VSD	VSD kapatılması	69	45	56	87	Taburcu
18	4.5	0.28	AVSD, PDA	Two patch kapama, PDA ligasyon	35	28	78	140	Exitus
19	108	0.85	VSD	VSD kapatılması	71	37	65	102	Taburcu
20	9	0.26	VSD, ASD, PDA	VSD, ASD kapatılması, PDA ligasyon	43	29	52	89	Exitus
21	10	0.25	VSD	VSD kapatılması	47	28	47	28	Taburcu

YVA: Vücut yüzey alanı; PAB: Pulmoner arter basıncı; AKK: Aort kros klemp zamanı; KPB: Kardiyopulmoner bypass zamanı; ASD: Atriyal septal defekt; VSD: Ventriküler septal defekt; PDA: Patent duktus arteriosus; AVSD: Atriyoventriküler septal defekt; PFO: Patent foramen ovale; MY: Mitral yetmezlik; TY: Triküspit yetmezlik; MP: Mitral plasti; TP: Triküspit plasti.

septal defekt (VSD), patent foramen ovale tanıları ile ameliyat edildi. Ventilatörden ayırma sürecinde hipoksi ve hipotansiyon atakları gelişti ancak, ameliyattan sonra 10. günde ekstübe, 17. günde ise taburcu edildi. Her iki hastada da ekstübasyon sürecinde, iNO dozlarının düşülmesi ile birlikte hipoksi, hipotansiyon ataklarının gelişmesi rebound PHT olarak değerlendirildi.

Çalışma protokolüne uygun on dokuz hastada ameliyat sonrası dönemde kombine oral sildenafil (1 mg/kg) ve iNO tedavisi planlandı. Ancak AVSD ve PDA tanıları ile iki yama tekniği ile onarımı ve PDA ligasyonu uygulanan 4.5 aylık hastada, KPB'den ayrıldıktan hemen sonra malin aritmiler gelişti (tablo 1, hasta no: 18). Tekrar KPB desteği başlanan hasta tüm medikal desteğe rağmen aritmiler düzeltilemeyerek, kaybedildi ve çalışma dışında bırakıldı. Protokolün uygulandığı 18 hastadan dördü (%22) yoğun bakım takiplerinde kaybedildi. Bu hastalardan ikisi (tablo 1, hasta no: 7 ve 20) yüksek doz inotropik desteğe rağmen ameliyat sonrası ilk günde düşük kalp debisine bağlı, üçüncü ve dördüncü hastalar ise (tablo 1, hasta no: 13 ve 14), ikişer kez ekstübe edilmelerine rağmen ekstübasyonu tolere edemeyerek ameliyat sonrası 6. ve 9. günlerde pulmoner hipertansif krize sekonder düşük kardiyak debi nedeniyle kaybedildi.

Kombine tedavinin uygulandığı 18 hastanın 10'unda (%55.6) ekstübasyon protokolü sorunsuz uygulanırken, uygulamaya dört hastada (%22.2) hafif oranlarda gözlemlenen hipoksi ve hipotansiyon atakları nedeniyle saatlik aralar verildi ve hastalar ardından ekstübe edildi. İki hasta (%11.1) ise aynı protokolle iki kez ekstübe edildikten sonra hipoksi ve hipotansiyon nedeniyle reentübe edildi ve tüm medikal desteğe rağmen kaybedildi (tablo 1, hasta no: 13 ve 14). İki hasta (%11.1) ekstübasyon protokolü uygulanmadan ameliyat sonrası 1. günde düşük kardiyak debi nedeniyle kaybedildi (tablo 1, hasta no: 7 ve 20).

Her iki tedavinin birlikte kullanıldığı 14 hasta taburcu edildi. Bu 14 hastanın ortalama yaşları 40.3 ± 7.0 ay, vücut yüzey alanları 0.56 ± 0.43 m² ve ameliyat öncesi pulmoner arter basınçları 53.6 ± 10.8 mmHg idi. Hastaların ortalama aortik kros klemp zamanları 45 ± 9 dakika, KPB zamanları ise 74 ± 17.7 dakika idi. Hastaların KPB sonrası ölçülen ortalama pulmoner arter basınçları ise 29 ± 8.5 mmHg idi. Bu hastalarda ortalama entübasyon süreleri 71 ± 58.8 saat olurken, yoğun bakım kalış süreleri 6 ± 2.7 gün idi.

İnhale NO ve sildenafil uygulanması yapılan 18 hastadan ameliyat sonrası 1. günde maksimum desteğe rağmen düşük kalp debisi ile kaybedilen iki hasta (%11.1) dışında hiçbir hastada sildenafil kullanımına bağlı hipotansiyon gözlenmedi.

Taburcu edilen 15 hastanın (kombine tedavi alan 14 ve yalnızca iNO alan 1 hasta) 30 günlük takiplerinde mortalite olmadı. Bir ay boyunca oral sildenafil kullanmaya devam eden 14 hastanın altısında fosfodiesteraz inhibitör ilaç kullanımına bağlı olabildiği bildirilen yüzde hafif kızarıklık (flushing) tespit edilirken, diğer olası yan etkiler (burun kanaması, bulantı, ishal, görme bozuklukları) tespit edilmedi.

Bir ay sonra hastanın klinik ve ekokardiyografik verilerine göre sildenafil dozu azaltılarak kesildi.

TARTIŞMA

İnhale NO kullanımı yaşamı tehdit eden PHT krizlerini potansiyel olarak azaltmakta ancak tamamen önleyememektedir. Pulmoner hipertansiyon krizi iNO dozunun azaltılması ile de oluşabilmekte ve 'rebound' olarak ifade edilmektedir. İnhale NO uygulaması ile oluşan pulmoner vasodilatasyon sildenafil ile daha da artmaktadır ve bu iki ilacın birlikte kullanımı PHT kriz gelişme riskini önemli ölçüde azaltabilmektedir.^[16,19,20]

Fosfodiesteraz-5 inhibitörlerinin kalp cerrahisi sonrası intravenöz tedavinin yetmediği durumlarda NO ile birlikte veya yalnız başlandı; iNO'nun kesilmesi için birkaç başarısız deneme sonrası tedaviye eklendiği, yenidoğan PHT tedavisinde kullanıldığı ve cerrahi uygulanmamış hastalarda iNO tedavisinin azaltılmasında, rebound PHT'nin profilaksisinde kullanıldığı çalışmalar bildirilmiştir.^[16-25] Ancak doğuştan kalp cerrahisi sonrası PHT nedeniyle başlanan iNO tedavisinden ayrılmada, rebound pulmoner hipertansif krizin önlenmesinde rutin oral sildenafil kullanımı konusunda tartışmalar sürmektedir. Oral sildenafilin etkinliği ve yan etkileri konusunda tam bir konsensus bulunmamaktadır. Yayınlar çoğunlukla olgu sunumu ve az sayıda olguyu içeren çalışmaları kapsamaktadır.^[16-18,20,21] Namachivayam ve ark.nın.^[19] yaptıkları çalışmada, iNO tedavisi azaltılırken tek doz oral sildenafil (0.3-0.5 mg/kg) verilen 15 hastada pulmoner hipertansif kriz gözlemlenmediği ancak plasebo alan grupta 15 hastanın 10'unda (%67) rebound pulmoner hipertansif kriz geliştiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise, benzer bir protokol ile iNO tedavisi sürerken oral sildenafil (1 mg/kg) uygulandı ve 18 hastanın 14'ünde (%77.8) ciddi rebound pulmoner hipertansif kriz gelişmeden hastalar başarılı şekilde ekstübe edildi.

Sildenafil ortalama pulmoner arteriyel basıncı düşürmede iNO'dan daha etkindir ve pulmoner vasküler direnci azaltmada da eşit derecede etkilidir. Sildenafil aynı zamanda kardiyak indeksi artırır. Oral, inhale ve intravenöz formlarda bulunmaktadır ve yarılanma ömrü dört saattir. Randomize kontrollü bir çalışma ile sildenafilin etkinliği yakın zamanda gösterilmiştir.^[18]

İnhale NO, selektif olarak pulmoner vazodilasyon yaparken, trombosit disfonksiyonu, sistemik hipotansiyon, surfaktan fonksiyonlarını etkileyen peroksinitrit oluşumu ve DNA hasarına neden olan nitrojen dioksit formu gibi teorik yan etkileri vardır. Kan dolaşımına karışan kısmının hemoglobinle bağlanarak inaktive olması nedeniyle klinik olarak sorun teşkil etmediği ancak uzun süreli kullanımda methemoglobinemi yapıcı etkisi olduğu bildirilmiştir.^[6,7,26,27]

İnhale NO tedavisinin KPB'den ayrılmadan hemen önce başladığı ve ameliyat sonrası ilk günde tedaviye oral sildenafilin 1 mg/kg dozda eklendiği çalışmamızda, protokolün uygulandığı 18 hastadan dördünde (%22.2) ciddi rebound pulmoner hipertansif kriz görüldü. Sildenafil tedavisine rağmen rebound PHT görülen hastalarda ameliyat sonrası sildenafil emilimini sınırlayan gastrointestinal absorpsiyon bozukluğu veya artmış endotelin 1 etkisi olası mekanizmalar olarak düşünülebilir.^[25,28]

Yayınlanan olgu sunumlarından Lee ve ark.nın^[20] yaptığı çalışmada, yaşları 3 gün ile 21 ay arasında değişen yedi bebekte, iNO tedavisinde dozun azaltılarak kesilmesi sırasında başarısız olunduktan sonra oral sildenafilin günde 0.2 ila 0.5 mg/kg dozda uygulaması ile başarılı sonuç alınmıştır. Diğer olgu sunumlarında da benzer sonuçlar bildirilmiştir.^[16,22] Literatürde sildenafilin 0.2 mg ile 1 mg/kg dozlarında ve 4 ila 6 saatlik doz aralığında kullanıldığı bildirilmiştir.

Oral sildenafilin çocuklarda kullanımı sırasında dozun azaltılarak kesilmesi önerilmektedir.^[16,19] Literatürde doz uygulamaları ve süresi konusunda konsensus bulunmamaktadır. Çalışmalarda oral sildenafil hastanın klinik durumuna ve ekokardiyografik bulgularına göre 10 gün ile bir ay süre içerisinde kesilmektedir. Biz de çalışmamızda benzer bir uygulama ile bir ay içinde hastaların ilaç kullanımına son verdik.

Çalışmada kısıtlayıcı faktörler

Çalışmamızın birçok limitasyonu bulunmaktadır. Retrospektif, kontrol grubunun bulunmadığı çalışmamızda rebound PHT tanısında sadece hastalarda hipoksi ve hipotansiyon gelişmesi kullanılmıştır. Kalp ameliyatı sonrası erken dönemde bu kliniğe birçok faktör etkili olabilir. Direkt pulmoner arter monitörizasyonunun yapılması çalışmayı daha değerli kılabilirdi. Daha ideali ise endojen NO, endotelin 1 ve hücre içi cGMP ölçümlerinin yapılması olurdu. Taburcu olan 14 hastada uzun dönem sildenafil kullanımı ciddi bir yan etkiye neden olmadı.

Sonuç olarak, yoğun bakım sürecinde, iNO kesilmesi sırasında oral sildenafil kullanımının pulmoner hipertansif krizden korunma açısından faydalı olacağı görüşündeyiz. Rebound PHT'de kullanılacak sildenafilin dozu ve süresi üzerinde bir görüş birliği bulun-

mamaktadır. Bu konuda daha geniş hasta grupları ile randomize, kontrollü klinik çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Olguntürk R. Pediatric pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension secondary to congenital heart diseases. [Article in Turkish] Anadolu Kardiyol Derg 2010;10 Suppl 1:50-6.
2. Suesaowalak M, Cleary JP, Chang AC. Advances in diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension in neonates and children with congenital heart disease. World J Pediatr 2010;6:13-31.
3. Schulze-Neick I, Penny DJ, Rigby ML, Morgan C, Kelleher A, Collins P, et al. L-arginine and substance P reverse the pulmonary endothelial dysfunction caused by congenital heart surgery. Circulation 1999;100:749-55.
4. Wessel DL, Adatia I, Giglia TM, Thompson JE, Kulik TJ. Use of inhaled nitric oxide and acetylcholine in the evaluation of pulmonary hypertension and endothelial function after cardiopulmonary bypass. Circulation 1993;88:2128-38.
5. Miller OI, Celermajer DS, Deanfield JE, Macrae DJ. Very-low-dose inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator after operations for congenital heart disease. J Thorac Cardiovasc Surg 1994;108:487-94.
6. Curran RD, Mavroudis C, Backer CL, Sautel M, Zales VR, Wessel DL. Inhaled nitric oxide for children with congenital heart disease and pulmonary hypertension. Ann Thorac Surg 1995;60:1765-71.
7. Bloch KD, Ichinose F, Roberts JD Jr, Zapol WM. Inhaled NO as a therapeutic agent. Cardiovasc Res 2007;75:339-48.
8. Miller OI, Tang SF, Keech A, Celermajer DS. Rebound pulmonary hypertension on withdrawal from inhaled nitric oxide. Lancet 1995 ;346:51-2.
9. Atz AM, Adatia I, Wessel DL. Rebound pulmonary hypertension after inhalation of nitric oxide. Ann Thorac Surg 1996;62:1759-64.
10. Christenson J, Lavoie A, O'Connor M, Bhorade S, Pohlman A, Hall JB. The incidence and pathogenesis of cardiopulmonary deterioration after abrupt withdrawal of inhaled nitric oxide. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1443-9.
11. Buga GM, Griscavage JM, Rogers NE, Ignarro LJ. Negative feedback regulation of endothelial cell function by nitric oxide. Circ Res 1993;73:808-12.
12. Leuchte HH, Schwaiblmair M, Baumgartner RA, Neurohr CF, Kolbe T, Behr J. Hemodynamic response to sildenafil, nitric oxide, and iloprost in primary pulmonary hypertension. Chest 2004;125:580-6.

13. Reffelmann T, Kloner RA. Therapeutic potential of phosphodiesterase 5 inhibition for cardiovascular disease. *Circulation* 2003;108:239-44.
14. Schulze-Neick I, Hartenstein P, Li J, Stiller B, Nagdyman N, Hübler M, et al. Intravenous sildenafil is a potent pulmonary vasodilator in children with congenital heart disease. *Circulation* 2003;108 Suppl 1:II167-73.
15. Shekerdemian LS, Ravn HB, Penny DJ. Intravenous sildenafil lowers pulmonary vascular resistance in a model of neonatal pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1098-102.
16. Atz AM, Wessel DL. Sildenafil ameliorates effects of inhaled nitric oxide withdrawal. *Anesthesiology* 1999;91:307-10.
17. Atz AM, Lefler AK, Fairbrother DL, Uber WE, Bradley SM. Sildenafil augments the effect of inhaled nitric oxide for postoperative pulmonary hypertensive crises. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:628-9.
18. Stocker C, Penny DJ, Brizard CP, Cochrane AD, Soto R, Shekerdemian LS. Intravenous sildenafil and inhaled nitric oxide: a randomised trial in infants after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2003;29:1996-2003.
19. Namachivayam P, Theilen U, Butt WW, Cooper SM, Penny DJ, Shekerdemian LS. Sildenafil prevents rebound pulmonary hypertension after withdrawal of nitric oxide in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1042-7.
20. Lee JE, Hillier SC, Knoderer CA. Use of sildenafil to facilitate weaning from inhaled nitric oxide in children with pulmonary hypertension following surgery for congenital heart disease. *J Intensive Care Med* 2008; 23:329-34.
21. Baquero H, Soliz A, Neira F, Venegas ME, Sola A. Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a pilot randomized blinded study. *Pediatrics* 2006;117:1077-83.
22. Sarıgül A, Özkara A, Narin C, Sarkılar G, Ege E. Total anormal pulmoner venöz dönüş anomali bir hastada cerrahi tamir sonrası oral sildenafil kullanımı. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;15:162-4.
23. Saygili A, Canter B, Iriz E, Kula S, Tunaoğlu FS, Olguntürk R, et al. Use of sildenafil with inhaled nitric oxide in the management of severe pulmonary hypertension. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;18:775-6.
24. Raposo-Sonnenfeld I, Otero-González I, Blanco-Aparicio M, Ferrer-Barba A, Medrano-López C. Treatment with sildenafil, bosentan, or both in children and young people with idiopathic pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger's syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:366-72. [Abstract]
25. Oliveira EC, Amaral CF. Sildenafil in the management of idiopathic pulmonary arterial hypertension in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)* 2005;81:390-4. [Abstract]
26. Friedman WF, Heiferman MF. Clinical problems of postoperative pulmonary vascular disease. *Am J Cardiol* 1982;50:631-6.
27. Ichinose F, Roberts JD Jr, Zapol WM. Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator: current uses and therapeutic potential. *Circulation* 2004;109:3106-11.
28. Ivy DD, Kinsella JP, Ziegler JW, Abman SH. Dipyridamole attenuates rebound pulmonary hypertension after inhaled nitric oxide withdrawal in postoperative congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:875-82.