

Mitral Kapak Replasmanı Sırasında Gelişen Akut Sağ Kalp Yetersizliğinin Tedavisinde Prostatiklin Kullanımı: Üç Olgu Bildirisi

Dr. Deniz Süha KÜÇÜKAKSU, Dr. Şeref A. KÜÇÜKER, Dr. Salih Fehmi KATIRCIOĞLU,
Dr. Erol ŞENER, Dr. Oğuz TAŞDEMİR, Dr. Kemal BAYAZIT
Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Ankara

ÖZET

Mitral kapak replasmanı sonrası pulmoner hipertansiyon nedeniyle akut sağ kalp yetersizliği gelişen 3 olgumuzun preoperatif pulmoner arter basıncı ortalama $91 \pm 4.5/52 \pm 9.6$ mmHg idi. Her türlü medikal ve mekanik (intraaortik balon) desteğe rağmen kardiyopulmoner bypass'tan ayrılmayan bu olgulara, prostatiklin (Flolan amp., 5-20 nanogram/kg/dk) başlandı. Prostatiklin başlandıktan 30 dakika içinde sağ ventrikül fonksiyonlarının düzeldiği, pulmoner arter basınç ortalamasının $52 \pm 2/29 \pm 6.2$ mmHg'ya düştüğü ($p < 0.05$), pulmoner vasküler rezistans ortalamasının 340 ± 28 'den 62 ± 6 dyn.sn.cm⁻⁵'ye düştüğü gözlemlendi ($p < 0.05$) ve böylece kardiyopulmoner bypass'tan çıkıldı. Olgularımızın hiçbirinde prostatikline bağlı komplikasyon görülmedi.

Sonuç olarak; prostatiklin ve inotropik ilaç kombinasyonunun, bu tip hastalardaki hemodinamik bozulmanın düzeltilmesinde etkili olduğu kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Prostatiklin, mitral kapak cerrahisi, pulmoner hipertansiyon, akut sağ kalp yetersizliği

Mitral kapak hastalığı nedeniyle ciddi pulmoner hipertansiyon veya konjestif kalp yetersizliği gelişmiş hastalarda mitral kapak replasmanı, gelişebilecek akut sağ kalp yetersizliğine bağlı kardiyopulmoner bypass (KPB)'tan ayrılmama ya da erken postoperatif dönemde ciddi düşük debi gibi risklere sahiptir. Bu gibi durumlarda çeşitli medikal (yüksek doz inotropikler, vazodilatörler, steroid) ve mekanik [intraaortik balon, intrapulmoner balon, hemofiltrasyon, kardiyopulmoner bypass (1)] destekler yanında cerrahi olarak da sağ koroner artere bypass önerilmektedir (3).

Alındığı tarih: 24 Haziran, revizyon 14 Aralık 1995
Adres: Op.Dr.Deniz Süha Küçükaksu, Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği
06100, Sıhhiye/Ankara Fax: (312) 312 41 20

Kardiyopulmoner bypass esnasında açığa çıkan vazoaaktif maddelere bağlı olarak, akciğer damar yatağında ileri derecede vazokonstriksiyon gelişmektedir (2). Mitral kapak hastalarında pulmoner hipertansiyon sonucu sağ ventrikül hipertrofikdir. Akciğer damar yatağında gelişen metabolik olaylar, sağ ventrikül korunmasındaki yetersizlik, kros-klemp sonrası dönemde artan pulmoner vasküler rezistans ve sağ ventrikül aktivitesindeki bozukluk, kardiyopulmoner bypass sonrası dönemde akut sağ ventrikül yetersizliğinin gelişmesine zemin hazırlar (3).

Esas olarak akciğer ve damar endotelinde oluşan prostatiklinin kaynağı, hücre membranının fosfolipidi içinde esterifiye halde bulunan arşidonik asid'tir. Fosfolipazlar ile hücre duvarından serbestlenen arşidonik asid, "siklooksijenaz" enzimi ile oksitlenerek prostaglandin H₂ 'yi oluşturur. PGH₂'den de çeşitli enzimlerle birçok madde gelişirkin (PGD₂, PGE₂, PGF₂, TxA₂) prostatiklin sentetaz enzimi aracılığıyla da prostatiklin (PGI₂) meydana gelir. İlk kez 1976'da Moncada tarafından tanımlanan prostatiklin, etkisini hücre için 3'5c-AMP'yi artırarak gerçekleştirir. Böylece prostatiklinin, trombositler üzerinde antiagregan, düz kas hücrelerinde gevşemeye bağlı vazodilatasyon, bronkodilatasyon, mide asidi salgısının güçlü bir inhibitörü olarak da anti-ülser özelliği yanında hücrelerde lizozomal enzimlerin oluşumunu ve salınımını azaltması ile de sitoprotektif etkileri vardır (4,5,6,7).

Pulmoner hipertansiyonlu üç hastamızda mitral kapak replasmanını takiben sağ kalp yetersizliğine bağlı olarak kardiyopulmoner bypass'tan ayrılmama gelişmesi nedeniyle prostatiklin (PGI₂) kullandık. Bu yazımızda üç olgumuza ait klinik deneyimlerimizi aktaracağız.

OLGULARIN BİLDİRİSİ

1.Olgu: 39 yaşında bayan hastanın ciddi mitral darlığı vardı. Sekiz yıl önce kapalı mitral valvotomi yapılan ve rutin kontrollerine gelmeyen bu olgunun pulmoner arter basıncı (92/48 mmHg), sistemik arter basıncına (110/75 mmHg) yaklaşmıştı (Tablo 1). Anestezi sonrası sağ internal juguler vene yerleştirilen termodilüsyon kateteriyle kardiyak indeks 1.9 L/dk/m² olarak bulundu. 3 mikrogram/kg/dk nitroglicerinin + 10 mikrogram/kg/dk dopamin başlandı. Rutin kardiyoplejik arrest tekniğimiz (8) ile 29 no St jude bileaflet protez, 42 dakikalık kros-klemp zamanı içinde takılarak ısınmaya geçildi. Ancak ısınma sürerken pulmoner arter ve sağ ventrikül birden gerginleşti, pulmoner arter basıncı (64/32 mmHg) perfüzyon basıncına yaklaştı. Yüksek doz nitroglicerinin puşelerine ve volüm ayarlamalarına rağmen sağ ventrikül kontraksiyonları ileri derecede hipokinetik kaldı. Yüksek doz inotrop (Adrenalin 5, Dopamin 20 mikrogram/kg/dk) ve nitroglicerinin'e (5 mikrogram/kg/dk) rağmen çeşitli denemeler yapıldıysa da pompadan çıkılmadı. Pompadan çıkıldıktan kısa süre sonra, sistemik arter basıncı düşerken pulmoner arter basıncı 107/55 mmHg'ya, venöz basınç 25 cmH₂O'ya yükseliyordu. Yüksek doz vazodilatöre rağmen pulmoner vasküler rezistans yüksekti (Tablo 1). Bu nedenle prostatiklin (Flolan amp. Welcome research lab.) 5 nanogram/kg/dk başlandı. Perfüzyon basıncı 50 mmHg'nın altına düşmemek kaydıyla flolan 20 nanogram'a kadar yükseltildi. Sağ ventrikül kasılmalarının güçlendiği, pulmoner arter gerginliğinin azaldığının görülmesi üzerine, 95/65 mmHg'lık sistemik arter 54/27 mmHg'lık pulmoner basınçla pompadan çıkıldı. Pulmoner vasküler rezistans 68 dyn.sn.cm⁻⁵ idi. Kardiyak indeks; 1. saatte 2.2 litreye, 24. saatte de 2.6 L/dk/m²'ye ulaştı. Kardiyak, renal ve nörolojik fonksiyonlarının iyi olması üzerine hasta, 36. saatte solunum aygıtından ayrıldı. Kırk sekizinci saatte flolan dozu azaltılmaya başlandı ve 4.gün kesildi. Tüm destekleri de kesilen hasta 8.günde yoğun bakımdan 16.günde hastaneden taburcu edildi.

2.Olgu: Mitral darlık, yetmezlik ve triküspid yetmezliği bulunan 34 yaşındaki bayan hastanın, hemodinamik çalışmayla belirlenen pulmoner arter basıncı 86/45 mmHg idi. Mitral'de 20 mmHg'lık gradyent, 3°-4° kaçak ve triküspid

kapakta 2°-3° kaçak tespit edilen hastanın kardiyak indeksi 2.1 L/dk/m² idi. Anestezi indüksiyon ve kapak replasmanı sorunsuz yapıldı. Aortik kros-klep alındıktan sonra bikaval sinerler sıkılarak sağ atrium açıldı ve çarpan kalpte triküspid kapağa annuloplasti yapılarak kompetan bir kapak elde edildi. Isınmaya geçildiğinde pulmoner arter gergin ve basıncı yüksek idi (55/28 mmHg). Sağ ventrikül gergin ve kasılmaları çok zayıf idi. Direkt pulmoner artere yapılan nitroglicerinin puşelerine rağmen perfüzyon basıncı düşerken, pulmoner basınç ve sağ ventrikül dolum basınçlarında önemli bir düşme olmadı. Yüksek doz inotrop ve vazodilatör desteğiyle pompadan çıkıldıığında, kısa süre içinde, pulmoner arter basıncının çok yükseldiği, sistemik arter basıncının düştüğü ve sağ ventrikülün kasılmaz hale geldiğinin görülmesi üzerine yeniden pompaya girildi. Sentral venöz basıncın 25 cmH₂O olması nedeniyle pompada iken tekrar sinerler sıkılarak sağ atrium açıldı ve triküspid kapak kontrol edildiğinde kompetan olduğu saptandı. Hastaya intraaortik balon yerleştirildi. Tekrar yapılan pompadan çıkış denemeleri başarısız oldu ve pulmoner vasküler rezistans çok yükseldi (334 dyn.sn.cm⁻⁵). Böylece hastaya 7.5 nanogram/kg/dk dozunda prostatiklin başlandı. Dos, perfüzyon basıncıyla kontrollü olarak 15 nanogram/kg/dk'ya yükseltildi. 15-20 dakika sonra, sağ ventrikül kontraksiyonlarının giderek güçlendiğinin görülmesiyle pompadan çıkıldı. Çıkıştan kısa süre sonra, sistemik arter basıncı 90/62 mmHg, pulmoner arter basıncı 50/27 mmHg, kardiyak indeks 2.2 L/dk/m² ve pulmoner vasküler rezistans 56 dyn.sn.cm⁻⁵ olarak ölçüldü. İlerleyen saatlerde pulmoner arter basınçları, rezistansı ve santral venöz basınç düşerken, kardiyak indeks ve sistemik arter basıncı yükseldi. (Tablo 1). Nörolojik durumu ve idrar miktarı iyi seyreden hasta 30. saatte ekstübe edildi. Prostatiklin dozu 48. saatten itibaren azaltıldı ve 5. gün kesildi. Yedinci gün intraaortik balonu alınan ve diğer destekleri kesilen hasta, 9. gün yoğun bakımdan çıkarıldı ve 15. gün de taburcu edildi. Halen II. fonksiyonel kapasitede hayatını sürdürmektedir.

3. Olgu: Onyediyıl önce kapalı mitral valvotomi geçirmiş, 4 yıl önce de mitral kapağı biyoprotez ile değiştirilmiş olan 51 yaşındaki hasta konjestif kalp yetersizliği tablosundaydı. Mitril bioprotezde ciddi kalsifikasyon ve 23

Tablo 1. Operasyon öncesine, başarısız pompa çıkışına, prostatiklin başlandıktan 1.,24.,48. saatlere ve kesildikten sonraya ait hemodinamik sonuçlar.

Preoperatif	İlk Çıkış	Prostatiklin		48. saat	Sonrası
		1. saat	24. saat		
PAB (mmHg)					
sistolik : 91±4.5	98±11	52±2*	49±3	50±2	53±4*
diastolik : 52±9.6	59±7	29±6*	28±4	29±3	28±3*
PVR (dyn.sn.cm ⁻⁵) : 74±15	340±28	62±6*	59±5	57±7	55±4*
SVB (cmH ₂ O) : 11±3	26±3	13±4*	10±3	9±2	10±4*
Kardiyak indeks (L/dkm ²) : 1.9±0.2	0.6±0.1	2.2±0.1*	2.5±0.1	2.6±0.3	2.8±0.1*
SAB (mmHg)					
sistolik : 105±11	62±6	91±4*	112±5	120±7	114±5*
diastolik : 68±11	30±2	61±8*	66±3	71±4	74±3*
SVR (dyn.sn.cmm ⁻⁵) : 755±84	1410±150	610±70*	680±85	725±45	915±24
PKWB (mmHg) : 35±4	15±2	16±4	21±5	28±3	24±4*
LAB (cmH ₂ O) : 27±6	3±1	12±3*	-	-	-
İdrar miktarı (mL/kg/saat) : -	-	2±0.5	5±0.5	4±0.4	3±0.1

mmHg gradyent olan hasta, yoğun medikal tedavi altında operasyona alındı. Pulmoner arter basıncı 95/63 mmHg, sentral venöz basıncı 15 cmH₂O ve sistemik arter basıncı 105/70 mmHg idi. Kırkiki dakika'lık aortik kros-klemp zamanı içinde, 28°C'lık sistemik hipotermide gerçekleştirilen mitral kapak replasmanı problemsizdi. Aortik kros-klempin alınmasını takiben pulmoner arter basıncı birden yükseldi ve çeşitli kereler yapılan defibrilasyonlara rağmen kalp fibrilasyondan çıkmadı. Yapılan vazodilatatör (nitroglicerinin + sodyum nitroprussid) puşeleri ve ısınma ile defibrilasyon sağlanabildi. Ancak sağ ventrikül şiş ve global olarak akinetikti. Elektrokardiografide ve miyokard görüntüsünde infarktüs lehine bulgu yoktu. Isınmayı takiben yüksek doz inotrop ve vazodilatatör desteği altında pompadan çıkıldığında, pulmoner basınç 98/68 mmHg, pulmoner vasküler rezistans 428 dyn.sn.cm⁻⁵ ve kardiyak indeks 0.6 L/dk/m² olurken, sistemik arter basıncının düşmesiyle yeniden pompaya girilerek prostasiklin başlandı (7.5 nanogram/kg/dk). Onbeş dakika içinde sistemik ve pulmoner basınçlar düştü, sağ ventrikül iyice boşalmış ve kasılmaya başlamıştı. Adrenalin ve dopamin desteğiyle sistemik arter basıncı yükselirken, sağ ventrikül kontraksiyonları da iyice güçlendi. Otuzuncu dakikada sistemik arter basıncı 90/58 mmHg, pulmoner arter basıncı 52/33 mmHg, pulmoner vasküler rezistans 56 dyn.sn.cm⁻⁵ olurken, 2.3 L/dk/m²lik kardiyak indeks ile pompadan çıkıldı. Yoğun bakımda, pulmoner arter ve sağ dolun basınçları düşerken, kardiyak indeks ve idrar miktarı arttı. Hemodinamik fonksiyonları stabilleşen hasta 36. saatte ekstübe edildi. Kırksekinizinci saatten itibaren flolan dozu yarıya indirildi ve 4. gün kesildi. Hasta 7. gün yoğun bakımdan çıktı ve 14. günde hastaneden taburcu edildi.

TARTIŞMA

Mitral kapak hastalıklarının kaçınılmaz sonucu pulmoner hipertansiyon gelişimidir. Akciğer damar yatağında organik hastalığın gelişimi sağ ventrikül afterload'unun artmasına yolaçar. Böylece pulmoner hipertansiyon gelişmiş mitral kapak hastalarında sağ ventrikül hipertrofik ve dilatedir. Gerek kardiyopulmoner bypass sırasında gelişen fizyopatolojik olaylar gerekse hipertrofik sağ ventrikülün kardiyopleji ile korunmasındaki zorluklar akut refrakter sağ kalp yetersizliğinin başlıca nedenleridir (3).

Kardiyopulmoner bypass esnasında tetiklenen kompleman sistemi lökosit ve trombositleri aktive eder. Bu hücreler başta akciğerler olmak üzere çeşitli dokularda toplanır, bazı vazoaaktif maddeleri (Tromboksan B₂, Lökotrien B₄, Bradikinin v.b) salgırlar (2). Bunlardan Tromboksan B₂, damar yatağı için en güçlü vazokonstriktör madde olup prostasiklin ile olan dengesi vazomotor aktivitenin en önemli belirleyicisidir (9). Uzun süreli kardiyopulmoner bypass sırasında artan tromboksan B₂'nin pulmoner

vazokonstriksiyonla pulmoner hipertansiyonu arttırdığı ve ısınma döneminde akciğer reperfüzyonu ile birlikte prostasiklinin metaboliti olan 6-keto PGF₁-düzeylerinin azaldığı tespit edilmiştir (10).

Akciğerler birçok vazoaaktif maddenin metabolize olduğu yerlerdir. Ancak pulmoner vasküler hastalığın gelişmesi endotelial fonksiyonları bozar, yüzde 90 oranında akciğerde metabolize olan bradikinin artışı vücut dışı dolaşım sayesinde belirginleşir. Yapılan çalışmalarda bradikinin B₂ kinin reseptörleri ile vasküler endotel hücresinde cGMP artışına yolaçtığı ve bunun da prostasiklin sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir (11). Sonuçta ileri pulmoner vasküler hastalık gelişen olgularda kardiyopulmoner bypass'ın hücrel etkisiyle tromboksan B₂/prostasiklin dengesi tromboksan lehine bozulmakta ve pulmoner vazokonstriksiyon belirgin hale gelmektedir.

Hipotermik kardiyopleji ile yapılan miyokardiyal korumada, aortik kros-klemp sonrası dönemde, miyokard hücrelerinin oksidatif metabolizmalarının iyileşmesi için bir süreye ihtiyaçları vardır. Yapılan çalışmalarda, kardiyopleji sonrası sağ ventrikül metabolizmasının sol ventriküle göre daha geç düzeldiği gösterilmiştir. Bu durum özellikle hipertrofik sağ ventrikül için daha belirginleşmekte ve post-bypass dönemde, geçici sağ ventrikül disfonksiyonunun daha uzun sürmesine yolaçabilmektedir.

Sonuçta akut sağ kalp yetersizliğinin nedeni sağ ventrikülün, pulmoner vazokonstriksiyonun yolaçtığı vasküler rezistans artışına bağlı yükselmiş afterload'u tolere edememesidir. Bunda kardiyoplejik korunmaya bağlı geçici hemodinamik bozulmanın da payı vardır.

PGI₂, damar endotel hücrelerince salınan çok güçlü bir vazodilatatör ve trombositler için de çok güçlü antiagregan'dır (12). Hücre içinde cAMP'yi artırarak etkisini gösteren prostasiklinin aktive olmuş lökosit ve trombositleri inhibe ettiği, böylece özellikle kardiyopulmoner bypass esnasında oluşan bazı fizyopatolojik bozuklukları önlediği gösterilmiştir (13,14,15). Ayrıca sitoprotektif etkisiyle de hücre bütünlüğünün korunmasına katkıda bulunan prostasiklinin yarılma ömrü 2-3 dakika kadar kısa olup, infüzyonla verildikten 15 dakika sonra serumda etkili konsantrasyona ulaştığı belirlenmiştir (4). Çok güçlü bir vazodilatatör olduğu için klinik kullanımındaki en büyük

dezavantaj hipotansiyondur. Bu nedenle dozu sistematik arter basıncına göre ayarlanır ve genellikle inotropik bir ilaçla kombine kullanılır.

Kliniğimizde, son 5 yıllık dönemde mitral kapak replasmanı yapılan 848 hastanın 74'ünde (% 8.7) ortalama pulmoner arter basıncı 65 mmHg'dan yüksekti. Bunlardan üçünde sorunsuz geçen mitral kapak replasmanından sonraki ısınma döneminde pulmoner arter basıncı ve pulmoner vasküler rezistans çok yükseldi. Her türlü vazodilatatöre rağmen bu düşürülemedi ve yoğun inotropik ilaçlara ve bir olgumuzda da intraortik balona rağmen pompadan çıkıldıktan hemen sonra sağ kalp yetersizliğinin gelişmesi önlenemedi. Prostatiklin infüzyonu başladıktan sonraki dakikalar içinde pulmoner basınç ve rezistans belirgin bir şekilde düştü, sağ ventrikül kontraksiyonları güçlendi. Sistemik arter basıncındaki düşme inotropik bir ajan eklenmesi perfüzyon debisinin artırılmasıyla giderildi. Prostatiklin 5 nanogram/kg/dk olarak başlandı ve hemodinamik veriler izin verdiğince 20 nanogram/kg/dakikaya kadar artırıldı. Olgularımızın hiçbirinde, gerek elektrokardiyografik gerekse enzimatik olarak sağ ventrikül infarktüsü belirlenmedi ve prostatikline bağlı allerjik reaksiyon, kanama ve ciddi hipotansiyon gibi yan etkiler görülmedi.

Prostatiklinin olgularımızdaki olumlu etkisi esas olarak, kardiyopulmoner bypass'ın olumsuz fizyopatolojik olaylarına bağlı artmış pulmoner vasküler rezistansı ortadan kaldırmasına bağlanmıştır. Sonuç olarak; az sayıdaki klinik deneyimlerimize göre prostatiklinin, yüksek pulmoner vasküler rezistansa bağlı akut sağ kalp yetersizliklerinin tedavisinde yararlı olabileceği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Barlett RH, Gazzaniga AB, Fong SW, Burns NE: Prolonged extracorporeal cardiopulmonary support in man. J Thorac Cardiovasc Surg 1974;68:918-932.
2. Perkowsky SZ, Havill AM, Flynn JT, Gee MH: Role of intrapulmonary release of eicosanoids and superoxide

anion as mediators of pulmonary dysfunction and endothelial injury in sheep with intermittent complement activation. Circ Res 1983;53:574.

3. D'Ambra MN, LaRaia PJ, Philbin DM, Watkins WD, Hilgenberg AD, Buckley MJ: Prostacyclin E₁: A new therapy for refractory right heart failure and pulmonary hypertension after mitral valve replacement. J Thorac Cardiovasc Surg 1985;89:567-572.

4. Moncada S, Whittle BJR: Pharmacological interactions between prostacyclin and thromboxanes. Br Med Bull. 1983;3:232-238.

5. Bunting S, Moncada S, Vane JR: The prostacyclin-Thromboxane A₂ balance: Patho physiological and therapeutic implications. Br Med Bull 1983;391:271-276.

6. Hardy C, Robinson C, Bradding P, Holgate ST: Prostacyclin; a prostanoid with differing effects on airway calibre in man: Clin Sci: 39;696:1985

7. Ribeiro LG, Brandon TA, Hopkins DG, Reduto LA, Taylor AA, Miller RR: Prostacyclin in experimental myocardial ischemia. Am J Cardiol 47:835-840: 1981

8. Taşdemir O, Katırcıoğlu F, Küçükaksu S, et al: Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi'nde miyokardiyal korunma yöntemi: "Soğuk kristalloid kardiyopleji ve kan kardiyoplejisi". T Klin Kardiyol 1991;4:116-126.

9. Bunting S, Moncada S, Vane JR: The prostacyclin-Thromboxane A₂ balance: Pathophysiological and therapeutic implications. Br Med Bull 1983;3:271-276.

10. Bui KC, Hammerman C, Hirchl RB, et al: Plasma prostanoids in neonates with pulmonary hypertension treated with conventional therapy and with extracorporeal membrane oxygenation. J Thorac Cardiovasc Surg 1991;101:973-83.

11. Schini VB, Boulanger C, Regoli D, Vanhoutte PM: Bradykinin stimulates the production of cyclic GMP via activation of B₂ kinin receptors in cultured porcine aortic endothelial cells. J Pharmacol Exper Therap 1990;252:581-585.

12. Moncada S: Biological importance of prostacyclin. Br J Pharmacol 1982;76:3-31.

13. Katırcıoğlu SF, Küçükaksu DS, Bozdayı M, et al: Effects of prostacyclin on heparin reversal with protamine. Vasc Surg 1992;4:464-472.

14. F Katırcıoğlu, S Küçükaksu, G Saydam, et al: Prostatiklinin koroner bypass yapılan hastalarda reperfüzyon döneminde miyokardiyal metabolizmaya olan etkisi. T Klin Kardiyol 1992;5:147-155.

15. Küçükaksu DS, Katırcıoğlu SF, Saydam G, et al: Beneficial effects of prostacyclin on pulmonary function during heparin reversal with protamine. Vasc Surg 1993;27:264-268.