

Pulmoner Hipertansiyonlu Açık Duktus Arteriosus Vakalarında Nitrogliserin İnfüzyonunun Akut Hemodinamik Etkilerinin Doppler Ekokardiyografi ile İncelenmesi

Dr. Funda ÖZTUNÇ, Doç. Dr. Sema ÖZER, Prof. Dr. Muhsin SARAÇLAR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Ünitesi, Ankara

ÖZET

Bu çalışmada sistemik seviyede pulmoner hipertansiyonu olan 6 PDA vakasında infüzyon yolu ile verilen nitrogliserinin akut hemodinamik etkileri devamlı Doppler ekokardiyografi çalışması ile araştırılmıştır.

Nitrogliserin infüzyonunu takiben iki vakada Doppler ekokardiyografi ile diyastolde aortadan pulmoner artere doğru akımın belirlediği veya belirginleştiği, 3 vakada Doppler akım spektrumunda belirgin bir değişiklik saptanmadığı, bir diğer vakada ise pulmoner arterden aortaya doğru kan akımında artışın olduğu gösterilmiştir. İlaç verildikten sonra diyastolde pulmoner artere doğru olan akımda belirgin artış saptadığımız ve kateter anjiyografi bulguları ile ameliyatına karar verdiğimiz 2 vakanın PDA sı başarı ile kapatılmıştır. Diğerleri ise kateter anjiyografi bulguları ile inoperable kabul edilmiştir.

Bu çalışmada pulmoner hipertansiyonlu PDA vakalarında pulmoner yatağın nitrogliserine cevap verip vermediği konusunun devamlı Doppler ekokardiyografi yöntemi ile değerlendirilebileceği, cevap alınan vakalarda PDA'nın kapatılma şansının denenebileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Patent duktus arteriosus, pulmoner hipertansiyon, nitrogliserin, Doppler ekokardiyografi

Patent duktus arteriosus'da (PDA) pulmoner hipertansiyon ve pulmoner vasküler hastalık erken çocukluk döneminde gelişebilmektedir. Bu gibi durumlarda PDA'nın kapatılması risklidir. Eisenmenger sendromu gösteren vakalar ise PDA'nın kapatılması yoluyla tedavi şansını kaybetmektedir. Bu nedenle hastalarda Eisenmenger sendromunun gelişip,

gelişmediğinin belirlenmesi oldukça önem taşımaktadır (1,2).

Pulmoner vasküler yatağın reaktivitesi tam olarak değerlendirilememektedir. Bu amaçla pulmoner hipertansiyonlu hastalara bir süre oksijen verilerek PDA yolu ile şantların pulmoner artere doğru artıp artmadığını değerlendirme yönteminin kullanılması düşünülmüştür (3). Bu yöntemin yararı şüphelidir (3). Pulmoner vasküler vazodilatasyon yapan ilaçların kateter laboratuvarlarında kullanımı ile pulmoner vasküler cevap incelenebilir (4-6). Bu yöntem birçok merkezce yararlı bulunmuştur. Bazı çalışmalarda nitrogliserinin venöz kapasitan damarları genişletici etkisiyle pulmoner arter basıncı ve pulmoner vasküler rezistansı düşürdüğü, pulmoner arter üzerinde direkt bir etkiye sahip olduğu kanıtlanmıştır (7-12).

Ekokardiyografi ile duktus açıklığı anatomik olarak gösterilebilir ve anormal duktal akım kaydedilebilir (13). Son yıllarda yapılan çalışmalarda pulmoner hipertansiyonlu vakalarda Doppler ekokardiyografi ile elde edilen akım trasesinin incelenmesi ile non-invaziv olarak pulmoner arter basıncı ve akım yönü gösterilebilmektedir (14-19).

Bu çalışmada devamlı üfürümü duyulmayan ve kalp kateterizasyonu ile sistemik seviyede pulmoner hipertansiyon saptanan PDA vakalarına infüzyon yolu ile verilen nitrogliserinin pulmoner vasküler yatağa değişme sağlayıp, sağlamadığını Doppler ekokardiyografi ile değerlendirmeyi planladık.

MATERYEL ve METOD

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Çocuk Kardiyoloji Ünitesinde PDA tanısı ile izlenen ve dinlemekle devamlı üfürüm duyulmayan 6 hastayı içermektedir. vakaların yaşları 7 ay - 1 yaş arasında değişmekte olup, 5 i kız, 1 i erkektir.

Hastaların tümünde kalp kateterizasyonu ve anjiyografik çalışma ile basınç kayıtları alınmış, oksimetrik ve anjiyografik çalışmalar yapılarak PDA ve pulmoner hipertansiyon tanısı kanıtlanmış, bu sonuçlara göre 2 hastanın ameliyatına, diğerlerinin inoperable olduğuna karar verilmiştir.

Hastalar kateter çalışmasını izleyerek iki-boyutlu ve devamlı Doppler ekokardiyografi ile incelenmiştir. İki-boyutlu ekokardiyografi ile duktus anatomik olarak gösterilmiş, devamlı Doppler ana pulmoner arterde duktusun proksimaline lokalize edilerek akım örneği kaydedilmiştir. Tüm hastalarda bazal kayıtlar alındıktan sonra nitrogliserin verilerek tekrar kayıtlar alınmıştır.

Nitrogliserin solüsyonu olarak Pharma-Schwarz 6 mbH nin izotonik glukoz ile sulandırılmış, 10 mg aktif madde içeren, 10 cc lik ampulleri (Perlinganit) kullanılmıştır. İlaç dekstroza sulandırılarak intravenöz yolla verilmiş, doz 0.1 µgr/kg/dk olarak başlanıp yavaş, yavaş 5 µgr/kg/kg. dek artırılmıştır. İlaç uygulaması esnasında hastanın kan basıncı sürekli monitorize edilmiş, EKG bağlanarak nabız takibi yapılmıştır. sistemik hipotansiyon, taşikardi, aritmi, huzursuzluk gözlenince infüzyona son verilmiştir. İnfüzyon sonlandırıldıktan sonra tekrar eko kayıtları ve resimler alınmıştır.

BULGULAR

Vakalarımıza ait bazı hemodinamik bulgular ve ameliyat sonuçları Tablo 1 de gösterilmiştir. Devamlı Doppler ekokardiyografi ile ilaç verilmeden

önce ve verildikten sonra elde edilen bulgular aşağıda özetlenmiştir.

Vaka 1: İlaç verilmeden önce erken sistolde pulmoner arterden aortaya doğru, sistolün ortasında, sonunda ve diyastolün başında aortadan pulmoner artere doğru olan akım örneği kaydedildi. İlaçtan sonra sistolün başında olan basınç gradientinde değişiklik olmadığı; ortasında, sonunda ve diyastolde pulmoner artere doğru basınç gradientinin 6 mm Hg'dan 8 mm Hg'ye yükseldiği saptandı.

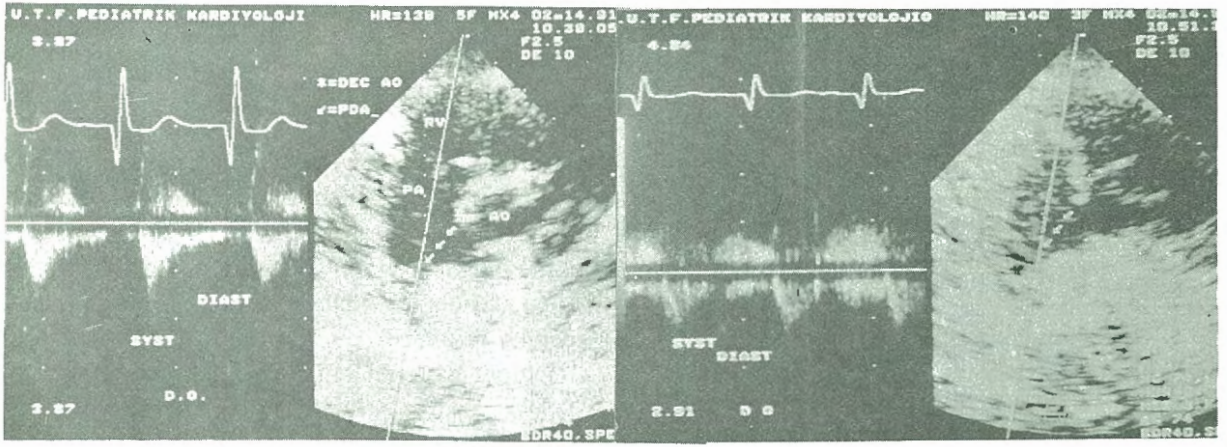
Vaka 2: İlaç verilmeden önce sistolde ve diyastolün başında pulmoner arterden aortaya doğru akım mevcuttu. Diyastolün ortasında ve sonunda belirgin bir akım saptanmadı (Şekil 1). İlaçtan sonra sistoldeki basınç gradientinin 19 mm Hg'den 15 mm Hg'ye düştüğü, diyastolde ise akım yönünün aortadan pulmoner artere doğru döndüğü ve gradientinin 8 mmHg olduğu saptandı.

Vaka 3,4: İlaç verilmeden önce sistolde ve diyastolün başlangıcında pulmoner arterden aortaya doğru akım kaydedildi. İlaçtan sonra Doppler akım spektrumunda değişiklik olmadı (Şekil 2).

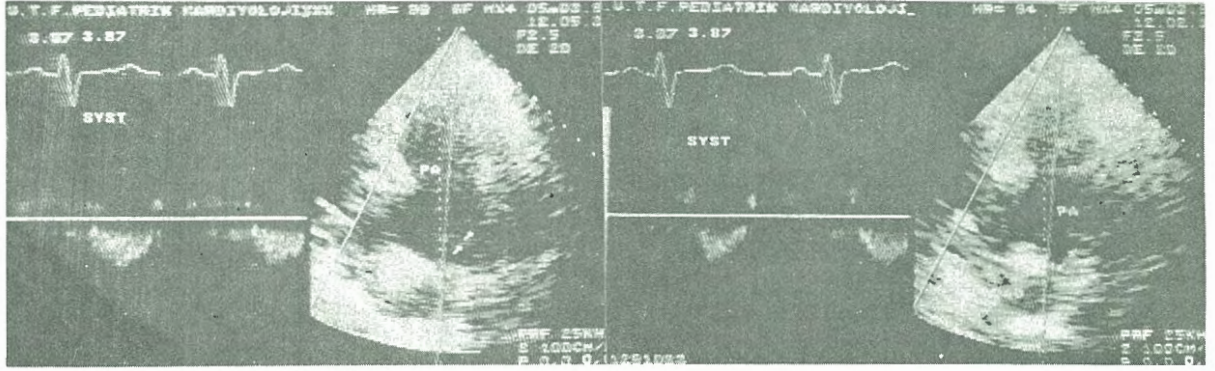
Vaka 5: İlaç verilmeden önce sistolde pulmoner arterden aortaya doğru, diyastolde aortadan pulmoner artere doğru akım gözlemlendi. İlaç verildikten sonra sistolik akım spektrumunda değişiklik gözlenmezken, diyastolik akım gradientinde 6 mm Hg'den 34 mm Hg'ye yükselme saptandı.

Tablo 1. Vakalarımıza ait bazı hemodinamik bulgular ve ameliyat sonuçları

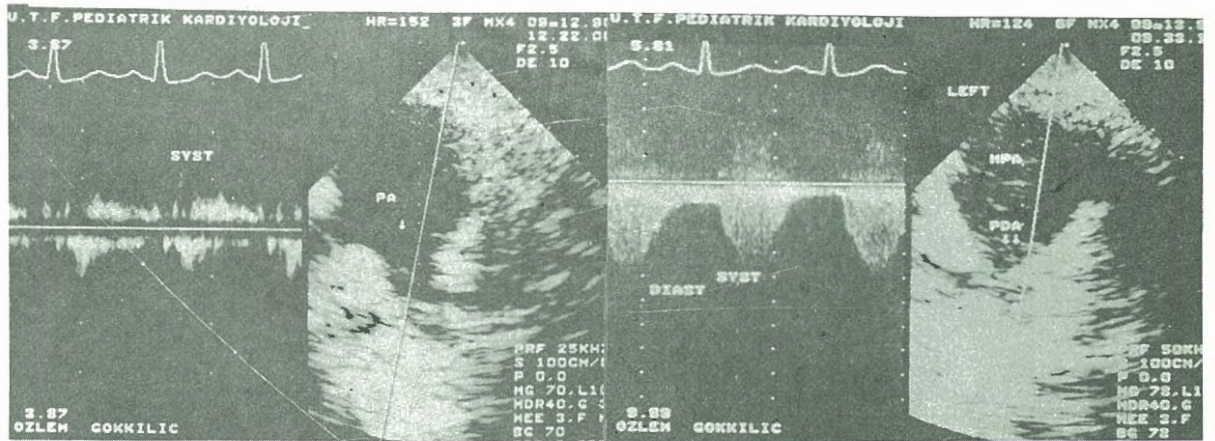
Vaka No	Yaşı, Cins	Basınç (mmHg)	Akımlar oranı	Vücut yüzeyi (m ²)	Sol-Sağ şant (L-R) Sağ-Sol şant (R-L)	Dirençler (Ünite)	Ameliyat ve sonuç
1	7/12 y K	Ao: 80/40 m:60 PA: 80/40 m:60	1.04	0.3	1.96 (L-R) 1.78 (R-L)	SR= 13.2 Ü PR= 12.9 Ü	İnoperable
2	3 y K	Ao: 85/30 m:55 PA: 75/25 m:50	1.88	0.4	3.12 (L-R)	SR= 19 Ü PR= 9 Ü	PDA kapatıldı, iyi
3	11 y K	Ao: 106/55 m:85 PA: 107/68 m:87	0.88	1.1	0.4 (R-L)	SR= 23 Ü PR= 26 Ü	İnoperable
4	18 y E	Ao: 120/70 m:85 PA: 110/72 m:83	1.76	1.4	0.5 (R-L)	SR= 21 Ü PR= 25 Ü	PDA kapatılmasını takiben ameliyatta exitus
5	11/12 y K	Ao: 95/30 m:62 PA: 95/30 m:62	2.4	0.3	13.4 (L-R) 3.2 (R-L)	SR= 10 Ü PR= 5 Ü	PDA kapatıldı, iyi
6	6 y K	Ao: 105/50 m:72 PA: 114/58 m:86	1.16	0.6	2.6 (L-R) 1.9 (R-L)	SR= 16.4 Ü PR= 16.3 Ü	İnoperable



Şekil 1. İlaç verilmeden önce (solda) sistolde ve diyastolün başında pulmoner arterden aortaya doğru (0 çizgisinden aşağıya) akım mevcuttu. Diyastolün ortasında ve sonunda belirgin bir akım saptanmadı. İlaçtan sonra (sağda) sistoldeki akım gradientinin 19 mmHg'dan 15 mmHg'ya düştüğü, diyastolde ise akım yönünün aortadan pulmoner artere doğru (0 çizgisinden yukarıya) döndüğü ve gradientinin 8 mmHg olduğu saptandı.



Şekil 2. İlaç verilmeden önce (solda) sistolde ve diyastolün başlangıcında pulmoner arterden aortaya doğru (0 çizgisinden aşağıya) akım kaydedildi. İlaç verildikten sonra (sağda) Doppler akım spektrumunda değişiklik olmadı.



Şekil 3. İlaç verilmeden önce (solda) erken sistolde pulmoner arterden aortaya doğru (0 çizgisinden aşağıya), diyastolde aortadan pulmoner artere doğru (0 çizgisinden yukarıya) akım gözlemlendi. İlaç maksimum doza dek artırıldığında (sağda) sistolde pulmoner arterden aortaya doğru (0 çizgisinden aşağıya) olan akım süresi uzadı ve gradienti 6 mmHg'dan 34 mmHg'ya yükseldi. Diyastolde akım yönünün tersine dönerek pulmoner arterden aortaya (0 çizgisinden aşağıya) doğru olduğu gözlemlendi. SYST= Sistol, DİAST= Diyastol, PA= Pulmoner arter. ↓↓ = PDA, RV= Sağ ventrikül, MPA= Ana pulmoner arter, Ao= Aorta.

Vaka 6: İlaç verilmeden önce erken sistolde pulmoner arterden aortaya doğru, diyastolde aortadan pulmoner artere doğru akım gözlemlendi. İlaç maksimum doza dek artırıldığında sistolde pulmoner arterden aortaya doğru olan akım süresi uzadı ve gradienti 6 mm Hg'den 34 mm Hg'ye yükseldi. Diyastolde akım yönünün tersine dönerek pulmoner arterden aortaya doğru olduğu gözlemlendi (Şekil 3).

TARTIŞMA

Son yıllarda Doppler ekokardiyografi ile duktustan elde edilen akım trasesinin incelenmesi ile pulmoner arter basıncı hakkında fikir sahibi olunabileceği bildirilmiştir (16-18). Stevenson pulmoner arter ortalama basıncındaki artışın Doppler'de elde edilen diyastolik akımda azalmaya neden olduğunu (16), Houston ise PDA lı hastalarda pulmoner arter basıncına göre Doppler eko ile 4 değişik akım örneği alınabileceğini göstermişlerdir. Buna göre, 1- pulmoner arter basıncı normale maksimum akım hızı geç sistolde olan ve diyastolde düşerek devam eden normal akım örneği, 2- pulmoner arter basıncı hafif yüksekse sistolde akım hızı yüksek olan ve erken diyastolde düşerek tüm diyastol boyunca böyle devam eden akım örneği, 3- pulmoner arter basıncı sistemik seviyede ise akım hızı geç diyastolde maksimum olan veya 4- iki yönlü akımı olan örnekler kaydetmişlerdir (17). Musewe ayrıca pulmoner arter basıncı suprasistemik seviyede ise Doppler eko ile devamlı sağdan sola olan akım örneği elde edilebileceğini bildirmişdir (18).

Çalışmamızda bu bilgiler ışığında fizik inceleme, kalp kateterizasyonu ve Doppler ekokardiyografi ile pulmoner hipertansiyon saptanan ve PDA sı olan 6 vakada infüzyon yolu ile verilen nitrogliserinin akut hemodinamik etkilerini devamlı Doppler ekokardiyografi ile araştırdık.

Nitrogliserini teorik olarak cazip bir ilaç olması nedeniyle seçtik. Çünkü bu ilaç, sistemik vasküler direnci, miyokardı etkilemeyen, neurohumoral mekanizmaları refleks yoldan uyarılmayan dozlarda pulmoner arter üzerinde direkt bir etkiye sahiptir. Venöz kapiller damarları genişletici etkisiyle hem pulmoner vasküler direnci, hem pulmoner arter basıncını düşürmektedir. Yapılan ön çalışmalarda sublingual ve intravenöz yolla verilen nitrogliserin-

nin pulmoner hipertansiyonlu vakalarda hemodinamik düzeltme yaptığı ve uzun süreli olarak klinik yarar sağladığı gösterilmiştir (7-12).

Çalışmamızda nitrogliserin infüzyonundan sonra 2 vakada (vaka 2,5) Doppler eko ile diyastolde aortadan pulmoner artere doğru olan akımda belirgin artış gözlemlenmiş, bu 2 hastanın başarılı bir ameliyatla PDA sı kapatılmış ve hastalar klinik izleme alınmıştır. Bu iki vakada pulmoner vasküler yatağın nitrogliserinin etkisiyle genişlediğini ve böylece buradaki vasküler direncin düştüğünü, aortadan PDA yolu ile pulmoner artere doğru bir akım geliştiğini veya varolan akımın arttığını söyleyebiliriz. Bu sonuç pulmoner vasküler yatağın damar genişletici faktörlere cevap verme yeteğinin bulunduğu şeklinde de yorumlanabilir.

İlaçtan sonra pulmoner artere doğru olan diyastolik akım hızında çok az artış saptanan 1 no.lu vakamız siyanozunun olması, pulmoner direncinin yüksek, aort oksijen saturasyonunun düşük bulunması nedeniyle inoperable olarak kabul edilmiştir. İlaç verdikten sonra akım örneğinde hiç değişiklik gözlemediğimiz bir başka hastamız (vaka 3) kateter bulguları ile inoperable kabul edilmiş, bir diğeri (vaka 4) ailesinde bir şans deneme arzusu dikkate alınarak ameliyata alınmış ancak PDA bağlanmasını takiben derhal eksitus olmuştur. Bu üç vakadan elde ettiğimiz sonuçlarla ilaç kullanımını izleyerek pulmoner vasküler dirençte belirgin bir düşme olmadığını, başka bir deyişle ilaç kullanımından sonra pulmoner artere doğru bir akım gelişmediği veya varsa artmadığı söyleyebiliriz.

İlaç verdikten sonra pulmoner arterden aortaya doğru olan kan akımında artış gözlediğimiz hastamız (vaka 6) hemodinamik bulgularla inoperable olarak kabul edilmiştir. Gözlediğimiz bu bulguyu pulmoner arter basıncı suprasistemik seviyede olan bu hastada muhtemelen ileri derecede ve irreversible vasküler değişiklikler gelişmiş olabileceği nedeniyle nitrogliserinin pulmoner rezistansı düşürmediğini, buna karşılık ilacın fazla dozda verilmesi sonucu sistemik vazodilatasyona neden olarak sağdan sola olan kan akımını arttırdığı şeklinde yorumlayabiliriz.

Vakalarımızda pulmoner arter ve aort basınçları

birbirine eşit veya eşite yakın olduğu halde sistol ve diyastolde değişik yönde akım belirmesi, sağ ventrikülün sistolde sola göre erken depolarizasyonu ve buna bağlı olarak erken kontraksiyonu ve pulmoner artere kanın daha çabuk ulaşması mekanizmaları ile, erken sistolde PDA yolu ile pulmoner arterden aortaya doğru bir akım doğması şeklinde izah edilebilir (18,19).

Musewe ve arkadaşları da benzer bir çalışmada iki yönlü şant gelişmiş pulmoner hipertansiyonlu 6 PDA lı hastaya % 100 oksijen ve vazodilatör ilaç uygulayarak Doppler ekokardiyografi ile akımın yönü ve şiddetindeki değişiklikleri araştırmışlardır. % 100 oksijen inhalasyonu ile 3 hastada cevap alamamışlardır. Buna karşın diğer hastalarda % 100 oksijen inhalasyonu ve vazodilatör tedaviyi takiben sağ-sol akımda azalma olduğu gösterilmiştir. Bu ana pulmoner arter diyastol ve ortalama basınçlarındaki azalmaya ve diyastolde aortadan pulmoner artere doğru olan gradientin artmasına sekonder olarak Doppler akım hızının yükselmesi ile yorumlanmıştır (18).

Çalışmamızın sonuçlarına göre pulmoner hipertansiyonlu PDA vakalarında pulmoner yatağın nitrogliserine cevap verip vermeyeceği konusunun devamlı Doppler ekokardiyografi yöntemi ile değerlendirilebileceğini, cevap alınan vakalarda PDA'nın kapatılma şansının denenebileceğini ve özellikle pulmoner vasküler direnci sisteminin yarısı veya daha fazla olan kritik vakalarda bu yöntemin ameliyat endikasyonu konusunda yardımcı olabileceğini söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Olley PM: The ductus arteriosus, its persistence and its patency. In Anderson RH, Macartney FJ, Shinebourne EA, Tynan M (eds). Paediatric Cardiology, Churchill Livingstone, London. pp 931-37, 1987
2. Heymann MA: Patent ductus arteriosus. In Adams FH, Emmanouilides GC, Riemenschneider TA (eds). Moss' Heart Disease in Infants, Children and Adolescents. 4th ed. Baltimore. pp 209-224, 1989
3. Keane JF, Lock JE: Special studies: exercise, drug

studies and myocardial biopsy. In Lock JE, Keane JF, Fellows KE (eds). Diagnostic and Interventional Catheterization in Congenital Heart Disease. Boston, pp. 145-153, 1987

4. Rao BNS, Moller JH, Edwards JE: Primary pulmonary hypertension in a child: Response to pharmacologic agents. Circulation 40:583, 1969
5. Rubin LJ, Groves BM, Reeves JT, et al: Prostacyclin induced acute pulmonary vasodilation in primary pulmonary hypertension. Circulation 66:334, 1982
6. Hermiller JB, Bambach D, Thompson MJ: Vasodilators and prostaglandin inhibitors in primary pulmonary hypertension. Ann Intern Med 97:480, 1982
7. Packer M, Halpain JL, Brooks KM, et al: Nitroglycerin therapy in the management of pulmonary hypertensive disorders. Am J Med 22:67, 1984
8. Herling IM: Intravenous nitroglycerin: Clinical pharmacology and therapeutic considerations. Am Heart J 108:141, 1984
9. Fung Ho-Leung: Pharmacokinetic determinants of nitrate action. Am J Med 22:22, 1984
10. Honig CR, Tenney SM, Gebel PV: The mechanism of cardiovascular action of nitroglycerine. Am J Med 29:910, 1960
11. Cottrell JE, Turdorf H: Intravenous nitroglycerin. Am Heart J 96:550, 1978
12. Pearl RG, Rosenthal MH, Schroeder JS, et al: Acute hemodynamic effects of nitroglycerin in pulmonary hypertension. Ann Intern Med 99:9, 1983
13. Silverman N: Acyanotic congenital heart disease: Left to right shunts. In St John M Sutton, Oldershaw PJ (eds). Textbook of Adult and Pediatric Echocardiography and Doppler. Boston, Blackwell Scientific Publications, pp 666-679, 1989
14. Hiraishi S, Horiguchi Y, Misawa H, et al: Non-invasive Doppler echocardiographic evaluation of shunt flow dynamics of the ductus arteriosus. Circulation 75:1146, 1987
15. Kitabatake A, Inoue M, Asao M, et al: Non-invasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique. Circulation 68:302, 1983
16. Stevenson JG, Kawabori I, Guntheroth WG: Noninvasive detection of pulmonary hypertension in patent ductus arteriosus by pulsed Doppler echocardiography. Circulation 60:355, 1979
17. Houston AB, Klim M, Doig WB, et al: Doppler flow characteristics in the assessment of pulmonary artery pressure in ductus arteriosus. Br Heart J 62:284, 1989
18. Musewe NN, Smallhorn JF, Benson LN, et al: Validation of Doppler-derived pulmonary arterial pressure in patients with ductus arteriosus under different hemodynamic states. Circulation 76:1081, 1987
19. Spach MS, Serwer GA, Anderson PAW, et al: Pulsatile aortapulmonary pressure-flow dynamics of PDA in patients with various hemodynamic states. Circulation 61:110, 1980