

Prostaglandin E1'in Hemodinamik Etkilerinin Pulmoner Hipertansiyonlu Mitral Kapak Hastalarında Doz Karşılaştırmalı Olarak Araştırılması*

Uz. Dr. Nihan YAPICI, Op. Dr. Fikri YAPICI, Doç. Dr. Zuhal AYKAÇ, Uz. Dr. Sevim CANİK, Prof. Dr. Ercüment KOPMAN

İstanbul Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Merkezi, Anesteziyoloji ve Kardiyovasküler Cerrahi Klinikleri, İstanbul

ÖZET

Bu çalışmada prostaglandin E1'in mitral kapak hastalarındaki hemodinamik etkilerini göstermek amacıyla pulmoner arter sistolik basıncı 30 mmHg'nin üzerinde olan 30 mitral kapak hastası iki gruba ayrılarak 20 ve 40 ng/kg/dk PGE1 infüzyonu yapıldı. Her iki hasta grubunda ilaç öncesi ve sonrası hemodinamik ölçümler yapıldı. PGE1 infüzyonundan sonra istatistiksel bakımdan anlamlı ($p<0.05$) değişiklikler aşağıdaki parametrelere ilişkin olarak gözlemlendi:

Ortalama arter basıncı, grup II'de 85.7'den 80 mmHg'ya, ortalama pulmoner arter basıncı grup I'de 43'den 37 mmHg'ya, grup II'de 45'den 33 mmHg'ya, santral venöz basınç, grup I'de 6'dan 5.6 mmHg'ya, grup II'de 7.5'den 6.7 mmHg'ya, pulmoner vasküler direnç grup I'de 507'den 422 din.sn.cm-5'e, grup II'de 467'den 268 din.sn.cm-5'a, pulmoner kapiller uç basıncı grup I'de 23'den 20 mmHg'ya, grup II'de 24'den 19 mmHg'ya, sistemik vasküler direnç grup I'de 2.049'dan 1967 din.sn.cm-5'a, grup II'de 1778'den 1452 din.sn.cm-5'a, sağ ventrikül atım iş indeksi grup I'de 10.6'dan 9.2 g/ml²'ye, grup II'de 11.3'den 8.7 g/ml²'ye, kalp debisi grup I'de 3.3'den 3.4 l/dk'ya, grup II'de 3.6'den 4.1 l/dk'ya, kalp indeksi grup I'de 2.19'dan 2.25 l/dk/m²'den, grup II'de 2.39'dan 2.69 l/dk/m²'ye, atım volümü grup I'de 31.7'den 32.2 ml'ye, grup II'de 33.8'den 37.1 ml'ye.

* Hemodinamik değişimler I. grupta kıyaslandığında II. grupta daha belirgindi ($p<0.05$). Bu bulgularla, PGE1'in verilen dozlarda, mitral kapak hastalarında sağ ventrikülün artyükünü azaltarak fonksiyonlarını düzelterken iyi bir pulmoner vazodilatatör olduğu ve bu etkilerinin verilen dozla ilgili olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Mitral stenozu, pulmoner hipertansiyon, prostaglandin E1

Pulmoner hipertansiyon özellikle mitral kapak hastalarında operasyon öncesi ve sonrası dönemde prognozu belirleyen önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Pulmoner hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliğinden biri veya her ikisinin birlikte bulunduğu mitral kapak hastalarında kardiyo-pulmoner bypass sonrası dönemde mortalite ve morbiditeyi artırıcı sağ ventrikül yetmezliği gelişebilmektedir. Sağ ventrikülü yetmezliğe sokan, önündeki yükü arttıran yüksek pulmoner arter basıncı ve pulmoner vasküler dirençtir⁽¹⁾. Yapılan çalışmalar giderek artan pulmoner vasküler direncin sebebinin tromboksan A2 olduğunu göstermiştir⁽²⁾.

Bu tür hastalarda bypassı sonlandırabilmek için inotrop ajanlar, çeşitli vazodilatatörler, yüksek doz steroid, intraaortik balon pompası, pulmoner artere balon uygulaması, sağ ventrikül asiste dolaşım, ekstrasporal membran oksijenasyon gibi yöntemler kullanılmaktadır.

Son yıllarda bu tür olgularda prostaglandinlerin kullanılması giderek yaygınlaşmaktadır. Özellikle PGE1 pulmoner arter düz kasında potent bir vazodilatatördür⁽¹⁾. Kardiyopulmoner bypass öncesinde, sırasında ve sonrasında trombosit agregasyonunu önleyici, akciğer dokusunu koruyucu, nörofillerin zararlı etkilerini azaltıcı, özellikle mitral stenozlu hastalarda pulmoner vasküler rezistansı düşürücü ve sağ ventrikül fonksiyonlarını koruyucu etkileri nedeniyle kullanım alanı bulmaktadır⁽³⁻⁶⁾.

Çalışmamızda PGE1'in mitral kapak alanı planlanan pulmoner hipertansiyonlu hastalarda hemodinamik etkilerini ve bu etkilerin doz ile nasıl değiştiğini saptamayı amaçladık.

* 1. Göğüs Kalp Damar ve Acil Yoğun Bakım Kongresi'nde sunulmuştur.

Alındığı tarih: 22 Kasım 1993, revizyon 23 Ocak 1994

Yazışma adresi: Doç. Dr. Zuhal Aykaç, İstanbul Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Merkezi, 81010 Haydarpaşa-İstanbul

MATERİYEL ve METOD

Pulmoner arter sistolik basıncı 30 mmHg'dan, pulmoner vasküler direnci 300 din.sn.cm-5'den yüksek olan 30 mitral kapak hastası iki gruba ayrıldı. Tüm hastalara ameliyattan bir gece önce oral 10 mg diazem kapsül verildi. Operasyondan bir saat önce 0.1 mg/kg morfin ve 0.5 mg skopolamin intramüsküler verilerek premedikasyon yapıldı. Ameliyathanede tüm olgularda standart derivasyonlar ve göğüs derivasyonları izlenecek şekilde Horizon XL (Mennen Medical Inc.) ile monitorizasyon yapıldı. 16,18 G angiocath ile venöz kanül, 20 G angiocath ile arteriyel kanül konuldu. Daha sonra lokal anestezi ile sağ vena jugularis interna yoluyla pulmoner arter kateteri (Thermodilution catheter 7.5 F, Baxter Edwards) yerleştirildi. Pulmoner arter basıncı, santral venöz basınç ve arteriyel basınç Viggo-Spectramed transduser ve Horizon XL ile monitorize edildi.

Thermodilüsyon metodu ile 10 ml soğuk (4-10 C) steril serum (CO set Baxter) kullanılarak kontrol ölçümleri yapıldı. Daha sonra prostavasin (Alprostadiil Schwarz Pharma AG) 20 mg içeren ampullerinden 40 mg 100 cc ile sulandırılarak mikrodrip yöntemi ile bir gruba 20 ng/kg/dk, diğer gruba 40 ng/kg/dk olacak şekilde verildi. Onbeş dakika sonra ikinci hemodinamik ölçümler yapıldı, hemodinamik veriler kaydedildi.

Veriler ortalama standart sapma olarak hesaplandı. Her grubun bazal değeri ile ilaç sonrası değeri arasındaki farkın anlamlılığı Student-t ve Wilcoxon rank sum testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Hasta grupları arasında yaş ve cins bakımından fark bulunmamaktaydı (Tablo 1).

Grupların bazal ölçümlerinde pulmoner hipertansiyon, yüksek sistemik ve pulmoner vasküler direnç dışında patoloji saptanmadı, bu açıdan gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. Hastaların hemodinamik bulguları Tablo 2'de gösterilmiştir. Bu tabloda da özeltendiği gibi hastaların tümünde kalp hızı artmış, ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. OAB'da, ikinci grupta anlamlı, birinci grupta ise istatistiksel olarak anlamlı bir düşme göz-

Tablo 2. PGE1'in gözlenen hemodinamik etkileri (*p<0.05)

| | Grup I | | Grup II | |
|-----------------------------|----------|-----------|----------|-----------|
| | Bazal | PGE1 | Bazal | PGE1 |
| KH (atm/dk) | 107.8±4 | 1094 | 111±4.5 | 113±4 |
| OAB (mmHg) | 87±3.4 | 86±3.5 | 85.7±3 | 80±2.5* |
| OPAB (mmHg) | 43±2 | 37±1.6* | 45±1.9 | 33±1.1* |
| PKUB (mmHg) | 23±1.6 | 20±1.7* | 24±0.8 | 19±1* |
| KD (l/dk) | 3.3±0.2 | 3.4±0.2* | 3.6±0.1 | 4.1±0.1* |
| Kİ (l/dk/m ²) | 2.19±0.1 | 2.25±0.1* | 2.39±0.1 | 2.69±0.1* |
| SVB (mmHg) | 6±0.6 | 5.6±0.5 | 7.5±0.7 | 6.7±0.7* |
| SVD (din.sn.cm-5) | 2049±131 | 1967±115* | 1778±112 | 1452±63* |
| PVD (din.sn.cm-5) | 507±38 | 422±30* | 467±39 | 268±24* |
| AV (ml) | 31.7±3 | 32.2±3* | 33.8±2.4 | 37.1±2* |
| SVII (m.m./m ²) | 10.6±1.3 | 9.2±1* | 11.3±1 | 8.7±0.7* |

KH: kalp hızı, OAB: ortalama arter basıncı, OPAB: ortalama pulmoner arter basıncı, PKUB: pulmoner kapiller uç basıncı, KD: kalp debisi, SVB: santral venöz basınç, SVD: sistemik vasküler direnç, PVD: pulmoner vasküler direnç, AV: atım volümü, SVII: sağ ventrikül atım iş indeksi. *p<0.05.

lemiştir. OPAB, PKUB, PVD, SVD her iki grupta da anlamlı olarak düşmüş, ikinci grupta bu düşüşün daha fazla olduğu kaydedilmiştir (Şekil 1). KD, Kİ, AV ve SVII tüm hastalarda belirgin bir şekilde artmıştır.

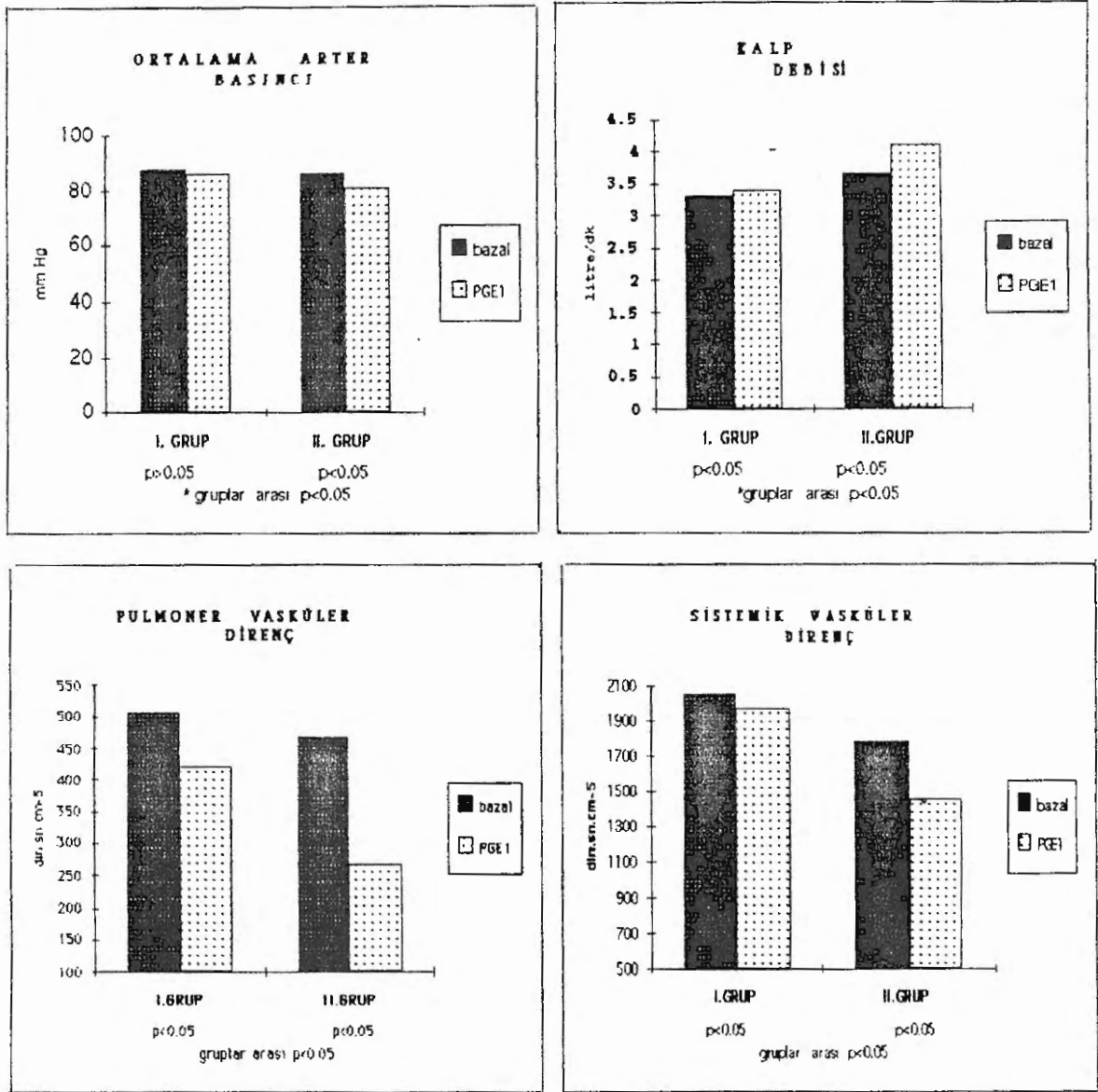
TARTIŞMA

Prostaglandin E1 potent bir vazodilatatör olup, en yaygın kullanım alanı primer ve sekonder pulmoner hipertansiyondur. ARDS'lu ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan birçok hastada pulmoner arter basıncını düşürmesi, kalp debisini, oksijen sağlanım ve kullanımını artırması nedeniyle çok yararlı olduğu öne sürülmektedir (7-10).

Komplike sağ kalp hastalığı olan çocuklarda, soldan sağa şantı olan hastalarda sistemik kan akımının sağlanabilmesi amacıyla, duktus arteriozus açıklığının devam ettirilmesi için kullanılmıştır (11). Mitral stenoza bağlı pulmoner hipertansiyonda da gerek operasyon öncesi dönemde gerekse mitral kapak değişimi sonrası sağ ventrikül ve pulmoner fonksiyonlara yararlı etkileri nedeniyle geniş kullanım alanı bulmuştur (1,4,5,12).

Tablo 1. Hastaların yaş ve cins dağılımları

| | I. grup | II. grup |
|----------------|---------------------------|---------------------------|
| Yaş ortalaması | 37.7±7 yıl (28-55 yaş) | 38.4±9 yıl (24-52 yaş) |
| Cins | | |
| Kadın | 10 | 9 |
| Erkek | 5 | 6 |



Şekil 1. İki grubun OAB, KD, PVD, SVD değerlerinin kıyaslanması.

Çalışmamızda 20 ng/kg/dk ve 40 ng/kg/dk dozda PGE1 verdiğimiz iki grupta da kalp hızının arttığı (I. grupta 107.8±4'e 109±4, II. grupta 111±4.5'e 113±4 atım/dk) ancak bu artışın istatistiksel olarak bir anlam taşımadığı saptanmıştır.

Siegel ve arkadaşları angina pectorisi olan 19 hastada 30 ng/kg/dk dozda PGE1 ile kalp hızını % 20 oranında artmış olarak bulmuşlar, ancak kalp hızının hiçbir hastada 110 atım/dk üzerine çıkmadığını ve artışın istatistiksel anlam taşımadığını belirtmişlerdir (13). Popat ve arkadaşları, yine akut miyokard in-

farktüsünde ve sol kalp yetmezliğinde 40 ng/kg/dk dozda istatistiksel anlamı olmayan kalp hızı artışı saptamışlardır (14).

Heerdt ve arkadaşları mitral kapak cerrahisi ve transplantasyon planlanan hastalarda 20 ve 40 ng/kg/dk dozunda kalp hızının anlamlı artmadığını bulmuşlardır (15). 1992 yılında Camara ve grubu MVR sonrası PGE1'in norepinefrin ile birlikte uygulanmasının hemodinamik etkilerini araştırmışlar; 80 ng/kg/dk gibi yüksek dozda bile kalp hızının anlamlı olarak artmadığını saptamışlardır (3,4).

Prostaglandin E1'in ortalama arter basıncı üzerindeki etkilerini incelediğimizde, birinci grupta anlamlı olmayan bir düşme olduğu gözlenmiştir (87 ± 3.4 'e $86. \pm 3.5$ mmHg, $p=0.0536$). Ancak 40 ng/kg/dk dozda verildiğinde OAB'nda anlamlı bir düşüş saptanmıştır (85.7 ± 3 'e 80 ± 2.3 mmHg, $p<0.05$). D'Ambra ve arkadaşları mitral kapak değişimi sonrası sağ ventrikül ve pulmoner fonksiyonlar üzerine etkilerini araştırdıklarında, sağ ventrikül fonksiyonlarında düzelmeye birlikte arter basıncında anlamlı bir artış saptamışlardır (1). Ancak bu artışın PGE1'in direkt etkisi olmadığı, çalışmada sol atriyumdan verilen norepinefrinin etkisi olabileceği düşünülmektedir. Bu araştırmacılar PGE1'in yüksek dozda kullandıklarından, kan basıncında görülebilecek aşırı düşmelere karşı sol atriyal kateter yoluyla norepinefrin infüzyonu uygulamışlardır (1).

Siegel ve çalışma grubu, koroner hastalarında yaptıkları araştırmada kan basıncının % 15 oranında azaldığını, ancak hiçbir hastada 90 mmHg'nin altına inmediğini göstermişlerdir (13). Naeije PGE1'i iki ayrı dozda kullanmış; 20 ng/kg/dk dozda kan basıncının azaldığını ($p<0.05$), 40 ng/kg/dk dozda bu azalmanın daha fazla olduğunu ($p<0.01$) bulmuşlardır (7).

Çalışma grubumuzda, pulmoner hipertansiyonlu olan 30 hastanın tümünde prostaglandin infüzyonu sonrası ortalama pulmoner arter basınçlarının anlamlı olarak düştüğü saptanmıştır (I. grupta 43 ± 2 'ye 37 ± 16 mmHg $p<0.05$). Bu düşüş 40 ng/kg/dk PGE1 verilen grupta daha fazladır (45 ± 1.9 'a 33 ± 1.1 mmHg $p<0.01$). Sir Colin Dollery, PGE1'in mitral stenozlu hastalarda pulmoner arter basıncını düşürdüğünü, bu etkinin özellikle mitral stenozun cerrahi olarak düzeltilmesini ve kardiyak transplantasyonu izleyen dönemde yararlı olabileceğini belirtmektedir (11).

Camara ve arkadaşları, mitral stenoz sonrası oluşan pulmoner hipertansiyonda PGE1 ile isoproterenolu kıyasladıkları çalışmalarında, PGE1'in pulmoner arter basıncını belirgin şekilde azalttığını göstermişlerdir (4). Naeije, çalışmasında ortalama pulmoner arter basıncının 40 ng/kg/dk dozda daha fazla olmak üzere azaldığını bildirmiştir (7). Literatürde pulmoner kapiller uç basıncının da pulmoner arter basıncı ile orantılı olarak azaldığı belirtilmektedir (7). Biz de her iki grupta pulmoner kapiller uç basıncının anlamlı olarak azaldığını (I. grupta 23 ± 1.6 '

ya 20 ± 1.7 mmHg, II. grupta 24 ± 0.8 'e 19 ± 1 mmHg $p<0.05$) saptadık. Tüm bu çalışmalarda pulmoner arter basıncının azalması artan dozlarda daha belirgin olarak görülmüştür.

Mitral stenozlu hastalarda, operasyon öncesi ve sonrasında yaşam tehlikesi yaratabilen en ciddi olay, artmış pulmoner vasküler direnç ve bunun sebep olduğu veya olabileceği sağ kalp yetmezliğidir. Naeije, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan 26 hastada 20 ve 40 ng/kg/dk dozlarda PGE1 uygulamış ve her iki dozda da pulmoner vasküler direncin oldukça anlamlı düzeyde düştüğünü göstermiştir ($p<0.001$) (17). Camara ve ark. mitral kapak değişimi geçirmiş ve sağ ventrikül fonksiyonları bozuk 10 hastada PGE1'in pulmoner vazokonstriksiyonu ve sağ ventrikül fonksiyonlarını düzelttiğini saptamışlardır (3,4). Biz de çalışmamızda 40 ng/kg/dk dozda daha fazla (I. grupta 507 ± 38 'e 522 ± 30 mmHg; $p<0.05$, II. grupta 467 ± 39 'a 268 ± 24 mmHg; $p<0.01$) olmak üzere pulmoner vasküler dirençte anlamlı azalma saptadık.

Prostaglandin E1 pulmoner vazodilatör olduğu kadar sistemik yatakta da vazodilatasyon yapmaktadır. Camara, kardiyak operasyon geçirmiş mitral stenozlu hastalarda operasyon sonrası artmış olan sistemik vasküler direncin PGE1 ile anlamlı olarak düşürülebileceğini belirtmektedir (4). Naeije ve grubu 20 ve 40 ng/kg/dk dozda bu azalmanın daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (7). Bizim olgularımızda her iki grupta da sistemik vasküler dirençteki azalmanın anlamlı olduğunu (I. grupta 2049 ± 131 'e 1967 ± 115 din.sn.cm-5 $p<0.05$); ancak ikinci grupta düşmenin daha belirgin olduğunu (1778 ± 112 'ye 1452 ± 63 din.sn.cm-5, $p<0.01$) saptadık.

Prostaglandin E1'in hemodinamik etkileri konusunda yapılan tüm çalışmalarda kalp debisi ve indeksinin belirgin arttığı bildirilmektedir (4,8,14). Naeije ve ark. iki farklı dozda PGE1'in kalp debisi ve kalp indeksinde anlamlı düzeyde artma saptamışlardır (7). Camara, mitral kapak cerrahisi sonrası prostaglandin ve isoproterenolün hemodinamik etkilerini araştırdığı karşılaştırmalı çalışmada PGE1'in atım volüm indeksi ve sağ ventriküler işi anlamlı düzeyde arttırdığını bildirmektedir (4). Çalışmamızda, her iki grup hastada kalp debisi (I. grupta 3.3 ± 0.2 'ye 3.4 ± 0.2 l/dk, II. grupta 3.6 ± 0.1 'e 4.1 ± 0.1 l/dk) kalp indeksi (I. grupta 2.19 ± 0.1 'e 2.25 ± 0.1 l/dk/m², II.

grupta 2.39 ± 0.1 'e 2.69 ± 0.1 l/dk/m²) ve atım volümünde (I. grupta 31.7 ± 3 'e 32.2 ± 3 ml, II. grupta 33.8 ± 2.4 'e 37.1 ± 2 ml) artma saptadık ($p < 0.01$). Bu artışın ikinci grupta fazla olduğu ve bu etkilerinin doza bağımlı olduğu görülmüştür ($p < 0.05$).

Sonuç olarak, çalışmamızda PGE1'in pulmoner hipertansiyonlu mitral kapak hastalarında kalp hızını belirgin derecede etkilemeden ortalama pulmoner arter basıncı ve pulmoner vasküler direnci önemli ölçüde düşürerek kalp debisini ve atım volümünü artırdığını gördük. Ortalama arter basıncı ve sistemik vasküler dirençteki düşmeler istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen hastaların hemodinamisini fazla etkilememektedir. Bu konudaki bulgular literatürle uyum göstermektedir. Tüm bu etkilerin doza bağımlı olduğu ve doz arttığında ortalama arter basıncı ve sistemik vasküler dirençte daha fazla düşme kaydedilebileceği düşünülmektedir. Hatta ve etkiler nedeniyle yüksek dozlarda kullanımında inotrop gereksinimi olabilmektedir⁽¹²⁾.

Mitral stenozlu hastalarda operasyon öncesinde ve sonrasında gelişen pulmoner vazokonstriksiyon ve bunun neden olabileceği sağ kalp yetmezliği yaşamı tehdit edici boyutlara varabilir. PGE1, sağ ventrikül artyükünü azaltarak ventrikül fonksiyonlarını düzeltmektedir. Bu nedenle operasyon öncesinden başlanıp; doz seçiminin hastanın pulmoner hipertansiyon derecesine ve ortalama arter basıncının doza yanıtına göre yapılabileceği sonucuna varılmıştır. Kardiyopulmoner bypass süresince ve sonrasında PGE1 infüzyonunun pulmoner arter basıncı ve pulmoner vasküler direnci düşürerek daha iyi bir preoperatif hemodinami ve daha iyi sonuçlar elde edilmesinde yardımcı olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. D'Ambra MN, LaRaia PJ, Philbin DM, Watkins WD, Hilgenberg AD, Buckley MJ: Prostaglandin E1-A new therapy for refractory right heart failure and pul-

monary hypertension after mitral valve replacement. J Thorac Cardiovasc Surg 89:567, 1985

2. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, et al: An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. New Eng J Med 327:70, 1992

3. Camara ML, Aris A, Padro JM: Long term results of mitral valve surgery in patients with severe pulmonary hypertension. Ann Thorac Surg 45:133, 1988

4. Camara ML, Aris A, Padro JM: Hemodynamic effects of prostaglandin E1 and isoproterenol early after cardiac operations for mitral stenosis. J Thorac Cardiovasc Surg 103:1177, 1992

5. Dungen JAM, Karliczek GF, Brenken DU, Heide JNH, Wildevuur CRH: The effect of prostaglandin E1 in patients undergoing clinical cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 35:406, 1983

6. el-Gatit A, al-Khaia N, Belboul A, Radberg G, Roberts D: Influence of alprostadil on pulmonary dysfunction after a cardiac operation. Ann Thorac Surg 53:1018, 1992

7. Naeije R, Melot C, Mols P, Hällemans R: Reduction in pulmonary hypertension by prostaglandin E1 in decompensated chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 125:1, 1982

8. Slotman GJ, Kerstein MD, Bone RC, Silverman H, Maunder R: The effects of prostaglandin E1 on non-pulmonary organ function during clinical acute respiratory failure. J Trauma 32:480, 1992

9. Swan PK, Tibbals J, Duncan AW: Prostaglandin E1 in primary pulmonary hypertension. Crit Care Med 14:72, 1986

10. Tokioka H, Kobayashi O, Ohta Y, Wakabayashi T, Kosaka F: The acute effects of prostaglandin E1 on the pulmonary circulation and oxygen delivery with the adult respiratory distress syndrome. Int Care Med 11:61, 1985

11. Dollery C: Alprostadil. In: Sir Collin Dollery (ed), Therapeutic drugs. Churchill Livingstone, London, 1991. p.53

12. Foltz BD, Eugene BA, Jvey TD: The early course of pulmonary artery hypertension in patients undergoing mitral valve replacement with cardioplegic arrest. J Thorac Cardiovasc Surg 88:238, 1984

13. Siegel RJ, Shah PK, Nathan M, Rodriguez L, Shell WE: Prostaglandin E1 infusion in unstable angina: effects on anginal frequency and cardiac function. Am Heart J 108:863, 1984

14. Popat KD, Bertram P: Hemodynamic effects of prostaglandin E1 infusion in patients with acute myocardial infarction and left ventricular failure. Am Heart J 103:485, 1982

15. Heerdt PM, Weiss CI: Prostaglandin E1 and intrapulmonary shunt in cardiac surgical patients with pulmonary hypertension. Ann Thorac Surg 49:463, 1990