



Duktus Bağımlı Konjenital Kalp Hastalıklarında Oral Prostaglandin E1 Tedavisinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Oral Prostaglandin E1 in Management of Ductus Dependent Congenital Heart Disease

Hüseyin Altunhan¹, Ali Annagür², Sabahattin Ertuğrul³, Murat Konak³, Fatih Şap⁴, Sevim Karaaslan⁵, Rahmi Örs³

¹İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji Bilim Dalı, BOLU

²Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji Bilim Dalı, KONYA

³Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Neonatoloji Bilim Dalı ve ⁵Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, KONYA

⁴Konya Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Servisi, KONYA

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (Journal of Cukurova University Faculty of Medicine) 2012; 37(3): 150-156

ABSTRACT

Purpose: Intravenous prostaglandin E1 (PGE1) infusion is a treatment which has been proven to be effective in ductus dependent congenital heart disease. However, PGE1 is very expensive, needed continuous infusion and its supply is difficult by every center. When its long term use is necessary, these problems become more important. The aim of this study was to show whether oral PGE1 could keep the ductus open or not till the supply of intravenous PGE1.

Method: Ten patients, who were admitted to newborn intensive care unit with the diagnosis of ductus dependent congenital heart disease and received oral PGE1 till the supply of intravenous PGE1, were evaluated. The PO2 with the arterial blood gas analysis and SO2 levels with pulse oxymeter at skin were recorded before and after the administration of oral and intravenous PGE1.

Results: The mean oral PGE1 initiation age was 5.5 hours (0.5–25), and mean administration period was 28 hours (18–46). It was observed that the PO2 and SO2 levels of patients measured 2 hours after the initiation of oral PGE1 were significantly increased compared to the levels before initiation of PGE1. The improvement in PO2 and SO2 levels continued till the initiation of intravenous PGE1. It was also observed that the PO2 and SO2 levels of patients measured 2 hours after the initiation of intravenous PGE1 were slightly increased compared to levels before initiation of intravenous PGE1.

Conclusion: Although intravenous PGE1 is more effective than oral PGE1 in short term usage, oral PGE1 is also sufficiently effective in keeping the ductus open. For this reason until the intravenous PGE1 is supplied oral PGE1 may be used as an alternative treatment choice. We think that in long term use oral PGE1, which is cheaper and easy to use, could be used instead of intravenous PGE1 without need of admission to hospital and opening intravenous line. However for this further studies are needed to confirm this assumption.

Key words: Congenital heart disease, ductus arteriosus, newborn, Prostaglandin, PGE1

ÖZET

Amaç: İntravenöz prostaglandin E1 (PGE1) infüzyonu duktus bağımlı konjenital kalp hastalarında etkisi kanıtlanmış bir ilaçtır. Ancak intravenöz PGE1 oldukça pahalı, sürekli intravenöz infüzyon gerektiren ve her merkezce temini zor bir ilaçtır. Uzun süre kullanılması gerektiğinde bu sorunlar daha önemli hale gelmektedir. Bu çalışmada Oral PGE1'in intravenöz PGE1 temin edilinceye kadar duktusun açık kalmasını sağlayıp sağlamadığını göstermek amaçlanmıştır.

Yöntem: Yenidoğan yoğun bakım ünitesine duktus bağımlı konjenital kalp hastalığı tanısıyla yatırılıp intravenöz PGE1 temin edilinceye kadar oral PGE1 verilen 10 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların oral PGE1 ve intravenöz PGE1 başlanmadan önce ve sonra arteriyel kan gazında pO₂ ve ciltten bakılan sO₂ değerleri kaydedildi.

Bulgular: Oral PGE1 tedavisine ortalama başlama yaşı 5.5 saat (0.5–25), verilme süresi 28 saat (18–46) idi. Hastaların oral PGE1 başlandıktan 2 saat sonra alınan pO₂ ve sO₂ değerlerinin başlanmadan önceki değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı gözlemlendi. PO₂ ve SO₂ düzeyindeki düzelleme intravenöz PGE1 başlanıncaya kadar devam etti. İntravenöz PGE1 başlandıktan 2 saat sonra bakılan PO₂ ve SO₂ değerlerinin intravenöz PGE1 başlanmadan önce bakılan değerlerine göre bir miktar daha artış gösterdiği gözlemlendi.

Sonuç: Kısa süreli kullanımda intravenöz PGE1 oral PGE1'den daha etkili olsa da oral PGE1'de duktusun açık kalmasında yeterince etkilidir. Bu nedenle intravenöz PGE1 temin edilinceye kadar oral PGE1 alternatif bir seçenek olarak kullanılabilir. Uzun süreli kullanımda ise damar yoluna ve hastanede yatışa gerek duyulmadan, kullanımı kolay ve oldukça ucuz olan oral PGE1'in intravenöz PGE1 yerine kullanılabileceğini düşünüyoruz. Ancak bunun için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Prostaglandin, PGE1, ductus arteriozus, yenidoğan, konjenital kalp hastalığı

GİRİŞ

İntravenöz prostaglandin E1 (PGE1, Alprostadil) infüzyonu duktus bağımlı konjenital kalp hastalıklarında (KKH) pulmoner veya sistemik kan akımını devam ettirmek amacıyla kullanılan hayat kurtarıcı bir ilaçtır¹⁻⁶. PGE1'in esas etkisi duktus arteriozusu açık tutarak tedavi edici veya palyatif cerrahi düzeltme yapılınca kadar sistemik oksijenizasyonu ve/veya perfüzyonu devam ettirebilmesidir²⁻⁵. Bu sayede cerrahi tedavi daha elektif şartlarda yapılabilir. Buna ilaveten; örneğin duktus bağımlı siyanotik KKH olan bebeklerde pulmoner kan akımını devam ettirmek için aorto-pulmoner anastomoz yapılması gerektiğinde (pulmoner arter yeterince gelişmemiş olduğu için erken dönemde teknik olarak çok zor olan bu operasyon) duktusun açık kalması sayesinde pulmoner arterin büyümesi beklenmekte ve cerrahi başarı şansı artmaktadır^{2,3,7}. Ancak bilindiği gibi ülkemizde intravenöz PGE1'in maliyeti oldukça yüksek, temini zor ve sosyal güvenlik kurumlarınca karşılanmamaktadır. Bu nedenle büyük arter transpozisyonu (BAT), kritik aort koarktasyonu (AK) ve pulmoner atrezi (PA) gibi duktus bağımlı KKH'da bu ilacın teminine kadar geçen süre hayati öneme sahip gecikmelere sebep olmaktadır. Maliyetinin yüksekliği özellikle uzun süre ilaç kullanımı söz konusu olduğunda daha önemli bir sorun haline gelmektedir. Öte yandan duktus arteriozusu açık tutmak amacıyla oral prostaglandin uygulanması eskiden beri az sayıda da olsa literatürde bildirilmiştir^{1,2,6-8}. Literatürde genellikle PGE2 kullanılsa da PGE1'inde kullanıldığı ve başarılı sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir¹.

Biz bu çalışmada duktus bağımlı KKH olan 10 yenidoğan bebeğe intravenöz PGE1 temin edilinceye kadar oral PGE1 kullandık. Bu çalışmada ülkemizde kolay bulunabilen ve oldukça ucuz bir ilaç olan oral PGE1'in en azından intravenöz PGE1 temin edilinceye kadar kullanılmasının etkili olduğu gösterilmeye çalışılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma Ocak 2009–Mayıs 2011 tarihleri arasında Meram Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine duktus bağımlı KKH tanısıyla yatırılıp intravenöz PGE1 temin edilemediği için oral PGE1 (cytotec, bir alprostadil analogu olan misoprostol, Tekmed) başlanan 10 bebeğin arşiv dosyaları retrospektif olarak incelenerek gerçekleştirildi. Bu hastaların yedisi kendi hastanemizde üçü ise dış merkezde doğmuştu. Hepsi termidi. Bebeklerden dördü pulmoner atrezi, ikisi aort koarktasyonu, ikisi triküspit atrezisi (TA), biri büyük arter transpozisyonu ve biri de hipoplastik sol kalp (HSK) tanısı almıştı. Hastaların altısı erkek, dördü kızdı. Hastalara ekokardiyografik olarak tanı konar konmaz oral PGE1 tedavisine başlandı. Oral PGE1 tedavisine intravenöz PGE1 temin edilinceye kadar devam edildi. Oral PGE1 1.5–2 mcg/kg/gün dört doza bölünerek, suda eritilerek oral veya orogastrik yolla verildi¹. Klinik cevaba göre gerekirse (kan gazı ve satürasyon takibi ile) ilaç dozu artırıldı. Hastalara oral PGE1 başlanma zamanı, verilme süresi ve intravenöz PGE1'in verilmeye başlanma zamanı kaydedildi. Her hastaya göbek arter ve ven kateteri takıldı. Hastalardan tedaviye başlanmadan arteriyel kan gazı, kan biyokimyası ve hemogram alındı. Telekardiyografi çekildi. Kan gazı takipleri en az 4 saat aralarla yapıldı. Tüm hastalara hasta başı monitorizasyon ile elektrokardiyografi, sO₂, kalp hızı ve solunum hızı takibi yapıldı. Ayrıca iki saat arayla ve gerekirse daha sık aralıklarla kan basıncı ve cilt ısısı ölçüldü. Oral alabilen bebekler normal şekilde beslenmeye devam edildi.

Oral PGE1'e olan cevabı görmek için arteriyel kan gazından pO₂ ve non-invaziv olarak ölçülen sO₂ değerleri kullanıldı. Oral PGE1 başlanmadan önce, başlandıktan iki saat sonra; intravenöz PGE1 başlanmadan önce ve başlandıktan iki saat sonra alınan arteriyel kan gazlarından pO₂ değerleri kaydedildi. Ayrıca oral tedaviye başlanmadan hemen önceki ve başlandıktan iki saat sonra bebek sakinken bakılan üç sO₂

değerlerinin aritmetik ortalaması ve intravenöz tedaviye başlanmadan önce ve başlandıktan iki saat sonra bakılan üç sO₂ değerinin aritmetik ortalaması kaydedilerek karşılaştırıldı. Oral PGE1 tedavisi uygulandığı sürece gözlenen yan etkiler kaydedildi. sO₂'deki anlamlı değişiklikler T testi kullanılarak karşılaştırıldı.

BULGULAR

Duktus bağımlı KKH nedeniyle oral PGE1 başlanan 10 hasta değerlendirildiğinde (Tablo1); oral tedaviye başlama zamanı ortalama 5.5 saatti (0.5–25) [ortalama (min–max)]. Bunlara oral PGE1'in verilme süresi ortalama 28 saatti^{18–46}. Ortalama doğum ağırlıkları 3423 gram (2800–4250) idi. Hastalardan sadece biri intravenöz PGE1 temin edilinceye kadar kaybedildi. Bu hasta (10 nolu hasta) bize dış merkezden gelmişti ve servise kabul edildiğinde 25 saatlikti. HSK tanısı konan hasta öldüğünde 71 saatlikti. PGE1'in etkinliğini göstermek için oral PGE1 başlamadan önce, başladıktan 2 saat sonra, intravenöz PGE1 başlamadan önce ve başladıktan 2 saat sonra kaydedilen arteriyel kan gazında pO₂ ve hasta başı monitörden kaydedilen sO₂ değerleri karşılaştırıldı (Tablo 2). pO₂ ve sO₂ değerleri bir hasta dışında diğerlerinde düzelmeye gösterdi. Sadece 10 nolu hastada bu değerler düzelmeydi. Bu hasta intravenöz PGE1 başlanmadan kaybedildi.

Hastaların oral PGE1 başlamadan önceki ve başladıktan sonraki pO₂ ve sO₂ değerleri karşılaştırıldığında hem pO₂ hem de sO₂

değerlerinin arttığı görüldü. pO₂ ortalama 30 mmHg (23–39)'dan 39 mmHg (30–49)'ya ve sO₂ %63±12'den %75±9'a yükseldi. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). Öte yandan oral PGE1 başlandıktan 2 saat sonra kaydedilen pO₂ ve sO₂ değerlerinin intravenöz PGE1 başlanmadan önce bakılan değerlerle karşılaştırıldığında belirgin bir bozulma olmadığı görüldü (p>0.05). Yani oral PGE1 uygulandığı sürece duktusun açık kalmasını sağladığı görüldü.

Ayrıca intravenöz PGE1 başlanmadan ve başladıktan 2 saat sonra bakılan pO₂ ve sO₂ değerleri karşılaştırıldığında pO₂ ve sO₂ değerlerinin bir miktar daha düzeldiğini gözledik. pO₂ 38 mmHg (30–48)'dan 42 mmHg (32–51)'ya ve sO₂'nin %74±11'den %79±10'yükseldiğini gözledik. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). Yani intravenöz PGE1 oral PGE1'den daha etkili idi. Bununla birlikte oral PGE1 de anlamlı derecede olumlu bir etki yapmaktadır.

Oral PGE1'in uygulandığı süre zarfında gözlenen yan etkiler kaydedildi. Bebeklerden ikisinde apne gözlemlendi (4 ve 10 nolu hastalarda). Ancak 10 nolu hastada tedavinin 26. saatinde gözlenen apnelere oral PGE1'in yan etkisinden ziyade hastanın genel durumunun ağırlaşmasından kaynaklanmış olabileceği düşünüldü. Ayrıca 2 nolu hastada 38 °C'yi bulan ateş epizotları ve 7 nolu hastada ise hafif diyare görüldü. Bu yan etkiler ciddi bir sorun oluşturmadı.

Tablo 1. Hastaların klinik özellikleri, ilaç başlama zamanı ve süresi

Hastalar	Tanı	Oral PGE1 başlama zamanı (saat)	Oral PGE1 verilme süresi (saat)	Doğum ağırlığı (gr)
1	PA	2	25	2800
2	PA	1.5	32	3150
3	PA	6.5	26	3000
4	PA	6	24	3900
5	AK	0.5	18	4070
6	AK	5	19	2950
7	TA	4.5	23	4250
8	TA	1	35	3340
9	BAT	3.5	28	3070
10	HSK	25	46	3700

PA: pulmoner atrezi, AK: aort koarktasyonu, TA: triküspit etrezisi, BAT: büyük arter transpozisyonu, HSK: hipoplastik sol kalp

Tablo 2. PGE1 tedavisinin SO₂ ve PO₂ ölçülerek değerlendirilmesi

Hastalar	Oksijen saturasyonu (%)				Arteriyel PO2(mmHg)			
	Oral tedavi öncesi	Oral tedaviden 2 saat sonra	IV tedavi öncesi	IV tedaviden 2 saat sonra	Oral tedavi öncesi	Oral tedaviden 2 saat sonra	IV tedavi öncesi	IV tedaviden 2 saat sonra
1	58	73	71	77	27	35	33	36
2	61	71	67	70	33	42	40	45
3	60	78	76	83	30	39	35	37
4	58	70	67	80	28	38	37	42
5	76	87	83	85	39	49	48	51
6	78	85	82	87	36	46	44	49
7	57	71	68	76	29	41	40	43
8	70	83	81	85	32	40	38	44
9	58	72	68	71	23	32	30	32
10	56	58	-	-	26	26	-	-

IV: intravenöz,

IV PGE1 dozu: başlangıç dozu 0.05–0.1 mcg/kg/dk, idame dozu: 0.002–0.05 mcg/kg/dk

TARTIŞMA

Intravenöz PGE1'in duktus arteriozusun devamlılığını sağlayarak duktus bağımlı KKH'nin tedavisindeki etkisi kanıtlanmıştır^{1-6,8,9}. PGE1'in ilk defa 1975 yılında obstruktif sağ kalp malformasyonu olan bir bebekte pulmoner kan akımını düzelttiği gösterildi¹⁰. Heymann ve arkadaşları¹¹ 1979 yılında PGE1'in hemodinamik etkisini gösterdikleri çalışmayı ilk defa yayınladılar. Günümüzde intravenöz PGE1; pulmoner kan akımının kısıtlandığı izole defektlerde, arteriyel-venöz miksingin ve sistemik sirkülasyonun bozulduğu KKH'nda başlangıç tedavisi olarak kullanılmaktadır^{2,3}. Intravenöz PGE1'den başka intravenöz PGE2 de aynı amaçlar için kullanılmış ve etkinliği gösterilmiştir^{6,12,13}. Siyanotik KKH'nda (PA gibi) duktusun açık tutulması pulmoner kan akımının devamlılığını sağlar. Eğer sistemik ve pulmoner akım paralel seyrediyorsa (BAT gibi) duktusun açık kalması miksingi sağlar. Nihayetinde asiyantotik KKH'nda (kritik AK gibi) sistemik dolaşımın devamı için duktusun açık kalması şarttır. Her iki PGE preparatı tedavi edici veya palyatif cerrahi düzeltme yapılmaya kadar duktusun açık kalmasının sağlayabilir²⁻⁵. Bir vazodilatör olan PGE1'in önemli özelliklerinden

biri intravenöz kullanıldığında yarılanma ömrünün dakikalarla ölçülecek kadar kısa olmasıdır². Bu nedenle devamlı infüzyon şeklinde kullanılmalıdır. PGE2 de aynı nedenlerle devamlı infüzyon şeklinde kullanılmak zorundadır⁸⁻¹³. Intravenöz PGE1'in kısa süreli kullanımında sürekli infüzyon sorun oluşturmazken, uzun süre kullanılması gerektiği durumlarda bu bir dezavantaj oluşturur. Özellikle bebeğin genel durumunun düzeltici operasyona izin vermediği veya pulmoner arter çapının küçük olması gibi erken operasyon başarısının düşük olacağı durumlarda operasyonu erteleyerek pulmoner arterin gelişmesine zaman tanımak için duktusun PGE kullanılarak açık tutulması büyük önem taşır⁶⁻⁸. Böyle durumlarda sürekli intravenöz PGE infüzyonu gerekeceği için bebeğin uzun süre hastanede yatması ve damar yolunun sürekli açık kalması zorunluluğu enfeksiyon için risk yaratmaktadır. Kaldı ki ülkemizde intravenöz PGE1'in maliyeti oldukça yüksektir. Ayrıca bu ilacın temini zor ve resmi kurumlarca da karşılanmamaktadır. Bu durum hem tedavinin başlanmasında gecikmelere sebep olmakta hem de ciddi bir mali yük getirmektedir. Bu nedenle PGE'nin oral versiyonunun kullanılması gündeme gelmiştir. Oral PGE uygulamasının kolay olması, maliyetinin çok düşük olması ve özellikle uzun süreli kullanımda hastaneye yatma

zorunluluğunun olmaması önemli bir avantaj oluşturur. Oral PGE'nin kullanılmasıyla ilgili bazı çalışmalar literatürde yayınlanmıştır^{1,2,6-8}. Literatürde bu amaçla kullanılmış olan ilaç çoğunlukla oral PGE2'dir. Silove ve ark.⁸ çalışmalarında 12 duktus bağımlı yenidoğana PGE2 12-65 mcg/kg dozunda 1-4 saat aralarla ve 5 gün-4 ay süresince kullanmış ve etkili bulunduğunu belirtmişlerdir. Benzer şekilde Silove arkadaşlarının⁶ başka bir çalışmasında 59 duktus bağımlı KKH olan bebeğe oral PGE2 kullanılmış ve etkinliği düşük doz intravenöz PGE2 ile karşılaştırılmış. Sonuçta oral PGE2'nin neredeyse intravenöz PGE2 kadar etkili olduğu ve uzun süre kullanımda daha uygun olabileceği belirtilmiştir. Thanopoulos ve arkadaşlarının¹³ çalışmalarında oral ve intravenöz PGE2'nin etkinlikleri araştırılmış ve oral PGE2'nin intravenöz PGE2'den daha az etkili olduğu ancak uzun süreli kullanımının faydalı ve etkili olduğu belirtilmiştir.

Oral PGE1'in etkinliğini araştıran az sayıda çalışma yayınlanmıştır. Saji ve ark.¹ çift çıkışlı sağ ventrikülü olan duktus bağımlı bir yenidoğana oral PGE1 kullanmış ve pulmoner kan akımının arttığını göstermişlerdir. Bu çalışmada oral PGE1 1.5-2 mcg/kg/gün gibi oldukça düşük dozda (intravenöz PGE1 ve oral PGE2'den daha düşük) kullanılmış ve 2 ay boyunca etkili bir şekilde duktusun açık kalmasını sağlamıştır. Sonuçta oral PGE1'in kısa ve uzun dönemde intravenöz PGE1 kadar etkili olduğunu ve intravenöz PGE1'in yerine kullanılabileceğini iddia ettiler.

Biz bu çalışmada intravenöz PGE1 temin edene kadar oral PGE1 kullanmak zorunda kaldığımız ve intravenöz PGE1 temin edince de oral tedaviyi kestiğimiz duktus bağımlı KKH olan 10 yenidoğan bebeği sunduk. Oral PGE1 ülkemizde başka nedenlerle (Kadın Hastalıkları ve Doğum gibi) kullanılan, temini oldukça kolay ve ucuz bir ilaç olarak mevcuttur (Alprostadil analogu olan misoprostol). İlacı Saji ve arkadaşlarının¹ belirttiği 1.5-2 mcg/kg/gün dozunda dört eşit doza bölerek kullandık. Etkinliğini ölçmek için parametre olarak arteriyel kan gazında pO₂ ve ciltten sO₂'yi

değerlendirdik. Oral PGE1 başlamadan önce ve başladıktan iki saat sonra bakılan pO₂ ve sO₂ değerlerini karşılaştırdığımızda bir hasta hariç diğer dokuz hastamızda tedavi öncesine göre pO₂ ve sO₂ düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığını gösterdik (p<0.05). Ayrıca oral PGE1 başladıktan sonra bakılan pO₂ ve sO₂ düzeylerini intravenöz PGE1 başlamadan önce (yani oral PGE1 kullanıldığı sürece) bakılan pO₂ ve sO₂ düzeyleri ile karşılaştırdığımızda bu değerlerde istatistiksel olarak anlamlı bir bozulma olmadığını gösterdik (p>0.05). Yani PGE1 başlanması ile PO₂ ve sO₂ artmakta ve kullanıldığı sürece bu etkinlik devam etmektedir. Dolayısıyla oral PGE1 duktusun açık kalmasında belirgin bir fayda sağlamaktadır. Öte yandan intravenöz PGE1 başlamadan önce ve başladıktan iki saat sonra bakılan pO₂ ve sO₂ değerlerini karşılaştırdığımızda pO₂ ve sO₂ düzeylerinin intravenöz PGE1 başladıktan sonra daha az miktarda da olsa istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığını gözledik (p<0.05). Yani intravenöz PGE1'in duktusu açık tutmak üzerine olan etkisi oral PGE1'den daha fazladır. Dolayısıyla intravenöz PGE1 kısa dönemde oral PGE1'den daha etkilidir. Ancak oral PGE1'de kısa dönemde duktusun açık kalmasını sağlayabilmektedir.

Çalışmamızın kısıtlı yönlerini şöyle özetleyebiliriz; i-) Bizim çalışmamızda oral PGE1 ancak kısa süreli kullanıldı. ii-) Oral PGE1 ve intravenöz PGE1'in etkinliğinin randomize kontrollü bir çalışma ile karşılaştırılması yapılamadı. iii-) Retrospektif bir çalışmaydı. Ancak her ne kadar uzun süreli bir kullanım için kesin bir yargıya varılamasa da oral PGE1 özellikle uzun süreli kullanımda hastaneye yatış zorunluluğu olmaması, damar yoluna ihtiyaç duyulmaması, kolay kullanılabilmesi, temininin kolay olması ve hepsinden önemlisi maliyetinin çok düşük olması nedeniyle intravenöz PGE1 yerine kullanılabilir. Ayrıca kısa süreli tedavide de intravenöz PGE1'in temin edilemediği durumlarda oral PGE1'in duktusu açık tutması hususunda etkili ve yeterli olduğunu söyleyebiliriz.

PGE'nin bazı yan etkileri mevcuttur. Bu yan etkiler hem intravenöz hem de oral kullanıldığında ortaya çıkabilir. Komplikasyonların sıklığı ve şiddeti genellikle ilacın dozuna ve kullanılan süreye bağlıdır^{2,3,5,6,8,12}. Bu yan etkilerin çoğu ilaç kesilince veya dozu azaltılınca kaybolur ya da belirgin şekilde azalır. En sık görülen yan etkiler apne, hipertermi ve kutanöz vazodilatasyon olup %10–14 civarında görülür ve genellikle doza bağlı görülen yan etkilerdir^{2,3,5,6,8}. Ayrıca bradikardi, hipotansiyon, konvülsiyon, taşikardi, diyare, sepsis, nekrotizan enterokolit, solunum depresyonu, aritmi, konjestif kalp yetmezliği, gastrik regürjitasyon, kanama, anüri, hematüri ve hipoglisemi daha nadir görülebilen yan etkilerdir. Uzun süreli kullanımda görülebilen önemli bir komplikasyon uzun kemiklerde kortikal hiperostozdur^{5,6,8,12}. PGE kullanımına bağlı yan etkiler hem oral hem de intravenöz kullanımda görülebilmemesine rağmen, oral tedavide görülen yan etkiler genellikle daha az sorun yaratır ve dozun azaltılmasıyla daha kolay ortadan kalkabilir⁸. Bizim olgularımızdan ikisinde apne, birinde 38°C'yi bulan ateş ve birinde diyare gözlemlendi. Ancak apne görülen hastalarımızdan birinin bu yan etkisi ilaçtan ziyade hastanın genel durumundaki bozukluğa bağlandı. Diğer bebeklerde görülen yan etkiler basit uygulamalar veya doz azaltılmasına cevap verdi ve önemli bir soruna yol açmadı.

Sonuç olarak diyebiliriz ki; duktus bağımlı KKH olan bebeklerde pulmoner ve sistemik dolaşımın devamını sağlamak için PGE kullanarak duktusu açık tutmak hayati önem taşır. Bunun için eskiden beri kullanılan ve etkisi kanıtlanmış tedavi şekli intravenöz PGE1 kullanılmasıdır. Ancak erken dönemde intravenöz PGE1 temin edilemediğinde bunun yerine daha ucuz, daha kolay bulunabilen ve kolay uygulanabilen oral PGE1 kullanılabilir. Oral PGE1'in etkinliği intravenöz formu kadar olmasa da duktusun açık kalmasını sağlayarak istenilen etkiyi gösterebilir. Oral PGE1 en azından intravenöz PGE1 temin edilinceye kadar duktusun açık kalmasını sağlamada etkin ve yeterlidir. Öte yandan uzun süre PGE1 kullanımının gerektiği

olgularda intravenöz PGE1 sürekli damar yolu gerektirmesi, uzun süre hastaneye yatış zorunluluğu ve maliyetinin oldukça yüksek olması sebebiyle önemli bir dezavantaj oluşturmaktadır. Bundan dolayı; oral PGE1'in uzun dönem kullanımıyla ilgili yeterince çalışma olmamasına rağmen hastaneye yatışa gerek duyulmaması, yan etkisinin az olması, ucuz ve kolay kullanımı sayesinde intravenöz PGE1'e alternatif bir tedavi şekli olabilir.

KAYNAKLAR

1. Saji T, Matsuura H, Hoshino K, Yamamoto S, Ishikita T, Matsuo N. Oral prostaglandin E1 derivative (OP-1206) in an infant with double outlet right ventricle and pulmonary stenosis. Effect on ductus-dependent pulmonary circulation. *Jpn Heart J.* 1991; 32(5): 735–40.
2. Chamberlin M, Lozynski J. To Go Against Nature: Manipulating the Neonatal Ductus Arteriosus with Prostaglandin. *Newborn and Infant Nursing Reviews.* 2006; 6 (3): 158–162.
3. Fleiner S. Recognition and Stabilization of Neonates with Congenital Heart Disease. *Newborn and Infant Nursing Reviews.* 2006; 6 (3): 137–150.
4. Park IS, Nihill MR, Titus JL. Morphologic features of the ductus arteriosus after prostaglandin E1 administration for ductus-dependent congenital heart defects. *J Am Coll Cardiol.* 1983; 1: 471–5.
5. Teixeira OH, Carpenter B, MacMurray SB, Vlad P. Long-term prostaglandin E1 therapy in congenital heart defects. *J Am Coll Cardiol.* 1984; 3(3): 838–43.
6. Silove ED, Roberts DG, de Giovanni JV. Evaluation of oral and low dose intravenous prostaglandin E2 in management of ductus dependent congenital heart disease. *Arch Dis Child.* 1985; 60(11): 1025–30.
7. MacMahon P, Gorham PF, Arnold R, Wilkinson JL, Hamilton DI. Pulmonary artery growth during treatment with oral prostaglandin E2 in ductus dependent cyanotic congenital heart disease. *Arch Dis Child.* 1983; 58(3): 187–9.
8. Silove ED, Coe JY, Shiu MF, Brunt JD, Page AJ, Singh SP, Mitchell MD. Oral prostaglandin E2 in ductus-dependent pulmonary circulation. *Circulation.* 1981; 63(3): 682–8.
9. Lewis AB, Takahashi M, Lurie PR. Administration of prostaglandin E1 in neonates with critical congenital cardiac defects. *J Pediatr.* 1978; 93(3): 481–5.
10. Elliott RB, Starling MB, Neutze JM. Medical manipulation of the ductus arteriosus. *Lancet.* 1975; 1: 140–2.

11. Heymann MA, Berman W Jr, Rudolph AM, Whitman V. Dilatation of the ductus arteriosus by prostaglandin E1 in aortic arch abnormalities. *Circulation*. 1979; 59 (1): 169–73.
12. Jørgensen HR, Svanholm H, Høst A. Bone formation induced in an infant by systemic prostaglandin-E2 administration. *Acta Orthop Scand*. 1988; 59(4): 464–6.
13. Thanopoulos BD, Andreou A, Frimas C. Prostaglandin E2 administration in infants with ductus-dependent cyanotic congenital heart disease. *Eur J Pediatr*. 1987; 146 (3): 279–82.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Dr. Ali ANNAGÜR
Selçuk Üniversitesi, Selçuklu Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Yenidoğan Bilim Dalı
KONYA
Email: aliannagur@yahoo.com

geliş tarihi/received :18.05.2012
kabul tarihi/accepted:11.06.2012