

Konjenital Kalp Cerrahisi Sonrası Pulmoner Hipertansif Kriz Tedavisi İçin Sildenafil Kullanımı

Sildenafil Use For Treatment Of Pulmonary Hypertensive Crisis After Congenital Heart Surgery

¹Cüneyt Narin, ²Gamze Sarkılar, ³Ahmet Özkara, ⁴Erdal Ege, ⁵Mehmet Işık, ⁴Yüksel Dereli, ⁴Ali Sarıgül, ⁴Mehmet Yeniterzi, ²Selmin Ökesli

¹Özel Su Hospital, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, İzmir

²Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon AD, Konya

³Özel LİV Hospital, Kalp ve Damar cerrahisi Kliniği, İstanbul

⁴Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Konya

⁵Özel Medicana Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Konya

Özet

Bir fosfodiesteraz inhibitörü olan sildenafil, pulmoner yatakta vazodilatasyona yol açarak pulmoner kan basıncını düşürmektedir. Bu çalışmada, konjenital kardiyak defektlili hastalarda sildenafil kullanımının postoperatif dönemde pulmoner hipertansif kriz ataklarını önlemedeki etkinliği araştırıldı. Kliniğimizde, Kasım 2005 ile Mayıs 2006 tarihleri arasında pulmoner hipertansiyonu bulunan 9 konjenital kardiyak defektlili hasta opere edildi. Hastaların yaş ortalaması 9.6±8.1 (3-12) ay ve ortalama vücut ağırlığı 5.5±0.9 (4-7) kg idi. Tüm hastalar median sternotomiye takiben aortik ve bikaval kanülasyon ile ekstrakorporeal dolaşım kullanılarak opere edildi. Orta derecede hipotermi uygulandı ve kan kardiyoplejisi kullanıldı. Ameliyat sonrası erken dönemde 0.5 mg/kg/gün dozunda oral (nazogastrik tüp aracılığıyla) sildenafil tedavisi başlandı. Doz kademeli olarak artırılarak 2mg/kg/gün'e kadar çıkıldı ve tedaviye bir hafta devam edildi. Hastalara ait sonuçlar retrospektif olarak değerlendirildi. Preoperatif dönemde ortalama pulmoner arter basıncı 52.7±7.9 mmHg idi. Hastaların ortalama entübasyon süreleri 58.4±34.0 (20-100) saat, yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri ise sırasıyla 2-7 (ortalama 4.8±2.0) ve 6-12 (ortalama 10.11±2.8) gün idi. Çalışmada mortalite veya sildenafille bağlı ciddi hipotansiyon görülmedi. Sadece 1 hastada ve 1 kez pulmoner hipertansif kriz atağı görüldü. Postoperatif dönemde 1 hastada kalıcı kalp bloğu gelişti ve bu hastaya kalıcı pacemaker yerleştirildi. Sildenafil, pulmoner hipertansiyonu bulunan konjenital kardiyak defektlili hastalarda postoperatif pulmoner hipertansif krizlerin önlenmesinde etkin bir tedavi seçeneğidir.

Anahtar kelimeler: Sildenafil, pulmoner hipertansiyon, konjenital kalp anomalisi.

Abstract

Sildenafil, a phosphodiesterase inhibitor, decreases pulmonary arterial pressure by providing vasodilation in the pulmonary vascular bed. In this study, the effect of sildenafil use was investigated for prevention of pulmonary hypertensive crisis attacks in the postoperative period in patients with congenital heart defects. In our clinic, 9 patients with pulmonary hypertension and congenital heart defects were operated in between November 2005 and May 2006. Mean age of the patients were 9.6±8.1 (3-12) months and the mean body weights were 5.5±0.9 (4-7) kg. All patients were operated following median sternotomy by using extracorporeal circulation after aortic and bicaval cannulation. Medium hypothermia with cold blood cardioplegia was used. Sildenafil treatment was started in the early postoperative period by 0.5 mg/kg/day through the nasogastric tube. The dose was gradually increased up to 2 mg/kg/day and the treatment was maintained for one week. The results of the patients were evaluated retrospectively. Mean pulmonary arterial pressure in the preoperative period was 52.7±7.9 mmHg. Mean intubation times of the patients were 58.4±34.0 (20-100) hours, whereas intensive care unit stay and hospitalization periods were 2-7 (mean 4.8±2.0) and 6-12 (mean 10.11±2.8) days, respectively. During the study, neither mortality, nor important hypotension caused by sildenafil, was detected. Only a pulmonary hypertensive crisis attack was detected in 1 patient. One patient had consistent heart block and permanent pacemaker was implanted. Sildenafil is an effective choice of treatment for prevention of postoperative pulmonary hypertensive crisis in patients with congenital heart defects accompanied by pulmonary hypertension.

Key words: Sildenafil, pulmonary hypertension, congenital cardiac defect.

GİRİŞ

Pulmoner hipertansiyonun (PH) eşlik ettiği konjenital kardiyak defektlilerin (KKD) cerrahi tamirinden sonra mortalite ve morbiditeye etki eden en önemli faktörlerden biri pulmoner hipertansif krizdir (1,2). Bu hastalarda uyanma ve ekstübasyon için uzun süre pulmoner kan basıncını düşürücü ajanların kullanılması gerekebilir. Bir fosfodiesteraz-5 (FDE-5) enzimi inhibitörü olan sildenafil, pulmoner yatakta vazodilatasyona yol

açan ve PH veya pulmoner hipertansif kriz tedavisinde kullanılan bir ajandır (3,4). Bu çalışmada, KKD'lerinin tamirinden sonra gelişebilecek pulmoner hipertansif krizlerin önlenmesinde oral sildenafil kullanımının etkinliği araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Kliniğimizde, Kasım 2005 ile Mayıs 2006 tarihleri arasında, yaşları

Tablo 1. Hastaların demografik verileri ve preoperatif özellikleri

Hasta	Yaş (ay)	Ağırlık (kg)	Tanı	PAB (mmHg)	Qp/QS Oranı
1	12	6	VSD+PFO	50	3
2	6	6	AVSD (DS)	50	2,5
3	6	5	AVSD (DS)	40	2,52
4	9	5	AVSD (DS)	65	3,50
5	3	7	AVSD (DS)	50	1,60
6	5	4,5	Hemitrunkus	60	3,00
7	6	6	VSD	55	2,40
8	3	4	TAPVD	60	3,00
9	10	6	VSD	45	2,40

PAB: Pulmoner arter basıncı, **VSD:** Ventriküler septal defekt, **PFO:** Patent foramen ovale, **AVSD:** Atriyo-ventriküler septal defekt, **DS:** Down Sendromu, **TAPVD:** Total anormal pulmoner venöz dönüş.

3 ile 12 (ortalama 9.6±8.1) ay ve vücut ağırlıkları 4 ile 7 (ortalama 5.5±0.9) kg arasında değişen 9 hastaya KKD nedeniyle total düzeltme operasyonu uygulandı. Hastaların ortak özelliği preoperatif dönemde ekokardiyografi ve kardiyak kateterizasyon ile ciddi PH tespit edilmiş olması idi. Ortalama Qp/Qs oranı ise 2.6±0.5 idi. Hastaların demografik verileri ve preoperatif özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Cerrahi tüm hastalarda median sternotomi ile uygulandı. Asendan aortadan arteriyel ve bikaval venöz kanülasyon yapıldıktan sonra kardiyopulmoner baypasa geçildi. Tüm hastalarda kan kardiyoplejisi kullanıldı ve orta derece hipotermi uygulandı. Atriyal septal defektler glutaraldehit ile muamele edilmiş perikardla, ventriküler septal defektler dakron yama ile kapatıldı ve atriyoventriküler septal defekti bulunan hastalarda çift yama tekniği kullanıldı. Ameliyat sonrası erken dönemde 0.5 mg/kg/gün dozunda ve 4-6 saatte bir eşit dozlara bölünerek oral (nazogastrik tüp aracılığıyla) sildenafil tedavisi başlandı. Hastalara fentanyl (1-2 µg/kg/h) ve vecuronium (0.1 mg/kg/h) infüzyonu ile 24 saat boyunca sedasyon uygulandı. Pulmoner hipertansif kriz bulguları (hipoksi, asidoz, taşikardi, hipotansiyon) tespit edilen hastalarda sedasyona devam edildi. Sildenafil dozu kademeli olarak her 4-6 saatte bir artırılarak 2mg/kg/gün'e kadar çıkıldı, tedaviye bir hafta boyunca devam edildi, daha sonra doz benzer şekilde azaltılarak tekrar 0.5 mg/kg/gün'e kadar düşürüldükten sonra kesildi. Hastalara ait sonuçlar retrospektif olarak hastane kayıtlarından elde edilerek değerlendirildi.

BULGULAR

Hastalara ait sonuçlar Tablo 2'de belirtilmiştir. Ameliyat öncesinde ortalama pulmoner arter basıncı (PAB) 52.7±7.9 mmHg idi. Kardiyopulmoner baypastan çıkıldıktan sonra PAB için tekrar ölçüm yapıldı ve ortalama PAB değeri 40.55±5.8 olarak tespit edildi. Ortalama entübasyon süresi 58.4±34 saat, yoğun bakımda kalış süresi 4.8±2 gün

ve hastanede kalış süresi ise 10.11±2.8 gün idi (Tablo 2). Çalışmada sadece total anormal pulmoner venöz dönüş anomalisi bulunan hastada 1 kez pulmoner hipertansif kriz atağı görüldü. Bu hastada sedasyona ile birlikte medikal tedaviye devam edildi ve hasta ameliyat sonrası 5. günde sorunsuz şekilde ekstübe edildi. Takiplerde hastanın kliniği ve kan gazı değerleri normal düzeylerde seyretti ve ameliyat sonrası 12. günde şifa ile taburcu edildi. Kontrol ekokardiyografisinde PAB'nın 30 mmHg değerine düştüğü görüldü. Atrioventriküler kanal defekti bulunan bir hastada postoperatif dönemde kalıcı kalp bloğu gelişti ve bu hastaya kalıcı pacemaker yerleştirildi. Aynı hastada akut renal yetmezlik tablosu gelişti ve 2 gün süreyle periton diyalizi uygulandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların hiçbirinde sildenafil'e bağlı hipotansiyon gözlenmedi ve hiçbir hasta kaybedilmedi.

TARTIŞMA

Konjenital kardiyak defektlerde pulmoner kan akımının artması sonucu endotel hasarı meydana gelir. Bu defektlerin tamiri esnasında meydana gelen travma ve kardiyopulmoner baypas (KPB) uygulanması da endotel hasarına neden olur. Pulmoner damarlardaki endotel harabiyeti sonucunda vazodilatör etkili nitrik oksit (NO) salınımı azalır ve pulmoner vasküler rezistans (PVR) artar (5,6). Pulmoner hipertansif krizde PVR ani olarak artar ve bunun sonucunda PAB yükselir, sağ ventrikül pulmoner arteriyel yataktan yeterli miktarda kanı sol atriya gönderemez, sol ventrikül diyastol sonu hacmi azalır, sistemik kan basıncı düşer ve sistemik venöz kanın alveollere ulaşmadığı kısır bir döngü meydana gelir. Sonuç olarak hipotansiyon ve hipoksi ile seyreden malign bir klinik tablo meydana gelir (7). Erken dönem prognozda önemli rol oynayan bu durumun tedavisinde uzun süre sedasyon uygulanması, pozitif inotropik destek ve pulmoner kan basıncını düşürecek ajanların kullanılması gerekebilir. Bu çalışmada sadece total anormal pulmoner

Tablo 2. Hastaların postoperatif özellikleri

Hasta	AKS (dk)	KPB (dk)	PAB (mmHg)	ES (h)	YBS (gün)	HKS (gün)
1	54	73	40	100	7	12
2	87	140	45	44	5	11
3	102	170	35	26	3	7
4	123	160	45	92	7	14
5	136	180	40	44	5	10
6	45	90	40	90	6	12
7	55	83	40	20	2	7
8	82	135	45	90	7	12
9	75	100	35	20	2	6

AKS: Aort klemp süresi, **KPB:** Kardiyopulmoner baypas, **PAB:** Pulmoner arter basıncı, **ES:** Ekstübasyon süresi, **YBS:** Yoğun bakım süresi, **HKS:** Hastanede kalış süresi

venöz dönüş anomalisi bulunan hastada 1 kez pulmoner hipertansif kriz atağı görüldü. Bu hastada sedasyon ile birlikte medikal tedaviye devam edildi ve hasta postoperatif 5. gün sorunsuz şekilde ekstübe edildi.

Endojen NO vasküler endotel hücrelerinden salınır, hücre içinde guanilat siklaz üzerinden cGMP (siklik guanozin monofosfat) düzeyini artırarak düz kaslarda gevşemeye ve vazodilatasyona neden olur (8). Fosfodiesteraz-5 enzimi cGMP'yi hidrolize ederek inaktif hale dönüştürmektedir ve en fazla akciğer ve penil dokuda bulunmaktadır (9). Sildenafil ise selektif FDE-5 enzim inhibitörüdür. İlk olarak 1989 yılında tanımlanan bir molekül olan sildenafil erektil disfonksiyon tedavisinde etkili bir ajan olarak klinik kullanıma girmiş, kardiyovasküler etkilerinden yararlanılabileceği yönündeki çalışmalar ise 2000'li yılların başında gündeme gelmiştir (10). Pulmoner vasküler yapılarda FDE-5'in sildenafil tarafından inhibisyonu hücre içi cGMP miktarını artırarak vazodilatasyona neden olur ve PAB'da etkin bir düşme sağlar (11).

Sildenafil use in Pulmonary Hypertension (SUPER) çalışmasında kollajen doku hastalığı veya KKD'ne bağlı olarak gelişen 278 semptomatik PH olgusu incelenmiştir. Çalışma SUPER-1 ve SUPER-2 olmak üzere iki kola ayrılmış ve çift kör plasebo kontrollü SUPER-1 çalışmasında hastalara plasebo veya 20, 40 veya 80 mg olmak üzere günde üç kez sildenafil verilmiştir. Sildenafil verilen hastalarda efor kapasitesinde ve hemodinamik parametrelerde düzelmeye tespit edilmiştir. Sildenafil verilen hastalarda 12 hafta sonunda 6 dakika yürüme mesafesinde uygulanan doza göre sırasıyla 45, 46 ve 50 m artış tespit edilmiş ($p<0.001$), PAB değerleri düşmüş ve fonksiyonel sınıf açısından anlamlı düzelmeye sağlanmıştır. İlk çalışmayı tamamlayan 259 hasta SUPER-2 koluna alınmış, bu hastalara günde 3 kez 80 mg sildenafil verilmiş ve 12 ay sonra hastaların %94'ü hayatta kalmıştır. Çalışmanın 1 yıllık bölümünü tek başına sildenafil tedavisi ile tamamlayan 222 hastada tedavi öncesine göre 6 dakika yürüme mesafesinde 12 haftada elde edilen 51 m'lik artış korunmuştur (12).

Literatürde sildenafilin KKD cerrahisi sonrasında gelişebilecek pulmoner hipertansif ataklarını önlemede etkin olduğunu gösteren bazı çalışmalar mevcuttur. Nemoto ve ark., KKD için tamir uygulanan 34 hastada yoğun bakım ünitesinde 0.5 mg/kg dozunda sildenafil başlamışlar, dozu her 4-6 saatte bir 0.5 mg/kg artırarak 2 mg/kg'a kadar yükseltmişler ve 5-7 gün süreyle tedaviye devam etmişlerdir. Sildenafil tedavisine rağmen dirençli PH bulguları görülen 3 hastada tedaviye Bosentan eklenmiş, diğer hastalarda ise olumlu sonuçlar elde etmişlerdir (13). Palma ve ark. ise, KKD için cerrahi tedavi uygulanan 38 hastadan 15'ine hem preoperatif hemde postoperatif dönemde 1 hafta süreyle, 23 hastaya ise sadece postoperatif dönemde 1 hafta süreyle sildenafil tedavisi uygulamışlardır. Sonuçta preoperatif olarak sildenafil başlanan hastalarda PAB değerlerinde daha anlamlı düşüş sağladıklarını bildirmişlerdir (14). Bizim çalışmamızda da Nemoto ve ark. çalışmasına (13) benzer şekilde postoperatif dönemde 1 hafta süreyle sildenafil tedavisi uyguladık ve oldukça etkili sonuçlar elde ettik.

Konjenital kardiyak cerrahi sonrası PAB'nın düzenlenmesi için yaygın olarak kullanılan tedavi seçeneklerinden biri inhale NO uygulamasıdır. Nitrik oksit, pulmoner vasküler düz kas hücrelerine doğrudan etki eden selektif pulmoner vazodilatör bir ajandır ve sistemik hemodinamik parametrelerde herhangi bir değişikliğe neden olmadan PAB'nı düşürür. Inhale NO, düz kas hücrelerinde guanilat siklaz enzimini katalize eder ve hücre içi cGMP üretimini artırarak vazodilatör etkisini gösterir (15-17). Ancak NO tedavisinin maliyeti yüksektir, kullanımı özel bir sistem gerektir ve NO'nin kesilmesinden sonra rebound etkisi görülebilir. Inhale NO tedavisi ile dolaşıma katılan ekzojen NO, endotel hücrelerinde bulunan NO sentaz aktivitesini geçici olarak inhibe eder ve bu ekzojen

etkinin kesilmesi ise düz kas hücrelerinde cGMP'nin hızla azalmasına ve reaktif vazokonstriksiyona neden olur (18). Pulmoner hipertansif kriz inhale NO dozunun azaltılırken de oluşabilir ve bu durum rebound olarak ifade edilmektedir.

Sildenafil, son zamanlarda inhale NO kesilmesi sırasında oluşan rebound PH'un önlenmesinde de kullanılmaktadır. Inhale NO uygulaması ile oluşan pulmoner vasodilatasyon sildenafil ile daha da artmakta ve bu kombinasyon pulmoner hipertansif kriz gelişme riskini önemli ölçüde azaltmaktadır (19-21). Şaşmaz ve arkadaşları, inhale NO tedavisinin kesilmesine yardımcı olarak oral sildenafil kullandıkları bir çalışmada, ameliyat sırasında inhale NO tedavisi başlanan 21 hastadan 18'ine ameliyat sonrası birinci günde tedaviye sildenafil (1 mg/kg, günde 4 kez) eklemiştir. Çalışmada 4 hasta ciddi rebound pulmoner hipertansif krize sekonder düşük kalp debisi nedeniyle kaybedilirken, 14 hastada (%77.8) oral sildenafil tedavisi ile inhale NO kullanımının sonlandırılmasına bağlı rebound pulmoner hipertansif krizi önlediği görülmüştür (22).

Sildenafilin yarılanma ömrü 4 saattir ve günlük doz 4-6 seferde verilmelidir. Baş ağrısı, dispeptik şikayetler, yüzde kızarıklık, dispne, miyalji, ateş, uykusuzluk ve epistaksis gibi yan etkiler görülebilir (12). Trachte ve arkadaşları PH'u olan 8 hastada yaptıkları bir çalışmada, oral sildenafilin herhangi bir yan etki oluşturmadan güvenle kullanılabileceğini bildirmişlerdir (23). Sildenafilin, şiddetli hipotansiyon riski nedeniyle nitroglicerinin ile birlikte kullanımı kontrendikedir ve alfa adrenerejik bloker, amlodipin gibi diğer vazodilatör ajanlarla birlikte kullanılacaksa dikkatli olunmalıdır (24). Oral sildenafilin çocuklarda kullanımı sırasında dozun azaltılarak kesilmesi önerilmektedir (19-20). Benzer şekilde bizim çalışmamızda sildenafil 0.5 mg/kg/gün dozunda başlandı, doz kademeli olarak artırıldı ve 2 mg/kg/gün'e kadar yükseltildi. Tedaviye 1 hafta süreyle devam edildi ve doz benzer şekilde azaltılarak 0.5 mg/kg/gün'e kadar düşürüldükten sonra kesildi.

Sonuç olarak; sildenafil, PH'u bulunan KKD'li hastalarda postoperatif pulmoner hipertansif krizlerin önlenmesinde etkin bir tedavi seçeneğidir. Çalışmamızda, yoğun bakımda direkt olarak PAB ölçümü yapılmamış olsa da, sildenafil tedavisiyle hastaların takibinin sorunsuz seyretmesi ve bazı hastalarda uzun süreli entübasyona rağmen ekstübasyonun sorunsuz yapılabilmesi pulmoner arter basıncının düştüğünü destekleyen bulgulardır. Kantitatif olarak pulmoner arter basıncının sürekli monitörize edileceği ve daha fazla sayıda hastayı içeren prospektif çalışmalarla daha iyi sonuçlar elde edileceği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Rose M, Strange G, King I, et al. Congenital heart disease associated pulmonary arterial hypertension: preliminary results from a novel registry. *Intern Med J* 2012; 42(8):874-9.
2. Knoderer CA, Ebenroth ES, Brown JW. Chronic outpatient sildenafil therapy for pulmonary hypertension in a child after cardiac surgery. *Pediatr Cardiol* 2005; 26(6):859-61.
3. 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(2):580-6.
4. Reffelmann T, Klöner RA. Therapeutic potential of phosphodiesterase 5 inhibition for cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 108(2):239-44.
5. Suesawalak 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(1):13-31.
6. Schulze-Neick I, Penny DJ, Rigby ML, et al. L-arginine and substance P reverse the pulmonary endothelial dysfunction caused by congenital heart surgery. *Circulation* 1999; 100(7):749-55.
7. Tulloh RMR. Congenital heart disease in relation to pulmonary hypertension in paediatric practice. *Paediatr Respir Rev* 2006; 6:174-80.

8. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329(27):2002-12.
9. Corbin JD, Beasley A, Blount MA, Francis SH. High lung PDE5: a strong basis for treating pulmonary hypertension with PDE5 inhibitors. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 334(3):930-8.
10. Raja SG, Nayak SH. Sildenafil: emerging cardiovascular indications. *Ann Thorac Surg* 2004; 78(4):1496-506.
11. 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(8):1098-102.
12. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353(20):2148-57.
13. Nemoto S, Sasaki T, Ozawa H, et al. Oral sildenafil for persistent pulmonary hypertension early after congenital cardiac surgery in children. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 38(1):71-7.
14. Palma G, Giordano R, Russolillo V, et al. Sildenafil therapy for pulmonary hypertension before and after pediatric congenital heart surgery. *Tex Heart Inst J* 2011; 38(3):238-42.
15. 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(3):487-94.
16. 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(6):1765-71.
17. Bloch KD, Ichinose F, Roberts JD Jr, Zapol WM. Inhaled NO as a therapeutic agent. *Cardiovasc Res* 2007; 75(2):339-48.
18. Buga GM, Griscavage JM, Rogers NE, Ignarro LJ. Negative feedback regulation of endothelial cell function by nitric oxide. *Circ Res* 1993; 73(5):808-12.
19. Atz AM, Wessel DL. Sildenafil ameliorates effects of inhaled nitric oxide withdrawal. *Anesthesiology* 1999; 91(1):307-10.
20. 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(9):1042-7.
21. 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(5):329-34.
22. Şaşmazel A, Adademir T, Baysal A, ve ark. Doğuştan kalp cerrahisi sonrası inhale nitrik oksit tedavisinin kesilmesine yardımcı oral sildenafil kullanımı: Klinik deneyimlerimiz. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2011; 19(4):518-523.
23. Trachte AL, Lobato EB, Urdaneta F, et al. Oral sildenafil reduces pulmonary hypertension after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2005 ;79(1):194-7.
24. Anderson JR, Nawarskas JJ. Pharmacotherapeutic management of pulmonary arterial hypertension. *Cardiol Rev* 2010; 18(3):148-62.