

Neonatal pulmoner hipertansiyon tedavisinde inhale iloprost kullanımı

Ercan Sivaslı¹, Murat Yurdakök², Tevfik Karagöz¹, Ayşe Korkmaz³

Şule Yiğit², Gülsevin Tekinalp²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Uzmanı, ²Pediyatri Profesörü, ³Pediyatri Yardımcı Doçenti

SUMMARY: Sivaslı E, Yurdakök M, Karagöz T, Korkmaz A, Yiğit S, Tekinalp G. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Inhaled iloprost to treat neonatal pulmonary hypertension. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48: 142-146.

Persistent pulmonary hypertension (PPH), which has high morbidity and mortality due to the difficulty in treatment, is an important disease of the newborn period. A wide range of vasodilator drugs have been used in the treatment as the primary event is pulmonary vasoconstriction in the pathogenesis. When iloprost is administered via aerosolization to patients with pulmonary hypertension, it induces selective vasodilatation on pulmonary vessels. Records of nine newborn infants diagnosed as PPH and treated with inhaled iloprost treatment were retrospectively evaluated. Mean duration of inhaled iloprost treatment was 4.7 ± 4.1 days (1-15 days). No patient receiving inhaled iloprost had a decrease in systemic blood pressure or oxygen saturation. No respiratory difficulty was observed during administration. As inhaled nitric oxide cannot be applied in our country, the use of iloprost may be preferred instead in the effective treatment of PPH in the newborn period owing to its low systemic side effects, high tolerability and reliability.

Key words: newborn, pulmonary hypertension, inhaled iloprost.

ÖZET: Morbidite ve mortalitesi çok yüksek olan persistan pulmoner hipertansiyon (PPH), yenidoğan bebeklerin tedavisi çok güç olan önemli bir hastalıdır. Burada esas olay pulmoner vazokonstriksiyon olduğu için tedavide birçok vazodilatör ilaç kullanılmıştır. Pulmoner hipertansiyonlu hastalarda kısa süreli aerolizasyon şeklinde iloprost verildiği zaman pulmoner damarlarda seçici vazodilatasyon yapar. Bu çalışmada PPH tanısı konmuş ve inhale iloprost tedavisi verilmiş dokuz bebeğin bulguları retrospektif olarak incelendi. Hastaların inhale yol ile iloprost kullanma süreleri ortalama 4.7 ± 4.1 gündü (1-15 gün). Hastaların hiç birisinde sistemik arteriyel kan basınçlarında, oksijen saturasyonlarında düşme olmadı, uygulama sırasında solunum sıkıntısı gözlenmedi. Ülkemizde inhale nitrik oksit kullanımının da yapılamadığını göz önünde tutarsak, yenidoğan PPH hastalarında inhale yol ile iloprostun kullanımı güvenilir ve etkili bir şekilde uygulanabileceği, güvenilirlik ve tolerabilitesi yüksek, sistemik yan etkilerinin çok az olması nedeniyle yenidoğan PPH tedavisinde tercih edilmesi gereken bir seçenek olduğu düşünüldü.

Anahtar kelimeler: yenidoğan, pulmoner hipertansiyon, inhale iloprost.

İlk kez 1966 yılında tanımlanmış olan yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu (PPH) yüksek pulmoner vasküler direnç nedeniyle pulmoner kan akımının sistemik dolaşıma geçmesine bağlı sistemik arteriyel hipoksi ile karakterize bir sendromdur. En iyi merkezlerde bile halen morbidite ve

mortalitesi çok yüksek olan PPH, yenidoğan bebeklerin önemli bir hastalıdır ve tedavisi çok güç olmaktadır. Burada esas olay pulmoner vazokonstriksiyon olduğu için birçok vazodilatör ilaç PPH tedavisinde kullanılmıştır¹⁻³. Bu vazodilatör tedaviler arasında nitrik oksit (NO), prostanoidler, magnezyum sülfat (MgSO₄),

tolazolin, adenozin, fosfodiesteraz inhibitörleri, endotelin reseptör antagonistleri, L-arjinin ve adenozin sayılabilir⁴. Bunlardan inhale protasiklin ve NO etkinlik açısından sık kullanılmıştır. Ancak ülkemizde inhale NO'nun lisansı bulunmadığından kullanım olanağı yoktur.

İloprost uzun süreli vasodilatasyon yapan bir protasiklin analogudur ve pulmoner hipertansiyonlu hastalarda kısa süreli aerolizasyon şeklinde verildiği zaman seçici pulmoner vazodilatör etki oluşturur⁵. Erişkin ve büyük çocuklarda inhale iloprost kullanımı PPH vakalarında esas tedavi olarak önerilmektedir⁴, Ancak yenidoğan döneminde kullanımına ilişkin az sayıda çalışma bulunmaktadır^{4,6}. Bu yazıda amacımız yenidoğan döneminde PPH tedavisinde inhale iloprost kullanılmış vakalarımızı gözden geçirmek ve bu konu ile ilgili deneyimlerimizi aktarmaktır.

Materyal ve Metot

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Yenidoğan Bakım Ünitelerinde Ocak 2002-Mayıs 2003 tarihleri arasında izlenen, ekokardiyografik olarak PPH tanısı konmuş ve inhale iloprost tedavisi verilmiş dokuz bebeğin bulguları retrospektif olarak incelendi (Tablo I). Hastaların demografik özellikleri Tablo I'de görülmektedir.

Pulmoner hipertansiyon tanısı klinik olarak şüphe edilen vakalarda ekokardiyografik olarak ölçülen pulmoner arter basınçlarının sistemik arteriyel basınca eşit veya daha yüksek olması, duktus arteriyozus veya patent foramen ovaleden sağdan sola veya iki yönlü şant olması ve buna neden olan altta yatan konjenital bir kalp hastalığının olmamasının gösterilmesi ile kondu³.

Hastaların ikisine intravenöz MgSO₄, dördüne inhale iloprost, üçüne ise her ikisi birden başlandı. %8'lik Magnezyum sülfat 200 mg/kg dozunda 20-30 dakikada intravenöz olarak verildikten sonra 20-50 mg/kg/saat hızında intravenöz infüzyon olarak uygulandı⁷. İloprost (İlomedin®, Schering AG, Berlin, Germany) altı saatte bir 250 ng/kg/doz 2 ml izotonik sodyum klorür solüsyonu içinde 10 dakikada solunum devresine nebulizasyon haznesi eklenerek inhale şekilde verildi⁷. Bu ilaç uygulamaları sırasında hastaların klinik durumları, arteriyel kan basınçları, pulse oksimetri ile parsiyel oksijen satürasyonları yakından izlendi.

Hastaların tamamına pulmoner vazodilatör tedaviye ek olarak ventilatör tedavisi uygulandı, Yedi hastaya surfaktan tedavisi ve tüm hastalara antibiyotik, alkali tedavi ve elektrolit tedavilerinden oluşan destekleyici tedavi verildi.

Bulgular

Beşi erkek (%55.6), dördü kız (%44.4), gebelik yaşları ortalama 32.2 ± 4.3 hafta (26.3-40.5 hafta), doğum ağırlıkları 1787 ± 826 gr (570-3060 gr) olan hastaların ikisinde (%22.2) diyafram hernisine, yedisinde (77.8) RDS'ye ikincil PPH gelişmişti.

İki (%22.2) hastaya ilk ilaç olarak MgSO₄ başlandı. Bu hastalardan ilkinde RDS'ye ikincil gelişen PPH nedeniyle MgSO₄ tedavisi başlandı. MgSO₄ tedavisi sırasında sistemik hipotansiyon gelişmesi üzerine MgSO₄ kesilerek yerine iloprost başlandı. Yedi günlük iloprost tedavisi sonunda hastanın PPH'si düzeldi. İkinci hastaya da RDS'ye ikincil gelişen PPH nedeniyle MgSO₄ tedavisi başlandı. Tedavinin altıncı günü PPH'si düzelmediği için ikinci ilaç olarak iloprost eklendi. Fakat hasta iloprost tedavisinin beşinci günü sepsis ve diseminan intravasküler koagülasyon nedeniyle kaybedildi.

Tablo I. İnhaled iloprost kullanan hastaların özellikleri

Hasta no.	PPH etiyojisi	Gebelik yaşı (hafta)	Doğum ağırlığı (gr)	İlk başlanan ilaç	İkinci başlanan ilaç	Sonuç
1	RDS	30.0	1570	MgSO ₄ ^a	İloprost	İloprostun yedinci günü PPH düzeldi
2	RDS	28.0	860	MgSO ₄ ^b	İloprost	İloprostun beşinci günü hasta kaybedildi
3	RDS	33.6	2120	MgSO ₄ ve İloprost		Tedavinin 24. saatinde hasta kaybedildi
4	RDS	34.0	2350	MgSO ₄ ve İloprost		4 günlük tedavi sonrası PPH düzeldi
5	RDS	28.0	800	MgSO ₄ ve İloprost		İlaçların ikinci günü hasta kaybedildi
6	RDS	33.0	2230	İloprost		2 günlük tedavi sonrası PPH düzeldi
7	RDS	26.3	570	İloprost		2 günlük tedavi sonrası PPH düzeldi
8	Diyafram hernisi	36.0	3060	İloprost		15 günlük tedavi sonrası PPH düzeldi
9	Diyafram hernisi	40.5	2520	İloprost		Ameliyat sonrası 10. gün kaybedildi

^a Üçüncü gün sistemik hipotansiyon geliştiği için intravenöz MgSO₄ kesilip inhale iloprost başlandı.

^b İntravenöz MgSO₄ tedavisinin altıncı günü PPH düzelmeyince iloprost eklendi.

Üç (%33.3) hastaya MgSO₄ ve iloprost tedavisi beraber başlandı. Bu hastalarda ilkinde yine RDS'ye ikincil gelişen PPH nedeniyle tedavi başlandı. Fakat yaşamın ilk 24 saati içerisinde pulmoner kanama nedeniyle olarak kaybedildi. İkinci hastaya da RDS'ye ikincil gelişen PPH nedeniyle MgSO₄ ve iloprost tedavisi başlandı. Tedavinin ikinci günü pulmoner interstisiyel amfizem nedeni ile kaybedildi. Üçüncü hastaya da RDS'ye ikincil gelişen PPH nedeniyle MgSO₄ ve iloprost tedavisi başlandı ve tedavinin dördüncü günü PPH'si düzeldi.

Sadece iloprost başlanan dört (%44.4) hastadan ikisi konjenital diyafram hernisine ikincil gelişen PPH olan hastalardı. Bunlardan birincisi onuncu gününde ameliyat sonrası kaybedildi. Postmortem incelemelerinde ağır pulmoner hipoplazisi olduğu görüldü. Diyafram hernisi olan diğer hastaya üçüncü gün düzeltici ameliyat uygulandı, ameliyat sonrası inhale iloprost tedaviye devam edildi, postoperatif 12. gün pulmoner basıncı normal düzeylere indi ve tedavi sonlandırıldı. Diğer iki hastada RDS'ye ikincil gelişmiş PPH vardı. Bu hastalarda 48 saatlik iloprost tedavisi sonrası PPH'ları tamamen düzeldi (Tablo I).

Hastaların inhale yol ile iloprost kullanma süreleri ortalama 4.7 ± 4.1 gündü (1-15 gün). Bu tedavi sonunda yaşayan ve pulmoner basınçları normal değerlere düşen beş hastanın hiç birisinde sistemik arteriyel kan basınçlarında düşme olmadı. İlaç uygulaması sırasında hastalarda pulse oksimetri ile ölçülen oksijen saturasyonlarında düşme olmadı, ilaç inhalasyonuna bağlı solunum sıkıntısını gösteren her hangi klinik bir bulguya da rastlanmadı.

Tartışma

Yenidoğanın PPH'si zamanında doğmuş veya prematüre bebeklerde, doğumdan sonra pulmoner vasküler direncin fizyolojik biçimde düşmemesine bağlı hipoksemi ile karakterize, mortalite ve morbiditesi çok yüksek bir sendromdur⁸⁻¹⁰. Pulmoner hipertansiyon tedavisinde mekanik ventilasyon, hastanın genel stabilizasyonuna yönelik tedaviler ve pulmoner vazodilatatörler kullanılmaktadır. Pulmoner hipertansiyon patolojisinde en önemli rolü vazokonstriksiyon oynar, bu nedenle PPH tedavisinde günümüze kadar çok çeşitli pulmoner vazodilatör etkili ilaç denenmiştir¹¹.

Bir sempatik alfa reseptör blokeri olan tolazolin etkili bir pulmoner vazodilatördür. Fakat

sistemik hipotansiyon, oligüri, gastrointestinal kanama, duodenal perforasyon, konvülsiyon ve trombositopeni gibi ciddi yan etkilerinin olması nedeniyle yenidoğan PPH vakalarında kullanılmamaktadır^{2,3}.

Magnezyum sülfat intravenöz infüzyon şeklinde PPH tedavisinde etkili biçimde kullanılmıştır. Yüksek dozlarda sistemik hipotansiyon, deri döküntüsü, solunum depresyonu, hiporefleksi ve barsak dismotilitesi gibi sistemik yan etkileri sık görülmektedir. Plazma magnezyum düzeyi 5 mmol/L düzeyini aşmadıkça bu yan etkiler görülmemektedir¹¹.

Fosfodiesteraz inhibitörleri PPH tedavisinde kullanılmış ve umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Persistan pulmoner hipertansiyon tedavisinde tek ilaç olarak değil inhale NO tedavisinin yanında sinerjik etki oluşturması için kullanılmıştır. Ancak retina üzerine geri dönüşümsüz toksik etkileri nedeniyle kullanımı sınırlı kalmıştır¹².

Endotelin-1 güçlü bir vazokonstriktördür ve PPH vakalarında plazma ve akciğer dokusunda yüksek düzeylerde olduğu gösterilmiştir. Bir endotelin reseptör antagonisti olan bosentan PPH olan çocuklarda oral yolla kullanılmış, bu hastaların hayat kaliteleri ve egzersis kapasitelerini belirgin şekilde artırdığı gözlemlenmiştir. Ancak bu konuda yapılmış geniş kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır⁴.

Bir pürin nükleotidi olan adenosin de PPH vakalarında kullanılmış ve kullanılan vakalarda belirgin düzelmeye neden olduğu gösterilmiştir. Adenosinin vazodilatatör etkisi vasküler endotelial NO aracılığı ile olmaktadır. İlk veriler umut verici görünmektedir³.

L-arjinin bir nitrik asit sentetaz (NOS) substratıdır. Konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda ameliyat sonrası oral arjinin verilmiş ve pulmoner arter basıncında ve pulmoner rezistanda belirgin düşme olduğu gözlemlenmiştir¹³. Ancak oral verilen arjinin karaciğerdeki arjininaz enzimi tarafında hızlı şekilde yıkılır ve etkinliği azalır. İnfüzyon şeklinde uygulanan arjinin PPH'si olan zamanında doğmuş ve prematüre bebeklerde pulmoner basıncı belirgin şekilde düşürmektedir⁴.

Hastalığın tedavisinde en önemli aşama nitrik oksit (NO) keşfi ve kullanılması ile ortaya çıkmıştır¹. Nitrik oksit vasküler endotelial hücrelerden sentez edilebilen fizyolojik bir

vazodilatördür. Vasküler düz kaslarda siklik guanil monofosfat (cGMP) düzeyini artırarak vazodilatasyona neden olur. İnhaled yol ile uygulanan NO sistemik arteriyel basıncı etkilemeden selektif pulmoner vazodilatasyona neden olur. Ancak inhaled NO'nun kullanımı sırasında methemoglobin düzeylerinde artma, alveolar makrofaj işlevlerinde bozulma, kanama zamanında uzama gibi yan etkiler bildirilmiş, ayrıca NO inhalasyonunun kesilmesinden sonra "rebound" pulmoner hipertansiyon geliştiği gözlenmiştir. Halen uzun süreli inhaled NO kullanımının yan etkileri tam olarak bilinmemektedir^{2,14,15}.

Prostasiklin (PGI₂), endojen olarak üretilen ve esas olarak vasküler sistemin endotel hücrelerinde araşidonik asitten prostasiklin sentetaz aracılığı ile sentezlenen bir maddedir. PGI₂ vasküler düz kas hücrelerinde adenil siklaz enzimini aktive ederek hücre içi cAMP artışına, bu da vazodilatasyona neden olur. PGI₂ aynı zamanda mikrovasküler kan akışının düzenlenmesinde, trombosit agregasyonunun inhibe edilmesinde önemli rol oynar. Mikrovasküler sistemde vazokonstriktif etkisi olan tromboksan A₂ ve PGI₂ arasında bir denge vardır¹².

İloprost oldukça benzer farmakokinetik özellikleriyle birlikte stabil bir PGI₂ analogudur^{4,16,17}. Sistemik uygulandığı zaman karaciğerde metabolizmaya uğrar. İnhaled yol ile uygulandığında ise akciğerlerde metabolize edilir; dinoriloprost ve tetranoriloprost adı verilen metabolitleri oluşur. Bu metabolizma işlevi alveolar yüzey ile intravasküler boşluk arasındaki bölgedeki epitelyal, düz kas ve makrofaj hücreleri tarafından beta-oksidasyon ile yapılır. Metabolitler dolaşıma geçer ve böbrek yoluyla atılır. Yarılanma ömrü yaklaşık 20 dakikadır¹⁴. Sistemik kullanılan prostasiklinlerin ciddi yan etkileri vardır. İntravenöz kullanımı sırasında pulmoner selektivitelerinin olmaması sistemik yan etkilere neden olmakta, baş, çene ve bacak ağrısına, giderek artırılan dozlarda tolerans gelişmesine, intravenöz kateterlere bağlı tekrarlayan enfeksiyonların gelişmesine, eğer infüzyon ani kesilirse "rebound" pulmoner hipertansiyona yol açtığı gösterilmiştir. İntravenöz PGI₂ çocuklarda ve adolesanlarda kullanılmış, fakat yenidoğanlarda sistemik hipotansiyon yapıcı etkilerinden dolayı sınırlı kalmıştır^{5,6}. PGI₂ inhaled yol ile kullanıldığında pulmoner hipertansiyonu düşürür ve oksijenizasyonu düzeltir⁶. Bizim hastalarımızda

iloprost inhalasyonu sırasında sistemik arteriyel kan basınçlarında düşme tespit etmedik. Hastaların tedavi sırasında almış oldukları pozitif inotropik desteğin dozunda bir artış yapmadık. Bu yönüyle inhaled iloprost kullanımı sırasında intravenöz kullanımına bağlı görülen yan etkiler görülmemektedir.

İnhale NO ile iloprost karşılaştırıldığında PPH'da etkinliklerinin eşit olduğu gösterilmiştir¹³. Aynı zamanda inhaled NO'nun uygulanması sırasında oluşabilecek toksik etkileri nedeniyle (methemoglobinemi ve NO₂ düzey izlemi) inhaled iloprostun kullanımının daha avantajlı olabileceği gösterilmiştir¹³. Ancak yenidoğan döneminde inhaled NO tedavisine dirençli PPH vakalarında oksijenizasyonu hızlı bir şekilde düzelttiği gösterilmiştir⁶. Bizim vakalarımızda da altta yatan primer hastalıklarının komplikasyonlarına bağlı kaybedilen hastaların dışındaki hastalarımız inhaled iloprost tedavisinden fayda gördüler. Tamamının pulmoner basınçları normal sınırlara düştü. Ek başka vazodilatör tedavi gereksinimleri olmadı. İloprost inhalasyon sırasında hastalarımızda solunum sıkıntısı düşündürecek ve ilaç uygulamasını sonlandırma ihtiyacı duyuracak herhangi bir klinik bulgu veya oksijen saturasyonunda azalma tespit etmedik. Bu da inhaled iloprostun tolerabilitesinin yenidoğan döneminde oldukça iyi olduğunu göstermektedir.

Persistan pulmoner hipertansiyon tedavisinde inhaled iloprost kullanımının etkinliği ve güvenilirliği erişkin, pubertal ve çocukluk dönemi hastalarında gösterilmiştir^{5,14,17,18}. Yenidoğan bebeklerde PPH tedavisinde inhaled iloprost kullanımının etkin ve güvenilir olduğu ile ilgili literatürde yeteri kadar çalışma bulunmamaktadır. Bizim deneyimlerimiz ülkemizde inhaled NO kullanımının da yapılamadığını göz önünde tutarsak, yenidoğan PPH hastalarında inhaled yol ile iloprostun güvenilir ve etkili bir şekilde uygulanabileceğini göstermektedir. İntravenöz infüzyon şeklinde kullanımına göre güvenilirliği ve tolerabilitesinin daha yüksek olması, sistemik yan etkilerinin çok az olması nedeniyle yenidoğan döneminde görülen PPH tedavisinde inhaled iloprost kullanımı tercih edilmesi gereken bir seçenek olduğunu düşünüyoruz. Ancak bu konuda daha geniş hasta grupları ile randomize klinik çalışmaların yapılmasının yenidoğan PPH vakalarında çok yararlı olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Yiğit Ş. Persistan pulmoner hipertansiyon. Yurdakök M, Erdem G. Neonatoloji. Ankara: Nestle Türkiye Gıda San. A.Ş., 2004: 447-451.
2. Yurdakök M. Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu. Özalp İ, Yudakök M, Coşkun T. Pediatriye Gelişmeler. Ankara: Güneş Yayınevi, 1999: 200-232.
3. Nair PM, Bataclan MF. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. Saudi Med J 2004; 25: 693-699.
4. Aschner JL. New therapies for pulmonary hypertension in neonates and children Pediatr Pulmonol Suppl 2004; 26: 132-135.
5. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. N Engl J Med 2002; 347: 322-329.
6. Kelly LK, Porta NF, Goodman DM, Carroll CL, Steinborn RH. Inhaled prostacyclin for term infants with persistent pulmonary hypertension refractory to inhaled nitric oxide. J Pediatr 2002; 141: 830-832.
7. Oran O, Erdem G, Tekinalp G, Yurdakök M, Yiğit Ş. Yenidoğan Bakımında Hacettepe Uygulamaları. Ankara: Güneş Yayınevi, 2001: 38-45.
8. Krauss AN. New methods advance treatment for respiratory distress syndrome. Pediatr Ann 2003; 32: 585-591.
9. Aikio O, Saarela T, Pokela ML, Hallman M. Nitric oxide treatment and acute pulmonary inflammatory response in very premature infants with intractable respiratory failure shortly after birth. Acta Paediatr 2003; 92: 65-69.
10. Macrae DJ, Mercier JC, Moller J, et al. Inhaled nitric oxide therapy in neonates and children: reaching a European consensus. Intensive Care Med 2004; 30: 372-380.
11. Yurdakök M, Erdem G, Tekinalp G, Özkutlu S. Neonatal persistan pulmoner hipertansiyonun tedavisi: 32 vakanın değerlendirilmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1994; 37: 385-399.
12. Goldsmith DR, Wagstaff A. Inhaled iloprost in primary pulmonary hypertension. Drugs 2004; 64: 763-773.
13. Rimensberger PC, Spahr-Schopfer I, Berner M, et al. Inhaled nitric oxide versus aerosolized iloprost in secondary pulmonary hypertension in children with congenital heart disease: vasodilator capacity and cellular mechanism. Circulation 2001; 103: 544-548.
14. Travadi JN, Patole SK. Phosphodiesterase inhibitors for persistent pulmonary hypertension of the newborn. Pediatr Pulmonol 2003; 36: 529-535.
15. 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: 749-755.
16. Fargell B. İloprost-stabil bir prostasiklin analogu iloprost ile terapötik uygulamalar sempozyumu. 18-19 Şubat 2000, Berlin. Lancaster: Parthenon Medical Communications, 2000.
17. Begetti M, Berner M, Rimensberger PC. Long term inhalation of iloprost in a child with primary pulmonary hypertension: an alternative to continuous infusion. Heart 2001; 86: e10.
18. Halliöglu O, Dilber E, Celiker A. Comparison of acute hemodynamic effects of aerosolized and intravenous iloprost in secondary pulmonary hypertension in children with congenital heart disease. Am J Cardiol 2003; 92: 1007-1009.