



Kritik Çocuk Hastalarda Vazoaktif İlaç Kullanımının Hemodinami Üzerine Etkileri

Effects of Vasoactive Drug Use on Hemodynamics in Critical Disease Pediatric Patients

© Melike Ersoy, © Metin Karaböcüoğlu

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Giriş: Kritik çocuk hastaların yetişkin hastalardan farklı hemodinamik ve metabolik özelliklere sahip olmaları, vazoaktif ilaç seçiminde kilit rol oynamaktadır. Bu çalışmayla çocuk hastaların bozulan hemodinamisinin etkin şekilde düzeltilmesi, erken tanı, zaman duyarlı, hedefe yönelik tedavinin sağlanabilmesi ve yan etkilerin azaltılması için vazoaktif ilaç ve ilaç gruplarının hemodinami üzerine etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Yöntemler: Çocuk yoğun bakım ünitesinde tedavi gören, bir veya daha fazla vazoaktif ajan başlanan 1 ay -18 yaş arası 103 hastanın hastalık ciddiyetleri, yaşamsal bulguları, böbrek fonksiyonları ve laboratuvar verileri ile aldığı vazoaktif ajanlar ileriye dönük olarak değerlendirildi.

Bulgular: Dobutamin grubunun çocuk mortalite risk skoru (PRISM) 24 saat ortalamaları adrenalin-dobutamin grubundan istatistiksel anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0.048$), diğer gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$). Dopamin, dobutamin, dopamin-dobutamin ve dopamin-adrenalin gruplarının kalp tepe atımı (KTA) takip ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlemlendi ($p=0,0001$, $p=0,0001$ $p=0,007$, $p=0,011$). Dopamin-dobutamin, dopamin-adrenalin ve dopamin-dobutamin-adrenalin gruplarının sistolik arter basıncı (SAB) takip ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0,003$, $p=0,00$, $p=0,005$). Adrenalin grubunun S_0 laktat değerleri, dopamin ve adrenalin-dobutamin, dopamin-dobutamin-adrenalin grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,048$, $p=0,036$). Dopamin-adrenalin ile adrenalin-dobutamin grupları ve dobutamin ile adrenalin grupları S_4 laktat değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,045$, $p=0,047$). Dopamin, dobutamin, dopamin-dobutamin, dopamin-adrenalin, adrenalin-dobutamin, dopamin-dobutamin-adrenalin, dopamin-dobutamin-adrenalin-noradrenalin, adrenalin gruplarının $ScVO_2$ takip ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Dobutamin grubunun idrar miktarı S_0 , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0,002$). S_0 idrar miktarları ortalaması, S_{24} , S_{48} ortalamalarından istatistiksel anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,01$, $p=0,03$). Diğer zamanlar

Abstract

Introduction: The fact that critically ill pediatric patients have hemodynamic and metabolic characteristics different from that in adults plays a key role in the selection of vasoactive agent. The aim of this study was to compare the effects of vasoactive agent and agent groups on hemodynamics in order to effectively regulate impaired hemodynamics in critically ill pediatric patients, to provide early diagnosis, time-sensitive and targeted treatment and reduce side effects.

Methods: Disease severity, vital signs, renal function, and laboratory data of 103 patients aged 1 to 18 years, who were treated in the pediatric intensive care unit and administered one or more vasoactive agents, were evaluated.

Results: The average Pediatric Risk of Mortality (PRISM III-24) score in the dobutamine group was significantly higher than in the adrenalin-dobutamine group ($p=0.048$), and no statistically significant difference was observed between the other groups ($p>0.05$). There was a statistically significant difference in the mean cardiac apex beat between dopamine, dobutamine, dopamine-dobutamine and dopamine-adrenaline groups ($p=0.0001$, $p=0.0001$ $p=0.007$ and $p=0.011$, respectively). A statistically significant difference was observed in systolic blood pressure (SAB) between dopamine-dobutamine, dopamine-adrenaline and dopamine-dobutamine-adrenaline groups ($p=0.003$, $p=0.00$ and $p=0.005$, respectively). The S_0 lactate levels in the adrenaline group were found to be statistically significantly higher than those in dopamine and adrenaline-dobutamine and dopamine-dobutamine-adrenaline groups ($p=0.048$, $p=0.036$ and $p=0.045$). There was a significant difference in S_4 lactate values between dopamine-adrenaline and adrenaline-dobutamine groups and between dobutamine and adrenaline groups ($p=0.045$ and $p=0.047$, respectively). There was no statistically significant difference in the average central venous oxygen saturation ($ScVO_2$) between dopamine, dobutamine, dopamine-dobutamine, dopamine-adrenaline, adrenaline-dobutamine, dopamine-dobutamine-adrenaline, dopamine-dobutamine-adrenaline-noradrenaline and adrenaline groups ($p>0.05$). A statistically significant difference was observed between the mean amounts of urine S_0 , S_{24} and S_{48} in the dobutamine group ($p=0.002$).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Metin Karaböcüoğlu, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 414 20 00 (31439) **E-posta:** zeynepcey@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-2316-0790

Geliş Tarihi/Received: 14.09.2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 04.01.2019

©Telif Hakkı 2019 Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneği
Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Öz

ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Sonuç: Çalışma grupları arasında KTA, SAB, ScVO₂, idrar miktarı üzerinde anlamlı fark oluşmazken adrenalin grubunda, kan laktat düzeyi diğer vazoaktif ajan ve ajan gruplarından istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu yükseklik ilk 4 saatle sınırlı kalmış, adrenalinin dopamin ve/veya dobutamin ile beraber kullanılmasının hiperlaktatemi oluşumunu, tek başına adrenalin kullanımına göre istatistiksel anlamlı azalttığı görülmüştür. Dobutaminin tek başına kullanılması idrar miktarını saatler içinde istatistiksel anlamlı artırmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kritik çocuk hasta, vazoaktif ilaç, çocuk yoğun bakım

Abstract

The average S_0 urine volume in the dobutamine group was found to be statistically significantly lower than the average $S_{24'}$, S_{48} urine volume ($p=0.01$ and $p=0.03$, respectively). No statistically significant difference was observed between the other times and groups ($p>0.05$).

Conclusion: Blood lactate levels were significantly higher in the adrenaline group than in the other groups, while no significant difference was found in cardiac apex beat, SAB, ScVO₂ and amount of urine between the groups. This elevation was limited to the first 4 hours, and the use of adrenaline together with dopamine and/or dobutamine significantly reduced the incidence of hyperlactatemia compared to the use of adrenaline alone. The use of dobutamine alone significantly increased the amount of urine within hours.

Keywords: Critically ill pediatric patient, vasoactive agent, pediatric intensive care

Giriş

Septik şok başta olmak üzere kritik erişkin ve çocuk hastaların adaptif yanıtları farklıdır. Erişkin hastalarda en sık görülen hemodinamik bozukluk santral vasküler direncin azalması, kalp debisinin artmasıdır. Çocuk hastalar ise sıvıya dirençli septik şokta farklı hemodinamik durum sergilerler. Çocuk hastaların %58' inde inotropik ve/veya vazodilatör tedaviye yanıtı düşük kardiyak indeks, %20 'sinde yüksek kardiyak indeks ve vazopressör tedaviye yanıtı düşük santral vasküler direnç, %22'sinde hem düşük kardiyak indeks hem de düşük santral vasküler direncin söz konusu olduğu hemodinamik bozukluk vardır.¹⁻³ Son dönem çalışmalar durumu kritik olan hastada hızlı agresif sıvı tedavisini takiben bilinçli düzenlenen vazoaktif ilaç tedavisinin hemodinamik düzelleme için gerekli olduğunu göstermiştir. Han ve ark.'nın² yaptığı çalışma, uygun resüsitasyonun başlanmadığı her saatin, mortalite oranını ikiye katladığını göstermektedir.

Klinikte kullanılmakta olan vazoaktif ilaçların üstünlükleri ve dezavantajları tartışma konusudur. Pratik uygulamada, özellikle çocuk hastalarda kullanımlarıyla ilgili kesin sınırlar konması ve öneriler yapılabilmesi için bilimsel kanıtlar yetersizdir. Çeşitli vazoaktif ilaçların karşılaştırıldığı çalışmalar genellikle sınırlı sayıda hasta üzerinde yapılabilmiş ve farklı çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bu nedenle öneriler genellikle araştırmacıların kişisel deneyimlerine dayandırılmıştır. Ayrıca yapılan çalışmalarda vazoaktif ilaç kombinasyonlarının birlikte etkileri konusunda çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışmada kullanılan vazoaktif ilaçların hastanın kliniğiyle ilişkisini araştırmak istedik.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Haziran 2006- Haziran 2008 döneminde İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatırılan hastaların bilgilerinin ileriye dönük gözlemsel olarak toplanması ile yapıldı. Hastaların çalışmaya alınma kriterleri; yoğun bakıma yatırılan hastalıkları nedeniyle vazoaktif tedavi ihtiyacı olan 1 ay-18 yaş arası hastalardı. Çalışma dışı bırakılma kriterleri; hastanın ilk 24 saatte kaybedilmesi ve kayıtların yeterli olmaması olarak belirlendi. Hastaların kullandıkları vazoaktif ilaçlar ve uygulanan en yüksek dozları kaydedildi. Milrinon ve amrinon çalışmanın yapıldığı dönemde ülkemizde bulunmadığından çalışmada yer almamıştır. Vazoaktif ilaç tedavisi ve/veya tedavileri başladıktan sonra tedavi yanıtları yoğun bakım izlem formu ve dosyaları incelenerek 0, 1, 2, 3, 12 ve 48. saatlerdeki kalp tepe atımı (KTA), sistolik arter basıncı (SAB); 0, 2, 4, 6, 12 ve 48. saatlerdeki laktat, ScVO₂; 0, 12 ve 24. saatlerde idrar miktarları belirlendi. Hastalık ciddiyetlerini belirlemede çocuk mortalite risk skoru III (PRISM III) 24. Saat ile Pediatrik lojistik organ disfonksiyon skoru (PELOD) skorumla sistemleri kullanıldı. Hastanın yoğun bakıma girişinden itibaren ilk 12 ya da 24 saat içindeki en kötü değerler kayda alındı. Hasta tanı gruplandırılması Uluslararası Hastalık Sınıflaması'na göre yapıldı.

Çalışma öncesinde İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan onay alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SSPE 11.5 sürümü ve NCSS 2007 paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı verilerde devamlı değişkenler ortalama değer \pm standart deviasyon ile ortanca değer kullanıldığında 25 ve 75. persantil değerleri ile ifade edildiler. Çoklu grupların tekrarlayan

ölçümlerinde Friedman testi, gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi, alt grup karşılaştırılmalarında Dunn's çoğul karşılaştırma testi, nitel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışma süresince çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan 298 hastanın 231'nin kayıtları yeterli olup 141'ine vazoaktif ilaç başlandı. Yirmi bir hasta ilk 24 saatte öldüğü için ve istatistik hesaplama yapılamayacak az sayıda hasta içeren gruplar çalışma dışı bırakıldı. Toplam 103 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların %53'ü erkekti. Hastaların yoğun bakımda kalış süresi ortalama $8,9 \pm 8,4$ (1-44) gündü. Hastaların yaş ortancası 12 (7-60) aydı (Tablo 1). Tanı grup ve dağılımları tabloda belirtildi (Tablo 2). Hastalar kullandıkları vazoaktif ilaç ve ilaç kombinasyonlarına göre 8 gruba ayrıldı (Tablo 3). Ortalama ilaç dozları dopamin, dobutamin için sırasıyla $10,7 \pm 2,3$ (5-20) $\mu\text{cg}/\text{kg}/\text{dk}$, $9,94 \pm 1,7$ (5-15) $\mu\text{cg}/\text{kg}/\text{dk}$, adrenalin ve noradrenalin için ortanca değerler sırasıyla 0,04 (0,02-0,07) $\mu\text{cg}/\text{kg}/\text{dk}$, 0,03 (0,01-0,09) $\mu\text{cg}/\text{kg}/\text{dk}$ idi.

Çalışmaya alınan hastaların, PRISM 24 ve PELOD ortalama değerleri sırasıyla $11,6 \pm 8,3$ (0-38) ve $14,5 \pm 10,3$ (0-45) idi. Dobutamin grubunun PRISM 24. saat ortalamaları adrenalin-dobutamin grubundan istatistiksel anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,048$), diğer gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p > 0,05$) (Tablo 1).

Vazoaktif İlaçların Kalp Tepe Atımı Üzerine Etkileri

Çalışmaya alınan 8 grubun $S_0, S_1, S_2, S_3, S_{12}, S_{24}, S_{48}$ saatlerindeki KTA ortalamaları karşılaştırıldığında gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p > 0,05$).

Grup 1'in KTA ortalamaları takiplerinde istatistiksel anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0,0001$). S_0 KTA ortalamaları S_{12}, S_{24}, S_{48} ortalamalarından istatistiksel anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,04, p=0,01$), S_2 KTA ortalamaları $S_{12}, S_{24},$

S_{48} ortalamalarından istatistiksel anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,04, p=0,007$), S_3 KTA ortalamaları S_{12}, S_{24}, S_{48} ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,043, p=0,004$), S_{12} KTA ortalaması S_{48} ortalamasından istatistiksel anlamlı derecede yüksek bulunmuş

Tablo 2. Tanı grupları ve dağılımı

Tanı Grupları	Tanımlar	n	%
1	Bronkopnömoni-bronşiolit	11	10,7
2	Menenjit-ensefalit-meningoensefalit	8	7,8
3	Sepsis-septik şok	20	19,4
4	Nörolojik hastalık	8	7,8
5	Metabolik hastalık	14	13,6
6	Kalp-damar sistemi hastalıkları	20	19,4
7	Onkolojik hastalıklar	9	7,8
8	Gastrointestinal hastalıklar	8	9,2
9	Renal hastalıklar	1	1
10	İntoksikasyonlar	3	2,9
11	Astım	1	1
12	Boğulayazma	1	1
Toplam		103	100

Tablo 3. Vazoaktif ilaç ve ilaç grupları

Grup	Vazoaktif ilaç veya ilaç kombinasyonları	n	(%)
I	Dopamin	11	10,6
II	Dobutamin	28	27,1
III	Dopamin-dobutamin	12	11,1
IV	Dopamin-adrenalin	7	6,6
V	Adrenalin-dobutamin	14	13,5
VI	Dopamin-dobutamin-adrenalin	14	13,5
VII	Dopamin-dobutamin-adrenalin noradrenalin	12	11,5
VIII	Adrenalin	6	5,7
Toplam		103	100

NOT: Gruplar çoklu içerikli ve çok sayıda olduğu için okuyucunun takibinin kolay olması için bu tablo kaldırılmamıştır.

Tablo 1. Grupların demografik özellikleri

Gruplar	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	p
Yaş (ay)	90±87,8 (2-204)	18,5 (7,5-44,2)	11,5 (9,2-48,7)	10,43±10,5 (1-30)	17,5 (5-80,2)	15 (7-55,5)	24 (6-36)	71±58,4 (4-156)	0,492 -
Cins (K/E)	8/3 (72,7)	13 /15 (53,6)	6/6 (50)	3/4 (57,1)	7/7 (50)	6/8 (57,1)	5/8 (61,5)	2/4 (66,7)	0,783 -
PRISM-24	10,9±6,2 (2-20)	7,5±7,3 (0-29)	12,2±11,7 (0-38)	14,7±10,8 (2-35)	15,2±6,5 (5-28)	11,8±6,2 (5-26)	14,3±8,4 (3-35)	14,5±10,3 (0-24)	0,019 -
PELOD	17,6±9,9 (4-34)	10,8±9,9 (5-36)	14,3 (4-27)	11,7± 9,9 (6-32)	20,9±12,3 (7-36)	14,3±8,1 (6-17)	14,5±7,3 (5-19)	18,2±10,9 (7-24)	0,06 -

Grup I: Dopamin, Grup II: Dobutamin, Grup III: Dopamin-dobutamin, Grup IV: Dopamin-adrenalin, Grup V: Adrenalin-dobutamin, Grup VI: Dopamin-dobutamin-adrenalin, Grup VII: Dopamin-dobutamin-adrenalin-noradrenalin, Grup VIII: Adrenalin, K: Kız, E: Erkek, PELOD: Pediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score, PRISM-24: Pediatric risk of mortality
NOT: Olguların yoğun bakım kalış süreleri prospektif süreçte değerlendirmeye alınmamıştır

($p=0,004$), diğer zamanlar arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Grup II'nin KTA ortalamaları takiplerinde istatistiksel anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0,0001$). S_0 KTA ortalamaları S_3 , S_{12} , S_{24} , S_{48} ortalamalarından istatistiksel anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,046$, $p=0,003$), S_1 KTA ortalamaları S_3 , S_{12} , S_{24} , S_{48} ortalamalarından istatistiksel anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,018$, $p=0,001$), S_2 KTA ortalamaları S_3 , S_{12} , S_{24} , S_{48} ortalamalarından istatistiksel anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,035$, $p=0,002$), diğer zamanlar arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Grup III'ün KTA ortalamaları takiplerinde istatistiksel anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0,007$). S_0 KTA ortalamaları S_{24} , S_{48} ortalamalarından istatistiksel anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,026$, $p=0,008$), S_1 KTA ortalamaları S_{24} , S_{48} ortalamalarından istatistiksel anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,023$, $p=0,002$), S_2 KTA ortalamaları S_{24} ve S_{48} ortalamalarından istatistiksel anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,047$, $p=0,022$), S_3 KTA ortalamaları S_{24} , S_{48} ortalamalarından istatistiksel anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,022$, $p=0,015$), diğer zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Grup IV'ün KTA ortalamaları takibinde istatistiksel anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0,011$). S_3 KTA ortalamaları S_{12} , S_{24} , S_{48} ortalamalarından istatistiksel anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,021$, $p=0,03$), S_{12} KTA ortalamaları S_{48} ortalamalarından istatistiksel anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,005$), diğer zamanlar arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4).

Vazoaktif İlaçların Sistolik Arter Basıncı Üzerine Etkileri

Çalışmaya alınan 8 grubun saatlere göre SAB takip ortalamaları karşılaştırıldığında gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Grup III, grup IV ve grup VI'nin takipteki SAB ortalamaları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0,003$, $p=0,001$, $p=0,005$). Grup 3'ün S_0 SAB ortalamaları takip eden saatlerin ortalamalarından istatistiksel anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,044$, $p=0,001$); S_1 SAB ortalamaları S_{48} ortalamalarından istatistiksel anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,023$), diğer zamanlar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Grup IV'ün SAB takip ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0,001$). S_0 SAB takip ortalamaları diğer takip saatlerinin ortalamalarından istatistiksel anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,029$, $p=0,009$), S_1 SAB ortalamaları S_{48} ortalamalarından istatistiksel anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,018$), S_2 SAB ortalamaları S_{24} , S_{48} ortalamalarından istatistiksel anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,04$, $p=0,038$), S_3 SAB ortalamaları S_{24} ,

S_{48} ortalamalarından istatistiksel anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,031$, $p=0,015$), diğer zamanlar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Grup VI'ün SAB takip ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0,005$). S_1 SAB ortalamaları S_{12} , S_{24} , S_{48} ortalamalarından istatistiksel anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,043$, $p=0,028$), diğer zamanlar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4).

Vazoaktif İlaçların Serum Laktatı Üzerine Etkileri

Gruplar arasında laktat S_0 ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,028$). Grup VIII'in S_0 laktat değerleri, Grup I, Grup V ve Grup VI'nin laktat değerlerinden istatistiksel anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,048$, $p=0,036$), diğer zamanlar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Grupların laktat, S_4 saat ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,037$). Grup VIII'in S_4 laktat değerleri, Grup III ve Grup V'den istatistiksel anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,047$, $p=0,045$), diğer zamanlar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4).

Vazoaktif İlaçların ScVO2 Üzerine Etkileri

Scvo2'nin takip ortalamaları arasında ve grupların birbiri arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4).

Vazoaktif İlaçların İdrar Miktarı Üzerine Etkileri

Diğer gruplar arasında idrar miktarı artışında anlamlı fark bulunmazken Grup II'nin idrar miktarı ortalamaları takibinde istatistiksel anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0,002$). S_0 idrar miktarları ortalaması, S_{24} , S_{48} ortalamalarından istatistiksel anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,01$, $p=0,03$), diğer zamanlar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 5).

Tartışma

Vazoaktif ajanların pediatrik kritik hastada kullanımları ile ilgili çalışmalar oldukça sınırlıdır. Var olanlar ise genelde ajanların tekli kullanımlarının karşılaştırılması şeklindedir. Çalışmamızda ajanların tek ya da kombine kullanımları karşılaştırılmıştır.

Dobutaminin, $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ dozunda KD'yi artırma etkisinden bağımsız splanknik damar yatağına direk etki ile splanknik kan akımını artırdığı tespit edilmiştir.⁴ Bu etkisi kan akımının dağılımına değil, intestinal arteriyolar kontraksiyonu önlemesine ve villüs kan akımını düzenlemesine bağlıdır^{5,6}. Dopamin dirençli şokta, dobutamin-noradrenalinin kombine kullanılması, tek başına adrenalin kullanımına göre splanknik yatak kan akımını daha çok artırdığı ve kan laktat düzeyini daha

iyi sınırladığını göstermiştir.⁷⁻¹⁰ Çalışmamızda dobutaminin tek başına idrar miktarını saatler içinde istatistiksel anlamlı artırması doku perfüzyonunu daha iyi artırabileceğini düşündürdü. Bu durum pediatrik yaş grubunda kardiyak indeksin (KI) desteklenmesinin ön planda düşünülmesi gerektiğini desteklemektedir.

Adrenalin grubunda, literatüre uygun şekilde diğer vazoaktif ilaç ve ilaç gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede kan laktatı yüksek gözlemlenmiştir. Bu yükseklik 0. ve 4. saatlerle sınırlı kalmıştır. Daha sonraki saatlerde kan laktatı ilk değerinin altına düşmüştür. Yapılan çalışmalarda adrenalinin neden olduğu hiperlaktateminin geçici olduğu ve tedavinin 12. saatinde bazal değerlere ulaştığı görülmüştür.¹¹ Hiperlaktatemi yan etkisi nedeniyle kullanımda çekimserlik yaşanan hasta gruplarında adrenalinin, hastanın diğer hemodinamik özellikleri göz önüne alınarak dopamin ya da dobutamin ile birlikte uygulanabilir.

Dopamin kritik hastalarda dolaşım desteğinde, kardiyak kontraktilite, splanknik ve böbrek kan akımı ve vasküler direnci artırıcı etkileri nedenleriyle ilk seçenek ilaç olarak kabul edile gelmiştir. Ancak günümüzde dopaminin etkileri tartışılmaktadır. Düşük doz dopamin uygulamasının (5µg/kg/dk) böbrek kan akımını artırarak akut böbrek yetmezliğini önlediği konusundaki bilgi çeşitli çalışmalarda çürütülmüş, böyle bir etkisinin olmadığı kabul edilmiştir.^{12,13} Çalışmamızda düşük doz dopamin kullanılmadığı için değerlendirilememiştir. Dopamin dirençli şok, 20µg/kg/dk dozunda dopamin uygulanmasına rağmen arter basıncının istenilen düzeye çıkartılamamasıdır.¹⁴ Çalışmalarda dopamin yanıtı hastaların prognozlarının yanıtsız hastalara göre iyi olduğundan yola çıkarak kritik hastada dopamin direncinin diğer faktörlerden bağımsız, güvenilir kötü prognoz göstergesi olabileceği ileri sürülmüştür.¹⁵ Septik şok hastalarının %40'nın dopamine duyarlı olduğu gösterilmiştir.¹⁶ Yan etkilerinin fazlalığı, birden fazla karşıt etkili reseptöre aynı zamanda etki etmesi, yeterli etkinlik gösterememesi nedeniyle birçok klinisyen hipotansif ve/veya düşük KD'li hastada ilk seçenek olarak noradrenalin kullanmaya başlamıştır.¹⁷ Dopamine yanıtın hızlı değerlendirilmesi, gerekirse dozunun artırılması, yanıtsız olgularda adrenalin ya da noradrenaline geçilmesi mortaliteyi azaltan strateji olarak kabul edilmektedir.^{17,18} Günümüz protokollünde ise ilk tercih adrenalin olarak belirlenmiştir.²⁶ Ventura ve ark.¹⁹ dopamin ile adrenalinin ilk seçenek ilaç karşılaştırılmalı çalışmasında adrenalinin SAB anlamlı artış sağladığı, fakat kan laktatı, KTA, ScVO2 üzerinde anlamlı fark oluşturmadığı gösterilmiştir. Çalışmamızda, dopaminin tek başına kullanıldığı grupta, KTA'yı saatler içinde anlamlı olarak düşürdüğü (p=0,0001), SAB, idrar miktarı, laktat, üzerinde anlamlı etki oluşturmadığı gözlenmiştir (p>0,05).

Dopaminin diğer ilaç ve ilaç grupları ile birlikte kullanıldığında da anlamlı bir üstünlüğü gözlenmemiştir.

Noradrenalin, güçlü vazokonstriktör etkisi nedeniyle, hedef organ hipoperfüzyonu yaratabileceği endişesiyle, uzun süre ikinci seçenek ilaç olmuştur. Ancak yapılan çalışmalar septik şokun erken evresinde ve dopamine dirençli hiperdinamik şokta yararlı etkilerinin olabileceğini göstermiştir.²⁰⁻²⁵ Böbrek ve splanknik perfüzyonu artırdığını gösteren çalışmalar bu etkisinin mevcut kan akımının yeniden dağılımı ile ilgili olduğunu düşündürmektedir. Noradrenalin, çalışmanın yapıldığı dönemde ülkemizde yeni kullanılmaya başladığından diğer ilaçlara göre daha az kullanılmıştır. Çalışmamızda olgu sayısının azlığı sonucu istatistiksel anlamlılığı bozması nedeniyle tek başına noradrenalin ve noradrenalin-dobutamin kullanılan gruplar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmamızda dopamin-dobutamin-adrenalin-noradrenalin grubu diğer gruplarla karşılaştırıldığında etkinlik açısından gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

De Becker ve ark.'nın⁴ dopamin, noradrenalin ve adrenalin karşılaştırdığı çalışmada, orta ağırlıktaki sepsiste dopamin veya noradrenalin ile tedavi gören hastalara oranla adrenalin ile tedavi gören hastalarda KI fazla artmıştır; splanknik yatağın kanlanmasında üç hasta grubu arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Ciddi sepsis hastalarında ise adrenalin grubunda KI yüksek, splanknik yatak kanlanması az, ScVO2 düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiştir.⁴ Çalışmamızda ScVO2 düzeyleri adrenalin alan grup diğer vazoaktif tedavi grupları arasında farklı değildi. Levy ve ark.'nın⁷ erişkin septik şok tanılı hastalarda adrenalin hemodinamik parametreleri dopaminin iyi, noradrenaline benzer şekilde düzeltmiştir. Adrenalin grubunda, kan laktat düzeyi literatüre uygun şekilde diğer vazoaktif ajan ve ajan gruplarından istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu yükseklik ilk 4 saatle sınırlı kalmıştır (p=0,028, p=0,037). Daha sonraki saatlerde kan laktat düzeyi düşmüştür. Kombine olarak kullanıldığında da kan laktat düzeyi istatistiksel anlamlı farklı bulunmuştur. Adrenalinin, dopamin ve dobutamin kombinasyon gruplarında 4. saat laktat düzeyleri adrenalin grubundan anlamlı düşüktür. Hiperlaktatemi yan etkisi nedeniyle kullanımda çekimserlik yaşanan hasta gruplarında adrenalin, hemodinamik özellikleri göz önüne alınarak dopamin ya da dobutamin ile birlikte kullanılabilir.

Sonuç

Kritik çocuk hastaların yetişkin hastalardan farklı hemodinamik ve metabolik özelliklere sahip olmaları vazoaktif ilaç seçiminde kilit rol oynamaktadır. Hastanın bozulan hemodinamisinin etkin şekilde düzeltilmesi, erken tanı, zaman duyarlı, hedefe yönelik tedavinin sağlanabilmesi ve yan etkilerin azaltılması için kombine vazoaktif ilaç kullanımının tüm yönlerinin ortaya koyulması gerekmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma öncesinde İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan onay alınmıştır (etik onay no: 10885).

Hasta Onayı: Hasta yakınlarının onayı alınarak yapılmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.K., Konsept: M.K., Dizayn: M.K., Veri Toplama veya İşleme: M.E., Analiz veya Yorumlama: M.K., M.E., Literatür Arama: M.E., M.E., Yazan: M.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2008. *Crit Care Med.* 2008;36:296-327.
2. Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, Bills DM, Watson RS, et al. Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics.* 2003;112:793-9.
3. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, Cornell T, Decaen A, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American Collage of Critacal Care Medicine. *Crit Care Med.* 2009;37:666-88.
4. De Becker D, Creteur J, Silva E, Vincent JL. Effects of dopamine, norepinephrine and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is the best? *Crit Care Med.* 2003;31:1659-67.
5. Van Lambalgen AA, Van Kraats AA, Mulder MF, van den Bos GC, Teerlink T, et al. Organ blood flow and distribution of cardiac output in dopexamine or dobutamine-treated endotoxemic rats. *J Crit Care.* 1993;8:117-27.
6. Gnidec AG, Finley RR, Sibbald WJ. Effect of dobutamine on lung microvascular fluid flux in sheep with 'sepsis syndrome'. *Chest.* 1988;93:180-6.
7. Levy B, Nace L, Bollaert PE, Doussert B, Mallie JP, et al. Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism and gastric tonometric variables in septic shock. *Acta Pharmacol Sin.* 2002;23:654-58.
8. Vincent JL, Roman A, Kahn RJ. Dobutamine administration in septic shock: addition to a standard protocol. *Crit Care Med.* 1990;18:689-93.
9. Hannerman L, Reinhart k, Grenzer O, Meiner-Hellmann A, Bredle DL. Comparison of dopamine to do butamine and norepinephrine for oxygen delivery and uptake in septic shock. *Crit Care Med.* 1995;23:1962-70.
10. Martin C, Viviand X, Arnaud S, Vialet R, Rougnon T. Effects of norepinephrine plus dobutamine or norepinephrine alone on left ventricular performance of septic shock patients. *Crit Care Med.* 1999;27:1708-13.
11. Levy B, Mansart A, Bollaert PE, Franck P, Mallie JP. Effects of epinephrine and norepinephrine on hemodynamics, oxidative metabolism and organ energetics in endotoxemic rats. *Intensive Care Med.* 2003;29:292-300.
12. Kellum JA, Decker J. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 2001;29:1526-31.
13. Jakob SM, Roukonen E, Takala J. Effect of dopamine on systemic and regional blood flow and metabolism in septic and cardiac surgery patients. *Shock.* 2002;18:8-13.
14. Bollaert PE, Bauer P, Audibert G, et al. Effects of epinephrine on hemodynamics and oxygen metabolism in dopamine-resistant septic shock. *Chest* 1990;98:949-53.
15. Weycker D, Akhras KS, Edelsber J, Angus DC, Oster G. Long- term mortality and medical care charges in patients with patients with severe sepsis. *Crit Care Med.* 2003;31:2316-23.
16. Groeneveld AB, Nauta JJ, Thijs LG. Peripheral vascular resistance in septic shock: its relation to outcome. *Intensive Care Med.* 1988;14:141-7.
17. Martin C, Viviand X, Leone M, Thirion X. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med.* 2000;28:2758-65.
18. Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time. *Crit Care Med.* 1998;26:2078-86.
19. Ventura A.M.C, Shieh H.H, Bousso A, et al. Double-Bind Prospective Randomized Controlled Trial of Dopamine Versus Epinephrine as First-Line Vasoactive Drugs in Pediatric Septic Shock. *Crit Care Med.* 2015;43:2292-302.
20. Ruokonen E, Takala J, Kari A, Saxén H, Mertsola J, et al. Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Crit Care Med.* 1993;21:1296-303.
21. Trager K, Radermacher P, Rieger KM, Vlatten A, Vogt J, Iber T, et al. Norepinephrine and N-monomethyl-L-arginine in porcine septic shock. Effects on hepatic O2 exchange and energy balance. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:1758-65.
22. Murphey ED, Traber DL. Cardiopulmonary and splanchnic blood flow during 48 hours of a continuous infusion of endotoxin in conscious pigs: a model of hyperdynamic shock. *Shock.* 2000;13:224-9.
23. Martin C, Papazian L, Perin G, Saux P, Gouin F. Norepinephrine or dopamine for treatment of hyperdynamic septic shock. *Chest.* 1993;103:1826-31.
24. Desjars P, Pinaud M, Brignon D, Tasseau F. Norepinephrine therapy has no deleterious renal effects in human septic shock. *Crit Care Med.* 1989;17:426-9.
25. Meadows D, Edwards JD, Wilkins RG, Nightingale P. Reversal of intractable septic shock with norepinephrine therapy. *Crit Care Med.* 1988;16:663-6.
26. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, et al. American Collage of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med.* 2017;45:1061-1093.