

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRİTİK ÇOCUK HASTALARDA VAZOAKTİF
İLAÇ KULLANIMI: ETKİNLİK VE YAN
ETKİLERİN BELİRLENMESİ

Tez Danışmanı
Prof Dr. Metin Karaböcöoğlu

Dr. Melike ERSOY
(UZMANLIK TEZİ)
İSTANBUL 2010

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyiminden yararlandığım, destek ve yardımını gördüğüm başta Anabilim Dalı Başkanımız sayın *Prof. Dr. Ömer Devecioğlu* olmak üzere *tüm hocalarıma*,

Tezimin her aşamasında bana yol gösteren ve desteğini her zaman hissettiren, Çocuk Sağlığı Enstitüsü ve Yoğun Bakım Bilim Dalı öğretim üyesi, tez danışmanım sayın *Prof. Dr. Metin Karaböcüoğlu'na*,

Tezimin her aşamasında bilgisi ve tecrübesinden yararlandığım, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı öğretim üyesi, sayın *Doç. Dr. Demet Demirkol'a*

Tezimin verilerinin toplanmasında yardımlarını esirgemeyen Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı *çalışanlarına*,

Birlikte çalışmaktan her zaman zevk aldığım, tezimin hazırlanma süresince yanımda olan *asistan arkadaşlarıma ve uzmanlarıma*,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte keyifle çalıştığım tüm *Çocuk Kliniği çalışanlarına*,

Tüm eğitimim ve asistanlığım süresince olduğu gibi tezimin hazırlanması sırasında da beni destekleyen, sevgi ile büyütüp yetiştiren aileme

sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Melike Ersoy

Mart 2010

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	VI
TABLO ve ŞEKİL LİSTESİ	X
ÖZET	XIII
SUMMARY	XIV
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 FİZYOPATOLOJİ	3
2.1.1 Kardiyovasküler Sistem Fizyolojisi	3
2.1.2 Dolaşım Yetersizliği Fizyopatolojisi	5
2.1.2.1 Tanımlamalar	5
2.1.2.2 Şok Fizyopatolojisi	5
2.1.2.3 Şokta Görülen Kompansatuvar Yanıtlar	8
2.1.2.4 Şok Tiplerinde Fizyopatoloji ve Klinik Bulgular	11
2.1.2.4.1 Hipovolemik şok	11
2.1.2.4.2 Kardiyojenik şok	11
2.1.2.4.3 Distribütif şok	12
2.1.2.4.4 Septik şok	14
2.2 DOLAŞIM YETERSİZLİĞİ TEDAVİSİ	15
2.2.1 Güvenli Havayolu Sağlanması ve Ventilasyon	16
2.2.2 Sıvı Tedavisi	16
2.2.2.1 Kristaloidler	17
2.2.2.2 Kolloidler	17
2.2.3 Hemoglobin Konsantrasyonu	18
2.2.4 Vazoaktif İlaç Tedavisi	18

2.2.4.1 Vazoaktif ilaç tedavisinin temel ilkeleri	18
2.3 OTONOM SİNİR SİSTEMİ FARMAKOLOJİSİ	19
2.3.1 Tanımlamalar	19
2.3.1.1 α adrenerjik reseptörler	21
2.3.1.2 β adrenerjik reseptörler	22
2.3.1.3 Dopaminerjik reseptörler	23
2.3.2 Katekolaminler	25
2.3.2.1 Adrenalin	25
2.3.2.1.1 Adrenalin etkileri	26
2.3.2.1.2 Adrenalin avantajları	26
2.3.2.1.3 Adrenalin dezavantajları	27
2.3.2.1.4 Adrenalin endikasyonları	27
2.3.2.2 Noradrenalin	27
2.3.2.2.1 Noradrenalin etkileri	28
2.3.2.2.2 Noradrenalin avantajları	28
2.3.2.2.3 Noradrenalin dezavantajları	28
2.3.2.2.4 Noradrenalin endikasyonları	28
2.3.2.3 Dopamin	29
2.3.2.3.1 Dopamin etkileri	30
2.3.2.3.2 Dopamin avantajları	30
2.3.2.3.3 Dopamin dezavantajları	30
2.3.2.3.4 Dopamin endikasyonları	31
2.3.2.4 Dobutamin	31
2.3.2.4.1 Dobutamin etkileri	32
2.3.2.4.2 Dobutamin avantajları	32

2.3.2.4.3 Dobutamin dezavantajları	32
2.3.2.4.4 Dobutamin endikasyonları	32
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	35
3.1 SKORLAMA SİSTEMLERİ	35
4. BULGULAR	39
4.1 DEMOGRAFİK BULGULAR	39
4.2 VAZOAKTİF İLAÇLARIN KLİNİK BULGULARA ETKİLERİ	43
4.2.1 Vazoaktif ilaçların kalp tepe atımı ve sistolik arter basıncına etkileri	43
4.2.1.1 Kalp tepe atımı	43
4.2.1.2 Sistolik arter basıncı	48
4.3 VAZOAKTİF İLAÇLARIN LABORATUVAR DEĞERLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ	52
4.3.1 Vazoaktif ilaçlar ve kan gazı	52
4.3.1.1 Bikarbonat	52
4.3.1.2 Baz eksisi	57
4.3.1.3 pH	62
4.3.2 Vazoaktif ilaçların serum laktat ve ScvO ₂ üzerine etkileri	67
4.3.2.1 Laktat	67
4.3.2.2 ScvO ₂	72
4.3.3 Vazoaktif ilaçlar ve hiperglisemi	75
4.4 VAZOAKTİF İLAÇLARIN BÖBREK FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİLERİ	76
4.4.1 Vazoaktif ilaçlar ve üre, kreatinin	76
4.4.1.1 Üre	76
4.4.1.2 Kreatinin	78

4.5 VAZOAKTİF İLAÇLAR VE İDRAR MİKTARI	81
4.6 VAZOAKTİF İLAÇLAR VE GFH	83
4.7 VAZOAKTİF İLAÇLAR VE MORTALİTE	86
5. TARTIŞMA	87
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	94
7. KAYNAKLAR	95
8. ÖZGEÇMİŞ	105

KISALTMALAR

α	:Alfa
a.a	:Aminoasit
ACTH	:Adrenokortikotropik hormon
ADH	:Antidiüretik hormon
AK	:Asetilkolin
ARDS	:Akut solunum sıkıntısı sendromu
ATP	:Adenozin trifosfat
AV	:Atriyoventriküler
β	:Beta
BAR	:Beta adrenerjik reseptör
BE	:Baz eksisi
BUN	:Kan üre azotu
Ca⁺²	:Kalsiyum iyonu
CaO₂	:Arteriyal kan oksijen içeriği
cAMP	:Siklik adenozin monofosfat
Cl⁻	:Klor iyonu
COMT	:Katekol-O-metil transferaz
DA	:Dopaminerjik
Dak	:dakika
DİK	:Yaygın damar içi pıhtılaşması
DNA	:Deoksiribonükleik asit
DO₂	:Oksijen sunumu
E	:Erkek
eNOS	:Endotelyal nitrik oksit sentaz

VII

FiO₂	:Fraksiyone oksijen saturasyonu
GIS	:Gastrointestinal sistem
GDP	:Guanin difosfat
GFH	:Glomeruler filtrasyon hızı
GTP	:Guanin trifosfat
H⁺	:Hidrojen iyonu
Hgb	:Hemoglobin
HCO₃	:Bikarbonat
ICD	:Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırması
iNOS	:İndüklenabilir nitrik oksit sentaz
K	:Kız
K⁺	:Potasyum iyonu
KD	:Kalp debisi
Kd	:Kilodalton
KDZ	:Kapiller doluş zamanı
Kg	:Kilogram
KI	:Kardiyak indeks
KOB	:Kapiller onkotik basınç
KPC	:Kardiyopulmoner canlandırma
KŞ	:Kan şekeri
KTA	:Kalp tepe atımı
MAO	:Monoamin oksidaz
µg	:Mikrogram
MSS	:Merkezi sinir sistemi
mV	:Milivolt

VIII

NA	:Noradrenalin
Na⁺	:Sodyum iyonu
NaCl	:Sodyumklorür
NO	:Nitrik oksit
nNOS	:Nöronal nitrik oksit sentaz
O₂	:Oksijen
OAB	:Ortalama arter basıncı
PAF	:Platelet aktive edici faktör
PaO₂	:Parsiyal arteriyal oksijen basıncı
PCO₂	:Parsiyal arteriyal karbondioksit basıncı
PELOD	:Lojistik Organ Disfonksiyon Skoru
PGE₂	:Prostaglandin E ₂
PGF_{2α}	:Prostaglandin F _{2α}
PGI₂	:Prostaglandin I ₂
PICU	:Pediatrik Yoğun Bakım Ünitesi
PKB	:Pulmoner köşe basıncı
PRISM	:Çocuk Mortalite Risk Skoru
PVR	:Pulmoner vasküler direnç
PT	:Protrombin zamanı
PTT	:Parsiyal tromboplastin zamanı
Qp	:Pulmoner kan akımı
Qs	:Sistemik kan akımı
RAS	:Renin-anjiyotensin sistemi
S	:Saat
Sn	:Saniye

SAB	:Sistolik arter basıncı
SD	:Standart deviyasyon
SGOT	:Serum glutamik oksaloasetik asit transaminaz
SVB	:Santral venöz basınç
Svco₂	:Superior vena kava oksijen saturasyonu
SVR	:Sistemik vasküler basınç
TNF-α	:Tümör nekroz faktör alfa
TXA₂	:Trombaksan A ₂
VO₂	:Oksijen sunumu
2,3 DFG	:2,3 difosfoglisarat

TABLO LİSTESİ

Tablo 1	Çocuklarda dolaşım yetersizliği nedenleri
Tablo 2	Sempatik sinir sistemi reseptörleri
Tablo 3	BAR'ların yerleşimi
Tablo 4	Kardiyovasküler sistemde etkili vazoaaktif ajanlar
Tablo 5	Katekolaminlerin adrenerjik reseptörlere etkileri
Tablo 6	Tanı grupları ve dağılımı
Tablo 7	Vazoaaktif ilaç ve ilaç grupları
Tablo 8	Başlangıç demografik özellikleri
Tablo 9	PRISM 0 ve 24.saat değerlerinin gruplar arası karşılaştırması
Tablo10	Vazoaaktif ilaç gruplarının KTA üzerine etkilerinin birbirlerine göre karşılaştırması
Tablo 11	Vazoaaktif ajanların KTA üzerine etkilerinin saatlere göre karşılaştırması
Tablo 12	Vazoaaktif ilaç gruplarının KTA üzerine etkilerinin birbirleriyle karşılaştırması
Tablo 13	Vazoaaktif ilaç gruplarının SAB üzerine etkilerinin birbirlerine göre karşılaştırması
Tablo 14	Vazoaaktif ajanların SAB üzerine etkilerinin saatlere göre karşılaştırması
Tablo 15	Vazoaaktif ilaç gruplarının SAB üzerine etkilerinin karşılaştırması
Tablo 16	Vazoaaktif ilaç gruplarının HCO ₃ üzerine etkilerinin birbirlerine göre karşılaştırması
Tablo 17	Vazoaaktif ilaç gruplarının HCO ₃ üzerine etkilerinin saatlere göre değişimi
Tablo 18	Vazoaaktif ilaç gruplarının HCO ₃ üzerine etkilerinin birbirleriyle karşılaştırması
Tablo 19	Vazoaaktif ilaç gruplarının BE üzerine etkilerinin birbirlerine göre karşılaştırması
Tablo 20	Vazoaaktif ilaç gruplarının BE üzerine etkilerinin saatlere göre karşılaştırması
Tablo 21	Vazoaaktif ilaç gruplarının BE üzerine etkilerinin birbirleriyle karşılaştırması
Tablo 22	Vazoaaktif ilaç gruplarının pH üzerine etkilerinin birbirlerine göre karşılaştırması
Tablo 23	Vazoaaktif ilaç gruplarının pH üzerine etkilerinin saatlere göre değişimi
Tablo 24	pH değerlerinin saatlere göre değişiminin karşılaştırması
Tablo 25	Vazoaaktif ilaç gruplarının laktat üzerine etkilerinin birbirleriyle karşılaştırması

Tablo 26	Vazoaktif ilaç gruplarının laktat üzerine etkilerinin saatlere göre değişimi
Tablo 27	Vazoaktif ajan grupları arasında pH, laktat ve HCO ₃ ortalama değerlerinin karşılaştırması
Tablo 28	Vazoaktif ilaç gruplarının Scvo ₂ üzerine etkilerinin birbirleriyle karşılaştırması
Tablo 29	Vazoaktif ilaç gruplarının Scvo ₂ üzerine etkilerinin saatlere göre değişiminin karşılaştırması
Tablo 30	Vazoaktif ajan gruplarının kan şekeri üzerine etkileri
Tablo 31	Vazoaktif ajan gruplarının üre üzerine etkilerinin birbirleriyle karşılaştırması
Tablo 32	Vazoaktif ajan gruplarının üre üzerine etkilerinin saatlere göre karşılaştırması
Tablo 33	Vazoaktif ajan gruplarının kreatinin üzerine etkilerinin birbirleriyle karşılaştırması
Tablo 34	Vazoaktif ajan gruplarının kreatinin üzerine etkilerinin saatlere göre karşılaştırması
Tablo 35	Vazoaktif ajan gruplarının kreatinin ortalamasının saatlere göre karşılaştırması
Tablo 36	Vazoaktif ajanların idrar miktarı üzerine etkilerine etkilerinin birbirleriyle karşılaştırması
Tablo 37	Vazoaktif ajanların idrar miktarı üzerine etkilerine etkilerinin birbirleriyle karşılaştırması
Tablo 38	Vazoaktif ajanların idrar miktarı üzerine etkilerinin karşılaştırması
Tablo 39	Vazoaktif ajanların GFH üzerine etkilerinin birbirleriyle karşılaştırması
Tablo 40	Vazoaktif ajanların GFH üzerine etkilerinin saatlere göre karşılaştırması
Tablo 41	Vazoaktif ajan grupları ve mortalite

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1	Frank-Starling Kanunu
Şekil 2	Doku oksijen sunumu
Şekil 3	Şok patogenezi
Şekil 4	Şokta kompensatuvar yanıtlar
Şekil 5	Kardiyojenik şokta fizyopatoloji
Şekil 6	Septik şokta fizyopatoloji
Şekil 7	Otonom sinir sistemi
Şekil 8	Nörotransmitter sentez basamakları
Şekil 9	BAR'ların etki mekanizması
Şekil 10	Adrenalinin moleküler yapısı
Şekil 11	Noradrenalinin moleküler yapısı
Şekil 12	Adrenalin ve Noradrenalin etkileri
Şekil 13	Dopaminin moleküler yapısı
Şekil 14	Dobutaminin moleküler yapısı
Şekil 15	Septik şok kılavuzu
Şekil 16	PRISM III skarlama sistemi
Şekil 17	PELOD skarlama sistemi
Şekil 18	Hasta takip formu
Şekil 19	Vazoaktif ilaç gruplarının KTA üzerinde saatlere göre değişimi
Şekil 20	Vazoaktif ilaç gruplarının SAB üzerine olan etkilerinin saatlere göre dağılımı
Şekil 21	Vazoaktif ilaç gruplarının HCO_3 ortalama değerlerinin saatlere göre değişimi
Şekil 22	Vazoaktif ilaç gruplarının BE ortalamalarının saatlere göre değişimi
Şekil 23	pH ortalama değerlerinin saatlere göre değişimi
Şekil 24	Vazoaktif ajan gruplarının laktat ortalama değerlerinin saatlere göre değişimi
Şekil 25	Vazoaktif ajan gruplarının Scvo_2 ortalama değerlerinin saatlere göre değişimi
Şekil 26	Vazoaktif ajan gruplarının üre ortalamasının saatlere göre dağılımı
Şekil 27	Vazoaktif ajanların kreatinin üzerine etkilerinin dağılımı
Şekil 28	Vazoaktif ajanların idrar miktarı üzerine etkilerinin dağılımı
Şekil 29	Vazoaktif ajanların GFH üzerine etkilerinin dağılımı

ÖZET

KRİTİK ÇOCUK HASTALARDA VAZOAKTİF İLAÇ KULLANIMI: ETKİNLİK VE YAN ETKİLERİN BELİRLENMESİ

Kritik çocuk hastaların yetişkin hastalardan farklı hemodinamik ve metabolik özelliklere sahip olmaları, vazoaaktif ajan 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 vazoaaktif ajan ve ajan gruplarının kullanımının etkinlik ve yan etkilerinin belirlenmesi amaçlandı.

Pediyatrik yoğun bakım ünitesinde yatan, kriterlere uyan ve bir veya daha fazla vazoaaktif ajan başlanan 103 hastanın hastalık ciddiyetleri, yaşamsal bulguları, böbrek fonksiyonları ve laboratuvar verileri ileriye dönük gözlemsel toplanarak değerlendirildi.

Dobutaminin dopamin ile kombinasyonu çalışmamızda en düşük mortalite oranına sahip hasta grubunu oluşturdu (%8.3). Dobutaminin tek başına idrar miktarını istatistiksel olarak anlamlı artırması ($p=0.002$) doku perfüzyonunu diğer ajanlara göre daha iyi artırabileceğini düşündürdü. Bu durum pediyatrik yaş grubunda kardiyak indeksin desteklenmesinin ön planda düşünülmesi gerektiğini desteklemektedir.

Tek başına adrenalin kullanan grupta mortalite en yüksekti (%66.7). Adrenalin grubundaki vaka sayısının az olması, grupların homojen gruplar olmaması ve mortalite üzerine başka birçok parametrenin etkili olması nedeniyle sonuç tartışmalı olsa da dikkat çekmiştir. Adrenalin grubunda, literatüre uygun şekilde, diğer vazoaaktif ajan ve ajan gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede kan laktatı yüksek gözlemlenmiştir. Bu yükseklik 0. ve 4. saatlerle sınırlı kalmıştır ($p=0.048$, $p=0.036$). Adrenalinin dopamin ve/veya dobutamin ile beraber kullanılması hiperlaktatemi oluşumunu, tek başına adrenalin kullanımına göre istatistiksel anlamlı azaltmıştır.

Vazoaaktif ajan ve ajan gruplarının hiperglisemi oluşturma yan etkisi açısından tüm gruplarda hiperglisemi gelişmiş ama aralarında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p<0.05$).

SUMMARY

THE USE OF VASOACTIVE AGENTS IN CRITICALLY ILL PEDIATRIC PATIENTS: DETERMINE THE EFFECTS AND SIDE EFFECTS

It plays an important role in using vasoactive agents, that critically ill children have different hemodynamic and metabolic features from adult patients. The aim of this study is to determine the effects and side effects of the vasoactive agent and vasoactive agent groups while arranging the hemodynamia efficaciously and providing early diagnosis time-sensitive, goal-directed therapy.

The seriousness of diseases, vital signs, renal functions and laboratory findings of 103 patients, which have been choosen according to inclusion criterias, are collected observationally and prospectively.

The combination of dopamine and dobutamine has the least mortality ratio (%8.3) in our search. Dobutamine, alone increases the urine amount but not the other vasoactive agent and agent groups. ($p=0.002$). This means dobutamine seems to increase the tissue perfusion dramatically more than the other vasoactive agents. Suitable to the hemodynamic process of children, in critically ill pediatric patients, firstly cardiac index should be supported.

The mortality ratio is highest in adrenaline group (%66.7). Because of the patient number is not enough in adrenaline group, the vasoactive agent groups are not homogeneously distributed and there are a lot of parameters effect the mortality, this impressive outcome is controversy. The blood lactate levels are higher than the other vasoactive agents and agent combinations at adrenaline group statistically significant at 0. and 4. hours ($p=0.048$, $p=0.036$). An impressive finding is the combination of adrenaline with dopamine or/and dobutamine is cause to fall the lactate levels statistically significant.

Each vasoactive agent and agent group has the hyperglycemia side effect, but there is no statically significant difference between groups ($p<0.05$).

1. GİRİŞ

Yaşamı tehdit eden olay sonucunda oluşan stres, vücutta bir dizi nöroendokrin yanıtın gelişmesine yol açar. Oluşan kompensatuvar yanıtlar ile kan basıncının normal sınırlar içinde tutulması, yaşamsal organların perfüzyonu ve dokuların gereksinimi olan metabolik substratların sağlanması hedeflenir. Kritik hastada dolaşım yetersizliği kompensatuvar yanıtların yetersiz kalması neticesinde gelişir. Çocuklarda dolaşım yetersizliğine yol açan farklı nedenlerin bulunması tedavide zorluklara yol açmaktadır. Dolaşım yetersizliği ile başvuran hastada öncelikle bozulan fizyopatolojik süreç tanımlanmalı ve düzeltilmeli, sonrasında altta yatan neden saptanmalıdır. Çocuklarda dolaşım yetersizliğine yol açabilen hastalıklar Tablo 1’de gösterilmiştir (1).

Tablo 1. Çocuklarda dolaşım yetersizliği nedenleri

Hipovolemi	Kanama Kanama dışı sıvı kaybı Kusma İshal Ciddi yanık Diyabet Nefrotik sendrom Diğer dehidratasyon nedenleri
Kardiyojenik	Miyokard infarktüsü Ciddi konjestif yetersizlik Kalp cerrahisi Disritmi Miyokardit Septik şok İlaç zehirlenmesi
Obstrüktif	Kalp tamponadı Pnömotoraks Masif pulmoner emboli
Distribütif	Septik şok Toksik şok sendromu Anafilaksi Nörojenik şok Endokrinolojik şok İlaç zehirlenmesi
Disosiyatif	Methemoglobinemi Karbonmonoksit zehirlenmesi

Dolaşım yetersizliğinin tedavisinde, sıvı tedavisinin yanı sıra vazoaktif ilaçların en az yan etki ile kullanılması gerekir. Bu alışma kritik ocuk hastada kullanılan farklı vazoaktif ilaçların etkinlik ve yan etkilerini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

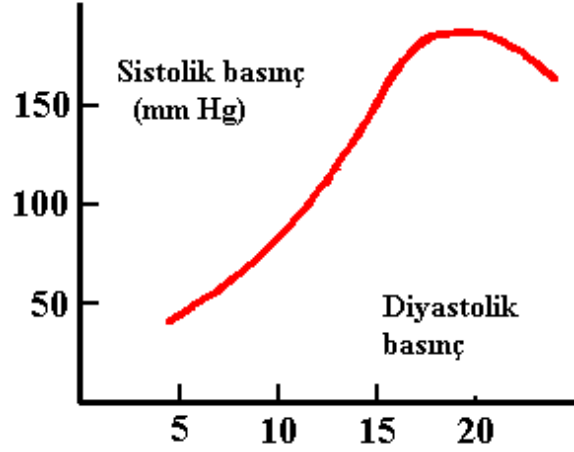
2.GENEL BİLGİLER

2.1 FİZYOPATOLOJİ

Dolaşım yetersizliği fizyopatolojisini anlatabilmek için öncelikle çocuk kardiyovasküler sistem fizyolojisi gözden geçirilecektir.

2.1.1 KARDİYOVASKÜLER SİSTEM FİZYOLOJİSİ

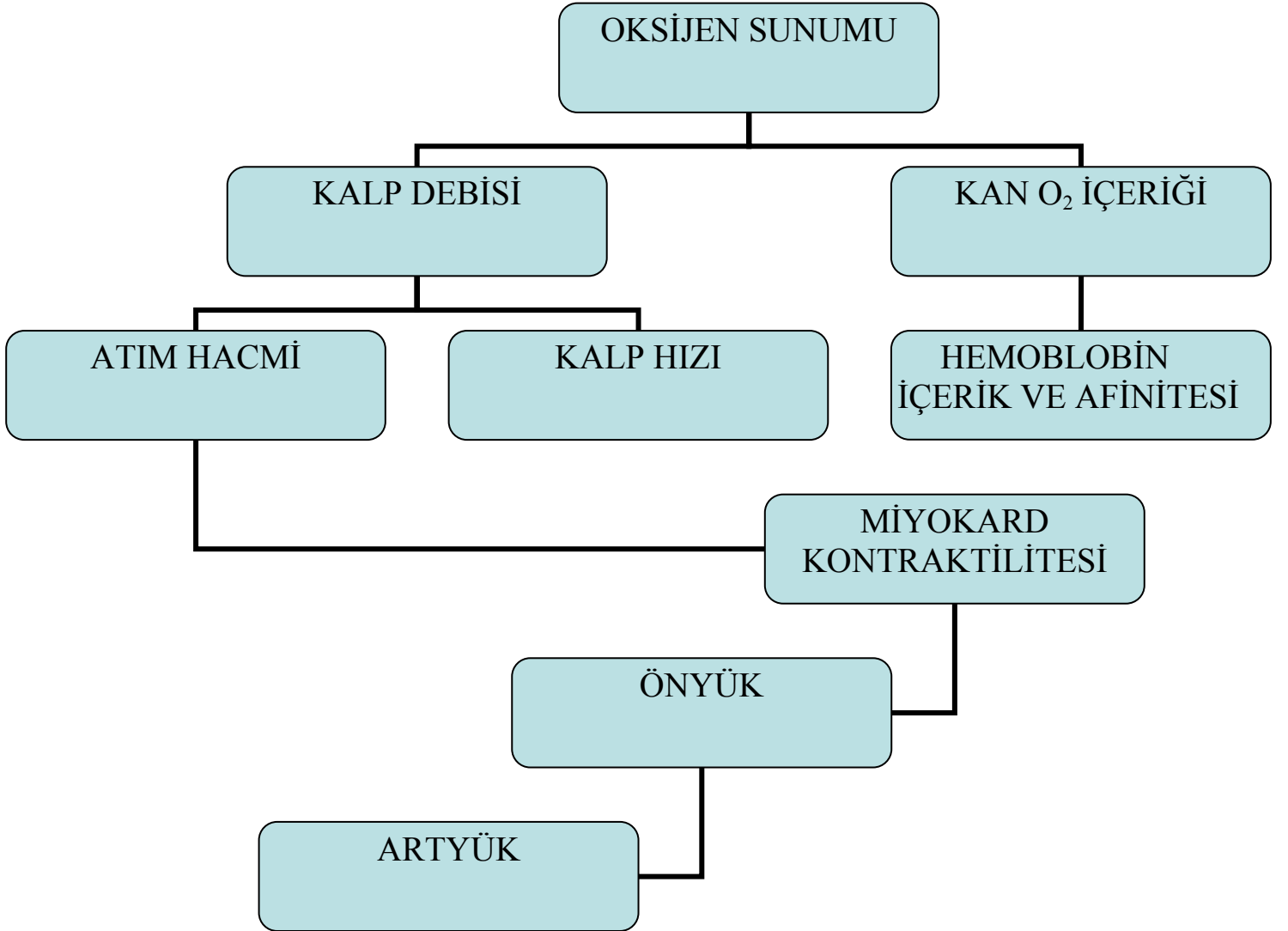
Kardiyovasküler sistem, normal koşullarda, iç ve dış etkenlerden kaynaklanan değişikliklere karşı dokulara gönderdiği kanı sabit tutar. İstirahatte kan hacminin büyük kısmı venöz sistemde bulunur. Frank-Starling Kanuna göre venöz kanın kalbe dönüş basıncı (önyük), ventriküler diyastolik duvar gerilim ve kalp debisini (KD) belirleyen en önemli faktördür (Şekil 1).



Şekil1. Frank-Starling Kanunu

İnce duvarlı sistemik venlerin kompliyansı (artan basıncı genişleyerek sabit tutması) yüksektir. Arteriyoller sistemden gelen kan arttığı zaman venöz sistem kanı depolar, azaldığı zaman venöz düz kasların aktif kasılması ile kalbe dönen kan miktarı sabit tutulmaya çalışılır. KD'yi etkileyen en önemli faktörler, pozisyon değişiklikleri, toraks ve perikard içi basınç ve sistemik kan hacmidir. Arter sisteminde basınç azalması, torasik aortadaki glomus karotikumdaki baroreseptörleri uyarır. Bu yolla sempatik sistem uyarılarak önyük artırılır. Değişik venöz yataklar, önyükü artırma yönündeki uyarılara farklı yanıtlar verirler. İskelet kası venleri sempatik sistem uyarılarına çok az yanıt verirler, kan daha çok yerçekimi ve kalp pompasından etkilenir. Toplam kan hacminin %20'sini taşıyan splanknik damar yatağı ise sempatik sistem uyarısına hızlı ve güçlü yanıt vererek içerdiği kan hacmini önemli miktarda azaltır. Artyük miyokard kasılmasına karşı koyan güçler toplamıdır. Artyük temel olarak prekapiler düz kas sfinkterleri ile belirlenir.

Fick'in formulüne göre dokuya oksijen sunumu (DO_2), arteryel kanının oksijen içeriği (CaO_2) ve KD ile doğru orantılıdır ($DO_2 = KD \times CaO_2$). KD ise atım hızı ve hacmi, kan basıncı ile doğru, sistemik damar direnci ile ters orantılıdır (Şekil 2).



Şekil 2. Doku oksijen sunumu

O₂: Oksijen

KD'yi doğrudan etkileyen atım hacmi, önyük, kontraktilite ve artyük ile orantılı olarak değişir. Vazoaktif ajanlar, KD, hız, önyük, artyük, kasılma, atım hacmi, sistemik vasküler direnç (SVR), pulmoner vasküler direnç (PVR) ve sistemik kan akımı: pulmoner kan akımı (Qs:Qp) ile tanımlanan bütün noktalar üzerinde farklı derecelerde etki gösterirler.

2.1.2 DOLAŞIM YETERSİZLİĞİ FİZYOPATOLOJİSİ

2.1.2.1 Tanımlamalar

Şok, yetersiz doku perfüzyonu nedeniyle hücrelerin özellikle O₂ ve beslenme ürünleri açısından metabolik gereksinimin karşılanamaması durumudur. Şok ilerleyici bir süreçtir. Klinisyenin tedavi şemasını belirleyebileceği üç evreden oluşur.

Kompanse şok: Nöroendokrin sistem yanıtı sonucu doku perfüzyonun devam ettiği ve kan basıncının normal sınırlar içinde tutulduğu evredir.

Dekompanse şok: Kompansatuvar mekanizmaların yetersiz kaldığı ve farmakolojik ve/veya diğer destek tedaviler zamanında başlatılmadığında organ ve doku hasarı ile sonuçlanabilen evredir.

Geri dönüşümsüz şok: Konvansiyonel tedavilere yanıtı evredir.

Etyolojisine göre şokun beş tipi tanımlanmıştır:

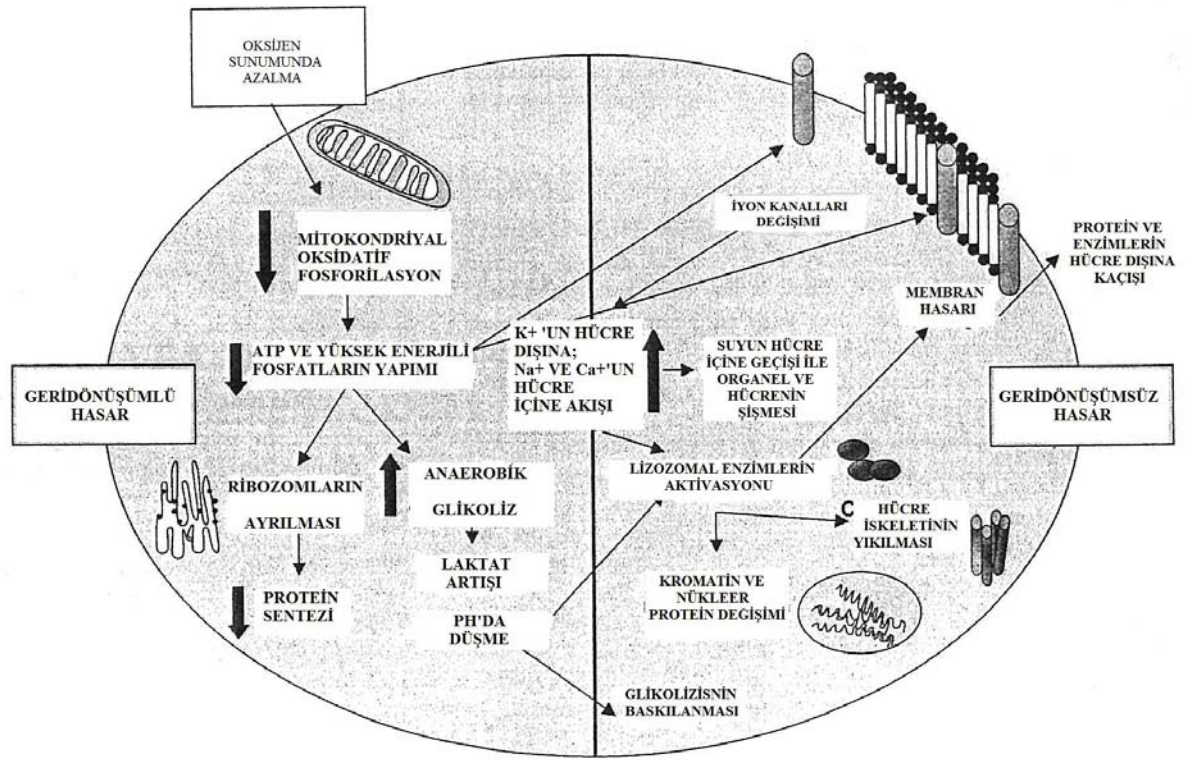
- 1. Hipovolemik şok:** Çocukluk yaş grubunda en sık görülen şok tipidir. Kanama, damar içi volüm azalması ya da dehidratasyona bağlı gelişir.
- 2. Kardiyojenik şok:** KD'nin kalp hasarı ya da fonksiyon bozukluğuna ikincil nedenlerle azalması ile gelişir. Septik şokta da inflamatuvar mediyatörlerin miyokard üzerindeki depresan etkisi nedeniyle sıklıkla kardiyojenik etkilenme vardır.
- 3. Distribütif şok:** Normal KD ve kan volümüne rağmen damar tonusunun bozulmasına bağlı kanın dağılımındaki bozukluk sonucu gelişir. Çocuklarda sepsisin erken dönemi, nörojenik ve anafilaktik şokta görülür.
- 4. Obstrüktif şok:** KD'de mekanik engelleme nedeniyle azalma sonucu gelişir. Çocuk hastalarda kalp tamponadı, pnömotoraks gibi az rastlanan nedenlerle gelişir.
- 5. Disosiyatif şok:** Hemoglobinin (Hgb) anormal O₂ afinitesi nedeniyle doku oksijenasyonunda yetersizlik gelişir; sıklıkla karbonmonoksit zehirlenmesinde görülür

2.1.2.2 Şok Fizyopatolojisi

Şok fizyopatolojisinde, etkilenen doku, şokun tipi ve süresi önemlidir. İskemi O₂'ne duyarlı beyin ve kalp dokuları üzerinde kısa sürede geri dönüşümsüz hasar yaratır. Şok etyolojisinden bağımsız olarak iskemi sırasında ilk saniyelerde oksidatif fosforilasyon ve adenozin trifosfat (ATP) üretimi azalır, bir mol glikozdan 38 mol ATP yerine anaerobik glikoliz ile iki mol ATP üretilir ve hücre içi enerji yetersizliği gelişir. ATP bağımlı sodyum/hidrojen (Na⁺/H⁺) membran iyon kanalları işlev yapamaz ve hücre içine Na⁺, hücre dışına H⁺ akışı olur. Hücre

su alarak şişer, hücre dışına laktat çıkışı artar ve asidoz gelişir. Deoksiribonükleik asit (DNA) ve protein sentezi azalır. İskemi devam ederse kalsiyum (Ca^{+2}) nakil sisteminin etkilenmesine bağlı, sitozol ve mitokondri Ca^{+2} konsantrasyonu artar. Ca^{+2} 'nin artması mitokondriyal membran geçirgenliğini artırır ve lizozomal enzimleri aktive eder. Mitokondriyal membran hasarlandığı için enerji üretimi azalır, serbest O_2 radikalleri ve apoptotik faktörler oluşur. Sonuçta nekroz ya da apoptoz yoluyla hücre ölümü gerçekleşir. Eğer hücre hasarının geri dönüşümlü evresinde reperfüzyon sağlanırsa elektron transferi ve ATP sentezi yeniden başlar; metabolik denge kurulur. Bazen paradoksal olarak geri dönüşümsüz fazda, dokunun reoksijenasyonu, bir dizi hasarı oluşturan kaskatın tetiğini çeker ve reperfüzyon hasarı gelişebilir. Reperfüzyon hasarı gelişimi, oksidatif ve nitrosatif stres, endotelial disfonksiyon, mikrovasküler hasar, nötrofil ve kompleman sisteminin aktivasyonu ile ilişkilidir. İskemik hasar varlığında, reaktif O_2 ve nitrojen molekülleri oluşur. Reaktif O_2 ve nitrojen molekülleri enzim, protein, lipid ve DNA gibi hücre içi makromoleküllerin yapı ve fonksiyonlarını bozarlar; inflamatuvar mediyatörlerin sentezini başlatacak gen aktivasyonuna neden olurlar. Kompleman sisteminin aktivasyonu endotel disfonksiyonu ve parankim hasarına yol açar. Endotel disfonksiyonu ise prokoagulan, sitokin sentezi ile geçirgenliği artırarak kapiller kaçışa neden olur. Lökositler endotel hasarının artmasına neden olarak parankim hasarı gelişimine katkıda bulunurlar (Şekil 3).

Araşidonik asit metabolitlerinin özellikle septik şok olmak üzere tüm şok tiplerinde önemli rolleri olduğu düşünülmektedir. Prostaglandin E_2 (PGE_2) ve prostaglandin F_2 -alfa ($\text{PGF}_2\alpha$) ile prostaglandin I_2 (PGI_2) ve tromboksan A_2 'nin (TXA_2) farklı nedenlerle gelişen şok tablolarında arttığı gösterilmiştir. TXA_2 ve $\text{PGF}_2\alpha$ güçlü vazokonstriktördürler ve trombosit agregasyonuna yol açarlar. PGE_2 ve PGI_2 'nin vazodilatatör ve antiagregan özellikleriyle TXA_2 ve $\text{PGF}_2\alpha$ 'nin etkilerini dengelemeye çalıştıkları düşünülmektedir (2). TXA_2 'nin lizozomal membran geçirgenliğini arttırarak hücre hasarını hızlandırdığı bilinmektedir (3). Lipoksijenaz yolu ile araşidonik asitten oluşan lökotrienler güçlü vazokonstriktör ve bronkokonstrüktördürler, kapiller geçirgenliği arttırırlar. Mikrodolaşımda lökosit ve trombosit agregatlarının oluşmasına yol açarlar.



Şekil 3. Şok patogenezi

Immunglobulin E uyarısı ile bazofillerden salınan trombosit aktive edici faktör (platelet activating factor =PAF), miyokard kontraktilitesini azaltır, pulmoner damar direncini artırır. PAF, periferik dolaşımda vazodilatasyona ve kapiller geçirgenliğin artışına yol açarak önyükü azaltır. PAF ve lökotrienlerin şok patogenezinde rolleri olduğu deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (4). Bu mediyatörlerin insan modelleri üzerindeki klinik önemleri henüz belli değildir (4). Son yıllarda yapılan çalışmalarda bakteriyel ürünlerle aktive olan makrofajlardan salınan tümör nekroz faktör-alfanın (TNF- α) septik şok patogenezinde rol oynayan en önemli mediyatör olduğu vurgulanmaktadır (5). İnsanlarda endotoksemi sırasında polipeptid hormon olan TNF- α 'nın serum düzeyinin yükseldiği saptanmıştır (5). Deney hayvanlarına TNF- α verilmesiyle septik şok benzeri tablo gelişerek hayvanların birkaç saat içinde öldüğü gösterilmiştir (5). TNF- α tarafından şok patogenezinde rolü olan birçok mediyatörün (prostaglandinler, lökotrienler, PAF, interlökin-1, interlökin-2, interlökin-6, gama interferon) salınımı uyarılmaktadır (5,6). TNF- α trombosit ve lökosit agregasyonunu uyarır, mikrodolaşımda tromboz gelişmesine neden olur (6). Tüm bu immunoinflamasyon, biyoenerjistik yetersizlik, hiperkoagulabilite, mikrovasküler tromboz, barsak endotel bariyerindeki hasar çoklu organ yetersizliği gelişimine neden olur.

2.1.2.3 Şokta Görülen Kompansatuvar Yanıtlar

Şokta doku perfüzyonu, kompansatuvar mekanizmalarla yeterli tutulmaya çalışılır. Kompansatuvar yanıtlar dolaşım yetersizliğinin klinik belirti ve bulgularının oluşmasından sorumludur.

1. Dolaşan Kan Hacminin Yeniden Düzenlenmesi: Periferik direncin artması, azalan kan hacminin yeniden dağılmasını sağlar. Kan akımı otonöregülasyonu olan kalp, beyin gibi organların perfüzyonu normal tutulmaya çalışılırken, sempatik sistem etkisindeki deri, splanknik bölge ve renal sistemlerde kan akımı azalır.

2. Kalp Fonksiyonları: Sempatik aktivite artışı, kalp üzerindeki vagal inhibisyonu azaltır; miyokard kontraktilitesi, kalp atım sayısı ve venöz dönüş artar. KD artar. Pediatrik kritik hastada KD artışı, miyokardın kasılabilir kütlesi tam gelişmediğinden kalp atım hızına bağlıdır.

3. Transkapiller Sıvı: Kapiller hidrostatik basınç azalması, ekstrasvasküler boşluktaki interstisyel sıvının intravasküler boşluğa geçmesine yol açar. İntravasküler hacim artar ve viskozite azalır.

4. Kanın O₂ Taşıma Kapasitesi: Sistemik O₂ taşıma kapasitesi hemodilüsyon sonucu artar. Eritrositlerde 2,3-difosfoglisarat (2,3-DFG) düzeyi yükselir, doku O₂ ekstraksiyonu artar. Kan laktat düzeyi artışı ve kan pH'nın azalması ile oksihemoglobin disosiyasyon eğrisi sağa kayar. Hgb'nin O₂'ye afinitesi azalır ve doku O₂ kullanım oranı artar.

5. Böbrekler: Glomerüler filtrasyon hızı (GFH), azalan böbrek kan akımı sonucu kortikomedüller şantların açılmasıyla sabit tutulmaya çalışılır.

6. Katekolaminler: Uyarılan böbrek üstü bezlerinden adrenalin ve noradrenalin salınır. Katekolamin sekresyonu vazokonstriksiyon ve taşikardiye yol açarak KD ve SVR'yi artırır. Katekolamin düzeyi artışı glikojenoliz, lipoliz ve çizgili kaslarda protein yıkımını uyarır. İnsülin salgılanması baskılanır, dokuların glikoz kullanımı azalır, hiperglisemi gelişir.

7. Steroidler: Hipotansiyon ve hipoksi, hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) sekresyonunu uyarır. Kortizol, adrenalin ve glukagonun etkilerini artırır.

8. Hipoinsülinemi: Glukoz, amino asit (a.a) ve yağ depolarının yıkılmasına neden olur.

9. Antidiüretik Hormon: Serum ozmolaritesi artışı ve hipovolemi varlığı antidiüretik hormon salgılanması uyarır. Böbrek distal tübülüslerinden su geri emilimi artar. Antidiüretik hormon (ADH) splanknik venöz yatak üzerinde güçlü vazokonstriktör etkiye neden olarak artıyüğü artırır.

10. Renin- Anjiyotensin Sistemi: β -adrenerjik sempatik uyarı jukstaglomerüler hücrelerde renin-anjiyotensin sistemini (RAS) aktive eder. Anjiyotensin güçlü arteriyoler vazokonstrüktördür. Anjiotensin böbrek prostaglandin üretimi ve aldosteron salınımını artırır. Aldosteron distal tübüllerden Na^+ geri emilimi ile potasyum (K^+) ve H^+ iyonunun atılmasını artırır.

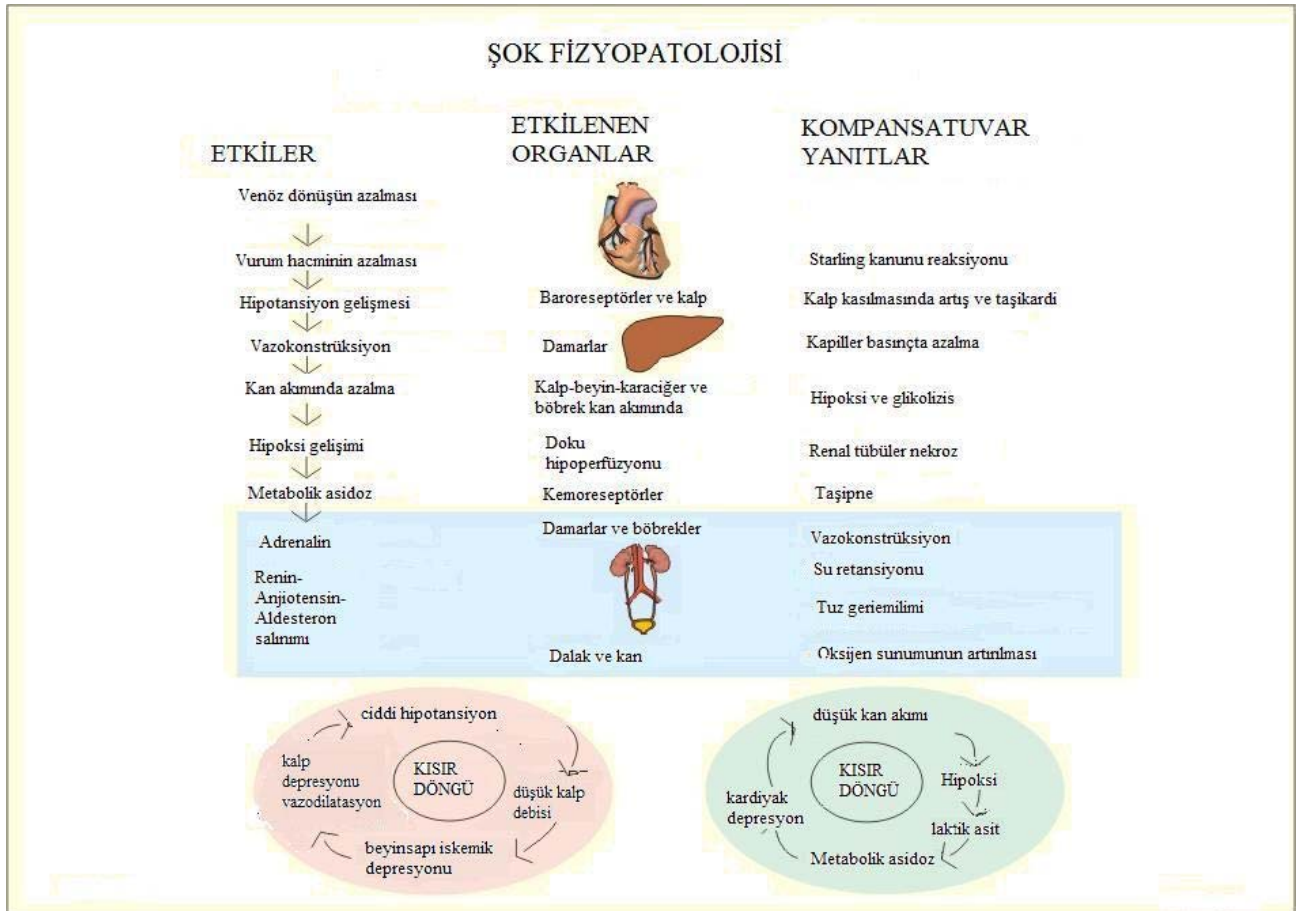
11. Prostaglandinler: PGE_2 ve kallikrein bölgesel etki göstererek renal damarlarda dilatasyona yol açarlar. TXA_2 splanknik ve kutanöz vazokonstrüksiyon yapar ve kardiyovasküler disfonksiyona neden olabilir.

12. Hücre dışı Sıvının Dağılımı: Kan hacminin %10'unun kaybı şok düşündürecek herhangi bir belirti yaratmaz. Bu oran vücutta göllenmiş kana eşit olduğundan hücre dışı sıvı miktarında değişiklik izlenmez. Kan hacminin %25'den fazlasının kaybında kan basıncı düşer ve hücre dışı sıvı miktarı %18-26 azalır. Ciddi şok modellerinde hücre dışı sıvının bir kısmı damariçi ve bir kısmı hücre içi alana geçer.

13. Hücre Duvar Fonksiyonu: Yarı geçirgen hücre duvarı, aktif transport mekanizmaları ile hücre içi ve dışı iyonik farklılıkları dengelemeye çalışır. Hücre membranında -90mV 'lık negatif potansiyel vardır. Akut hemorajik şokta, iskelet kasının hücrelerarası membran potansiyel farkı -90 'dan -60 mV 'a düşer. Membran potansiyeli farkındaki azalma asit-baz değişikliklerine bağlı değildir, şok tablosuna özeldir. Membran potansiyel farkının değişmesi, hücre içine Na^+ , klorür (Cl^-) ve su geçişi ile sonuçlanır ve hücre şişer. Hücre duvarında negatif potansiyeli sağlayan $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ pompasında aktivitenin inflamatuvar mediyatörler nedeniyle azaldığı iddia edilmektedir.

14. Nitrik oksit: Nitrik oksit (NO), NO sentaz enzim ailesi tarafından L-argininden sentezlenen reaktif gazdır. NO'nun üç tipi tanımlanmıştır: nöronal NOS (nNOS); inducible=uyarılabılır NOS (iNOS) ve endotelial NOS (eNOS) (7). Normal koşullarda nNOS ve eNOS düşük miktarlarda salgılanır. Fizyolojik süreçte nörotransmitter gibi davranır ve miyokard kasılması ile vasküler tonusun düzenlenmesinde görev alırlar. eNOS ayrıca lökosit adezyonunu ve trombosit agregasyonunu inhibe ederek vasküler geçirgenliği ayarlar. Kısa süreli iskemi sırasında eNOS lökosit adezyonu ve trombosit agregasyonunu önler, doku perfüzyonunun devamını sağlayarak kompensatuvar yanıt sağlar. Ciddi iskemi ve sonrasında gelişen reperfüzyon sırasında, reaktif O_2 radikalleri, inflamatuvar mediyatörler ve bakteri ürünleri çok miktarda iNOS üretimine neden olurlar. Reaktif nitrojen radikalleri oluşur. Oluşan bu radikaller mitokondriyal hasar ile apoptoz ve nekroza neden olurlar (8).

Dolaşım yetersizliğinde kardiyovasküler değişiklikler etyolojiden bağımsız erken dönemde sıklıkla tüm hastalarda gözlenir. KD ve kan basıncı azalır, sempatoadrenerjik sistem uyarılır, kalp hızı ve miyokard kontraktilitesi artar. Nörohumoral sistem uyarılması arteriyoller ve venöz konstrüksiyona yol açar, kan basıncı normal sınırlarda tutulmaya ve önyük artırılmaya çalışılır. Kan, yaşamsal önemi olmayan organlardan yaşamsal önemi olanlara yönlendirilir. Damariçi hacim kaybının sürdüğü veya yeterli sıvı desteği yapılmadığı durumlarda kompensasyon mekanizmaları yetersiz kalır ve şok dekompanse evreye geçer. Taşikardi nedeniyle diyastol süresi kısalmış, koroner kan akımı ve ventrikül doluşu bozulur. SVR'nin yükselmesiyle miyokardiyal O₂ tüketimi artar ve fonksiyonları bozulur. Doku iskemisi ve laktik asidoz gelişir. Hasara uğramış hücrelerden mediyatörler salınırlar. Mediyatörler miyokard kontraktilitesi, damar tonusu ve membran geçirgenliğinde değişikliklere yol açarlar ve şok ağırlaşır. Kalp veya beyin gibi yaşamsal önemi olan organlarda hasar gelişir. Bu aşama terminal veya geri dönüşümsüz şok olarak tanımlanır ve yapılan tedavilere yanıt alınamaz, genellikle ölümle sonuçlanır (Şekil 4).



Şekil 4. Şokta kompensatuvar yanıtlar

2.1.2.4 Şok Tiplerinde Fizyopatoloji ve Klinik Bulgular

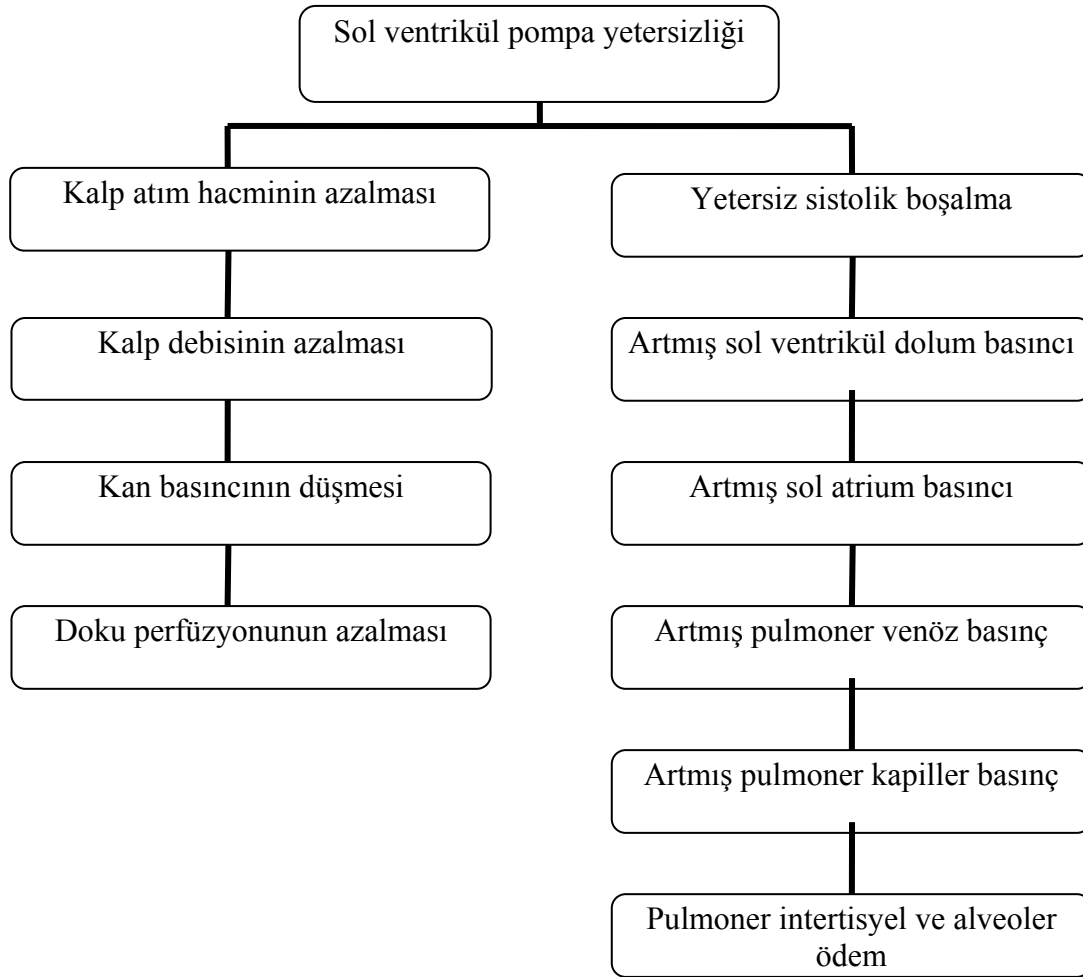
2.1.2.4.1 Hipovolemik Şok

Çocuklarda akut hipovolemi en sık görülen şok nedenidir (9,10). Akut hipovolemi sıklıkla kan kaybı ve gastrointestinal kayıplar sonucu gelişir (9). Hipovolemik şok erken dönemde, kompensasyon mekanizmaları, kan basıncını normal sınırlarda tutar, klinik bulgular gözden kaçabilir (9,11,12). Kanamaya bağlı hipovolemi varlığında kan hacminin %40'ı azalana kadar hipotansiyon gözlenmeyebilir (11,12). Hipovolemik şok kompanse döneminde santral venöz basınç (SVB), kalp atım hacmi ve idrar çıkışı azalır. Kalp hızı, SVR ve miyokard kontraktilitesi artar. Ekstremiteler soluk ve soğuktur. Kapiller doluş zamanı (KDZ) uzar, 2-3 saniyenin üzerindedir, bilinç durumu normal veya hafif bozuktur. Hiperventilasyon ve respiratuvar alkaloz gözlenebilir (13). Dekompanse dönemdeki hastalar hipotansif, asidotik, letarjik veya komadadır. Oligüri veya anüri vardır. Terminal dönemde kardiyojenik şok ve yaygın hücre ölümü tabloya eklenir (10,11,12,14). Hipovolemik şokun prognozu genellikle iyidir ve komplike olmayan olgularda mortalite %10'un altındadır (12,15).

2.1.2.4.2 Kardiyojenik şok

Kalp fonksiyonlarında birincil bozukluğa bağlı gelişir. Genellikle miyokard kontraktilitesi azalmıştır (16,17). Çocuklarda en sık kardiyak cerrahi sonrası görülen miyokard depresyonuna bağlı gelişir (18). Diğer kardiyojenik şok nedenleri disritmiler, konjenital kalp hastalıkları, miyokardit, ilaç zehirlenmeleri, metabolik bozukluklar (asidoz, hipoglisemi, hipotermi), hipoksik-iskemik ataklar olarak sıralanabilir (16,18). Septik şokta da çoğunlukla miyokard depresyonu gelişir (17). Hipovolemik şokta görülen durumun aksine kompensasyon mekanizmaları kardiyojenik şoktaki hastanın miyokard fonksiyonlarını bozar ve doku hasarını hızlandırır (Şekil 5). SVR artışına bağlı olarak fonksiyonu bozuk sol ventrikülün önündeki yük (artyük), sol ventrikül işi ve O₂ gereksinimini artar. Pompa yetersizliği ve taşikardiye bağlı koroner perfüzyonu bozulur ve miyokard iskemisi belirginleşir. Su ve tuz tutulması, atım hacmi azalmasını düzeltmeye yönelik diğer kompensasyon mekanizmasıdır. Böylece sol ventrikül basınç ve hacmi artırılır, subendokardiyal kan akımı azalır, miyokard iskemisi artar (19). Sol ventrikül basınç ve hacim artışı akciğer ödemine yol açar. Bu kısır döngü nedeniyle kardiyojenik şokun kompanse dönemi genellikle gözlenmez ve hızla geri dönüşümsüz evre gelişir (18,19).

Kardiyojenik şoktaki hastalar hipotansif, taşikardik, oligürik ve asidotiktirler. Ekstremiteler soğuk ve soluk, mental fonksiyonları bozuktur. KD'si azalmıştır, SVB, pulmoner köşe basıncı (PKB) ve SVR artmıştır. Çocuklarda kardiyojenik şokun prognozu hakkında yeterli veri yoktur (20). Erişkinlerde miyokard enfarktüsü sonrası gelişen kardiyojenik şokta %90'a varan mortalite bildirilmiştir. Günümüzde destekleyici tedavilerle bu oran %30-60'a kadar indirilebilmiştir (19).



Şekil 5. Kardiyojenik şokta fizyopatoloji

2.1.2.4.3 Distribütif şok

Distribütif şokta KD, normal ya da artmış olabilir, ama kan akımı bölgesel dağılım bozuklukları sonucunda dokularda ciddi perfüzyon yetersizliği gelişmektedir (21). Kan akımındaki bölgesel değişkenlik damar tonus anormalliklerine bağlıdır. Çocuklarda distribütif

şok etyolojisinde, sepsis, anafilaksi, merkezi sinir sistemi (MSS) hasarı, ilaç zehirlenmeleri (barbitüratlar, düz kas gevşeticileri, antihipertansifler ve trankilizanlar) yer alır (21). Çocuklarda distrubitif şok en sık septik şokta görülür ve mortalitesi oldukça yüksektir (22). Son yıllarda immun yetersizlik tanılı hasta sayısında, invaziv tetkik ve tedavi yöntemlerinin kullanımında artışa bağlı sepsis ve septik şok görülme sıklığı belirgin artmıştır (23). Septik şok patogenezi oldukça karmaşık olup henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (24,25). Septik şok başlangıç döneminde damar tonusu ve geçirgenliğindeki değişikliklere bağlı kan periferde göllenir (21). Septik şokun ileri evresinde miyokard depresyonunu geliştirir (21-23). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarla septik şokun erken evrelerinde de kardiyak fonksiyon bozukluğu olabileceği gösterilmiştir (23,24). Sepsiste mikroorganizmalardan açığa çıkan ürünler (başlıca endotoksinler), kinin oluşumunu, kompleman, fibrinolitik ve koagülasyon sistemlerini uyarırlar (25,26). Endotoksinler, endotel hücresi, lökosit ve trombositlerin hücre membranlarını hasara uğratarak toksik serbest radikaller, vazoaaktif ve immünolojik mediyatörlerin salınmasına yol açarlar (27,28). Salınan mediyatörlerin damar tonusu ve geçirgenliği üzerine güçlü etkileri vardır (28). Arteriyoller vazodilatasyon gelişir, SVR düşer, doku perfüzyon basıncı azalır ve koroner kan akımı bozulur. Venöz dilatasyon sonucu kan periferde göllenir ve önyük azalır. Kapiller geçirgenlik artar, intravasküler hacim interstisyel alana kayar ve dolaşan kan hacmi daha da azalır. Kapiller onkotik basınç (KOB) azalır (28). Aktiflenen kompleman bileşenleri ve arasıdonik asit metabolitleri kapiller dolaşımda lökosit ve trombosit kümelerinin oluşmasına, hasara uğramış endotel hücrelerinin şişmesine yol açar, mikrodolaşım bozulur. Doku iskemisi giderek belirginleşir (29). Miyokardiyal depresan faktörler, kardiyak ödem, koroner perfüzyon azalması, anaerobik miyokard metabolizması ve artmış pulmoner damar direncine neden olurlar ve pompa yetersizliği ortaya çıkar (30).

Septik şokta üç evre tanımlanmıştır: hiperdinamik-kompanse (sıcak şok) evre, hiperdinamik-dekompanse şok evresi ve hipodinamik-kardiyojenik (soğuk şok) evre. Septik şok erken dönemi, damar tonusu değişiklikleri ve hiperdinamik kompensatuvar yanıtlarla karakterizedir. Septik şok erken döneminde, kompensatuvar sempatik deşarj, hipotalamik uyarı ile hipofizden ACTH ve beta-endorfin salınımına neden olur (31). Endorfinler beyin sapında sempatoadrenal deşarjı inhibe eder, miyokard kontraktilitesi azalır ve hipotansiyon gelişir (30). Septik şok geç dönemi kalp yetersizliği ile karakterizedir (Şekil 6).



Şekil 6. Septik şokta fizyopatoloji

2.1.2.4.4 Septik Şok

Tanımlamalar

Sıcak şok: Bilinç değişikliği vardır. Nabızlar sıçrayıcıdır, KDZ çok kısadır, idrar çıkışı azalır.

Soğuk şok: Bilinç değişikliği vardır. KDZ > 2 sn'den uzundur. Nabızlar zayıftır, ekstremiteler alacalı renktedir. İdrar çıkışı azalmıştır.

Sıvıya refrakter, dopamine dirençli şok: İlk bir saatte 60 mL/kg sıvı verilmesine ve 10 µg/kg/dak dopamin infüzyonuna rağmen şok bulgularının devam etmesidir.

Katekolamine dirençli şok: Adrenalin ve noradrenalin tedavisine rağmen şok bulgularının devam etmesidir.

Refrakter şok: İnotropik, vazopressör, vazodilatatör ilaçların amaca yönelik kullanımı ve metabolik (glukoz, kalsiyum) ve hormonal (tiroid ve hidrokortizon) tedavilere rağmen şok bulgularının devam etmesi durumudur.

Klinik Bulgular

Sıcak şoktaki hastada taşikardi ve taşipne görülür. Vücut ısısı yüksektir. Ekstremiteler sıcak ve nabızlar dolgundur. Kan basıncı normal, nadiren yüksek ölçülebilir. KDZ normaldir. Nabız

basıncı genişir. Kardiyak indeks (KI) artmıştır. İdrar çıkışı yeterlidir. Bilinç değışikliğı gelişir.

Soğuk şoktaki hastada taşikardi önemli bulgulardandır. Çocuk hastada ilk bulgu olabilir. Solunum depresyonu gelişebilir. Hipotermik olabilirler. Ekstremiteler soğuk ve soluktur. Nabız basıncı zayıf ve dardır. KDZ uzamıştır. Hipotansiyon gelişir. Böbrek kanlanmasıdaki azalmaya bağılı oligüri veya ağırlığına göre anüri gelişebilir. Hastada bilinç letarjik olabilir hatta koma gelişebilir.

Şok tablosundaki hastada erken tanı konularak tedaviye başlanmazsa birçok komplikasyon gelişebilir.

Septik Şokta Komplikasyonlar

Şok sırasında açığa çıkan mediyatörler, hasara uğrayan akciğer kapillerlerinden su, elektrolitler ve proteinlerin intertisyuma ve alveol boşluğuna sızmasına neden olurlar. Akciğer kompliyansı azalır, solunum yükü artar. Hipoksi gelişir. Bu tablo 'Şok Akciğeri" veya "Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (Akut Respiratuvar Distres Sendromu =ARDS)" olarak bilinir (32,33,34). Özellikle septik şokta olmak üzere koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile "Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma (Dissemine İntravasküler Koagülasyon=DIK)" gelişebilir. DIK varlığı doku iskemisini artırarak şok tablosunu derinleştirir (35). Şok sırasında böbrek kan akımı düzeltilemeyecek olursa "Akut Tübüler Nekroz" ve "Akut Böbrek Yetmezliği" kaçınılmazdır (34). Karaciğer fonksiyonlarında bozulma, pankreas iskemisi, gastrik stres ülserleri, gastrointestinal kanama da şok sırasında karşılaşılabilecek komplikasyonlar arasında sayılabilir (34,36).

2.2 DOLAŞIM YETERSİZLİĞİ TEDAVİSİ

Çocukluk yaş grubunda şok tanılı hastada survi, erken tanı ve tedaviye bağılıdır. Pediyatrik ve yenidoğan sepsisinde mortalite, yoğun bakım şartlarındaki gelişmelere paralel olarak % 97'lerden % 9'lara inmiştir ve çocuklarda mortalite erişkinlerden (% 28) düşüktür (37).

Şok tedavisinde temel prensip, O₂ dağılımını düzeltmektir. O₂ dağılımı, KD ve arteriyel O₂ içeriğı ile bağılantılıdır. Acil servise başvuran septik şok tanılı hastalarda erken amaca yönelik tedavi ile yaşam şansının arttığı randomize kontrollü çalışmada gösterilmiştir (38). Erken amaca yönelik tedaviye göre KI 3.3-6 L/dak/m², O₂ tüketimi > L/dak/m² tutulan çocuklarda prognoz iyidir (10,11,39). Erken amaca yönelik tedavide sepsis tanısı konulduğu

anda resüsitasyona başlanmalıdır. Septik şok tedavisinin ilk 6 saatinde aşağıda belirtilen hedeflere ulaşılması amaçlanır:

- Santral venöz basınç (SVB) 8–12 mmHg (hastada yardımcı ventilasyon uygulanıyorsa 12-15 mmHg)
- Ortalama arteriyel basınç (OAB) > yaşa uyan OAB'nin % 5 persantil
- İdrar çıkışı > 0.5 mL/kg/st (1 yaş altı 1.0 mL/kg/st)
- Santral venöz (superior vena cava) veya miks venöz oksijen saturasyonu > 70%.

Bu hedeflere ulaşılması için yapılması gerekenler:

2.2.1. Güvenli Havayolu Sağlanması ve Ventilasyon: Çocuğun hava yolu kontrolü sağlanmalıdır. Hastaya uygun pozisyon verildikten sonra solunum kontrol edilir, ağız aspire edilir, gerekirse hasta entübe edilir. Şokta hastanın klinik durumuna göre elektif entübasyon yapılabilir (40). Yardımcı ventilasyon endikasyonu, hastanın klinik durumu göz önünde tutularak konulmalıdır:

- MSS depresyonu (koma, kafa içi basınç artışı) varsa
- Gerçek veya potansiyel olarak havayolu obstrüksiyonu varsa
- Havayolu reflekslerinin kaybı gelişmişse
- Kısa zaman içerisinde klinik durumun bozulması beklenen ve solunum işinin artığı durumlarda
- Mekanik ventilasyon ve/veya solunum sonu pozitif ekspiratuvar basınç gereksinimi olan hastalarda yardımcı ventilasyon başlanmalıdır.

Yardımcı ventilasyon gerekmeyen şoktaki hastalarda %100 O₂ geri dönüşümsüz rezervuarlı maske ile verilmelidir.

2.2.2. Sıvı Tedavisi: Şoktaki hastaya ne zaman, ne kadar ve hangi sıvının verileceği tartışmalıdır. Kontrollü hayvan deneyleri ve klinik çalışmalar ile sıvı resüsitasyonu ile intravasküler volüm doldurulduğunda, mortalite oranının %80'den %30'lara düştüğü kanıtlanmıştır (41,42). Septik şoklu hastalar hipovolemiktir. Hipovolemi sistemik vazodilatasyona, kapiller kaçağa, insensibil kayıpların fazla olmasına ya da ağızdan sıvı alımının az olmasına bağlı olabilir. İnisiyal resüsitasyon izotonik solüsyonlardan 20 mL/kg miktarda sıvının 5-10 dakikada tekrarlanarak verilmesi ve bu sırada hastanın tedaviye yanıtının izlenmesi ile yapılır. İnisiyal sıvı resüsitasyonu için genellikle 40-60 mL/kg hacimde sıvı verilir. Bazen 200 mL/kg gibi yüksek miktarlarda sıvı verilmesi gerekebilir (10,11,39).

Septik şokta agresif sıvı tedavisi ARDS veya akciğer ödemi insidansını artırmaz. Septik şokta sıvı tedavisinde kristaloid ve kolloidler kullanılmaktadır.

2.2.2.1 Kristaloidler: Moleküler ağırlığı 6000 kilodaltondan (kd) fazla olmayan sıvılardır. Etkin ve ucuzdurlar. Ekstraselüler sıvı açığını hızla düzeltirler. Ringer laktattaki laktatın karaciğerde hızla bikarbonata dönüşmesi nedeniyle laktik asidozda artış gözlenmez. İntravasküler ve ekstraselüler sıvı açığını düzeltmesi kolloidal sıvılara üstünlük sağlar.

Kristaloid kullanımı ile ilgili çekinceler şunlardır:

- Ekstravasküler alana hızlı geçerler.
- Yeterli resüsitasyon için kaybedilenden daha fazla miktarda sıvı gerekir.
- Hipernatremiye neden olurlar (%0.9 NaCl).
- Renal tübüler disfonksiyonda asidoza eğilim artar (%0.9 NaCl).
- Ekstravasküler sıvı volümünü artırarak lenfatik drenajı bozarlar. Bu da gastrointestinal sistem (GIS) ve kaslarda ödeme neden olur.

2.2.2.2 Kolloidler: Kolloid sıvılar intravasküler alanda uzun süre kalırlar. Kolloidler, KOB'u arttırarak, hücrelerarası alandan damar içine sıvı çekerler; hemodinamik stabilite daha az hacimle sağlanabilir. Resüsitasyon sonrası sıvı yüklenme olasılığı azalır.

Albumin ve Ringer laktatın karşılaştırıldığı çalışmada, kolloid grubunda uygulanan hacim az, KD, OAB yüksek ve perfüzyonun hızla düzeldiği belirlenmiş, ama mortalite üzerine anlamlı fark gösterilememiştir (43). Sıvı resüsitasyonunda kristalloidler kullanıldığında kolloidlere göre üç kat fazla hacim uygulandığı belirlenmiş, pulmoner kompliyans veya resüsitasyon sonrası ıslak akciğer oluşması açısından fark olmadığı gözlenmiştir (44).

Kolloid kullanımı ile ilgili çekinceler şunlardır:

- Hidrostatik basınç artışı ile pulmoner ödem eğilimi artar.
- Akciğerlerde mikrovasküler permeabilite bozukluğu varsa, endotelden kolloid kaçıışı olacağı için interstisyumda onkotik basınç yükselir ve daha fazla sıvı pulmoner interstisyum ve alveollerde birikerek, mekanik ventilasyon gereksinimi ve süresi artabilir.
- Pahalıdır.
- Serum iyonize Ca^{+2} fraksiyonunu düşürebilirler.
- Dolaşan immün globulinlere ve tetanoz toksoidine karşı immünreaksiyonu ve endojen albumin yapımını azaltabilirler.
- Hemorajik şokta hücre dışı sıvı açığını düzelterek kötüleştirebilirler.
- Resüsitasyon fazı uzayabilmekte, resüsitasyon sonrası diürez gecikebilmektedir.

Asit, plevral efüzyon, yanık ve diğer yumuşak doku hasarları gibi protein ve albumin kaybının fazla, albumin sentezinin azaldığı durumlarda albumin kullanımı uygun olabilir.

Çocuklarda septik şokta kristaloid veya kolloid sıvı tedavisinin birbirine üstünlüğünü gösteren yeterli kanıt yoktur. Maitland ve ark.'larının septik şoktaki sıtma hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada albuminin mortaliteyi %18'den %4'e düşürdüğü ve kristaloide göre etkin olduğu gösterilmiştir (45). Carcillo ve ark.'ların, şoklu çocuklarda inisyel sıvı resüsitasyonunda kristaloid ve kolloid (dekstran, jelatin, Ringer laktat, fizyolojik serum) solüsyonların etkinliğini araştıran randomize, kontrollü çalışmasında sağkalım ve morbidite yönünden fark olmadığı gösterilmiştir (46).

2.2.3 Hemoglobin Konsantrasyonu: Şokta ideal Hgb değeri konusunda yeterli veri yoktur. Anemi, O₂ taşınma kapasitesini azaltır; yeterli O₂ dağılımı sağlamak için KD'nin artırılması gerekir. Şokta kardiyak depresyon olduğu göz önünde bulundurulsa anemi, kardiyak fonksiyonları daha da bozar ve düzeltilmelidir. Şokta Hgb düzeyi 10 g/dL üzerinde tutulmalıdır (47). Ancak yüksek Hgb konsantrasyonu kan viskozitesini artırır, küçük damarlar yırtılabilir, mikrovasküler tıkanmaya ve doku perfüzyonunda bozulmaya neden olabilir. Şokta hiperviskozite önlenmelidir.

2.2.4. Vazoaktif İlaç Tedavisi: Septik şok tanılı çocuk hastalarda sıklıkla resüsitasyonun ilk aşamalarında vazoaktif destek gerekir. Yeterli oksijenizasyon, ventilasyon, intravasküler hacim sağlanmasına rağmen şok tablosu devam ediyorsa vazoaktif ilaç tedavisi endikasyonu vardır. Vazoaktif ajan kullanıma endikasyonları beş ana başlıkta toplanabilir:

- Kalp hızını artırmak
- KD'yi artırmak
- Kardiyak kontraktileiteyi artırmak
- KD'nin uygun dağılmasını sağlamak
- Vasküler direnci düzenlemek.

2.2.4.1 Vazoaktif ilaç tedavinin temel ilkeleri:

1. Kalbi aşırı çalıştırmaktan kaçınılmalıdır: Önyük düzeltilmeden vazoaktif ilaç kullanmak kalp kasını kamçılar gibidir. Kalp kasılabilirliği yeterli sıvı verilmesiyle ideal hale getirilebilir.

2. Artyük düşürülmelidir

3. Kombine tedavi uygulanmalıdır: Katekolaminler miyokard O_2 tüketimini artırabilirler. Özellikle yüksek dozlarda yan etkiler belirgin hale gelebilir. Vazoaktif tedaviye dirençli vakalarda katekolamin dozlarını yükseltmek yerine farklı etkiye sahip vazoaktif ajanların birlikte kullanması doğru olacaktır.

4. O_2 tüketimi artırılmamalıdır: Vazoaktif ilaçların gereğinden yüksek dozda kullanılması O_2 tüketiminin artmasına yol açabilir. Doz titre edilmelidir.

5. KD'nin dağılımı ve vasküler direnç üzerine olumlu etki sağlanmalıdır: Vazoaktif ilaçlar kan akımının dağılımını değiştirerek sistemik perfüzyonu ve hedef organ fonksiyonlarını düzeltmelidirler.

Vazoaktif ilaçların etki mekanizmalarının daha iyi anlaşılabilmesi amacıyla kısaca otonom sinir sistemi farmakolojisi gözden geçirilecektir.

2.3 OTONOM SİNİR SİSTEMİ FARMAKOLOJİSİ

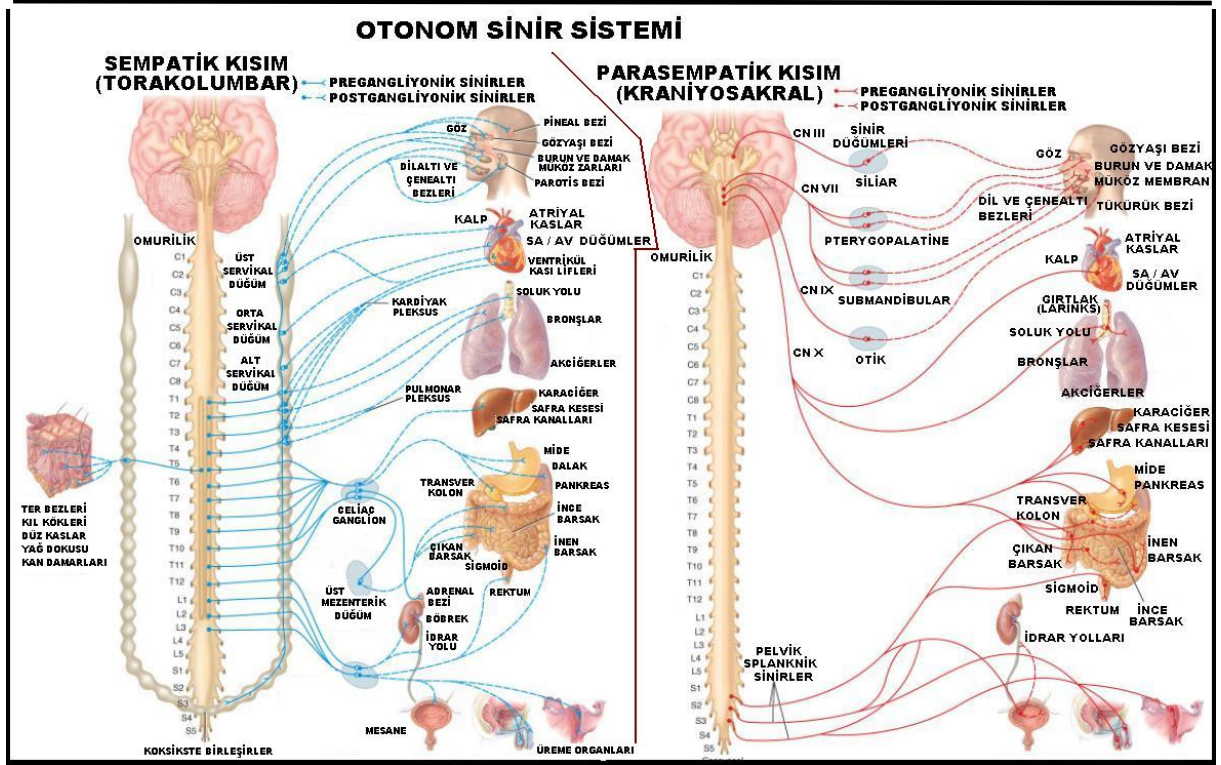
2.3.1 Tanımlamalar

Otonom sinir sistemi, sempatik ve parasempatik sistemlerden oluşur. Sempatik ve parasempatik lifler MSS'den çıkarak omuriliğin anterolateral kordonunda seyrederek gangliyonlar oluştururlar. Sempatik gangliyonlar omuriliğin iki yanında, parasempatik gangliyonlar ise organlara yakın bölgelerde bulunurlar (Şekil 7). Her iki sistemde de gangliyonlarda işlev gören nörotransmitter asetilkolindir (AK). Effektör organlardaki nörotransmitter ise parasempatik liflerde AK, sempatik liflerde noradrenalindir.

Sempatik sinir uçları noradrenalin sentez ve depolama görevi yaparlar. Sempatik uyarı ile noradrenalin vezikülleri hücre membranına doğru hareket ederler ve noradrenalin sinaptik aralığa boşaltılırlar. Noradrenalin, postsinaptik yani efektif hücre membranında organ veya dokuya göre değişen alfa (α) ve beta (β) reseptörleri uyarırlar. Noradrenalin ayrıca presinaptik membrandaki reseptörleri (α_2) uyararak kendi salınımını inhibe eder. Noradrenalin, sinaptik aralıktaki monoamin oksidaz (MAO) ve katekol-O-metil transferaz (COMT) enzimleri tarafından metabolize edilir.

Sempatik sistemin bazı bölgelerinde bulunan bir diğer nörotransmitter dopamindir. Dopamin sinir uçlarında noradrenalin öncüsü olarak görev yapar (Şekil 8). Dopaminden noradrenalin sentezi, böbreküstü bezinde gerçekleşir. Noradrenalin böbreküstü bezinde adrenalin öncüsü olarak görev alır. Böbreküstü bezi katekolamin içeriğinin %85'i adrenalin, %15'i ise noradrenalindir. Hipovolemi, hipoksi, hiperkapni, asidoz gibi sempatik uyarı yapan nedenler böbreküstü bezinden adrenalin salınımına yol açarlar. Dopamin, noradrenalin ve

adrenalin hedef organlarında reseptörler aracılığıyla etki ederler. Tablo 2’de sempatik sinir sistemindeki reseptörlerin organ ve dokularda dağılımı ve fonksiyonları özetlenmiştir.

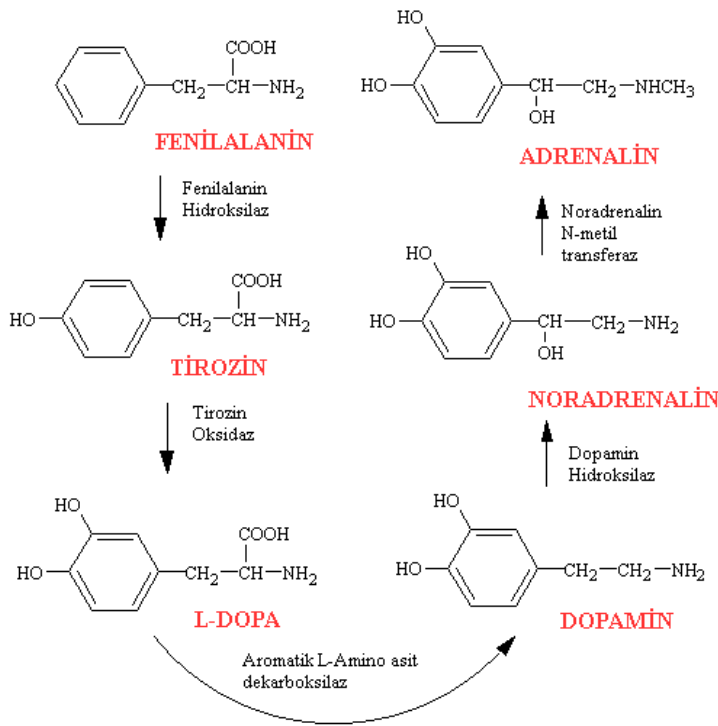


Şekil 7. Otonom sinir sistemi

Tablo 2. Sempatik sinir sistemi reseptörleri

α_1 postsinaptik reseptör	Periferik damar düz kas, renal arter düz kas ve epikardiyal koroner arter konstrüksiyonları ve miyokardda (+) inotropik etki
α_2 presinaptik reseptör	Periferik damar düz kas vazodilatasyonu, MSS’de baskılanma, postsinaptik endokardiyal koroner arter konstrüksiyonu, insülin salgılanmasında, barsak motilitesinde ve ADH salınımında azalma, renal tübül sodyum ve su atımında artma
β_1 postsinaptik	Miyokardda (+) inotropik etki, sinoatriyal nodda (+) kronotropik etki, atriyoventriküler nodda (+) dromotropik etki ile böbrek renin salgılanmasında artış
β_2 presinaptik reseptör	Noradrenalin salınımında artma, damar düz kas konstrüksiyonu, postsinaptik miyokardda (+) inotropik ve kronotropik etki, damar düz kas, bronşiyal düz kas ve böbrek damarları dilatasyonu
DA ₁ postsinaptik reseptör	Renal ve koroner damar vazodilatasyonu, böbrek sodyum ve su diürezi, renin salgısında artış

MSS; merkezi sinir sistemi

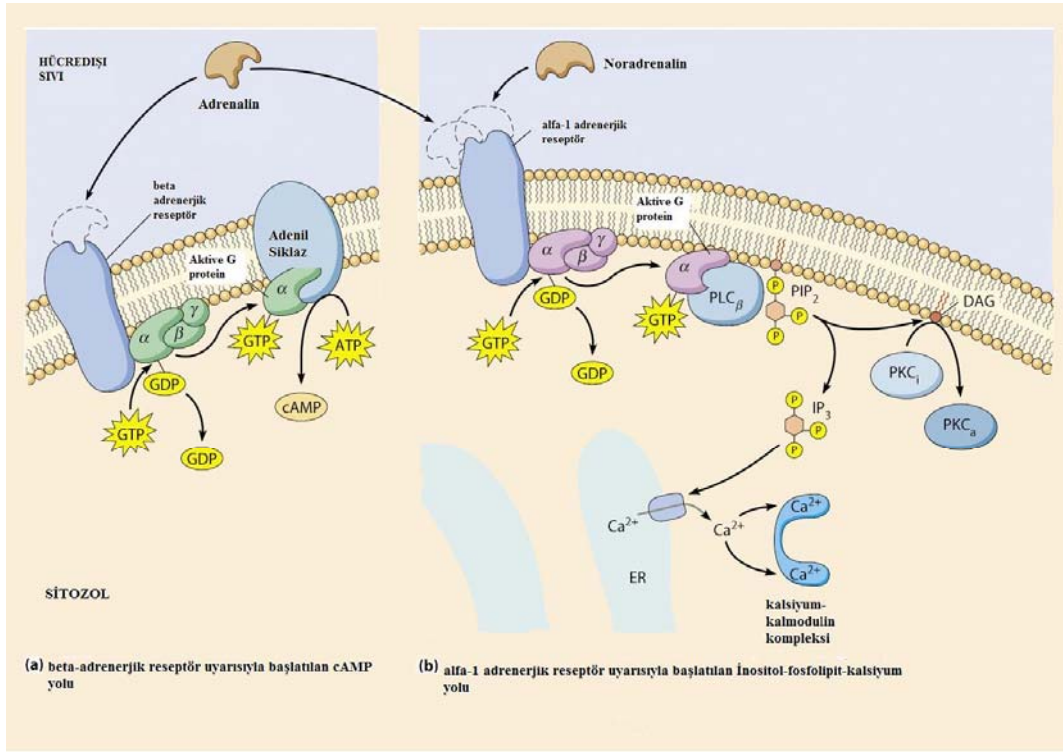


Şekil 8. Nörotransmitter sentez basamakları

2.3.1.1 α adrenerjik reseptörler: α adrenerjik reseptörler, hücre membranında bulunurlar, α_1 ve α_2 olarak iki alt gruptan oluşurlar. α_1 reseptörler, postsinaptik yerleşimlidirler, özellikle damarlarda yer alırlar. α_1 uyarısı ile periferik, mezenterik ve renal damarlarda

vazokonstriksiyon görülür. α_1 reseptörler epikardiyal koroner arterlerde de mevcuttur. α_1 agonistler, epikardiyal arterler koroner damar direncinin %5'inden sorumludurlar ve koroner damarlarda önemli direnç artışına neden olmazlar. α_1 uyarısı sonucu arter basıncı ve KD artar. α uyarı özelliği ön planda olan ajanlar bu nedenle **inokonstrüktör** olarak tanımlanırlar. α_1 reseptör uyarısı değişen derecelerde arteryel ve venöz konstrüksiyona yol açar. Venöz dolaşım, toplam kan hacminin %60'ını oluşturur. Venöz dirençteki küçük artış, venöz dönüşü önemli miktarda artırır. Arteryel konstrüksiyon ile artıyük artar ama önyük de fazlalaştığından KD artar. α_1 uyarı ile oluşan pozitif inotrop etki KD artışında önemli rol oynamaz. α_2 reseptörler, presinaptik ve postsinaptik membranda bulunurlar. Presnaptik α_2 reseptörler, sempatik uyarı sonucu sinaptik aralığa salınan noradrenalin düzeyini kontrol altında tutmayı amaçlayan negatif kontrol mekanizmasında rol oynarlar.

2.3.1.2 β adrenerjik reseptörler: β adrenerjik reseptörler (BAR), 50.000-60.000 kd büyüklüğünde, 400-450 aa'dan oluşan polipeptid zincirlerdir. Sempatomimetikler, kardiyak inotropik etkilerini BAR aracılı Gs proteini üzerinden gösterirler. BAR'a agonist bir ajan bağlanması durumunda guanin difosfata (GDP) yüksek enerjili bir fosfat molekülü gelir ve guanin trifosfat (GTP) oluşur. Gs proteininin α alt ünitesi GTP ile birleşerek adenil siklaz aktivasyonuna yol açar. Gs tarafından aktive olan adenil siklaz, ATP'den siklik adenozinmonofosfat (cAMP) oluşumuna yol açar. BAR aktivasyonunda ikincil aracı molekül olan cAMP hücre içi protein kinaz A'yı aktive eder. Bu enzim sarkolemmal voltaj bağımlı Ca^{+2} kanallarının fosforilasyonu ile aksiyon potansiyeli sırasında Ca^{+2} 'un hücre içine girişini hızlandırır. BAR aktivasyonu ile artan hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonu pozitif inotropik etkiyi oluşturur. BAR aktivasyonu ve cAMP artışı aynı zamanda diğer bazı protein kinazları aktive eder. Bu protein kinazlar, troponin I fosforilasyonu ile troponin C'nin Ca^{+2} affinitesini azaltır. Ayrıca regülatör protein fosfolambanın fosforilasyonu ile diyastolde Ca^{+2} 'un sarkoplazmik retikulumu alınması hızlanır. BAR aktivasyonu bu şekilde diyastolik relaksasyonu hızlandırır, iyileştirir ve pozitif lusitropik etki yapar. BAR sistemi β_1 ve β_2 olmak üzere iki değişik alt gruptan oluşur. Bu reseptörler çeşitli organlarda değişik yoğunlukta bulunur ve farklı etkiler gösterirler (Tablo 3).



Şekil 9. BAR'ların etki mekanizması

β_1 reseptör uyarısı, miyokarda pozitif inotrop, kronotrop ve dromotrop etki gösterir. β_2 reseptörler vasküler yatakta daha ön planda rol alırlar. Arteriyollerdeki BAR'ların %93'ü; epikard, vena kava, aorta ve pulmoner arterdeki BAR'ların %100'ü β reseptörlerdir. β_2 reseptör uyarısı damar düz kas hücrelerinde adenil siklaz ve cAMP artışı yoluyla gevşeme ve vazodilatasyona yol açar. Benzer olarak diğer düz kas gruplarında da β_2 uyarısı gevşemeye neden olur.

2.3.1.3 Dopaminerjik reseptörler: Son yıllarda yapılan çalışmalar üçüncü bir adrenergik reseptörün varlığını ortaya çıkarmıştır. DA reseptörler DA_1 ve DA_2 olarak iki ayrı alt grupta toplanırlar. DA_1 reseptör uyarısı, postsinaptik yerleşimli olup renal, mezenterik ve koroner arterlerde vazodilatasyona neden olur. Presinaptik bölgede bulunan DA_2 reseptör uyarısı ise, α_2 reseptörler gibi sempatik sinir uçlarından noradrenalin salınımını inhibe eder.

Vazoaktif ajanlar etkilerini α ve β adrenergik reseptörler üzerinden gösterirler. Vazoaktif ajanlar, saf α (fenilefrin, metoksamin) veya β (izoproterenol) uyarıcı olabildikleri gibi genellikle her iki reseptörü de değişen derecelerde uyarırlar. Bir vazoaktif ajanın net hemodinamik etkisi α , β ve dopaminerjik reseptörlerdeki etkinin toplamına eşittir.

Tablo 3. BAR'ların yerleşimi

	β_1 reseptörü	β_2 resptörü
Kalp		
Kalp atım hızı	++	++
Kontraktilite	++	++
Otomatisite	++	++
İleti hızı	++	++
Damar		
Koroner	++	
İskelet kası	++	
Pulmoner	+	
Abdominal	+	
Renal	++	
Venöz	++	
Düz kas		
Trakea-bronş	+	
Gastrointestinal sistem	+	
Mesane	+	
Uterus	+	
Silyer kas	+	
Metabolik		
Renin salgılanması	++	
Lipoliz	+++	
İnsülin salgılanması	+	
Glikoneogenez	++	
Hücreye K^+ girişi	+	
Glikojeoliz	++	
ADH sekresyonu	+	

ADH; antidiüretik hormon, K^+ ; potasyum

Bu grup ajanların bir diğer özelliği doza bağlı olarak değişik reseptörleri uyarmalarıdır. Vazoaktif ajanlar inodilatatör ve inokonstrüktör olarak veya katekolaminler ve katekolamin olmayanlar olarak gruplandırılabilirler.

İnodilatatörler: Pozitif inotropik etkiyi destekleyen ve sistemik vazodilatasyona yol açan maddelerdir. Dobutamin, dopeksamin, amrinon, milrinon, adrenalin inodilatatör ilaçlardır.

İnokonstrüktörler: Pozitif inotropik etkiyi destekleyen ve sistemik vazokonstrüksiyona yol açan maddelerdir. Yüksek doz dopamin, noradrenalin, yüksek doz adrenalin inokonstrüktör ilaçlardır.

2.3.2 KATEKOLAMİNLER

Katekolaminler katekol çekirdeği ve amin yan zinciri içeren bileşiklerdir. Adrenerjik reseptörleri değişen derecelerde etkileyerek pozitif inotrop ve vazopressör etki gösterirler. Adrenalin, noradrenalin ve dopamin endojen katekolaminler, dobutamin ve izoproterenol ise sentetik katekolaminler olarak tanımlanırlar (Tablo 4 ve 5).

Tablo 4. Kardiyovasküler sistemde etkili vazoaktif ajanlar

Katekolaminler	Katekolamin olmayanlar
Adrenalin	Efedrin
Noradrenalin	Fenilefrin
İzoproterenol	Mefentermin
Dopamin	Metoksamin
Dobutamin	Metaraminol
Dopeksamin	

Tablo 5. Katekolaminlerin adrenerjik reseptörlere etkileri

	α_1	α_2	β_1	β_2	DA ₁	DA ₂	Noradrenalin geri alım inhibisyonu*
Adrenalin	+++ /++++	+++	+++	++	0	0	0
Noradrenalin	++++	++++	++	+/-	0	0	0
Dopamin	+ /++++	+	++	+	+++	++	++
Dobutamin	+/-	+/-	+++	++	0	0	+

* Adrenerjik sinir uçlarından Noradrenalin salınımını artırıp indirekt etki gösterme

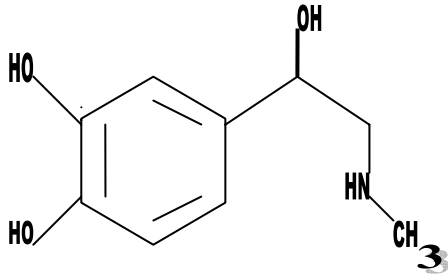
2.3.2.1 Adrenalin

Adrenalin, katekolaminlerin prototipidir ve sık kullanılır. Kimyada adı R-1-(3,4-dihidroksifenil)-2-metilaminoetanoldür (Şekil 10). Kullanılan formu suda çözünen hidroklorür veya asit tartarat tuzudur. Adrenalinin α ve β adrenerjik reseptörler üzerindeki etkileri doza bağlı olarak değişir. Adrenalin, 0.03 $\mu\text{g/kg/dak}$ 'nın altındaki dozda yalnız β uyarısı, 0.03-0.3 $\mu\text{g/kg/dak}$ dozda α ve β uyarısı, 0.3 $\mu\text{g/kg/dak}$ dozun üzerinde ön planda α uyarısı yapar. Adrenalin kalpte β_1 uyarı ile güçlü pozitif inotropik etkiye neden olur. Kalp atım hızı, koroner akımı ve miyokardın O₂ tüketimini artırır. Sistol süresini diyastole oranla daha fazla kısalttığından koroner yatağın diyastolik perfüzyonu artar. Adrenalin, atriyoventriküler (AV) ileti hızını artırdığından vagal uyarı veya hastalığa bağlı AV blok tedavisinde kullanılır. Damarlar üzerindeki etkisi doza bağımlı olarak değişir. Düşük dozlarda β_2 etkisi ile özellikle

iskelet adale damarlarında vazodilatasyon yaparken, yüksek dozlarda α_1 etkisi ön plana geçer ve vazokonstrüksiyona neden olur. Adrenalin ile önce arteriyel konstrüksiyon oluşur ve arter basıncı artar. Arteriyel konstrüksiyonu takiben gelişen venokonstrüksiyon ön yükü artırarak KD'yi yükseltir. Adrenalin, en sık kardiyak nedenli düşük KD tedavisinde kullanılır. Genellikle önerilen infüzyon hızı 0.03-0.3 $\mu\text{g/kg/dak}$ 'dır.

Adrenalin yan etkileri olan bir ilaçtır. Adrenalin güçlü aritmojenik etkisi ile ventriküler aritmi ve fibrilasyona neden olabilir. Ayrıca, artan kalp atım hızı, arter basıncı ve inotropik etki miyokard O_2 tüketimini önemli oranda artırır ve iskemik hastalarda zararlı olabilir. Adrenalin yüksek dozlarda kullanıldığında ciddi vazokonstrüksiyona yol açar. Cilt ve böbrekte yaptığı vazokonstrüksiyon iskemiye neden olabilir. α adrenerjik etkisiyle insülin salınımını azaltır ve karaciğerde glukoneogenezi artırır. Hiperglisemiye neden olur.

Adrenalin, hiperlaktatemiye neden olur. Laktat düzeyindeki yükselmenin adrenalinin doku hipoksisi yaratmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Ancak adrenalin perfüzyonu sadece septik durumlarda değil aerobik ortamda, sağlıklı bireylerde egzersiz sırasında da laktat düzeylerinde artışa yol açmaktadır.



Şekil 10. Adrenalinin moleküler yapısı

2.3.2.1.1 Adrenalin Etkileri:

- Kalp kontraktilitesi artar, kalp atım hızı artar, KD artar (yüksek dozda azalabilir).
- SVR azalır, değişmez veya artar.
- PVR artar.

2.3.2.1.2 Adrenalin Avantajları:

- Güçlü α ve β stimülasyon etkisi vardır.
- Direkt etkilidir.
- Güçlü bronkodilatatör etkisi vardır.

- Vital organ perfüzyonu korunur.

2.3.2.1.3 Adrenalin Dezavantajları:

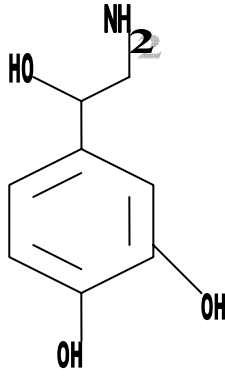
- Taşikardi, disritmi yapabilir.
- Vazokonstrüksiyon etkisiyle organ iskemisi gelişebilir.
- Kan laktat düzeyini artırır.
- Hiperglisemiye neden olur.
- Pulmoner vazokonstrüksiyon ve miyokardiyal iskemi riski artar.

2.3.2.1.4 Adrenalin Endikasyonları:

- Kardiyopulmoner canlandırma (KPC) sırasında,
- Bronkospazm varlığında,
- Anafilaksi tedavisinde,
- Ciddi kardiyak pompa yetersizliğinde kullanılır.

2.3.2.2 Noradrenalin

Vücutta sempatik sinir sisteminin esas mediyatörü olan noradrenalin, adrenalinin azot atomunda metil grubu içermeyen türevidir (Şekil 11). α ve β adrenerjik reseptör uyarısı yapar. Güçlü α etkisi ile oluşan vazokonstrüksiyon SVR ve arter basıncını yükseltir. Özellikle böbrek ve splanknik alanda vazokonstrüksiyon ile kan akımı azalır. Arter basıncının artmasına cevap olarak gelişen vagal uyarı ile refleks bradikardi görülür. Noradrenalin, β_1 uyarı ile pozitif inotrop etki yapar. Noradrenalin ile oluşan venokonstrüksiyon ve önyük artışı KD'yi dolaylı yoldan artırır. Ancak, artan ardyük yüzünden KD'de önemli artış izlenmez. β_1 etkisi nedeniyle adrenalin kadar olmasa da aritmojenik potansiyeli vardır. Noradrenalin klinikte esas olarak vazodilatasyona bağlı hipotansiyon tedavisinde kullanılır. Noradrenalin, ayrıca kardiyak pompa yetersizliğinde organ perfüzyonunu korumak ve arter basıncını yükseltmek için kısa süre uygulanabilir. Noradrenalin genellikle 0.05-0.3 $\mu\text{g/kg/dak}$ dozlarda infüzyon şeklinde kullanılır. Uygulamanın santral venden yapılması tercih edilir. Periferik uygulamada damar dışına kaçma, vazokonstrüksiyon ile doku nekrozuna neden olabilir. Uzun süreli kullanımda ardyük artışı ile miyokard yetmezliği riski olduğundan KD yakından izlenmelidir. Böbrek iskemisi açısından idrar miktarı takip edilmelidir.



Noradrenalin

Şekil 11. Noradrenalin moleküler yapısı

2.3.2.2.1 Noradrenalin Etkileri:

- Kalp kontraktilesi artar, kalp atım hızı azalır, değişmez veya artar
- KD değişmez, artar veya azalır
- SVR artar
- PVR artar

2.3.2.2.2 Noradrenalin Avantajları:

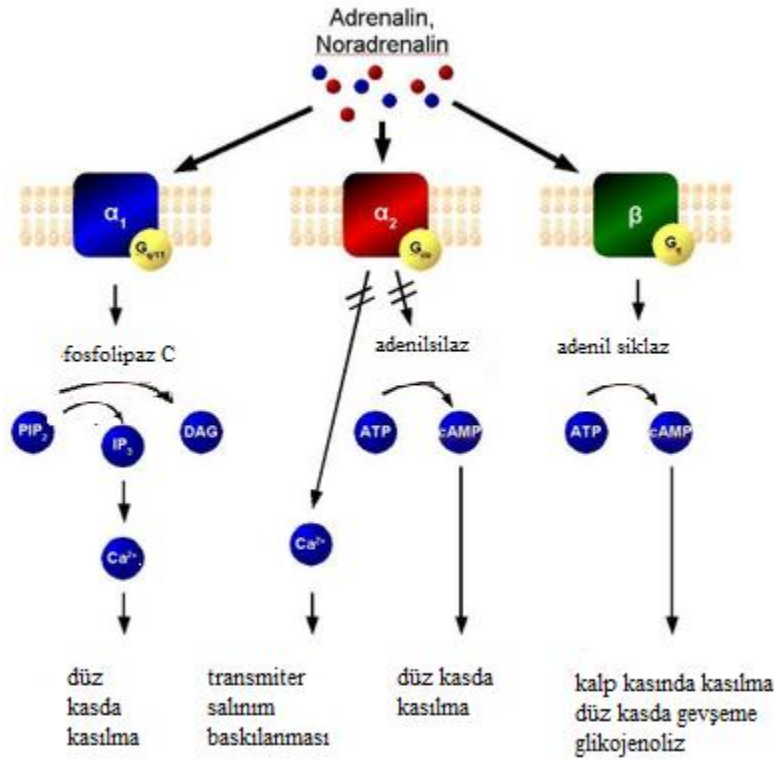
- Güçlü α stimülasyonu sağlar.
- Direkt etkilidir.
- Vital organ perfüzyonunu korur.

2.3.2.2.3 Noradrenalin Dezavantajları:

- Böbrek, karaciğer, cilt ve miyokard iskemine yol açabilir.
- Disritmi gelişebilir
- PVR artar.

2.3.2.2.4 Noradrenalin Endikasyonları:

- Septik şok ve anafilakside SVR'yi arttırmak için,
- Pozitif inotrop etki sağlamak için kullanılır.

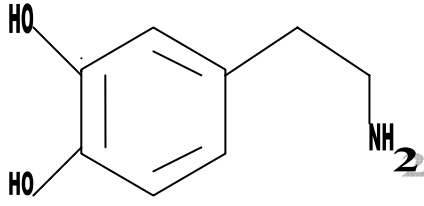


Şekil 12. Adrenalin ve noradrenalin etkileri

2.3.2.3 Dopamin

Endojen katekolamin olan dopamin, vücutta adrenalin ve noradrenalin yapımında ara üründür. Moleküler yapısı 4-(2-aminoetil) benzen-1,2-diol olarak tanımlanır (Şekil 12). Dopaminin, α ve β reseptörler yanında, dopaminerjik reseptör uyarı özelliği vardır. Dopamin, aynı zamanda reseptörler üzerindeki etkisi doza bağlı en fazla değişen katekolamindir. Dopamin düşük dozda kullanıldığında (1-3 $\mu\text{g/kg/dak}$) DA_1 reseptör uyarısıyla renal, mezenterik ve koroner damar yataklarında vazodilatasyon yapar. Kardiyak pompa yetmezliği tedavisinde kullanıldığı dozlarda (3-10 $\mu\text{g/kg/dak}$) ajanın β_1 etkileri başlar, pozitif inotrop ve kronotrop özellikleri ön plana geçer. Bu dozda, kontraktilite ve önyük artışı birbirini dengeler ve kalbin doluş basınçlarında önemli düşüş olmaz. Kardiyak yetmezliğe yüklenme bulguları eşlik ediyorsa önyükü azaltmak için dopamine vazodilatatör ajan eklenmesi gerekir. Beş $\mu\text{g/kg/dak}$ dozdan sonra dopaminin α_1 reseptörler üzerinde etkisi başlar. Bu etki, özellikle 10 $\mu\text{g/kg/dak}$ dozun üzerinde belirgindir ve vazokonstrüksiyon gelişir. Bu dozda, β_1 etki de devam eder ve arter basıncında artış yanında pulmoner yatakta vazokonstrüksiyon görülür. Dopamin ayrıca adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salınımını artırır ve noradrenalinin sinir ucuna geri

alımını inhibe eder. Dopaminin farklı dozlarda değişik etki yelpazesi nedeniyle çeşitli kullanım alanları vardır. Genel olarak etkisi dobutamin ile noradrenalin arasında ve düşük doz adrenaline benzer niteliktedir. Dopamin, orta dozlarda KD'yi ve yüksek dozlarda SVR artırmak amacıyla kullanılır. Septik şokta venokonstrüksiyon ile önyük ve KD'yi artırması diğer avantajıdır. Dopamin, pozitif inotrop, kronotrop etkileri yanında artan doz ile ardyük ve önyüğü artırdığından miyokard O₂ kullanımını önemli oranda arttırır. Bu nedenle iskemik kalp hastalarında dopamin dozu dikkatli titre edilmelidir. Ajanın ayrıca adrenalinden az da olsa disritmojenik etkisi mevcuttur.



Şekil 13. Dopaminin moleküler yapısı

2.3.2.3.1 Dopamin Etkileri:

- <5 µg/kg/dak böbrek ve mezenterik kan akımı artar, KD'yi artabilir.
- 5-10 µg/kg/dak kalp kontraktilitesi, kalp atım hızı, KD, arter basıncı artar, SVR değişmez veya artabilir.
- >10 µg/kg/dak SVR, PVR, arter basıncı ve kalp atım hızı artar, KD, SVR çok artarsa azalabilir.

2.3.2.3.2 Dopamin Avantajları:

- Böbrek ve mezenter kan akımı artışı sağlar.
- İzoprotenol ve adrenaline oranla taşikardi riski azdır; pozitif inotropi sağlar ve önyük arteryel vazokonstrüksiyon sonucu artar.

2.3.2.3.3 Dopamin Dezavantajları:

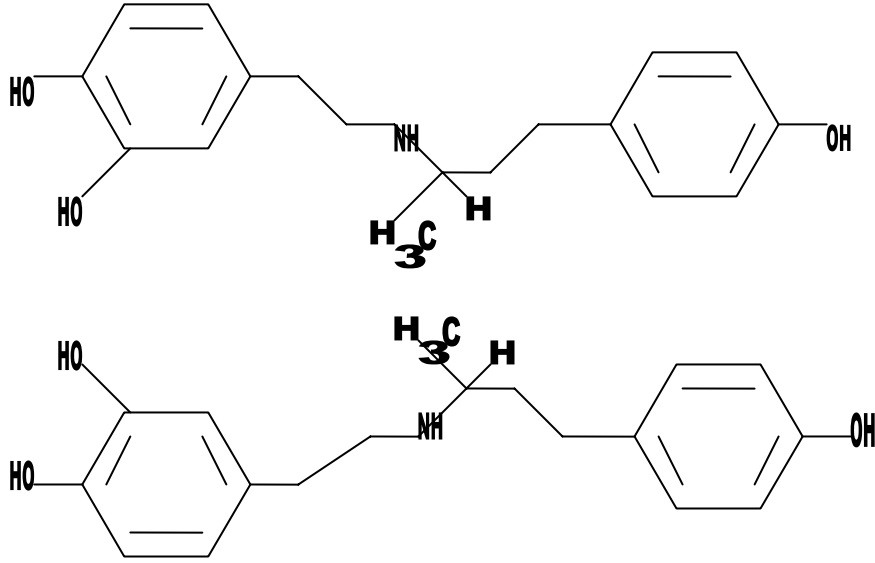
- Nordarenalin depoları tükenmişse indirekt etkisi azalır.
- Taşikardi, disritmi
- Adrenaline oranla daha zayıf inotropi
- Yüksek dozda organ iskemi riski
- Pulmoner vazokonstrüksiyon, miyokardiyal iskemi riski vardır.

2.3.2.3.4 Dopamin Endikasyonları:

- Hafif-orta kardiyak yetmezlik tedavisinde
- SVR artışı yanında pozitif inotropi istenen durumlarda, böbrek yetersizliğinde kullanılır.

2.3.2.4 Dobutamin

Dobutamin, izoproterenolün modifikasyonu ile elde edilen sentetik katekolamindir (Şekil 13). α uyarı etkisi önemsiz olan bu ajan ön planda β uyarı etki gösterir. Dopaminden farklı olarak sempatik sinir uçlarından noradrenalin salınımını artırmaz ve dopaminerjik reseptörleri etkilemez. Dobutamin β_1 reseptör uyarısı ile pozitif inotropik ve kronotropik etki yapar. Dobutamin tedavisinde, izoproterenol ve dopamine oranla daha az taşikardi ve disritmi görülür. Bu nedenle miyokardiyal iskemiye yol açma olasılığı düşüktür. Dobutaminin minimal olan α_1 etkisi, daha güçlü olan β_2 etkisi ile gölgelenir ve damar yatağındaki net etkisi hafif vazodilatasyon olur. Ancak, β bloker kullanan hastalarda α_1 etkisi vazokonstrüksiyona neden olabilir. Düşük KD tedavisinde 2-15 $\mu\text{g/kg/dak}$ dozlarda infüzyon şeklinde uygulanır. Dobutamin kalp kontraktilesini, kardiyak debiyi ve kalp atım hızını artırır, SVR azalır. Dobutamin, kardiyak yetmezlik ve yüklenme tedavisinde β_2 etki ile venodilatasyon yaparak önyükü azaltır. Ajanın arter basıncı üzerine olan etkileri karmaşıktır. KD artışı ile SVR azalması arasındaki ilişki arter basıncını belirler. Kardiyak pompa yetmezliği olan hastalarda, KD artışı, SVR'deki azalmayı gölgeler ve arter basıncı yükselir. Kardiyak yetmezliğe vazodilatasyon eşlik ediyorsa dobutamin ile arter basıncı artmayabilir; dobutamin vazokonstrüktör ajanla kombine edilmelidir. Dobutamin, pulmoner vazodilatatör etkisi ile özellikle sağ kalp yetmezliğinde tercih edilen ajandır. Dobutamin, KD artışı ile bağlantılı böbrek kan akımını arttırır. Dobutamin, iskemik kalp hastalarında diğer katekolaminlere oranla güvenlidir. Dobutamin, OAB'nı artırarak, önyük ve sol kalp dolum basıncını azalttığından koroner kan akımını arttırır. Miyokard O_2 tüketimini, taşikardik etkisinin az olması nedeniyle diğer katekolaminler kadar artırmaz.



Şekil 14. Dobutaminin moleküler yapısı

2.3.2.4.1 Dobutamin Etkileri:

- Kontraktilite artar; kalp atım hızı artar; KD artar
- SVR azalır; arter basıncı değişmez, artar veya azalır.
- PVR azalır.

2.3.2.4.2 Dobutamin Avantajları:

- Direkt etkilidir.
- İzoproterenol ve dopamine oranla taşikardi az gelişir.
- Pulmoner ve sistemik vazodilatasyon ve dolum basınçlarında azalmaya yol açar.
- Miyokardiyal iskemi riski düşüktür.

2.3.2.4.3 Dobutamin Dezavantajları:

- Yüksek dozlarda taşikardi ve disritmi riski vardır, hipotansiyon yapabilir.
- Koroner çalma yapabilir.
- Taşifilaksi riski vardır.

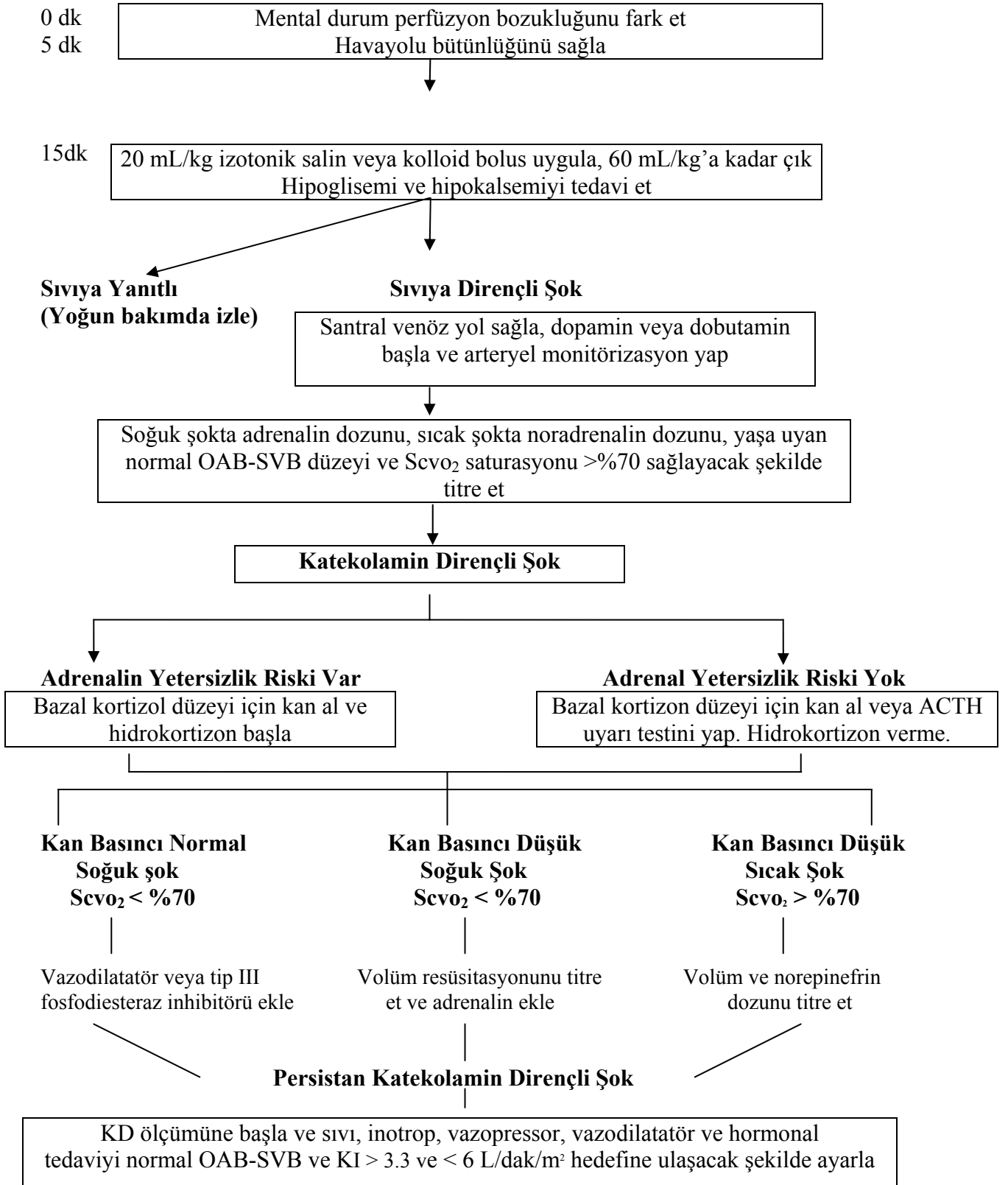
2.3.2.4.4 Dobutamin Endikasyonları:

Yüksek SVR ile seyreden kardiyak pompa yetersizliğidir.

Dolaşım yetersizliği olan hastalarda vazoaktif ilaç seçiminde üç temel nokta önemlidir. Birincisi altta yatan hastalık bilinmelidir. İkincisi hastanın vital bulguları monitörize edilerek

değerlendirilmelidir. Üçüncüsü hastanın verilen ilaç ve dozuna klinik yanıtı yakın izlenmelidir. Kritik çocuk hastalar için standart tedavi protokolü yoktur. Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneği'nin septik şok tanılı çocuk hastalarda tedavi kılavuzu Şekil 15'de gösterilmiştir.

Şok tedavisine yanıtta, klinik ve laboratuvar bulguların birlikte değerlendirilmesi önemlidir. Nabızların dolgun, ekstremitelerin sıcak olması, KDZ'nin <2 sn olması, kan basıncının normalleşmesi, bilinç durumunun düzelmesi, idrar miktarının artması (>1 mL/kg/s) olumlu klinik yanıtlardır (1,28). Klinik bulgularla beraber santral venöz basınç (SVB), superior vena kava O_2 satürasyonu ($Scvo_2$) ve serum laktat düzeyi izlenmelidir. SVB, önyükün durumunu yansıtır. Şokta SVB 10-12 mmHg olmalıdır. Sıvı tedavisine rağmen şok durumu düzelmeyen hastalarda O_2 taşıma kapasitesinin ve sistemik O_2 sunumunun dengeli olması hedeflenir. $Scvo_2$ ve serum laktat düzeyi mikrosirkülasyonun etkinliğini değerlendirmede kullanılan belirteçlerdir. $Scvo_2$, KD'nin ve O_2 tüketiminin dolaylı göstergesidir. Şokta $Scvo_2$ satürasyonu $>70\%$ olmalıdır. Anaerobik metabolizma ürünü olan serum laktat düzeyi enerji eksikliğini yansıtır. $Scvo_2$ artışı, serum laktat düzeyinin düşüşü ile birlikte ise O_2 gereksinimine karşı sistemik O_2 sunumunun yeterlidir. $Svco_2$ artmasına karşın serum laktat düzeyi yükseliyorsa hücresel metabolik yetersizlik olduğu, O_2 ekstraksiyonu ve tüketiminin yetersiz olduğu düşünülmelidir (26).



Şekil 15. Septik şok kılavuzu

ACTH; adrenokortikotrop hormon, KD; kardiyak debi, KI; kardiyak indeks, OAB; ortalama arter basıncı, Scvo₂; superior vena kava O₂saturasyonu, SVB; santral venöz basınç.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Haziran 2006 - Haziran 2008 döneminde, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakıma Ünitesine yatırılan hastaların bilgilerinin, ileriye dönük gözlemsel olarak toplanması ile yapıldı. Hastaların çalışmaya alınma kriterleri; 1ay- 18 yaş arasında ve vazoaktif ajan kullanılmış olması idi. Hastaların çalışma dışı bırakılma kriterleri; ilk 24 saat içinde kaybedilmesi ve kayıtlarının yeterli olmaması idi.

Vazoaktif ilaç kullanılan hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet) ve tanıları kaydedildi. Hastalık ciddiyetlerini belirlemede Pediatric Risk of Mortality Score III = PRISM III (0. ve 24. saat) ve Pediatric Logistic Organ Dysfunction Score = PELOD skorları kullanıldı ve hesaplanarak forma kaydedildi (Şekil 16 ve 17) (48-51). Hastaların kullandıkları vazoaktif ilaçlar ve uygulanan en yüksek dozları kaydedildi. Vazoaktif ilaç tedavisi ve/veya tedavileri başladıktan sonra tedaviye yanıtları yoğun bakım izlem formu ve dosyaları incelenerek 0, 1, 2, 3, 12, 24 ve 48. saatlerdeki vital bulguları (kalp tepe atımı (KTA), kan basıncı) ve 0, 2, 4, 6, 12, 24 ve 48. saatlerdeki laboratuvar verileri (kan gazı, laktat, kan şekeri, Scvo₂) değerlendirilerek belirlendi ve forma kaydedildi. Vazoaktif ilaç kullanan hastalarda ilaçların böbrek fonksiyonları üzerine etkileri 0, 12 ve 24. saatlerde idrar çıkış hızı, üre, kreatinin değerleri ve GFH (Schwartz formülü) ölçümleri hesaplanarak belirlendi ve kaydedildi. Saatler S₁, S₂, S₃ şeklinde belirtildi. Çalışmada verilerin kaydedildiği form Şekil 18’de gösterilmiştir.

Hasta tanı gruplandırması Uluslararası Hastalık Sınıflaması’na (International Classification of Diseases =ICD) göre yapıldı.

İstatiksel çalışmalarda SSPE 11.5 sürümü ve NCSS 2007 paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı verilerde devamlı değişkenler, ortalama değer $\pm$ standart deviyasyon 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 karşılaştırmalarında Dunn’s çoklu karşılaştırma testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

3.1 Skorlama Sistemleri

Kritik hastada, prognoz ve tedavinin başarısının değerlendirilmesinde çoklu organ yetersizliği (ÇOY) ve mortalitenin öngörülmesi önemlidir. Bu amaçla yoğun bakım ünitelerinde kullanılmak üzere genel ve özel skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Çalışmamızda, mortalite belirlemede, genel skorlama sistemleri içinde yer alan PRISM III skorlama sistemi

kullanılmıştır (Şekil 16). Son halini 1996 yılında alan sistem 17 fizyolojik değişkenden oluşmakta ve kendi içinde 26 alt gruba ayrılmaktadır. Hastanın yoğun bakıma girişinden itibaren ilk 12 ya da 24 saat içinde uygulanmakta ve bu saatler içindeki en kötü değerler kayda alınmaktadır.

<u>Sistolik kan basıncı</u>		<u>Kalp tepe atımı</u>	
	Ölçek=3	Ölçek=4	Ölçek=3 Ölçek=4
Yenidoğan	40-55	<40	215-225 >225
Sütçocuğu	45-65	<45	215-225 >225
Çocuk	55-75	<55	185-205 >205
Adolesan	65-85	<65	145-155 >155

<u>Sıcaklık</u>	<u>Pupilla yanıtı</u>	<u>Mental durum</u>
Ölçek=3	Ölçek=7 Ölçek=11	Ölçek=5
Her yaşta <33, >40	Biri yanıtsız Her ikisi yanıtsız	GKS<8

<u>Asidoz (Total CO₂ / pH)</u>	
Her yaşta Ölçek=2	Ölçek=6
pH 7.0 - 7.28 ya da	pH= 7.0 - 7.28 ya da
total CO ₂ 5-19.9	total CO ₂ <5

<u>pH</u>	<u>PaO₂</u>	<u>pCO₂</u>
Ölçek=2	Ölçek=3 Ölçek=3 Ölçek=6	Ölçek=1 Ölçek=3
Her yaşta 7.48-7.55	>7.55 42.9-49.9 <42	50-75 >75

<u>Kan şekeri</u>	<u>Potasyum</u>	<u>BUN</u>
Ölçek=2	Ölçek=3	Ölçek=3
Her yaşta >200	>6.9	>11.9
		>14.9

<u>Lökosit sayısı</u>	<u>PT ya da PTT</u>
Ölçek=4	Ölçek=3
Her yaşta <3000	PT>22 ya da PTT >57

<u>Trombosit sayısı</u>	
Ölçek=2	Ölçek=4 Ölçek=5
Her yaşta 100.000-200.000	50.000-99.000 <50.000

Şekil 16. PRISM III skrolama sistemi

BUN; kan üre azotu, CO₂; karbondiyoksit, GKS; Glaskov koma skrolaması, PaO₂; parsiyal arteriyel O₂ basıncı; PCO₂; Parsiyal arteriyel karbondiyoksit basıncı, PT; protrombin zamanı, PTT; parsiyel tromboplastin zamanı

Kritik hastalığa sahip çocuk hastada, organ tutulumu arttıkça hastalığın ağırlığında, dolayısıyla mortalitede artış görülür. ÇOY olan çocuk hastalarda en çok kullanılan skorlama sistemi PELOD'dur (Şekil 17). Bu skorlama sisteminde altı ayrı sisteme ait 12 ayrı değişkene göre puanlama yapılmaktadır. Mortaliteyi etkileme derecelerine göre her sistem farklı puanlandırılmıştır. Her değişken en az bir kez ölçülmelidir. Ölçülmeyen değerler normal sınırlarda kabul edilmelidir. Değişkenler 24 saat içinde birden fazla ölçülürse en kötü değer kayda alınmalıdır.

Organ sistemi ve değişken	Skor			
	0	1	10	20
Nörolojik				
Glasgow koma skoru	12-15	7-11	4-6 veya	3
Pupiller reaksiyon	ikiside reaktif		veya	
Kardiyovasküler			ikiside fiks	
Kalp hızı				
< 12 yaş	≤ 195 vuru/dak		>195 vuru/dak	
≥ 12 yaş	≤150/dak		> 150 vuru/dak	
	ve		veya	
Sistolik kan basıncı				
< 1 ay	>65 mmHg		35-65 mmHg	<35 mmHg
≥ 1 ay < 1 yaş	>75 mmHg		35-75 mmHg	<35 mmHg
≥ 1 yaş < 12 yaş	>85 mmHg		45-85 mmHg	< 45 mmHg
≥12 yaş	>95 mmHg		55-95 mmHg	< 55mmHg
Renal				
Kreatinin				
< 7 gün	< 1.59 mg/dL		≥1.59 mg/dL	
≥7 gün < 1 yıl	0.62 mg/dL		≥0.62 mg/dL	
≥1 yıl < 12 yıl	1.13 mg/dL		≥1.13 mg/dL	
≥ 12 yıl	<1.59mg/dL		≥1.59 mg/dL	
Pulmoner				
PaO ₂ /FiO ₂ oranı	> 70 mmHg		≤ 70 mmHg	
	ve		veya	
PaCO ₂	≤ 90 mmHg		> 90 mmHg	
	ve			
Mekanik ventilasyon	Uygulanmıyor	Ventilasyon		
Hematolojik				
Beyaz kan hücresi sayısı	≥4.5 10 ⁹ /L	1.5-4.4 10 ⁹ /L	<1.5 10 ⁹ /L	
	ve	veya		
Trombositler	≥35 10 ⁹ /L	<35 10 ⁹ /L		
Hepatik				
SGOT	<950 IU/L	≥950 IU/L		
	ve	veya		

Şekil 17. PELOD skorlama sistemi

FiO₂; fraksiyone oksijen konsantrasyonu, PaCO₂; parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı, PaO₂; parsiyel arteriyel oksijen basıncı, SGOT; serum glutamik oksalasetik transaminaz

Demografik Özellikler

Ad Soyad

Cins

Yaş (ay)

Protokol No

Altta yatan hastalık

PICU'da yatış günü

PRISM0

PRISM24

PELOD

Renal replasman tedavisi varlığı

Tedavi Özellikleri

Vazoaktif ajan başlama endikasyonu

Dopamin

Dobutamin

Adrenalin

Noradrenalin

Dopamin-dobutamin

Dopamin-adrenalin

Dobutamin-adrenalin

Noradrenalin-dobutamin

Dopamin-dobutamin-noradrenalin

Dobutamin-dopamin-adrenalin-noradrenalin

Dopamin-dobutamin-adrenalin

Adrenalin-noradrenalin

Dobutamin-adrenalin-noradrenalin

Dopamin dozu

Dobutamin dozu

Adrenalin dozu

Noradrenalin dozu

Klinik Bulgular

Kalp tepe atımı

Sistolik arter basıncı

İdrar miktarı

Oksijen saturasyonu

Laboratuvar Tetkikleri

pH

Bikarbonat

Baz eksisi

Laktat

Scvo₂

Üre

Kreatinin

Kan şekeri (en yüksek değer)

Şekil 18: Hasta takip formu

4. BULGULAR

Çalışmanın yapıldığı dönemde çocuk yoğun bakım ünitesine 298 hasta yatırıldı, 231'nin kayıtları yeterli idi. Yatırılan hastaların 141'ine (%47) vazoaktif ajan başlanmıştı. Yirmibir hasta ilk 24 saatte öldüğü ve 17 hasta istatistiksel değerlendirmede hataya yol açabileceği için az sayıda hasta içeren grupların çıkarılmasıyla çalışma dışı kaldı.

4.1 Demografik Bulgular

Çalışmaya vazoaktif ajan kullanan toplam 103 hasta alındı. Hastaların yaş ortancası 17 (1-60) ay idi. Hastaların %53'ü (n=55) erkekti. Hastaların tanıları Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Tanı grupları ve dağılımı

Tanı grupları	Tanılar	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

Çalışmaya alınan hastaların PRISM 0, PRISM 24 ve PELOD ortalama değerleri sırasıyla 11.7 ± 7 (0-28), 11.6 ± 8.3 (0-38) ve 14.5 ± 10.3 (0-45) idi.

Çalışmaya alınan hastalar kullandıkları vazoaktif ilaç ve/veya ilaç kombinasyonlarına göre 8 gruba ayrıldılar. Gruplar Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. 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

Ortalama ilaç dozları dopamin, dobutamin için sırasıyla 10.7 ± 2.3 (5-20) $\mu\text{cg/kg/dk}$, 9.94 ± 1.7 (5-15) $\mu\text{cg/kg/dk}$, adrenalin ve noradrenalin için ortanca değerler sırasıyla 0.04 (0.02-0.07) $\mu\text{cg/kg/dk}$, 0.03 (0.01-0.09) $\mu\text{cg/kg/dk}$ idi. Grupların başlangıç demografik özellikleri Tablo 8’de gösterilmiştir.

Dopamin, Dobutamin, Dopamin-Dobutamin, Dopamin-Adrenalin, Adrenalin-Dobutamin, Dopamin-Dobutamin-Adrenalin, Dopamin-Dobutamin, Adrenalin-Noradrenalin, Adrenalin gruplarının PRISM 0. saat ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0.02$). Dopamin, Dobutamin, Dopamin-Dobutamin, Dopamin-Adrenalin, Adrenalin-Dobutamin, Dopamin-Dobutamin-Adrenalin, Dopamin-Dobutamin-Adrenalin-Noradrenalin, Adrenalin gruplarının PRISM 24. saat ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0.019$). Dobutamin grubunun PRISM 0. saat ortalamaları Adrenalin-Dobutamin grubundan istatistiksel anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0.023$), diğer gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$). Dobutamin grubunun PRISM 24. saat ortalamaları Adrenalin-Dobutamin grubundan istatistiksel anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0.048$), diğer gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$). Dopamin, Dobutamin, Dopamin-Dobutamin, Dopamin-Adrenalin, Adrenalin-Dobutamin, Dopamin-Dobutamin-Adrenalin, Dopamin-Dobutamin, Adrenalin-Noradrenalin, Adrenalin gruplarının yaş ortalamaları, cinsiyet dağılımları ve PELOD ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0.492$, $p=0.783$, $p=0.06$) (Tablo 9).

Tablo 8. Başlangıç 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-0	11.5±5.3 (2-20)	7.9±6.4 (0-26)	11.6±8.6 (2-27)	11.6±5.9 (5-21)	15.3±5.9 (7-25)	13.5±6.8 (5-26)	11.9±6.2 (1-24)	17.3±9.8 (2-28)	0.02
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

Tablo 9. PRISM 0 ve 24.saat değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi (PRISM)	S₀	S₂₄
I / II	0.807	0.931
I / III	0.999	0.999
I / IV	0.999	0.977
I / V	0.845	0.888
I / VI	0.995	0.999
I / VII	0.999	0.969
I / VIII	0.666	0.995
II / III	0.786	0.696
II / IV	0.896	0.408
II / V	0.023	0.048
II / VI	0.183	0.712
II / VII	0.658	0.199
II / VIII	0.045	0.732
III / IV	0.999	0.998
III / V	0.86	0.979
III / VI	0.996	0.999
III / VII	0.999	0.998
III / VIII	0.684	0.999
IV / V	0.93	0.999
IV / VI	0.998	0.995
IV / VII	0.999	0.999
IV / VIII	0.779	0.999
V / VII	0.997	0.956
V / VII	0.904	0.998
V / VIII	0.998	0.999
VI / VII	0.999	0.993
VI / VIII	0.937	0.997
VII / VIII	0.737	0.998

4.2 Vazoaktif İlaçların Klinik Bulgulara Etkileri

4.2.1 Vazoaktif ilaçların kalp tepe atımı, sistolik arter basıncı üzerine etkileri

4.2.1.1 Kalp tepe atımı

Dopamin, Dobutamin, Dopamin-Dobutamin, Dopamin-Adrenalin, Adrenalin-Dobutamin, Dopamin-Dobutamin-Adrenalin, Dopamin-Dobutamin-Adrenalin-Noradrenalin, Adrenalin gruplarının KTA S_0 , S_1 , S_2 , S_3 , S_{12} , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 10) (Şekil 19).

Dopamin grubunun KTA S_0 , S_1 , S_2 , S_3 , S_{12} , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında 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 ortalamaları S_{48} ortalamalarından istatistiksel anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0.004$), diğer zamanlar arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Dobutamin grubunun KTA S_0 , S_1 , S_2 , S_3 , S_{12} , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında 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 ($p>0.05$).

Dopamin-Dobutamin grubunun KTA S_0 , S_1 , S_2 , S_3 , S_{12} , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında 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 ($p>0.05$).

Dopamin-Adrenalin grubunun KTA S_0 , S_1 , S_2 , S_3 , S_{12} , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında 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 ($p>0.05$).

Adrenalin-Dobutamin grubunun KTA S_0 , S_1 , S_2 , S_3 , S_{12} , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0.055$). Dopamin-Dobutamin-Adrenalin grubunun KTA S_0 , S_1 , S_2 , S_3 , S_{12} , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0.451$). Dopamin-Dobutamin-Adrenalin-Noradrenalin grubunun KTA S_0 , S_1 , S_2 , S_3 , S_{12} , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0.098$). Adrenalin grubunun KTA S_0 , S_1 , S_2 , S_3 , S_{12} , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0.228$) (Tablo 11,12).

Tablo 10. Vazoaktif ilaç gruplarının KTA üzerine etkilerinin birbirlerine göre karşılaştırılması

KTA	S ₀	S ₁	S ₂	S ₃	S ₁₂	S ₂₄	S ₄₈
I	136±34.2 (78-188)	130.2±36.8 (70-184)	132.2±35.4 (76-177)	130.3±33.9 (70-170)	123.7±30.9 (66-170)	118.2±30.6 (66-168)	108.9±28.1 (60-134)
II	144.5±34.5 (78-200)	144.6±30.5 (78-198)	140.9±29.2 (75-188)	136.7±26.9 (92-173)	131.9±20.5 (89-171)	123±15.6 (91-150)	122.7±15.6 (88-156)
III	154.3±28.9 (110-195)	149±24.2 (100-176)	141.5±24.5 (97-174)	141.3±23.6 (95-172)	136.7±22.5 (89-169)	130.5±20.4 (99-165)	129±16.5 (104-152)
IV	138.9±46.8 (69-215)	155.4±32.6 (118-223)	151.6±30.8 (126-218)	158.7±28.0 (123-208)	150.3±29.3 (117-208)	145.1±34.2 (112-210)	137.9±30.4 (106-192)
V	144.3±21.6 (114-189)	136.4±19.4 (100-185)	140.1±17.6 (112-178)	139.7±22.6 (101-171)	131±27.1 (74-178)	134.3±28.5 (83-179)	131.4±23.6 (90-184)
VI	140.6±21.6 (100-177)	138.2±19.7 (113-168)	140±14.9 (115-156)	139.2±18.2 (106-160)	136.3±16.3 (107-159)	130.4±28.5 (100-158)	131.9±19.5 (103-172)
VII	138.1±28.1 (91-181)	138.5±23.6 (93-178)	133.7±26.7 (82-168)	138.9±21.1 (83-165)	136.8±17.4 (100-158)	131.4±25.7 (69-163)	131.7±17.9 (112-166)
VIII	120.2±30.8 (66-145)	124.7±29.2 (79-145)	118.6±17.4 (102-147)	127.2±27.8 (87-156)	105.3±30.9 (59-124)	125.7±21.1 (112-150)	132±16.9 (120-144)
KW	4.95	6.13	5.65	4.17	9.21	6.04	6.41
p	0.667	0.524	0.582	0.76	0.238	0.536	0.493

KW; Kruskal Wallis testi

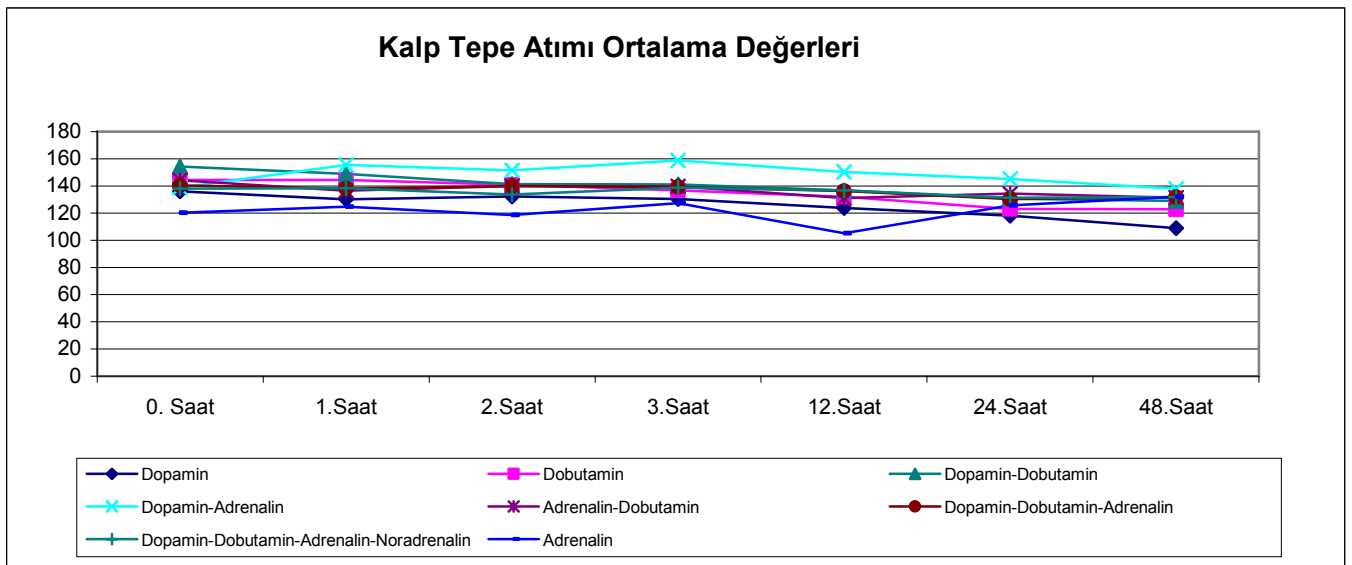
Tablo 11. Vazoaktif ajanların KTA üzerine etkilerinin saatlere göre karşılaştırması

KTA	S ₀	S ₁	S ₂	S ₃	S ₁₂	S ₂₄	S ₄₈	Fr	p
I	136±34.2 (78-188)	130.2±36.8 (70-184)	132.2±35.4 (76-177)	130.3±33.9 (70-170)	123.7±30.9 (66-170)	118.2±30.6 (66-168)	108.9±28.5 (60-134)	28.84	0.0001
II	144.5±34.5 (78-200)	144.6±30.5 (78-198)	140.9±29.2 (75-188)	136.7±26.8 (92-173)	131.9±20.5 (89-171)	123±15.6 (91-150)	122.7±15.6 (88-156)	32.59	0.0001
III	154.3±28.9 (110-195)	149±24.2 (100-176)	141.5±24.9 (97-174)	141.3±23.6 (95-172)	136.7±22.5 (89-169)	130.5±20.4 (99-165)	129±16.5 (104-152)	17.72	0.007
IV	138.9±46.8 (69-215)	155.4±32.6 (118-223)	151.6±30.8 (126-218)	158.7±28.0 (123-208)	150.3±29.3 (117-208)	145.1±34.2 (112-210)	137.9±30.4 (106-192)	16.58	0.011
V	144.3±21.6 (114-189)	136.4±19.4 (100-185)	140.1±17.6 (112-178)	139.7±22.6 (101-171)	131±27.1 (74-178)	134.3±28.5 (83-179)	131.4±23.6 (90-184)	12.35	0.055
VI	140.6±21.6 (100-177)	138.2±19.7 (113-168)	140±14.9 (115-156)	139.2±18.2 (106-160)	136.3±16.3 (107-159)	130.4±28.5 (100-158)	131.9±19.5 (103-172)	5.76	0.451
VII	138.1±28.1 (91-181)	138.5±23.6 (93-178)	133.7±26.7 (82-168)	138.9±21.1 (83-165)	136.8±17.4 (100-158)	131.4±25.7 (69-163)	131.7±17.9 (112-166)	10.70	0.098
VIII	120.2±30.8 (66-145)	124.7±29.2 (79-156)	118.6±17.4 (102-147)	127.2±27.8 (87-156)	105.3±30.9 (59-124)	125.7±21.1 (112-156)	132±16.9 (120-144)	8.14	0.228

Fr; Friedman testi

Tablo 12. Vazoaktif ilaç gruplarının KTA üzerine etkilerinin birbirleriyle karşılaştırması

KTA	Dopamin	Dobutamin	Dopamin-Dobutamin	Dopamin-Adrenalin
S ₀ /S ₁	0.131	0.885	0.237	0.09
S ₀ /S ₂	0.607	0.368	0.197	0.298
S ₀ /S ₃	0.175	0.028	0.214	0.300
S ₀ /S ₁₂	0.04	0.046	0.074	0.513
S ₀ /S ₂₄	0.018	0.004	0.008	0.736
S ₀ /S ₄₈	0.01	0.003	0.026	0.958
S ₁ /S ₂	0.646	0.261	0.218	0.263
S ₁ /S ₃	0.737	0.009	0.258	0.765
S ₁ /S ₁₂	0.217	0.018	0.092	0.589
S ₁ /S ₂₄	0.095	0.002	0.002	0.363
S ₁ /S ₄₈	0.05	0.001	0.023	0.149
S ₂ /S ₃	0.109	0.018	0.929	0.429
S ₂ /S ₁₂	0.04	0.035	0.388	0.854
S ₂ /S ₂₄	0.008	0.005	0.022	0.441
S ₂ /S ₄₈	0.007	0.002	0.047	0.132
S ₃ /S ₁₂	0.043	0.405	0.449	0.018
S ₃ /S ₂₄	0.006	0.037	0.015	0.021
S ₃ /S ₄₈	0.004	0.023	0.022	0.003
S ₁₂ /S ₂₄	0.089	0.038	0.223	0.127
S ₁₂ /S ₄₈	0.004	0.014	0.25	0.005
S ₂₄ /S ₄₈	0.051	0.679	0.771	0.021



Şekil 19. Vazoaktif ilaç gruplarının KTA üzerinde saatlere göre değişimi

4.2.1.2 Sistolik arter basıncı

Dopamin, Dobutamin, Dopamin-Dobutamin, Dopamin-Adrenalin, Adrenalin-Dobutamin, Dopamin-Dobutamin-Adrenalin, Dopamin-Dobutamin-Adrenalin-Noradrenalin, Adrenalin gruplarının SAB S_0 , S_1 , S_2 , S_3 , S_{12} , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 13) (Şekil 20).

Dopamin grubunun SAB S_0 , S_1 , S_2 , S_3 , S_{12} , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0.110$). Dobutamin grubunun SAB S_0 , S_1 , S_2 , S_3 , S_{12} , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0.353$). Dopamin-Dobutamin grubunun SAB S_0 , S_1 , S_2 , S_3 , S_{12} , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0.003$). Dopamin-Dobutamin S_0 , SAB ortalamaları S_1 , S_2 , S_3 , S_{12} , S_{24} , S_{48} 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 ($p>0.05$). Dopamin-Adrenalin grubunun SAB S_0 , S_1 , S_2 , S_3 , S_{12} , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0.001$). S_0 , SAB ortalamaları S_2 , S_3 , S_{12} , S_{24} , S_{48} 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 ($p>0.05$). Dopamin-Dobutamin-Adrenalin grubunun SAB S_0 , S_1 , S_2 , S_3 , S_{12} , S_{24} , S_{48} 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 ($p>0.05$). Adrenalin-Dobutamin grubunun SAB S_0 , S_1 , S_2 , S_3 , S_{12} , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0.289$). Dopamin-Dobutamin-Adrenalin-Noradrenalin grubunun SAB S_0 , S_1 , S_2 , S_3 , S_{12} , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0.193$). Adrenalin grubunun SAB S_0 , S_1 , S_2 , S_3 , S_{12} , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0.314$) (Tablo 14,15).

Tablo 13. Vazoaktif ilaç gruplarının SAB üzerine etkilerinin birbirlerine göre karşılaştırılması

	S ₀	S ₁	S ₂	S ₃	S ₁₂	S ₂₄	S ₄₈
Sistolik Arter Basıncı							
I	92.6±20.9 (55-132)	93.6±20.3 (55-133)	96.5±23.2 (58-142)	99.6±16.7 (61-118)	100.6±15.7 (72-121)	105.9±15.8 (75-133)	113.2±17.3 (96-140)
II	90.3±18.7 (45-123)	98.7±20.3 (56-135)	97.9±15 (60-125)	94.7±16.1 (61-119)	99.9±13.4 (76-121)	96.3±14.2 (66-123)	93.6±14.8 (68-116)
III	89.1±20.6 (60-129)	91±11.9 (71-108)	99.2±18.5 (76-128)	100.7±18 (75-130)	97.3±15.2 (77-124)	94.4±14.6 (75-121)	101.3±14.5 (74-119)
IV	71.5±4.0 (66-76)	79.1±8.3 (72-95)	84.6±11.6 (73-108)	88.1±14.6 (70-111)	95±14.1 (74-110)	93.7±10 (77-106)	93.6±9.6 (78-101)
V	83.3±18.0 (51-117)	87.2±18.3 (48-107)	91.8±12.8 (68-113)	100.5±17.2 (71-132)	93.8±21.3 (48-129)	98.8±15.9 (70-120)	97.1±18.7 (71-119)
VI	87.7±21.4 (65-130)	87.6±18.3 (61-125)	90.1±18.9 (59-122)	91.9±17.6 (64-120)	94.6±19.2 (71-130)	97.4±16.8 (73-129)	97.2±17.1 (77-136)
VII	87.5±15.9 (58-108)	90.9±22.1 (60-131)	92.9±17.8 (63-127)	90.2±20.0 (50-130)	92.6±17.5 (54-121)	93.7±26 (48-162)	96.5±7.3 (87-108)
VIII	83±5.7 (79-87)	92.5±9.2 (86-99)	97±1,4 (96-98)	96.6±10.6 (89-104)	105±11.3 (97-113)	93.5±3.5 (91-96)	104.5±2.1 (103-106)
KW	8.68	7.99	5.9	5.36	3.31	6.09	6.63
p	0.276	0.334	0.551	0.616	0.855	0.529	0.468

KW; Kruskal Wallis testi

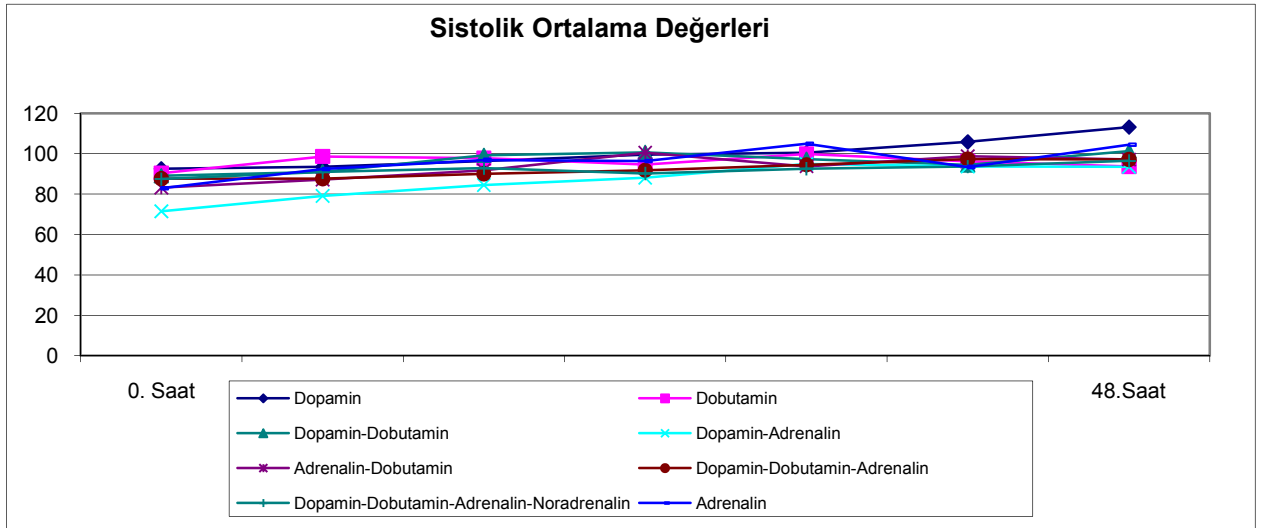
Tablo 14. Vazoaktif ajanların SAB üzerine etkilerinin saatlere göre karşılaştırması

	S ₀	S ₁	S ₂	S ₃	S ₁₂	S ₂₄	S ₄₈	Fr	p
I	92.6±20.9 (55-132)	93.6±20.3 (55-133)	96.5±23.2 (58-142)	99.6±16.7 (61-118)	100.6±15.7 (72-121)	105.9±15.8 (75-133)	113.2±17.3 (96-140)	10.36	0.110
II	90.3±18.7 (45-123)	98.7±20.3 (56-135)	97.9±15 (60-125)	94.7±16.1 (61-119)	99.9±13.4 (76-121)	96.3±14.2 (66-123)	93.6±14.8 (68-116)	6.66	0.353
III	89.1±20.6 (60-129)	91±11.9 (71-108)	99.2±18.5 (76-128)	100.7±18 (75-130)	97.3±15.2 (77-124)	94.4±14.6 (75-121)	101.3±14.5 (74-119)	20.22	0.003
IV	71.5±4 (66-76)	79.1±8.3 (72-95)	84.6±11.6 (73-108)	88.1±14.6 (70-111)	95±14.1 (74-110)	93.7±10 (77-106)	93.6±9.6 (78-101)	22.09	0.001
V	83.3±18.0 (51-117)	87.2±18.3 (48-107)	91.8±12.8 (68-113)	100.5±17.2 (71-132)	93.8±21.3 (48-129)	98.8±15.9 (70-120)	97.1±18.7 (71-119)	7.36	0.289
VI	87.7±21.4 (65-130)	87.6±18.3 (61-125)	90.1±18.9 (59-122)	91.9±17.6 (64-120)	94.6±19.2 (71-130)	97.4±16.8 (73-129)	97.2±17.1 (77-136)	18.57	0.005
VII	87.5±15.9 (58-108)	90.9±22.1 (60-131)	92.9±17.8 (63-127)	90.2±20.0 (50-130)	92.6±17.5 (54-121)	93.7±26 (48-162)	96.5±7.3 (87-108)	8.67	0.193
VIII	83±5.7 (79-87)	92.5±9.2 (86-99)	97±1.4 (96-98)	96.6±10.6 (89-104)	105±11.3 (97-113)	93.5±3.5 (91-96)	104.5±2.1 (103-106)	7.07	0.314

Fr, Friedman testi

Tablo 15. Vazoaktif ilaç gruplarının SAB üzerine etkilerinin karşılaştırması

Sistolik Arter Basıncı	Dopamin-Dobutamin	Dopamin-Adrenalin	Dopamin-Dobutamin-Adrenalin
S ₀ /S ₁	0.044	0.097	0.972
S ₀ /S ₂	0.029	0.01	0.28
S ₀ /S ₃	0.008	0.029	0.365
S ₀ /S ₁₂	0.001	0.026	0.195
S ₀ /S ₂₄	0.058	0.012	0.081
S ₀ /S ₄₈	0.001	0.009	0.129
S ₁ /S ₂	0.13	0.288	0.142
S ₁ /S ₃	0.054	0.131	0.231
S ₁ /S ₁₂	0.078	0.104	0.043
S ₁ /S ₂₄	0.411	0.054	0.03
S ₁ /S ₄₈	0.023	0.018	0.028
S ₂ /S ₃	0.542	0.187	0.964
S ₂ /S ₁₂	0.511	0.088	0.321
S ₂ /S ₂₄	0.436	0.038	0.107
S ₂ /S ₄₈	0.840	0.04	0.207
S ₃ /S ₁₂	0.309	0.099	0.301
S ₃ /S ₂₄	0.263	0.015	0.168
S ₃ /S ₄₈	0.904	0.031	0.259
S ₁₂ /S ₂₄	0.656	0.683	0.506
S ₁₂ /S ₄₈	0.122	0.669	0.792
S ₂₄ /S ₄₈	0.107	0.678	0.444



Şekil 20. Vazoaktif ilaç gruplarının SAB üzerine olan etkilerinin saatlere göre dağılımı

4.3 Vazoaktif İlaçların Laboratuvar Değerleri Üzerine Etkileri

4.3.1 Vazoaktif ilaçlar ve kan gazı

4.3.1.1 Bikarbonat

Dopamin, Dobutamin, Dopamin-Dobutamin, Dopamin-Adrenalin, Adrenalin-Dobutamin, Dopamin-Dobutamin-Adrenalin, Dopamin-Dobutamin-Adrenalin-Noradrenalin, Adrenalin gruplarının HCO_3 S₂, S₄, S₆, S₂₄, S₄₈ ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$). Dopamin, Dobutamin, Dopamin-Dobutamin, Dopamin-Adrenalin, Adrenalin-Dobutamin, Dopamin-Dobutamin-Adrenalin, Dopamin-Dobutamin-Adrenalin-Noradrenalin, Adrenalin gruplarının HCO_3 S₀ ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0.029$). Dopamin-Dobutamin-Adrenalin-Noradrenalin grubunun S₀ HCO_3 ortalamaları Dopamin-Dobutamin ve Adrenalin-Dobutamin gruplarından istatistiksel anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0.006$, $p=0.041$), diğer gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 16) (Şekil 21).

Dopamin grubunun HCO_3 S₀, S₂, S₄, S₆, S₂₄, S₄₈ ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0.776$).

Dobutamin grubunun HCO_3 S₀, S₂, S₄, S₆, S₂₄, S₄₈ ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0.047$). S₄₈, HCO_3 ortalamaları S₂, S₄ ortalamalarından istatistiksel anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0.05$, $p=0.045$), diğer zamanlar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Dopamin-Dobutamin grubunun HCO_3 S₀, S₂, S₄, S₆, S₂₄, S₄₈ ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0.021$). S₀, HCO_3 ortalamaları S₂, S₂₄, S₄₈ ortalamalarından istatistiksel anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0.036$, $p=0.003$), S₂ HCO_3 ortalamaları S₂₄ ortalamalarından istatistiksel anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0.018$), diğer zamanlar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Dopamin-Adrenalin grubunun HCO_3 S₀, S₂, S₄, S₆, S₂₄, S₄₈ ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0.024$). S₀, HCO_3 ortalamaları S₆, S₂₄, ortalamalarından istatistiksel anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0.039$, $p=0.027$), S₄ HCO_3 ortalamaları S₂₄, S₄₈ ortalamalarından istatistiksel anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0.04$, $p=0.005$), diğer zamanlar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Adrenalin-Dobutamin grubunun HCO_3 S₀, S₂, S₄, S₆, S₂₄, S₄₈ ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0.0001$). HCO_3 S₀ ortalamaları, S₄, S₆, S₂₄, S₄₈ ortalamalarından istatistiksel anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0.012$, $p=0.0001$), HCO_3

S₂, ortalamaları, S₄, S₆, S₂₄ ortalamalarından istatistiksel anlamlı derecede düşük bulunmuş (p=0.041, p=0.002), diğer zamanlar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0.05).

Dopamin-Dobutamin-Adrenalin grubunun HCO₃ S₀, S₂, S₄, S₆, S₂₄, S₄₈ ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmiştir (p=0.0001). HCO₃ S₀ ortalamaları, S₄₈ ortalamalarından istatistiksel anlamlı derecede düşük bulunmuş (p=0.017), HCO₃ S₂ ortalamaları, S₂₄, S₄₈ ortalamalarından istatistiksel anlamlı derecede düşük bulunmuş (p=0.002, p=0.01), HCO₃ S₄ ortalamaları S₂₄, S₄₈ ortalamalarından istatistiksel anlamlı derecede düşük bulunmuş (p=0.02, p=0.008), HCO₃ S₆ ortalamaları, S₄₈ ortalamalarından istatistiksel anlamlı derecede düşük bulunmuş (p=0.032), diğer zamanlar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0.05).

Dopamin-Dobutamin-Adrenalin-Noradrenalin grubunun HCO₃ S₀, S₂, S₄, S₆, S₂₄, S₄₈ ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0.554).

Adrenalin grubunda HCO₃ S₀, S₂, S₄, S₆, S₂₄, S₄₈ ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0.470) (Tablo 17,18).

Tablo 16. Vazoaktif ilaç gruplarının HC0₃ üzerine etkilerinin birbirlerine göre karşılaştırması

	S ₀	S ₂	S ₄	S ₆	S ₂₄	S ₄₈
HC0 ₃						
I	19.2±4.8 (6.4-23.3)	19.1±5.4 (7-24.3)	19.9±3.5 (13.5-24.1)	20.9±5.7 (11.7-29)	20.8±5.4 (13-31)	23.7±4.7 (19.2-31.6)
II	20.8±10.2 (7.1-56)	21.5±8.4 (7.4-46)	22.3±8.4 (8.3-45.8)	24.8±6.6 (14.3-43)	25.3±5.7 (17-36.1)	26.6±6.2 (17.1-45)
III	18.2±5.7 (9.2-28.4)	22.2±5.4 (14.6-30)	21.8±5.4 (14.1-31.2)	22.6±5.6 (15.6-33.7)	24.4±3.8 (17.1-30.2)	25.7±3.1 (20.1-29.3)
IV	18.8±6.1 (11.5-30.1)	22.7±6.3 (15.7-31.7)	21.4±2.9 (17.2-26.8)	23.8±4.4 (20-32.9)	25.5±2.4 (22.9-30)	24.3±1.7 (22.3-27)
V	15.2±5.5 (5.6-25.1)	17.4±4.8 (11.1-25.5)	19.9±4.3 (10.5-26.9)	20.3±5.4 (10.1-27)	22.3±3.1 (15.9-26.9)	24.7±6.1 (12.4-35.2)
VI	19.4±8.2 (6.6-39.2)	18.7±5.7 (9.8-27.8)	19.2±6.0 (8.7-28.9)	20.8±5.7 (12-30)	23±4.4 (17-32)	24.5±4.1 (18.5-31.8)
VII	27.2±8.9 (16.9-47.5)	23.8±9.9 (7.7-42)	23.1±10.0 (12.4-43.9)	24.72±8.6 (14-39.5)	26.8±7.7 (17.3-40.5)	26.2±6.2 (17.1-34)
VIII	14.9±12.2 (3.2-29.9)	21.8±7.4 (14-28.7)	19.9±12.7 (6.2-31.3)	24.8±6.2 (20.4-29.2)	26.6±3.5 (23.9-30.6)	26.8±6.5 (22.2-31.4)
KW	15.57	6.49	2.7	5.26	9.44	2.1
p	0.029	0.484	0.911	0.628	0.223	0.954

KW; Kruskal Wallis testi

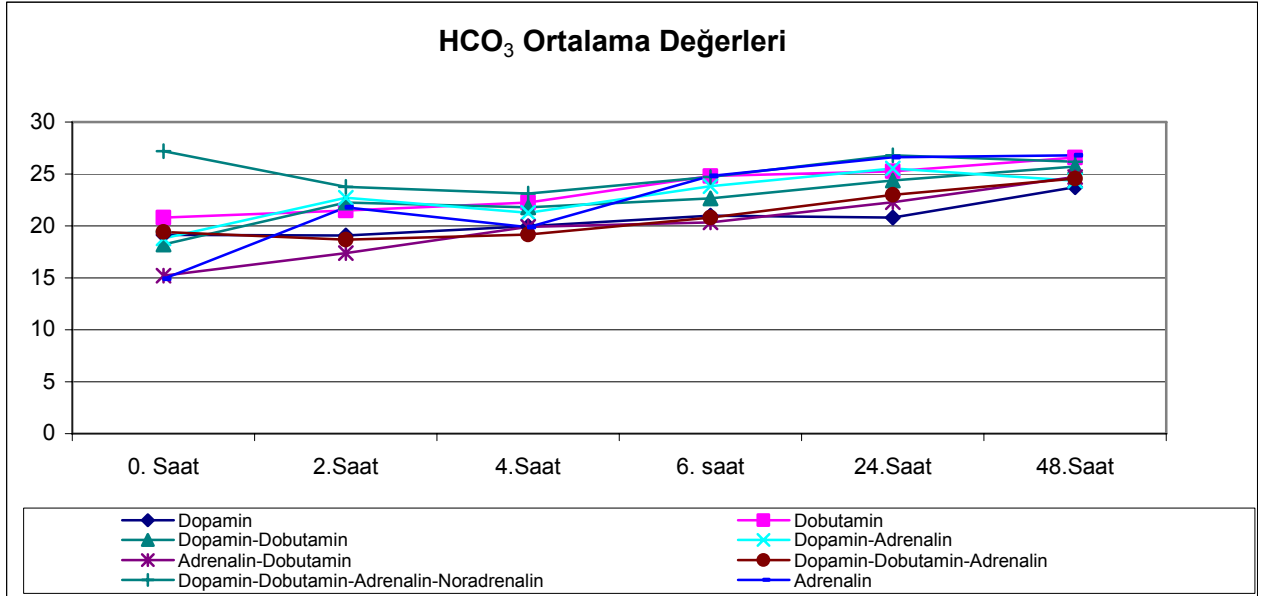
Tablo 17. Vazoaktif ilaç gruplarının HCO_3 üzerine etkilerinin saatlere göre değişimi

HCO_3	S_0	S_2	S_4	S_6	S_{24}	S_{48}	Fr	p
I	19.2±4.8 (6.4-23.3)	19.1±5.4 (7-24.3)	19.9±3.5 (13.5-24.1)	20.9±5.7 (11.7-29)	20.8±5.4 (13-31)	23.7±4.7 (19.2-31.6)	2.50	0.776
	20.8±10.2 (7.1-56)	21.5±8.4 (7.4-46)	22.3±8.4 (8.3-45.8)	24.8±6.6 (14.3-43)	25.3±5.7 (17-36.1)	26.6±6.2 (17.1-45)		
II	18.2±5.7 (9.2-28.4)	22.2±5.4 (14.6-30)	21.8±5.4 (14.1-31.2)	22.6±5.6 (15.6-33.7)	24.4±3.8 (17.1-30.2)	25.7±3.1 (20.1-29.3)	11.22	0.047
III	18.8±6.1 (11.5-30.1)	22.7±6.3 (15.7-31.7)	21.4±2.9 (17.2-26.8)	23.8±4.4 (20-32.9)	25.5±2.4 (22.9-30)	24.3±1.7 (22.3-27)	12.94	0.024
	15.2±5.5 (5.6-25.1)	17.4±4.8 (11.1-25.5)	19.9±4.3 (10.5-26.9)	20.3±5.4 (10.1-27)	22.3±3.1 (15.9-26.9)	24.7±6.1 (12.4-35.2)		
V	19.4±8.2 (6.6-39.2)	18.7±5.7 (9.8-27.8)	19.2±6 (8.7-28.9)	20.8±5.7 (12-30)	23±4.4 (17-32)	24.5±4.1 (18.5-31.8)	23.57	0.0001
VI	27.2±8.9 (16.9-47.5)	23.8±9.9 (7.7-42)	23.1±10.0 (12.4-43.9)	24.72±8.6 (14-39.5)	26.8±7.7 (17.3-40.5)	26.2±6.2 (17.1-34)		
VII	14.9±12.2 (3.2-29.9)	21.8±7.4 (14-28.7)	19.9±12.7 (6.2-31.3)	24.8±6.2 (20.4-29.2)	26.6±3.5 (23.9-30.6)	26.8±6.5 (22.2-31.4)	3.97	0.554
VIII							4.57	0.470

Fr; Friedman testi

Tablo 18. Vazoaktif ilaç gruplarının HCO_3 üzerine etkilerinin birbirleriyle karşılaştırması

HCO_3	Dobutamin	Dopamin- Dobutamin	Dopamin- Adrenalin	Adrenalin- Dobutamin	Dopamin- Dobutamin- Adrenalin
S_0/S_2	0.566	0.036	0.135	0.061	0.64
S_0/S_4	0.898	0.148	0.291	0.001	0.966
S_0/S_6	0.314	0.087	0.039	0.001	0.728
S_0/S_{24}	0.454	0.005	0.027	0.0001	0.126
S_0/S_{48}	0.051	0.003	0.091	0.012	0.017
S_2/S_4	0.595	0.954	0.306	0.002	0.091
S_2/S_6	0.308	0.26	0.948	0.021	0.071
S_2/S_{24}	0.556	0.018	0.435	0.041	0.001
S_2/S_{48}	0.05	0.058	0.782	0.106	0.002
S_4/S_6	0.095	0.15	0.093	0.999	0.456
S_4/S_{24}	0.256	0.055	0.005	0.308	0.013
S_4/S_{48}	0.045	0.135	0.04	0.316	0.008
S_6/S_{24}	0.857	0.39	0.159	0.238	0.02
S_6/S_{48}	0.254	0.565	0.694	0.27	0.032
S_{24}/S_{48}	0.248	0.683	0.066	0.461	0.387



Şekil 21. Vazoaktif ilaç gruplarının HCO_3 ortalama değerlerinin saatlere göre değişimi

4.3.1.2 Baz eksisi

Dopamin, Dobutamin, Dopamin-Dobutamin, Dopamin-Adrenalin, Adrenalin-Dobutamin, Dopamin-Dobutamin-Adrenalin, Dopamin-Dobutamin-Adrenalin-Noradrenalin, Adrenalin gruplarının BE S_0 , S_2 , S_4 , S_6 , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p>0.05$) (Tablo 19) (Şekil 22).

Dopamin grubunun BE S_0 , S_2 , S_4 , S_6 , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0.843$).

Dobutamin grubunun BE S_0 , S_2 , S_4 , S_6 , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0.144$).

Dopamin-Dobutamin grubunun BE S_0 , S_2 , S_4 , S_6 , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0.008$). S_0 BE ortalamaları, S_{24} , S_{48} ortalamalarından istatistiksel anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0.007$, $p=0.009$), S_2 BE ortalamaları, S_{24} ortalamalarından istatistiksel anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0.02$), diğer zamanlar arasında istatistiksel anlamda farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$)

Dopamin-Adrenalin grubunun BE S_0 , S_2 , S_4 , S_6 , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0.015$). S_0 BE ortalamaları, S_{24} ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0.028$), S_4 BE ortalamaları, S_{24} , S_{48} ortalamalarından istatistiksel anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0.044$, $p=0.01$), diğer zamanlar arasında istatistiksel anlamda farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$)

Adrenalin-Dobutamin grubunun BE S_0 , S_2 , S_4 , S_6 , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0.001$). S_0 BE ortalamaları, S_4 , S_6 , S_{24} , S_{48} ortalamalarından istatistiksel anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0.022$, $p=0.009$), S_2 BE ortalamaları, S_4 , S_6 ortalamalarından istatistiksel anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0.035$, $p=0.005$), diğer zamanlar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Dopamin-Dobutamin-Adrenalin grubunun BE S_0 , S_2 , S_4 , S_6 , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0.0001$). S_0 BE ortalamaları, S_{24} , S_{48} ortalamalarından istatistiksel anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0.043$, $p=0.005$), S_2 BE ortalamaları, S_4 , S_6 , S_{24} , S_{48} ortalamalarından istatistiksel anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0.024$, $p=0.002$), S_4 BE ortalamaları, S_{24} ortalamalarından istatistiksel anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0.003$), diğer zamanlar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Dopamin-Dobutamin-Adrenalin-Noradrenalin grubunun BE S₀, S₂, S₄, S₆, S₂₄, S₄₈ ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0.141).

Adrenalin grubunun BE S₀, S₂, S₄, S₆, S₂₄, S₄₈ ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0.036) (20,21).

Tablo 19. Vazoaktif ilaç gruplarının baz eksisi (BE) üzerine etkilerinin birbirlerine göre karşılaştırılması

BE	S₀	S₂	S₄	S₆	S₂₄	S₄₈
	-3.6	-3.2	-4.8±4.3	-1.6	-2.8	0.8
I	(19.5- -26.9)	(-7.1- -2.3)	(-24-29.9)	(-6.1- -1.9)	(-12.8-1.2)	(-7.8- -0.1)
	-4.4	-2.5	-1.5	0.7	1.5	1.1
II	(23.6-28.3)	(-11.4-1.3)	(-9.7-2.6)	(-12.7-20.2)	(-9-13.8)	(-8.6-18.7)
	-6.3	-1.8	-2.4	-0.9	0.4	2.1
III	(23.6-28.4)	(-13.1- -0.7)	(-9.5-5.3)	(-8.8-2.1)	(-8.8-1.8)	(-2-4.1)
	-6.6	-3.5	-2.7	-2.8	0.9	0.9
IV	(22.6-25.5)	(-13.3- -1.6)	(-6.4- -2)	(-3.9- -2.4)	(-3.5-0.6)	(-0.1-4.3)
	-10.9	-8.7	-4.4	-4.4	-2.2	0.5
V	(22.5-27.1)	(-16- -2.3)	(-14.5- -3)	(-8.5- -1.5)	(-11.8-0.5)	(-6.4-0.1)
	-5.1	-6.6	-6.5	-4.5	-0.1	1.1
VI	(-20.3-26.9)	(-12.1- -0.2)	(-11.5-0.2)	(-10.8-1.2)	(-8.7-1.2)	(-4.9-2.6)
	0.3	-2.6	-3.7	-3	0.6	5.0
VII	(20.4-31.4)	(-3.7-7)	(-6.6-4.2)	(-8.3-2.5)	(-7-6.8)	(-3.8-10.1)
	-14.6	-7.2	-2.7	1.1	2	3.1
VIII	(16.6-31.2)	(-28.2-3.9)	(-9.1- -5.3)	(-23.4-7.7)	(-3.2-6.9)	(-0.3-7.5)
KW	13.69	5.74	4.43	4.96	9.98	3.43
p	0.057	0.57	0.729	0.665	0.19	0.843

KW; Kruskal Wallis testi

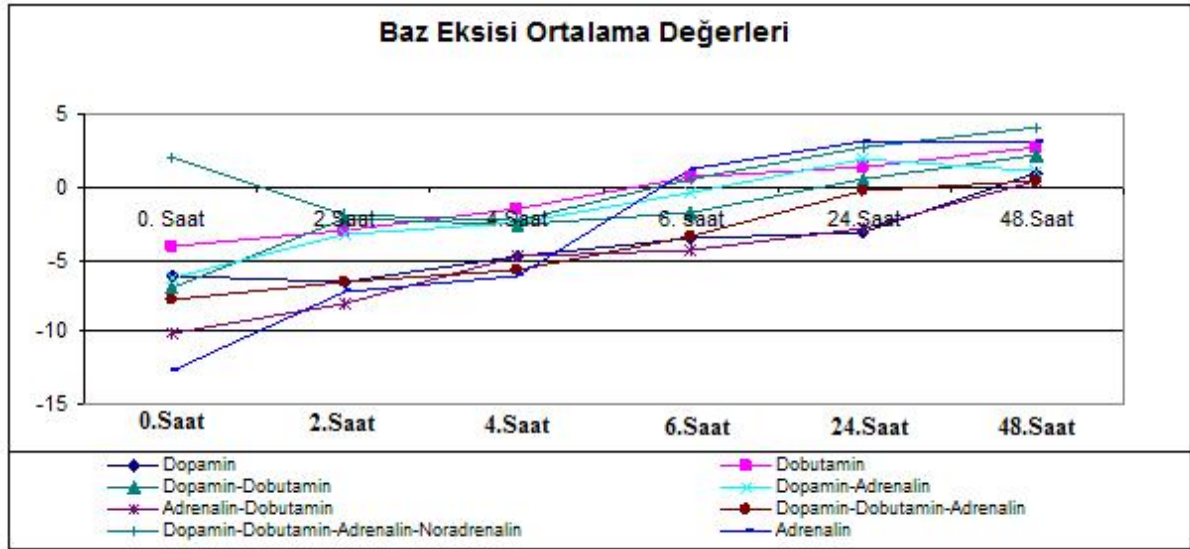
Tablo 20. Vazoaktif ilaç gruplarının baz eksisi (BE) üzerine etkilerinin saatlere göre karşılaştırılması

BE	S₀	S₂	S₄	S₆	S₂₄	S₄₈	Fr	p
	-3.6	-3.2	-4.8±4.3	-1.6	-2.8	-2.8		
I	(19.5- -26.9)	(-7.1- -2.3)	(-24-29.9)	(-6.1- -1.9)	(-12.8-1.2)	(-12.8-1.2)	2.05	0.843
	-4.4	-2.5	-1.5	0.7	1.5	1.1		
II	(23.6-28.3)	(-11.4-1.3)	(-9.7-2.6)	(-12.7-20.2)	(-9-13.8)	(-8.6-18.7	8.23	0.144
	-6.3	-1.8	-2.4	-0.9	0.4	2.1		
III	(23.6-28.4)	(-13.1- -0.7)	(-9.5-5.3)	(-8.8-2.1)	(-8.8-1.8)	(-2-4.1)	15.57	0.008
	-6.6	-3.5	-2.7	-2.8	0.9	0.9		
IV	(22.6-25.5)	(-13.3- -1.6)	(-6.4- -2)	(-3.9- -2.4)	(-3.5-0.6)	(-0.1-4.3)	14.04	0.015
	-10.9	-8.7	-4.4	-4.4	-2.2	0.5		
V	(22.5-27.1)	(-16- -2.3)	(-14.5- -3)	(-8.5- -1.5)	(-11.8-0.5)	(-6.4-0.1)	20.23	0.001
	-5.1	-6.6	-6.5	-4.5	-0.1	1.1		
VI	(-20.3-26.9)	(-12.1- -0.2)	(-11.5-0.2)	(-10.8-1.2)	(-8.7-1.2)	(-4.9-2.6)	27.87	0.0001
	0.3	-2.6	-3.7	-3	0.6	5.0		
VII	(20.4-31.4)	(-3.7-7)	(-6.6-4.2)	(-8.3-2.5)	(-7-6.8	(-3.8-10.1)	8.29	0.141
	-14.6	-7.2	-2.7	1.1	2	3.1		
VIII	(16.6-31.2)	(-28.2-3.9)	(-9.1- -5.3)	(-23.4-7.7)	(-3.2-6.9)	(-0.3-7.5)	13.04	0.036

Fr; Friedman testi

Tablo 21. Vazoaktif ilaç gruplarının BE üzerine etkilerinin birbirleriyle karşılaştırması

Baz Eksisi	Dopamin-Dobutamin	Dopamin-Adrenalin	Adrenalin-Dobutamin	Dopamin-Dobutamin-Adrenalin
S ₀ /S ₂	0.051	0.132	0.399	0.346
S ₀ /S ₄	0.105	0.145	0.022	0.059
S ₀ /S ₆	0.077	0.064	0.015	0.043
S ₀ /S ₂₄	0.007	0.028	0.007	0.005
S ₀ /S ₄₈	0.009	0.063	0.009	0.006
S ₂ /S ₄	0.521	0.833	0.005	0.024
S ₂ /S ₆	0.173	0.266	0.035	0.012
S ₂ /S ₂₄	0.02	0.098	0.100	0.002
S ₂ /S ₄₈	0.078	0.199	0.112	0.013
S ₄ /S ₆	0.134	0.113	0.968	0.094
S ₄ /S ₂₄	0.062	0.01	0.644	0.005
S ₄ /S ₄₈	0.200	0.044	0.375	0.07
S ₆ /S ₂₄	0.373	0.078	0.473	0.003
S ₆ /S ₄₈	0.562	0.367	0.325	0.156
S ₂₄ /S ₄₈	0.878	0.198	0.335	0.992



Şekil 22. Vazoaktif ilaç gruplarının BE ortalamalarının saatlere göre değişimi

4.3.1.3 pH

Dopamin, Dobutamin, Dopamin-Dobutamin, Dopamin-Adrenalin, Adrenalin-Dobutamin, Dopamin-Dobutamin-Adrenalin, Dopamin-Dobutamin-Adrenalin-Noradrenalin, Adrenalin gruplarının pH S_0 ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0.009$). Adrenalin-Dobutamin grubunun pH ortalamaları Dopamin-Dobutamin-Adrenalin-Noradrenalin grubundan istatistiksel anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0.03$), diğer gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 22) (Şekil 23).

Dobutamin-Adrenalin-Noradrenalin, Adrenalin gruplarının pH S_2 ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0.009$). Adrenalin-Dobutamin grubunun pH ortalamaları Dobutamin, Dopamin-Dobutamin gruplarından istatistiksel anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0.047$) ($p=0.037$), diğer gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Dopamin grubunun pH $S_0, S_2, S_4, S_6, S_{24}, S_{48}$ ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0.032$). S_0 pH ortalamaları, S_2, S_6, S_{24} ortalamalarından istatistiksel anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0.048, p=0.026$), diğer zamanlar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Dobutamin grubunun pH $S_0, S_2, S_4, S_6, S_{24}, S_{48}$ ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0.346$).

Dopamin-Dobutamin grubunun pH $S_0, S_2, S_4, S_6, S_{24}, S_{48}$ ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0.013$). S_0 pH ortalamaları, S_2, S_6, S_{24} ortalamalarından istatistiksel anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0.029, p=0.01$), S_2 pH ortalamaları, S_{48} ortalamalarından istatistiksel anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0.001$), diğer zamanlar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Dopamin-Adrenalin grubunun pH $S_0, S_2, S_4, S_6, S_{24}, S_{48}$ ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0.158$).

Adrenalin-Dobutamin grubunun pH $S_0, S_2, S_4, S_6, S_{24}, S_{48}$ ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0.0001$). S_0 pH ortalamaları, $S_2, S_4, S_6, S_{24}, S_{48}$ ortalamalarından istatistiksel anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0.03, p=0.0001$), S_2 pH ortalamaları, S_4, S_6, S_{24}, S_{48} ortalamalarından istatistiksel anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0.018, p=0.007$), S_4 pH ortalamaları, S_{24}, S_{48} ortalamalarından istatistiksel anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0.04, p=0.016$), diğer zamanlar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Dopamin-Dobutamin-Adrenalin grubunun pH $S_0, S_2, S_4, S_6, S_{24}, S_{48}$ ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0.004$). S_0 pH ortalamaları, S_{48}

ortalamlarından istatistiksel anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0.016$), S_2 pH ortalamları, S_{24} , S_{48} ortalamlarından istatistiksel anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0.028$, $p=0.017$), S_6 pH ortalamları, S_{24} , S_{48} ortalamlarından istatistiksel anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0.005$, $p=0.009$), diğer zamanlar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Dopamin-Dobutamin-Adrenalin-Noradrenalin grubunun S_0 , S_2 , S_4 , S_6 , S_{24} , S_{48} ortalamları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0.207$).

Adrenalin grubunun pH S_0 , S_2 , S_4 , S_6 , S_{24} , S_{48} ortalamları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0.177$) (Tablo 23,24).

Tablo 22. Vazoaktif ilaç gruplarının pH üzerine etkilerinin birbirlerine göre karşılaştırılması

pH	S ₀	S ₂	S ₄	S ₆	S ₂₄	S ₄₈
	7.31±0.1 (6.95-7.49)	7.33±0.1 (7.09-7.47)	7.33±0.1 (7.18-7.45)	7.35±0.1 (7.18-7.59)	7.33±0.1 (7.14-7.46)	7.37±0. (7.28-7.45)
I	7.27±0.2 (6.75-7.51)	7.32±0.1 (7.10-7.56)	7.34±0.1 (7.11-7.55)	7.36±0.1 (6.90-7.53)	7.38±0.1 (7.29-7.60)	7.39±0. (7.27-7.46)
II	7.23±0.1 (7.06-7.38)	7.36±0.1 (7.27-7.49)	7.33±0.1 (7.03-7.44)	7.37±0.1 (7.20-7.50)	7.37±0.1 (7.17-7.46)	7.42±0.1 (7.33-7.54)
III	7.19±0.2 (6.82-7.39)	7.23±0.1 (7.01-7.36)	7.24±0.1 (6.95-7.40)	7.30±0.1 (7.20-7.43)	7.33±0.1 (7.20-7.40)	7.37±0.1 (7.24-7.45)
IV	7.14±0.1 (6.87-7.45)	7.18±0.1 (7.00-7.33)	7.26±0.1 (7.04-7.35)	7.24±0.1 (7.03-7.40)	7.31±0.1 (7.18-7.43)	7.34±0.1 (7.18-7.44)
V	7.24±0.2 (6.94-7.54)	7.25±0.1 (7.08-7.54)	7.26±0.1 (7.04-7.55)	7.28±0.1 (6.99-7.44)	7.34±0.1 (7.18-7.43)	7.36±0. (7.14-7.48)
VI	7.35±0.1 (7.17-7.47)	7.27±0.2 (6.93-7.47)	7.28±0.2 (6.96-7.46)	7.31±0.2 (6.99-7.51)	7.36±0.1 (7.18-7.45)	7.38±0.1 (7.22-7.48)
VII	7.14±0.4 (6.59-7.48)	7.30±0.2 (7.11-7.4)	7.23±0.3 (6.85-7.47)	7.36±0.1 (7.32-7.39)	7.41±0.1 (7.36-7.46)	7.39±0.1 (7.34-7.44)
VIII						
KW	18.87	18.73	11.95	15.63	11.03	3.19
p	0.009	0.009	0.102	0.029	0.137	0.867

KW; Kruskal Wallis testi

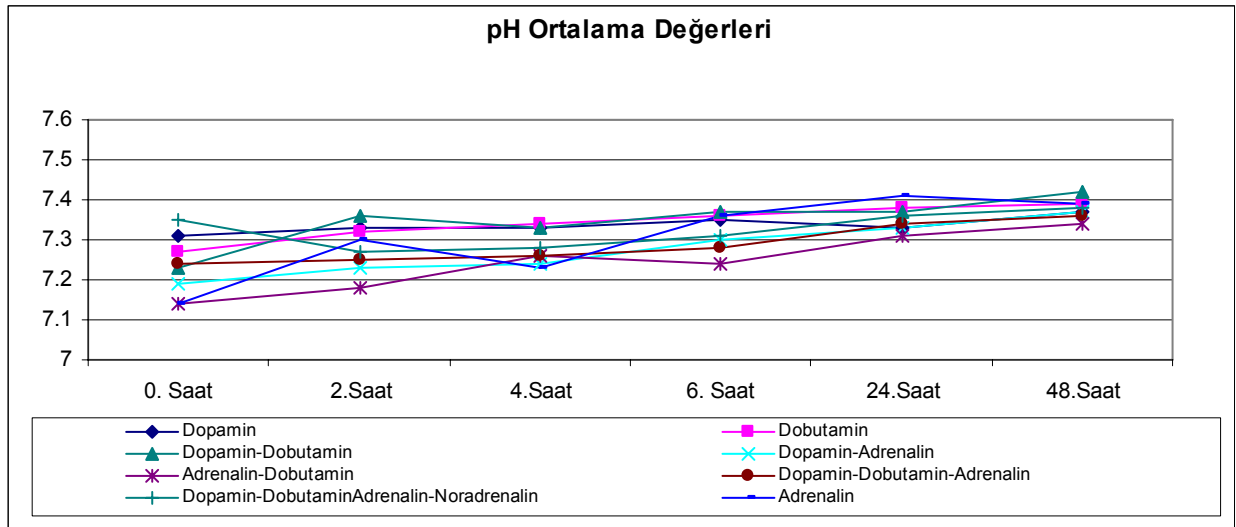
Tablo 23. Vazoaktif ilaç gruplarının pH üzerine etkilerinin saatlere göre değişimi

pH	S ₀	S ₂	S ₄	S ₆	S ₂₄	S ₄₈	Fr	p
I	7.31±0.1 (6.95-7.49)	7.33±0.1 (7.09-7.47)	7.33±0.1 (7.18-7.45)	7.35±0.1 (7.18-7.59)	7.33±0.1 (7.14-7.46)	7.37±0.1 (7.28-7.45)	12.21	0.032
II	7.27±0.2 (6.75-7.51)	7.32±0.1 (7.10-7.56)	7.34±0.1 (7.11-7.55)	7.36±0.1 (6.90-7.53)	7.38±0.1 (7.29-7.60)	7.39±0.0 (7.27-7.46)	5.61	0.346
III	7.23±0.1 (7.06-7.38)	7.36±0.1 (7.27-7.49)	7.33±0.1 (7.03-7.44)	7.37±0.1 (7.20-7.50)	7.37±0.1 (7.17-7.46)	7.42±0.1 (7.33-7.54)	14.38	0.013
IV	7.19±0.2 (6.82-7.39)	7.23±0.1 (7.01-7.36)	7.24±0.1 (6.95-7.40)	7.30±0.1 (7.20-7.43)	7.33±0.1 (7.20-7.40)	7.37±0.1 (7.24-7.45)	7.96	0.158
V	7.14±0.1 (6.87-7.45)	7.18±0.1 (7.00-7.33)	7.26±0.1 (7.04-7.35)	7.24±0.1 (7.03-7.40)	7.31±0.1 (7.18-7.43)	7.34±0.1 (7.18-7.44)	30.06	0.0001
VI	7.24±0.2 (6.94-7.54)	7.25±0.1 (7.08-7.54)	7.26±0.1 (7.04-7.55)	7.28±0.1 (6.99-7.44)	7.34±0.1 (7.18-7.43)	7.36±0.1 (7.14-7.48)	17.58	0.004
VII	7.35±0.1 (7.17-7.47)	7.27±0.2 (6.93-7.47)	7.28±0.2 (6.96-7.46)	7.31±0.2 (6.99-7.51)	7.36±0.1 (7.18-7.45)	7.38±0.1 (7.22-7.48)	7.19	0.207
VIII	7.14±0.4 (6.59-7.48)	7.30±0.2 (7.11-7.4)	7.23±0.3 (6.85-7.47)	7.36±0.1 (7.32-7.39)	7.41±0. (7.36-7.46)	7.39±0. (7.34-7.44)	7.65	0.177

Fr; Friedman testi

Tablo 24. pH değerlerinin saatlere göre değişiminin karşılaştırılması

pH	Dopamin	Dopamin-Dobutamin	Adrenalin-Dobutamin	Dopamin-Dobutamin-Adrenalin
S ₀ /S ₂	0.026	0.029	0.03	0.791
S ₀ /S ₄	0.183	0.277	0.0001	0.411
S ₀ /S ₆	0.031	0.066	0.001	0.582
S ₀ /S ₂₄	0.048	0.01	0.0001	0.084
S ₀ /S ₄₈	0.096	0.01	0.001	0.016
S ₂ /S ₄	0.599	0.16	0.007	0.529
S ₂ /S ₆	0.623	0.452	0.018	0.601
S ₂ /S ₂₄	0.409	0.168	0.007	0.028
S ₂ /S ₄₈	0.371	0.001	0.013	0.017
S ₄ /S ₆	0.285	0.044	0.871	0.978
S ₄ /S ₂₄	0.079	0.076	0.016	0.067
S ₄ /S ₄₈	0.086	0.028	0.04	0.014
S ₆ /S ₂₄	0.354	0.737	0.031	0.005
S ₆ /S ₄₈	0.422	0.301	0.102	0.009
S ₂₄ /S ₄₈	0.475	0.317	0.586	0,535



Şekil 23. pH ortalama değerlerinin saatlere göre değişimi

4.3.2 Vazoaktif ilaçların serum laktat ve Scvo₂ üzerine etkileri

4.3.2.1 Laktat

Dopamin, Dobutamin, Dopamin-Dobutamin, Dopamin-Adrenalin, Adrenalin-Dobutamin, Dopamin-Dobutamin-Adrenalin, Dopamin-Dobutamin-Adrenalin-Noradrenalin, Adrenalin gruplarının laktat S₀ ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0.028). Adrenalin grubunun S₀ laktat değerleri, Dopamin ve Adrenalin-Dobutamin, Dopamin-Dobutamin-Adrenalin grubundan istatistiksel anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0.048, p=0.036), diğer zamanlar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0.05) (Tablo 25) (Şekil 24).

Dopamin, Dobutamin, Dopamin-Dobutamin, Dopamin-Adrenalin, Adrenalin-Dobutamin, Dopamin-Dobutamin-Adrenalin, Dopamin-Dobutamin-Adrenalin-Noradrenalin, Adrenalin gruplarının laktat, S₄ saat ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0.037). Adrenalin grubunun S₀ laktat değerleri, Dopamin-Dobutamin ve Adrenalin-Dobutamin grubundan istatistiksel anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0.047, p=0.045), diğer zamanlar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0.05).

Dopamin, Dobutamin, Dopamin-Dobutamin, Dopamin-Adrenalin, Adrenalin-Dobutamin, Dopamin-Dobutamin-Adrenalin, Dopamin-Dobutamin-Adrenalin-Noradrenalin, Adrenalin gruplarının laktat S₂, S₆, S₂₄, S₄₈ saat ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0.05).

Dopamin grubunun laktat S₀, S₂, S₄, S₆, S₂₄, S₄₈ ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0.907). Dobutamin grubunun laktat S₀, S₂, S₄, S₆, S₂₄, S₄₈ ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0.267). Dopamin-Dobutamin grubunun laktat S₀, S₂, S₄, S₆, S₂₄, S₄₈ ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0.283). Dopamin-Adrenalin grubunun laktat S₀, S₂, S₄, S₆, S₂₄, S₄₈ ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0.302).

Adrenalin-Dobutamin grubunun laktat S₀, S₂, S₄, S₆, S₂₄, S₄₈ ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0.501). Dopamin-Dobutamin-Adrenalin grubunun laktat S₀, S₂, S₄, S₆, S₂₄, S₄₈ ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0.558). Dopamin-Dobutamin-Adrenalin-Noradrenalin grubunun S₀, S₂, S₄, S₆, S₂₄, S₄₈ ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0.529). Adrenalin grubunun laktat S₀, S₂, S₄, S₆, S₂₄, S₄₈ ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0.269) (Tablo 26,27).

Tablo 25. Vazoaktif ilaç gruplarının laktat üzerine etkilerinin birbirleriyle karşılaştırılması

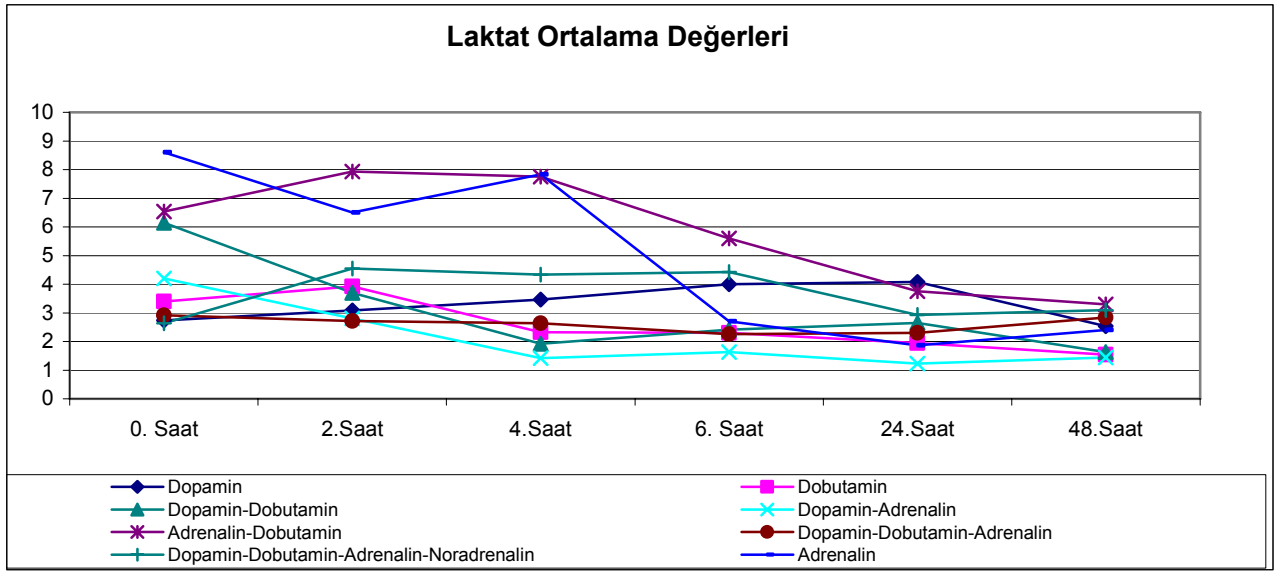
	S ₀	S ₂	S ₄	S ₆	S ₂₄	S ₄₈
Laktat						
I	2.7±2.1 (0.7-7.1)	3.1±2.8 (0.5-7)	3.5±3.3 (0.6-9)	1.6 (0.7-6.7)	1.3 (1-4.8)	2.5±1.7 (1.1-5.3)
II	1.5 (7.3-7.4)	3.9±3.8 (0.4-13)	2.3±2.3 (0.3-8.5)	1.3 (0.9-2.5)	1.9±1.8 (0.6-7.5)	1.5±1,0 (0.7-4)
III	6.1±3.9 (1.5-13.2)	3.7±3.2 (1.1-9)	1.9±0.9 (1.3-3.7)	1.2 (1.4-2.6)	1.6 (0.8-2.9)	1.6±0.7 (1.1-3.2)
IV	4.2±3.9 (1-10.8)	2.8±2.7 (1-6.8)	1.4±0.8 (0.6-2.6)	1.6±1.1 (0.6-3.2)	1.2±0.6 (0.9-2.1)	1.4±0,5 (0.9-2.1)
V	6.5±5.9 (0.7-17)	7.9±6.1 (1.4-17)	7.7±5.8 (1.6-17)	5.6±4.9 (0.8-14)	3.7±2.8 (1.6-9.1)	3.3±2.9 (1-9.2)
VI	2.9±2.0 (1-7.7)	2.7±1.8 (1-7.1)	2.6±2.5 (0.8-10.1)	2.3±1.9 (0.9-7.7)	2.3±1.7 (0.9-6.3)	1.3 (0.9-1.8)
VII	2.6±2.1 (1.1-7.6)	2.4 (1.2-2.7)	1.9 (1.1-9.2)	2.1 (1.2-8.1)	2.9±2.7 (1-9.1)	2 (1.1-4)
VIII	8.6±6.9 (2.5-16)	6.5 (2.6-15.2)	2.8 (1.5-11.5)	2.7±0.4 (2.4-3)	1.9±0.6 (1.5-2.6)	2.4±0.3 (2.2-2.6)
KW	15.65	7.49	13.71	11.01	9.25	10.1
p	0.028	0.38	0.037	0.138	0.235	0.183

KW; Kruskal Wallis testi

Tablo 26. Vazoaktif ilaç gruplarının laktat üzerine etkilerinin saatlere göre değişimi

	S ₀	S ₂	S ₄	S ₆	S ₂₄	S ₄₈	Fr	p
Laktat								
I	2.7±2.1 (0.7-7.1)	3.1±2.8 (0.5-7)	3.5±3.3 (0.6-9)	1.6 (0.7-6.7)	1.3 (1-4.8)	2.5±1.7 (1.1-5.3)	1.55	0.907
II	1.5 (7.3-7.4)	3.9±3.8 (0.4-13)	2.3±2.3 (0.3-8.5)	1.3 (0.9-2.5)	1.9±1.8 (0.6-7.5)	1.5±1.0 (0.7-4)	6.42	0.267
III	6.1±3.9 (1.5-13.2)	3.7±3.2 (1.1-9)	1.9±0.9 (1.3-3.7)	1.2 (1.4-2.6)	1.6 (0.8-2.9)	1.6±0.7 (1.1-3.2)	6.25	0.283
IV	4.2±3.9 (1-10.8)	2.8±2.7 (1-6.8)	1.4±0.8 (0.6-2.6)	1.6±1.1 (0.6-3.2)	1.2±0.6 (0.9-2.1)	1.4±0.5 (0.9-2.1)	6.05	0.302
V	6.5±5.9 (0.7-17)	7.9±6.1 (1.4-17)	7.7±5.8 (1.6-17)	5.6±4.9 (0.8-14)	3.7±2.8 (1.6-9.1)	3.3±2.9 (1-9.2)	4.35	0.501
VI	2.9±2.0 (1-7.7)	2.7±1.8 (1-7.1)	2.6±2.5 (0.8-10.1)	2.3±1.9 (0.9-7.7)	2.3±1.7 (0.9-6.3)	1.3 (0.9-1.8)	3.94	0.558
VII	2.6±2.1 (1.1-7.6)	2.4 (1.2-2.7)	1.9 (1.1-9.2)	2.1 (1.2-8.1)	2.9±2.7 (1-9.1)	2 (1.1-4)	4.14	0.529
VIII	8.6±6.9 (2.5-16)	6.5 (2.6-15.2)	2.8 (1.5-11.5)	2.7±0.4 (2.4-3)	1.9±0.6 (1.5-2.6)	2.4±0.3 (2.2-2.6)	6.43	0.269

Fr; Friedman testi



Şekil 24. Vazoaktif ajan gruplarının laktat ortalama değerlerinin saatlere göre değişimi

Tablo 27. Vazoaktif ajan gruları arasında pH, laktat ve HCO₃ ortalama değerlerinin karşılaştırılması

Dunn's Çoklu Karşılaştırma						
Testi	pH S₀	pH S₂	pH S₆	Laktat S₀	Laktat S₄	HCO₃ S₀
I / II	0.994	0.999	0.999	0.999	0.996	0.999
I / III	0.946	0.999	0.999	0.508	0.994	0.999
I / IV	0.793	0.705	0.985	0.997	0.968	0.999
I / V	0.170	0.120	0.444	0.396	0.297	0.931
I / VI	0.955	0.734	0.808	0.999	0.999	0.999
I / VII	0.999	0.944	0.986	0.999	0.999	0.249
I / VIII	0.487	0.999	0.999	0.048	0.655	0.978
II / III	0.999	0.988	0.999	0.540	0.999	0.983
II / IV	0.959	0.725	0.921	0.999	0.999	0.999
II / V	0.287	0.047	0.049	0.410	0.123	0.431
II / VI	0.999	0.720	0.419	0.999	0.999	0.999
II / VII	0.824	0.967	0.889	0.999	0.884	0.296
II / VIII	0.729	0.999	0.999	0.221	0.047	0.808
III / IV	0.999	0.429	0.910	0.981	0.999	0.999
III / V	0.832	0.037	0.185	0.999	0.084	0.982
III / VI	0.999	0.411	0.510	0.507	0.999	0.999
III / VII	0.667	0.745	0.891	0.346	0.913	0.120
III / VIII	0.960	0.995	0.999	0.957	0.327	0.994
IV / V	0.998	0.988	0.978	0.953	0.045	0.980
IV / VI	0.998	0.999	0.999	0.999	0.998	0.999
IV / VII	0.465	0.998	0.999	0.994	0.801	0.364
IV / VIII	0.999	0.992	0.999	0.684	0.232	0.991
V / VI	0.753	0.859	0.998	0.391	0.065	0.880
V / VII	0.03	0.710	0.906	0.252	0.556	0.006
V / VIII	0.999	0.807	0.922	0.985	0.999	0.999
VI / VII	0.677	0.999	0.998	0.999	0.965	0.241
VI / VIII	0.938	0.998	0.987	0.200	0.377	0.963

4.3.2.2 Scvo₂

Dopamin, Dobutamin, Dopamin-Dobutamin, Dopamin-Adrenalin, Adrenalin-Dobutamin, Dopamin-Dobutamin-Adrenalin, Dopamin-Dobutamin-Adrenalin-Noradrenalin, Adrenalin gruplarının Scvo₂ S₀, S₂, S₄, S₆, S₁₂ S₂₄, S₄₈ ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0.05) (Tablo 28) (Şekil 25).

Dopamin grubunun Scvo₂ S₀, S₂, S₄, S₆, S₁₂ S₂₄, S₄₈ ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0.553).

Dobutamin grubunun Scvo₂ S₀, S₂, S₄, S₆, S₁₂ S₂₄, S₄₈ ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0.181).

Dopamin-Dobutamin grubunun Scvo₂ S₀, S₂, S₄, S₆, S₁₂ S₂₄, S₄₈ ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0.695).

Dopamin-Adrenalin grubunun Scvo₂ S₀, S₂, S₄, S₆, S₁₂ S₂₄, S₄₈ ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0.151).

Adrenalin-Dobutamin grubunun Scvo₂ S₀, S₂, S₄, S₆, S₁₂ S₂₄, S₄₈ ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0.338).

Dopamin-Dobutamin-Adrenalin grubunun Scvo₂ S₀, S₂, S₄, S₆, S₁₂ S₂₄, S₄₈ ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0.158).

Dopamin-Dobutamin-Adrenalin-Noradrenalin grubunun Scvo₂ S₀, S₂, S₄, S₆, S₁₂ S₂₄, S₄₈ ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0.599).

Adrenalin grubunun Scvo₂ S₀, S₂, S₄, S₆, S₁₂ S₂₄, S₄₈ ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0.928) (Tablo 29).

Tablo 28. Vazoaktif ilaç gruplarının Scvo₂ üzerine etkilerinin birirleriyle karşılaştırılması

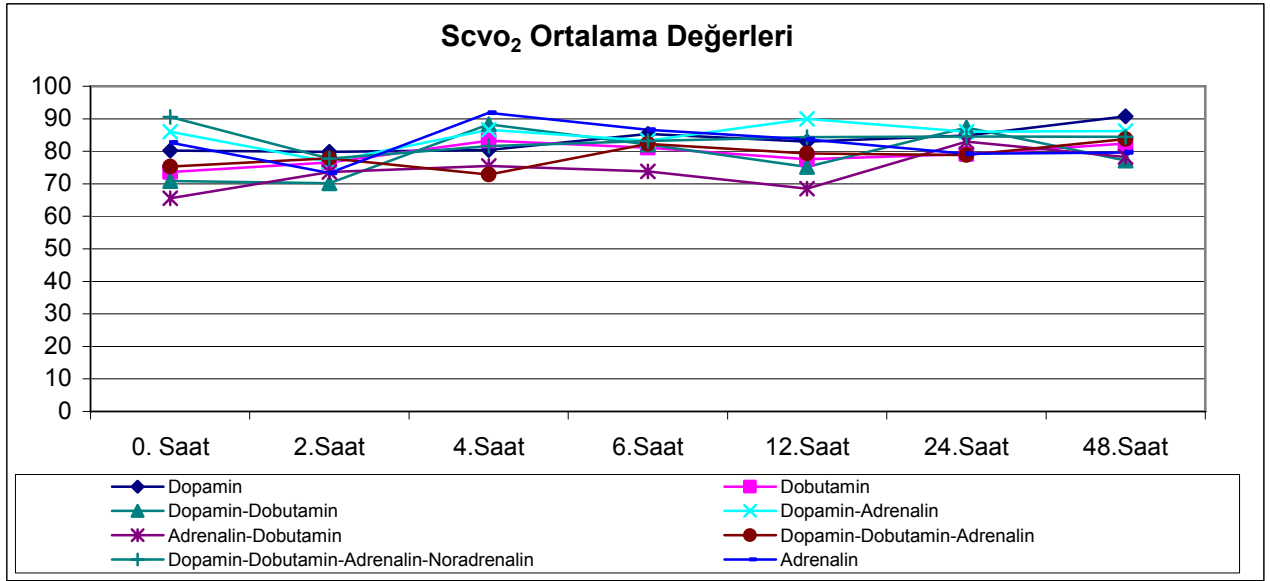
Scvo ₂	S ₀	S ₂	S ₄	S ₆	S ₁₂	S ₂₄	S ₄₈
	80.2±18.0	79.8±16.5	80.4±12.4	85.3±11.6	83.0±14.3	84.9±14.3	90.8±7.6
I	(50-99)	(48-98.3)	(62-95.7)	(61-98)	(55-98)	(54.8-99)	(79-97.1)
	73.7±15.9	76.6±14.6	83.3±9.1	81.1±18.9	77.5±17.3	79.2±14.2	82.4±11.5
II	(43.2-91.8)	(52-98.9)	(67-98.5)	(24.6-98.8)	(38.6-96)	(43.8-97)	(61.7-99)
	70.8±20.1	70.2±12.1	88.3±14.1	82.1±12.7	75.2±3.9	87.3±10.9	77.2±12.5
III	(55-93.5)	(53.9-79.6)	(67.8-99)	(66.6-98.4)	(71-80.9)	(74.7-98.9)	(57-90)
	86.1±4.5	76.7±14.7	86.6±5.8	83.3±10.9	90.0±10.2	86.1±7.5	86.3±5.2
IV	(79.2-91.2)	(56-93.6)	(78-94)	(71-99)	(76-98.3)	(75.4-92.8)	(78-91)
	65.6±20.4	73.6±15.0	75.5±6.3	73.8±19.1	68.5±14.2	82.9±17.0	78.2±12.7
V	(32-98.7)	(45-90.1)	(67-86.1)	(42-98)	(53.8-89.9)	(59-99)	(64.3-89)
	75.3±20.8	77.8±17.2	72.8±19.9	82.3±18.0	79.3±22.9	78.9±18.4	83.8±17.2
VI	(33.7-98.6)	(36.9-96.7)	(33-97)	(45-98)	(33.8-99.4)	(42-97.6)	(43-99.3)
	90.6±8.3	77.7±11.6	81.6±13.5	83.2±8.5	84.4±10.9	84.5±9.6	84.5±6.2
VII	(78-103)	(63.3-89.9)	(60.1-99.5)	(75.4-99)	(70-99.8)	(60-91)	(78-90.5)
	82.6±8.3	73.3±20.1	91.8±4.9	86.6±10.8	83.6±2.3	79.2±16.7	79.6±1.9
VIII	(73.3-90.2)	(52.1-90.2)	(88.4-95.3)	(79-94.3)	(82-85.3)	(79.2-79.2)	(78.3-81)
KW	10.06	1.77	10.96	2.63	9.25	3.07	5.8
p	0.185	0.972	0.14	0.917	0.236	0.878	0.564

KW; Kruskal Wallis testi

Tablo 29. Vazoaktif ilaç gruplarının Scvo₂ üzerine etkilerinin saatlere göre değişiminin karşılaştırılması

Scvo ₂	S ₀	S ₂	S ₄	S ₆	S ₁₂	S ₂₄	S ₄₈	Fr	p
I	80.2±18.0 (50-99)	79.8±16.5 (48-98.3)	80.4±12.4 (62-95.7)	85.3±11.6 (61-98)	83.0±14.3 (55-98)	84.9±14.3 (54.8-99)	90.8±7.6 (79-97.1)	4.93	0.553
II	73.7±15.9 (43.2-91.8)	76.6±14.6 (52-98.9)	83.3±9.1 (67-98.5)	81.1±18.9 (24.6-98.8)	77.5±17.3 (38.6-96)	79.2±14.2 (43.8-97)	82.4±11.5 (61.7-99)	8.87	0.181
III	70.8±20.1 (55-93.5)	70.2±12.1 (53.9-79.6)	88.3±14.1 (67-98.5)	82.1±12.7 (66.6-98.4)	75.2±3.9 (71-80.9)	87.3±10.9 (74.7-98.9)	77.2±12.5 (57-90)	5.62	0.695
IV	86.1±4.5 (79.2-91.2)	76.7±14.7 (56-93.6)	86.6±5.8 (78-94)	83.3±10.9 (71-99)	90.0±10.2 (76-98.3)	86.1±7.5 (75.4-92.8)	86.3±5.2 (78-91)	9.43	0.151
V	65.6±20.4 (32-98.7)	73.6±15.0 (45-90.1)	75.5±6.3 (67-86.1)	73.8±19.1 (42-98)	68.5±14.2 (53.8-89.9)	82.9±17.0 (59-99)	78.2±12.7 (64.3-89)	6.72	0.338
VI	75.3±20.8 (33.7-98.6)	77.8±17.2 (36.9-96.7)	72.8±19.9 (33-97)	82.3±18.0 (45-97)	79.3±22.9 (33.8-99.4)	78.9±18.4 (42-97.6)	83.8±17.2 (43-99.3)	9.29	0.158
VII	90.6±8.3 (78-103)	77.7±11.6 (63.3-89.9)	81.6±13.5 (60.1-99.5)	83.2±8.5 (75.4-99)	84.4±10.9 (70-99.8)	84.5±9.6 (60-91)	84.5±6.2 (78-90.5)	4.68	0.599
VIII	82.6±8.3 (73.3-90.2)	73.3±20.1 (52.1-95)	91.8±4.9 (88.4-95.3)	86.6±10.8 (79-94.3)	83.6±2.3 (82-85.3)	79.2±16.7 (79.2-79.2)	79.6±1.9 (78.3-81)	1.90	0.928

Fr Friedman test



Şekil 25. Vazoaktif ajan gruplarının Scvo₂ ortalama değerlerinin saatlere göre değişimi

4.3.3 Vazoaktif ilaçlarla hiperglisemi ilişkisi

Dopamin, Dobutamin, Dopamin-Dobutamin, Dopamin-Adrenalin, Adrenalin-Dobutamin, Dopamin-Dobutamin-Adrenalin, Dopamin-Dobutamin-Adrenalin-Noradrenalin, Adrenalin gruplarının hiperglisemi oluşturma yan etkisi açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p < 0.05$) (Tablo 30).

Tablo 30. Vazoaktif ajan gruplarının kan şekeri üzerine etkileri

Gruplar	N	Kan Şekeri Maksimum
I	11	162.2±104.1 (89-464)
II	28	174.5±110.6 (77-600)
III	12	169.3±67.9 (100-304)
IV	7	169.6±53.5 (89-245)
V	13	202.2±87.5 (79-390)
VI	14	184.3±69.6 (86-378)
VII	13	197.4±59.9 (104-310)
VIII	5	185.0±91.2 (104-339)
KW		5.21
p		0.390

4.4 Vazoaktif İlaçların Böbrek Fonksiyonları Üzerine Etkileri

4.4.1 Vazoaktif ilaçlar ve üre, kreatinin

4.4.1.1 Üre

Dopamin, Dobutamin, Dopamin-Dobutamin, Dopamin-Adrenalin, Adrenalin-Dobutamin, Dopamin-Dobutamin-Adrenalin, Dopamin-Dobutamin-Adrenalin-Noradrenalin, Adrenalin gruplarının üre S_0 , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 31) (Şekil 26).

Dopamin grubunun üre S_0 , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0.422$).

Dobutamin grubunun üre S_0 , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0.819$).

Dopamin-Dobutamin grubunun üre S_0 , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0.320$).

Dopamin-Adrenalin grubunun üre S_0 , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0.057$).

Adrenalin-Dobutamin grubunun üre S_0 , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0.417$).

Dopamin-Dobutamin-Adrenalin grubunun üre S_0 , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0.436$).

Dopamin-Dobutamin-Adrenalin-Noradrenalin grubunun S_0 , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0.097$).

Adrenalin grubunun üre S_0 , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0.999$) (Tablo 32).

Tablo 31. Vazoaktif ajan gruplarının üre üzerine etkilerinin birbirleriyle karşılaştırılması

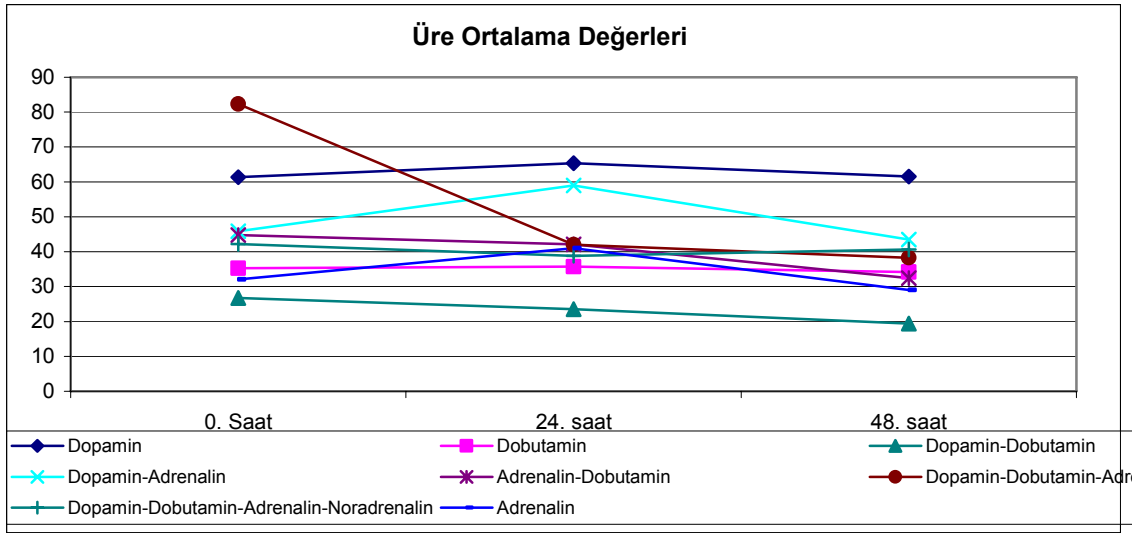
Üre	S ₀	S ₂₄	S ₄₈
I	61.3±55.9 (8-161)	65.4±62.0 (9-177)	18 (12.2-114.7)
II	35.2±26.8 (11-125)	22 (18.5-41.2)	34.2±27.9 (5-112)
III	26.7±15.8 (5-65)	23.5±15.6 (6-54)	19.4±9.5 (5-34)
IV	44.7±38.7 (117-212)	42.2±37.9 (23-142)	32.4±20.1 (13-129)
V	38 (7-109)	42.0±26.9 (10-144)	38.2±25.9 (9-71)
VI	19 (154.5-204.7)	15 (13-104)	31 (14-110)
VII	32.0±17.9 (153-243)	41.0±18.4 (12-55.5)	29.0±16.9 (10.5-49.5)
VIII	(10-53)	(28-54)	(17-41)
KW	4.3	8.58	4.25
p	0.745	0.284	0.751

KW; Kruskal Wallis testi

Tablo 32. Vazoaktif ajan gruplarının üre üzerine etkilerinin saatlere göre karşılaştırılması

Üre	S ₄₈	S ₄₈	S ₄₈	Fr	p
I	61.3±55.9 (8-161)	65.4±62.0 (9-177)	18 (12.2-114.7)	1.73	0.422
II	35.2±26.8 (11-125)	22 (18.5-41.2)	34.2±27.9 (5-112)	0.40	0.819
III	26.7±15.8 (5-65)	23.5±15.6 (6-54)	19.4±9.5 (5-34)	2.28	0.320
IV	44.7±38.7 (117-212)	42.2±37.9 (23-142)	32.4±20.1 (13-129)	6.00	0.057
V	38 (7-109)	42.0±26.9 (10-144)	38.2±25.9 (9-71)	1.75	0.417
VI	19 (154.5-204.7)	15 (13-104)	31 (14-110)	1.66	0.436
VII	32.0±17.9 (153-243)	41.0±18.4 (12-55.5)	29.0±16.9 (10.5-49.5)	4.67	0.097
VIII	(10-53)	(28-54)	(17-41)	0.00	0.999

Fr; Friedman testi



Şekil 26. Vazoaktif ajan gruplarının üre ortalamalarının saatlere göre dağılımı

4.4.1.2 Kreatinin

Dopamin, Dobutamin, Dopamin-Dobutamin, Dopamin-Adrenalin, Adrenalin-Dobutamin, Dopamin-Dobutamin-Adrenalin, Dopamin-Dobutamin-Adrenalin-Noradrenalin, Adrenalin gruplarının kreatinin S_0 , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 33) (Şekil 27).

Dopamin grubunun kreatinin S_0 , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0.664$).

Dobutamin grubunun kreatinin S_0 , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0.297$).

Dopamin-Dobutamin grubunun kreatinin S_0 , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0.122$).

Dopamin-Adrenalin grubunun kreatinin S_0 , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0.949$).

Adrenalin-Dobutamin grubunun kreatinin S_0 , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0.895$).

Dopamin-Dobutamin-Adrenalin grubunun kreatinin S_0 , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0.039$). S_0 kreatinin ortalamaları, S_{24} , S_{48} ortalamalarından istatistiksel anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0.01$, $p=0.03$), diğer zamanlar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Dopamin-Dobutamin-Adrenalin-Noradrenalin grubunun kreatinin S_0 , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0.562$).

Adrenalin grubunun kreatinin S_0 , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0.368$) (Tablo 34,35).

Tablo 33. Vazoaktif ajan gruplarının kreatinin üzerine etkilerinin birbirleriyle karşılaştırılması

Kreatinin	S_0	S_{24}	S_{48}
	0.7	1.1	0.6
I	(9-112)	(0.4-2.3)	(0.5-2.4)
	0.4	0.3	0.3
II	(0.2-0.6)	(0.3-0.5)	(0.2-0.7)
	0.4 ± 0.2	0.4 ± 0.1	0.3 ± 0.1
III	(0.2-0.6)	(0.2-0.7)	(0.2-0.4)
	0.3	0.6	0.5
IV	(0.2-3.4)	(0.3-0.8)	(0.2-1.7)
	0.4 ± 0.3	0.4 ± 0.3	0.4 ± 0.2
V	(0.2-0.9)	(0.2-1.2)	(0.2-0.8)
	0.6	0.4	0.6 ± 0.5
VI	(0.2-48)	(0.2-1.4)	(0.2-2)
	0.6 ± 0.5	0.6 ± 0.5	0.5 ± 0.4
VII	(0.2-1.9)	(0.1-1.9)	(0.2-1.1)
	0.6 ± 0.3	0.5 ± 0.4	0.2 ± 0.1
VIII	(0.2-1)	(0.2-0.8)	(0.2-0.3)
KW	9.53	9.53	10.49
p	0.217	0.217	0.162

KW; Kruskal Wallis testi

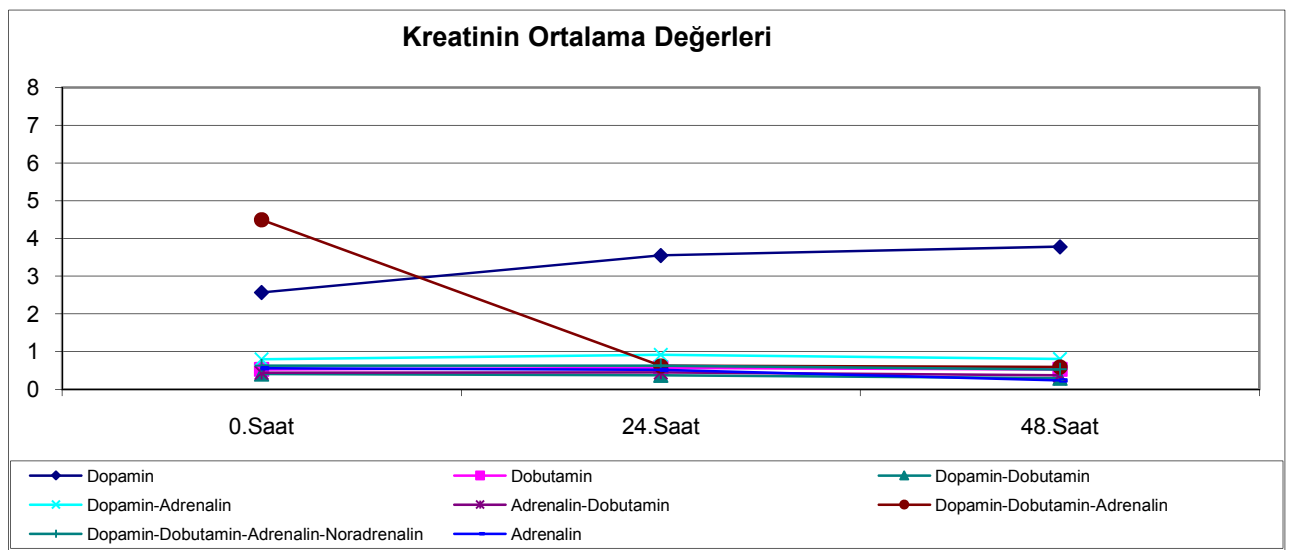
Tablo 34. Vazoaktif ajan gruplarının kreatinin üzerine etkilerinin saatlere göre karşılaştırılması

Kreatinin	S ₀	S ₂₄	S ₃₈	Fr	p
I	0.7 (9-112)	1.1 (0.4-2.3)	0.6 (0.5-2.4)	0.82	0.664
II	0.4 (0.2-0.6)	0.3 (0.3-0.5)	0.3 (0.2-0.7)	2.43	0.297
III	0.4±0.2 (0.2-0.6)	0.4±0.1 (0.2-0.7)	0.3±0.1 (0.2-0.4)	4.20	0.122
IV	0.3 (0.2-3.4)	0.6 (0.3-0.8)	0.5 (0.2-1.7)	0.11	0.949
V	0.4±0.3 (0.2-0.9)	0.4±0.3 (0.2-1.2)	0.4±0.2 (0.2-0.8)	0.22	0.895
VI	0.6 (0.2-48)	0.4 (0.2-1.4)	0.6±0.5 (0.2-2)	6.51	0.039
VII	0.6±0.5 (0.2-1.9)	0,63±0,55 (0.1-1.9)	0.5±0.4 (0.2-1.1)	1.15	0.562
VIII	0.6±0.3 (0.2-1)	0,52±0,4 (0.2-0.8)	0.2±0.1 (0.2-0.3)	2.00	0.368

Fr; Friedman testi

Tablo 35. Vazoaktif ajan gruplarının kreatinin ortalamasının saatlerine göre karşılaştırılması

Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi	Dopamin-Dobutamin-Adrenalin
S ₀ / S ₁₂	0.01
S ₀ / S ₂₄	0.03
S ₁₂ / S ₂₄	0.250



Şekil 27. Vazoaktif ajanların kreatinin üzerine etkilerinin dağılımı

4.5 Vazoaktif ilaçlar ve idrar miktarı

Dopamin, Dobutamin, Dopamin-Dobutamin, Dopamin-Adrenalin, Adrenalin-Dobutamin, Dopamin-Dobutamin-Adrenalin, Dopamin-Dobutamin-Adrenalin-Noradrenalin, Adrenalin gruplarının idrar miktarı S_0 , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p>0.05$) (Tablo 36) (Şekil 28).

Dopamin grubunun idrar miktarı S_0 , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0.072$).

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 bulunmuş ($p=0.01$, $p=0.03$), diğer zamanlar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Dopamin-Dobutamin grubunun idrar miktarı S_0 , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0.262$).

Dopamin-Adrenalin grubunun idrar miktarı S_0 , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0.054$).

Adrenalin-Dobutamin grubunun idrar miktarı S_0 , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0.859$).

Dopamin-Dobutamin-Adrenalin grubunun idrar miktarı S_0 , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0.947$).

Dopamin-Dobutamin-Adrenalin-Noradrenalin grubunun idrar miktarı S_0 , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0.186$).

Adrenalin grubunun idrar miktarı S_0 , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0.999$) (Tablo 37,38).

Tablo 36. Vazoaktif ajanların idrar miktarı üzerine etkilerine etkilerinin birbirleriyle karşılaştırılması

İdrar Miktarı	S₀	S₁₂	S₂₄
I	2.2±0.9 (1-3.7)	2.5±1.5 (0.4-4.9)	3.3±1.4 (0.7-5)
II	2.7±1.1 (0.2-4.5)	3.3±0.9 (1.2-4.8)	3.4±1.5 (0.6-7.6)
III	3.1±1.4 (1.3-6.5)	3.2±1.4 (1.6-6.9)	3.6±1.4 (2-7)
IV	2.4±1.3 (0.5-3.9)	2.3±1.3 (0.8-4.3)	2.7±1.2 (1-4.2)
V	2.2±1.0 (0.3-3.2)	2.4±1.2 (0.9-5)	2.3±1.5 (0.5-5.3)
VI	2.9±1.0 (1.1-4.6)	3.0±0.8 (1.8-4.9)	2.8±1.0 (0.7-4.8)
VII	3.1±1.6 (1-7.2)	3.3±1.7 (0.6-7)	3.5±1.5 (0.3-6.3)
VIII	1.9±1.8 (0.3-4.5)	3.4±0.4 (3-3.8)	3.5±0.5 (3.1-3.8)
KW	7.06	9.67	7.37
p	0.423	0.208	0.391

KW; Kruskal Wallis testi

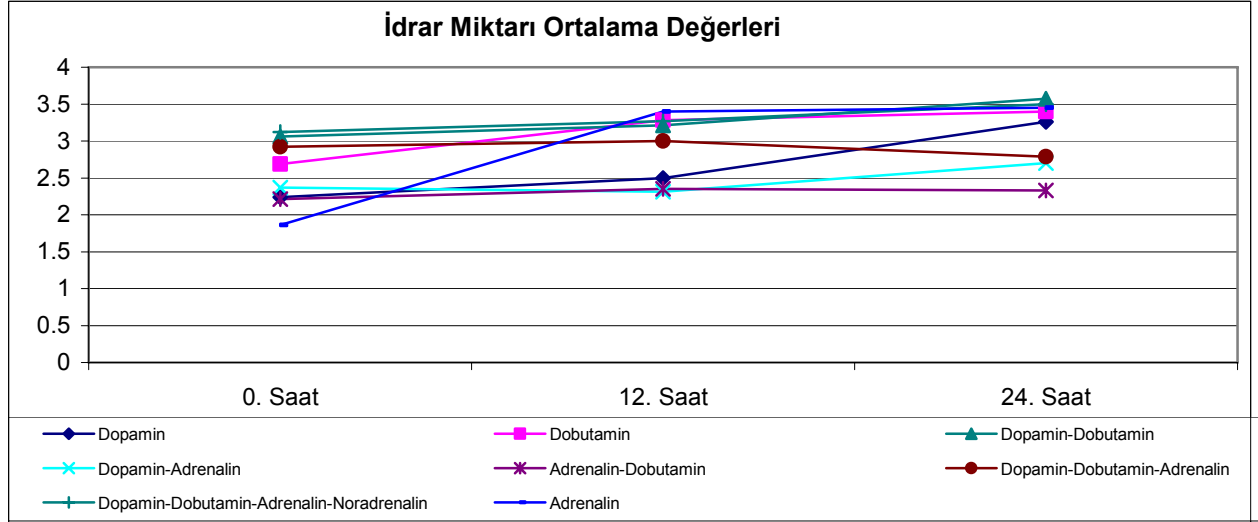
Tablo 37. Vazoaktif ajanların idrar miktarı üzerine etkilerine etkilerinin birbirleriyle karşılaştırılması

İdrar Miktarı	S₀	S₁₂	S₂₄	Fr	p
I	2.2±0.9 (1-3.7)	2.5±1.5 (0.4-4.9)	3.3±1.4 (0.7-5)	5.25	0.072
II	2.7±1.1 (0.2-4.5)	3.3±0.9 (1.2-4.8)	3.4±1.5 (0.6-7.6)	12.06	0.002
III	3.1±1.4 (1.3-6.5)	3.2±1.4 (1.6-6.9)	3.6±1.4 (2-7)	2.68	0.262
IV	2.4±1.3 (0.5-3.9)	2.3±1.3 (0.8-4.3)	2.7±1.2 (1-4.2)	5.85	0.054
V	2.2±1.0 (0.3-3.2)	2.4±1.2 (0.9-5)	2.3±1.5 (0.5-5.3)	0.30	0.859
VI	2.9±1.0 (1.1-4.6)	3.0±0.8 (1.8-4.9)	2.8±1.0 (0.7-4.8)	0.11	0.947
VII	3.1±1.6 (1-7.2)	3.3±1.7 (0.6-7)	3.5±1.5 (0.3-6.3)	3.36	0.186
VIII	1.9±1.8 (0.3-4.5)	3.4±0.4 (3-4.5)	3.5±0.5 (3.1-3.8)	0.00	0.999

Fr; Friedman testi

Tablo 38. Vazoaktif ajanların idar miktarı üzerine etkilerinin karşılaştırılması

Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi	Dobutamin
S_0 / S_{12}	0.01
S_0 / S_{24}	0.03
S_{12} / S_{24}	0.250



Şekil 28. Vazoaktif ajanların idrar miktarı üzerine etkilerinin dağılımı

4.6 Vazoaktif İlaçlar ve GFH

Dopamin, Dobutamin, Dopamin-Dobutamin, Dopamin-Adrenalin, Adrenalin-Dobutamin, Dopamin-Dobutamin-Adrenalin, Dopamin-Dobutamin-Adrenalin-Noradrenalin, Adrenalin gruplarının GFH S_0 , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 39) (Şekil 29).

Dopamin grubunun GFH S_0 , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0.798$).

Dobutamin grubunun GFH S_0 , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0.091$).

Dopamin-Dobutamin grubunun GFH S_0 , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0.091$).

Dopamin-Adrenalin grubunun GFH S_0 , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0.438$).

Adrenalin-Dobutamin grubunun GFH S_0 , S_{24} , S_{48} ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0.112$).

Dopamin-Dobutamin-Adrenalin grubunun GFH S₀, S₂₄, S₄₈ ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0.856).

Dopamin-Dobutamin-Adrenalin-Noradrenalin grubunun GFH S₀, S₂₄, S₄₈ ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0.452).

Adrenalin grubunun GFH S₀, S₂₄, S₄₈ ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0.607) (Tablo 40).

Tablo 39. Vazoaktif ajanların GFH üzerine etkilerinin birbirleriyle karşılaştırılması

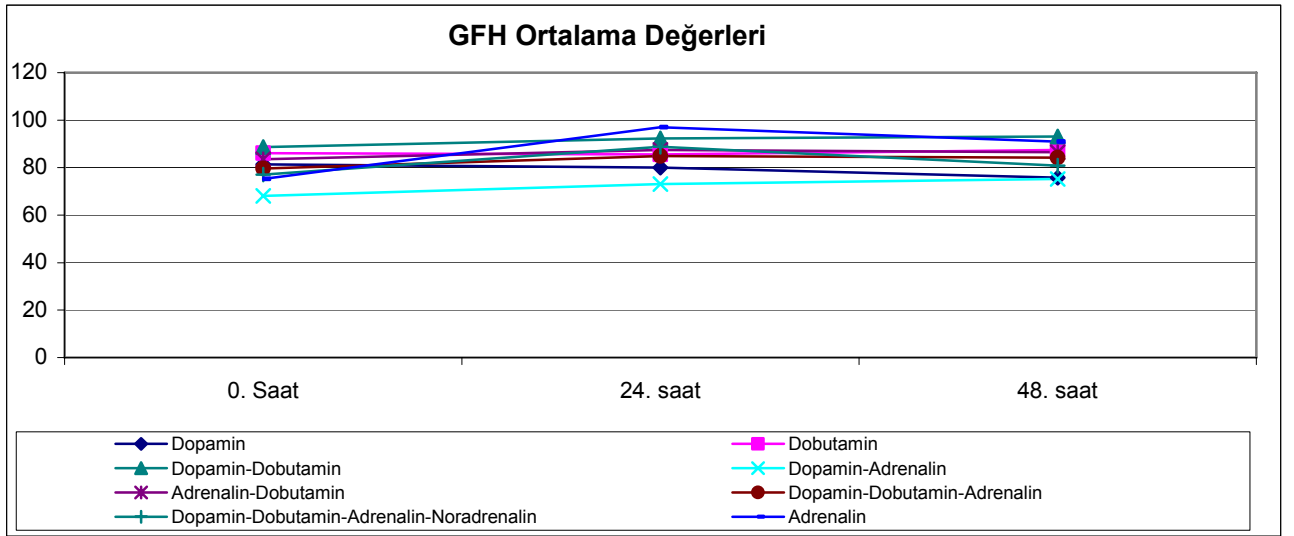
GFH	S ₀	S ₂₄	S ₄₈
I	81.4±26.4 (47-134)	80.0±30.9 (44-132)	75.7±35.2 (36-129)
II	86.1±24.1 (12-124)	85.5±24.0 (11-123)	87.5±25.6 (11-125)
III	88.7±16.2 (75-116)	92.2±15.9 (73-117)	93.1±14.3 (76-114)
IV	68.1±21.1 (37-95)	73.0±22.3 (39-95)	75.2±17.9 (48-99)
V	83.6±18.7 (46-119)	87.5±21.2 (61-123)	86.5±18.2 (2.6-118)
VI	79.6±29.1 (2.6-118)	84.9±16.9 (55-107)	84.2±21.7 (49-112)
VII	77.1±43.7 (29-168)	88.7±46.0 (39-178)	80.9±43.1 (44-194)
VIII	75.2±26.2 (34-100)	97.0±21.2 (82-112)	91.0±9.9 (84-98)
KW	5.37	3.88	6.75
p	0.615	0.794	0.456

KW; Kruskal Wallis testi

Tablo 40. Vazoaktif ajanların GFH üzerine etkilerinin saatlere göre karşılaştırılması

GFH	S ₀	S ₂₄	S ₄₈	Fr	p
I	81.4±26.4 (47-134)	80.0±30.9 (44-132)	75.7±35.2 (36-129)	0.45	0.798
II	86.1±24.1 (12-124)	85.5±24.0 (11-123)	87.5±25.6 (11-125)	4.80	0.091
III	88.7±16.2 (75-116)	92.2±15.9 (73-117)	93.1±14.3 (76-114)	4.79	0.091
IV	68.1±21.1 (37-95)	73.0±22.3 (39-97)	75.2±17.9 (48-99)	1.65	0.438
V	83.6±18.7 (46-119)	87.5±21.2 (61-123)	86.5±18.2 (65-121)	4.38	0.112
VI	79.6±29.1 (2.6-118)	84.9±16.9 (55-107)	84.2±21.7 (49-112)	0.31	0.856
VII	77.1±43.7 (29-168)	88.7±46.0 (39-178)	80.9±43.1 (44-194)	1.59	0.452
VIII	75.2±26.2 (34-100)	97.0±21.2 (82-112)	91.0±9.9 (84-98)	1.00	0.607

Fr; Friedman testi

**Şekil 29.** Vazoaktif ajanların GFH üzerine etkilerinin dağılımı

4.7 Vazoaktif İlaçlar ve Mortalite

İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinin genel mortalitesi %18.8'dir. Çalışmamızda vazoaktif ilaç kullanan grupta mortalite oranı %28.2 (n:29) dir. Dopamin, Dobutamin, Dopamin-Dobutamin, Dopamin-Adrenalin, Adrenalin-Dobutamin, Dopamin-Dobutamin-Adrenalin, Dopamin-Dobutamin-Adrenalin-Noradrenalin, Adrenalin gruplarında ölenlerin dağılımları arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0.035). Adrenalin 4 (%66.7) ve Adrenalin-Dobutamin gruplarında 8 (%57.1) ölüm oranlarının Dopamin-Dobutamin (%8.3) ve Dopamin-Dobutamin-Adrenalin 3 (%10.3) gruplarından yüksek olduğu gözlenmiştir (Tablo 41).

Hastaların yoğun bakımda kalış süresi ortalama 8.9 ± 8.4 (1-44) gündü.

Tablo 41. Vazoaktif ajan grupları ve mortalite

	Yaşayan		Ölen		
I	9	82.8%	2	18.2%	
II	23	82.2%	5	17.8%	
III	11	92.7%	1	8.3%	
VI	5	71.4%	2	28.6%	
V	6	42.9%	8	57.1%	
VI	11	14.5%	3	10.3%	
VII	9	78.6%	4	21.4%	$\chi^2:15,07$
VIII	2	33.3%	4	66.7%	$p=0.035$

5. TARTIŞMA

Şokta, erken tanı, zaman duyarlı, hedefe yönelik tedavilerin uygulanması ile ölüm ve özür oranlarında belirgin azalma sağlanmıştır (10,11,52,53). Uluslararası konsensuslar hedefe yönelik tedavilerin standardizasyonu ile ilgili kılavuzlar yayınlamışlardır (11,52,53). Amerikan Yoğun Bakım Koleji, (The American Collage of Critical Care Medicine) 2002 yılında pediatrik septik şok tedavi kılavuzunu yayınlamıştır. Bu kılavuz kullanılmaya başlandıktan sonra 2007 yılında yapılan çalışmada şok tanılı çocuklarda 1980'li yıllarda %97 olan ölüm oranının %9'a gerilediği bildirilmiştir (37,54,55,56). Bu oran yetişkin yaş grubunda %28'e düşürülmüştür (57). Kılavuzların kullanıldığı merkezlerde 2002 ile 2007 yılları arasındaki sonuçlar oldukça yüz güldürücüdür. Hastaların yoğun bakım merkezlerine erken ulaştırılması 3.3 kat artmıştır (44). Öncesinde sağlıklı olan hastaların hastane içi ölüm oranı %1-3; kronik hastalığı olan hastaların hastane içi ölüm oranı %7-10 olarak tespit edilmiştir (44). Daha iyi stratejilerle ölüm oranının (hastane içi ve dışında) hafif vakalarda %0-5 (57-59), ağır vakalarda %10'a çekilmesi hedeflenmektedir (57).

Septik şokta erişkin ve çocukların adaptif yanıtları farklıdır. Erişkin hastalarda en sık görülen hemodinamik bozukluk SVR'nin azalması, KD'nin artmasıdır. Çocuk hastalar sıvıya dirençli septik şokta farklı hemodinamik durum sergilerler. Çocuk hastaların % 58' inde inotropik ve/veya vazodilatör tedaviye yanıtı düşük KI, % 20'sinde yüksek KI ve vazopressör tedaviye yanıtı düşük SVR, % 22'sinde hem düşük KI hem de düşük SVR'nin söz konusu olduğu hemodinamik bozukluk vardır (27,39,43). Hemodinamik olarak dengede olmayan hastalarda sıvı tedavisiyle birlikte sıklıkla vazoaktif tedavi gereksinimi olur. Son dönem çalışmalar kritik hastada hızlı agresif sıvı tedavisini takiben bilinçli düzenlenen vazoaktif ilaç tedavisinin hemodinamik düzelme için gerekli olduğunu göstermiştir. Han YY. ve ark'larının yaptığı çalışma, uygun resüsitasyonun başlanmadığı her saatin, mortalite oranını ikiye katladığını göstermektedir (39).

Dolaşım desteği yalnız hipotansiyon ya da şokun tedavisi için değil aynı zamanda organ disfonksiyonuna sebep olabilecek komplikasyonların önlenmesi için gereklidir. Hücrel hipoksi ile sonuçlanan yetersiz ya da uygunsuz doku perfüzyonuna neden olan akut dolaşım yetersizliği hayatı tehdit eden acil durumdur. Eğer doku hipoperfüzyonu sebat ederse ÇOY'a neden olur (56,57).

Klinikte kullanılmakta olan vazoaktif ajanların üstünlükleri ve dezavantajları tartışma konusudur. Pratik uygulamada, özellikle çocuk hastalarda kullanımlarıyla ilgili kesin sınırlar konması ve öneriler yapılabilmesi için bilimsel kanıtlar yetersizdir. Çeşitli vazoaktif ajanların

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 vazodaktif ajan kombinasyonlarının birlikte etkileri konusunda çalışma yoktur. Çalışmamızda vazodaktif ilaçların etkinlikleri ve yan etkileri karşılaştırılmıştır ve çalışmamız bu konuda yeni veri ve yorumları içermektedir. Yoğun bakıma alınan hastalara vazodaktif ajan başlama oranları %30 (54) ile %67 (56) arasında değişmektedir. Çalışmamızda vazodaktif ajan başlama oranı %47'dir.

Dopamin

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 (60,61). Çalışmamızda düşük doz Dopamin kullanılmadığı için değerlendirilememiştir. Çalışmamızda Dopaminin mortalite ve morbidite üzerine etkileri tartışmalıdır (62-65). Portekizde yapılan Uluslararası Yoğun Bakım Toplu Sepsis çalışmasında (Sepsis Adquirida na Comunidade e internada em Unidade de Cuidados Intensivos=SACIUCI) noradrenalinin tek başına ya da diğer vazodaktif ajanlarla birlikte kullanımının mortaliteyi artırdığı, dopamin kullanımının daha faydalı olduğu gözlenmiştir (65).

Dopamin dirençli şok, 20µg/kg/dk dozunda dopamin uygulanmasına rağmen arter basıncının istenilen düzeye çıkartılamamasıdır (66). 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 (67). Septik şok hastalarının %40'nın dopamine duyarlı olduğu gösterilmiştir (68). 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 (69). Dopamine yanıtın hızlı değerlendirilmesi, gerekirse dozunun artırılması, yanıtsız vakalarda adrenalin ya da noradrenaline geçilmesi mortaliteyi azaltan strateji olarak kabul edilmektedir (69,70). “Uluslararası Yaşayan Sepsis Kampanyası” kılavuzunda dopamin sıvıya yanıtsız hipotansif

pediatrik hastalarda ilk seçenek olarak önerilmiştir (45). Kliniğimizde de bu protokol uygulanmaktadır.

Çalışmamızda, dopaminin tek başına kullanıldığı grupta, pH'ı saatler içinde anlamlı olarak yükselttiği ($p=0.032$), KTA'yı düşürdüğü ($p=0.0001$) gözlenmiştir. Bunun yanında çalışmada değerlendirmeye alınan üre, kreatinin, GFH, idrar miktarı, SAB, laktat, HCO_3 , BE, hiperglisemi oluşumu üzerinde anlamlı etkisi gözlenmemiştir ($p>0.05$). Dopamin diğer ilaç ve ilaç grupları ile birlikte kullanıldığında da anlamlı bir üstünlüğü veya olumsuz yönü gözlenmemiştir.

Dobutamin

Erken amaca yönelik tedavi kılavuzunda düşük KD'li OAB ve SVB'ı normal olan kritik hastada, Scvo_2 düşükse dobutamin başlanması ve hastanın hematokrit değeri %30'un altındaysa eritrosit süspansiyonu verilmesi önerilmektedir (14,38,41,71,72,73). Bu hasta grubunda dobutamin tek başına ya da diğer vazoaktif ajanlarla birlikte miyokard fonksiyonunu ve doku kan akımını desteklemede yararlı bir ilaçtır (74-76).

Dobutaminin, $5\mu\text{g/kg/dk}$ dozunda KD'yi artırma etkisinden bağımsız splanknik damar yatağına direk etki ile splanknik kan akımını artırdığı tespit edilmiştir (77). Bu etkisi kan akımının dağılımına değil, intestinal arteriyolar konstrüksiyonu önlemesine ve villüs kan akımını düzenlemesine bağlıdır (78,79).

Dobutaminin özellikle noradrenalin ile beraber kullanımı üzerine birçok yetişkin çalışması vardır. 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 (80-83). 2009 SACIUCI çalışmasında dobutamin verilen hasta gruplarında yüksek mortalite oranları gözlenmiştir. Ancak istatistiksel anlamlı kabul edilmemiştir.

Çocuklarda septik şok tedavi akış şemasında sıvı tedavisine dirençli şok vakalarında ilk başlanacak vazoaktif ilaç olarak dopamin veya dobutamin önerilmektedir (84,85). Hipotansif septik şok hastalarında KD düşük, normal ya da yüksek olabileceğinden, KI ölçülemeyen hastalarda, dobutaminin, dopamin ya da noradrenalin gibi bir vazopressör ile kombine edilmesi uygun olur (86,87).

Çalışmamızda dobutamin grubunda 0. saat idrar miktarı ortalamaları 12. ve 24. saat ortalamalarından istatistiksel anlamlı düşük bulunmuştur ($p=0.01$). Dobutaminin böbrek kan akımı üzerinde anlamlı olumlu etki sağladığı görülmüştür. Dobutaminin tek başına

kullanılması KTA'a istatistiksel anlamlı azalma ($p=0.0001$) ve HCO_3 miktarında artmayla ($p=0.047$) sonuçlamıştır. Ancak üre, kreatinin, GFH, SAB, Scvo_2 , pH, laktat, BE, hiperglisemi oluşturma üzerine anlamlı etki göstermemiştir ($p>0.05$). Dobutamin grubunda PRISM 0. ve 24. saat ortalamaları diğer gruplardan anlamlı derecede yüksekti ($p=0.023$, $p=0.048$). Bu Dobutamin grubu hastaların klinik olarak daha kötü olduğunu düşündürür. Ancak bu durum ölüm oranlarında anlamlı artışa neden olmamıştır. Bu sonuçlar septik şok tanılı çocuk hastalarda dobutaminin, ilk ajan olarak denenebileceğini düşündürmektedir.

Noradrenalin

Noradrenalin β_1 ve α_1 adrenerjik reseptörler üzerine direk etki eden endojen katekolamindir. Noradrenalinin ana kardiyovasküler etkisi α adrenerjik uyarı ile gelişen doza bağımlı arteriyel ve venöz vazokonstriksiyondur. β_1 uyarı sonucu gelişen pozitif inotropik ve kronotropik etkiler ardyükün artması ve SVR'nin refleks vagal aktiviteyi uyarması sonucu baskılanır. Kalp hızı ve KD genellikle artmaz. Düşük KD varlığında kanı iskelet kaslarından splanknik yatağa yönlendirmesi en önemli özelliğidir.

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 (88-92). Böbrek (91,93) ve splanknik (88,89,94,95) perfüzyonu artırdığını gösteren çalışmalar bu etkisinin mevcut kan akımının yeniden dağılımı ile ilgi olduğunu düşündürmektedir.

Noradrenalin kullanımı sırasında doz, yeterli idrar çıkışını sağlayacak OAB hedeflenecek şekilde titre edilmelidir. Yüksek dozlarda uygulanması kardiyak ardyükü artırarak özellikle kardiyak disfonksiyonu olan hastalarda olumsuz sonuçlara neden olabilir.

Noradrenalin yakın zamana kadar ülkemizde bulunmadığından diğer ilaçlara göre daha az kullanılmıştır. Çalışmamızda vaka 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 ve yan etkiler açısından gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Adrenalin

Adrenalin, α ve β adenerjik etkileri olan güçlü, endojen katekolamindir. Miyokardiyal β_1 ve β_2 reseptör uyarısıyla kontraktile, kalp hızı ve KD artar. α_1 uyarısı sonucu venokonstrüksiyon olur ve venöz dönüş artar. β_2 reseptör uyarısı sonucu gelişen vazodilatasyon, iskelet kası kan akımını artırır. Adrenalinin düşük dozlarında (0.01-0.05 μ g/kg/dk) pozitif inotrop ve kronotrop etki belirgindir. Bu dozlarda iskelet kaslarında gerçekleşen vazodilatasyon ile diyastolik kan basıncı ve periferik vasküler direnç azalır. Adrenalinin yüksek dozlarında deri, mukoza, böbrek kapillerlerinde α adrenerjik reseptör uyarısı belirginleşir, SAB ve OAB artar.

De Becker ve ark.'larının 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 (77). Ciddi sepsis hastalarında ise adrenalin grubunda KI yüksek, splanknik yatak kanlanması az, Scvo₂ düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiştir (77). Çalışmamızda Scvo₂ düzeyleri adrenalin alan grupta diğer vazoaaktif tedavi grupları arasında farklı değildi. Levy B. ve ark.'larının erişkin septik şok tanılı hastalarda adrenalin hemodinamik parametreleri dopaminden iyi, noradrenaline benzer şekilde düzeltmiştir (80). Demirkol ve ark.'larının yaptığı çalışmada, adrenalin verilen hastaların kan pH düzeyi ve BE'si diğer vazoaaktif tedavi gruplarına göre hızlı düzelmiştir (96). Hastalık ciddiyeti ağır olmasına karşın mortalite düşük bulunmuştur. Bu durum çocuk hastalarda hemodinamiyi düzeltmede adrenalinin dopamin ve/veya dobutaminden etkili olduğunu düşündürmüştür.

Çalışmamızda tek başına adrenalinin üre, kreatinin, GFH, idrar miktarı, KTA, SAB, pH, BE, HCO₃, hiperglisemi oluşturma parametreleri üzerinde anlamlı etkisi gözlenmemiştir ($p>0.05$). Adrenalin kullanılan grupta idrar miktarı, BE'si dik bir eğri yapıyor gözüktüğü de grafikler değerlendirildiğinde, istatistiksel anlamlı değildir. Bu fark vaka dağılımındaki genişlik ve grupların vaka sayılarının az olmasından kaynaklanmaktadır. Adrenalin grubunda, kan laktat düzeyi literatüre uygun şekilde diğer vazoaaktif 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.

Çalışmamızda mortalite adrenalin grubunda en yüksek (%66.7) bulunmuştur. Adrenalin grubunda vaka sayısının az olması, grupların homojen gruplar olmaması ve mortalite üzerine başka birçok parametrenin etkili olması nedeniyle güvenilir anlamlı bir sonuç olduğu düşünülmemektedir.

Dopamin-Dobutamin

Dopamin-dobutamin kombinasyonu sık kullanılmaktadır. Çalışmamızda dopamin ve dobutaminin birlikte kullanıldığı grupta diğer gruplara göre farklı istatistiksel anlamlı KTA'nın azaldığı ($p=0.007$), SAB'ın arttığı ($p=0.003$), pH'ın arttığı (0.013), HCO_3 'ın arttığı ($p=0.021$), BE'nin azaldığı ($p=0.008$) gösterilmiştir. Dopamin-dobutamin grubunda mortalite en düşüktü (%8.3) Grupların homojen gruplar olmaması ve mortalite üzerine başka birçok parametrenin etkili olması nedeniyle sonucun, bu çekinceler ortadan kaldırılarak değerlendirilmesi uygun olur. Dopamin-dobutaminin üre, kreatinin, GFH, idrar miktarı, SAB, laktat ve hiperglisemi oluşturma üzerine istatistiksel anlamlı etkisi görülmemiştir. Literatürde hipotansif septik şok hastalarında KD düşük, normal ya da yüksek olabileceğinden, KI ölçülemeyen hastalarda, dobutaminin, dopamin ya da noradrenalin gibi bir inotrop ya da vazopressör ile kombine edilmesi uygun olduğu belirtilmiştir (86-87). Çalışmamızdaki sonuç bu görüşü desteklemektedir.

Dopamin-Adrenalin

Dopamin-Adrenalin grubunda KTA, diğer gruplara göre istatistiksel anlamlı düşmüş ($p=0.011$), SAB artmış (0.001), HCO_3 artmış ($p=0.024$) ve BE azalmıştır ($p=0.015$). Üre, kreatinin, GFH, idrar miktarı, Scvo_2 , pH, laktat ve hiperglisemi gelişmesi üzerine istatistiksel anlamlı etkisi gösterilememiştir. Dopamin adrenalin kombinasyon grubunda 0. ve 4. saat laktat düzeyleri adrenalin grubundan anlamlı düşüktür. Hiperlaktatemi yan etkisi nedeniyle kullanımda çekimserlik yaşanan hasta gruplarında adrenalin, hemodinamik özellikleri göz önüne alınarak dopamin ile birlikte kullanılabilir. Literatürde dopamin ve adrenalinin beraber kullanıldığı karşılaştırmalı çalışma yoktur.

Adrenalin-Dobutamin

Çalışmamızda Adrenalin-Dobutamin grubunun pH üzerinde saatler içinde istatistiksel anlamlı yükseldiği gösterilmiştir. Ancak diğer ilaç ve ilaç gruplarıyla karşılaştırıldığında pH değerleri, 0., 2. ve 6. saatlerde diğer gruplara göre istatistiksel anlamlı düşük bulunmuştur ($p=0.03$, $p=0.037$, $p=0.029$). Adrenalin-Dobutamin HCO_3^- 'ı saatler içinde anlamlı derecede yükseltmiştir ($p=0.0001$), üre, kreatinin, GFH, idrar miktarı, KTA, SAB, Scvo_2 , laktat, BE ve hiperglisemi oluşturma etkisi üzerine istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). Literatürde adrenalin ve dobutaminin beraber kullanıldığı karşılaştırmalı çalışma yoktur.

Dopamin-Dobutamin-Adrenalin

Dopamin-Dobutamin-Adrenalin grubunda kan kreatinin düzeyinde 0. saatle 24. ve 48. saatler karşılaştırıldığında anlamlı düşüş gözlenmiştir. Ayrıca saatler içinde SAB'ın ($p=0.005$), pH'ın ($p=0.004$) ve HCO_3^- 'ın istatistiksel anlamlı arttığı ($p=0.0001$), BE'nin azaldığı ($p=0.0001$) saptanmıştır. Üre, GFH, KTA, Scvo_2 , laktat ve hiperglisemi gelişmesi üzerine istatistiksel anlamlı etki gösterilmemiştir ($p>0.05$). Literatürde dopamin, dobutamin ve adrenalinin beraber kullanıldığı karşılaştırmalı çalışma yoktur.

Dopamin-Dobutamin-Adrenalin-Noradrenalin

Dopamin-Dobutamin-Adrenalin-Noradrenalin grubunda, hastalarda 0. saat HCO_3^- düzeyi diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0.006$, 0.041). Ancak incelendiğinde bu gruptaki 2 hastanın kronik akciğer hastalığı tanısı olması nedeniyle bazal HCO_3^- değerlerinin yüksek olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Dopamin-Dobutamin-Adrenalin-Noradrenalin kombinasyonunun üre, kreatinin, GFH, idrar miktarı, KTA, SAB, Scvo_2 , pH, laktat, HCO_3^- , BE ve hiperglisemi oluşturma etkisi üzerine istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). Literatürde dopamin, dobutamin, adrenalin ve noradrenalinin beraber kullanıldığı karşılaştırmalı çalışma yoktur.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Pediyatrik yoğun bakım ünitesinde yatan ve kriterlere uygun vazoaaktif ajan ve ajan grupları başlanan 103 hastanın hastalık ciddiyetleri, vital bulguları, böbrek fonksiyonları ve laboratuvar verileri değerlendirilerek kritik çocuk hastalarda vazoaaktif ilaç ve ilaç gruplarının etkinlik ve yan etkileri belirlenmeye çalışıldı.

Dobutaminin tek başına idrar miktarını saatler içinde istatistiksel anlamlı artırması doku perfüzyonunu daha iyi artırabileceğini düşündürdü. Bu durum pediatrik yaş grubunda KI'in desteklenmesinin ön planda düşünülmesi gerektiğini desteklemektedir. Özellikle dobutamin başlanan hastaların PRISIII-0 ve 24 değerleri diğer grup hastalardan anlamlı farklı değilken mortalite düşük bulunmuştur. Dobutaminin dopamin ile kombinasyonu, çalışmamızda en düşük mortalite oranına sahip hasta grubunu oluşturmuştur. İki ajanın adrenalin ile kombinasyonu, kreatinini saatler içinde diğer ajanlardan anlamlı düşürmüş ve mortalite oranı dopamin-dobutamin grubundan düşük bulunmuştur.

Tek başına adrenalin kullanan grupta mortalite en yüksektir. Adrenalin grubundaki vaka sayısının az olması, grupların homojen gruplar olmaması ve mortalite üzerine başka birçok parametrenin etkili olması nedeniyle sonuç tartışmalı olsa da dikkat çekmiştir. Adrenalin grubunda, literatüre uygun şekilde diğer vazoaaktif ajan ve ajan gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede kan laktatı yüksek gözlemlenmiştir. Bu yükseklik 0. ve 4. saatlerle sınırlı kalmıştır. Daha sonraki saatlerde kan laktatı ilk değerin altına düşmüştür. Yapılan çalışmalarda adrenalinin neden olduğu hiperlaktateminin geçici olduğu ve tedavinin 12. saatinde bazal değerlere ulaştığı görülmüştür (97). Adrenalinin dopamin ve/veya dobutamin ile beraber kullanılması hiperlaktatemi oluşumunu, tek başına adrenalin kullanımına göre istatistiksel anlamlı azaltmıştır. Hiperlaktatemi yan etkisi nedeniyle kullanımda çekimserlik yaşanan hasta gruplarında adrenalinin, hastanın diğer hemodinamik özellikleri göz önüne alınarak dopamin ya da dobutamin ile birlikte uygulanabilir. Vazoaaktif ajan ve ajan gruplarının hiperglisemi oluşturma yan etkisi açısından tüm gruplarda hiperglisemi gelişmiş ama aralarında istatistiksel anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

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

7. KAYNAKLAR

1. Zingarelli B. Basic Concepts of Pediatric Critical Care. *Definition and classification of shock* 2004;p253. www.springerlink.com/index/YP0740HN.pdf.
2. Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 1996;24:1125-8.
3. Arumugam TV, B. Shiels IA. The role of the complement system in ischemia-reperfusion injury. *Shock* 2004;21:401-9.
4. Anaya-Prado R, Toledo-Pereyra LH, Lentsch AB, et al. Ischemia/reperfusion injury. *J Surges* 2002;105:248-58.
5. Duke TD, Butt W, South M. Predictors of mortality and multiple organ failure in children with sepsis. *Intensive Care Med* 1997;23:684-92.
6. Goh A, Lum L. Sepsis, severe sepsis and septic shock in pediatric multiple organ dysfunction syndrome. *J Pediatr Child Health* 1999;35:488-92.
7. Bian K, Murad F. Nitric oxide: biogenesis, regulation and relevance to human diseases. *Front Biosci* 2003;8:D264-78.
8. Schulz R, Kelm M, Heusch G. Nitric oxide in myocardial ischemia reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2004;61:402-13.
9. Schwaitzberg SD, Bergman KS, Haris BH. A pediatric trauma model of continuous hemorrhage *Pediatr Surg* 1988;23:605-9.
10. Carcillo JA, Fields AI, American Collage of Critacal Care Mediciane Task Force Committee Members. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in shock. *Crit Care Med* 2002;30:986-9.
11. Carcillo JA, Davis AL, Zaritsky A. Role of early fluid resuscitation in pediatric shock. *JAMA* 1991;266:1242-5.

12. Sibbald WJ, Calvin J, Driedger AA. Right and left ventricular preload and diastolic ventrikular compliance: implications for therapy in critically ill patients. In: 1982 *Shoemaker WC* Thompson WL (ed). Dallas, 1982; pp 123-134.
13. Saavedra JM, Haris GD, Li S, Finberg L. Capillary refilling (skin turgor) in the assessment of dehydration. *Am J Dis Child* 1991;145:296-8.
14. Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F, Carcillo JA. Hemodynamic support in fluid refractory pediatric septic shock. *Pediatrics* 1998;102:e19.
15. Gauvin F, Dugas MA, Chaibou M, Morneau S, Lebel D, Lacroix J. The impact of clinically significant upper gastrointestinal bleeding in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2001;2:294-8.
16. Gowda RM, Fox JT, Khan IA. Cardiogenic shock: basics and clinical considerations. *Int J Cardiol* 2008;123:221-8.
17. Hollenberg SM, Kavinsky CJ, Parillo JE. Cardiogenic shock. *Ann Intern Med* 1999;131:47-59.
18. Cecchetti C, Lubrano R, Cristaldi S, Stoppa F, Barbieri MA. Relationship between global end-diastolic volume and cardiac output in critically ill infants and children. *Crit Care Med* 2008;23:185-94.
19. Vashist S, Singh GK. Acute myocarditis in children: current concepts and management. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2009;11:383-91.
20. Dzavik V, Burton JR, Kee C, et al. Changing practice patterns in management of acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: elderly complicated with the younger patients. *Can J Cardiol* 1998;14:923-30.
21. Brown SG. The pathophysiology of shock in anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:165-75.

22. Elbers PW, Ince C. Mechanisms of critical illness- classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive shock. *Crit Care* 2006;10:221.
23. Ogawa R. Distributive shock and it's therapy by cardio-vascular acting drugs. *Crit Care* 1999;100:695-6.
24. Bamberger DM, Gurley MB. Microbial etiology and clinical characteristics of distributive shock. *Clin Infect Dis* 1994;18:726-30.
25. Astiz ME, Tilly E, Rackow ED, Weil MH. Peripheral vascular tone in sepsis. *Chest* 1991;99:1072-5.
26. Balk RA. Sepsis and septic shock. *Crit Care Clin* 2000;16:1-14.
27. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
28. International Sepsis The Forum. Guidelines for the management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004;27:1-134.
29. Nadel S, Goldstein B, Williams MD, et al. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis. A multicentre phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:836-43.
30. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, et al. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. *Chest* 1992;101:816-823.
31. Markovitz BP, Goodman DM, Watson RS, Bertoch D, Zimmerman J. A retrospective cohort study of prognostic factors associated with outcome in pediatric severe sepsis: what is the role of steroids? *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:270-4.

32. Chetan G, Rathiharmila R, Narayanan P, Mahadevan S. Acute respiratory distress syndrome in pediatric intensive care. *Indian J Pediatr* 2009;76:13-16.
33. Greer R. The temporal evolution of acute respiratory distress syndrome following shock. *Eur J Anaesthesiol* 2009;32:19-23.
34. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:2-8.
35. Sun RQ, Yang HF. The application of disseminated intravascular coagulation score in sepsis. *Crit Care Med* 2009 ;21:478-80.
36. Gauvin F, Dugas M, Chabou M, et al. The impact of clinically significant upper gastrointestinal bleeding in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2001;2:294–98.
37. Stoll BJ, Holman RC, Schuchat A. Decline in sepsis-associated neonatal and infant deaths in the United States, 1979 through 1994. *Pediatrics* 1998;102:13-18.
38. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368–77.
39. Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, et al. Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics* 2003;112:793-9.
40. Pollard AJ, Britto J, Nadel S, DeMunter C, Habibi P, Levin M. Emergency management of meningococcal disease. *Arch Dis Child* 1999;80:290-6.
41. Grior BP, Cox P. Current concepts in pediatric critical care. *Crit Care Med* 2001;28:34-9.

42. Carcillo JA, Fields AI, Task Force Committee Members. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med* 2002;30:1365-78.
43. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, 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.
44. Dellinger PR, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: Internal guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
45. Maitland K, Pamba A, English M, et al. Randomized trial of volume expansion with albumin or saline in children with severe malaria: preliminary evidence of albumin benefit *Clin Infect Dis* 2005;40:538-45.
46. Carcillo JA, Pollack MM, Ruttimann UE. Distributions of cardiopulmonary variables in pediatric survivors and nonsurvivors of septic shock. *Crit Care Med* 1989;17:12-6
47. Mink RB, Pollack MM. Effect of blood transfusion on oxygen consumption in pediatric septic shock. *Crit Care Med* 1990;18:1087-91.
48. Pollack MM. PRISM III: an updated pediatric risk of mortality score. *Crit Care Med* 1996;24:743-52.
49. Bratton SL. Scoring systems, mortality and problems to face: pediatric critical care trials. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:84-5.
50. Brady AR. Assesment and optimization of mortality prediction tools for admissions to pediatric intensive care in the United Kingdom. *Pediatrics* 2006;117:733-42.
51. Lacroix J, Clotting J. Severity of illness and organ dysfunction scoring in children. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:S126.

52. Lin SM, Huang CD, Lin HC, Liu CY, Wang CH, Kuo HP. A modified goal-directed protocol improves clinical outcomes in intensive care unit patients with septic shock: a randomized controlled trial. *Shock* 2006;26:551-32.
53. Trzeciak S, Dellinger RP, Abate NL, et al. Translating research to clinical practice: a 1-year experience with implementing early goal-directed therapy for septic shock in the emergency department. *Chest* 2006;129:225-32.
54. DuPont HL, Spink WW. Infections due to gram negative organisms: an analysis of 860 patients with bacteremia at University of Minnesota Medical Center. 1958-1966. *Medicine* 1969;48:307-32.
55. Angus DC, Linde Zwiirble WT, Liddicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the U.S.: analysis of incidence, outcome and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.
56. Watson RS, Carcillo JA, Linde- Zwiirble WT, et al. The epidemiology of sever sepsis in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:695-701.
57. Kutko MC, Calarco MP, Flaherty MB, et al. Mortality rates in pediatric septic shock with and without multiple organ failure. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4:333-337.
58. Nhan NT, Phuong CXT, Kneen R, et al. Acute management of dengue shock syndrome: A randomized double-blind comparison of 4 intravenous regimens in the first hour. *Clin Infect Dis* 2001;32:204-12.
59. Booy R, Habibi P, Nadel S, et al. Meningococcal Research Group: Reduction in case fatality rate from meningococcal disease associated with improved healthcare delivery. *Arch Dis Child* 2001;85:386-90.
60. Kellum JA, Decker J. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2001;29:1526-31.

61. 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
62. Lieveverse AG, Lefrandt JD, Girbes AR, et al. The effects of different doses of dopamine and domperidon on increases of plasma norepinephrine included by cold pressor test in normal man. *Hypertens Res* 1995;18:S221-4.
63. Sladen RN. Inotropic agents. In: 1994 *Year-book of Intensive Care and Emergency Medicine* Vincent JL (ed). Berlin, Springer, 1994; pp 165-178.
64. Bailey JM. Dopamine: one size dose not fit all. *Anesthesiology* 2000;92:3003-5.
65. Hollenberg SM, Ahrens TS, Anane D, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 2004;32:1928-48.
66. 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.
67. Weycker D, Akhras KS, Edelsber J, et al. Long- term mortality and medical care charges in patients with patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2003;31:2316-23.
68. Groeneveld AB, Nauta JJ, Thijs LG. Peripheral vascular resistance in septic shock: its relation to outcome. *Intensive Care Med* 1988;14:141-7.
69. Martin C, Viviani X, Leone M, Thirion X. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000;28:2758-65.
70. Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time. *Crit Care Med* 1998;26:2078-86.
71. Beale RJ, Hollenberg SM, Vincent JL, et al. Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence based review. *Crit Care Med* 2004;32:S455-465.

72. Hollenberg SM, Ahrens TS, Anane D, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 2004;32:1928-48.
73. Kim KK, Frankel LR. The need for inotropic support in a subgroup of infants with severe life threatening respiratory syncytial viral infection. *J Investig Med* 1997;45:469-73.
74. Reinelt H, Radermacher P, Fischer G, et al. Effects of a dobutamine-induced increase in splanchnic blood flow on hepatic metabolic activity in patients with septic shock. *Anesthesiology* 1997;86:818-24.
75. Ruokonen E, Uusora A, Alhava E, et al. The effect of dobutamine infusion on splanchnic blood flow and oxygen transport in patients with acute pancreatitis. *Intensive Care Med* 1997;23:732-7.
76. Creteur J, De Becker D, Vincent JL. A dobutamine test can disclose hepatosplanchnic hypoperfusion in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:839-45.
77. De Becker D, Creteur J, Silva E, et al. Effects of dopamine, norepinephrine and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is the best? *Crit Care Med* 2003;31:1659-67
78. Van Lambalgen AA, Van Kraats AA, Mulder MF, et al. Organ blood flow and distribution of cardiac output in dopexamine or dobutamine-treated endotoxemic rats. *J Crit Care* 1993;8:117-27.
79. Gnidec AG, Finley RR, Sibbald WJ. Effect of dobutamine on lung microvascular fluid flux in sheep with 'sepsis syndrome'. *Chest* 1988;93:180-6.
80. Levy B, Nace L, Bollaert PE, Doussert B, Mallie JP, Larcan A. 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
81. Vincent JL, Roman A, Kahn RJ. Dobutamine administration in septic shock: addition to a standard protocol. *Crit Care Med* 1990;18:689-93.

82. Hannerman L, Reinhart k, Grenzer O, Meiner-Hellmann A, Bredle DL. Comparison of dopamine to do dobutamine and norepinephrine for oxygen delivery and uptake in septic shock. *Crit Care Med* 1995;23:1962-70.
83. Martin C, Viviani 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.
84. Parker MM, Hazelzet JA, Carcillo JA. Pediatric considerations. *Crit Care Med* 2004;32:S591-4.
85. Baines PB, Hart CA. Severe meningococcal disease in childhood. *Br J Anaesth* 2003;90:72-83.
86. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 1995;333:1025-32.
87. Hayes MA, Timmins AC, Yau EHS, et al. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994;330:1717-22.
88. Ruokonen E, Takala J, Kari A, et al. Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Crit Care Med* 1993;21:1296-303
89. Trager K, Radermacher P, Rieger KM 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
90. 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
91. Martin C, Papazian L, Perin G, et al. Norepinephrine or dopamine for treatment of hyperdynamic septic shock. *Chest* 1993;103:1826-31

92. 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.
93. Meadows D, Edwards JD, Wilkins RG, Nightingale P. Reversal of intractable septic shock with norepinephrine therapy. *Crit Care Med* 1988;16:663-6.
94. Marik PE, Mohedin M. The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA* 1994;272:1354-7
95. Meier-Hellmann A, Specht AM, Hannemann L, et al. Splanchnic blood flow is greater in septic shock treated with norepinephrine than in severe sepsis. *Intensive Care Med* 1996; 22:1354-9.
96. Demirkol D, Karaböcüoğlu M, Çıtak A, et al. Çocuklarda vazoaktif tedavide kullanılan ilaçların karşılaştırılması ve mortalite belirteçlerinin saptanması. *Çocuk Dergisi* 2006;6:256-61.
97. 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.

8. ÖZGEÇMİŞ

Yardımcı Araştırmacı Dr. Melike ERSOY'un Özgeçmişi

1.KİŞİSEL BİLGİLER:

Doğum Tarihi ve Yeri: 04/11/1979, İstanbul

Yabancı Dil : İngilizce

Yazışma Adresi : Adana Kahveci Bulvarı Elmalı Sok. Akkuş Apt. 12/4 B.evler .

İş Tel : 0212 414 20 00

GSM : 0533 420 50 59

e-posta : zeynepcey@hotmail.com

2.ÖĞRENİM, AKADEMİK DURUM ve ÇALIŞTIĞI KURUMLAR:

1985-1990: Bahçelievler İlkokulu

1990-1997: Vefa Anadolu Lisesi

1997-2003: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde tıp eğitimini tamamladı.

2004 yılından bu yana İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD da Tıpta Uzmanlık Öğrencisi olarak görev yapmaktadır.

3.YAYINLARI:

Posterler:

1. M. Ersoy, A. Akçay, E. Sarıbeyoğlu, S. Anak, Ö. Devecioğlu Gilbert Sendromlu Bir Hastada Akut Lenfoblastik Lösemi. Vaka sunumu. **The Journal of Child**, Abstract Book, p267 (2005)
2. M. Ersoy, A. Kılıç, E. Ünüvar, F. Oğuz, M. Sıdal Çocuklarda Nadir Bir Belâğrısı Nedeni:Spinal Tümörler. **Millipediatri Bildiriler Kitabı**/PP-138 (2006)

3. M. Ersoy, A. Kılıç, E. Ünüvar, F. Oğuz, M. Sıdal Çevresel Bir Tehlike: Kronik Civa Zehirlenmesi. Vaka Sunumu. **The Journal of the Child**, Abstract Book, p222 (2008)
4. M. Ersoy, A. Somer, N. Hatipoğlu, M. Keser, N. Gurler, I. Yalçın Haemophilus İnfluenza Type B Meningitis:Evaluation of 52 Cases. **World of Society for Pediatric Infectious Diseases –WISPID** Bangkok, Thailand. Abstract Book p:129 (2007)
5. M. Ersoy, F. Darendeliler, F. Baş, R. Bundak, N. Saka, H. Günöz Çocukluk Dönemi Santral Diyabetes İnsipidus Vakalarının Etyolojik Değerlendirilmesi **The Journal of the Child**, Abstract Book, p222 (2009)
6. M. Ersoy, E. Sarıbeyoğlu, A. Ünivar, S. Anak, G. Öztürk, Ö. Devecioğlu Geç Yaşta Bulgu Veren Arteriyolenfomatöz Malformasyon Vakası **The Journal of the Child**, Abstract Book, p231 (2009)
7. M. Ersoy, G. Gökçay, M. Demirkol, T. Baykal Löwe Sendromu: Atipik Klinik Tablo ve Yeni Bir Mutasyon **1. Uluslararası Metabolizma Kongresi**, Kayseri p27 (2009)

Makaleler:

- 1 M. Ersoy, F. Darendeliler, F. Baş, R. Bundak, N. Saka, H. Günöz Çocukluk Dönemi Santral Diyabetes İnsipidus Vakalarının Etyolojik Değerlendirilmesi **Çocuk Dergisi** **8(4): 217-220,2008**

Konuşmalar:

1. İÜ İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.
Mezuniyet Sonrası Eğitim Programı 16.03.2006 sözlü sunum
'Dissemine Intrvasküler Koagulasyon Tanı ve Tedavi'
Başkan Doç. Dr. Ayşegül Ünivar, konuşmacılar Dr. Bahar Çalışkan , Dr. Melike Ersoy
2. İÜ İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.
Mezuniyet Sonrası Eğitim Programı 11.03.2008 sözlü sunum
'Probiyotik ve prebiyotikler'
Başkan Prof. Dr. Gülbin Gökçay, konuşmacılar Dr. Melike Ersoy, Dr. Elif Erdem