



Çocuklarda Nebülize Adrenalinin Kardiyak Ritim Üzerine Etkileri

Effects of Nebulized Adrenaline on Cardiac Rhythm in Children

Halise Akça¹, Vehbi Doğan², Nilden Tuynun³, Can Demir Karacan¹

¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Acil Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

³Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Acil Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Giriş: Adrenalin çeşitli hastalıkların tedavisinde önemli bir rol oynar. Adrenalinin nebülize formu solunum yolu hastalıklarında kullanılır. Bu çalışmanın amacı nebülize adrenalin tedavisinin kardiyak ritim üzerine etkilerini değerlendirmektir.

Yöntemler: Hastaneye başvuran ve nebülize adrenalin tedavisi alan çocuklar çalışmaya dahil edildi. Hastalar yeni bulguların gelişmesi açısından yakın takip edildi. Yaşamsal bulgular nebülize adrenalin tedavisinden önce ve tedavinin 15, 60 ve 120. dakikasında kaydedildi.

Bulgular: Çalışmada 48 hasta değerlendirildi. Yaşamsal bulgular açısından tedavi öncesi ve sonrası arasında belirgin istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$). Tedavi öncesi ve sonrası elektrokardiyografileri karşılaştırıldığında P ortalaması, QRS süresi, QTc aralığı, P dalga dispersiyonu, QT ve QTc dispersiyonu açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Nebülize adrenalin tedavisi solunum yolu hastalıklarında etkili, ucuz, iyi tolere edilebilir ve güvenli bir ilaçtır. Nebülize adrenalin tedavisi önerilen dozlarda güvenle kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Aritmi, çocuk, nebülize adrenalin

Abstract

Introduction: Adrenaline is an important medication used in the treatment of various diseases. The nebulized form of adrenaline is used in respiratory diseases. The aim of this study was to evaluate the effects of nebulized adrenaline treatment on cardiac rhythm.

Methods: Children, who were admitted to the hospital and received nebulized adrenaline treatment, were included in the study. The patients were followed up in terms of development of new findings and monitored in terms of the presence of new symptoms. Vital findings were recorded before nebulized adrenaline treatment and at 15, 60 and 120 minutes of treatment.

Results: In this study, 48 patients were evaluated. There was no significant difference between the pre- and post-treatment levels in terms of vital signs ($p>0.05$). When electrocardiography were compared before and after treatment, there was no statistically significant difference in p averaging, QRS duration, QTc interval, p wave dispersion, QT and QTc dispersion.

Conclusion: Nebulized adrenaline therapy is an effective, cheap, well tolerated and safe medication for respiratory diseases. Nebulized adrenaline treatment can be used safely at the recommended doses.

Keywords: Arrhythmia, children, nebulized adrenaline

Giriş

Adrenalin, adrenal bezden salgılanan semptomimetik bir ajandır. Acil servislerde birçok hastalığın tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Düşük dozlarda sistemik ve akciğer vazodilatasyon ve kalp hızında bir miktar artış yaparken yüksek dozlarda ciddi sistemik vazokonstrüksiyona neden olur. Metabolizması hızlıdır, yarı ömrü 5 dakikadan azdır.¹

Adrenalin çeşitli hastalıkların tedavisinde primer ya da yardımcı ilaç olarak kullanılmaktadır. Farklı dozlarda ve damar içi enjeksiyon/infüzyon, umbilikal arter/ven enjeksiyonları,

endotrakeal, intramusküler, lokal enjeksiyon veya nebülizasyon gibi farklı uygulama yollarında kullanılabilir. Adrenalin anjiyoödem, ekstübasyon sonrası stridor, krup ve bronşiolit hastalarında nebülizasyon yoluyla uygulanmaktadır.^{2,3} Bu şekildeki kullanımlarda hava yollarındaki kaslarda relaksasyon ve kan damarlarında konstrüksiyon yaparak etki gösterir. Bu sayede bronşiyal ve trakeal sekresyonlar ile hava yolu duvarı ödemi azalır.⁴

Literatürde, çocuk yaş grubundaki hastalarda adrenalin ilacının nebülizasyon yoluyla kullanılmasının oluşturabileceği olumsuz etkilerle ilişkili sadece birkaç tane olgu sunumu bildirilmiştir.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Halise Akça, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Acil Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: haliseakca@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-4990-5735

Geliş Tarihi/Received: 19.07.2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 09.12.2018

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

Daha önce sağlıklı olan iki olguda üç doz nebülize adrenalin tedavisi sonrası kardiyojenik şok ve miyokard enfarktüsü saptanmıştır.^{5,6} Bu çalışmanın amacı nebülize adrenalin tedavisinin çocuklarda kardiyak ritim üzerine etkilerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma ileriye yönelik, gözlemsel olarak 1 Mart-1 Eylül 2014 tarihleri arasında Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Acil Kliniği'nde gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilme ölçütleri, çocuk acil servisinde krup tanısı konularak nebülize adrenalin tedavisi verilmesi ve süregelen hastalığın bulunmaması olarak belirlendi. Başka bir hastalığı olan ve nebülize adrenalin tedavisine ek olarak başka tedaviler alan hastalar çalışmadan dışlandı. Tüm hastaların ebeveynlerine çalışma protokolü hakkında bilgi verildi. Çalışma için Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan, 99950669/117 sayılı numaralı yazılı izin alınmıştır.

Adrenalin tedavisinin 0,5 mg/kg (en çok=5 mg) dozunda, nebülize olarak verilmesi planlandı. Hastalar tedavi süresince yakın takip edildi. Nebülize adrenalin tedavisinin öncesinde ve tedavi sonrası 15, 60 ve 120. dakikada yaşamsal bulgular (oksijen saturasyonu, kan basıncı, kalp atım hızı, solunum hızı ve vücut sıcaklığı) kaydedildi.

Elektrokardiyografi

Tüm hastalara elektrokardiyografi (EKG) makinesi (Nihon Kohden Cardiofax Q 9130K, Japonya) ile 12 derivasyonlu, normal hız ve kalibrasyonda (25 mm/saniye, 10 mm/mV) standart EKG çekildi. EKG'ler tedavi öncesi ve tedavinin 15, 60 ve 120. dakikalarında kaydedildi. EKG kayıtları hastaları tanımayan çocuk kardiyoloji uzmanı tarafından ritim bozukluğu ve patolojik bulgular açısından değerlendirildi, kalp hızı, P dalga yüksekliği ve süresi, QRS süresi, QT ve QTc aralığı hesaplandı. Kalp atım hızının QT aralığı üzerindeki etkilerini dışlamak için, QT aralığı Bazett's formülüne ($QTc=QT/RR$ aralığının karekökü) göre düzeltildi. P, QT ve QTc dispersiyonları, en büyük-en küçük P, QT ve QTc süresi arasındaki fark olarak tanımlandı.

İstatistiksel analiz

Veriler SPSS 15.0'a (Statistical Package for Social Sciences for Windows, Inc., Chicago, IL, USA) girilerek istatistiksel analizler uygulandı. Olguların demografik ve klinik verilerinde tanımlayıcı analizler kullanılarak ortalama ve standart sapmalar belirlendi. Bağımlı değişkenler için Wilcoxon testi kullanıldı. İki deneme bağımlı değişkenin karşılaştırılması için Friedman testi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Nebülize adrenalin tedavisi alan toplam 50 hasta çalışmaya alındı. Bir hastanın mevcut sağ dal bloğu olduğu öğrenildiğinden, bir hasta da takip süresini tamamlamayı kabul etmediğinden çalışmadan çıkarıldı. Geriye kalan 48 hastanın 30'u (%62,5) erkek ve yaş aralığı 1,5-12 yıl [ortalama (ort.)=6,5±3,6 yıl] idi. Nebülize adrenalin tedavisi bir hastaya 4 mg, geri kalanlara 5 mg verildi. Oksijen saturasyonu ($p=0,87$), kalp hızı ($p=0,44$), solunum hızı ($p=0,56$), kan basıncı ($p=0,88$) ve vücut sıcaklığı ($p=0,77$) açısından tedavi öncesi ve sonrası arasında anlamlı bir istatistiksel farklılık gözlenmedi. Bir hastada tedavinin beşinci dakikasında başlayıp 5 dakika süren göğüs ağrısı gözlemlendi. Tedavi öncesi ve sonrası 15, 60 ve 120. dakika EKG verileri karşılaştırıldığında, P ortalması, P dalga dispersiyonu, QRS süresi, ortalama QTc aralığı, QT ve QTc dispersiyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Kalp hızı, P yüksekliği, PR aralığı ve ortalama QT aralığı için $p<0,05$ bulundu (Tablo 1a, 1b).

Aktif yakınması olmayan bir hastanın 15. dakika EKG'sinde belirgin ST değişiklikleri geliştiği ancak 120. dakika EKG'sinde ST değişikliğinin tamamen düzeldiği gözlemlendi. On üç hastanın EKG'sinde klinik olarak önemsiz minimal değişiklikler saptandı. Minimal değişikliklerin çoğunluğu minimal ST yükselmesi ve erken repolarizasyonlardı (Tablo 2). Hastaların hiçbirinde önemli bir yan etki izlenmedi.

Tartışma

Taşikardi ve hipertansiyon gibi olası kardiyovasküler yan etki riski az olduğundan ilk tercih olarak rasemik adrenalin kullanılması önerilmektedir. L-adrenalinin, rasemik adrenalin kadar etkili olduğu ve ek yan etki riski taşımadığına dair bilgiler vardır.⁷ Birçok ülkede daha kolay temin edilebilen ve ucuz olan L-adrenalin kullanılmaktadır. Rasemik adrenalin Amerika dışındaki ülkelerde bulunmadığından bu bilgi pratik ve önemlidir.⁸

İstirahatte stridor veya ciddi solunum sıkıntısı olan hastalarda önerilen nebülize adrenalin dozu kilogram başına 0,5 miligramdır (maks=5 mg, 1/1000 solüsyon).¹ Bazı araştırmacılar, nebülize adrenalin tedavi dozunun 4 yaş altındaki hastalarda doz başına 4-5 mL serum fizyolojik ile sulandırılmış 2,5 mg ilaç, 4 yaş ve üzerindeki hastalarda ise sulandırma yapılmaksızın 5 mg ilaç olarak yeterli olduğunu önermektedir. Literatürde nebülize adrenalin dozu hakkında geniş bir çeşitlilik vardır.^{9,10} Birçok hekim yan etkilerinden dolayı adrenalin kullanmaya isteksizdir.^{11,12} Ayrıca, nebülize adrenalin uygulayan doktorlar da bu dozların yüksek olduğunu düşünmektedir. Zhang ve Sanguetsche¹⁰, nebülize adrenalinin kalp hızı ve sistemik arteriyel basınç üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızdaki

Tablo 1a. Tedavinin 0, 15, 60 ve 120. dakika elektrokardiyografi verileri

	0. dakika Ortanca (IQR*)	15. dakika Ortanca (IQR*)	60. dakika Ortanca (IQR*)	120. dakika Ortanca (IQR*)
Kalp hızı (/dakika)	111,0 (31,0)	109,0 (33,0)	107,0 (35,0)	105,5 (28,0)
PR aralığı (milisaniye)	118,0 (24,0)	121,5 (26,0)	120,0 (29,0)	123,5 (30,0)
P yüksekliği (milimetre)	1,7 (0,6)	1,5 (0,5)	1,5 (0,4)	1,5 (0,6)
QRS aralığı (milisaniye)	74,0 (20,0)	75,5 (15,0)	73,0 (16,0)	72,5 (18,0)
Ortalama P aralığı	76,9 (12,9)	76,9 (9,2)	78,8 (12,3)	77,0 (13,5)
Ortalama QT aralığı	306,5 (38,6)	312,0 (40,0)	320,7 (42,9)	318,8 (45,0)
Ortalama QTc aralığı	419,2 (24,6)	423,5 (26,3)	421,9 (23,0)	421,7 (29,3)
P dispersiyonu	23,5 (13,0)	23,0 (12,0)	26,0 (16,0)	24,0 (9,0)
QT dispersiyonu	39,0 (21,0)	43,0 (20,0)	38,0 (20,0)	40,0 (20,0)
QTc dispersiyonu	52,8 (34,9)	60,0 (24,3)	55,7 (40,5)	60,3 (24,8)

*: Çeyrekler arası fark (%75-25), IQR: Çeyrekler açıklığı

Tablo 1b. Elektrokardiyografi verilerinin karşılaştırılması

	0'-15'*	0'-60'*	0'-120'*	15'-60'*	15'-120'*	60'-120'*	p**
Kalp hızı (/dakika)	0,406	0,195	0,006	0,715	0,090	0,019	0,043
PR aralığı (milisaniye)	0,306	0,537	0,005	0,780	0,028	0,063	0,013
P yüksekliği (milimetre)	0,277	0,171	0,028	0,699	0,237	0,190	0,049
QRS aralığı (milisaniye)	0,505	0,388	0,876	0,718	0,972	0,475	0,398
Ortalama P aralığı	0,369	0,988	0,837	0,000	0,478	0,731	0,769
Ortalama QT aralığı	0,335	0,343	0,001	0,970	0,038	0,012	0,028
Ortalama QTc aralığı	0,093	0,264	0,148	0,498	0,886	0,766	0,107
P dispersiyonu	0,512	0,608	0,775	0,182	0,304	0,611	0,500
QT dispersiyonu	0,130	0,991	0,211	0,184	0,668	0,161	0,364
QTc dispersiyonu	0,268	0,743	0,367	0,282	0,545	0,659	0,489

*: İki veri arasındaki farkın p değerleri için Wilcoxon testi kullanılmıştır, **: Tedavinin 0, 15, 60 ve 120. dakika verilerin karşılaştırılmasındaki p değerleri için Friedman testi kullanılmıştır

Tablo 2. Minimal değişiklik saptanan hastaların elektrokardiyografi bulguları

Hastalar	15. dakika EKG anormalliği	60. dakika EKG anormalliği	120. dakika EKG anormalliği
1	-	-	V3 ST elevasyon
2	V3 ST elevasyon	V2-3 ST elevasyon	-
3	V6 erken repolarizasyon	V5-6 erken repolarizasyon	-
4	-	V2-4 ST depresyon	-
5	aVf erken repolarizasyon	-	-
6	-	-	V3-4 ST elevasyon
7	V2 ST elevasyon	D2-3, aVf erken repolarizasyon, ST elevasyon	D2 erken repolarizasyon
8	aVf, V4-6 erken repolarizasyon	D2-3, aVf, V4-5 erken repolarizasyon	D2, aVf, V4-6 erken repolarizasyon
9	-	-	V2-4 ST depresyon
10	-	-	V3 ST elevasyon
11	-	-	V2-3 ST depresyon
12	-	aVf erken repolarizasyon	-
13	V2 ST elevasyon	V2 ST elevasyon	V2 ST elevasyon

Minimal ST elevasyon/depresyon: <2 mm değişiklik, EKG: Elektrokardiyografi

hastaların tedavi öncesi ve sonrasında kalp hızı ve sistemik arter basınç ölçümleri benzerdi. Biz hastalarımıza 0,5 mg/kg (en çok=5 mg) nebülize adrenalin uyguladık ve herhangi bir

ciddi yan etki saptamadık.

Nebülize adrenalin ayaktan gelen poliklinik hastalarında

kullanılabilir. İlacın etki süresi yaklaşık 2 saattir. İlacın etkisi geçici olduğundan rebound etkiler görülebilir. Bu yüzden nebülize adrenalin tedavisi alan hastalar taburcu edilmeden önce solunum sıkıntısının tekrarlamadığından emin olmak için en az 2 saat gözlenmelidir. İki saatten daha sık aralıklarla ilaç uygulanması gerekiyorsa yakın takip yapılması gerekmektedir.⁸ Hastalarımız tedaviden sonra 2 saat takip edildi, herhangi bir rebound etki gözlenmedi.

Tedavi edilen hastalarda sadece hafif yan etkiler görülebildiğinden nebülize adrenalin güvenli bir tedavi yöntemi olarak tanımlanmıştır. Literatürde nebülize adrenalin tedavisine bağlı ciddi yan etki bildirimini yapan çalışma yoktur.¹⁰ Nebülize adrenalin yan etkileri hakkında sadece üç olgu bildirilmiştir. Bir bebek hastanın yüzünde tedavi sonrası lokal vazokonstriksiyon görülmüş¹³, diğerlerinde kardiyak yan etkiler saptanmıştır.^{5,6} Potansiyel kardiyak toksisite ile ilgili endişeler olmasına rağmen, nebülize adrenalin tedavisinin genel olarak güvenilir olduğu görüşü hakimdir. Çalışmamızda bir hastada göğüs ağrısı görülürken başka bir hastanın EKG'sinde ST değişikliği saptandı.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın başlıca kısıtlılığı dahil edilen hasta sayısının az olmasıdır.

Sonuç

Nebülize adrenalin solunum sıkıntısı olan olgularda etkili, iyi tolere edilebilen, ucuz ve güvenli bir ilaçtır.⁹ Tedavi sonrası olası rebound ve yan etkiler nedeniyle hastaların 2 saat boyunca gözlenmesinin uygun olacağını düşünmekteyiz. Çalışmamızda nebülize adrenalin tedavisinin önerilen dozlarda güvenle kullanılabileceği gösterilmiştir. Ancak daha geniş çaplı hasta grubu ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan, 99950669/117 sayılı numaralı yazılı izin alınmıştır.

Hasta Onayı: Alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışındaki kişilerce değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: H.A., Konsept: H.A, V.D, N.T, C.D.K., Dizayn: H.A., V.D, N.T, C.D.K., Veri Toplama veya

İşleme: H.A., Analiz veya Yorumlama: H.A, V.D, N.T, C.D.K., Literatür Arama: H.A., Yazan: H.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Walker DM. Update on epinephrine (adrenaline) for pediatric emergencies. *Curr Opin Pediatr.* 2009;21:313-9.
2. Bagwell T, Hollingsworth A, Thompson T, Abramo T, Huckabee M, et al. Management of Croup in the Emergency Department: The Role of Multidose Nebulized Epinephrine. *Pediatr Emerg Care.* 2017; 10.1097/PEC.0000000000001276.
3. Tapiainen T, Aittoniemi J, Immonen J, Jylkka H, Meinander T, et al. Finnish guidelines for the treatment of laryngitis, wheezing bronchitis and bronchiolitis in children. *Acta Paediatr.* 2016;105:44-9.
4. Focerrada G, Lima F, Clayton RP, Mlcak RP, Enkhbaatar P, et al. Safety of Nebulized Epinephrine in Smoke Inhalation Injury. *J Burn Care Res.* 2017;38:396-402.
5. Butte MJ, Nguyen BX, Hutchison TJ, Wiggins JW, Ziegler JW. Pediatric myocardial infarction after racemic epinephrine administration. *Pediatr.* 1999;104:e9.
6. Toaimah FH, Al-Ansari K. Life-threatening cardiac arrhythmia after a single dose of nebulized epinephrine in pediatric emergency department. *J Trop Pediatr.* 2011;57:497-9.
7. Bjornson C, Russell K, Vandermeer B, Klassen TP, Johnson DW. Nebulized epinephrine for croup in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;10:CD006619.
8. Roosevelt G. Acute Inflammatory Upper Airway Obstruction. In: Kliegman R, Stanton B (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics.* 20 ed. Philadelphia: Elsevier; 2016:2031-5.
9. da Silva PS, Fonseca MC, Iglesias SB, Junior EL, de Aguiar VE, et al. Nebulized 0.5, 2.5 and 5 ml L-epinephrine for post-extubation stridor in children: a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Intens Care Med.* 2012;38:286-93.
10. Zhang L, Sanguetsche LS. The safety of nebulization with 3 to 5 ml of adrenaline (1:1000) in children: an evidence based review. *J Pediatr (Rio J).* 2005;81:193-7.
11. Ejzenberg B. Is adrenaline inhalation safe?. *J Pediatr (Rio J).* 2005;81:353-4.
12. Teksam O. Should the recommended dose of epinephrine for severe croup be changed? *J Emerg Med.* 2010;39:101-2.
13. Bengtsson BO, Spink LA, Grone JB. Local facial cutaneous vasoconstriction: an unusual complication of inhaled racemic epinephrine in a neonate. *J Perinatol.* 2013;33:985-6.