

Derleme

DOPAMİN

Dr. İlhami Çuhadar*, Dr. Hulusi Koçak**.

Bir norepinefrin prekürsörü olan dopamin üçüncü kuşak endojen katekolamin^{4,10,11,13,14}. Dopamin adrenerjik alfa ve beta reseptörleri stimüle ederek sempatik sinirlerden norepinefrin salınımını temin yoluyla sempatomimetik etki gösterir^{5,25}. Dopamin üzerinde yapılan çalışmalar bu katekolamin'in adrenerjik etkisinden başka, santral sinir sisteminde, kardiyovasküler sistemde ve renal arterlerde bulunan "spesifik dopaminerjik reseptörleri" aracılığı ile kendine özgü tesirleri olduğunu göstermiştir¹⁴.

Dopamin "spesifik reseptörleri" aracılığıyla değişik konsantrasyonlarda değişik etki gösterebilmesi nedeniyle diğer katekolaminlerden farklı olarak, endotoksik, kardiyojenik ve hemorajik şok ile refrakter konjestif kalp yetmezliği, akut böbrek yetmezliği ve ilaç entoksikasyonu gibi birbirinden farklı klinik durumlarda kullanılmıştır¹⁴.

Dopamin'in (3, 4 dihidroksifeniletilamin) sentezi ilk defa 1910 yılında birbirinden ayrı olarak Mannich, Jacobson; Barger, Ewins¹⁴ isimli araştırmacılar tarafından gerçekleştirilmiştir.

* Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

** Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Doçenti.

Dopamin'in Biyosentezi :

Katekolaminlerin sentezi esas olarak beyin dokusunda, sempatik sinir uçlarında ve adrenal medullada kromaffin hücrelerde yapılır¹¹. İnsanda katekolaminlerin sentezi için ilk basamak bir aminoasit olan L - tirozin'dir. Normal diyetle alınan Fenilalanin karaciğerde hidrosilasyona uğrar ve L - tirozin sentezlenir. Sistemik dolaşımdan aktif transport mekanizmasıyla alınan L - tirozin beyin ve sempatik sinir sistemi hücrelerinde yoğunlaştırılır. Beyinde, adrenal medullada ve sempatik sinir sisteminin innerve ettiği dokularda bulunan Tyrosin hidrosilaz enzimi ile L - tirozin, Dopa'ya çevrilir. Dopa ise Aromatik L - aminoasit dekarboksilaz enzimi tarafından Dopamin'e dönüştürülür. Sentezlenen dopamin, dopaminerjik sinir uçlarında Dopamin - β - hidrosilaz enzimi bulunmaz ve sentez zinciri dopamin'de durur. Halbuki Dopaminerjik sinirler dışındaki sempatik sistemde dopamin'den sonra katekolamin sentezi devam ederek Dopamin - beta - oksidaz enzimi aracılığı ile dopamin'den noradrenalin sentezlenir. L - tirozin'den sempatik sinirlerde noradrenalin, sürrenal medullada adrenalin ve santral sinir sisteminde dopamin, noradrenalin, adrenalin sentez edilerek depolanır^{8,10}.

Dopaminerjik sinir ucundaki stoplazmada veziküllerde bulunan dopamin, mono amino oksidaz (MAO) enzimi tarafından dihidroksifenilasetik asit'e (DOPAC) yıkılır. Hücre dışında DOPAC, katekol - O - metil transferaz (KOMT) enzimi tarafından metillenir ve böylece dopamin'in ana metaboliti olan Homovanilik asit (HVA) ve metoksiramin oluşur^{8,10}.

Sinir uçlarındaki dopamin veziküllerinden, sinaps aralığına salıverilen dopamin, geri alınma (reuptake) ile kısmen sinir ucunun sitoplazmasına geri döner. Presinaptik membranda dopamin'i içeri pompalayan aktif transport mekanizması, aynı işi noradrenerjik uçlarda noradrenalin için yapan pompadan farklıdır ve bu nedenle ilaçlara karşı reaksiyonunda değişiktir. Amfetamin dopamin'in geri alınmasını güçlü bir şekilde inhibe eder fakat noradrenalinin geri alınmasını çok fazla etkilemez. Dopamin'in, sempatik ve dopaminerjik sinir ucu sitoplazmasından veziküller içine geri alınması, reserpin ve benzeri ilaçlar tarafından inhibe edilir^{8,10}.

Sinir ucundan salıverilmesi, presinaptik uçta membran üzerinde yerleşmiş dopamin otoresseptörlerinin aracılık ettiği bir negatif feedback mekanizma ile kontrol edilir. Dopamin aşırı miktarda salınırsa, otoresseptörler uyarılarak salıverilme inhibe edilir. Otoresseptörlerin uzun süre uyarılması tirozin hidrosilaz enziminin etkinliğini azaltarak sinir ucunda dopamin sentezini

frenler. Dopamin antagonistleri, otoreseptörleri bloke ederek sinir ucundan dopamin salıverilmesini artırır^{8,10,11}.

Klasik farmakolojik ve radyoligan bağlama yöntemleri ile insan, köpek ve diğer bazı hayvan türlerindeki deneysel çalışmalarla bazı periferik efektör dokularda dopamin'e özgü reseptörlerin bulunduğu gösterilmiştir. Dopamin reseptörü bulunan dokular şunlardır:

1. Bazı damar yatakları (Böbrek, kroner, mesanter, dalak, karaciğer, femoral, ve serebral damar yatakları).
2. Ösofagus ve midenin düz kası veya intrensek sinir pleksusu.
3. Erkekte genitoüriner kanalın bazı kısımları (vasa deferens ve prostat).
4. Bazı periferik endokrin yapılar (sürenal korteksi ve paratiroid bezi).

Son yılda tanımlanan dopominerjik reseptörler, adenilaz siklaz enzimi ile olan ilişki, agonist ve antagonist ilaçlar cevap ve afinite derecesi göz önüne alınarak, DA₁ ve DA₂ subtiplerine ayrılmıştır^{3,5,10,11,14,17,22,23}. DA₁ reseptörleri, renal, splanknik, kroner, serebral damar yataklarında, adrenal kortekste postsinaptik olarak yerleşmiştir ve dopamin'le uyarılınca düz kas gevşemesi yapar. DA₁ reseptör; haloperidol, fenotiazin ve apomorfın tarafından bloke edilir fakat alfa ve beta adrenerjik reseptör antagonistleri tarafından bloke edilemez^{3,12,13,20,25}.

DA₂ reseptörleri; karotis cisminde, gastrointestinal sistemde ve ön hipofiz bezinde yerleşmiştir. Karotis cismindeki DA₂ reseptörlerin uyarılması santral sinir sistemine afferent uyarı girişini ve bunun sonucunu hipoksik ventilatör uyarıyı azaltır^{3,10}.

Dopamin'in Böbrekler Üzerine Etkisi

Dopamin'in böbrekler üzerindeki diüretik, natriüretik, renal vazodilatatör etkileri uzun yıllar hayvan deneyleriyle araştırılmış ve bu etkiler verilen doza bağımlı bulunmuştur^{3,6,14,23}. Yapılan deneysel çalışmalar intravenöz dopamin infüzyonunun böbrekten sodyum, klor ve su itrahını artırdığı, potasyum itrahında ise çok az etkili olduğunu gösterdi^{16,23,25}. Wasserman ve arkadaşları²⁶ intravenöz 10 mcgm/kg/dk dopamin infüzyonu ile kedilerde, renal kan akımının % 16,6, idrar volümünün % 120,5, sodyum ekskresyonunun % 99,7, klor ekskresyonunun % 143,2, potasyum ekskresyonunun % 31,9 arttığını buldular. Bu araştırmalar dopamin'in sağladığı diürezden primer olarak tubulülerin sorumlu olduğunu göstermiştir²⁶.

Talley ve arkadaşları¹⁴ çeşitli nedenlerle akut böbrek yetmezliği gelişen hastalarda tek başına veya diğer diüretiklerle kombine intravenöz dopamin infüzyonunun etkilerini araştırmışlardır. Dopamin ve diğer diüretiklerin tek başına kullanımlarında diürezin başlamadığını, dopamin ve bir diüretiğin birarada verildiği hastalarda ise idrar akımının arttığını serum üre ve kreatinin seviyelerinin preoligürik düzeylere doğru tedricen düzeldiğini göstermişlerdir. Akut böbrek yetmezliği olan hastalara dopaminle beraber potent bir diüretiğin erken kombine edilerek uygulanmasının bu hastalarda diyaliz ihtiyacını ortadan kaldırabilmesi mümkün görünmektedir^{14,18}.

Mc Donald ve arkadaşları^{13,14} yedi normal insan denek'e 2,6-7,1 mcgm/kg/dk.'dan verildiğinde inulin klirensinin 109 ml/dk'dan 136 ml/dk'a yükseldiği, idrarla sodyum ekskresyonu'nun 171 mEq/L'den 571 mEq/L'a yükseldiği tesbit edilmiştir.

Dopamin'in Damarlar Üzerine Etkileri

Dopamin'in damar düz kaslarındaki etkileri doza bağlı olup, yüksek doz dopamin kullanıldığında damar yatağında vazokonstriksiyon meydana gelirken, düşük doz dopamin infüzyonunda vazodilatasyon görülmektedir.^{3,13,14}

Wheeler ve arkadaşları¹⁴ dopamin'in 2-6 mcgm/kg/dk intravenöz infüzyonunda pletismografik ölçümle ortalama venöz kapasiteyi azalttığını 10 mcgm/kg/dk'dan yüksek dozlarda intravenöz dopamin infüzyonu arterioller vazokonstriktör etki gösterdiği gözlenmiştir³.

Yüksek doz dopamin infüzyonu ile, deri, mukoza, böbrek, serebral ve pulmoner damar yataklarında bulunan alfa adrenerjik reseptörler uyarılarak vazokonstriksiyon olur ve periferik vasküler rezistansın artmasıyla kan basıncı yükselir. Bu vazokonstriksiyon ancak alfa adrenerjik reseptör blokörü olan fentolamin ve fenoksibenzaminle antagonize edilebilir^{14,21}. İskelet kası, koroner ve abdominal organların damar yataklarındaki beta 2 adrenerjik reseptörler üzerine dopamin'in tesiri yoktur¹⁰.

Halbuki düşük doz dopamin infüzyonu ile, renal, mesenterik, koroner, intraserebral damar yataklarında bulunan dopaminergik reseptörler etkilenerek vazodilatasyon ve periferik damar rezistansının azalmasıyla kan basıncında düşme görülür^{5,11,13,14;17,25}. Düşük doz verilen dopamin'in damar düz adelesini gevşeten diğer antihipertansiflere göre üstün önemli bir

özelliğide refleks taşikardi meydana getirmeden kan basıncını düşürmesidir. Kan basıncı düşerken kalp hızı değişmez yada hafif bir bradikardi görülebilir⁵.

Dopamin vazodilatasyon meydana getirirken doku prostoglandilerine etki etmez. Prostoglandin A₂'nin vazodilatasyon yapmasına aracılık eden reseptörler ile dopaminerjik vazodilatatör reseptörler farklıdır^{20,23}.

Yüksek doz dopamin venler üzerinde, arterlere göre daha büyük vazokonstriktör etki yapar. Dolayısı ile dopamin santral venöz basıncı artırabilen güçlü bir venokonstriktördür^{3,14}.

Böbreklerden; dopamin'in diürezisi ve natriürezisi artırması esnasında sürrenal bezin fonksiyon görmediği anlaşılmıştır⁴. Dopamin'in, natriürezisi böbrek tubulusları üzerine doğrudan bir etkiylemi yoksa böbrek damarlarında yaptığı vasodilatasyon'lamı sağladığı konusunda değişik görüşler bildirilmiştir. Davis, Morimoto, Mc Giff ve Bruns araştırma grupları, anestezili köpekte böbrek kan akımını azaltmalarına rağmen dopamin'in natriürezis meydana getirebildiğini yayınlamışlardır¹⁴. Davis ve arkadaşları¹⁴ lissamin yeşili enjeksiyonundan sonra dopamin'in distal tubulusa etkili olduğunu bulmuşlardır. Seely ve Dirks¹⁴ mikro ponksiyon tekniği kullanarak dopamin'in etki yerinin proksimal tubulus olduğunu belirlemişlerdir. Ancak adrenal DA₁ reseptörlerin uyarılması ile adrenal korteksten aldosteron sekresyonunun baskılanmasına ve doğrudan tubuler etkilere ait bulgular vardır^{3,16}.

Araştırmalar dopamin'in, renal kan akımını % 50, renal sodyum atılımını % 500 artırabildiğini göstermiştir. Ayrıca yapılan deneysel çalışmalarla GFR da artma tesbit edilmiştir^{3,5,7,10,13,16,17,22,23}.

Dopamin'in Kalp Üzerine Etkileri

Dopamin, kalbdeki beta - 1 - adrenerjik reseptörleri etkiler ve sempatik sinir depolarından norepinefrin salınmasına neden olarak diğer sempatometiklere benzer şekilde kalp kasılmasını artırır^{3,13}. Beta - 1 - adrenerjik reseptörleri bloke edebilen ilaçlar uygun dozlarda kalp kası üzerindeki dopaminerjik etkiyi engelleyebilirler¹⁴.

Dopamin'in kardiyovasküler etkileri komplekstir ve doza bağlıdır. 10 mcgm/kg/dk'dan az dopamin infüzyonu kardiyak outputu artırır ve kalp hızında pek az bir değişiklik meydana getirir. Sistemik vasküler direnç azalır, pulmoner kapiller wedge basıncı ve santral venöz basınç düşer yada değişmemiş kalır^{3,13}.

Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda sodyum atılımını dengeli olarak artıran tek sempatomimetik amin dopamindir^{3,14,15}.

Dopamin - Klinik Kullanımı - Dozu -

Dopamin'in ilaç olarak kullanılması kısa geçmişe sahiptir. Yalnız intravenöz infüzyonla verilen dopamin'in yarı ömrü iki dakikadır^{3,10,13}. Ağız yoluyla verilen dopamin barsak lümeninde ve karaciğer hücrelerinde bulunana MAO enzimi tarafından hemen inaktive edilir¹⁰. Dopamin güçlü bir ilaçtır ve hastaya verilmeden önce mutlaka dilüe edilmelidir. Dopamin, % 5 Dekstroz, veya % 0,09 sodyum klorür içinde 250 - 500 cc ile dilüe edilip verilir. Dopamin ve öteki katekolaminler alkali pH ile inaktive olduklarından sodyum bikarbonat ile birlikte verilmemelidir^{3,10,13}.

Dopamin'in sistemik etkileri doza bağımlı olarak değiştiiğinden hangi amaçla kullanılıyorsa ilacın dozu buna göre ayarlanmalıdır. Dopamin'in 1 - 10 mcgm/kg/dk devamlı infüzyonu ile kalbin β_1 adrenerjik reseptörlerinin aktivasyonu sonucu kardiyak kontraktilite, kardiyak output ve renal kan akımı artarken kalp hızı değişmez. Bu esnada ortalama kan basıncı ya değişmez ya da hafifce azalır. İskelet adelesinin damar yatağındaki kan akımı azalır. Böbrek kan akımındaki artmaya, glomerül filtrasyon hızı ve fraksiyonel sodyum ekskresyonundaki artma eşlik eder^{10,13,14}.

Dopamin'in infüzyon hızı düşükse (0,5 - 2 mcgm/kg/dk) sadece dopaminin reseptörleri aktif eder ve periferik damar yataklarında kan akımını düşürür. Kalp debisinde değişiklik olmaz. Periferik rezistans düşer. Özellikle böbrek kan akımında aşık bir artma ve GFR'da yükselme görülür¹⁰. Dopamin'in infüzyon hızı 10 mcgm/kg/dk üstüne çıkarsa özellikle çizgili kasların damar yataklarındaki alfa adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu sonucu vazokonstrüksiyon olur. İnfüzyon hızı çok yükseldiği takdirde bütün damarlarda vazokonstrüksiyon oluşur, kan basıncı oldukça yükselir ve aritmiler ortaya çıkar¹⁰.

Dopamin'in Yan Etkileri

En önemli yan etkisi, yüksek doz kullanıldığında kalpte oluşturduğu taşiaritmilerdir. Uzun süreli dopamin infüzyonu, infüzyonun yapıldığı ekstremiteelerde periferik ekstrasvazasyon, lokal iskemi ve ülserasyona yol açabilir. Bu yan etki, pentolamin'le lokal infiltrasyon yapılarak tedavi edil-

melidir. İnfüzyon sırasında hipotansiyon oluşursa bu durum infüzyon hızı artırılarak düzeltilebilir. İnfüzyonun birden kesilmesi hipotansiyon oluşturduğundan dopamin infüzyonu azaltılarak kesilmelidir. Dopamin infüzyonu sırasında ayrıca bulantı kusma, başağrısı, dispne ve anjina nöbeti görülebilir^{3,10,13}

Dopamin Endikasyonu

Dopamin'in en önemli kullanılış yeri şok tedavisidir. Digitale veya diüretiklere cevap vermeyen düşük debili refrakter konjestif kalp yetmezliği'nin ve kalpteki cerrahi girişimler sırasında ortaya çıkan akut kalp yetmezliğinin tedavisinde kullanılır. Ayrıca siroz, entoksikasyon, akut böbrek yetmezliğinin tedavisinde kullanılmıştır^{10,14}.

Dopamin'in İlaç Etkileşimi

Dopamin vücutta MAO enzimi tarafından inaktive edildiği için MAO inhibitörü ilaçlarla tedavi edilmekte olan veya kısa bir süre önce tedavi görmüş olan hastalarda kullanılmamalıdır. Fenotiyazinler ve butirofenonlar dopaminerjik reseptörleri bloke ederek dopamin'in böbrek ve diğer bazı damar yatakları üzerindeki vazodilatatör etkisini önleyebilirler. Bu ilaçlar alfa adrenerjik reseptörleri'de bloke edebildiklerinden dopamin'in vazokonstriktör etkiside azaltırlar. Beta reseptör blökörleri ise bu ilacın kalp debisi üzerindeki pozitif etkisini ortadan kaldırırlar¹⁰.

KAYNAKLAR

1. Agnoli, G.C., Cacciari, M., Garutti, C. et al. Dopamine and renal homeostatic control of osmolarity and extracellular fluid volume in initial conditions of hydro-saline depletion and retention, **Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.**, 56 (3), 280-286, 1980.
2. Agnoli, G.C., Cacciari, M., Garutti, C. et al. Suppression by beta-adrenergic receptor blockade of the sympathomimetic component of dopamine renal action in water-saline depletion, **Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.**, 56 (9), 946, 1980.
3. Arno Zaritsky, M.O., Bart, Chernow. Use of catecholamines in pediatrics, **J. Pediatr.**, 105 (3), 340 -, 1984.
4. Barbara, J., Menniger, K. Periferal dopamine receptors supp., **J. Circ. Res.**, 46 (6), 59-62, 1980.
5. Buckley, N.M., Charney, A.N., Brazeau, P. et al. Changes in cardiovascular and renal function during catecholamine infusions in developing wine, **Am. J. Physiol.**, 240 (4), 276-, 1981.
6. Cuhe, J.L., Ruget, G., Selz, F. et al. Urinary excretion of catecholamines in the dog: Physiopathologic hypotheses in man, **Arch. Mal. Coeur.**, 75, 63-, 1982.
7. Harvey, J. Motulsky, Paul, A. Insel: Adrenergic receptors in man, **The New. Engl. J. Med.**, 307 (1), 18-, 1982.
8. Jack, R. Cooper, Floyd, E., Bloom, Robert, H. Roth. **The Biochemical Basis of Neuropharmacology**. 3. nd ed, New York: Oxford University press, 120-135, 1978.
9. Kayaalp, O. **Tibbi Farmakoloji**. 2. bs. cilt II, Ankara : 1088 - 1093, 1982.
10. Kayaalp, O. **Tibbi farmakoloji**. 2. bs. cilt III, Ankara: 1807-1811, 1983.
11. Koop, U., Bradley, T., Hjemdahl, P. Renal venous outflow and urinary excretion of norepinephrine, epinefrine and dopamine during graded renal nerve stimulation, **Am. J. Physiol.**, 244 (1), 52-, 1983.
12. Goldberg, Leon I., Volkman, Paul H., Kohli, J.D. A Comparison of the vascular dopamine receptor with other dopamine receptors, **Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, 18. 57-79, 1978.

13. Goldberg, Leon I. Dopamine-clinical uses of an endogenous catecholamine, **The New Engl. J. Med.**, 291, 707-, 1974.
14. Goldberg, Leon I. Cardiovascular and renal actions of dopamine, **Pharmacological Reviews**, 24, 1-, 1972.
15. Goldberg, Leon I., Mc Donald, Robert H. Zimmerman, Alfred M. Sodium diuresis produced by dopamine in patients with congestive heart failure, **The New Engl. J. Med.**, 269, 1060-, 1963.
16. Goldberg, Leon I., Yeh, Billy K. Attenuation of dopamine-induced renal vasodilation in the dog B. Phenothiazines, **Eur. J. Pharmacol.**, 15, 36-, 1971.
17. Levy, M., finestone, H., Fechner, C. Action of renal vasodilators in dogs following acut biliary obstruction, **J. Surg. Res.**, 36 (2), 163-, 1984.
18. Linder, A., Cutler, R.E., Goodman, G. Synergism of dopamine plus furose-mide in preventing acute renal failure in the dog, **Kidney Int.**, 16 (2), 158-, 1979.
19. Loggie, J.M.H., New, M.I., Robson, A.M. Hypertension in the pediatric patient: a reappraisal, **J. Pediatr.**, 94, 685-, 1979.
20. Mariette, S., Imbs, J.L. Pharmacological characterization of renal vascular dopamine receptors, **J. Cardiovas. Pharmacol.**, 2, 595-, 1980.
21. Montastruc, P., Montastruc, J.L., Moatti, J.P. Effect de la dopamine sur l'activite renine du plasma chez le chien normal ou en diabete insipide, **J. Pharmacol.**, 10, 33-, 1979.
22. Pelayo, J.C., Fildes, R.D., Jose, P.A. Age dependent renal effects of intrarenal dopamine infusion, **Am. J. Physiol.**, 247 (1-2), 212-, 1984.
23. Mc Donald, Robert H., Goldberg, Leon I., Mc Nay, John L. Effects of dopamine in man: Augmentation of sodium excretion, glomerular filtration rate and renal plasma flow, **J. Clin. Invest.**, 43 (6), 116-, 1964.
24. Sophasan, S., Sanposn, W., Kraissawekwisai, S. et al. The effects of dopamine on kidney function of rats, **Arc. Int. Pharmacodyn Ther.**, 252 (2), 219-, 1981.
25. William, F. Friedmann, Barbara, L. George. New concept and drugs in the treatment of congestive heart failure, **Clin. North. Am.**, 31 (6), 1215, 1984.
26. Wassermann, K., Huss, R., Kullmann, R. Dopamine-induced diuresis in the cat without changes in renal hemodynamics, **Arc. Pharmacol.**, 312 (1), 77-, 1980.