

Hipotansiyon Tedavisi: Doğru Bilinen Yanlışlar ve Vazopresör Ajanların Güncellemesi

Hypotention Treatment: Accurate Known Wrongs And Updates Of Vasopressor Agents

Sena ULU¹, Sinan KAZAN¹, Özkan GÜNGÖR²

Sevil ALKAN ÇEVİKER¹,

1 Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi, Nefroloji BD, Afyonkarahisar

2 Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji BD, Kahramanmaraş

Geliş Tarihi:11.12.2019 **Kabul Tarihi:**02.01.2020 **DOI:** 10.17517/ksutfd.658161

Özet

Hipotansiyon hızlı bir şekilde düzeltilmediğinde şok tablosu dediğimiz ve doku perfüzyonunda bozulma, multiorgan yetmezliği ve ölüm görülebilir. Vazopresörler, vazokonstriksiyonla Kan basıncını artıran ajanlardır ve etkilerini adrenerjik sistem reseptörleri üzerinden gösterirler. Bu reseptörlerin yeri ve vasoaktif ajanlara cevapları değişkendir. Önceki yıllarda hipotansiyonda, ilk tercih olarak dopamin kullanılırken, son yıllarda yapılan çalışma ve metaanalizlerde dopaminin yüksek aritmi ve iskemi riski ile immün sistem üzerine olumsuz etkilerinin tespit edilmesiyle, dopaminin güvenliği ile ilgili ciddi endişeler ortaya çıkmıştır. Yine eskiden hipotansiyonda ikinci seçenek olarak düşünülen norepinefrin, son yıllarda birçok çalışmada, şokta sıvı desteği sağlandıktan sonra, ilk tercih edilecek ajanlardan biri olarak önerilmektedir. Son yıllarda popülerite kazanmış bir ajan olan Vazopresin de, güçlü vazopresör etkisi ve düşük yan etki profili ile son klavuzlarda, etki vazopresör ajanlardan biri olarak yerini almıştır. Bu gelişmelerin yanında, yoğun bakım dışındaki anesteziye bağlı hipotansiyon hastalarında da tercih edilmesi gereken ajanlarla ilgili güncel gelişmeler olmuştur.

Bu derlemede, hipotansiyon ve şok tedavisinde, elimizde bulunan güncel veriler ve klavuzlar eşliğinde, vazopresör ajanlar incelenmiş, doğru bilinen yanlışlara da yer verilerek, hipotansiyon tedavisi derlenerek, pratik yaklaşıma değinilmiştir.

Anahtar kelimeler: Vazopresör, Hipotansiyon,Septik şok

Abstract

When hypotension is not intervened quickly, shock, tissue perfusion deterioration, multiorgan failure and death can be seen. Vasopressors are agents which increase blood pressure by vasoconstriction and act through receptors of the adrenergic system. The location of these receptors and their responses to vasoactive agents, are variable. In the previous years, dopamine was used as the first choice in hypotension. But recent studies and meta-analysis have revealed serious concerns on the safety of dopamine (high risk of arrhythmia, ischemia and adverse effects on the immune system). Norepinephrine, which was once considered the second choice in hypotension, is now recommended as the first preferred agent in hypotension and shock. Vasopressin, which has gained popularity in recent years, has taken its place as one of the effective vasopressor agents in recent guidelines with its strong vasopressor effect and low side effect profile. In addition to these developments, there have been recent developments regarding the agents that should be preferred in hypotension patients due to anesthesia.

In this review, vasopressor agents in hypotension and shock treatment, have been examined in the light of current data and guidelines. The intervention to hypotension and well known mistakes are reviewed and practical approach is discussed.

Key words: Vasopressor, Hypotension, Septic shock

Yazışma Adresi: Sena ULU Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi, Nefroloji BD, Afyonkarahisar Mail:drsenaulu@yahoo.com Tlf: 05054270916

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0003-0085-2193, 0000-0001-7290-4680, 0000-0003-1861-5452

GİRİŞ

Hipotansiyon, sistolik kan basıncı (SKB) $90 < \text{mmHg}$, ortalama arteriyel basınç $< 60-65 \text{ mmHg}$ olması ya da hipertansif hastalarda SKB bazal değerinin $< 40 \text{ mmHg}$ olarak kabul edilmektedir (1). Hipotansiyon hızlı bir şekilde düzeltilmediğinde şok tablosu dediğimiz ve doku perfüzyonunda bozulma, multiorgan yetmezliği ve ölüm görülebilir (2). Tek başına hipotansiyon, vazopresör tedavi için bir endikasyon değildir (3,4). Tedavi yaklaşımı öncelikle; intravasküler hipovolemi, biventriküler disfonksiyon ve inflamatuvar yanıtların vasküler etkileri gibi nedenlerin tedavisine dayanır.

Vazopresörler, vazokonstriksiyonla KB'nı artıran ajanlardır ve etkilerini adrenerjik sistem reseptörleri yani, alfa (α 1), beta (β 1), beta 2 (β 2) ve dopamin (DA) üzerinden gösterirler (5). Bu reseptörlerin yeri ve vazoaaktif ajanlara cevapları değişkendir. Çoğu vazopresör; doza göre farklı dozlar ve bazen de birden fazla reseptör afinitesi gösterir. Bu yüzden de bazı vazoaaktif ajanlar hem vazopresör, hem de inotropik özelliklere sahip olabilmektedirler. Genel olarak α 1 reseptörlerin uyarılması ile vasküler yatakta bulunan düz kas hücrelerinde kuvvetli vazokonstriksiyon ortaya çıkar. Kalpte bulunan α 1 reseptörlerin uyarılması ise inotropik etki oluşturur, ancak kalp hızını etkilemez. Kalpteki esas adrenerjik reseptörler β 1 reseptörlerdir ve aktivasyonu inotropik ve kronotropik etki ortaya çıkarken periferde hafif vazokonstriksiyona sebep olur. β 2 reseptörlerinin stimülasyonu da periferde vazodilatasyon ortaya çıkar (5-7)

Sık Kullanılan Vazopresör Ajanların Özellikleri

Dopamin

Santral sinir sisteminde nörotransmitter olarak görev yapar ve norepinefrin için öncül moleküldür. Dopaminerjik adrenerjik reseptörler üzerinden ve sinir uçlarından norepinefrin sekresyonunu artırarak etki gösterir (8). Tanımlanmış 5 tane dopamin reseptörü bulunur (DR1-5). En etkin olanları DR1 ve DR2'dir. DR1 renal, mezenterik, koroner, serebral vasküler yatakta bulunur ve stimülasyonu vazodilatasyon ortaya çıkar. DR2 reseptörlerinin aktivasyonu ise norepinefrin salınımını indükleyerek vazokonstriksiyona sebep olur. Böbrekte DR1-5, dopamin reseptörlerinin tamamı vardır. Dopamin farklı dozlarda, farklı reseptörler üzerinden, farklı etki gösterir (7, 8).

Klinik pratikte dopamin kullanımı: *Düşük doz dopamin* (1-5 mcg/kg/dk) DR1 reseptörlerin aktivasyonu ile koroner, mezenterik ve renal vazodilatasyona yol açar (9).

Orta doz dopamin (5-10 mcg/kg/dk): β 1 adrenerjik reseptörleri üzerinden etki ederek kardiyak kontraktiletiyi, daha az oranda da kalp hızını arttırarak kardiyak outputu arttırır.

Yüksek doz dopamin (10-20 mcg/kg/dk): α 1 reseptör aktivitesi ön plandadır, sistemik vazokonstriksiyonla KB'nı artırırlar (9).

Dopaminin etkisi 5 dakika (dk) içerisinde başlar, 10 dk devam eder. Doz ayarlamasında karaciğer ve böbrek yetmez-

liğinde eliminasyon ömrü uzadığı akılda tutulmalıdır. Yüksek dozlarda ($>20 \text{ mcg/kg/dk}$) taşiflaksi (tekrarlanan ilaç uygulamalarından sonra etkinin hızla azalması) gelişebilir. Ekstravazasyonu önlemek için santral yoldan iv uygulama önerilir. [Ekstravazasyon olursa 5-10 mg fentolamine (α -adrenergic antagonist) verilebilir]. Tedavi kesilirken aniden kesilmemeli, doz yavaş yavaş azaltılarak kesilmelidir. Taşıritimli ve feokromasitomali hastalarda kullanımdan kaçınılmalıdır.

Pratikte, hipotansiyon tedavisinde; orta ve yüksek dozlar tercih edilir. Sıvı resüsitasyonu yapılmış hastalarda yaklaşık %25'lik bir KB artışı sağlayabilir. Ancak etkilerini norepinefrin üzerinden gösterdiğinden, nöronal norepinefrin tükendiğinde, dopamin daha az etkili olabilir. Dopamin dirençli hipotansiyonda bu bilgi akılda tutulmalıdır. (10,11)

Yan etkileri: Yan etkilerinin başında kardiyak aritmiler gelmektedir (12). Vazokonstriksiyona bağlı koroner sendromlarla karşılaşılabilir. Ayrıca splanknik dolaşımda iskemiye yol açabileceği bilinmektedir. Bunun sonucunda mukozal iskemiye bağlı kanamalar ya da bağırsak florasında translokasyona bağlı komplikasyonlar görülebilir (11).

Renal Etkileri: Düşük doz dopamin DR1 reseptörleri üzerinden hemodinamik değişikliğe sebep olmadan böbrek kan akımını artırır ve DR 2-3-5 reseptörleri aracılığıyla natriüretik ve ADH salınımını ve toplayıcı tübülde reseptör afinitesini azaltıcı etki ile idrar çıkışını artırır (13-16). Ancak böbrek dozu dopamin olarak da bilinen düşük dozda, diüretik amaçlı verilen dopaminin, böbrekleri koruyucu etkisinin olmadığı, hatta olumsuz etkilerinin olduğu saptanmıştır. Farklı iki meta-analizde, kritik hastalarda akut böbrek yetmezliğini önlemek ya da tedavisi için düşük doz dopamin kullanılmasının hipotansiyon, diyaliz ihtiyacı ya da mortaliteye olumlu etkisi gösterilememiştir (17).

Argalious ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (12) kardiyak cerrahi sonrasında "böbrek dozu" dopamin alan hastalarda artmış atriyal fibrilasyon riski olduğu bildirilmektedir. Eldeki kanıtlar ışığında, böbrek dozu dopaminin rutin klinik uygulamadan kaldırılması önerilmiştir (18).

Norepinefrin (Noradrenalin)

Norepinefrinin ana kardiyovasküler etkisi, α 1 adrenerjik stimülasyonu ile vazokonstriksiyon sağlamaktır. β 1 adrenerjik etkisine bağlı pozitif inotrop ve kronotrop etkileri, vazokonstriksiyona bağlı gelişen vagal uyarıya bağlı refleks bradikardi gelişimi ile dengelenmektedir. Eskiden hipotansiyonda ikinci seçenek olarak düşünülmesine rağmen, son yıllarda birçok çalışmada, şokta sıvı desteği sağlandıktan sonra, ilk tercih edilecek ajanlardan biri olarak sunulmaktadır (19-21). Özellikle vazodilatasyonun ön planda olduğu şokta ya da diğer vazopresör ajanlara bağlı kardiyak sorunlar düşünüldüğünde, ilk tercih olarak kabul edilebilir. Norepinefrinin, etkin vazokonstriksiyon yanında kreatinin klirensinde artış ve böbrek fonksiyonlarında iyileşme sağladığı gösterilmiştir (22).

Yan etkileri: Vazokonstriksiyona bağlıdır. Yetersiz sıvı resüsitasyonu yapılmış hastalarda miyokard iskemisi, renal ve mezenterik iskemiye yol açabilir. IV enjeksiyon yerinde damar dışına kaçarsa nekroza yol açabilmektedir. Gastrointestinal iskemi açısından, yüksek doz dopamin ile karşılaştırıldığında, bağırsak mukozası oksijenasyonuna daha olumlu etkileri olmaktadır (20).

Norepinefrinin etkisi 1-2 dk.da başlar ve 5-10 dk sürer. Böbrek eliminasyonu çok azdır. Doz: 2 µg /dk (devamlı) intravenöz infüzyon (iv inf) başlangıç dozudur. Gerekirse her 3-5 dk da bir 1-2 µg /dk artırılabilir.(Max: 30 µg/dk). Tedavi kesileceğinde, rebound hipotansiyon riskinden dolayı, aniden kesilmeyip, doz azaltılarak kesilmesi önerilir.

Epinefrin (Adrenalin)

Endojen bir katekolamindir. Bunun yanında, alfa ve beta adrenerjik reseptörlerin nonselektif kuvvetli agonistidir. Hem β adrenerjik aktivite ile kardiyak çıktıyı artırır, hem de α1 aktivitesi ile vazokonstriksiyona yol açarak KB'nı artırır. Pratikte, özellikle kardiyopulmoner resüsitasyonda (CPR) önemli yeri vardır. Ventriküler fibrilasyonu büyük dalgalı hale getirerek, defibrilasyonun başarı şansını yükseltir. Avrupa Resüsitasyon Konseyi ve Avrupa Yoğun Bakım Derneği klavuzunda (European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines) doz: 3-30 µg/dk olarak, CPR' da ilk tercih olarak önerilmiştir (23).

Ayrıca bronkodilatasyon ve histaminin etkilerini antagonize edici etkisi nedeniyle yine aynı klavuzda, anfilaktik şokta ve akut astım alevlenmesinde ilk tercih olarak düşünülmesi önerilmiştir(23).

Yan etkileri: Nonselektif (alfa ve beta) adrenerjik reseptör agonisti olduğundan, yan etki profili yüksektir. Diğer ajanlara cevap vermeyen hipotansiyonda epinefrin KB'nı artırabilir. Ancak aritmi, hiperglisemi, laktik asit artışı ve asidoz gibi metabolik yan etkileri nedeniyle ikinci planda kullanılan ajan olmaktadır (11).

Fenilefrin

Kuvvetli α1 adrenerjik reseptör agonistidir. Sistemik vasküler rezistansı artırarak KB'nı yükseltir. Güçlü α1 adrenerjik etkilerinden dolayı, renal vasküler alanda vazokonstriksiyon ve kan akımında azalmaya neden olur, bu yüzden de rutinde hipotansiyon için kullanımı sınırlıdır. Diğer vazopressörlere dirençli hipotansiyonda kullanılır. Bunun yanında, anesteziye bağlı hipotansiyonda ve taşikardinin eşlik ettiği hipotansiyonda tercih edilir. SKB ve DKB artar. Kalp hızı azalacağı için bradikardi olan durumlarda kontrendikedir. Özellikle obstetrik spinal anesteziye bağlı hipotansiyonda fenilefrinin etkin ve güvenilir olarak kullanılabilceği bildirilmiştir. (24).

Etkisi 5-10 dk.da başlar ve 1-2 sa sürer. KC ve barsak dokusunda metabolize edilir. Hipotansiyon tedavisi (özellikle şokta) 100-200 mcg/dk infüzyon hızıyla başlanıp; azaltarak titre edilir (25).

Vazopresin

Vazopresin, V2 reseptörleri ile serum osmolalitesini sağlayan bir hormon olarak bilinir ancak, aynı zamanda kuvvetli bir vazopressördür. V1 reseptörleri üzerinden vasküler düz kas hücrelerinde vazokonstriksiyona yol açar. Ayrıca vasküler yatakta katekolaminlere duyarlılığı artırır. Özellikle terlipressin vasküler V1a reseptörleri için seçiciliğe sahiptir (26).

Vazopresinin güçlü vazopressör etkisinin yanında, yan etki profilinde düşük olması nedeniyle, son çalışmalarda, hipotansiyon ve şok tedavisinde oldukça popüler bir ajan haline gelmiştir. Son yayınlanan klavuzlarda da, ilk tercih edilecek vazopressör ajanlardan biri olarak yerini almıştır. Septik şokta hastaların plazma vazopresin düzeylerinin düşük olabileceği ve bunun da azalmış vasküler tonusa katkıda bulunabileceği bilinmektedir ve bu hastalara düşük doz vazopresinin katekolaminlere eklenmesinin katekolamin ihtiyacını azalttığı, dirençli hipotansiyonda KB'nı artırdığı gösterilmiştir (27-30).

Son 10 yılda, vazopresinin kardiyopulmoner resüsitasyonda etkinliği ile ilgili çalışmalar da bildirilmektedir. Hastane dışında gelişen arrestlerde epinefrine yanıtız ventriküler fibrilasyonda vazopresin ile olumlu yanıt alındığı bildirilmiştir (31).

Vazopresinin etkisi hemen başlar 10-30 dk devam eder. Refrakter hipotansiyon da dozu 0.01-0,04 ü/dk inf . olarak kullanılır. Kardiyak arreste 40 Ünite IV puşe, epinefrinin 2.dozu yerine ya da epinefrine yanıtız durumlarda kullanılabilir Bradikardi, aritmi, kalp bloğu, miyokardiyal iskemisi, Vozoprssinin bilinen yan etkileridir (32).

Efedrin

Adrenerjik reseptörlerin nonspesifik uyarılması ve depolardan norepinefrin salınımını sağlaması ile vazopressör etki eder . Epinefrine benzer özellikler gösterir ancak daha az potent ve daha uzun etkilidir. Pratikte Efedrin, özellikle obstetrik vakalarda tercih edilir. İngiltere ve Avusturalya son klavuzlarında da, uterin kanlanmayı en az etkileyen ajan olarak, obstetrik vakalarda öncelikli olarak Efedrin ve sonra Fenilefrin kullanılması önerilmiş (33,34). Her 5-10 dakikada bir 10-25 mg efedrin IV bolus olarak uygulanır. Obstetrik vakalar ve anesteziye bağlı hipotansiyon dışındaki yoğun bakım hastalarında nadiren kullanılan bir ajandır (8).

Dobutamin

Dobutamin, aslında vazopressör etkiden ziyade, β1 ve β2 reseptör stimülasyonu ile güçlü pozitif inotropik etki gösterir. Ancak şok tablosundaki hastalarda, norepinefrin ve/veya dopamine ek olarak kardiyak output'u arttırmak amacıyla dobutamin eklenmesi hipotansiyonun düzeltilmesinde ve diğer vazopressör ilaç dozlarının azaltılmasında fayda sağlar. 2-20 mq/kg/dk dozunda devamlı infüzyon (inf.) olarak uygulanır. Kalp hızını arttırıcı ve aritmileri indükleyici etkileri nedeniyle, >20mq/kg/dk dozunu aşmamak gerekir. (35, 36).

Metaraminol

Metaraminol, vasküler-adrenerjik reseptörler üzerinde hem doğrudan, hem de norepinefrin sekresyonunu artırarak etki eden sempatomimetik bir ilaçtır. KB, global hemodinami, oksijen tüketimi açısından incelendiğinde, norepinefrin kadar etkin özellikle olduğu bulunmuştur (37).

Fenoldopamin ve Dopeksamin

Son yıllarda dopamine benzer özellikleri olan dopeksamin ve fenoldopaminin hipotansiyonda etkinliği ile çalışmalar yapılmıştır. Fenoldopamin kalp cerrahisi gibi riskli durumlarda böbrek yetmezliği riskini ve kreatinin klirensindeki azalmayı hafiflettiği, kontrast nefropati riskinde azalma sağlayabileceği bildirilirken, dopeksamini destekleyecek güçlü kanıtlar bulunamamıştır (38,39). Hafif renal disfonksiyonlu hastalarda fenoldopaminin düşük doz dopamin ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, fenoldopaminin dopamine göre böbrek fonksiyonlarında ve sağkalımında düzelme sağladığı gösterilmiştir (40).

Hipotansiyonda Vazopressör Ajan Seçimi

Önceki yıllarda hipotansiyonda, ilk tercih olarak dopamin kullanılırken, son yıllardaki bilgiler norepinefrini desteklemektedir. Eğer hastada ciddi hipotansiyon var ise (sistolik < 70 mmHg) güçlü α_1 agonist etkisi sayesinde daha güçlü vazokonstriksiyon yapan norepinefrin tercih edilmelidir (20). Septik şokta norepinefrin ile mortalitenin diğer vazopressörlere göre daha az olduğu bildirilmiştir (21). Norepinefrin yüksek doz dopamin ile karşılaştırıldığında, bağırsak mukozası oksijenizasyonunda da daha olumlu etkileri olmaktadır (41).

Şok tablosunda dopamin veya norepinefrin tedavileri karşılaştırıldığı bir çalışmada, şok tablosundaki 1679 hasta değerlendirilmiştir. Bu hastalar septik şok (1044 hasta, % 62,2), kardiyojenik şok (280 hasta, % 16,7) ve hipovolemik şok (263 hasta, % 15,7) nedeniyle takip edilmekte iken, şok tedavisi için dopamin veya norepinefrin tedavileri karşılaştırılmıştır. Hastalar arasında 28 günde ölüm oranında anlamlı fark yokken, dopamin grubunda aritmilerin daha sık olduğu gösterilmiştir. (Dopamin ve norepinefrin aritmi sıklığı sırasıyla; % 24,1 vs % 12,4; $P < 0.001$). Ek olarak, kardiyojenik şoklu hastalar arasında 28 günde ölüm oranı dopamin grubunda daha yüksek bulunmuştur ($p = 0.03$). Yazarlar, çalışmalarının şok için birinci basamak tedavi olarak dopaminin güvenliği ile ilgili ciddi endişeleri ortaya koyduğu sonucuna varmışlardır (42).

Sepsisli hastalarda hipotansiyon yönetimi: Sepsisin hiperdinamik ve hipodinamik olmak üzere 2 evresi vardır ve tedavi yaklaşımı sepsisin evrelerine göre değişiklik göstermektedir.

Hiperdinamik fazında, sistemik vasküler düşüktür, ancak kardiyak "output" artmıştır. Hipotansiyon varlığında, tedavinin ilk adımında yeterli organ perfüzyon basıncı sağlanma-

lıdır. Bu amaçla agresif sıvı resüsitasyonu en uygun ilk tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir (43,44).

Yeterli sıvı replasmanına rağmen hasta hipotansif ise ve doku hipoksisi devam ediyor ise ana nedeni sistemik vazodilatasyon olduğundan, norepinefrin gibi α_1 adrenerjik etkileri ön planda olan bir ajanın tercih edilmesi önerilir (20).

Hipodinamik fazda ise; yani septik şokun geç evresinde vazodilatasyona ek olarak miyokard depresyonu nedeniyle ortaya çıkan düşük debi hipotansiyona veya ortalama kan basıncı hedefine ulaşılmasına rağmen hipoperfüzyon bulgularının devamına neden olur. Bu evrede dopamin ve/veya norepinefrin gibi bir vazopressöre ek olarak inotropik tedavi, organ perfüzyonu ve dolayısıyla renal perfüzyonun devamı için gerekli olmaktadır ve inotropik olarak dobutamin verilmesi önerilen yaklaşımdır (11).

"The Surviving Sepsis Campaign Bundle" Update klavuz önerilerinde, septik şokta, norepinefrinin ilk seçenek olarak düşünülmesini, vazopressinin düşük dozda norepinefrin ihtiyacını azaltmak ya da kan basıncı hedefine ulaşmak için tedaviye eklenebileceğini, düşük kardiyak çıktı durumunda (septik şokta ileri dönem) vazopressör ajana inotropik olarak dobutamin eklenebileceği belirtilmiştir (30).

Septik şokta epinefrin, yan etkilerinden dolayı son seçenektir ve genellikle refrakter septik şok tablosunda tedaviye eklenir. Unutulmaması gereken nokta, septik şoktaki hastaların bir kısmında adrenal yetmezliğin tanımlanmış olması ve refrakter septik şoktaki hastaların düşük doz steroid replasmanından belirgin fayda görmesidir. Benzer şekilde yine bir grup hastada vazopressin yetersizliği olabileceği, bu hastalara vazopressin desteği verilmesinin faydalı olabileceği unutulmamalıdır (30).

Hipotansiyon tedavisinde, bazı hastalarda yeterli doku perfüzyonu sağlanabilmesi için gereken kan basıncı daha yüksektir. Bu nedenle hastalarda mikrodolaşımın da izlenmesi gereklidir. Bozulmuş doku perfüzyonuna işaret edilecek bulgular; klinik olarak idrar çıkışının azalması (< 0.5 mL/kg/saat olması), bilinç durumunda değişiklikler, ciltte soğukluk ya da damarlanma, serum laktat düzeyi artışı olarak sayılabilir.

Tedavide, fizyolojik değerlerin üzerinde hemodinamik değerler hedef olmamalıdır. Ortalama arteriyel basınç >65 mmHg olduğunda oksijen tüketimi ve laktat seviyeleri ve renal parametreleri olumlu etkilemediği bilinir. Dolayısıyla ortalama arteriyel basınç >65 septik şoktaki hastalarda kalbin iş yükünü atırmanın ötesinde bir fayda sağlamamaktadır (45).

Olumsuz Etkiler Açısından Vazopressör Ajanların Değerlendirilmesi:

Yan etkiler, ağırlıklı olarak etki edilen reseptörlere göre değişiklik göstermektedir. α -reseptörler üzerinden gelişen yan etkiler arasında aşırı vazokonstriksiyona bağlı dijital infarktlar, mukozal iskemiye bağlı gastrointestinal sistemde kanama, bağırsak florası translokasyonu, koroner sendromlar, renal ve mezenterik iskemi vardır. Genel olarak ajanlar

birbirleriyle kıyaslandığında, norepinefrin dopamine göre daha az aritmojeniktir. Bağırsak mukozası oksijenasyonuna dopamine göre daha az olumsuz etkisi vardır (41).

β 1 reseptörler üzerinden etki eden janlarla, taşikardi, kardiyak aritmiler, artmış oksijen ihtiyacı ve vazodilatasyona bağlı hipotansiyon gelişebilir. β 2 reseptörler üzerinden görülen olumsuz metabolik etkiler ise, artmış glukoz üretimi, artmış insülin direncidir (46)

Epinefrin ciddi metabolik bozukluklara yol açabilir, splanknik dolaşım üzerine olumsuz etkileri vardır. Artmış inotropik etki, miyokard iskemisini arttırabilir.

Taşikardi ve aritmiler dobutamin için doz kısıtlayıcı olmaktadır. Özellikle sıvı açığı olan hastalarda dobutaminin hipotansiyona yol açabileceği akılda tutulmalıdır. Bunun yanında, dopaminin immün sistem baskılayıcı etkileri de olduğu bildirilmektedir. Bilindiği üzere, T hücreleri dopamin reseptörleri (D1R-D5R) eksprese eder. Dopamin, aktive olmuş efektör T hücrelerini baskılayarak proliferasyonunun, sitokin salgılanmasının ve diğer süreçlerin inhibisyonuna yol açar (47).

Sonuç olarak; hipotansiyon tedavi yaklaşımı şu şekilde özetlenebilir:

- Vazopresör tedavi, uygun sıvı desteğine rağmen hipotansif olan hastalarda düşünülmelidir.
- Amaç, hastanın kan basıncını yükseltmek değil, hayati organlarda yeterli doku perfüzyonunu sağlamak olmalıdır.
- Norepinefrinin hipotansiyonda ilk seçenek olarak düşünülmelidir,
- Vazopresininin düşük dozda norepinefrin ihtiyacını azaltmak ya da kan basıncı hedefine ulaşmak için tedaviye eklenebilir.
- Düşük kardiyak çıktı durumunda, vazopresör ajana inotropik olarak dobutamin eklenebilir.
- Yetersiz sıvı desteği altında vazopresör tedavi verilen hastalarda hedef organ perfüzyonu bozulmakta olup, sıvı desteği kontrolünün unutulmaması önerilir.

Çıkar çatışması ve finansman beyanı: Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve finansman desteği alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Stanchina ML, Levy MM. Vasoactive drug use in septic shock. *Semin Respir Crit Care Med* 2004 Dec;25(6):673-81.
2. Vincent JL, De Backer D. Inotrope/vasopressor support in sepsis induced organ hypoperfusion. *Semin Respir Crit Care Med* 2001;22(1):61-74.
3. Aronson S, Mythen MG. Perioperative Management of High-Risk Patients: Going Beyond "Avoid Hypoxia and Hypotension" *JAMA* 2017 Oct 10;318(14):1330-2
4. Dellinger RP. Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med* 2003;31:946-55
5. Hensyl, William R. (Editor) *Stedman's medical Dictionary* (25 th ed.) Baltimore: Williams and Wilkins, 1990

6. Bangash MN, Kong ML, Pearse RM. Use of inotropes and vasopressor agents in critically ill patients. *Br J Pharmacol* 2012 Apr;165(7):2015-33
7. Levy JH. Treating shock--old drugs, new ideas. *N Engl J Med* 2010 Mar;362(9):841-43
8. Tabae A. Pharmacologic management of the hypotensive patient. In: *Intensive Care Medicine* (5 th ed.) Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2003
9. Lee RW, Di Giantomasso D, May C, Bellomo R. Vasoactive drugs and the kidney. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004 Mar;18(1):53-74.
10. Port JD, Gilbert EM, Larrabee P, Mealey P, Volkman K, Ginsburg R, et al. Neurotransmitter depletion compromises the ability of indirect-acting amines to provide inotropic support in the failing human heart. *Circulation* 1990 Mar;81(3):929-38.
11. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, Astiz ME, Chalfin DB, Dasta JF, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 2004 Sep;32(9):1928-48
12. Argalious M, Motta P, Khandwala F, Samuel S, Koch CG, Gillinov, AM et al. 'Renal dose' dopamine is associated with the risk of new onset atrial fibrillation after cardiac surgery. *Crit Care Med* 2005;33:1327-32
13. McDonald RH, Goldberg LI, McNay JL, Tuttle EP. Effects of dopamine in man. augmentation of sodium excretion, glomerular filtration rate and renal plasma flow. *J Clin Invest* 1964 Jun;43(6): 1116-24
14. Sasser JM, Baylis C. The natriuretic and diuretic response to dopamine is maintained during rat pregnancy. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008 Jun;294(6):F1342-44
15. Bertorello A, Aperia A. Inhibition of proximal tubule Na(+)-K(+)-ATPase activity requires simultaneous activation of DR1 and DR2 receptors. *Am J Physiol* 1990 Jan;256(1 Pt 2):F57-62
16. Lokhandwala MF, Amenta F. Anatomical distribution and function of dopamine receptors in the kidney. *FASEBJ* 1991 Dec;5(15):3023-30.
17. Kellum JA, Decker JM. Use of dopamine in acute renal failure: A meta-analysis. *Crit Care Med* 2001;29:1526-31.
18. Marik PE. Low-dose dopamine: A systematic review. *Intensive Care Med* 2002;28:877-83.
19. Holmes CL. Vasoactive drugs in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:413-7
20. Hernandez G, Bruhn A, Romero C, Javier Larrondo F, De La Fuente R, Castillo L, et al. Management of septic shock with a norepinephrine-based haemodynamic algorithm. *Resuscitation* 2005 Jul;66(1):63-9
21. Martin C, Viviand X, Leone M, Thirion X. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med*. 2000 Aug;28(8):2758-65.22. Albanèse J, Leone M, Garnier F, Bourgoin A, Antonini F, Martin C. Renal effects of norepinephrine in septic and nonseptic patients. *Chest* 2004 Aug;126(2):534-9.
23. Nolan JP, Soar J, Cariou A, Cronberg T, Moulart VR, Deakin, CD, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines. *Resuscitation*. 2015 95:202-22
24. Bishop DG, Cairns C, Grobbelaar M, Rodseth RN. Prophylactic Phenylephrine Infusions to Reduce Severe Spinal Anesthesia Hypotension During Cesarean Delivery in a Resource-Constrained Environment. *Anesth Analg*. 2017 Sep;125(3):904-6.
25. Bennett SR, McKeown J, Drew P, Griffin S. Angiotensin in cardiac surgery: efficacy in patients on angiotensin converting enzyme inhibitors. *The Eur J Heart Failure* 2001: 587-92

26. Holmes CL, Walley KR, Chittock DR, Lehman T, Russell JA. The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock: a case series. *Intensive Care Med* 2001 Aug;27(8):1416-21.
27. Dunser MW, Mayr AJ, Ulmer H, Knotzer H, Sumann G, Pajk W, et al. Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation* 2003;107(18):2313-19.
28. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358(9):877-87.
29. Kang CH, Kim WG. The effect of vasopressin on organ blood flow in an endotoxin-induced rabbit shock model *J Invest Surg*. 2006 Nov-Dec;19(6):361-9
30. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Crit Care Med* 2018 Jun;46(6):997-1000
31. Perkins GD, Jacobs IG, Nadkarni VM, Berg RA, Bhanji F, Biarrent D, et al. Cardiac Arrest and Cardiopulmonary Resuscitation Outcome Reports: Update of the Utstein Resuscitation Registry Templates for Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Statement for Healthcare Professionals From a Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa, Resuscitation Council of Asia); and the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee and the Council on Cardiopulmonary: Critical Care, Perioperative and Resuscitation. *Resuscitation*. 2015 Nov;96:328-40
32. Lindner KH, Dirks B, Strohmenger HU, Prengel AW, Lindner IM, Lurie KG. Randomised comparison of epinephrine and vasopressin in patients with out-of-hospital ventricular fibrillation. *Lancet* 1997 Feb 22;349(9051):535-7.
33. Kinsella SM, Carvalho B, Dyer RA, Fernando R, McDonnell N, Mercier FJ, et al. International consensus statement on the management of hypotension with vasopressors during caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia*. 2018 Jan;73(1):71-92.
34. Chooi C, Cox JJ, Lumb RS, et al. Techniques for preventing hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Aug 4;8:CD002251.
35. Girbes AR. Prevention of acute renal failure. role of vasoactive drugs, mannitol and diuretics. *Int J Artif Organs* 2004 Dec;27(12):1049-53.
36. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001 Nov 8;345(19):1368-77.
37. Natalini G, Schivalocchi V, Rosano A, Taranto M, Pletti C, Bernardini A. Norepinephrine and metaraminol in septic shock: a comparison of the hemodynamic effects. *Intensive Care Med* 2005 May;31(5):634-7.
38. Garwood S, Swamidoss CP, Davis EA, Samson L, Hines RL. A case series of low-dose fenoldopam in seventy cardiac surgical patients at increased risk of renal dysfunction. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003;17(1):17-21.
39. Halpenny M, Lakshmi S, O'Donnell A, O'Callaghan-Enrightpotansiyon S, Shorten GD. Fenoldopam: renal and splanchnic effects in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anaesthesia* 2001;56(10):953-60
40. Brienza N, Malcangi V, Dalfino L, Trerotoli P, Guagliardi C, Bortone D, et al. A comparison between fenoldopam and low-dose dopamine in early renal dysfunction of critically ill patients. *Crit Care Med* 2006;34(3):707-14
41. De Backer D, Creteur J, Silva E, Vincent JL. Effects of dopamine, norepinephrine and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: Which is best? *Crit Care Med* 2003;31:1659-67
42. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010;362(9):779-89.
43. Beale RJ, Hollenberg SM, Vincent JL, Parrillo JE. Vasopressor and inotropic support in septic shock: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004 Nov;32(11 Suppl):455-65
44. Russell JA: Management of sepsis. *N Eng J Med* 2006 Oct 19;355(16):1699-1713
45. Raimundo M, Crichton S, Syed Y, Martin JR, Beale R, Treacher D, et al. Low systemic oxygen delivery and BP and risk of progression of early AKI. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Aug 7;10(8):1340-9
46. Trager K, De Backer D, Radermacher P. Metabolic alterations in sepsis and vasoactive drug-related metabolic effects. *Curr Opin Crit Care* 2003 Aug;9(4):271-8.
47. Levite M. Dopamine and T cells: dopamine receptors and potent effects on T cells, dopamine production in T cells, and abnormalities in the dopaminergic system in T cells in autoimmune, neurological and psychiatric diseases. *Acta Physiol (Oxf)*. 2016 Jan;216(1):42-89.