

T.C
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ ANABİLİM DALI

HİPOTANSİF RATLARDA DÜŞÜK DOZ DOPAMİN İNFÜZYONUNUN
BÖBREK FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. HATİCE KAYA

Uzmanlık Tezi

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Gülnaz Arslan

Ankara

2000

İÇİNDEKİLER

ÖZET	1
ABSTRACT	3
GİRİŞ ve AMAÇ	5
GENEL BİLGİLER	7
Dopamin	7
Fizyolojik etkileri ve farmakolojisi	8
Dopaminerjik reseptörler	9
Kardiyovasküler sisteme etkileri	10
Renal etkileri	11
Akut Böbrek Yetmezliği	15
Akut böbrek yetmezliğinde dopamin kullanımı	20
Düşük doz dopamin üzerine deneysel çalışmalar	20
Profilaktik dopaminin renal koruyucu etkisi	20
Oturmuş akut böbrek yetmezliğinde profilaktik dopamin kullanımı	22
GEREÇ ve YÖNTEM	24
BULGULAR	32
Hemodinamik Bulgular	32
Biyokimyasal Bulgular	35
TARTIŞMA	42
SONUÇ	45
KAYNAKÇA	46

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince eğitimim ve öğrenimim için yaptıkları katkılarından dolayı başta anabilim dalımız başkanı Prof. Dr. Gülnaz Arslan olmak üzere birlikte çalışmaktan zevk aldığım tüm hocalarıma ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma desteklerinden dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesine olan katkılarından dolayı Anesteziyoloji Anabilim Dalından Prof. Dr. Gülnaz Arslan'a, Farmakoloji Anabilim Dalından Dr. Hale Tufan'a, Biyoistatistik bölümünden Yrd. Doç. Dr. Ersin Öğüş'e değerli katkılarından ötürü teşekkür ediyorum.

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

Dr. Hatice Kaya

ÖZET

Akut böbrek yetmezliği riski yüksek olan hastalarda sistemik etki oluşturmada böbrek fonksiyonlarının korunması veya iyileştirilmesi amacıyla düşük doz dopamin infüzyonu yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu deneysel çalışmada hipotansif koşullarda renal dozda verilen dopaminin böbrek fonksiyonları üzerindeki koruyucu etkisinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmamızda herbiri on rat içeren kontrol, sadece dopamin, sadece hipotansiyon ve hipotansiyon+dopamin grupları oluşturuldu. Dopamin infüzyonu 0.5 µg/kg/dakika hızında uygulandı. Hipotansiyon 40 µg/kg/dakika hızında nitroprusside sodyum infüzyonu ile oluşturuldu. İki saatlik izlem süresi içinde biyokimyasal inceleme ve idrar analizi için örnekler alındı. Bütün gruplara hemodinamik izlem ile kan örneklerinin alınabilmesi için karotid arter ve femoral ven kateterizasyon yapıldı.

Uygulanan dozda dopamin infüzyonu ratlarda hemodinamik değişiklik oluşturmadi. Hipotansiyon ve hipotansiyon+dopamin gruplarında, iki saatlik çalışma süresince kan üre değerlerinin yükseldiği görüldü. Hipotansiyon grubunda 1. saat kan üre değerlerinin hipotansiyon+dopamin grubundan daha yüksek olduğu fakat bu farkın 2. saatte kaybolduğu gözlemlendi. Dopamin tedavisi kan kreatinin seviyelerini etkilemedi. Çalışmamızda potasyum klerensinin dopamin infüzyonundan etkilenmediği görüldü. Hipotansiyon+dopamin grubunda sodyum klerensinde diğer gruplara göre önemli bir artış olduğu, ancak sadece dopamin verilen grupta dopaminin natriüretik etkisinin olmadığı gözlemlendi.

Sonuç olarak, 0.5 µg/kg/dk hızında dopaminin deneysel olarak hipotansiyon oluşturulan ratlarda erken dönemde kan üre düzeyindeki artışı engellediğı fakat bu etkisinin oldukça kısa süreli olduğı ve bu dozda verilen dopaminin natriüretik etkisinin belirgin olduğunu söylenebilir. Bu çalışmada dopaminin tek başına böbrek fonksiyonlarını koruyucu etkisi olmadığı sonucuna varıldı.

ABSTRACT

Low-dose dopamine is commonly used to protect or improve renal function without causing systemic effects in patients with high risk of renal failure. In this study, our aim was to investigate the role of "renal" dose dopamine in protecting the renal functions in a rat model of hypotension.

During the experiment rats were divided into four groups, each containing 10 rats: Control, hypotension, dopamine and hypotension plus dopamine groups. Dopamine was infused at a rate of 0.5 $\mu\text{g/kg/min}$ and hypotension was achieved by sodium-nitroprusside infusion of 40 $\mu\text{g/kg/min}$. Blood and urinary samples were drawn for biochemical analysis during the two-hour study period. All rats were catheterised by femoral and carotid route for invasive monitoring and blood sampling.

We did not observe any hemodynamic effect of dopamine at this rate of infusion. Blood urea levels increased during the study period in hypotension and hypotension+dopamine groups. When these two groups were compared, BUN levels were found significantly higher in hypotension group during the early phase but the difference disappeared at the end of the study. Dopamine infusion had no effect on blood creatinine levels. Differences in potassium clearance were insignificant between the groups. Despite the significance of improved sodium clearance in the hypotensive rats treated with dopamine when compared with the other groups, natriuresis did not occurred in the dopamine-only group.

As a conclusion, renal dose dopamine infusion at a rate of 0.5 $\mu\text{g/kg/min}$, showed a short lived prevention against the increase of BUN

during the early phase of hypotension and it possessed a significant natriuretic action at this infusion rate. It is hard to mention about the protective effect of renal dose dopamine under the light of our study.

GİRİŞ VE AMAÇ

Akut böbrek yetmezliği sık görülen bir problem olup genellikle yüksek morbidite ve mortalite ile seyreder. Cerrahi ve kritik hasta bakımındaki önemli gelişmelere rağmen, hastaneye yatan tüm hastaların %5'inde görülmektedir. Süregelen bu yüksek mortaliteye neden olabilecek birçok faktörün en önemlisi belki de altta yatan hastalık spektrumunun geniş olmasıdır. Akut böbrek yetmezliği genellikle yaşlılarda ve multiorgan yetmezliği riski altında bulunan hastalarda görülmektedir. Akut böbrek yetmezliği postoperatif dönemdeki hastalarda karşılaşılan en ciddi komplikasyonlardan biridir. Böbrek fonksiyonları normal sınırlarda olmayan hastalarda operasyon öncesi, operasyon sırası ve sonrası görülen hipotansiyon, böbrek kan akımında azalma oluşturarak akut böbrek yetmezliği gelişimini kolaylaştırmaktadır. Sistemik etki oluşturmadan böbrek fonksiyonlarının korunması veya iyileştirilmesi amacıyla düşük doz dopamin yaygın olarak kullanılmaktadır (1).

Dopamin hem kendisine ait (D_1 ve D_2) hem de α ($\alpha-1$ ve $\alpha-2$) reseptörleri ve $\beta-1$ reseptörleri üzerinde doz bağımlı bir etki göstermektedir. Düşük dozda kullanılan dopamin yalnızca D_1 ve D_2 reseptörlerini stimüle etmektedir. Bu stimülasyon damar direncinde azalmaya neden olmakta, sonuçta böbrek kan akımı, idrar volümü ve elektrolit atılımında artış meydana gelerek böbrek fonksiyonları korunmaktadır (2).

Ratlarda, köpeklerde ve insanlarda yapılan bazı çalışmalarda vazokonstriktör maddeler varlığında ortaya çıkan böbrek fonksiyonlarındaki bozulmanın dopamin ile ortadan kaldırıldığı gösterilmiştir (3-6). İzole rat perfüze böbreğinde yapılan çalışmada dopaminin, hemodinamik ve böbrek

dışı etkilerden bağımsız olarak diürez, natriürez ve kalliüreze neden olduğu saptanmıştır (7). Normotansif insanlarda yapılan bir başka çalışmada kalp atım sayısı ve arteriyel kan basıncını değiştirmeyen düşük dozlardaki dopaminin idrar volümünü, glomerüler filtrasyon hızını ve elektrolit klerensini önemli oranda arttırdığı gösterilmiştir (6). Vital organlarda kan akımının azaldığı ve böbrek yetmezliği gelişme riskinin arttığı hipotansif durumlarda dopaminin böbrek fonksiyonları üzerine koruyucu etkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Yaptığımız bu deneysel çalışmada, ratlarda oluşturulan modelde, hipotansif koşullarda hemodinamiği etkilemeyen dozda kullanılan dopamin infüzyonunun böbrek fonksiyonları üzerindeki olası koruyucu etkisinin araştırılması hedeflendi.

GENEL BİLGİLER

DOPAMİN

Dopamin (3,4 dihydroxyphenylethylamine) norepinefrin ve epinefrinin prekürsörü olan, endojen bir katekolamindir (8-11). Dopamin memeli beyinde predominant bir katekolamin nörotransmitteridir. Lökomotor aktivite, bilinç durumu, emosyonel durum, beslenme kontrolü, endokrin fonksiyonların düzenlemesi, kardiyak fonksiyonların düzenlenmesi, katekolamin salgılanması, hormon sekresyonu, vasküler tonus ve gastrointestinal motilitenin düzenlenmesi gibi bir çok rolü bulunmaktadır. Santral sinir sistemi dışında böbrekte, adrenerjik sinir sonlarında ve birçok kan damarında (renal, pulmoner, mezenter ve koroner arterlerde) periferik dopamin reseptörleri tanımlanmıştır (12-16).

Dopaminin sentezi birbirlerinden bağımsız olarak Mannich ve Jacobsohn ile Barger ve Ewins tarafından, ilk defa 1910 yılında tanımlanmıştır (8). Başlangıçta dopaminin, metabolitlerine göre daha az güçlü bir vazopresör amin olduğu düşünülmüştü (17). Bu konuda yapılan ilk çalışma, 1937 yılında Gurd (18) tarafından yayınlanmıştır. Bu çalışmada domuz ve tavşanlara dopamin uygulanması ile kan basıncının düştüğü saptanmış, bu etkinin norepinefrin ve epinefrinin bilinen pressör etkileri ile uyum göstermediği belirtilmiştir. Daha sonraki çalışmalarda köpeklerde dopaminin kan basıncı üzerinde bifazik etkisi olduğu, pressör etki ortaya çıkmadan önce geçici bir depressör etkisinin olduğu ortaya çıkarılmıştır (19). Beraberinde monoaminooksidaz (MAO) inhibitörü kullanılması ile dopaminin bu pressör etkisinin potansiyelize olduğu görülmüştür (19).

İnsanda dopamin ile ilgili yapılan ilk çalışma, 1960 yılında gerçekleştirilmiş ve hipertansif gönüllülerde de benzer sonuçlar rapor edilmiş (8).

Fizyolojik etkileri ve Farmakolojisi

Dopamin norepinefrin ve epinefrin sentezi sırasında üretilen bir ara üründür. Diyet ile alınan tirozin ve L-tirozin karaciğerde tirozin hidroksilaz ile oksitlenerek L-3,4-dihidroksifenilalanine çevrilmektedir. Bu da karaciğer, böbrek, adrenerjik nöronlar ve kromafin hücrelerinde çok miktarda bulunan L-dopa dekarboksilaz enzimi ile hızla dopamine dönüştürülmektedir (20). Dopamin, dopamin beta-hidroksilaz tarafından norepinefrine katalize edilmektedir. Dopaminerjik uçlarda dopamin beta-hidroksilaz enzimi bulunmamakta, bu nedenle sentez zinciri dopaminde sonlanmaktadır (9).

Sinir uçlarındaki dopamin veziküllerinden sinaps aralığına salınan dopamin, re-uptake ile kısmen sinir ucuna geri döner. Presinaptik membranda dopaminin hücre içine alınmasını sağlayan aktif dopamin pompası aynı presinaptik nöron uçlarındaki noradrenalin geri alınımını gerçekleştiren pompadan farklıdır. Bu nedenle kokain ve amfetamin gibi ilaçlarla noradrenalinden farklı şekilde etkileşmektedir (9).

Dopamin, dopaminerjik sinir ucunda sitoplazmadaki dopamin monoaminoksidazın B izoformu (MAO-B) tarafından dihidroksifenilasetik aside (DOPAC) yıkılmaktadır. Hücre dışında DOPAC, katekol-O-metil transferaz (COMT) enzimi tarafından metillenmekte ve böylece dopaminin ana metaboliti olan homovanilik asit oluşmaktadır (9).

Dopaminerjik reseptörler

İki farklı formda dopamin reseptörünün varlığı ilk olarak 1978 yılında ileri sürülmüş ve bu reseptörlerden birinin adenilil siklazı stimüle ettiği, diğerinin ise cAMP üreten sistemden bağımsız bir etki gösterdiği belirtilmiştir (21). 1979 da Kebabian ve Calne (22) adenilil siklazı uyaran dopamin reseptörlerini D_1 , bu etkiyi göstermeyenleri ise D_2 olarak sınıflandırmıştır. Sonraki yıllarda köpeklerde kardiyak akselerasyon ve renal kan akımı ölçümü kullanılarak yapılan çalışmalarda, dopaminin periferik spesifik reseptörleri olduğu gösterilmiş ve santral dopamin reseptörlerinden farklı olduklarının belirtilmesi için DA_1 ve DA_2 olarak isimlendirilmişlerdir (23). Buna karşın biyokimyasal ve moleküler çalışmaların gelişmesiyle birlikte santral ve periferik reseptörler arasında önemli benzerlikler saptanmıştır. Bu nedenle yukarıda sözü edilen sınıflama yaygın olarak kullanılmamaktadır (24-27).

Günümüzde gen klonlama yöntemleriyle saptanmış, D_3 , D_4 ve D_5/D_{1b} olarak sınıflandırılan üç dopamin reseptör subtipi tanımlanmıştır (28-31). Reseptörleri oluşturan protein tipleri kendilerine özgü genleri kodlamaktadır. Dopamin reseptörleri çeşitli G proteinleri ile kenetlenen 7 transmembranal segment içermektedir. D_1 ve D_5 reseptörler adenilil siklazı aktive ederek etki göstermektedir (9,30-33). D_2 , D_3 ve D_4 reseptörler ise bu enzimi inhibe etmektedirler (9,34-40). D_5 reseptörleri D_1 ile karşılaştırıldığında dopamine yaklaşık 10 kez daha yüksek afinite göstermektedir. Dopamin, fizyolojik ve farmakolojik etkilerini α -adrenerjik, β -adrenerjik ve dopaminerjik reseptörler üzerinden oluşturmaktadır. Dopamin reseptörleri kardiyak dokuda, renal,

splanchnik, koroner ve serebral vasküler yataklarında ve bazı ekzokrin bezlerin düz kas hücrelerinde de bulunmaktadır (41).

Dopamin postsinaptik α -1 ve presinaptik α -2 reseptörlerine, β -1 reseptörlere, postsinaptik D₁ ve presinaptik D₂ reseptörleri aracılığı ile direkt agonist etki göstermektedir (42). Bunun yanısıra dopamin sempatik sinir terminallerinde norepinefrin salınımını uyararak indirek etki de ortaya çıkarmaktadır (42,43).

Kardiyovasküler sisteme etkileri

Ekzojen dopamin reseptörler üzerinde doza bağımlı bir etki oluşturmaktadır. Dopamin düşük dozlarda (0.5-2.0 μ g/kg/dk) renal, mezenterik, koroner ve serebral vasküler yataklardaki gangliyonlar ve presinaptik noradrenerjik sinirlerdeki D₂ reseptörlerini stimüle eder ve norepinefrin salınımını azaltır. Aynı zamanda D₁ reseptörleri üzerinden vasküler düz kasları uyararak direk etki ile vazodilatasyona neden olmaktadır (44-46). 2-10 μ g/kg/dk dozunda infüze edildiğinde dopaminerjik reseptörlerle beraber β -1 reseptörlerini de uyararak miyokardiyal kontraktileti ve sinoatriyal hızı arttırdığı saptanmıştır. Bunun yanısıra 10 μ g/kg/dk'nın altındaki dozlarda dopaminerjik ve β -1 reseptörlerin stimülasyonu ile kalp hızı ve kardiyak debiyi arttırdığı, periferik vasküler direnci azalttığı, renal ve mezenterik kan akımını arttırdığı bildirilmektedir (8,47-52).

10 μ g/kg/dk'nın üzerindeki dozlarda kalp hızında, atriyoventriküler iletide ve miyokard uyarılabilirliğinde önemli artış gözlenir (42,47,53). Bu dozlarda aynı zamanda α -1 reseptörlerinin uyarılması periferik vazokonstrüksiyona neden olarak, arteriyel basınçta da artış oluşturmaktadır

(47,49,54-55). Dozun yükseltilmesi ile birlikte mezenterik damarlarda da vazokonstriksiyon meydana getirir.

Renal etkileri

D₁ reseptörleri renal damarların mediasında, jukstaglomerüler hücrelerde, Henle kulpunun çıkan kısmında ve kortikal toplayıcı duktuslarda yerleşim göstermektedir (11). Distal kıvrımlı tübüllerde D₁ reseptörlerinin varlığı gösterilememiştir (56). D₂ reseptörleri ise glomerüllerde, renal kan damarlarını çevreleyen sinirlerde ve renal vasküler endotel üzerinde yer almaktadır (57-61). Dopaminin hemodinamik ve direkt tübüler etkileri, renin-anjiyotensin sistem üzerine etkileri ile beraber dopamin tarafından oluşturulan natriürezise ve kan basıncını düzenleme etkisine neden olur. Vasküler ve tübüler D₁ reseptörleri, nöronal D₂ reseptörleri ile beraber bu etkilerin oluşturulmasına katılır (62-66).

Adenilil siklazın vasküler D₁ reseptörleri tarafından uyarılması sonucunda protein kinaz A aktive olur. Bunun sonucunda hücre içi kalsiyum miktarı azalır ve düz kas gevşemesi oluşur. Oluşan vazodilatasyon kortikal ve medüller kan akımını artırarak glomerüler filtrasyon hızını artırır. Dopaminin düşük dozları kullanıldığında rat böbreğinde medüller kan akımı kortikal kan akımından daha fazla artmaktadır. Dopamin daha yüksek dozlarda uygulandığında, α blokajı yapılan ratlarda kortikal kan akımındaki artış medüller akımdan daha fazladır (67). Deneysel çalışmalarda intravenöz veya renal intraarteriyal dopamin infüzyonu ile iç kortekse olan kan akımının dış kortikal kan akımına göre daha fazla arttığı gösterilmiştir (68,69). Dopamin lokal renin anjiyotensin sistemini de aktive ederek efferent damarlarda

vazokonstriksiyon oluşturmakta ve glomerüler filtrasyon hızında artışa neden olmaktadır. Renin anjiyotensin sisteminin aktivasyonuna rağmen aldosteron sekresyonunda önemli bir artış gözlenmediği bildirilmektedir (70).

Dopamin renal arterlerde selektif dilatasyon oluşturarak ve renovasküler direnci azaltarak renal kan akımını artırır. D'Orio ve ark. (49) normal sağlıklı yetişkinlerde 1, 3 ve 5 µg/kg/dk dopamin infüzyonu yapıldığında renovasküler direncin 8874 dyn cm⁻⁵ den sırasıyla 5114, 4907 ve 5475 dyn cm⁻⁵ ye düştüğünü göstermişlerdir. Klinikte yapılan çalışmalarda, konjestif kalp yetmezliği olan ve kardiyak nedenlerle cerrahi girişim geçiren hastalarda da benzer sonuçlar alınmıştır (71-72). İnsanlarda anjiyografi kullanılarak yapılan bir çalışmada da dopamin infüzyonu sonrasında oluşan renal vazodilatasyon direkt olarak gözlemlenmiştir (73).

İnülin ile ölçülen glomerüler filtrasyon hızının düşük doz dopamin verilen normal insanlarda anlamlı oranda arttığı belirtilmektedir. 2.6-7.1 µg/kg/dk hızında dopamin verildiğinde glomerüler filtrasyon hızında da ortalama %9.4 artış gözlenmektedir (74). 1.5-2 µg/kg/dk gibi daha düşük infüzyon hızlarında da glomerüler filtrasyon hızının %11 ile %48 arasında arttığı gösterilmiştir (49,75-77). Konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, oligüri, kronik böbrek yetmezliği ve prematür yenidoğanlarda da benzer sonuçlar alınmıştır (71,75,76,78-88). Buna karşın bazal glomerüler filtrasyon hızı 70 ml/dk/1.73 m² den daha az olan hastalarda düşük doz dopamin infüzyonu glomerüler filtrasyon hızında artışa neden olmamaktadır (77,87). Bunun nedeni araştırıcılar tarafından renal rezerv filtrasyon kapasitesinin bozulması şeklinde yorumlanmıştır.

Bazolateral membrandaki D_1 reseptörlerinin uyarılması fosfolipaz C aktivasyonuna ve bu da diaçilgliserol salınımına ve protein kinaz C aktivasyonuna neden olmaktadır. Dopaminin bu etkisi sayesinde proksimal kıvrımlı tübüllerde, Henle kulpunun çıkan kolunda ve kortikal toplayıcı duktuslarda Na^+-K^+ ATPaz enzimi inhibe olarak natriürezise neden olmaktadır (89). Dopaminin intrarenal fosfolipaz C üzerindeki etkisi vücuda alınan tuz miktarı ile değişmektedir. Proksimal kıvrımlı tübüllerdeki D_1 reseptör yoğunluğunun daha fazla olmasına rağmen, kortikal toplayıcı duktuslardaki D_1 reseptörlerinin adenilil siklaz enzimine olan afinitesinin daha fazla olduğu öne sürülmektedir (90,91). Dopaminin oluşturduğu natriürezis, proksimal kıvrımlı tübüllerdeki cAMP birikimi ile oluşan, Na^+-H^+ değişiminin inhibisyonuna bağlı olabilir. Buna ek olarak medüller kan akımının artması sonucu üre atılımındaki artışta medüller hiperosmolaliteyi azaltarak natriürezise katkıda bulunabilir (67).

D'Orio ve ark. (49) tarafından sağlıklı insanlarda yapılan bir çalışmada dopaminin $1.5 \mu g/kg/dk$ hızındaki infüzyonunun idrar atılımında artışa neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yapılan diğer çalışmalarda sağlıklı gönüllülerde, konjestif kalp yetmezliği olanlarda, hipertansiyonda, oligürik hastalarda, kronik böbrek yetmezliği olanlarda, postoperatif dönemde ve yenidoğanlarda dopamin infüzyonunun idrar atılımını arttırdığı saptanmıştır (75-83,85,87,88,92-95). Düşük doz dopaminin yeterli hidrasyon yapılmış normal renal fonksiyona sahip olan kişilerde ve bazı oligürik hastalarda idrar atılımını arttırdığı belirtilmektedir. Ratlarda dopaminin neden olduğu diürezin K-antagonistler ile engellenebildiği, buna karşın dopamin antagonistlerinden

etkilenmediğinin görülmesi nedeni ile, diürez oluşumunda K-adrenerjik reseptörlerin rol oynadığı düşünülmüştür (8). Düşük doz dopaminin en belirgin etkilerinden birisi Na^+ atılımını arttırmasıdır. McDonald ve ark. (74) tarafından insanlarda yapılan bir çalışmada düşük doz dopaminin Na^+ atılımını 171 Eq/dk'dan 575 Eq/dk'ya arttırdığı gösterilmiştir. Sağlıklı insanlarda belirgin natriürezis oluşması için dopamin dozunun en azından 1.5 $\mu\text{g/kg/dk}$ olması gerektiği öne sürülmüştür (49). Dopaminin natriüretik etkisi konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, cerrahi girişim sonrası, oligüri, kronik böbrek yetmezliği ve prematürte gibi durumlarda gösterilmiştir (74-78,81,85,87,88,93-100). Dopaminin K^+ atılımı üzerine etkisi daha az belirgindir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda K^+ atılımında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte hafif bir artış olduğu yayınlanmıştır (74,101). Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda ise belirgin kaliüretik etki gösterdiği saptanmıştır (79,102).

Dopaminin hemodinamik ve natriüretik etkilerinin düzenlenmesinde D_2 reseptörlerinin rolü tam olarak kesinleşmemiştir. İç medüller toplayıcı kanal hücrelerinde bulunan postsinaptik D_2 benzeri reseptörlerin prostaglandin E_2 sentezini uyardığı düşünülmektedir. Dopaminin bu reseptörler üzerinden antidiüretik hormona (ADH) bağlı su ve elektrolit atılımını direkt veya indirekt olarak etkileyebileceği düşünülmektedir (103). D_1 ve D_2 reseptörlerinin adenilil siklaz üzerindeki birbirlerine zıt etkilerine rağmen, proksimal kıvrımlı tübüllerdeki $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPaz aktivitesi üzerine sinerjistik etki gösterdikleri ileri sürülmektedir (104).

AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ

Akut böbrek yetmezliği sık görülen bir problem olup, genellikle yüksek morbidite ve mortalite ile seyretmektedir (105,106). Cerrahi ve kritik hasta bakımındaki önemli gelişmelere karşın, akut böbrek yetmezliği hastaneye başvuranların %1'inde görülürken, hastanede kalışla beraber bu oran %2-5'e kadar yükselmektedir (107-109) ve genel popülasyonun yaklaşık %5'inde, cerrahi girişim sonucunda ciddi problemlere neden olabilecek böbrek yetmezliği bulunduğu tahmin edilmektedir (110). Tüm akut böbrek yetmezliği tiplerinde mortalite %50 nin üzerindedir ve en azından son 30 yılda bu oranda belirgin bir düşme görülmemiştir (105,106). Yüksek riskli hastalarda, örneğin abdominal aort cerrahisi geçiren hastalarda ameliyat sonrasında böbrek yetmezliği insidansının %50'ye kadar yükseldiğini bildiren seriler vardır (111,112). Eğer hastada beraberinde sepsis, hipotansiyon veya solunum yetmezliği varsa bu oran %50'den %80'lere kadar çıkabilmektedir (113). Süregelen bu yüksek mortaliteye neden olabilecek birçok faktörün en önemlisi altta yatan hastalık spektrumunun geniş olmasıdır. Akut böbrek yetmezliği genellikle yaşlılarda ve multiorgan sistem yetmezliği riski bulunan hastalarda görülmektedir (106). Akut böbrek yetmezliğinin tedavisinde kullanılabilecek spesifik bir farmakolojik ajan halen bulunamamıştır (105).

Böbrek yetmezliği major cerrahi uygulanan kritik hastalarda perioperatif periyotta halen en ciddi problemlerden birini oluşturmaktadır. Akut böbrek yetmezliğindeki kötü prognozun nedeni olarak sadece böbrek fonksiyonlarının kaybı görülmemektedir. Akut böbrek yetmezliği, sepsis, gastrointestinal kanama ve santral sinir sistemi disfonksiyonu gibi hayati

tehdit eden komplikasyonlara da neden olmaktadır. Postoperatif diyaliz gereksinimi doğması veya postoperatif serum kreatininin değerinde preoperatif döneme göre 0.5 mg/dL veya %50 artış olması perioperatif böbrek yetmezliği olarak değerlendirilebilir (114).

Renal kan akımı yaklaşık olarak kardiyak debinin dörtte biridir. Fakat bu akımın onda birinin medullaya ulaşması renal tübüllerde hipoperfüzyon ve iskemik zedelenmeye yatkınlık oluşturmaktadır. Kan akımının medulladan vaza rektalara yönlendirilmesi eikosanoidler, nitrik oksit, adenozin ve diğer lokal mediyatörler tarafından kolaylaştırılmaktadır. Bu mediyatörlerdeki azalma ile düşük kardiyak debi, hipovolemi, ilaçlar veya karaciğer hastalığına bağlı renal kan akımının azalması medüller iskemi ve tübüler zedelenmeye neden olabilmektedir. Hastanede kalış sırasında bu faktörler artmakta ve genellikle iyatrojenik olmaktadır. Davidman ve ark. (115), nefroloji konsültasyonu gerekli olan 100 hastadaki değerlendirmeleri sonucunda, bu hastaların 59'una akut böbrek yetmezliği tanısı konulduğunu, 41'inde iyatrojenik bir etiyoloji olduğunu ve yaklaşık %50'sinde altta yatan birden çok neden bulunduğu bildirmişlerdir.

Akut böbrek yetmezliği patogenezisinde renal tübüler, tübülo-intertisyel yapılar ve glomerüllerin filtrasyon kapasitesinde azalma ile ilgili birçok neden bulunmaktadır. Tüm bu major nedenler kendi aralarında prerenal, renal, postrenal olarak sınıflandırılabilir. Risk faktörleri de akut, kronik, intraoperatif olarak sınıflandırılabilir (116). Deneysel çalışmalarda akut böbrek yetmezliğinde renal otoresülasyon duyarlılığının bozulduğu saptanmıştır. Klasik bilgiler ışığında, normal koşullarda azalmış

ortalama arteriyel basınca cevap olarak renal vasküler rezistansta düşme görülmektedir. Sistemik kan basıncının düşmesi, böbrek yetmezliği gibi otoregülasyonun bozulduğu durumda renal kan akımının daha da azalmasına ve böbrekteki iskemik değişikliklerin artmasına neden olmaktadır (117,118). Kardiyopulmoner bypass sırasındaki ortalama arteriyel basınç değişiklikleri de renal fonksiyonları etkilemektedir. Vazoaktif ilaçlarla yapılan bir çalışmada ortalama arter basıncının 50 mmHg'dan yüksek olduğu koşullara kadar renal sirkülasyonun korunduğu gösterilmiştir (119). Yeboah ve ark.'nın (120) 430 hastada yaptığı retrospektif bir çalışmada perfüzyon basıncının 80 mmHg'nın üzerinde olduğu durumlarda renal yetmezlik insidansında azalma olduğu bulunmuştur. Buna karşın Bhat ve ark.'nın (121) 490 hastada yaptığı başka bir retrospektif çalışmada ise kardiyopulmoner bypass sırasında ortalama akım hızı ve ortalama arter basınç değerleri ile böbrek yetmezliği arasında ilişki gösterilememiştir.

Akut böbrek yetmezliğinin önde gelen nedeni renal perfüzyondaki azalmadır. Efektif volümdeki azalma karotid baroreseptörler tarafından hissedilir ve bu da ADH salınımına ve sempatik sistemle, renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonuna neden olmaktadır. Norepinefrin, anjiyotensin 2 ve ADH, hayati önem taşımayan organlara (örneğin deri, kas ve gastrointestinal sistem) giden kan akımını azaltmak pahasına kalp ve beyin gibi organların perfüzyonunu sağlamak için kan basıncını yükseltmek üzere sistemik vazokonstriksiyon oluşturur, su ve tuz retansiyonuna neden olurlar. Renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı, hafif derecede sistemik dolaşım yetmezliği durumunda, birtakım kompensatuar mekanizmaların devreye

girmesiyle korunmaktadır. Anjiyotensin 2'nin efferent arteriyoller üzerindeki selektif vazokonstriktör etkisi böbrek dokusunda vazodilatör prostaglandinlerin üretilmesi ve damar duvarındaki lokal miyenterik refleksle oluşan afferent arteriyoller vazodilatasyon bu mekanizmaların başlıcalarıdır. Sistemik dolaşım yetmezliği ilerlediğinde bu kompanzasyon mekanizmaları yetersiz kalır ve prerenal azotemi meydana gelir. Bu düzeydeki böbrek yetmezliğinde henüz renal parankim hasarı oluşmamıştır ve akut böbrek yetmezliği efektif dolaşım hacminin normale döndürülmesiyle kolaylıkla düzeltilebilir. Daha ciddi ya da uzun süreli hipoperfüzyon, özellikle proksimal tübülün ve Henle kulpunun kalın çıkan kısmının medüller bölgesindeki transport kapasitesi ve dolayısıyla oksijen ihtiyacı yüksek olan epitel hücrelerinde ve endotelde iskemik hasar oluşturarak renal parankimal hasara, yani iskemik akut tübüler nekroza neden olmaktadır. Ortaya çıkan iskemik hasar epitel hücrelerinin polaritesine, solüt transportuna, hücre volüm düzenlemesine ve bariyer fonksiyonlarına zarar verir. İskemik tübüler epitel hücreleri bazal membrandan koparak tübüler lümene dökülmekte ve üriner kastlar oluşturmaktadır. Glomerüler perfüzyon ve ultrafiltrasyon basıncındaki düşme, renal tübüllerin üriner kastlar tarafından tıkanmasına ve glomerülerden filtre olan sıvının hasarlı epitelden geri akışı ile glomerüler filtrasyon hızının düşmesine neden olmaktadır. İskemik tübüler nekrozda, prerenal azoteminin tersine, böbrek yetmezliği sistemik volümün düzeltilmesinden sonra günler, haftalar boyunca devam eder. Endotelden salınan vazodilatör ve vazokonstriktör maddeler arasındaki dengesizlik, medüller kan damarlarının konjesyonu ve lökositlerden ve geride kalan

glomerüler hücrelerden salınan reaktif oksijen türevlerinin akut tübüler nekrozun bu uzamış safhasından sorumlu olduğu düşünülmektedir (123).

Akut böbrek yetmezliği çok ciddi bir klinik durum olmasına rağmen sadece dikkatli volüm replasmanı, elektrolit bozukluklarının düzeltilmesi ve ilaç dozlarının glomerüler filtrasyon hızına bağlı olarak ayarlanması gibi önlemlerle engellenebilir (106). Renal iskemide öncelikle altta yatan ekstrarenal sendromun düzeltilmesiyle geri dönüşüm olabilmekte ve daha sonra azotemi de düzeltilmektedir. Bu tedavi içinde sıvı tedavisi, kardiyak debinin uygun değerlere getirilmesi, sepsisin tedavisi veya renal arter darlığının cerrahi olarak düzeltilmesi vardır (105). Özellikle ciddi kardiyopulmoner hastalığı olan veya hipotansiyon görülen yaşlı postoperatif hastalarda hemodinamik monitorizasyon yapılmalıdır (124). Amaç uygun kardiyak debiyi sağlamak, periferik vazokonstriksiyondan kaçınmak ve yeterli renal perfüzyon sağlamaktır. Hipotansiyon ataklarının görüldüğü durumlarda dikkatli olunmalıdır. Bu durum hastalarda yeni iskemik renal lezyonlara neden olabilmektedir (125). Sonuç olarak akut böbrek yetmezliğinin neden olduğu yüksek mortalite, morbidite, tedavinin güç ve maliyetinin yüksek olması nedeniyle klinisyenler akut böbrek yetmezliğini önlemek için uygun olan her yöntemi kullanmalıdırlar.

Akut böbrek yetmezliğinde dopamin kullanımı

Günümüzdeki bilgilerle, düşük doz dopaminin (DDD) akut böbrek yetmezliğindeki hastaların tedavisinde potansiyel olarak faydalı olacağı pek çok klinisyen tarafından düşünülmektedir. DDD prerenal azotemide renal perfüzyonu ve natriürezisi artırabilir. İskemi riski yüksek hastalarda profilaktik dopamin kullanımı ile renal kan akımı artırılarak iskemik hasar sınırlanabilir. Oturmuş akut tübüler nekrozu olan hastalarda, dopamin medüller kan akımını ve idrar akım hızını artırarak lümen içi kastların temizlenmesini ve tübüler tıkanıklığın açılmasını hızlandırabilir. Bunun yanı sıra DDD'in nonoligürik hastalarda natriüretik ve diüretik etkileriyle hipervolemi ve pulmoner ödem gelişimini önleyebileceği düşünülmektedir (126,127).

Düşük doz dopamin üzerine deneysel çalışmalar

DDD'nin akut böbrek yetmezliği üzerine etkilerinin araştırılması için pek çok deneysel model oluşturulmuştur (128-130). Genellikle dopamin uygulanan hayvanlarda glomerüler filtrasyon hızının kontrol grubuna oranla daha az düştüğü gözlenmektedir. Dopaminin iskemik hasar başladıktan sonra verilmesi halinde de faydalı olduğu rapor edilmiştir (130). Buna karşın nefrotoksik ve deneysel sepsise bağlı akut böbrek yetmezliğinde ise DDD'nin faydası gösterilememiştir (131-133).

Profilaktik dopaminin renal koruyucu etkisi

Koroner arter bypass ameliyatı, abdominal aorta cerrahisi, karaciğer ve böbrek transplantasyonu yapılan hastalar gibi yüksek akut böbrek yetmezliği riski taşıyan hasta gruplarında düşük dozda dopaminin etkisi araştırılmıştır (126,134-140). Koroner arter cerrahisi geçiren hastalarda

yapılan en geniş randomize kontrollü çalışmada 52 hastaya indüksiyon sırasında başlanarak 24 saat süreyle DDD infüzyonu yapılmıştır (134). Bu çalışmada DDD'nin kardiyak indeksi yükseltmesine ve sistemik vasküler direnci azaltmasına rağmen, idrar debisi ve serum kreatinin değerleri üzerine etkisi olmadığı bulunmuştur. Preoperatif renal fonksiyonları bozuk olan hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise renal kan akımının artmasına rağmen, bu etkinin postoperatif dönemde devam etmediği ve böbrek fonksiyonlarında değişiklik olmadığı gözlenmiştir (139).

Abdominal vasküler cerrahi geçiren 30 hastada yapılan randomize, plasebo kontrollü başka bir çalışmada indüksiyonla başlanan ve 24 saat devam edilen 3 µg/kg/dk hızındaki dopamin infüzyonunun böbrek fonksiyonları üzerine anlamlı bir etkisi gösterilememiştir (140). Tıkanma sarılığı olan başka bir hasta grubunda da benzer sonuçlar alınmıştır (137).

Sepsisteki hastalarda yapılan iki randomize klinik çalışmada DDD'nin idrar volümünü ve sodyum atılımını arttırmasına karşın kreatinin klerensini istatistiksel olarak etkilemediği bulunmuştur (141,142).

Denton ve ark. (122) yukarıda bahsedilen çalışmaların istatistiksel gücünün yetersiz olması sebebiyle dopaminin renal koruyucu etkisi gözlenememiş olabileceğini ileri sürmektedirler. Örneğin, akut böbrek yetmezliği riski taşıyan hastaların bu riskinin %20 olduğu kabul edilirse, bu riskteki %10'luk bir azalmayı istatistiksel olarak saptayabilmek için (çalışmanın gücü %80 ve hata payı 0.05 kabul edildiğinde) hasta sayısının 400'ün üzerinde olması gerektiğini savunmaktadırlar (141). Şimdiye kadar

yapılan çalışmaların hiçbirisinde bu rakama yakın bir hasta sayısına ulaşılamamıştır (122).

Oturmuş akut böbrek yetmezliğinde profilaktik dopamin kullanımı

Klinik uygulamada DDD genellikle yoğun bakım hastalarındaki oturmaş akut böbrek yetmezliğinin tedavisi amacıyla başlanır. Pekçok çalışmada, oligürik hipovolemik hastalara major cerrahi sonrası DDD verildiğinde diürezisi, natriürezisi ve bazı durumlarda renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızını arttırdığı belirtilmiştir (143,144). Kontrol grubunun olmaması veya olsa bile hasta sayılarının yetersiz olmasından dolayı bu çalışmaların yorumlanmasında dikkatli olunmalıdır (122).

Oturmuş akut böbrek yetmezliğinde profilaktik dopamin kullanımı konusundaki çalışmaların bir kısmında, sepsis ve akut böbrek yetmezliği olan hastalarda DDD'nin etkileri dobutamin ya da adrenalin ile karşılaştırılmıştır (145,146). Lherme ve ark.'nın (145) bir çalışmalarında katekolamin verilen ve verilmeyen hasta gruplarında dopaminin etkisi karşılaştırılmıştır. Tek başına dopamin alan hastalarda ilk 24 saat boyunca diürez oluştuğu, fakat 48'inci saatte bu etkinin ortadan kalktığı gözlenmiştir. Bu hastalarda ilk 24 saat boyunca idrar sodyum atılımının ve kreatinin klerensinin yükseldiği gözlenmiştir. Bu farklılık dopamin kesildikten sonra ortadan kalkmıştır. 256 akut böbrek yetmezliği hastasında, DDD'nin uzun dönemdeki etkileri üzerine yapılan prospektif, plasebo kontrollü, çok merkezli bir çalışmada yazarlar DDD'nin diyaliz ihtiyacını ya da mortaliteyi azalttığının söylenemeyeceği sonucuna varmışlardır (146).

Düşük doz dopaminin akut böbrek yetmezliği profilaksisi ya da tedavisi üzerindeki etkilerini inceleyen klinik çalışmalardan kesin sonuçlara ulaşmak mümkün olmamaktadır. Pek çok çalışmanın istatistiksel gücünün düşük olması, çalışmalara alınan hasta gruplarının homojen olmaması, tedavi protokollerinin farklı olması, çalışmalardan çoğunun kısa süreli olması ve genellikle diyaliz ihtiyacı ve mortalite gibi sonuçlara ulaşılmamış olması nedeniyle, bugüne kadar rapor edilen çalışmaların ışığında DDD'nin akut böbrek yetmezliği profilaksisi ya da tedavisinde kullanımının rasyonel dayanakları ortaya çıkartılamamıştır (122,123,147).

GEREÇ VE YÖNTEM:

Gereç

Çalışma Fakülte Etik Kurul izni alındıktan sonra Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı ve Araştırma Merkezinde yapıldı. Deneyde, Wistar-Albino ırkından, vücut ağırlıkları 180 ile 300 gr arasında değişen 40 erkek rat kullanıldı. Ratlar üniversitemiz Deney Hayvanları Üretim Merkezinden sağlandı. Araştırma Merkezinde preoperatif bakıma alınan denekler $20\pm1^{\circ}\text{C}$ de, $\%50\pm5$ nemli ortamda tutuldu ve standart rat yemi ile beslendi.

Deney grupları

1. Kontrol grubu (n=10):

Ratlara anestezi indüksiyonunu takiben 2 saat süresince devamlı kan basıncı, kalp hızı, vücut ısı monitorizasyonu yapıldı. Bu süre içinde biyokimyasal inceleme için başlangıç, 1. saat ve 2. saatte olmak üzere üç dönemde ve idrar analizi için tek seferde örnekler alındı.

2. Dopamin grubu (n=10):

İki saat süreyle $0.5\text{ }\mu\text{g/kg/dakika}$ hızında dopamin infüzyonu uygulandı ve etkisini incelemek için kontrol grubunda uygulanan yöntemle örnekler alındı.

3. Hipotansiyon grubu (n=10):

İki saat süreyle 40 µg/kg/dakika hızında sodyum nitroprussid ile hipotansiyon oluşturulup, etkisini incelemek için kontrol grubunda uygulanan yöntemle örnekler alındı.

4. Hipotansiyon+dopamin grubu (n=10):

40 µg/kg/dakika hızında sodyum nitroprussid ile hipotansiyon oluşturuldu ve hipotansiyon oluştuktan hemen sonra başlanarak 2 saat süresince 0.5 µg/kg/dakika hızında dopamin infüzyonu yapıldı. Tedavinin etkisini incelemek amacıyla diğer gruplarda standart olarak uygulanan yöntemle örnekler alındı.

Yöntem

Anestezi

Ratlar 18-24 saatlik açlık süresi sonrasında çalışmaya alındı. Genel anestezi için tüm ratlara 70 mg/kg Ketamin (Ketalar®, flakon, Parke-Davis) ve 10 mg/kg Xylazine (Rompun®, flakon, Bayer) intraperitoneal olarak uygulandı. Deney süresince gerektiğinde ilk uygulanan dozun ¼'ü oranında ek doz yapıldı.

Monitorizasyon

Anestezi uygulamasını takiben deneklerin boyun ve inguinal bölgelerine kateterizasyonun uygun koşullarda yapılabilmesi için cilt traşı ve temizlik yapıldı. Bu işlemi takiben ratların tespitinden sonra diseksiyon mikroskobu (Zeiss marka/ OPMI 9-FC Model) kullanılarak deney başlatıldı. Devamlı kan basıncı monitorizasyonu için karotid arterden "cut-down"

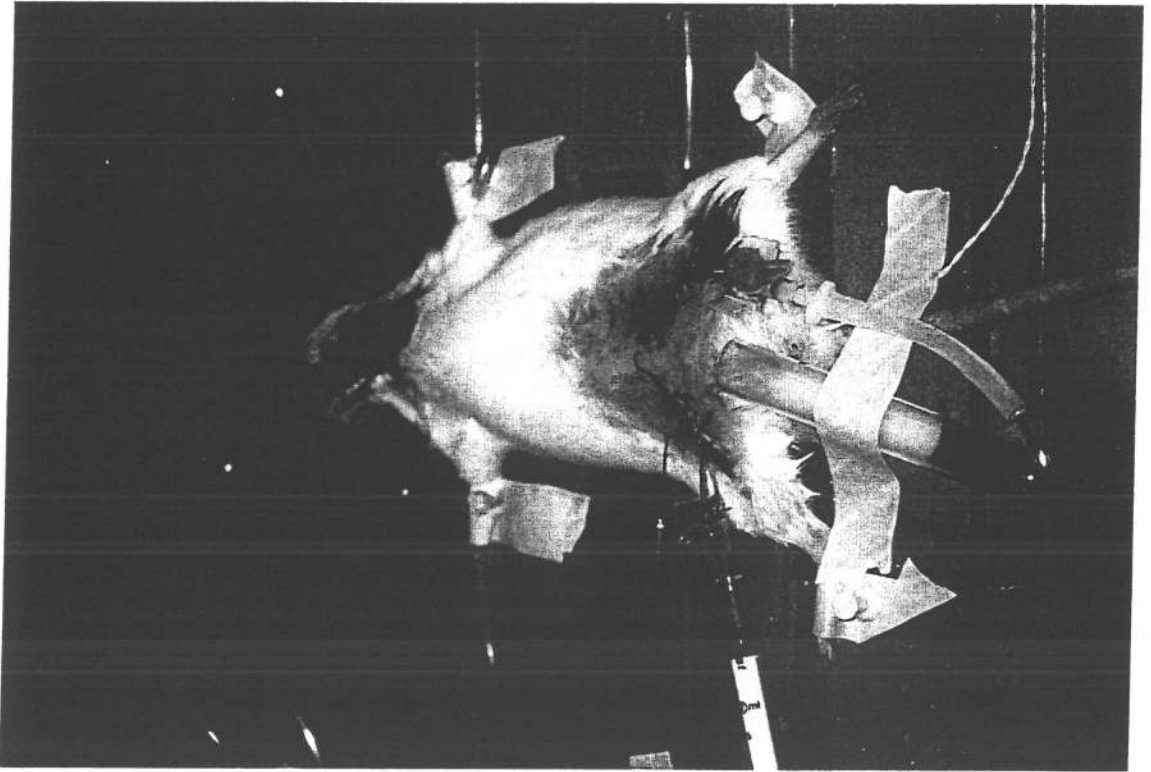
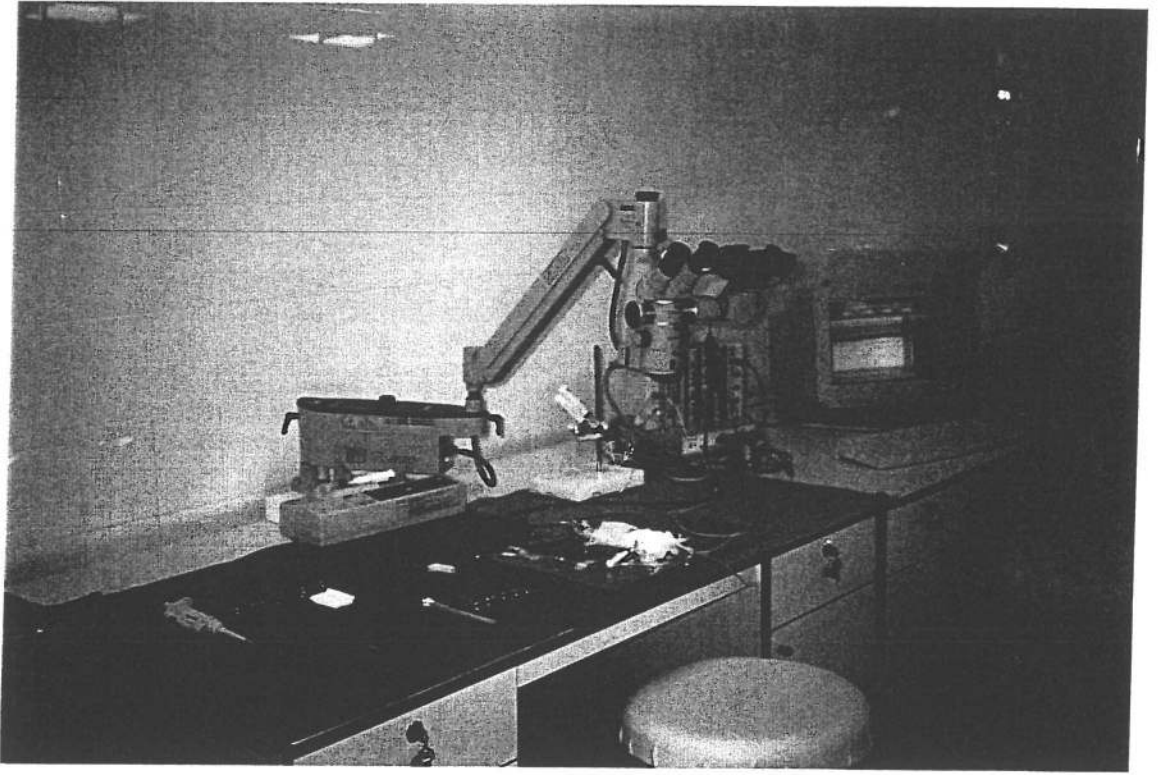
metodu ile 22 Gauge intraket kullanılarak kanülasyon gerçekleştirildi. Kan örneklerinin alınması, volüm verilmesi ve ilaç infüzyonlarının uygulanabilmesi için 22 Gauge intraket ile kontrol grubuna tek taraflı, diğer gruplara ise çift taraflı femoral ven kanülasyonu yapıldı. Kanülasyonları takiben kalp hızı ve ritm takibi için 3 derivasyonda elektrotlar yerleştirildi. Vücut ısı takibi için rektal ısı probu yerleştirildi. Tüm bu hemodinamik izlemler için Fizyolojik Recorder kullanıldı (BIOPAC Marka-MPIOOA Model) (Şekil 1 ve 2). İşlem süresince tüm ratlar oda havasında spontan solunuma bırakıldı.

Başlangıç değeri olarak kateterizasyonu takiben ve izlemin 1. ve 2. saati sonunda birer ml olmak üzere, insülin enjektörü kullanılarak femoral vendeki kateterden üç kez kan örneği alındı. Kan örneklerinde üre, kreatinin, Na^+ ve K^+ , idrar örneklerinde ise pH, dansite, Na^+ ve K^+ çalışıldı. Kontrol grubunda kan örneği alındıktan sonra, alınan örneğin 2 katı miktarda %5 dextroz ile volüm replasmanı yapıldı. Diğer gruplarda ise ilaç infüzyonun toplam volüm miktarı kontrol grubuyla aynı olacak şekilde ayarlandı. İdrar örneği almak için deney sonunda 2 ml'lik enjektör kullanılarak suprapubik kataterizasyon yapıldı.

Hesaplamalar

Deney süresince devamlı hemodinamik monitorizasyon yapıldı. Sistolik ve diastolik kan basınçları verileri yardımı ile aşağıdaki formül kullanılarak ortalama kan basınçları (MAP) hesaplandı.

$$\text{MAP} = \frac{\text{Sistolik Arter Basıncı} - \text{Diastolik Arter Basıncı}}{3} + \text{DAB} .$$



Şekil 1-2

İki saatlik izlem süresinin 0, 1 ve 2. saatinde kan elektrolitlerine, deney sonunda alınan idrardan ise idrar elektrolitlerine bakıldı. Bu veriler ile aşağıdaki formül kullanılarak elektrolit klerensleri hesaplandı (6).

$$Kl \text{ elektrolit (mmol/dk)} = 1000 \times (\text{Miktar} / \text{zaman}) / Kp \text{ orta}$$

Miktar= İdrar örneğindeki elektrolit miktarı (mmol)

Zaman= İdrar örneği toplama intervalı (dakika)

Kp orta= Toplama süresinin ortasına denk gelen zamanda plazma elektrolit konsantrasyonu (mmol).

Farmakolojik ajanların kullanımı ve uygulama şekilleri

Dopamin

Dopamin uygulanacak gruplardaki ratlara femoral ven kanülasyonunu takiben Giludop® 50 (5 ml/50 mg, ampul, Kali-Chemie Pharma) 0.5 µg/kg/dk hızından hesaplanarak 20 ml %5 dextroz içinde seyreltildi (4,5,43,149-152). Hesaplanan dopamin miktarının doğru şekilde uygulanabilmesi için ilaç miktarı mikropipet (EPPENDORF RESEARCH R 2-20 mcl seri no: 198969) kullanılarak alındı. Dozlar hesaplanırken verilen sıvı miktarını standart tutmak için sadece dopamin verilen grupta, dopamin hız 2 ml/saat olacak şekilde ayarlandı. Dopamin ve sodyum nitroprussid verdiğimiz grupta ise aynı nedenle aynı dopamin dozu 1 ml/saat volüm gidecek şekilde düzenlendi. Tüm ilaçlar 20 ml'lik enjektörler içinde hazırlandı ve infüzyon pompası (JMS Syringe Pump marka, SP-100 S model) kullanılarak standart volüm ve hızda verilmesi sağlandı.

Sodyum nitroprussid

Deney grubundaki ratlara sodyum nitroprussid vermek için Nipruss® (60 mg/5ml, ampul, Schwarz Pharma A.G.ve Adeka) kullanıldı. Hazırlanış kurallarına uyularak ilk önce kuru madde 5 ml sodyum sitratlı sıvı ile sulandırıldı ve tüm ratlara 40 µg/kg/dk dozunda verildi. Literatürde bu dozda uygulanan sodyum nitroprussidin ratlarda ortalama kan basıncını 50 mmHg'ya düşürdüğü belirtilmektedir (153,154). Sadece sodyum nitroprussid verilen grupta femoral ven kanülasyonunu takiben hesaplanan doz verilen sıvı standartını korumak için 2 ml/saat ve dopamin+nitroprussid verilen grupta 1ml/saat hızında uygulanmaya başlandı. Hesaplanan ilaç dozları 20 ml'lik enjektörlerde %5 dextroz içinde sulandırıldı. Nitroprussid sodyum ışık ile etkileştiği için ilacı verdiğimiz enjektörler kaplandı ve buna uygun uzatma aparatları kullanıldı. Tüm ilaçlar her rat için ayrı ayrı hesaplandı ve her seferinde ayrı enjektörler kullanıldı.

Biyokimyasal ölçümler

Tüm kan ve idrar örnekleri uygun tüplere alınıp Başkent Üniversitesi biyokimya laboratuvarında değerlendirildi. İdrarda ve kanda sodyum ve potasyum tayini için ILyte Test (Coulter® Model ME002121) solüsyonu kullanıldı. Değerler mmol/litre biriminde verildi. İdrarda dansite ve pH tayini için Bayer® Reagent Strip kullanıldı.

Kanda kreatinin tayini

Synchron CX 3 ve Astra 8 sisteminde kantitatif kreatinin ölçümü yapmak için CXR 3 CREATININE reaktifi kullanıldı. İçeriği Creatinin A (50 mmol/L picric Acid-400ml) ve Creatinin B (188 mmol/L NaOH-1600ml) den

oluşmaktadır. Ölçüm sırasında Creatinin B'nin kapağı altındaki polietilen tıpa çıkartılıp, Creatinin A'nın üzerindeki tıpa açılmakta ve Creatinin B'ye aktarılmakta, kapak kapatılıp 7-8 defa karıştırılıp cihaza takılmakta ve en az 10 kez prime edilmektedir. Verilen değerler 0-25 mg/dL ölçüm aralığındadır.

Kanda üre tayini

Kanda üre GLDH methodu ile ölçülmekte ve bunun için UREA UV kinetik kiti kullanılmaktadır (Human Gesellschaft). İçinde Cat no:10500 (10X50 ml enzim), Cat no:10501 (500 ml tampon solüsyonu). Cat no: 10104 (9X3 ml standart) bulunmaktadır. Üre, üreaz varlığında su ile beraber amonyum ve karbondioksit'e yıkılmaktadır. İlk reaksiyonda oluşan amonyum glutamat dehidrojenaz varlığında α -keto-glutarat ve NADH ile birleşerek, glutamat ve NAD⁺ oluşturmaktadır. Absorbandaki düşme üre konsantrasyonu ile orantılı olduğu için, üre düzeyi otomatik olarak hesaplanmaktadır. Kan üre düzeyleri mg/dL olarak verilmiştir.

İstatistiksel değerlendirme

Hemodinamik bulguların istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for Social Science) programında basit varyans analizi yöntemi (ANOVA) kullanıldı. "Post-hoc" testlerde $p < 0.01$ değerleri önemli kabul edildi. Herbir özellik bakımından farklı grupların saptanmasında Duncan testi kullanıldı.

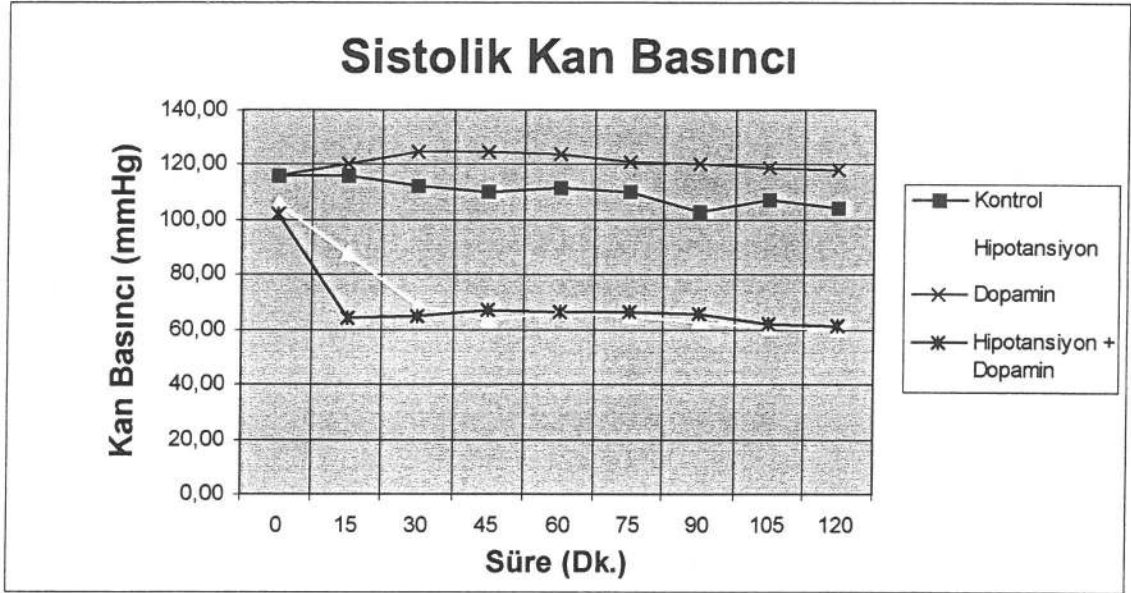
Üre, kreatinin, sodyum ve potasyuma ilişkin verilerin değerlendirilmesi faktöriyel düzende tekrarlanan ölçümlü (repeated measured designed) varyans analiz tekniği ile yapıldı. Grup faktörünün kontrol, dopamin, hipotansiyon ve hipotansiyon+dopamin olmak üzere dört seviyesi vardı.

Dönem faktörünün de başlangıç, 1. saat, 2. saat olmak üzere üç seviyesi olup, bu faktör tekrarlanan ölçüm (repeated measure) olarak alınmıştır. Deneme 10 tekrarlı olarak yapıldı. Sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, ortalama arter basıncı, kalp hızı, idrarda sodyum, potasyum, dansite, hacim ve pH verilerine ilişkin grup karşılaştırmalarında ise varyans analizi tekniği (ANOVA) kullanıldı. Sonuçlar incelendiğinde $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

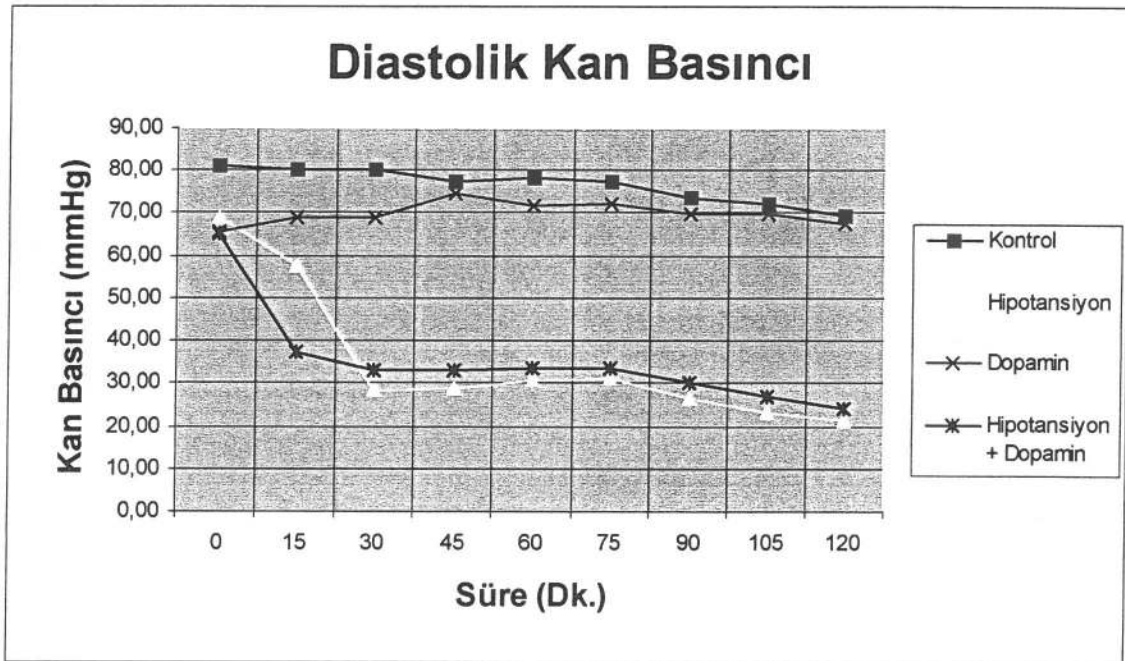
BULGULAR

Hemodinamik Değerler

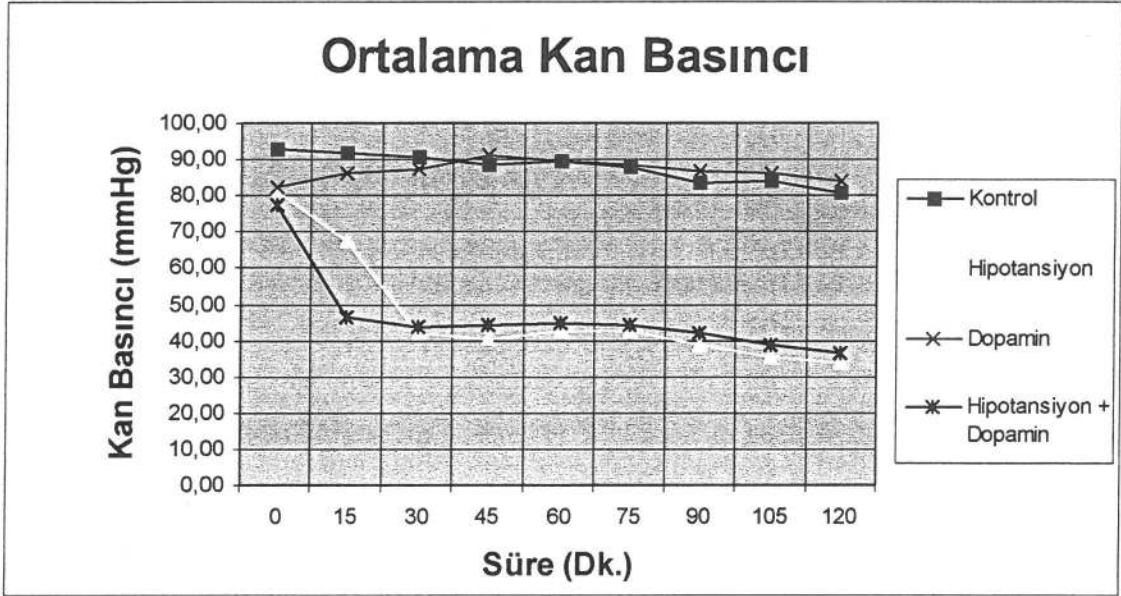
Sistolik, diastolik ve ortalama kan basıncı ve kalp hızı takip değerlerine ait belirtici istatistikler, kontrol, dopamin, hipotansiyon+dopamin+hipotansiyon grupları için Şekil 3,4,5 ve 6'da verilmiştir. Kontrol ve hipotansiyon grupları karşılaştırıldığında tüm değerler arasında istatistiksel olarak önemli fark bulundu ($p<0.05$). Hipotansiyon grubunda sistolik, diastolik ve ortalama arter basınçları ve kalp hızı kontrol grubuna göre daha düşüktü. Kontrol grubu dopamin grubu ile karşılaştırıldığında sonuçlar arasında istatistiksel fark gösterilemedi. Bu bulgu verilen dozda dopaminin hemodinamik parametreleri etkilemediğini göstermektedir. Benzer şekilde hipotansiyon ve hipotansiyon+dopamin grubu tüm bu parametreler açısından karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel fark bulunmamıştır.



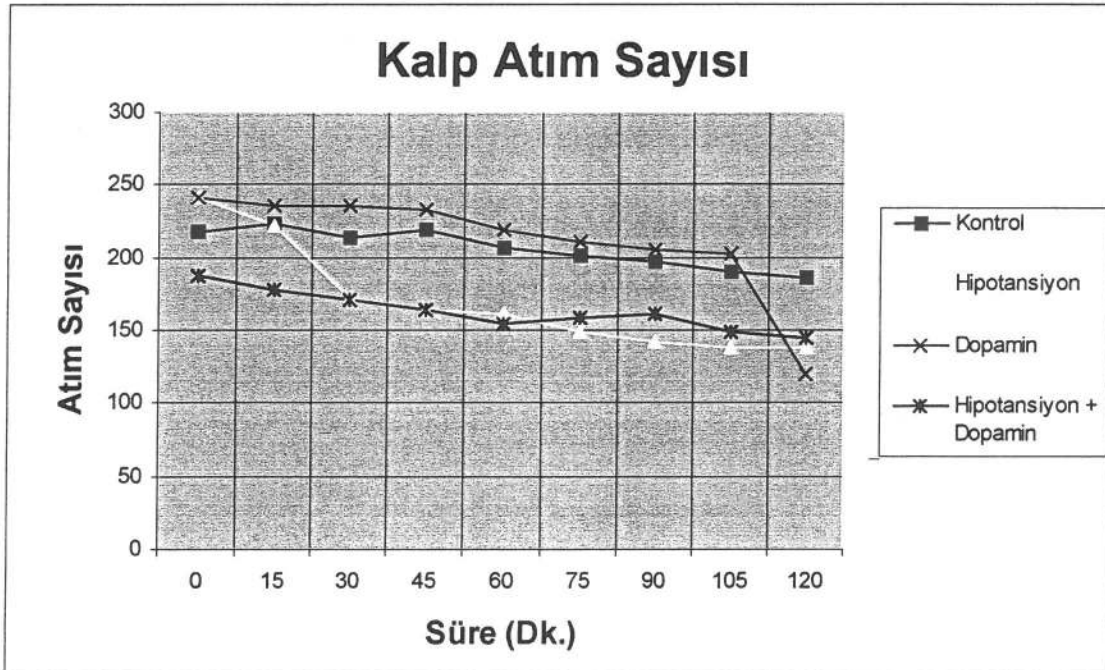
Şekil 3



Şekil 4



Şekil 5.



Şekil 6.

Biyokimyasal bulgular

Kan üre, kreatinin, sodyum ve potasyum değerleri bakımından gruplarda başlangıç, 1. ve 2. saat değerlerine ait veriler Tablo 1,2,3 ve 4'de verilmiştir. Hipotansiyon grubunda süre ilerledikçe kan üre değerlerinin anlamlı olarak yükseldiği görülmüştür ($p<0.01$). Dopamin grubunda ortalama kan üre değerlerinde süre içinde değişiklik olmadığı görülmüştür. Aynı şekilde kontrol grubunda değerler karşılaştırıldığında da süre içinde değişiklik göstermediği bulunmuştur. Hipotansiyon+dopamin grubunda süre ilerledikçe kan üre değerlerinin istatistiksel olarak önemli olarak yükseldiği görülmüştür ($p<0.01$). Hipotansiyon grubu ile karşılaştırma yapıldığında 1. saatte kan üre değeri hipotansiyon+dopamin grubunda istatistiksel olarak önemli şekilde düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Fakat bu farklılık 2. saatte gözlenmemiştir. Kontrol ve dopamin grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında önemli farklılık bulunmamıştır. Hipotansiyon grubunda 1. ve 2. saatteki kan üre değerlerinin dopamin grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür ($p<0.01$). Dopamin grubu ile karşılaştırıldığında hipotansiyon+dopamin grubunda 1. ve 2. saat kan üre değerleri istatistiksel olarak önemli olarak yüksek bulunmuştur (1. saat $p<0.05$, 2. saat $p<0.01$). Kontrol ve hipotansiyon gruplarında 1.ve 2.saat üre değerleri karşılaştırıldığında, hipotansiyon grubunda istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p<0.01$), (Şekil 7 ve 8).

Kan kreatinin değerleri incelendiğinde gruplar ve dönemler arasındaki farklılıkların istatistiksel olarak önemli olmadığı görülmüştür.

Kan sodyum değerleri incelendiğinde, kontrol, dopamin, hipotansiyon, hipotansiyon+dopamin gruplarında dönemler karşılaştırıldığında süre ilerledikçe değerlerin istatistiksel olarak önemli olarak azaldığı görüldü (p<0.01). Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldıklarında kan sodyum değerleri açısından farklılık bulunmadı.

Kontrol, dopamin, hipotansiyon ve hipotansiyon+dopamin grupları arasında kan potasyum değerleri karşılaştırıldığında, tüm gruplarda 2. saat ile başlangıç ve 1. saat arasında ve 1. saat ile başlangıç arasında potasyum değerlerinin anlamlı olarak yükseldiği görüldü (p<0.05). Gruplar arasında ise istatistiksel bir fark bulunmadı.

Tablo 1. Kan üre değerleri (mg/dL) (Ortalama±SD)

	Üre		
	0	1. saat	2. saat
Kontrol	19.50±2.84	19.30±2.87	20.70±2.91
Dopamin	21.70±5.42	21.30±3.89	22.00±5.37
Hipotansiyon	21.90±4.07	25.10±4.23*	26.90±5.51*
Hipotansiyon+dopamin	19.70±4.60	23.40±4.86 [#] *	27.40±6.96**

- * p<0.05 (Hipotansiyon grubunda 2. saat ve 1. saat değerleri başlangıç değerine göre, 2. saat değeri 1. saate göre daha yüksek bulunmuştur)
(Hipotansiyon+dopamin grubunda, 1. saatteki yükselme hipotansiyon grubuyla karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur)
- # p<0.01 (Hipotansiyon+dopamin grubunda 2. saat ve 1. saat değerleri başlangıç değerine göre, 2. saat değeri 1. saate göre daha yüksek bulunmuştur)

Tablo 2. Kan kreatinin değerleri (mg/dL) (Ortalama±SD)

	Kreatinin		
	0	1. saat	2. saat
Kontrol	0.41±0.17	1.13±2.07	0.54±0.25
Dopamin	0.40±0.09	0.42±0.12	0.50±0.17
Hipotansiyon	0.39±0.17	0.59±0.18	0.69±0.16
Hipotansiyon+dopamin	0.51±0.15	0.49±0.31	0.65±0.30

Tablo 3. Kan sodyum değerleri (mmol/l) (Ortalama±SD)

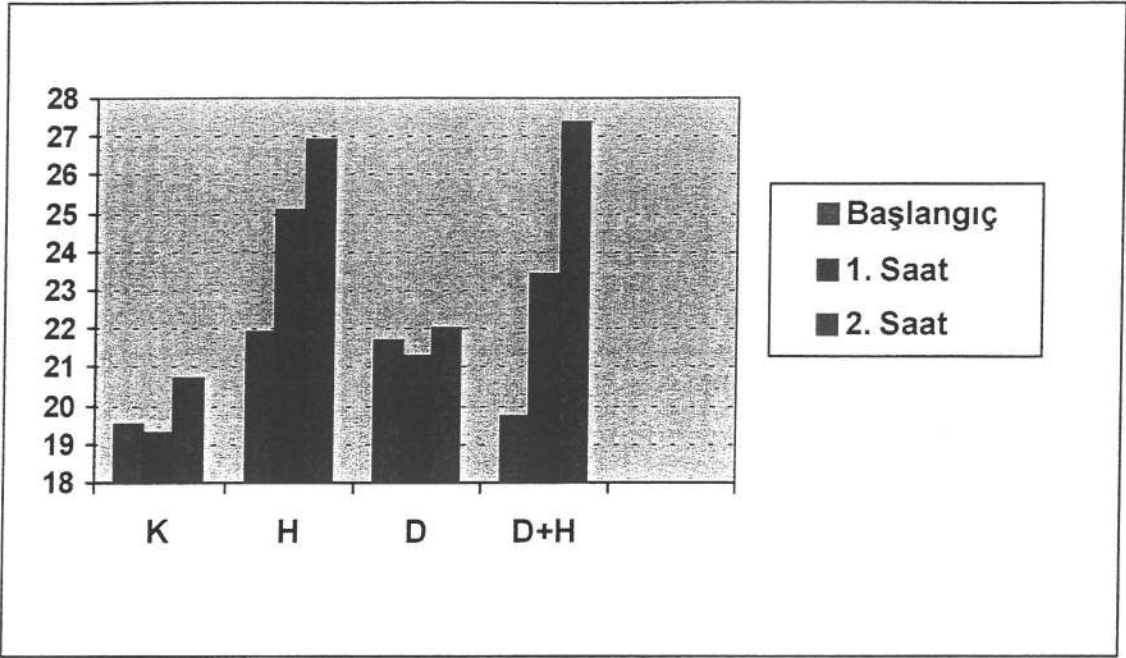
	Sodyum		
	0	1. saat	2. saat
Kontrol	139.40±10.12	132.90±13.08*	127.90±13.19*
Dopamin	140.10±7.62	133.20±8.68*	127.10±8.14*
Hipotansiyon	131.17±15.07	123.07±14.87*	119.80±15.56*
Hipotansiyon+dopamin	142.30±6.85	129.10±11.12*	130.30±5.31*

* p<0.01 (Gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde, kan sodyum değerlerinin iki saat içinde başlangıç değerine göre azaldığı görülmektedir)

Tablo 4. Kan potasyum değerleri (mmol/l) (Ortalama±SD)

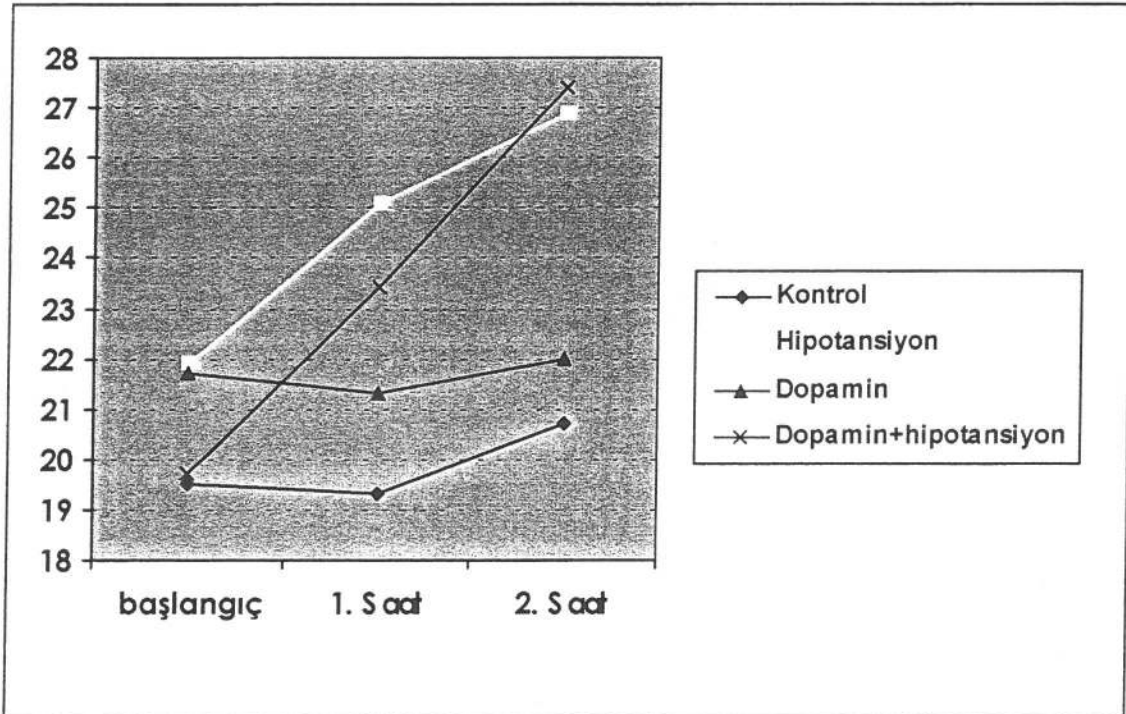
	Potasyum		
	0	1. saat	2. saat
Kontrol	4.51±0.87	4.76±0.50*	4.62±0.63*
Dopamin	4.32±0.62	4.28±0.62*	4.92±0.37*
Hipotansiyon	4.60±0.61	4.72±0.60*	4.84±0.73*
Hipotansiyon+dopamin	4.90±0.60	5.12±0.50*	5.32±0.58*

* p<0.01 (Gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde, kan potasyum değerlerinin iki saat içinde başlangıç değerine göre yükseldiği görülmektedir)



Şekil 7. Kan üre değerlerinin gruplar içinde değişimi

K : Kontrol H : Hipotansiyon D : Dopamin D+H : Dopamin+Hipotansiyon



Şekil 8. Kan üre değerlerinin deney süresince değişimi

İdrar sodyumu ve sodyum klerensi değerlerinin kontrol, dopamin, hipotansiyon ve hipotansiyon+dopamin gruplarındaki dağılımı Tablo 5'de verilmiştir. Veriler karşılaştırıldığında hipotansiyon+dopamin grubunda idrar sodyum değerlerinin diğer gruplara göre önemli olarak yüksek olduğu görülmektedir ($p<0.01$). İdrar sodyum atılımı açısından dopamin grubu kontrol ve hipotansiyon gruplarıyla karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak önemli farklılık bulunmadı. Kontrol, dopamin, hipotansiyon ve hipotansiyon+dopamin gruplarında sodyum klerensi değerleri karşılaştırıldığında, hipotansiyon+dopamin grubunda sodyum klerensi değerlerinin diğer gruplara göre daha yüksek olduğu gösterildi ($p<0.01$). Diğer gruplar karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık görülmedi. Grupların İdrar potasyum atılımı, idrar pH'sı, idrar dansitesi ve idrar hacmi değerleri arasında istatistiksel olarak önemli farklılık gösterilemedi. Veriler potasyum klerensi açısından değerlendirildiğinde de hiç bir grupta önemli fark bulunmadı (Tablo 5 ve6).

Tablo 5. İdrar sodyum ve potasyum değerleri (Ortalama±SD)

	İdrar sodyumu (mmol/l)	İdrar potasyumu (mmol/l)	Sodyum kleriensi (ml/dk)	Potasyum kleriensi (ml/dk)
Kontrol	67.4±34.20	41.33±19.89	4.31±2.38	73.80±36.20
Dopamin	62.60±35.90	46.84±14.22	4.57±1.73	92.40±34.90
Hipotansiyon	74.20±37.80	39.75±17.62	4.94±2.40	71.80±32.10
Hipotansiyon +dopamin	120.20±17.47*	39.13±14.36	7.80±1.20*	64.42±26.35

* p<0.01 (Hipotansiyon+dopamin grubunda idrar sodyum miktarı ve sodyum kleriensi diğeri gruplara göre artmıştır)

Tablo 6. İdrar dansite, hacim ve pH değerleri (Ortalama±SD)

	İdrar dansitesi	İdrar hacmi (ml)	İdrar pH
Kontrol	1022.0±5.4	0.68±0.25	5.60±0.52
Dopamin	1025.9±3.8	0.82±0.42	5.65±0.67
Hipotansiyon	1020.5±7.6	0.70±0.34	5.75±0.80
Hipotansiyon+dopamin	1022.0±6.7	0.61±0.57	5.95±0.55

TARTIŞMA

Hipovolemi ve hipotansiyonun böbrek fonksiyonları üzerindeki olumsuz etkisi ve akut böbrek yetmezliği etiyolojisindeki yeri oldukça iyi bilinmektedir (117,118). Hipotansiyon sonucunda efektif volümdeki azalma karotid baroreseptörler tarafından hissedilir, bu da ADH salınımına ve sempatik sistemle, renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonuna neden olur. Hafif derecede sistemik dolaşım yetmezliği durumunda, renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı birtakım kompensatuar mekanizmaların devreye girmesiyle korunur. Sistemik dolaşım yetmezliği ilerlediğinde bu kompanzasyon mekanizmaları yetersiz kalır ve prerenal azotemi meydana gelir. Daha ciddi ya da uzun süreli hipoperfüzyon, renal parankimal hasara, yani iskemik akut tübüler nekroza neden olabilir.

Dopaminin renal dolaşım üzerindeki bilinen etkilerinin ışığında, günümüzde pek çok merkezde, bu konuda yapılan literatür taramalarıyla desteklenmemesine karşın (122,147,155), böbrek yetmezliği riski yüksek olan ya da postoperatif dönemde böbrek yetmezliğine giren hastalarda düşük doz dopamin tedavisi uygulanmaktadır. Bizim bu çalışmadaki amacımız, hipotansif ratlarda düşük dozda dopamin kullanımının böbrek fonksiyonları üzerindeki etkilerini incelemektir.

İnsanlarda düşük dozlarda dopamin kullanılarak yapılan çalışmalarda ortalama arter basıncı, pulmoner kapiller basınç, santral venöz basınç ve kardiyak debi etkilenmemektedir (6,145,156). Buna karşın bu dozlarda kalp hızının etkilenmediğini ya da arttığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (6,145,148,156). Düşük dozda (0.5 µg/kg/dk) dopamin verildiğinde, ratlarda

da ortalama arter basıncı, sistolik kan basıncı ve kalp hızı değişmemektedir (4,5). Bizim çalışmamızda da 0.5 µg/kg/dk dopamin infüzyonu ratların sistolik ve ortalama arter basınçları ve kalp hızlarında değişiklik yaratmamıştır. Dopamin bu dozda kullanıldığında hemodinamik değişiklik oluşturmamaktadır. Sodyum nitroprussid tarafında oluşturulan hipotansiyon sırasında, beklenen taşikardinin gelişmemesi daha önce yapılan çalışmalarda da belirtildiği gibi, ratların sempatik aktivasyonun cevabındaki farklılıktan kaynaklanıyor olabilir (153,154).

Kan üre düzeyi, spesifik olmamakla birlikte, prerenal azoteminin erken döneminde yükselmektedir ve böbrek fonksiyonlarının bir belirleyicisi olarak kullanılmaktadır. Elektif major vasküler cerrahi geçiren 37 hastada DDD'in postoperatif renal fonksiyonlar üzerine olan etkisini inceleyen bir çalışmada, dopaminin plazma üre seviyelerini etkilemediği gösterilmiştir (126). Karaciğer transplantasyonu geçiren ve tıkanma sarılığı nedeniyle ameliyat edilen hastalar üzerinde yapılan başka klinik çalışmalarda da benzer sonuçlar alınmıştır (135,137). Bizim ulaşabildiğimiz literatürde, deneysel rat çalışmalarında DDD'in kan üre düzeyi üzerine olan etkisinden bahsedilmemektedir. Çalışmamızda, hipotansiyon ve hipotansiyon+dopamin gruplarında, iki saatlik çalışma süresi boyunca kan üre değerlerinin yükseldiği, bu iki grup karşılaştırıldığında hipotansiyon grubunda 1. saat kan üre değerlerinin daha yüksek olduğu fakat bu farkın 2. saatte kaybolduğu gözlemlendi. Buna göre dopaminin verilen dozda kan üre seviyesindeki artışı erken dönemde engellediği, fakat bu etkisinin kısa sürede ortadan kalktığını görmekteyiz.

Karaciğer transplantasyonu, major vasküler cerrahi, tıkanma sarılığı ve kardiyopulmoner bypass geçiren hastalarda yapılan klinik çalışmalarda düşük doz dopamin uygulanmasının postoperatif kan kreatinin seviyeleri üzerinde etkili olmadığı gösterilmiştir (1,126,134,135,137). Lherm ve ark. (145), septik şoktaki hastalarda DDD infüzyonun sağladığı kreatinin klerensindeki artışın diüreze bağlı olduğunu ve bu hastalarda kan kreatinin seviyelerinin etkilenmediğini göstermişlerdir. Yoğun bakım hastalarında da dopamin infüzyonu ile kan kreatinin düzeylerinde değişiklik olmadığı bildirilmiştir (142). Biz de bu çalışmalara benzer şekilde, düşük doz dopamin tedavisinin kan kreatinin seviyelerini etkilemediğini gözledik.

Düşük doz dopaminin en belirgin etkilerinden birisi Na^+ atılımını artırmasıdır (148,156,157). Sodyum atılımındaki artışın dopaminin hemodinamik ve direkt tübüler etkilerine bağlı olduğu düşünülmektedir (14,45,63,158-159). D_1 reseptörlerinin uyarılması, proksimal kıvrımlı tübüllerde, Henle kulpunun çıkan kalın kolunda ve kortikal toplayıcı duktuslarda Na^+-K^+ ATPaz enzimini inhibe ederek natriürezise neden olmaktadır (89). Buna ek olarak medüller kan akımının artması sonucu üre atılımındaki artışın da medüller hiperosmolaliteyi azaltarak natriürezise katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir (67). Ratlarda dopaminin hemodinamik etkisinden bağımsız olarak idrarda sodyum ve potasyum atılımını arttırdığı gösterilmiştir (152). Sağlıklı gönüllülerde K^+ atılımında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber hafif bir artış gözlenmektedir (74,101). Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda dopaminin kalliüretik etkisi daha belirgindir (79,102). Bizim çalışmamızda potasyum klerensinin dopamin infüzyonundan

etkilenmediği görülmektedir. Hipotansif ratlar dopamin ile tedavi edildiğinde sodyum klerensinde diğer gruplara göre önemli bir artış gözlenmesine karşın, sadece dopamin verilen grupta dopaminin natriüretik etkisi gözlenmemiştir. Bu durum, Kapusta ve Robie'nin (160) belirttiği gibi dopaminin renal kan akımını artırıcı etkisini düşük kan basıncında, yani normal oto-regülatör seviyenin altında, daha çok göstermesi ile açıklanabilir.

SONUÇ

Düşük dozda dopaminin böbrek koruyucu etkisi nedeniyle kullanımı konusunda literatürde henüz bir görüş birliği sağlanamamıştır. Bu konudaki klinik çalışmaların genellikle heterojen bir grup oluşturan yoğun bakım hastalarında yapılması, kullanılan dozun standart olmaması, çalışmaların istatistiksel gücünün zayıf olması ve bakılan parametrelerin çalışmalar arasında çok değişiklik göstermesi gibi nedenlerle şimdiye kadar yapılan klinik çalışmalardan istatistiksel olarak kesin sonuçlar çıkartmak mümkün değildir. Bu nedenle insan modeline tam olarak uyum sağlamasa da bu konudaki deneysel çalışmaların devamı gerekmektedir.

Sonuç olarak, 0.5 µg/kg/dk hızında dopaminin deneysel olarak hipotansiyon oluşturulan ratlarda erken dönemde kan üre düzeyindeki artışı engellediği fakat bu etkisinin oldukça kısa süreli olduğu, bu dozda verilen dopaminin natriüretik etkisinin belirgin olduğu söylenebilir. Bu çalışmada dopaminin tek başına böbrek fonksiyonlarını koruyucu etkisi gösterilememiştir.

KAYNAKÇA

1. Wenstone R, Campbell JM, Booker PD, McKay R. Renal function after cardiopulmonary bypass in children: comparison of dopamine with dobutamine. *Br J Anaesth* 1991; 67: 591-594
2. Goldberg LI, Rajfer SI. Dopamine receptors: applications in clinical cardiology. *Circulation* 1985; 72(2): 245-258
3. Aronson S, Goldberg LI, Roth S, Glock D, Moss J, Roizen MJ. Preservation of renal blood flow during hypotension induced with fenoldopam in dogs. *Can Anaesth* 1990; 37 (3): 380-384
4. Sophasan S, Sanposn W, Kraissawekwisai S, Chatsudthipong V. The effects of dopamine on kidney function of rats. *Arch. Int. Pharmacodyn* 1981; 252: 219-228
5. Driman JC, Van Kan F.J.P.M, Thijssen HHW, Van Essen H, Smits JFM, Struijker Boudier HAJ. Regional haemodynamic effects of dopamine and its prodrugs L-dopa and gludopa in the rat and in the glycerol-treated rat as a model for acute renal failure. *Br. J. Pharmacol* 1994; 111: 1117-1122
6. Richer M, Robert S, Lebel M. Renal hemodynamics during norepinephrine and low-dose dopamine infusions in man. *Crit Care Med* 1996; 24: 1150-1156
7. McGrath B, Bode K, Luxford A, Jablonski P. Effects of dopamine on renal function in the rat isolated perfused kidney. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1985; 12: 343-352
8. Schwartz LB, Gewertz BL. The renal response to low dose dopamine. *J Surg Res* 1988; 45: 574-588
9. Kayaalp O. Santral sinir sistem farmakolojisinin temelleri. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 8. Baskı, 2.cilt. Hacettepe Taş Kitapçılık, Ankara. 1998, pp 738-742
10. Hoffman BB, Lefkowitz RJ. Catecholamines and sympathomimetic drugs. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8th ed, Volume

- 1, Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P. McGraw-Hill Book Co. Singapore. 1992 pp: 201-202
11. Cheung PY, Barrington KJ. Renal dopamine receptors: mechanisms of action and developmental aspects. *Cardiovasc Res* 1996; 31: 2-6
 12. Jose PA, Raymond JR, Bates MD, Aperia A, Felder RA, Carey RM. The renal dopamine receptors. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2: 1265-1278
 13. Willems JL, Buylaert WA, Lefebvre RA, Bogaert MG. Neuronal dopamine receptors on autonomic ganglia and sympathetic nerves and dopamine receptors in the gastrointestinal system. *Pharmacol Rev* 1985; 37: 165-216
 14. Lokhandadwala MF, Hedge SS. Cardiovascular dopamine receptors: role of renal dopamine and dopamine receptors in sodium excretion. *Pharmacol Toxicol* 1990; 66:273-243
 15. Polak MJ, Drummond WH. Systemic and pulmonary vascular effects of selective dopamine (DA1) receptor blockade in lambs. *Pediatr Res* 1993; 33: 181-184
 16. Amenta F, Frenta F, Rossodivita A, Ricci A. Pharmacological characterization and autoradiographic localization of dopamine receptors in human epicardial artery. *Pharmacol Exp Ther* 1992; 263: 1447-1453
 17. DiPalma JR. Dopamine new uses for an old drug. *Am Fam Physician* 1975; 11: 149-152
 18. Gurd MR. The physiological action of dihydroxyphenylethylamine and sympatol. *Q J Pharm Pharmacol* 1937; 10:188
 19. Goldberg LI. The pharmacological basis of the clinical use of dopamine. *Proc R Soc Med* 1977; 70: 7-11
 20. Lutten PJ. An outline of neurotransmitters and neurotransmission: part II-function and dysfunction. *J Am Anim Hosp Assoc* 1987; 23: 663-673
 21. Spano PF, Govoni S, Trabucchi M. Studies on the pharmacological properties of dopamine receptors in various areas of the central nervous system. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1978; 19: 155-165

22. Keababian JW, Calne DB. Multiple receptors for dopamine. *Nature* 1979; 277: 93-96
23. Goldberg LI, Wolkman PH, Kohli JD. A comparison of the vascular dopamine receptors with other dopamine receptors. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1978; 18: 57-79
24. Andersen PH, Gingrich JA, Bates MD, Dearry A, Falardeu P, Senogles SE, Caron MG. Dopamine receptors subtypes: beyond D1/D2 classification. *Trends Pharmacol Sci* 1990; 11: 231-236
25. Missale C, Castelletti L, Memo M, Carruba MO, Spano PF. Identification of postsynaptic D1 and D2 dopamine receptors in the cardiovascular system. *J. Cardiovasc Pharmacol* 1988; 11: 643-650
26. Nash SR, Godinot N, Caron MG. Cloning and characterization of the opossum kidney cell D1 dopamine receptor: expression of identical D1A and D1B dopamine receptor mRNAs in opossum kidney and brain. *Mol Pharmacol* 1993; 44: 918-925
27. O'Connell DP, Botkin SJ, Ramos SI, Sibley DR, Ariona MA, Felder RA, Carey RM. Localization of dopamine D1A receptor protein in rat kidneys. *Am J Physiol* 1995; 268 (Renal Fluid Electrolyte Physiol. 37): F1185-F1197
28. Sokoloff P, Giros B, Martres MP, Barthenet ML, Schwartz JC. Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. *Nature* 1990; 347: 146-151
29. Van Tol HHM, Bunzow JR, Guan HC, Sunahara RK, Seeman P, Niznik HB, Civelli O. Cloning of the gene for a human dopamine D4 receptor with high affinity for antipsychotic clozapine. *Nature* 1991; 350: 610-614
30. Sunahara RK, Guan HC, O'Dowd BF, Seeman P, Laurier LG, George SR, Torchia J, Van Tol HHM, Niznik HB. Cloning of the gene for a human dopamine D5 receptor with higher affinity for dopamine than D1. *Nature* 1991; 350: 614-619
31. Tiberi M, Jarvie KR, Silvia C, Falardeu P, Gingrich JA, Godinot N, Bertrand L, Yang-Feng TL, Fremeau RT, Caron MG. Cloning,

- molecular characterization, and chromosomal assignment of a gene encoding a second D1 dopamine receptor subtype: differential expression pattern in rat brain compared with the D1A receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 7491-7495
32. Dearth A, Gingrich JA, Falardeu P, Fremeau RT, Bates MD, Caron MG. Molecular cloning and expression of the gene for a human D1 dopamine receptor. *Nature* 1990; 347: 72-76
 33. Grandy DK, Marchionni MA, Makam H, Stofko RE, Alfano M, Frothingham L, Fischer JB, Burke-Howie KJ, Bunzow JR, Server AC. Cloning of the cDNA and gene for a human D2 dopamine receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 9762-9766
 34. Chio CL, Lajiness ME, Huff RM. Activation of heterologously expressed D3 dopamine receptor: comparison with D2 dopamine receptor. *Mol Pharmacol* 1994; 45: 51-60
 35. McAllister G, Knowles MR, Ward-Booth SM, Sinclair, Patel S, Marwood R, Emms F, Smith A, Seabrook GR, Freedman SB. Functional coupling of human D2, D3 and D4 dopamine receptors in HEK293 cells. *J Receptor Signal Transduction Res* 1995; 15: 267-281
 36. Potenza MN, Graminski GF, Schmauss C, Lerner MR. Functional expression and characterization of human D2 and D3 dopamine receptors. *J Neurosci* 1994; 14: 1463-1476
 37. Robinson SW, Caron MG. Chimeric D2/D3 dopamine receptors efficiently inhibit adenylyl cyclase in HEK 293 cells. *J Neurochem* 1996; 67: 212-219
 38. Chio CL, Drong RF, Riley DT, Gill GS, Slightom JL, Huff RM. D4 dopamine receptor-mediated signaling events determined in transfected Chinese hamster ovary cells. *J Biol Chem* 1994; 269: 11813-11819
 39. Chon AI, Todd RD, Harmon S, O'Malley KL. Photoreceptors of mouse retinas possess D4 receptors coupled to adenylyl cyclase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 12093-12097

40. Tang L, Todd RD, Heller A, O'Malley KL. Pharmacological and functional characterisation of D2, D3 and D4 dopamine receptors in fibroblast and dopaminergic cell lines. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 268: 495-502
41. Schmidt M, Imbs JL. Pharmacological characterisation of renal vascular dopamine receptors. *J Cardiovasc Pharmacol* 1980; 2: 595-605
42. Swanson CR, Muir WW, Bernarski RM. Hemodynamic responses in halothane anesthetized horses given infusions of dopamine and dobutamine. *Am J Vet Res* 1985; 46: 365-370
43. Giselle H. Pharmacologic features and physiologic effects of dopamine. *JAVMA* 1990; 197: 1209-1211
44. Lokhandwala MF, Jandhyala BS. The role of sympathetic nervous system in the vascular actions of dopamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1979; 210: 120-126
45. Felder RA, Felder CC, Eisner GM, Jose PA. The dopamine receptor in adult and maturing kidney. *Am J Physiol* 1989; 257:F315-327
46. Lee MR. Dopamine and kidney: ten years on. *Clin Sci* 1993; 84: 357-375
47. Robie NW, Goldberg LI. Comparative systemic and regional hemodynamic effects of dopamine and dobutamine. *Am Heart J* 1975; 90: 340-345
48. Lorenzi M, Karam JH, Tsalinkin E, Bohannon NV, Gerich JE, Forsham PH. Dopamine during α or β adrenergic blockade in man. Hormonal, metabolic, and cardiovascular effects. *J Clin Invest* 1979; 63: 310-317
49. D'orio V, Allaf DE, Juchmes J, Marcelle R. The use of low doses of dopamine in intensive care medicine. *Arch Int Physiol Biochem* 1984; 92: S11-S20
50. Lang RM, Borow KM, Neuman A, Carroll JD, Weinert L, Murphy MB. Role of the beta-2-adrenoreceptor in mediating positive inotropic activity in the failing heart and its relation to the hemodynamic actions of dopexamine hydrochloride. *Am J Cardiol* 1988; 62: 46C-52C

51. Van Woerkens LJ, Duncker DJ, Den Boer MO, McFalls EO, Sassen LMA, Sazena PR. Evidence against a role for dopamine D1 receptor in myocardium of the pig. *Br J Pharmacol* 1991; 104:246-250
52. Olsen NV, Lang-Jensen T, Hansen JM, Plum I, Thomsen JK, Strandgaard S. Effects of acute beta adrenoreceptor blockade with metoprolol on the renal response to dopamine in normal humans. *Br J Pharmacol* 1994; 37: 347-353
53. Bednarski RM, Muir WW. Arrhythmogenicity of dopamine, dobutamine, and epinephrine in thiamylal-halothane anesthetized dogs. *Am J Vet Res* 1983; 44: 2341-2343
54. Abdul-Rasool IH, Chamberlain JH, Swan PC. Cardiorespiratory and metabolic effects of dopamine and dobutamine infusions in dogs. *Crit Care Med* 1987; 15: 1044-1050
55. Olsen NV, Olsen MH, Bonde J, Kanstrup I, Strandgaard S, Leyssac PP. Renal effects of dopamine in man: A dose response study. Proceedings of the 5 th International Conference on Peripheral Dopamine. Kyoto, Japan 1994; 74
56. Kinoshita S, Ohlstein EH, Felder RA. Dopamine-1 receptors in rat proximal convoluted tubule: regulation by intrarenal dopamine. *Am J Physiol* 1984; 258: F1068-1074
57. Felder RA, Blecher M, Eisner GM, Jose PA. Cortical tubular and glomerular dopamine receptors in the rat kidney. *Am J Physiol* 1984; 246: F557-568
58. Felder RA, Blecher M, Calgano PL. Dopamine receptors in the proximal tubule of the rabbit. *Am J Physiol* 1984; 247: F499-505
59. Felder CC, McKelvey AM, Gitler MS, Eisner GM, Jose PA. Dopamine receptor subtypes in renal brush border and basolateral membranes. *Kidney Int* 1989; 36: 183-193
60. Carey RM, Siragy HM, Ragsdale NV. Dopamine-1 and dopamine-2 mechanisms in the control of renal function. *Am J Hypertens* 1990; 3: 59S-63S

61. Amento F, Collier WL, Ricci A. Autoradiographic localization of vaskuler dopamine receptors. *Am J Hypertens* 1990; 3: 34S-36S
62. Lokhandwala MF, Barrett RJ. Cardiovasculer dopamine receptors: physiological, pharmacological and therapeutic implications. *J Auton Pharmacol* 1982; 3:189-215
63. Jose PA, Elser GM, Robillard JE. Renal hemodynamics and natriuresis induced by dopamine-1 agonist SKF 82526. *Am J Med Sci* 1987; 294:181-186
64. Hedge SS, Ricci A, Amenta F, Lokhandadwala MF. Evidence from functional and autoradiographic studies for presence of tubular dopamine-1 receptors and their involvement in the renal effects of fenoldopam. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 251: 1237-1245
65. Seri I. Dopamine and natriuresis mechanism of action and developmental aspects. *Am J Hypertens* 1990; 343: 82S-86S
66. Szabo B, Crass D, Starke K. Effect of the dopamine D2 receptor agonist quinpirole on renal sympathetic nerve activity and renal norepinephrine spillover in anesthetized rabbits. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 263: 806-815
67. Chapman BJ, Horn NM, Munday KA, Robertson MJ. The actions of dopamine and of sulpride on regional blood flows in the kat kidney. *J Physiol* 1980; 298: 437-441
68. Hardaker WT, Wechsler AS. Redistribution of renal intracortical blood flow during dopamine infusion in dogs. *Circ Res* 1973; 33: 437-442
69. Neiberger RE, Passmore JC. Effects of dopamine on canine internal blood flow distribution during hemorrhage. *Kidney Int* 1979;15:219-223
70. Sulyok E, Seri I, Tulassay T, Kiszal J, Ertl T. The effect of dopamine administration on the activity of renin-angiotensin-aldosterone system in sick preterm. *Eur J Pediatr* 1985; 43: 191-193
71. Maskin CS, Ocken S, Chadwick B, LeJemtel TH. Comparative systemic and renal effects of dopamine and angiotensin-converting anzyme inhibition with enalaprilat in patients with heart failure. *Circulation* 1985;72:846-850

72. Sato Y, Matsuzawa H, Eguchi S. Comparative study of effects of adrenalin, dobutamine and dopamine on systemic hemodynamics and renal blood flow in patients following open heart surgery. *Japan Circ J* 1982;46:1059-1063
73. Hollenberg NK, Adams DF, Mendell P, Abrams HL and Merrill JP. Renal vascular responses to dopamine: Hemodynamic and angiographic observations in man. *Clin Sci Mol Med* 1973;45:733
74. McDonald RH, Goldberg LI, McNay JL, Tuttle EP. Effect of dopamine in man: Augmentation of sodium excretion, glomerular filtration rate, and renal plasma flow. *J Clin Invest.* 1964;43:1116-1120
75. Andrejak M, Hary L. Enhanced dopamine renal responsiveness in patients with hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 1986;40:610-613
76. Kikuchi K, Miyama A, Nakao T. Renal vascular responses to dopamine: Hemodynamic and angiographic observations in man. *Clin Sci Mol Med* 1973;46:486-490
77. Smit AJ, Rosman JB, Sluiter WJ, Donker AJM. Effects of intravenous infusion of low dose dopamine on renal function in normal individuals and in patients with renal disease. *Am J Nephrol* 1986;6:42-46
78. Beregovich J, Bianchi C, Rubler S, Lomnitz E, Cagin N, Levitt B. Dose-related hemodynamic and renal effects of dopamine in congestive heart failure. *Am Heart J* 1974;87:550-553
79. Rosenblum R, Tai AR, Lawson D. Dopamine in man: Cardiorenal hemodynamics in normotensive patients with heart disease. *J Pharmacol Exp Ther* 1972;183:256-260
80. Te-tse L, Tsin-tring C, Chung-tang W. Clinical observations of dopamine: Cardiotonic and Diuretic Action. *Clin Med J* 1978;4:241-244
81. Orme ML, Breckenridge A, Dollery CT. The effects of long term administration of dopamine on renal function in hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1973;6:150-153
82. Davis RF, Demitrios GL, Kirklin JK, Buckley MJ, Lowenstein E. Acute oliguria after cardiopulmonary bypass: Renal functional improvement with low-dose dopamine infusion. *Crit Care Med* 1982;10:852-855

83. Parker S, Carlon GC, Issacs M, Howland WS, Kahn RC. Dopamine administration in oliguria and oliguric renal failure. *Crit Care Med* 1981;9:630-635
84. Ter Wee PM, Van Ballegooie E, Rosman JB, Meijer S, Donker AJM. The effect of low dose dopamine on renal hemodynamics in patients with type I diabetes does not differ from normal individuals. *Diabetologia* 1986;29:78-82
85. Vlachoyannis J, Wismuller g, Schoepe. Effects of dopamine on kidney function and of the adenylate cyclase phosphodiesterase system in man. *Eur J Clin Invest* 1976;6:131-133
86. Beukhof HR, Sluiter WJ, Donker AJM. Effect of low dose dopamine on effective renal plasma flow and glomerular filtration rate in 32 patients with IgA glomerulopathy. *Am J Nephrol* 1985;5:267-269
87. Tulassay T, Rascher W, Scharer K. Effect of low dose dopamine on kidney function and vasoactive hormones in pediatric patients with advanced renal failure. *Clin Nephrol* 1987;28:22-25
88. Tulassay T, Seru I, Machay T, Kiszal J, Varga J, Csömör S. Effects of dopamine on renal functions in premature neonates with respiratory distress syndrome. *Int J Pediatr Nephrol* 1983;4:19-21
89. Vyas SJ, Eichberg J, Lokhandwala MF, Characterization of receptors involved in dopamine-induced activation of phospholipase-C in rat renal cortex. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;260:134-139
90. Felder CC, Jose PA. Dopamine-1 receptor in rat kidneys identified with 125 I-SCH 23982. *Am J Physiol* 1988;255:F970-976
91. Ohbu K, Felder RA. DA1 dopamine receptors in renal cortical collecting duct. *Am J Physiol* 1991;261:F890-895
92. Atuk NO, Ayers CR, Westfall V. effect of dopamine on blood pressure and urinary catecholamines in man. *Clin Res.* 1968;16:90-93
93. Breckenridge A, Orme M, Dollery CT. The effect of dopamine on renal blood flow in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1971;3:131-135

94. Merin G, Bitran D, Uretzky G, Superstine E, Cotev S, Borman JB. The hemodynamic effects of dopamine following cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1977;23:361-363
95. Sulyok E, Seri I, Tulassay T, Kiszal J, Ertl T. The effect of dopamine administration on the activity of the renin-angiotensin –aldosterone system in sick preterm infants. *Eur J Pediatr* 1985;143:191-194
96. Abrahamsen AM, Storstein L, Westlie L, Storstein O. Effects of dopamine on hemodynamics and renal function. *Acta Med Scand* 1974;195:365-367
97. Velasco M, Tjandramaga TB, McNavy JL. Differential dose-related effects of dopamine on systemic and renal hemodynamics in hypertensive patients. *Clin Res* 1974;22:308A
98. Hilberman M, Maseda J, Stinson EB, Derby GC, Speccer RJ, Miller C, Oyer PE, Myers BD. The diuretic properties of dopamine in patients after open-heart operation. *Anesthesiology* 1984;61:489-494
99. Beukhof HR, Ter Wee PM, Sluiter WJ, Donker AJM. Effect of low dose dopamine on effective renal plasma flow and glomerular filtration rate in 32 patients with IgA glomerulopathy. *Am J Nephrol* 1985;5:267-270
100. Tulassay T, Rascher W, Hajdu J, Land RE, Toth M, Seri I. Influence of dopamine on atrial natriuretic peptide level in premature infants. *Acta Pediatr Scand* 1987;76:42-46
101. Levinson PD, Goldstein DS, Munson PJ, Gill JR, Keiser HR. Endocrine, renal and hemodynamic responses to graded dopamine infusions in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:821-826
102. Goldberg LI, McDonald RH, Zimmerman AM. Sodium diuresis produced by dopamine in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1963;269:1060-1065
103. Huo T, Ye MQ, Healy DP. Characterization of a dopamine receptor (DA2k) in the kidney inner medulla. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:3170-3174
104. Bertorello A, Aperia A. Short term regulation of Na⁺-K⁺ ATPase activity by dopamine. *Am J Hypertens* 1990;3:51S-54S

105. Vijayan A, Miller SB. Acute renal failure: Prevention and nondialytic therapy. *Semin Nephrol* 1998;18:523-532
106. Alkhuanizi AM, Schrier RW. Management of acute renal failure: new perspectives. *Am J Kidney Dis* 1996;28:315-28
107. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB. Hospital acquired renal sufficiency: A prospective study. *Am J Med* 1983;74:243-248
108. Kaufman J, Ghakal M, Patel B, Hamburger R: Community acquired renal failure. *Am J Kidney Dis* 1991;17:191-198
109. Shusterman N, Strom BL, Murray TG: Risk factors and outcome of hospital-acquired acute renal failure: Clinical epidemiologic study. *Am J Med* 1987;83:65-71
110. Charlson ME, MacKenzie CR, Gold JP: Postoperative changes in serum creatinine. When do they occur and how much is important? *Ann Surg* 1989;209:328-333
111. Abel RM, Wick J, Beck CH, Jr: Renal dysfunction following open-heart operations. *Arch Surg* 1974;108:175-177
112. Abreo K, Moorthy AV, Osborne M: Changing patterns and outcome of acute renal failure requiring hemodialysis. *Arch Intern Med* 1986;146:1338-1341
113. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Lorient P. Acute renal failure in intensive care units: Causes, outcome and prognostic factors of hospital mortality: A prospective multicenter study. *Crit Care Med* 1996; 24: 192-8
114. Novis BK, Roizen MF, Aronson S. Association of preoperative risk factors with postoperative acute renal failure. *Anesth Analg* 1994; 78: 143-9
115. Davidman M, Olsen P, Kohen J. Iatrogenic renal disease. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1809-12
116. Younberg J. Perioperative renal dysfunction and cardiovascular anesthesia: concerns and controversies. *J Cardiothoracic Vasc Anesth* 1998; 12:567-86

117. Schrier RW, Conger JD, Burke TJ. Pathogenetic role of calcium in renal cell injury. *Nephrology* 1991;648-659
118. Conger JD, Schultz MF, Miller F, Robinette JB. Responses to hemorrhagic arterial pressure reduction in different ischemic renal failure models. *Kidney Int* 1994;46:318-323
119. Yao FS, Hartman GS, Thomas SJ. Does arterial pressure during cardiopulmonary bypass affect renal and pulmonary complications following coronary artery surgery? *Anesth Analg* 1995;80:SCA113
120. Yeboah ED, Petrie A, Peda JL. Acute renal failure and open heart surgery. *Br Med J* 1972;1:415-418
121. Bhat JG, Gluck MC, Lowenstein J. Renal failure after open heart surgery. *Ann Intern Med* 1976;84:677-682
122. Denton MD, Chertow GM, Brady HR. "Renal-dose" dopamine for the treatment of acute renal failure: Scientific rationale, experimental studies and clinical trials. *Kidney Int* 1996;49:4-14
123. Power DA, Duggan J, Brady HR. Renal-dose (low-dose) dopamine for the treatment of sepsis-related and other forms of acute renal failure: Ineffective and probably dangerous. *Clin Expr Pharmacol Physiol* 1999;26:S23-S28
124. DuBose TD, Warnock DG, Mehta RL. Acute renal failure in the 21 st century: Recommendations for management and outcomes assessment. *Am J Kidney Dis* 1997;29:793-799
125. Mehta R, Farkas A, Pascual M. Effect of delayed consultation on outcome from acute renal failure (ARF) in ICU. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:471
126. Baldwin L, Henderson A, Hickman P. Effects of postoperative low-dose dopamine on renal function after elective major vascular surgery. *Ann Intern Med* 1994;120:744-747
127. Segal JM, Phang PT, Walley KR. Low-dose dopamine hastens onset of gut ischemia in a porcine model of hemorrhagic shock. *J Appl Physiol* 1992;73:1159-1164

128. Goldfarb, Iaina A, Serban I, Gavendo S, Eliahou HE. Dopamine in the early recovery phase of acute ischaemic renal failure in rats. *Isr J Med Sci* 1981;17:1069-1071
129. Iaina A, Solomon S, Gavendo S, Eliahou HE. Reduction in severity of acute renal failure in rats by dopamine. *Biomedicine* 1977;27:137-139
130. Conger JD, Falk SA, Yuan BH, Schrier RW. Atrial natriuretic peptide and dopamine in a rat model of ischaemic acute renal failure. *Kidney Int* 1989;35:1126-1132
131. Hammond JJ, Overturf ML, Kirkendall WM. Preliminary observations concerning the effect of dopamine on uranyl nitrate induced renal failure. *Experientia* 1979;35:1630-1631
132. Bersten AD, Rutten AJ. Renovascular interaction of epinephrine, dopamine and intraperitoneal sepsis. *Crit Care Med* 1995;23:537-544
133. Passon J, Rickstein SE, Houltz E, Lundin S. Effects of dopamine, dopexamine and dobutamine on renal excretory function during experimental sepsis in conscious rats. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:392-398
134. Myles PS, Buckland MR, Schenk NJ. Effect of "renal-dose" dopamine on renal function following cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care* 1993;21:56-61
135. Swygert TH, Roberts LC, Valek TR. Effect of intra-operative low-dose dopamine on renal function in liver transplant recipients. *Anesthesiology* 1991;75:571-576
136. Polson RJ, Park GR, Lindop M, Farman JV, Calne RY, Williams R. The prevention of renal impairment in patients undergoing orthotopic liver grafting by infusion of low-dose dopamine. *Anaesthesia* 1987;42:15-19
137. Parks RW, Diamond T, McCrory DC, Johnston GW, Rowlands BJ. Prospective study of postoperative renal function in obstructive jaundice and the effect of perioperative dopamine. *Br J Surg* 1994;81:437-439

138. Sandberg J, Tyden G, Groth CG. Low-dose dopamine infusion following cadaveric renal transplantation. No effect on the incidence of ATN. *Transplant Proc* 1992;24:357
139. Lema G, Urzua J, Jalil R. Renal protection undergoing cardiopulmonary bypass with preoperative abnormal renal function. *Anesth Analg* 1998;86:3-8
140. De Lasson, Hansen HE, Juhl B, Paaske WP, Pedersen EB. A randomised, clinical study of the effect of low-dose dopamine on central and renal haemodynamics in infrarenal aortic surgery. *Eur J Endovasc Surg* 1995;10:82-90
141. Olsen D, Pohlman A, Hall JB. Administration of low-dose dopamine to nonoliguric patients with sepsis syndrome does not raise intramucosal gastric pH nor improve creatinine clearance. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1664-1670
142. Duke GJ, Briedis JH, Weaver RA. Renal support in critically ill patients. Low-dose dopamine or low-dose dobutamine? *Crit Care Med* 1994;22:1919-1925
143. Henderson IS, Beattie TJ, Kennedy AC. Dopamine hydrochloride in oliguric states. *Lancet* 1980;2:827-828
144. Flancbaum L, Choban P, Dasta J. Quantative effects of low-dose dopamine on urine output in oliguric surgical intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1994;22:61-66
145. Lherm T, Troche G, Rossignol M, Bordes P, Zazzo JF. Renal effects of low-dose dopamine in patients with sepsis syndrome or septic shock treated with catecholamines. *Intens Care Med* 1996;22:213-219
146. Chertow GM, Sayegh MH, Allgren RL, Lazarus JM. Is the administration of dopamine associated with adverse or favorable outcomes in acute renal failure? *Am J Med* 1996;101:49-53
147. Perdeu PW, Balser JR, Lipsett PA, Breslow MJ. "Renal dose" dopamine in surgical patients dogma or science? *Ann Surg* 1998;227:470-473

148. Wixson SK, White WJ, Hughes HC, Lang CM, Marshall WK. The effects of pentobarbital, fentanyl-droperdol, ketamine-xylazine and ketamine-diazepam on arterial blood pH, blood gases, mean arterial pressure and heart rate in adult male rats. *Lab An Scien* 1987;37:736-742
149. Olsen NJ, Lund J, Jensen PF, Espersen K, Kanstrup IL, Plum I, Leyssac PP. Dopamine, dobutamine, and dopexamine a comparison of renal effects in unanesthetized human volunteers. *Anesthesiology* 1993;79:685-694
150. Szerlip HM. Renal-dose dopamine: fact and fiction. *Ann Int Med* 1991;115:153-154
151. Thompson BT, Cockrill BA. Renal-dose dopamine: a siren song? *The Lancet* 1994;344:7-8
152. McGrath B, Bode K, Luxford A, Howden B, Jablonski P. Effects of dopamine on renal function in the rat isolated perfused kidney. *Clin Expr Pharmacol Physiol* 1985;12:343-352
153. Gustafson C, Aronsen F, Rosberg B. Circulatory effects of haemorrhage during sodium nitroprusside induced hypotension a study in the rat. *Acta Anaesth Scand* 1985;29:502-507
154. Gustafson C. The central and peripheral circulation during and after sodium nitroprusside induced hypotension in the rat. *Br J Anaest* 1984;56:1029-1035
155. Harper L, Savage COS. The use of dopamine in acute renal failure. *Clin Nephrology* 1997;47:347-349
156. Graves TA, Cioffi WG, Vaughan GM, Pratt L, Heironimus JD, McManus WF, Pruitt BA. The renal effects of low-dose dopamine in thermally injured patients. *J Trauma* 1993;35:97-103
157. Pelayo JP, Fildes RD, Eisner GM, Jose PA. Effects of dopamine blockade on renal sodium excretion. *Am Physiol Soc* 1983;245:(Renal Fluid Elec Physiol) F247-253

158. Frederickson ED, Bradley T, Goldberg LI. Blockade of renal effects of dopamine in the dog by the DA1 antagonist SCH 23390. *Am J Physiol* 1985;249: (Renal Fluid Elec Physiol) F236-240
159. Reuss BE, Higashi Y, Kaneda Y. Dopamine decreases fluid reabsorption in straight portions of rabbit proximal tubule. *Am J Physiol* 1982;242: (Renal Fluid Elec Physiol 11) F634-F640
160. Kapusta DR, Robie NW. Plasma dopamine in regulation of canine renal blood flow. *Am J Physiol* 1988;255:R379-387