



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL
ÜMRANİYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANİYE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ACİL TIP KLİNİĞİ

ACİL SERVİSTE NOREPİNEFRİNİN FRONTAL QRS-T
AÇISINA ETKİSİ: PROSPEKTİF GÖZLEMSEL
ÇALIŞMA

Dr. Tuğçe Yılmaz

İstanbul/2025



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANIYE SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ACİL TIP KLİNİğİ
ACİL SERVİSTE NOREPİNEFRİNİN FRONTAL QRS-T
AÇISINA ETKİSİ: PROSPEKTİF GÖZLEMSEL
ÇALIŞMA

Dr. Tuėe Yılmaz

Tez danıŐmanı: Doç. Dr. Serdar ÖZDEMİR
TIPTA UZMANLIK TEZİ

İstanbul/2025

TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatım boyunca bilgi ve tecrübelerini bizden esirgemeyen, her daim yolumuza ışık olan, zor zamanlarda gösterdiği anlayış ve yapıcı önerilerle her zaman yanımda olduğunu hissettiğimiz, saygıdeğer klinik şefimiz Prof. Dr. Serkan Emre Eroğlu'na;

Yardımseverliği, anlayışlı tavrı, sabrı ve akademik yetkinliği ile bu uzun ve zorlu yolculuğu benim için hem öğretici hem de motive edici bir deneyime dönüştüren, aynı zamanda araştırma yapma, eleştirel düşünme ve akademik disiplin konusundaki becerilerimin de gelişmesine katkıda bulunan, tez danışmanım, Doç. Dr. Serdar Özdemir'e;

Asistanlık sürecimde bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, akademik ve mesleki gelişimimde önemli bir yere sahip olan kıymetli hocalarım Doç. Dr. Gökhan Aksel'e, Doç. Dr. Abdullah Algın'a, Doç. Dr. Mehmet Muzaffer İslam'a ve Doç. Dr. İbrahim Altınok'a;

Uzmanlık eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen tüm asistan ve hemşire arkadaşlarıma, personellerimize;

Ve her zaman yanımda olan, hiçbir zorlukta desteğini benden esirgemeyen, yoldaşım, en iyi arkadaşım, canım eşim Ali Fergal'e;

Varlığı ile her şeyi güzelleştiren canım oğlum Ferhan Emin'e;

Tez yazım sürecinde bana tüm desteğini ve bilgisini sunan, meslektaşım, güzel dostum Doç. Dr. Rabia Sena Dalkılıç'a;

Ne zaman istersem yardıma koşan ve bana her zaman destek olan Nuran annem ve kardeşlerim Ayşe ve Bahadır'a;

Beni bu zamanlara getiren her zaman bana destek olan, canım annem Nihal Say ve canım babam Hüseyin Say'a

TEŞEKKÜR EDERİM.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO DİZİNİ	v
ŞEKİL DİZİNİ	vi
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Norepinefrin	2
2.1.1. Norepinefrin Üretimi	2
2.1.2. Norepinefrinin Fizyolojik Fonksiyonları	2
2.1.3. Norepinefrinin Biyosentezi	3
2.1.4. Norepinefrin farmakokinetiği ve dozu	3
2.1.5. Norepinefrin Reseptörleri	4
2.1.5.1. α_1 Adrenerjik Reseptörler	4
2.1.5.2. α_2 Adrenerjik Reseptörler	5
2.1.5.3. β_1 Adrenerjik Reseptörler	6
2.1.5.4. β_2 Adrenerjik Reseptörler	7
2.1.5.5. β_3 Adrenerjik Reseptörler	7
2.1.6. Norepinefrinin Kardiyovasküler Etkileri	8
2.1.6.1 Norepinefrinin Arteriyel Tonusa Etkileri	9
2.1.6.2 Norepinefrinin Venöz Dönüş, Kardiyak Preload	9
ve Preloada Etkileri	
2.1.6.3 Norepinefrinin Kardiyak Kontraktilite	10
Üzerindeki Etkileri	
2.2. QRS-T açısı	10
2.2.1. QRS-T Açısının Klinik Önemi	11
2.2.2. QRS-T Açısının Ölçülmesi	12
2.2.3. Frontal QRS-T	13
2.2.4. Planar Frontal QRS-T Açısı	14

2.2.5. Frontal ve Spatyal QRS-T Açısı	15
3. GEREÇ ve YÖNTEM	17
3.1. Çalışma Merkezi	17
3.2. Hasta Popülasyonu	17
3.2.1. Dahil etme Kriterleri;	17
3.2.2. Dışlama Kriterleri;	17
3.3. Örneklem Büyüklüğü Hesaplanması	17
3.4. Verileri Toplama ve Kaydetme	18
3.5. İstatistiksel Analiz	19
3.6. Çıkar Çatışması	19
4. BULGULAR	20
4.1. Hasta Popülasyonu	20
4.2. Temel Tanımlayıcı Özelliklerin Analizi	21
4.3. Birincil Sonlanım	27
4.4. İkincil Sonlanım	34
5. TARTIŞMA	37
6. KISITLILIKLAR	44
7. SONUÇLAR	45
8. KAYNAKLAR	47

KISALTMALAR

ATP: Adenozin trifosfat

A-V nod: Atriyoventriküler nod

ASKH: Aterosklerotik Kalp Hastalığı

AF: Atriyal fibrilasyon

cAMP: Siklik adenozin monofosfat

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

GPKR : G proteinine kenetli reseptörler

Gq: G protein konstriktör alfa subunit

Gi: G protein inhibitör alfa subunit

Gs: G protein similatör alfa subunit

KKH: Koroner kalp hastalığı

KVH: Kardiyovasküler hastalık

MAP: Ortalama Arteriyel Basınç

NO: Nitrik oksit

PKA: Protein kinaz A

SCD: Ani Kardiyak Ölüm

QTc intervali : Düzeltilmiş QT intervali

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Çalışma Popülasyonunun Temel Özellikleri.....	22
Tablo 2. Çalışma popülasyonunun temel laboratuvar özellikleri.....	25
Tablo 3. Elektrokardiyografik Parametrelerin Zaman İçindeki Değişim Analizi....	27
Tablo 4. Sepsis Alt Grubunda Elektrokardiyografik Parametrelerin Zaman İçindeki Değişim Analizi.....	34



ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Endojen katekolaminlerin metabolik yolları; endojen ve kullanılabılır katekolaminlerin grafiksel gösterimleri	3
Şekil 2.α1 reseptörü	5
Şekil 3. β1 Adrenerjik Reseptör	6
Şekil 4. Bir planar frontal QRS-T açısının ölçülmesi	14
Şekil 5. Akış şeması	20
Şekil 6. Çalışma Popülasyonundaki Sepsis Grubu Tanı Dağılımı	23
Şekil 7. Çalışma Popülasyonundaki Hastaların Tanı Sınıflaması	24
Şekil 8. Başlangıçta, 1. saatte ve 2. saatte Kalp hızı (atım/dakika) ortancalarının saçılım grafiği	28
Şekil 9. Başlangıçta, 1. saatte ve 2. saatte P eksenini (derece) ortancalarının saçılım grafiği	28
Şekil 10. Başlangıçta, 1. saatte ve 2. saatte QRS eksenini (derece) ortancalarının saçılım grafiği	29
Şekil 11. Başlangıçta, 1. saatte ve 2. saatte T eksenini (derece) ortancalarının saçılım grafiği	29
Şekil 12. Başlangıçta, 1. saatte ve 2. saatte RR aralığı (milisaniye) ortancalarının saçılım grafiği	30
Şekil 13. Başlangıçta, 1. saatte ve 2. saatte P dalga süresi (milisaniye) ortancalarının saçılım grafiği	30
Şekil 14. Başlangıçta, 1. saatte ve 2. saatte PR dalga süresi (milisaniye) ortancalarının saçılım grafiği	31
Şekil 15. Başlangıçta, 1. saatte ve 2. saatte QRS süresi (milisaniye) ortancalarının saçılım grafiği	31
Şekil 16. Başlangıçta, 1. saatte ve 2. saatte QT aralığı (milisaniye) ortancalarının saçılım grafiği	32

Şekil 17. Başlangıçta, 1. saatte ve 2. saatte Bazett formülü ile düzeltilmiş QT aralığı (QTcB) (milisaniye) ortancalarının saçılım grafiği	32
Şekil 18. Başlangıçta, 1. saatte ve 2. saatte Frontal QRS-T açısı(derece) ortancalarının saçılım grafiği	33
Şekil 19. Sepsis alt grubunda, 1. saatte ve 2. saatte Frontal QRS-T açısı (derece) ortancalarının saçılım grafiği	36



ÖZET

Acil Serviste Norepinefrinin Frontal QRS-T Açısına Etkisi: Prospektif Gözlemsel Çalışma

Giriş ve Amaç: Norepinefrin, postsinaptik bölgelerdeki α - ve β -adrenoreseptörlerini aktive ederek sempatik uyarının etkilerine aracılık ederek etki gösteren pozitif inotrop ajandır.

Norepinefrin akut hipotansiyon ve şok tedavisinde endikedir. Sepsis kılavuzlarına göre uygun sıvı resüsitasyonuna dirençli septik şok ve şiddetli sepsis tedavisi için seçilecek ilk vazopressör olarak önerilir. Frontal QRS-T açısı ise, elektrokardiyografi (EKG) cihazlarının otomatik rapor bölümünden kolaylıkla hesaplanabilen bir parametredir ve uzaysal QRS-T açısı ile kuvvetli bir korelasyon gösterir. Risk tahmininde kullanılabilir. Klinik olarak norepinefrin ihtiyacı olan hastalarda norepinefrine bağlı EKG değişikliklerin değerlendirilmesi konusunda yapılmış az sayıda çalışma olduğu görülmektedir. Bu nedenle çalışmamızda acil servisimize gelen ve klinik olarak norepinefrin ihtiyacı olan hastalarda norepinefrinin frontal QRS-T açısına etkisinin çalışılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Hastanemiz acil servisine, 01.06.2023-01.06.2024 tarihleri arasında başvuran, klinik olarak norepinefrin endikasyonu olan erişkin hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılmayı reddeden hastalar veya yakınından onam alınamayanlar ve telefon ile ulaşılamayan hastalar dışlandı. Dahil etme kriterini karşılayan 842 hasta çalışmaya katıldı, ancak 707 hasta dışlama kriterleri nedeniyle çalışma dışı tutuldu. Norepinefrin infüzyonu başlanmadan önce, başlandıktan 1 saat sonra ve 2 saat sonra EKG çekildi, HR, P axis, QRS axis, T axis, RR, P, PR, QRS, QT, QTcB, Frontal QRS-T açısı, atriyal fibrilasyon (AF) kaydedildi.

Bulgular: Hastanemize başvuran 842 norepinefrin ihtiyacı olan hastanın, 288 tanesi iki saatlik EKG takibi yapılamadığı için, 205 tanesi ise başlangıcında veya takiplerinde malign aritmi gelişmesi, 137 tanesi arrest olması ve 77 tanesi norepinefrine ek olarak ikili veya daha fazla inotrop tedavisi alması nedeniyle dışlanmıştır. Dışlama kriterleri uygulandıktan sonra 135 hasta istatistiksel analize dahil

edildi. 10 hasta hemorajik şok, 6 hasta obstrüktif şok, 6 hasta diğer nedenlerle norepinefrin uygulandıktan sonra sekonder sonlanım analizi için dışlanmıştır. Terapötik dozda norepinefrin uygulanan 113 septik şoklu hasta çalışmamızın sekonder sonlanımı için örneklemimizi oluşturmuştur. Çalışmamıza katılan hastaların %48'i kadın (n=65), %52'si (n=70) erkekti. Yaş ortancası ise 77 (68-84) yıldır. Tüm elektrokardiyografik parametrelerde 0., 1. ve 2. saat ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (tüm p değerleri>0.05). Bu sonuçlar, incelenen zaman diliminde EKG parametrelerinin klinik olarak anlamlı bir değişim göstermediğini ortaya koymaktadır. Sepsis alt grubunda tüm elektrokardiyografik parametrelerde 0., 1. ve 2. saat ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (tüm p değerleri>0.05). Bu sonuçlar, incelenen zaman diliminde EKG parametrelerinin klinik olarak anlamlı bir değişim göstermediğini ortaya koymaktadır.

Sonuç: Acil servis ünitesinde terapötik doz aralığında uygulanan norepinefrin infüzyonunun ve norepinefrin uygulanan sepsis alt grubundaki hastaların erken dönemde (0.-2. saat) HR, P axis, QRS axis, T axis, RR, P, PR, QRS, QT, QTcB, Frontal QRS-T açısında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik oluşturmadığını saptadık. Bulgularımız, norepinefrinin akut fazda repolarizasyon dispersiyon riskini belirgin şekilde artırmadığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Norepinefrin, Frontal QRS-T açısı, elektrokardiyografi,sepsis

ABSTRACT

Effect of Norepinephrine on Frontal QRS-T Angle in the Emergency Department: A Prospective Observational Study

Introduction and Objective: Norepinephrine is a positive inotropic agent that exerts its effects by activating postsynaptic α - and β -adrenoceptors, thereby mediating the responses of the sympathetic nervous system. Clinically, it is commonly used in the treatment of acute hypotension and shock. According to current sepsis guidelines, norepinephrine is recommended as the first-line vasopressor in cases of septic shock and severe sepsis that are unresponsive to adequate fluid resuscitation. The frontal QRS-T angle, which can be easily calculated from the automatic report section of electrocardiograms (ECGs), is strongly correlated with the spatial QRS-T angle. It reflects cardiac electrical heterogeneity and can be used as a predictive marker for various cardiac events. However, there is limited research evaluating the electrocardiographic changes, particularly in the frontal QRS-T angle, associated with norepinephrine administration in patients who require this therapy. Therefore, the aim of this prospective observational study is to investigate the effect of norepinephrine on the frontal QRS-T angle in patients presenting to the emergency department who require norepinephrine treatment based on clinical assessment.

Materials and Methods: Adult patients who presented to the emergency department of our hospital between June 1, 2023, and June 1, 2024, and who had a clinical indication for norepinephrine administration were included in the study. Patients who refused to participate, whose legal representatives could not provide consent, or who could not be reached by phone were excluded. A total of 842 patients who met the inclusion criteria were enrolled in the study; however, 707 patients were excluded based on the exclusion criteria. Electrocardiograms (ECGs) were obtained at three time points: before the initiation of norepinephrine infusion, one hour after initiation, and two hours after initiation. The following parameters were recorded: heart rate (HR), P axis, QRS axis, T axis, RR interval, P wave

duration, PR interval, QRS duration, QT interval, corrected QT interval using Bazett's formula (QTcB), frontal QRS-T angle, and the presence of AF.

Results: Of the 842 patients admitted to our hospital who required norepinephrine, 288 were excluded due to the inability to perform two-hour ECG monitoring, 205 were excluded due to the development of malignant arrhythmias at baseline or during follow-up, 137 were excluded due to cardiac arrest, and 77 were excluded because they received dual or more inotropic therapy in addition to norepinephrine. After applying the exclusion criteria, 135 patients were included in the statistical analysis. Among these, 10 patients with hemorrhagic shock, 6 with obstructive shock, and 6 with other indications for norepinephrine administration were excluded from the secondary endpoint analysis. Ultimately, 113 patients with septic shock who received therapeutic doses of norepinephrine constituted the study sample for our secondary outcome analysis.

Among the participants, 48% (n=65) were female and 52% (n=70) were male. The median age was 77 years (interquartile range: 68–84 years). No statistically significant differences were found between the ECG measurements at baseline (0 hour), 1 hour, and 2 hours in any of the electrocardiographic parameters (all p-values > 0.05). These findings suggest that there were no clinically significant changes in ECG parameters during the observed time period.

In the sepsis subgroup, similarly, no statistically significant differences were observed among the measurements at 0, 1, and 2 hours for any of the electrocardiographic parameters (all p-values > 0.05). These results indicate that norepinephrine administration did not result in clinically meaningful ECG changes over the observed period in this subgroup either.

Conclusion: We found that norepinephrine infusion administered within the therapeutic dose range in the emergency department did not cause statistically significant changes in heart rate (HR), P axis, QRS axis, T axis, RR interval, P wave, PR interval, QRS complex, QT interval, QTcB, or frontal QRS-T angle in patients with sepsis during the early period (0–2 hours). Our findings suggest that

norepinephrine does not significantly increase the risk of repolarization dispersion in the acute phase.

Keywords: Norepinephrine, Frontal QRS-T angle, Electrocardiography, Sepsis



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Norepinefrin, postsinaptik bölgelerdeki α - ve β -adrenoreseptörlerini aktive ederek sempatik uyarının etkilerine aracılık ederek etki gösteren pozitif inotrop ajandır.(1)

Norepinefrin akut hipotansiyon ve şok tedavisinde endikedir. Sepsis kılavuzlarına göre uygun sıvı resüsitasyonuna dirençli septik şok ve şiddetli sepsis tedavisi için seçilecek ilk vazopressör olarak önerilir. (2)

Malign aritmi prekürsörü olarak kullanılan frontal QRS-T açısı ise, EKG cihazlarının otomatik rapor bölümünden kolaylıkla hesaplanabilen bir parametredir ve uzaysal QRS-T açısı ile kuvvetli bir korelasyon gösterir. Risk tahmininde kullanılabilir. (3)

Klinik olarak norepinefrin ihtiyacı olan hastalarda norepinefrine bağlı EKG değişikliklerin değerlendirilmesi konusunda yapılmış az sayıda çalışma olduğu görülmektedir. Bu nedenle çalışmamızda acil servisimize gelen ve klinik olarak norepinefrin ihtiyacı olan hastalarda norepinefrinin frontal QRS-T açısına etkisinin çalışılması amaçlanmıştır. (4)

2. GENEL BİLGİLER

2.1. NOREPİNEFRİN

2.1.1. Norepinefrin Üretimi:

Adrenal medullada üretilen katekolaminler kan dolaşımına salınır. Stres uyarıcıları, adrenal medulladaki katekolamin salgısını tetikler. Pregangliyonik sempatik liflerden salgılanan asetilkolin, nikotinik kolinerjik reseptörleri uyararak adrenomedüller kromafin hücrelerinin depolarizasyonuna neden olur. (5)

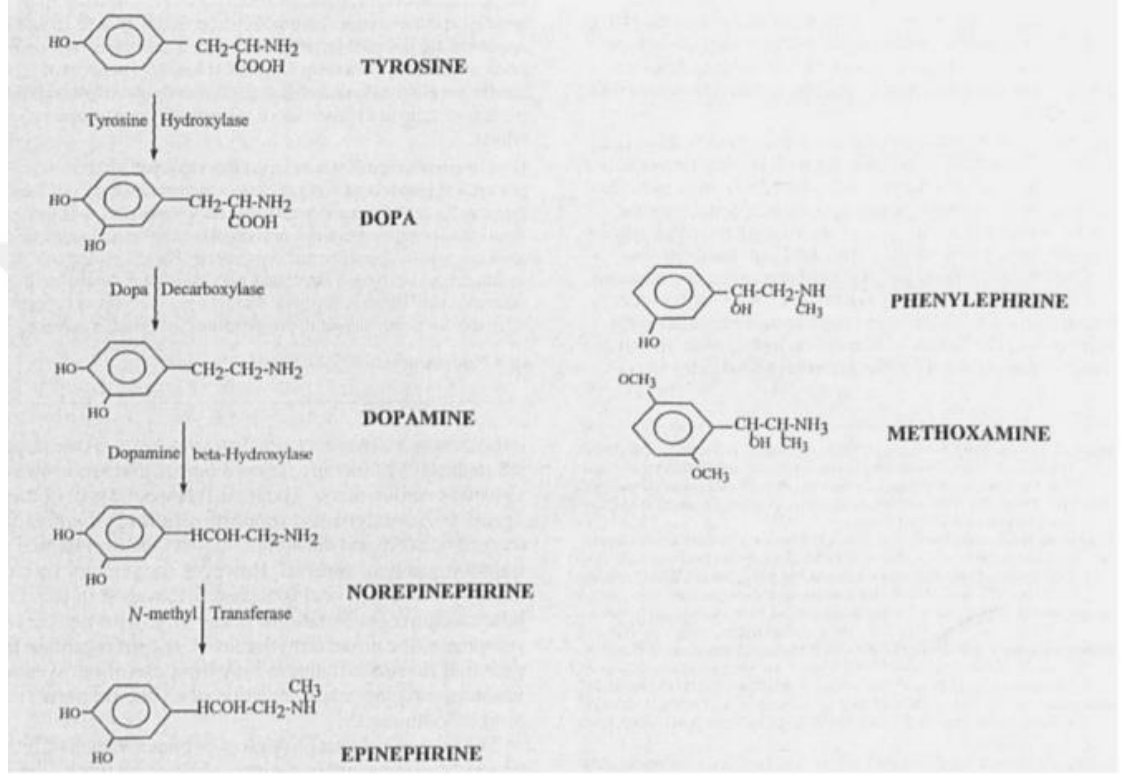
Depolarizasyon, kalsiyum kanallarının aktivasyonuna yol açar ve bu da sekresyon veziküllerinin içeriğinin ekzositoz yoluyla salınmasını sağlar. Ekzositoz sırasında, granüler içerikler ekstraselüler alana salınır. Kan dolaşımında, katekolaminler alfa ve/veya beta-adrenerjik reseptörleri hedef alır, bu reseptörler G proteinine bağlı reseptör ailesine aittir. Katekolaminler çok kısa bir yarı ömre sahiptir ve hızla inaktif ürünler olan normetanefrin ve metanefrine dönüştürülerek metabolize olurlar (6).

2.1.2. Norepinefrinin Fizyolojik Fonksiyonları:

Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu, vücudun "savaş ya da kaç" tepkisinden sorumludur ve sürekli değişen bir çevrede homeostazın korunmasında önemlidir. Sempatetik aktivasyona fizyolojik ve metabolik yanıtlar, endojen katekolaminler olan norepinefrin (veya noradrenalin) ve epinefrin (veya adrenalin) aracılığıyla adrenerjik reseptörler üzerinde gerçekleştirilir. Kardiyak kontraktıl hız ve kuvvetini kontrol etmenin yanı sıra, katekolaminler kan basıncını, hava yolu reaktivitesini ve metabolik fonksiyonları düzenlemede kritik bir rol oynar (6).

2.1.3. Norepinefrinin Biyosentezi:

Katekolamin biyosentezi, fenilalaninin L-tirozine dönüştürülmesiyle başlar, bu da daha sonra tirozin hidroksilaz tarafından L-dopa'ya dönüştürülür. L-dopa, L-aromatik amino asit dekarboksilaz tarafından dopamine dönüştürülür. Dopamin de dopamin beta hidroksilaz tarafından norepinefrine dönüştürülür (7).



Şekil 1. Endojen katekolaminlerin metabolik yolları; endojen ve kullanılabilir katekolaminlerin grafiksel gösterimleri (8,9)

2.1.4. Norepinefrin farmakokinetiği ve dozu

Norepinefrin metabolizması monoamin oksidaz ve katekol-O-metil transferaz ile yapılır. Atılımı inaktif metabolit olarak idrarla sağlanır. Yarılma ömrü 1-2 dakikadır. Etki başlangıç süresi 1-2 dakikadır.

Hipotansiyon ve şokta intravenöz infüzyon dozu 8-12 mikrogram/dakikadır istenen cevaba göre titre edilir. Genel devam dozu 2-4 mikrogram/dakikadır. Kardiyak arrest sonrası bakımda başlangıç dozu 0.1-0.5 mikrogram/kilogram/dakikadır ve

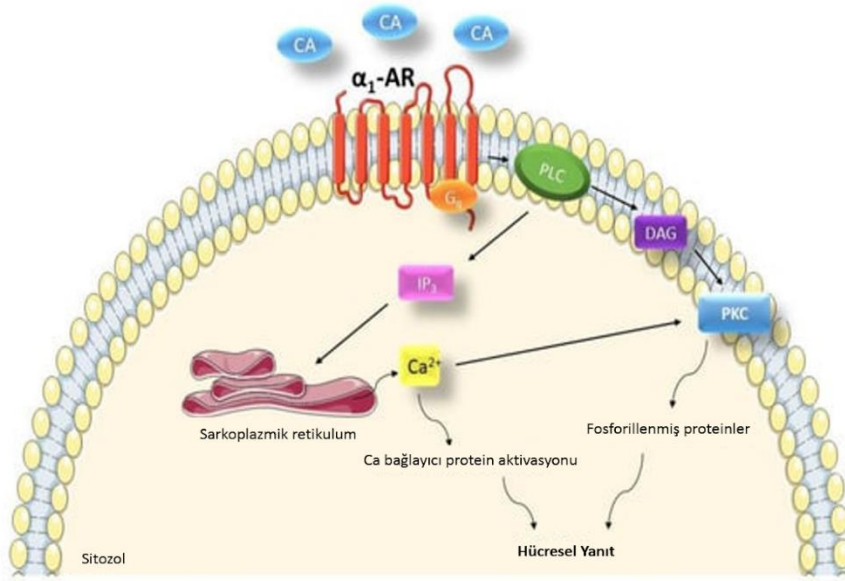
istenilen cevaba göre titre edilir. Sepsis ve septik şok için 0.02-0.04 mikrogram/kilogram/dakika dozunda başlanır, genel aralık 0.02-1.0 mikrogram/kilogram/dakikadır, her 5-10 dakikada bir 0.02-0.04 mikrogram/kilogram/dakika olarak titre edilir; 0.01-0.03 mikrogram/kilogram/dakika hızında kesilir. (2,10).

2.1.5. Norepinefrin Reseptörleri:

Adrenerjik reseptörler, (adrenoreseptörler) 400 ila 600 amino asitten oluşan ve yedi membran geçiş bölgesine sahip olan proteinlerdir ve G proteinine kenetli reseptörler (GPKR) süper ailesine aittir. Bunlar, bir ligandın bağlanması sonrasında G proteinlerini aktive eden membran reseptörleridir; bu da hücre membranının bir veya daha fazla iyon karşı geçirgenliğinde bir değişikliğe yol açar ve/veya reseptöre bağlı bir enzimi aktive eder. Adrenerjik reseptörler genellikle α_1 , α_2 , β_1 , β_2 ve β_3 reseptörleri olarak sınıflandırılır (11).

2.1.5.1. α_1 Adrenerjik Reseptörler:

α_1 adrenerjik reseptörler, fosfolipaz C enzimini aktive eden uyarıcı Gq proteinleriyle eşlenmiştir. Bu enzim, ikinci mesajcı olan inositol trifosfat üretir ve endoplazmik retikulumdan sitozolik kalsiyum salınımına neden olur. Protein kinaz C aracılığıyla, bu süreç enzimlerin fosforilasyonuna ve iyon kanallarının değişmesine yol açarak hücre içine ve dışına elektrolit geçişini sağlar. Bu reseptörlerin aktivasyonu ile vazokonstriksiyon, kan basıncı düzenlenmesi, midriyazis, mesane sfinkter kaslarının kontrolü, ejakülasyon, bağırsak peristaltizmi, tükürük salgılarının artması gibi bir takım fizyolojik özellikler kontrol edilir (12).



Şekil 2. α_1 reseptörü (13).

2.1.5.2. α_2 Adrenerjik Reseptörler:

Alfa2 adrenerjik reseptörler, inhibitör Gi proteinleri ile eşleşmiştir. Gi proteinleri adenilat siklazı inhibe ederek adenosin trifosfattan (ATP) siklik adenosin monofosfat (cAMP) üretimini azaltır. Bu durum, cAMP tarafından protein kinaz A'nın aktivasyonunu önler ve böylece protein aktivasyonu gerçekleşmez (14).

Alfa2 adrenerjik reseptörler ağırlıklı olarak merkezi sinir sisteminde, presinaptik nöronlarda bulunur ve aktivasyonları sempatik aktivitenin baskılanmasına ve arteriyel kan basıncının düşmesine neden olur. Ayrıca, trombositlerde de bulunarak epinefrin kaynaklı agregasyonu düzenler ve Langerhans adacıklarının beta hücrelerinde yer alarak insülin sekresyonunu inhibe eder. (15)

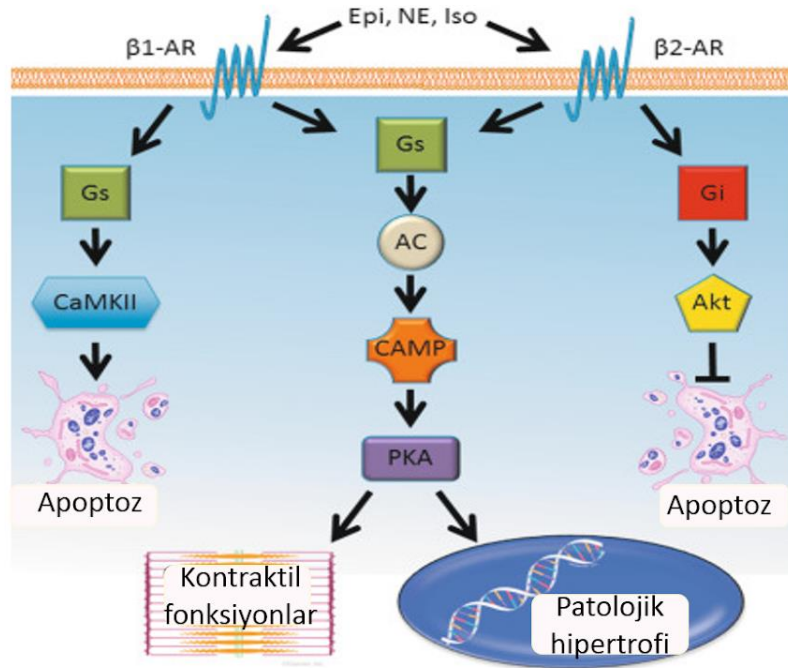
Kalpte, postsinaptik alfa2 reseptör aktivasyonu vasküler düz kas hücrelerinde kasılmaya yol açar. Bu durum sınırlı koroner arter vazokonstriksiyonuna neden olur, ancak bu etki genellikle beta2 aktivasyonunun koroner vazodilatör etkileri tarafından baskılanır. Alfa2 stimülasyonu sempatik tonusu azalttığından, klonidin ve metildopa gibi alfa2 agonistleri santral etkili antihipertansif ilaçlar olarak kullanılır (16).

2.1.5.3. β 1 Adrenerjik Reseptörler:

Beta1 adrenerjik reseptörler kalpte baskın olup kardiyak adrenerjik reseptörlerin yaklaşık %80'ini oluşturur. Beta1 reseptör stimülasyonu, Gs-adenilat siklaz-cAMP-protein kinaz A (PKA) sinyal yolunun aktivasyonuna neden olur. (17)

Ventriküler miyositlerde, PKA aracılığıyla L-tipi kalsiyum kanalı, kardiyak troponin I ve kardiyak miyozin bağlayıcı protein C gibi substratların fosforilasyonu, hücre içi kalsiyum düzeyinin artmasına ve kontraktilitenin yükselmesine yol açar. Pacemaker hücrelerinde, PKA aracılığıyla membran iyon kanallarının ve Ca^{2+} düzenleyici proteinlerin fosforilasyonu, kalsiyum döngüsünü ve kalp hızını artırır.

Beta1 aktivasyonu ayrıca atriyoventriküler nod üzerinden iletimi kolaylaştırır (18).



Şekil 3. β 1 Adrenerjik Reseptör (19)

2.1.5.4. β 2 Adrenerjik Reseptörler:

Beta2 adrenerjik reseptörler vücutta yaygın olarak dağılmış olup, en fazla bronşiyal düz kas hücrelerinde eksprese edilirler. Ayrıca, akciğerin epitel ve endotel hücreleri, hepatositler ve genitoüriner sistemin düz kas hücreleri tarafından da büyük ölçüde eksprese edilirler (20).

Beta1 reseptörleri gibi, beta2 adrenerjik reseptörleri de uyarıcı G proteini (Gs) ile eşlenmiştir. Bu protein, adenilat siklazı aktive ederek ATP'den cAMP üretimini sağlar. cAMP daha sonra PKA'yı aktive eder, bu da kas tonusunun kontrolünde rol oynayan proteinleri fosforile eder. Ayrıca, cAMP hücre içi depolardan kalsiyum iyonu salınımını inhibe ederek düz kas hücrelerinin gevşemesini kolaylaştırır. Sonuç olarak, beta2 reseptör aktivasyonu: kan damarlarını ve bronşları gevşeterek genişletir, rahim, mesane ve gastrointestinal sistem düz kaslarını gevşetir, trombosit agregasyonunu azaltır, karaciğer ve iskelet kaslarında glikojenolizi artırarak glukoz salınımına neden olur.

Kalpde, beta2 reseptörler tüm kardiyak adrenerjik reseptörlerin yaklaşık %20'sini oluşturur. Beta2 reseptör aktivasyonu kontraktıl gücü ve kalp hızını artırır. Ayrıca, beta2 reseptörlerinin stres yanıtında koroner arterlerin genişlemesinde önemli bir rolü vardır (21).

2.1.5.5. β 3 Adrenerjik Reseptörler:

Beta3 adrenerjik reseptörler de beta1 ve beta2 adrenerjik reseptörleri gibi G proteini ile eşlenmiştir, ancak beta3 reseptörleri benzersizdir, çünkü hem uyarıcı (Gs) hem de inhibitör (Gi) G proteinleriyle dönüşümlü olarak eşleşebilirler.

Beta3 reseptör aktivasyonu, beta1 ve beta2 reseptörlerinden daha yüksek katekolamin konsantrasyonlarında meydana gelir ve bu, sempatik aşırı uyarım sırasında koruyucu bir karşı mekanizma olarak işlev gördüğünü destekler. Beta3 aracılı yanıtın, uzun süreli sempatik sinir sistemi aktivasyonu sonrasında korunduğu, ancak beta1 ve beta2 aracılı yanıtların bu durumda desensitizasyon mekanizmalarıyla azaldığı düşünülmektedir.

Yağ dokusunda bulunur, beyaz ve kahverengi yağ dokusunda bolca eksprese edilir. Aktivasyonu ile yağ oksidasyonunun artması, enerji harcamasının artışı, insülin aracılı glukoz alımının iyileştirilmesi gibi fizyolojik olaylar gerçekleşir. Ek olarak Beta3 reseptörleri üriner sistem, safra kesesi, ince ve kalın bağırsaklar ile miyometriyumda da bulunur. Aktivasyonları düz kas gevşemesine neden olur (22).

Beta3 reseptörlerinin kardiyovasküler sistemdeki rolü hâlâ tartışmalıdır, ancak giderek artan kanıtlar, beta3 reseptörlerinin sempatik aşırı uyarımı dengeleyen bir "fren" görevi gördüğünü göstermektedir. Yüksek katekolamin konsantrasyonlarında aktive olarak negatif inotropik etki oluşturur, böylece beta1 ve beta2 aktivitesini dengeler. Bu anti-adrenerjik etkilerin büyük olasılıkla nitrik oksit (NO) salınımı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (23).

2.1.6. Norepinefrinin Kardiyovasküler Etkileri:

Tüm katekolaminler, farklı adrenerjik reseptörleri uyarma yetenekleri açısından eşit değildir. Etkileri, reseptörlerin dağılımına, türüne ve işlevine bağlıdır. Epinefrin ve norepinefrinin kardiyovasküler etkileri şu şekilde özetlenebilir:

Norepinefrin, hem alfa1 hem de alfa2 reseptörlerini ve beta1 reseptörlerini uyarır, ancak beta2 reseptörleri üzerinde çok az etkiye sahiptir. Norepinefrinin damar içi enjeksiyonu kan basıncında belirgin artışa neden olur. Bu artış, başlıca alfa1 reseptör aktivasyonu ile gerçekleşir. Buna ek olarak periferik vazokonstriksiyon ve artmış periferik vasküler direnç dolayısıyla venöz dönüş artışına ve kardiyak debinin yükselmesine neden olur. Periferik organların perfüzyonu azalır (örneğin, böbrekler, karaciğer ve bağırsaklar). Sistemik kan basıncındaki artış, barorefleks aktivasyonu nedeniyle kalp hızında azalmaya (bradikardiye) yol açar.

Koroner arterlerde vazodilatasyon meydana gelir. Norepinefrin kaynaklı sinüs bradikardisi ve PR aralığındaki uzama, çeşitli aritmilere yol açabilir (sinüs düğümü bloğu, hatta ventriküler fibrilasyon gibi). Kalpte epinefrin, sinüs düğümündeki ve miyokard hücrelerindeki beta1 reseptörlerini uyararak pozitif kronotropik (kalp hızını artırıcı) ve inotropik (kasılma gücünü artırıcı) etkiler oluşturur (24).

Epinefrin, kardiyak debiyi ve miyokard oksijen tüketimini artırır. Ayrıca, doğrudan beta reseptör stimülasyonuna bağlı vazodilatasyon ve artmış periferik arteriyel basınç nedeniyle koroner kan akışı da artar (25).

2.1.6.1. Norepinefrinin Arteriyel Tonusa Etkileri

Norepinefrin, baskın endojen sempatik amin olup, postgangliyonik adrenerjik sinirler tarafından salınan fizyolojik mediatör ve aynı zamanda adrenal medulla tarafından salınan bir hormondur. Dışarıdan verilen norepinefrin, şok durumlarında ciddi hipotansiyonu regüle etmek için yaygın olarak intravenöz olarak kullanılan farmakolojik bir ajandır.

Norepinefrin arteriyel basıncı temel olarak, periferik arteriyollerin endotel yüzeyindeki alfa-reseptörlere bağlanması sonrası arteriyel tonusu artırarak yükseltir (26).

2.1.6.2. Norepinefrinin Venöz Dönüş, Kardiyak Preload ve Preloada Etkileri

Norepinefrinin, kardiyovasküler sistemin venöz bölümü üzerindeki etkileri, arteriyel ve mikrosirkülasyon bölümlere kıyasla çok daha az araştırılmıştır. Periferik venler, ince cidarlı ve uyum sağlayabilen damarlar olup, normal insanlarda dolaşımdaki kanın yaklaşık üçte ikisini içerir. Bu kan rezervuarı, fizyolojik olarak venöz dönüşü ve kardiyak debiyi artırmak için kullanılabilir (27).

Venöz dönüşün iki düzenleyicisi vardır: Bir yandan ortalama sistemik basınç ile sağ atriyal basınç arasındaki basınç gradyanı; diğer yandan ise venöz dönüş direncidir. Venöz dönüşün karşı basıncı da venöz kapasitans ve kompliansa bağlıdır. Bu nedenle herhangi bir vazooktif ilacın venöz dönüş üzerindeki net etkisi, basınç gradyanı üzerindeki etkisi ile venöz dönüş direnci üzerindeki etkisinin dengede olmasına bağlıdır (28).

Norepinefrinin venöz dönüşü artırdığı yönünde hayvan çalışmaları mevcuttur. Bu etki, esas olarak alfa-adrenerjik uyarıyla ilişkilidir. Sempatik sistemin ven duvarındaki alfa-adrenerjik reseptörleri uyararak arteriyel sistemde olduğu gibi güçlü bir venokonstriksiyon oluşturduğu bilinmektedir (29-33).

Norepinefrin, venöz dönüşün iki belirleyicisi olan basınç gradyanı ve dönüş direncine etki edebilir. Bir yandan, norepinefrin kaynaklı venokonstriksiyon, ven duvar stresini artırır ve böylece “gerilimsiz hacim”in bir kısmını “gerilimli hacme” dönüştürür. Bu venöz kapasitans azalması hayvan modellerinde gösterilmiştir (34).

2.1.6.3. Norepinefrinin Kardiyak Kontraktilite Üzerindeki Etkileri

Norepinefrin, kalp kasılabilirliğini iki farklı mekanizma yoluyla artırabilir. Birincisi, ortalama arter basıncını (MAP) artırmasının yanı sıra diyastolik arter basıncını da arttırarak miyokard kanlanmasını iyileştirebilir (35).

İkincisi, norepinefrinin β -adrenerjik aktivitesi sayesinde kalp kasılabilirliğini doğrudan artırabilir. Ancak, klinik uygulamada sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu gibi sık kullanılan kontraktilite göstergeleri, kardiyak preload ve afterload koşullarından oldukça etkilenmektedir. Bu nedenle norepinefrinin direkt olarak inotropik etkilerini belirlemek zordur (27,36).

2.2. QRS-T Açısı

EKG kalbin elektriksel aktivitesini izleyen bir testtir. QRS kompleksi, kalbin ventriküllerinin depolarizasyonunu yansıtırken, T dalgası ventriküllerin repolarizasyonunu gösterir. QRS-T açısı, bu iki önemli kardiyak olay arasındaki elektriksel eksenlerin oluşturduğu açığa işaret eder. QRS kompleksi ile T dalgası arasındaki açı, kardiyak fonksiyonun değerlendirilmesinde önemli bir parametre olabilir. QRS-T açısının değerlendirilmesi, elektrofizyolojik hastalıkların erken tanısında ve kardiyak riskin belirlenmesinde kritik rol oynayabilir (37).

2.2.1. QRS-T Açısının Klinik Önemi

QRS-T açısı, EKG üzerindeki QRS kompleksi ile T dalgası arasındaki elektriksel açıya verilen isimdir. QRS kompleksi, kalbin kasılmasına neden olan ventriküllerin depolarizasyonunu, T dalgası ise kalbin kaslarının gevşemesi için gerekli olan repolarizasyonu gösterir.

QRS-T açısı, bu iki elektriksel olay arasındaki ilişkiyi yansıtarak kalbin elektriksel aktivitesindeki durumu gösterir. Bu açı, kalpteki elektriksel iletimdeki bozukluklar veya anormallikler hakkında bilgi verebilir. Özellikle genişlemiş bir QRS-T açısı, kalpteki potansiyel sorunlara, aritmilere veya kardiyovasküler hastalıklara işaret edebilir (38).

QRS-T açısının klinik önemine dair birçok araştırma, bu açı ile kardiyak sağlık arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. Klinik olarak genişlemiş bir QRS-T açısı, genellikle ventriküler repolarizasyonun bozulduğuna ve kalbin elektriksel sistemindeki anormalliklere işaret eder. QRS-T açısındaki genişleme, aşağıdaki durumlarla ilişkilendirilmiştir:

Ventriküler Aritmiler: QRS-T açısının genişlemesi, ventriküler aritmilerin daha yüksek riskini işaret edebilir. Özellikle, ciddi kardiyak hastalıkları olan bireylerde bu durum önemlidir. QRS-T açısındaki genişleme, kalbin elektriksel aktivitesinde düzensizliklerin oluştuğunu gösterir.

Ani Kardiyak Ölüm (SCD): QRS-T açısının genişlemesi, ani kardiyak ölüm riskinin artmasıyla ilişkilidir. Yapılan çalışmalar, genişlemiş QRS-T açısının, kardiyak ölüm riskinin bağımsız bir belirleyicisi olabileceğini öne sürmüştür.

Miyokardiyal İskemi ve Hipertrofi: QRS-T açısının genişlemesi, miyokardiyal iskemi veya ventriküler hipertrofi gibi durumlarla da ilişkilidir. Özellikle sol ventrikül hipertrofisi, QRS-T açısında belirgin bir değişikliğe neden olabilir.

Elektriksel İletim Bozuklukları: QRS-T açısındaki genişleme, kalpteki elektriksel iletim bozuklukları ve sağ veya sol dal blokları ile ilişkilidir. Bu durumlar, QRS-T açısını etkileyerek kardiyak riski artırabilir (39).

2.2.2. QRS-T Açısının Ölçülmesi:

QRS-T açısını doğru bir şekilde ölçmek, elektrofizyolojik bozuklukları ve kardiyak riskleri anlamak için kritik bir adımdır. Bu açı, genellikle EKG'deki QRS kompleksi ve T dalgasının elektriksel eksenlerinin hesaplanmasıyla belirlenir. QRS-T açısının ölçülmesi için şu yöntemler kullanılır:

Eksen Analizi: QRS kompleksi ve T dalgasının her biri, EKG'de bir eksende yer alır. Bu eksenler arasındaki fark, QRS-T açısını oluşturur. Geleneksel yöntemle bu açı manuel olarak ölçülebilir, ancak günümüzde dijital EKG cihazları bu ölçümü otomatik olarak yapmaktadır.

Dijital EKG Cihazları: Modern EKG cihazları, QRS-T açısını hızlı ve doğru bir şekilde ölçebilir. Bu cihazlar, çeşitli algoritmalar kullanarak, QRS ve T dalgalarının elektrofizyolojik özelliklerini analiz eder ve bu verileri kullanarak açıyı hesaplar.

T-Wave Morpholoji Analizi: T dalgasının morfolojisi, QRS-T açısını etkileyebilir. Yapılan bazı çalışmalar, T dalgasının morfolojik analizinin, QRS-T açısının hesaplanmasında önemli bir parametre olduğunu belirtmektedir (40).

Klinik Uygulamalar: QRS-T açısının klinik kullanımda değerlendirilmesi, kardiyovasküler hastalıkların teşhisinde önemli bir araçtır. Özellikle, EKG değerlendirmeleri sırasında QRS-T açısındaki anormallikler, daha ileri kardiyak testlerin gerekliliğini işaret edebilir.

QRS-T açısının klinik kullanımı üzerine yapılan araştırmalar, bu açının kardiyovasküler sağlık için önemli bir prognostik belirleyici olduğunu göstermektedir. Çeşitli çalışmalar, genişlemiş QRS-T açısının artmış kardiyak riskle ilişkili olduğunu

kanıtlamıştır. Bu durum, hem genel popülasyonda hem de kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde geçerlidir.

Genel Popülasyon: Genel popülasyonda, genişlemiş QRS-T açısı, daha yüksek kardiyovasküler olay riski ile ilişkilidir. Yapılan araştırmalar, QRS-T açısındaki her 10 derecelik artışın, kardiyovasküler ölüm riskini artırabileceğini ortaya koymuştur.

Kardiyovasküler Hastalıklar(KVH): Kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde genişlemiş QRS-T açısı, artmış mortalite ve kardiyak aritmi riskleri ile ilişkilidir. Ayrıca, bu açıdaki genişleme, hastaların daha agresif bir tedaviye yönlendirilmesi gerektiğini gösteren önemli bir işaret olabilir.

Klinik Araştırmalar: Birçok klinik araştırma, QRS-T açısının prognostik değerini incelemiştir. Bu çalışmalar, QRS-T açısının genişlemesinin, miyokardiyal iskemi, kalp yetmezliği ve ani kardiyak ölüm gibi önemli kardiyak durumlarla bağlantılı olduğunu göstermektedir (39).

2.2.3. Frontal QRS-T:

Normal QRS kompleksi: Bu, kalbin elektriksel uyarısının, sağdan sola ve üstten aşağıya doğru geçtiği normal bir yönü gösterir. Normal bir EKG, QRS kompleksi kalbin ventriküllerinin kasılmasını başlatan elektriksel aktiviteyi temsil eder.

Frontal QRS kompleksi: Frontal düzlemde QRS kompleksi, EKG'nin sadece belirli bir ekseninde (genellikle ön ve arka veya sağ ve sol) kaydedildiği bir ölçümdür. Bu terim, QRS kompleksinin kaydedildiği düzlemi tanımlar. Frontal düzlemde QRS'nin izlenmesi, kalbin elektriksel aktivitesinin yatay düzlemde nasıl yayıldığını ve herhangi bir anormalliği gösterir.

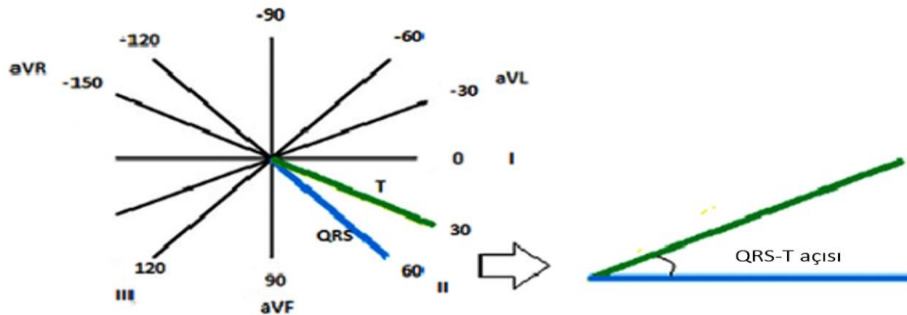
Özetle, frontal QRS ifadesi, EKG'nin bir düzlemde kaydedilen görüntüsünü ifade ederken, normal QRS kalbin normal elektriksel aktivitesinin genel bir temsilidir.

Uzaysal QRS-T açısı, ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyon eksenleri arasındaki farkı temsil eder, bazı çalışmalarda çeşitli riskleri değerlendirmede kullanılmıştır. Üç boyutlu uzaysal QRS ve T vektörlerinin projeksiyonu, frontal vektörleri üretir ve bu vektörlere dayanarak frontal düzlem QRS-T açısı, 12-kanallı EKG ile oluşturulabilir. Frontal QRS-T açısının, uzaysal QRS-T açısı ile benzer şekilde, koroner kalp hastalığı için öngörücü değer taşıdığı gösterilmiştir. Klinikte de frontal QRS-T açısı, kardiyovasküler risk tahmini için uzaysal QRS-T açısından daha kolay türetilen bir ölçüt olarak kabul edilmiştir.

Frontal QRS-T açısı, ayrıca, kalp yetmezliği ile korunan ejeksiyon fraksiyonu olan hastalarda ventriküler yeniden şekillenme ve fonksiyon ile ilişkilendirilmiştir. Artırılmış frontal QRS-T açısı ile daha yüksek beyin natriüretik peptid seviyeleri, olumsuz ventriküler yeniden şekillenme ve kötüleşmiş sol ve sağ ventrikül fonksiyonu arasındaki ilişkiler bildirilmiştir (41).

2.2.4. Planar Frontal QRS-T Açısı:

Üç boyutlu uzaysal QRS ve T vektörlerinin frontal düzleme projeksiyonu sırasıyla frontal QRSf ve Tf vektörlerini oluşturur. Frontal QRSf ve Tf vektörleri arasındaki açı, frontal QRS-T açısı olarak adlandırılır (Şekil 4). Frontal QRS-T açısı, standart bir 12-kanallı EKG'den, frontal düzlem QRS eksenini ile T eksenini arasındaki farkın mutlak değeri olarak kolayca hesaplanabilir. Eğer bu fark 180 dereceden fazla ise, frontal QRS-T açısı, frontal düzlem QRS eksenini ile T eksenini arasındaki farkın mutlak değerinin 360° eksiği olarak hesaplanır (42).



Şekil 4. Bir planar frontal QRS-T açısının ölçülmesi (22).

Frontal QRS-T açısının 0 ile 87 arasındaki değerler normal olarak kabul edilirken, 88° ile 180° arasındaki değerler anormal sonuç bandında değerlendirilir. Artmış QRS-T açısı, dal bloğu, iskemi ve sol ventrikül hipertrofisi gibi anormal elektriksel aktivasyon durumlarında anormal depolarizasyon ve repolarizasyonu ön görebilir.(43)

2.2.5. Frontal ve Spatyal QRS-T Açısı:

Birçok gözlemsel çalışma, QRS-T açısını hesaplamak için hem frontal hem de spatyal yöntemleri analizlerine dahil etmiştir, genellikle bu yöntemlerin tanısal ve prognostik faydalarını doğrudan karşılaştırmıştır. 2011 yılında Brown ve ark. tarafından yapılan bir gözlemsel çalışmada, spatyal ve frontal QRS-T açılarının, altta yatan hipertrofik kardiyomiyopati, sol ventrikül sistolik disfonksiyon ve koroner kalp hastalığı (KKH) gibi hastalıkları öngörmedeki tanısal özellikleri karşılaştırılmıştır. 580 toplam denekten (370 hasta ve 210 sağlıklı) dijital EKG'ler analiz edilmiştir. Spasyal QRS-T açısının altta yatan kardiyak hastalığı frontal açılardan daha tutarlı bir şekilde öngördüğü bulunmuş ve bu durum daha iyi bir tanısal fayda sağladığını göstermiştir.

2009 yılında iskemiye bağlı kardiyomiyopati nedeniyle implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör takılı hastalarla yapılan bir çalışmada, hem frontal hem de spasyal yöntemlerin prognostik faydası olduğu sonucuna varılmıştır; ancak spasyal açı, frontal açığa kıyasla ventriküler taşiaritmileri öngörmede daha güçlü bir tahmin değeri taşımaktadır. KVH açısından risk taşımayan bireylerde yapılan Ateroskleroz Risk Çalışması, anormal spasyal ve frontal QRS-T açıları ölçülen erkek ve kadınlarda mortalite ve yeni KKH riski açısından istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiştir. Ancak diğer klinik değişkenler düzeltilerek yapılan analizde, yalnızca kadınlarda spasyal QRS-T açısının bu sonuçlar için istatistiksel anlamlılık taşıdığı görülmüş ve bu durum, düşük riskli populasyonlarda frontal QRS-T açısının daha az faydalı olduğunu göstermiştir. 2012 yılında KVH'den iyileşmiş 7052 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, genişlemiş spasyal QRS-T açısının toplam ve kardiyak mortaliteyi öngörmede önemli bir role sahip olduğu bulunmuştur. Frontal açı ise yalnızca erkek popülasyonunda öngörmüştür (42).

Yine de spasyal QRS-T açısının ölçümü oldukça zor olup, gelişmiş bilgisayar programları gerektirebilir. Bu sebeple, son zamanlarda frontal QRS-T açısı ölçümü daha çok tercih edilmektedir (3).



3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Merkezi

Çalışmamız, tek merkezli, prospektif, gözlemsel bir tanımlayıcı çalışmadır. Etik kurul onayı B.10.1.TKH.4.34.H.GP.0.01/156 numarasıyla 23.05.2023 tarihinde alınmış olup, 01.06.2023-01.06.2024 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği'nde Helsinki Bildirgesi prensiplerine dayalı olarak yürütülmüştür. Çalışmanın gerçekleştirildiği merkez, yılda 300.000 yetişkin acil hasta başvurusu alan üçüncü basamak bir eğitim ve araştırma hastanesidir.

3.2. Hasta Popülasyonu

Hastanemiz acil servisine, 01.06.2023-01.06.2024 tarihleri arasında başvuran, klinik olarak nörepinefrin endikasyonu olan erişkin hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılmayı reddeden hastalar veya yakınından onam alınamayanlar ve telefon ile ulaşılamayan hastalar dışlandı. Dahil etme kriterini karşılayan 842 hasta çalışmaya katıldı, ancak 707 hasta dışlama kriterleri nedeniyle çalışma dışı tutuldu.

3.2.1. Dahil etme Kriterleri;

- Olguların 18 yaş ve üzerinde olması.
- Klinik olarak norepinefrin ihtiyacı olan hastalar

3.2.2. Dışlama Kriterleri;

- Kendisi veya yakını çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar
- İki saatlik takibi süresince arrest olan hastalar(spontan dolaşım +/-)
- Başlangıçta veya iki saatlik takibi süresince malign aritmi gelişen hastalar
- İki saat içinde EKG çekimi tamamlanamayan hastalar
- Norepinefrine ek olarak ikili veya daha fazla inotrop tedavisi alan hastalar

3.3. Örneklem Büyüklüğü Hesaplanması

Çalışmanın istatistiksel gücü, G*Power 3.1 yazılımı ile post-hoc olarak hesaplanmıştır. N=135 örneklem büyüklüğünde, grup sayısı 3 için (0, 1 ve 2. saat

ölçümleri) $\alpha=0.05$ anlamlılık düzeyi ve orta etki büyüklüğü ($f=0.25$) için test gücü %98,7 olarak bulunmuştur. Bu örneklem büyüklüğü, Cohen'in etki büyüklüğü sınıflandırmasına göre; küçük etkilerde %35.2, orta etkilerde %98.7 ve büyük etkilerde %100 test gücü sağladığını göstermiştir. (44).

3.4. Verileri Toplama ve Kaydetme

T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi erişkin acil servisine başvuran hastaların başvuru nedenleri üzerine yapılan tetkiklerinden sonra klinik olarak nörepinefrin ihtiyacı olan ve 18 yaş üstünde olan hastalar çalışmamıza dahil edildi. Tüm hastalara öncelikle bilgilendirme yapıldı ve onamları alındı. Çalışmamız nedeniyle hastalara ek tıbbi müdahalede bulunulmadı ve ek tıbbi tetkikler istenmedi. Hastaların tanıları ve tedavileri rutin acil servis işleyişine göre yapıldı.

Tüm nörepinefrin ihtiyacı olan hastaların tanı ve tedavi süresi aksamayacak şekilde ayrıntılı fizik muayeneleri yapılacak ve anamnezleri alındı.. Başvuru anındaki; ateş, nabız, tansiyon, oksijen saturasyonu, solunum sayısı parametrelerine bakıldı. Muayeneleri tamamlanan hastaların gerekli tetkik, takip ve tedavileri yapıldı. Çalışmadan çıkanların, çalışmayı terk etme nedenleri de kayıt altına alındı. Hasta ile ilgili veriler: yaş, cinsiyet, komorbid hastalıklar (Diyabetes Mellitus, Hipertansiyon, ASKH, Kalp yetmezliği..), fizik muayene bulguları, vital parametreler, EKG, arter veya venöz kan gazı, tam kan sayımı (lökosit, hemoglobin, hematokrit, trombosit), CRP, üre, kreatinin, kan şekeri düzeyi kayıt altına alındı. Nörepinefrin infüzyon dozu kaydedildi.

Nörepinefrin ihtiyacı olan hastalara, klinik işleyişi aksatmayacak şekilde, nörepinefrin infüzyonu başlanmadan önce, başlandıktan 1 saat sonra ve 2 saat sonra EKG çekildi, HR, P axis, QRS axis, T axis, RR, P, PR, QRS, QT, QTcB, Frontal QRS-T açısı, AF kaydedildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiği için jamovi Version 2. 3. 28. 0 kullanıldı. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk ile test edildi. Tüm veriler normal dağılıma uymuyordu. Bu sebeple sürekli veriler ortanca (%25-%75 çeyreklik) ile ifade edildi. Kategorik veriler frekans (%) ile ifade edildi. Zaman içinde tekrarlanan elektrokardiyografik ölçümlerin (0., 1. ve 2. saat) değişimini analiz etmek için verilerin normal dağılıma uymaması nedeniyle Friedman testi (ANOVA) uygulandı. Friedman testi sonuçlarına göre anlamlı fark izlenmediğinden post hoc analiz yapılmadı.

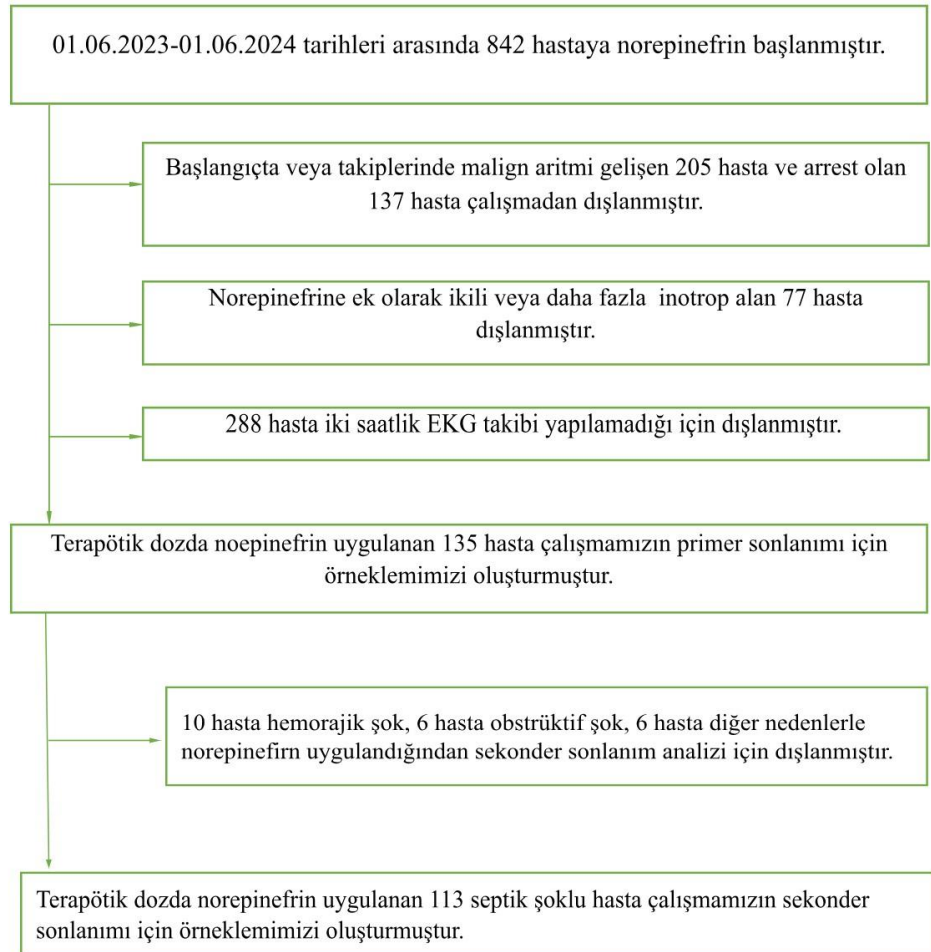
3.6. Çıkar Çatışması

Çalışmaya katılan araştırmacıların herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

4.BULGULAR

4.1. Hasta Popülasyonu

Hastanemize 01.06.2023-01.06.2024 tarihleri arasında başvuran 842 norepinefrin ihtiyacı olan hastanın, 288 tanesi iki saatlik EKG takibi yapılamadığı için, 205 tanesi ise başlangıcında veya takiplerinde malign aritmi gelişmesi, 137 tanesi arrest olması ve 77 tanesi norepinefrine ek olarak ikili veya daha fazla inotrop tedavisi alması nedeniyle dışlanmıştır. Dışlama kriterleri uygulandıktan sonra 135 hasta istatistiksel analize dahil edilmiştir. 10 hasta hemorajik şok, 6 hasta obstrüktif şok, 6 hastaya da diğer nedenlerle norepinefrin uygulandığından sekonder sonlanım analizi için dışlanmıştır. Terapötik dozda norepinefrin uygulanan 113 septik şoklu hasta çalışmamızın sekonder sonlanımı için örneklemimizi oluşturmuştur. Hasta akış şeması Şekil-5’da özetlenmiştir.



Şekil 5. Akış şeması

4.2. Temel Tanımlayıcı Özelliklerin Analizi

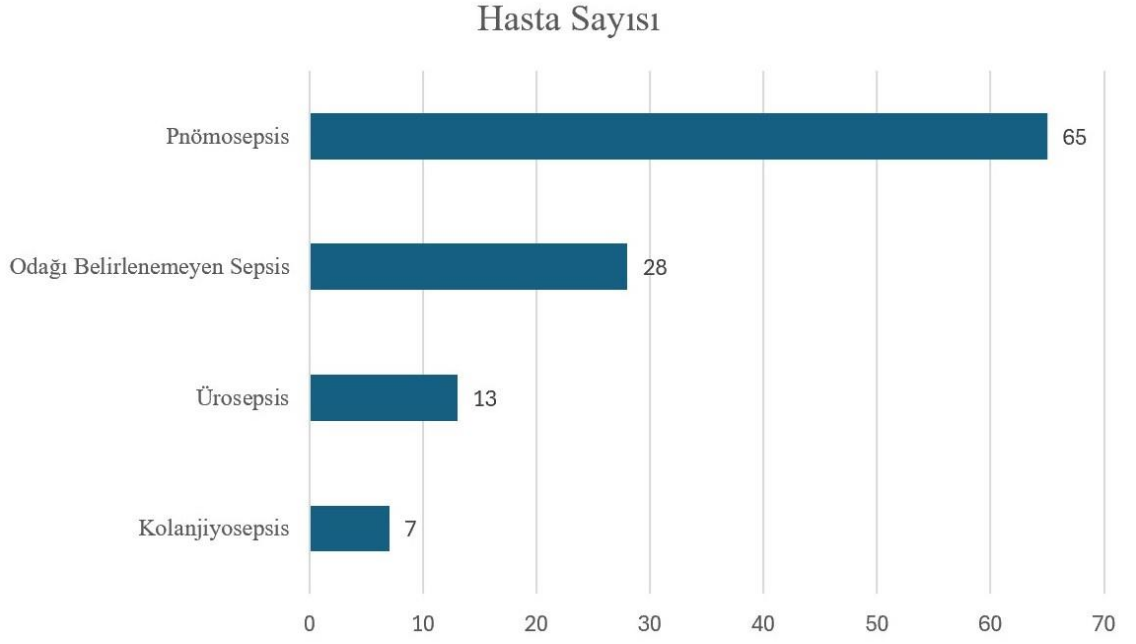
Çalışmamıza katılan hastaların %48'i kadın (n=65), %52'si (n=70) erkekti. Yaş ortancası ise 77 (68-84) yıldı. Hastaların başvuru anındaki kaydedilen vital parametreleri; sistolik tansiyon ortanca değeri 90 mmHg (80-99), diyastolik tansiyon ortanca değeri 51 mmHg (44-60), solunum sayısı ortanca değeri 20 (20-20), ateş ortanca değeri 36.6° (36.4-37.2) olarak hesaplandı.

Hastalarımızın 61 (%45)'inin hipertansiyonu, 40 (%30) 'unun aktif malignitesi vardı ve 36 (%27)'si diyabet hastasıydı.



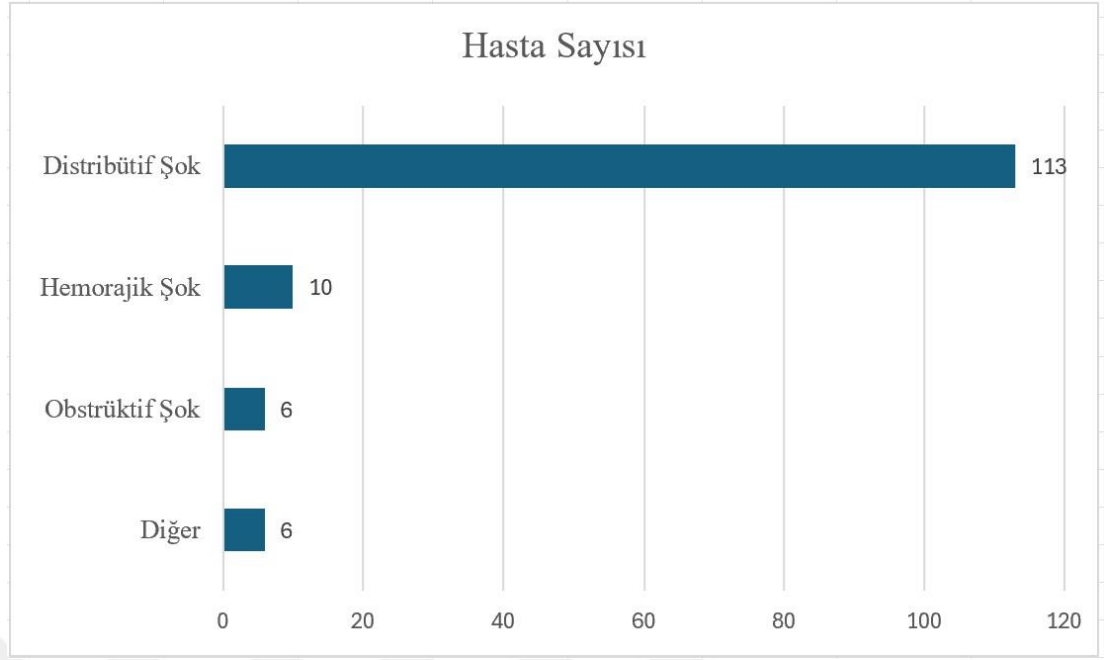
Tablo 1. Çalışma Popülasyonunun Temel Özellikleri

Karakteristik	Değer (n:135)
Demografik Veriler	
Yaş (yıl)	77 (68-84)
Erkek Cinsiyet	70 (%52)
Vital Bulgular	
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	90 (80-99)
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	51 (44-60)
Vücut Isısı (°C)	36.6 (36.4-37.2)
Solunum Sayısı (dakika)	20 (20-20)
Eşlik Eden Hastalıklar	
Hipertansiyon	61 (%45)
Diabetes	36 (%27)
Koroner Arter Hastalığı	30 (%22)
Konjestif Kalp Yetmezliği	21 (%16)
KOAH	21 (%16)
Geçirilmiş İnme	13 (%9.6)
Aktif Kanser	40 (%30)
DOZ	
1.saat norepinefrin dozu	10 mcg (10-20)
2.saat norepinefrin dozu	10 mcg (10-20)



Şekil 6. Çalışma Popülasyonundaki Sepsis Grubu Tanı Dağılımı

Klinik olarak norepinefrin başlanan hastalarımızın %57,5'i pnömo-sepsis tanısı almıştır, bunun yanında %24,7 ile odağı belirlenemeyen sepsis, %11,5 ürosepsis ve %6,1 kolanjiyosepsis tanıları mevcuttur.



Şekil 7. Çalışma Popülasyonundaki Hastaların Tanı Sınıflaması

Hastalarımızın %83,7'si distribütif şok grubunda yer almıştır, %7,4'ü hemorajik şok, %4,4'ü obstrüktif şok grubunda ve %4,4'ü diğer grupta bulunmaktadır.

Tablo 2. Çalışma popülasyonunun temel laboratuvar özellikleri

Laboratuvar Bulguları	Değer
Hematolojik belirteçler	
Beyaz Küre Sayısı ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	13 (9-18)
Nötrofil Sayısı ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	11 (7-16)
Lenfosit Sayısı ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	1.10 (0.51-2.10)
Hemoglobin (g/dL)	10.0 (8.6-12.2)
Hematokrit (%)	33 (26-38)
Trombosit Sayısı ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	214 (141-304)
Laktat (mmol/L)	3.5 (2.1-5.9)
Kan Gazı Analizi	
pH	7.35 (7.26-7.44)
Karbondioksit Basıncı (mmHg)	36 (29-44)
Bikarbonat (mmol/L)	20 (16-25)
Oksijen Basıncı (mmHg)	39 (30-57)
Baz Eksikliği	-4 (-9 - 0)
Kardiyak Belirteçler	
ProBNP (pg/mL)	4,180 (1,692-14,009)
Troponin (ng/L)	79 (42-180)
Biyokimyasal Belirteçler	
Alanin Aminotransferaz (U/L)	18 (9-47)
Albümin (g/dL)	31 (24-35)

Aspartat Aminotransferaz (U/L)	32 (18-87)
Glukoz (mg/dL)	146 (110-216)
Kalsiyum (mg/dL)	8.90 (8.43-9.20)
Kan Üre Azotu (mg/dL)	124 (85-151)
Klorür (mmol/L)	97 (90-101)
Kreatinin (mg/dL)	1.91 (1.13-3.16)
Potasyum (mmol/L)	4.90 (4.12-5.57)
Sodyum (mmol/L)	136 (129-141)
C-Reaktif Protein (mg/L)	111 (37-196)
Amilaz (U/L)	54 (36-90)
Lipaz (U/L)	29 (16-88)
Gama-Glutamil Transferaz (U/L)	44 (20-82)

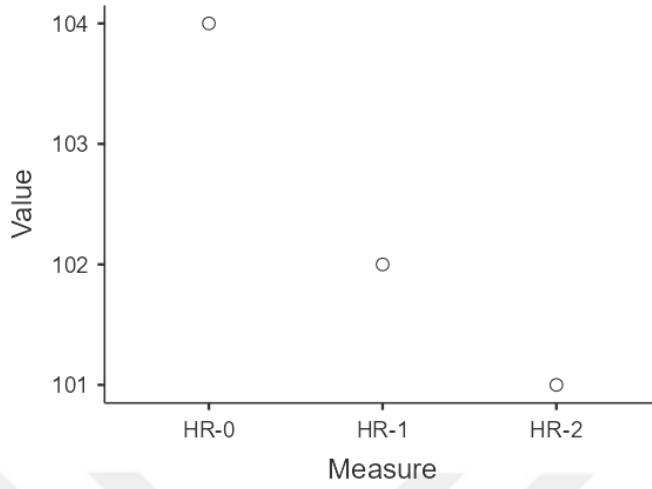
4.3. Birincil Sonlanım

Terapötik dozdaki norepinefrin infüzyonunun elektrokardiyografik değişikliklerinin tanımlanmasıdır.

Tablo 3. Elektrokardiyografik Parametrelerin Zaman İçindeki Değişim Analizi

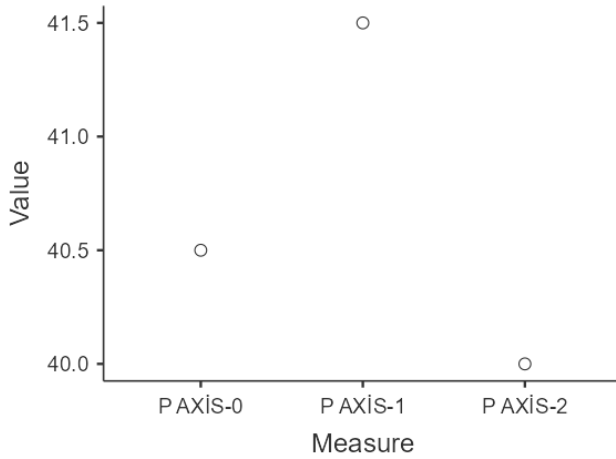
Elektrokardiyografik bulgular	0. saat	1. saat	2. saat	Friedman χ^2	df	P değeri
Kalp hızı (atım/dakika)	104 (89.5 – 123)	102 (84.5 – 117)	101 (85.0 – 117)	1,26	2	0,534
P eksenini (derece)	40.5 (0.00 – 67.0)	35.0 (0.00 – 61.0)	39.0 (20.0 – 62.0)	1,16	2	0,559
QRS eksenini (derece)	3.50 (-22.8 – 35.5)	-1.00 (-29.0 – 30.0)	-2.00 (-25.5 – 29.0)	2,69	2	0,261
T eksenini (derece)	58.5 (18.8 – 113)	57.0 (23.3 – 108)	63.0 (21.0 – 120)	0,142	2	0,931
RR aralığı (milisaniye)	580 (500 – 698)	593 (520 – 715)	593 (514 – 707)	1,1	2	0,576
P dalga süresi (milisaniye)	96.0 (81.3 – 110)	97.0 (80.5 – 110)	100 (82.5 – 112)	0,536	2	0,765
PR aralığı (milisaniye)	146 (122 – 168)	144 (128 – 169)	144 (128 – 163)	0,333	2	0,846
QRS süresi (milisaniye)	89.0 (77.5 – 106)	88.0 (78.0 – 103)	87.0 (78.0 – 100)	2,11	2	0,348
QT aralığı (milisaniye)	341 (309 – 374)	354 (325 – 382)	354 (316 – 389)	2,59	2	0,274
Bazett formülü ile düzeltilmiş QT aralığı (QTcB) (milisaniye)	452 (425 – 481)	458 (427 – 485)	455 (430 – 481)	0,919	2	0,632
Frontal QRS-T açısı (derece)	91 (31-159)	86 (28.5-152)	76 (30-150)	2,60	2	0,273

4.3.1. Elektrokardiyografik Parametrelerin Zaman İçindeki Değişim Analizi



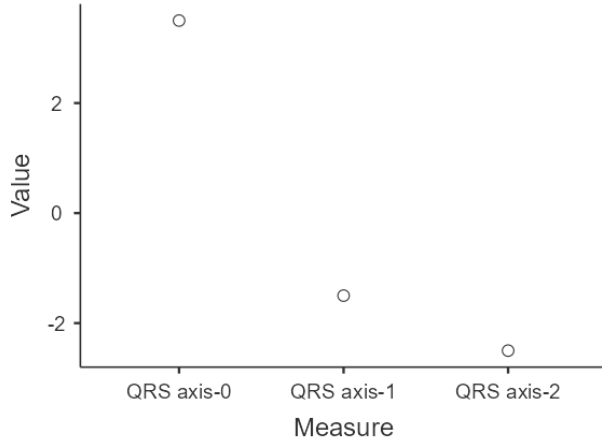
Şekil 8. Başlangıçta, 1. saatte ve 2. saatte Kalp hızı (atım/dakika) ortancalarının saçılım grafiği

Kalp hızı başlangıçta 104 atım/dakika (89.5-123) iken, 1. saatte 102 atım/dakika (84.5-117)'ye ve 2. saatte 101 atım/dakika (85.0-117)'ye düşmüştür. Bu değişim istatistiksel olarak anlamsızdır ($\chi^2=1.26$, $p=0.534$).



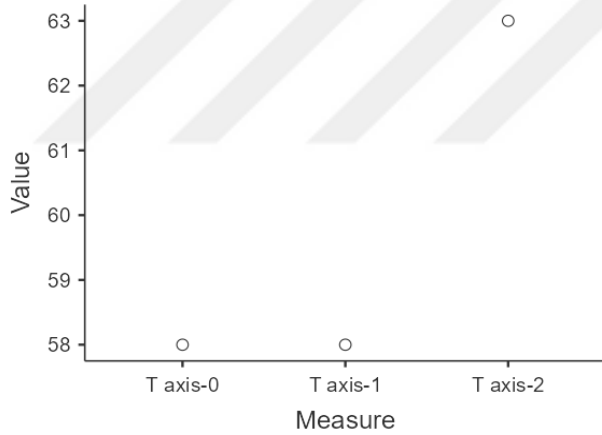
Şekil 9. Başlangıçta, 1. saatte ve 2. saatte P eksenini (derece) ortancalarının saçılım grafiği

P eksenini değerleri başlangıçta 40,5° (0.00-67.0) olarak ölçülmüş, 1. saatte 35,0° (0.00-61.0)'a inmiş, 2. saatte ise 39,0° (20.0-62.0) olarak kaydedilmiştir. Bu değişimler istatistiksel açıdan anlamsızdır ($\chi^2=1.16$, $p=0.559$).



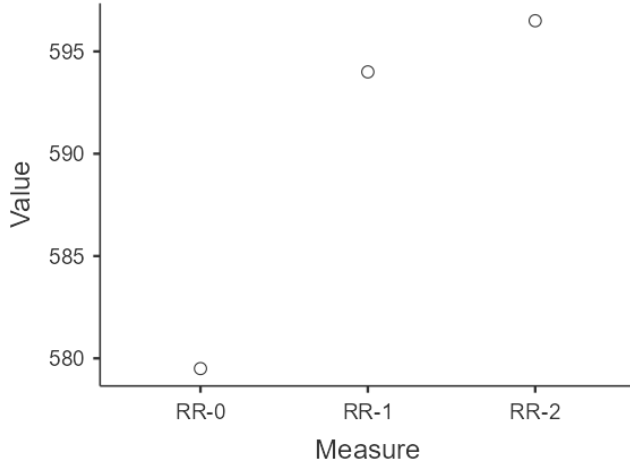
Şekil 10. Başlangıçta, 1. saatte ve 2. saatte QRS eksenini (derece) ortancalarının saçılım grafiği

QRS eksenini başlangıçta 3.50° (-22.8-35.5) iken, 1. saatte -1.00° (-29.0-30.0) ve 2. saatte -2.00° (-25.5-29.0) olarak ölçülmüştür. Bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildir ($\chi^2=2.69$, $p=0.261$).



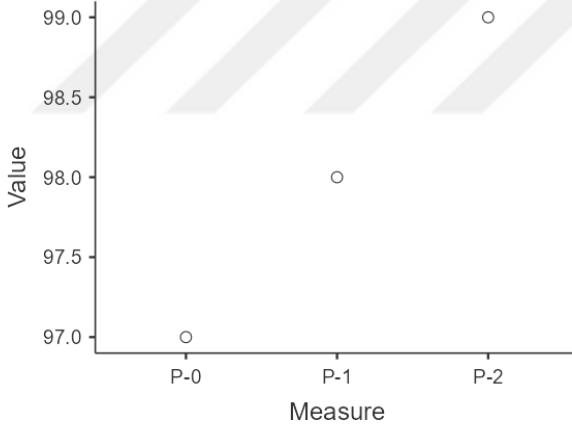
Şekil 11. Başlangıçta, 1. saatte ve 2. saatte T eksenini (derece) ortancalarının saçılım grafiği

T eksenini değerleri başlangıçta $58,5^\circ$ (18.8-113), 1. saatte $57,0^\circ$ (23.3-108) ve 2. saatte $63,0^\circ$ (21.0-120) olarak bulunmuştur. Zaman içindeki farklılıklar istatistiksel olarak anlamsızdır ($\chi^2=0.142$, $p=0.931$).



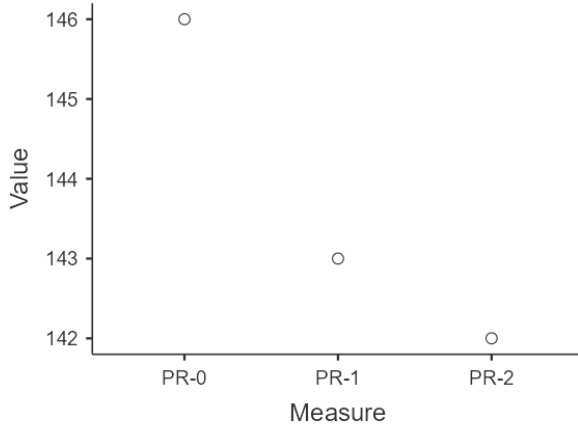
Şekil 12. Başlangıçta, 1. saatte ve 2. saatte RR aralığı (milisaniye) ortancalarının saçılım grafiği

RR aralığı başlangıçta 580 ms (500-698) iken, 1. saatte 593 ms (520-715) ve 2. saatte 593 ms (514-707) olarak ölçülmüştür. Bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildir ($\chi^2=1.1$, $p=0.576$).



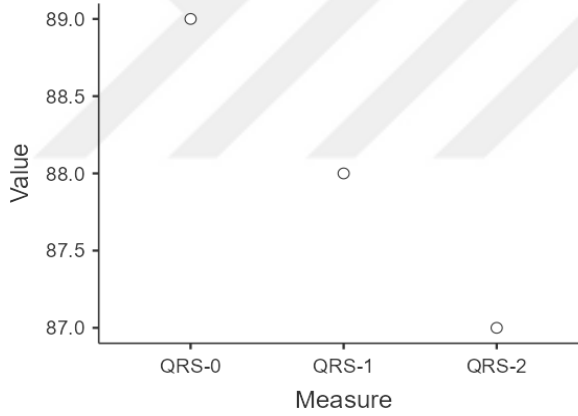
Şekil 13. Başlangıçta, 1. saatte ve 2. saatte P dalga süresi (milisaniye) ortancalarının saçılım grafiği

P dalga süresi başlangıçta 96.0 ms (81.3-110), 1. saatte 97.0 ms (80.5-110) ve 2. saatte 100 ms (82.5-112) olarak kaydedilmiştir. Zaman içindeki farklılıklar istatistiksel olarak anlamsızdır ($\chi^2=0.536$, $p=0.765$).



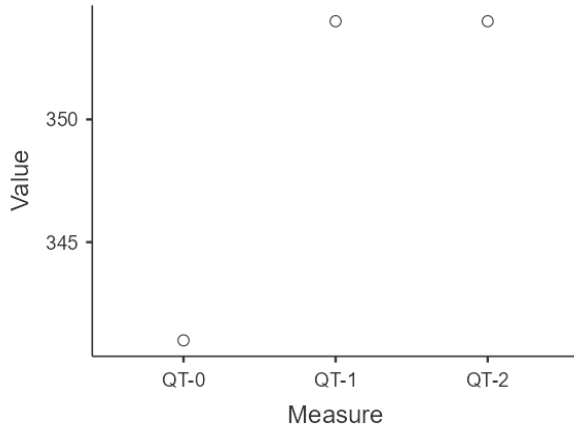
Şekil 14. Başlangıçta, 1. saatte ve 2. saatte PR dalga süresi (milisaniye) ortancalarının saçılım grafiği

PR aralığı başlangıçta 146 ms (122-168) iken, 1. saatte 144 ms (128-169) ve 2. saatte 144 ms (128-163) olarak ölçülmüştür. Bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildir ($\chi^2=0.333$, $p=0.846$).



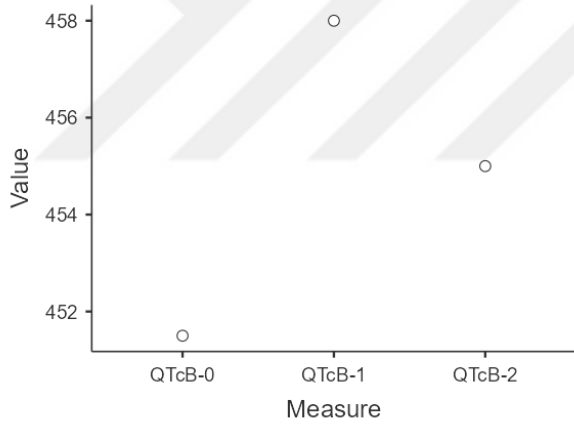
Şekil 15. Başlangıçta, 1. saatte ve 2. saatte QRS süresi (milisaniye) ortancalarının saçılım grafiği

QRS süresi başlangıçta 89.0 ms (77.5-106) iken, 1. saatte 88.0 ms (78.0-103) ve 2. saatte 87.0 ms (78.0-100) olarak bulunmuştur. Bu değişimler istatistiksel olarak anlamsızdır ($\chi^2=2.11$, $p=0.348$).



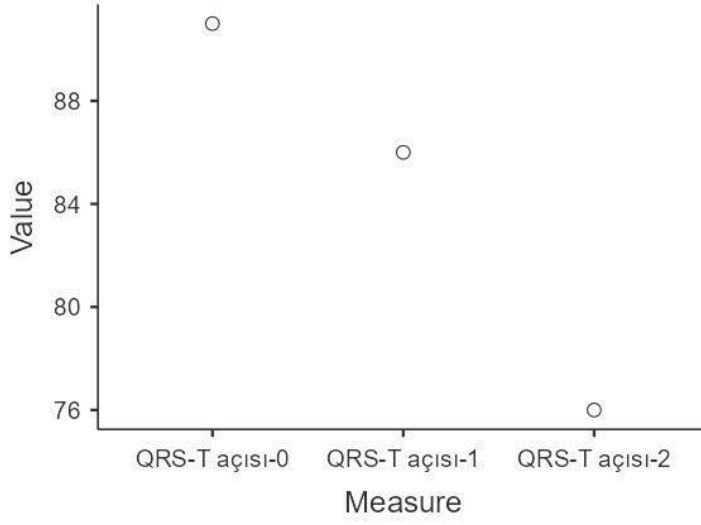
Şekil 16. Başlangıçta, 1. saatte ve 2. saatte QT aralığı (milisaniye) ortancalarının saçılım grafiği

QT aralığı başlangıçta 341 ms (309-374) iken, 1. saatte 354 ms (325-382) ve 2. saatte 354 ms (316-389) olarak ölçülmüştür. Bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildir ($\chi^2=2.59$, $p=0.274$).



Şekil 17. Başlangıçta, 1. saatte ve 2. saatte Bazett formülü ile düzeltilmiş QT aralığı (QTcB) (milisaniye) ortancalarının saçılım grafiği

Bazett formülü ile düzeltilmiş QT aralığı (QTcB) başlangıçta 452 ms (425-481) iken, 1. saatte 458 ms (427-485) ve 2. saatte 455 ms (430-481) olarak kaydedilmiştir. Bu değişimler istatistiksel olarak anlamsızdır ($\chi^2=0.919$, $p=0.632$).



Şekil 18. Başlangıçta, 1. saatte ve 2. saatte Frontal QRS-T açısı(derece) ortancalarının saçılım grafiği

Frontal QRS-T açısı ölçümlerinde 0. saat 91° (31-159) iken, 1. saatte 86° (28.5-152) ve 2. saatte 76° (30-150) olarak kaydedilmiştir. Bu değişimler istatistiksel olarak anlamsızdır ($\chi^2=2.60$ p=0.273).

Yukarıda bahsedilen istatistiksel değişimler tabloda gösterilmiştir.

4.4. İkincil Sonlanım

Hastalarımızın %83,7'si sepsisdi. Bu sepsis hastalarında yaptığımız alt grup analizi aşağıdaki gibidir.

Tablo 4. Sepsis Alt Grubunda Elektrokardiyografik Parametrelerin Zaman İçindeki Değişim Analizi

Elektrokardiyografik bulgular	0. saat	1. saat	2. saat	Friedman χ^2	df	P değeri
Kalp hızı (atım/dakika)	105 (91-128)	102 (84 - 116)	103 (85.3- 117)	1,24	2	0,538
P eksenini (derece)	36 (0-61)	35 (4.5 - 60)	38.5 (2.75- 59.3)	1,16	2	0,559
QRS eksenini (derece)	5 (-22-37)	3 (-30 - 30.8)	0 (-25.8- 31.8)	0,847	2	0,655
T eksenini (derece)	54 (16-110)	51 (20 - 98)	59 (20 - 118)	0,257	2	0,879
RR aralığı (milisaniye)	578 (491-690)	589 (523 - 717)	587 (512 - 704)	1,16	2	0,561
P dalga süresi (milisaniye)	96 (80-108)	98 (80 - 111)	100 (82 - 111)	0,393	2	0,821
PR aralığı (milisaniye)	148 (122-170)	148 (129 - 175)	146 (129 - 165)	1,28	2	0,528
QRS süresi (milisaniye)	90.5 (78-108)	89 (78 - 104)	89 (78 - 102)	3,21	2	0,201
QT aralığı (milisaniye)	339 (305-372)	351 (324 - 382)	352 (321 - 384)	2,85	2	0,240
Bazett formülü ile düzeltilmiş QT aralığı (QTcB) (milisaniye)	451 (425-477)	458 (427 - 483)	457 (435 - 480)	0,815	2	0,665
Frontal QRS-T açısı (derece)	83.5 (29.3- 166)	70 (27.3-150)	68.5 (26.8-150)	5,64	2	0,059

4.4.1. Sepsis Alt Grubunda Elektrokardiyografik Parametrelerin Zaman İçindeki Değişim Analizi

Kalp hızı başlangıçta 104 atım/dakika (89.5-123) iken, 1. saatte 102 atım/dakika (84.5-117)'ye ve 2. saatte 101 atım/dakika (85.0-117)'ye düşmüştür ($\chi^2=1.26$, $p=0.534$).

P ekseni başlangıçta 40.5° (0.00-67.0), 1. saatte 35.0° (0.00-61.0) ve 2. saatte 39.0° (20.0-62.0) olarak ölçülmüştür ($\chi^2=1.16$, $p=0.559$).

QRS ekseni başlangıçta 3.50° (-22.8-35.5), 1. saatte -1.00° (-29.0-30.0) ve 2. saatte -2.00° (-25.5-29.0) olarak bulunmuştur ($\chi^2=2.69$, $p=0.261$).

T ekseni değerleri başlangıçta 58.5° (18.8-113), 1. saatte 57.0° (23.3-108) ve 2. saatte 63.0° (21.0-120) olarak kaydedilmiştir ($\chi^2=0.142$, $p=0.931$).

RR aralığı başlangıçta 580 ms (500-698), 1. saatte 593 ms (520-715) ve 2. saatte 593 ms (514-707) olarak ölçülmüştür ($\chi^2=1.1$, $p=0.576$).

P dalga süresi başlangıçta 96.0 ms (81.3-110), 1. saatte 97.0 ms (80.5-110) ve 2. saatte 100 ms (82.5-112) olarak tespit edilmiştir ($\chi^2=0.536$, $p=0.765$).

PR aralığı başlangıçta 146 ms (122-168), 1. saatte 144 ms (128-169) ve 2. saatte 144 ms (128-163) olarak bulunmuştur ($\chi^2=0.333$, $p=0.846$).

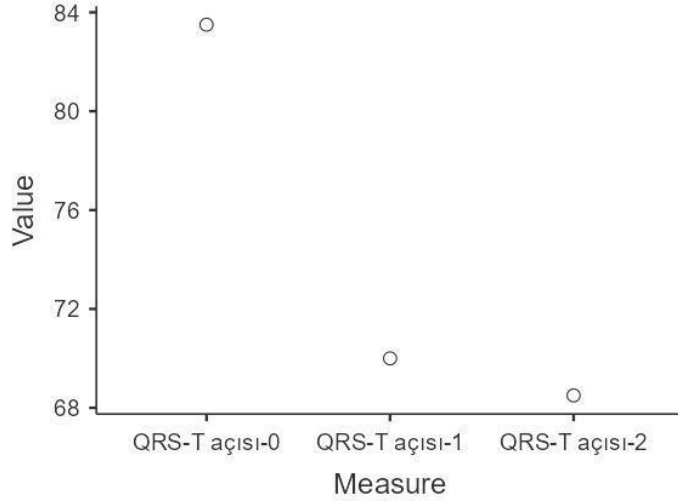
QRS süresi başlangıçta 89.0 ms (77.5-106), 1. saatte 88.0 ms (78.0-103) ve 2. saatte 87.0 ms (78.0-100) olarak ölçülmüştür ($\chi^2=2.11$, $p=0.348$).

QT aralığı başlangıçta 341 ms (309-374), 1. saatte 354 ms (325-382) ve 2. saatte 354 ms (316-389) olarak kaydedilmiştir ($\chi^2=2.59$, $p=0.274$).

Bazett formülü ile düzeltilmiş QT aralığı (QTcB) başlangıçta 452 ms (425-481), 1. saatte 458 ms (427-485) ve 2. saatte 455 ms (430-481) olarak ölçülmüştür ($\chi^2=0.919$, $p=0.632$).

Frontal QRS-T açısı ölçümlerinde 0. saat 83.5° (29.3-166) iken, 1. saatte 70° (27.3-150) ve 2. saatte 68.5° (26.8-150) olarak kaydedilmiştir ($\chi^2=5.64$ $p=0.059$). Tüm elektrokardiyografik parametrelerde 0., 1. ve 2. saat ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (tüm p değerleri >0.05).

Yukarıda bahsedilen değişiklikler Tablo 4 de gösterilmiştir.



Şekil 19. Sepsis alt grubunda, 1. saatte ve 2. saatte Frontal QRS-T açısı (derece) ortancalarının saçılım grafiği

Frontal QRS-T açısı ölçümlerinde 0. saat 83.5° (29.3-166) iken, 1. saatte 70° (27.3-150) ve 2. saatte 68.5° (26.8-150) olarak kaydedilmiştir ($\chi^2=5.64$ $p=0.059$).

5 .TARTIŞMA

Bu prospektif çalışmada, acil servis koşullarında terapötik dozda uygulanan norepinefrinin kısa dönem EKG parametreleri üzerindeki etkilerini değerlendirdik ve 0., 1. ve 2. saatlerde ölçülen HR, P axis, QRS axis, T axis, RR, P, PR, QRS, QT, QTcB, Frontal QRS-T açısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık. Bulgularımız, norepinefrinin akut fazda repolarizasyon dispersiyon riskini belirgin şekilde artırmadığını ve vazopresör hedeflerde kullanılan standart doz aralığında akut kardiyak iletim sistemi ve repolarizasyon üzerine belirgin bir elektriksel yan etki oluşturmadığını göstermektedir.

Tüm elektrokardiyografik parametrelerde 0., 1. ve 2. saat ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (tüm p değerleri>0.05). Bu sonuçlar, incelenen zaman diliminde EKG parametrelerinin klinik olarak anlamlı bir değişim göstermediğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda EKG stabilitesinin üç olası açıklaması bulunmaktadır: (i) hastalar optimize sıvı resüsitasyonu ve yeterli sedasyon altında hemodinamik olarak stabil tutulmuştur; (ii) norepinefrinin α -adrenerjik periferik vazokonstriktör etkisi, miyokard oksijen tüketimini artırmadan arteriyel basıncı düzeltmiş olabilir; (iii) çalışmaya dahil edilen popülasyonda önceden QT-uzatan ilaçlar veya elektrolit bozuklukları dışlanmıştır. Dolayısıyla gözlenen “nötr” EKG yanıtı, beta-adrenerjik stimülasyonun sınırlı kalması ve miyokard repolarizasyon rezervinin korunmasıyla ilişkili olabilir.

Bununla birlikte, klinik senaryolar norepinefrinin doz/tür süresini sıklıkla değiştirir; septik şokta uzun süreli yüksek doz kullanımı veya eş-zamanda dobutamin eklenmesi gibi durumlarda repolarizasyon riski artabilir. Ayrıca, bizim takip süremiz ilk iki saatle sınırlıydı; daha uzun izlem, geç ortaya çıkan aritmileri yakalamak için gereklidir. Çalışmanın tek merkezli tasarımı, hasta sayısının görece az oluşu ve non-inva-zif EKG takip yöntemlerinin kullanılması başka kısıtlılıklar olarak öne çıkar.

Weiss ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada norepinefrin infüzyon hızı, venöz plazma norepinefrin konsantrasyonunda yaklaşık iki kat artışa neden olduğu, ancak plazma epinefrin konsantrasyonunda herhangi bir değişiklik gözlenmediği belirtilmiştir. Çalışmanın sonuçları, plazma norepinefrin konsantrasyonundaki bu derece fizyolojik bir artışın, sinüs döngü süresinin uzaması ve düzeltilmiş sinüs düğümü iyileşme süresinin uzaması ile kendini gösteren sinüs düğümü fonksiyonunun baskılanmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca, atriyal-HIS intervalinde ve ventriküloatriyal blok döngü süresinde sınırda anlamlı bir uzama ile kendini gösteren atriyoventriküler düğüm iletiminde hafif bir yavaşlama ve atriyal ve ventriküler etkili refrakter periyotların uzaması gözlemlenmiştir (45).

Norepinefrin, sinüs ve atriyoventriküler nod fonksiyonunu baskılayabilecek iki potansiyel mekanizma ile etki edebilir. İlk mekanizma, α -adrenerjik uyarılmadan kaynaklanan doğrudan bir etkidir. Ancak, daha önce yapılan bir çalışma, fizyolojik dozlarda epinefrinin sinüs veya atriyoventriküler nodlarda ölçülebilir bir α -adrenerjik etki yapmadığını göstermiştir, bu da bu mekanizmanın norepinefrin için de olasılıkla geçerli olmayabileceğini düşündürmektedir. İkinci ve daha olası bir mekanizma, kan basıncındaki artış ve baroreseptörlerin aktivasyonu nedeniyle vagal tonusun artışına bağlı dolaylı bir etki olabilir. Bu olasılık ile tutarlı olarak, daha önce yapılan bir çalışmada, atropinin norepinefrinle indüklenen sinüs yavaşlamasını tersine çevirdiğini bildirmiştir (45). Bizim kısa süreli gözlemimizde kalp hızı ve PR aralığında değişiklik gözlenmemesi, norepinefrin dozunun barorefleks eşliğinin altında kalmasına veya hastalarımızda sedasyon-analjezi nedeniyle refleks tonusun azalmasına bağlanabilir.

Yine yapılan başka bir çalışmada norepinefrin salgılayan tümörlerin, kardiyovasküler sistem üzerinde önemli etkiler oluşturduğu saptanmıştır. Bu tümörlerin neden olduğu kardiyolojik bulgular ve endokrin etkiler üzerine yapılan bir çalışmada, 106 hastanın verileri incelenmiştir. Hastaların çoğunda idrarda katekolamin veya vanilmandelik asit atılımı yüksek bulunmuş, hipertansiyon %78 oranında tespit edilmiştir. Ayrıca, hastaların %26'sında koroner kalp hastalığı belirtileri ve %20'sinde aritmiler gözlemlenmiştir. Hastaların %12'si hastaneye göğüs ağrısı ile gelmiş, %7'si akut sol kalp yetmezliği ve %6'sı miyokard enfarktüsü ile başvurmuştur. EKG

analizlerinde, hastaların %98'inde sinüs ritmi, %14'ünde taşikardi (>100/dakika) ve %10'unda bradikardi (<60/dakika) saptanmıştır. Ayrıca, QTc intervalinin uzadığı, ST segmentinin düştüğü ve T dalgalarının anormal olduğu durumlar da gözlemlenmiştir.

Miyokard hipertrofisi göstergeleri arasında yer alan Sokolow indeksi, modifiye Romhilt-Estes skoru ve Murphy skoru sırasıyla %29, %19 ve %38 oranlarında yüksek bulunmuştur. Ekokardiyografik incelemede, hastaların %45'inde sol ventrikül hipertrofisi, %16'sında mitral kapak yetmezliği ve %24'ünde kontraktilite bozukluğu tespit edilmiştir. Bu bulgular, özellikle alfa-mimetik etkisi olan norepinefrinin kardiyovasküler sistem üzerinde zararlı etkiler yarattığını göstermektedir. Sürekli hipertansif olan hastalarda, normotansif hastalara göre idrarda norepinefrin atılımı daha yüksek bulunmuş ve bu durum Sokolow indeksi ve Romhilt-Estes skoru ile ilişkilendirilmiştir. Miyokard hipertrofisi olan hastalarda bu indeksler ve plazma norepinefrin düzeyleri daha yüksek olup, Romhilt-Estes skoru ile norepinefrin atılımı arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (46). Akut fazda anlamlı EKG değişikliği olmaması uzun dönemde kardiyomiyosit hipertrofisi ve fibrozisinin gelişmesi için sürenin yetersiz kalması ile açıklanabilir; dolayısıyla 24–48 saat üzeri infüzyonlarda seri EKG/ekokardiyografi izlemi önem taşır.

Bir diğer çalışmada Epinefrin ve norepinefrin infüzyonları sırasında, dakikada kilogram başına 0.2-0.3 µg dozunda, 100 normal genç yetişkinin elektrokardiyogramları kaydedilmiştir. Epinefrin, kalp hızında bir artışa neden olmuş, ancak hipertansif etki çok belirgin olduğunda kalp hızında bir azalma görülmüştür. T dalgasının voltajı düşmüş, U dalgası yükselmiş ve daha erken belirginleşmiş, S-T segmenti ise depresyona uğramıştır. T dalgasının II derivasyonunda ve bazen V4 ile V6 derivasyonlarında inversiyonu, deneklerin yaklaşık %10'unda görülmüştür. Ayrıca, deneklerin yaklaşık %10'unda yükselen U dalgaları, T dalgalarıyla birleşerek geniş, yükselmiş bir T dalgasını andıran bir kombinasyon dalgası oluşturmuştur. Bu etki, ventriküler aksiyon potansiyellerinde görülen repolarizasyon hızındaki değişikliklerle açıklanmıştır (47).

Norepinefrin infüzyonu, kalp hızında bir azalma ve genellikle T dalgasının yükselmesiyle sonuçlanmış, ancak atropin uygulandıktan sonra etkisi epinefrininkine benzer hale gelmiştir. Norepinefrin uygulaması sonrasında ektopik ritimler yalnızca yüksek kan basıncı seviyelerinde ve düşük kalp hızlarında görülmüş, epinefrin uygulaması sonrasında ise her hızda görülmüştür. Bu iki maddenin etkileri arasındaki farklar, büyük ölçüde norepinefrinin kalp üzerindeki doğrudan etkisinin, basoreseptör alanlarında meydana gelen refleks vagal uyarı ve sempatik inhibisyon ile kısmi olarak karşıt etkilenmesinden kaynaklandığı düşünülmüştür (47). Çalışmamızda vagolitik kullanılmadığından, hafif vagotoninin potansiyel QT uzatıcı etkileri dengelemiş olması muhtemeldir.

Mevcut literatürde norepinefrin ve frontal QRS-T arasındaki ilişkiye yönelik spesifik veri mevcut değildir. Bir çalışmada, epinefrin ve norepinefrinin QRS kompleksinin genliğini artırdığı ve T dalgasının genliğini ve negatifliğini yükselttiği belirtilmiştir. Bu etkiler, adrenerjik uyarının kalbin elektriksel aktivitesi üzerindeki doğrudan etkilerini göstermektedir (48).

Başka bir çalışmada ise norepinefrinin, sıçan afferent arteriollerinde sitozolik kalsiyum konsantrasyonunu artırdığı ve bu etkinin tirozin kinaz aktivitesine bağlı olduğu bulunmuştur. Bu durum, norepinefrinin hücresel düzeydeki etkilerinin mekanizmalarını anlamada önemlidir (49). Bizim serimizde QRS genişliği ve T-eksenine dair ölçümlerde değişim saptanmadı; bu, düşük dozun intraventriküler iletimi etkilemediğini destekler. Ancak daha büyük popülasyonlarda üç-boyutlu vektör kardiyografi ile frontal QRS-T açısının incelenmesi, latent repolarizasyon dispersiyonunu yakalayabilir.

Çalışmamızda intraventriküler repolarizasyon heterojenliğinin hassas göstergelerinden biri kabul edilen frontal QRS-T açısı da seri EKG'ler üzerinde ölçülmüş, 0., 1. ve 2. saat değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Frontal QRS-T açısının genişlemesi, miyokardiyal iletim yavaşlaması ve transmural aksiyon potansiyeli dispersiyonunun artmasıyla ilişkili olup ani kardiyak ölüm ve malign ventriküler aritmiler için öngörücü kabul edilir. Norepinefrin, teorik

olarak β_1 -adrenerjik stimölasyonla ektopik odak aktivitesini ve α -aracılı artmış afterload ile repolarizasyon stresini tetikleyebilir; buna karşın kısa süreli, düşük-orta doz infüzyonun frontal QRS-T açısını etkilememesi, ventriküler repolarizasyon rezervinin korunmuş olduğunu göstermektedir. Ayrıca, barorefleks aracılı vagal tonus artışı olası β -uyarı etkilerini dengelemiş olabilir. Bulgularımız, norepinefrinin akut fazda repolarizasyon dispersiyon riskini belirgin şekilde artırmadığını desteklemekle birlikte, uzun süreli yüksek doz uygulamalarda veya QT-uzatan eş-ilaç kombinasyonlarında QRS-T açısının dinamik takibinin yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

Norepinefrinin β_1 -adrenerjik stimölasyon yoluyla pozitif kronotrop ve inotrop etkilerinin teorik olarak QT uzaması ve aritmi riskini artırabileceği ileri sürülmüştür. Ancak önceki klinik veriler tutarsızdır: bazı çalışmalar yüksek dozlarda QTc artışı bildirirken, çoğu araştırma kısa sürede anlamlı repolarizasyon değişikliği göstermemiştir (50). Bizim sonuçlarımız, özellikle ilk iki saatlik gözlemede, terapötik ortalama infüzyon hızlarının ($< 0.2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$) güvenli elektriksel profilini destekler niteliktedir.

Acil servis pratiğinde $< 0.2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$ norepinefrin infüzyonunun erken dönemde anlamlı aritmogenik risk taşımadığı görülse de, literatürde bildirilen vagal-modüle bradikardi ve QT değişiklikleri uyarınca elektrolit dengesizliği, QT-uzatan ilaç eş-kullanımı veya barorefleks bütünlüğü bozulmuş hastalarda EKG monitörizasyonu sürdürülmelidir. Bulgu eksikliği, “etkisizlik” anlamına gelmekten çok, terapötik doz norepinefrinin erken EKG güvenliği konusunda hekimlere güvence sağlayabilir. Bu sonuç, kardiyak iletim bozukluğu öyküsü olmayan hastalarda rutin norepinefrin infüzyonu sırasında sık EKG kaydı gereksinimini azaltabilir. Ancak elektrolit dengesizlikleri, eş-etkili QT-uzatan ilaç tedavileri veya uzamış infüzyon süreleri varlığında dikkatli monitörizasyon sürdürülmelidir.

Sepsis, sistemik inflamasyonun tetiklediği kompleks bir patofizyolojik süreçtir ve kardiyovasküler sistem üzerinde doğrudan ve dolaylı etkiler oluşturarak miyokardiyal disfonksiyon, iletim sistemi bozuklukları ve elektrofizyolojik

değişikliklere neden olabilir. Bu süreçte otonom sinir sistemi dengesizliği, sitokin aracılı kardiyak depresyon, mikrosirkülasyon bozukluğu ve endotelial disfonksiyon gibi mekanizmalar ön plandadır.(51)

Rich MM ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, sepsis sırasında EKG anormalliği olup olmadığını belirlemek için septik şok dönemlerinde hastaların EKG'lerini incelenmiş ve 17 hastanın 14'ünde septik şok sırasında düşük veya önemli ölçüde azalmış QRS genlikleri, 17 hastanın 8'inde dal bloğu ile veya olmadan uzun veya artmış QRS süresi olduğu tespit edilmiş. Septik hastalarda QRS genliğindeki ortalama azalma %41 olarak bulunmuş ve QRS genliğinde tutarlı bir azalma bulunmayan kontrollerden önemli ölçüde daha yüksek saptanmıştır ($p < 0,01$) (52).

Ancak çalışmamızda sepsis alt grubunda 0., 1. ve 2. saatlerde kaydedilen EKG parametrelerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. (tüm p değerleri >0.05). Bu sonuçlar, incelenen zaman diliminde EKG parametrelerinin klinik olarak anlamlı bir değişim göstermediğini ortaya koymaktadır. Bu durum, erken dönemde norepinefrin gibi vazopressörlerin hemodinamik dengeyi sağlamadaki etkinliğinin, sepsise bağlı kardiyak elektriksel etkilenmeyi sınırlayabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, uygulanan norepinefrin dozlarının klinik pratiğe uygun ve terapötik sınırlar içinde olması, sempatovagal denge üzerinde belirgin bir bozulmaya neden olmamış olabilir. Bununla birlikte, elektrokardiyografik değişikliklerin zamanla gelişen yapısal miyokard değişikliklerine bağlı olarak daha geç dönemde ortaya çıkabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle, EKG parametrelerinin uzun dönem takibi, sepsisle ilişkili kardiyak etkilenmeyi daha iyi anlamak açısından önem arz etmektedir.

Elektrofizyolojik düzeyde, sepsis sırasında kalp hızında değişiklikler, iletim bozuklukları, QTc uzaması, T dalga değişiklikleri ve aritmilere sıkça rastlanmaktadır. Artan inflamatuvar yanıt ve oksidatif stres, kardiyomiyositlerin iyon kanalları üzerinde olumsuz etkiler yaratmakta ve repolarizasyon sürecini bozarak aritmi riskini artırmaktadır. Sepsiste görülen QTc uzaması, genellikle mortalite ile ilişkilendirilen önemli bir elektrokardiyografik bulgudur. Ayrıca, frontal QRS-T açısı gibi daha yeni

elektrokardiyografik parametrelerin de bu süreçte etkilenebileceği düşünülmektedir (53).

Liu W. ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli retrospektif kohort çalışmasında, sepsiste yeni başlayan QT uzamasının klinik özelliklerini ve öngörücülerini ve bunun sonuca olan etkisini araştırmayı amaçlanmıştır. 235/1024 (%22,9) hastada yeni başlangıçlı QT uzaması meydana gelmiştir.. Çoğunluğu tip 1 uzun QT sendromu ile benzer bir desen göstermiştir. Sepsiste yeni başlangıçlı QT uzaması, hastalık şiddeti ve organ disfonksiyonu tarafından tahmin edilen, artan mortalite ile birlikte atriyal ve ventriküler aritmilerle ilişkilendirilmiştir (54).

Bununla birlikte, akut sepsis sürecinde frontal QRS-T açısındaki değişimlerin zamanlaması ve anlamlılığı konusunda literatür hâlen sınırlıdır. Frontal QRS-T açısındaki potansiyel değişikliklerin, miyokardiyal tutulumun ciddiyeti, sistemik inflamasyonun derecesi ve hastaya uygulanan hemodinamik destek tedavilerine göre değişebileceği öne sürülmektedir.

Sepsisin teorik olarak frontal QRS-T açısı üzerinde etkili olabileceği düşünülse de, çalışmamızda sepsis alt grubunda 0., 1. ve 2. saatlerde ölçülen frontal QRS-T açısı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Bu bulgu, erken dönemde uygulanan terapötik dozda norepinefrin tedavisinin, frontal QRS-T açısı gibi repolarizasyon heterojenitesini yansıtan parametreler üzerinde anlamlı bir etki oluşturmadığını düşündürmektedir.

6.KISITLILIKLAR

Elde edilen güç değerleri (%35.2 küçük, %98.7 orta, %100 büyük etki), çalışmamızın klinik açıdan önem taşıyan orta ve üstü büyüklükteki parametre değişimlerini yüksek güvenilirlikle saptayabildiğini, ancak minimal değişimler için yeterli güce sahip olmadığını ortaya koymaktadır. Küçük etki büyüklüklerini tespit gücünün %35.2 ile sınırlı olması, çalışmamızın temel kısıtlılıklarındandır. Bu durum özellikle klinik açıdan anlamlı olabilecek minimal değişimlerin gözden kaçırılma riskini ortaya koymaktadır. Tek merkezli ve örneklem büyüklüğü görece küçük olması, acil servis hastalarındaki heterojen klinik tablolar, elektrolit bozuklukları ya da QT-uzatan eşlikçi ilaçların alt grup analizlerine yeterli güç sağlamamıştır.

Bu çalışmanın diğer kısıtlılıkları ise; izlem süresi ilk iki saatle sınırlı tutulmuştur; dolayısıyla geç ortaya çıkabilecek elektrofizyolojik değişiklikler, kümülatif doz etkileri veya geç aritmiler saptanamamış olabilir. Plazma katekolamin düzeyleri ölçülmemiştir; bu nedenle dolaşımdaki norepinefrin konsantrasyonlarını EKG bulguları ile ilişkilendirme olanağı bulunmamaktadır. Yüksek çözünürlüklü vektör kardiyografi ve kesintisiz ritim Holter izlemi kullanılmadığından, geçici ya da ince repolarizasyon değişiklikleri gözden kaçmış olabilir. Son olarak, çalışmadan kombine inotrop tedavisi alan hastalar dışlandığından, elde edilen sonuçlar refrakter şok ya da uzun süreli vazopresör kullanımı durumlarına genellenemez. Bulgularımızın doğrulanması için, daha geniş örneklemler, çok merkezli ve uzun süreli elektro-kardiyografik izlem içeren çalışmalar gerekmektedir.

7.SONUÇLAR

Acil servis ünitesinde terapötik doz aralığında uygulanan norepinefrin infüzyonunun erken dönemde (0.–2. saat) HR, P axis, QRS axis, T axis, RR, P, PR, QRS, QT, QTcB, Frontal QRS-T açısında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik oluşturmadığını saptadık. Bu bulgu, norepinefrinin erişkin hastalarda hemodinamik stabilizasyon amacıyla sık kullanılan vazopresörlerden biri olmasına karşın, kısa sürede belirgin elektrofizyolojik yan etki riskinin düşük olduğuna işaret etmektedir. Literatürde bildirilen vagal refleks aracılı sinüs yavaşlaması veya uzun süreli hipertansif maruziyete bağlı repolarizasyon bozuklukları, özellikle daha yüksek dozlar veya uzamış infüzyon sürelerinde ön plana çıkmaktadır. Çalışmamız, klinik pratiğe yönelik olarak, düşük-orta doz norepinefrin tedavisi verilen ve ciddi elektrolit dengesizliği ya da QT-uzatan ilaç kullanımı bulunmayan hastalarda, erken dönemde sürekli EKG kaydının minimal değişiklik göstereceğini düşündürmektedir.

Bununla birlikte, kısa izlem aralığı ve sınırlı örneklem büyüklüğü nedeniyle geç ortaya çıkabilecek aritmojenik etkiler dışlanamamıştır. Bu nedenle, uzun süreli yüksek doz uygulamaların, kombine inotrop stratejilerinin ve predispozan kardiyak komorbiditelerin yer aldığı geniş, prospektif çalışmalar gereklidir. Böyle araştırmalar, norepinefrine bağlı aritmi riskinin doz-süre eşliğini belirleyerek hasta güvenliğini artıracak kanıta dayalı monitorizasyon protokollerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Çok merkezli, daha geniş kohortlarda, özellikle ≥ 24 saatlik izlem ve yüksek doz/kombine inotrop rejimlerini içerecek biçimde, seri EKG ve invazif elektrofizyolojik ölçümleri birleştiren çalışmalar norepinefrinin kardiyak elektriksel güvenlik profilini daha net ortaya koyacaktır. Ayrıca, doku perfüzyon belirteçleri ve vasküler dirençle eşleştirilmiş elektrokardiyografik analizler, hemodinamik yarar ile olası aritmojenik risk arasındaki dengeyi objektif olarak değerlendirmeye katkı sağlayabilir.

Literatürde tanımlanan vagal-aracılı sinüs yavaşlaması ve kronik hipertansif kardiyotoksisite olgularının aksine, akut terapötik dozda norepinefrin infüzyonunun

erken EKG profili stabil görünmekte; ancak hasta seçiminde komorbid durumlar ve infüzyon süresi kritik belirleyicilerdir.

Norepinefrin başlanan hastalarda frontal QRS-T açısında değişiklik olmadığını bulduk. Bulgularımız, norepinefrinin akut fazda repolarizasyon dispersiyon riskini belirgin şekilde artırmadığını göstermektedir. Ek olarak klinik anlamda diğer EKG parametrelerinde de değişikliğe neden olmamaktadır.

Norepinefrin başlanan sepsis alt grup hastalarında frontal QRS-T açısında değişiklik olmadığını bulduk. Bulgularımız, norepinefrinin akut fazda repolarizasyon dispersiyon riskini belirgin şekilde artırmadığını göstermektedir. Ek olarak bu alt grup hastalarında klinik anlamda diğer EKG parametrelerinde de değişikliğe neden olmamaktadır.

8. KAYNAKLAR

1. Cryer PE. Physiology and pathology of the human sympathoadrenal neuroendocrine system. *N Engl J Med* 1980;303:436-44.)
2. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al: Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 45:486, 2017. [PMID: 28098591]
3. Kallmünzer B, Breuer L, Kahl N, Bobinger T, Raaz-Schrauder D, Huttner HB, et al. Serious Cardiac Arrhythmias After Stroke. *Stroke*. 2012;43(11):2892-7.
4. Zhou W, Li Y, Yang B, Wang X. Effect Evaluation of Norepinephrine on Cardiac Function in Patients with Sepsis by Cardiac Ultrasound Imaging. *Comput Math Methods Med*. 2022 Jun 20;2022:5896791. doi: 10.1155/2022/5896791. PMID: 35770120; PMCID:PMC9236790.)
5. Perlman RL, Chalfie M. Catecholamine release from the adrenal medulla. *Clin Endocrinol Metab*. 1977 Nov;6(3):551-76. doi: 10.1016/s0300-595x(77)80071-6. PMID: 338214.
6. Motiejunaite J, Amar L, Vidal-Petiot E. Adrenergic receptors and cardiovascular effects of catecholamines. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2021 Jun 1;82(3-4):193-7.
7. Ciccarelli M, Santulli G, Pascale V, Trimarco B, Iaccarino G. Adrenergic receptors and metabolism: Role in development of cardiovascular disease. *Front Physiol [Internet]*. 2013 Oct 3 [cited 2025 Mar 9];4 OCT:64885. Available from: www.frontiersin.org
8. Hoffman BB, Lefkowitz RJ. Catecholamines and sympathomimetic drugs. In: Gilman AG, Rail TW, Nies AS, Taylor P, eds. *Goodman and Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics*. 8th ed. New York: Pergamon Press, 1990:187-220.
9. Chernow B, Rainey TG, Lake R. Endogenous and exogenous catecholamines in critical care medicine. *Crit Care Med* 1982;10:409-16.
10. Wiggins BS, Sanoski CA: Chapter 5: vasoactive and inotropic agents, in: *Emergency Cardiovascular Pharmacotherapy: A Point-of-Care Guide*. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2012: 89-120.
11. Pflieger J, Gresham K, Koch WJ. G protein-coupled receptor kinases as therapeutic targets in the heart. *Nat Rev Cardiol* 2019 1610 [Internet]. 2019 Jun 11 [cited 2025 Mar 9];16(10):612-22. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41569-019-0220-3>
12. Cotecchia S, del Vescovo CD, Colella M, Caso S, Diviani D. The alpha1-adrenergic receptors in cardiac hypertrophy: Signaling mechanisms and functional implications. *Cell Signal*. 2015 Oct 1;27(10):1984-93.
13. Kayki-Mutlu G, Papazisi O, Palmen M, Danser AHJ, Michel MC, Arioglu-Inan E. Cardiac and Vascular α -Adrenoceptors in Congestive Heart Failure: A Systematic Review. *Cells* 2020, Vol 9, Page 2412 [Internet]. 2020 Nov 4 [cited 2025 Mar 9];9(11):2412. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/9/11/2412/htm>
14. Remaury A, Larrouy D, Daviaud D, Rouot B, Paris H. Coupling of the alpha 2-adrenergic receptor to the inhibitory G-protein Gi and adenylate cyclase in HT29 cells. *Biochem J*. 1993 May 15;292 (Pt 1)(Pt 1):283-8. doi: 10.1042/bj2920283. PMID: 8099279; PMCID:PMC1134302.

15. Hein L, Altman JD, Kobilka BK. Two functionally distinct alpha2-adrenergic receptors regulate sympathetic neurotransmission. *Nature*. 1999 Nov 11;402(6758):181-4. doi:10.1038/46040. PMID: 10647009.
16. Nguyen V, Tiemann D, Park E, Salehi A. Alpha-2 Agonists. *Anesthesiol Clin* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2025 Mar 9];35(2):233–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28526145/>
17. Wang W, Zhu W, Wang S, Yang D, Crow MT, Xiao RP, Cheng H. Sustained beta1-adrenergic stimulation modulates cardiac contractility by Ca²⁺/calmodulin kinase signaling pathway. *Circ Res*. 2004 Oct 15;95(8):798-806. doi: 10.1161/01.RES.0000145361.50017.aa.Epub 2004 Sep 16. PMID: 15375008.
18. Wachter SB, Gilbert EM. Beta-Adrenergic Receptors, from Their Discovery and Characterization through Their Manipulation to Beneficial Clinical Application. *Cardiology* [Internet]. 2012 Aug 1 [cited 2025 Mar 9];122(2):104–12. Available from: <https://dx.doi.org/10.1159/000339271>
19. Berthiaume JM, Kirk JA, Ranek MJ, Lyon RC, Sheikh F, Jensen BC, et al. Pathophysiology of Heart Failure and an Overview of Therapies. *Cardiovasc Pathol* Fourth Ed. 2016 Jan 1;271–339.
20. McGraw DW, Forbes SL, Kramer LA, Witte DP, Fortner CN, Paul RJ, Liggett SB. Transgenic overexpression of beta(2)-adrenergic receptors in airway smooth muscle alters myocyte function and ablates bronchial hyperreactivity. *J Biol Chem*. 1999 Nov 5;274(45):32241-7. doi: 10.1074/jbc.274.45.32241. PMID: 10542262.
21. Barki-Harrington L, Perrino C, Rockman HA. Network integration of the adrenergic system in cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2004 Aug 15 [cited 2025 Mar 9];63(3):391–402. Available from: <https://dx.doi.org/10.1016/j.cardiores.2004.03.011>
22. Schena G, Caplan MJ. Everything You Always Wanted to Know about β 3-AR (* But Were Afraid to Ask). *Cells*. 2019 Apr 16;8(4):357. doi: 10.3390/cells8040357. PMID:30995798; PMCID: PMC6523418.
23. Moens AL, Yang R, Watts VL, Barouch LA. Beta 3-adrenoreceptor regulation of nitric oxide in the cardiovascular system. *J Mol Cell Cardiol*. 2010 Jun 1;48(6):1088–95.
24. Ceasovschi A, Şorodoc V, Covantsev S, Balta A, Uzokov J, Kaiser SE, Almaghraby A, Lionte C, Stătescu C, Sascău RA, Onofrei V, Haliga RE, Stoica A, Bologa C, Ailoei Ş, Şener YZ, Kounis NG, Şorodoc L. Electrocardiogram Features in Non-Cardiac Diseases: From Mechanisms to Practical Aspects. *J Multidiscip Healthc*. 2024 Apr 20;17:1695-1719. doi: 10.2147/JMDH.S445549. PMID: 38659633; PMCID: PMC11041971.
25. Lohse MJ, Engelhardt S, Eschenhagen T. What Is the Role of β -Adrenergic Signaling in Heart Failure? *Circ Res*. 2003 Nov 14;93(10):896–906.
26. Levy B, Collin S, Sennoun N, et al (2010) Vascular hyporesponsiveness to vasopressors in septic shock: from bench to bedside. *Intensive Care Med* 36: 2019 –2029
27. Foulon P, De Backer D. The hemodynamic effects of norepinephrine: far more than an increase in blood pressure! *Ann Transl Med*. 2018 Nov;6(Suppl 1):S25. doi: 10.21037/atm.2018.09.27. PMID: 30613600; PMCID: PMC6291609.

28. Corp A, Thomas C, Adlam M. The cardiovascular effects of positive pressure ventilation. *BJA Educ.* 2021 Jun;21(6):202-209. doi: 10.1016/j.bjae.2021.01.002. Epub 2021 Mar 15. PMID: 34026273; PMCID: PMC8134774.
29. Leier CV, Binkley PF, Cody RJ. Alpha-adrenergic component of the sympathetic nervous system in congestive heart failure. *Circulation.* 1990 Aug;82(2 Suppl):I68-76. PMID:2164897.
30. Emerson TE Jr (1966) Effects of angiotensin, epinephrine, norepinephrine, and vasopressin on venous return. *Am J Physiol* 210: 933 –942
31. Rose JC, Kot PA, Cohn JN, et al (1962) Comparison of effects of angiotensin and norepinephrine on pulmonary circulation, systemic arteries and veins, and systemic vascular capacity in the dog. *Circulation* 25: 247 –252
32. Datta P, Magder S (1999) Hemodynamic response to norepinephrine with and without inhibition of nitric oxide synthase in porcine endotoxemia. *Am J Respir Crit Care Med* 160:1987 –9193
33. De Mey J, Vanhoutte PM (1981) Uneven distribution of postjunctional alpha 1-and alpha2-like adrenoceptors in canine arterial and venous smooth muscle. *Circ Res* 48: 875 –884
34. Persichini R, Silva S, Teboul JL, Jozwiak M, Chemla D, Richard C, Monnet X. Effects of norepinephrine on mean systemic pressure and venous return in human septic shock. *CritCare Med.* 2012 Dec;40(12):3146-53. doi: 10.1097/CCM.0b013e318260c6c3. PMID:22926333.
35. Hamzaoui O, Georger JF, Monnet X, Ksouri H, Maizel J, Richard C, Teboul JL. Early administration of norepinephrine increases cardiac preload and cardiac output in septic patients with life-threatening hypotension. *Crit Care.* 2010;14(4):R142. doi: 10.1186/cc9207. Epub 2010 Jul 29. PMID: 20670424; PMCID: PMC2945123.
36. Robotham JL, Takata M, Berman M, Harasawa Y (1991) Ejection fraction revisited *Anesthesiology* 74: 172 –183
37. Voulgari C, Tentolouris N. Assessment of the Spatial QRS-T Angle by Vectorcardiography: Current Data and Perspectives. *Curr Cardiol Rev.* 2009 Nov;5(4):251-62. doi: 10.2174/157340309789317850. Erratum in: *Curr Cardiol Rev.* 2010 Nov;6(4):373. doi:10.2174/157340310793566091. PMID: 21037841; PMCID: PMC2842956.
38. Zabel M, Acar B, Klingenhöben T, Franz MR, Hohnloser SH, Malik M. Analysis of 12-lead T-wave morphology for risk stratification after myocardial infarction. *Circulation* [Internet]. 2000 Sep 12 [cited 2025 Mar 9];102(11):1252–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10982539/>
39. Kardys I, Kors JA, Van der Meer IM, Hofman A, Van der Kuip DAM, Wittteman JCM. Spatial QRS-T angle predicts cardiac death in a general population. *Eur Heart J* [Internet]. 2003 Jul [cited 2025 Mar 9];24(14):1357–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12871693/>
40. Yamak BA, Güven İE, Candemir M. Electrocardiographic Frontal QRS-T Angle Is Independently Associated with the Presence of Celiac Disease and Disease Duration. *Diagnostics* 2025, Vol 15, Page 187 [Internet]. 2025 Jan 15 [cited 2025 Mar 9];15(2):187. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4418/15/2/187/htm>

41. Lau L yee, So EK fung, Chow P cheong, Cheung Y fai. Frontal QRS-T angle and ventricular mechanics in congenital heart disease. *Heart Vessels* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2025 Mar 9];35(9):1299–306. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32246195/>
42. Oehler A, Feldman T, Henrikson CA, Tereshchenko LG. QRS-T Angle: A Review. *Ann Noninvasive Electrocardiol* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2025 Mar 9];19(6):534–42. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/anec.12206>
43. Electrocardiography in Women [Internet]. 2024. <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.581942>
44. Bauer M, Gerlach H, Vogelmann T, Preissing F, Stiefel J, Adam D. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019- results from a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020 May 19;24(1):239.
45. Weiss R, Knight BP, Bahu M, Zivin A, Souza J, Goyal R, et al. Cardiac electrophysiologic effects of norepinephrine in human beings. *Am Heart J* [Internet]. 1998 [cited 2025 Mar 9];135(6 Pt 1):945–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9630097/>
46. Schürmeyer TH, Engeroff B, Dralle H, Von Zur Mühlen A. Cardiologic effects of catecholamine-secreting tumours. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 1997 [cited 2025 Mar 9];27(3):189–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9088853/>
47. Lepeschkin E, Marchet H, Schroeder G, Wagner R, de Paula e Silva P, Raab W. Effect of epinephrine and norepinephrine on the electrocardiogram of 100 normal subjects*. *Am J Cardiol*. 1960 May 1;5(5):594–603.
48. BAKER WW, BAKER JM. THE EFFECTS OF EPINEPHRINE, NOREPINEPHRINE, AND ACETYLCHOLINE ON THE ELECTROGRAM OF THE ISOLATED FROG HEART. *J Pharmacol Exp Ther* [Internet]. 1955 Feb 1 [cited 2025 Mar 9];113(2):132–9. Available from: <https://jpet.aspetjournals.org/action/showFullText?pii=S002235652511495X>
49. Salomonsson M, Arendshorst WJ. Effect of tyrosine kinase blockade on norepinephrine-induced cytosolic calcium response in rat afferent arterioles. *Am J Physiol Renal Physiol* [Internet]. 2004 [cited 2025 Mar 9];286(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15075182/>
50. Huh J, Noh CI, Choi JY, Yun YS. The effect of beta adrenergic stimulation on QT and QTc interval in syncope children with or without coexisting ventricular arrhythmias. *J Korean Med Sci*. 2003 Apr;18(2):179-83. doi: 10.3346/jkms.2003.18.2.179. PMID: 12692413; PMCID: PMC3055016.
51. Drosatos K, Lymperopoulos A, Kennel PJ, Pollak N, Schulze PC, Goldberg IJ. Pathophysiology of sepsis-related cardiac dysfunction: driven by inflammation, energy mismanagement, or both? *Curr Heart Fail Rep*. 2015 Apr;12(2):130-40. doi: 10.1007/s11897-014-0247-z. PMID: 25475180; PMCID: PMC4474734.
52. Rich MM, McGarvey ML, Teener JW, Frame LH. ECG changes during septic shock. *Cardiology*. 2002;97(4):187-96. doi: 10.1159/000063120. PMID: 12145473.
53. Grune J, Yamazoe M, Nahrendorf M. Electroimmunology and cardiac arrhythmia. *Nat Rev Cardiol*. 2021 Aug;18(8):547-564. doi: 10.1038/s41569-021-00520-9. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33654273; PMCID: PMC9703448

54.Liu W, Shao R, Zhang S, Jin L, Liu R, Chen P, Hu J, Ma H, Wu B, Liang W, Luo X, Li J, Chen W, Xiong N, He B. Characteristics, predictors and outcomes of new-onset QT prolongation in sepsis: a multicenter retrospective study. *Crit Care*. 2024 Apr 9;28(1):115. doi: 10.1186/s13054-024-04879-2. PMID: 38594724; PMCID: PMC11003155.

