

BÖLÜM 1

AÇIK KALP CERRAHİSİ SONRASI VAZOPLEJİK SENDROMUN YÖNETİMİ

İsmail SELÇUK¹

Kardiyopulmoner baypas (KPB) sonrası nadir görülen vazoplejik sendrom, majör kardiyovasküler cerrahi geçiren hastaların yarısında görülebilir [1-6]. Vazoplejik sendromun patofizyolojisi sepsis ile benzerdir. Hastalar ameliyat sonrası yeterli doku perfüzyonunu sürdürebilmek için vazopresörlere ihtiyaç duyar. Artan vazopresör ihtiyacı, daha yüksek morbidite ve mortalite insidansı ile ilişkilidir. Dirençli vazoplejik sendromda inotropik ajan kullanımını açıklayan araştırmalar vaka serileri ve vaka raporları ile sınırlıdır.

Vazopleji, organ hipoperfüzyonuna neden olan düşük sistemik vasküler dirençli (SVR) normal veya artmış kalp debisi ile karakterizedir. KPB sonrası ilk 24 saat içinde şok geliştiğinde ve kardiyak indeks (CI) > 2,2 L/kg / m²den büyük ve SVR <800 dyne s/cm⁵ten düşük olduğunda vazopleji düşünülür. Bu kriterler nispeten vazopleji için spesifik değildir; sepsis, adrenal yetmezlik ve karaciğer yetmezliği gibi diğer hastalık durumlarında da görülebilir, ayırıcı tanı şok etiyojisine (sepsis durumunda enfeksiyona ve vücudun ekstrakorporeal dolaşıma maruz kalmasına) göre yapılır [7]. Vazoplejik sendromun tedavisi genellikle, belirli bir ortalama arter basıncının (OAB) sağlanarak yeterli perfüzyon basınçlarını sürdürmek için vazopresörlerin başlatılmasıyla sınırlıdır.

Kardiyovasküler cerrahiyi takiben gelişen vazoplejik sendrom, tüm dolaşım şoklarının %5'inden azını oluşturur [8]. Buna rağmen, kalp cerrahisi geçiren hastaların %5 ila %50'sinde yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahip vazoplejik sendrom gelişebilir [9,10]. Preoperatif antihipertansif ilaç kullanımı, çok sayıda komorbidite, baypas sırasında yüksek vücut sıcaklıkları ve uzamış kardiyopulmoner baypas süresi olan hastalarda insidans daha yüksektir [10].

PATOFİZYOLOJİ

KPB'nin vazoplejiye yol açma mekanizması çok faktörlüdür ve cerrahi prosedürün yanı sıra çeşitli hasta özelliklerine de bağlıdır. Sağlıklı bireylerde vasküler düz

¹ Uzm. Dr., Sultan 2. Abdulhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Bölümü
ismailselcuk35@gmail.com

kasın kasılması, artan hücre içi kalsiyum seviyelerine bir yanıt olarak ortaya çıkar. Artan hücre içi kalsiyum seviyeleri, miyozin fosforilasyonu ile başlayan ve miyozin-aktin filament çapraz bağlanmasına ve vazokonstriksiyona yol açan bir dizi olaya neden olur. Sitoplazmik kalsiyum akışı, katekolaminler (alfa-1 adrenerjik reseptör), arginin vazopresin (vazopressin-1 reseptörü) ve anjiyotensin II (anjiyotensin tip-1 reseptörü) yoluyla G-proteinine bağlı reseptörlerin agonizmasıyla üretilir [11]. Kanın CPB devresinde yabancı yüzeylere temas etmesi interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF) gibi inflamatuvar mediatörlerin salınımını uyarır. Bu sitokinler, paraventriküler çekirdekte locus coeruleus ve hipotalamik hipofiz-adrenal eksenini uyarır ve bu da zamanla adrenoreseptör duyarsızlaşmasına ve proinflamatuvar duruma yol açar [11]. Bu inflamatuvar mediatörler ayrıca bir vazodilatör olan nitrik oksit (NO) üretimini güçlendirebilir ve artmış salınımı vazoplejik şoka neden olabilir. Sonuç olarak, lenfoid organlarda bulunan sempatik sinirlerden norepinefrin salgınır, adrenal korteksten epinefrin ve kortizol salgınır, hipotalamik ekseninden arginin vazopresin (AVP) salgınır ve renin-anjiyotensin-aldosteron ekseninin bir parçası olarak anjiyotensin II salınımı artar [12]. Vazoplejik şok devam ettikçe, bu hormonların tüketimi devam eder [13-15]. Landry ve ark. [13] endojen vazopressinin hipotansif bir durumda akut olarak arttığını ve bunu takiben konsantrasyonların azalmasının göreceli AVP eksikliğine yol açtığını belirtmişlerdir. AVP, NO'nun etkilerini nötralize etme ve NO salınımını azaltması nedeniyle vazoplejik sendromda özel bir öneme sahiptir [6].

NO, nitrik oksit sentaz (NOS) enzimleri tarafından L-arginin'den sentezlenir. NOS enzimleri, yer ve aktivite seviyelerine göre farklılaşır. Endotelial NOS (eNOS), endotel hücrelerinde vasküler düz kas hücrelerine hızla yayılabilen ve etkilerini uygulayabilen temel sabit bir NO üretimi sağlar. İndüklenebilir NOS (iNOS), inflamatuvar sitokinler yoluyla uyarılır ve eNOS'a kıyasla 1000 kata kadar daha yüksek NO seviyelerine yol açabilir [11,16]. NO, birden fazla yöntemle vazodilatasyonu artırır. Guanozin trifosfatın siklik guanozin monofosfata (cGMP) fosforilasyonunu katalize eden ve vasküler düz kasta bulunan bir enzim olan Guanilat Siklaz enzimin heme kısmına bağlanarak aktive eder. cGMP, voltaj kapılı kanallar yoluyla kalsiyum girişini engeller ve cGMP'ye bağlı protein kinazları aktive ederek miyozin hafif zincirlerinin fosforilasyonuna yol açarak kas gevşemesine yol açar [7]. NO ayrıca hiperpolarize bir durum oluşturan ATP'ye duyarlı potasyum kanallarını (K-ATP) aktive eder [15]. Hiperpolarize bir durumda, vazokonstriksiyona yol açan ikincil hücre içi kaskad, G-proteinine bağlı reseptörlerin aktivasyonuna rağmen inhibe edilir.

CPB ile indüklenen inflamatuvar mediatörler, iNOS'u uyarır ve NO salınımının artmasına neden olarak derin vazodilatasyona yol açar [17 – 19]. Bu inflamatuvar yanıt, en belirgin şekilde sepsiste ortaya çıkan sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna (SIRS) benzerdir ve cerrahi travmaya karşı oluşan inflamatuvar yanıtla da birleşerek artan inflamasyon ve ardından vasküler tonus kaybıyla sonuçlanır [18]. KPB devam ederken, kanın KPB devresi yoluyla yeniden infüzyonunun bir sonucu olarak ikincil bir immün tepki oluşur [5]. Hemolizli kırmızı kan hücreleri, trombositler ve denatüre proteinlerin bir kombinasyonu, ikincil bir immün tepkiyi uyarır. Pulsatil olmayan KPB akımı kesildiğinde ve pulsatil doku reperfüzyonu yeniden meydana geldiğinde, bir mikrovasküler iskemi-reperfüzyon hasarı daha fazla NO üretimine ve vazodilatasyona yol açar [5, 6].

Şiddetli vazopleji vakalarında, norepinefrin yanıtı bir dizi mekanizma ile basılabılır. Adrenerjik reseptörler, katekolaminlerin bağlanmasını engelleyerek fosforile olurlar ve artan NO üretimi, adrenerjik reseptör aktivasyonunu engeller [11]. AVP eksikliği, asidoz ve K-ATP kanal stimülasyonuna ikincil hücre zarı hiperpolarizasyonu gibi faktörlerin tümü vazoplejik duruma katkıda bulunur.

Hastaya ve tedaviye özgü faktörler de KPB sonrası vazopleji gelişimine katkıda bulunur. Argenziano ve ark. [20] KPB uygulanan 145 hastalık çalışmada KPB'den önce anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin kullanımının, KPB sonrası vazoplejik şokun nedenlerinden biri olduğunu göstermişlerdir. ACE inhibitörleri bu hasta popülasyonunda yaygın olarak kullanılan ilaçlardandır ve beta blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri ile birlikte vazopleji riskini artırır [4,20–22]. Dobutamin veya milrinon gibi kardiyak cerrahi öncesi ve sonrasında yaygın olan vazodilatör inotropoların kullanımı vazoplejik şok gelişimine neden olabilir [23]. Ek olarak, kalp cerrahisi öncesinde vazopressör alan hastalar da yüksek risk altındadır [4].

TEDAVİ

Vazoplejik sendrom için tedavi seçenekleri, sempatik sinir sistemi (katekolaminler), arginin-vazopressin sistemi (vazopressin) ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (anjiyotensin II) yanı sıra NO ve/veya inflamasyon moderatörleri (metilen mavisi, hidroksikobalamin, C vitamini, tiamin ve kortikosteroidler) içerir (Tablo 1).

Tablo 1. Vazoplejik Sendromda Tedavi Seçenekleri

- Katekolaminler
- Vazopressin
- Anjiyotensin II
- Metilen mavisi
- Hidroksikobalamin
- Askorbik asit
- Tiamin
- Kortikosteroidler (Hidrokortizon)

1. Katekolaminler

Katekolaminler (özellikle norepinefrin) vazoplejik şokta birinci basamak tedavi olarak kabul edilmektedir. Norepinefrin ve epinefrin, vasküler düz kas üzerinde bulunan alfa-1 reseptörünü agonize ederek kalsiyum akışına ve ardından vasküler kasılmaya neden olurlar. Norepinefrine kıyasla, epinefrinin beta-1 reseptörü üzerinde daha güçlü bir agonistik etkisi vardır, bu da inotropiyi artırabilir, ancak kalp cerrahisi sonrası hastalarda arzu edilmeyen taşikardi riskini de artırabilir. Vazopleji popülasyonu için optimal katekolamin ajanı olarak, norepinefrin en fazla tolere edilebilir. Norepinefrinin dopaminden daha az aritmojenik olduğu gösterilmiştir [24]. Tersine, epinefrin kalp hızını, miyokardiyal oksijen tüketimini ve aritmi olasılığını artırabilir ve fenilefrin sisto-diyastolik işlevi ve ventrikülo-arteriyel eşleşmeyi kötüleştirir [25]. Norepinefrin, dopamin ve fenilefrin dahil olmak üzere vazopleji tedavisi için birden fazla ajanı karşılaştıran bir sistematik derleme, belirli bir vazopresörün diğerinden daha üstün olmadığı sonucuna varmıştır, ancak hedeflenen bir OAB varsa farklı bir etki mekanizmasına sahip ikinci bir ajanın kullanılmasını tavsiye etmiştir [26].

2. Vazopressin

Vasopressin, vasküler düz kas üzerinde bulunan V1 reseptörü için seçici aktiviteye sahip, anti-diüretik hormon (ADH) olarak da bilinen AVP'nin sentetik bir formudur. Bir fosfatidilinositol-kalsiyum sinyal yolunu ve siklik AMP'de bir artış yoluyla aquaporin-2 su kanalları yoluyla suyun yeniden emilimini uyaran bir G-protein kenetli reseptör agonizmi yoluyla düz kas kasılmasına neden olur [27]. Vazopressin ayrıca NO üretimini aktifleyip strese karşı adrenerjik yanıtı güçlendirebilir [5]. ADH, hipofiz bezinde sentezlenir ve hipotansiyon veya artmış ozmolariteye yanıt olarak salınır [28]. Vazopressin, KPB sırasında meydana gelen vazoplejide özellikle önemli olabilir. Argenziano ve ark. [20] KPB sonrası 145 hastayı değerlendirdikleri çalışmada vazoplejisi olan hastalarda anlamlı olarak daha düşük bir AVP seviyesi olduğunu gözlemlemişler. KPB sırasında AVP' deki azalmanın ne-

denleri çok faktörlüdür, ancak ameliyat öncesi yüksek kardiyak dolum basınçlarının nörohumoral etkilerini, atriyal natriüretik peptit (ANP)'deki yükselmeleri veya otonomik düzensizliği içerebilir [20, 29, 30].

Katekolaminler gibi, vazopressin de öncelikle septik şoklu hastalarda değerlendirilmiştir ve mortalite üzerine etkinlik göstermemiştir [31,32]. Bununla birlikte, yakın tarihli bir meta-analiz, atriyal fibrilasyon ve renal replasman tedavisi ihtiyacı gibi advers olayların insidansını önemli ölçüde daha düşük bulmuştur [33]. Hajjar ve ark. [34] kardiyotorasik cerrahi sonrası vazoplejik sendromun tedavisinde birinci basamak tedavi olarak vazopressini norepinefrine karşı değerlendirdikleri çalışmada vazopressin grubunda mortalite veya morbiditenin (atriyal fibrilasyon ve akut böbrek yetmezliği) anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır. Perkütan koroner müdahale ile koroner arter baypas greftleme (KABG)'yi karşılaştıran yakın zamanlı randomize bir çalışmada katekolamin grubunda atriyal fibrilasyon insidansı daha yüksek olarak bulunmuştur [35]. Bunun nedeni, tipik uygulama modellerine kıyasla daha yüksek katekolamin doz miktarları olabilir. Argenziano ve ark. [20] KPB sonrası vazoplejili 40 hastaya uygulanan vazopressinin, tüm hastalarda OAB arttırdığını ve katekolaminerjik ajanlara olan ihtiyacı azalttığını gösterdi.

3. Askorbik asit, Tiamin ve Kortikosteroidler

Askorbik asit (C vitamini), tiamin ve kortikosteroidlerin bir kombinasyonu, bir dizi mekanizma yoluyla vazoplejiyi hafifletebilir. Askorbik asit, endojen katekolaminlerin üretimi için bir kofaktördür, ancak insanlar tarafından sentezlenmez [36,37]. Antioksidatif özellikleri, vasküler tonus azalmasına ve endotel hasarına neden olduğu bilinen reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimine karşı koyabilir [38,39]. Hayvan modellerinde, intravenöz askorbik asidin vazokonstriktörlere arteriolar yanıtı iyileştirdiği ve mikrovasküler geçirgenliği azalttığı gösterilmiştir [40,41]. Bununla birlikte, yüksek dozlarda verildiğinde askorbik asit hiperoksalüriye neden olabilir. Tiaminin, hiperoksalüriyi önleyerek askorbik asidin oksalata dönüşümünü azalttığı ve ayrıca laktat dehidrojenaz tarafından laktat metabolizması için bir kofaktör olarak hareket ederek laktat klirensini iyileştirdiği gösterilmiştir [42]. Glukokortikoidler, araşidonik asit yolunu, NF-kB transkripsiyon faktörünün nükleer translokasyonunu, iNOS ve COX2 sentezini inhibe eder ve daha önce regüle edilmiş adrenerjik reseptörlerin genetik ekspresyonunu artırır [43-45]. Ayrıca katekolamin sentezini artırmak, endotel fonksiyonunu iyileştirmek ve vazopresör duyarlılığını artırmak için askorbik asit ile sinerjistik olarak çalışabilirler [46-48].

Bu üç ilaçlı rejim yakın zamanda sepsis veya septik şoklu hastaların retrospektif bir çalışmasında değerlendirilmiştir [49]. Bölünmüş dozlarda günde 6 g askorbik asit, 200 mg hidrokortizon ve 400 mg tiamin alan hastalardan oluşan retrospektif bir kohortta, mortalitede önemli bir iyileşme ve vazopresör gereksinimlerinde hızlı ve anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir. Askorbik asit, tiamin ve kortikosteroidlerin geniş ölçekli değerlendirmeleri halen devam etmektedir. KPB ortamında askorbik asit kullanımını destekleyen kanıtlar yetersizdir. Kalp cerrahisi sonrası ekstrakorporeal dolaşımın askorbik asit düzeylerini azalttığı bilinmektedir [50]. Wieruszewski ve ark. [42] kalp cerrahisi sonrası üç hastadan oluşan bir vaka serisinde, askorbik asit verildikten sonra her üç hastada da vazopresör gereksinimlerinde bir azalma kaydetti. Üç hastadan ikisi 24 saatte vazopresör desteğine ihtiyaç duymadı.

Çalışmalar öncelikle septik şok popülasyonuna odaklanmış olsa da tek başına kortikosteroidler vazoplejik sendromda kan basıncının yeniden düzelmesine yardımcı olabilir [51-55]. Bununla birlikte, şu anda, az sayıda klinik çalışma, özellikle vazoplejik sendromun tedavisi için kortikosteroid kullanımını değerlendirmiştir. Daha küçük çalışmalar, daha önce KPB ile ilişkili inflamatuvar yanıtta bir azalma olduğunu göstermiştir [56]. Kortikosteroidlerin kalp cerrahisinde kullanımı gecikmiş yara iyileşmesi ve zayıf glisemik kontrol ile ilişkili olabilir [6]. Bununla birlikte, adrenal yetmezlik endişelerini gidermek için uzun süreli vazopressör dozlarına ihtiyaç duyan hastalarda günde 200 mg hidrokortizon dozu makul olabilir.

4. Metilen mavisi

Metilen mavisi (MB), düşük konsantrasyonlarda methemoglobinin hemoglobine dönüşümünü kolaylaştırdığı methemoglobininin akut tedavisinde kullanım için endikedir. Bununla birlikte, KPB'yi takiben vazoplejinin yönetiminde rolü olabileceğini düşündüren artan sayıda kanıt bulunmaktadır. MB'nin vasküler düz kas tonusunu arttırdığı gösterilmiştir [57]. Lenglet ve ark. [58] etki mekanizmasının, vazodilatasyonu azaltmak ve hemodinamik stabiliteyi iyileştirmek için sempatik vazopresörlerle birlikte çalışan hem eNOS hem de guanilat siklazın inhibisyonunu içerdiğini öne sürdü. Bununla birlikte, ilacın metabolizması için gerekli olan glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) eksikliği olan hastalarda MB kullanımı hemolitik anemiye neden olabilir. Benzer şekilde, MB güçlü bir monoamin oksidaz inhibitörüdür ve diğer serotonerjik ilaçları alan hastalar serotonin sendromu riski altında olabilir. Diğer yan etkiler arasında, ışık iletiminin inhibisyonu nedeniyle görünen oksijen doygunluğunu yanlışlıkla düşürme potansiyeli olan ko-oksimetri ile etkileşim yer alır. Leyh ve ark.ları [9] özellikle 2 mg/kg'dan daha yüksek MB dozları alan hastalarda doza bağlı kardiyak aritmiler, koroner vazokonstriksiyon, bozulmuş gaz değişimi ve kalp debisi, mezenterik ve renal kan akışında azalma kaydetti. Bu risklere rağmen MB, vazoplejik sendrom için kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir.

KPB sonrası vazopleji için MB'nin dozlanması ve uygulanması, bazı hastaların ilacı KPB başlangıcından önce, bazıları KPB sırasında ve diğerleri ise postoperatif olarak aldığı mevcut literatürde büyük farklılıklar göstermektedir. MB'nin preoperatif uygulaması Özal ve ark. [59] 2005 yılında, ameliyattan 1 saat önce hastalarına 2 mg/kg MB vermişler ve kontrol grubuna kıyasla MB grubunda SVR'nin önemli ölçüde düzeldiğini ve norepinefrin gereksinimlerinin önemli ölçüde azaldığını tespit etmişlerdir.

İntraoperatif MB uygulaması literatürde daha kapsamlı olarak tanımlanmıştır. 60 hastalık bir çalışmada 6 saat boyunca uygulanan 2 mg/kg MB kontrol grubuyla karşılaştırılmış ve intraoperatif MB kullanılan grupta sırasıyla 3 ve 6 saatte anlamlı olarak daha yüksek diyastolik kan basınçları ve SVR gözlemlenmiştir [60]. Ayrıca, KPB sonrası daha düşük TNF-alfa ve NO seviyeleri kaydedildi. Bu durum ise azalmış inflamasyon ve vazodilatasyona işaret etmekteydi. Yakın dönemde yapılan bir çalışmada ACE inhibitörleri alanlarda MB'nin OAB'de önemli bir artışa ve fenilefrin kullanımında azalmaya neden olduğunu gözlemlemişlerdir [61]. 118 hastayı retrospektif olarak inceleyen bir çalışmada ise MB alan hastalarda genel olarak mortalite oranlarının yüksek olduğu, ancak ilacın erken uygulanmasının (intraoperatif olarak) mortalite ve böbrek yetmezliği insidansını azalttığı bildirilmiştir [62].

5. Hidroksikobalamin

Hidroksikobalamin, siyanür toksisitesinin tedavisinde endikedir ve yan etki olarak kan basıncının yükselmesine neden olabilir. Hidroksikobalamin ile indüklenen kan basıncı yanıtının mekanizması bilinmemektedir, ancak NO yolu ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır [63,64]. Hidroksikobalamin, NO sentazının yanı sıra güçlü bir doğrudan NO inhibitörüdür [65,66]. Ek olarak, hidroksikobalamin, bir endojen vazodilatör olan doğal hidrojen sülfürü değiştirerek eliminasyonu artırır [67]. MB gibi, hidroksikobalamin alan hastalar da bulantı, eritem, böbrek taşı, lenfositopeni ve infüzyon bölgesi reaksiyonları dahil olmak üzere belirli yan etkiler açısından risk altındadır. Kromatüri birkaç hafta sürebilir [67]. En önemlisi hidroksikobalamin, artan oksalat nefropatisi riski nedeniyle akut böbrek yetmezliği ile de ilişkili olabilir [68].

Son zamanlarda çıkan vaka raporları, hidroksikobalamin'in 5 g'lık bir doz (15 dakikada) uygulamasının vazoplejik sendromlu hastalarda OAB'de önemli bir artışa neden olduğunu bildirmişlerdir [69-73]. MB'ye benzer şekilde, vazopleji durumlarında hidroksikobalamin terapötik doz miktarı henüz belli değildir. Dozaj, siyanür zehirlenmesinin tedavisindeki doza göre ayarlanmaktadır (5 g, 15 dakika IV infüzyonla uygulanır).

NO sentazın inhibisyonu hem MB hem de hidrosikobalamin için önerilen etki mekanizmasıdır ve bu inhibisyona ilişkin veriler belirsizdir. NO sentaz inhibisyonunun sepsisli hastalarda şoku giderdiğini gösteren çalışmalar olduğu gibi tersine, septik şoklu hastalarda iNOS inhibisyonunun artmış mortalite ile ilişkili olduğunu gösteren raporlar da mevcuttur [74-76]. Buna göre, terapötik bir hedef olarak NO sentaz inhibisyonu dikkatle izlenmelidir.

6. Anjiyotensin II

Anjiyotensin II, karaciğer tarafından anjiyotensinojen olarak üretilen ve daha sonra böbrekte renin tarafından anjiyotensin I' e ve akciğer endotelial bağlı ACE tarafından anjiyotensin II'ye dönüşen endojen bir peptittir. Anjiyotensin II' nin sayısız etkileri arasında AT-1 reseptörünün vasküler düz kas üzerine bağlanmasıyla doğrudan arteriyel vazokonstriksiyon, aldosteron salınımının uyarılması, artan ADH sekresyonu ve sempatik aktivitede artış yer alır [77]. Aldosteron ve ADH sekresyonunun artması sodyum ve su tutulmasına neden olur. Anjiyotensin II' nin direk AT-2 reseptörü üzerine bağlanması inotropik etki oluşturur [78]. KPB sonrası vazopleji ortamında anjiyotensin II özellikle önemlidir, çünkü ekstra-korporeal dolaşımın pulmoner dolaşımı atlama ve böylece anjiyotensin I'in ACE'ye maruz kalmasını sınırlaması beklenir. Yapılan bir çalışmada Anjiyotensin II alan septik şoklu hastalarda katekolamin ihtiyacında azalma olurken OAB'de de artış gözlenmiştir [79].

TEDAVİYE YAKLAŞIM

Şu anda, katekolamin olmayan bir tedaviyi destekleyen hiçbir veri yoktur. Vazoplejik sendromun yönetiminde dengeli bir yaklaşım, toksisite tehlikelerinden kaçınmak için hem katekolamin hem de katekolamin olmayan tedavilerin daha düşük dozlarına izin vermek optimal olabilir [80-82]. Mevcut verilere dayanarak, vazopressin ve katekolamin kombinasyonu en iyi seçenek olarak düşünülebilir. C vitamini, tiamin ve steroidlerin kan basıncı etkisine ilişkin kanıtlar belirsiz olsa da, bu tedavilerle ilişkili potansiyel yarar ve düşük risk göz önüne alındığında, yeterli perfüzyon basıncını sürdürmek için iki veya daha fazla vazopresör gerektiğinde bu ajanlar düşünülebilir. Perfüzyon hedefleri tek başına norepinefrin ve vazopressin ile karşılanamadığında ek tedavilerin başlatılması uygundur. Vazopleji tedavisine yönelik yaklaşımı protokolize etmek için girişimlerde bulunulmuştur [83]. Bu tür algoritmalar, aşırı katekolamin kullanımının komplikasyonları konusunda ortak bir fikir birliği vurgulamaktadır ve daha düşük dozlarda katekolaminlerin yanı sıra çeşitli katekolamin olmayan vazopresörleri önermektedirler. Bunun daha iyi sonuçlara yol açıp açmayacağı henüz tartışmalıdır. Mevcut seçeneklerde, özellikle doz ve titrasyon önerileri dahil edildiğinde karmaşık hal alabi-

lır. Daha da önemlisi, katekolamin dışı tedavinin başlaması gereken norepinefrin dozlarıyla ilgili hiçbir standart tedavi mevcut değildir. Bazı yazarlar oluşturdukları protokollerde, katekolamin dışı tedavinin ortalama 0,5 µg/kg/dk norepinefrin dozlarında iken başlanması gerektiğini tavsiye etmektedirler [81,83].

Vazoplejiye yaklaşımda, katekolamin dışı ajanlara daha düşük katekolamin dozlarında (0.1 µg/kg/dk) başlanmalı, birinci basamak katekolamin olmayan ajan olarak vazopressin ve ardından metilen mavisi düşünülmelidir. Daha sonra katekolamin dozları 0.2 µg/kg/dk'ya ulaştığında hidroskobalamin ve/veya anjiyotensin II kullanılmalıdır.

Ek olarak, her bir ajana verilen yanıt, tedaviye etkisi olmayan ajanın kesilmesiyle (OAB'de bir artış olmaması veya diğer ajanların eşzamanlı olarak yükseltilmesi gibi) değerlendirilmelidir. Ayrıca, aşırı veya uzun süreli kullanımdan kaçınmak için ayarlanabilir ajanların titrasyonuna dikkat edilmelidir.

SONUÇ

Vazoplejik sendrom, kardiyotorasik cerrahi geçiren tüm hastaların yaklaşık yarısında ortaya çıkabilir ve hastaya özgü risk faktörleri ile birlikte KPB'ye inflamatuvar yanıt tetikleyici nedenler olarak görülür. NO'nun dirençli vazodilatasyonda büyük bir rol oynadığı düşünülmektedir ve bu nedenle tedaviler için potansiyel bir hedeftir. Vazoplejik sendromda katekolaminler birinci basamak tedavi olarak kabul edilirken, katekolamin olmayan ajanlar, düşük kardiyak toksisiteye sahip olmaları nedeniyle erken veya katekolaminlerin yerine düşünülebilir. Ayrıca, bu ajanlar, böbrek hasarının azalması gibi iyileştirilmiş sonuçlarla ilişkilendirilebilir. Katekolamin kullanımının KPB'den sonra daha iyi klinik sonuçlara yol açabileceği konusunda ortaya çıkan bir fikir birliği vardır. Genel olarak, vazoplejik sendromun tedavisi, katekolamin ve katekolamin olmayan ajanların akılcı kullanımı ile rasyonel ve dengeli olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Gomes WJ, Carvalho AC, Palma JH, Teles CA, Branco JN, Silas MG, Buffolo E. Vasoplegic syndrome after open heart surgery. *J Cardiovasc Surg.* 1998;39(5):619–623.
2. Mets B, Michler RE, Delphin ED, Oz MC, Landry DW. Refractory vasodilation after cardiopulmonary bypass for heart transplantation in recipients on combined amiodarone and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: a role for vasopressin administration. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1998;12(3):326–329.
3. Byrne JG, Leacche M, Paul S, Mihaljevic T, Rawn JD, Shernan SK, Mudge GH, Stevenson LW. Risk factors and outcomes for 'vasoplegia syndrome' following cardiac transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;25(3):327–332.
4. Levin MA, Lin HM, Castillo JG, Adams DH, Reich DL, Fischer GW. Early on-cardiopulmonary bypass hypotension and other factors associated with vasoplegic syndrome. *Circulation.* 2009;120(17):1664–1671.

5. Omar S, Zedan A, Nugent K. Cardiac vasoplegia syndrome: pathophysiology, risk factors and treatment. *Am J Med Sci.* 2015;349(1):80–88.
6. Shaefi S, Mittel A, Klick J, Evans A, Ivascu NS, Gutsche J, Augoustides JGT. Vasoplegia after cardiovascular procedures-pathophysiology and targeted therapy. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32(2):1013–1022.
7. Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med.* 2001;345(8):588–595.
8. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med.* 2013;369(18):1726–1734.
9. Leyh RG, Kofidis T, Struber M, Fischer S, Knobloch K, Wachsmann B, Hagl C, Simon AR, Haverich A. Methylene blue: the drug of choice for catecholamine-refractory vasoplegia after cardiopulmonary bypass? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125(6):1426–1431.
10. Weis F, Kilger E, Beiras-Fernandez A, Nassau K, Reuter D, Goetz A, Lamm P, Reindl L, Briegel J. Association between vasopressor dependence and early outcome in patients after cardiac surgery. *Anaesthesia.* 2006;61(10):938–942.
11. Levy B, Fritz C, Tahon E, Jacquot A, Auchet T, Kimmoun A. Vasoplegia treatments: the past, the present, and the future. *Critical Care (London, England)* 2018;22(1):52.
12. Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES. The sympathetic nerve--an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev.* 2000;52(4):595–638. [
13. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RC, Jr, Seo S, D'Alessandro D, Oz MC, Oliver JA. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation.* 1997;95(5):1122–1125.
14. Jochberger S, Velik-Salchner C, Mayr VD, Luckner G, Wenzel V, Falkensammer G, Ulmer H, Morgenthaler N, Hasibeder W, Dunser MW. The vasopressin and copeptin response in patients with vasodilatory shock after cardiac surgery: a prospective, controlled study. *Intensive Care Med.* 2009;35(3):489–497.
15. Reid IA. Role of vasopressin deficiency in the vasodilation of septic shock. *Circulation.* 1997;95(5):1108–1110.
16. Spink J, Cohen J, Evans TJ. The cytokine responsive vascular smooth muscle cell enhancer of inducible nitric oxide synthase. Activation by nuclear factor-kappa B. *J Biol Chem.* 1995;270(49):29541–29547.
17. Hall RI, Smith MS, Rucker G. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. *Anesth Analg.* 1997;85(4):766–782.
18. Kerbaul F, Guidon C, Lejeune PJ, Mollo M, Mesana T, Gouin F. Hyperprocalcitonemia is related to noninfectious postoperative severe systemic inflammatory response syndrome associated with cardiovascular dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2002;16(1):47–53.
19. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest.* 1997;112(3):676–692.
20. Argenziano M, Chen JM, Choudhri AF, Cullinane S, Garfein E, Weinberg AD, Smith CR, Jr, Rose EA, Landry DW, Oz MC. Management of vasodilatory shock after cardiac surgery: identification of predisposing factors and use of a novel pressor agent. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;116(6):973–980.
21. Carrel T, Englberger L, Mohacsi P, Neidhart P, Schmidli J. Low systemic vascular resistance after cardiopulmonary bypass: incidence, etiology, and clinical importance. *J Card Surg.* 2000;15(5):347–353.
22. Mekontso-Dessap A, Houel R, Soustelle C, Kirsch M, Thebert D, Loisançe DY. Risk factors for post-cardiopulmonary bypass vasoplegia in patients with preserved left ventricular function. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(5):1428–1432.
23. Lambden S, Creagh-Brown BC, Hunt J, Summers C, Forni LG. Definitions and pathophysiology of vasoplegic shock. *Critical Care (London, England)* 2018;22(1):174.

24. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, Vincent JL. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med.* 2010;362(9):779–789.
25. Ducrocq N, Kimmoun A, Furmaniuk A, Hekalo Z, Maskali F, Poussier S, Marie PY, Levy B. Comparison of equipressor doses of norepinephrine, epinephrine, and phenylephrine on septic myocardial dysfunction. *Anesthesiology.* 2012;116(5):1083–1091.
26. Egi M, Bellomo R, Langenberg C, Haase M, Haase A, Doolan L, Matalanis G, Seevenayagam S, Buxton B. Selecting a vasopressor drug for vasoplegic shock after adult cardiac surgery: a systematic literature review. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(2):715–723.
27. Busse LW, Ostermann M. Vasopressor therapy and blood pressure management in the setting of acute kidney injury. *Semin Nephrol.* 2019;39(5):462–472.
28. Russell JA. Bench-to-bedside review: Vasopressin in the management of septic shock. *Critical Care (London, England)* 2011;15(4):226.
29. Zerbe RL, Henry DP, Robertson GL. Vasopressin response to orthostatic hypotension. Etiologic and clinical implications. *Am J Med.* 1983;74(2):265–271.
30. Sehested J, Wacker B, Forssmann WG, Schmitzer E. Natriuresis after cardiopulmonary bypass: relationship to urodilatin, atrial natriuretic factor, antidiuretic hormone, and aldosterone. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;114(4):666–671.
31. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hebert PC, Cooper DJ, Holmes CL, Mehta S, Granton JT, Storms MM, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2008;358(9):877–887.
32. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, Cecconi M, Cepkova M, Pogson DG, Aya HD, Anjum A, Frazier GJ, et al. Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the VANISH randomized clinical trial. *Jama.* 2016;316(5):509–518.
33. McIntyre WF, Um KJ, Alhazzani W, Lengyel AP, Hajjar L, Gordon AC, Lamontagne F, Healey JS, Whitlock RP, Belley-Cote EP. Association of vasopressin plus catecholamine vasopressors vs catecholamines alone with atrial fibrillation in patients with distributive shock: a systematic review and meta-analysis. *Jama.* 2018;319(18):1889–1900.
34. Hajjar LA, Vincent JL, Barbosa Gomes Galas FR, Rhodes A, Landoni G, Osawa EA, Melo RR, Sundin MR, Grande SM, Gaiotto FA, et al. Vasopressin versus norepinephrine in patients with Vasoplegic shock after cardiac surgery: the VANCS randomized controlled trial. *Anesthesiology.* 2017;126(1):85–93.
35. Kosmidou I, Chen S, Kappetein AP, Serruys PW, Gersh BJ, Puskas JD, Kandzari DE, Taggart DP, Morice MC, Buszman PE, et al. New-onset atrial fibrillation after PCI or CABG for left main disease: the EXCEL trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(7):739–748.
36. Morales DL, Garrido MJ, Madigan JD, Helman DN, Faber J, Williams MR, Landry DW, Oz MC. A double-blind randomized trial: prophylactic vasopressin reduces hypotension after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2003;75(3):926–930.
37. Levine M, Rumsey SC, Daruwala R, Park JB, Wang Y. Criteria and recommendations for vitamin C intake. *Jama.* 1999;281(15):1415–1423.
38. Rudyk O, Phinikaridou A, Pryszyzna O, Burgoyne JR, Botnar RM, Eaton P. Protein kinase G oxidation is a major cause of injury during sepsis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(24):9909–9913.
39. Parihar A, Parihar MS, Milner S, Bhat S. Oxidative stress and anti-oxidative mobilization in burn injury. *Burns.* 2008;34(1):6–17.
40. Armour J, Tyml K, Lidington D, Wilson JX. Ascorbate prevents microvascular dysfunction in the skeletal muscle of the septic rat. *J Applied Physiol (Bethesda, Md : 1985)* 2001;90(3):795–803.
41. Wu F, Wilson JX, Tyml K. Ascorbate protects against impaired arteriolar constriction in sepsis by inhibiting inducible nitric oxide synthase expression. *Free Radic Biol Med.* 2004;37(8):1282–1289.

42. Wieruszewski PM, Nei SD, Maltais S, Schaff HV, Wittwer ED. Vitamin C for vasoplegia after cardiopulmonary bypass: a case series. *A&A practice*. 2018;11(4):96–99.
43. Bellissant E, Annane D. Effect of hydrocortisone on phenylephrine--mean arterial pressure dose-response relationship in septic shock. *Clin Pharmacol Ther*. 2000;68(3):293–303.
44. Bailey JM, Makheja AN, Pash J, Verma M. Corticosteroids suppress cyclooxygenase messenger RNA levels and prostanoid synthesis in cultured vascular cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1988;157(3):1159–1163.
45. Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. Glucocorticoids inhibit the expression of an inducible, but not the constitutive, nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(24):10043–10047.
46. Dillon PF, Root-Bernstein RS, Lieder CM. Antioxidant-independent ascorbate enhancement of catecholamine-induced contractions of vascular smooth muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;286(6):H2353–H2360.
47. Wilson JX. Mechanism of action of vitamin C in sepsis: ascorbate modulates redox signaling in endothelium. *Biofactors*. 2009;35(1):5–13.
48. Han M, Pendem S, Teh SL, Sukumaran DK, Wu F, Wilson JX. Ascorbate protects endothelial barrier function during septic insult: role of protein phosphatase type 2A. *Free Radic Biol Med*. 2010;48(1):128–135.
49. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: a retrospective before-after study. *Chest*. 2017;151(6):1229–1238.
50. Rodemeister S, Duquesne M, Adolph M, Nohr D, Biesalski HK, Unertl K. Massive and long-lasting decrease in vitamin C plasma levels as a consequence of extracorporeal circulation. *Nutrition*. 2014;30(6):673–678.
51. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, Capellier G, Cohen Y, Azoulay E, Troche G, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *Jama*. 2002;288(7):862–871.
52. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot JP, Siami S, Cariou A, Forceville X, Schwebel C, Martin C, et al. Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. *N Engl J Med*. 2018;378(9):809–818.
53. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, Weiss YG, Benbenishty J, Kalenka A, Forst H, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358(2):111–124.
54. Keh D, Trips E, Marx G, Wirtz SP, Abduljawwad E, Bercker S, Bogatsch H, Briegel J, Engel C, Gerlach H, et al. Effect of hydrocortisone on development of shock among patients with severe sepsis: the HYPRESS randomized clinical trial. *Jama*. 2016;316(17):1775–1785.
55. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, Rajbhandari D, Arabi Y, Bellomo R, Billot L, Correa M, Glass P, Harward M, et al. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2018;378(9):797–808.
56. Murphy GS, Whitlock RP, Gutsche JT, Augoustides JG. Steroids for adult cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: update on dose and key randomized trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013;27(5):1053–1059.
57. Ginimuge PR, Jyothi SD. Methylene blue: revisited. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2010;26(4):517–520.
58. Lenglet S, Mach F, Montecucco F. Methylene blue: potential use of an antique molecule in vasoplegic syndrome during cardiac surgery. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011;9(12):1519–1525.
59. Ozal E, Kuralay E, Yildirim V, Kilic S, Bolcal C, Kucukarslan N, Gunay C, Demirkilic U, Tatar H. Preoperative methylene blue administration in patients at high risk for vasoplegic syndrome during cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2005;79(5):1615–1619.
60. Ribeiro NS, N.; Silva, A; Viana, V.; Crvalho, E.: Methylene blue use in coronary artery bypass surgery: a prospective randomized study of the hemodynamic and inflammatory responses. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2004, 19(1):17–23.

61. Maslow AD, Stearns G, Butala P, Schwartz CS, Gough J, Singh AK. The hemodynamic effects of methylene blue when administered at the onset of cardiopulmonary bypass. *Anesth Analgesia*. 2006;103(1):2–8.
62. Mehaffey JH, Johnston LE, Hawkins RB, Charles EJ, Yarboro L, Kern JA, Ailawadi G, Kron IL, Ghanta RK. Methylene blue for vasoplegic syndrome after cardiac operation: early administration improves survival. *Ann Thorac Surg*. 2017;104(1):36–41.
63. Habib AM, Elsherbeny AG, Almezizia RA. Methylene blue for vasoplegic syndrome postcardiac surgery. *Indian J Crit Care Med*. 2018;22(3):168–173.]
64. Shah PR, Reynolds PS, Pal N, Tang D, McCarthy H, Spiess BD. Hydroxocobalamin for the treatment of cardiac surgery-associated vasoplegia: a case series. *Can J Anaesth*. 2018;65(5):560–568.
65. Kruszyna H, Magyar JS, Rochelle LG, Russell MA, Smith RP, Wilcox DE. Spectroscopic studies of nitric oxide (NO) interactions with cobalamins: reaction of NO with superoxocobalamin (III) likely accounts for cobalamin reversal of the biological effects of NO. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998;285(2):665–671.
66. Weinberg JB, Chen Y, Jiang N, Beasley BE, Salerno JC, Ghosh DK. Inhibition of nitric oxide synthase by cobalamins and cobinamides. *Free Radic Biol Med*. 2009;46(12):1626–1632.
67. Shapeton AD, Mahmood F, Ortoleva JP. Hydroxocobalamin for the treatment of Vasoplegia: a review of current literature and considerations for use. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(4):894–901.
68. Legrand M, Michel T, Daudon M, Benyamina M, Ferry A, Soussi S, Maurel V, Chaussard M, Chaouat M, Mimoun M, et al. Risk of oxalate nephropathy with the use of cyanide antidote hydroxocobalamin in critically ill burn patients. *Intensive Care Med*. 2016;42(6):1080–1081.
69. Roderique JD, VanDyck K, Holman B, Tang D, Chui B, Spiess BD. The use of high-dose hydroxocobalamin for vasoplegic syndrome. *Ann Thorac Surg*. 2014;97(5):1785–1786.
70. Klemm SG, C. Abstract 218 - Evaluation Of Hydroxocobalamin In Vasoplegia In Cardiac Surgery. *Critical Care Med*. 2016;44(12 (Suppl.)):131.
71. Woehlck HJ, Boettcher BT, Lauer KK, Cronin DC, Hong JC, Zimmerman MA, Kim J, Selim M. Hydroxocobalamin for vasoplegic syndrome in liver transplantation: restoration of blood pressure without vasospasm. *A A Case Rep*. 2016;7(12):247–250.
72. Burnes ML, Boettcher BT, Woehlck HJ, Zundel MT, Iqbal Z, Pagel PS. Hydroxocobalamin as a rescue treatment for refractory vasoplegic syndrome after prolonged cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017;31(3):1012–1014.
73. Boettcher BT, Woehlck HJ, Reck SE, Hong JC, Zimmerman MA, Kim J, Zundel MT, Freed JK, Pagel PS. Treatment of vasoplegic syndrome with intravenous hydroxocobalamin during liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017;31(4):1381–1384.
74. Zundel MT, Feih JT, Rinka JRG, Boettcher BT, Freed JK, Kaiser M, Ghadiali HY, Tawil JN, Woehlck HJ, Pagel PS. Hydroxocobalamin with or without methylene blue may improve fluid balance in critically ill patients with vasoplegic syndrome after cardiac surgery: a report of two cases. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018;32(1):452–457.
75. Bakker J, Grover R, McLuckie A, Holzapfel L, Andersson J, Lodato R, Watson D, Grossman S, Donaldson J, Takala J. Administration of the nitric oxide synthase inhibitor NG-methyl-L-arginine hydrochloride (546C88) by intravenous infusion for up to 72 hours can promote the resolution of shock in patients with severe sepsis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study (study no. 144-002) *Crit Care Med*. 2004;32(1):1–12.
76. Lopez A, Lorente JA, Steingrub J, Bakker J, McLuckie A, Willatts S, Brockway M, Anzueto A, Holzapfel L, Breen D, et al. Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32(1):21–30.
77. Hall A, Busse LW, Ostermann M. Angiotensin in Critical Care. *Critical Care (London, England)* 2018;22(1):69.

78. Bussard RL, Busse LW. Angiotensin II: a new therapeutic option for vasodilatory shock. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;14:1287–1298.
79. Khanna A, English SW, Wang XS, Ham K, Tumlin J, Szerlip H, Busse LW, Altaweel L, Albertson TE, Mackey C, et al. Angiotensin II for the treatment of Vasodilatory shock. *N Engl J Med.* 2017;377(5):419–430.
80. Brown SM, Lanspa MJ, Jones JP, Kuttler KG, Li Y, Carlson R, Miller RR, 3rd, Hirshberg EL, Grissom CK, Morris AH. Survival after shock requiring high-dose vasopressor therapy. *Chest.* 2013;143(3):664–671.
81. Sviri S, Hashoul J, Stav I, van Heerden PV. Does high-dose vasopressor therapy in medical intensive care patients indicate what we already suspect? *J Crit Care.* 2014;29(1):157–160.
82. Schmittinger CA, Torgersen C, Luckner G, Schroder DC, Lorenz I, Dunser MW. Adverse cardiac events during catecholamine vasopressor therapy: a prospective observational study. *Intensive Care Med.* 2012;38(6):950–958.
83. Ortoleva JP, Cobey FC. A systematic approach to the treatment of vasoplegia based on recent advances in pharmacotherapy. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33(5):1310–131