

SEPTİK ŞOK HASTALARINDA EPİNEFRİN İLE NOREPİNEFRİN KULLANIMININ KARŞILAŞTIRILMASI

Jale Bengi ÇELİK, Alper YOSUNKAYA, Ahmet TOPAL

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD, KONYA

ÖZET

Amaç: Hiperdinamik septik şoklu hastalarda, epinefrin veya norepinefrin kullanımının hemodinamik değişiklikler, idrar çıkışı ve metabolik değerlere etkisini karşılaştırmayı amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada septik hastalarda norepinefrin ve epinefrin kullanımını karşılaştıran retrospektif bir çalışma planladık. 1992 American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus toplantısına göre septik şok tanısı alan 25 hasta dahil edildi ve dopamin ve sıvı replasmanı ile ortalama arter basınçları (OAB) 60 mmHg üzerinde tutulamayan bu hastalara norepinefrin veya epinefrin verildi. Hemodinamik parametreler, arteriyel kan gazı analizi ve idrar çıkışı değerlendirildi. **Bulgular:** Hemodinamik veriler iki grup arasında benzerdi ($p>0.05$). Epinefrin grubunda, norepinefrine göre laktat ve glukoz seviyeleri daha yüksek, idrar çıkışı ve pH daha düşüktü ($p<0.05$). **Sonuç:** Norepinefrin ve epinefrin benzer hemodinamik etkilere sahip olmakla birlikte epinefrin metabolik dengede ve idrar çıkışında bozulmaya neden olabilir.

Anahtar kelimeler: Septik şok, epinefrin, norepinefrin

Selçuk Tıp Derg 2008; 24: 145-151

SUMMARY

COMPARISON OF EPINEPHRINE AND NOREPINEPHRINE IN PATIENTS WITH SEPTIC SHOCK

Aim: We aimed to compare in patients with hyperdynamic septic shock, the effects of epinephrine or norepinephrine on hemodynamic variables, urine output and metabolic values. **Material and Method:** In this study, we planned to retrospective study which compared norepinephrine and epinephrine in septic patients. Twenty-five patients with septic shock, according to the criteria of the 1992 American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference were included and norepinephrine or epinephrine were replaced to patients with severe septic shock in whom dopamine or fluid replacement was insufficient to achieve a MAP>60 mmHg. Hemodynamic parameters , arteriel gase analysis, urine output were analysed.

Haberleşme Adresi : Dr. Jale Bengi ÇELİK

S.Ü. Meram Tıp Fak. Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD KONYA

e-posta: jalecelik@hotmail.com

Geliş Tarihi: 30.06.2008

Yayına Kabul Tarihi: 17.09.2008

Results: Hemodynamic variables were similar between two groups. Levels of lactate and glucose were higher and urine output and pH were lower, with epinephrine than with norepinephrine.

Conclusion: Norepinephrine and epinephrine have similar hemodynamic effects, but epinephrine can impair metabolic disturbance and urine output.

Key words: Septic shock, epinephrine, norepinephrine

Şok yoğun bakım tedavisine ihtiyaç duyan hastalarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Şok tablosu hastadan hastaya farklılıklar göstermektedir, sepsise bağlı gelişen şok hiperdinamik bir şoktur ve düşük sistemik vasküler resistans ve yüksek kardiyak indeks ile birlikte seyrederek (1). Erken dönemde sıvı ve kardiovasküler resüsitasyon yapılması hastalığın klinik seyrinde en önemli belirleyicilerden biridir. Sıvı resüsitasyonuna cevap vermeyen hastalarda, kardiyak outputu artırmak, yeterli kan basıncını devam ettirmek ve doku oksijenizasyonunu sağlamak amacı ile inotropik ve vasoaktif destek tedaviye başlanır (2). İnotropik ve vasoaktif etki sağlamak amacı ile kullanılan birden fazla ajan mevcuttur. Bunların birbirine üstünlük ve yan etkileri pek çok çalışmaya konu olmuştur. Epinefrin infüzyonunun özellikle hiçbir tedaviye yanıt alınamayan septik vakalarda kullanımının yaygın olmasına rağmen ciddi yan etkiler ve hastalığın seyrinde kötüleşmeye neden olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (3,4). Bu durum epinefrinin, hiperglisemi ve hiperlaktatemi ile sonuçlanan glukoz ve laktat metabolizması üzerine etkisi ve özellikle splanik kan akımında azalma ile sonuçlanan bölgesel kan akımında azalmaya neden olan etkisi ile açıklanmaya çalışılmıştır (5,6). Norepinefrin septik şok hastalarında yeterli arteriel kan basıncı ve doku perfüzyonunun sağlanmasında etkili bir ajan olarak popülaritesini korumaktadır (7). Bununla birlikte norepinefrin artmış doku oksijen tüketimi, mezenterik kan akımında azalma ve pulmoner vasküler dirençte artış gibi bazı yan etkilere sahiptir (8).

Çalışmamızda, hiperdinamik septik şok tanısı alan hastalarda norepinefrin ve epinefrinin hemodinamik etkilerini ve kan laktat düzeyi üzerine etkisini karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmayı geriye dönük verilere dayalı olarak planladık. Septik şok tanısı koyduğumuz hastalarda sıvı tedavisi ve dopamine cevap alamadığımızda, dolaşımın desteklenmesi ve yeterli doku perfüzyonunun sağlanması için norepinefrin (Arterenol, 25 ml, 1.22 mg.ml⁻¹, Sanofi-Aventis, Frankfurt-Germany) veya epinefrin (Adrenalin, 1ml, 1mg.ml⁻¹ Biofarma, Samandıra-İstanbul) kullanıldı ve bu hastaların geriye dönük verileri tarandı. Norepinefrin ve epinefrin kullanılan hastalar norepinefrinin servisimizde bulunup bulunmamasına göre rastgele seçildi.

Hastalar hemodinamik instabilitesi olan (OAB<60 mmHg) septik şok tanısı almış bir veya daha fazla organ yetmezliği bulunan hastalardı ve septik şok tanısı Bernard ve çalışma arkadaşlarının (9) Society of Critical Care Medicine / American College of Chest Physicians'a sunduğu kriterler ışığında konuldu. Bütün hastalara santral venöz kateter takıldı ve santral venöz basınç (SVB) 10-12 mmHg arasında tutulacak şekilde sıvı infüzyonu yapıldı (kristaloid ve/veya kolloid). Hastaların bir kısmına (toplam 14 hasta: 8 hasta epinefrin ve 6 hasta norepinefrin kullanılan gruptan) pulmoner arter kateteri takıldı ve bu hastalarda sıvı dengesi pulmoner arter ortalaması basıncını (PAOB) normal sınırlarda (10-15 mmHg) tutacak şekilde ayarlandı.

Hastalara rutin alınan ve gerektiğinde ilave alınan kültür sonuçları ışığında geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlandı. En yaygın kullanılan antibiyotikler β-laktamlar, zyvoxid, kinolonlar veya aminoglikozidler idi. MRS (metisilin resisten stafilokok) enfeksiyonunda ise vankomisin tedaviye eklendi. Hastaların tümü mekanik ventilasyon (SIMV modunda) desteğinde idi ve fentanil-midazolam ile sedatize edildi. Hiçbir hastaya kas gevşetici kul-

lanılmadı. Septik şok tedavisi, hastalara tanı konulur konulmaz başlatıldı.

Hastalarda çalışmaya dahil edilme kriterleri:

a. 1 Ocak 2004-30 Nisan 2008 arasında yoğun bakım servisinde takip ve tedavi yapılmaması

b. Sepsis tanısı almış olması

c. Dopamine/dobutamin, hidrokortizon (300 mg.gün⁻¹) ve yeterli sıvı infüzyonuna rağmen şok bulgularının devam etmesi,

d. Hastaların mekanik ventilasyon ve sedasyon altında bulunması olarak belirlendi.

Hastalar yoğun bakım servisine ilk kabul edildiklerinde detaylı fizik muayene yapıldı ve hastaların APACHE II ve Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) skorları hesaplandı. Sonraki günlerde her 24 saatte bir skorlar yeniden değerlendirildi.

Hastalara EKG monitörizasyonu, invaziv arteriyel basınç ve SVB ve kontrendike olmayan veya kateter yerleştirilebilen hastalara PAOB monitörizasyonu uygulandı ayrıca saatlik idrar takibi, aldığı çıkardığı takibi, rektal ve aksiller ateş takibi yapıldı.

SVB veya PAOB'ni hedeflenen düzeyde tutacak sıvı replasmanı yapılmasına ve dopamin/dobutamin infüzyon tedavisine rağmen sistemik arter basıncında artış sağlanamayan hastalarda norepinefrin veya epinefrin tedavisine başlandı.

Hangi hastalarda norepinefrin kullanılacağına hasta septik şoka girdiğinde hangi ilacın (epinefrin veya norepinefrin) en kısa zamanda elde edilebileceğine göre karar verildi ve tedavi servisimizde kullanılan klasik protokole uygun olarak aşağıdaki şekilde uygulandı:

Grup NE: Norepinefrin (NE) kullanımına 0.3 µg.kg.⁻¹ dk⁻¹ olarak başlandı. Ortalama 5 dakikalık intervallerle OAB'ı 65 mmHg altında ise doz her 5 dakikada bir titre edilerek artırıldı. Geçmişe dönük verileri gözden geçirilirken norepinefrin kullanılan 12 hastayı değerlendirmeye alındı.

Grup E: Epinefrin (E) verilen hastalarda yine

başlangıç dozu olarak 0.3 µg.kg.⁻¹ dk⁻¹ ayarlandı ve OAB'na göre titre edilerek norepinefrinde olduğu gibi doz ayarlaması yapıldı. Bu çalışma çerçevesinde epinefrin kullanılan toplam 13 hastanın verileri değerlendirildi.

Hem epinefrin hem norepinefrin verilen hastalara ayrıca 5 µg.kg.⁻¹ dk⁻¹ dobutamin infüzyonu başlandı.

Hastalara sürekli hemodinamik monitörizasyon uygulandı ve septik şok tanısı aldığı anda, NE veya E başlamadan hemen önce (kontrol değeri), infüzyonun 1, 4. ve 12. saatlerindeki sistolik arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB), OAB, arteriyel kan gazı ölçümleri, kan şekeri, idrar outputu ölçümleri kaydedildi. Bu değerler geçmişe dönük toparlanarak istatistiksel değerlendirmeye alındı.

Verilerin normale dağılıma göre uygunluğu Shapiro-Wilks testi ile araştırıldıktan sonra demografik veriler, grup içi ve gruplar arası değerlendirmeler unpaired Student's t-testi, Fisher's exact testi, Bonferoni düzeltmeli Wilcoxon testi, Friedman testi ve Mann-whitney U testi ile yapıldı.

P<0.05 anlamlı fark olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların demografik verileri, SOFA ve APACHA II skorları ve enfeksiyon kaynağına ait özellikler benzerdi (Tablo 1). Her iki grupta E ve NE infüzyonu başlamadan önceki kontrol hemodinamik değerler arasında fark yoktu (Tablo 2). Her iki grupta NE ve E uygulamasından sonra 1. 4. ve 12. saatlerde ölçülen SAB, DAB, OAB değerleri bazal değere göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.05) (Tablo 2). SVB ve PA kateteri takılan hastalarda PAOB değerlendirildiğinde hem bazal değere göre 1., 4. ve 12. saat değerlerinde hem de gruplar arasında fark yoktu (p>0.05). KAH 1. 4. ve 12. saatte epinefrin verilen grupta hem bazal değere göre hem de norepinefrin verilen gruba göre anlamlı olarak yüksekti (p<0.05).

Kan laktat konsantrasyonu 1. saatte NE verilen grupta başlangıç değerine göre anlamlı

Tablo 1. Hastaların Genel Özellikleri:

	Grup NE (n=12)	Grup E (n=13)
Yaş (yıl)	57.4±11.8	54.7±10.6
Kadın /erkek hasta oranı	7/5	4/9
APACHE II skoru	28.2±2.6	29.4±3.1
SOFA skoru	16.7±4.8	18.8±5.2
Enfeksiyon odağı		
-Pulmoner	5	7
-Üriner	2	1
-Abdominal	1	2
-Kateter	3	2
-Diğer	1	1
Gram boyama sonuçları		
-Gram pozitif	3	3
-Gram negatif	7	8
-Pozitif+negatif	2	2
30 gün içinde mortalite oranı	5/12	6/13

Değerler ortalama±SD ve hasta sayısı=n olarak verilmiştir.

olarak düşük bulundu ($p<0.05$) E grubunda ise başlangıç değerine göre fark yoktu ($p>0.05$). 4. saat sonunda kan laktat konsantrasyonu her iki grupta başlangıç değerinden daha düşüktü ($p<0.05$) Bu saatteki ölçümde NE grubundaki laktat düzeyi E grubundan daha düşük olsa da istatistiksel fark yoktu ($p>0.05$)(Tablo 3). Saatlik idrar miktarı NE grubunda bazal değere göre 1. saatte artmıştı fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$), 4. saatte ise bazal değere göre anlamlı artış saptandı ($p<0.05$). E verilen hastalarda 1. saatte değişiklik olmaz iken ($p>0.05$) 4.saatte artış vardı fakat istatistik olarak anlamlı değildi ($p>0.05$), 12. saatte ise idrar miktarı bu grupta anlamlı olarak artmıştı ($p<0.05$) (Tablo 3). Kan glukoz ölçümlerinde bazal değerler gruplar arasında benzerdi ($p>0.05$), bununla birlikte 1., 4.ve 12. saatlerde NE grubunda E grubundan belirgin olarak düşük bulundu ($p<0.05$) (Tablo 3).

pH değeri NE ve E grubunda kontrol değeri-

Tablo 2. Hemodinamik ölçümler

	Başlangıç değeri	1. saat	4. saat	12.saat
OAB (mmHg)				
NE	50.3±6.6	74.6±5.4*	77.8±4.2*	76.9±5.4*
E	49.7±4.5	72.5±4.9*	74.8±6.5*	69.6±7.2*
SAB (mmHg)				
NE	76.3±4.3	123.8±9.3*	125.9±10.6*	121.7±9.5*
E	75.8±7.1	120.6±7.6*	122.7±11.2*	119.8±8.4*
DAB (mmHg)				
NE	35.3±4.1	60.5±5.2*	65.8±6.2*	70.3±7.3*
E	32.6±3.8	59.8±4.2*	64.8±5.1*	69.4±5.1*
KAH (atım.dk-1)				
NE	109.6±12.1	106.7±10.3	101.6±9.6	100.5±8.8
E	111.8±10.2	121.9±11.2*#	125.8±12.8*#	118.6±10.8*#
SVB (mmHg)				
NE	12.5±4.1	10.5±1.8	11.7±2.7	10.6±3.1
E	11.3±2.8	11.8±3.2	11.2±1.9	11.2±2.4
PAOB (mmHg)				
NE	14.2±2.1	15.4±2.6	15.9±3.6	14.9±4.6
E	13.8±3.1	15.1±1.9	14.9±4.7	15.1±6.1

OAB: Ortalama arter basıncı, SAB: Sistolik arter basıncı, DAB: Diastolik arter basıncı, KAH: Kalb atım hızı, SVB: Santral venöz basınç, PAOB: Pulmoner arter ortalama basıncı, NE: norepinefrin, E: epinefrin.

Değerler ortalama± SD olarak verilmiştir.

* $p<0.05$ bazal değer ile diğer ölçümler arasında anlamlı fark

$p<0.05$ iki grup arasında anlamlı fark

leri bakımından fark yoktu. 1., 4. ve 12. saatte arteriyel kan gazındaki pH değeri NE verilen grupta kontrol değerine göre anlamlı olarak yükselmişti ($p<0.05$) (normal değere daha yakın değerlere ulaşmıştı). E verilen grupta ise 1. saatte kontrol değeri ile anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0.05$), 4.ve 12. saatte pH değerinde anlamlı yükselme gözlemlendi ($p<0.05$). NE verilen grup ile karşılaştırıldığında E verilen grupta 1. saatte pH değeri anlamlı olarak düşüktü ($p<0.05$). 4.saatte ise NE grubuna göre pH değeri düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 3).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, septik şoktaki hastalarda NE ve E kullanımının hemodinamik verilere, arteriyel kandaki pH, laktat ve glukoz seviyelerine ve idrar çıkışı üzerine etkilerini retrospektif olarak karşılaştırmayı amaçladık.

Sepsisli hastalarda hemodinamik stabiliteyi sağlamak için sıvı tedavisi yetersiz kaldığında hemodinamiyi desteklemek amacı ile çeşitli ajanlar kullanılmaktadır. Sepsis ve beraberinde gelişen multipl organ yetmezliğinin patogenezinde doku oksijenasyonunun yetersiz olması önemli bir faktördür (10,11). Tedavi- de öncelikli amaç organ perfüzyon ve fonksi-

yonunun devam ettirilmesidir. Yüksek doz dopamin, norepinefrin, norepinefrin-dobutamin kombinasyonu, epinefrin ve epinefrin-dobutamin kombinasyonu septik şokta yeterli kan akımının sağlanması için tercih edilen tedavi yöntemleridir (11,12).

Sepsis hastaları, orta dereceli septik şok tablosunda ise hemodinamik destekte dopamin ön planda iken ağır septik şokta genellikle dopamin yeterli kalmamakta ve bu hastalarda epinefrin veya norepinefrin tedavisi ön plana geçmektedir (6,9).

Dopaminin splanknik kan akımı üzerine ve özellikle gastrointestinal sistem mukozası üzerine diğer vazomotor ajanlardan daha olumlu etkisinin olduğu ileri sürülmüştür fakat bu sonuca varılan çalışmalar normotansif hastalarda düşük doz dopamin ile yapılan çalışmalardır (13,14).

E ve NE, dopamin, dobutamin, vasopresin gibi pek çok ilacın kan laktat, pH, gastrik mukozal pH ve intestinal laktat üretimi ve splanknik kan akımı üzerine etkileri değişik çalışmalarda çok farklı bildirilmiştir. Sonuçların farklı olmasının başlıca nedeni hastaların farklı klinik tabloya sahip olması, ilaç dozu gibi nedenlere bağlanabilir (6,15).

Septik şok hiperdinamik bir tabloya neden ol-

Tablo 3. Arteriyel kandaki laktat, pH, glukoz düzeyleri ve saatlik idrar değerleri

	Başlangıç Değeri	1. saat	4.saat	12. saat
Laktat (mmol. L-1)				
NE	6.8±2.1	4.2±1.7*#	3.6±1.5*	3.1±0.8*
E	6.1±2.5	6.2±2.1	4.9±2.0	3.9±1.2*
pH				
NE	7.25±0.2	7.30±0.3*#	7.30±0.3*	7.34±0.1*
E	7.24±0.3	7.23±0.2	7.29±0.2*	7.31±0.1*
Glukoz (mg.dl-1)				
NE	118.6±12.6	136.8±13.7*#	132.4±16.9*#	129.6±18.5*#
E	124.6±14.7	196.8±15.9*	187.6±18.9*	142.8±18.5*
Saatlik idrar (ml.saat-1)				
NE	15.3±5.9	25.9±10.7	62.8±12.6*#	71.8±7.9*
E	12.1±7.2	13.6±11.6	21.7±8.8	68.9±5.6*

Değerler ortalama± SD olarak verilmiştir.

* $p<0.05$ bazal değer ile diğer ölçümler arasında anlamlı fark

$p<0.05$ iki grup arasında anlamlı fark

maktadır ve kabul edilen yaygın görüş bu hastalarda E ve NE kullanımının spesifik organlarda kan akımını iyileştirdiğidir (15). Bununla birlikte E ve NE'nin hiperdinamik şok dışında diğer şok durumlarında vital organların kan akımını düzenlemek için renal ve splanik bölge kan akımını azalttıkları ayrıca epinefrinin splanik bölgede venöz göllenmeye neden olduğu gösterilmiştir (6). Sepsiste veya endotoksemide splanik bölgede kan akımı artar, bununla birlikte sepsis hiperkatabolik bir süreç olduğu için metabolik ihtiyaçta artmıştır. Bunun sonucunda özellikle splanik alanda olmak üzere hayati fonksiyonlar için ihtiyaç duyulan kan akımı ve oksijenasyonun karşılanamaması sonucunda laktat üretiminde artış ve pH değişiklikleri kendini gösterir (16).

Retrospektif olarak incelediğimizde E kullandığımız hastalarda kan laktat düzeyinin, NE kullanılan hastalara göre daha yüksek olduğunu ve yine bu hastalarda pH değerlerinin daha düşük olduğunu gözlemledik. Sistemik veya bölgesel laktat konsantrasyonu, laktat üretiminin artması veya yıkımının azalması sonucu artar. Laktat üretiminde artış hipoksik ve nonhipoksik nedenlere bağlanmaktadır (17,18). Hipoksik laktat üretimi hipoperfüzyona bağlı anaerobik glikoliz ile açıklanırken, nonhipoksik laktat üretimi, sepsiste dokularda yetersiz oksijen kullanımı ile birlikte epinefrin tarafından Na-K-ATP ase aşırı stimülasyonuna bağlı aerobik glikoliz sonucu oluşur (18). Epinefrinin splanik kan akımına etkisinin norepinefrin ile aynı olduğunu önceki çalışmaların ışığında kabul etsek bile (19), epinefrinin laktat üretimini artırdığını ve buna bağlı kan laktat düzeyinin arttığını da kabul etmeliyiz. Backer ve arkadaşları (13) orta şiddette ve şiddetli sepsis tanısı alan hastalarda yaptıkları bir çalışmada epinefrin kullanılan

hastalarda, kan pH, laktat ve glukoz düzeyini norepinefrin kullanılan olgulardan daha yüksek bulmuşlardır. Yine aynı çalışmada splanik kan akımı kardiyak indeks, splanik oksijen sunumu ve oksijen tüketimi iki grupta benzer bulunmuştur.

Meier-Hallmann ve arkadaşları (6) septik şok hastalarında epinefrinin barsak mukozasında asidozu artırdığını göstermişlerdir. Levy ve ark (20) ise tek başına epinefrin kullanımının CO₂ üretimini epinefrin ve dobutamin kombinasyonuna göre daha fazla artırdığını göstermişlerdir.

Çalışmamızda epinefrin grubunda laktat düzeyinde artış ve pH düzeyinde düşüşü önceki çalışmaların ışığında özellikle splanik bölgede laktat üretiminde artış ve CO₂ kullanımında epinefrin kullanımına bağlı artış ile açıkladık.

Samsel ve ark (21) epinefrin kullanımı ile birlikte septik şok hastalarında laktat ve glukoz üretiminde norepinefrin kullanımına göre belirgin artış saptamışlardır. Bu etkileri epinefrinin termojenik etkisine bağlamışlardır.

Sonuç olarak, epinefrin ve norepinefrin tedavileri septik şoktaki hastalarda hemodinamik parametreleri normale getirmek konusunda etkili olsa bile epinefrin kullanılan hastalarda özellikle splanik sirkülasyonda azalma ve epinefrinin termojenik etkisine bağlı olarak kan laktat seviyesinde artış, pH değerinde düşme ve ayrıca kan glukoz düzeyinde artış ve idrar çıkışının daha düşük olması gibi istenmeyen metabolik etkilere daha sık rastlanmaktadır.

Teşekkür

İstatistiksel değerlendirmedeki katkılarından dolayı Dr. Fatih KARA'ya teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Albanese J, Leone M, Delmas A, Martin C. Terlipressin or norepinephrine in hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized study. Crit Care Med 2005; 9: 1897-902.
2. Vincent JL. Hemodynamic support in septic shock. Intensive Care Med 2001; 27: 80-92.
3. Heringlake M, Wernerus M, Grünefeld M, et al. The metabolic and renal effects of adrenaline and milrinone in patients with myocardial dysfunction after coronary artery bypass grafting. Crit Care 2007; 11: 1-10.

Cilt : 24

Sayı : 3

4. Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients (SOAP Study). *Crit Care Med* 2006; 34: 589-97.
5. Levy B. Lactate and shock: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12: 315-21.
6. Meier-Hellman A, Reinhart K, Bredle DL, Specht M, Spies CD, Hanneman L. Epinephrine impairs splanchnic perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 1997; 25: 399-404.
7. Reinhart K, Sakka SG, Meier-Hellmann A. Haemodynamic management of a patient with septic shock *Eur J Anaesthesiol* 2000; 17: 6-17.
8. Takakura K, Taniguchi T, Muramatsu I, et al. Modification of α 1-adrenoreceptors by peroxynitrite as a possible mechanism of systemic hypotension in sepsis. *Crit Care Med* 2002; 30: 894-9.
9. American College of Chest Physicians /Society of Critical Care Medicine Consensus Committee: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1658-62.
10. Schumacker P, Cain S. The concept of a critical oxygen delivery. *Intensive Care Med* 1987;13: 223-9.
11. Mackenzie SJ, Kapadia F, Nimmo GR, et al. Adrenaline in treatment of septic shock: Effects on hemodynamics and oxygen transport. *Intensive Care Med* 1991; 17: 36-9.
12. Lipman J, Roux A, Kraus P. Vasoconstrictor effects of adrenaline in human septic shock. *Anaesth Intensive Care* 1991; 19: 61-5.
13. Backer DD, Creteur J, Silva E, Vincent JL. Effects of dopamine, norepinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: Which is best? *Crit Care Med* 2003; 31: 1659-67.
14. Neviere R, MathieuD, Chagnon JL, et al. The contrasting effects of dobutamine and dopamine on gastric mucosal perfusion in septic patients. *Am J Respir crit Care Med* 1996; 154: 1684-8.
15. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Role of oxygen debt in the development of organ failure, sepsis, and death in high-risk surgical patients. *Chest* 1992; 102: 208-15.
16. Fong Y, Marano MA, Moldawer LL, et al. The acute splanchnic and peripheral tissue metabolic response to endotoxin in humans. *J Clin Invest* 1990; 85: 1896-904.
17. Fall PJ, Szerlip HM. Lactic acidosis: from sour milk to septic shock. *J Intensive Care Med* 2005; 20: 255-71.
18. Ibsen M, Jorgensen VL, Perner A. Norepinephrine in low to moderate doses may not increase luminal concentrations of L-lactate in the gut in patients with septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 1079-84.
19. Le Doux D, Astiz ME, Carpati CM et al. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28: 2729-32.
20. Levy B, Bollaert PE, Charpentier C, et al. Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: A prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 1997; 23: 282-7.
21. Samsel RW, Cherqui D, Pietrabissa A, et al. Hepatic oxygen and lactate extraction during stagnant hypoxia. *J Appl Physiol* 1991; 17: 186-93.