



Sepsiste Hemodinamik Destek Hemodynamic Support in Sepsis

Fatih Yıldız¹, Emre Karakoç²

¹Çukurova Üniv. Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Romatoloji, -İmmünoloji Bilim Dalı, Adana, Turkey

²Çukurova Üniv. Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Adana, Turkey

ABSTRACT

Sepsis is called systemic inflammatory response syndrome due to infection. When added to organs failure and perfusion abnormality is defined in severe sepsis, Hypotension that do not respond to fluid therapy is as defined septic shock. Fluid resuscitation is a most important parts of the treatment in patients with septic shock. Ongoing hypotension that despite of the adequate fluid therapy, vasopressor support initiation is required. The different approaches to the development of methods to track and objective comes up. Patients with severe sepsis and septic shock should be followed in the intensive care unit and rapid fluid replacement and effectual hemodynamic support should be provided.

Key words: Hemodynamic support, monitoring, sepsis, shock.

ÖZET

Sepsis, enfeksiyona bağlı gelişen sistemik inflamatuvar yanıt sendromu olarak adlandırılır. Organ yetmezliği ve perfüzyon bozukluğu bulguları tabloya eklendiği zaman ağır sepsis, sıvı tedavisine cevapsız hipotansiyon geliştiğinde septik şok olarak tanımlanmaktadır. Sıvı resüsitasyonu septik şoktaki hastalarda tedavinin en önemli kısımlarından biridir. Yeterli sıvı desteğine rağmen devam eden hipotansiyon, vasopressör tedavisinin başlanmasını gerektirir. Objektif takip yöntemlerinin geliştirilmesi sonucu farklı yaklaşımlar gündeme gelmektedir. Ağır sepsis ve septik şoklu hastalar yoğun bakımda izlemelidir ve en kısa sürede hızlı sıvı replasmanı ve etkin hemodinamik destek sağlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Hemodinamik destek, monitörizasyon, sepsis, şok.



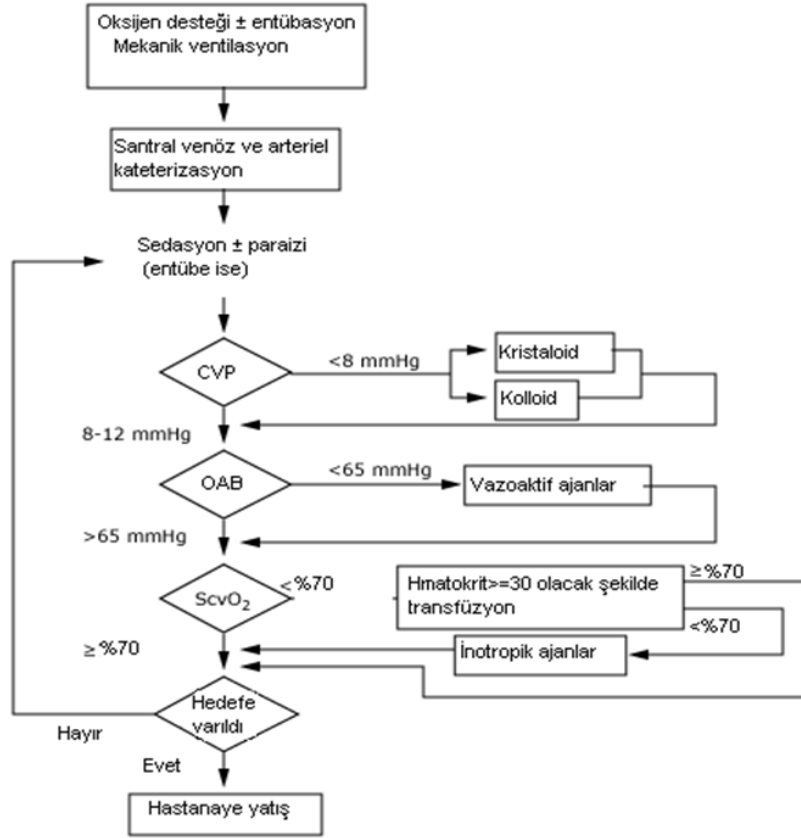
Giriş

Sepsis, enfeksiyona bağlı gelişen sistemik inflamatuvar yanıt sendromu olarak tanımlanmaktadır. Organ yetmezliği ve perfüzyon bozukluğu bulguları tabloya eklendiği zaman ağır sepsis, sıvı tedavisine cevapsız hipotansiyon geliştiği zaman septik şok olarak tanımlanmaktadır¹. Şok global olarak dolaşım sisteminin dokulara yeterli oksijen ve besin öğelerini karşılamada yetersiz kalması olarak tanımlanabilir. Bu tanım temel alındığı zaman rehberlerde kullanılan arteriel kan basıncına göre yapılan sınıflandırma yetersiz kalmaktadır. Çoğu zaman hipotansiyon gelişmeden önce doku perfüzyonu bozulmaktadır. Perfüzyon bozukluğunu gösteren hipotansiyon, bilinç değişiklikleri, asit baz dengesi bozukluğu veya laktik asidoz birçok septik hastada görülmeyebilmektedir ve görüldüğünde de çok geç olabilmektedir.

Ortalama arteriel basınç, kardiak output (CO), sistemik vasküler direnç (SVR), oksijen tüketimi ve alımı, santral venöz oksijen saturasyonu (SVO₂) gibi hemodinamik ve global oksijen sunumunu gösteren ölçümler mikrodolaşım hakkında yeterli bilgi vermemektedir². Makrovasküler düzeyde hemodinamik düzelleme veya global oksijen sunumunun artırılması her zaman doku hipoksisini düzeltmemektedir³.

Farklı hayvan ve insan çalışmaları global hemodinamik değişmelerle bölgesel veya mikrodolaşım düzeyinde perfüzyonun her zaman ilişkili olmadığını göstermiştir. Global hemodinamik parametreler düzeltildikten sonra da mikrodolaşım bozukluğu devam edebilmekte hatta yoğun vasopressör tedavisine bağlı daha da bozulabilmektedir⁴. Splanknik dolaşımı gösteren gastrik tonometri sonlanımı göstermesi açısından oldukça hassas bir yöntem olarak bulunmuştur⁵. De Backer ve arkadaşlarının ortogonal polarizasyon spektral görüntüleme (OPS) yöntemi ile yaptıkları çalışma mikrodolaşım bozukluğunun sağ kalım ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermiştir⁶. Bölgesel perfüzyon veya mikrodolaşım moniterizasyonunu sağlayan yöntemler sonlanımı tahminde oldukça iyi sonuçlar vermekle beraber hala tedaviyi yönlendirmekten uzak görünmektedir. Buradaki en büyük sorun aslında bu parametreleri hedefleyen yeni tedavi algoritmalarının olmamasıdır. Septik hastalarda mikrodolaşım ve bölgesel perfüzyon bozukluğu giderek daha fazla dikkat çekmekle beraber makrovasküler düzeyde hemodinamik stabilizasyon ve dokulara oksijen sunumunun sağlanması olmazsa olmaz koşuldur.

Sepsiste proinflatuar sitokin ve diğer mediatörler nedeniyle oluşan dolaşım bozukluğu ile mücadele etmek için hemodinamik resüsitasyon gereklidir. Sistemik vasküler rezistansta azalma, kardiyak baskılanma, sıvı açığı ve metabolizma artışı gibi nedenlere bağlı gelişen oksijen sunumu ile kullanımı arasındaki dengesizlik müdahale edilmediği takdirde dönüşümsüz organ hasarına yol açacaktır. Rivers ve arkadaşlarının yaptığı erken hedefe yönelik tedavi çalışması halen konsensus rehberlerinin temelini oluşturmaktadır (Şekil.1)⁷.



Şekil.1. Hedefe Yönelik Erken Tedavi Protokolü

OAB: Ortalama arteriyel kan basıncı; CVP: Santral venöz basınç

Bu çalışmada ilk 6 saat içinde başlanılan hedefe yönelik tedavinin mortaliteyi azaltmış olduğu görülmüştür. Bu çalışmanın daha önce yapılmış benzer hedefe yönelik tedavilerden en önemli farkı tedavi zamanlamasıdır. Bu nedenle sepsiste ilk 6 saat altın saatler olarak tanımlanmaktadır. Septik şokun gelişimi hemodinamik değişkenlere ve oksijen kullanımına göre farklı evrelere ayrılabilir (**Tablo.1**).

Tablo.1. Ağır Sepsis ve Septik Şokta Hemodinamik Patern

	OAB	CVP	ScvO2	Laktat	Kardiak İndeks	SVD
Hipovolemi	Değişken	↓	↓	↑	↓	↑
Kompanze ve vasodilatasyon	↓↔	↔	↑	Değişken	↑	↓
Myokardial baskılanma	Değişken	↑	↓	↑	↓↔	↑↔
Oksijen Kullanımında Bozulma	Değişken	Normal	↑	↑	Değişken	Değişken

↔: Normal; ↑:Artmış; ↓:Azalmış; OAB: Ortalama arteriyel kan basıncı; CVP: Santral venöz basınç; ScvO2: Santral venöz oksijen saturasyonu; SVD: Sistemik vasküler direnç

Erken evrede özellikle hipovolemiye bağlı oksijen sunumunda yetersizlik vardır. Bu dönemde doku oksijen kullanımı sunuma bağlıdır ve laktat seviyelerini yükselmesi anaerobik metabolizmanın devrede olduğunu gösterir. Bu dönemde global doku hipoksisi vardır ve vital bulgular normal olabilir. Hipodinamik dönemden sonra çoğunlukla sıvı resüsitasyonu sonrası oksijen kullanımının sunumdan bağımsız olduğu hiperdinamik döneme geçiş olur. Hipodinamik dönemde hastanın fark edilmemesi mortaliteyi belirgin olarak artırmaktadır⁸. Rivers ve arkadaşlarının çalışmasında başka çalışmalarda sağlanamayan mortalite azalmasının nedeni de muhtemelen hastaların erken dönemde tedavi edilmeye başlanmasıdır⁹. Uzlaşlı rehberlerinde vurgulandığı gibi tedavinin erken başlaması hayat kurtarıcı olmaktadır¹⁰.

Hedef, sepsis'li hastalarda hemodinamik parametrelere ulaşmaktır. Bunun için agresif sıvı resüsitasyonu, vasopressör, inotrop tedavi ve gerekirse kan transfüzyonu yapmak gerekir. Ağır sepsis ve septik şoklu hastalar yoğun bakım izlemi gerektirir. Bu yazıda, belirtilen hemodinamik parametrelere ulaşmak için, yoğun bakım takip parametrelerine yönelik güncel bilgiler ışığında, karar vermeye yardımcı olmayı amaçlanmıştır.

Resüsitasyon Hedefleri

Kan Basıncı

Kan basıncının düşmesi perfüzyon basıncını azaltarak organ hipoperfüzyonuna yol açmaktadır. Bu durum özellikle sepsis gibi otoregülatuar mekanizmaların bozulduğu patolojilerde daha belirgin olmaktadır. Perfüzyon basıncı bölgesel kan akımının sağlanabilmesi için yaşamsal önem taşır. Septik şok resüsitasyonunda optimum kan basıncının ne olduğu bilinmemektedir¹¹. Rivers ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi ortalama arteriyel kan basıncının 65 mmHg üstünde tutulması çoğu yoğun bakımcı tarafından kabul edilen bir uygulamadır⁷. Öncesinde hipertansiyonu olan, ciddi aterosklerotik hastalarda bu sınırın daha yüksek tutulması uygun olabilir. Kan basıncının gereğinden fazla yükseltilmesi kardiyak outputu azaltarak perfüzyonun bozulmasına neden olabilir. Kan basıncı mümkünse kardiyak output ölçümleri ile değilse idrar çıkışı, laktat düzeyi gibi diğer perfüzyon göstergeleri ile birlikte değerlendirilmelidir. Kompanzasyon mekanizmaları iyi işleyen gençlerde kan basıncına güvenerek resüsitasyon kararı alınması yanıltıcı olabilir¹². Septik hastalarda kan basıncının mümkün oldukça intraarteriyel ölçümle takip edilmesi önerilmektedir.

Santral Venöz Basıncı (CVP)

CVP Büyük torasik venlerdeki basınçtır ve atmosferik basınç referans alınarak ölçülür. Superior vena kava ile sağ atrium bileşkesinden ölçülen CVP ön yükü değerlendirme açısından önemlidir. Starling kardiyak output ile venöz dönüş ve CVP arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Venöz dönüşün artması (önyük) bir noktaya kadar atım hacmini artırmaktadır. Optimum CVP değerinin ne olduğu bilinmemekle birlikte 12 mmHg üzerindeki değerlerde sıvı verilmesinin atım hacmini artırma şansı düşüktür. CVP tek başına değil, diğer klinik ve hemodinamik parametrelerle birlikte dinamik bir şekilde değerlendirilmelidir. CVP nin düşük olması tek başına hastanın sıvı ihtiyacı olduğunu ve sıvı yüklemesine cevap vereceğini göstermez. Sıvı yüklemesine cevabın değerlendirilmesi için altın standart bolus tarzında verilen sıvıyla kardiyak output'un artıp artmadığının saptanmasıdır¹³.

Mixed (SvO₂) ve Santral Venöz (ScvO₂) Oksijen Saturasyonu

SvO₂ pulmoner arterden, SvCO₂ santral ven kateterizasyonu ile superior vena kava veya sağ atriumdan alınan kanın oksijen saturasyonudur. SvO₂ perfüze olan tüm vasküler yatağın

ortalama venöz oksijen saturasyonunu gösterir. ScvO₂ ölçümü SvO₂ ölçümlerinden %5–6 daha yüksektir. Hipoksi, anemi, kardiyak outputta azalma gibi global oksijen sunumu (DO₂) azaldığında dokuların oksijen tüketimi (VO₂) alım oranı artırılarak sabit tutulur. DO₂/VO₂ azalması arterio-venöz oksijen farkını artırır ve SvO₂ düşer. DO₂'yi belirleyen parametrelerden herhangi birinde bozulma olması SvO₂'yi azaltır¹⁴.

$$DO_2 = \text{Kardiyak output} \times [(\text{arteriyel } O_2 \text{ saturasyonu} \times \text{hemogloblin} \times 1.34) + (\text{Pa}O_2 \times 0.003)]$$

SvO₂ veya ScvO₂ azalması oksijen sunumunun yetersiz olduğunu gösterirken normal olması doku oksijenizasyonunun yeterli olduğu anlamına gelmez. Hiperdinamik dönemde SvO₂ normal hatta artmış bulunabilir. Artmış laktat düzeyi ile birlikte normal veya artmış SvO₂ dokuların oksijen alımında veya kullanımında bozukluk olduğunu göstergesi olabilir. Septik hastalarda SvO₂ düzeyinin %65, ScvO₂ düzeyinin %70 üzerinde tutulması önerilmektedir⁸. Bu sıvı resüsitasyonu, oksijen, inotrop ajanlar ve gerekirse kan transfüzyonu ile sağlanmaktadır⁷.

Sıvı Resüsitasyonu

Sıvı resüsitasyonu septik şoktaki hastalarda tedavinin en önemli kısımlarından biridir. Özellikle başlangıçta sıvı ihtiyacı çok fazla olabilir. İlk 24 saat içinde 6–10 litreye kadar kristalloid verilmesi gerekebilir. Sıvı açığının yerine konması kardiyak fonksiyonları ve sistemik oksijen sunumunu artırarak doku perfüzyonunu düzeltir ve anaerobik metabolizmayı durdurur¹⁵. Hipotansif septik hastaların % 50'sinde sadece sıvı replasmanı ile hemodinamik bozukluk düzeltilebilir¹⁰. Sıvı tedavisinin başlangıçta hızlı bolus tarzında (250-500 ml) kısa aralıklarla belirlenen hedeflere göre titre ederek uygulanması gerekir. Önceden komorbid hastalıkları olmayan daha stabil hastaların kan basıncı, kalp hızı, idrar çıkışı gibi klinik parametreler takipte yeterli olabilir. Tedaviyle hızla düzelmeyen veya ağır hemodinamik instabilite gösteren hastaların invaziv hemodinamik moniterizasyonla izlenmesi uygun olur. CVP'nin 8–12 mmHg arasında tutulması, pulmoner arter kateteri takılmışsa kama basıncının 14 mmHg sınırını geçmemesi, SvO₂'nin %65 üzerinde, ScvO₂'nin %70 üzerinde tutulması, laktik asidozun düzelmesi önerilen hedefler arasındadır¹⁰.

SAFE çalışmasında, ağır hastalarda resüsitasyonda albumin kullanımı ile salin kullanımı karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 6997 yoğun bakım hastası alınmış, bir gruba %4 albümin diğer gruba salin solüsyonu verilmiştir. 28 günlük takip sonrasında her iki grup arasında primer sonlanım, her hangi bir sonlanım ve mortalite arasında fark görülmemiştir. Bu çalışmanın

diğer önemli sonucu da aynı hemodinamik hedeflere ulaşmak için albuminden çok daha fazla salın verilmesi gerektiği düşüncesinin doğru olmayabileceğinin görülmesidir. Uygulanan albumin salın oranı yaklaşık 1:1.4 bulunmuştur¹⁶. Sıvı tedavisinde sıvının içeriğinden çok zamanlama önemlidir. Tedavinin erken başlaması ve hedeflere ulaşmak için başlangıçta agresif uygulama mortaliteyi azaltmaktadır⁷. Hipovolemi olan hastalar için, salın gibi ucuz alternatifler ile karşılaştırıldığında albumin ölüm oranını azalttığına dair hiçbir kanıt yoktur¹⁷. Sepsis ve Septik Şok 2012 kılavuzunda ciddi sepsis ve septik şok sıvı resüsitasyonunda seçilecek ilk sıvı olarak kristalloidleri önermektedir¹⁸. Pratikte her yerde bulunması nedeniyle şok tedavisinde kristalloid solüsyonları tercih edilmektedir. Hangi sıvının seçileceğinden ziyade, sıvının hızlıca verilmesi ve etkin olması önemlidir. Kristalloidler genelde kanaması olmayan aşırı volem kaybı olan hastalarda tercih edilir ve kolloid içeren solüsyonlar kadar etkin ve güvenlidir. Buna karşın, ciddi sepsis ve septik şok sıvıresüsitasyonu için HES kullanılması önerilmemektedir. Ciddi sepsis ve septik şoklu hastaların sıvı resüsitasyonunda albumin denenebilir¹⁹.

Vasopressör ve İnotropik Destek

Yeterli sıvı desteğine rağmen devam eden hipotansiyon vasopressör tedavisinin başlanmasını gerektirir. Bazen aşırı hipotansif olgularda yeterli sıvı resüsitasyonunu sağlanamadan vasopressör tedavi başlanmak zorunda kalınabilir. Arteriel kan basıncının yeterli düzeye çıkması hedeflenir. Hayvan deneyleri ortalama arteriel kan basıncının 60 mmHg'nın altına düşmesinin organların otonüregülasyonu bozduğunu göstermiştir²⁰. Rehberlerde önerilen minimum ortalama arteriel kan basıncı 65 mm Hg'dir¹⁰. LeDoux ve arkadaşlarının çalışmaları septik şoktaki hastalarda ortalama arteriel kan basıncının 65, 75, 85 mmHg değerlerinde tutulmasının sistemik oksijen metabolizması, cilt mikrodolaşım akımı ve splanknik perfüzyon açısından fark yaratmadığını göstermiştir²¹. Yine de hastadan hastaya optimum kan basıncının değişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır ve kan basıncı hedefi diğer parametrelerle birlikte yorumlanmalıdır. Vasopressörler art yükü artırıp kardiyak outputu düşürebilecekleri için yeterli minimum dozda kullanılmaları uygun olur. Kan basıncı desteği için genellikle dopamin veya norepinefrin ilk seçenek olarak önerilmekle birlikte sonlanıma etkilerini değerlendiren hiçbir yeterli büyüklükte randomize kontrollü çalışma yoktur. Kullanılan doza göre etkileri değişiklik gösterebilir (Tablo.2). Norepinefrin vasokonstriktör etkiyle hastaların çoğunda kan basıncında belirgin artış sağlar. Kalp hızı ve kardiyak output üzerine etkisi çok azdır. Yüksek dozlarda art yükü artırabileceği için özellikle kardiyak sorunu olan hastalarda

dikkatli kullanılmalıdır. Dopamin ve norepinefrine cevapsız hastalarda epinefrin atım hacmini artırarak kan basıncını yükseltebilir²².

Tablo.2. Vasoaktif İlaçların Reseptör Aktiviteleri ve Klinik Etkileri

İlaç Önerilen doz	Reseptör aktivitesi				Klinik etki
	Alpha-1	Beta-1	Beta-2	Dopaminerjik	
Fenilefrin * 40-300 mcg/dk	+++	0	0	0	SVD ↑↑, CO ↔/↑
Norepinefrin (Steradin) 2-20 mcg/dk	+++	++	0	0	SVD ↑↑, CO ↔/↑
Epinefrin (Adrenalin) 1-10mcg/dk	+++	+++	++	0	CO ↑↑, SVD ↓ (düşük doz) SVD/↑ (yüksek doz)
Dopamin (Dopamine) (mcg/kg/min)					
0.5 to 2.0	0	+	0	++	CO, SVD ↑
5.0 to 10.0	+	++	0	++	CO ↑
10.0 to 20.0	++	++	0	++	SVD ↑↑
Dobutamin (Dobutabag) (2.5- 20mcg/kg/dk)	0/+	+++	++	0	CO ↑, SVD ↓

+++;Çok kuvvetli; ++: Orta derece; +: Zayıf; 0: Etki yok. SVD: sistemik vasküler direnç; CO: kardiyak output; *:Türkiyede yok

Avrupa'da çok merkezli SOAP çalışmasında septik şoklu olgular incelendiğinde dopamin alanlarda 30 günlük mortalitenin daha yüksek olduğu görülmüştür²³. Yine de çalışmanın kontrollü değil gözlemsel olması kesin bir sonuç çıkarmayı mümkün kılmamaktadır. Vasopressin diğer vasopressörlere rağmen hipotansif seyreden hastalarda 0.01-0.04 ünite/dakika dozunda kullanılabilir. Tedaviye vasopressin eklenmesi diğer vasopressör dozlarının azaltılabilmesine imkân verir. Yüksek doz vasopressin uygulamasından kardiyak depresyon, iskemi, arrest gibi ciddi komplikasyonlar nedeniyle kaçınmak gerekir¹¹. Dobutamin kardiyak outputu düşük olan hastalarda inotrop olarak çoğu zaman diğer vasopressörlere birlikte kullanılmaktadır. Kan basıncı kontrol altına alınmadan kullanılırsa hipotansiyonu derinleştirebilir. Dobutamin ölçülebiliyorsa kardiyak output veya indirek göstergesi olan SvO₂, ScvO₂ değerlerine göre titre edilmelidir^{7,10}.

Kortikosteroidler

Septik şokta tedaviye kortikosteroid eklenmesi vasopressör ihtiyacını azaltmakta ve şoktan çıkma süresini kısaltabilir. Kortikosteroidlerin bu etkisi sempatik sinir sistem ve renin-angiotensin sistemi üzerinden olabilir. Glukokortikoidler vasoaktif ajanlara vasküler cevabı artırmaktadır. Hidrokortizonun 200-300 mg dozunda 5–7 gün süre ile verilmesi septik şokta mortaliteyi azaltabilir²⁴. Hipotansif (kritik) çocuklarda hidrokortizon tabanlı şok protokolüne fludrokortizon eklenmesinin değerlendirildiği bir çalışmada; SIRS'lı çocuklara fludrokortizon eklenmesi vazopressör süresinde azalma veya vazopressör puanı ile ilişkili bulunmamış. Ancak, hidrokortizon + fludrokortizon septik alt grubunda norepinerfin kısa süreli destek ile ilişkili bulunmuştur. Hipokalemi yan etkisi, hidrokortizon + fludrokortizon grubunda sık bulundu²⁵.

Septik şokta, yetişkinler için rekombinant insan aktive protein C ile randomize kontrollü bir çalışma yapılmış. Ciddi septik şok'lu yetişkinlerde, drotrecogin alfa aktive (DAA) fayda veya zararla ilgili hiçbir kanıt bulunmamıştır²⁶.

Sonuç

Ağır sepsis ve septik şok mortalitesi yüksek seyreden patolojilerdir. Hedefe yönelik erken ve hızlı müdahale sağ kalım şansını artırmaktadır. Septik şoklu yoğun bakım hastalarına en kısa zamanda hızlı bir sıvı replasmanı ve etkin hemodinamik destek sağlanmalıdır²⁷. Ağır sepsis ve septik şok yoğun bakım izlemi gerektirir, fakat tedaviye başlamak için hastanın yoğun bakıma alınmasını beklenmemelidir.

Kaynaklar

1. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D et al. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med. 2003; 31:1250-6.
2. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, Sakr Y, Vincent JL. Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock. Am Heart J. 2004; 147:91-9.
3. Spronk PE, Ince C, Gardien MJ, Mathura KR, Oudemans-van Straaten HM, Zandstra DF. Nitroglycerin in septic shock after intravascular volume resuscitation. Lancet. 2002; 360:1395-6.

4. Krejci V, Hildebrand LB, Sigurdsson GH. Effects of epinephrine, norepinephrine, and phenylephrine on microcirculatory blood flow in the gastrointestinal tract in sepsis. *Crit Care Med.* 2006; 34:1456-63.
5. Levy B, Gawalkiewicz P, Vallet B, Briancon S, Nace L, Bollaert PE. Gastric capnometry with air-automated tonometry predicts outcome in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2003; 31:474-80.
6. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166:98-104.
7. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B et al. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001; 345:1368-77.
8. Rivers EP, McIntyre L, Morro DC, Rivers KK. Early and innovative interventions for severe sepsis and septic shock: taking advantage of a window of opportunity. *CMAJ.* 2005; 173:1054-65.
9. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, Fumagalli R. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group. *N Engl J Med.* 1995; 333:1025-32.
10. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, Astiz ME, Chalfin DB, Dasta JF, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med.* 2004; 32:1928-48.
11. Asfar P, Hauser B, Radermacher P, Matejovic M. Catecholamines and vasopressin during critical illness. *Crit Care Clin.* 2006; 22:131-49,
12. Bennet D. Arterial pressure: A personal view. In *Functional Hemodynamic Monitoring 2nd ed* (Eds MR Pinsky, D Payen):89-97. Berlin, Springer, 2006.
13. Mebazza A. Why would I want to measure cardiac output or stroke volume in shock. 8th International Consensus Conference Paris, April 27-28, 2006.
14. Polanco PM, Pinsky MR. Practical issues of hemodynamic monitoring at the bedside. *Surg Clin North Am.* 2006; 86:1431-56.
15. Vincent JL, Gerlach H. Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: an evidence based review. *Crit Care Med* 2004; 32:451-454.
16. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2004; 350:2247-56.
17. Roberts I, Blackhall K, Alderson P, Bunn F, Schierhout G. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 11:CD001208.
18. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM et al; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013; 41:580-637.
19. Yıldız F, Karakoç E. fluid replacement in treatment of hypovolemia and shock: crystalloids and colloids. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi (Archives Medical Review Journal).* 2013; 22:347-61.

20. Bertsens AD, Holt AW. Vasoactive drugs and importance of renal perfusion pressure. *New Horiz* 1995; 3:650-61.
21. Le Doux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med*. 2000; 28:2729-32.
22. Beale RJ, Hollenberg SM, Vincent JL, Parrillo JE. Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med*. 2004; 32 (Suppl 11):455-65.
23. Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, Sprung CL, Moreno R, Ranieri VM 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.
24. Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert PE, François B, Korach JM et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*. 2002; 288:862-71.
25. Hebbbar KB, Stockwell JA, Fortenberry JD. Clinical effects of adding fludrocortisone to a hydrocortisone-based shock protocol in hypotensive critically ill children. *Intensive Care Med*. 2011; 37:518-24.
26. Annane D, Timsit JF, Megarbane B, Martin C, Misset B, Mourvillier B et al; APROCCHSS Trial Investigators. Recombinant human activated protein C for adults with septic shock: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187:1091-7.
27. Özcengiz D. Septik şok. <http://med.cu.edu.tr/anestezi/reanimasyonnot/septiksok.htm> (accessed Feb 01, 2013).

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Fatih Yıldız
Çukurova Üniv. Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı.
Adana, Turkey
e-mail: drfatih75@gmail.com