

# Kardiak Output Ölçümü

Paul E. Marik, MD, FCCM, FCCP

Çeviri: Uz. Dr. Zahide Karaca, Prof. Dr. Aliye Esmoğlu

## ÖNEMLİ NOKTALAR

- 1 Ameliyathanede stabil olmayan hastada ve ICU'da kritik hastada stroke volüm (SV) ve kardiak outputun (CO) ölçümü hemodinamik yönetimin temelini oluşturur.
- 2 CO ölçümünde sıklıkla kullanılan yöntemler pulmoner arter kateteri, transpulmoner termodilüsyon, pulse kontür analizi, özofageal Doppler ve biorezistans teknolojilerini içerir.
- 3 Hedeflenmiş sıvı challenge ile CO'un perioperatif iyileştirilmesi postoperatif komplikasyonları ve mortaliteyi azaltır.
- 4 Travma ve sepsisi olan hastalarda normalin üzerinde hemodinamik hedeflerin uygulanması sonuçları iyileştirmedeği gibi zararlı sonuçlar da oluşturabilir.

## GİRİŞ:

Hemodinamik olarak stabil olmayan hastaların yönetiminde intravasküler hacim durumları (kardiak ön yük) ve CO değerlendirilmesi gereklidir. Çoğu durumda, CO'nun mutlak değeri CO'nun bir terapötik müdahaleye cevabından daha az önemlidir. Sınırlı koşullar altında, özellikle de perioperatif ortamda CO'nun optimizasyonu, daha iyi hasta sonuçlarıyla ilişkilendirilmiştir. Bu bölümde ICU ve ameliyathanedeki CO izlemenin rolü ele alınacaktır. CO'nun izlenmesinde kullanılan en yaygın yöntemler, CO' un izlenmesinin faydaları ışığında gözden geçirilecektir.

## KARDİYAK OUTPUT ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

### Pulmoner Arter Kateteri

Adolph Fick CO ölçümünde ilk yöntemi 1870 de tanımlamıştır. Fick arteriyel ve venöz kan oksijen ölçümlerinden bir hayvanın CO'unun nasıl hesap-

lanacağını 1870'de açıkladı.<sup>1</sup> Fick'in orijinal prensibi daha sonra 1897'de Stewart'ın indikatör-dilüsyon yöntemi ve 1954'te Fegler'in termodilüsyon yönteminde uyarlanmıştır.<sup>2,3</sup> PAC' nin 1970 yılında piyasaya sürülmesi ve ardından termodilüsyon ölçümlerinin gerçekleştirilmesinde kullanılması ile insanlarda CO ölçümü deneysel fizyoloji laboratuvarından klinik ortamlara ulaşmıştır.<sup>4</sup> Doğrudan Fick yöntemi, PAC üretilene kadar CO' yu belirlemedeki diğer tüm yöntemlere standart referanstı. Şu anda ise PAC, diğer cihazlarla karşılaştırıldığında "altın standart" olarak kabul edilmektedir. Dikkat çekici bir şekilde, PAC tarafından belirlenen CO ölçümlerinin doğruluğu asla tespit edilmemiştir. Ayrıca, elektromagnetometri ve aortik akım problemlerini kullanan ultrasonlar, CO' nun belirlenmesi için gerçek bir "altın standart" olmasına rağmen; sadece enstrümantasyon yapılan hayvanlarda kullanılabilir.<sup>5-7</sup> PAC artık her yerde kullanılmasına rağmen, termodilüsyon ile belirlenmiş CO ölçümlerinin doğruluğunu araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Termodilüsyon ve Fick tekniği ile yapılan CO ölçümlerini karşılaştıran

K<sup>+</sup> ATPaz'ın artmış aktivitesi, eritrositler, vasküler düz kas, nöronlar, glia ve iskelet kası da dahil olmak üzere çeşitli hücrelerde iyi oksijenlenmiş koşullar altında laktat üretiminin artmasına yol açar.<sup>85,86</sup> Septik şokta olan hastalarda iskelet kasının, Na<sup>+</sup> K<sup>+</sup> ATPaz uyarımı yoluyla abartılı aerobik glikoliz sonucunda laktat oluşumunun önde gelen kaynağı olduğu kavramı Levy ve arkadaşları tarafından doğrulandı.<sup>87</sup> Ouabain infüzyonuyla Na<sup>+</sup> K<sup>+</sup> ATPaz'ın seçici olarak inhibisyonu ile kas laktat ve piruvatın fazla üretimini durdurduğu gösterilmiştir. Özetle, bu veriler sepsisli hastalarda oksijen ihtiyacının artmadığını, sepsisli hastalarda oksijen açığının mevcut olmadığını ve strese cevabın bir parçası olarak laktatın aerobik olarak üretildiğini göstermektedir. Bu, artan oksijen alımının faydalı bir uygulama olmayacağını önermektedir. Hayes ve meslektaşları, 1994 yılında yayınlanan çok önemli bir çalışmada, sıvı resüsitasyonuna yapılan 109 kritik hastayı DO<sub>2</sub> > 600 mL / dak / m<sup>2</sup> olacak şekilde titre edilmiş dobutamin veya CI <2.8 L / m<sup>2</sup> olduğunda dobutamin alan kontrol grubu olmak üzere randomize etti.<sup>88</sup> Tedavi sırasında, tedavi grubunda anlamlı olarak daha yüksek CI ve DO<sub>2</sub>'ye rağmen, MAP veya VO<sub>2</sub>'de gruplar arasında fark yoktu. Hastane içi mortalite, tedavi grubunda anlamlı derecede yüksekti (% 34 ile % 54, P = 0.04). Sepsis hastaları ile sınırlı başka bir yayında, bu yazarlar, normal hemodinamik özelliklere sahip ve supranormal DO<sub>2</sub> hedefine kendiliğinden ulaşan (yalnızca sıvı ile) hastaların, DO<sub>2</sub> hedeflerine dobutamin ile ulaşılanlardan daha düşük bir mortaliteye sahip olduğunu göstermiştir.<sup>89</sup> Bu çalışmanın bulguları, travma hastalarında yapılan çalışmalarla uyumlu olarak, sınırlı kardiyak rezervi olan hastalarda oksijen alımını artırmaya yönelik girişimler faydalı değildir ve belki potansiyel olarak zararlı olabilir. Bu kavram Gattinoni ve arkadaşlarının çalışması tarafından desteklenmektedir.<sup>90</sup> Bu yazarlar, 762 kritik hastayı (i) bir kontrol grubu, (ii) hedef kardiyak indeksi > 4.5 L / dk / m<sup>2</sup> (supranormal grup) olan grup ve (iii) SmvO<sub>2</sub> > % 70 hedefi olan grup olmak üzere üç gruba randomize etti. Bu çalışmada hasta sonuçları bakımından gruplar arasında fark yoktu.

Sonuç olarak, sıvı challenge ve inotropik ajanların kullanımı, CO'taki değişime göre yönlendirilmelidir. Hedeflenen sıvı challenge ile CO'un perioperatif optimizasyonu postoperatif komplikasyonları ve mortaliteyi azaltmaktadır. Travmatik yaralanmalar

ve sepsisli hastalarda supranormal hemodinamik seviyelerin hedeflenmesi sonucu iyileştirmez ve zararlı olabilir. Benzer şekilde, artmış laktat konsantrasyonuna yanıt olarak oksijen vermeyi artırmak sepsis hastalarında mantıksız ve potansiyel olarak zararlıdır.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarın bu yazıda bahsedilen ürünlerden herhangi biriyle finansal çıkarı bulunmamaktadır.

## REFERANSLAR

1. Fick A. Ueber die Messung des Blutquantums in den Herzventrikeln. *Sitzungsberichte der Physiologisch-Medizinische Gesellschaft zu Wuerzburg*. 1870;2:16.
2. Stewart GN. Researches on the circulation time and on the influences which affect it. IV. The output of the heart. *J Physiol*. 1897;22:159-183.
3. Fegler G. Measurement of cardiac output in anesthetized animals by a thermodilution method. *Q J Exp Physiol*. 1954;39:153-164.
4. Ganz W, Donosco R, Marcus HS, et al. A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man. *Am J Cardiol*. 1971;27:392-396.
5. Phillips RA, Hood SG, Jacobson BM, et al. Pulmonary artery catheter (PAC) accuracy and efficacy compared with flow probe and transcutaneous Doppler (USCOM): an ovine cardiac output validation. *Crit Care Res Pract*. 2012;62:1494.
6. Heerdt PM, Pond CG, Blessios GA, et al. Comparison of cardiac output measured by intrapulmonary artery Doppler, thermodilution, and electromagnetometry. *Ann Thorac Surg*. 1992;54:959-966.
7. Heerdt PM, Blessios GA, Beach ML, et al. Flow dependency of error in thermodilution measurement of cardiac output during acute tricuspid regurgitation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2001;15:183-187.
8. Dhingra VK, Fenwick JC, Walley KR, et al. Lack of agreement between thermodilution and fick cardiac output in critically ill patients. *Chest*. 2002;122:990-997.
9. Espersen K, Jensen EW, Rosenborg D, et al. Comparison of cardiac output measurement techniques: thermodilution, Doppler, CO<sub>2</sub>-rebreathing and the direct Fick method. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1995;39:245-251.

10. Rich JD, Archer SL, Rich S. Noninvasive cardiac output measurements in patients with pulmonary hypertension. *Eur Resp J*. 2013;42:125-133.
11. Yang XX, Critchley LA, Rowlands DK, et al. Systematic error of cardiac output measured by bolus thermodilution with a pulmonary artery catheter compared with that measured by an aortic flow probe in a pig model. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013;27:1133-1139.
12. Yang XX, Critchley LA, Joynt GM. Determination of the precision error of the pulmonary artery thermodilution catheter using an in vitro continuous flow test rig. *Anesth Analg*. 2011;112:70-77.
13. Reuter DA, Huang C, Edrich T, et al. Cardiac output monitoring using indicator-dilution techniques: basics, limits, and perspectives. *Anesth Analg*. 2010;110:799-811.
14. Wong M, Skulsky A, Moon E. Loss of indicator in the thermodilution technique. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1978;4:103-109.
15. Renner LE, Morton MJ, Sakuma GY. Indicator amount, temperature, and intrinsic cardiac output affect thermodilution cardiac output accuracy and reproducibility. *Crit Care Med*. 1993;21:586-597.
16. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, et al. Underestimation of cardiac output by thermodilution in patients with tricuspid regurgitation. *Am J Med*. 1989;86:417-420.
17. Balik M, Pachel J, Hendl J. Effect of the degree of tricuspid regurgitation on cardiac output measurements by thermodilution. *Intensive Care Med*. 2002;28:1117-1121.
18. Singh JP, Evans JC, Levy D, et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). [Erratum appears in *Am J Cardiol*. 1999;84:1143]. *Am J Cardiol*. 1999;83:897-902.
19. Klein AL, Burstow DJ, Tajik AJ, et al. Age-related prevalence of valvular regurgitation in normal subjects: a comprehensive color flow examination of 118 volunteers. *J Am Soc Echocardiogr*. 1990;3:54-63.
20. Fox ER, Wilson RS, Penman AD, et al. Epidemiology of pure valvular regurgitation in the large middle-aged African American cohort of the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Am Heart J*. 2007;154:1229-1234.
21. Tibby SM, Hatherill M, Marsh MJ, et al. Clinical validation of cardiac output measurements using femoral artery thermodilution with direct Fick in ventilated children and infants. *Intensive Care Med*. 1997;23:987-991.
22. Pauli C, Fakler U, Genz T, et al. Cardiac output determination in children: equivalence of the transpulmonary thermodilution method to the direct Fick principle. *Intensive Care Med*. 2002;28:947-952.
23. Monnet X, Persichini R, Ktari M, et al. Precision of the transpulmonary thermodilution measurements. *Crit Care*. 2011;15:R204.
24. Montenij LJ, de Waal EE, Buhre WF. Arterial waveform analysis in anesthesia and critical care. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011;24:651-656.
25. Marik PE. Non-invasive cardiac output monitors. A state-of-the-art review. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013;27:121-134.
26. Lefrant JY, Bruelle P, Aya AG, et al. Training is required to improve the reliability of esophageal Doppler to measure cardiac output in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 1998;24:347-352.
27. Valtier B, Cholley BP, Belot JP, et al. Noninvasive monitoring of cardiac output in critically ill patients using transesophageal doppler. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:77-83.
28. Keren H, Burkhoff D, Squara P. Evaluation of a noninvasive continuous cardiac output monitoring system based on thoracic bioactance. *Am J Physiol*. 2007;293:H583-H589.
29. Raval NY, Squara P, Cleman M, et al. Multicenter evaluation of noninvasive cardiac output measurement by bioactance technique. *J Clin Monit Comp*. 2008;22:113-119.
30. Squara P, Rotcayg D, Denjean D, et al. Comparison of monitoring performance of Bioreactance vs. pulse contour during lung recruitment maneuvers. *Crit Care*. 2009;13:R125.
31. Squara P, Denjean D, Estagnasie P, et al. Noninvasive cardiac output monitoring (NICOM): a clinical validation. *Intensive Care Med*. 2007;33:1191-1194.
32. Heerdt PM, Wagner CL, DeMais M, et al. Noninvasive cardiac output monitoring with bioactance as an alternative to invasive instrumentation for preclinical drug evaluation in beagles. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2011;64:111-118.
33. Marik PE, Levitov A, Young A, et al. The use of NICOM (Bioreactance) and Carotid Doppler to determine volume responsiveness and blood flow redistribution following passive leg raising in hemodynamically unstable patients. *Chest*. 2013;143:364-370.
34. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, et al. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients. A systematic review of the literature. *Crit Care Med*. 2009;37:2642-2647.

35. Marik PE, Cavallazzi R. Does the central venous pressure (CVP) predict fluid responsiveness: An update meta-analysis and a plea for some common sense. *Crit Care Med.* 2013;41:1774-1781.
36. Stetz CW, Miller RG, Kelly GE, et al. Reliability of the thermodilution method in the determination of cardiac output in clinical practice. *Am Rev Respir Dis.* 1982;126:1001-1004.
37. Bruegger D, Jacob M, Rehm M, et al. Atrial natriuretic peptide induces shedding of endothelial glycocalyx in coronary vascular bed of guinea pig hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;289:H1993-H1999.
38. Bruegger D, Schwartz L, Chappell D, et al. Release of atrial natriuretic peptide precedes shedding of the endothelial glycocalyx equally in patients undergoing on- and off-pump coronary artery bypass surgery. *Basic Res Cardiol.* 2011;106:1111-1121.
39. Jacob M, Chappell D. Reappraising Starling: the physiology of the microcirculation. *Curr Opin Crit Care.* 2013;19:282-289.
40. Cavallaro F, Sandroni C, Marano C, et al. Diagnostic accuracy of passive leg raising for prediction of fluid responsiveness in adults: systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Intensive Care Med.* 2010;36:1475-1483.
41. Mahjoub Y, Touzeau J, Airapetian N, et al. The passive leg-raising maneuver cannot accurately predict fluid responsiveness in patients with intra-abdominal hypertension. *Crit Care Med.* 2010;38:1824-1829.
42. Lakhil K, Ehrmann S, Runge I, et al. Central venous pressure measurements improve the accuracy of leg raising-induced change in pulse pressure to predict fluid responsiveness. *Intensive Care Med.* 2010;36:940-948.
43. Monnet X, Teboul JL. Passive leg raising: keep it easy! *Intensive Care Med.* 2010;36:1445.
44. Monnet X, Rienzo M, Osman D, et al. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med.* 2006;34:1402-1407.
45. Shoemaker WC, Appel PL, Bland R, et al. Clinical trial of an algorithm for outcome prediction in acute circulatory failure. *Crit Care Med.* 1982;10:390-397.
46. Shoemaker WC, Appel PL, Waxman K, et al. Clinical trial of survivors cardiorespiratory patterns as therapeutic goals in critically ill postoperative patients. *Crit Care Med.* 1982;10:398-403.
47. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Tissue oxygen debt as a determinant of lethal and nonlethal postoperative organ failure. *Crit Care Med.* 1988;16:1117-1120.
48. Lowe HJ, Ernst EA. *The Quantitative Practice of Anesthesia: Use of Closed Circuit.* Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1981.
49. Crowell JW, Smith EE. Oxygen deficit and irreversible hemorrhagic shock. *Am J Physiol.* 1964;106:313.
50. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, et al. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high risk surgical patients. *Chest.* 1988;94:1176-1186.
51. Centers for Disease Control and Prevention. Deaths from motor-vehicle-related unintentional carbon monoxide poisoning—Colorado, 1996, New Mexico, 1980-1995, and United States, 1979-1992. *J Am Med Assoc.* 1996;276:1942-1943.
52. Boyd O, Grounds RM, Bennett ED. A randomized clinical trial of the effects of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high risk surgical patients. *J Am Med Assoc.* 1993;270:2699-2707.
53. Rhodes A, Cecconi M, Hamilton M, et al. Goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a 15-year follow-up study. *Intensive Care Med.* 2010;36:1327-1332.
54. Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A. A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesth Analg.* 2011;112:1392-1402.
55. Cecconi M, Corredor C, Arulkumaran N, et al. Clinical review: goal-directed therapy—What is the evidence in surgical patients? The effect on different risk groups. *Crit Care.* 2013;17:209.
56. Corcoran T, Rhodes JE, Clarke S, et al. Perioperative fluid management strategies in major surgery: a stratified meta-analysis. *Anesth Analg.* 2012;114:640-651.
57. Lindahl SG. Energy expenditure and fluid and electrolyte requirements in anesthetized infants and children. *Anesthesiology.* 1988;69:377-382.
58. Marik PE, Kaufman D. The effects of neuromuscular paralysis on systemic and splanchnic oxygen utilization in mechanically ventilated patients. *Chest.* 1996;109:1038-1042.
59. Bacher A, Illievich UM, Fitzgerald R, et al. Changes in oxygenation variables during progressive hypothermia in anesthetized patients. *J Neurosurg Anesthesiol.* 1997;9:205-210.
60. Sessler DI. Temperature monitoring and perioperative thermoregulation. *Anesthesiology.* 2008;109:318-338.

61. Shepherd SJ, Pearse RM. Role of central and mixed venous oxygen saturation measurement in perioperative care. *Anesthesiology*. 2009;111:649-656.
62. Multicenter study on peri- and postoperative central venous oxygen saturation in high-risk surgical patients. *Crit Care*. 2013;10:R158.
63. Futier E, Robib E, Jabaudon M, et al. Central venous O<sub>2</sub> saturation and venous-to-arterial CO<sub>2</sub> difference as complementary tools for goal-directed therapy during high-risk surgery. *Crit Care*. 2010;14:R193.
64. Futier E, Constantin JM, Petit A, et al. Conservative vs restrictive individualized goal-directed fluid replacement strategy in major abdominal surgery: a prospective randomized trial. *Arch Surg*. 2010;145:1193-1200.
65. Moore FA, Haenel JB, Moore EE, et al. Incommensurate oxygen consumption in response to maximal oxygen availability predicts postinjury multiple organ failure. *J Trauma*. 1992;33:58-65.
66. Rady MY, Edwards JD, Nightingale P. Early cardiorespiratory findings after severe blunt thoracic trauma and their relation to outcome. *Br J Surg*. 1992;79:65-68.
67. Bishop MH, Shoemaker WC, Appel PL, et al. Prospective, randomized trial of survivor values of cardiac index, oxygen delivery, and oxygen consumption as resuscitation endpoints in severe trauma. *J Trauma*. 1995;38:780-787.
68. McKinley BA, Kozar RA, Cocanour CS, et al. Normal versus supranormal oxygen delivery goals in shock resuscitation: the response is the same. *J Trauma*. 2002;53:825-832.
69. Velmahos GC, Demetriades D, Shoemaker WC, et al. Endpoints of resuscitation of critically injured patients: normal or supranormal? A prospective randomized trial. *Ann Surg*. 2000;232:409-418.
70. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41:580-637.
71. Edwards JD, Brown GCS, Nightingale P, et al. Use of survivors cardiorespiratory values as therapeutic goals in septic shock. *Crit Care Med*. 1989;17:1098-1113.
72. Astiz ME, Rackow EC, Falk JL, et al. Oxygen delivery and consumption in patients with hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med*. 1987;15:26-28.
73. Hotchkiss RS, Karl IE. Reevaluation of the role of cellular hypoxia and bioenergetics failure in sepsis. *J Am Med Assoc*. 1992;267:1503-1510.
74. Song SK, Hotchkiss RS, Karl IE, et al. Concurrent quantification of tissue metabolism and blood flow via 2H/31P NMR in vivo. III. Alterations of muscle blood flow and metabolism during sepsis. *Magn Reson Med*. 1992;25:67-77.
75. Jepson MM, Cox M, Bates PC, et al. Regional blood flow and skeletal muscle energy status in endotoxemic rats. *Am J Physiol*. 1987;252:E581-E587.
76. Solomon MA, Correa R, Alexander HR, et al. Myocardial energy metabolism and morphology in a canine model of sepsis. *Am J Physiol*. 1994;266:H757-H768.
77. Hotchkiss RS, Rust RS, Dence CS, et al. Evaluation of the role of cellular hypoxia in sepsis by the hypoxic marker [18F]fluoromisonidazole. *Am J Physiol*. 1991;261:R965-R972.
78. Regueira T, Djafarzadeh S, Brandt S, et al. Oxygen transport and mitochondrial function in porcine septic shock, cardiogenic shock, and hypoxaemia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56:846-859.
79. Uehara M, Plank LD, Hill GL. Components of energy expenditure in patients with severe sepsis and major trauma: a basis for clinical care. *Crit Care Med*. 1999;27:1295-1302.
80. Kreymann G, Grosser S, Buggisch P, et al. Oxygen consumption and resting metabolic rate in sepsis, sepsis syndrome, and septic shock. *Crit Care Med*. 1993;21:1012-1019.
81. Subramaniam A, McPhee M, Nagappan R. Predicting energy expenditure in sepsis: Harris-Benedict and Schofield equations versus the Weir derivation. *Crit Care Resus*. 2012;14:202-210.
82. Ronco JJ, Fenwick JC, Tweeddale MG, et al. Identification of the critical oxygen delivery for anaerobic metabolism in critically ill septic and nonseptic humans. *J Am Med Assoc*. 1993;270:1724-1730.
83. Irving MH. The sympatho-adrenal factor in haemorrhagic shock. *Ann R Coll Surg Engl*. 1968;42:367-386.
84. Daniel AM, Shizgal HM, MacLean LD. The anatomic and metabolic source of lactate in shock. *Surg Gynecol Obstet*. 1978;147:697-700.
85. James JH, Luchette FA, McCarter FD, et al. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet*. 1999;354:505-508.
86. James JH, Fang CH, Schrantz SJ, et al. Linkage of aerobic glycolysis to sodium-potassium transport in rat skeletal muscle. Implications for increased muscle lactate production in sepsis. *J Clin Invest*. 1996;98:2388-2397.
87. Levy B, Gibot S, Franck P, et al. Relation between muscle Na<sup>+</sup>+K<sup>+</sup> ATPase activity and raised lactate

- concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet*. 2005;365:871-875.
88. Hayes MA, Timmins AC, Yau E, et al. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med*. 1994;330:1717-1722.
89. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, et al. Oxygen transport patterns in patients with sepsis syndrome or septic shock: influence of treatment and relationship to outcome. *Crit Care Med*. 1997;25:926-936.
90. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 1995;333:1025-1032.