

# Çocuk Hastalıkları

## Çocukluk Çağında Şok -I-

*Dr. Ercan TUTAR\**

Şok, çocukluk çağında görülen gasroenlerit, diabetes mellitus, travma, enfeksiyon ve ilaç zehirlenmeleri gibi birçok hastalığın sonucunda gelişebilmektedir (1).

Şok durumunun başlaması ile ölüm arasında geçen süre çok kısa olabilir. Bu nedenle ancak erken tanı konulup, hızlı ve uygun tedavi edilirse mortalité önemli ölçüde azalacaktır.

Tanım: Şok, dokuların metabolik gereksinimlerini karşılayacak yeterli oksijen ve diğer besleyicilerin sağlanamadığı durumlarda gelişen akut bir dolaşım yetmezliği tablosudur (1,2). Bu durum sıvı ve kan kaybı, myokard depresyonu veya kanın mikrodolaşımdaki dağılım bozukluğu sonucu oluşabilir.

Oksijenin dokulara salınmasını, arteriyel oksijen içeriği ve kardiyak output (KOP) belirler. Kardiyak output, atım hacmi (sol ventrikülden atılan kan hacmi) ve kalp hızına; atım hacmi ise preload (ventrikülün doluş hacmi), myokardiyal kontraktile ve afterloada (ventrikül boşalmasına karşı olan direnç) bağlıdır (Şekil 1) (1,2).

Vücutun metabolik gereksinimlerindeki değişiklikler başlıca KOP düzenlenerek karşılanır. Küçük bebeklerde myokard göreceli olarak daha az kontraktil bir doku olduğundan KOP'un artışı sağlanır. Daha büyük çocuklar ve erişkinlerde bu gereksinim nörohumoral aracılı damar tonusu değişiklikleri (preload arttırılır, afterload azaltılır) ve myokard kontraktilesindeki artış ile karşılanmaktadır (1).

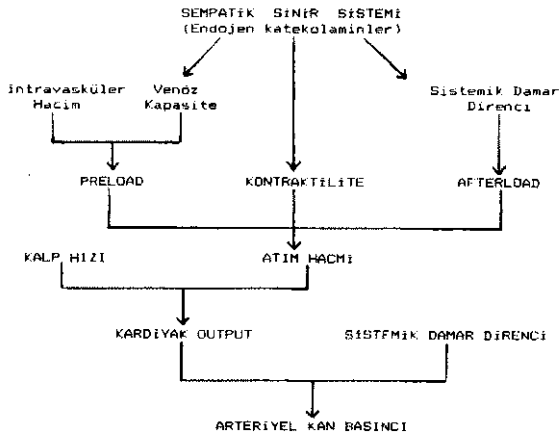
Şokun modern sınıflaması ilk olarak Weil ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (3). Buna göre

şok; hipovolemik, kardiyojenik, disrübilif ve obstrüktif olmak üzere dört alt grupta incelenir. Bazı araştırmacılar bu sınıflamaya disosiyatif şok isimli bir grup daha eklemişlerdir (1). Şokun sınıflaması, altta yatan dolaşım bozukluğu ve sebep olan hastalıklar Tablo 1'de özetlenmiştir (1,2,3,4,5,6).

Dolaşım bozukluğunun temelinde yatan farklı oluşum mekanizmalarına karşın erken safhadaki kardiyovasküler değişiklikler hemen hemen şoktaki bütün hastalarda gözlenir (Şekil 2).

Kardiyak output ve kan basıncı azalmasına cevap olarak oluşan sempatoadrenerejik uyarıyla kalp hızı ve myokard kontraktilesi artar. Ek olarak, nörohumoral aracılı arteriyoller ve venöz konstriksiyonla kan basıncı normale getirilmeye ve venöz dönüş arttırılarak preload arttırılmaya çalışılır. Ayrıca kan, hayati olmayan organlardan daha hayati olanlara yöneltilir. Ancak, intravasküler hacim kaybının sürmesi veya yetersiz sıvı desteği durumunda kompensasyon mekanizmaları yetersiz kalır ve şok dekompanse safhaya geçer. Artmış kalp hızı nedeniyle diastol süresi kısalır, koroner kan akımı ve ventrikül doluşu bozulur. Sistemik damar direncinin artmasıyla myokardiyal oksijen tüketimi artar ve myokard fonksiyonları azalır. Sonuç olarak doku iskemisi meydana gelir, anaerobik hücre metabolizması nedeniyle laktik asidoz gelişir. Hasara uğramış hücrelerden bazı mediatörler salınır. Bunların aracılığı ile myokard kontraktilesi, damar tonusu ve membran geçirgenliğinde değişiklikler olur ve şok tablosu giderek ağırlaşır. En son olarak kalp veya beyin gibi tüm organizma için büyük

\*Ankara Üniv. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hast. ABD

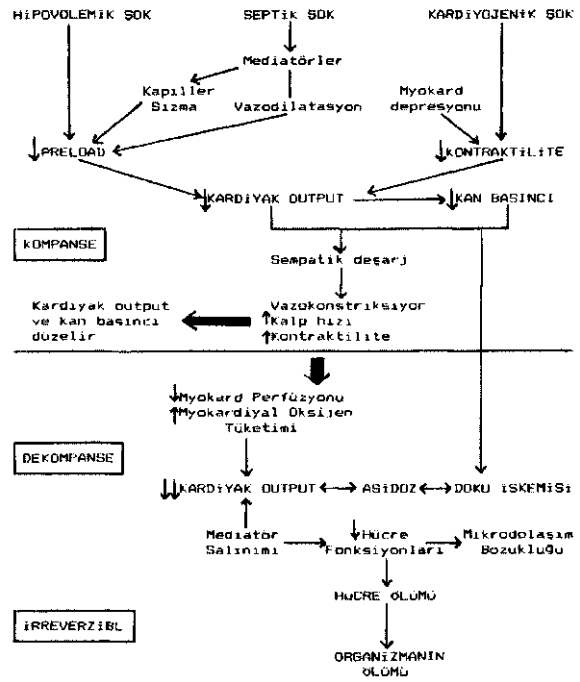


Şekil 1. Kardiyak output ve arteriyel kan basıncının belirleyicileri (I)

Tablo 1. Şokun Sınıflandırılması ve Etiyolojik Faktörler

Tip	Alta Yatan Dolaşım Bozukluğu	Sık Görülen Sebepler
Hipovolemik	Yetersiz kan veya plazma hacmi	Kanama Sıvı kayıpları Gastrointestinal Renal
Kardiyojenik	Myokardiyal kontraktilite azalması	Kapiller kaçak (leak) Konjestif kalp yetin. Disritmiler Kardiyak cerrahi İskemik hasar Metabolik bozukluk
Distribütif	Vazodilatasyon, venöz, göllenme, preload azalması	Sepsis Anafoksi SSS*. spinal hasar ilaç zehirlenmeleri
Obstruktif	Ventrikül çıkışında mekanik engel	Kalp tamponadı Akciğerembolisi
Disosiyatif	Oksijenin hemoglobinden ayrılamaması	Basıncılı pnömotoraks CO** zehirlenmesi Methemoglobini
	Santral sinir sistemi Karbonmonoksit	

önemi olan organların harabiyeti gelişir. Bu aşama terminal veya irreversibl şok olarak isimlendirilir ve yapılan tedavilere karşın genellikle hastaların kaybı ile sonuçlanır (1,2,3,4,5,6,7).



Şekil 2. Şok durumundaki patofizyolojik olayların sonuçları  
↑ artmış. ↓ azalmış

#### HIPOVOLEMİK ŞOK

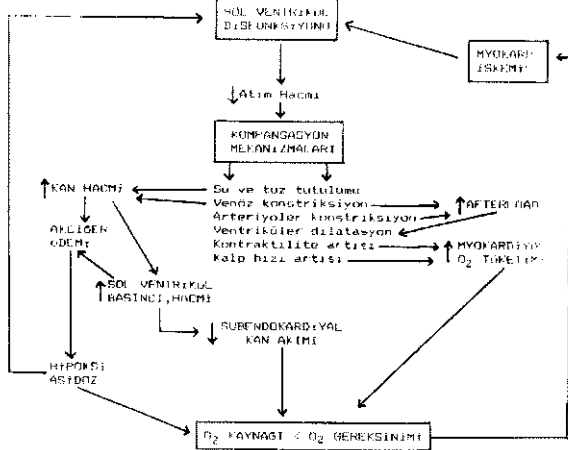
Akut hipovolcmi çocuklarda en sık görülen şok sebebidir (1,2,4,6,8). Yol açan en önemli iki olaydan biri travmaya bağlı kan kaybı, diğeri ise gastrointestinal kayıplar sonucu oluşan ağır dehidratasyondur (8). Hipovolemik şokun erken safhaları kompensasyon mekanizmaları ile kan basıncının normal veya normale yakın tutulmasından dolayı gözden kaçabilir (4,6,8). Örneğin, kanamaya bağlı hipovolcmi durumunda kan hacminin %40'ı kaybolana kadar hipotansiyon gözlenmeyebilir (8).

Hipovolemik şokun kompanse döneminde santral venöz basınç (SVB), atım hacmi ve idrar çıkımı azalır. Kalp hızı, sistemik damar direnci ve myokard kontraktilesi artar. Ekstremiteler soluk ve soğuktur. Kapiller doluş süresi uzamış, 2-3 saniyenin üzerine çıkmıştır, bilinç durumu normal veya hafif bozuktur. Hiperventilasyon ve respiratuar alkaloz gözlenebilir (1,2,4,5,6). Dekompanse dönemdeki hastalar hipotansif, asidotik, laktik veya komadadır. Oligüri veya anüri vardır. Terminal dönemde ise kardiyojenik şok ve yaygın hücre ölümü tabloya eklenir (1,2,6). Hipovolemik şokun prognozu genellikle iyidir ve mortalité komplike olmayan olgularda %10'un altındadır (1,5).

### Kardiyojenik Şok

Kalp fonksiyonlarındaki primer bozukluğa bağlı olarak gelişen bir dolaşım yetmezliği söz konusudur. Genellikle myokard kontraktilitesinin azalmasına bağlıdır (1,2,3,4,5,6). Çocuklarda en sık görülen sebebi intrakardiyak cerrahi sonrası görülen myokard depresyonudur (2). Diğer sebepleri ise şöyle sıralanabilir; disritmiler, konjenital kalp hastalıklarına bağlı ciddi kalp yetmezliği, myokardiller, ilaç zehirlenmeleri, metabolik bozukluklar (asidoz, hipoglisemi, hipotermi), hipoksik-iskemik ataklar (1,2,6). Ayrıca myokard depresyonu özellikle septik şokta olmak üzere diğer şok tiplerinin gidişi sırasında karşılanan sık bir bulgudur (1,2,9,10,11,12,13).

Hipovolemik şokta görülen durumun aksine kompensasyon mekanizmaları kardiyojenik şoktaki hastanın myokard fonksiyonlarını daha da bozar ve doku hasarını hızlandırır (Şekil 3). Sistemik damar direncinin artmasına bağlı olarak fonksiyonu bozuk sol ventrikülün önündeki yük (afterload) artar. Sonuç olarak sol ventrikülün işi ve oksijen gereksinimi çoğalır. Ancak hem pompa yetmezliğine hem de taşikardiye bağlı koroner perfüzyon bozukluğuna ikincil olarak oksijen kaynağı azalmıştır. Bu durum myokard iskemisine ve kalp fonksiyonlarının daha da bozulmasına yol açar. Atım hacmi azalmasını düzeltmeye yönelik bir diğer kompensasyon mekanizması olan su ve tuz tutulumu ile sol ventrikül basıncı ve hacmi artırılır fakat bu durum subendokardiyal kan akımını azaltarak myokard iskemisini arttırır (1,2,6). Artmış sol ventrikül basıncı ve hacmi akciğer ödeme ve vol açar. Böylece oluşan



Şekil 3. Kardiyojenik şokun patofizyolojisi (2)  
↑ artmış, ↓ azalmış

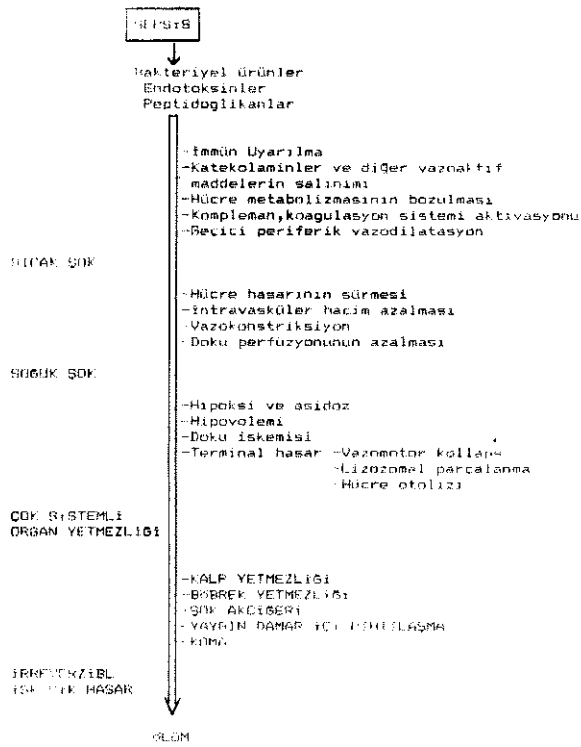
hipoksi ve asidoz da myokard disfonksiyonunu ilerletir (2). Bu kısır döngü nedeniyle kardiyojenik şokun kompanse dönemi genellikle gözlenmez ve irreversible safhaya hızla geçilebilir (1,2).

Kardiyojenik şoktaki hastalar hipotansif, taşikardik, oligürik ve asidotiktirler. Ekstremiteleri soğuk ve soluk mental fonksiyonları bozuktur. Kardiyak output azalmıştır, SVB, pulmoner wedge basıncı (PWB) ve sistemik damar direnci artmıştır (1,2,6). Çocuklarda kardiyojenik şokun prognozu hakkında yeterli veri yoktur (1). Erişkinlerde myokard enfarktüsü sonrası gelişen kardiyojenik şokta %90'a varan mortalite bildirilmektedir. Günümüzde destekleyici tedavilerle bu oran %30-60'a kadar indirilebilmiştir (1,5).

### Distritif Şok

Kardiyak output, normal hal la yüksek olsa bile kan akımının dağılımındaki bozukluklar sonucunda dokularda ciddi perfüzyon yetersizliği oluşabilir (1). Bu tür bir dağılım bozukluğu genellikle damar tonusundaki yaygın anormalliklere bağlıdır. Çocuklardaki etyolojik sebepler; sepsis, anallaksi, santral sinir sistemi hasarı, ilaç zehirlenmeleri (barbitüraller, düz kas gevşeticileri, antihipertansifler ve trankilizanlar) şeklinde sıralanabilir (1,2,6). Septik şok, çocuklarda görülen distritif şokun en sık sebebidir ve mortalitesi oldukça yüksektir (1,2).

Sepsis, mikroorganizmalar veya ürünlerinin kanda bulunmaları sonucu oluşan sistemik bir hastalıktır. Sepsis gidişi sırasında dolaşım yetmezliği ve yetersiz doku perfüzyonu gelişmişse şok tablosu oluşmuştur (2,9). Septik şok gram-pozitif, gram-negatif bakterilerle olduğu kadar; mantarlar, riketsiyalar ve virüslerle de meydana gelebilir (1,2,9,13). Son yıllarda immunosupressc hasta sayısındaki ve invaziv tetkik ve tedavi yöntemlerinin kullanımındaki artışa bağlı olarak mikroorganizmaların kan dolaşımına karışması, sonuçta da sepsis ve septik şok görülme sıklığı belirgin artmıştır (1,9,11,13,14). Erişkinlerde septik şok, çoğunlukla gram-negatif basil sepsisine ikincildir. Bebekler ve çocuklarda ise Hemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, Staphylococcus aureus, grup B streptokoklar ve pnömokoklar septik şok olgularının önemli bir kesiminden sorumludur (1,13,14).



Şekil 4. Sepsis şok palogenezi ve seyri (13)

**Tablo 2.** Septik Şok Patogenezinde Rol Oynayan Mediatörler

**Histamin**  
**Serotonin**  
**Kompleman 3a ve 5a (C3a, C5a)**  
**Kininler**  
**Prostaglandinler**  
**Lökotrienler**  
**İnterlökin-1 (IL-1)**  
**İnterferonlar (gama, alfa)**  
**Endorfinler**  
**Platelet activating factor (PAF)**  
**Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-a)**  
**Myokardı deprese eden faktör (MDE)**  
**(Toksik oksijen radikalleri)**

Septik şokun patogenezi oldukça karmaşık olup henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (Şekil 4). Başlangıç dönemindeki en önemli patogenetik mekanizmanın damar tonusu ve perméabilite değişikliklerine bağlı kanın periferik göllenmesi olduğu bilinmektedir (1,2,5,6,9,10,11). Myokard depresyonunun septik şokun ileri evrelerinde ikincil olarak ortaya çıkan ve gidişi kötüleştirilen bir faktör

olduğu düşünülürken (1,2,9,12), son yıllarda yapılan çalışmalarla kardiyak fonksiyon bozukluğunun septik şokun erken safhalarında da varlığı gösterilmiştir (10,11).

Sepsis sırasında mikroorganizmalardan açığa çıkan ürünler (başlıca endotoksinler); kinin oluşumunu, kompleman, fibrinolitik ve koagülasyon sistemlerini uyarırlar (1,2,5). Ayrıca endotel hücresi, lökosit ve trombositlerin hücre membranlarını hasara uğratarak toksik serbest radikaller ile bazı vazoaaktif ve immünolojik mediatörlerin açığa çıkmasına yol açarlar (Tablo 2). Bu mediatörlerin çoğunun damar tonusu ve perméabilite üzerine güçlü etkileri vardır (1,2,5,9,10). Arterioller vazodilatasyon sonucu sistemik damar direnci düşer, doku perfüzyon basıncı azalır ve koroner kan akımı bozulur. Venöz dilatasyonla kan periferde göllenir ve preload azalır. Ayrıca kapiller perméabilite artışına bağlı olarak intravasküler hacim interstitiel alana kayar ve dolaşan kan hacmi daha da azalır. Sonuçta KOP'da belirgin düşme gözlenir (1,5,6). Bunun yanısıra aktive kompleman komponentleri ve arachidonic asit metabolitlerinin aracılığı ile kapiller dolaşımda lökosit ve trombosit agregatlarının oluşması ve hasara uğramış endotel hücrelerinin şişmesi ile mikrodolaşımda kan akımı bozulur. Böylece doku iskemisi giderek belirginleşir (1,5,10). Aynı zamanda dolaşımdaki myokardiyal depresan faktörler, kardiyak ödem, koroner perfüzyon azalması, anaerobik myokard metabolizması ve artmış pulmoner damar direnci gibi faktörlerle KOP azalarak pompa yetmezliği ortaya çıkar (11,12).

Septik şokun gidişi sırasında üç evre tanımlanmıştır: Hiperdinamik-kompanse (sıcak şok), hiperdinamik-dekompanse ve hipodinamik-kardiyojenk (soğuk şok) (Tablo 3). Erken evreleri damar tonusu bozuklukları ve hiperdinamik kompensatuar yanıtlarla karakterlidir. Geç aşamasında ise kalp yetmezliği kuraldır ve bu dönemdeki bulgular diğer şok tiplerinin geç evrelerinden ayırdedilmez (1,2).

Septik şokun erken safhalarında kompensasyon amacı ile oluşan sempatik deşarjın yaptığı hipotalamik uyarı sonucunda hipofizden kortikotropin (ACTH) ve beta-endorfinler salınır (5).

Tablo 3. Septik Şok Evreleri (2)

İrken (Hiperdinamik)	Geç (Kardiyojenik)
<b>Klinik Bulgular</b>	
Taşikardi	Taşikardi
Takipne	Solunum depresyonu
Ateş	Hipotermi
Ekstremiteler sıcak	Soğuk ve soluk
Dolgun nabız	Zayıf nabız
Normal kapiller doluş	Uzamış kapiller doluş
Kan basıncı normal veya yüksek	Hipotansiyon
Nabız basıncı geniş	Nabız basıncı dar
Kardiyak indeks anmış	Azalmış
İdrar çıkımı yeterli veya poliüri	Oligüri
İlatif mental konfüzyon, bazen halusinasyonlar	Letarji veya koma
<b>Laboratuvar</b>	
Hipoksi	Hipoksi
Respiratuvar alkaloz	Respiratuvar asidoz
Metabolik asidoz	Metabolik asidoz
(her zaman bulunmayabilir)	
Hiperglisemi	Hipoglisemi
Hafif koagülasyon bozukluğu	Belirgin koagülopati
Laktik asit normal veya hafif artmış	Laktik asit belirgin artmış

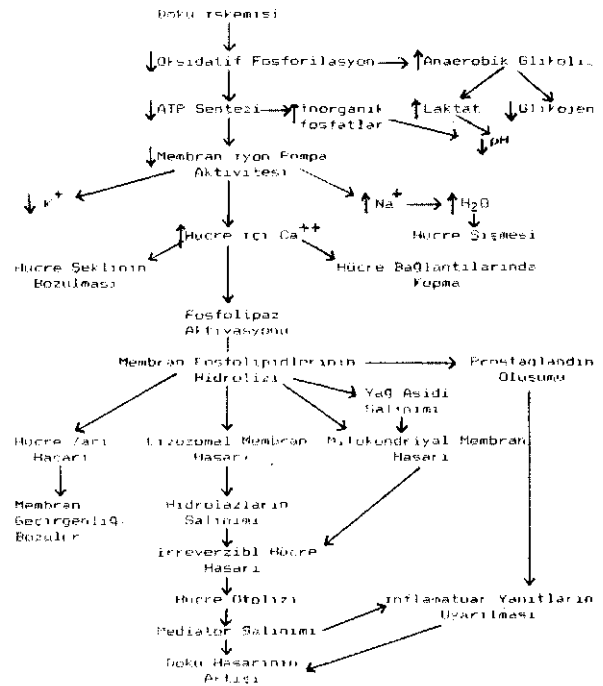
Endorfinler beyin sapına etki ederek setn-paloadrenal deşarjı inhibe ederler, hipotansiyon ve myokard kontraktilitesinde azalmaya yol açarlar (1.5.15). Araehidonic asit metabolitlerinin de özellikle septik şokta olmak üzere tüm şok tiplerinde önemli rolleri olduğu düşünülmektedir. Prostaglandin E2 (PGE2) ve prostaglandin F2 alfa (PGF2X) ile prostaglandin I2 (PGI2) ve tromboksan A2'nin (TXA2) birçok şok durumunda arttığı gösterilmiştir. TXA2 ve PGF2X'nin güçlü vazokonstriktör ve trombosit agregasyonuna yol açan etkileriyle şok tablosunu ağırlaştırdıkları, PGE2 ve PGI2'nin de vazodilatatör ve antiagregan özellikleriyle bunların etkilerini önlemeye çalıştıkları düşünülmektedir (1.5.16). Ayrıca TXA2'nin lizozomal membran geçirgenliğini arttırarak hücre hasarını hızlandırdığı da bilinmektedir (1). Lipoksigenaz yolu ile araehidonic asitten oluşan lökotrienler güçlü vazokonstriktör ve bronkokonstriktördürler, kapiller geçirgenliği arttırırlar. Mikrodolaşımda lökosit ve trombosit agregatlarının oluşmasına yol açarlar. Immunglobulin E uyarısı ile bazolillerden salınan platelet activating factor (PAF), myokard kontraktilitesini azaltır, pulmoner damar direncini arttırır. Periferik dolaşımda vazodilatasyona ve kapiller geçirgenliğin artmasına yol açarak preloadu azaltır.

Şok patogeneğinde rolü olduğu düşünölen PAF ve lökotricinlerin bu özellikleri deney hayvanlarında gösterilmiştir. Bu mediatörlerin henüz insan modellerindeki klinik anlamları belli değildir (16).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda bakteriyel ürünlerle aktive olan makrofajlardan salınan tümör nekroz faktörü-alfanın (TNF-a) -cacheetin- septik şok patogeneğinde rol oynayan en önemli mediatör olduğu düşünülmektedir (6,9,10). İnsanlarda endotoksemi sırasında bir polipeptid hormon olan TNF-tt'nin serum düzeyinin yükseldiği saptanmıştır. TNF-a'nın deney hayvanlarına verilmesiyle de septik şok benzeri Tablo 3'de, gelişerek hayvanların birkaç saat içinde öldüğü gösterilmiştir (17,18). Ayrıca şok patogeneğinde rolü olan birçok mediatörün (prostaglandinler, lökotrienler, PAF, interlökin-1, interlökin-2, interlökin-6, gama interferon) salınımı da TNF tarafından uyarılmaktadır (18). Bunun yanısıra direkt etki ile trombosit ve lökosit agregasyonunu uyarmakla, sonuç olarak mikrodolaşımda obstrüksiyonu arttırmaktadır (17).

### Doku İskemisine Hücresel Yanıt

Tüm şok tiplerindeki ortak sonuç doku iskemisidir ve iskemiye bağlı olarak hücre düzeyinde oluşan değişikliklerin derecesi organizmanın kaderini belirler (Şekil 5).



Şekil 5. İskemiye karşı oluşan hücresel yanıt (1)  
f artmış, 4- azalmış

Oksijenin yokluğunda mitokondriyal oksidatif fosforilasyon azalır, hücre metabolizması anaerobik olur ve sonuçta membran iyon pompa sisteminde ve protein sentezinde bozulmaya yol açar. Anaerobik glikoliz sonucunda laklat düzeyi arlar ve bu durum ATP'nin hidroliziyle seviyesi yükselen inorganik fosfatlarla birlikte hücre içi ve dışı pH'nın düşmesine yol açar. Hücre zarındaki ATP-bağımlı iyon pompalarının aktivitelelerinin azalmasına bağlı olarak potasyum hücre dışına çıkarken sodyum ve kalsiyum hücre içine girer. Sodyum hücre içine suyu da beraberinde çekerek stoplazma ve organellerde şişmeye yol açar. Hücre içi kalsiyum düzeyinin artması kalsiyum-ATPase aktivitesini uyarır ve enerji depoları daha da azalır. Ayrıca hücre içi kalsiyum artışının hücre bağlantılarının ayrılmasına böylece hücre şeklinin bozulmasına yol açtığı bilinmektedir. Ancak hücre içi artmış kalsiyumun en zararlı etkisi membran fosfolipazlarının aktivasyonuna yol açarak hücre zarı hasarına sebep olması ve iyon dengesini iyice bozmasıdır. Ek olarak, fosfolipazlar; mitokondriyal ve lizozomal membranları da bozarak enerji üretiminin azalmasına ve asit hidrolazların açığa çıkmasına yol açarlar. Hidrolize uğramış membran fosfolipidlerinden yağ asitleri açığa çıkarak prostaglandin yapımı uyarılır ve doku hasarı ile dokudaki inflamasyon artar (1).

## Komplikasyonlar

Erken tanınıp tedaviye başlanmayacak olursa şokun gidişi sırasında birçok komplikasyonla karşılaşılabilir.

Şok sırasında açığa çıkan mediatörler aracılığı ile hasara uğrayan akciğer kapillerlerinden su, elektrolitler ve proteinler interstitiuma ve alveol boşluğuna sızarlar. Sonuçta hipoksi derinleşir. Akciğer kompliansının azalması ve solunum yükünün artmasıyla şok komplike hale gelir. Bu tablo "Şok Akciğeri" veya "Adult Respiratory Distress Sendromu (ARDS)" olarak bilinir (4,6).

Özellikle septik şokla olmak üzere koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile "Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma" oluşabilir. Bu durumda doku iskemisini artırarak şok tablosunu derinleştirir (2,4,5,6).

Şok sırasında böbrek kan akımı düzeltilenmeyecek olursa "Akut Tübüler Nekroz." ve "Akut Böbrek Yetmezliği" kaçınılmazdır (2,6).

Karaciğer fonksiyonlarında bozulma, pankreas iskemisi, gastrik stres ülserleri, gastrointestinal kanama da şok sırasında karşılaşılabilir komplikasyonlar arasında sayılabilir (2,6).

1. Witte MK, Hill JII, Blumcr JL: Shock in the pediatric patient. *Adv. Pediatr.* 1987;34:139-174
2. Perkin RM, Levin DL: Shock in the pediatric patient. Part I. *J. Pediatr.* 1982;101 (2): 163-9
3. Weil MI, Shubin II, Carlson R: Treatment of circulatory shock Use of sympathomimetic and related vasoactive agents. *JAMA.* 1975, 230:1280-7
4. Simon J: Shock syndromes: Behman RE, Vaughan VC ed. *Nelson Textbook of Pediatrics.* WB Saunders Company 1987, 217-220
5. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL: Shock. In: *Robbins Pathologic Basis of Disease* WB Saunders Company 1989, 114-121
6. Barkin RM; Rosen P: Shock. In: *Barkin RM, Rosen P ed. Emergency Pediatrics.* CV Mosby Company 1990, 26-40
7. Shoemaker WC: Circulator mechanisms of shock and their mediators. *Crit Care Med.* 1987, 15(8):787-794
8. Kallen RJ, Lonergan JM: Eluid resuscitation of acute hypovolemic hypoperfusion states in pediatrics. *Pediatr Clin North Am.* 1990, 287-295
9. Parker MM, Parrillo JE: Septic shock. *JAMA* 1983, 250(24):3324-8
10. Vincent JL, Van Der Linden P: Septic shock: Particular type of acute circulatory failure. *Crit Care Med.* 1990, 18(1):s70-s75
11. Schremmer B, Dhainaut JF: Heart failure in septic shock: Effects of inotropic support. *Crit Care Med.* 1990, 18(1):549-555
12. Cunnion RE, Schear GL, Parker MM, Natanson C, Parrillo JE: The coronary circulation in human septic shock. *Circulation* 1986, 73(4):637-644
13. Zimmerman JJ, Dietrich KA: Current perspectives on septic shock. *Pediatr Clin North Am.* 1987, 34(1):131-164
14. Jacobs RE, Sowell MK, Moss MM, Fiser DH: Septic shock in children: Bacterial etiologies and temporal relationships. *Pediatr Infect Dis J* 1990, 9(3):196-200
15. Ilackshaw KV, Parker GA, Roberts JW: Naloxone in septic shock *Crit Care Med.* 1990, 18(1):47-51
16. Eueerstein G, Hallenbeck JM: Prostaglandins, leukotrienes and platelet-activating factor in shock. *Ann Rev Pharmacol Toxicol.* 1987;27:301-313
17. Tracey KJ, Beutler B, Lowry SF, Merryweather J, Wölpe S, Milsark IW, Hariri RJ, Eahey TJ, Zentella A, Albert JD, Shires GT, Cerami A: Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science* 1986, 234:470-474
18. Tracey KJ, Vlassara II, Cerami A: Cachectin: Tumour Necrosis Factor. *Lancet.* 1989, Ü.T122-6