

Derleme**Kolloid mi Kristalloid mi: Niçin? Hangisi? Ne Zaman?
Colloid Versus Crystalloid: Why? Which? When?****Öznur Demirogluk***Fatih Sultan Mehmet Eğitim Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye***ÖZET**

Sıvı ve volüm tedavisi yoğun bakımda ve perioperatif dönemde kritik hastaların tedavisindeki temel taşlardan birisidir. Sıvı tedavisi uygulanırken hipovolemi yanı sıra hipervolemiden de kaçınmak önemlidir (1). Sıvı yönetimi hemodinamisi stabil olmayan bir hastada resusitasyon tedavisinin en hayati komponentidir ve yıllardır bu konu tartışılmaya devam etmektedir. Tartışmalar başlangıçta hangi sıvı, ne kadar, ne zaman olmak üzere kristalloid ve kolloid sıvıların seçimi etrafında odaklanılmıştı. İntersitisiyel ödeme neden olmadan ilk olarak İntravasküler volümü desteklemek ve doku perfüzyonunu sağlamak için en iyi resusitasyon sıvısını belirlemek bu tartışmaların amacıydı(8). Ancak günümüzde her bir sıvının resusitasyon ve uzun süreli sağ kalımdaki güvenliği ve etkinliği üzerine odaklanılmıştır (8, 14). Sıvıların içerdikleri farklı elektrolit ve kolloid kompozisyonları ile kolloid molekül büyüklüğünün herbirinin sonuçlar üzerinde bağımsız etkilerinin olduğu netleşmeye başlamıştır (15).

Son yıllarda hedefe yönelik sıvı tedavisi protokolleri ile ciddi sepsis ve septik şokta olduğu gibi büyük cerrahi geçiren hastalarda da inflamasyon, mortalite ve morbiditenin azaltıldığı bildirilmiştir (59, 60, 61). Bu derlemede, sıvı tedavisinin güncel literatürler ve yeni yaklaşımlar eşliğinde gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: sıvı tedavisi, kristalloidler, kolloidler, hipovolemi, sepsis

ABSTRACT

Fluid and volume therapy is an important cornerstone of treating critically ill patients in the intensive care unit and in the operating room. Avoiding hypervolemia as well as hypovolemia plays a pivotal role when treating patients (1). Fluid administration is a vital component of resuscitation therapy in the hemodynamically unstable patients and for years this discussion continues on. At first, the discussion was focused around the selection of crystalloid and colloid fluids, as which liquid, how and when to give it (8). Debating which was a better resuscitation fluid in terms of its ability to initially support intravascular volume and promote tissue perfusion, without causing interstitial edema was the main goal of the discussion. But now discussion focuses more on the safety and efficacy of each particular fluid in resuscitation and improving long-term patient outcomes (8, 14). Fluids which contain different types of electrolytes and colloid compositions besides liquids containing different compositions of molecular dimensions was found to have independent effects on each result (15). With targeted fluid therapy protocols in recent years, as well as in severe sepsis and septic shock in patients under going major surgery it has been reported to reduce inflammation, mortality and morbidity (59, 60, 61). In this article, we aimed to review the current literature and new approaches to the treatment of the fluid.

Keywords: fluid therapy, crystalloids, colloids, hypovolemia, sepsis

İletişim Bilgileri:**Sorumlu Yazar:** Uzm. Dr. Öznur Demirogluk**Adres:** Kartal Fatih Sultan Mehmet Eğitim Araştırma Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye**E-posta:** onrdemirogluk@gmail.com**Makale Geliş:** 13.06.2015**Makale Kabul:** 28.07.2015

GİRİŞ

Sıvı ve volüm tedavisi yoğun bakımda ve perioperatif dönemde kritik hastaların tedavisindeki temel taşlardan birisidir. Sıvı tedavisi uygulanırken hipovolemi yanısıra hipervolemiden de kaçınmak önemlidir (1). Sıvı tedavisine kan kayıpları (cerrahi, travma, masif GIS kanamaları, retroperitoneal kanamalar vs.), plazma kayıpları (yanık, deri kaybı), damar dışı sıvı kayıpları (ishal, kusma, terleme, üçüncü boşluğa kayıplar, aşırı renal kayıplar, diyaliz vs.) gibi mutlak hipovolemi durumlarında olabileceği gibi, anafaksi, sepsis, vazodilatör ilaç kullanımı ve epidural-spinal anestezide olduğu gibi rölatif hipovolemide de ihtiyaç duyulmaktadır (2). Şok ; intravasküler volüm azalması sonucu yetersiz doku perfüzyonuna bağlı olarak gelişir. En sık görülen şok tipi, hipovolemik şoktur. Kan, plazma veya sıvı kaybı yoluyla volümün azalması karakteristik özelliştir (3). Sepsis ve septik şokta rölatif intravasküler hipovolemi tipik ve belki de ciddi olabilir (4). Şokun nedeni dolaşan sıvı volümünün azalması olduğu için, herhangi bir şok durumunda resüsitasyon tedavisinin temelini sıvı tedavisi oluşturur (5). Sıvı tedavisinin seçimi kaybedilen sıvının içeriğine göre değişir (6). Kaybedilen sıvının içeriğini tahmin etmek ve uygun sıvıyı seçebilmek için vücut sıvılarının dağılımları ve bu dağılımda rolü olan faktörleri hatırlamak gerekir.

Vücut Sıvı Kompartmanları ve Sıvıların Dağılımı:

Total vücut sıvısı (TVS), vücut ağırlığının (VA) yaklaşık olarak %60'ıdır. TVS üç kompartımandan oluşur: İntrasellüler (ISS; TVS'nin 2/3'ü, %40 VA), intravasküler (plazma=IVS: %4 VA) ve interstisyel (ITS: %16 VA) kompartımanlar. İntravasküler sıvı ve interstisyel sıvı birlikte ekstrasellüler sıvı kompartımını (ESS; TVS'nin 1/3'ü, %20 VA) oluşturur. Dolaşan kan volümü yaklaşık olarak 5 L'dir (vücut ağırlığının %7'si kadar) ve bunun da 2 L'si şekilli kan hücreleri, 3 L'si ise plazmadır. Bu oranlar ve miktarlar ideal koşullar için geçerlidir. Sıvılar bu üç kompartıman arasında plazma proteinlerinin ve elektrolitlerinin konsantrasyonuna bağlı olarak dağılım gösterir (5, 7). Vücut kompartımanlarında sıvı hareketlerini yöneten en önemli faktörler; ozmotik basınç, hidrostatik basınç ve onkotik basınçlardır. Ozmoz, bir sıvının yarı geçirgen bir zardan her iki taraftaki katı konsantrasyonu eşit olana kadar yaptığı harekettir (5). ISS ve ESS, yarı geçirgen hücre zarı ile ayrılmıştır. Bu zar suyun serbestçe geçmesine izin verirken, büyük moleküllerin pasajdan geçişi sıkı bir kontrole tabidir. Birincil molekül Na^+ iyonudur. ISS'de Na^+ oldukça düşük konsantrasyonda (10 mEq/L) iken, ESS'de çok yüksektir (140 mEq/L). Na^+ 'un iki kompartıman arasındaki hareketi suyu da birlikte çeker (1, 7). K^+ ISS'nin majör iyonudur, hücre membranındaki ATP'ye bağımlı bir pompa Na^+-K^+ değişiminden sorumludur. İskemi ve hipoksi durumunda bu pompa bozulur ve ilerleyici hücre şişmesine neden olabilir. Membranlardan geçemeyen büyük moleküller suyu, buldukları kompartımana çekme eğilimindedirler. Bu güç kolloid ozmotik basınç (Onkotik basınç) olarak adlandırılır. ESS'deki elektrolit konsantrasyonu ve onkotik basınç birlikte IVS ve ITS'nin kompozisyonunu etkileyecektir. İki kompartıman arasında protein konsantrasyonundaki farklılık ile onkotik basınç farkı oluşur ve bu durum membrandan sıvı ve küçük moleküllerin geçişiyle sonuçlanır. Onkotik basınç total ozmotik basınca göre daha küçüktür, bu sayede IVS ile ITS arasındaki boyut farkının sürdürülmesi sağlanır. ITS ve IVS kapiller membran ile ayrılmıştır. Bu membran su ve elektrolitler gibi küçük moleküllerin çoğuna geçirgendir, ancak plazma proteinleri gibi birçok makromoleküle karşı geçirgen değildir.

Bu nedenle ITS kompartımının elektrolit kompozisyonu, IVS ile aynı iken protein konsantrasyonu ve dağılımı farklıdır. IVS'de plazma proteinleri ve albümin konsantrasyonunun yüksekliği nedeni ile oluşan onkotik basınç serbest sıvıyı ITS'den IVS'e çeker (1, 5, 7). Ozmotik ve onkotik basınca ek olarak, hidrostatik basınç da vücut sıvı kompartımanlarını etkiler. Hidrostatik basınç, sıvının intravasküler alandan çıkarak, interstisyel alana girmesine neden olur (7). Kapiller endotel bariyer boyunca sıvı geçiş hızını tanımlayan güç dengesi Starling denklemi ile tarif edilir ve net kapiller filtrasyon hidrostatik ve onkotik güçler arasındaki fark olarak tanımlanır (8).

Kapiller endotelial bariyeri sadece endotelial hücre hattı değil, primer olarak endotelial yüzey tabakası oluşturur. Her sağlıklı endotelium, membrana bağlı glikoprotein, proteoglikan, glukozaminoglikanlardan oluşan glikokaliks denilen bir yapıyla çevrilidir (9). Glikokaliks, bir moleküler filtre gibi rol oynar, proteinleri tutar ve endotelial yüzey tabakasındaki onkotik basıncı artırır. Endotelial yüzey tabakası, kan ve doku arasındaki ilk temas yüzeyini oluşturur ve inflamasyon, koagülasyon gibi birçok olaydan etkilenir (10, 11). Değişik ajanların ve patolojik durumların (inflamasyon, postiskemik durumlar ve vasküler cerrahi vs.) glikokaliks yapısını bozduğu ve endotelial yüzey tabakasını incelttiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (11, 13). Hipervoleminin de glikokalikte yetersizliğe yol açabildiği bilinmek-

tedir (12). Glikokaliks yapının bütünlüğünün bozulması ile transendotelial geçirgenlik şiddetli şekilde artar ve interstisyel ödeme neden olur (11). Sıvı yönetimi, hemodinamisi stabil olmayan bir hastada resüsitasyon tedavisinin en hayati komponentidir. Yıllardır bu konu tartışılmaya devam etmektedir. Tartışmalar başlangıçta hangi sıvı, ne kadar, ne zaman olmak üzere kristalloid ve kolloid sıvıların seçimi etrafında odaklanmıştır. İntersitisyel ödeme neden olmadan ilk olarak İntravasküler volümü desteklemek ve doku perfüzyonunu sağlamak için en iyi resüsitasyon sıvısını belirlemek bu tartışmaların amacı idi (8). Ancak günümüzde her bir sıvının resüsitasyon ve uzun süreli sağ kalımdaki güvenliği ve etkinliği üzerine odaklanılmıştır (8, 14). Sıvıların içerdikleri farklı elektrolit ve kolloid kompozisyonları ile kolloid molekül ölçülerinin herbirinin sonuçlar üzerinde bağımsız etkilerinin olduğu netleşmeye başlamıştır (15).

Kristalloid Sıvılar:

Kristal formda elementler (elektrolit ve şeker) içeren sıvılardır. Kapiller endotelial bariyerden kolayca geçerek intravasküler ve ekstrasellüler alan arasında kendilerini dengelemler. Kolloid solüsyonlarla karşılaştırıldığında bu yeniden dağılım sonucunda ilk infüzyon çözeltisinin küçük bir kısmı intravasküler alanda kalırken, ESS hacmini daha fazla artırarak ödem gelişimine neden olur. Kristalloid sıvılar K^+ , Ca^{++} gibi çeşitli inorganik katyonlar ve laktat,asetat,glukonat gibi organik anyonlar yanısıra bikarbonat ve Cl^- içerebilirler. Na^+ , Cl^- ve K^+ değerleri diğerlerinden bağımsız olarak değişken olabilir (8). İnfüze edilen sıvının kompozisyonu vücuttaki dağılımını belirler (16).

Şeker solüsyonları suda çözülen belli bir miktar D-glukoz (dekstroz) içeren sıvılardır. %5, 10, 20, 30 gibi değişik konsantrasyonları vardır. 1 lt %5 dekstroz intravasküler olarak uygulandığında glukozun karaciğerde metabolize olması sonucu geriye kalan serbest su infüze edilen volümle orantılı olarak intrasellüler ve ekstrasellüler alanda dağılır. Diğer kompartımanlar arasında dengelendikten sonra sadece %7 (70 ml) kadarı intravasküler alanda kalır (16). Bu nedenle klinikte replasman sıvısından çok idame sıvısı olarak kullanılmaları önerilmektedir (17, 18).

%0.9 Sodyum Klorür (normal saline) solüsyonları değişik konsantrasyonlardaki tuz solüsyonlarıdır. Çoğunlukla %0.9'luktur. Normal salin olarak tanımlanmalarına ve izotonik kabul edilmelerine rağmen plazmadan daha fazla Na^+ ve Cl^- içerirler (plazma Cl^- : 98-105

mmol/L, $NaCl$ 'de 154 mmol/L) (8). Plazmaya göre bir miktar daha hipertonic,hipernatremik ve hiperkloremik olmaları nedeniyle büyük miktarlarda uygulandıklarında hiperkloremik metabolik asidoza neden olurlar (19). Bu nedenle genel bir replasman sıvısı yerine,inatçı kusmaya bağlı hipokloremik metabolik alkaloz gelişen hastaların tedavisinde kullanımları daha iyi bir seçim olabilir (8, 20). İzotonik $NaCl$ solüsyonları uygulandıklarında, hücre zarının Na^+ geçişini engellemesi nedeniyle ekstrasellüler alanda sınırlanırlar. 1lt salin solüsyonu uygulandığında kompartımanlar arasında dağılımı sonrası ancak %20'si intravasküler alanda kalırken,ekstrasellüler alanın hacmi artar (16).

Dengeli tuz solüsyonları normal salin solüsyonlarına alternatif olarak geliştirilen, elektrolit içerikleri açısından plazmaya daha yakın olan solüsyonlardır (8). Na^+ ve Cl^- iyon konsantrasyonlarını azaltmak için başka elektrolitler eklenmiştir. %0.9 $NaCl$ solüsyonlarından daha fizyolojiktirler. En yaygın kullanılanları sodyum laktat (Hartmann'in solüsyonu) ve laktatlı ringerdir (LR). Her iki solüsyonun kullanımında da klorun yerini laktat alır, böylece hiperkloremik metabolik asidoz riski azalır (5). LR tarihsel olarak en sık kullanılan sıvı olmasına rağmen ne iyonik kompozisyonu ne de tonisitesi açısından plazmaya tam olarak eş değildir. %0.9 $NaCl$ ile karşılaştırıldığında büyük volümlerde kullanıldığında hiperkloremi ve metabolik asidoza neden olmazken, plazmada hipo-osmolariteye neden olurlar (8). Farklı tipteki kristalloid sıvıların karşılaştırıldığı bir çok çalışma yapılmıştır. Lobo ve ark. nın 10 sağlıklı erkek gönüllü üzerinde yaptığı bir çalışmada, randomize olarak ayrılan iki gruba 2 lt %0.9 salin ve %5 dekstroz verilmiş, bolus verilen kristalloidlerin serum albümini üzerine etkileri karşılaştırılmıştır.

Her iki sıvının da serum albüminini düşürdüğü, salin grubunda bu düşüş 6 saatten uzun sürerken, dekstroz grubunda 1 saat sonunda bazal değere döndüğü saptanmıştır (21). %0.9 salin ve hartman solüsyonunun karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, salin grubunda plazma ve hemoglobin seyrelmesine bağlı olarak plazma genişletici etkinin hartman solüsyonuna göre daha uzun sürdüğü bulunmuş. İnfüzyonun 6. saatinde bazal vücut ağırlığına göre infüze edilen hartman solüsyonun %30'u korunurken, salinde bu %56 olarak bulunmuştur. Total serum osmolalitesi, sodyum, potasyum ve üre değerleri arasında fark yokken,salin grubunda 6 saatten fazla süre bikarbonat değerleri düşük ve tüm olgular hiperkloremik bulunmuş (22).

Hipertonik tuz solüsyonları daha yüksek tuz konsantrasyonları içerirler. %3 lük ve % 7,5 luk formları vardır. Bu konsantrasyonlar fizyolojik oranların çok üstünde Na^+ ve Cl^- içerir. İntravenöz uygulandıklarında,hipertonisiteli interstisyel kompartımanlardan sıvının intravasküler alana çekilmesine ve verilen sıvıdan daha yüksek volümde sıvının kazanılmasına neden olur. Hipertonik tuzun hem de kritik hastalarda geleneksel kristalloidlerden daha yararlı olduğu gösterilememiştir. Kafa içi basıncı yükselmiş hastaların acil tedavisinde hipertonik tuz solüsyonu mannitol gibi büyük moleküllü solüsyonlardan daha yararlı olabilir. Ancak hem kafa içi basıncındaki düşmeler hem de sistemik hemodinamik düzelme üzerine etkileri kısa ömürlüdür (17, 18, 23). Hiponatremi tedavisinde yaygın olarak kullanılırlar. Her durumda hızlı iyatrojenik hipernatremiye karşı dikkatli olunmalıdır, bu durum ozmotik kan beyin bariyerinin bozulmasını da artırabilir (17, 18).

Kolloid Sıvılar:

Kolloid terimi geniş organik makromoleküller ile beraber elektrolit içeren sıvılar için kullanılır. İçerdiği bu büyük moleküller nedeniyle endotelial membranı geçişleri sınırlanır. Kristalloidlere göre intravasküler alanda daha fazla kalırlar (8, 16). Kristalloidlerin aksine kolloidler anafaksi riskinde artışa, doza bağımlı olarak koagülasyon üzerine etkilere ve dokuda birikimine bağlı olarak ortaya çıkabilen inatçı kaşıntı gibi istenmeyen durumlara sebep olabirler (16).

Albumin klinik olarak sıklıkla kullanılan tek doğal kolloiddir. İnsan plazmasından elde edilir. %4, %5, %20 ve %25'lik çeşitli konsantrasyonları vardır. Pahalı olmaları kullanımları için en büyük engeldir (8). Kritik hastalarda hipovolemi tedavisinde ve hipoproteinemi durumlarında tercih edilirler. Ciddi alerjik reaksiyonlara ve immünolojik komplikasyonlara neden olabirler (1).

Yapay kolloidler, nişasta (HES: Hydroxyethyl starch), jelatinler, ve dekstran içeren doğal kolloidlere göre daha ekonomik kombinasyonlardır (8). Jelatinler sığır kollajeninden elde edilen polipeptidlerden üretilir. Kolloid bazlı proteindir (8). Molekül ağırlıkları 30-35 kD'dur. HES'den daha küçük bu moleküller kapiller porlardan da daha kolayca geçer. Sağladıkları plazma genişlemesi 1-2 saat kadardır. Alerjik reaksiyonlar 1/6000 oranındadır. Trombosit fonksiyonlarını bozarak koagülopatiyeye neden olabirler (1, 5). HES solüsyonları mısır veya patates nişastasından elde edilen ve kolloid bazı

büyük karbonhidrat molekülleri olan sıvılardır (8). 130, 200 ve 400 kD molekül ağırlığına sahip çeşitli tipleri vardır (1, 8). İlk zamanlarda kullanılan HES solüsyonları büyük molekül ağırlıklı ve büyük substitüsyon oranlıydı (450/0.6). Bu nedenle plazma genişletici özellikleri 24-36 saate kadar uzamaktaydı. Küçük molekül ağırlıklı ve küçük substitüsyon katsayılı (130/0.4) yeni nesil ürünlerin ise plazma genişletici özellikleri 4-6 saat kadar sürmektedir. Yüksek ve orta molekül ağırlıklı solüsyonların faktör VIII ve von Willebrand faktör seviyelerini düşürerek koagülopatilere yol açtığı gösterilmiştir (1, 5). Yeni nesil küçük molekül ağırlıklı HES solüsyonlarındaysa koagülopati riski çok azdır (24). Dekstran solüsyonları etanolla fermantasyon sırasında bakteriler tarafından yapılan polisakarid moleküllerinden üretilirler. Kolloid bazlı karbonhidrattır (8). %0.9 veya %7.5 tuz solüsyonları içinde molekül ağırlıkları 40-70 kDa arasında olan solüsyonlardır. Volüm genişletici özellikleri yanında antikoagülan olarak da kullanılırlar. Plazma viskozitesini azaltır, trombosit agregasyonunda bozulma ve Willebrand faktör düzeyinde azalmaya neden olabirler. Kullanılmaları renal yetmezlik sıklığında artışa, koagülopatilere ve alerjik reaksiyonlara neden olabilir. Kan grubu tayininde yanıltıcı olabilir (25, 26). Kolloid solüsyonların onkotik basınçları molekül ağırlıkları ve konsantrasyonlarına bağlı olarak değişir. Jelatinler ve %4, %5'lik albumin solüsyonları hipo-onkotikken, %20, %25 albumin solüsyonları, dekstranlar ve %6-%10 HES solüsyonları hiper-onkotik solüsyonlardır (8). Bu solüsyonların fizyolojik etkileri ve volüm genişletici özellikleri gibi, potansiyel morbiditeleride içerdikleri molekülleri ağırlığı, onkotik basınçları, yarılanma ömürleri ve dokuda birikme özellikleri gibi bir çok faktörle tanımlanır (27, 28). Örneğin nişastanın hidroksilasyonu ile ortaya çıkan partiküller deri, böbrek ya da karaciğerde birikerek organ spesifik klinik bulgulara ve akut böbrek yetmezliği veya karaciğer hasarı gibi potansiyel morbiditelerin sebebi olabilir (29, 30). Kristalloidlerin kolloidlere göre daha az maliyet, daha fazla idrar çıkışı ve interstisyel alanda sıvı değişiklikleri gibi avantajlarının yanında geçici hemodinamik düzelme sağlamaları, periferik ve pulmoner ödem (dilüsyonel hipoproteinemi) gibi dezavantajları vardır. Kolloidler ise daha yüksek maliyet, alerjik reaksiyonlar, koagülopati (dekstran > HES), pulmoner ödem (kapiller sızma), glomerüler filtrasyonda azalma ve ozmotik diürez (düşük moleküler ağırlıklı dekstranlar) gibi dezavantajlarının yanında, daha az volüm infüzyonu, plazma volümünde uzun süreli artış, daha az periferik ve serebral ödem gibi etkileriyle kristalloidlere karşı avantajlı gibi görünmektedir (31, 32).

Klinik Kanıtlarla Kristalloidler mi? Kolloidler mi?

Uzun yıllardan beri bu iki grup pek çok klinik çalışmada birbiriyle karşılaştırılmış ve pek çok farklı sonuç bulunmuştur. %0,9 saline, %0,4 süksinil gelatine (gelofusine) ve %6 HES (volüven) solüsyonlarının, sağlıklı gönüllülerle, kan volümü ve endokrin sistem üzerindeki etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada infüzyon tamamlandıktan 1 saat sonra salinin %68'i, gelofusinin %21'i, volüvenin ise %16'sının intravasküler alandan kaçtığı saptanmış (33). Klinik hipovolemisi olan septik ve non septik hastalarda yapılan bir çalışmada kolloidlerin normal salin (NS) solüsyona göre kardiyak output ve stroke volümü daha fazla artırdığı saptanmış (34). Penetran yaralanması olan travma hastalarında HES ve NS ile yapılan bir başka çalışmada, HES uygulanan hastalarda laktat klirensi daha yüksek bulunurken daha az renal hasar gözlenmiş (35). Bagshaw ve ark. (36) ile Annane ve ark. (37) nin yapmış oldukları iki farklı çalışmada hipovolemik şokdaki kritik hastalarda mortalite ve renal hasar açısından sentetik kolloidler ve kristalloidler karşılaştırılmış ve bir fark saptanmamıştır.

Doğal bir kolloid olan albümin solüsyonlarının kullanımıyla ilgili yapılan çalışmalarda zaman içinde farklılıklar gözlenmiştir. 1998 yılında yapılan Cochrane meta-analizde sıvı tedavisinde albümin kullanımının artmış mortaliteyle ilişkili olduğu bildirilmiş (38). 2004 yılında 6997 hastada yapılan SAFE çalışmasında albumin ve serum fizyolojik karşılaştırılmış ancak ne yararlı bir etki ne de mortalitede azalma gösterilememiştir (39). Bu çalışmanın bir sub grubu olan albümin ile kötü sonuçlar elde edilen travmatik beyin hasarlı hastalar hariç tutulmuştur (40). 2014 yılında 1800 ciddi sepsis ve septik şoklu hastada yapılan bir başka çalışmada %20 albümin-kristalloid ve tek başına kristalloidin 7 günlük kullanımları karşılaştırılmış. Gruplar arasında 28 ve 90 günlük mortalite açısından fark saptanmamıştır (41). Diğer sıvılara göre kanıtlanmış faydalarının olmaması ve daha pahalı olmaları nedeniyle sıvı replasmanı amacıyla kullanımları güncel rehberlerde çok fazla önerilmemektedir (8). Ülkemizde sosyal güvenlik kurumu 2014 yılı sağlık uygulama tebliğinde 4.2.27.Ç maddesinde Human Albumin kullanım ilkeleri yeniden revize edilmiştir. Bu maddeye göre albümin preparatları, yatarak tedavi gören hastalarda kan albümin düzeyi ≤ 2.5 g/dl olduğunda, plazmaferez ve karaciğer nakli yapılan hastalarda ise kan albümin düzeyi şartı aranmadan reçete edilebilmektedir. Yapay kolloidlerdeyse sonuçlar daha ilginçtir. Yapılan bazı sistematik araştır-

malar, çoklu travmalı hastalarda kristalloid kullanımının daha üstün olabilmesine karşın kolloid kullanımı ile ilişkili mortalitenin değişmediğini ileri sürmektedir (42). Moretti ve arkadaşları %6 hetastarch verilmek üzere seçilen hastalarda postoperatif bulantı ve kusmanın, kolloidsiz laktatlı ringer solüsyonu alan hastalara göre daha az olduğunu bildirmiştir (43). Ayrıca kolloid verilmesi kolon cerrahisi sonrası (44) ve hedefe yönelik sıvı tedavileri ile birlikte majör cerrahi sonrasında mortalitenin düzeldiğini gösteren perioperatif yönetim stratejilerinin esas bileşeni olarak ortaya çıkmaktadır (45, 46). Yoğun bakımda yatan ciddi sepsisli hastalarda yapılan bir çalışmada, resüsitasyon sıvısı olarak %10'luk HES (200/0, 5) ve modifiye ringer laktat karşılaştırılmış. Akut böbrek yetmezliği ve renal replasman tedavisi Ringer laktata göre HES'de daha fazla bulunmuştur. Çalışma sonucunda; sıvı replasmanı olarak HES'in kullanımı, doz birikiminin toksik etkileri nedeni ile zararlı bulunmuştur (47). 42 çalışmayı içeren 11.399 hastalık bir meta-analizde HES kullanılan hastalarda diğer sıvı gruplarına göre renal replasman tedavisi ihtiyacı ve akut böbrek yetmezliği gelişme oranı yüksek bulunmuş. Taşıdığı risklerin yararlarından daha ağır gelmesi nedeniyle volüm replasman tedavisinde HES'in yerine başka sıvı seçilmesi önerilmiştir (48). Ciddi Sepsis ve Septik Şok 2012 Kılavuzunda ciddi sepsis ve septik şok sıvı resüsitasyonunda, seçilecek ilk sıvı olarak kristalloidleri önerirken, HES'in kanıt düzeyi 1B olmasına rağmen kullanımı önerilmemektedir. Ciddi sepsis ve septik şoklu hastaların sıvı resüsitasyonunda albumin denenebilir (49). Septik hastalarda HES kullanımının renal replasman tedavisi ihtiyacını artırdığını gösteren pek çok çalışmanın aksine, 6064 non septik yoğun bakım hastasını kapsayan çok yeni bir meta-analizde %6 HES ve diğer sıvıların kullanımı arasında artmış mortalite, renal replasman tedavisi gereksinimi, kan transfüzyonu ihtiyacı açısından bir fark saptanmamıştır (50).

Sıvı Tedavisinde Hedef ve Stratejiler

Kardiyovasküler sistemin temel görevi metabolik gereksinimleri karşılayacak yeterli miktarda oksijeni vücuda sunmaktır. Volüm yönetiminin hedefi ise doku oksijenasyonunu sağlayacak yeterli doku perfüzyonunu korumaktır. Hipovolemi kritik hastalarda hemodinamik kötüleşmenin en sık sebebidir. Yeterli intravasküler volümü sağlamak hemodinami yönetimindeki temel taşlardanır. İntravasküler volümün yeterliliğinin dolayısı ile yeterli doku oksijenasyonunun belirlenmesi ise asıl önemli sorudur (1). Miks venöz oksijen saturasyonu, santral ven oksijen saturasyonu ve serum laktat

seviyesi ölçümü doku oksijenasyonunu tahmin etmede kullanılan yöntemlerdir. Ancak bu parametrelerin yorumlanması da, her birinin çeşitli morbidite faktörlerinden ve ilaçlardan etkilenmesi nedeniyle farklılıklar gösterebilir (51, 52). Hipotansif bir hastada yeterli damar tonusunun ve gerekli kardiyak outputu sağlayacak kardiyak fonksiyonların sürdürülebilmesi de önemlidir (53). Ortalama arter basıncı (MAP), santral ven basıncı (CVP) ve idrar çıkışının izlenmesi bu amaçla kullanılan parametrelerdir (54). Ancak bu parametreler de sıvı ihtiyacını tahmin etmede tek başlarına yetersizdir. Kardiyak outputta herhangi bir nedenle meydana gelen düşme serebral perfüzyon basıncını korumak için vücudun refleks mekanizmaları (örn. baroreseptörler ve taşikardi) ile kompanse edilir (55). Hipotansiyon bu mekanizmaların yetersiz kaldığı noktada ortaya çıkan bir bulgudur (56). CVP'nin intravasküler volümü ile korelasyonu zayıftır (57). Hipovolemiyi ölçmede ve özellikle bozulan kardiyak outputun ve doku oksijenasyonunun erken evrede tespitinde yetersiz kalmaktadır (57). Tek bir CVP değerini intravasküler volümün yansıması olarak kabul etmek yerine, bolus bir sıvı örn; 250-500ml sıvı verilmesini takiben CVP'de meydana gelen değişikliklerin değerlendirilmesi daha doğru bir yaklaşım olacaktır. Eğer bolus sıvı CVP'de 5 mmHg'dan daha fazla yükselmeye neden oluyorsa intravasküler volüm maksimumdur, daha fazla sıvı gereksizdir. (17, 25). Kardiyak output monitörizasyonu resusitasyon tedavisinin etkinliğini ve doku için gerekli olan yeterli oksijen sunumunu gösteren en önemli parametredir (58). Son yıllarda, elde edilen kanıtlar doğrultusunda, hastaların sıvı tedavisine verdikleri yanıtların objektif ve bireysel olarak değerlendirilmesiyle düzenlenen hedefe yönelik sıvı tedavisi protokolleri uygulanmaya başlanmıştır (59). Doppler monitörler ve arteriyel dalga formları analizleri (strok volüm varyasyonları, nabız basıncı varyasyonları), termal (PiCCO) veya lityum (LiDCO) indikatörler aracılığı ile pulse kontür analizine dayanarak strok volüm ölçümleri gibi minimal invaziv yöntemler, sıvı tedavisinin etkinliğini değerlendirmek için hemodinamik monitörizasyonda kullanılmaya başlanmıştır (16). Hedefe yönelik sıvı tedavisinin ciddi sepsis ve septik şokta olduğu gibi majör cerrahi geçiren hastalarda da inflamasyonu, mortalite ve morbiditeyi azalttığı bildirilmiştir (60, 61).

Sonuç olarak sıvı tedavisinin bugün sahip olduğumuz bilimsel kanıtlar ışığında, hastaya, altta yatan patolojiye ve patolojik duruma derecesine göre bireysel olarak planlanması gerekmektedir (62). Çeşitli organizasyonlar ve topluluklar örn; European Society of Inten-

sive Care Medicine (ESICM), yapılan geniş spektrumlu çalışmalardan elde edilen bulgular eşliğinde bir dizi öneriler sunmuşlardır. Bu önerilere göre sıvı seçimini yaparken dengeli elektrolit solüsyonlarının normal saline göre sıvı replasmanında daha faydalı olduğu, kolloidlerin kristalloidlere göre tek başlarına rutin kullanımını destekleyen hiçbir kanıt olmadığı, albuminin sıvı tedavisinde rutin kullanımının diğer sıvılara göre daha pahalı olması ve kanıtlanmış faydalarının olmaması nedeniyle desteklenmediği, HES'in doz bağımlı etkileri ve güvenliği konusunda henüz bir konsensus sağlanmadığı için özellikle ciddi sepsisli hastalarda önerilmediği akılda tutulmalıdır (8).

KAYNAKLAR

1. Mike S Strunden, 1, 2 Kai Heckel, 1, 2 Alwin E Goetz, 1, 2 and Daniel A Reuter1, 2. Perioperative fluid and volume management: physiological basis, tools and strategies. *Ann Intensive Care*. 2011; 1: 2. Published online 2011 Mar 21. doi: 10.1186/2110-5820-1-2
2. Fatih Yıldız1, Emre Karakoç2. Fluid Replacement in Treatment of Hypovolemia and Shock: Crystalloid and Colloids. *Archives Medical Review Journal* 2013; 22 (3):347-361.
3. Tümay V, Toktay R. Hipovolemik şok. *Yoğun Bakım Dergisi*. 2002; 2:246-54
4. Riddez L, Hahn RG, Brismar B, Strandberg A, Svensén C, Hedenstierna G. Central and regional hemodynamics during acute hypovolemia and volume substitution in volunteers. *Crit Care Med*. 1997; 25:635-40.
5. Dilek Özcengiz . *Yoğun Bakımda Sıvı Tedavisi*. *Yoğun Bakım Dergisi* 2012;10 (1):29-39. 29. ÖZET
6. Rose BD, Post TW, *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*, 5th ed. Mc Graw-Hill, New York, 2001.
7. Farcy AD, Petersen PL, Rabinowitz D, Scalea T. Controversies in fluid resuscitation. *Emergency Medicine Reports* 2010;31:157-66
8. Lira AI, Pinsky MRI. Choices in fluid type and volume during resuscitation: impact on patient outcomes. *Ann Intensive Care*. 2014 Dec 4;4:38. doi: 10.1186/s13613-014-0038-4. eCollection 2014.
9. Ait-Oufella H, Maury E, Lehoux S, Guidet B, Offensstadt G. The endothelium: physiological functions and role in microcirculatory failure during severe sepsis. *Intensive Care Med* 2010;36:1286-98.
10. Jacob M, Bruegger D, Rehm M, et al. The endothelial glycocalyx affords compatibility of Starling's principle and high cardiac interstitial albumin levels. *Cardiovasc Res* 2007;73:575-86
11. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Bruegger D, Rehm M, Conzen P, et al. Hydrocortisone preserves the vascular barrier by protecting the endothelial glycocalyx. *Anesthesiology* 2007;107:776-84.

12. Bruegger D, Jacob M, Rehm M, Loetsch M, Welsch U, Conzen P, 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:H1993-9.
13. Rehm M, Bruegger D, Christ F, Conzen P, Thiel M, Jacob M, et al. Shedding of the endothelial glycocalyx in patients undergoing major vascular surgery with global and regional ischemia. *Circulation* 2007;116:1896-906
14. Phillips DP, Kaynar AM, Kellum JA, Gomez H. Crystalloids vs. colloids: KO at the twelfth round? *Crit Care*. 2013 May 29;17 (3):319. doi: 10.1186/cc12708.
15. Severs DI, Hoorn EJJ, Rookmaaker MB. A critical appraisal of intravenous fluids: from the physiological basis to clinical evidence. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Feb;30 (2):178-87. doi: 10.1093/ndt/gfu005. Epub 2014 Jan 23.
16. Doherty MI, Buggy DJ. Intraoperative fluids: how much is too much? *Br J Anaesth*. 2012 Jul;109 (1):69-79. doi: 10.1093/bja/aes171. Epub 2012 Jun 1.
17. Ertmer C, Kampmeier T, Rehberg S, Lange M. Fluid resuscitation in multiple trauma patients. *Current Opinion in Anesthesiology* 2011;24:202-8.
18. Booth C, Highley D. Crystalloids, colloids, blood, blood products and blood substitutes. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* 2010;2:50-5.
19. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusion of 0.9% saline and Plasma-Lyte (R) 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg*. 2012;256:18-24. doi: 10.1097/SLA.0b013e318256be72.
20. Mahler SA, Conrad SA, Wang H, Arnold TC. Resuscitation with balanced electrolyte solution prevents hyperchloremic metabolic acidosis in patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Emerg Med*. 2011;29:670-674. doi: 10.1016/j.ajem.2010.02.004.
21. Lobo DN, Stanga Z, Simpson JA, Anderson JA, Rowlands BJ, Allison SP. Dilution and redistribution effects of rapid 2-litre infusions of 0.9% (w/v) saline and 5% (w/v) dextrose on haematological parameters and serum biochemistry in normal subjects: a double-blind crossover study. *Clin Sci Lond* 2001;101:173-9
22. Reid F, Lobo DN, Williams RN, Rowlands BJ, Allison SP. (Ab)normal saline and physiological Hartmann's solution: a randomized double-blind crossover study. *Clin Sci Lond* 2003;104:17-24.
23. Prough DS, Whitley JM, Taylor Cl et al: Regional cerebral blood flow following resuscitation from hemorrhagic shock with hypertonic saline: Influence of a subdural mass. *Anesthesiology* 75:319, 1991
24. Boldt J, Haisch G, Suttner S et al: Effects of a new modified, balanced hydroxyethyl starch preparation (Hextend) on measures of coagulation. *Br J Anaesth* 89:722, 2002.
25. Niemi TT, Miyashita R, Yamakage M. Colloid solutions: a clinical update. *Tomi TJ Anesth* 2010;24:913-25.
26. Hartog CS, Bauer M, Reinhart K. The efficacy and safety of colloid resuscitation in the critically ill. *Anest Analg* 2011;112:156-64.
27. Hahn RG. In: *Clinical Fluid Therapy in the Perioperative Setting*. Hahn RG, editor. Cambridge University Press, New York; 2011. Colloid fluids; p. 11.
28. Dubois MJ, Vincent JL. In: *Perioperative Fluid Therapy*. Hahn RG, Prough DS, Svensen CH, editor. Wiley, New York; 2007. Colloid fluids; p. 153.
29. Wiedermann CJ, Joannidis M. Accumulation of hydroxyethyl starch in human and animal tissues: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2014;40:160-170. doi: 10.1007/s00134-013-3156-9.
30. Bork K. Pruritus precipitated by hydroxyethyl starch: a review. *Br J Dermatol*. 2005;152:3-12. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.06272.x.
31. Roberts I, Alderson P, Bunn F et al: Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 18:CD000567, 2004.
32. Paul G, Barash, Bruce F, Cullen, Robert K. *Stoelting: Clinical Anesthesia fifth editions*. Çeviri ed. Berrin Günaydin, Oktay Demirkiran 2012 ; Syf.186.
33. Lobo DN, Stanga Z, Aloysius MM, et al. Effect of volume loading with 1 liter intravenous infusions of 0.9% saline, 4% succinylated gelatine (Gelofusine) and 6% hydroxyethyl starch (Voluven) on blood volume and endocrine responses: a randomized, three-way crossover study in healthy volunteers. *Crit Care Med* 2010;38:464-70.
34. Trof RJ, Sukul SP, Twisk JW, Girbes AR, Groeneveld AB. Greater cardiac response of colloid than saline fluid loading in septic and non-septic critically ill patients with clinical hypovolaemia. *Intensive Care Med* 2010;36:697-701.
35. James MF, Michell WL, Joubert IA, Nicol AJ, Navsaria PH, Gillespie RS. Resuscitation with hydroxyethyl starch improves renal function and lactate clearance in penetrating trauma in a randomized controlled study: the FIRST trial (Fluids in Resuscitation of Severe Trauma). *Br J Anaesth* 2011;107:693-702.
36. Bagshaw SM, Chawla LS. Hydroxyethyl starch for fluid resuscitation in critically ill patients. *Can J Anesth*. 2013;60:709-713. doi: 10.1007/s12630-013-9936-4.
37. Annane D, Siami S, Jaber S, Martin C, Elatrous S, Declère AD, Preiser JC, Outin H, Troché G, Charpentier C, Trouillet JL, Kimmoun A, Forceville X, Darmon M, Lesur O, Reignier J, Abroug F, Berger P, Clec'h C, Cousson J, Thibault L, Chevret S. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL trial. *J Am Med Assoc*. 2013;310:1809-1817. doi: 10.1001/jama.2013.280502.
38. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ*. 1998;317:2350240.
39. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R. A comparison of albumin and saline for fluid

- resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2004;350:2247–2256. doi: 10.1056/NEJMoa040232.
40. Finfer S, Myburgh J, Cooper DJ, Bellomo R, Norton R, Bishop N, Kai Lo S, Vallance S. et al. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med.* 2007;357:874–884. doi: 10.1056/NEJMoa067514.
41. Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Persenti A, Romero M, Fanizza C, Caspani L, Faenza S, Grasselli G, Iapichino G, Antonelli M, Parrini V, Fiore G, Latini R, Gattinoni L. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med N Engl J Med.* 2014;370:1412–1421. doi: 10.1056/NEJMoa1305727.
42. Choi PT, Yip G, Quinonez LG et al: Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation : A systematic review. *Crit Care Med* 27:200, 1999.
43. Moretti EW, Robertson KM, El Moalem H et al: Intraoperative colloid administration reduces postoperative nausea, and vomiting and improves postoperative outcomes compared with crystalloid administration. *Anesth Analg* 96:611, 2003.
44. Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R et al: Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: Comparison of two perioperative fluid regimens_ A randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg* 238:641, 2003.
45. Venn R, Steele A, Richardson P et al: Randomized controlled trial to investigate influence of the fluid challenge on duration of hospital stay and perioperative morbidity in patients with hip fractures. *Br J Anaesth* 88:65, 2002.
46. Gan TJ, Soppitt A, Maroof M et al: Goal directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. *Anesthesiology* 97:820, 2002.
47. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N et al. German Competence Network Sepsis (SepNet). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2008; 358:125-39.
48. Mutter TCI, Ruth CA, Dart AB. Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jul 23; 7:CD007594. doi: 10.1002/14651858.CD007594.pub3.
49. 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.
50. He B, Xu B, Xu X, Li L, Ren R, Chen Z, Xiao J, Wang Y, Xu B. Hydroxyethyl starch versus other fluids for non-septic patients in the intensive care unit: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care.* 2015 Mar 19;19:92. doi: 10.1186/s13054-015-0833-9.PMID: 25886952.
51. Perz S, Uhlig T, Kohl M, Bredle DL, Reinhart K, Bauer M, Kortgen A. Low and “supranormal” central venous oxygen saturation and markers of tissue hypoxia in cardiac surgery patients: a prospective observational study. *Intensive Care Med.* 2011;37:52–9. doi: 10.1007/s00134-010-1980-8
52. Englehart MS, Schreiber MA. Measurement of acid-base resuscitation endpoints: lactate, base deficit, bicarbonate or what? *Curr Opin Crit Care.* 2006;12:569–74. doi: 10.1097/MCC.0b013e328010ba4f.
53. Pinsky MR. Hemodynamic evaluation and monitoring in the ICU. *Chest.* 2007;132:2020–9. doi: 10.1378/chest.07-0073.
54. Kastrup M, Markewitz A, Spies C, Carl M, Erb J, Grosse J, Schirmer U. Current practice of hemodynamic monitoring and vasopressor and inotropic therapy in post-operative cardiac surgery patients in Germany: results from a postal survey. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007;51:347–58. doi: 10.1111/j.1399-6576.2006.01190.x.
55. LeDoux D, Astix ME, Carpati CM, Rackow EC. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med.* 2000;28:2729–32. doi: 10.1097/00003246-200008000-00007.
56. Partrick DA, Bensard DD, Janik JS, Karrer FM. Is hypotension a reliable indicator of blood loss from traumatic injury in children? *Am J Surg.* 2002;184:555–9. doi: 10.1016/S0002-9610(02)01052-8.
57. Marik PE, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest.* 2008;134:172–8. doi: 10.1378/chest.07-2331.
58. Reuter DA, Huang C, Edrich T, Shernan SK, Eltzschig HK. Cardiac output monitoring using indicator-dilution techniques: basics, limits, and perspectives. *Anesth Analg.* 2010;110:799–811. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181cc885a
59. Hamilton MA. Perioperative fluid management: progress despite lingering controversies. *Cleve Clin J Med* 2009;76:S28-31.
60. Rivers EP, Coba V, Whitmill M. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: a contemporary review of literature. *Curr Opin Anesthesiol.* 2008;21:128–40. doi: 10.1097/ACO.0b013e3282f4db7a.
61. Giglio MT, Marucci M, Testini M, Brienza N. Goal-directed haemodynamic therapy and gastrointestinal complications in major surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth.* 2009;103:637–46. doi: 10.1093/bja/aep279.
62. Cecconi M, Corredor C, Arulkumaran N, Abuella G, Ball J, Grounds RM, Hamilton M, Rhodes A. Clinical review: goal-directed therapy-what is the evidence in surgical patients? The effect on different risk groups. *Crit Care.* 2013;17:209. doi: 10.1186/cc11823.