

YOĞUN BAKIMDA KOLLOİD KULLANIMI

COLLOID USE IN INTENSIVE CARE

Uğur KOCA

Dokuz Eylül Üniversitesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon, İzmir, Türkiye

Anahtar sözcükler: Kolloidler, Yoğun bakım, Santral venöz basınç

Keywords: Colloids, Intensive Care, Central Venous Pressure

Geliş tarihi: 31 / 10 / 2017

Kabul tarihi: 04 / 09 / 2018

ÖZ

Starling Denklemi transkapiller sıvı akımını belirler. Starling denklemindeki σ : Staverman refleksiyon katsayısı moleküllerin membranlardan geçişini belirler. Kolloid sıvıların moleküler ağırlıkları düşükçe daha az onkotik etki, daha az viskozite, ve daha kısa süreli dolaşımında kalış gösterirler. Kolloid sıvıların moleküler ağırlıkları arttıkça daha fazla onkotik etki ve daha uzun süre dolaşımında kalış gösterirler. Surviving Sepsis Campaign rehberleri (2012,2016), amaca yönelik sağaltımda kristaloit kullanımını önerirken kolloid kullanımını önermemektedir. Liberal sıvı tedavisinden kaçınılmalıdır. Sıvı tedavisinin zamanlaması önemlidir (ilk 6 saat). Sıvı tedavisi monitörize edilmelidir (CVP, PCWP gibi basınç parametreleri yerine stroke volüm ve pulse pressure variation gibi dinamik parametreler ile). Kardiyak debinin artırılması her zaman mikrovasküler kan akımının artması ile sonuçlanmadığından, mikrosirkülasyonun monitörize edilmesi önem kazanmaktadır. Hiperonkotik böbrek yetmezliğinden kaçınmak için yeterli dengeli kristaloit verilmelidir. Hiperkloreminin renal afferent arteriyoller vazokonstriksiyonun mediyatörü olduğu unutulmamalıdır. Diyastolik disfonksiyonda agresif sıvı yüklemesi venöz dönüşü azaltır. Diyastolik disfonksiyonda minimal sıvı yüklemeleri natriüretik peptidlerin artışına neden olur. Agresif sıvı tedavisi tek başına diyastolik disfonksiyon ile sonuçlanabilir. Agresif sıvı verilmesi ile artan kardiyak dolum basınçları natriüretik peptid salınımı artırır. Natriüretik peptidler endotelial gliko-

ABSTRACT

The Starling Equation determines transcapillary fluid flow. In the Starling equation, Staverman's reflection coefficient determines the transition of molecules from the membranes. The lower the molecular weights of colloidal liquids, the less oncotic effect, less viscosity, and shorter remaining in the circulation. As the molecular weights of colloid liquids increase, they show more oncotic effect and longer remaining in the circulation. The Surviving Sepsis Campaign guidelines (2012,2016) suggest the use of crystalloids, but not the use of colloid. Liberal fluid treatment should be avoided. The timing of fluid therapy is important (first 6 hours). Fluid therapy should be monitored (with dynamic parameters such as stroke volume and pulse pressure variation instead of pressure parameters such as CVP, PCWP). Since increasing cardiac output does not always result in increased microvascular blood flow, it is important to monitor the microcirculation. Sufficient balanced crystalloids should be given to avoid hyperoncotic renal failure. It should not be forgotten that hyperchloramine is the mediator of renal afferent arteriolar vasoconstriction. Aggressive fluid overload in diastolic dysfunction reduces venous return. Minimal fluid loads in diastolic dysfunction lead to an increase in natriuretic peptides. Aggressive fluid therapy alone may result in diastolic dysfunction. Increased cardiac filling pressures with aggressive fluid administration increase natriuretic peptide release. Natriuretic peptides distinguish membrane

kaliksin membrana bağlı proteoglikanlarını ve glikoproteinlerini ayırır. Bu glikokaliks hasarı endotelial geçirgenliği artırır. Makromoleküllere geçirgenlik ve doku ödemi artar. Düşük molekül ağırlıklı kolloidlerin kullanımı ve güvenli dozları için ileri çalışmalara gerek vardır.

-bound proteoglycans and glycoproteins of endothelial glycocalyx. This glycocalyx damage increases endothelial permeability. Permeability to macromolecules and tissue edema increase. Further work is needed to use low-molecular weight colloids and safe doses.

Giriş

Starling Denklemi, transkapiller sıvı akımını belirler $\{J_v \propto K[(P_c - P_i) - \sigma(\pi_c - \pi_i)]\}$. Starling denklemindeki σ : Staverman refleksiyon katsayısı moleküllerin membranlardan geçişini belirler (0: molekül serbestçe geçer; 1: molekül geçemez). Plazma proteinleri için σ değeri çoğu kapiller sistemde 0,95 iken pulmoner kapillerde 0,7 dir: kolloid konsantrasyonunun artırılması pulmoner kapiller yatakta sistemik dolaşıma göre sıvı dinamiklerini daha az etkiler. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromunda σ değeri sıfıra doğru yaklaşır ve sonuçta transkapiller sıvı akımı daha çok kapiller ve interstisyel hidrostatik basınçlara bağımlı hale gelir. Bu derlemede yoğun bakımda kolloid kullanımı için yazılmış makaleler incelenmiş ve yoğun bakımda sıvı tedavisi monitörizasyonun gereği üzerinde durulmuştur.

Albumin

Sağlıklı kişide %5'i kapiller damar dışına çıkar ve bunun da %90'ı dolaşıma geri döner. Akciğer, karaciğer ve dalakta albumine geçirgenlik diğer dokulara göre daha fazladır. Beyin dokusunda ise albumine geçirgenlik yoktur. Albumin refleksiyon katsayısının endotoksik kedi kas dokusunda %30 azaldığı gösterilmiştir (1). Bu transkapiller kaçış hızı sepsiste %300'e kadar artabilir (2).

Kolloid sıvılar

Kolloid sıvıların moleküler ağırlıkları düştükçe daha az onkotik etki, daha az vizkozite ve daha kısa süreli dolaşımda kalış gösterirler. Kolloid sıvıların moleküler ağırlıkları arttıkça daha fazla onkotik etki ve daha uzun süre dolaşımda kalış gösterirler.

Hidroksietil starch (HES) modifiye naturel polisakkarittir. Doğal nişasta amilaz tarafından hızla hidrolize edildiğinden modifiye edilmiştir. Hidroksil grubu hidroksietil ile değiştirilerek çözünürlüğü artırılmış ve hidrolizi geciktirilmiştir. Özellikle, hidroksietil rezidüsünün C2 pozisyonuna bağlanması plazma amilazını inhibe ederek yarı ömrünü uzatmaktadır. Büyük molar ornatma (*substitution*) HES molekülündeki glikoz rezidüsü başına düşen ortalama hidroksietil sayısıdır. Moleküler ağırlık ve molar ornatma arttıkça eliminasyon gecikir, dolaşımda kalış süresi artar. Küçük HES molekülleri (<50-60 kD) hızla glomerüler filtrasyona uğrar. C2/C6 oranı arttıkça amilazı inhibe etme yetisi artar ve hidrolizi gecikir. HES solüsyonları geliştikçe, moleküler ağırlıkları ve molar ornatmaları azalmakta ve dengeli solüsyon haline gelmektedirler.

Avustralya ve Yeni Zelanda'da 16 yoğun bakımda yapılan bir çalışmada 18 yaş üzeri, Kasım 2001-Haziran 2003 arası yoğun bakıma alınan olgular, %4 albumin (n=3497) ve salin (n=3500) grubu olarak randomize edilmiş ve klinisyen tarafından en az bir objektif kriter ile desteklenen sıvı resüsitasyonu kararı verilmiş ve klinisyen klinik cevaba göre sıvı hızını ayarlamıştır. Çalışma sıvısının yanında, klinisyenin kararına göre diğer sıvılar ve kan ürünleri uygulanmıştır. Çalışma başlangıcında iki grup arasındaki tek fark, albumin grubundaki anlamlı CVP yüksekliği olarak saptanmıştır. Albumin grubu, ilk 3 gün anlamlı düzeyde daha az sıvı almış ve ilk 2 gün anlamlı düzeyde daha fazla eritrosit almış ve ilk 4 gün CVP değeri anlamlı düzeyde yüksekmış. Salin grubunun pozitif sıvı balansı ilk 3 gün anlamlı derecede yüksekmış. Yoğun bakımda ve hastanede kalış süresi, mortalite, mekanik ventilasyon günü,

renal replasman gereği açısından gruplar arası fark saptanmamıştır. 28 gün içindeki mortalite alt gruplarda karşılaştırılmış: travma, ciddi sepsis ve ARDS alt gruplarında gruplar arası mortalite farkı saptanmamıştır. Sonuç olarak 28 günlük veriler açısından %4 albumin ve salin infüzyonu arasında anlamlı farklılık olmadığı belirtilmiştir (3).

İki bin on iki ve 2016 *Surviving* sepsis kampanyaları sepsiste yüksek miktarda kristaloid gereken olgularda albumin kullanımını zayıf düzeyde önermiştir (4,5).

Bu kampanyaların albumin kullanımı ile önerilerinin dayandığı çalışmalar şunlardır:

1. SAFE çalışması (3): 28 günlük mortalite, mekanik ventilasyon günü, renal replasman gereği açısından %4 albumin ve salin infüzyonu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.
2. Albumin ve diğer sıvıları karşılaştıran 17 çalışmanın bir metaanalizi (6): sepsiste albumin kullanımı diğer sıvılar ile karşılaştırıldığında mortalitede azalma ile birlikte olduğu saptanmıştır [Albumin grubunda mortalite (n): 279/961, diğer sıvılar grubunda mortalite (n): 343/1016, OR 0.82, %95 CI 0.67-1, p=0.047]. Bu çalışmada 17 çalışmanın 12'sinde kontrol sıvısı olarak HES kullanılması ve altı çalışmada kullanılan hetastarchın yüksek moleküler ağırlıklı olması nedeniyle çalışmanın sonuçlarının tartışılması gerekmektedir.

Albumin ve diğer sıvıları karşılaştıran 17 çalışmanın meta analizinde toplam 1977 sepsis olgusu incelenmiştir. Sekiz çalışma sadece sepsis hastalarını içermekte ve 9 çalışmada ise sepsis hastaları alt grupmuş (6). Sepsiste albumin kullanımı diğer sıvılar ile karşılaştırıldığında albumin kullanımını mortalitede azalma ile birlikte olduğu saptanmıştır [Albumin grubunda mortalite (n): 279/961, diğer sıvılar grubunda mortalite (n): 343/1016, OR 0.82, %95 CI 0.67-1, p=0.047]. Bu çalışmada 17 çalışmanın 12'sinde kontrol sıvısı olarak HES kullanılması ve altı çalışmada kullanılan hetastarchın yüksek moleküler ağırlıklı olması nedeniyle çalışmanın sonuçlarının tartışılması gerekmektedir.

HES solüsyonlarının pıhtılaşma üzerine etkisi ile ilgili çalışmaların sonuçları

Yüksek moleküler ağırlıklı HES'in pıhtılaşma üzerine daha fazla etkisi olduğu gösterilmiştir

(7). Hetastrach (Mw>450 kD, MS>0,7) faktör 8 ve von Willebrant faktörünün etkisini azaltarak Von Willebrant benzeri sendroma neden olmaktadır (8,9). Düşük ornatmalı HES (MS 0.42) solüsyonlarının oluşturduğu koagülasyon bozukluklarında moleküler ağırlık tek faktör değildir. Faktör 8 ve ristocetin kofaktörünün azalması trombosit adhezyonunu azaltmaktadır (10,11). Düşük molekül ağırlıklı HES doza bağlı olarak faktör VIII aktivitesinde azalmaya ve parsiyel tromboplastin zamanında uzamaya neden olur. Bu etkinin primer olarak dilüsyonel olduğu ve septik olgularda kanama insidansını artırmadığı belirtilmiştir (8). Deneysel çalışmalarda sepsiste HES kullanımının dolaşan adezyon moleküllerini azaltarak endotel aktivasyonu ve hasarını azalttığı ve protein C ve S düzeylerini artırarak mikrovasküler koagülasyonu azalttığı gösterilmiştir (12). Mısır kaynaklı %6 HES'in (130/0.4) septik hastaların erken hedefe yönelik sağaltımında izotonik saline göre sublingual mikrosirkülatuar perfüzyonu belirgin şekilde iyileştirdiği saptanmıştır (13). Koagülasyon açısından düşük molekül ağırlıklı HES preparatları tercih edilmektedir: HES 130/0.4, HES 200/0.5.

HES solüsyonlarının böbrek fonksiyonu üzerine etkilerini inceleyen çalışmaların sonuçları:

HES uygulanan transplante böbreklerde %80 oranında böbrek fonksiyonlarını etkilemeyen ozmotik nefrozis benzeri lezyonlar saptanmıştır (14). Organ donörü beyin ölümü olgularında HES kullanımının transplante böbrek fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (15). HES (130/0,4) ile HES (200/0,62), beyin ölümü organ donörlerinde karşılaştırılmış ve HES (130/0,4) alanlarda transplante böbrekte daha iyi fonksiyon saptanmıştır (16).

Fransa'da 3 yoğun bakımda yapılan bir çalışmada 129 ciddi sepsis ve septik şok hastasında %6 HES (200/0,6) ve %3 modifiye Gelatin (MW 35 kDa) karşılaştırılmıştır. HES, üreticisinin önerisi doğrultusunda ilk gün 33

ml/kg ve diğer günler 20 ml/kg olarak uygulanmıştır. HES kullanımı 4 gün ve kümülatif 80 ml/kg ile sınırlanmıştır. Gelatin, doz sınırlaması olmadan klinik gereksinime göre kullanılmıştır. Akut böbrek yetmezliği için risk faktörleri olarak mekanik ventilasyon (OR 4.02, %95 CI 1.37-11.8, p=0.013) ve HES kullanımı (OR 2.57, %95 CI 1.13-5.18, p=0.026) saptanmıştır. Sonuç olarak HES kullanımının ciddi sepsiste akut böbrek yetmezliği (ABY) gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada yoğun bakıma kabul sırasında grupların başlangıç medyan kreatinin değerleri ($\mu\text{mol/L}$) HES 143 (88-203) ve gelatin 114 (91-175) grupları arasında istatistiksel olarak farklı değildir. Yoğun bakımda renal replasman gereği gruplar arasında farklı değildir. Yoğun bakımda kalış süreleri ve mortalite açısından gruplar arası fark yoktur. Bu bulgular çalışmanın sonuçlarının değerlendirilmesini gerektirmektedir (17).

Bir *Cochrane* gözden geçirmesinde (18) HES alanlarda renal replasman tedavisi gereği (RRT) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (19 çalışma 9857 hasta) (RR 1.31, %95 CI 1.16-1.49). RIFLE-F (*failure*) kriterleri ile tanımlanan akut böbrek hasarı HES alanlarda yüksek bulunmuştur (15 çalışma 8402 hasta) (RR 1.14, %95 CI 1.01-1.3). RRT ve RIFLE-F kullanıldığında hasta akıbeti açısından alt gruplar arasında fark saptanmamıştır:

- septik, septik olmayan hastalarda HES kullanımı
- yüksek moleküler ağırlıklı HES e karşı düşük moleküler ağırlıklı HES kullanımı
- yüksek ve düşük doz (>2 Lt, <2 Lt) kullanımı

Sonuç olarak bütün HES sıvıları akut böbrek hasarı ve RRT gereğini tüm hasta popülasyonunda artırdığı belirtilmiştir. HES sıvılarının güvenli volümünün belirlenmesinin gerektiği belirtilmiştir.

Sepsiste HES ve kristaloid solüsyonlarının kullanımını karşılaştıran, 4624 hastayı içeren 10 çalışmanın meta analizi yapılmıştır. HES alanlarda akut böbrek hasarının (RR 1.24, %95

CI 1.13-1.36) ve renal replasman gereğinin (RR 1.36, %95CI 1.17-1.57) arttığı saptanmıştır. HES alanlarda eritrosit transfüzyonu ihtiyacı arttığı saptanmıştır (RR 1.14, %95 CI 1.01-1.93). Yoğun bakım mortalitesi ve 28 günlük mortalite açısından HES ve kristaloid kullanımı arasında fark saptanmamıştır. HES kullanımının 90 günlük mortalitede artış ile birlikte olduğu saptanmıştır (RR1.14, %95 CI 1.04-1.26) (19).

Sepsiste kullanılan sıvı tipi ve renal replasman tedavisi (RRT) gereği açısından 6664 hastayı içeren 10 çalışmanın meta analizi yapılmıştır. Kristaloid ile karşılaştırıldığında HES kullanımında RRT gereği artmıştır (OR 1.39, %95 CI 1.17-1.66, yüksek kesinlik). Albumin ve kristaloidler arasında fark saptanmamıştır (OR 1.04, %95 CI 0.78-1.38, orta kesinlik). Albumin ve HES arasında fark saptanmamıştır (OR 0.74, %95 CI 0.53-1.04, düşük kesinlik). Dengeli kristaloid ile karşılaştırıldığında yüksek ve düşük molekül ağırlıklı HES kullanımında RRT gereği artmıştır (OR 0.5, %95 CI 0.34-0.74, ortak kesinlik) (OR 0.7, %95 CI 0.49-0.99, yüksek kesinlik). Dengeli kristaloid ve salin veya albumin arasında fark saptanmamıştır. Sonuç olarak sepsiste RRT gereği, HES kullanımına göre kristaloid ve albumin kullanımında daha düşük olduğu belirtilmiştir (20).

Bir *Cochrane* gözden geçirmesinde 86 çalışma incelenmiştir. Bu çalışmaların 57 sinde mortalite rapor edilmiştir. Albumin veya plasma protein fraksiyonuna (PPF) karşı HES; 31 çalışma (n=1719) RR 1.06 (%95 CI 0.86-1.31), albumin veya plasma protein fraksiyonuna karşı gelatin; 9 çalışma (n=824) RR 0.89 (%95 CI 0.65-1.21), albumin veya plazma protein fraksiyonuna karşı dextran; 4 çalışma (n=360) RR 3.75 (%95 CI 0.42-33.09), gelatine karşı HES; 22 çalışma (n=1612) RR 1.02 (%95 CI 0.84-1.26) karşılaştırılmıştır. Bir kolloidin diğerine karşı daha efektif ve güvenilir olduğuna dair kanıt saptanamamıştır. Fakat güven aralıklarının geniş olması nedeniyle kolloidler arasındaki klinik farklılıkların dışlanamayacağı belirtilmiştir. Klinik olarak anlamlı derecede mortalite varlığını ve farklılığını sap-

tamak veya dışlamak için büyük çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır (21).

Bir *Cochrane* gözden geçirmesine (22) 78 çalışma dahil edilmiş ve 70 çalışmada mortalite rapor edilmiştir. Albumin veya PPF a karşın kristaloid: 24 çalışma (n=9920) (RR 1.01, %95 CI 0.93-1.1), HES e karşın kristaloid: 25 çalışma (n=9147) (RR 1.1, %95 CI 1.02-1.19), gelatine karşın kristaloid: 11 çalışma (n=506) (RR 0.91, %95 CI 0.49-1.72) ve dextransa karşın kristaloid: 9 çalışma (n=834) (RR 1.24, %95 CI 0.94-1.65) karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak kristaloidler ile karşılaştırıldığında kolloidlerin mortaliteyi azalttığına dair kanıt saptanmamıştır ve HES kullanımı mortaliteyi arttırabileceği belirtilmiştir.

Volüm replasmanı gereken sepsis olgularında mortalite üzerine etkilerini ve güvenilirliklerini belirlemek için kolloidleri karşılaştıran ve 1281 hastayı içeren 17 randomize kontrollü klinik çalışma incelenmiştir. Sonuç olarak bir kolloidin diğerine göre daha efektif veya güvenilir olduğuna dair sonuç saptanamamıştır. Sadece albumin-HES karşılaştırmasında HES grubunda ciddiyet skorlarının (3 çalışmada APACHEII ve 1 çalışmada SOFA) daha iyi olduğu saptanmıştır fakat bu sonucun güven aralığı geniştir (%95 CI 0.23-6.26) (23).

ESICM *task force*'un (24) öneri düzeyi 1: güçlü, 2: güçsüz; Kanıt değeri: A: yüksek, B: orta, C: az, D: çok az olarak yaptığı öneriler şunlardır.

Öneriler

1. ≥ 200 kDa'dan ağır ve ornatma derecesi >0.4 olan HES sıvılarının ciddi sepsis (1B) ve akut böbrek hasarı riski olan hastalarda (1C) kullanılması önerilmiyor.
2. HES (130/0.4) ciddi sepsis ve akut böbrek hasarı ve kanama riski yüksek diğer yoğun bakım hastalarında rutin klinik pratikten öte klinik çalışmalar bağlamında kullanılabilir (2C).
3. Albuminin ciddi sepsiste resüsitasyona dahil edilebileceği önerilmektedir (2B).
4. Sentetik kolloidlerin ve albuminin beyin hasarı ve intrakraniyal kanamada kullanılmaması önerilmektedir (1C).
5. Böbrek yetmezliği ve kanama riski olan yoğun bakım hastalarında gelatin kullanımı önerilmiyor (2C).
6. Organ donörlerinde HES ve gelatin kullanımı önerilmiyor (1C).
7. HES ve gelatinin doz limitlerinin yeniden gözden geçirilmesi öneriliyor (1B).
8. Sıvı resüsitasyonunda hiperonkotik solüsyonlar önerilmiyor (2C).

Surviving Sepsis Campaign rehberleri (2012, 2016), amaca yönelik sağaltımda kristaloid kullanımını önerirken kolloid kullanımını önermemektedir. Bu öneride VISEP, 6S, CHEST ve CRYSTMAS çalışmalarının sonuçları dikkate alınmıştır (4,5).

VISEP çalışması (25) Almanya'da 2003-2005 yıllarında 18 yoğun bakımdaki ciddi sepsis ve septik şok olgularını içermektedir. Olgular, konvansiyonel insülin tedavisi (hedef kan şekeri 180-200 gr/dl) veya yoğun insülin tedavisi (hedef kan şekeri 80-110 gr/dl) ve HES (200/0.5) veya ringer laktat resüsitasyonu (RL) olarak randomize edilmiştir. HES grubu ortalama kümülatif 70.4 ml/kg (33.4-144.2) HES almıştır. Verilen RL/HES oranı 1.32'dir. Ortalama arteriyel basınç ve santral venöz oksijen satürasyonu normalizasyonu iki grupta benzer bulunmuştur. CVP değerinin normalizasyonu HES grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. 28 günlük mortalite açısından HES ve RL grupları arasında fark saptanmamıştır (%26.7, %24.1 p=0.48) . Doksan günlük mortalite HES grubunda daha yüksek bulunmuştur (%41, %33.9 p=0.09). Yüksek doz HES alan grupta (≥ 22 ml/kg/gün- median kümülatif doz 136 ml/kg) yaşam olasılığının düşük doz HES alan gruba (<22ml/kg- ml/kg/gün- median kümülatif doz 48.3 ml/kg) göre azaldığı saptanmıştır. Sonuç olarak HES, RL'a göre yüksek ABY ve RRT ile birlikte ve toksite doz ile artmaktadır denmiştir.

Bu çalışmaya şöyle bir yorum yapılmıştır. Çalışmada yüksek doz HES kullanılmıştır (HES grubundaki 262 hastanın 100 ünde en az bir gün, 20 ml/kg/gün HES dozu %10 dan fazla aşılmış) ve eski jenerasyon HES kullanılmıştır (26).

6S çalışmasında dengeli %6 HES (130/0,42) ile dengeli ringer asetat karşılaştırılmıştır. Günlük maksimum çalışma sıvısı dozu 33ml/kg, 90 güne kadar klinisyenin kararına göre uygulanmıştır. Kümülatif median sıvı volümü gruplar arasında farklı bulunmamıştır ($p=0.18$) [HES: 3000 ml (1507-5100) (44 ml/kg); Ringer asetat: 3000 ml (2000-5750) (47 ml/kg)]. HES kullanımının, daha fazla renal yetmezlik ve kan transfüzyonuna neden olduğu ve sağ kalımı azalttığı belirtilmiştir (27). Bu çalışma için şu yorumlar yapılmıştır. Ciddi sepsisin başlangıcından çalışma sıvısının infüzyonuna başlanmasına kadar geçen süre belli değildir (İlk 6 saat), bu açıdan gruplar arası farklılık var mıydı? Çalışma sıvısı verilmeye başlandığında hastada hastalıkla ilgili hipovolemi var olup olmadığı belli değildir. HES grubu randomizasyon sonrası birinci günde medyan 1500 ml, ikinci günde 1500 ml ve 3. günde 1000 ml HES almıştır. Bu kadar kolloid infüzyonu bazı hastalarda hemodilüsyon ve hipervolemeye neden olmuş olabilir. Kardiyak atım volümünü optimize etmek (hedefe yönelik sağaltım) ilk 6 saatlik süre için kanıta dayalı bir yaklaşımdır. Bu sürenin 24 saate veya bu çalışmada olduğu gibi 3 güne kadar uzatılması negatif sonuçlara neden olmuş olabilir (28).

Bir çalışmada 7000 hasta, %6 HES salin içinde (130/0,4) ve salin olarak randomize edilmiştir. Sıvı resüsitasyonu hasta ölene kadar, yoğun bakımdan çıkana ve 90 güne kadar uygulanmıştır. Çalışma sıvılarının günlük max dozu 50 ml/kg imiş. Daha fazla günlük sıvı gereğinde salin kullanılmıştır. İlk 4 gün HES grubu daha az çalışma sıvısı ve diğer sıvıları almıştır. HES grubu daha fazla kan ürünü almıştır. 28, 90 günlük ve yoğun bakım ve hastanede mortalite açısından gruplar arası fark saptanmamıştır. HES grubunda renal disfonksiyon ve

hasar diyagnozu daha az iken renal replasman tedavisi daha fazladır. Bu çalışmada renal replasman tedavisi gereği protokolize edilmediğinden, RRT uygulamasının böbrek hasarı açısından yorumlanması tartışmalıdır (29).

CRYSTMAS çalışmasında, ciddi sepsis olgularında hemodinamik etkinlik ve güvenilirlik açısından %6 HES (130/0.4) ve salin karşılaştırılmıştır (prospektif, çok merkezli, çift kör). Maksimum çalışma sıvısı dozu: ilk gün 50 ml/kg, takip eden 3 gün 25 ml/kg/gün olarak belirlenmiştir. Ekstra sıvı gerekir ise kristaloid verilmiştir. İlk 4 saatteki hemodinamik hedef olarak, vazopresör ve inotrop dozunu artırmadan ve ≤ 1 L çalışma sıvısı ile şu parametrelerin sağlanması amaçlanmıştır: MAP ≥ 65 mmHg ve şunlardan en az ikisi: CVP=8-12 mmHg, idrar ≥ 2 ml/kg, ScvO₂ ≥ 70 . 196 hastanın 174 ünde hemodinamik hedeflere ulaşılmıştır (HES:88, Salin:86). Bu hedeflere ulaşmada anlamlı derecede daha az HES gerekmiştir (HES:1379 \pm 886 ml; Salin:1709 \pm 1164ml $p=0.0185$). Akut böbrek yetmezliği gelişimi açısından fark saptanmamıştır: HES %24.5, Salin %20 ($p=0.454$). AKIN, RIFLE sınıflamaları açısından fark saptanmamıştır. Doksan güne kadar mortalite, koagülasyon ve kaşıntı açısından fark saptanmamıştır. HES grubunda kanama artışı olmaksızın daha fazla kan transfüzyonu gereksinimi olması, HES ile hemodilüsyonu düşürmüştür (30).

Surviving sepsis kampanyası 2012 önerilerine kaynak olan bu çalışmaların sonuçları, tartışmalı yönleri ve CRYSTMAS çalışması dışındakilerin spesifik olarak erken resüsitasyon fazını çalışmamış olduğu dikkate alındığında, bu kampanyanın önerilerinin mutlak haklılığı şüphelidir.

CRISTAL (31) ve Basel Starch Evaluation Study (BaSES) (32) çalışmaları, bu rehberin hazırlanma sürecinde dikkate alınmamıştır. CRISTAL çalışması (31) Avrupa'da 57 yoğun bakımda yapılmış ve çalışmada yoğun bakıma alınan olgular herhangi bir kristaloid ($n=1443$) ve herhangi bir kolloid ($n=1414$) olarak randomize edilmiştir. Olgular sepsis, travma, sepsis

ve travma olmadan hipovolemik şok olarak belirlenmiştir. Kullanılan sıvılar kolloidler, gelatin, dextran, HES,%4 ve %20 albumin imiş. Kullanılan kristaloidler izotonik ve hipertonic salin, RL imiş. Gruplar arasında 28 günlük mortalite benzer bulunmuştur [Kolloid; 359 (%25.4); kristaloid 390 (%27) p=0.26]. Doksan günlük mortalite kolloid grubunda daha az olarak bulunmuştur [Kolloid; 434 (%30.7); kristaloid 493 (%34.2) p=0.03]. RRT gereği gruplar arasında benzer bulunmuştur [kolloid; 156 (%11); kristaloid; 181 (%12.5) p=0.19]. Yedi güne kadar vazopressörsüz gün sayısı kolloid grubunda daha fazla bulunmuştur (kolloid 5; kristaloid, 4.7 p=0.04). Yedi güne kadar mekanik ventilasyonsuz gün sayısı kolloid grubunda daha fazla bulunmuştur (kolloid 2.1, kristaloid 1.8 p=0.01). Bu çalışmanın sonuçları, resüsitasyon sıvıları ile ilgili etkinlik tartışmaları için daha ileri çalışmalar gerektiğini düşündürmektedir.

BaSES çalışmasında (32) 240 ciddi sepsis ve septik şok hastası izotonik salin ve %6 HES (130/0.4) olarak randomize edilmiş. Her bir litre çalışma sıvısının ardından idrar onkotik basınç artışından korunmak amacıyla bir litre ringer laktat verilmiş. Bu çalışmada HES in sağkalım üzerine olumlu etkileri olduğu saptanmıştır.

Kolloidlerin Akciğer üzerine etkileri

Çoğu kapiller sistemde refleksiyon katsayısı plazma proteinleri için 0,95 iken pulmoner kapillerde 0,7 dir. Kolloidler, sepsiste artan mikrovasküler permeabilite nedeniyle, interstisyuma geçip pulmoner ödemi artırabilir. ARDS de sıvı yönetiminde ekstravasküler akciğer suyunun izlenmesi uygundur. Hemodinamik instabilitesi olmayan olgularda konservatif sıvı tedavisi uygulanmalıdır.

ARDS olgularında albumin ve kristaloid kullanımını karşılaştıran 3 adet randomize kontrollu çalışma gözden geçirilmiştir (toplam 206 hasta). Albuminin kristaloide göre, mortaliteyi etkilemeden, oksijenasyonda iyileşme sağladığı saptanmıştır. ARDS de kolloid kullanımı-

nın geniş çaplı çalışmalar ile değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir (33).

Klasik sıvı tedavisinin amacı kardiyak atım volümünü artırarak uç organ perfüzyonunu artırmaktır. Normovolemiyi aşan sıvı resüsitasyonu, hipervolemik kardiyak dekompanzasyondan korunmak ve aşırı damar içi sıvıyı elemine etmek için endojen kaskadları aktive eder: böylece natriüretik peptidlerin salımı artar (endotelial glikokaliks yıkımını tetikler), renin- anjiyotensin- aldosteron sistemi süprese olur ve sonuç olarak diürezis, vasodilatasyon, endotelial permeabilite artışı oluşur (34,35).

Liberal sıvı tedavisinin (kolloid, kristaloid) negatif sonuçları bildirilmiştir (36,37). Pozitif sıvı dengesinin sağkalım ile ters ilişkili olduğu bildirilmiştir (37-39). Sağlıklı gönüllülerde, dengeli kristaloid solüsyonlar etkilemez iken, izotonik salin renal kortikal doku perfüzyonunu azaltmaktadır (40). Hiperkloremi renal afferent arteriyoller vazokonstriksiyonun mediyatörüdür (41-43). Sepsiste erken hedefe yönelik tedavi (ilk 6 saat) ve sonrası konservatif sıvı yönetimi hasta akübetini iyileştirmektedir (44, 45). Liberal sıvı tedavisi ve geç sıvı akümülasyonu (2., 3. gün) organ disfonksiyonları ve mortalite ile koreledir (46).

Sıvı seçiminin yanı sıra sıvı resüsitasyonunun hedeflerine ulaşmasında resüsitasyonun zamanlaması da önemlidir. Dehidrate olgularda kolloidlerin verilmesi ile oluşan idrar hipervizkozitesi tubuler akımı azaltarak tubuler tıkanmaya neden olur. Plazma onkotik basınç artışı efektif glomerüler filtrasyon basıncını azaltır. Hiperonkotik akut böbrek yetmezliğinden yeterli dengeli kristaloid verilerek kaçınılabılır (47).

SONUÇ

1. Liberal sıvı tedavisinden kaçınılmalıdır
2. Sıvı tedavisinin zamanlaması önemlidir (ilk 6 saat)
3. Sıvı tedavisi monitörize edilmelidir (CVP, PCWP gibi basınç parametreleri yerine

stroke volüm ve *pulse pressure variation* gibi dinamik parametreler ile)

4. Kardiyak debinin artırılması her zaman mikrovasküler kan akımının artması ile sonuçlanmadığından, mikrosirkülasyonun monitörize edilmesi önem kazanmaktadır
5. Hiperonkotik böbrek yetmezliğinden kaçınmak için yeterli dengeli kristaloid verilmelidir
6. Hiperkloreminin renal afferent arteriyoller vazokonstriksiyonun mediyatörü olduğu unutulmamalıdır
7. *Surviving Sepsis Kampanyası*'nın sepsiste sıvı resüsitasyonu için yaptığı öneri mutlak doğru olmayabilir
8. Düşük molekül ağırlıklı kolloidlerin kullanımını ve güvenli dozları için ileri çalışmalara gerek vardır

Sıvı tedavisi nasıl monitörize edilmelidir

1. Venöz dönüşü periferel venler ve sağ atriyum arasındaki basınç gradiyenti belirler.
2. Venöz sistem teorik olarak iki kompartmandan oluşur: *unstressed* ve *stressed* volüm.
3. *Unstressed* volüm: venöz basıncın artmaya başladığı noktadaki venöz sistem volümüdür.
4. *Stressed* volüm: ven duvarlarını gererek elastik geri gelme kuvveti oluşturarak venöz basınç artışına neden olan venöz sistem volümüdür.
5. Ortalama dolaşım dolum basıncı (*mean circulatory filling pressure*, MCFP): Ventriküler fibrilasyon veya başka neden ile kalbin pompalama fonksiyonu durduğunda dolaşımın her yerinde kan akımı kesilir ve basınçlar eşitlenir. Bu dengelenmiş basınca MCFP denir. MCFP nin esas belirleyicisi *stressed* venöz sistem volümüdür. MCFP nin normal düzeyi 8-10 mmHg dır. MCFP venöz dönüşün esas belirleyicisidir (48).
6. Venöz sistem yüksek vasküler kapasiteye sahip olduğundan kan volümü artışı göre-

celi olarak MCFP de küçük değişiklikler oluşturur.

7. Kalbin gerilmeye karşı olan özelliği (özellikle perikardiyumun) nedeniyle kalbin içindeki volüm arttıkça ventriküllerin diyastolik kompliyansı azalır. Bu nedenle yüksek volüm resüsitasyonlarında kardiyak dolum basınçları (özellikle sağ taraf, CVP) MCFP den daha hızlı yükselir, bu da venöz dönüş için gereken basınç gradiyentini azaltır.
8. Yüksek CVP, venöz dönüş için gereken basınç gradiyenti ve organ kan akımını azaltır. CVP, ortalama arteriyel basınç organların otoregülatuar sınırları içindeyken, kapiller kan akımının esas belirleyicisidir.
9. Agresif sıvı verilmesi ile artan kardiyak dolum basınçları natriüretik peptid Salımlarını artırır. Natriüretik peptidler endotelial glikokaliksin membrana bağlı proteoglikanlarını ve glikoproteinlerini ayırır. Bu glikokaliks hasarı endotelial geçirgenliği artırır. Makromoleküllere geçirgenlik ve doku ödemi artar.
10. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu sistolik disfonksiyona göre sepsiste önemli bir prognostik göstergedir (49).
11. 262 sepsis olgusunu içeren bir çalışmada %54 oranında diyastolik, %23 oranında sistolik disfonksiyon saptanmıştır (50).
12. Diyastolik disfonksiyonda agresif sıvı yüklemesi venöz dönüşü azaltır. Diyastolik disfonksiyonda minimal sıvı yüklemeleri natriüretik peptidlerin artışına neden olur. Agresif sıvı tedavisi tek başına diyastolik disfonksiyon ile sonuçlanabilir.

Frank-Starling'e göre: Preload arttıkça optimal preloada ulaşana dek *stroke* volüm artar. Optimal preloada ulaşıldıktan sonraki preload artışlarında SV relatif olarak sabit kalır.

Optimal preloada aşan sıvı yüklemesinde:

- venöz ve pulmoner hidrostatik basınçlar artar
- Natriüretik peptid salımı artar
- İnterstisiyel alana sıvı şifti oluşur
- Pulmoner ve doku ödemi artar
- Dokuya oksijen ve metabolit diffüzyonu azalır
- Doku bütünlüğü, kapiller kan akımı ve lenfatik direnaj bozulur
- Organların artan venöz basıncı organın mikrosirkülasyonu kan akımını ve fonksiyonunu bozar

Sepsisin venöz kapasitans ve miyokardiyal fonksiyon üzerine olan etkileri nedeniyle sepsis olgularının %40'ından azı sıvı cevaplıdır (51,52).

Sepsiste sıvı tedavisi dinamik parametreler ile değerlendirilmelidir:

- Pulse Pressure Variation* (PPV): PPV>%13 ventile olgularda sıvıya yanıtı gösterir.
 - Ekspiryum sonu oklüzyon testi (venöz dönüş artar): kardiyak debinin %5 den fazla artışı sıvıya cevabı gösterir.
 - 250-500 ml sıvı uygulamasına SV %10-15 artış sıvıya yanıtı gösterir.
 - Pasif bacak kaldırma manevrasında (yaklaşık 300 ml venöz dönüş artar) kardiyak debinin % 10'dan fazla artışı sıvıya cevabı gösterir.
 - Surviving* sepsis 2012 ve2016 kampanyalarının ilk 3 saatlik tedavi içinde önerdiği 30 ml/kg kristaloid uygulaması tartışmaya açıktır.
- Sıvı tedavisinin amacı CVP'yi yükseltmekten çok *stressed* venöz volümü ve MCFP'yi yükselterek venöz akımı artırmak olmalıdır.

Bu amaca, sepsiste 1 saat içinde damar içinde %5'inden azı kalan kristaloid sıvılar ile ulaşılabilir mi?

- 30 ml/kg agresif sıvı uygulaması yerine 200-500 ml gibi volümlere yanıt izlenebilir.
- Pasif bacak kaldırma manevrası ile birlikte 200-500 ml sıvıya kardiyak volüm atım cevabı sıvıya cevap açısından değerlendirilebilir.
- MAP 65 mmHg den düşük olan olgularda norepinefrin başlanmalıdır. Venöz kapasitans damarlar rezistan arteriyel damarlara göre sempatik uyarıya daha duyarlıdır. Düşük doz alfa-1 agonistler kanı *unstressed* depodan hareketlendirerek venöz dönüşü ve kardiyak debiyi artırır. Norepinefrinin MCFP'yi artırarak venöz dönüşü artırdığı gösterilmiştir (53,54).
- Sepsis olgularının sıvı tedavisinde sistemik oksijen sunumu ve intrapulmoner şant oranı da dikkate alınmalıdır. Standart venöz karışım formülü intrapulmoner şant oranının belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu formül ile hesaplanan sonuç, özellikle oksijen ekstraksiyon oranı azalmış olan septik olgularda sistemik oksijen ekstraksiyon oranından etkilenir ve sonuçta hem sistemik hem de intrapulmoner şant oranlarını yansıtır. İnert gaz geri soluma tekniği ile eş zamanlı termodilüsyonel kardiyak debinin ve indirek kalorimetri ile oksijen tüketiminin hesaplanması septik olgularda pulmoner şant oranının belirlenmesinde daha uygun olabilir (55).

Sonuç olarak damar içinde kalıp böbreği de etkilemeyen sıvı ile resüsitasyon yapılmalıdır. Bu sıvı da agresif olarak kullanılıp CVP'yi artırmak amacıyla değil MCFP'yi artıracak dozda kullanılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Holbeck S, Grände PO. Endotoxin increases both protein and fluid microvascular permeability in cat skeletal muscle. *Crit Care Med* 2003; 31(2): 560-5.
2. Vercueil A, Grocott MP, Mythen MG. Physiology, pharmacology, and rationale for colloid administration for the maintenance of effective hemodynamic stability in critically ill patients. *Transfus Med Rev* 2005; 19(2): 93-109.
3. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R; SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350(22): 2247-56.
4. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013; 39(2): 165-228.
5. Andrew Rhodes, Laura E. Evans, Waleed Alhazzani, Mitchell M. Levy. International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43: 304-77.
6. Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, Finfer S. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2011; 39(2): 386-91.
7. Strauss RG, Stansfield C, Henriksen RA, Villhauer PJ. Pentastarch may cause fewer effects on coagulation than hetastarch. *Transfusion* 1988; 28(3): 257-60.
8. de Jonge E, Levi M. Effects of different plasma substitutes on blood coagulation: a comparative review. *Crit Care Med* 2001; 29(6): 1261-7.
9. Treib J, Baron JF, Grauer MT, Strauss RG. An international view of hydroxyethyl starches. *Intensive Care Med* 1999; 25(3): 258-68.
10. Madjdpour C, Dettori N, Frascarolo P, Burki M, Boll M, Fisch A, Bombeli T, Spahn DR. Molecular weight of hydroxyethyl starch: is there an effect on blood coagulation and pharmacokinetics? *Br J Anaesth* 2005; 94(5): 569-76.
11. Strauss RG, Pennell BJ, Stump DC. A randomized, blinded trial comparing the hemostatic effects of pentastarch versus hetastarch. *Transfusion* 2002; 42(1): 27-36.
12. Boldt J, Heesen M, Welters I, Padberg W, Martin K, Hempelmann G. Does the type of volume therapy influence endothelial-related coagulation in the critically ill? *Br J Anaesth* 1995; 75(6): 740-6.
13. Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, Murias G, Pálizas F Jr, Moseinco MC, Kanoore Edul VS, et al. Comparison of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 and saline solution for resuscitation of the microcirculation during the early goal-directed therapy of septic patients. *J Crit Care* 2010; 25(4): 659.e1-8
14. Legendre C, Thervet E, Page B, Percheron A, Noël LH, Kreis H. Hydroxyethylstarch and osmotic-nephrosis-like lesions in kidney transplantation. *Lancet* 1993; 342(8865): 248-9.
15. Citanova ML, Leblanc I, Legendre C, Mouquet C, Riou B, Coriat P. Effect of hydroxyethylstarch in brain-dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients. *Lancet* 1996 ; 348(9042): 1620-2.
16. Blasco V, Leone M, Antonini F, Geissler A, Albanèse J, Martin C. Comparison of the novel hydroxyethylstarch 130/0.4 and hydroxyethylstarch 200/0.6 in brain-dead donor resuscitation on renal function after transplantation. *Br J Anaesth*. 2008; 100(4): 504-8.
17. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, Brochard L. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet*. 2001; 357(9260): 911-6.
18. The Cochrane database of systematic reviews - issue 7 2013. *J Evid Based Med*. 2013; 6(3): 197-8.
19. Serpa Neto A, Veelo DP, Peireira VG, de Assunção MS, Manetta JA, Espósito DC, Schultz MJ. Fluid resuscitation with hydroxyethyl starches in patients with sepsis is associated with an increased incidence of acute kidney injury and use of renal replacement therapy: a systematic review and meta-analysis of the literature. *J Crit Care*. 2014; 29(1): 185.e1-7.
20. Rochweg B, Alhazzani W, Gibson A, Ribic CM, Sindi A, Heels-Ansdell D, Thabane L, et al.; FISSH Group (Fluids in Sepsis and Septic Shock). Fluid type and the use of renal replacement therapy in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2015; 41(9): 1561-71.

21. Bunn F, Trivedi D. Colloid solutions for fluid resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:(7):CD001319.
22. Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(2):CD000567.
23. Jing-Zi Zhong, Dan Wei, MD, Hong-Fei Pan, Yu-Jun Chen, Xiu-An Liang, Zhi-Yong Yang, and Hua-Bo Tang. Colloid solutions for fluid resuscitation in patients with sepsis: systematic review of randomized controlled trials. *The Journal of Emergency Medicine* 2013; 45 (4):485-95.
24. Reinhart K, Perner A, Sprung CL, Jaeschke R, Schortgen F, Johan Groeneveld AB, Beale R, et al.; European Society of Intensive Care Medicine. Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2012;38(3):368-83.
25. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, et al.; German Competence Network Sepsis (SepNet). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2008;358(2):125-39.
26. Zampieri FG, Azevedo LC. Starch solutions for volume resuscitation in intensive care units. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2011;23(1):1-3.
27. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, Madsen KR, et al.; 6S Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2012;367(2):124-34.
28. Ertmer C, Kampmeier T, Van Aken H. Fluid therapy in critical illness: a special focus on indication, the use of hydroxyethyl starch and its different raw materials. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2013;26(3):253-60.
29. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, Glass P, et al.; CHEST Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med.* 2012;367(20):1901-11.
30. Guidet B, Martinet O, Boulain T, Philippart F, Poussel JF, Maizel J, Forceville X, et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: the CRYSTMAS study. *Crit Care.* 2012;16(3):R94.
31. Annane D, Siami S, Jaber S, Martin C, Elatrous S, Declère AD, Preiser JC, et al.; CRISTAL Investigators. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA.* 2013; 310(17):1809-17.
32. Ertmer C, Kampmeier T, Van Aken H. Fluid therapy in critical illness: a special focus on indication, the use of hydroxyethyl starch and its different raw materials. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2013;26(3):253-60.
33. Uhlig C, Silva PL, Deckert S, Schmitt J, de Abreu MG. Albumin versus crystalloid solutions in patients with the acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2014;18(1):R10.
34. Lobo DN, Stanga Z, Aloysius MM, Wicks C, Nunes QM, Ingram KL, Risch L, 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(2):464-70.
35. Rehm M, Haller M, Orth V, Kreimeier U, Jacob M, Dressel H, Mayer S, et al. Changes in blood volume and hematocrit during acute preoperative volume loading with 5% albumin or 6% hetastarch solutions in patients before radical hysterectomy. *Anesthesiology.* 2001; 95(4):849-56.
36. Prowle JR, Bellomo R. Fluid administration and the kidney. *Curr Opin Crit Care.* 2010; 16(4):332-6.
37. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, Mehta RL; Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) Study Group. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int.* 2009;76(4):422-7.
38. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med.* 2011;39(2):259-65.
39. Shum HP, Lee FM, Chan KC, Yan WW. Interaction between fluid balance and disease severity on patient outcome in the critically ill. *J Crit Care.* 2011;26(6):613-9.

40. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg.* 2012;256(1):18-24.
41. Wilcox CS. Regulation of renal blood flow by plasma chloride. *J Clin Invest.* 1983;71(3):726-35.
42. Aksu U, Bezemer R, Yavuz B, Kandil A, Demirci C, Ince C. Balanced vs unbalanced crystalloid resuscitation in a near-fatal model of hemorrhagic shock and the effects on renal oxygenation, oxidative stress, and inflammation. *Resuscitation.* 2012;83(6):767-73.
43. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA.* 2012;308(15):1566-72.
44. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, 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(19):1368-77.
45. Lin SM, Huang CD, Lin HC, Liu CY, Wang CH, Kuo HP. A modified goal-directed protocol improves clinical outcomes in intensive care unit patients with septic shock: a randomized controlled trial. *Shock.* 2006;26(6):551-7.
46. Shum HP, Lee FM, Chan KC, Yan WW. Interaction between fluid balance and disease severity on patient outcome in the critically ill. *J Crit Care.* 2011;26(6):613-9.
47. Rozich JD, Paul RV. Acute renal failure precipitated by elevated colloid osmotic pressure. *Am J Med.* 1989;87(3):359-60.
48. Jos R.C. Jansena, Jacinta J. Maasa and Michael R. Pinskyb. Bedside assessment of mean systemic filling pressure *Current Opinion in Critical Care* 2010;16:231-6.
49. Sanfilippo F, Corredor C, Fletcher N, Landesberg G, Benedetto U, Foex P, Cecconi M. Diastolic dysfunction and mortality in septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2015;41(6):1004-13.
50. Landesberg G, Gilon D, Meroz Y, Georgieva M, Levin PD, Goodman S, Avidan A, et al. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *Eur Heart J.* 2012;33(7):895-903.
51. Lammi MR, Aiello B, Burg GT, Rehman T, Douglas IS, Wheeler AP, deBoisblanc BP; National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Network Investigators. Response to fluid boluses in the fluid and catheter treatment trial. *Chest.* 2015;148(4):919-26.
52. Monge García MI, Guijo González P, Gracia Romero M, Gil Cano A, Oscier C, Rhodes A, Grounds RM, Cecconi M. Effects of fluid administration on arterial load in septic shock patients. *Intensive Care Med.* 2015; 41(7):1247-55.
53. Persichini R, Silva S, Teboul JL, Jozwiak M, Chemla D, Richard C, Monnet X. Effects of norepinephrine on mean systemic pressure and venous return in human septic shock. *Crit Care Med.* 2012;40(12):3146-53.
54. Kozieras J, Thuemer O, Sakka SG. Influence of an acute increase in systemic vascular resistance on transpulmonary thermodilution-derived parameters in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2007;33(9):1619-23.
55. Uğur Koca. What is the meaning of standard venous admixture formula results in septic patients? *Physiol. Meas.* 2006;27: N1-N6.

Yazışma Adresi:

Dr. Uğur Koca
Dokuz Eylül Üniversitesi, anesteziyoloji ve
reanimasyon, izmir, Türkiye
ugur.koca@deu.edu.tr
