

# SIVI TEDAVİSİ

## Yeni Jenerasyon Kolloid Solüsyonların Hemodinami ve Sonuç Parametreleri Üzerine Etkileri



Prof. Dr. Zuhâl AYKAÇ  
Siyami Ersek  
Göğüs Kalp Damar Cerrahisi EAH  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Servisi

# SIVI YÖNETİMİ

- Sıvı tedavisi perioperatif dönemdeki tedavilerin ayrılmaz ve en önemli parçasıdır.
- Organ hasarını önleyebilmek için;
- **yeterli volüm ve uygun sıvı** verilmesi hayati önem taşır.

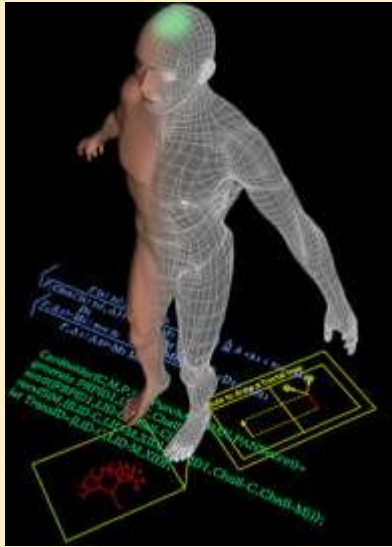
# Kalp Cerrahisinde Sıvı Tedavisi

- Altta yatan kalp hastalığının özelliğine,
- Cerrahi girişimin özelliğine,
- KPB' ın patofizyolojik etkisine (kapiller kaçak),
- Hipotermi ve kalbin durdurulması gibi kalp cerrahisinin diğer özelliklerine,
- İntra ve postoperatif kanamanın sık olmasına,
- Diüretik ve vazoaaktif ilaçların sıklıkla kullanımına bağlı olarak farklılıklar gösterir.

# SIVI YÖNETİMİ

- Sıvı tedavisi **makro-dolaşımın** olduğu kadar **mikro-dolaşımın** da stabilizasyonu için önemlidir.
- Doku perfüzyonu özellikle farklı volüm tamamlayıcı sıvılar tarafından farklı şekillerde etkilenir.
- Sıvı tedavisi uygulanırken vücuttaki sıvı kompartmanlarının fizyoloji ve patofizyolojisi gözönünde bulundurulmalıdır.

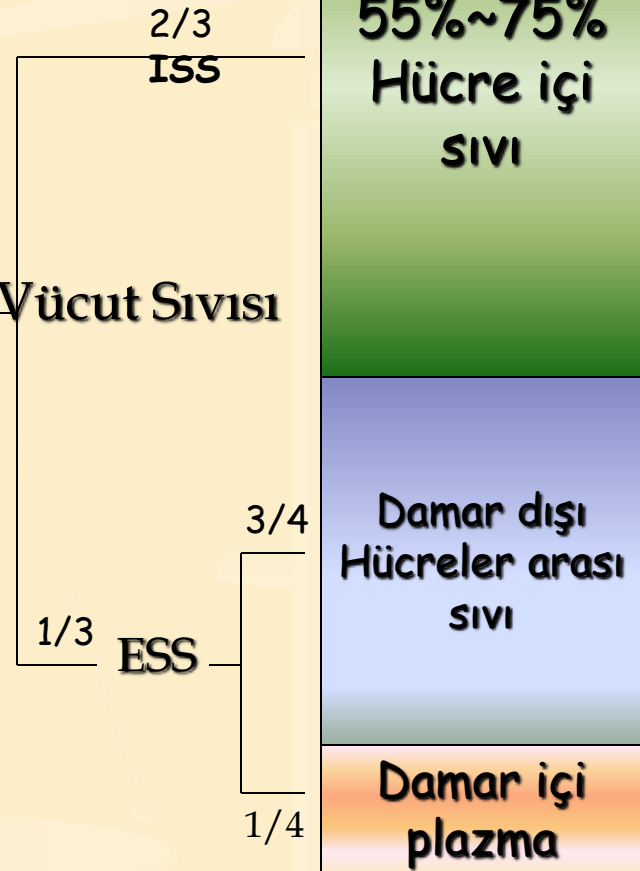
# VÜCUT SIVI KOMPARTMANLARI



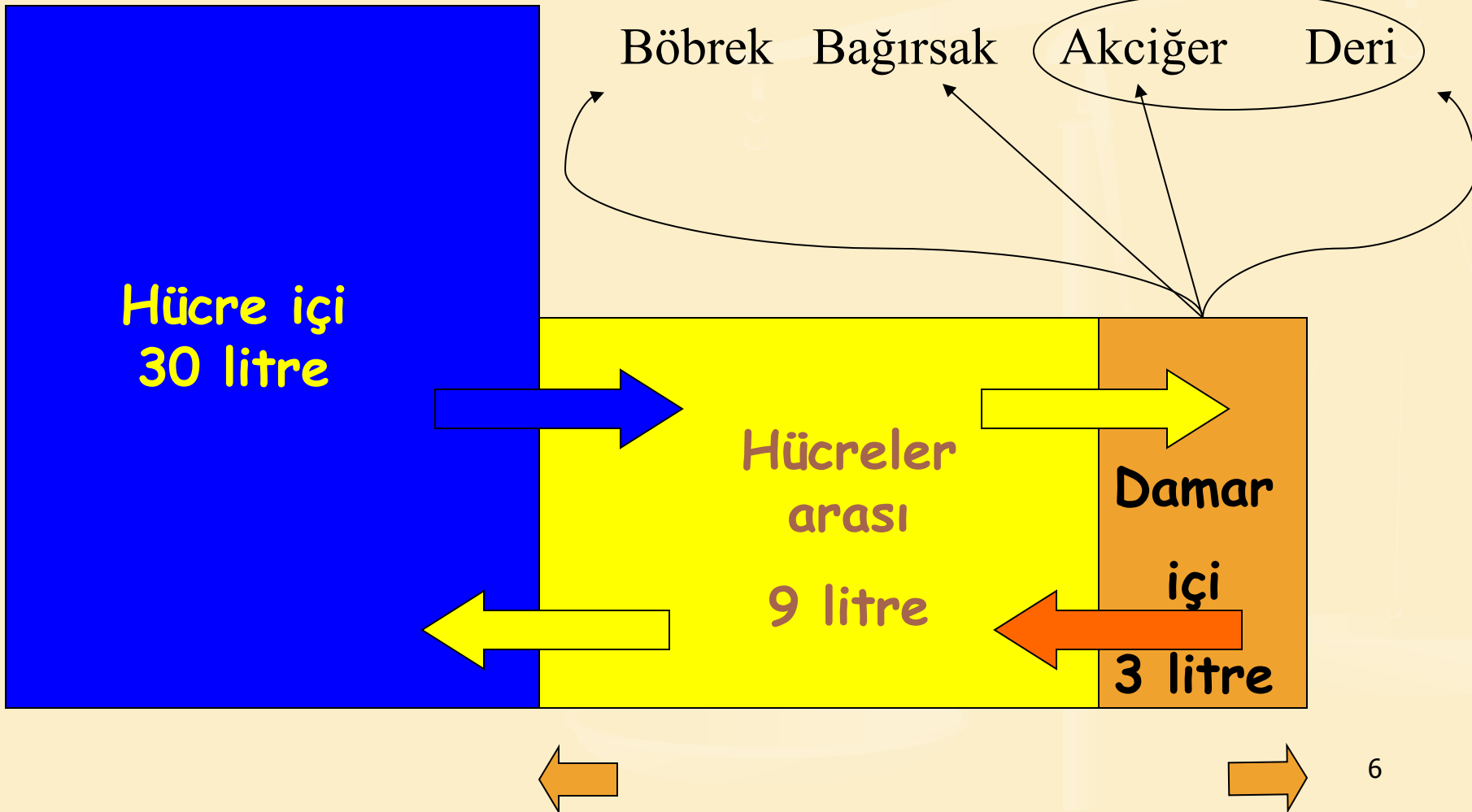
X 50~70%  
vücut ağırlığı

➡ Total Vücut Sıvısı

- Erkeklerde % 60 kadınlarda % 50
- En yoğun olarak iskelet kasında
- $TVS=0,6 \times VA$
- $ISS = 0,4 \times VA$
- $ESS=0,2 \times VA$



# Vücut Sıvılarının Dağılımı



İntravasküler ve İnterstisyel alan arasındaki sıvı geçişi **Starling Prensibi** 'ne göre düzenlenir.

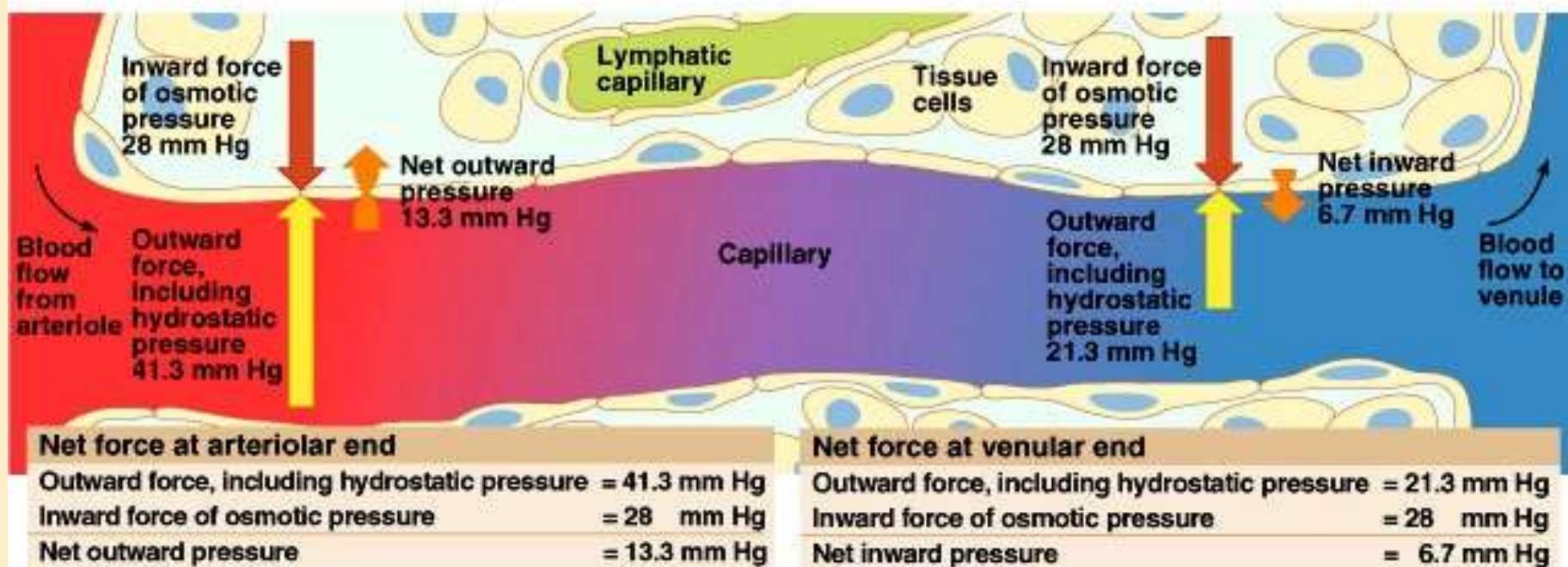
**1-Damar Dışına iten güçler:**

Ortalama Kapiller Hidrostatik basıncı (41,3 mmHg))

**2-Damar içine çeken güçler:**

Plazma onkotik basıncı (28 mmHg)

**13,3 mmHg damar dışına iten güçtür.**





# Starling Prensibi geçerliliğini koruyor mu?

---

**Curr Opin Crit Care.** 2013 Aug;19(4):282-9. doi:  
10.1097/MCC.0b013e3283632d5e.

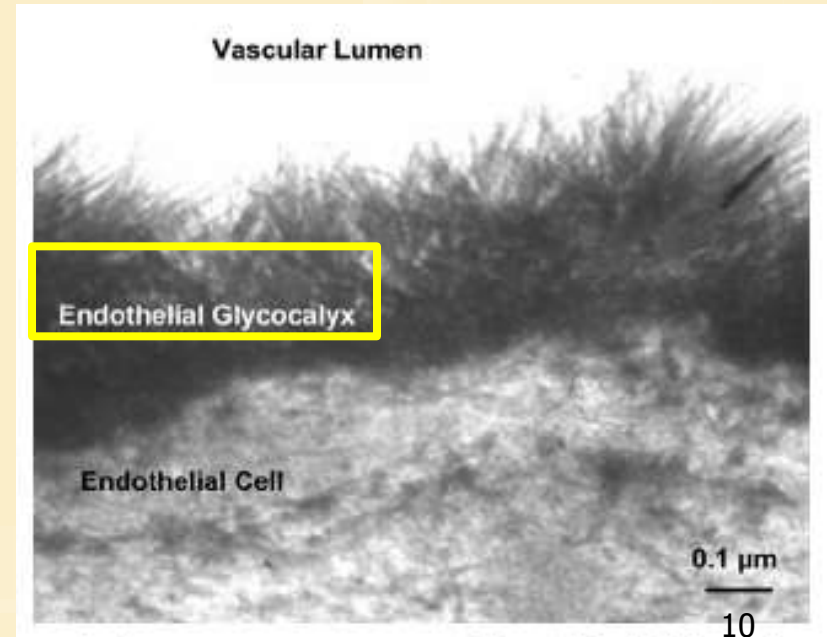
**Reappraising Starling: the physiology of the  
microcirculation.**

**Jacob M, Chappell D**

# Endoteliyal Glikokaliks

(İnterstisyel Alanına Geçiş Kapısı)

- Sağlıklı damar endoteli glikoprotein ve proteoglikan yapısında bir jel membran olan endotelyal glikokaliks ile kaplıdır.



# Endoteliyal Glikokaliks

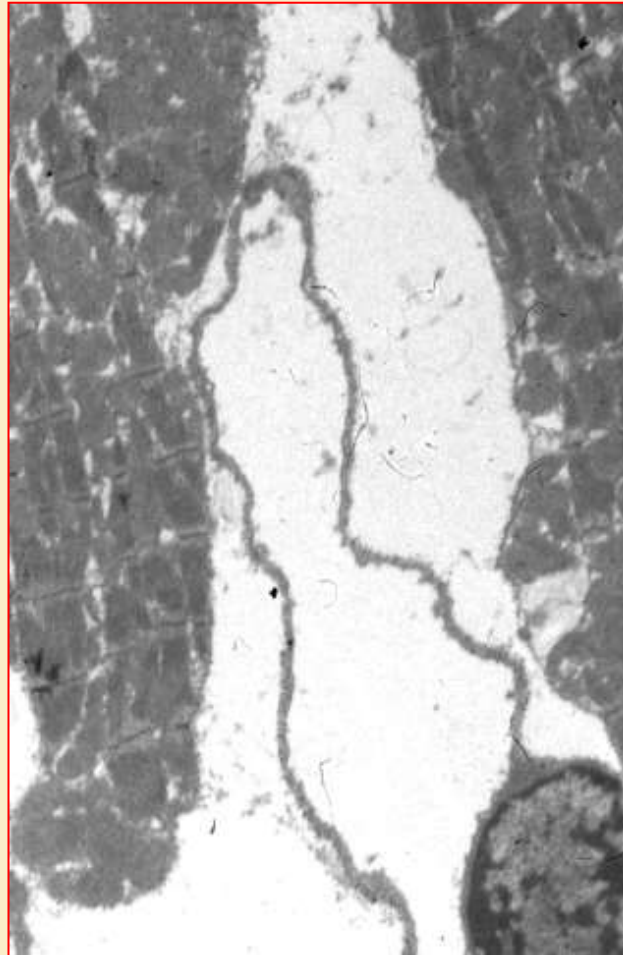
- Endotelyal geçirgenligi etkiler,
  - Lokosit ve trombosit adhezyonunu onler,
  - Inflamasyonu azaltir,
  - Plazma proteinlerini ve siviya baglar.
  - Onkotik gradyentin devamliligini saglar.
- Jacob M, Bruegger D, Rehm M, stoeckelhuber M, Welsch U, Conzen P, Becker BF:  
The endothelial glycocalyx affords compatibility of Starling's principle and high cardiac interstitial albumin levels. *Cardiovasc Res* 2007; 73:575-86
  - Chappell D, Brettner F, Doerfler N, Jacob M, Rehm M, Bruegger D, Conzen P, Jacob B, Becker BF:  
Protection of glycocalyx decreases platelet adhesion after ischaemia/reperfusion .  
*Eur J Anaesthesiol* 2014; 31:1-8, DOI:10.1097/EJA.0000000000000085

# Endotelial Glikokaliks

- Mekanik strese bağlı endotel hasarı,
- endotoksine maruziyet,
- iskemi-reperfüzyon hasarı,
- SIRS,
- **Akut hipervolemi!**
  - Endoyelyal glikokaliksin hasarlanmasına ve
  - İnterstisyel ödeme neden olur.
- **Vascular normovoleminin devamlılığı önemlidir.**

# Aşırı sıvı yüklenmesi sonrası endotelial hasar

Rehm M et al. Anesthesiology 2001; 95: 849-856.



# Sıvı tedavisi

Damar dışına kaçan sıvı intersitisyel ödeme yol açarak morbidite ve mortalite artışına yol açar.



# İnterstisyel ödem;

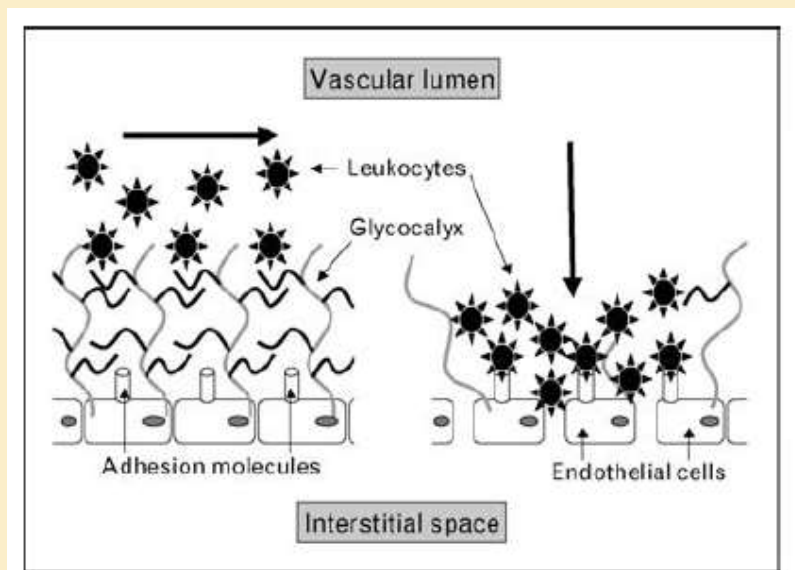
- Yara iyileşmesini geciktirir,
- Ventrikül kompliyansını azaltır,
- Akciğerlerde gaz değişimini bozar,
- Barsaklardan emilimi azaltır ve bakteriyel translokasyona neden olur,
- Şuur bozukluğuna yol açar.
- **Yeterli sıvı resüsitasyonu kadar aşırı sıvı yüklenmemesi de önemlidir.**
- Adams HA. Volumen und Flüssigkeitsersatz – Physiologie, Pharmakologie und klinischer Einsatz. Anästh Intensivmed 2007; 48: 448-60

# The impact of the glycocalyx on microcirculatory oxygen distribution in critical illness

Daniel Chappell<sup>a</sup>, Martin Westphal<sup>b</sup> and Matthias Jacob<sup>a</sup>

## Summary

Deterioration of the endothelial glycocalyx initiates a breakdown of the vascular barrier in systemic inflammatory response syndrome and sepsis. Preserving this structure in critical illness might be a future therapeutical goal to improve microcirculatory oxygen distribution.



(a) An image of the intact and a degraded glycocalyx. Nonactivated leucocytes flow in the normal blood stream above the glycocalyx and do not come in contact with endothelial adhesion molecules harboured within the glycocalyx. (b) The situation changes when the glycocalyx is degraded. Adhesion molecules are exposed, activated and interact with leucocytes, causing activation, conglomeration, adhesion and migration.



- HES solüsyonlarının fiziksel tıkaç etkisi yaparak kapiller kaçağı önledikleri hipotezi ile yaptıkları deneysel çalışmada ;
- AMAÇ: Farklı mol. ağırlıklı HES solüsyonlarının endotelial glikokaliks modeli olarak kullanılan poliakrilamid jel'den boya sızmasını önlemeleri.
  - HES(70),
  - HES(130),
  - HES(200),
  - HES(670).
- SONUÇ: HES(670) fiziksel yapısı ile porların kapanmasına yol açarken, HES(130) C(2) pozisyonundaki hidroksietilasyon etkisiyle PAG jel ile etkileşime girerek kaçağı aktif olarak önlediği tespit edilmiş.

Jacob M, Bruegger D, Rehm M, Welsch U, Conzen P, Becker BF:  
**Contrasting effects of colloid and crystalloid resuscitation fluids on cardiac vascular permeability.**

*Anesthesiology* 2006, **104**:1223-1231.

Jacob M, Bruegger D, Rehm M, Stoeckelhuber M, Welsch U, Conzen P, Becker BF:  
**The endothelial glycocalyx affords compatibility of Starling's principle and high cardiac interstitial albumin levels.**

*Cardiovasc Res* 2007, **73**:575-586.

- 
- Koroner damarlar üzerinde yapılan in vitro çalışmada;
  - Glikokaliks üzerine Heparinaz'ın yıkıcı etkisinin HES 130/0.4 ile azaldığını,
  - Bu sonuç dolayısıyla nişasta solüsyonlarının inflamasyona bağlı glikokaliks harabiyetine karşı koruyucu etkisi olabileceğini belirtmişler.

Strunden MS, Bornscheuer A, Schuster A, et al.

Glycocalyx degradation causes microvascular perfusion failure in the ex vivo perfused mouse lung.

Hydroxyethyl starch 130/0.4 pretreatment attenuates this response.

*Shock 2012; 38(5)559-66.*

Endotelyal (GLX) yıkımının akc. perfüzyonuna etkisi ve proflaktik HES kullanımının koruyucu etkisi üzerine fare akciğeri üzerinde deneysel çalışma;

**Grup-I:** (tedavisiz ve yıkımsız grup),

**Grup-II:** GLX yıkımı uygulanan : heparinase I (1 mU/mL) ile sağlanmış.

**Grup-III:** önceden 6% HES 130/0.4 uygulanan sonradan GLX yıkımı yapılan

**Grup-IV:** önceden 10% HES 200/0.5 uygulanan sonradan GLX yıkımı yapılan

Strunden MS, Bornscheuer A, Schuster A, et al.

Glycocalyx degradation causes microvascular perfusion failure in the ex vivo perfused mouse lung.

Hydroxyethyl starch 130/0.4 pretreatment attenuates this response.

*Shock 2012; 38(5)559-66.*

## Sonuç:

- GLX yıkımı; mikrosirkülasyonda perfüzyonu azaltıyor,
- 90 dk içinde interstisyel ödem gelişmesine yol açıyor.
- PAB artıyor,
- HES 130/0.4 ile ön tedavi uygulanan grupta bu etkiler hafiflerken
- HES 200/0.5 ile değişmiyor.

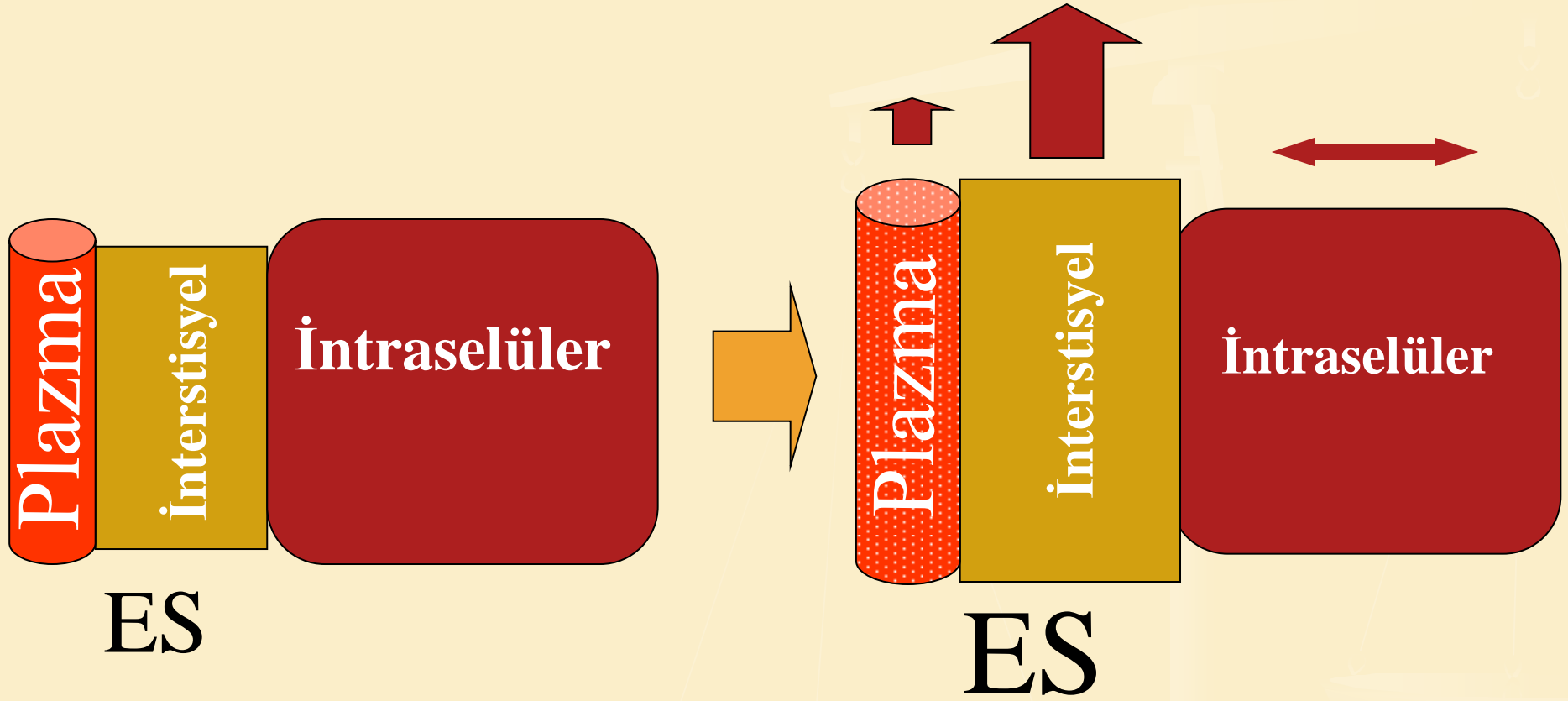
# Sıvı tedavisi

- Kristalloid mi kolloid mi ? -

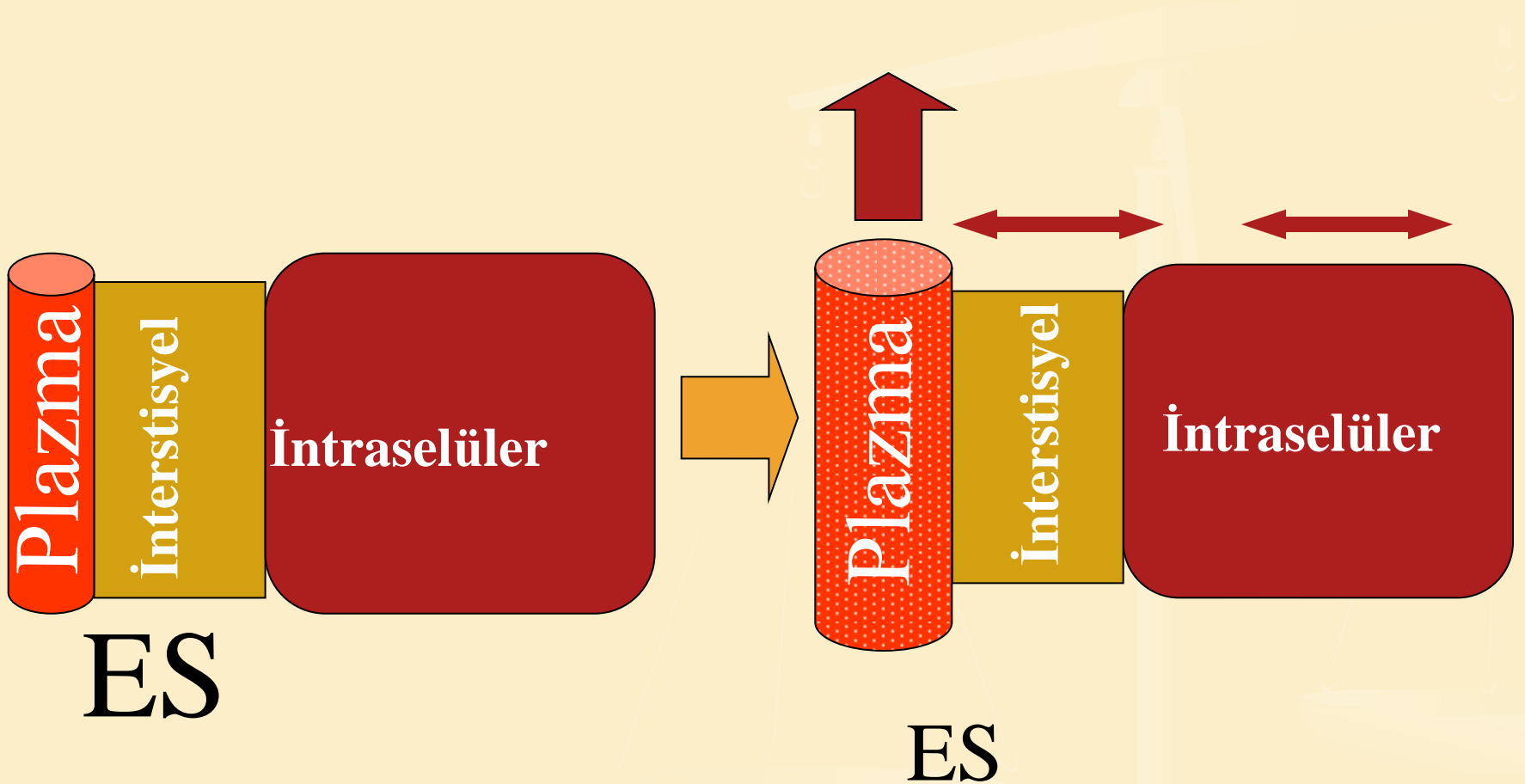
Belirgin kapiller kaçak varlığında dahi kolloidlerin volüm etkisi kristalloidlere göre daha fazla ve kolloidlerle daha az interstisyel ödem görüldü.



# Kristaloidler kullanıldığında



# Kolloidler kullanıldığında



## Pulmoner Ödem (Kapiler Kaçak Sendromu)

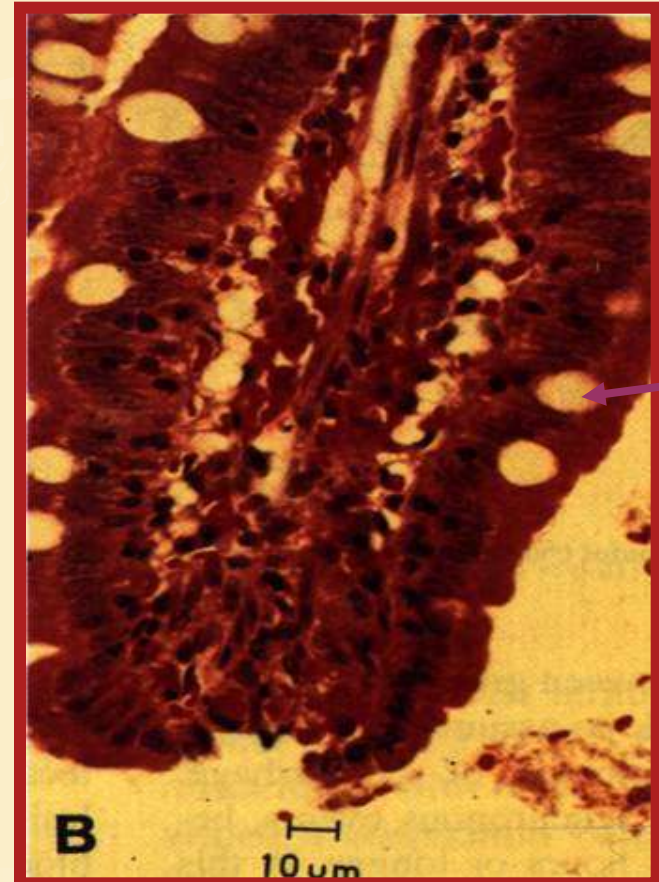
van der Heijden M, Verheij J, van Nieuw Amerongen GP, Groeneveld AB:  
**Crystalloid or colloid fluid loading and pulmonary permeability,  
edema, and injury in septic and nonseptic critically ill patients with  
hypovolemia.**

*Crit Care Med* 2009, **37**:1275-1281.

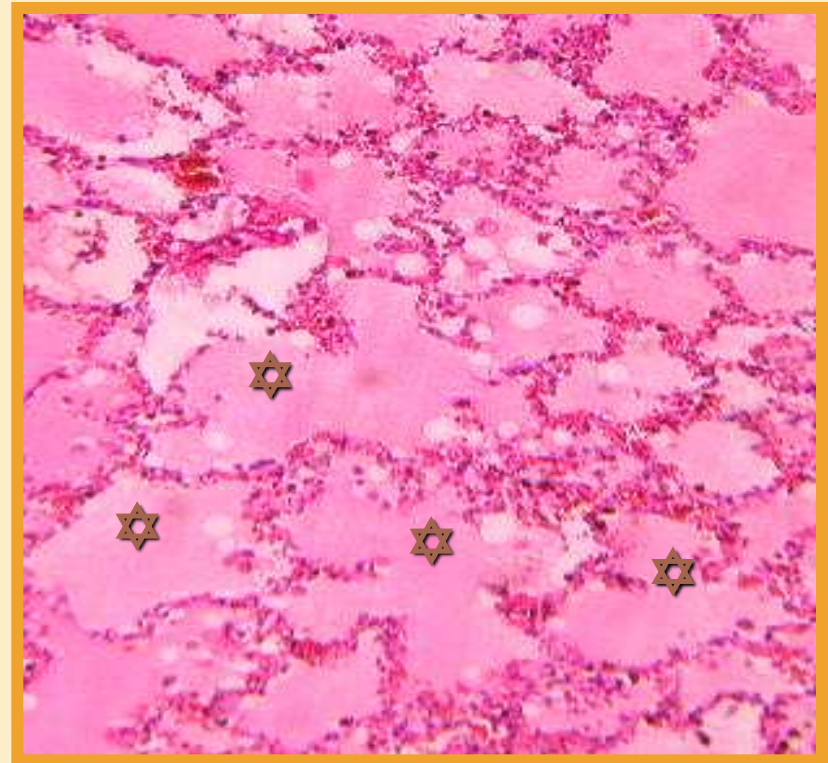
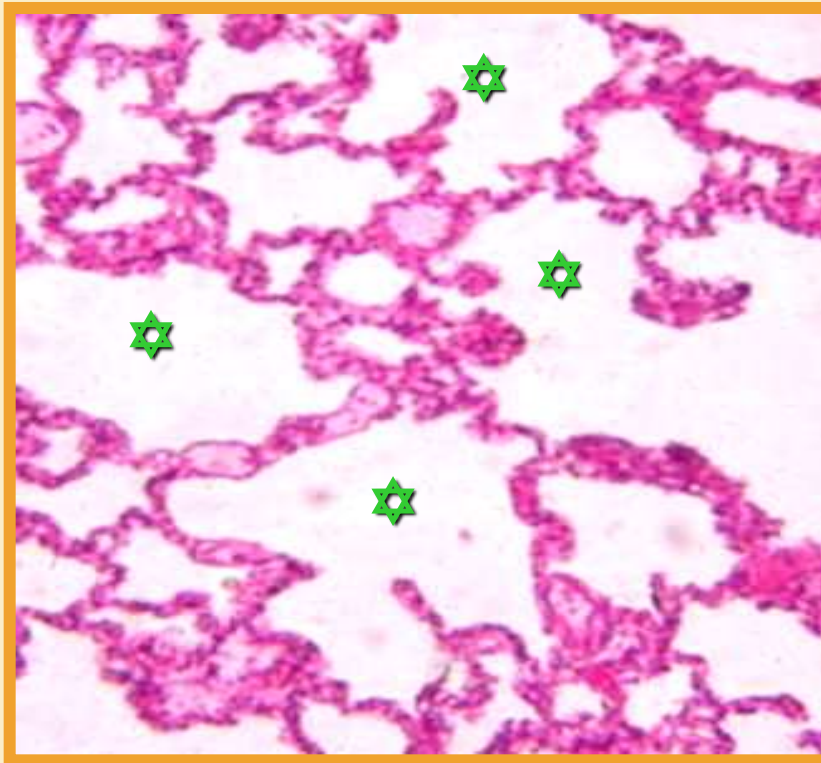
- Septik ve septik olmayan hipovolemik hastalarda kristalloid ve kolloid ile sıvı resüsitasyonu sonrası
- Trans Pulmoner Termodilüsyon Yöntemi ile EVLW
- kolloidlerle kaçığın daha az olduğunu gösteren bir çalışma.



# Doku ödemi



# Kristaloidlere bağlı doku ödemi





# Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock.

Rivers E, Nguyen B, Havstad S, *et al.*  
*N Engl J Med* 2001; 345: 1368–77.

---

## Erken hedefe yönelik tedavi protokolü ile sepsis ve septik şokda:

- Organ yetersizliği insidansı azalır,
- Hasta yaşam oranı yükselir.

# Ardyük (Preload) Optimizasyonu

Bu yüzden kritik hastalarda sıvı resüsitasyonu için;

- Hastanın intravasküler volüm durumunun **(preload-ardyük)** doğru değerlendirilmesi ve,
- Sıvı tedavisine vereceği hemodinamik cevabın öngörülmesi **(preload-ardyük cevabı)** önemlidir.
- Sıvı verildiğinde AV veya KD nin artıp artmayacağı öngörülebilirdir.

Michard F, Teboul JL.

Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence.

*Chest* 2002; 121: 2000–8.







# Çok değil az değil

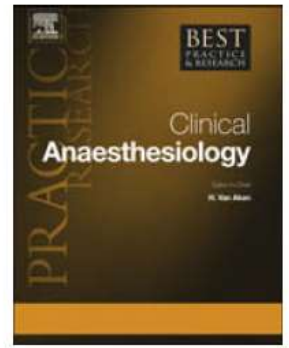
- Aynı zamanda hastanın
- genel sıvı dengesinin
- özellikle interstisyel sıvı volümünün bilinmesi gerekir.



Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)

# Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/bean](http://www.elsevier.com/locate/bean)



Preface

**Westphal M, Scholz J, Van Aken H, Bein B**

Infusion therapy in anaesthesia and intensive care:  
Let's stop talking about 'wet' and 'dry'!

**Taken together, there is currently a need to question our traditional understandings and to re-evaluate both the amount and the type of fluid given to our patients. Sıvı tedavisi hedefe ve olguya yönelik uygulanmalı. "Islak-kuru" söylemleri bir kenara bırakılmalıdır !**

# “ Fonksiyonel Hemodinamik Monitorizasyon”

- Tedavinin etkilerinin değerlendirilebilmesi amacıyla yapılan hemodinamik monitorizasyon
- Amaç hangi hastanın sıvı tedavisine KD'sini arttırarak yanıt vereceğini öngörmektir



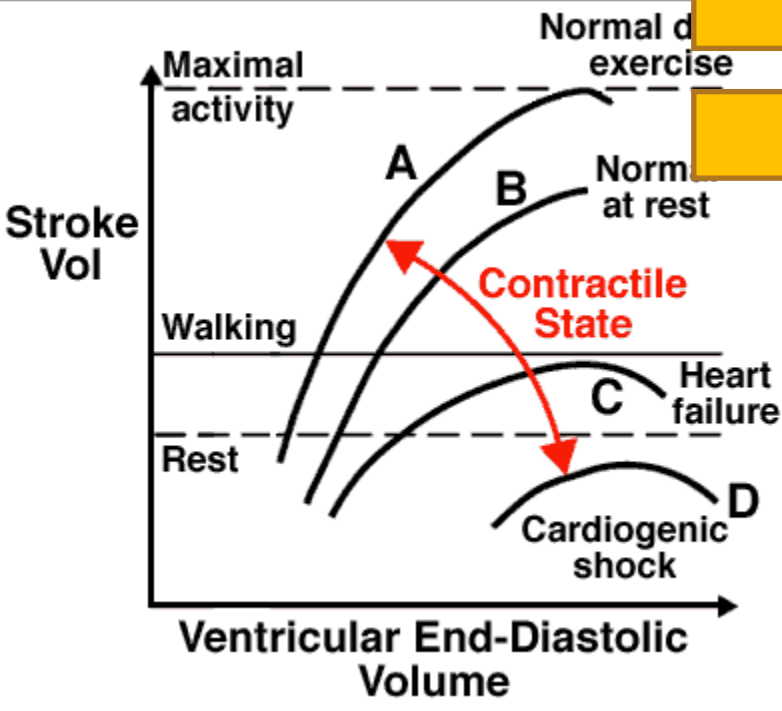
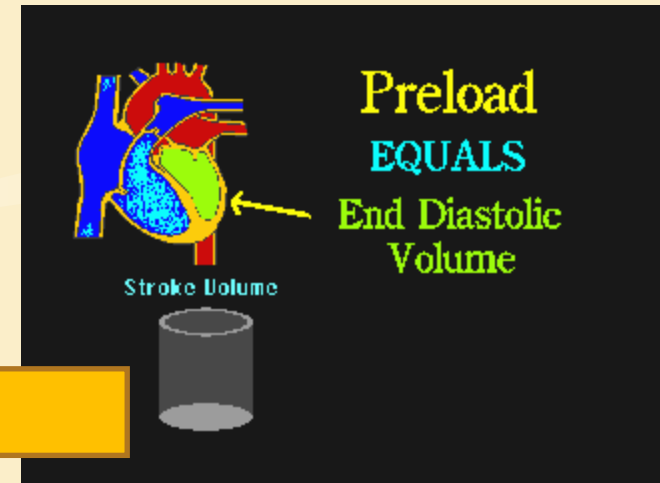


# “ Fonksiyonel Hemodinamik Monitorizasyon ”

- Böylelikle olumlu yanıt verecek hasta grubu önceden belirlenebilir
- yanıtızsız olacağı öngörülen hastalar da sıvı bolusu uygulamasının olumsuz etkilerinden korunmuş olunur.

# Neyi Monitörize Etmeli?

“ARDYÜK  
PRELOAD”



“ARDYÜK  
PRELOAD  
YANITI”

# Ardyük-Preload göstergeleri?

- Pulmoner arter kateteri verileri olan **SVB**,  
**PkUB**,
- Ekokardiyografik verilerden olan **LVEDA**,  
**LVEDV**
- Transpulmoner termodilüsyon ile hesaplanan  
**GEDV**

hepsi **statik preload göstergeleri** olarak ele alınabilir.



## Ardyük-Preload göstergeleri?

- Preload'u ancak belirli koşullarda doğru gösterebilirler.
- Bu parametreler hastanın sıvı yüklemesine vereceği yanıtı öngörmekte zayıf kalmaktadırlar.

# Pasif Bacak Kaldırma Testi

- Pasif olarak bacakların 45 derece kaldırılıp 1-3 dakika boyunca tutulmasıyla 300-400 ml hacmin intratorasik alana dahil edildiği bir “self servis” sıvı resüsitasyonu durumudur.
- pozisyon düzeldiğinde sıvı yükü tekrar ekstratorasik alana geçeceğinden geriye dönüşümlüdür,
- yüklenme riskinin az olduğu güvenli bir yöntemdir.



## Fonksiyonel Hemodinamik Monitorizasyonda Kullanılan Dinamik Preload Göstergeleri

<b>Parametre</b>	<b>Monitör</b>
Sistolik basınç değışikliği	İnvaziv arter basınç trasesi analizi
Nabız basıncı değışikliği	İnvaziv arter basınç trasesi analizi
Atım hacmi değışikliği	Nabız şekli analizi
Aortik anulus hizasında akım hızı değışikliği	Transözofajiyal Ekokardiyografi
İnen aortta akım hızı değışikliği	Özofagal Doppler
Vena kava inferior boyut değışikliği	Transtorasik Ekokardiyografi
Vena kava superior boyut değışikliği	Transözofagal Ekokardiyografi

Fonksiyonel hemodinamik monitorizasyonda kullanılan dinamik preload göstergeleri ve aşıldığında sıvıya olumlu yanıtı öngören eşik değerler:

<b>Parametre</b>	<b>Eşik Değer</b>
<b>Sistolik basınç değişikliği (%) veya (mmHg)</b>	<b>%10 ve üzeri veya 10 mmHg ve üzeri sistolik basınç dalgalanması</b>
<b><math>\Delta</math> down (mmHg)</b>	<b>5 mmHg ve üzeri fark</b>
<b>Nabız basıncı değişikliği (%)</b>	<b>% 13 ve üzeri nabız basıncı dalgalanması</b>
<b>Atım hacmi değişikliği (%)</b>	<b>% 9-10 ve üzeri atım hacmi dalgalanması</b>
<b>TEE ile aortik anulus hizasında akım hızı değişikliği DVpeak (%)</b>	<b>% 12 ve üzeri aortik peak akım hızı dalgalanması</b>
<b>Özofagal Doppler ile inen aortta akım hızı değişikliği DAAH (%)</b>	<b>% 10-12 ve üzeri inen aort peak akım hızı dalgalanması</b>
<b>Vena kava inferior boyut değişikliği</b>	<b>% 12 ve üzeri çap artışı</b>
<b>Vena kava superior boyut değişikliği</b>	<b>% 60 ve üzeri çap azalması</b>

## *DONANIM*

- Santral venöz kateter
- Pulmoner arter kateteri
- PiCCO
- LiDCO
- Flotrac/Vigileo
- CardioQ
- USCOM
- Ekokardiografi

## *PARAMETRE*

- Kardiyak anatomi
- Rejyonel fonksiyon
  - Basınçlar
  - Hacimler
  - Kalp debisi
  - Dinamik parametreler
- Oksijen verileri
- Karbondioksit verileri
- Biomarkerler



## *Basınç*

AB  
PAB  
SVB  
PAOB

## *Hacim*

GEDV  
LVEDA

## *Akım*

KD

## *Dinamik/ Fonksiyonel*

SPV  
PPV  
SVV

## **Oksijen bağı değerler Karbondiyoksit bağı değerler Diğer biyokimyasal belirteçler**

Bu değerler hastanın klinik durumu, tele radyografi, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, SvO<sub>2</sub>, ScvO<sub>2</sub>, idrar atımı, böbrek fonksiyonları, genel sıvı dengesi gözönünde bulundurularak değerlendirilmelidir.

# Sıvı Yönetimi

## Hedefe Yönelik Sıvı Tedavisi

- Makro-dolaşımın olduğu kadar mikro - dolaşımın da stabilizasyonu,
- Uygun sıvı,
- Uygun miktarda,
- Uygun zamanda,
- Uygun hemodinamik monitorizasyon,
- Gerektiğinde inotrop destek.

# Güvenlik Sorunu

- 28.Ekim.2010
- Anesthesia & Analgesia;
- Rheinland-Pfalz Tabip Odası tarafından gelen istek doğrultusunda
- fabrikasyon olduğu iddiası ile HES 130/0.4 ile yapılmış bazı yayınları geri çekme kararı alıyor.

# Güvenlik Sorunu

- 2011 ve sonrasında sentetik kolloidlerle ilgili güvenlik ve sonuç parametreleri üzerine çok merkezli, randomize kontrollu pek çok çalışma yapılmaya başlanıyor.

# Güvenlik Sorunu

- **Avrupa İlaç Ajansı (EMA) bünyesinde yer alan Farmakovijilans Risk Değerlendirme Komitesi (PRAC)**
- HES içeren ürünlerin **yarar/risk oranını** değerlendirerek risklerin yararlılardan ağır bastığı sonucuna varmıştır.
- Bu sonuç başlıca 3 çalışmaya dayandırılmış
- (6S, VISEP, CHEST) ve
- HES içeren parenteral solüsyonların ruhsatlarının askıya alınması önerilmiştir.

## HİDROKSİETİL NİŞASTA (HES) İÇEREN PARENTERAL SOLÜSYONLAR HAKKINDA ÖNEMLİ GÜVENLİLİK BİLGİSİ

Sayın Doktor,

Bu mektubun amacı hidroksietil nişasta (HES) içeren ürünlerin sepsisli kritik hastalarda kullanımına bağlı olarak gelişen ölüm ve böbrek yetmezliği risklerinin artması hakkında sizleri bilgilendirmektir.

### Özet

Son çalışmalarda sepsisli kritik hastalarda, HES ve diğer kan hacim artırıcılar karşılaştırılmıştır. Bu çalışmalar, HES ile tedavi edilen hastalarda ölüm ve böbrek yetmezliği risklerinin daha fazla olduğunu göstermiştir. Sepsisli kritik hastalığı olan ve yoğun bakım ünitesine giriş yapmış kritik hastalığı olan yetişkinlerde HES kullanılmamalıdır.

### Güvenlilik sorunu üzerine ayrıntılı bilgiler

Avrupa İlaç Ajansı (EMA) bünyesinde yer alan Farmakovijilans Risk Değerlendirme Komitesi (PRAC) HES içeren ürünlerin yarar/risk oranını değerlendirmiş ve risklerin yararlarından ağır bastığı sonucuna varmıştır. Bu sonuç kristalloidler ile HES ürünlerinin etkilerinin karşılaştırıldığı üç klinik çalışmaya dayanmaktadır<sup>[1-3]</sup>. PRAC, HES içeren parenteral solüsyonların ruhsatlarının askıya alınmasını önermiş olup bu önerinin karara bağlanacağı komisyon henüz fikrini açıklamamıştır. İngiltere Sağlık Otoritesi (MHRA) söz konusu ürünler için yürüttüğü değerlendirme sonrasında ürünlerin ruhsatlarını askıya almıştır. Amerika Gıda ve İlaç Ajansı (FDA) ve Kanada Sağlık Otoritesi (Health Canada) ise ürünlerin kısa ürün bilgilerine “uyarılar/önlemler” ekleyerek kullanılmaya devam edileceğini duyurmuştur. Ülkemizde Bakanlığımız tarafından yapılan değerlendirme sonucunda siz hekimlerimize yeniden inceleme prosedürü sonuçlanıncaya kadar aşağıdaki tavsiyelerde bulunulmasına karar verilmiştir.

### Hekimlere yönelik tavsiyeler

- Sepsis, ağır sepsis ve septik şok tanısı konulmuş kritik hastalığı olan ve yoğun bakım ünitesine yatışı veya devri yapılan kritik hastalığı olan yetişkinlerde HES kullanılmamalıdır.
- Akut ağır karaciğer yetersizliği olan kişilerde HES kullanılmamalıdır. Kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda fayda-zarar değerlendirilmesi yapılarak kullanılmalı, bu hastalar gözlem altında tutulmalıdır.

- Böbrek fonksiyon bozukluğu öyküsü olan hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır
- Böbrek hasarına işaret eden ilk bulgu tespit edildiğinde HES kullanımı sonlandırılmalıdır.
- HES uygulamasını takiben 90 gün içerisinde renal replasman tedavisi rapor edilmiştir. Bu nedenle tüm hastaların, en az 90 günlük süreç boyunca renal fonksiyonlarının takibine devam edilmelidir.
- Açık kalp ameliyatı yapılan hastalarda, kardiyopulmoner bypass sırasında aşırı kanama riskinden dolayı priming solüsyonunda HES kullanımından kaçınılmalıdır.
- Koagülopatiyeye işaret eden ilk bulgu tespit edildiğinde HES kullanımı kesilmelidir.

### Raporlama gerekliliği

Hidroksietil nişasta içeren parenteral solüsyonları reçete ederken yukarıda belirtilen güvenlik uyarılarına dikkat edilmesini ve bu ürünlerin kullanımı sırasında advers etki oluşması durumunda ilgili firma yetkililerini ve Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Risk Yönetimi Dairesi, Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ni (e-posta: tufam@titck.gov.tr; faks: 0 312 218 35 99; tel: 0 312 218 30 00) bilgilendirmenizi hatırlatırız.

Saygılarımızla,

T.C. Sağlık Bakanlığı  
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu  
Risk Yönetimi Dairesi

### Referanslar

1. Perner A et al. Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. N Engl J Med 2012; 367(2):124-134.
2. Brunkhorst FM et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. N Engl J Med 2008; 358(2):125-39.
3. Myburgh JA et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. N Engl J Med 2012; 367(20):1901-11.

# (6S trial)

## Scandinavian Starch for Severe Sepsis/Septic Shock trial

Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Aneman A, Madsen KR, Moller MH, Elkjaer JM, Poulsen LM, Bendtsen A, Winding R, Steensen M, Berezowicz P, Soe-Jensen P, Bestle M, Strand K, Wiis J, White JO, Thornberg KJ, Quist L, Nielsen J, Andersen LH, Holst LB, Thormar K, Kjaeldgaard AL, Fabritius ML, Mondrup F, Pott FC, Moller TP, *et al*  
**Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis.**

*N Engl J Med* 2012, **367**:124-134.

- **26 İskandinav Ülkesi YBÜ den 798 hasta;**
- **Sepsis hastalarında sıvı resüsitasyonunda**
- **HES 130/0.42 (Tetraspan) ve**
- **Ringer Asetat (Ringerfundin) solüsyonlarının**
- **mortalite ve renal hasar açısından karşılaştırıldığı**
- **PRK Çalışma.**
- **HES 130/0.42'in 90 günlük mortalite ve RRT insidensini arttırdığı belirtilmiş.**

# (6S Çalışması) ile ilgili Olumsuzluklar

- Her iki gruptaki hastalara başlangıç resüsitasyon sıvısı olarak kolloid kullanıldıktan sonra randomizasyon yapılması.
- OAB'nın takip parametreleri içinde olmamasına rağmen tüm hastaların hemodinamik parametrelerinin tedavi öncesi N olarak belirtilmiş olması.
- HES 130/0.42 'nin hastaların %50 si üzerinde 3 günden fazla süreyle kullanılması,
- Medyan kümülatif HES 130/0.42 dozu 44 ml/kg olarak bildirilmiş. Ancak kümülatif dozun üst ve altındaki kuartiller belirtilmemiş
- Kümülatif doz ve sonuçlar analiz edilmemiş.



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Hydroxyethyl Starch 130/0.4 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis

Anders Perner, M.D., Ph.D., Nicolai Haase, M.D.,  
Anne B. Guttormsen, M.D., Ph.D., Jyrki Tenhunen, M.D., Ph.D.,  
Gudmundur Klemenzson, M.D., Anders Åneman, M.D., Ph.D.,  
Kristian R. Madsen, M.D., Morten H. Møller, M.D., Ph.D., Jeanie M. Elkjær, M.D.,  
Lone M. Poulsen, M.D., Asger Bendtsen, M.D., M.P.H., Robert Winding, M.D.,  
Morten Steensen, M.D., Pawel Berezowicz, M.D., Ph.D., Peter Søre-Jensen, M.D.,  
Morten Bestle, M.D., Ph.D., Kristian Strand, M.D., Ph.D., Jørgen Wiis, M.D.,  
Jonathan O. White, M.D., Klaus J. Thornberg, M.D., Lars Quist, M.D.,  
Jonas Nielsen, M.D., Ph.D., Lasse H. Andersen, M.D., Lars B. Holst, M.D.,  
Katrín Thormar, M.D., Anne-Lene Kjældgaard, M.D., Maria L. Fabritius, M.D.,  
Frederik Mondrup, M.D., Frank C. Pott, M.D., D.M.Sci., Thea P. Møller, M.D.,  
Per Winkel, M.D., D.M.Sci., and Jørn Wetterslev, M.D., Ph.D.,  
for the 6S Trial Group and the Scandinavian Critical Care Trials Group\*

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

**One week later**

## Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis

Anders Perner, M.D., Ph.D., Nicolai Haase, M.D.,  
Anne B. Guttormsen, M.D., Ph.D., Jyrki Tenhunen, M.D., Ph.D.,  
Gudmundur Klemenzson, M.D., Anders Åneman, M.D., Ph.D.,  
Kristian R. Madsen, M.D., Morten H. Møller, M.D., Ph.D., Jeanie M. Elkjær, M.D.,  
Lone M. Poulsen, M.D., Asger Bendtsen, M.D., M.P.H., Robert Winding, M.D.,  
Morten Steensen, M.D., Pawel Berezowicz, M.D., Ph.D., Peter Søre-Jensen, M.D.,  
Morten Bestle, M.D., Ph.D., Kristian Strand, M.D., Ph.D., Jørgen Wiis, M.D.,  
Jonathan O. White, M.D., Klaus J. Thornberg, M.D., Lars Quist, M.D.,  
Jonas Nielsen, M.D., Ph.D., Lasse H. Andersen, M.D., Lars B. Holst, M.D.,  
Katrin Thormar, M.D., Anne-Lene Kjældgaard, M.D., Maria L. Fabritius, M.D.,  
Frederik Mondrup, M.D., Frank C. Pott, M.D., D.M.Sci., Thea P. Møller, M.D.,  
Per Winkel, M.D., D.M.Sci., and Jørn Wetterslev, M.D., Ph.D.,  
for the 6S Trial Group and the Scandinavian Critical Care Trials Group\*

## VISEP Çalışması

N Engl J Med. 2008 Jan 10;358(2):125-39. doi: 10.1056/NEJMoa070716.

### **Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis.**

Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oppert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K; German Competence Network Sepsis (SepNet).

- 597 sepsis hastasını içeren çok merkezli RKÇ
- Geleneksel / yoğun insülin tedavisi uygulanan sepsis hastalarına
- %10 HES 200/0.5 ve
- RL ile sıvı resüsitasyonu yapılarak
- 28 günlük mortalite oranı ve ortalama organ yetersizliği skoru
- (%10 HES 200/0.5) grubunda BY insidensini yüksek buluyorlar.

# (VİSEP Çalışması) ile ilgili Olumsuzluklar

- Hastalara başlangıç resüsitasyon sıvısı olarak HES kullanıldıktan sonra randomizasyon yapılması.
- Hemodinamik stabilizasyon sonrası randomizasyon yapılması,
- YBÜ den çıkana kadar yüksek doz hiperonkotik büyük mol. ağırlıklı (%10 HES 200/0.5) in idame sıvısı olarak kullanılması.

## (CHEST study)

Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, Glass P, Lipman J, Liu B, McArthur C, McGuinness S, Rajbhandari D, Taylor CB, Webb SA:  
**Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care.**  
*N Engl J Med* 2012, **367**:1901-1911.

- Avustralya ve Yeni Zelanda'da **7000** YB hastasında sıvı resüsitasyonunda **6% HES 130/0.4** ve **SF** solüsyonlarının
- **90 günlük mortalite,**
- **ABY insidensi ve**
- **RRT gereksiniminin** karşılaştırıldığı PRK çalışma.
- Sonuç parametreleri üzerine farklılık tespit edilmemiş.

# (CHEST study)

## ile ilgili Olumsuzluklar

- Her iki grupta da sepsisli hasta oranı %30 ve %15'ine randomizasyon öncesi HES verilmiş.
- HES tedavi süresi ve kümülatif dozu açıkça bildirilmemiş.
- Sıvı tedavisi için hedefe yönelik protokol kullanılmamış, genelde (+) dengede kalınmış.
- 90 günlük mortalite oranında fark olmamakla birlikte HES grubunda randomizasyon öncesi RRT oranı daha yüksek. ( $p = 0.04$ )
- Bu şekilde sub grup analizi yapıldığında ise HES ; sepsis ve ABY'likli hastalar da primer sonuçları etkilemediği gibi KV yetersizlikde anlamlı olarak düşük bulunmaktadır.



# (CRYSTMAS Çalışması)

## CRYSTalloids Morbidity Associated with severe Sepsis

Guidet B, Martinet O, Boulain T, Philippart F, Poussel JF, Maizel J, Forceville X, Feissel M, Hasselmann M, Heininger A, Van Aken H: 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**:R94.

<http://ccforum.com/content/16/3/R94>

**Sepsis hastalarında 6% HES 130/0.4 ve SF solüsyonları ile sıvı resüsitasyonunda;**

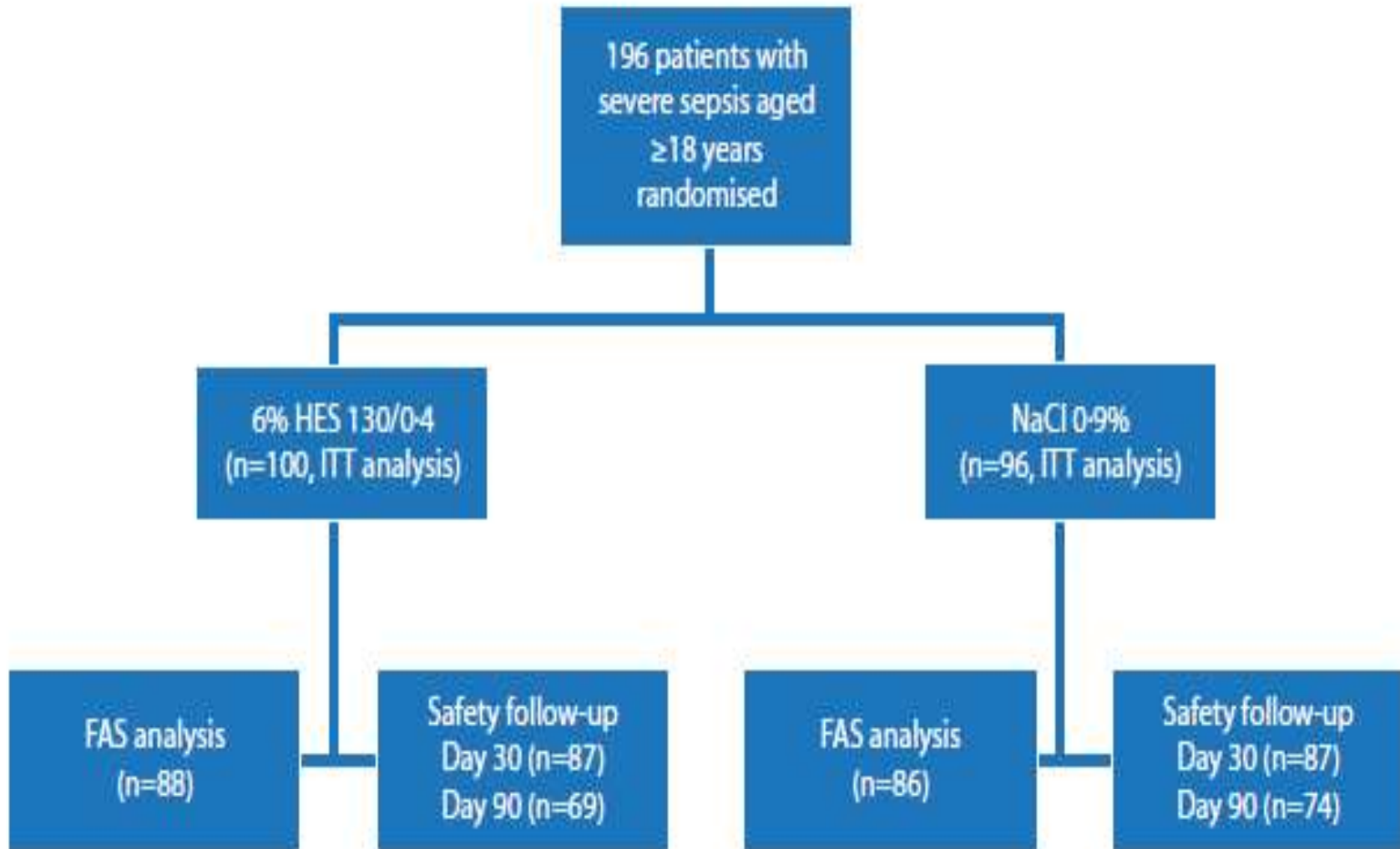
- **Birincil sonuç göstergesi olarak;**
  - Hemodinamik stabilizasyon için gereken sıvı miktarı ve süre
  - Hemodinamik etkiler,
  - ABY insidensi açısından karşılaştırılması.
  - Çalışmanın ikincil amacı;
  - YBÜ de kalış süresi,
  - hastane kalış süresi,
  - 4. gün SOFA skoru taraması

## (CRYSTMAS Çalışması)

- Hemodinamik stabilizasyon kriterleri;
  - (OAB)  $\geq 65$  mmHg,
  - 4 st süreyle
  - Aşağıdaki 3 parametreden en az ikisi stabil seyretmeli.
  - (SVB) 8-12 mmHg,
  - İdrar atımı  $> 2$  ml/kg,
  - (ScvO<sub>2</sub>)  $\geq 70\%$  .
- Vazopresör / inotrop tedavide doz artımına gidilmemeli
- İlave sıvı gereksinimi  $\leq 1$  L



# (CRYSTMAS Çalışması) Planı



ITT=Intention to Treat; FAS= Full Analysis Set

# Sonuçlar

- **Hedef HDS'a HES grubunda anlamlı olarak daha kısa süre ve az volümlerle erişilmiştir.**

(1,379 ± 886 ml HES ve 1,709 ± 1,164 ml NaCl)

[Ort. fark = -331 ± 1,033, 95% CI (-640) – (-21)] (P = 0.0185)

- **28 günlük mortalite oranı** HES grubunda (31.0%) , NaCl grubunda (25.3%) (P = 0.37).
- **90 günlük mortalite oranı** HES grubunda [40%] , NaCl grubunda [34%] (P = 0.33).
- RIFLE ve AKIN sınıflamalarına göre **ABY**; HES grubunda [24.5%] NaCl grubunda [20%] . Gruplar arası anlamlı fark yok. P = 0.454).

## (CRYSTMAS Çalışması) ile ilgili

### ■ **Olumlu bildirimler:**

- Sıvı resüsitasyonu hedefi (SVB, ScvO<sub>2</sub>),
- HES kullanım sınırlaması (başlangıç 50ml/kg idame 25ml/kg)  
kullanılması.

### ■ **Olumsuz bildirimler:**

- Sıvı resüsitasyonu hedefi için (SVB) kullanılması,
- Çalışmanın planlamasında mortalite açısından değerlendirmenin zayıf olduğu .

Adanir T, Aksun M, Cirit M, et al. The renal effect of replacement fluids in controlled severe hemorrhagic shock: an experimental study. *Turk J Trauma Emerg Surg* 2009; 15(5):423-32.

- **AMAÇ:** Tavşanlarda, **hemorajik şokta** resüsitasyon sıvısı olarak kullanılan;
  - RL ,
  - %6 HES 130/0.4,
  - RL+ %6 HES kombinasyonunun böbrek fonksiyonlara etkisi araştırmak.
- **SONUÇ:** Hemorajik şokta sıvı resüsitasyonu sonrası gruplar arasında histopatolojik incelemede anlamlı fark yok. ( $p>0.05$ ).

# (FIRST Çalışması)

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.

- **Ciddi travma** hastalarında sıvı resüsitasyonu üzerine prospektif RKÇ.
- Erken hedefe yönelik sıvı tedavisinde
- SF ve
- HES 130/0.4 böbrek üzerine etkileri açısından karşılaştırılmış.  
Renal hasar açısından HES daha az hasara yol açmış.

# CRISTAL Çalışması

## *JAMA* 2013, 310:1809-1817.

Research

Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

## Effects of Fluid Resuscitation With Colloids vs Crystalloids on Mortality in Critically Ill Patients Presenting With Hypovolemic Shock The CRISTAL Randomized Trial

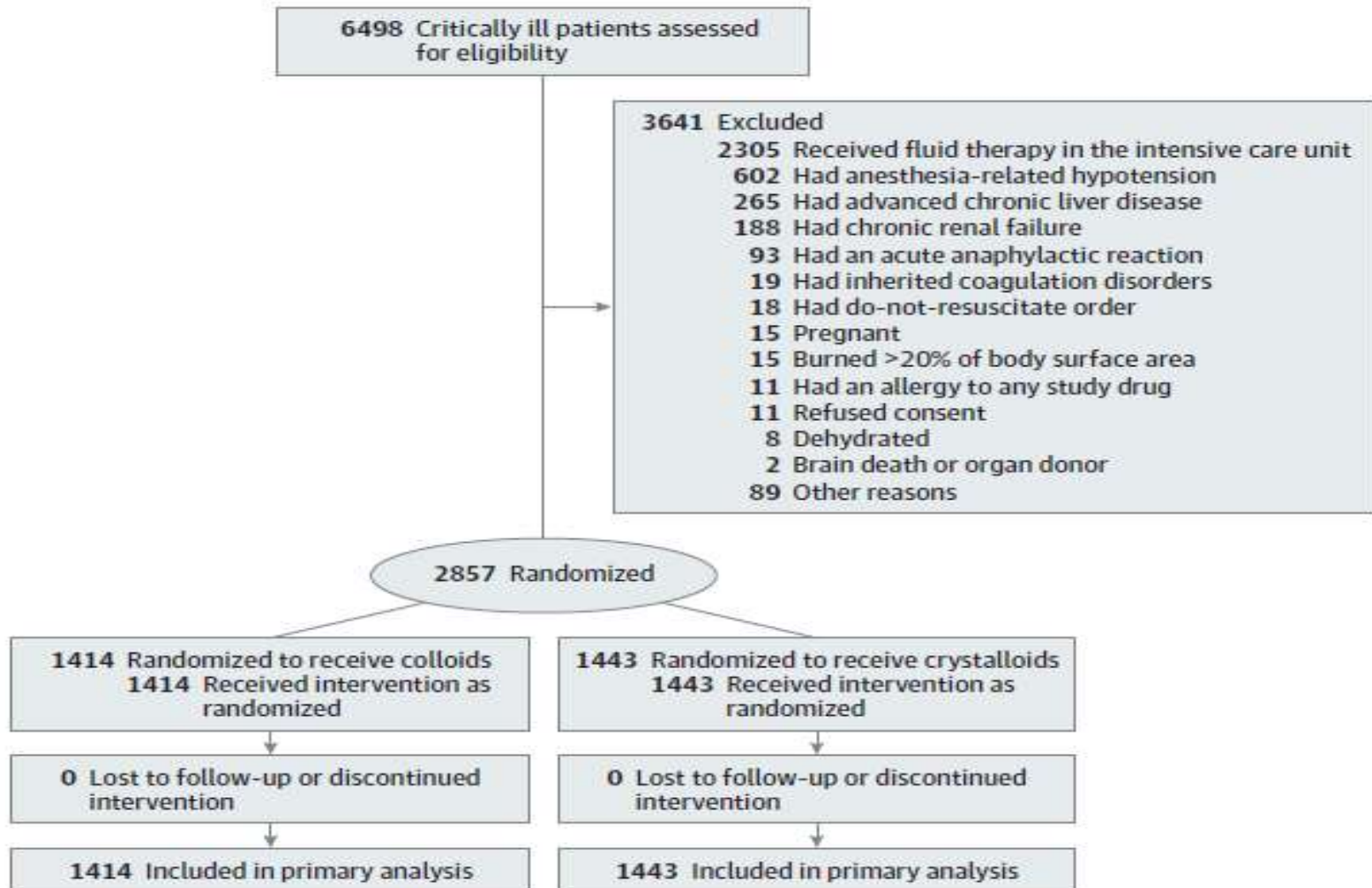
Djillali Annane, MD, PhD; Shidasp Siami, MD; Samir Jaber, MD, PhD; Claude Martin, MD, PhD; Souheil Elatrous, MD; Adrien Descorps Declère, MD; Jean Charles Preiser, MD; Hervé Outin, MD; Gilles Troché, MD; Claire Charpentier, MD; Jean Louis Trouillet, MD; Antoine Kimmoun, MD; Xavier Forceville, MD, PhD; Michael Darmon, MD; Olivier Lesur, MD, PhD; Jean Régnier, MD; Fékri Abroug, MD; Philippe Berger, MD; Christophe Clech, MD; Joël Cousson, MD; Laure Thibault, MD; Sylvie Chevret, MD, PhD; for the CRISTAL Investigators

## (CRISTAL Çalışması)

- Fransa, Belçika, Kanada, İngiltere, KuzeyAfrika ülkelerinin katıldığı,
- Çeşitli nedenlere bağlı **hipovolemik şok**taki hastalarda kolloid (%70 oranında HES) ve kristalloidleri karşılaştıran RK çalışma;
- 28 günlük mortalite,
- 90 günlük mortalite,
- RRT siz gün sayısı,
- Ventilatör tedavisiz gün sayısı,
- Vazopresör tedavisiz gün sayısı,

# Effects of Fluid Resuscitation With Colloids vs Crystalloids on Mortality in Critically Ill Patients Presenting With Hypovolemic Shock

Figure 1. Patient Enrollment in the Colloids Versus Crystalloids for the Resuscitation of the Critically Ill (CRISTAL) Trial





## Effects of Fluid Resuscitation With Colloids vs Crystalloids on Mortality in Critically Ill Patients Presenting With Hypovolemic Shock

To be eligible, research participants had to have received no prior fluids for resuscitation during their ICU stay and now require fluid resuscitation for acute hypovolemia as defined by the combination of (1) hypotension: systolic arterial pressure of less than 90 mm Hg, mean arterial pressure of less than 60 mm Hg, orthostatic hypotension (ie, a decrease in systolic arterial pressure of at least 20 mm Hg from the supine to the semirecumbent position), or a delta pulse pressure of 13% or higher; (2) evidence for low filling pressures and low cardiac index as assessed either invasively or noninvasively; and (3) signs of tissue hypoperfusion or hypoxia,

## Effects of Fluid Resuscitation With Colloids vs Crystalloids on Mortality in Critically Ill Patients Presenting With Hypovolemic Shock

### Study Treatments

Eligible patients were randomly allocated to fluid resuscitation with crystalloids (control group) or with colloids (experimental group). In the crystalloids group, allowed treatments included isotonic or hypertonic saline and any buffered solutions. In the colloids group, hyponcotic (eg, gelatins, 4% or 5% of albumin) and hyperoncotic (eg, dextrans, hydroxyethyl starches, and 20% or 25% of albumin) solutions were permitted.

Within each treatment group, investigators could use whichever fluids were available at their institution. The amount of fluid and duration of treatment was left at the discretion of the investigators with the following restrictions: (1) the daily total dose of hydroxyethyl starch could not exceed 30 mL/kg



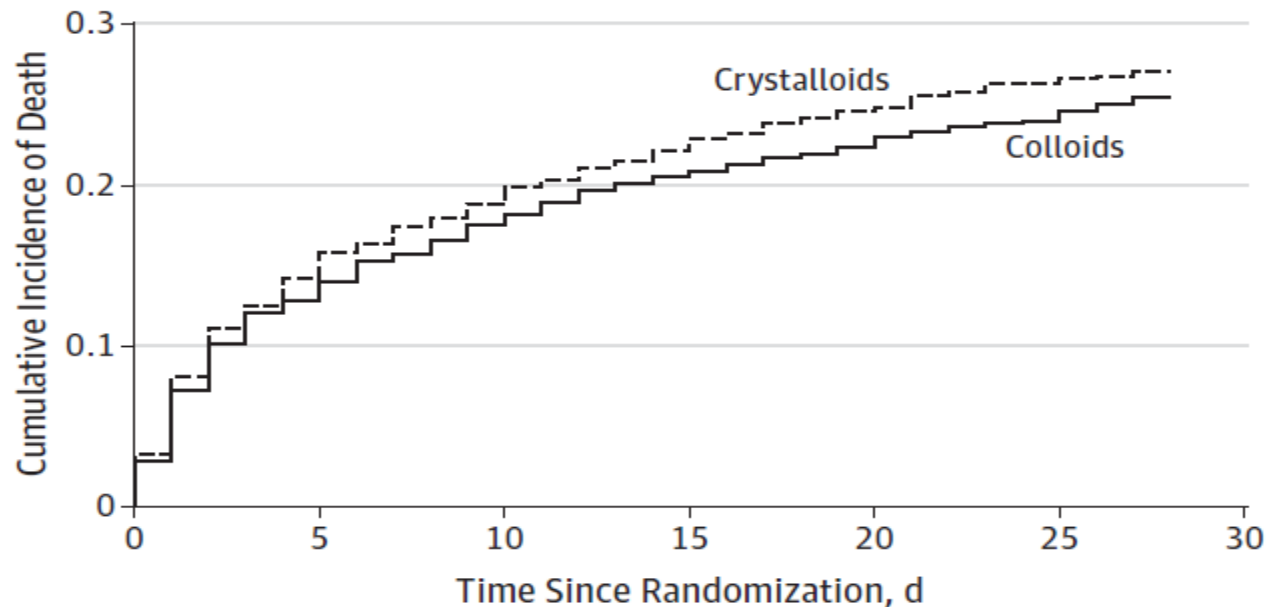
# Effects of Fluid Resuscitation With Colloids vs Crystalloids on Mortality in Critically Ill Patients Presenting With Hypovolemic Shock

Table 1. Baseline Characteristics

	Colloids Group (n = 1414)	Crystalloids Group (n = 1443)
Age, median (IQR), y	63 (50-76)	63 (50-75)
Male sex, No. (%)	880 (62.2)	902 (62.5)
Weight, median (IQR), kg	70 (60-81)	70 (61-81)
Height, median (IQR), cm	170 (161-175)	169 (162-175)
Source of admission to ICU, No. (%)		
Community	674 (48.2)	745 (52.0)
Hospital ward	617 (44.1)	575 (40.1)
Other ICU	57 (4.1)	65 (4.5)
Long-term care facility	50 (3.6)	48 (3.3)
Physiology score, median (IQR)		
SAPS II <sup>a</sup>	48 (35-64)	50 (36-65)
SOFA <sup>b</sup>	8 (5-11)	8 (5-11)
Systolic blood pressure, median (IQR), mm Hg	(n = 1337) 92 (80-112)	(n = 1372) 94 (80-113)
Heart rate, median (IQR), beats/min	(n = 1335) 105 (86-123)	(n = 1366) 105 (88-21)
Urinary output, median (IQR), mL/h	(n = 1245) 40 (20-70)	(n = 1259) 40 (20-60)
Lactate levels, median (IQR), mmol/L	(n = 1151) 2.3 (1.3-3.8)	(n = 1176) 2.4 (1.4-4.5)
Predefined strata, No. (%)		
Sepsis	774 (54.7)	779 (54.0)
Trauma	85 (6.0)	92 (6.4)
Hypovolemic shock (without sepsis or trauma)	555 (39.3)	572 (39.6)

# Effects of Fluid Resuscitation With Colloids vs Crystalloids on Mortality in Critically Ill Patients Presenting With Hypovolemic Shock

Figure 2. Cumulative Incidence of Death Within First 28 Days After Randomization



No. at risk						
Colloids	1414	1233	1167	1124	1099	1076
Crystalloids	1443	1239	1172	1124	1089	1064

# Effects of Fluid Resuscitation With Colloids vs Crystalloids on Mortality in Critically Ill Patients Presenting With Hypovolemic Shock

Table 2. Study Outcomes by Treatment Group

	No. (%) of Patients		RR (95% CI)	P Value <sup>a</sup>
	Colloids (n = 1414)	Crystalloids (n = 1443)		
<b>Death</b>				
Within 28 d	359 (25.4)	390 (27.0)	0.96 (0.88 to 1.04)	.26
Within 90 d	434 (30.7)	493 (34.2)	0.92 (0.86 to 0.99)	.03
In ICU	355 (25.1)	405 (28.1)	0.92 (0.85 to 1.00)	.06
In hospital	426 (30.1)	471 (32.6)	0.94 (0.87 to 1.02)	.07
<b>No. of days alive and without the following treatment or condition</b>	<b>Mean (SD)</b>		<b>Mean Difference (95% CI)</b>	
Mechanical ventilation within the first 7 d	2.1 (2.4)	1.8 (2.3)	0.30 (0.09 to 0.48)	.01
Mechanical ventilation within the first 28 d	14.6 (11.4)	13.5 (11.5)	1.10 (0.14 to 2.06)	.01
Renal replacement therapy within the first 7 d	4.8 (2.9)	4.6 (2.9)	0.2 (-0.4 to 0.8)	.99
Renal replacement therapy within the first 28 d	13.9 (11.3)	13.1 (11.4)	0.8 (-1.6 to 3.3)	.90
Organ failure (SOFA score <6) within the first 7 d	6.2 (1.8)	6.1 (1.8)	0.06 (-0.10 to 0.20)	.31
Organ failure (SOFA score <6) within the first 28 d	21.4 (10.3)	20.9 (10.6)	0.6 (-0.4 to 1.5)	.16
Vasopressor therapy within the first 7 d	5.0 (3.0)	4.7 (3.1)	0.30 (-0.03 to 0.50)	.04
Vasopressor therapy within the first 28 d	16.2 (11.5)	15.2 (11.7)	1.04 (-0.04 to 2.10)	.03
ICU stay within the first 28 d	8.3 (9.0)	8.1 (9.2)	0.2 (-0.5 to 0.9)	.69
Hospital stay within the first 28 d	11.9 (11.1)	11.6 (11.4)	0.3 (-0.5 to 1.1)	.37

# Crystal Trial

- Sonuç:
- 28 günlük mortalite oranında fark yok.
- 90 günlük mortalite oranı kolloidlerle anlamlı düşük.
- RRT oranında fark yok.

Neuhaus W, Schick MA, Bruno RR, et al. The effects of colloid solutions on renal proximal tubular cells in vitro. *Anesth Analg* 2012; 114(2):371-4. [English]

---

- **AMAÇ:** Renal proksimal tüp hücrelerine (HK-2)
  - maruziyet zamanı,
  - doz,
  - mol.ağırlığı,
  - dengelenmiş/dengelenmemiş solüsyon açısından etkilerini araştırmak.
- **SONUÇ:** HK-2 hücrelerinin HES preparatının ilk temas itibarıyla mol.ağırlığı, dengelenmiş/dengelenmemiş solüsyon olup olmamasına bağlı olmaksızın hücrelerin canlılığını olumsuz etkilediğini ve doz arttıkça bu etkininde derinleştiği.

# Clinical implications of HES-induced renal impairment

## Review: Pros and cons of tetrastarch solution for critically ill patients

Daisuke Toyoda, Shigeo Shinoda and Yoshifumi Kotake\*

*Journal of Intensive Care* 2014, 2:23 doi:10.1186/2052-0492-2-23

- Böbrek dokusunun doğal HE-nişasta molekülü ile uzun süre teması hasara yol açabilir.
- Böbrek dokusunun bütünlüğünün devamı açısından HES molekülünün hızlı yıkılma ve atılması çok önemlidir.
- HES'in ana metabolizma yolu olan  $\alpha$ -amilaz'ın sepsiste aktivitesini kaybedip etmediği henüz açıklığa kavuşmamıştır.
- Bu bakış açısıyla; sepsiste bazı hastalarda HES doza bağlı olarak böbreklerde hasara yol açabilir.
- Sepsiste maksimal doza yakın tekrar uygulamalardan kaçınılmalıdır.
- Ayrıca; Son çalışma ve yayınlar böbrek fonksiyonlarında Klor etkisi üzerine dikkat çekmektedir. Dolayısıyla NaCl bazlı HES preparatları açısından bu noktaya da dikkat edilmelidir.



# Anesthesiology V:111 ; 1 . July 2009

## Anesthesiology

### The impact of hydroxyethyl starches in cardiac surgery - a systematic review and meta-analysis --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	The impact of hydroxyethyl starches in cardiac surgery - a systematic review and meta-analysis
Article Type:	Perioperative Medicine
Corresponding Author:	Jean-Luc Fellahi, M.D., Ph.D. CHU de Caen Caen, Cedex 9 FRANCE
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	CHU de Caen
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Matthias Jacob, M.D., Ph.D.
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Matthias Jacob, M.D., Ph.D. Jean-Luc Fellahi, M.D., Ph.D. Daniel Chappell, M.D., Ph.D. Andrea Kurz, M.D.

# Meta-analysis on HES in CV surgery

**Amaç; KVC' de HES'in diğer volüm genişleticilerle (Albumin, Jelatin, Kristalloidler) aşağıdaki parametreler açısından karşılaştırılması.**

- **Total kan kaybı**
- **Transfüzyon gereksinimi**
- **Reoperasyon gereksinimi**
- **ABY gelişimi**
- **Mortalite**
- **YB ve hastane kalış süresi**
- **Total kullanılan kolloid ve kristalloid volümü**

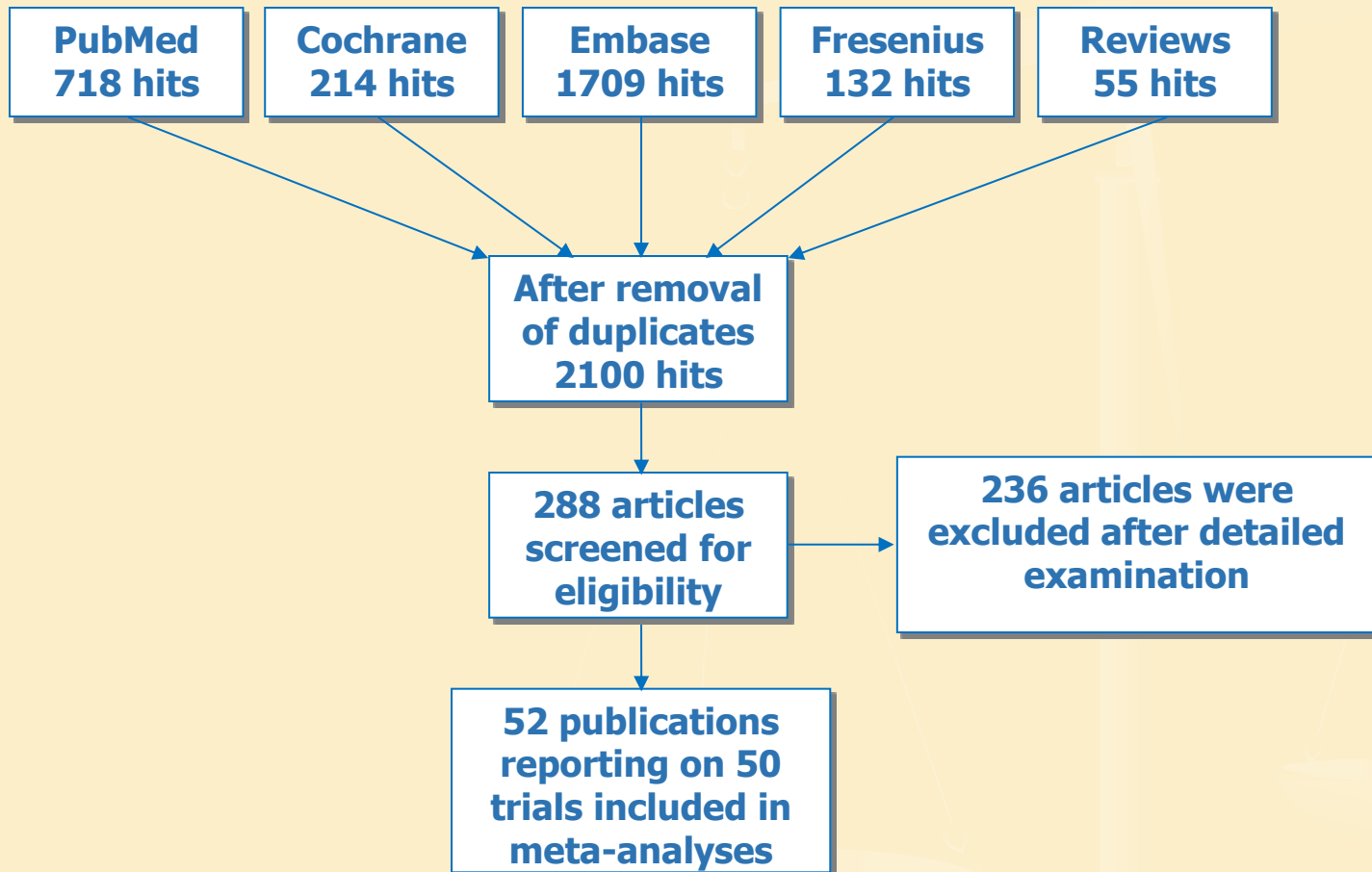
# Meta-analysis on HES in CV surgery

## Metod:HES Sınıflaması

Hidroksietil grubundaki molar substitüsyona göre :

- Tetrastarch 0.4 (130 kD)
- Pentastarch 0.45 (250, 264 kD)
- Pentastarch 0.5 (120, 200, 250 kD)
- Hetastarch 0.7 (120, 400, 450 kD)

# Meta-analysis on HES in CV surgery



# Meta-analysis on HES in CV surgery

## Özet (1)

- **Total kan kaybı ve kan transfüzyon sıklığı** açısından; HES 0.4, kristalloid ve Jelatin benzer sonuç verdi.
- **Total sıvı verilimi**; kristalloid ve Jelatin'e göre HES 0.4 ile azalıyor.
- **YB yatış süresi** açısından gruplar arasında belirgin fark yok.
- **Hastanede kalış süresi** HES 0.4 grubunda Kristalloidlere göre ort.  $\frac{1}{2}$  gün daha kısa.

# Meta-analysis on HES in CV surgery

## Özet (2)

- **Reoperasyon sıklığı** açısından; HES 0.4, kristalloid ve Jelatin grupları arasında belirgin fark saptanmazken (%1.7-1.4) HES 0.7 ile bu oran arttı.
- **ABY** açısından; HES grubu ile kristalloid ve Jelatin grupları arasında belirgin fark saptanmadı. (%2.2-1.8)
- **Mortalite** oranı açısından; HES grubu ile kristalloid ve Jelatin grupları arasında belirgin fark saptanmadı. (%0.7-1.0)

# Meta-analysis on HES in CVS

## Sonuç:

RKÇ ları içeren bu meta-analiz;

Kalp cerrahisinde; Tetra nişastaların kristalloid ve diğer kolloidlere göre;

➤ Kan kaybı,

➤ Transfüzyon gereksinimi,

➤ Hastane yatış süresi açısından dezavantaja sahip olmadıklarını

Eski nişasta preparatlarının güvenlik açısından tercih edilmemelerini göstermiştir.

**PERIOPERATIVE MEDICINE**

**Six Percent Hydroxyethyl Starch 130/0.4 (Voluven®)  
versus 5% Human Serum Albumin for Volume  
Replacement Therapy during Elective Open-heart  
Surgery in Pediatric Patients**

Philippe Van der Linden, M.D., Ph.D.,\* Andrée De Villé, M.D.,\* Anna Hofer, M.D.,† Martina Heschl, M.D.,† Hans Gombotz, M.D.,Ph.D.‡



## Six Percent Hydroxyethyl Starch 130/0.4 (Voluven®) versus 5% Human Serum Albumin for Volume Replacement Therapy during Elective Open-heart Surgery in Pediatric Patients

### What We Already Know about This Topic

- Human albumin is the most commonly administered colloid in pediatric patients undergoing cardiac surgery, although tetra-starches are being used with increasing frequency in adults
- Very limited data are available regarding the efficacy and safety of tetrastarches in children

**Methods:** The study was a two-center, randomized, controlled, parallel-group, double-blind trial performed in children aged 2–12 yr undergoing elective surgery for congenital heart disease under extracorporeal circulation. The primary objective was to demonstrate equivalence between HES and HSA with regard to the total volume of colloid infusion for intraoperative volume replacement including priming of the extracorporeal circuitry.

# Six Percent Hydroxyethyl Starch 130/0.4 (Voluven®) versus 5% Human Serum Albumin for Volume Replacement Therapy during Elective Open-heart Surgery in Pediatric Patients

**Table 3.** Summary of Fluid Input and Fluid Output Population: ITT

Parameter (Unit)	HES Group (N = 31)					HSA Group (N = 29)					P Value*
	Absolute Values					Absolute Values					
Time Point	N	Mean	Range	Median	Q25–Q75	N	Mean	Range	Median	Q25–Q75	
<b>Total fluid input (ml/kg BW)</b>											
During surgery	31	98.5	38–263	96.2	72.8–109.9	29	102.0	51–264	86.0	73.6–112.7	0.682
After arrival on ICU until second postoperative morning	31	148.0	0–339	106.8	80.4–234.3	29	159.0	55–334	138.8	101.3–210.8	0.402
Overall time	31	247.3	75–609	192.8	165.8–338.8	29	262.3	127–462	218.1	177.8–371.5	0.372
<b>Total fluid output (ml/kg BW)</b>											
During surgery	31	81.8	26–208	76.6	51.7–94.0	29	72.9	20–209	59.3	53.8–76.9	0.335
After arrival on ICU until first postoperative morning	30	45.1	16–148	40.1	24.9–59.1	29	46.9	15–81	45.7	36.3–56.1	0.696
First to second postoperative morning	30	70.0	16–272	50.6	35.2–86.5	29	73.3	20–245	56.6	46.1–81.9	0.655
Overall time	30	197.9	69–527	167.7	146.2–263.5	29	193.1	85–373	161.1	141.2–243.6	0.897
<b>Fluid balance (ml/kg BW)</b>											
During surgery	31	16.7	–70 to 56	18.3	6.9–30.2	29	29.1	–14 to 77	23.5	14.3–37.2	0.050
After arrival on ICU until second postoperative morning	30	37.9	–11 to 183	18.9	9.3–64.0	29	38.7	–40 to 213	30.6	11.1–59.2	0.847
Overall time	30	55.1	3–197	36.9	16.5–80.0	29	69.2	–12 to 279	57.4	27.5–92.5	0.243

\* P values or testing for treatment difference are based on an ANOVA with treatment and center as effects.

BW = body weight; HES = hydroxyethyl starch 130/0.4; HSA = human serum albumin; ICU = intensive care unit; ITT = intent-to-treat; N = patients' number.

# Six Percent Hydroxyethyl Starch 130/0.4 (Voluven®) versus 5% Human Serum Albumin for Volume Replacement Therapy during Elective Open-heart Surgery in Pediatric Patients

**Table 4.** Summary of Transfused Blood Products Population: Safety Population

Parameter (Unit)	HES Group (N = 31)					HSA Group (N = 29)					P Value*
	Absolute Values					Absolute Values					
	N	Mean	Range	Median	Q25–Q75	N	Mean	Range	Median	Q25–Q75	
Erythrocytes, ml/kg	12	28.7	6.7–90.5	19.1	11.9–43.5	15	27.2	4.3–88.0	20.8	11.6–29.4	0.732
FFP, ml/kg	8	27.3	9.0–81.9	18.7	14.5–30.8	10	25.0	10.3–53.1	19.3	14.9–34.1	0.892
Fibrinogen, ml/kg	0	—	—	—	—	3	4.4	4.0–4.8	4.35	4.0–4.81	n.e.
Platelets, ml/kg	6	14.9	8.6–22.3	15.5	10.5–17.2	2	14.6	11.2–18.0	14.6	11.2–18.0	0.936
Calculated blood, ml/kg	31	14.5	2.2–66.2	8.6	5.5–19.6	29	15.4	0.6–68.4	9.8	6.3–15.4	0.719
Patients exposed to any blood product	13					16					

\* P values of testing for treatment difference are based on an ANOVA with treatment and center as effects.

FFP = fresh frozen plasma; HES = hydroxyethyl starch 130/0.4; HSA = human serum albumin; N = patients' number; n.e. = not estimable.



# Six Percent Hydroxyethyl Starch 130/0.4 (Voluven®) versus 5% Human Serum Albumin for Volume Replacement Therapy during Elective Open-heart Surgery in Pediatric Patients

**Table 5.** Results for Biomarkers of Renal Function in ITT Population

Parameter (Unit)	HES Group (N = 31)					HSA Group (N = 29)					P Value†
	Absolute Values					Absolute Values					
Time Point	N	Mean ± SD	Range	Median	Q25–Q75	N	Mean ± SD	Range	Median	Q25–Q75	
<b>α-1-Microglobulin/urinary creatinine (g/mmol creatinine)</b>											
Baseline	7*	12.1±21.1	1.2–59.3	3.0	1.9–11.1	1*	3.9		3.9	3.9 to –3.9	
Arrival on ICU	31	18.1±17.8	1.2–74.5	12.0	4.3–28.2	25	20.0±22.8	0.9–87.2	11.1	7.8–20.7	0.8691
Last available value	31	6.0±7.4	0.9–30.7	2.6	1.6–6.7	25	10.4±17.2	0.9–87.2	3.8	2.3–11.1	0.2257
<b>β-NAG/urinary creatinine (U/mmol creatinine)</b>											
Baseline	30	4.4±14.5	0.3–65.5	0.6	0.5–0.8	28	0.8±0.6	0.3–2.7	0.6	0.4–0.8	0.8763
Arrival on ICU	31	13.0±28.8	0.4–134.3	2.8	1.0–10.9	29	11.5±32.9	0.4–175.1	1.5	1.2–6.3	0.5491
Last available value	31	1.0±0.6	0.3–2.9	0.8	0.5–1.2	29	1.4±2.1	0.3–12.0	0.8	0.6–1.1	0.9234
<b>NGAL/urinary creatinine (µg/mmol creatinine)</b>											
Baseline	31	3.6±14.8	0.1–83.5	0.7	0.4–1.4	29	2.3±4.6	0.2–21.7	0.8	0.6–1.3	0.2279
Arrival on ICU	31	55.9±100.9	0.3–390.6	6.9	1.1–58.8	29	54.5±145.6	0.3–681.4	1.6	1.3–8.0	0.4033
Last available value	31	1.9±1.3	0.4–6.9	1.6	1.0–2.1	29	10.0±37.8	0.6–205.4	2.1	1.3–3.0	0.1430
<b>Urinary albumin/urinary creatinine (g/mmol creatinine)</b>											
Baseline	31	7.0±19.7	0.5–110.7	1.6	0.9–6.3	29	3.9±3.4	0.5–15.8	3.2	1.8–4.2	0.1599
Arrival on ICU	31	13.6±17.7	0.4–78.0	6.8	3.5–14.2	29	30.4±68.1	0.6–354.5	7.5	3.2–22.3	0.7115
Last available value	31	12.3±13.7	0.7–67.9	8.1	3.9–17.0	29	28.4±63.3	2.1–341.0	9.57	6.3–24.5	0.1313

\* Number of patients with values above detection limits. † P values of testing for treatment differences are based on a two-sided Mann-Whitney U test.

ICU = intensive care unit; ITT = Intent-to-treat; HES = hydroxyethyl starch 130/0.4; HSA = human serum albumin; N = patients' number; NAG = N-acetyl-β-D-glucosaminidase; NGAL = neutrophil gelatinase-associated lipocalin.

**Six Percent Hydroxyethyl Starch 130/0.4 (Voluven®)  
versus 5% Human Serum Albumin for Volume  
Replacement Therapy during Elective Open-heart  
Surgery in Pediatric Patients**

**Sonuç:**

%6 HES ile %5 HA arasında kanama ve böbrek fonksiyonları açısından fark bulunmamış. Ancak yine de daha büyük serilerde çalışılması gerektiğini vurgulamışlar.

**RESEARCH**

**Open Access**

# Re-evaluating currently available data and suggestions for planning randomised controlled studies regarding the use of hydroxyethyl starch in critically ill patients - a multidisciplinary statement

Patrick Meybohm<sup>1</sup>, Hugo Van Aken<sup>2</sup>, Andrea De Gasperi<sup>3</sup>, Stefan De Hert<sup>4</sup>, Giorgio Della Rocca<sup>5</sup>, Armand RJ Girbes<sup>6</sup>, Hans Gombotz<sup>7</sup>, Bertrand Guidet<sup>8</sup>, Walter Hasibeder<sup>9</sup>, Markus W Hollmann<sup>10</sup>, Can Ince<sup>11</sup>, Matthias Jacob<sup>12</sup>, Peter Kranke<sup>13</sup>, Sibylle Kozek-Langenecker<sup>14</sup>, Stephan Alexander Loer<sup>15</sup>, Claude Martin<sup>16</sup>, Martin Siegemund<sup>17</sup>, Christian Wunder<sup>13</sup> and Kai Zacharowski<sup>1\*</sup>

Kritik hastalarda HES kullanımını ile ilgili eldeki verilerin yeniden değerlendirilmesi ve RKÇ'ların planlaması için öneri: **multi disiplinler bir rapor**

## Gelecekte yapılacak RKÇ'lar için tavsiyeler:

- HES kullanımında doğru endikasyon. (Hipovolemi)
- Önceden mevcut BY ve/veya ABY (ilk 6 st dışında)
- Akut volum resüsitasyonu için kullanımın sınırlanması (maks. 24 st)
- Hipovolemi ve sıvı tedavisine cevabın standart protokollerle değerlendirilmesi
- **Sıvı tedavisi ve takibi için hedefe yönelik protokollerin kullanılması**
- Net olarak önceden son noktaların belirlenmiş olması (RRT endikasyonu gibi)
- Kaliteli veri dökümantasyonu ve yeterli takibe sahip olması





- (PRAC) tarafından HES tedavisinden yararlanabilecek bir grup hastanın mevcut olabileceği nedeniyle, bu tarihe kadar eldeki tüm verilerin değerlendirilmesiyle aşağıdaki sonuca varmıştır.
- Kritik ve sepsisli hasta grubunda böbrek hasarı ve mortaliteyi arttırdığına dair kanıtlar nedeniyle HES bu hastalarda kullanılmamalıdır.
- Akut kan kaybına bağlı hipovolemik hastalarda ise; kristalloidlerin tek başına kullanımlarının yetersiz oluşu nedeniyle HES kullanılabilir.
- Bu hastalarda riski minimale indirmek için önlem alınması ve HES solüsyonununun 24 st. ten fazla kullanılmaması onaylanmıştır.



# Sonuç:

- Tetra nişastaların avantajları iki maddede özetlenebilir.
- 1- Kristalloidlere göre dolaşan kan volümünü hücrelerarası kompartmana daha az sıvı kaçağı ile etkin bir şekilde artırır.
- 2- Eşdeğer volüm etkisi HA'ye göre daha ucuza elde edilir.
- Buna karşın; Tetra nişastaların dezavantajları;
- Kritik hastalarda uzun süreli kullanımda böbrek hasarına yol açabilirler.

# Sonuç:

- Hipovolemi/hipoperfüzyon ve akut hipervolemi önlenmesi gereken önemli bir problemdir.
- Amaca yönelik sıvı tedavisi ile hemodinamik optimizasyon yaşam şansını ve kalitesini düzeltir.
- Temel idame sıvısı kristalloidler olabilir,
- Hedefe yönelik bolus uygulamalarında kolloidler tercih edilmelidir.
- Uygun hemodinamik izleme tedavi hasta için kişiselleştirilmelidir.