



Yoğun Bakımda Sıvı Tedavisi

Fluid Therapy in Intensive Care Unit

Dilek ÖZCENGİZ¹

¹ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Adana, Türkiye
Department of Anesthesiology and Reanimation Faculty of Medicine, University of Cukurova, Adana, Turkey

ÖZET

Sıvı ve volüm tedavisi yoğun bakımdaki kritik hastada önemli bir köşe taşıdır. Vasküler engel hakkındaki yeni bulgular, fizyolojik işlevleri ve vasküler kaçak sıvı ve volüm tedavisi hakkında yeni görüşlere öncülük etmektedir. Yoğun bakımda hipovolemiden olduğu kadar hipervolemiden kaçınmak da önemli bir rol oynar. Restriktif ve liberal sıvı tedavileri çalışmalarda doğrudan karşılaştırılmamakta ve kolloidler ile kristalloidler arasında da önemli fark yoktur. Birçok çalışmada volüm yönetiminde hemodinamik monitörizasyonun kullanımı analiz edilmektedir. Bu derleme endotelial yüzey tabakanın fizyolojisiyle ilgili literatürü, sıvı kaymalarını, sıvı yönetimi stratejilerini ve yaygın olarak kullanılan sıvıları, hemodinamik monitörizasyon için uygun değişkenleri belirlemeyi ve onları hedefe yönelik kullanmayı gözden geçirecektir.

Anahtar Kelimeler: Sıvı tedavisi, Kolloid, Kristalloid.

Geliş Tarihi: 07/06/2011 • Kabul Ediliş Tarihi: 13/06/2011

ABSTRACT

Fluid and volume therapy is an important cornerstone of treating critically ill patients in the intensive care unit. New findings concerning the vascular barrier, its physiological functions, and its role regarding vascular leakage have lead to a new view of fluid and volume administration. Avoiding hypervolemia, as well as hypovolemia, plays a pivotal role in the intensive care unit. The various studies comparing restrictive vs. liberal fluid and volume management are not directly comparable, do not differ between colloid and crystalloid administration. In addition, very few studies have analyzed the use of advanced hemodynamic monitoring for volume management. This article summarizes the current literature on the relevant physiology of the endothelial surface layer, discusses fluid shifting, reviews available research on fluid management strategies and the commonly used fluids, and identifies suitable variables for hemodynamic monitoring and their goal-directed use.

Key Words: Fluid therapy, Colloids, Crystalloids.

Received: 07/06/2011 • Accepted: 13/06/2011



Yoğun bakımda kritik hastaya sıvı verilmesinin birçok amacı olabilir. Yoğun bakımda hastalara normal sıvı dengesini sürdürmek için olduğu gibi, hipovolemi ve şok tedavisi için de sıvı tedavisi uygulanır. Şok, kesin veya görece sıvı eksikliği nedeniyle ortaya çıkan yetersiz doku perfüzyonu olarak tanımlanır. Şokun nedeni dolaşan sıvı volümünün azalması olduğu için, herhangi bir şok durumunda resüsitasyon tedavisinin temelini sıvı tedavisi oluşturur. Şokun resüsitasyonunda sıvı seçimi çok çalışılmış olmasına karşın tartışmalıdır.

Resüsitasyon sıvıları kan ve kan ürünleri, kristalloidler ve kolloidleri içermektedir. Uygun sıvı seçimi ise oldukça tartışmalı bir durumdur. Hastaya ne kadar sıvı verileceği de yine şokun nedenine, yandaş hastalıklara, verilen sıvının türüne ve diğer etkenlere bağlıdır. Şokun düzeltilmesinden sonra idame sıvısı, intravasküler ve interstisyel homeostazisi sağlamak için sürdürülür.

Bu derlemede sıvı kompartımanları ve belirleyicileri gözden geçirilecek, sıvı türleri ve seçimi tartışılacaktır. Hep sürmekte olan kolloidler mi yoksa kristalloidler mi tartışmasına da değinilecektir.

SIVI KOMPARTIMANLARI

Sıvıların uygun kullanımıyla ilgili bir tartışmaya sıvıların vücuttaki dağılımları, güçlerin nasıl dağıldığının temellerini ve bu güçlerin uygulanan sıvıların dağılımını nasıl etkilediğini öğrenerek başlamak gereklidir.

Vücut Sıvı Kompartımanları

Total vücut sıvısı (TVS), vücut ağırlığının yaklaşık olarak %60'ıdır. Bu da ortalama bir erişkin 70 kg kabul edilirse, 42 L'dir. TVS üç kompartımandan oluşur: İntraselüler (ISS; TVS'nin 2/3'ü kadardır), intravasküler (IVS) ve interstisyel (ITS). İntraselüler sıvı ve interstisyel sıvı birlikte ekstraselüler sıvı kompartımanını (ESS; TVS'nin 1/3'ü kadardır) oluşturur. Ekstraselüler sıvının %75'ini interstisyel sıvı, %25'ini ise intravasküler sıvı oluşturur. Dolaşan kan volümü yaklaşık olarak 5 L'dir (vücut ağırlığının %7'si kadar) ve bunun da 2 L'si kırmızı hücre, 3 L'si ise plazmadır. Bu oranlar ve miktarlar ideal koşullar için geçerlidir. Sıvılar bu üç kompartıman arasında plaz-

ma proteinlerinin ve elektrolitlerinin konsantrasyonuna bağlı olarak değişir (1).

Ozmotik, Onkotik ve Hidrostatik Basınçlar

Vücut kompartımanlarında sıvı hareketlerini yöneten iki basınç vardır. Bunlar; ozmotik ve hidrostatik basınçlardır. Ozmoz, bir sıvının yarı geçirgen bir zardan her iki taraftaki katı konsantrasyonu eşit olana kadar yaptığı harekettir. ISS ve ESS, yarı geçirgen hücre zarı ile ayrılmıştır. Bu zar suyun serbestçe geçmesine izin verirken, katıların pasajdan geçişi sıkı bir kontrole tabidir. Birincil katı sodyumdur ve konsantrasyonu ISS ve ESS'de farklıdır. ISS'de sodyum oldukça düşük konsantrasyonda (10 mEq/L) iken, ESS'de çok yüksektir (140 mEq/L). Sodyumun iki kompartıman arasındaki hareketi suyu da sodyum molekülüyle birlikte çeker (1,2).

ESS'deki elektrolit konsantrasyonu ve onkotik basınç birlikte IVS'nin ve bir miktar da ITS'nin sürdürülmesini etkileyecektir. İki kompartıman arasında protein konsantrasyonunda farklılık olduğu zaman bir onkotik basınç farkı oluşur ve bu durum membrandan sıvı ve küçük moleküllerin geçişiyle sonuçlanır. Total ozmotik basınçla kıyaslandığında onkotik basınç daha küçüktür, ancak bu IVS ile ITS arasındaki boyut farkının sürdürülmesine katkıda bulunan en önemli faktördür. ITS ve IVS kapillerlerle ayrılmıştır. Kapillerler su ve elektrolitler gibi küçük moleküllerin çoğuna geçirgendir, ancak plazma proteinleri gibi birçok makromoleküle karşı geçirgen değildir. Bu nedenle ITS kompartımanının elektrolit kompozisyonu, IVS ile aynıdır. Ancak protein kombinasyonu farklıdır, proteinler birincil olarak IVS'de daha yoğun olarak bulunur. Yüksek konsantrasyondaki plazma albuminleri ve proteinleri IVS'de daha fazla buldukları için bir onkotik basınç farkı oluşturur ve sıvıyı ITS'den IVS'ye çeker (1,2)

Ozmotik basınca ek olarak, hidrostatik basınç da vücut sıvı kompartımanlarını etkiler. Hidrostatik kuvvet, damarlardaki kan sütunları tarafından uygulanan kuvvettir. Bu kuvvet arteriyoller tarafta daha yüksek, venüllerde ise daha düşüktür. Hidrostatik basınç, sıvının intravasküler alandan çıkarak, interstisyel alana girmesine neden olur.



Starling hipotezine göre, kapiller filtrasyon hidrostatik ve onkotik güçler arasındaki fark olarak tanımlanır (1).

Net sıvı filtrasyonu= **K** (Net hidrostatik kuvvetler-Net onkotik kuvvetler) **K**, doku geçirgenlik katsayısı.

Starling hipotezine göre, arteriyel tarafta hidrostatik basınç en yüksek olduğu için onkotik basınçtan daha büyük olur ve net sıvı hareketi doku içerisine olur. Diğer yandan ise venüler alanda ozmotik basınç baskındır ve sıvı hareketi damar içine doğru olur. Net hareket interstisyuma doğrudur ve sıvı fazlası lenfatikler yoluyla drene edilir. Hidrostatik basınç sıvıyı kapiller dışına çekerken, onkotik basınç ise intravasküler alanda tutar; bundan dolayı IVS'nin idamesi kapiller geçirgenliğe bağlıdır. Doku geçirgenlik katsayısı vücutta değişkendir. Histamin ve inflamasyon mediatörleri doku geçirgenlik katsayısını artırır. Damar membranı katı maddeler için daha geçirgen hale gelir ve onkotik ve hidrostatik basınçların net etkisi sıvıyı damardan interstisyel alana hareket ettirir.

Starling yasasına göre, vasküler bariyer işlevinden sadece endotelial hücre hattı sorumludur. Sıçan mikrodamar modelinde ödem olmaksızın interstisyel kolloid ozmotik basıncın intravasküler ozmotik basıncın %70 kadarı olduğu gösterilmiştir. Bu bilgi Starling yasasına uygun değildir. Her sağlıklı endotelium transmembran sindekanlar ve heparan sülfat ve kondroitin sülfat zinciri içeren membrana bağlı glipikanlarla çevrilidir; tüm bunlar endotelial glikokaliksi oluşturur. Bağlı plazma proteinleri, çözülmüş glikozaminoglikanlar ve hiyalüronan endotelial yüzey tabakasını oluşturmak üzere glikokalikse yüklenir (3). Bu maddeler periyodik olarak yıkılır ve yapılıdır. Normal fizyolojik koşullarda endotelial yüzey tabakasının kalınlığı yaklaşık 1 µm'dir ve kan plazmasının yaklaşık 800 mL'sini bağlar. Bu nedenle de plazma volümü dolaşan ve dolaşıma katılmayan olarak iki kısma ayrılır. Glikokaliks, bir moleküler filtre gibi rol oynar, proteinleri tutar ve endotelial yüzey tabakasındaki onkotik basıncı artırır. Damar duvarı ve endotelial yüzey tabakası arasında anatomik küçük bir boşluk vardır, burası hemen hemen proteinsizdir. Böylece vasküler engeli geçen sıvı kaybı endotelial yüzey tabakasındaki onkotik basınç farkıyla sınırlandırılır.

Starling'in klasik kuralı çift engel kuralı olarak modifiye edilir. Vasküler bariyeri sadece endotelial hücre hattı değil, primer olarak endotelial yüzey tabakası oluşturur (3).

Vasküler Bariyer İşlev Bozukluğu: Nedenleri ve Sonuçları

Endotelial yüzey tabakası, kan ve doku arasındaki ilk temas yüzeyini oluşturur ve inflamasyon, koagülasyon gibi birçok olaydan etkilenir. Değişik ajanlar ve patolojik durumların glikokaliks yapıyı bozduğu ve endotelial yüzey tabakasını incelttiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Postiskemik reperfüzyonda heparan sülfatın döküntülerinin normalin 30 katına çıktığı gösterilmiştir (3). Çalışmalarda majör vasküler cerrahi geçiren hastalarda syndecan-1 ve heparan sülfat düzeylerinde artışlar olduğu gösterilmiştir (4). Tümör nekroz faktörü-alfa, sitokinler, proteazlar ve heparanaz gibi sistemik inflamatuvar yanıtın aktörlerinin endotelial yüzey tabakasının kalınlığını azalttığı, lökosit adezyonunu ve transendotelial geçirgenliği artırdığı bilinmektedir (3-5). İlginç olarak hipervolemi de glikokalikste yetersizliğe yol açabilir (6). Yetersizleşmiş glikokaliksin etkileri dramatiktir. İkincil bariyer etkisi ortadan kalkar ve transendotelial geçirgenlik şiddetli şekilde artar ve ardından interstisyel ödem ortaya çıkar (3). Nelson ve arkadaşları, septik hastalarda glukozaminoglikan ve syndecan-1 düzeylerinin yükseldiğini ve ortalama glukozaminoglikan düzeylerinin daha yüksek olduğu hastaların yaşamadığını göstermişlerdir (7).

Sıvı Kaybı Nereye Olur?

İdrar üretimi ve terlemeyle ortaya çıkan kayıp aşırı derecede artmadığı sürece ince bağırsaklardan suyun geri emilimiyle karşılanır ve birincil olarak da ekstravasküler sıvı volümünü etkiler. Cerrahi, travma ve şok esnasında kanama ya da vasküler kaçak gibi nedenlerle ortaya çıkan ek kayıplar ise birincil olarak intravasküler sıvı volümünü etkiler. Sonuçta sıvı kaybının birinci tipi intraselüler, interstisyel ve intravasküler alan arasındaki yavaş dağılım ile kompanse edilir ve dehidrasyona neden olur. Sıvı kaybının ikinci tipi ise akut hipovolemiye yol açar (1,2).

Sıvıların Fizyolojik Dağılımı

Kristalloidler, katı durumdaki kristallerin suda çözülmüş şekilleridir. Bu moleküller küçük boyut-



larından dolayı membranlardaki kanallar ve porlar yoluyla serbestçe geçer. Bu tür kanalları içeren membranlar yarı geçirgen membranlar olarak bilinir. Kapiller yatak yarı geçirgen bir membran olarak rol oynar (2,3). Kolloid solüsyonlar ise proteinler ve büyük şeker molekülleri gibi daha büyük molekülleri içerir. Küçük molekülleri içeren bir solüsyon hızla metabolize olur ve tüm vücut kompartımanları arasında kolayca hareket eder. Bu moleküller hızla metabolize olur ve sıvı da etkin şekilde serbest su haline gelir. Bu da sıvı kompartımanlarının ozmotik basınçlarıyla uyumludur. Sıvının en büyük kısmı intraselüler alana geçer ve intravasküler genişlemeye katkısı çok azdır. Kristalloid içeren bir sıvı başlangıçta intravasküler ve ekstravasküler kompartımanlara dağılır. Bu önce ozmotik basıncı yükseltir ve hücre dışına sıvının çekilmesine yol açar. Ancak kısa sürede bu durum tersine döner ve sıvının bu dağılımı hızına bağımlı olarak hücre zarını geçerek içeri girer ve orada metabolize edilir. Transfer hızı hücre zarının kristalloid molekülüne karşı geçirgenliğine bağlıdır ve aktif süreçlerle molekülün hücreye alınımı artar. Bu ozmotik basınç değişikliği başlangıçtaki intraselüler kompartımandan suyun çekilmesini tersine çevirir. Bu nedenle bu solüsyonlar başlangıçta intravasküler kompartımanda etkin bir genişlemeye yol açar ancak bu etki hızla kaybolur (8).

Bir kolloid solüsyon proteinler gibi erimeyen büyük moleküller içerdiği için intravasküler kompartımanda kalır. Bu moleküller, kapiller membranını geçemeyecek kadar büyük oldukları için kapiller alanda kalır. Kolloid onkotik basınç, sıvının ekstraselüler kompartımanda dağılımına neden olan ozmotiklerin aksine sıvıyı intravasküler alanda tutar. Sonuçta kolloid sıvıyı oluşturan moleküller metabolize edilebilir veya geniş kapiller porlardan kaçır ve üç kompartımana dağılır. Bu durum metabolizma hızına ve kapiller kaçır hızına bağlı olarak ortaya çıkar (1).

KRİSTALLOİDLER

Klinik olarak kullanımda olan kristalloid solüsyonlar suda eriyen düşük molekül ağırlıklı tuz ve şeker içerir.

Şeker Solüsyonları

Şeker solüsyonları belli bir volüm suda çözülen belli bir miktar D-glukoz (dekstroz) içerir. Bu solüsyonlar çoğunlukla %5 veya %10'luk olarak su-

nulur. İntravenöz olarak uygulandıkları zaman hızla metabolize olurlar ve serbest su kadar etkilidirler. Klinikte idame sıvısı olarak kullanılırlar ancak vasküler alanda ozmotik basıncı sağlayacak iyonik maddeler içermedikleri için sıvıyı alanda tutamazlar ve intravasküler volüm replasmanında etkin değildirlere. Bu nedenlerden dolayı resüsitasyon sıvısı olarak kullanılmamalıdır. Dekstroz solüsyonları tuz solüsyonlarıyla kombine olabilir (9,10).

Tuz Solüsyonları

%0.9 Sodyum Klorür (serum fizyolojik)

solüsyonu: Tüm tuz bazlı solüsyonlar değişik konsantrasyonlardaki tuz solüsyonlarıdır. Bu solüsyonlar çoğunlukla %0.9'luktur ve izotonik (plazma ile aynı ozmotik basınçta) ve izozotiktir (plazma ile toplam aynı ozmolalitede). Fakat plazmadan daha fazla klorür içerir (plazma klorü: 98-105 mmol/L, NaCl'de 154 mmol/L). Yüksek volümde serum fizyolojik alan hastalarda hiperkloremik asidoz gelişebilir. Bu durum Stewart'ın asit-baz denge hipoteziyle açıklanabilir. Bu teoriye göre plazma pH'sının ana belirleyicisi güçlü iyon (SID) farkıdır (9,10).

$$SID = (Na^+ + K^+ + Ca^{+2} + Mg^{+2}) - (Cl^- + laktat)$$

SID, yukarıdaki formüle göre katyonlar toplamından anyonlar toplamının çıkarılmasıyla hesaplanır. SID'in plazmadaki sudan H⁺ ve OH⁻ iyonlarının disosiasyonu üzerine güçlü elektrokimyasal etkisi vardır. Eğer SID azalır (örn. %0.9 serum fizyolojikteki klor yükü nedeniyle) daha sonra elektrokimyasal nötralite H₂O'nun ayrışmasıyla ortaya çıkan H⁺ iyonlarıyla sağlanır. Bu da sonuç olarak H⁺ iyon konsantrasyonunun artmasına ve asidoz gelişmesine neden olur. Bu nedenle resüsitasyon sıvısı olarak %0.9 NaCl yerine dengeli tuz solüsyonları önerilmektedir. Ancak risk olasılığı açık olmasına karşın NaCl solüsyonunun mortalite ve morbidite üzerine etkisi gösterilememiştir. Bu durum gelişen ılımlı asidozun renal klor atılımıyla kompanse edilmesi ile açıklanabilir (11).

Dengeli tuz solüsyonları: Dengeli tuz solüsyonları sodyum ve klor iyon konsantrasyonlarını azaltmak için başka elektrolitlerin eklenmesi ile kullanılır. %0.9 NaCl solüsyonlarından daha fizyolojiktir. En yaygın kullanılanları sodyum lak-



tat (Hartmann'ın solüsyonu) ve laktatlı ringerdir. Her iki solüsyonun kullanımında da klorun yerini laktat alır, böylece hiperkloremik metabolik asidoz riski azalır. Bu solüsyonların içerdiği laktatın %70'i glukoneogenezisle glukoz ve %30'u da oksidasyon yoluyla bikarbonata metabolize olur. Diabets mellituslu hastalarda laktatlı solüsyonlardan kaçınmak gerekir, ancak bu risk pek de kanıtlanmış değildir. Bikarbonat üretimi plazmanın hafif alkalinizasyonu ile sonuçlanır. Alkalinizasyon asidozun tamponlanması veya ek bikarbonatın böbreklerden atılımı yoluyla çözülür. Özellikle zorunlu asidik idrar üreten ve aşırı bikarbonatı atamayan kritik hastalarda yakın takip yapılmalıdır. Bu hastalar renal potasyum kaybının artmasıyla alkalotik olur (9-11).

Hipertonik tuz: Daha yüksek tuz konsantrasyonları intravenöz olarak kullanılabilir. %1.8 ve %3 en yaygın kullanılanlardır. Bu konsantrasyonlar fizyolojik oranların çok üstünde sodyum ve klor içerir. İntravenöz uygulandığı zaman, hipertonsitesi interstisyel kompartimanlardan sıvının intravasküler alana çekilmesine ve verilen sıvıdan daha yüksek volümde sıvının kazanılmasına neden olur. Hipertonik tuzun hem travma hem de kritik hastalarda geleneksel kristalloidlerden

daha yararlı olduğu gösterilememiştir. Kafa içi basıncı yükselmiş hastaların acil tedavisinde hipertonik tuz solüsyonu mannitol gibi büyük moleküllü solüsyonlardan daha yararlı olabilir. Hiponatremi tedavisinde de kullanılır. Her durumda hızlı iyatrojenik hipernatremiye karşı dikkatli olunmalıdır, bu durum ozmotik kan beyin bariyerinin bozulmasını da artırabilir (9-11).

Kristalloid solüsyonların elektrolit içerikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

KOLLOİDLER

Kolloidler büyük moleküller içerir ve bu özelliklerinden dolayı damar içinde daha uzun süre kalır. Klinikte kullanılan tek doğal kolloid albumindir. Kullanılan yapay kolloidler ise hidroksi-etil starç (HES) ve jelatinlerdir (11,12).

Albumin

Normal koşullarda albumin intravasküler ozmotik basınçtan sorumlu temel moleküldür ve vasküler alanda ortaya çıkan protein kayıplarını düzenlemek için idealdir. Doğal bir kolloid olarak albumin şiddetli allerjik reaksiyonlara ve immünojenik komplikasyonlara neden olabilir. Son veriler albuminin kritik hastalıktan kaynaklanan hipovolemi tedavisinde uygun bir ajan olduğunu

Tablo 1. Kristalloid solüsyonların elektrolit içerikleri

Solüsyon	Na (mEq/L)	Cl (mEq/L)	K (mEq/L)	Dekstroz (g/L)	Laktat (mEq/L)	Ca (mEq/L)	pH	mOsm/L	Kalori (cal/L)	Diğer
%0.45 NaCl	77	77	0	0	0	0	5.7	155	0	
D5 su	0	0	0	50	0	0	5.0	252	170	
Ringer laktat	130	109	4	0	28	3	6.7	273	9	
Normosol (P-lytes)	140	98	5	0	0	0	7.4	295	15	Glukonat 23 mEq/L Asetat 27 mEq/L
%0.9 NaCl	154	154	0	50	0	0	5.7	308	0	
Ringer	147	156	4	0	0	4.5		309	0	
D5 %0.45 NaCl	77	77	0	50	0	0	5.2	406		
D5 Ringer laktat	130	109	4	50	28	3	6.7	525	170	
%3 NaCl	513	513	0	0	0	0	5.7	1025	0	
%5 NaCl	855	855	0	0	0	0	5.7	1710	0	

Na: Sodyum; Cl: Klor; K: Potasyum, CA: Kalsiyum.



gösterir yöndedir. Ancak bir Cochrane derlemede 1419 hipovolemik hastada albuminin kristalloidlere göre bir üstünlüğü kanıtlanamamıştır (13). SAFE çalışmasında 6997 hastada albumin ve serum fizyolojik karşılaştırılmış ancak ne yararlı bir etki ne de mortalitede azalma gösterilememiştir (14). Bunlara ek olarak mekanik ventilatörde kalış süresi ve renal replasman tedavisinde de önemli bir etkisi gösterilememiştir. İzoonkotik albuminin tersine hiperonkotik albumin mortalitede artışa neden olmuştur. Bunlardan dolayı albumin hipovolemide rutin bir strateji olarak önerilmemektedir. Kafa travmalı hastalarda ise mortalitede artışa neden olabileceği iddia edilmektedir (14).

Jelatinler

Sığır kollajeninden elde edilen polipeptidlerden üretilir. Jelatinin viskozitesini azaltmak için iki yöntem kullanılır.

1. Hidroksilasyon ve süksinasyon (Gelofusine/Geloplasma/Isoplex/Volplex).

2. Degradasyon ve azotla polijeline modifikasyon (Heamaccel).

Jelatinler yaklaşık 35.000 Dalton boyutundadır. HES'den daha küçük bu moleküller kapiller porlardan da daha kolayca geçer. Sağladıkları plazma genişlemesi 1-2 saat kadardır. Allerjik reaksiyonlar 1/6000 oranındadır ve şiddetli anafilaksiye kadar varabilir. Trombosit fonksiyonlarını bozarak koagülopatiyeye neden olabilir, bu durumdan da Heamaccel içinde yüksek oranda bulunan kalsiyum iyonu sorumlu tutulur. Kardiyak cerrahi sırasında uygulanmasına bağlı olarak böbrek yetersizliği görülebilir ancak bunu gösteren geniş olguları içeren çalışmalar yoktur (11,12).

Dekstranlar

Dekstranlar yüksek molekül ağırlıklı laktik asit üreten bakterilerin şekillendirdiği dallı polisakkaridleri içerir. %0.9 veya %7.5 tuz solüsyonları içinde ortalama molekül ağırlıkları 40.000-70.000 Da arasındadır. Volüm genişletici özellikleri yanında antikoagülan olarak da kullanılırlar. Uygulanmaları plazma viskozitesini azaltır, trombosit agregasyonunda yetersizliğe yol açar ve Willebrand faktör düzeyinde azalmaya neden olur. Kullanılmaları renal yetmezlik sıklığında artışa, koagülopatilere ve allerjik reaksiyonlara neden olabilir. Kan grubu tayininde yanıl-

tıcı olabilir. Klinik kullanımları çok azalmıştır. Yükselmiş kafa içi basınçta ve akut kan kayıplarında kullanılmalarında mannitol ve hipertonic tuzdan daha farklı sonuçlar göstermemişlerdir (11,12).

Starç'lar

Hidroksietil starç (HES= Hydroxyethyl starch) solüsyonları amilopektinden formüle edilmiştir, glukozun lineer bir polimeridir.

Üç karakteristiğiyle tanımlanır:

Molekül ağırlığı (MW): Starç molekülleri değişik molekül ağırlığına sahiptir. HES solüsyonları ortalama molekül ağırlıklarıyla tanımlanır. Molekül ağırlığı 450 kDa'dan daha büyükse yüksek molekül ağırlıklı, 200-260 kDa ise orta, 70-130 kDa arasında ise düşük molekül ağırlıklı olarak sınıflandırılır. Serum amilazlarıyla daha küçük (50 kDa) moleküllere metabolize edilerek, idrarla atılır. Daha büyük molekül ağırlıklı solüsyonların parçalanması daha uzun zaman alır ve plazmada daha uzun süre kalır.

Substitüsyon (ikame) oranı (SR): Hidroksietil grupları, polimerdeki glukoz moleküllerinin C2, C3 ve C6 pozisyonlarında bulunur. Yüksek substitüsyonlu (0.6-0.7) moleküller düşük substitüsyonlu (0.4-0.5) olanlardan daha uzun sürede metabolize edilir.

C2/C6 oranı: Eğer hidroksietil grubu C2 pozisyonunda ikame ediyorsa metabolizması C6'ya göre daha yavaş olur. C2/C6 oranı yüksek (> 8) olan moleküller düşük olanlardan daha yavaş metabolize olur.

Başlangıçta kullanılan HES solüsyonları büyük molekül ağırlıklı ve büyük substitüsyon oranlıydı (450/0.6). Bu solüsyonların plazma genişletici özellikleri 24-36 saate kadar uzuyordu. Yeni nesil ürünler ise küçük molekül ağırlıklı ve küçük substitüsyon katsayılı (130/0.4) ve bu solüsyonların plazma genişletici özellikleri ise 4-6 saat kadardır. Kristalloidlerin aksine, kolloid ajanlar daha fazla fizyolojik etkileşime giren sentetik moleküller içerir. Yüksek ve orta molekül ağırlıklı solüsyonların faktör VIII ve von Willebrand faktörü düşürerek koagülopatilere yol açtığı gösterilmiştir. Düşük molekül ağırlıklı solüsyonlar asla bu etkiyi göstermez. Orta molekül ağırlıklı solüsyonların şiddetli sepsis veya septik şokta kullanılmasıyla renal yetersizlik görüldüğü öne sürülmüştür. Bu ürünler



ayrıca kardiyak cerrahi ve renal transplant olgularında renal işlevlerin kötüleşmesine de yol açabilir. Erişkin cerrahi hastalar için intravenöz sıvı tedavisi rehberi (Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients= GIFTASUP) molekül ağırlığı 200 kDa'dan küçük HES solüsyonlarını kritik hastalarda önermektedir. Ancak daha küçük molekül ağırlıklı (130 kDa'dan küçük) HES solüsyonları geniş sayıda olguda araştırılmamıştır (13,14). Ciddi kafa travması olan hastada 21 günde 66 L HES verilmiş ve hastalarda böbrek yetmezliğine rastlanmamıştır (15). SOAP çalışmasında ise 3000'den fazla septik hastada HES solüsyonu uygulanmış ve böbrek yetmezliği gözlenmemiştir (16). Bu çalışmada kısa sürede 13-70 mL/kg sıvı uygulanmıştır. Sentetik kolloidlerin inflamasyonu modüle ettikleri iddia edilmektedir (15,16). Sentetik kolloidler nötrofillerin endotele ve akciğere adezyonunu inhibe eder (17).

Kolloid solüsyonların elektrolit içerikleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

TEDAVİNİN HEDEFİ

Şok tedavisinde hedef metabolik gereksinimleri yeterince karşılayacak miktarda oksijen sunu-

munu düzenlemektir. Bu da ancak oksijen sunumunun üç bileşeninin yani kardiyak debi, hemoglobin ve oksijen saturasyonunun düzenlenmesiyle sağlanabilir. Hastalığın durumuna bağlı olarak, bu sıklıkla birincil metabolik hasarın kontrolünü içerir. Örnek vermek gerekirse, kanamalı bir hastada kanama kontrolü birincildir; bu sağlanmadan yol alınmayacağı açıktır. Sepsiste ise antibiyotiklerin kullanımı ve kaynağın ortadan kaldırılmasına yönelik bir tedavi planlanır. Birincil sorunun kontrol altına alınmasından sonra birçok hastada yetersiz doku perfüzyonu ve hücresel işlev bozukluğunun kanıtları bulunabilir. Bu durum normal vital bulgular ve idrar debisi gibi yeterli hedef organ işlevlerinin normal görüldüğü durumlar için doğru olabilir (2).

Hücresel metabolizmanın normaleştiğini gösterecek bir klinik ölçüm yöntemi yoktur. Normalde vital bulgular izlenerek şokun derinliği tahmin edilebilir ve bu bulgular normal olmasına karşın oksijen sunumu yetersiz olabilir. Kompensatuar vazokonstriksiyon nedeniyle kardiyak debi belirgin şekilde deprese olmasına karşın kan basıncı normal olabilir. Parsiyel olarak kompanse olan şokta renal tübüler idrarı dilüe ederek yeterli vo-

Tablo 2. Kolloid solüsyonların elektrolit içerikleri

Solüsyon	Na (mEq/L)	Cl (mEq/L)	Laktat (mEq/L)	Albumin (g/L)	Dekstran (g/L)	HES (g/L)	pH	mOsm/L	Onkotik basıncı (mmHg)	Diğer
Albumin %5	154	154	0	50	0	0	6.6	290	20	
Albumin %25	154	154	0	250	0	0	6.9	310	100	
Hetastarch:										
Hespan	154	154	0	0	0	60		310	30	K
Hextend	30	109	28	0	0	60		310	30	4 mEq/L
Dekstranlar:										
Dekstran 40	154	154	0	0	100	0	6.7	320	68	
Dekstran 70	154	154	0	0	60	0	6.3	320	70	
Jelatinler:										
Gelofusine	154	125	0	0	0	0	7.4	325	30	Ca
Haemaccel	145	145	0	0	0	0	7.4	325	30	6.25 mmol/L K 5.1 mmol/L

Na: Sodyum, Cl: Klor, HES: Hidroksietil starç.



lüm üretilmesine izin verir. Sonuçta, serum laktatı ve venöz oksijen satürasyonu gibi global ölçümler farklı vasküler yataktan gelen kanları gösterir. Vasküler sistemde splanknik dolaşım yetersiz perfüze edilebilir, ancak diğer sistemlerde dolaşım yeterli olduğu için bu maskelenebilir. Vasküler yatağın perfüzyonunu değerlendirmek için sublingual doku karbondioksit düzeyi ve gastrik pH ölçümü gibi yöntemler geliştirilmiştir. Yakın zamanlarda da kan akımının transkütanöz ölçümü geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden hiç birisi klinikte yeterli kadar doğru ve güvenilir sonuca ulaşamamıştır. Tedavide bazı temsili ölçümlere güvenmek zorunda kalırız; bunlar da önyükün tahmini, doku oksijen kullanımını ve vücudun tam metabolik parametreleridir (1,2,9,11).

Santral Venöz Basınç

Santral venöz basınç (CVP) santral dolaşıma özellikle de sağ atriyum yakınına süperior vena kavaya yerleştirilen bir kateter yardımıyla ölçülür. CVP, sağ atriyum basıncını hesaplar ve sağ ventrikül son diyastolik basıncını yansıtır, bu da önyük ve volüm durumunun göstergesidir. CVP, santral venöz kompartımandaki kan miktarından, sağ kalbin kompliyansından ve intratorasik basınçtan etkilenir. Eğer CVP ölçümü kullanılacaksa, diyastol sonu ölçüm ekspiryum sonunda yapılmalıdır. Normal CVP 2-7 mmHg'dır. Ancak sıvı resüsitasyonu gerektiren hastalarda bu CVP'nin 8-12 mmHg olması hedeflenir. Eğer CVP düşükse volüm yetersiz olarak değerlendirilir ve sıvı vermek gerekir. Normal veya yüksek CVP'ler ise yeterli ön-yüke işaret eder. CVP ile intravasküler sıvı durumunu değerlendirmek çok doğru sonuçlar vermez. Çünkü venler toplam kan volümünün %70'ini içerir ve arterlerden 30 kez daha fazla kompliyansa sahiptir. Bundan dolayı venlerdeki kan volümündeki değişiklikler venöz basınçta çok düşük değişikliklere neden olur. Obstrüktif akciğer hastalıkları gibi hastalık durumları, pozitif basınçlı ventilasyon ve sağ kalp gerginliği aslında ciddi hipovolemi olduğu halde yanlış yüksek CVP'ye yol açabilir. Kesin bir CVP değerini intravasküler volümün yansımaları olarak kabul etmek yerine sıvı tedavisine CVP'deki değişikliklerini gözlemek daha doğru bir yaklaşım olacaktır. Eğer bolus sıvı CVP'de önemli bir artış sağlarsa, daha fazla sıvı için daha az yer vardır ve vasküler sistem "doludur". Ampirik bir yaklaşımla hastanın venöz siste-

minin dolu olup olmadığı anlaşılabilir. Hastaya 250-500 mmHg volüm verildikten sonra CVP 5 mmHg'dan daha fazla yükseliyorsa intravasküler volüm maksimumdur (9,11).

Miksed Venöz Oksijen Satürasyonu ve Santral Venöz Oksijen Satürasyonu

Doku oksijen ekstartksiyonu, yetersiz oksijen sunumuyla karşı karşıya kaldığı zaman oksijen tüketimini sürdürmek için kullanılan temel kompensatuar mekanizmalardan birisidir. Venöz dönüşün tam olarak karıştığı yer pulmoner arterdir. Bu nedenle miksed venöz oksijen satürasyonu (SMVO₂) geleneksel olarak oksijen tüketimini hesaplamak için kullanılır. Normal değeri %70'tir. Son yıllarda pulmoner arter kateteri kullanımı azalmıştır. Bunun yerine santral venöz oksijen satürasyonu (SCVO₂) kullanılmaktadır. İdeal olarak sağ atriyumdan alınan kan da değerlendirilmelidir; ancak vena kava süperior ve inferiordan alınan kanda da değerlendirme yapılabilir (9-11).

Oksijen Sunumu

Metabolik durumların çoğunda olduğu gibi kritik hastalıklarda oksijen gereksinmesi artar. Bu da oksijen sunumunun neden önemli bir parametre olduğunu ortaya koyar. Oksijen sunumunun belirleyicileri kardiyak debi, hemoglobün ve oksijen satürasyonudur. Oksijen sunumunu ölçebilmek kardiyak debiyi ölçmekle mümkün olabilir. Son zamanlarda geliştirilen invaziv olmayan teknikler ve aygıtlar uygun gibi görünmektedir (9-11).

Serum Laktat Düzeyleri

Laktat, anaerobik glikolizin bir ürünüdür ve laktat dehidrogenaz enzimi aracılığıyla pirüvattan üretilir. Laktat doku hipoperfüzyonu için özgündür. Kan laktatı, laktatın üretim ve klerensi arasındaki dengeyi yansıtır. Organizmanın sadece bir yerinde ortaya çıkan hipoperfüzyon her zaman laktat düzeylerine yansımayaabilir. Laktat düzeylerinin hipoperfüzyonu değerlendirmede kullanılabilmesi ancak birden fazla ölçümün izlenmesiyle mümkün olabilir. Normal düzeyi 2 mmol/L'den düşüktür, yüksek laktat düzeyleri hipoperfüzyonu düşündürmelidir (9,11).

Baz Açığı

Baz açığı, asitlere göre toplam baz konsantrasyonunda azalma olarak tanımlanır. Yetersiz oksi-

jen sunumu durumlarında enerji üretmek için anaerobik metabolizma yüksek enerji fosfatlarını kullanır. Bu yetersiz bir sistem olmasına karşın başkaca da yol yoktur. Bu da asidoz gelişmesinin nedenlerinden birisidir. Baz açığı doku asidozunun iyi bir göstergesidir ve sıvı gereksinmesi için de iyi bir yol göstericidir. Kritik hastalıkların erken döneminde asidozun en yaygın nedeni laktik asidozdur, ancak daha sonra böbrek yetersizliği, toksik madde alımları ve nöbet aktiviteleri de tabloya eklenebilir. Baz açığının normal değeri -2, +2 mmol/L aralığındadır. Negatif değer arttıkça asidoz da derinleşir (9,11).

NE KADAR SIVI VERMELİYİZ?

ATLS rehberi [American College of Surgeons Committee on Trauma: Advanced Trauma Life Support (ATLS)-Course for Physicians, American College of Surgeons, 1997] travma hastalarında 21 kristalloid solüsyonun infüzyonunu önermekteydi. Bu yaklaşım bilimsel olmaktan çok geleneksel bir yaklaşım veya uzmanların deneyimlerinden sağladıkları sonuçlara dayanmaktadır. Bu rehberde aktif kanaması olmayan hastalara da olası riskler göz önüne alınarak sıvı tedavisi yapılmaktadır. Bu da zaman zaman az sıvı ihtiyacı olan hastaların da fazla sıvı almasına neden olmaktadır. Kristalloidlerin yüksek volümlerle verilmesinin riskleri yazı içinde tartışıldı. Aksine TCCC rehberinde şoktaki hastaya 500 mL HES solüsyonu verilmesi önerilmektedir ve eğer şok düzelmezse 30 dakika sonra yeniden 500 mL volüm tekrarlanabilir. Ancak 1000 mL'den daha fazla volümler önerilmektedir (18).

Hastalara ne kadar sıvı verilmesi gerektiği hala tartışmalıdır. Genelde çalışmalarda perioperatif sonuçlar karşılaştırılmaktadır. Yaygın olarak iki tanım kullanılmakta ve karşılaştırmalar bu yönde yapılmaktadır. Bunlardan birisi "restriktif", diğeri de "liberal" stratejilerdir. En çok başvurulan çalışmalardan birisi Brandstrup ve arkadaşlarının çalışmasıdır (19). Bu çalışmada 2740 mL ile 5388 mL uygulamaları 141 kolorektal cerrahi geçiren hastada karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada restriktif sıvı tedavisi grubunda kolloidler, liberal tedavide ise kolloidler kullanılmıştır. Rivers'in çalışması ise sepsis ve septik şokta erken hedefe yönelik tedaviyi önermektedir (20). Daha ileri peri ve postoperatif cerrahi çalışmalarda

kardiyak debi rehberliğinde sıvı tedavisinin hastanede kalış süresini kısalttığı ve komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, Doppler tekniği kullanılarak hedefe yönelik sıvı tedavisi yapılmasının interlökin-6 yanıtını zayıflattığı gösterilmiştir. Göpfert ve arkadaşları son diyastolik volüm indeksi ve kardiyak debi kullanılarak sıvı tedavisi yapılmasının mekanik ventilasyonda ve hastanede kalış sürelerini kısalttığını göstermişlerdir (21). Ekstravasküler akciğer suyu indeksi erken hedefe yönelik tedavide kullanılabilir. Hedefe yönelik sıvı tedavisinin sadece şiddetli sepsis ve septik şokta değil, aynı zamanda majör cerrahi geçiren hastalarda da inflamasyon, morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (1,22).

KOLLOİDLER Mİ KRİSTALLOİDLER Mİ?

Bu tartışma 50 yıldan daha uzun süredir devam etmektedir. İntravasküler volümü düzenlemek için gereken kristalloid sıvı miktarının kolloid miktarından fazla olduğu konusunda tartışma yoktur. Kolloidlerin kullanımı koagülopati, anafilaksi ve nadiren de son organ hasarına yol açabilmektedir. Kolloidler diyalizle ilişkili veya asit boşaltılmasına bağlı olarak ortaya çıkan hipotansiyonda kullanılabilir. Kolloidler, kristalloidlerden daha kısa sırada intravasküler volümü ve mikrosirkülasyonu düzenleyebilir (22). Tüm kolloidler koagülasyon sistemini etkiler; dekstranların ve starçların antitrombotik etkileri vardır. Kolloidler kardiyopulmoner by-pass geçirmiş hastalarda ve sepsiste dikkatle kullanılmalıdır. Kolloidlerin iskemik beyin hasarında ve subaraknoid hemorajide kullanılmasının yararlı olduğuna dair kanıt yoktur. Kolloidlerin beyin hasarında sağkalımı olumsuz etkilediği yolunda görüşler de vardır. HES kullanımı sepsiste böbrek yetmezliğini artırabilir. Kristalloidler ve kolloidlerin avantajlarını ortaya koyan çok az çalışma bulunmaktadır, ancak yoğun bakım hastalarında heterojen gruplarda sonuçlara ait çalışmalara SAFE çalışmasına kadar sık rastlanmamaktadır (14). SAFE çalışmasında normal serum fizyolojik ile %4'lük albumin solüsyonu 6997 hastada karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda her iki grup arasında 28 günlük hastanede kalma süreleri, ölüm oranı gibi parametreler araştırılmış ve iki grup arasında fark bulunamamıştır.



Sonuçta hala hipovolemiyi tanımlayacak ve tedavi edecek bir rehberimiz bulunmamaktadır. Sıvı tedavisinde hemodinaminin düzeltilmesinin etkin olduğu açıkça görülmesine rağmen bu tedavilerin mikrosirkülasyon ve doku oksijenizasyonunda da etkin olması gerekmektedir. Yatak başında mikrosirkülasyonu ve doku oksijenizasyonunu hem sistemik hem de bölgesel olarak değerlendirecek yöntemlerin bulunması gerekmektedir. Kristalloid ve kolloid sıvılardan hangisinin seçileceği hastanın durumuna bağlı olmalıdır. Kolloidler, kristalloidlere göre daha az volümde gerekmede ve daha az doku ödemeine yol açmakta ve bu şekilde doku oksijenizasyonunun düzeltilmesine katkıda bulunmaktadır (22). Hipovoleminin düzeltilmesinde kullanılacak sıvıların organ perfüzyonunu, mikrosirkülasyonu ve doku oksijenizasyonunu iyileştirmek gibi özellikler sağlayacak yeni içeriklere sahip olması gerekmektedir.

Son söz olarak, her hastanın gereklilikleri ve özellikleri farklıdır. Hangi sıvının veya ne kadar verilmesinin gerekliliği şüphesiz ki hastanın özelliğiyle belirlenecektir. Bu özellikler de hastanın doku düzeyinde fizyolojik sınırlar içinde kalacak şekilde gereksinmelerinin sağlanabilmesiyle mümkün olacaktır. Ancak hala bu konuda tartışmalarımız devam edecek gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Farcy AD, Petersen PL, Rabinowitz D, Scalea T. Controversies in fluid resuscitation. *Emergency Medicine Reports* 2010;31:157-66.
2. Strunden MS, Heckel K, Goetz AE, Reuter AD. Perioperative fluid and volume management: physiological basis, tools and strategies. *Ann Intensive Care* 2011;1:2.
3. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Bruegger D, Rehm M, Conzen P, et al. Hydrocortisone preserves the vascular barrier by protecting the endothelial glycocalyx. *Anesthesiology* 2007;107:776-84.
4. Rehm M, Bruegger D, Christ F, Conzen P, Thiel M, Jacob M, et al. Shedding of the endothelial glycocalyx in patients undergoing major vascular surgery with global and regional ischemia. *Circulation* 2007;116:1896-906.
5. Chappell D, Westphal M, Jacob M. The impact of the glycocalyx on microcirculatory oxygen distribution in critical illness. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22:155-62.
6. Bruegger D, Jacob M, Rehm M, Loetsch M, Welsch U, Conzen P, et al. Atrial natriuretic peptide induces shedding of endothelial glycocalyx in coronary vascular bed of guinea pig hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289:H1993-9.
7. Nelson A, Berkestedt I, Schmidtchen A, Ljunggren L, Bodelson M. Increased levels of glycosaminoglycans during septic shock: relation to mortality and the antibacterial actions of plasma. *Shock* 2008;30:623-7.
8. Santry HP, Alam HB. Fluid resuscitation: past, present, and the future. *Shock* 2010;33:229-41.
9. Ertmer C, Kampmeier T, Rehberg S, Lange M. Fluid resuscitation in multiple trauma patients. *Current Opinion in Anesthesiology* 2011;24:202-8.
10. Booth C, Highley D. Crystalloids, colloids, blood, blood products and blood substitutes. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* 2010;2:50-5.
11. Niemi TT, Miyashita R, Yamakage M. Colloid solutions: a clinical update. *Tomi TJ Anesth* 2010;24:913-25.
12. Hartog CS, Bauer M, Reinhart K. The efficacy and safety of colloid resuscitation in the critically ill. *Anest Analg* 2011;112:156-64.
13. Cochrane Injuries Group. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. BMJ* 1998;317:235-40.
14. SAFE Study Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group; Australian Red Cross Blood Service; George Institute for International Health, Myburgh J, Cooper DJ, Finfer S, Bellomo R, Norton R, Bishop N, et al. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2007;357:874-84.
15. Neff TA, Doelberg M, Jungheinrich C, Sauerland A, Spahn DR, Stocker R. Repetitive large-dose infusion of the novel hydroxyethyl starch 130/0,4 in patients with severe head injury. *Anesth Analg* 2003;96:1453-9.
16. Sakr Y, Payen D, Reinhart K, Sipmann FS, Zavala E, Bewley J, et al. Effects of hydroxyethyl starch administration on renal function in critically ill patients. *Br J Anaesth* 2007;98:216-24.
17. Nohé B, Johannes T, Reutershan J, Rothmund A, Haeberle HA, Ploppa A, et al. Synthetic colloids attenuate leukocyte-endothelial interactions by inhibition of integrin function. *Anesthesiology* 2005;103:759-67.
18. <http://www.itstactical.com/wp-content/uploads/2010/10/TCCCGuidelinesAug2010.pdf>
19. Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortso E, Ordning H, Londerff-Larsen K, et al; Danish Study Group on Perioperative Fluid Therapy. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg* 2003; 238:641-8.
20. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.



21. Goepfert MSG, Reuter DA, Akyol D, Lamm P, Kilger E, Goetz AE. Goal-directed fluid management reduces vasopressor and catecholamine use in cardiac surgery patients. *Intensive Care Med* 2007;33:96-103.
22. Boldt J, Ince C. The impact of fluid therapy on microcirculation and tissue oxygenation in hypovolemic patients: a review *Intensive Care Med* 2010;36:1299-308.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Dilek ÖZCENGİZ

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Adana-Türkiye

E-posta: dilekocengiz@gmail.com

