

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE SIVI YÜKÜ ve
MORTALİTE İLİŞKİSİ

Dr. Hilmi BAYIRLI

UZMANLIK TEZİ

2022-ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE SIVI YÜKÜ ve
MORTALİTE İLİŞKİSİ

Dr. Hilmi BAYIRLI

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Oğuz DURSUN

“Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

2022-ANTALYA

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi’nde birlikte çalışmaktan gurur duyduğum, hastalara yaklaşımındaki özenini ve titizliğini kendime örnek aldığım, büyük bir sabır, özveri ve hoşgörü ile değerli zamanını benimle paylaşan sevgili hocam ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Oğuz Dursun’a

Tezimin hazırlanmasında ve istatistik aşamasında sağladığı katkılar ve yardımlar için değerli hocam Dr. Öğr. Üy. Nazan Ülgen Tekerek’e, istatistik aşamasındaki desteği için sayın Dr. Öğr. Üy. Deniz Özel’e

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgileri ve deneyimleri ile bizlere rehberlik eden saygı değer hocalarıma,

Yoğun geçen asistanlık sürecimde birlikte çalıştığım, her zaman destek ve yardımlarını gördüğüm sevgili eşkıdemlerime ve tüm değerli asistan arkadaşlarıma,

Bizlere her zaman birer ağabey ve abla olan uzmanlarımıza, hemşirelerimize, sekreterlerimize ve tüm Akdeniz pediatri ailesine,

Sevgisiyle hayatımı aydınlatan, en büyük dayanağım, biricik eşim Fatma ve çalışma hayatımdan dolayı aksattığım gözümün nuru oğlum Arif Ahmet’e,

Beni bugünlere getirirken her türlü fedakarlıkta bulunan, varlıkları ile bana güç katan, her anımda destek olan sevgili anneme, babama, abime ve kız kardeşime

sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, çocuk yoğun bakım ünitesine yatırılan hastalarda erken, zirve ve kümülatif sıvı yükü ile mortalite ve morbidite arasındaki ilişkisi incelenmiştir.

Yöntem: Bu amaçla Ocak 2019– Eylül 2021 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi’nde takip edilmiş olan hastaların verileri hastane kayıt sistemi üzerinden değerlendirildi. İlk 24 saat içinde gelişen sıvı yükü ‘erken sıvı yükü’, ilk 3 günün herhangi birinde gelişen, günlük en yüksek değer ‘zirve sıvı yükü’, ilk 3 günün toplamı da ‘kümülatif sıvı yükü’ olarak tanımlandı. Mortalite ile ilişkisini göstermek için istatistiksel olarak sıvı yükü kategorik (Erken ve zirve sıvı yükü için vücut ağırlığının %5’i, kümülatif sıvı yükü için %10’u sınır değer alınarak) ve süreğen değişken olarak iki ayrı şekilde değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 581 hastanın 68’nin (%11.7) öldüğü görüldü. Mortalite açısından sıvı yükleri incelendiğinde yaşayanlar ve ölenler grubunda sırasıyla, erken sıvı yükü yüzdesi 1.86 ve 3.35, zirve sıvı yükü yüzdesi 2.87 ve 5.54, kümülatif sıvı yükü yüzdesi 3.40 ve 8.16 olarak saptandı. Sıvı yükü yüzdesinin artışı ile mortalitenin artışı arasında anlamlı ilişki gözlemlendi ($p<0.001$). Zirve (Adjusted Odds ratio=1.15; 95%CI 1.05-1.26; $p:0.002$) ve kümülatif (AOR=1.10; 95%CI 1.04-1.16; $p<0.001$) sıvı yükü yaş, hastalık şiddeti ve benzeri etkenler için ayarlama yapıldıktan sonra, mortalite ile ilişkili bağımsız risk faktörleri olarak saptandı. Zirve sıvı yükü için eşik değer %5.05 olarak bulundu (EAA:0.731 95%CI; 0.66-0.80 $p<0.001$ Cut-off:5.05 Sensitivite:%51 Spesifite:%85). Kümülatif sıvı yükü için hesaplanan eşik değer %7.58 idi (EAA:0.725 95%CI; 0.65-0.80 $p<0.001$ Cut-off:7.58 Sensitivite:%51 Spesifite:%89). Kümülatif sıvı yükünün %10 ve üzerinde olmasının mortalitede 3.97 katlık artışa neden olduğu saptandı. Zirve ve kümülatif sıvı yükü artışı ile yoğun bakımsız ve mekanik ventilatörsüz geçen süre arasında negatif korelasyon saptandı.

Sonuç: Kritik hasta çocuklarda zirve ve kümülatif sıvı yükü, yoğun bakım mortalitesi ve morbiditesi ile bağımsız olarak ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler: sıvı yükü, çocuk yoğun bakım, mortalite, akut böbrek hasarı, sepsis, akut solunum sıkıntısı sendromu, diüretik

ABSTRACT

Purpose: In this study, the relationship between early, peak, and cumulative fluid overload with mortality and morbidity in patients admitted to the pediatric intensive care unit were investigated.

Method: For this purpose, the data from Akdeniz University Pediatric Intensive Care Unit between January 2019 and September 2021 through the hospital registry system were collected and evaluated. The fluid overloads, which developing in the first 24 hours was defined as 'early fluid overload', the highest daily value developing in any of the first 3 days was defined as 'peak fluid overload', and the total of the first 3 days was described as 'cumulative fluid overload'.

In order to show its relationship with mortality, the fluid overload was statistically evaluated in two different types such as categorical (with 5% of body weight for early and peak fluid overload, and 10% for cumulative fluid overload) and a continuous variable.

Results: It was seen that 68 (11.7%) of 581 patients included in our study died. When fluid overloads were examined in terms of mortality, the percentage of early fluid overload was 1.86 and 3.35, the percent of peak fluid overload was 2.87 and 5.54, and the percent of cumulative fluid overload was 3.40 and 8.16, respectively, in the survivor and the non-survivor groups. After adjustment for age, severity of illness, and other potential confounders, peak (Adjusted Odds ratio=1.15; 95%CI 1.05-1.26; p:0.002) and cumulative (AOR=1.10; 95%CI 1.04-1.16; p<0.001) fluid overloads were determined as independent risk factors associated with mortality. The cut-off value for the peak fluid overload was 5.05% (AUC: 0.731 95%CI; 0.66-0.80 p<0.001 Cut-off: 5.05 Sensitivity: 51% Specificity: 85%). The cut-off value calculated for the cumulative fluid overload was 7.58% (AUC:0.725 95%CI; 0.65-0.80 p<0.001 Cut-off:7.58 Sensitivity:51% Specificity:89%). When the cumulative fluid overload is 10% or more, a 3.97-fold increase mortality rate was calculated. It is found that the peak and cumulative fluid overload, had significant negative correlation with intensive care unit free days (ICU-free days) and ventilator free days (VFDs).

Conclusion: As a result, it is found that peak and cumulative fluid overload in critically ill children were independently associated with intensive care unit mortality and morbidity.

Keywords: fluid overload, pediatric intensive care unit, mortality, acute kidney injury, sepsis, acute respiratory distress syndrome, diuretic



İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
SİMGELER ve KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kritik Hasta Çocuklarda Sıvı Tedavisi	3
2.2. Sıvı Yüğü Gelişimi	4
2.3. Sıvı Yüğü Patogenezi	5
2.4. Sıvı Yüğü Zararlı mıdır?	6
2.5. Sıvı Yüğü Tanımı	9
2.6. Sıvı Yüğü ve Akut Böbrek Hasarı ilişkisi	10
2.7. Diüretik Kullanımı	10
2.8. Renal Replasman Tedavisi Uygulamaları	11
2.9. Sıvı Yüğü ve Sepsis İlişkisi	11
2.10. Sıvı Yüğü ve Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) İlişkisi	12
2.11. Çalışmanın Yapıldığı Merkezin Özellikleri	12
2.12. Akut Böbrek Hasarı Skorlaması	13
3. GEREÇ ve YÖNTEM	14
4. BULGULAR	20
4.1. Hastaların Genel Özellikleri	20
4.2. Sıvı Yüğü'nün Mortalite ve Morbidite ile İlişkisi	32
4.3. Mortalite ile İlişkili Bağımsız Değişkenlerin Çoklu Regresyon Analizi	38
4.3.1. Sıvı yüğü Parametreleri Süreğen Değişken olarak İncelendiğinde	38
4.3.2. Sıvı yüğü Parametreleri Kategorik Değişken olarak İncelendiğinde	39
4.4. Yoğun Bakım Mortalitesini Öngörmede Sıvı Yüğü'nün Etkinliği	40

4.5. Sıvı yükünün İkincil sonuçlarla ilişkisi	41
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	54
7. KAYNAKLAR	57



TABLÖLAR DİZİNİ

2.1.	Kritik hastalarda pozitif sıvı dengesine yol açan etkenler	7
2.2.	Renal replasman tedavisi endikasyonları	11
3.1.	KDIGO Kriterleri	15
3.2.	ARDS tanı kriterleri	17
4.1.	Sonlanım açısından hastaların demografik verilerinin analizi	21
4.2.	Hastaların altta yatan tanılarının dağılımı	22
4.3.	Hastaların ÇYBÜ'ne yatış tanılarının dağılımı	24
4.4.	Sonlanım açısından KDIGO skorunun dağılımı	27
4.5.	Renal replasman tedavilerinin sağkalım ile ilişkisi	28
4.6.	Sıvı yükünün sonlanım açısından değerlendirilmesi	29
4.7.	Ortalama sıvı yükünün mortalite açısından değerlendirilmesi	30
4.8.	Sıvı yükü açısından demografik verilerin analizi	35
4.9.	Sıvı yükü açısından çalışma hedeflerinin analizi	37
4.10.	Erken ve zirve sıvı yükünün lojistik regresyon ile analizi	38
4.11.	Erken ve kümülatif sıvı yükünün lojistik regresyon ile analizi	39
4.12.	Erken ve zirve sıvı yükünün kategorik olarak lojistik regresyon ile analizi	39
4.13.	Erken ve kümülatif sıvı yükünün kategorik olarak lojistik regresyon ile analizi	40
4.14.	Sıvı yükünün mortalite ile ilişkisini gösteren sınır değerler	41

ŞEKİLLER DİZİNİ

2.1.	Sıvı yükünün sistemler üzerindeki etkileri	8
3.1.	Güne göre tahmini kreatinin değerleri eğrisi	16
4.1.	Hastaların yaş dağılımı	20
4.2.	Hastaların altta yatan tanıları ile sağkalım ilişkisi	23
4.3.	ARDS sınıflamasının dağılımı	26
4.4.	KDIGO evresinin sağkalım ile ilişkisi	27
4.5.	Renal replasman tedavilerinin dağılımı	28
4.6.	Sıvı yükünün sağkalım ile ilişkisi	30
4.7.	Mortaliteye göre sıvı yükünün ‘ml/kg’ cinsinden analizi	31
4.8.	ÇYBÜ’ye yatış servislerinin dağılımı	32
4.9.	Sıvı yükünün ROC analizi	41

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABH	: Akut böbrek hasarı
ABY	: Akut böbrek yetmezliği
ALI	: Akut lung injury
AOR	: Adjusted odds ratio
ARDS	: Acute respiratory distress syndrome
AÜTF	: Akdeniz üniversitesi tıp fakültesi
CPR	: Cardiopulmonary resuscitation
CRRT	: Continuous renal replacement therapy
CVP	: Central venous pressure
CVVH	: Continuous veno-venous hemofiltration
CVVHD	: Continuous veno-venous hemodialysis
CVVHF	: Continuous veno-venous hemofiltration
CVVHDF	: Continuous veno-venous hemodiafiltration
ÇYBÜ	: Çocuk yoğun bakım ünitesi
EAA	: Eğri altında kalan alan
ECMO	: Extracorporeal membrane oxygenation
EDGT	: Early goal directed therapy
FACTT	: Fluid and catheter treatment trial
FEAST	: Fluid expansion as supportive therapy
GIS	: Gastrointestinal sistem
HD	: Hemodiyaliz

HFO	: High frequency oscillatory
IAH	: Intraabdominal hypertension
KDIGO	: Kidney disease improving global outcomes
KVC	: Kardiyo vasküler cerrahi
MODS	: Multiple organ dysfunction syndrome
MV	: Mekanik ventilatör
OI	: Oksijenasyon indeksi
OSI	: Oksijenasyon Satürasyon İndeksi
PD	: Periton diyalizi
PELOD	: Pediatric logistic organ dysfunction
PRISM	: Pediatric risk of mortality
ROC	: Receiver Operating Characteristic
RR	: Relative risk
RRT	: Renal replasman tedavileri
ScvO2	: Santral venöz oksijen saturasyonu
SD	: Standart deviyasyon
SPSS	: Statistical Package for Social Science
TNF	: Tumor necrosis factor
VASST	: Vasopressin and septic shock trial
WHO	: World Health Organization

1. GİRİŞ

Sıvı tedavisi, kritik hasta çocuklarda hemodinamik resüsitasyonun temel taşıdır. Erken ve agresif sıvı tedavisi ile yeterli intravasküler hacmin sağlanması hayat kurtarıcı olabilir (1, 2). Bununla birlikte kritik hasta çocuklar, resüsitasyon sıvısı haricinde de tedavinin bir parçası olarak sıklıkla “zorunlu” sıvı alımı (beslenme, kan ürünü, ilaç ve idame sıvısı) ile karşı karşıyadır. Bu biriken sıvı yükü ise, sıklıkla kaybedilen sıvı miktarını aşarak net bir pozitif sıvı dengesine yol açar. Artan sayıda çalışma bize gösteriyor ki, ilk resüsitasyondan sonra sıvı yükünün devam etmesi, majör morbidite ve mortalite için risk faktörüdür (3-12). Çocuklarda yapılan 44 gözlemsel çalışmaya dayanan 7000’den fazla çocukta elde edilen verileri içeren bir meta-analizde, sıvı yükünün yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda yaygın olduğu, hastaların yaklaşık üçte birinde meydana geldiği sonucuna varılmış, sıvı yükü ile mortalitenin ilişkili olduğu değerlendirilmiştir. Sıvı yükündeki her %1’lik artış için, mortalitede %6’lık bir artış saptanmıştır. Yine bu meta-analizde, sıvı yükünde farklı eşik değerler tanımlanarak mortalite ve morbidite ilişkisi araştırılmış ama eşik değerin ne olacağı ile ilgili konsensus sağlanamamıştır (13).

Literatürde sıvı yükü ve olumsuz etkileri ile ilgili belirli hasta grupları üzerinde yapılan çok sayıda çalışma mevcuttur. Renal replasman tedavisi (RRT) ihtiyacı olan (14-22), solunum yetmezliği ve Akut akciğer hasarı (ALI) tanılı (23-26), konjenital kalp hastalığı sebebiyle kardiyak cerrahi geçiren ve ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) ihtiyacı olan (27-29), sepsis tanılı (11) veya yenidoğan hastalar (30) olmak üzere farklı kritik hasta çocuk kohortlarını kapsayan çalışmalar mevcuttur. Multisistemik çocuk yoğun bakım hasta popülasyonu kapsayan çalışmalar kısıtlıdır. Dolayısıyla sıvı yükünün, kritik hastalarda karşılaştığımız ve hastalığın şiddetini gösteren bir durum mu yoksa bağımsız olarak mortalite ilişkili bir durum mu olup olmadığı konusunda hala tartışmalar mevcuttur (31, 32).

Bu çalışmanın amacı, multisistemik bir pediatrik yoğun bakım ünitesi popülasyonunda sıvı yükü ile mortalite arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. Bu çalışma sayesinde Akdeniz Üniversitesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi’nde sıvı yükünün mortaliteyi etkilediği eşik değeri bularak, belli hasta gruplarında bu değere göre erken müdahale

etmek ve RRT uygulamalarının optimal zamanlamasını belirlemek amaçlanmıştır. Sıvı yükünün Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), sepsis, beyin ödemi ve akut böbrek hasarı (ABH) alt grupları ile birlikteliğini incelenmiştir. Sıvı yükünün diüretik kullanımı, RRT başlanması, mekanik ventilatörde kalış süresi, hastane ve yoğun bakım yatış süresine etkileri araştırılmıştır.

Bu amaçla Ocak 2019– Eylül 2021 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip edilmiş olan hastaların demografik verileri elektronik kayıt sisteminden tarandı, PRISM IV skoru ve PELOD 2 skoru hesaplandı. Kayıtlardaki beş günlük balans takiplerine göre sıvı yükleri hesaplanarak mortalite üzerine etkileri araştırıldı, demografik ve klinik veriler ile ilişkisi değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kritik Hasta Çocuklarda Sıvı Tedavisi

Kritik hasta çocuklarda, özellikle de septik şokta etkin sıvı resüsitasyonu, kapiller kaçak, vazodilatasyon ve sıvı kayıplarının neden olduğu hipovolemiyi düzeltebilir. Yeterli atriyal dolum basınçları sağlanmazsa, kalp debisi düşecek ve organ perfüzyonu tehlikeye girecektir.

Gelişmiş destekleyici bakımın (örn. entübasyon, mekanik ventilasyon ve yoğun bakım) erişilebilir olduğu koşullarda septik şoklu çocuklarda farklı volüm resüsitasyon stratejilerine ilişkin üç randomize kontrollü çalışma yayınlanmıştır (33-35). Bu çalışmalar toplam 316 çocuğu kapsar. Bu üç çalışmada da kısıtlı ve serbest sıvı resüsitasyon grupları arasında mortalite açısından hiçbir fark gösterilememiştir.

Mekanik ventilasyon gibi gelişmiş destekleyici bakımın sınırlı olduğu, yoğun bakımın rutin olarak erişilebilir olmadığı coğrafi koşullarda, çocuklarda farklı sıvı resüsitasyon stratejilerinin karşılaştırıldığı tek büyük ölçekli randomize kontrollü çalışma, FEAST (Fluid Expansion as Supportive Therapy) çalışmasıdır (36). FEAST çalışması, Afrika'da, yoğun bakım erişiminin kısıtlı olduğu coğrafyalarda yürütülmüştür. Şiddetli ateşli hastalığı ve anormal perfüzyonu olan 60 gün ile 12 yaş arasındaki çocuklar, 20 mL/kg dozdan %0.9 salin veya %5 albümin ile sıvı bolusu ya da bolus yapılmaksızın sadece idame sıvısı olacak şekilde (kontrol grubu) randomize edilmiştir. Konservatif sıvı tedavisi alan çocuklarda (sadece idame sıvı) 48 saat sonunda sıvı bolusu ile tedavi verilenlere göre daha düşük bir ölüm oranı [0.72 RR (%95 CI, 0.57-0.9)] görülmüştür. Surviving Sepsis Campaign Uluslararası 2020 Rehberi'nde anormal perfüzyon veya hipotansiyonun eşlik ettiği septik şok tanılı hastalarda, resüsitasyonun birinci saati içinde ileri destek tedavi imkanları ve yoğun bakımın bulunduğu sağlık sistemlerinde sıvı yüklenmesi belirtilerinin olmadığı durumlarda 40-60 mL/kg'a kadar sıvı bolus tedavisinin uygulanması önerilmektedir. Sıvı resüsitasyonu, kalp debisinin klinik belirteçlerine göre titre edilmeli ve aşırı sıvı yüklenmesi belirtileri gelişirse kesilmelidir. Kalp debisinin klinik belirteçleri; kalp hızı, kapiller geri dolum zamanı, kan basıncı, bilinç düzeyi ve saatlik idrar çıkışı olarak kabul edilebilir. Yüklenme bulguları olarak da kötüleşen solunum parametreleri, artan solunum hızı, entübe bir hastada pulmoner

ödemin radyografik kanıtı, muayenede yeni ortaya çıkan ral ve yeni ortaya çıkan veya kötüleşen hepatomegali sayılabilir (37). Hiçbir randomize kontrollü çalışma bu uygulamanın açık bir üstünlüğünü göstermese de, çok sayıda gözlemsel çalışma, resüsitasyonun ilk saatinde 40-60 mL/kg'a kadar sıvı bolus tedavisinin rutin uygulanmasıyla hasta sonuçlarının iyileştirildiğini bildirmiştir (38-45).

Gelişmiş destekleyici tedavi koşulları ve yoğun bakımın bulunmadığı, imkanların kısıtlı olduğu ortamlarda sıvı yüklenmesi belirtileri olmayan septik şoklu çocuklar için Surviving Sepsis Campaign Uluslararası 2020 Rehberi'nde, hipotansiyon yoksa ilk bir saatte idame sıvıları ile tedaviye başlanmasını ve bolus sıvı verilmemesini önermektedir. Hipotansiyon eşlik ediyorsa ilk bir saat içinde 40 mL/kg'a kadar bolus (bolus başına 10–20 mL/kg) uygulanması önerilmektedir (37). Hipotansiyon ise; 12 aylıktan küçük çocuklarda sistolik kan basıncının 50 mm Hg'nin altında, 1-5 yaş arası çocuklarda 60 mm Hg'nin altında ve 5 yaşından büyük çocuklarda 70 mm Hg'nin altında olması (36) veya WHO'nun bozulmuş dolaşım kriterlerine göre de soğuk ekstremite, kapiller geri dolum zamanının 3 saniyeden uzun olması, zayıf ve hızlı nabız olarak kabul edilmiştir (46).

2.2. Sıvı Yükü Gelişimi

Yetersiz doku perfüzyonu olan hastaların geleneksel tedavisi, intravenöz sıvıların hızla uygulanmasıyla yeterli dolaşım hacminin sağlanmasıdır. Şokta bolus sıvı tedavisinin uygulanması ilk aşamada kritik hasta yönetiminin temel bir özelliği olarak görülse de, devam eden veya tekrarlanan sıvı bolusları faydalı olmayabilir (47). Üç büyük randomize kontrollü çalışmada, sepsis tanılı hastaların yönetiminde ilk 6 saatte, yeterli doku perfüzyonu (santral venöz oksijen satürasyonu; ScvO₂) ve volüm durumu (santral venöz basınç; CVP) hedeflenerek intravenöz sıvı tedavileri uygulanmıştır(48-50). Bu çalışmalarda hasta grupları arasında mortalite açısından herhangi bir fark saptanmamıştır. Bu bulguların ışığında, Surviving Sepsis Campaign, Mart 2015'te, intravenöz sıvılar da dahil olmak üzere hemodinaminin düzeltilmesi için hedef olarak CVP ve ScvO₂ kullanımına yönelik 2012 kılavuzunda yer alan önerileri revize etti (51). Yoğun bakım ünitesine alınan hastalarda perfüzyonunu iyileştirmek amacıyla bolus sıvı tedavilerine halen sıklıkla devam edilir. Bolus sıvının amacı, ventriküler ön yükü

destekleyerek kardiyak debiyi arttırmaktır. Altta yatan tanı, akut hastalık ve maruz kalınan tedaviler kardiyovasküler sistemin sıvı tedavisine cevabını beklenmedik şekilde değiştirebilir, bu sebeple resüsitasyonun rutin hemodinamik hedefleri, [kan basıncı, kalp hızı, santral venöz basınç (CVP)] kardiyak debiyi göstermede yetersiz kalabilir (47). Özellikle CVP ile dolaşımdaki plazma hacmi veya sıvı tedavisine verilen hemodinamik yanıt arasındaki bağlantıyı destekleyecek hiçbir klinik veri yoktur (52).

Genel olarak kritik hastalıkta, sıvı tedavisine kardiyovasküler yanıt, çeşitli faktörler tarafından etkilenebilir ve tedaviye yanıtın klinik değerlendirmesi çok zor hale gelebilir. Bu faktörler arasında miyokard fonksiyonu (53-55), arteriyel rezistans, bölgesel perfüzyon (56, 57), venöz rezervuar kapasite ve kapiller geçirgenlik (58) sayılabilir. Sıvı resusitasyonu hipovolemik şokta etkili bir tedavi olsa da (59-61), kardiyojenik ve vazojenik şokta da hipovolemi ekarte edilemediği için sıklıkla kullanılır. Ancak sıvı yükü riski genellikle dikkate alınmaz. Kısa süreli hemodinamik yanıtlar elde etmek için verilen sıvı tedavisi ve bolusların doğal sonucu sıvı yükü olarak karşımıza çıkar (62, 63).

Sıvı birikimi, özellikle sistemik inflamatuvar durumlarda belirgindir. Sepsiste verilen sıvının, hasarlı kılcal damarlardan yeniden dağılımı sebebiyle yalnızca %5'inin, 90 dakika sonunda intravasküler bölmede kaldığı tahmin edilmektedir (64). İntakt bir dolaşımda bile yeniden dağılım sonunda infüze edilen kristaloidin sadece %20'si vasküler yatakta kalır (65). Bu etkiye böbreğin kritik hastalık durumunda tuz ve su homeostazı yönetimindeki yetersizliği de eklenince, kritik durumdaki hastaların büyük bir kısmı sıvı yükü riski ile karşılaşır (66).

2.3. Sıvı Yükü Patogenezi

Sıvı yükü, vücutta patolojik su ve elektrolit birikimi olarak tanımlanabilir. Genel olarak bu fazla sıvı, hücre dışı sıvı olarak interstisyel alanlarda birikerek interstisyel ödeme yol açar. Makroskopik anlamda ise toraks (plevral efüzyon) veya karında (asit) birikebilir. Bu nedenle, sıvı yükü ağırlıklı olarak interstisyel ödem ve toplam vücut sodyum fazlalığının (baskın hücre dışı katyon) bir sendromudur (47). Doku ödemi organ düzeyinde ise, böbrekler ve karaciğer gibi kapsüllü organlarda kılcal kan akışını ve lenfatik drenajı engeller, organ perfüzyonunun ve fonksiyonunun daha fazla bozulmasına neden olur (67). İçerdiği endotelial glikokaliks tabaka gibi temel yapılar

sebebiyle sıvı yükü gelişimi ve tedavisinde vasküler bütünlüğün korunması önemli bir yere sahiptir (68, 69).

Glikokaliks, hücreler arası transkapiller su akışının da meydana geldiği sağlam endotelin luminal tarafını saran ve üzerinde proteoglikan, glikozaminoglikan yan zincirleri ve sialoproteinleri de bulunduran karmaşık bir ağıdır (70). Glikokaliks, vasküler geçirgenliği düzenlemekten, dolaşımda olmayan plazma hacminin büyük bir bölümünü depolamaya, inflamasyon ve hemostazı düzenlemeye kadar çok sayıda fizyolojik fonksiyona katılır. Glikokaliksin önemli bir rolü de plazma proteinlerini bağlamaktır. Bu sayede proteinleri subendotelyal yarıktan etkin bir şekilde uzak tutar, bu da plazma ve subendotelyal yarık arasında transkapiller sıvı geçişine karşı koyacak bir onkotik basınca yol açar (71, 72).

Sepsis (73-76), majör cerrahi (73), travma (77) ve postiskemi (78) gibi hastalık durumlarında endotelyal glikokaliks yapısının değiştiği ve bozulduğuna dair kanıtlar gösterilmiştir. Bu süreci hem iskemi, oksidatif stres ve patojen-konak yanıtının doğrudan etkisi, hem de lipopolisakkarit gibi dolaşımdaki toksinler ve tümör nekroz faktörü (TNF α) gibi inflamatuvar mediatörler tetikler (74, 76, 79). Akut hiperglisemi de kritik hastalıklarda sık görülen bir bulgudur ve glikokaliks bütünlüğünün kaybı ile ilişkilidir (80). Endotelyal glikokaliksin kaybı hem plazmadan sıvı ve protein ekstrasvazasyonuna hem de endotel hücre adezyon moleküllerinin açığa çıkmasıyla devam eden inflamatuvar yanıtın daha da güçlenmesine yol açar (69, 81). Bu mekanizmalar, akut akciğer hasarı gibi interstisyel ödem ilişkili önemli patolojik olayları da başlatabilir (74).

2.4. Sıvı Yükü Zararlı mıdır?

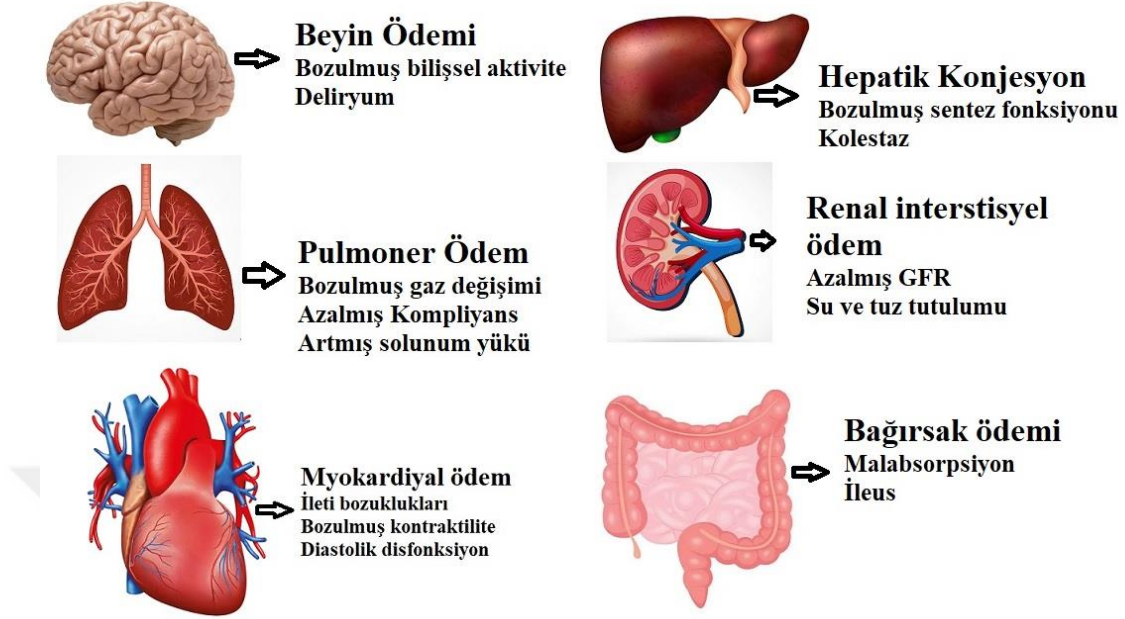
İntravenöz sıvı tedavisi doğru nedenlerle ve doğru zamanda verildiğinde hayat kurtarıcı olabilir. Bununla birlikte birçok kritik hastalıkta, artan sıvı alımına rağmen, nispeten idrar çıkışındaki azalmaya bağlı olarak sıklıkla vücutta sıvı yükü görülür. Özellikle, sepsisli kritik hastalara sıklıkla çok büyük hacimlerde sıvı verilir ve bu da önemli miktarlarda pozitif sıvı dengesine yol açar. Örneğin, Vazopressin ve septik şok çalışmasında [Vasopressin And Septic Shock Trial (VASST)] elde edilen verilerin retrospektif analizinde, şiddetli sepsis ile başvurudan 12 saat sonra ortalama balans; +4.2 litre (L) iken hasta takibinin dördüncü gününde +11.0 L olarak saptanmıştır (4). Sıvı yükü ve sonuçları araştırıldığında, pozitif sıvı dengesinin uzamış yoğun bakım yatışı,

organ disfonksiyonunun gelişmesi veya kötüleşmesi ve artmış mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır (82-91). 2014 yılına ait bir sistematik derlemede, 5000'den fazla yoğun bakım ünitesi hastasından elde edilen verileri içeren 17 gözlemsel çalışmayı değerlendirilmiş; bu sonuçlarda, ölenlerin (%48 mortalite) yoğun bakıma yatışlarının ilk 7 gününde, hayatta kalanlara göre ortalama + 4.35 L kümülatif sıvı dengesine sahip oldukları saptanmıştır(92).

Yoğun bakım ünitesinde negatif sıvı dengesine sahip hastaların septik şokta ve akut böbrek hasarında (ABH) sürekli renal replasman tedavisi ile sağ kalımları artar, mekanik ventilasyonda ve yoğun bakımda kalış süreleri kısalmır (6, 85, 86, 93). Pozitif sıvı dengesi ile olumsuz sonuçlar arasındaki ilişkinin gösterilmesi, sıvı yükünün morbidite ve mortalite ile arasındaki nedensellik bağıını tek başına kanıtlayamamaktadır. Yine de sıvı yükünün organ işlevlerini kötüleştirdiğine dair çok sayıda gözlemsel çalışma mevcuttur. Bu çalışmalara dayanarak sıvı yükünün hastaların en azından bir kısmında, önlenabilir bir iyatrojenik morbidite ve mortalite kaynağı olduğu kabul edilmektedir. (47).

Tablo 2.1. Kritik hastalarda pozitif sıvı dengesine yol açan etkenler (47).

	Yoğun Bakıma Kabulde Erken Dönemde Sıvı Yüğü Sebepleri	Yoğun Bakıma Kabulde Geç Dönemde Sıvı Yüğü Sebepleri
Aşırı Sıvı Alımı	• Kan ürünleri ihtiyacı • İntravenöz sıvı resüsitasyonu	• İlaç tedavileri ve beslenme sebebiyle zorunlu günlük sıvı ihtiyacı • Sıvı resüsitasyonu gerektiren klinik durumlar
Yetersiz Sıvı Eliminasyonu	• Akut veya kronik böbrek yetmezliği • Akut hemodinamik instabilite • Dolaşımdan interstisyel boşluğa sıvı kaçıışı	• Devam eden böbrek yetmezliği • Kardiyak ve karaciğer fonksiyon bozukluğu • İnterstisyum ve vücut boşluklarında sıvı sekestrasyonu



Şekil 2.1. Sıvı yükünün sistemler üzerindeki etkileri

Sıvı yüklenmesinin olumsuz etkileri; gastrointestinal sistem (94), karaciğer (66, 95), kardiyovasküler sistem (55, 96-98), merkezi sinir sistemi (99, 100), cilt ve yumuşak dokular dahil olmak üzere hemen hemen tüm sistemleri kapsayabilir (101-104). Özellikle aşırı sıvı yükü ve bunun sonucunda ortaya çıkan viseral ödem, intraabdominal hipertansiyon (IAH) için bir risk faktörüdür.

Yoğun bakım ünitesi popülasyonunda, pozitif sıvı dengesi, artan IAH riski ile ilişkilendirilmiştir (105-107). Bu da, başta ABH olmak üzere organ disfonksiyonlarının gelişimi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (92, 105, 107-110). Sıvı yükünün etkileri, pulmoner ödem gelişiminin veya kötüleşmesinin gaz değişiminde bozulmaya, akciğer kompliyansının azalmasına ve solunum işinde artışa yol açabileceği solunum sisteminde bilinmektedir (111). Yoğun bakım ünitesinde sıvı yönetimi stratejilerini inceleyen, çok merkezli prospektif randomize kontrollü bir çalışma olan Sıvı ve Kateter Tedavi [Fluid And Catheter Treatment Trial (FACTT)] çalışmasında ARDS olan hastalarda liberal ve konservatif sıvı yönetimi stratejileri karşılaştırılmıştır. Konservatif sıvı yönetimi stratejilerinin ventilatörde kalış süresini azaltmakta yararlı olduğu gösterildi (86).

2.5 Sıvı Yükü Tanımı

Yoğun bakım hasta grubunda sıvı yükünün kötü sonuçlarla ilişkili olabileceği kabul edilmesine rağmen, sıvı yükünün optimal klinik tanımı belirsizliğini korumaktadır (112). 2001 yılında Goldstein ve ark. Çocuk yoğun bakım ünitesine (ÇYBÜ) kabulden sonra hastaya giren ve çıkan sıvıların farkını içeren aşağıdaki formülü tanımlamışlardır (17);

$$\frac{\text{Günlük balans(aldığı sıvı-çıkardığı sıvı)}}{\text{YBÜ yatış ağırlığı}} \times 100$$

Sıvı yükünü ölçmek için 24 saatlik toplam sıvı alımı ve çıktısı ölçülmektedir. Sıvı alımı; enteral ve parenteral olarak uygulanan tüm sıvıları (bakım sıvıları, ilaçlar, kan ürünleri ve her türlü beslenme desteği) içermektedir. Pediatrik çalışmaların çoğu, o zamandan beri bu tanımı araştırma ve klinik tanımlama amacıyla kullanmıştır. Bu çalışmada da sıvı yükünün hesaplanmasında bu formül referans alınmıştır.

Alternatif bir yöntem olarak bazı çalışmalarda vücut ağırlığındaki değişiklikler kullanılmıştır. Bu formül de ilk olarak sürekli renal replasman tedavisi (CRRT) alan hasta grubunda kullanılmıştır (112);

$$\frac{\text{CRRT başlangıcında ağırlık-YBÜ yatış ağırlığı}}{\text{YBÜ yatış ağırlığı}} \times 100$$

$$\frac{\text{CRRT başlangıcında ağırlık-YBÜ yatış ağırlığı}}{\text{Hastane yatış ağırlığı}} \times 100$$

Her 3 formülün de birbiriyle karşılaştırıldığında, mortalite için yüksek derecede korelasyona ve benzer öngörü değerine sahip oldukları tespit edilmiştir (112).

2.6 Sıvı Yükü ve ABH ilişkisi

Akut böbrek hasarı, kritik hastalarda sıklıkla görülür ve mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanabilir (113-116). ABH'nın kritik hastalığı olan çocuklarda yaygın nedenleri sekonder sebeplerdir; sepsis, çoklu organ yetmezliği, şok, hemato-onkolojik hastalıklar, kalp cerrahisi sonrası, nefrotoksik ilaçlara maruz kalma ve mekanik ventilasyon kritik durumdaki çocuklarda ABH sebepleri olarak sayılabilir (117, 118). ABH hastalarında sıvı yükü gelişimine sık rastlanılır, serbest su ve sodyum atılımı bozulur ve sıvı birikimi görülür. Sıvı birikiminin sonucunda doku ödemi görülür ki, bu da ilerleyici organ disfonksiyonuna sebep olur. Bu etkiler özellikle böbreklerde belirgindir. Doku ödemi ABH'nın progresyonuna doğrudan katılabilir (31, 67, 83, 119, 120).

Çocuklarda ve bebeklerde yürütülen daha önceki çalışmalar hem ABH'nın, hem de sıvı yükünün artmış mortalite ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (30, 121). Bununla birlikte sıvı yükünün mortalite ile ilişkisinin, sıvı yükünün doğrudan etkilerinden mi yoksa sıvı yükünün ABH gelişimine yol açarak dolaylı etkilerinden mi kaynaklandığı bilinmemektedir (31). Dolayısıyla sıvı yükünün mortalite üzerindeki etkisinin, ABH'dan bağımsız olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır.

2.7 Diüretik Kullanımı

Sıvı yüklenmesinde diüretik tedaviler, renal tuz ve su atılımını maksimize etmek için kullanılırlar. Diüretikler ayrıca oligürik böbrek yetmezliğini, non-oligürik böbrek yetmezliğine dönüştürmek amacıyla da tercih edilirler. Non-oligürik böbrek yetmezliği daha düşük morbiditeye sahiptir ve olası ultrafiltrasyon ihtiyacını önleyebilir (122). Bununla birlikte, diüretiklerin kullanımı elektrolit düzensizlikleri, yenidoğan popülasyonunda ototoksosite ve özellikle radyokontrast ajanlarla birlikte kullanıldığında ABH gelişimi gibi risklerle ilişkilidir. Sıvı yüklenmesinin ağırlaşması, mortalite ve morbiditenin artmasına yol açması sebebiyle hala diüretikler tedavinin temel dayanağı olmaya devam etmektedir. Ancak ideal uygulama yöntemi belirsizliğini korumakta,

infüzyon ve aralıklı furosemid uygulamalarıyla ilişkili çalışmalar yapılmaktadır (123, 124).

2.8 RRT Uygulamaları

Sıvı yüklenmesi için RRT'nin zamanlaması tartışmalıdır. Sıvı yüklenmesi sıklıkla çoklu organ disfonksiyonu ilişkili böbrek hastalığıyla birlikte görülür ve fizyolojik olarak akut böbrek hasarı ile yakından ilişkilidir. Kritik bakım koşullarında sıvı yüklenmesi için RRT, tüm yoğun bakım hastalarının yaklaşık %4-8'inde ABH durumlarında başlatılır (125-127).

Tablo 2.2. Renal replasman tedavisi endikasyonları (128)

1. Oligüri (diüretiklere ve/veya sıvı kısıtlamasına cevapsız)
2. Anüri (non-obstrüktif)
3. Metabolik asidoz
4. Hiperkalemi
5. Azotemi
6. Üremi semptomları (ensefalopati, miyopati, perikardit, kanama)
7. Hiperfosfatemi
8. Aşırı sıvı yüklenmesi
9. Travma veya koagülopatide beklenen büyük transfüzyonlar sonrası
10. Metabolik hastalıklar
11. Sepsis, septik şok, çoklu organ yetmezliği
12. Kardiyak cerrahi sonrası görülen sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
13. Pankreatit
14. İlaç doz aşımı (lityum, karbamazepin ve fenitoin entoksikasyonları)
15. Diyalizabl olan toksin ve zehirlere maruziyet (entoksikasyon)

RRT'nin birden fazla yöntemi mevcut olsa da (örn; periton diyalizi, aralıklı hemodiyaliz veya sürekli hemofiltrasyon), sürekli veno-venöz hemofiltrasyon (CVVH) veya sürekli veno-venöz hemodiyafiltrasyon (CVVHDF) kullanımı, yoğun bakımıcılar tarafından daha fazla tercih edilir hale gelmiştir(18). Pediatrik hastalarda yapılan çalışmalar, tedaviye başlamadan önce sıvı yükünün yüzdesinin, CVVH veya CVVHDF alan tüm hastalarda bağımsız olarak sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir(15, 16, 18, 21, 22).

2.9 Sıvı Yüğü ve Sepsis İlişkiş

Sepsis, çocuklar arasında en sık görülen ölüm nedenlerinden biridir (129, 130). Sıvı resüsitasyonu, şiddetli sepsis ve septik şoklu çocukların en önemli tedavi unsurudur. Bununla birlikte erken ve agresif sıvı resüsitasyonundan oluşan erken hedefe yönelik tedavinin (Early Goal-Directed Therapy - EGDT), pediatrik hastaların klinik sonuçları üzerinde olumlu etkileri olduğunu doğrulamak için yeterli kanıt bulunmamaktadır (45, 131, 132). Sıvı resüsitasyonu sırasında kritik hasta çocuklarda sıvı yüğü gelişme potansiyeli yüksektir. (10, 82, 92, 133). Şiddetli sepsis ve septik şoklu erişkin hastalarda da, sıvı yüğü yaygındır ve artmış hastane mortalitesi ile ilişkilidir (4, 7, 134).

2.10 Sıvı Yüğü ve ARDS İlişkiş

Akut akciğer hasarı (ALI) ve daha şiddetli formu olan akut respiratuar distres sendromu, pulmoner ödem, hipoksemi ve solunum yetmezliğine yol açan, yaygın alveoler hasara neden olan pulmoner inflamasyonun yıkıcı bir sonucudur (135-137). Gelişmiş ülkelerde pediatrik ALI'nin yıllık prevalansının 2-12/100.000 olduğu tahmin edilmektedir (138-142). ALI, pediatrik yoğun bakım ünitesi kabullerinin %2-10'u ile ilişkilidir ve ÇYBÜ ölümlerinin %30'undan sorumlu bir faktördür (143). Çocuklarda (12, 21, 25, 144, 145) ve yetişkinlerde (6, 146-149) yapılan çalışmalar, pozitif sıvı dengesi ile solunum yetmezliği ve/veya ALI olan hastalarda, ölüm dahil kötü sonuçlar arasında güçlü ilişkiler olduğunu göstermektedir. Flori ve ark, ALI'li çocuklarda hastalığın ilk 3 gününde pozitif sıvı dengesini, artan mekanik ventilasyon süresi ve mortalite ile ilişkilendirmiştir (12). Arikan ve ark. mekanik ventilasyon uygulanan çocuklarda, sıvı yüğü yüzdesinin daha kötü oksijenasyon, artan mekanik ventilasyon süresi, ÇYBÜ yatış süresi ve hastanede kalış süresi ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (25). ALI'li yetişkin hastalarda yapılan çok merkezli, randomize kontrollü bir çalışma olan The Fluid and Catheter Treatment Trial (FACTT), liberal sıvı protokolüne kıyasla konservatif bir sıvı tedavisi protokolünün, artmış oksijenasyon, daha kısa mekanik ventilasyona bağlı kalma ve azalmış yoğun bakım yatışı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (86).

2.11. Çalışmanın Yapıldığı Merkezin Özellikleri:

Akdeniz Üniversitesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi; otomatik kapanan sensörlü kapı sistemi ile ayrılmış odaların olduğu, 8 yataklı bir ünedir. Bu odalardan 2'si tam

izolasyon odasıdır. Tüm yataklarda merkezi bağlantılı ileri düzey monitör sistemi ve gelişmiş ventilatörler mevcuttur. Çalışmanın yapıldığı dönemde üniteye 3 öğretim üyesi, 1 yandal uzmanı, biri kıdemli olmak üzere 3 asistan ve 14 hemşire görev almaktadır. Travma hastaları, postoperatif cerrahi hastaları (konjenital kalp cerrahisi dâhil), solid organ nakli ve kök hücre nakli hastaları, medikal nedenlerle yaşamsal risk altındaki hastalar gibi geniş bir hasta popülasyonuna hizmet vermektedir. 1 ay - 18 yaş arasında medikal ve cerrahi tüm hastaların (özel üniteye takip gerektiren yanık hastaları dışında) yatışı doğrudan çocuk yoğun bakım ünitesine yapılabilmektedir. Yüksek Frekanslı Ossilatuvar Ventilasyon (High-frequency Oscillatory (HFO) ventilation), sürekli renal replasman tedavisi, ekstrakorporal membran oksijenasyonu (ECMO) gibi ileri tedaviler yapılmaktadır. Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu kullanım imkanı ekonomik nedenlerle kısıtlıdır.

2.12. Akut Böbrek Hasarı Skorlaması

Akut böbrek hasarı KDIGO kriterlerine göre kreatinin ve idrar çıkışına göre teşhis edilir. Geleneksel yöntemde hem idrar çıkışı, hem kreatinin değerlerine bakılır, ikisinden daha kötü olanı ile evreleme yapılır ve diğer kriterden gelen bilgiler dikkate alınmaz. Ancak yükselen kreatinin konsantrasyonları fonksiyonel olarak azalmış klirensi yansıtırken, oligüri ise bozulmuş sıvı homeostazını yansıtır; bu nedenle, iki kriter böbrek fonksiyon bozukluğunun iki farklı özelliğini temsil eder. Sutherland ve ark. yaptığı bir çalışmada her iki kriterdeki bilgileri kullanmanın, akut böbrek hasarının ciddiyetini ve sonuçlarını daha doğru bir şekilde karakterize edeceği varsayılmış, kreatinin ve idrar çıkışına ayrı ayrı 1 ile 3 arasında puan vererek toplamda 6 puanlık bir Akut Böbrek Hasarı Skoru oluşturulmuştur (150).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

1 Ocak 2019 – 30 Eylül 2021 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesine yatan 1 ay – 18 yaş arasındaki hasta kayıtları, gözlem dosyaları, adli arşiv ve hastane bilgi yönetim sisteminden tarandı. Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 21.12.2021 tarih ve 70904504 sayılı kararı ile onam alındı.

Çalışmadan dışlanma kriterleri; yoğun bakım yatışı 24 saatten kısa olan, yoğun bakıma başvuru sonrası kardiyopulmoner arrest durumunun 2 saat sonunda stabil hale getirilemediği veya kayıt sistemindeki verilerinde eksiklikler olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kronik böbrek yetmezliği tanılı veya yoğun bakıma böbrek nakli sebebiyle yatırılan hastalar da çalışma dışı bırakıldı.

Dosya kayıtlarından hastaların demografik verilerine ve temel klinik özelliklerine ulaşıldı. Bu veriler; yaş, cinsiyet, ağırlık, altta yatan hastalık, yoğun bakım yatış nedeni, mekanik ventilasyon ve yoğun bakım yatış süreleri, taburculuk sonucu sağkalım durumu, PRISM III - IV ve PELOD-2 için gerekli laboratuvar parametreleri, yatış esnasında izlenen organ yetmezliği sayısı, albümin değeri ve laktat düzeyini içermektedir. Hastaların malignite öyküsü, ÇYBÜ’ne kabul öncesi son 24 saat içerisinde CPR öyküsü ve ÇYBÜ’ne kabul edildikleri servis de ayrıca kaydedildi.

Hastaların yoğun bakım yatış tanısı post-op, solunum sıkıntısı, hematolojik-onkolojik bozukluk, nörolojik bozukluk, travma, kardiyolojik bozukluk, sepsis, gastrointestinal bozukluk, renal bozukluk, diğer sebepler (boğulma-suicid-zehirlenme) alt grupları olacak şekilde sınıflandırıldı.

Hastaların ÇYBÜ yatışı boyunca böbrek hasarı gelişimi açısından değerlendirilmesi yapıldı ve RRT başlanan hastalar kaydedildi. Hastaların tüm ÇYBÜ yatışı boyunca ARDS, şok ve beyin ödemi gelişimi ile sıvı yükü birlikteliği de ayrıca incelendi.

Çalışmamızda ABH varlığı, KDIGO kriterlerine göre tanımlandı.(Tablo 3.1.)

Tablo 3.1. KDIGO Kriterleri (151).

Evre	Serum Kreatinin	İdrar çıkışı
1	Bazal değerden 1,5-1,9 katlık artış veya ≥ 0.3 mg/dl artış	< 0.5 ml/kg/saat (6-12 saat)
2	Bazal değerden 2 - 2.9 kat artış	< 0.5 ml/kg/saat (≥ 12 saat)
3	Bazal değerden 3 kat artış Veya ≥ 4.0 mg/dl artış veya RRT başlanması	< 0.3 ml/kg/saat (≥ 24 saat) veya anüri (≥ 12 saat)

RRT: Renal replasman tedavisi

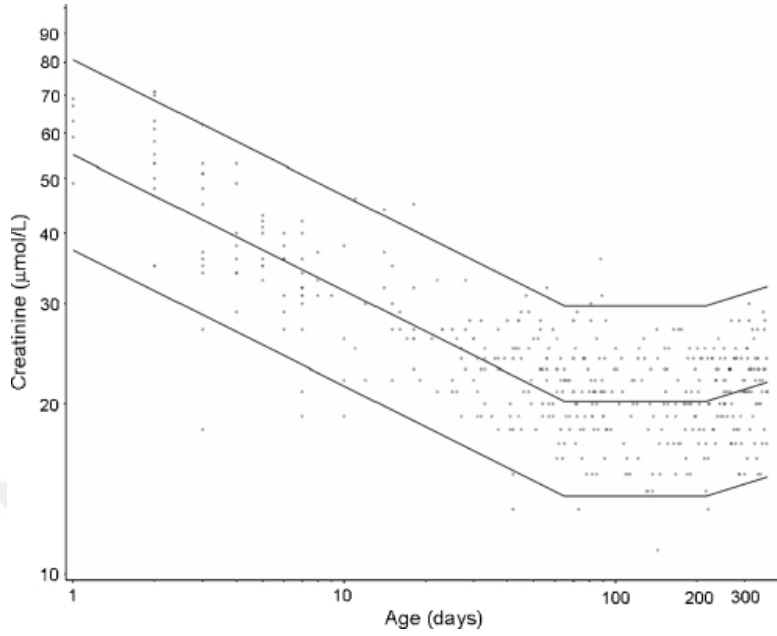
KDIGO evrelemesi yapılırken Sutherland ve ark.'nın yaptığı çalışmadan faydalanarak, kreatinin ve idrar çıkışının kümülatif uygulanması ile ortaya çıkan ABH skorunu kullandık(150).

Yoğun bakıma yatış kreatinin değerleri bazal kreatinin olarak kabul edildi. Hastanın yatış kreatinin değeri yüksek ise, son 2 hafta içindeki değerler 'bazal kreatinin' olarak kabul edildi (152). Son 2 hafta içinde sistemde 'bazal kreatinin' değeri olmayan, 1 yaşından büyük tüm hastalar için, normal kreatinin düzeyi yaşa bağlı olarak değişen bir denklem ile hesaplandı (153);

$$\text{Ortalama kreatinin } (\mu\text{mol/L}) = -2.37330 - 12.91367 \cdot \log_e(\text{yaş}) + 23.93581 \cdot \text{yaş}^{0.5}$$

$$\text{Ortalama kreatinin (mg/dL)} = -0.02324 - 0.14545 \cdot \log_e(\text{yaş}) + 0.26964 \cdot \text{yaş}^{0.5}$$

1 yaşından küçük çocuklar için ise Boer ve arkadaşları tarafından bildirilen tahmini kreatinin değerleri eğrisi kullanıldı (154);



Şekil 3.1. Güne göre tahmini kreatinin değerleri eğrisi (154)

Çalışmamızda, hastaların yoğun bakım ünitesine kabul edildikten sonraki ilk beş gün boyunca furosemid kullanımına ilişkin bilgileri; vücut ağırlıklarının kilogramı başına kümülatif dozları ve beş gün boyunca verilme sıklığı kaydedildi (155).

Çalışmamızda şok kriterleri olarak Goldstein ve ark.'nın çalışmasında yer alan SIRS ve organ yetmezliği kriterleri kullanıldı (156).

ARDS tanısı ve sınıflaması için 'The Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group' kriterleri kullanıldı (157). (Tablo 3.2.)

Tablo 3.2. ARDS tanı kriterleri

Yaş	Perinatal dönemle ilişkili akciğer hastalığı olanlar dışlanır			
Başlangıç Zamanı	Bilinen klinik hasarı takiben 7 gün içinde gelişmesi			
Ödemin Kaynağı	Kalp yetmezliği ve aşırı sıvı yüklenmesiyle tam açıklanamayan solunum yetmezliği			
Görüntüleme Bulguları	Akciğer parenkiminde yeni tutulum bulguların olması			
Oksijenizasyon	Noninvazif mekanik Ventilasyon	İnvazif Mekanik Ventilasyon		
	PARDS (Şiddet derecelendirilmez)	Hafif	Orta	Ağır
	Tam yüz maske BİPAP veya CPAP $\geq$ 5cm H ₂ O PF oranı $\leq$ 300 SF oranı $\leq$ 264	$4 \leq OI < 8$ $5 \leq OSI < 7.5$	$8 \leq OI < 16$ $7.5 \leq OSI < 12.3$	$OI \geq 16$ $OSI \geq 12.3$
Özel Popülasyonlar				
Siyanotik Kalp Hastalığı	Altta yatan kardiyak hastalık ile açıklanamayan ani oksijenasyon bozukluğu gelişen hastalarda yaş, başlangıç zamanı, ödemin kaynağı ve görüntüleme bulguları yukarıdaki kriterlere uyuyor ise PARDS tanısı konur			
Kronik Akciğer Hastalığı	Altta yatan kardiyak hastalık ile açıklanamayan ani oksijenasyon bozukluğu gelişen hastalarda yaş, başlangıç zamanı, ödemin kaynağı ve görüntüleme bulguları yukarıdaki kriterlere uyuyor ise PARDS tanısı konur			
Sol Ventriküler Disfonksiyon	Sol ventrikül disfonksiyonu ile açıklanamaya oksijenasyon bozukluğu ve akciğer grafisinde yeni infiltrasyon saptanan hastalarda yaş, başlangıç zamanı, ödemin kaynağı yukarıdaki kriterlere uyuyor ise PARDS tanısı konur			

PF: PaO₂/FiO₂, SF: SpO₂/FiO₂, OI: Oksijenasyon indeksi, OSI: Oksijenasyon saturasyon indeksi

Hastaların elektronik kayıtlarda yer alan kan gazı örneklerinden arter kan gazı mevcut ise OI (Oksijenasyon İndeksi), arter kan gazı bakılmamış ise OSI (Oksijenasyon Saturasyon İndeksi) ile ARDS sınıflaması yapılmış ve sıvı yükü ile ilişkisi değerlendirilmiştir (158).

Çalışmamızda, Bhaskar ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmaya uygun olarak hastaların 5 günlük sıvı yükü kaydedildi (10). 5 günlük değerler ile her hasta da yeterli sayıda veriye ulaşılamaması sebebiyle 3 günlük veriler kullanıldı.

Hastaların yoğun bakıma yatış ağırlıkları referans alınarak, ilk beş gün boyunca sıvı yükleri hesaplandı. Sıvı yükünü hesaplamak için ‘% Sıvı yükü (FO) : (Net Balans / ÇYBÜ yatış ağırlığı) x 100’ formülü kullanıldı (17). Sıvı yükü 3 farklı metodla değerlendirildi. 1. gün hesaplanan sıvı yükü için ‘erken sıvı yükü’ terimi kullanıldı. İlk 3 günün herhangi bir gününde izlenen günlük en yüksek sıvı yükü için ‘3 günlük zirve sıvı yükü’ terimi kullanıldı. İlk 3 günün toplam net sıvı yükü için de ‘3 günlük kümülatif sıvı yükü’ terimi kullanıldı. İstatistiksel değerlendirme sırasında bu üç parametre hem süregelen hem de kategorik değişken olarak incelendi. Kategorik değişken olarak yapılan değerlendirme için; erken sıvı yükü ve 3 günlük zirve sıvı yükü için vücut ağırlığının %5’i eşik değer, 3 günlük kümülatif sıvı yükü için ise ise, %5 ve %10’u eşik değerler olarak kabul edildi. Sıvı yüküne diüretik etkisini bulabilmek için beş günlük diüretik kullanımı ve dozu incelemeye alındı.

Çalışmamızda albümin ve sıvı yükü ilişkisi de incelendi, albümin değeri ≤ 2.5 g/dl olanlar ‘hipoalbuminemi’ olarak sınıflandırıldı.

Radyolojik olarak kanıtlanmış beyin ödemi olan hastalar, travmaya bağlı beyin ödemi grubuna dahil edildi.

Hastaların ilk 28 gün içinde mekanik ventilatör ihtiyacı olmayan günleri için ‘ventilatörsüz geçen gün’ (ventilator free days) terimi kullanıldı. Eğer hasta 28 günden fazla mekanik ventilatörde kalmışsa veya 28 gün içerisinde mekanik ventilatörden ayrılmadan ölmüşse ventilatörsüz geçen gün, ‘0’ olarak kaydedildi. Hastaların ÇYBÜ yatışlarını değerlendirmek için ‘yoğun bakımsız geçen gün’ (ICU free days) terimi kullanıldı. ÇYBÜ’nde 30 günden fazla takip edilen veya 30 gün içerisinde ölen hastalar için yoğun bakımsız geçen gün, ‘0’ olarak kaydedildi.

Tüm hastaların yoğun bakım yatışlarının ilk 4 saati içerisindeki fizyolojik ve laboratuvar değişkenlerine göre PRISM III - IV skorları ve mortalite yüzdesi hesaplanarak hastalık şiddeti belirlendi(159). Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu (MODS); iki veya daha fazla organ disfonksiyonu olarak tanımlandı. Organ yetmezliklerinin tanımlanmasında Goldstein ve arkadaşları tarafından yapılan tanımlama kullanıldı (156). Hastalarımızın organ yetmezliği skorlaması için de PELOD-2 skorları hesaplandı(160).

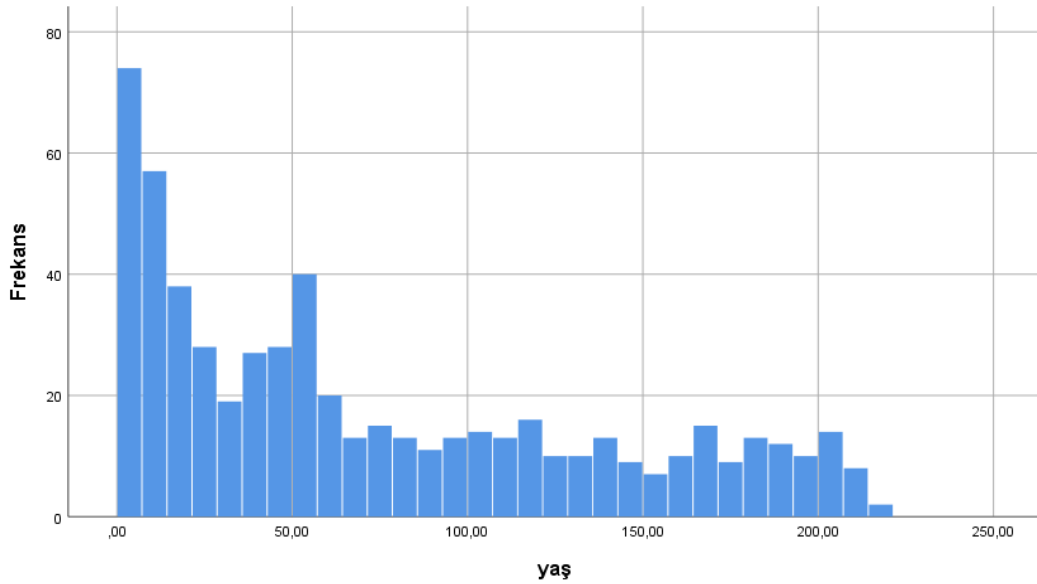
İstatistiksel testler ‘Statistical Package for Social Science’ (SPSS) 23 programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler için frekans ve yüzde (%); sayısal değişkenler için ise ortalama ve standart sapma değerleri kullanılarak tanımlayıcı istatistik yapıldı. Kategorik değişkenlerin birbiriyle kıyaslanması için ki-kare testi ve Fisher’s Exact Test uygulanırken, normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerin analizinde Bağımsız iki örneklem t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlarla ilişkili bağımsız değişkenleri belirlemek için çok değişkenli lojistik regresyon modelleri uygulandı. Değişkenler arasında anlamlı çoklu bağlantı olup olmadığını değerlendirmek için varyans şişirme faktörü (VIF) ve tolerans değerleri kullanıldı. Sıvı yükünün mortaliteyi kestirmedeki gücünü ifade eden EAA (AUC-Eğri Altında Kalan Alan) için ROC analizi kullanıldı. ROC analizi sonucunda her bir değişken için eşik değeri belirlenerek söz konusu noktalardaki duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplandı. Korelasyonları incelemek için Spearman analizi kullanıldı. Tüm testlerde $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Genel Özellikleri

1 Ocak 2019 – 30 Eylül 2021 tarihleri arasında yoğun bakım ünitesinde yatan hasta sayısı 1064'tür. Kronik böbrek yetmezliği tanılı 28 hasta, yoğun bakıma başvuru sonrası kardiyo-pulmoner arrest durumunun 2 saat sonunda stabil hale getirilemediği 25 hasta çalışma dışı bırakıldı. Yoğun bakım yatışı 24 saatten kısa olan ve kayıt sistemindeki verilerinde eksiklikler olan 430 hasta da çalışmadan çıkarıldı. Toplam 581 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların yaş ortalaması 73.5 ay (± 63.61), ortanca yaş ise 53 ay (1-215) idi. Sağ kalanların yaş ortalaması 71.22 iken (± 62.6), ölenlerin yaş ortalaması 90.68 (± 68.94) saptandı. Ölenlerin yaş ortalaması anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p:0.017$). (Şekil 4.1.)



Şekil 4.1. Hastaların yaş (ay) dağılımı

Çalışmaya katılan hastaların 335'i (%57.7) erkekti. Tüm hastaların vücut ağırlıkları incelendiğinde, ortalama ağırlık 22.73 kg iken (± 18.57), yaşıyanların ağırlık ortalaması 22.41 kg (± 18.75), ölenlerin ağırlık ortalaması ise 25.17 kg (± 17.28) saptandı. (Tablo 4.1.)

Tablo 4.1. Sonlanım açısından hastaların demografik verilerinin analizi

	Yaşayanlar: N:513	Ölenler: N:68	p
Yaş – ay (SD)	71.22(±62.6)	90.68(±68.94)	0.018
Cinsiyet (%)			
Kız	217(%42.3)	29(%42.6)	0.95
Erkek	296(%57.7)	39(%57.4)	
Vücut ağırlığı(kg) (SD)	22,41(±18.75)	25.17(±17.28)	0.25
PRISM III (SD)	5.6(±4.29)	14.09(±7.26)	0.001
PRISM IV (SD)	4.16(±9.51)	29.01(±26.85)	0.001
PELOD 2 (SD)	3.04(±2.3)	7.47(±4.7)	0.001
Organ yezmezliği sayısı(SD)	1.24(±0.98)	2.62(±1.33)	0.001
≥3 organ yezmezliği	49(%9.6)	32(%47.1)	0.001
Hipoalbuminemi (%)	30(%5.8)	13(%19.1)	0.001
Laktat düzeyi (SD)	1.76(±1.45)	4.02(±3.81)	0.001
Ventilatörsüz geçen gün (SD)	24.94(±6.11)	3.47(±6.77)	0.001
Yoğun bakımsız geçen gün (SD)	23.52(±6.59)	0(0)	0.001
Hastane yatış süresi (SD)	20.14(±20.68)	11.97(±10.93)	0.001
ARDS olan hastalar (%)	15(%2.9)	27(%39.7)	0.001
Şok bulguları olan hastalar (%)	41(%8)	28(%41.2)	0.001
Beyin ödemi var	74(%14.4)	4(%5.9)	0.08
ABH olan hastalar (%)	147(%28.7)	64(%94.1)	0.001
RRT uygulanan hastalar (%)	7(%1.4)	29(%42.6)	0.001
Diüretik kullanılan hastalar (%)	199(%38.8)	33(%48.5)	0.1
Diüretik dozu(mg/kg/g)	9.17(±18.65)	9.29(±16.57)	0.28
Son 24 saatte CPR yapılan hastalar (%)	13(%2.5)	18(%26.5)	0.001
Onkoloji Hastası olma (%)	93(%18.1)	37(%54.4)	0.001

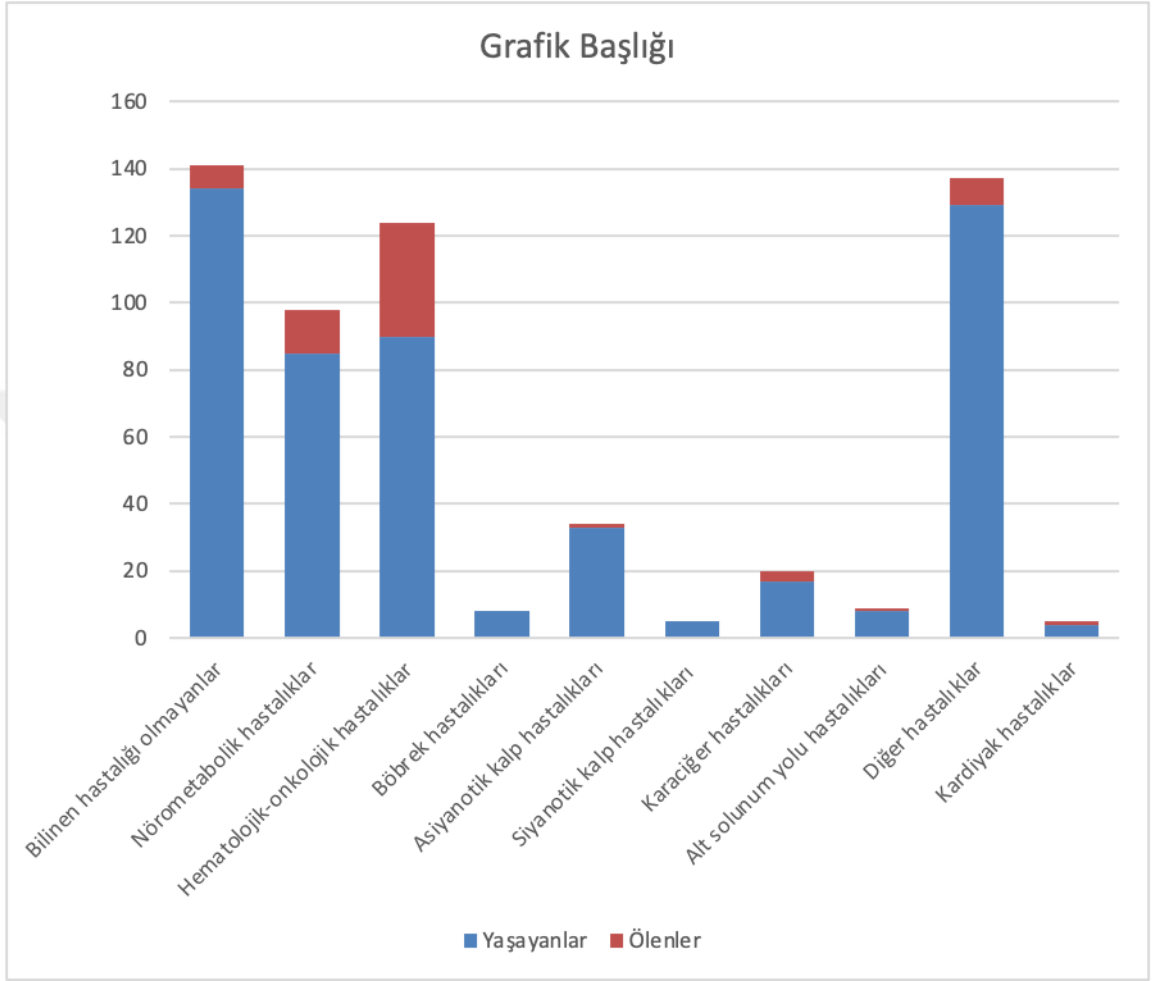
ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu, ABH: Akut böbrek hasarı, CPR: Kardiyopulmoner resüsitasyon, RRT: Renal replasman tedavisi

Hastaların özgeçmişleri incelendiğinde 440'ının (%75.7) ek hastalığı mevcut olup; 124'ünde (%21.3) hematolojik-onkolojik hastalık, 98'inde (%16.9) nörometabolik hastalık, 34'ünde (%5.9) asiyanotik kalp hastalığı, 20'sinde (%3.4) gastrointestinal sistem hastalığı, 9'unda (%1.5) alt solunum yolu patolojileri, 8'inde (%1.4) nefrolojik hastalıklar, 5'inde (%0.9) siyanotik kalp hastalıkları, 5'inde (%0.9) kardiyak hastalıklar, 137'sinde (%23.6) 'diğer' olarak sınıflandırılmış çeşitli hastalıklar mevcut idi. 141 (%24.3) hastanın ise altta yatan herhangi bir kronik hastalığı yoktu. (Tablo 4.2.)

Tablo 4.2. Hastaların altta yatan tanılarının dağılımı

Kronik Hastalık	n	%
Bilinen Hastalığı Olmayanlar	141	24.3
Hematolojik-onkolojik Hastalıklar	124	21.3
Nörometabolik Hastalıklar	98	16.9
Asiyanotik Kalp Hastalıkları	34	5.9
GİS Hastalıkları	20	3.4
Alt Solunum Yolu Hastalıkları	9	1.5
Nefrolojik Hastalıklar	8	1.4
Siyanotik Kalp Hastalıkları	5	0.9
Kardiyak Diğer Hastalıklar	5	0.9
Diğer Hastalıklar	137	23.6
TOPLAM	581	100

Altta yatan hastalıkların mortalite ile ilişkisi incelendiğinde; bilinen hastalığı olmayanlarda %5.1 (7 hasta), nörometabolik hastalığı olanlarda %13.3 (13 hasta), hematolojik-onkolojik hastalığı olanlarda %27.4 (34 hasta), böbrek hastalığı olanlarda %0, asiyanotik kalp hastalığı olanlarda %2.9 (1 hasta), siyanotik kalp hastalığı olanlarda %0, gastrointestinal sistem hastalığı olanlarda %15 (3 hasta), alt solunum yolu hastalığı olanlarda %11.1 (1 hasta), kardiyak hastalığı olanlarda %20 (1 hasta), diğer hastalık gruplarında ise %5.7 (8 hasta) mortalite gözlemlendi. Altta yatan hastalıklara göre gözlenen mortalitenin dağılımı şekil 4.2.'de verilmiştir.



Şekil 4.2. Hastaların altta yatan tanıları ile sağkalım ilişkisi

Yoğun bakım yatış nedenleri içerisinde en sık izlenen neden, 158 (%27.2) hasta ile solunum sıkıntısı olarak bulundu. Diğer yatış nedenleri ise; 151 hasta postoperatif (%26), 33 hasta kalp damar cerrahisi sonrası (%5.7), 8 hasta hematolojik-onkolojik bozukluk (%1.4), 71 hasta nörolojik bozukluk (%12.2), 47 hasta beyin ödemi ile birlikte travma (%8.1), 14 hasta diğer travmalar (%2.4), 12 hasta kardiyolojik bozukluk (%2.1), 52 hasta sepsis (%9), 9 hasta gastrointestinal bozukluk (%1.5), 5 hasta renal bozukluk (%0.9), 21 hasta da diğer hastalıklar (%3.6) idi. Yatış tanılarına göre hastaların dağılımı tablo 4.3.'de verilmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların ÇYBÜ'ne yatış tanılarının dağılımı

Yatış Sebebi	n	%
Solunum sıkıntısı	158	27.2
Postoperatif	151	26
Nörolojik bozukluk	71	12.2
Sepsis	52	9
Beyin ödemi ile travma	47	8.1
Kalp damar cerrahisi postoperatif	33	5.7
Diğer travma	14	2.4
Kardiyolojik Bozukluk	12	2.1
GİS Bozukluk	9	1.5
Hematolojik-onkolojik bozukluk	8	1.4
Renal Bozukluk	5	0.9
Diğerleri	21	3.6
TOPLAM	581	100

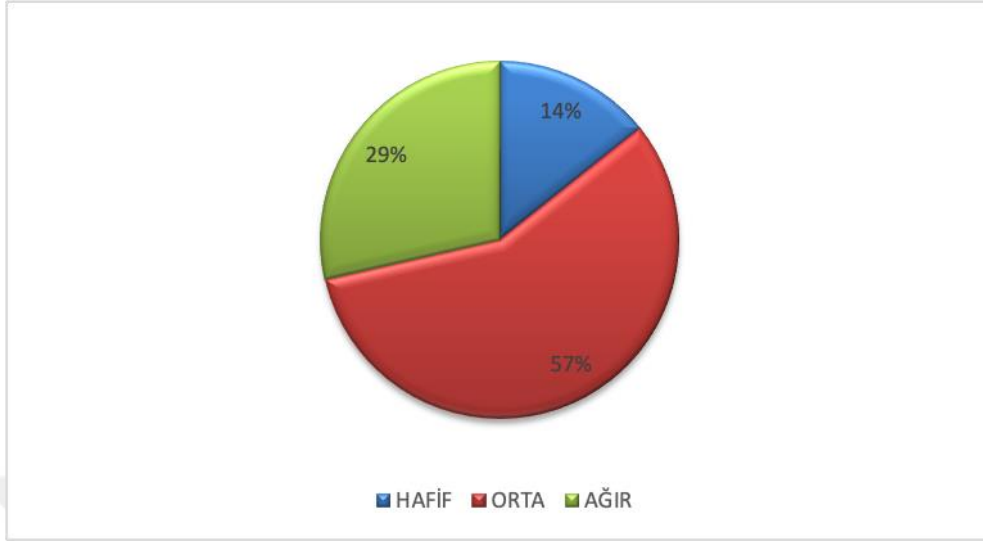
Hastalar mortalite skorları açısından incelendiğinde, ortalama PRISM III skoru 6.62 (± 5.45), yaşayanlar ve ölenler grubunda ise sırasıyla 5.63 (± 4.29) ve 14,09 (± 7.26) olarak sonuçlandı. Hastaların ortalama PRISM IV skoru ise 7.67 (± 15.07), yaşayanlar ve ölenler grubunda ise sırasıyla 4.16 (± 9.51) ve 29.01 (± 26.85) olarak sonuçlandı. Ölenlerin PRISM III ve IV skorları istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p < 0.001$). Organ yetmezliği açısından incelendiğinde ise tüm hastaların ortalama PELOD 2 skoru 3.55 (± 3.04), yaşayanlar ve ölenler grubunda ise sırasıyla 3.04 (± 2.3) ve 7.47 (± 4.7) olarak bulundu, PELOD 2 skorunun artışı ile mortalitenin artışı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görüldü ($p < 0.001$). Tüm hastaların yatış esnasında bakılan ortalama organ yetmezliği sayısı 1.40 (± 1.12) iken yaşayanların 1.24 (± 0.98), ölenlerin ise 2.62 (± 1.33) olarak sonuçlandı, organ yetmezliği sayısının artışı ile

mortalitenin artışı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p<0.001$). (Tablo 4.1.)

Çalışma kohortumuzda tüm hastaların hipoalbuminemi oranı %7.4 (43 hasta), ölen hasta grubunda %19.1 (13 hasta), yaşayanlar grubunda %5.8 (30 hasta) olarak sonuçlandı ve ölen hasta grubunda daha fazla oranda hipoalbuminemi gözlemlendi ($p<0.001$). Yoğun bakıma yatış laktat değerleri incelenen hastaların ortalama laktat değeri 2.03 (± 2.01), yaşayanlar grubunda 1.76 (± 1.45), ölenler grubunda ise 4.02 olarak sonuçlandı (± 3.81). Ölen hasta grubunda yatış esnasında daha yüksek laktat değerleri saptandı ($p<0.001$). (Tablo 4.1.)

Çalışma kohortumuzda ventilatörsüz geçen gün ortalaması 22.43 gün (± 9.27), yoğun bakımsız geçen gün ortalaması 20.77 gün (± 9.78), hastanede yatış süresi ortalaması ise 19.18 gün (± 19.96) olarak saptandı. Sonlanım açısından bakıldığında ise ventilatörsüz geçen gün; yaşayanlar ve ölenler grubunda sırasıyla 24.94 gün (± 6.11) ve 3.47 gün (± 6.77) idi. Yoğun bakımsız geçen gün yaşayanlar ve ölenler grubunda sırasıyla 23.52 gün (± 9.78) ve 0 gün idi. Hastane yatış süresi ortalaması yaşayanlarda 20.14 gün (± 20.68) iken ölenlerde 11.97 (± 10.93) idi. Ventilatörsüz geçen gün ve yoğun bakımsız geçen gün ölen grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük saptandı ($p<0.001$). Hastane yatış süresi ise yaşayanlarda istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0.001$). (Tablo 4.1.)

Çalışmada sıvı yükü ve yoğun bakımda mortaliteye neden olan bazı hastalıkların ilişkisi ayrıca incelendi. Bu sebeple hasta popülasyonunda ARDS, şok ve travma sonrası beyin ödemi gelişenler hastalar tespit edildi. Tüm hastaların 42 tanesinde (%7.2) yatışları boyunca ARDS gelişti; bunların da 6 tanesi (%14) hafif, 24 tanesi (%57) orta, 12 tanesi (%29) ağır ARDS olarak sınıflandırıldı. ARDS sınıflamasının dağılımı şekil 4.3'de verilmiştir.



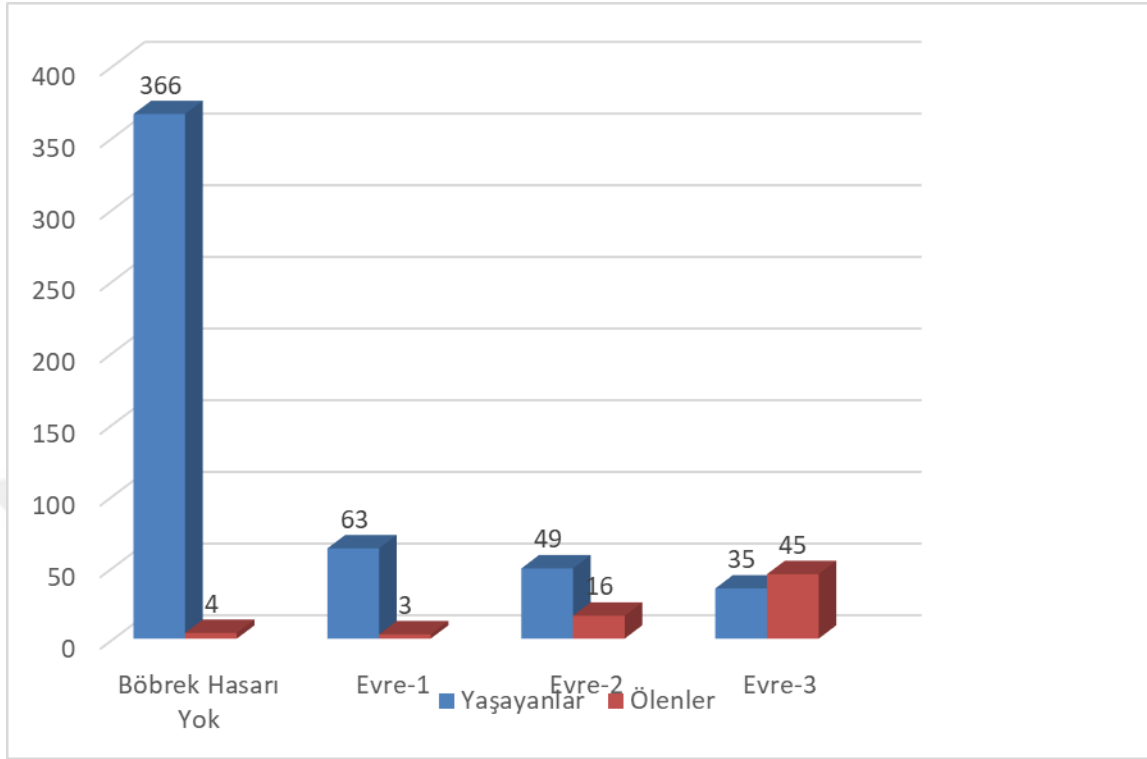
Şekil 4.3. ARDS sınıflamasının dağılımı

Sonlanım açısından bakıldığında ise yaşayanların %2.9'unda (15 hasta), ölenlerin ise %39.7'sinde (27 hasta) ARDS geliştiği gözlemlendi, ARDS gelişimi ile mortalite artışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). (Tablo 4.1.)

Çalışma kohortu şok gelişimi ve mortalite açısından incelendiğinde ise, yaşayanların %8'inde (41 hasta), ölenlerin ise %41.2'sinde (28 hasta) şok gelişimi gözlemlendi, şok varlığı ile mortalite artışı istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösteriyordu ($p<0.001$). (Tablo 4.1.)

Travma sonrası beyin ödemi görülen hasta grubu tüm popülasyonun %13.4'ünü (78 hasta) oluşturmaktaydı. Sonlanım açısından bakıldığında ise beyin ödemi ile birlikte travma hastalarının, yaşayalar ve ölenler grubundaki dağılımı sırasıyla %14.4 (74 hasta) ve %5.9 (4 hasta) idi ve istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmadı. (Tablo 4.1.)

Çalışma grubunu akut böbrek hasarı açısından değerlendirmek ve sıvı yükü ile böbrek hasarı ilişkisini ortaya koymak için KDIGO skorundan faydalanıldı. Tüm hastalara bakıldığında, hastaların %63.7'si 'Böbrek Hasarı Yok', %11.4'ü 'KDIGO Evre-1', %11.2'si 'KDIGO Evre-2', %13.8'i ise 'KDIGO Evre-3' olarak sınıflandırıldı. (Şekil 4.4.)



Şekil 4.4. KDIGO evresinin sağkalım ile ilişkisi

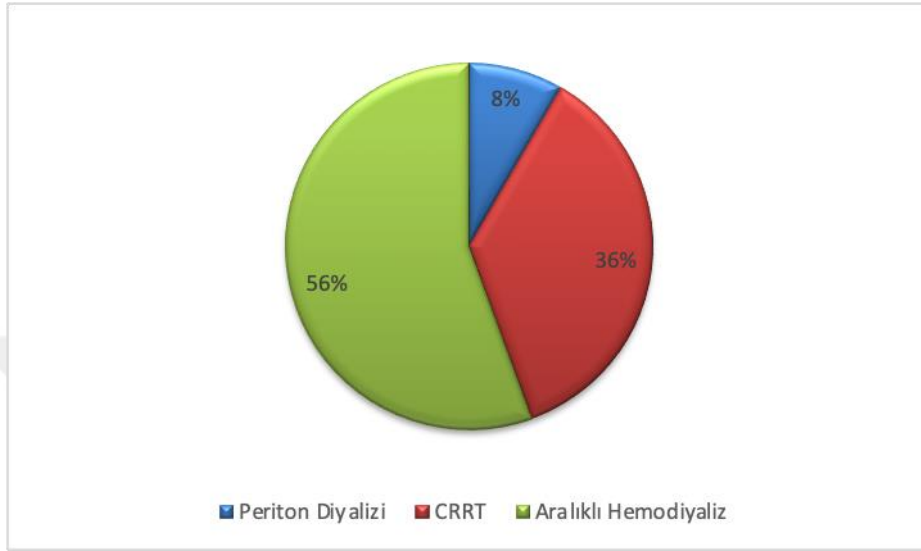
Mortalite açısından bakıldığında ölen hastaların %4.4'ünün (3 hasta) Evre-1, %23.5'inin (16 hasta) Evre-2, %66.2'sinin (45 hasta) ise Evre-3 akut böbrek hasarı olduğu görüldü. Akut böbrek hasarı evresinin artışı ile mortalite arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptandı ($p < 0.001$). (Tablo 4.4.)

Tablo 4.4. Sonlanım açısından KDIGO skorunun dağılımı

	Yaşayanlar(n:513)	Ölenler(n:68)	p
KDIGO			
Evre 1 (%)	63 (%12.3)	3 (%4.4)	< 0.001
Evre 2 (%)	49 (%9.6)	16 (%23.5)	
Evre 3 (%)	35 (%6.8)	45 (%66.2)	

Akut böbrek hasarı olan hastalar, aldıkları 'Renal Replasman Tedavileri' açısından da değerlendirildi. Tüm hastaların %93.8 sinde herhangi bir RRT'nin uygulanmadığı görüldü. Hastaların %6.2'sinde RRT uygulandı. RRT alan hastaların %8'inde (3 hasta)

periton diyalizi, %36'sında (13 hasta) CRRT, %56'sında ise (20 hasta) aralıklı hemodiyaliz uygulandığı tespit edildi. (Şekil 4.5.)



Şekil 4.5. Renal Replasman Tedavilerinin Dağılımı

Mortalite açısından bakıldığında ölenlerin %22.1'inde (15 hasta) aralıklı hemodiyaliz, %17.6'sında (12 hasta) CRRT, %2.9'unda (2 hasta) ise periton diyalizi uygulandığı görüldü, RRT uygulaması ile mortalitenin artışı arasındaki ilişki anlamlı kabul edildi ($p < 0.001$). (Tablo 4.5.)

Tablo 4.5. Renal replasman tedavilerinin sağkalım ile ilişkisi

	Yaşayanlar(n:513)	Ölenler(n:68)	p
RRT			
PD (%)	1 (%0.2)	2 (%2.9)	< 0.001
CRRT (%)	1 (%0.2)	12 (%17.6)	
Aralıklı HD (%)	5 (%1)	15 (%22.1)	

RRT: Renal replasman tedavisi, PD: Periton diyalizi, CRRT: Sürekli renal replasman tedavisi, HD: Hemodiyaliz

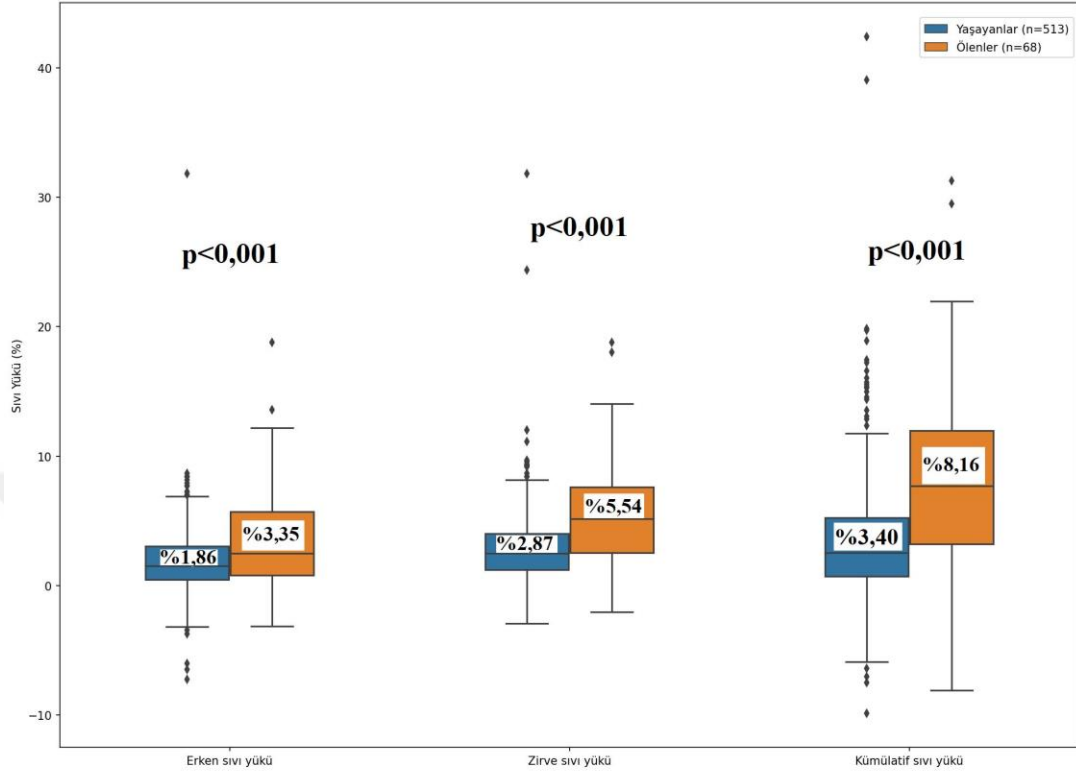
Hastalar ilk beş gün içerisinde diüretik kullanımı açısından incelendiğinde, tüm hastaların %39.9'unda (232 hasta) diüretik kullanımı mevcut olup %60.1'inde ise herhangi bir diüretik tedavi verilmemişti. Yaşayanların %38.8'inde (199 hasta), ölenlerin ise %48.5'ine (33 hasta) diüretik kullanımı saptandı. Diüretik kullanımı ile

mortalite arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı (p:0.1). Diüretik dozu sağkalım açısından analiz edildiğinde ise yaşayan ve ölen hastalar için 5 günlük furosemid kullanımı sırasıyla 9.17 (± 18.65) mg/kg/g ve 9.29 mg/kg/g (± 16.57) olarak tespit edildi. Bu ilişki de istatistiksel olarak mortalite açısından anlamlı saptanmadı (p:0.28). (Tablo 4.1.)

Tablo 4.6. Sıvı yükünün sonlanım açısından değerlendirilmesi

	Mortalite Durumu	n	Ortalama Sıvı yükü yüzdesi (%)	Std. Sapma	p	Gruplar Arası Ort. Fark (%)
1.gün sıvı yükü	ölen	68	3.35	4.06	< 0.001	1.5
	yaşayan	513	1.86	2.58		
2.gün sıvı yükü	ölen	68	3.1	4.1	< 0.001	1.7
	yaşayan	513	1.36	2.9		
3.gün sıvı yükü	ölen	68	2.67	3.42	< 0.001	1.7
	yaşayan	513	0.99	2.61		
İlk 3 gün zirve sıvı yükü	ölen	68	5.54	4.03	< 0.001	2.7
	yaşayan	513	2.87	2.75		
İlk 3 gün kümülatif sıvı yükü	ölen	68	8.16	7.25	< 0.001	4.8
	yaşayan	513	3.40	4.7		

Mortalite açısından sıvı yükleri tek tek incelendiğinde yaşayanlar ve ölenler grubunda sırasıyla 1. gün sıvı yükü yüzdesi 1.86 (± 2.58) ve 3.35 (± 4.06), 2. gün sıvı yükü yüzdesi 1.36 (± 2.9) ve 3.1 (± 4.1), 3. gün sıvı yükü yüzdesi 0.99 (± 2.61) ve 2.67 (± 3.42), zirve sıvı yükü yüzdesi 2.87 (± 2.75) ve 5.54 (± 4.03), kümülatif sıvı yükü yüzdesi 3.40 (± 4.7) ve 8.16 (± 7.26) olarak saptandı ve tüm parametreler için sıvı yükü yüzdesinin artışı ile mortalitenin artışı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p<0.001). (Tablo 4.6.)

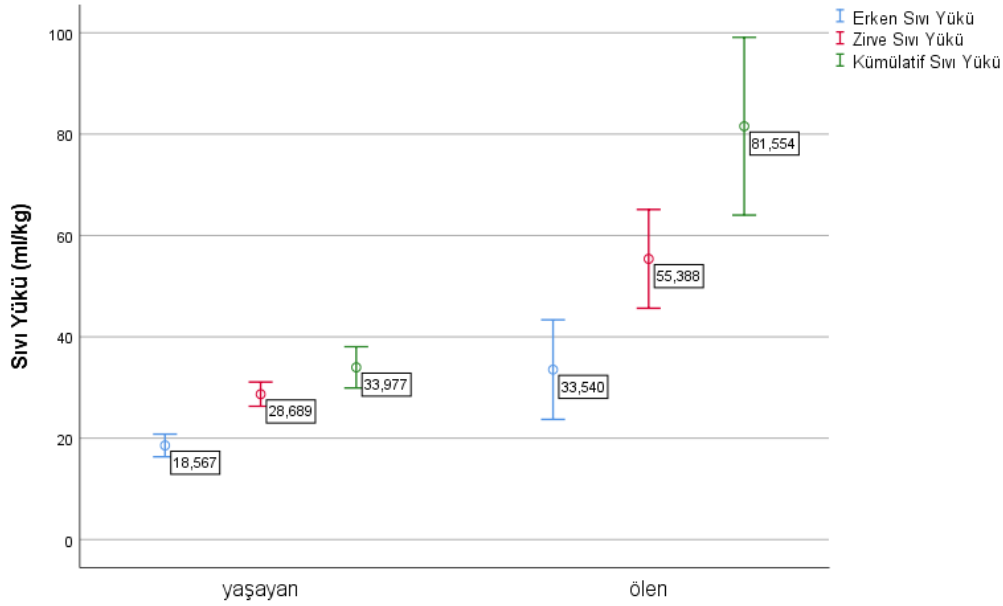


Şekil 4.6. Sıvı yükünün sağkalım ile ilişkisi

Tablo 4.7. Ortalama sıvı yükünün (ml/kg) mortalite açısından değerlendirilmesi

	Mortalite Durumu	n	Ortalama Sıvı Yüğü (ml/kg)	Std. Sapma	p
1.gün sıvı yükü (cc)	yaşayan	513	18.6	25.8	< 0.001
	ölen	68	33.5	40.6	
İlk 3 gün zirve sıvı yükü(cc)	yaşayan	513	28.7	27.5	< 0.001
	ölen	68	55.4	40.3	
İlk 3 gün kümülatif sıvı yükü(cc)	yaşayan	513	34	47	< 0.001
	ölen	68	81.6	72.4	

Sıvı yükü ‘ml/kg’ cinsinden analiz edildiğinde de, sıvı yükü artışı ile mortalitenin arttığı görülmektedir. (Tablo 4.7.) Erken sıvı yükü ortalaması yaşayanlarda 18.6 ml/kg, ölenlerde 33.5 ml/kg olarak sonuçlandı. Zirve sıvı yükü ortalaması yaşayanlarda 28.7 ml/kg, ölenlerde 55.4 ml/kg olarak sonuçlandı. Kümülatif sıvı yükü ise yaşayanlarda ortalama 34 ml/kg, ölenlerde 81.6 ml/kg olarak sonuçlandı. Her 3 sıvı yükünün de mortaliteye göre ortalama net balans grafiği Şekil 4.7.’deki gibidir.

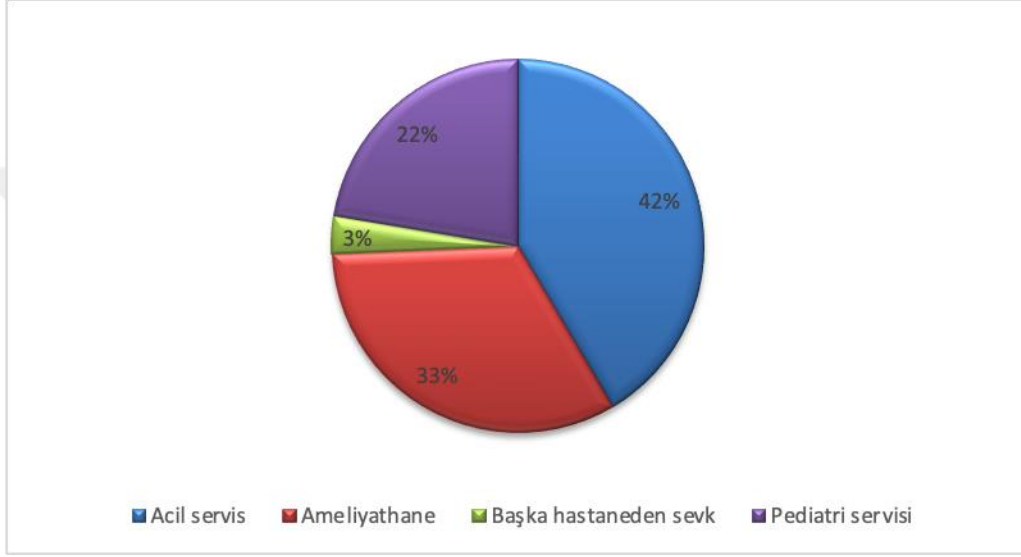


Şekil 4.7. Mortaliteye göre sıvı yükünün ‘ml/kg’ cinsinden analizi

Yoğun bakıma kabul öncesi son 24 saat içerisinde CPR uygulanan hastalar da mortalite açısından analiz edildi. 13 hasta (%2.5) yaşayanlar grubunda, 18 hasta (%26.5) ise ölenler grubunda yer aldı. Son 24 saat içerisinde CPR uygulanması mortalitenin artışı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösteriyordu ($p<0.001$).

Yoğun bakıma kabul edilen onkoloji hastaları da mortalite açısından analiz edildi. 93 hasta (%18.1) yaşayanlar grubunda, 37 hasta (%54.4) ölenler grubunda yer aldı. Yatış esnasında onkoloji tanısı olan hastalarda tüm gruba göre mortalitenin arttığı görüldü ($p<0.001$). (Tablo 4.1.)

Yoğun bakıma yatırıldığı yere göre; acil servis, ameliyathane, bir başka hastaneden direkt kabul ve pediatri servisi olarak 4 farklı yerden hastaların kabulünün yapıldığı gözlemlendi. 241 hasta (%41.5) acil servisten, 130 hasta (%22.4) pediatri servisinden, 19 hasta (%3.3) diğer hastanelerden sevk ile, 191 hasta (%32.9) da ameliyathaneden çocuk yoğun bakıma kabul edildi. (Şekil 4.8.)



Şekil 4.8. ÇYBÜ’ye yatış servislerinin dağılımı

4.2. Sıvı Yükünün Mortalite ve Morbidite ile İlişkisi

Sıvı yükü %5 ve %10 eşik değerlerine göre kategorize edilerek demografik özellikler, mortalite ve ikincil sonuçlar açısından da analiz edildi. Sonuçlar erken sıvı yükü, 3 günlük zirve sıvı yükü ve 3 günlük kümülatif sıvı yükü olacak şekilde karşılaştırıldı.

Erken sıvı yükü için ‘%5’ eşik değeri olarak kabul edilip kategorize edilerek incelendi. Erken sıvı yükünün <%5 olduğu hasta grubunda ortalama yaş 75.68 (± 64.08), vücut ağırlığı 23.3 (± 18.8), PRISM IV skoru 6.01 (± 12.89), PELOD 2 skoru 3.25 (± 2.65), laktat 1.84 (± 1.66), yatış esnasında hipoalbuminemi olan hasta sayısı 29 (%5.6) iken, ‘ ≥ 5 ’ olduğu hasta grubunda ortalama yaş 55.59 (± 56.95), vücut ağırlığı 17.5 (± 15.3), PRISM IV skoru 15.73 (± 25.55), PELOD 2 skoru 6.03 (± 4.6), laktat 3.55 (± 3.51), yatış esnasında hipoalbuminemi olan hasta sayısı 14 (%22.2) olarak saptandı. Erken sıvı yükünün ‘ ≥ 5 ’ olması ile PRISM IV skoru, PELOD 2 skoru, laktat ve hipoalbuminemi

artışı, yaş ve vücut ağırlığının düşüşü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. (Tablo 4.8.)

Zirve sıvı yükü için ‘%5’ eşik değeri olarak kabul edilip kategorize edilerek incelendi. Zirve sıvı yükünün $<5\%$ olduğu hasta grubunda ortalama yaş 77.96 (± 63.93), vücut ağırlığı 24.29 (± 19.03), PRISM IV skoru 5.43 (± 11.88), PELOD 2 skoru 3.11 (± 2.51), laktat 1.78 (± 1.49), yatış esnasında hipoalbuminemi olan hasta sayısı 19 (%4) iken, ‘ $\geq 5\%$ ’ olduğu hasta grubunda ortalama yaş 54.59 (± 58.89), vücut ağırlığı 16.1 (± 14.80), PRISM IV skoru 13.98 (± 23.16), PELOD 2 skoru 5.42 (± 4.19), laktat 3.09 (± 3.23), yatış esnasında hipoalbuminemi olan hasta sayısı 24 (%21.6) olarak saptandı. Zirve sıvı yükünün ‘ $\geq 5\%$ ’ olması ile PRISM IV skoru, PELOD 2 skoru, laktat ve hipoalbuminemi artışı, yaş ve vücut ağırlığının düşüşü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. (Tablo 4.8.)

Kümülatif sıvı yükü için ‘%10’ eşik değeri olarak kabul edilip kategorize edilerek incelendi. Kümülatif sıvı yükünün $<5\%$ olduğu hasta grubunda ortalama yaş 74.55 (± 63.12), vücut ağırlığı 23.3 (± 18.67), PRISM IV skoru 6.16 (± 13.7), PELOD 2 skoru 3.3 (± 2.75), laktat 1.87 (± 1.7), yatış esnasında hipoalbuminemi olan hasta sayısı 30 (%5.7) iken, ‘ $\geq 10\%$ ’ olduğu hasta grubunda ortalama yaş 63.38 (± 67.98), vücut ağırlığı 17.7 (± 17), PRISM IV skoru 15.76 (± 22.97), PELOD 2 skoru 6.02 (± 4.37), laktat 3.56 (± 3.58), yatış esnasında hipoalbuminemi olan hasta sayısı 13 (%23.6) olarak saptandı. Kümülatif sıvı yükünün ‘ $\geq 10\%$ ’ olması ile PRISM IV skoru, PELOD 2 skoru, laktat ve hipoalbuminemi artışı, vücut ağırlığının ise düşüşü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. (Tablo 4.8.)

Erken sıvı yükünün $<5\%$ olduğu hasta grubunda ölen hasta 48 (%9.3), akut böbrek hasarı gelişen hasta 168 (%32.4), RRT uygulanan hasta 21 (%4.1), mekanik ventilatörde takip edilen hasta 365 (%70.5), ARDS gelişen hasta 34 (%6.6), şok gelişen hasta 54 (%10.4), ventilatörsüz geçen gün 23.01 (± 8.84), yoğun bakımsız geçen gün 21.48 (± 9.27), hastane yatış süresi 19.11 (± 20.2) iken, $\geq 5\%$ olduğu hasta grubunda ölen hasta 20 (%31.7), akut böbrek hasarı gelişen hasta 43 (%68.3), RRT uygulanan hasta 15 (%23.8), mekanik ventilatörde takip edilen hasta 56 (%88.9), ARDS gelişen hasta 8 (%12.7), şok gelişen hasta 15 (%23.8), ventilatörsüz geçen gün 17.6 (± 11.21), yoğun

bakımsız geçen gün 14.87 (± 11.73), hastane yatış süresi 19.73 (± 17.98) olarak saptandı. Erken sıvı yükünün ' ≥ 5 ' olması ile mortalite, akut böbrek hasarı gelişimi, RRT uygulanması, mekanik ventilatörde takip edilme, ARDS gelişimi, şok gelişimi artışı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Sıvı yükü artışı ile azalmış ventilatörsüz geçen gün ve yoğun bakımsız geçen gün arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. (Tablo 4.9.)

Zirve sıvı yükünün < 5 olduğu hasta grubunda ölen hasta 33 (%7), akut böbrek hasarı gelişen hasta 143 (%30.4), RRT uygulanan hasta 14 (%3), mekanik ventilatörde takip edilen hasta 328 (%69.8), ARDS gelişen hasta 24 (%5.1), şok gelişen hasta 42 (%8.9), ventilatörsüz geçen gün 23.82 (± 7.99), yoğun bakımsız geçen gün 22.27 (± 8.64), hastane yatış süresi 18.59 (± 18.68) iken, ≥ 5 olduğu hasta grubunda ölen hasta 35 (%31.5), akut böbrek hasarı gelişen hasta 68 (%61.3), RRT uygulanan hasta 22 (%19.8), mekanik ventilatörde takip edilen hasta 93 (%83.8), ARDS gelişen hasta 18 (%16.2), şok gelişen hasta 27 (%24.3), ventilatörsüz geçen gün 16.52 (± 11.74), yoğun bakımsız geçen gün 14.4 (± 11.63), hastane yatış süresi 21.70 (± 24.61) olarak saptandı. Zirve sıvı yükünün ' ≥ 5 ' olması ile mortalite, akut böbrek hasarı gelişimi, RRT uygulanması, mekanik ventilatörde takip edilme, ARDS gelişimi, şok gelişimi artışı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Sıvı yükü artışı ile azalmış ventilatörsüz geçen gün ve yoğun bakımsız geçen gün arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. (Tablo 4.9.)

Tablo 4.8. Sıvı yükü açısından demografik verilerin analizi

	Erken Sıvı Yüğü			3 Günlük Zirve Sıvı Yüğü			3 Günlük Kümülatif Sıvı Yüğü		
	<%5(N:518)	≥%5(N:63)	p	<%5(N:470)	≥%5(N:111)	p	<%10(N:526)	≥%10(N:55)	p
Yaş/ay; mean(SD)	75.68(±64.08)	55.59(±56.95)	0.011	77.96(±63.93)	54.59(±58.89)	0.001	74.55(±63.12)	63.38(±67.98)	0.215
Cinsiyet; Kız	219(%42.3)	27(%42.9)	0.93	201(%42.8)	45(%40.5)	0.67	228(%43.3)	18(%32.7)	0.17
Erkek	299(%57.7)	36(%57.1)		269(%57.2)	66(%59.5)		298(%56.7)	37(%67.3)	
Vücut ağırlığı mean(SD)	23.3(±18.8)	17.5(±15.3)	0.006	24.29(±19.03)	16.1(±14.80)	0.001	23.3(±18.67)	17.7(±17)	0.036
PRISM IV mean(SD)	6.01(±12.89)	15.73(±25.55)	0.004	5.43(±11.88)	13.98(±23.16)	0.001	6.16(±13.7)	15.76(±22.97)	0.003
PELOD 2 mean(SD)	3.25(±2.65)	6.03(±4.6)	0.001	3.11(±2.51)	5.42(±4.19)	0.001	3.3(±2.75)	6.02(±4.37)	0.001
Laktat mean(SD)	1.84(±1.66)	3.55(±3.51)	0.001	1.78(±1.49)	3.09(±3.23)	0.001	1.87(±1.7)	3.56(±3.58)	0.001
Yatış esnasında hipoalbüminemi	29(%5.6)	14(%22.2)	0.001	19(%4)	24(%21.6)	0.001	30(%5.7)	13(%23.6)	0.001

Kümülatif sıvı yükünün $<10\%$ olduğu hasta grubunda ölen hasta 44 (8.4%), akut böbrek hasarı gelişen hasta 172 (%32.7), RRT uygulanan hasta 19 (%3.6), mekanik ventilatörde takip edilen hasta 373 (%70.9), ARDS gelişen hasta 29 (%5.5), şok gelişen hasta 52 (%9.9), ventilatörsüz geçen gün 23.23 (± 8.58), yoğun bakımsız geçen gün 21.73 (± 9.09), hastane yatış süresi 19.16 (± 20.15) iken, $\geq 10\%$ olduğu hasta grubunda ölen hasta 24 (%43.6), akut böbrek hasarı gelişen hasta 39 (%70.9), RRT uygulanan hasta 17 (%30.9), mekanik ventilatörde takip edilen hasta 48 (%87.3), ARDS gelişen hasta 13 (%23.6), şok gelişen hasta 17 (%30.9), ventilatörsüz geçen gün 14.72 (± 11.89), yoğun bakımsız geçen gün 11.5 (± 11.24), hastane yatış süresi 19.38 (± 18.1) olarak saptandı. Küümülatif sıvı yükünün ' $\geq 10\%$ ' olması ile mortalite, akut böbrek hasarı gelişimi, RRT uygulanması, mekanik ventilatörde takip edilme, ARDS gelişimi, şok gelişimi artışı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Sıvı yükü artışı ile azalmış ventilatörsüz geçen gün ve yoğun bakımsız geçen gün arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. (Tablo 4.9.)

Tablo 4.9. Sıvı yükü açısından çalışma hedeflerinin analizi

	Erken Sıvı Yükü			3 Günlük Zirve Sıvı Yükü			3 Günlük Kümülatif Sıvı Yükü		
	<%5(N:518)	≥%5(N:63)	p	<%5(N:470)	≥%5(N:111)	p	<%10(N:526)	≥%10(N:55)	p
ABH olan hastalar (%)	168(%32.4)	43(%68.3)	0.001	143(%30.4)	68(%61.3)	0.001	172(%32.7)	39(%70.9)	0.001
RRT uygulanan hastalar (%)	21(%4.1)	15(%23.8)	0.001	14(%3)	22(%19.8)	0.001	19(%3.6)	17(%30.9)	0.001
MV(%)	365(%70.5)	56(%88.9)	0.003	328(%69.8)	93(%83.8)	0.003	373(%70.9)	48(%87.3)	0.015
MV süresi	3.99(±8.51)	6.16(±8.12)	0.055	3.56(±8.1)	7.02(±9.55)	0.001	3.96(±8.39)	6.72(±9.17)	0.022
ÇYBÜ yatış süresi	7.3(±8.96)	8.75(±8)	0.22	6.92(±8.7)	9.7(±9.26)	0.005	7.26(±8.9)	9.35(±8.47)	0.096
Ventilatörsüz geçen gün (SD)	23.01(±8.84)	17.6(±11.21)	0.001	23.82(±7.99)	16.52(±11.74)	0.001	23.23(±8.58)	14.72(±11.89)	0.001
Yoğun bakımsız geçen gün (SD)	21.48(±9.27)	14.87(±11.73)	0.001	22.27(±8.64)	14.4(±11.63)	0.001	21.73(±9.09)	11.5(±11.24)	0.001
Hastane yatış süresi (SD)	19.11(±20.2)	19.73(±17.98)	0.77	18.59(±18.68)	21.70(±24.61)	0.5	19.16(±20.15)	19.38(±18.1)	0.92
ARDS olan hastalar (%)	34(%6.6)	8(%12.7)	0.115	24(%5.1)	18(%16.2)	0.001	29(%5.5)	13(%23.6)	0.001
Şok gelişen hastalar (%)	54(%10.4)	15(%23.8)	0.004	42(%8.9)	27(%24.3)	0.001	52(%9.9)	17(%30.9)	0.001
Mortalite (%) (ölenler)	48(%9.3)	20(%31.7)	0.001	33(%7)	35(%31.5)	0.001	44(8.4%)	24(%43.6)	0.001

ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu, ABH: Akut böbrek hasarı, ÇYBÜ: Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi MV: Mekanik ventilatör, RRT: Renal replasman tedavisi

4.3. ÇYBÜ Mortalitesi ile İlişkili Bağımsız Değişkenlerin Çoklu Regresyon Analizi

4.3.1. Sıvı yükü Parametreleri Süreğen Değişken olarak İncelendiğinde

Erken sıvı yükü ve 3 günlük zirve sıvı yükünün süreğen değişken olarak lojistik regresyon ile analizinde, modelimizin son halinde; ARDS varlığı (AOR=5.74; 95%CI 2.40-13.70; p<0.001), şok varlığı (AOR=2.37; 95%CI 1.05-5.33; p:0.036), ABH varlığı (AOR=14.40; 95%CI 4.67-44.39; p<0.001), MV ile takip edilme (AOR=13.45; 95%CI 1.42-126.74; p:0.023), PRISM IV (AOR=1.04; 95%CI 1.02-1.06; p<0.001) ve 3 günlük zirve sıvı yükü (AOR=1.15; 95%CI 1.05-1.26; p:0.002) mortalite ile ilişkili faktörler olarak tespit edildi. Erken sıvı yükü, tekli lojistik regresyon analizinde anlamlı olmasına rağmen diğer değişkenlerle analiz edilince anlamlılığını yitirdiği gözlemlendi (AOR=0.93; 95% CI 0.81-1.07; p:0.33). (Tablo 4.10.)

Tablo 4.10. Erken ve zirve sıvı yükünün lojistik regresyon ile analizi

	AOR	min.	95%CI	max.	p
ARDS(+)	5.74	2.40		13.70	0.001
Şok(+)	2.37	1.05		5.33	0.036
PRISM IV	1.04	1.02		1.06	0.001
ABH(+)	14.40	4.67		44.39	0.001
MV(+)	13.45	1.42		126.74	0.023
Zirve sıvı yükü (süreğen)	1.15	1.05		1.26	0.002
Erken sıvı yükü (süreğen)	0.93	0.81		1.07	0.33

Model Chi-square: 38.182; -2LL= 203.339; p<0.001; Success rate= % 93.6, Cox & Snell R Square= 0.311, Nagelkerke R Square= 0.604

ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu, ABH: Akut böbrek hasarı, MV: Mekanik ventilatör

Erken sıvı yükü ve 3 günlük kümülatif sıvı yükünün süreğen değişken olarak lojistik regresyon ile analizinde, modelimizin son halinde; ARDS varlığı (AOR=5.39; 95%CI 2.24-12.96; p<0.001), şok varlığı (AOR=2.41; 95%CI 1.07-5.44; p:0.033), ABH varlığı (AOR=15.24; 95%CI 4.94-46.98; p<0.001), MV ile takip edilme (AOR=12.59; 95%CI 1.46-108.10; p:0.021), PRISM IV (AOR=1.04; 95%CI 1.02-1.06; p<0.001) ve 3 günlük kümülatif sıvı yükü (AOR=1.10; 95%CI 1.04-1.16; p<0.001) mortalite ile ilişkili faktörler olarak tespit edildi. Erken sıvı yükü, tekli lojistik regresyon analizinde anlamlı olmasına rağmen diğer değişkenlerle analiz edilince anlamlılığını yitirdiği gözlemlendi. (AOR=0.95; 95% CI 0.84-1.08; p:0.46).(Tablo 4.11.)

Tablo 4.11. Erken ve kümülatif sıvı yükünün lojistik regresyon ile analizi

	AOR	min.	95%CI	max.	p
ARDS(+)	5.39	2.24		12.96	0.001
Şok(+)	2.41	1.07		5.44	0.033
PRISM IV	1.04	1.02		1.06	0.001
ABH(+)	15.24	4.94		46.98	0.001
MV(+)	12.59	1.46		108.10	0.021
Kümülatif sıvı yükü (süreğen)	1.10	1.04		1.16	0.001
Erken sıvı yükü (süreğen)	0.95	0.84		1.08	0.46

Model Chi-square: 34.888; -2LL= 200.646; p<0.001; Success rate= % 94.5, Cox & Snell R Square= 0.314, Nagelkerke R Square= 0.610

ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu, ABH: Akut böbrek hasarı, MV: Mekanik ventilatör

4.3.2. Sıvı yükü Parametreleri Kategorik Değişken olarak İncelendiğinde

Erken sıvı yükünün %5 eşik değerine göre, 3 günlük zirve sıvı yükünün de %5 eşik değerine göre kategorik değişken olarak lojistik regresyon ile analizinde, modelimizin son halinde; ARDS varlığı (AOR=5.40; 95%CI 2.23-13.07; p<0.001), şok varlığı (AOR=2.29; 95%CI 1.01-5.16; p:0.047), ABH varlığı (AOR=15.59; 95%CI 5.04-48.2; p<0.001), MV ile takip edilme (AOR=8.80; 95%CI 1.15-67.6; p:0.036), PRISM IV (AOR=1.04; 95%CI 1.02-1.06; p<0.001) ve 3 günlük zirve %5 sıvı yükü (AOR=2.75; 95%CI 1.31-5.74; p:0.007) mortalite ile ilişkili faktörler olarak tespit edildi. Erken sıvı yükü, %5 eşik değere göre kategorik olarak tekli lojistik regresyon analizinde anlamlı olmasına rağmen diğer değişkenlerle analiz edilince anlamlılığını yitirdiği gözlemlendi (AOR=0.84; 95% CI 0.25-2.76; p:0.77). (Tablo 4.12.)

Tablo 4.12. Erken ve zirve sıvı yükünün kategorik olarak lojistik regresyon ile analizi

	AOR	min.	95%CI	max.	p
ARDS(+)	5.40	2.23		13.07	0.001
Şok(+)	2.29	1.01		5.16	0.047
PRISM IV	1.04	1.02		1.06	0.001
ABH(+)	15.59	5.04		48.2	0.001
MV(+)	8.80	1.15		67.6	0.036
Zirve sıvı yükü (kategorik)	2.75	1.31		5.74	0.007
Erken sıvı yükü (kategorik)	0.84	0.25		2.76	0.77

Model Chi-square: 8.466; -2LL= 204.833; p:0.293; Success rate= % 93.6, Cox & Snell R Square= 0.309, Nagelkerke R Square= 0.601

ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu, ABH: Akut böbrek hasarı, MV: Mekanik ventilatör

Erken sıvı yükünün %5 eşik değerine göre, 3 günlük kümülatif sıvı yükünün de %10 eşik değerine göre kategorik değişken olarak lojistik regresyon ile analizinde, modelimizin son halinde; ARDS varlığı (AOR=5.23; 95%CI 2.15-12.70; p<0.001), şok varlığı (AOR=2.33; 95%CI 1.03-5.29; p:0.041), ABH varlığı (AOR=15.14; 95%CI 4.96-46.14; p<0.001), MV ile takip edilme (AOR=9.24; 95%CI 1.19-71.72; p:0.033), PRISM IV (AOR=1.04; 95%CI 1.02-1.06; p<0.001) ve 3 günlük kümülatif %10 sıvı yükü (AOR=3.97; 95%CI 1.67-9.47; p:0.002) mortalite ile ilişkili faktörler olarak tespit edildi. Erken sıvı yükü, %5 eşik değere göre kategorik olarak tekli lojistik regresyon analizinde anlamlı olmasına rağmen diğer değişkenlerle analiz edilince anlamlılığını yitirdiği gözlemlendi (AOR=1.28; 95% CI 0.48-3.42; p:0.63). (Tablo 4.13.)

Tablo 4.13. Erken ve kümülatif sıvı yükünün kategorik olarak lojistik regresyon ile analizi

	AOR	min.	95%CI	max.	p
ARDS(+)	5.23	2.15		12.70	0.001
Şok(+)	2.33	1.03		5.29	0.041
PRISM IV	1.04	1.02		1.06	0.001
ABH(+)	15.14	4.96		46.14	0.001
MV(+)	9.24	1.19		71.72	0.033
Kümülatif sıvı yükü (kategorik)	3.97	1.67		9.47	0.002
Erken sıvı yükü (kategorik)	1.28	0.48		3.42	0.63

Model Chi-square: 10.517; -2LL= 202.364; p:0.104; Success rate= % 93.8, Cox & Snell R Square= 0.312, Nagelkerke R Square= 0.606

ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu, ABH: Akut böbrek hasarı, MV: Mekanik ventilatör

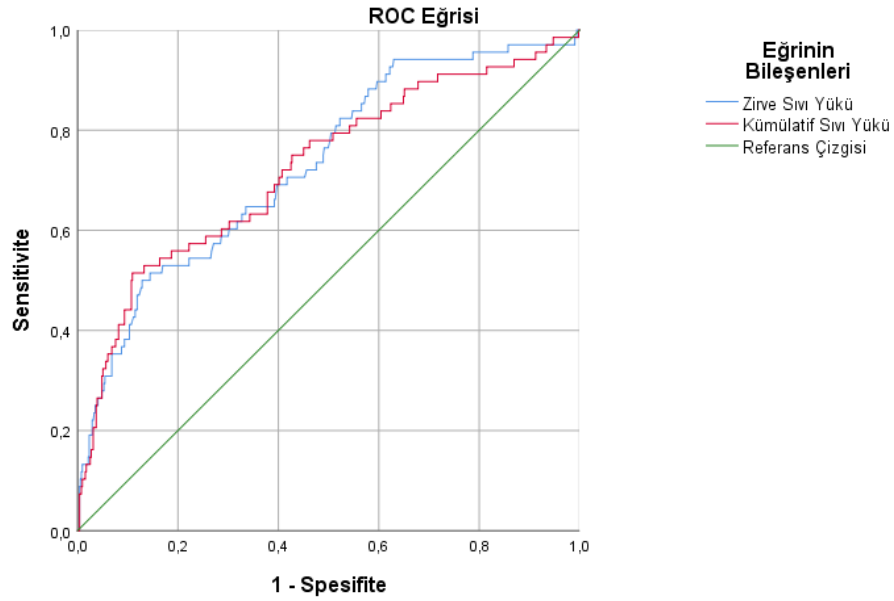
4.4. Yoğun Bakım Mortalitesini Öngörmeye Sıvı Yükünün Etkinliği

Sıvı yükünün ÇYBÜ mortalitesini öngörmeye etkinliği tablo 4.14.'de gösterilmiştir. 3 günlük zirve sıvı yükü için yapılan ROC analizinde EAA 0.731, %95 CI 0.66-0.80, p<0.001 olarak bulundu. Zirve sıvı yükü %5.05 eşik değeri için saptanan duyarlılık 51% ve özgünlük 85% idi. 3 günlük kümülatif sıvı yükü için yapılan ROC analizinde EAA 0.725, %95 CI 0.65-0.80, p<0.001 olarak saptandı. Kümülatif sıvı yükü %7.58 eşik değeri için saptanan duyarlılık 51% ve özgünlük 89% idi. (Tablo 4.14.)

Tablo 4.14. Sıvı yükünün mortalite ile ilişkisini gösteren sınır değerler

	EAA	95%CI	p	cut-off	Sensitivite(%)	Spesifite(%)
Erken sıvı yükü	0.607	0.52-0.69	0.004	4.24	35	86
Zirve sıvı yükü	0.731	0.66-0.80	0.001	5.05	51	85
Kümülatif sıvı yükü	0.725	0.65-0.80	0.001	7.58	51	89

Sıvı yükü değerlendirmesinde kullanılan her üç yöntemin mortaliteyi öngörmedeki ROC analizi Şekil 4.9.'daki gibidir. EAA en fazla 3 günlük zirve sıvı yükünde gözlenmiştir.



Şekil 4.9. Sıvı yükünün ROC analizi

4.5. Sıvı yükünün ikincil sonuçlarla ilişkisi

Sıvı yükü ile ventilatörsüz geçen ve yoğun bakımsız geçen gün ilişkisini göstermek için Spearman korelasyon analizi uygunlandı. 3 günlük zirve sıvı yükü ve yoğun bakımsız geçen gün istatistiksel olarak anlamlı seviyede negatif yönde orta düzeyde korelasyon gösterdi (Spearman ρ , -0.359; $p < 0.001$). 3 günlük zirve sıvı yükü ve ventilatörsüz geçen gün, istatistiksel olarak anlamlı seviyede negatif yönde zayıf düzeyde korelasyon gösterdi (Spearman ρ , -0.288; $p < 0.001$).

3 günlük kümülatif sıvı yükü ve yoğun bakımsız geçen gün istatistiksel olarak anlamlı seviyede negatif yönde orta düzeyde korelasyon gösterdi (Spearman ρ , -0.315; $p < 0.001$).

3 günlük kümülatif sıvı yükü ve ventilatörsüz geçen gün, istatistiksel olarak anlamlı seviyede negatif yönde zayıf düzeyde korelasyon gösterdi (Spearman ρ , -0.228; $p<0.001$).



5. TARTIŞMA

Pediyatrik hastalarda sıvı yükü ve mortalite arasındaki ilişki ilk olarak RRT gerektiren, ABH olan kritik hasta çocuklarda gözlenmiştir (119). ABH tanılı, RRT gerektiren hastalarda sıvı yükü ve mortalite ilişkisi birçok çalışmada ortaya koyulmuş ama bu çalışmaların genellenebilirliği kısıtlı olup multisistemik tutulumlu kritik çocuk hasta popülasyonu ile ilgili verileri bize tam olarak yansıtmamaktadır (16-18, 22). Bu çalışmada çocuk yoğun bakıma yatırılan kritik hasta çocuklarda erken, 3 günlük zirve ve 3 günlük kümülatif sıvı yükünün, hastalık şiddetinden bağımsız olarak, çocuk yoğun bakım mortalitesi ve morbiditesi üzerindeki etkileri değerlendirildi. Kritik hasta çocuklarda sıvı yükünü tanımlamak için spesifik bir kriter yoktur. Hassinger ve ark. kardiyopulmoner cerrahi geçiren çocuk hastalar için ‘%5’ değerini eşik olarak kabul etmiştir (27). Bouchard ve Vaara ise çalışmalarında ‘%10’ değerini eşik olarak kabul etmiştir (83, 127). Literatürde birbirinden farklı değerler olması sebebiyle aynı zamanda mortalitede artışa neden olan eşik sıvı yükü değerlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmada erken sıvı yükü, 3 günlük zirve sıvı yükü ve 3 günlük kümülatif sıvı yükü parametrelerinin mortalite ile ilişkisi değerlendirilirken hem süreğen değişken olarak analiz yapılmış ve sınır değerler tespit edilmiştir, hem de sonuçların literatürde yer alan çalışmalar ile karşılaştırılabilir olması açısından kategorik gruplandırma yapılarak istatistiksel analiz yapılmıştır.

Çalışmanın demografik verilerine bakıldığında; hastaların ortalama yaşı 53 (1-215) ay olarak saptandı. 2019 yılında Fırat Üniversitesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi’nde yapılan bir tez çalışmasında 119 hastanın ortalama yaşı 54.8 olarak bulunmuştur (161). Çalışmamızda erkek cinsiyet tüm hastaların %57.7’sini oluşturmaktaydı. 2014 yılında yayınlanan Konca ve ark. çalışmasında erkek hastaların oranı 56.3 olarak bulunmuştur (162). Hastaların cinsiyet ve yaş dağılımına bakıldığında, çalışmamız literatür ile uyumludur.

Hastaların altta yatan tanılarını incelendiğinde; %24.3 hastanın öncesinde bilinen bir hastalığı olmadığı gözlemlendi. %23.6 hastanın ‘diğer’ şeklinde tanımlanan çeşitli

hastalıkları olduğu gözlemlendi. Bu grubun içinde; immünolojik hastalıklar, genetik hastalıklar ve endokrinolojik hastalıklar dahildi. İkinci en sık görülen komorbid hastalık ise %21.3 ile hematolojik-onkolojik bozukluklardı. %16.9 hastada ise eşlik eden nörometabolik bir bozukluk saptandı. Öz ve ark., ÇYBÜ’de yatan 546 hastanın verilerini incelenmiş ve eşlik eden kronik hastalık açısından; hastaların %22.7’sinin nörolojik sistem, %7.1’inin kardiyovasküler sistem, %5.3’ünün ise metabolik hastalığı olduğunu tespit etmişlerdir (163). 454 çocuk yoğun bakım hastasının dahil edildiği Tekerek ve Akyıldız’ın çalışmasında, hastaların %38,3’ünde altta yatan bir hastalığa rastlanmamış, %22.7’sinde nörolojik hastalıklar, %8,1’inde de endokrinolojik-metabolik hastalıklar tespit edilmiştir (164). Bu çalışmada da nörolojik hastalıklar, altta yatan hastalık sıklığı açısından literatürle uyumlu olmakla beraber, hematolojik-onkolojik hastalık grubuna daha sık rastlanması, hastanemizin bölgede kemik iliği nakli yapılan ve onkolojik hastaların takip edildiği referans bir merkez olmasından kaynaklanmaktadır.

Yoğun bakıma yatış nedenleri analiz edildiğinde; en sık neden solunum yetmezliği idi (%27.2). Konjenital kalp cerrahisi haricindeki postoperatif bakım %26, bilinç bozukluğu %12.2, sepsis ise %9 sıklıkla gözlemlendi. AÜTF Çocuk Yoğun Bakım Kliniğinde 2019 yılında Gündoğan tarafından yapılan bir tez çalışmasında yatış tanımlarının sıklığı; %19.9 solunum yetmezliği, %18.4 travma, %16.1 kalp-damar cerrahisi postoperatif bakım, %12 bilinç bozukluğu olarak sonuçlanmıştır (165). Köroğlu ve ark.’nın 2008 yılında yayınlanan Türkiye’deki Yoğun Bakım Servislerinin organizasyonunu tanımlayan ve değerlendiren bir çalışmada solunum yetmezliği %37.7 sıklıkla en sık yatış nedeni olarak tanımlanmıştır. SSS enfeksiyonu veya disfonksiyonu %17.6, konjenital kardiyak bozukluk %10, sepsis ise %8.6 sıklıkla izlenmiştir (166). Çalışmamızda yatış nedenleri literatür ile uyumlu bulunmakla birlikte, konjenital kalp cerrahisi harici postoperatif bakımın daha sık olmasının sebebi çalışmanın pediatrik hastalarda birçok cerrahinin uygulanabildiği ve doğrudan çocuk yoğun bakıma kabul edildiği bir merkezde yapılmasından kaynaklanmaktadır.

Çocuk yoğun bakım ünitelerinde mortaliteyi belirlemek için skorlama sistemleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Kliniğimizde mortaliteyi tahmin etmede hastaların PRISM skorlarını referans almaktayız. Kanter ve ark. yaptıkları çalışma, PRISM skorunun

mortaliteyi tahmin etmede güvenilir olduğunu desteklemiştir (167). Poyrazoğlu ve ark. yaptığı çalışmada hastaların ÇYBÜ'ne kabul esnasında hesaplanan ortalama PRISM III skoru 11.9 ± 8.2 saptanmıştır. Çalışmamızda ise PRISM III skoru ortalaması $6.62(\pm 5.45)$ idi. Dursun ve ark. 2009 yılında, ünitemizde yapmış olduğu çalışmada onkoloji tanılı hastalar incelenmiş, yaşayanların PRISM III skoru 9.4 ± 5.7 iken, ölenlerin PRISM III skoru 16.4 ± 5.3 olarak sonuçlanmıştır ($p < 0.001$) (168). Bu çalışmada yaşayanların PRISM III skoru 5.6 iken, ölenlerin PRISM III skoru 14.1 olarak sonuçlandı ve literatüre benzer olarak ölen hastalarda PRISM skorları, yaşayan hastalara oranla daha yüksek saptandı ($p < 0.001$). Aynı klinikte yakın zamanda yapılan bir tez çalışmasında PRISM III ve PIM II skoru karşılaştırıldığında beklenen mortaliteyi öngörmekte hastaların ortalama PRISM III skorunun 8.3 olduğu, standardize mortalite oranının 1.03 bulunduğu ve mortalite riskini öngörmek için kullanımının uygun olduğu gösterilmiştir (165).

ABH, kritik hastalarda sıklıkla karşılaşılabılır ve mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanabilir (113-116). Alobaidi ve ark. 1017 hastada sıvı yükü açısından analiz edildiğinde ölen hastaların %9.3'ünün evre 1, %18.8'inin evre 2, %37.5'inin de evre 3 akut böbrek hasarı olduğunu saptamıştır (169). Uğur ve ark. ölen hastalarda ABH sıklığını; evre 1 %4.5, evre 2 %33.3, evre 3 %63.6 oranında tespit etmişlerdir (170). Çalışmamızda mortalite ve akut böbrek hasarı ilişkisi açısından bakıldığında, ölen hastaların %4.4'ünün evre 1, %23.5'inin evre 2, %66.2'sinin ise evre 3 akut böbrek hasarı olduğu ve yaşayan hastalar ile karşılaştırıldığında aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p < 0.001$). Akut böbrek hasarı evresinin artışı ile mortalitedeki artışın korele olduğu saptandı. Bu sebeple evre 1 grubundaki hastaların erken tespit edilip uygun tedavilerle evre 3'e ilerlemesinin engellenmesinin hasta mortalitesinin azaltılmasına katkıda bulunabileceğini düşünmekteyiz.

Selewski ve ark. CRRT uygulanan ECMO hastalarının incelendiği çalışmada, sıvı yükünün $< \%10$ olması durumunda CRRT başlanması ile sağkalım oranı %55.6, sıvı yükünün $\geq \%10$ olması durumunda CRRT başlanması ile sağkalım oranı %29.5 olarak sonuçlanmış ve CRRT öncesi sıvı yükü yüzdesi ile mortalite arasında bir ilişki olduğu görülmüş. Sıvı yükünün $\leq \%10$ 'nun altına ininceye kadar CRRT'ye devam edilmesi, sağkalımda değişikliğe yol açmamış. Bu sonuçlar ışığında, belirgin sıvı yükü gelişmeden

önce uygun RRT ile müdahale etmenin, önemli derecede sıvı yükü geliştikten sonra yapılabilecek tedavilere oranla mortaliteyi azaltmada daha etkili olabileceği savunulmuştur (171). Çalışmamızda da CRRT uygulanan hastaların, PD ve HD tedavisi uygulanan hastalara oranlara mortalitelerinin yüksek olduğu görüldü. CRRT uygulanan hastaların ortalama PRISM IV skoru 43 (± 31.1) iken, PD veya HD uygulanan hastaların ortalama PRISM IV skoru ise 26.1(± 21.6) olarak kaydedildi ve CRRT uygulanan hastaların PRISM skorlarının daha yüksek olduğu gözlemlendi. Dolayısıyla beklenen ölüm oranlarının da daha fazla olabileceği düşünüldü. Ayrıca CRRT başlanmasında set temini gibi zorluklar sebebiyle tedavinin geç başlanabildiği ve öncelikli olarak klinik seyri daha kötü olan hastaların seçildiği, tedavi öncesi bakılan 3 günlük kümülatif sıvı yükünün de ≥ 10 olduğu görüldü. Bu sebeple de Selewski ve arkadaşlarının çalışmalarında gösterdikleri gibi CRRT öncesi sıvı yükünün fazla olması ile mortalitenin artmış olabileceği düşünüldü.

Wong ve ark.'nın çalışmasında yaşayanlar grubunda diüretik kullanımı %33.7 iken, ölenler grubunda %33.3 olarak sonuçlanmış, diüretik kullanımı ile mortalitede anlamlı bir değişiklik görülmemiştir (172). Li ve ark.'nın çalışmasında erken sıvı yükü gelişen grupta diüretik kullanımı %43.8 iken, sıvı yükü gelişmeyen grupta diüretik kullanımı %44.4 olarak tespit edilmiş ($p:0.902$) ve diüretik tedavilerle sıvı yükü gelişiminde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (9). Çalışmamızda da yaşayan hastalarda diüretik kullanımı %38.8 iken, ölen hastalarda diüretik kullanımı %48.5 ($p:0.1$) olarak sonuçlandı, sıvı yükü gelişen ve gelişmeyen grupta da diüretik kullanımı açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Goldstein ve ark. 2014 yılında yayınlanan çalışmalarında, yüksek doz furosemid uygulanmasının, diyaliz gerektiren ABH tanılı hastalarda idrar çıkışını arttırdığı, ancak böbrek iyileşmesini, gereken diyaliz seansı sayısını veya mortaliteyi etkilemediğini saptamışlardır (173). Bu bilgiler ışığında akut böbrek hasarına müdahale edilirken, diüretik tedavilerle beraber, sıvı yükü gelişiminin erken evrelerinde RRT başlanmasının mortalite üzerinde olumlu etkisinin olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışma grubumuz şok ve ARDS gibi diğer komorbid durumlar açısından da incelendi. Yaşayan hastaların yatışları boyunca, %2.9'unda ARDS, %8'inde şok gelişimi izlendi.

Ölen hastaların ise yatışları boyunca %39.7'sinde ARDS, %41.2'sinde şok gelişimi izlendi. Chen ve ark. 2016 yılında yayınlanan ve sepsisli hasta grubunda sıvı yükünü inceleyen bir çalışmada, yaşayan hastaların ÇYBÜ yatışları boyunca %25.5'inde ARDS, %24.1'inde şok gelişimi, ölen hasta grubunda ise ÇYBÜ yatışları boyunca %80.3'ünde ARDS gelişimi, %41'inde şok gelişimi izlenmiş (174). Sepsis ve şok çocuklar arasında en sık görülen ölüm nedenlerinden biridir (129, 130). ALI de pediatrik yoğun bakım ünitesi kabullerinin %2-10'u ile ilişkilidir ve ÇYBÜ ölümlerinin %30'undan sorumlu bir faktördür (143). Bu bilgiler ışığında literatür verileri ile uyumlu olarak ölen hasta grubunda ARDS ve şok daha sık görülmüştür.

Hastalarımızın ortalama mekanik ventilasyon süresi 4.22 gün, ortalama ÇYBÜ yatış süresi 7.45 gün bulundu. Diaz ve ark. tek merkezli bir çalışmada, ortalama mekanik ventilasyon süresi 4 gün, ortalama ÇYBÜ yatış süresi ise 6 gün bulundu. Sonuçlarımız literatür verileri ile uyumlu saptandı (175).

Hastalarımızın yoğun bakıma yattığı servisler incelendiğinde; %41.5'i acil servisten, %22.4'ü pediatri servisten, %3.3'ü diğer hastanelerden sevkle, %32.9'u da ameliyathaneden çocuk yoğun bakıma kabul edildi. Gist ve ark.'nın 2020 yılında yayınlanan, sıvı yükü ve ABH'nın mortalite üzerine sinerjistik etkisini inceleyen çalışmasında, hastaların %37.6'sı ameliyathaneden, %30'u acil servisten, %23.5'i pediatri servisten ve %8.7'si diğer ÇYBÜ'lerden kabul edilmiştir (176). Çalışmamızda acil servisten daha fazla hasta kabul edilmesi, hastanemiz acil servisinin bölgemizde birçok farklı yerden komplike vakaları kabul etmesinden kaynaklanabilir.

Çalışmamızda mortalite oranımız %11.7 olarak saptandı. Diaz ve ark. ÇYBÜ'sinde yatan hastalarda zirve sıvı yükünü değerlendirdiği çalışmada, mortalite %15.6 olarak sonuçlanmıştır (175). Türkiye'de 2005 yılı anketinde mortalite hakkında veri sağlayan 16 pediatrik yoğun bakım ünitesinin ortalama mortalitesi % 14.6 olarak hesaplanmıştır (166). Tekerek ve Akyıldız'ın çalışmasında da mortalite oranı %17 olarak sonuçlanmış ve mortalite oranımız literatür ile uyumlu bulunmuştur (164).

Chen ve ark. yaptığı çalışmada erken sıvı yükü, yaşayanlarda ortalama %0.62 iken ölenlerde %3 oranında bulunmuş ($p < 0.001$). Zirve sıvı yükü ise yaşayanlarda ortalama

%3.27 iken ölenlerde %4,27 oranında kaydedilmiş (p:0.054) (174). Goldstein ve ark. 2001 yılında yaptıkları çalışmada, yaşayanlarda CVVHD öncesi ortalama sıvı yükü $16.4\% \pm 13.8\%$ iken, ölenler grubunda ise $34.0\% \pm 21.0\%$ olarak sonuçlanmış (p:0.03) (17). Foland ve ark. CVVH tedavisi uygulanan hastalarda yaptığı çalışmada ise, yaşayanlar grubunda ortalama sıvı yükü %7.8 iken, ölenler grubunda ise %15.5 olarak sonuçlanmıştır (p:0.03) (18). Alobaidi ve ark. sıvı yükünün derecesi, zamanlaması ve süresini de içerecek şekilde inceledikleri çalışmasında 3 günlük kümülatif sıvı yükü yaşayanlarda ortalama 4.83 iken, ölenlerde ise ortalama 8.92 olarak bulunmuştur (p< 0.001) (169). Çalışmamızda ise yaşayanlar ve ölenler grubunda sırasıyla 1. gün sıvı yükü $1.86 (\pm 2.58)$ ve $3.35 (\pm 4.06)$, zirve sıvı yükü $2.87 (\pm 2.75)$ ve $5.54 (\pm 4.03)$, kümülatif sıvı yükü de $3.40 (\pm 0.7)$ ve $8.16 (\pm 7.26)$ olarak saptandı ve literatür ile uyumlu olacak şekilde sıvı yükü yüzdesinin artmasıyla mortalitenin arttığı gözlemlendi (p<0.001).

Alobaidi ve ark. 2018 yılında yayınlanan ve sıvı yükü ilişkili 44 çalışmayı inceleyen bir meta-analizde, 11 çalışmanın hastalık şiddeti de göz önünde bulundurularak gerekli ayarlamalar yapıldıktan sonra toplam 3200 hasta verileri baz alındığında, sıvı yükündeki %1’lik artış ile mortalite de %6’lık bir artış gözlenmiştir (AOR 1.06; 95% CI, 1.03-1.10) (13). Selewski ve ark. 756 ECMO hastası üzerinde yapmış olduğu çalışmada ABH varlığı, ECMO başlangıcında bakılan pH, non-renal komplikasyonlar, ECMO modu ve yaş ile ilgili ayarlamalar yapıldıktan sonra, ECMO başlangıcında her %10’luk kümülatif sıvı yükü ile hastane mortalitesinin %13 arttığı, ECMO esnasında saptanan her %10’luk sıvı yükü ile de ECMO mortalitesinin %10, hastane mortalitesinin %16 arttığı kaydedilmiş ve mortalite açısından sıvı yükü bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (177) (AOR 1.10; 95% CI, 1.05-1.14) (AOR 1.16, 95% CI 1.11, 1.22, p<0.001). Sutherland ve ark. CRRT tedavisi gören hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada hastalık şiddeti ile ilgili ayarlamalar yapıldıktan sonra her %1’lik sıvı yükü ile mortalitenin %3 arttığı, CRRT öncesi sıvı yükünün ≥ 20 olması ile de diğer etkenlerden bağımsız olarak mortalitenin 8,5 kat arttığı saptanmıştır ve mortalite açısından sıvı yükü bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (AOR 1.03, 95% CI, 1.01-1.05)(AOR 8.5, 95% CI, 2.8-25.7) (21). Wong ve ark. sepsis ve septik şoklu hastalar üzerinde yapmış oldukları çalışmada hastalık şiddeti ile ilgili ayarlamalar

yapıldıktan sonra 5 günlük kümülatif sıvı yükünde her %1'lik artış ile mortalitenin %8 arttığını ve mortalite açısından sıvı yükü bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (AOR 1.08, 95% CI, 1.03-1.13) (172). Bhaskar ve ark. şok tanılı hastalar üzerinde yaptığı çalışmada ise, 3 günlük kümülatif sıvı yükünü incelemiş, hastalık şiddeti ile ilgili ayarlamalar yapıldıktan sonra sıvı yükündeki her %1'lik artış ile mortalitenin %11 arttığını saptanmışlardır (AOR 1.11, 95% CI, 1.05-1.19). 3 günlük kümülatif sıvı yükünün $\geq$ %10 olduğu durumda mortalite de 9.17 katlık bir artış tespit edilmiştir (AOR 9.17, 95% CI, 2.22-55.57) (10). Lex ve ark.'nın çalışmasında kardiyak cerrahi geçiren 1520 hasta postoperatif 3 gün takip edilerek kümülatif sıvı yükü analiz edilmiş, hastalık şiddeti ile ilgili gerekli ayarlamalar yapıldıktan sonra 3 günlük kümülatif sıvı yükündeki %1'lik artış ile mortalitede %14 artış gözlenmiştir (AOR 1.14, 95% CI, 1.008-1.303) (178). Flori ve ark. ALI tanılı hastalar üzerinde yaptığı çalışmada 3 günlük kümülatif sıvı yükündeki her %1'lik artış ile mortalite de %8'lik artış saptanmıştır (AOR 1.08, 95% CI, 1.01-1.15) (12). Alobaidi ve ark 1017 hasta üzerinde sıvı yükü ile yaptığı çalışmasında, hastalık şiddeti ile ilgili ayarlamalar yapıldıktan sonra zirve sıvı yükündeki %1'lik artış ile mortalite de %5'lik artış izlenmiştir (AOR 1.05, 95% CI, 1.02-1.09) (169). Chen ve ark. şiddetli sepsis vakalarında erken sıvı yükü ve zirve sıvı yükünü mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olarak bulmuşlardır (AOR 1.20, 95% CI 1.08–1.33/AOR 5.47, 95% CI 1.15–25.96) (174). Sakr ve ark. septik yetişkin hastaları kapsayan çok merkezli prospektif çalışmasında 730 yoğun bakımdan toplam 1808 hastadan veri toplanmış, 24 saatlik sıvı yükü, mortalite ile bağımsız olarak ilişkili bulunmamış ama şeptik şok olsun veya olmasın 3 günlük kümülatif sıvı yükü, mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (179). Tüm bu literatür verileri ışığında sıvı yükünün kesin bir tanımının yapılamadığı, altta yatan tanı ve kliniğin imkanları doğrultusunda çok farklı sonuçların ortaya çıktığı göze çarpmaktadır. Sepsis veya kardiyak cerrahi uygulanan hastalarda %5'den fazla erken sıvı yükü mortaliteyi arttırabilecekken, RRT veya ECMO uygulanan ve sıvı yükünün sıklıkla görüldüğü hastalarda, sıvı yükü için %10-%20 gibi daha yüksek değerler mortalite ile ilişkili bulunabilmektedir. Literatüre bakıldığında sıvı yükü ile ilgili RRT, ECMO, kardiyak cerrahi, ALI, sepsis gibi kritik hasta çocuklarda çok sayıda çalışmaya ulaşılabilmekteyken ÇYBÜ'sinde yatan multisistemik kritik hasta

çocuklarda çalışma sayısının az olduğu gözlenmektedir. Bu çalışmalardan biri olan Li ve ark. çalışmasında multisistemik ÇYBÜ popülasyonunda erken sıvı yükü incelenmiş, erken sıvı yükündeki %1’lik artış ile mortalite de %17’lik bir artış gözlenmiştir (9). Benzer bir popülasyonda zirve sıvı yükünü inceleyen bir çalışmada Diaz ve ark., zirve sıvı yükünün mortalite için bağımsız bir risk faktörü olmadığı sonucuna ulaşmıştır (175). Bir diğer benzer çalışmada ise Güney Afrika’da sıvı yükü incelenmiş, %10 sıvı yükü kritik olarak kabul edilmiştir. Ölenler grubundaki hastalarda daha fazla sıvı yükü olduğu sonucuna ulaşılmıştır (ölenler ortalama sıvı yükü; %4.9 / yaşayanlar ortalama sıvı yükü; %3.4; p:0.04) ama %10 sıvı yükünü geçip ölenler grubunda analiz edilen sadece 3 hasta görülmekte ve lojistik regresyon analizlerinde sıvı yükünün mortalite ilişkili bağımsız bir risk faktörü olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (24). Multisistemik çocuk yoğun bakım ünitesinde, Endonezya’da yapılan bir çalışmada Sutawan ve ark., sıvı yükünün $\geq$ %10 olması halinde mortalite de 11.5 katlık bir artış olacağı sonucuna ulaşmışlar (OR 11.5; 95% CI:3.7-35.6; p<0.001) (180). Çalışmamızda ÇYBÜ’ne yatırılan ve dahil edilme kriterlerini karşılayan tüm hastalar incelenmiştir. Erken, zirve ve kümülatif sıvı yükü eş zamanlı olarak değerlendirilmiş ve lojistik regresyon analizlerine hastalık şiddetini gösteren parametrelerde dahil edilerek gerekli istatistiksel ayarlamalar yapılmıştır. 3 günlük zirve sıvı yükündeki %1’lik artış ile, mortalitede 1.15 katlık bir artış izlendi (AOR=1.15; 95%CI 1.05-1.26; p:0.002). 3 günlük kümülatif sıvı yükündeki %1’lik artış ile mortalitede %10’luk bir artış izlendi (AOR=1.10; 95%CI 1.04-1.16; p<0.001). 3 günlük kümülatif sıvı yükü %10 eşik değeri referans alınarak yapılan kategorik analizlerde ise, 3 günlük kümülatif sıvı yükündeki %10’luk artış ile mortalitede 3.9 katlık bir artış izlendi. (AOR 3.97; 95%CI 1.67-9.47; p:0.002).

Sıvı yükünün çocuk yoğun bakım mortalitesi üzerine etkisine bakıldığında yine farklı hasta gruplarında, hastanın kliniğine göre kabul edilen eşik değerler değişebilmektedir. Wong ve ark.’nın sepsis ve septik şoklu hastalar üzerinde yapılan çalışmasında 5 günlük kümülatif sıvı yükü için %2.3 ve %14.6 eşik değer kabul edilmiş (172). Çalışmamızda 3 günlük kümülatif sıvı yükü için hesaplanan eşik değer %7.58 idi (EAA:0.725 95%CI; 0.65-0.80 p:0,001 Cut-off:7.58 Sensitivite:%51 Spesifite:%89). Li ve ark. multisistemik çocuk yoğun bakım ünitesinde erken sıvı yükünü değerlendirdiği çalışmasında, erken sıvı yükü için eşik değer %3.8 olarak belirlenmiştir (9). Chen ve ark. ise sepsis hasta

grubunda erken sıvı yükü için eşik değeri %2.65 olarak belirlemiştir (174). Çalışmamızda ise erken sıvı yükü için eşik değeri %4.24 olarak sonuçlandı ki değerlerimiz Li ve ark.'nın yaptığı multisistemik hasta popülasyonunu içeren çalışmaya yakın bulundu (EAA:0.607 95%CI; 0.52-0.69 p:0.004 Cut-off:4.24 Sensitivite:%35 Spesifite:%86) (9). Yine Chen ve ark.'nın çalışmasında zirve sıvı yükü içinde eşik değeri olarak %4.74 sonucuna ulaşılmıştır (174). Çalışmamızda da 3 günlük zirve sıvı yükü için eşik değeri %5.05 olarak bulundu (EAA:0.731 95%CI; 0.66-0.80 p<0.001 Cut-off:5.05 Sensitivite:%35 Spesifite:%86). Hastaları değerlendirirken bu sınır değerlerin referans alınmasının uygun olduğu, bu değerlere yakın sıvı yükü olan hastalarda RRT modalitelerini daha erken dönemde başlayarak mortalite ve morbiditenin azaltılabileceği düşünülmüştür. Ancak kısıtlı sıvı tedavisi ve erken RRT protokollerinin sağ kalım üzerine olumlu etkilerinin gösterilmesi için prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. İyi seçilmiş hasta grupları dışında mortaliteye etkili olabilecek karıştırıcı faktörlerin çokluğu bu tür çalışmaların yapılmasının önündeki en önemli engeldir. Agresif sıvı resüsitasyonu yerine inotrop ve vazoaaktif ilaçların daha erken başlanması, sıvı açığının değerlendirilebilecek vena kaçağına değişimi gibi invazif olmayan ultrasonografik yöntemler ve sürekli kardiyak debi monitörleri gibi invazif cihazların yararlılığı, sıvı yükünü artıran parenteral ilaç ve kan ürünlerinin kullanımına ilişkin protokole dayalı uygulamalar ayrıca değerlendirilmeye muhtaçtır.

Lojistik regresyon analizlerimiz sonucunda hastaların mekanik ventilatörle takip edilmesi, mortaliteyi 9.2 kat, ABH görülmesi ise 15.1 kat arttırdığı saptandı. Chen ve ark.'nın çalışmasında mekanik ventilatör ile izlem mortalitede 10.1 katlık artışa yol açtığı saptanmıştır (174). Diaz ve ark.'nın çalışmasında ise ABH ile mortalite de 4.59 katlık bir artış tespit edilmiştir (175). Sonuçlarımızın bu verilerle de örtüştüğü görülmektedir.

Bu çalışmada sıvı yükünün ikincil sonuçlar ile ilişkisini değerlendirmek için mekanik ventilatör süresi, yoğun bakım yatış süresi, toplam hastane yatış süresi değerlendirildi. Sampaio ve ark. konjenital kalp-damar cerrahisi geçiren entübe hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada, kümülatif sıvı yükü ile ÇYBÜ yatış süresini korele bulmuşlardır (Spearman ρ 0.45, $p < 0.001$) (181). Piggott ve ark. yenidoğanlarda konjenital kalp

cerrahisi sonrası sıvı yükünü içeren çalışmasında ‘>15%’ sıvı yükü olan hastalarda ortalama yoğun bakım yatış süresi, ölenler grubunda 76 gün iken yaşayanlar grubunda 39 gün ($p:0,03$), ortalama mekanik ventilasyon süresi ise ölenler grubunda 25 gün iken yaşayanlar grubunda ise 8 gün ($p < 0,001$) olarak sonuçlanmıştır (182). Sinitsky ve ark. pediatrik entübe hastalar üzerinde yaptığı çalışmada sıvı yükü ile mekanik ventilasyon süresi korele bulunmuş (Spearman ρ , 0.274; $p < 0.001$) (26). Hayes ve ark. CRRT uygulanan hastalarda CRRT başlangıcında $\geq 20\%$ sıvı yükü olması uzamış mekanik ventilasyon ($p:0.018$), uzamış yoğun bakım yatış süresi ($p:0.042$) ve uzamış hastane yatış süresi ($p:0.012$) ile ilişkili bulunmuştur (16). Çalışmamızda yaşayanlar grubunda mekanik ventilatörde kalış süresi 3,37 gün, ÇYBÜ’de yatış süresi 6.85 gün iken, ölenler grubunda ise mekanik ventilatörde kalış süresi 10.63 ($<0,001$) gün, ÇYBÜ’de yatış süresi 11.97 gün ($<0,001$) ile daha yüksek, yaşayanlar grubunda ventilatörsüz geçen gün 24.94 gün, yoğun bakımsız geçen gün 23.52 gün iken, ölenler grubunda ventilatörsüz geçen gün 3.47 gün ($<0,001$), yoğun bakımsız geçen gün 0 gün ($<0,001$), ile daha düşük sonuçlandı. Erken sıvı yükünün ‘ $\geq 5\%$ ’ olması durumunda daha kısa ventilatörsüz geçen gün ($p < 0.001$) ve yoğun bakımsız geçen gün ($p < 0.001$) ile ilişkili bulundu. 3 günlük zirve sıvı yükünün ‘ $\geq 5\%$ ’ olması durumunda daha kısa ventilatörsüz geçen gün ($p < 0.001$) ve yoğun bakımsız geçen gün ($p < 0.001$), uzamış mekanik ventilasyon ($p < 0.001$) ve uzamış yoğun bakım yatış süresi ($p:0.005$) ile ilişkili bulundu. 3 günlük kümülatif sıvı yükünün ‘ $\geq 10\%$ ’ olması durumunda daha kısa ventilatörsüz geçen gün ($p < 0.001$) ve yoğun bakımsız geçen gün ($p < 0.001$), uzamış mekanik ventilasyon ($p:0.022$) süresi ile ilişkili bulundu. 3 günlük zirve sıvı yükü ile ÇYBÜ yatış süresi ve mekanik ventilasyon süresi istatistiksel olarak anlamlı seviyede pozitif yönde (Spearman ρ , 266; $p < 0.001$ /Spearman ρ 265; $p < 0.001$), ventilatörsüz geçen gün ve yoğun bakımsız geçen gün ise istatistiksel olarak anlamlı seviyede negatif yönde korele saptandı (Spearman ρ , -0.288; $p < 0.001$ / Spearman ρ -0.359; $p < 0.001$). 3 günlük kümülatif sıvı yükü ile ÇYBÜ yatış süresi ve mekanik ventilasyon süresi istatistiksel olarak anlamlı seviyede pozitif yönde (Spearman ρ , 225; $p < 0.001$ /Spearman ρ 208; $p < 0.001$), ventilatörsüz geçen gün ve yoğun bakımsız geçen gün ise istatistiksel olarak anlamlı seviyede negatif yönde korele saptandı (Spearman ρ , -0.228; $p < 0.001$ / Spearman ρ -0.315; $p < 0.001$). Literatür verileri ile uyumlu olacak şekilde 3 günlük

zirve ve kümülatif sıvı yükü artışı ile mekanik ventilasyonda ve yoğun bakımda kalış süreleri artarken, ventilatörsüz geçen gün ve yoğun bakımsız geçen gün sayısının azaldığı gözlemlendi.

Sonuç olarak; ÇYBÜ'lerde görülen sıvı yükü sıklığı, etiyolojisi ve sonuçlarıyla ilgili yapılmış çalışma sayısı azdır. Çalışmamız ÇYBÜ'de yatmakta olan kritik hasta çocuklarda ilk 3 gündeki zirve sıvı yükü yüzdesi ve 3 günlük kümülatif sıvı yükü yüzdesinin mortalite ve morbidite ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu bağlamda sıvı yükünün mortaliteyi azaltmakta uygun bir tedavi hedefi olup olmayacağını araştırmak için prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada sıvı çıkışı olarak idrar, dışkı, kan kaybı, nazogastrik tüp, cerrahi drenler ve diyaliz çıktılarını hesaba dahil ettik. Sıvı yükü hesaplanmasında çalışmanın dizaynı nedeni ile beklenen değerlerin üzerindeki kayda geçmeyen olası diğer kayıplar göz ardı edilmiş olup bu değerler çalışmamızın kısıtlılığı olarak değerlendirilebilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan hastalarda sıvı yükü ile mortalite ve morbidite değerlendirildi.

1. Sağ kalan hastaların yaş ortalaması daha küçük bulundu ($p:0.018$).
2. Ölen hastaların PRISM III ve PRISM IV skorları daha yüksek gözlendi, sırasıyla p değerleri <0.001 ve <0.001 olarak sonuçlandı.
3. Ölen hastaların PELOD 2 skoru, ortalama organ yetmezliği sayısı ve ≥ 3 organ yetmezliği oranı daha fazla sonuçlandı, sırasıyla p değerleri <0.001 , <0.001 ve <0.001 bulundu.
4. Ölen hastalarda daha yüksek oranda hipoalbuminemi görüldü ($p<0.001$).
5. Ölen hastaların yatış laktat değerlerinin daha yüksek olduğu saptandı ($p<0.001$).
6. Sağ kalan hastaların ventilatörsüz geçen gün sayısı, yoğun bakımsız geçen gün sayısı ve toplam hastane yatış süresi daha yüksek saptandı, p değerleri de sırasıyla <0.001 , <0.001 ve <0.001 olarak sonuçlandı.
7. Ölen hastalarda daha yüksek oranda ABH, şok ve ARDS gelişimi izlendi, p değerleri de sırasıyla, <0.001 , <0.001 ve <0.001 olarak sonuçlandı.
8. Sağ kalan ve ölenlerde birbirine yakın oranlarda diüretik kullanımı saptandı, ortalama uygulanan günlük dozda da farklılık saptanmadı.
9. Son 24 saatte CPR yapılan hastaların istatistiksel olarak anlamlı çoğunluğu mortal seyretti ($p<0.001$).
10. Ölen hasta grubunda daha yüksek oranda onkolojik tanıya rastlanıldı ($p<0.001$).
11. Yoğun bakıma en sık yatış nedeni solunum sıkıntısı (%27.2), 2. sıklıkta postoperatif bakım, 3. sıklıkta ise nörolojik bozukluk olarak saptandı.

12. Ölen hastaların %66.2'sinde KDIGO evre-3, %23.5'inde KDIGO evre-2, %4.4'ü ise KDIGO evre-1 akut böbrek hasarı mevcuttu. KDIGO skorunun artışıyla beraber mortalitenin de arttığı görüldü ($p<0.001$).

13. %5 ve daha fazla erken sıvı yükü olan hastaların ortalama yaşı ($p:0.011$) ve vücut ağırlığı ($p:0.006$) daha küçük, PRISM IV ($p:0.004$), PELOD 2 skoru ($p<0.001$), yatış laktat değeri ($p<0.001$) ve hipoalbuminemi oranı ($p<0.001$) daha yüksek saptandı.

14. %5 ve daha fazla zirve sıvı yükü olan hastaların ortalama yaşı ($p<0.001$) ve vücut ağırlığı ($p<0.01$) daha küçük, PRISM IV ($p<0.001$), PELOD 2 skoru ($p<0.001$), yatış laktat değeri ($p<0.001$) ve hipoalbuminemi oranı ($p<0.001$) daha yüksek saptandı.

15. %10 ve daha fazla kümülatif sıvı yükü olan hastaların vücut ağırlığı ($p:0.036$) daha küçük, PRISM IV ($p:0.003$), PELOD 2 skoru ($p<0.001$), yatış laktat değeri ($p<0.001$) ve hipoalbuminemi oranı ($p<0.001$) daha yüksek saptandı.

16. %5 ve daha fazla erken sıvı yükü olan hastaların ventilatörsüz geçen gün ($p<0.001$) ve yoğun bakımsız geçen gün ($p<0.001$) sayısı daha düşük, mortalite ($p<0.001$), ABH gelişimi ($p<0.001$), RRT uygulanması ($p<0.001$), mekanik ventilatörde takip edilme ($p:0.003$) ve şok gelişimi ($p:0.004$) oranları daha yüksek saptandı.

17. %5 ve daha fazla zirve sıvı yükü olan hastaların ventilatörsüz geçen gün ($p<0.001$) ve yoğun bakımsız geçen gün ($p<0.001$) sayısı daha düşük, mekanik ventilatörde takip süresi ($p<0.001$), yoğun bakımda yatış süresi ($p:0.005$), mortalite ($p<0.001$), ABH gelişimi ($p<0.001$), RRT uygulanması ($p<0.001$), mekanik ventilatörde takip edilme ($p:0.003$), ARDS gelişimi ($p<0.001$) ve şok gelişimi ($p<0.001$) oranları daha yüksek saptandı.

18. %10 ve daha fazla kümülatif sıvı yükü olan hastaların ventilatörsüz geçen gün ($p<0.001$) ve yoğun bakımsız geçen gün ($p<0.001$) sayısı daha düşük, mekanik ventilatörde takip süresi ($p:0.022$), mortalite ($p<0.001$), ABH gelişimi ($p<0.001$), RRT uygulanması ($p<0.001$), mekanik ventilatörde takip edilme ($p:0.015$), ARDS gelişimi ($p<0.001$) ve şok gelişimi ($p<0.001$) oranları daha yüksek saptandı.

19. 3 günlük zirve sıvı yükü, mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olarak bulundu ve zirve sıvı yükünde %1'lik artış ile mortalite de 1.15 kat artış izlendi ($p<0.002$).

20. 3 günlük kümülatif sıvı yükü, mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olarak bulundu ve kümülatif sıvı yükünde %1'lik artış ile mortalite de 1.10 kat artış izlendi ($p<0.001$).

21. 3 günlük %10 ve daha fazla kümülatif sıvı yükü, mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olarak bulundu ve kümülatif sıvı yükünde %10'luk artış ile mortalite de 3,97 katlık artış izlendi ($p<0.002$).

22. 3 günlük zirve sıvı yükü için yapılan ROC analizinde eşik değeri %5.05 için EAA 0.731, %95 CI; 0.66-0.80, $p<0.001$ bulundu. Zirve sıvı yükü için saptanan eşik değerin duyarlılığı 51% ve özgünlüğü 85% idi.

23. 3 günlük kümülatif sıvı yükü için yapılan ROC analizinde eşik değeri %7.58 için EAA 0.725, %95 CI; 0.65-0.80, $p<0.001$ bulundu. Kümülatif sıvı yükü için saptanan eşik değerin duyarlılığı 51% ve özgünlüğü 89% idi.

24. 3 günlük zirve sıvı yükü ve yoğun bakımsız geçen gün sayısı istatistiksel olarak anlamlı seviyede negatif yönde orta düzeyde korelasyon gösterdi (Spearman ρ , -0.359; $p<0.001$).

25. 3 günlük zirve sıvı yükü ve ventilatörsüz geçen gün, istatistiksel olarak anlamlı seviyede negatif yönde zayıf düzeyde korelasyon gösterdi (Spearman ρ , -0.288; $p<0.001$).

26. 3 günlük kümülatif sıvı yükü ve yoğun bakımsız geçen gün istatistiksel olarak anlamlı seviyede negatif yönde orta düzeyde korelasyon gösterdi.(Spearman ρ , -0.315; $p<0.001$).

27. 3 günlük kümülatif sıvı yükü ve ventilatörsüz geçen gün istatistiksel olarak anlamlı seviyede negatif yönde orta düzeyde korelasyon gösterdi (Spearman ρ , -0.228; $p<0.001$).

KAYNAKLAR

1. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Critical Care Medicine*. 2017;45(6):1061-93.
2. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Critical Care Medicine*. 2017;45(3):486-552.
3. National Heart L, Network BIARDSCT. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(24):2564-75.
4. Boyd JH, Forbes J, Nakada T-a, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Critical care medicine*. 2011;39(2):259-65.
5. Van Biesen W, Yegenaga I, Vanholder R, Verbeke F, Hoste E, Colardyn F, et al. Relationship between fluid status and its management on acute renal failure (ARF) in intensive care unit (ICU) patients with sepsis: a prospective analysis. *Journal of nephrology*. 2005;18(1):54-60.
6. Alsous F, Khamiees M, DeGirolamo A, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Negative fluid balance predicts survival in patients with septic shock. *Chest*. 2000;117(6):1749-54.
7. Kelm DJ, Perrin JT, Cartin-Ceba R, Gajic O, Schenck L, Kennedy CC. Fluid overload in patients with severe sepsis and septic shock treated with early-goal directed therapy is associated with increased acute need for fluid-related medical interventions and hospital death. *Shock (Augusta, Ga)*. 2015;43(1):68.
8. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Critical care*. 2008;12(3):1-7.
9. Li Y, Wang J, Bai Z, Chen J, Wang X, Pan J, et al. Early fluid overload is associated with acute kidney injury and PICU mortality in critically ill children. *European journal of pediatrics*. 2016;175(1):39-48.
10. Bhaskar P, Dhar AV, Thompson M, Quigley R, Modem V. Early fluid accumulation in children with shock and ICU mortality: a matched case-control study. *Intensive Care Medicine*. 2015;41(8):1445-53.
11. Abulebda K, Cvijanovich NZ, Thomas NJ, Allen GL, Anas N, Bigham MT, et al. Post-intensive care unit admission fluid balance and pediatric septic shock outcomes: A risk-stratified analysis. *Critical care medicine*. 2014;42(2):397.
12. Flori HR, Church G, Liu KD, Gildengorin G, Matthay MA. Positive fluid balance is associated with higher mortality and prolonged mechanical ventilation in pediatric patients with acute lung injury. *Critical care research and practice*. 2011;2011:854142.
13. Alobaidi R, Morgan C, Basu RK, Stenson E, Featherstone R, Majumdar SR, et al. Association between fluid balance and outcomes in critically ill children: a systematic review and meta-analysis. *JAMA pediatrics*. 2018;172(3):257-68.
14. Magee G, Zbrozek A. Fluid overload is associated with increases in length of stay and hospital costs: pooled analysis of data from more than 600 US hospitals. *ClinicoEconomics and Outcomes Research: CEOR*. 2013;5:289.
15. Goldstein SL, Somers MJ, Baum MA, Symons JM, Brophy PD, Blowey D, et al. Pediatric patients with multi-organ dysfunction syndrome receiving continuous renal replacement therapy. *Kidney international*. 2005;67(2):653-8.

16. Hayes LW, Oster RA, Tofil NM, Tolwani AJ. Outcomes of critically ill children requiring continuous renal replacement therapy. *Journal of critical care*. 2009;24(3):394-400.
17. Goldstein SL, Currier H, Graf JM, Cosio CC, Brewer ED, Sachdeva R. Outcome in children receiving continuous venovenous hemofiltration. *Pediatrics*. 2001;107(6):1309-12.
18. Foland JA, Fortenberry JD, Warshaw BL, Pettignano R, Merritt RK, Heard ML, et al. Fluid overload before continuous hemofiltration and survival in critically ill children: a retrospective analysis. *Critical care medicine*. 2004;32(8):1771-6.
19. Modem V, Thompson M, Gollhofer D, Dhar AV, Quigley R. Timing of continuous renal replacement therapy and mortality in critically ill children. *Critical care medicine*. 2014;42(4):943-53.
20. Jhang WK, Kim YA, Ha EJ, Lee YJ, Lee JH, Park YS, et al. Extrarenal sequential organ failure assessment score as an outcome predictor of critically ill children on continuous renal replacement therapy. *Pediatric Nephrology*. 2014;29(6):1089-95.
21. Sutherland SM, Zappitelli M, Alexander SR, Chua AN, Brophy PD, Bunchman TE, et al. Fluid overload and mortality in children receiving continuous renal replacement therapy: the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *American journal of kidney diseases*. 2010;55(2):316-25.
22. Gillespie RS, Seidel K, Symons JM. Effect of fluid overload and dose of replacement fluid on survival in hemofiltration. *Pediatric Nephrology*. 2004;19(12):1394-9.
23. Valentine SL, Sapru A, Higgerson RA, Spinella PC, Flori HR, Graham DA, et al. Fluid balance in critically ill children with acute lung injury. *Critical care medicine*. 2012;40(10):2883.
24. Ketharanathan N, McCulloch M, Wilson C, Rossouw B, Salie S, Ahrens J, et al. Fluid overload in a South African pediatric intensive care unit. *Journal of tropical pediatrics*. 2014;60(6):428-33.
25. Arikan AA, Zappitelli M, Goldstein SL, Naipaul A, Jefferson LS, Loftis LL. Fluid overload is associated with impaired oxygenation and morbidity in critically ill children. *Pediatric critical care medicine*. 2012;13(3):253-8.
26. Sinitsky L, Walls D, Nadel S, Inwald DP. Fluid overload at 48 hours is associated with respiratory morbidity but not mortality in a general PICU: retrospective cohort study. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2015;16(3):205-9.
27. Hassinger AB, Wald EL, Goodman DM. Early postoperative fluid overload precedes acute kidney injury and is associated with higher morbidity in pediatric cardiac surgery patients. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2014;15(2):131-8.
28. Seguin J, Albright B, Vertullo L, Lai P, Dancea A, Bernier P-L, et al. Extent, risk factors, and outcome of fluid overload after pediatric heart surgery. *Critical care medicine*. 2014;42(12):2591-9.
29. Hazle MA, Gajarski RJ, Yu S, Donohue J, Blatt NB. Fluid overload in infants following congenital heart surgery. *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2013;14(1):44.
30. Askenazi DJ, Koralkar R, Hundley HE, Montesanti A, Patil N, Ambalavanan N. Fluid overload and mortality are associated with acute kidney injury in sick near-term/term neonate. *Pediatric nephrology*. 2013;28(4):661-6.
31. Butcher BW, Liu KD. Fluid overload in AKI-epiphenomenon or putative effect on mortality? *Current opinion in critical care*. 2012;18(6):593.
32. Reyes-Bahamonde J, Raimann JG, Thijssen S, Levin NW, Kotanko P, editors. Fluid overload and inflammation—a vicious cycle. *Seminars in dialysis*; 2013: Wiley Online Library, 31-35.

33. Inwald DP, Canter R, Woolfall K, Mouncey P, Zenasni Z, O'Hara C, et al. Restricted fluid bolus volume in early septic shock: results of the Fluids in Shock pilot trial. *Archives of Disease in Childhood*. 2019;104(5):426-31.
34. Sankar J, Ismail J, Sankar MJ, C PS, Meena RS. Fluid Bolus Over 15-20 Versus 5-10 Minutes Each in the First Hour of Resuscitation in Children With Septic Shock: A Randomized Controlled Trial. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(10):e435-e45.
35. Santhanam I, Sangareddi S, Venkataraman S, Kissoon N, Thiruvengadamudayan V, Kasthuri RK. A prospective randomized controlled study of two fluid regimens in the initial management of septic shock in the emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2008;24(10):647-55.
36. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupot-Olupot P, Akech SO, et al. Mortality after Fluid Bolus in African Children with Severe Infection. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(26):2483-95.
37. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2020;21(2):e52-e106.
38. Carcillo JA, Davis AL, Zaritsky A. Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. *Jama*. 1991;266(9):1242-5.
39. Carcillo JA, Kuch BA, Han YY, Day S, Greenwald BM, McCloskey KA, et al. Mortality and functional morbidity after use of PALS/APLS by community physicians. *Pediatrics*. 2009;124(2):500-8.
40. Cruz AT, Perry AM, Williams EA, Graf JM, Wuestner ER, Patel B. Implementation of goal-directed therapy for children with suspected sepsis in the emergency department. *Pediatrics*. 2011;127(3):e758-e66.
41. Evans IVR, Phillips GS, Alpern ER, Angus DC, Friedrich ME, Kissoon N, et al. Association Between the New York Sepsis Care Mandate and In-Hospital Mortality for Pediatric Sepsis. *JAMA*. 2018;320(4):358-67.
42. Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, Bills DM, Watson RS, Westerman ME, et al. Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics*. 2003;112(4):793-9.
43. Lane RD, Funai T, Reeder R, Larsen GY. High reliability pediatric septic shock quality improvement initiative and decreasing mortality. *Pediatrics*. 2016;138(4).
44. Paul R, Neuman MI, Monuteaux MC, Melendez E. Adherence to PALS Sepsis Guidelines and Hospital Length of Stay. *Pediatrics*. 2012;130(2):e273-e80.
45. van Paridon BM, Sheppard C, Joffe AR. Timing of antibiotics, volume, and vasoactive infusions in children with sepsis admitted to intensive care. *Critical Care*. 2015;19(1):1-9.
46. Organization WH. Guideline: updates on paediatric emergency triage, assessment and treatment: care of critically-ill children. Guideline: updates on paediatric emergency triage, assessment and treatment: care of critically-ill children 2016.
47. O'Connor ME, Prowle JR. Fluid overload. *Critical care clinics*. 2015;31(4):803-21.
48. Protocol-Based Care for Early Septic Shock. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(4):384-7.
49. Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(16):1496-506.
50. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(14):1301-11.

51. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Medicine*. 2017;43(3):304-77.
52. Marik PE, Cavallazzi R. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Critical care medicine*. 2013;41(7):1774-81.
53. Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Critical care medicine*. 2007;35(6):1599-608.
54. Bouhemad B, Nicolas-Robin A, Arbelot C, Arthaud M, Féger F, Rouby J-J. Isolated and reversible impairment of ventricular relaxation in patients with septic shock. *Critical care medicine*. 2008;36(3):766-74.
55. Bouhemad B, Nicolas-Robin A, Arbelot C, Arthaud M, Féger F, Rouby J-J. Acute left ventricular dilatation and shock-induced myocardial dysfunction. *Critical care medicine*. 2009;37(2):441-7.
56. Ruokonen E, Takala J, Kari A, Saxén H, Mertsola J, Hansen EJ. Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Critical care medicine*. 1993;21(9):1296-303.
57. Di Giandomasso D, May CN, Bellomo R. Vital organ blood flow during hyperdynamic sepsis. *Chest*. 2003;124(3):1053-9.
58. Fleck A, Hawker F, Wallace P, Raines G, Trotter J, Ledingham IM, et al. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. *The Lancet*. 1985;325(8432):781-4.
59. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Critical Care Medicine*. 2000;28(8):2729-32.
60. Marik PE, Baram M, Vahid B. Does Central Venous Pressure Predict Fluid Responsiveness?*: A Systematic Review of the Literature and the Tale of Seven Mares. *Chest*. 2008;134(1):172-8.
61. Michard F, Teboul J-L. Predicting Fluid Responsiveness in ICU Patients: A Critical Analysis of the Evidence. *Chest*. 2002;121(6):2000-8.
62. Wan L, Bellomo R, May CN. A Comparison of 4% Succinylated Gelatin Solution versus Normal Saline in Stable Normovolaemic Sheep: Global Haemodynamic, Regional Blood Flow and Oxygen Delivery Effects. *Anaesthesia and Intensive Care*. 2007;35(6):924-31.
63. Wan L, Bellomo R, May CN. The effect of normal saline resuscitation on vital organ blood flow in septic sheep. *Intensive Care Medicine*. 2006;32(8):1238-42.
64. Sánchez M, Jiménez-Lendínez M, Cidoncha M, Asensio MJ, Herrero E, Collado A, et al. Comparison of Fluid Compartments and Fluid Responsiveness in Septic and Non-Septic Patients. *Anaesthesia and Intensive Care*. 2011;39(6):1022-9.
65. Jacob M, Chappell D, Hofmann-Kiefer K, Helfen T, Schuelke A, Jacob B, et al. The intravascular volume effect of Ringer's lactate is below 20%: a prospective study in humans. *Critical Care*. 2012;16(3):R86.
66. Marik PE. Iatrogenic salt water drowning and the hazards of a high central venous pressure. *Annals of intensive care*. 2014;4(1):1-9.
67. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Ronco C, Bellomo R. Fluid balance and acute kidney injury. *Nature Reviews Nephrology*. 2010;6(2):107-15.
68. Chawla LS, Ince C, Chappell D, Gan TJ, Kellum JA, Mythen M, et al. Vascular content, tone, integrity, and haemodynamics for guiding fluid therapy: a conceptual approach‡. *British Journal of Anaesthesia*. 2014;113(5):748-55.
69. Becker BF, Chappell D, Jacob M. Endothelial glycocalyx and coronary vascular permeability: the fringe benefit. *Basic Research in Cardiology*. 2010;105(6):687-701.

70. Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, van Zandvoort MAMJ, oude Egbrink MGA. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*. 2007;454(3):345-59.
71. Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *British Journal of Anaesthesia*. 2012;108(3):384-94.
72. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovascular Research*. 2010;87(2):198-210.
73. Stepan J, Hofer S, Funke B, Brenner T, Henrich M, Martin E, et al. Sepsis and Major Abdominal Surgery Lead to Flaking of the Endothelial Glycocalix. *Journal of Surgical Research*. 2011;165(1):136-41.
74. Schmidt EP, Yang Y, Janssen WJ, Gandjeva A, Perez MJ, Barthel L, et al. The pulmonary endothelial glycocalyx regulates neutrophil adhesion and lung injury during experimental sepsis. *Nature Medicine*. 2012;18(8):1217-23.
75. Donati A, Damiani E, Domizi R, Romano R, Adrario E, Pelaia P, et al. Alteration of the sublingual microvascular glycocalyx in critically ill patients. *Microvascular Research*. 2013;90:86-9.
76. Chelazzi C, Villa G, Mancinelli P, De Gaudio AR, Adembri C. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability. *Critical care*. 2015;19(1):1-7.
77. Johansson PI, Stensballe J, Rasmussen LS, Ostrowski SR. A high admission syndecan-1 level, a marker of endothelial glycocalyx degradation, is associated with inflammation, protein C depletion, fibrinolysis, and increased mortality in trauma patients. *Annals of surgery*. 2011;254(2):194-200.
78. 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(17):1896-906.
79. Kolářová H, Ambrůzová B, Švihálková Šindlerová L, Klinke A, Kubala L. Modulation of endothelial glycocalyx structure under inflammatory conditions. *Mediators of inflammation*. 2014;2014.
80. Nieuwdorp M, van Haeften TW, Gouverneur MCLG, Mooij HL, van Lieshout MHP, Levi M, et al. Loss of Endothelial Glycocalyx During Acute Hyperglycemia Coincides With Endothelial Dysfunction and Coagulation Activation In Vivo. *Diabetes*. 2006;55(2):480-6.
81. VanTeeffelen JW, Brands J, Stroes ES, Vink H. Endothelial Glycocalyx: Sweet Shield of Blood Vessels. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2007;17(3):101-5.
82. Murphy CV, Schramm GE, Doherty JA, Reichley RM, Gajic O, Afessa B, et al. The importance of fluid management in acute lung injury secondary to septic shock. *Chest*. 2009;136(1):102-9.
83. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney international*. 2009;76(4):422-7.
84. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Critical care medicine*. 2006;34(2):344-53.
85. Investigators RRTS. An observational study fluid balance and patient outcomes in the Randomized Evaluation of Normal vs. Augmented Level of Replacement Therapy trial. *Critical care medicine*. 2012;40(6):1753-60.

86. Wiedemann H. National Heart, Lung, and Blood Institute acute respiratory distress syndrome (ARDS) clinical trials network, comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006;354(24):2564-75.
87. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Critical Care*. 2008;12(3):R74.
88. Toraman F, Evrenkaya S, Yuce M, Turek O, Aksoy N, Karabulut H, et al. Highly positive intraoperative fluid balance during cardiac surgery is associated with adverse outcome. *Perfusion*. 2004;19(2):85-91.
89. Stein A, de Souza LV, Belettini CR, Menegazzo WR, Viégas JR, Costa Pereira EM, et al. Fluid overload and changes in serum creatinine after cardiac surgery: predictors of mortality and longer intensive care stay. A prospective cohort study. *Critical Care*. 2012;16(3):R99.
90. Pan S-W, Kao H-K, Lien T-C, Chen Y-W, Kou YR, Wang J-H. Acute kidney injury on ventilator initiation day independently predicts prolonged mechanical ventilation in intensive care unit patients. *Journal of Critical Care*. 2011;26(6):586-92.
91. Vieira Jr JM, Castro I, Curvello-Neto A, Demarzo S, Caruso P, Pastore Jr L, et al. Effect of acute kidney injury on weaning from mechanical ventilation in critically ill patients. *Critical care medicine*. 2007;35(1):184-91.
92. Malbrain ML, Marik PE, Witters I, Cordemans C, Kirkpatrick AW, Roberts DJ, et al. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anaesthesiology intensive therapy*. 2014;46(5):361-80.
93. Grams ME, Estrella MM, Coresh J, Brower RG, Liu KD, National Heart L, et al. Fluid balance, diuretic use, and mortality in acute kidney injury. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;6(5):966-73.
94. Lobo DN. Fluid, electrolytes and nutrition: physiological and clinical aspects. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2004;63(3):453-66.
95. Gieling RG, Ruijter JM, Maas AA, Weerman MAVDB, Dingemans KP, ten Kate FJ, et al. Hepatic response to right ventricular pressure overload. *Gastroenterology*. 2004;127(4):1210-21.
96. Desai KV, Laine GA, Stewart RH, Cox Jr CS, Quick CM, Allen SJ, et al. Mechanics of the left ventricular myocardial interstitium: effects of acute and chronic myocardial edema. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2008;294(6):H2428-H34.
97. Madias JE. Apparent amelioration of bundle branch blocks and intraventricular conduction delays mediated by anasarca. *Journal of Electrocardiology*. 2005;38(2):160-5.
98. Boyle A, Maurer MS, Sobotka PA. Myocellular and interstitial edema and circulating volume expansion as a cause of morbidity and mortality in heart failure. *Journal of cardiac failure*. 2007;13(2):133-6.
99. El-Sharkawy AM, Sahota O, Maughan RJ, Lobo DN. The pathophysiology of fluid and electrolyte balance in the older adult surgical patient. *Clinical Nutrition*. 2014;33(1):6-13.
100. Veiga D, Luis C, Parente D, Fernandes V, Botelho M, Santos P, et al. Postoperative delirium in intensive care patients: risk factors and outcome. *Brazilian Journal of Anesthesiology*. 2012;62(4):469-83.
101. Lobo D, Dube M, Neal K, Allison S, Rowlands B. Peri-operative fluid and electrolyte management: a survey of consultant surgeons in the UK. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2002;84(3):156.
102. Rahbari N, Zimmermann J, Schmidt T, Koch M, Weigand M, Weitz J. Meta-analysis of standard, restrictive and supplemental fluid administration in colorectal surgery. *Journal of British Surgery*. 2009;96(4):331-41.

103. Brandstrup B, Tønnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortsø E, Ørding H, Lindorff-Larsen K, et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Annals of surgery*. 2003;238(5):641.
104. Nisanevich V, Felsenstein I, Almog G, Weissman C, Einav S, Matot I. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2005;103(1):25-32.
105. Dalfino L, Tullo L, Donadio I, Malcangi V, Brienza N. Intra-abdominal hypertension and acute renal failure in critically ill patients. *Intensive care medicine*. 2008;34(4):707-13.
106. Malbrain ML, Chiumello D, Pelosi P, Bihari D, Innes R, Ranieri VM, et al. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: a multiple-center epidemiological study. *Critical care medicine*. 2005;33(2):315-22.
107. Vidal MG, Weisser JR, Gonzalez F, Toro MA, Loudet C, Balasini C, et al. Incidence and clinical effects of intra-abdominal hypertension in critically ill patients. *Critical care medicine*. 2008;36(6):1823-31.
108. Malbrain ML, Cheatham ML, Kirkpatrick A, Sugrue M, Parr M, De Waele J, et al. Results from the international conference of experts on intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. I. Definitions. *Intensive care medicine*. 2006;32(11):1722-32.
109. Firth J, Raine A, Ledingham J. Raised venous pressure: a direct cause of renal sodium retention in oedema? *The Lancet*. 1988;331(8593):1033-6.
110. Cordemans C, Van Regenmortel N, Schoonheydt K, Dits H, Huber W, Malbrain ML. Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance. *Annals of intensive care*. 2012;2(1):1-12.
111. Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med*. 2004;351(2):159-69.
112. Selewski DT, Cornell TT, Lombel RM, Blatt NB, Han YY, Mottes T, et al. Weight-based determination of fluid overload status and mortality in pediatric intensive care unit patients requiring continuous renal replacement therapy. *Intensive care medicine*. 2011;37(7):1166-73.
113. Alkandari O, Eddington KA, Hyder A, Gauvin F, Ducruet T, Gottesman R, et al. Acute kidney injury is an independent risk factor for pediatric intensive care unit mortality, longer length of stay and prolonged mechanical ventilation in critically ill children: a two-center retrospective cohort study. *Critical care*. 2011;15(3):1-12.
114. Chertow G, Soroko S, Paganini E, Cho K, Himmelfarb J, Ikizler T, et al. Mortality after acute renal failure: models for prognostic stratification and risk adjustment. *Kidney international*. 2006;70(6):1120-6.
115. Clec'h C, Gonzalez F, Lautrette A, Nguile-Makao M, Garrouste-Orgeas M, Jamali S, et al. Multiple-center evaluation of mortality associated with acute kidney injury in critically ill patients: a competing risks analysis. *Critical Care*. 2011;15(3):1-9.
116. Singbartl K, Kellum JA. AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. *Kidney international*. 2012;81(9):819-25.
117. Slater MB, Gruneir A, Rochon PA, Howard AW, Koren G, Parshuram CS. Risk factors of acute kidney injury in critically ill children. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2016;17(9):e391-e8.
118. Sutherland SM, Ji J, Sheikhi FH, Widen E, Tian L, Alexander SR, et al. AKI in hospitalized children: epidemiology and clinical associations in a national cohort. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. 2013;8(10):1661-9.
119. Goldstein SL. Fluid management in acute kidney injury. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2014;29(4):183-9.

120. Heung M, Wolfgram DF, Kommareddi M, Hu Y, Song PX, Ojo AO. Fluid overload at initiation of renal replacement therapy is associated with lack of renal recovery in patients with acute kidney injury. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012;27(3):956-61.
121. Soler YA, Nieves-Plaza M, Prieto M, García-De Jesús R, Suárez-Rivera M. pRIFLE (Pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage Renal Disease) score identifies acute kidney injury and predicts mortality in critically ill children: a prospective study. *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2013;14(4):e189.
122. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Chertow GM, Group PS, Group PS. Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *Jama*. 2002;288(20):2547-53.
123. Klinge J, Scharf J, Hofbeck M, Gerling S, Bonakdar S, Singer H. Intermittent administration of furosemide versus continuous infusion in the postoperative management of children following open heart surgery. *Intensive care medicine*. 1997;23(6):693-7.
124. Singh NC, Kissoon N, al Mofada S, Bennett M, Bohn DJ. Comparison of continuous versus intermittent furosemide administration in postoperative pediatric cardiac patients. *Critical care medicine*. 1992;20(1):17-21.
125. Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ, Mortis G, Fick GH, Mucenski M, et al. Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. *Critical care*. 2005;9(6):1-10.
126. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *Jama*. 2005;294(7):813-8.
127. Vaara ST, Korhonen A-M, Kaukonen K-M, Nisula S, Inkinen O, Hoppu S, et al. Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: data from the prospective FINNAKI study. *Critical care*. 2012;16(5):1-11.
128. Nichols DG, editor. *Rogers' Textbook of Pediatric Intensive Care*. Fifth ed. /2008, 1215-1258.2008.
129. Randolph AG, McCulloh RJ. Pediatric sepsis: important considerations for diagnosing and managing severe infections in infants, children, and adolescents. *Virulence*. 2014;5(1):179-89.
130. Ruth A, McCracken CE, Fortenberry JD, Hall M, Simon HK, Hebbar KB. Pediatric severe sepsis: current trends and outcomes from the Pediatric Health Information Systems database. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2014;15(9):828-38.
131. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupot-Olupot P, Akech SO, et al. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(26):2483-95.
132. Gelbart B, Glassford NJ, Bellomo R. Fluid bolus therapy-based resuscitation for severe sepsis in hospitalized children: a systematic review. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2015;16(8):e297-e307.
133. Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lee J, et al. RENAL Replacement Therapy Study Investigators: An observational study fluid balance and patient outcomes in the Randomized Evaluation of Normal vs. Augmented Level of Replacement Therapy trial. *Crit Care Med*. 2012;40(6):1753-60.
134. Acheampong A, Vincent J-L. A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Critical care*. 2015;19(1):1-7.
135. Calfee CS, Matthay MA. Nonventilatory Treatments for Acute Lung Injury and ARDS. *Chest*. 2007;131(3):913-20.

136. Ware LB, editor Pathophysiology of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. Seminars in respiratory and critical care medicine; 2006: Copyright© 2006 by Thieme Medical Publishers. 337-349.
137. Luce JM. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. Critical Care Medicine. 1998;26(2).
138. Flori HR, Glidden DV, Rutherford GW, Matthay MA. Pediatric acute lung injury: prospective evaluation of risk factors associated with mortality. American journal of respiratory and critical care medicine. 2005;171(9):995-1001.
139. Erickson S, Schibler A, Numa A. Australian and New Zealand Intensive Care Society: Acute lung injury in pediatric intensive care in Australia and New Zealand: A prospective, multicenter, observational study. Pediatr Crit Care Med. 2007;8(4):317-23.
140. Goh A, Chan P, Lum L, Roziah M. Incidence of acute respiratory distress syndrome: a comparison of two definitions. Archives of disease in childhood. 1998;79(3):256-9.
141. Costil J, Cloup M, Leclerc F, Devictor D, Beauvils F, Simeoni U, et al. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children: multicenter collaborative study of the French group of pediatric intensive care. Pediatric Pulmonology. 1995;19(S11):106-7.
142. Dahlem P, Randolph AG. Pediatric Acute Lung Injury. Pediatric and Neonatal Mechanical Ventilation: Springer; 2015. p. 1279-90.
143. Egan J. Acute lung injury in the child. Paediatric Respiratory Reviews. 2010;11(3):171-6.
144. Trachsel D, McCrindle BW, Nakagawa S, Bohn D. Oxygenation index predicts outcome in children with acute hypoxemic respiratory failure. American journal of respiratory and critical care medicine. 2005;172(2):206-11.
145. Randolph A. Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Effect of mechanical ventilator weaning protocols on respiratory outcomes in infants and children. Jama. 2002;288:2561-8.
146. Simmons RS, Berdine GG, Seidenfeld JJ, Prihoda TJ, Harris GD, Smith JD, et al. Fluid balance and the adult respiratory distress syndrome. American Review of Respiratory Disease. 1987;135(4):924-9.
147. Humphrey H, Hall J, Sznajder I, Silverstein M, Wood L. Improved survival in ARDS patients associated with a reduction in pulmonary capillary wedge pressure. Chest. 1990;97(5):1176-80.
148. Schuller D, Mitchell JP, Calandrino FS, Schuster DP. Fluid balance during pulmonary edema: is fluid gain a marker or a cause of poor outcome? Chest. 1991;100(4):1068-75.
149. Sakr Y, Vincent J-L, Reinhart K, Groeneveld J, Michalopoulos A, Sprung CL, et al. High tidal volume and positive fluid balance are associated with worse outcome in acute lung injury. Chest. 2005;128(5):3098-108.
150. Sutherland SM, Kaddourah A, Gillespie SE, Soranno DE, Woroniecki RP, Basu RK, et al. Cumulative Application of Creatinine and Urine Output Staging Optimizes the Kidney Disease: Improving Global Outcomes Definition and Identifies Increased Mortality Risk in Hospitalized Patients With Acute Kidney Injury. Critical Care Medicine. 2021;49(11):1912-22.
151. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. Nephron Clinical Practice. 2012;120(4):c179-c84.
152. Pickering JW, Endre ZH. Back-calculating baseline creatinine with MDRD misclassifies acute kidney injury in the intensive care unit. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2010;5(7):1165-73.
153. Ceriotti F, Boyd JC, Klein G, Henny J, Queraltó J, Kairisto V, et al. Reference Intervals for Serum Creatinine Concentrations: Assessment of Available Data for Global Application. Clinical Chemistry. 2008;54(3):559-66.

154. Boer DP, de Rijke YB, Hop WC, Cransberg K, Dorresteijn EM. Reference values for serum creatinine in children younger than 1 year of age. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(10):2107-13.
155. Dai X, Chen J, Li W, Bai Z, Li X, Wang J, et al. Association Between Furosemide Exposure and Clinical Outcomes in a Retrospective Cohort of Critically Ill Children. *Frontiers in Pediatrics.* 2021;8.
156. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatric critical care medicine.* 2005;6(1):2-8.
157. Group PALICC. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies.* 2015;16(5):428.
158. Khemani RG, Smith LS, Zimmerman JJ, Erickson S, Group ftPALICC. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Definition, Incidence, and Epidemiology: Proceedings From the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatric Critical Care Medicine.* 2015;16(5_suppl):S23-S40.
159. Pollack MM, Dean JM, Butler J, Holubkov R, Doctor A, Meert KL, et al. The ideal time interval for critical care severity-of-illness assessment. *Pediatric Critical Care Medicine.* 2013;14(5):448-53.
160. Leteurtre S, Duhamel A, Salleron J, Grandbastien B, Lacroix J, Leclerc F. PELOD-2: an update of the PEdiatric logistic organ dysfunction score. *Crit Care Med.* 2013;41(7):1761-73.
161. Bukum I. ÇOCUK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN HASTALARDA PEDİATRİK RIFLE VE AKIN SINIFLAMASINA GÖRE AKUT BÖBREK HASARI (ABH) İNSİDANSI VE RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ, Uzmanlık Tezi 2019.
162. Konca Ç, Tekin M, Karakoç F, Turgut M. The evaluation of 770 patients in pediatric intensive care units: a single center experience. *Turkish J Pediatr Dis.* 2015;2:90-5.
163. Öz O, Bayraktar S, Elevli M, Duru HNS, Çivilibal M, Şahin K. Bir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesine Yatan Hastaların Değerlendirilmesi. *Cayd.* 2015;2:65-70.
164. TEKEREK NÜ, AKYILDIZ BN. üçüncü basamak bir merkezde çocuk yoğun bakım hastalarının prognozunu değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi.* 2017;11(4):221-5.
165. Gündoğan B. ÇOCUK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE MORTALİTE SKORLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ UZMANLIK TEZİ: Akdeniz University; 2019.
166. Köroğlu TF, Atasever S, Duman M. A survey of pediatric intensive care services in Turkey. *Turkish Journal of Pediatrics.* 2008;50(1).
167. Kanter RK, Edge WE, Caldwell CR, Nocera MA, Orr RA. Pediatric mortality probability estimated from pre-ICU severity of illness. *Pediatrics.* 1997;99(1):59-63.
168. Dursun O, Hazar V, Karasu GT, Uygun V, Tosun O, Yesilipek A. Prognostic factors in pediatric cancer patients admitted to the pediatric intensive care unit. *Journal of pediatric hematology/oncology.* 2009;31(7):481-4.
169. Alobaidi R, Basu RK, DeCaen A, Joffe AR, Lequier L, Pannu N, et al. Fluid accumulation in critically ill children. *Critical care medicine.* 2020;48(7):1034-41.
170. Uğur YL, Açikel A, Öztürk T, Yildirim F, Amanvermez Şenarslan D, Cengiz Özyurt B, et al. Comparison of RIFLE, AKIN and KDIGO Classifications in Patients with Cardiac Surgery. *Journal of Cardio-Vascular-Thoracic Anaesthesia and Intensive Care Society.* 26(1):1-9.

171. Selewski DT, Cornell TT, Blatt NB, Han YY, Mottes T, Kommareddi M, et al. Fluid overload and fluid removal in pediatric patients on extracorporeal membrane oxygenation requiring continuous renal replacement therapy. *Critical care medicine*. 2012;40(9):2694.
172. Wong JJ, Ho SX, Lee AOC, Sultana R, Chong SL, Mok YH, et al. Positive fluid balance is associated with poor clinical outcomes in paediatric severe sepsis and septic shock. *Ann Acad Med Singapore*. 2019;48(09):290-7.
173. Goldstein S, Bagshaw S, Cecconi M, Okusa M, Wang H, Kellum J, et al. Pharmacological management of fluid overload. *British journal of anaesthesia*. 2014;113(5):756-63.
174. Chen J, Li X, Bai Z, Fang F, Hua J, Li Y, et al. Association of fluid accumulation with clinical outcomes in critically ill children with severe sepsis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0160093.
175. Diaz F, Benfield M, Brown L, Hayes L. Fluid overload and outcomes in critically ill children: a single center prospective cohort study. *Journal of critical care*. 2017;39:209-13.
176. Gist KM, Selewski DT, Brinton J, Menon S, Goldstein SL, Basu RK. Assessment of the independent and synergistic effects of fluid overload and acute kidney injury on outcomes of critically ill children. *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2020;21(2):170.
177. Selewski DT, Askenazi DJ, Bridges BC, Cooper DS, Fleming GM, Paden ML, et al. The Impact of Fluid Overload on Outcomes in Children Treated With Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Multicenter Retrospective Cohort Study*. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2017;18(12):1126-35.
178. Lex DJ, Tóth R, Czobor NR, Alexander SI, Breuer T, Sági E, et al. Fluid overload is associated with higher mortality and morbidity in pediatric patients undergoing cardiac surgery. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2016;17(4):307-14.
179. Sakr Y, Rubatto Birri PN, Kotfis K, Nanchal R, Shah B, Kluge S, et al. Higher fluid balance increases the risk of death from sepsis: results from a large international audit. *Critical care medicine*. 2017;45(3):386-94.
180. Sutawan I, Wati DK, Suparyatha I. Association of fluid overload with mortality in pediatric intensive care unit. *Crit Care Shock*. 2016;19(1):8-13.
181. Sampaio TZ, O'Hearn K, Reddy D, Menon K. The influence of fluid overload on the length of mechanical ventilation in pediatric congenital heart surgery. *Pediatric cardiology*. 2015;36(8):1692-9.
182. Piggott KD, Soni M, Decampoli WM, Ramirez JA, Holbein D, Fakioglu H, et al. Acute kidney injury and fluid overload in neonates following surgery for congenital heart disease. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery*. 2015;6(3):401-6.