



TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YOĞUN BAKIM HASTALARINDA HİPERVOLEMİ

VE

MORTALİTE

Dr. Cemile Hatun YÜCE

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. İbrahim YILDIRIM

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

TOKAT

2023



TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YOĞUN BAKIM HASTALARINDA HİPERVOLEMİ

VE

MORTALİTE

Dr. Cemile Hatun YÜCE

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. İbrahim YILDIRIM

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

TOKAT

2023

TEŞEKKÜRLER

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve hoşgörüsünden yararlandığım, desteğini esirgemeyen tez danışmanım İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. İbrahim YILDIRIM'a,

Asistanlık eğitimim süresince bizden bilgi, tecrübe ve yardımlarını esirgemeyerek gelişmemizde büyük emekleri bulunan tüm değerli hocalarıma,

Hastanenin yoğun çalışma temposunda hayatın tüm renklerini paylaştığımız başta Dr. Murat TOK olmak üzere hepsi birbirinden kıymetli asistan arkadaşlarıma; ekip ruhuyla hareket eden hemşire, sekreter ve yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatım boyunca sabır ve anlayışla her zaman yanımda olan, çok kıymetli anneme; maddi ve manevi desteğini arkamda hissettiğim, tecrübeleriyle yol gösteren babama; hayatımın her döneminde varlıklarıyla bana güç veren kardeşlerime ve bu zor süreçte hep desteklerini hissettiğim ikinci aileme,

Beni her alanda destekleyen, zorlu süreçleri kolaylaştıran canım eşim Nuh Mustafa YÜCE'ye neşe kaynağım, daha başarılı olmayı isteme sebebim canım oğlum Ahmet Kerem YÜCE'ye en içten duygularıyla teşekkür ederim.

ÖZET

GİRİŞ: Son zamanlarda yapılan çalışmalarda yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastaların hipervolemi ile ilişkili mortalite oranlarında artışlar bildirilmektedir. Bu çalışmalar genellikle sepsisli hastalarda ilk birkaç günlük sıvı dengelerine odaklanarak yapılmış çalışmalardır ve tüm yatış süresince volüm dengesini takip eden çalışma bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda hastaların exitus olana kadar yada yoğun bakım ünitesinden servise nakil olana kadar olan tüm yatış süresince olan sıvı dengelerini ve mortaliteye etki edecek diğer faktörleri inceledik.

YÖNTEM: Çalışmamızda Temmuz 2021 – Ekim 2022 tarihleri arasında TOĞÜ Tıp Fakültesi hastanesi yoğun bakım ünitelerinde yatarak tedavi edilmiş sağ kalan ve ölen hastaların verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya toplam 61 hasta dâhil edilmiştir. Hastaların takip süresi en fazla 28 gün idi. 28 günden daha uzun süre kalıp sonradan exitus olan hastalar 28 günlük mortalitede sağ kalanlar olarak değerlendirilmiştir. Katılımcıların vital bulguları, hipervolemi fizik muayene bulguları, yatışı sırasında tüm aldığı ve çıkardığı sıvı miktarları, sıvı dengeleri, görüntüleme yöntemleri, solunum cihazına bağlanıp bağlanmadıkları, aldıkları nefrotoksik ilaç ve ajanlar, vazokonstriktif ilaçları ve diüretik tedavileri ve diyaliz tedavileri kayıt edilmiştir. Kategorik olan verilerde Ki-Kare testi, parametrik datalarda Man Whitney U testi, nonparametrik ölçümlerde student T testi uygulanarak hipervolemi ve mortalite sıklıkları karşılaştırılmıştır.

BULGULAR: Çalışmamız toplam 61 hasta ile tamamlanmıştır. Bu hastalardan 46 (%75) tanesi hipervolemik iken 15 (%25) hastada hipervolemi yoktu. Hipervolemik hastaların %87'si exitus olurken bu oran hipervolemik olmayan hastalarda %53 idi. Enfeksiyon varlığı, norepinefrin kullanım dozu, hastaların çıkardığı sıvı miktarı, sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalamaları hem hipervolemi hem de mortalite ile ilişkili idi. Hipervolemik hastalarda diüretik ve steroid kullanım sıklığı ve dozu daha fazla idi. Exitus olan hastaların günlük çıkarılan idrar miktarı ortalamaları sağ kalanlara göre daha azdı. Ölen hastalar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yaşlı insanlardı.

SONUÇLAR: Yoğun bakım hastalarında hipervolemi gelişiminde kalp yetmezliği, enfeksiyon, aşırı sıvı verilmesi, ABH gelişimi gibi faktörler daha ön plana çıkmaktadır. Hastalarda yatış süresinin uzaması hem hipervolemi sıklığını hem de mortalite oranını artırmaktadır. Günlük çıkardığı sıvı miktarı ortalaması 1,8 litre/gün olan hastalarda ölüm oranı daha düşük bulunmuştur.

ANAHTAR KELİME: Pozitif Sıvı Dengesi, Hipervolemi, Sağ kalım



ABSTRACT

INTRIDUCTION: Recent studies have reported increases in mortality rates associated with hypervolemia in patients followed in intensive care units. These studies are generally focused on the first few days of fluid balance in patients with sepsis, and there are no studies that follow the volume balance during the entire hospitalization. In our study, we examined the fluid balances of the patients during the entire hospitalization until their death or transfer from the intensive care unit to the service and other factors that will affect mortality.

METHOD: In our study, the data of surviving and dying patients who were hospitalized in the intensive care units of TOGU Faculty of Medicine between July 2021 and October 2022 were retrospectively analyzed. A total of 61 patients were included in the study. The follow-up period of the patients was 28 days at the most. Patients who stayed longer than 28 days and subsequently died were considered survivors of 28-day mortality. The vital signs of the participants, the physical examination findings of hypervolemia, the amount of fluids taken and removed during hospitalization, fluid balances, imaging methods, whether they were connected to a ventilator, nephrotoxic drugs and agents they took, vasoconstrictive drugs and diuretic treatments, and dialysis treatments were recorded.. Frequencies of hypervolemia and mortality were compared by using Chi-Square test for categorical data, Man Whitney U test for parametric data, and Student T test for nonparametric measurements.

RESULTS: Our study was completed with a total of 61 patients. While 46 (75%) of these patients were hypervolemic, 15 (25%) patients did not have hypervolemia. While 87% of hypervolemic patients died, this rate was 53% in non-hypervolemic patients. Presence of infection, dose of norepinephrine use, amount of fluid excreted by patients, mean systolic and diastolic blood pressure were associated with both hypervolemia and mortality. The frequency and dose of diuretic and steradine were higher in hypervolemic patients. The mean daily urine output of the patients with exitus was less than the survivors. Patients who died were older people, although not statistically significant.

CONCLUSION: In the development of hypervolemia in intensive care patients, factors such as heart failure, infection, excessive fluid administration, and the development of AKI become more prominent. Prolongation of hospital stay increases both the frequency of hypervolemia and the mortality rate. The mortality rate was found to be lower in patients with an average daily fluid output of 1,8 liters/days.

KEYWORDS: Hypervolemia, survival, positive fluid balance



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR.....	ix
TABLolar.....	x
ŞEKİLLER	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3. MATERYAL METOD	28
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇLAR.....	44
7. KAYNAKÇA	45

KISALTMALAR

ABH:	Akut böbrek hasarı
APACHE:	Akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirmesi
ARDS:	Akut solunum sıkıntısı sendromu
BİA:	Biyoelektrik impedans
CPAP:	Sürekli pozitif havayolu basıncı
CVP:	Santral venöz basınç
DM:	Diyabtes mellitus
EKG:	Elektrokardiyografi
EKO:	Ekokardiyografi
ESS:	Ekstraselüler sıvı
GKS:	Glaskow koma skoru
HCO ₃ :	Bikarbonat
HT:	Hipertansiyon
KAH:	Koroner arter hastalığı
KBH:	Kronik böbrek hastalığı
KKY:	Konjestif kalp yetmezliği
KOAH:	Kronik obstruktif akciğer hastalığı
MODS:	Multiorgan yetmezliği sendromu
İSS:	İntraselüler sıvı
OAB:	Ortalama arter basıncı
PCWB:	Pulmoner arter wedge basıncı
PEEP:	pozitif ekspiriyum sonu basınç
PLR:	Pasif bacak kaldırması
PPV:	nabız basınç değişikliği
Pro-BNP:	Pro-brain natriüretik peptid
SIRS:	Sistemik enflamatuvar yanıt sendromu
SVO:	serebrovasküler olay
TVS:	Total vücut sıvısı
YBÜ:	Yoğun bakım ünitesi

TABLÖLAR

Tablo 1. SIRS kriterleri

Tablo 2. SOFA kriterleri

Tablo 3. QSOFA kriterleri

Tablo 4. ARDS kriterleri

Tablo 5. APACHE-2 kriterleri

Tablo 6. GLASKOW koma skorlaması

Tablo 7. Hipervolemi patofizyolojisi

Tablo 8. Volüm yükü hakkında bilgi veren yöntemler

Tablo 9. Hastaların demografik özellikleri

Tablo 10. Hipervolemi olan ve olmayan grup arası volüm karşılaştırma

Tablo 11. Hipervolemide sepsis, mekanik ventilatör ihtiyacı

Tablo 12. Volüm parametreleri taburculuk, exitus durumu

ŞEKİLLER

Şekil 1. Hastaların yoğun bakım ünitesinde takip süresince aldığı sıvı miktarlarının ortalamaları

Şekil 2. Hastaların yoğun bakım ünitesinde takip süresince çıkardığı sıvı miktarlarının ortalamaları

Şekil 3. Hastaların yoğun bakım ünitesinde takip süresince aldığı-çıkardığı sıvı miktarlarının ortalamaları



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Dahili yoğun bakım ünitelerine en sık yatış nedenlerin başında ciddi enfeksiyonlar ve sepsis gelmektedir. Kritik hastaların yaklaşık %15'i eski tanımla “ciddi sepsis” kliniği gösterirken bunların üçte ikisi ise “septik şok” durumundadır. Klinik olarak septik şok, ortalama arter basıncı (OAB) 65 mm Hg üzerinde tutulabilmesi için vazopresör tedavi gerektiren ve yeterli sıvı replasmanına rağmen serum laktat seviyesi > 2 mmol / L (18 mg / dL) olan dirençli hipotansiyona sahip olunması durumudur. Bu kriterlerin varlığında hastane mortalitesi % 40'ın üzerindedir (1).

Hipotansif ve dolaşım bozukluğu olan hastalarda ilk 6 saatte önerilen yaşamsal desteklerin başında sıvı resüsitasyonu gelmektedir (2). Sıvı resüsitasyonu takibinde santral venöz basınç (CVP)'in septik şoktaki ilk 12 saatten sonra sıvı dengesini belirlemede güvenilirmez (3) olduğu bilinse de yakın geçmişe kadar bu amaçla yaygın olarak kullanılmıştır. Son çalışmalarda ise “CVP'nin sıvı tedavisini yönlendirmede kullanılmasını destekleyen herhangi bir veri olmadığı, bu nedenle sıvı resüsitasyonunun CVP kılavuzluğunda yapılması terk edilmelidir” şeklinde raporlar bildirilmeye başlandı (4). Nitekim güncel kılavuzlarda CVP yerine nabız basıncı değişimleri, stroke volüm değişimleri (PPV), pasif bacak kaldırılması (PLR) sırasında kardiyak output değişiklikleri gibi dinamik indekslerin sıvı yanıtını değerlendirmek için kullanılmaları tavsiye edildi ve CVP takibi terkedildi (5). Bir sonraki adımda sıvıya yanıtın değerlendirilmesinde dinamik değişkenlerin statik değişkenlere (kan basıncı, nabız hızı gibi) göre daha çok tercih edilmesi gerektiği vurgulandı. Riskli olgularda (ARDS (Akut solunum sıkıntısı sendromu), sağ ventrikül disfonksiyonu vb.) PLR- PPV gibi dinamik prediktörler sıvı bolusları öncesi kullanılabileceği, ilk 6 saat sonrası dönemde hemodinamik durum sık değerlendirilerek ek sıvı tedavisi planlanabileceği, bu değerlendirme sırasında klinik değerlendirme yanında noninvaziv ve invaziv monitorizasyon yapılabileceği de benzer çalışmalarla onaylandı.

Diğer yandan Vincent ve arkadaşların Avrupa'da çok merkezli kohort çalışmalarında kümülatif sıvı dengesinin mortaliteyi artırdığı (6), sepsiste aşırı sıvı tedavisinin solunum fonksiyonlarını kötüleştirdiği, intraabdominal basıncı arttırarak organ hipoperfüzyonuna neden olduğu, koagulopatiye yol açtığı, serebral ödem

eğilimini arttırdığı ve bunların sonucunda mortaliteyi arttırdığı belirtiliyordu (7). Oral alımı kapalı yada uygun olmayan hastalarda ilk resüsitasyon sonrası dönemde bolus tarzı sıvı verilmesi veya aşırı miktarlarda sıvı verilmeye devam edilmesi perfüzyonu düzeltmeyeceği gibi yaşamı tehdit eden bir unsur haline de gelebileceğine dair kanaatler önceki çalışmalardan bilinen geçeklerdi (8) ve göz ardı edilmemeliydiler. ARDS veya sepsisli hastalarda pozitif sıvı dengesi ile mortalitede artışı gösteren birkaç çalışma da vardır (9).

Erken resüsitasyon döneminde ve bunu izleyen 4 gün boyunca artan pozitif sıvı dengesi septik şokta artmış mortaliteyle ilişkilendiren çalışmalar (8), PPV mekanik ventilatördeki hastaların, sedatize edilmiş hastaların çok azında güvenilir olarak kullanıldığına dair yayınlar, pasif bacak kaldırma testlerinin ise klinik kullanımında zorlukları dinamik belirteçler hakkında kuşklar uyandırmaya başladı (10). Bir başka problem de sonraki günler verilmesi gereken sıvı miktarı ne kadar olmalıydı.

Son kılavuzlarda santral venöz basınç takibi uygulamasının önerilmemesi ve dinamik testlerin uygulama zorlukları nedeniyle aşırı sıvı yüklemelerine hastalar eskisinden daha fazla maruz kalıyor olabilir. Yıllarca damar içi sıvı monitörizasyonunda kullanılmış olan CVP takibin bu kadar hızlı bir biçimde tedavülden kaldırılması ne kadar doğrudur. Ayrıca intravenöz sıvı tedavisinin ne zaman azaltılması ya da kesilmesi konusunda da tatmin edici bir bilgi birikimi bulunmamaktadır.

Bu çalışmada 2020-2022 yılları arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun bakım ünitesinde takip edilmiş hastalarda sıvı resüsitasyonun günlük ne dozda verildiği, kaç gün sürdürüldüğü ve parenteral replasmanın ne zaman sonlandırıldığı, bu süre ve miktarlar ile mortalite oranlarının incelemesi, hipervolemi ve mortalite arası ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı. Literatür incelendiği zaman ülkemizde bu konuyla ilgili az sayıda gerçek yaşam verisi ile yapılan çalışma olduğu görüldü. Bu çalışmanın ülkemizde, yoğun bakım hastalarının tedavisinde sıvı tedavinin ve ilişkili diğer tedavilerin sağ kalım üzerine olumlu ve olumsuz etkileri hakkında fikir vermesi ve literatüre katkı sunması amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Yoğun Bakım Ünitesi

Yoğun bakım bir ya da daha fazla organ veya organ sistemlerinde oluşan, fonksiyon bozuklukları veya yetmezliklerinin ve altta yatan nedenlerin izlem, tanı ve tedavisi ile bu fonksiyonların sürdürülmesi için uygulanan yöntemlerin hepsidir (11).

Birinci Basamak Yoğun Bakım Ünitesi

Temel monitörizasyon (EKG (Elektrokardiyografi), ritm, oksijen saturasyonu, tansiyon, nabız, ateş) yöntemlerine sahip, sıvı ve kan ürünleri, replasmanı, entübasyon, kardiyopulmoner resusitasyon ve hastanın ilk stabilizasyonu yapılabilen:

- 2. veya 3. basamak yoğun bakımlara transfer yapabilen yoğun bakım üniteleri
- Koroner yoğun bakımlar
- 2. ve 3. basamak yoğun bakımların diğer özelliklerini karşılayamayan yoğun bakım üniteleridir (11).

İkinci Basamak Yoğun Bakım Ünitesi

1. basamak yoğun bakım ünitelerine göre daha detaylı takip ve girişim ihtiyacı olan, tek organ yetmezliği nedeniyle destek tedavilerinin yapıldığı (diyaliz, hemofiltrasyon, plazmaferez, mekanik ventilasyon gibi):

- Kliniklerin içinde yer alan yoğun bakımlar (kardiyovasküler cerrahi ve koroner hariç)
- 3. basamak yoğun bakımlara transfer yapabilen yoğun bakım üniteleri
- 3. basamak yoğun bakımların diğer özelliklerini karşılayamayan yoğun bakım üniteleridir (11).

Üçüncü Basamak Yoğun Bakım Ünitesi

Altta yatan kompleks (ağır, yüksek riskli) hastalığı nedeniyle takibi gereken hastaların yattığı özel (Beyin cerrahisi, Kardiyovasküler cerrahi, ciddi travmaların takip edildiği yoğun bakımlar gibi) yoğun bakımlar, solunum yetmezliği ve/veya çoklu organ yetmezliği gibi tüm komplike hastaların kabul edildiği, solunum desteği, renal replasman tedavisi, plazmaferes gibi destek tedavilerinin hepsinin yapılabildiği, en üst düzeyde tıbbi bakım ve tedavi yapılabilen yoğun bakım üniteleridir (11).

2.1.2 Yoğun Bakımda Mortalite ile İlişkili Faktörler

2.1.2.1 Yoğun Bakım ve Enfeksiyonlar

Yoğun bakım ünitelerinde morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni hastane enfeksiyonlarıdır ve hastanede kalış zamanını ve tedavi maliyetini artırmaktadır (4). Altta yatan hastalıkların ciddiyeti, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, girişimsel işlemlerin fazla olması ve immün sistemin baskılanması nedenleri ile YBÜ'lerdeki enfeksiyon oranları yüksektir (5). Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 4 milyondan fazla yoğun bakım başvurusu gerçekleşmektedir (19). Bu hastalar genellikle yüksek mortalite riski altındadır; akut akciğer hasarı ve sepsis gibi ciddi hastalık sendromları için ölüm oranı % 25 ila % 50 arasında değişmektedir (20). Amerikalıların % 20'si yoğun bakım takibi sırasında ölmektedir (21). YBÜ hastalarında ölüm oranları % 15-25 olarak bildirilmektedir (22). En sık ölüm nedenleri sepsis, arrest, pnömoni ve aritmilerdir (23).

Yoğun Bakımda Sepsis ve Septik Şok

Sepsis ve septik şok, dünyanın dört bir yanındaki milyonlarca insanı her yıl etkileyen önemli sağlık sorunlarıdır (18, 22, 23).

1991 konsensüs konferansı (24), sepsisin bir konağın Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromundan (SIRS) (SIRS kriterleri Tablo 1'de gösterilmiştir) enfeksiyona neden olduğu o zamanlar geçerli olan görüşe odaklanan ilk tanımları geliştirdi. Organ

disfonksiyonu ile komplike olan sepsis, septik şokta ilerleyebilen ve yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen devam eden sepsise bağlı hipotansiyon olarak tanımlanan ciddi sepsis olarak adlandırıldı. Bu tanımlarla ilgili sınırlamaları tanıyan 2001 klavuzu, tanı ölçütleri listesini genişletmiş, ancak destekleyici kanıt bulunmadığı için alternatif sunmamıştır (25).

Tablo 1 - Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (24).

- Ateş $>38^{\circ}$ veya $<36^{\circ}$
- Kalp hızı $>90/\text{dk}$
- Solunum sayısı $>20/\text{dk}$ ya da $\text{PaCO}_2 <32 \text{ mmHg}$
- Lökosit sayısı $>12.000 \text{ mm}^3$ ya da $<4.000 \text{ mm}^3$ ya da $>\%10$ immatür bantlar

dk:dakika mmhg:milimetre civa PaCO_2 :parsiyel karbondioksit basıncı

2016'da Yayınlanan Sepsis ve Septik Şok İçin Üçüncü Uluslararası Konsensüs Tanımları (Sepsis-3)

Sepsis, enfeksiyona orantısız bir konak yanıtının sebep olduğu hayatı tehdit eden organ fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanır.

- Yatkın terimlerle sepsis; vücudun bir enfeksiyona tepkisi kendi dokularına ve organlarına zarar verdiğinde ortaya çıkan hayatı tehdit eden bir durumdur.
- Seymour CW ve arkadaşlarını yapmış olduğu bir çalışmada Sequential Organ Failure Assesment Score (SOFA) 2 ve üzerinde olan hastalarda ölüm riskinin 2-25 kat arttığı bulunmuştur, $\text{SOFA} \geq 2$ olan skorlar organ fonksiyon bozukluğunu temsil etmektedir (26, 27). SOFA skoru parametreleri ve puanlama sistemi Tablo 2' de gösterilmiştir.
- Mevcut olan organ fonksiyon bozukluğu olduğu bilinmeyen hastalarda başlangıç SOFA skorunun sıfır olduğu varsayılabilir.

- SOFA skorunun ≥ 2 olması enfeksiyondan şüphelenilen bir genel hastane popülasyonunda yaklaşık %10'luk bir genel mortalite riskini yansıtır.
- Yoğun bakım yatışının uzun olacağı ön görülen veya mortalitesi yüksek olan enfeksiyon riski olan hastalar, yatak başında Quick SOFA (QSOFA), bilinç durumunun değerlendirilmesi, sistolik kan basıncı ≤ 100 mm Hg veya solunum hızı ≥ 22 /dak ile hemen tanımlanabilir (QSOFA kriterleri Tablo 3'de gösterilmiştir.).
- Septik şok, altta yatan dolaşım ve hücrel ya da metabolik anormalliklerin mortaliteyi önemli ölçüde artıracak kadar ciddi olduğu bir sepsis alt kümesidir.
- Septik şoklu hastalar, vazopresörlerin ortalama arteriyel basıncın 65 mm Hg'yi muhafaza etmesini gerektiren ve yeterli hacim resüsitasyonuna rağmen serum laktat seviyesi >2 mmol/L (18 mg/dL) olan devam eden hipotansiyonu olan bir sepsis klinik yapısı ile tanımlanabilir. Bu kriterler ile hastane mortalitesi %40'ın üzerindedir (27).

Hipotansiyon, sistolik kan basıncı (SKB) $90 < \text{mmHg}$, ortalama arteriyel basınç < 60 -65 mmHg olması ya da hipertansif hastalarda SKB bazal değerinin < 40 mmHg olarak kabul edilmektedir (28). Hipotansiyon hızlı bir şekilde düzeltilmediğinde şok tablosu dediğimiz ve doku perfüzyonunda bozulma, multiorgan yetmezliği ve ölüm görülebilir (29). Tek başına hipotansiyon, vazopresör tedavi için bir endikasyon değildir (22, 30). Septik şokta yeterli sıvı replasmanına rağmen hasta hipotansif ise ve doku hipoksisi devam ediyor ise ana nedeni sistemik vazodilatasyon olduğundan, norepinefrin gibi α -1 adrenerjik etkileri ön planda olan bir ajanın tercih edilmesi önerilir (31).

Tablo 2- SOFA skoru parametreleri ve puanlama sistemi (27).					
SOFA SKORU	0	1	2	3	4
Solunum PaO2/Fio2	>400	<400	<300	<200	<100
Koagülasyon Trombosit 10000/mm3	>150	<150	<100	<50	<20
Karaciğer Bilirubin mg/dl Bilirubin mol/l	<1,2 <2	1,2-1,9 20-32	2,0-5,9 33-101	6,0-11,9 102-204	>12 >204
Kardiyovasküler Hipotansiyon	Yok	OAB<7 0	Dopa<5	Dopa>5 Epi<0,1. Nor<0,1	Dopa >15 Epi >0,1. Nor >0,1
Merkezi Sinir Sistemi Glaskow koma skoru	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Kreatinin mg/dl Kreatinin mmol/dl İdrar çıkışı	<1,2 <110	1,2-1,9 110-170	2,0-3,4 171-299	3,5-4,9 300-400. <500	>5 >440 <200

OAB: Ortalama Arter Basıncı, Nor: Norepinefrin, Dopa:Dopamin Epi: Epinefrin

Tablo 3- QSOFA kriterleri (27) .
- Solunum sayısı ≥ 22/dk - Mental değişiklik - Sistolik kan basıncı ≤ 100 mm Hg

Dk: Dakika MmHg: Milimetre Civa

Sepsis ve septik şok yüksek mortalite değerlerine sahiptir. Erken tanı konulup hızlı tedavi edildiği zaman mortalite oranlarında azalma sağlanabilmektedir (32).

2.1.2.2 Yoğun Bakımda Organ Yetmezlikleri

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS)

Akut solunum sıkıntısı sendromu, her iki akciğeri de içerebilen nonkardiyojenik özellikteki diffüz infiltrasyonla karakterize, oksijen tedavisine yanıt vermeyen akut solunum yetmezliği sendromudur (33). Akciğerlerde fazlalaşan pulmoner vasküler geçirgenlik veya kapillerlerde kaçakla karakterize, ventilasyonu bozan akut diffüz inflamasyon, tedaviye dirençli ve hayatı tehdit edici olabilecek seviyede gaz değişiminde bozulma ve hipoksemik solunum yetmezlikle sonuçlanabilir (34, 35).

Son yapılan çalışmalar ARDS'nin dünya çapında görülme sıklığının 3-8/100,000 olarak bildirmektedir (36). Bu kadar az sıklıkta görülmesine rağmen genç yaş ortalamasına sahip oluşu, yoğun bakım ünitelerinde yatış sürelerinin uzun olması, yapılan tüm tedavilere rağmen mortalitenin yüksek oluşu yoğun bakımlarda görülen önemli sendromlardan biri olarak sürekli güncel kalmasını sağlamaktadır. Genç ve kronik hastalığı olmayanlara kıyasla yaşlı, sepsis, multiple organ yetmezliği olanlarda prognoz daha kötü olup, mortalite % 50 'nin üzerindedir (37).

Altmıştan fazla sebep tespit edilmiş olmasına rağmen ARDS'nin en sık sebebi sepsistir (34). Mide içeriği aspire etmiş olduğu bilinen hastaların üçte birinde ARDS gelişmektedir (38). Nozokomiyal pnömonilerde özellikle S. pneumonia, Legionella pneumophila, Pneumocystis jirovecii, S.aureus ve P. aeruginosa sık görülen etkenlerdir (39). Masif kan replasmanı sonrası (15 üniteden fazla eritrosit süspansiyonu veya taze donmuş plazma ve trombosit transfüzyonu), ciddi travma sonrası (uzun kemik kırıkları sonrası yağ embolisi, künt travma sonrası akciğer hasarı, yanıktan sonra gelişen sepsis ve masif doku hasarı) ARDS gelişebilir (40).

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu tedavisi erken tanıma, erken tedavi ve doğru mekanik ventilasyon uygulamalarını içerir (41). Amerika -Avrupa konsensus tanımına

göre ARDS tanı kriterleri Tablo 4’de gösterilmiştir. Yapılan tüm çalışmalara rağmen ARDS’ye neden olan patofizyolojinin tedavisi mümkün olmamaktadır.

Türkoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ARDS’li hastaların yoğun bakım ünitesi mortalitesi %66’dır (42). Altta yatan immün baskısı ve YBÜ’de gelişen sepsis/septik şok ARDS’li hastalarda mortaliteyi artıran bağımsız risk faktörleridir. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu’nun noninvaiziv mekanik ventilasyon ile yönetilebilmesi ve acil servisten yatış ise bu grup hastada mortaliteyi azaltan bağımsız risk faktörleridir.

Permisif hiperkapni, open lung ventilasyon ve pron pozisyonu rutin tedavide yerini almıştır. Nitrik oksit, prostoglandin gibi ilaç tedavilerin, oksijenizasyonu kısa süreli düzeltmesi ve klinik sonuçları değiştirmemesine rağmen umut vaat edici görülmektedir. Yüksek frekanslı ventilasyon, ekstrakorporal yaşam desteği, likit ventilasyon sürfaktan ve diğer farmakolojik tedaviler ancak standart tedaviye cevap vermeyen ağır ARDS’lerde deneyimli kişiler tarafından uygulanabilir (43).

Tablo 4- ARDS tanı kriterleri (131).

Amerika- Avrupa konsensüs tanımı
• Akut başlangıç • Bozulmuş oksijenasyon: $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ (ARDS); PaO_2/FiO_2 201-300 (akut akciğer hasarı) • Göğüs radyogramında akciğerde bilateral opasiteler • Pulmoner arter kama basıncı <18 mmHg veya sol atrial hipertansiyon için hiçbir kanıt bulunmaması • Berlin kriterleri bilinen klinik hasardan sonraki 1 hafta içinde veya yeni veya kötüleşen respiratuar semptomlar (45). • Göğüs görüntülemesinde effüzyon, lobar/akciğer kollaps veya nodülle tamamen açıklanamayan bilateral opasiteler • Kardiyak yetmezlik veya sıvı yüklenmesiyle açıklanamayan respiratuar yetmezlik Eğer hiçbir risk faktörü mevcut değilse hidrostatik ödemi dışlamak için ekokardiografi gibi biyobjektif değerlendirme ihtiyacı • Bozulmuş oksijenasyon: ○ Hafif: $200 < PaO_2/FiO_2 \leq 300 + PEEP \geq 5$ cmH₂O ○ Orta: $100 < PaO_2/FiO_2 \leq 200 + PEEP \geq 5$ cmH₂O ○ Ciddi: $PaO_2/FiO_2 \leq 100 + PEEP \geq 5$ cmH₂O

Pao₂: Arteriyel Oksijen Basıncı, Fio₂: Fraksiyone Oksijen Konsantrasyonu, PEEP: Ekspirasyon Sonu Pozitif basınç, CPAP: Devamlı Pozitif Hava Basıncı

Multipl Organ Yetmezliği Sendromu (MODS)

Çoklu organ yetmezliği henüz yeni tanımlanmış klinik bir sendrom olup, sistemik sepsis ile karakterize klinik tablo üzerine, progressif organ yetmezliğinin oluşması şeklinde tanımlanabilir (46-48).

Çoklu organ yetmezliği sendromu cerrahi yoğun bakım ünitelerindeki ölümlerin %10-100'ünden sorumludur. MODS gelişenlerde mortalite %30-100

arasındadır. Bu nedenle MODS'un önlenmesi konusunda yeni tedaviler ihtiyaç vardır (46-50).

Bu sendromu başlatan olaylar dirençli veya ağır perfüzyon defektleri, sepsis, doku yaralanmaları, hipoksi, pankreatit gibi enflamatuvar süreçler, büyük hematomlar, organ transplantasyon komplikasyonları gibi durumlardır (46-51). Tran ve arkadaşlarının travma geçiren hastaların %8-42'sinde MODS geliştiğini belirttiler (50). Etken ne olursa olsun, MODS yol açıcı bir durumu takiben akciğerlerde başlayıp, hepatik, intestinal ve renal yetmezlik ile devam eden bir durumdur. Hematolojik ve kardiyak yetmezlik MODS'a geç eklenirken, merkezi sinir sistemi de bu sendroma erken veya geç eklenebilir (46-48).

Her ne kadar MODS'un klinik özelliği gram (-) sepsis için tipik ise de benzer hastalık cevabı gram (+) bakteri, virüs ve fungus gibi diğer ajanlarca da oluşturulabilir (46-51). Hinshaw ve arkadaşlarının, şiddetli sepsis ve septik şoklu hastaların %40'ında etkenin gram (+) bakteriler olduğunu belirttiler (52).

Prognozu Etkileyen Faktörler

- İleri yaş (53)
- Malnütrisyon
- Mevcut kronik hastalıklar
- Koma
- Histamin-2 reseptör antagonisti veya antiasit kullanımı
- İntraabdominal enfeksiyon
- Preop inotropik ajan kullanımı
- Acil ameliyatlara
- Renal yetmezlik (preop veya postop)
- İntra aortik balon pompası
- Total parenteral nütrisyon (47, 50, 51).

Prognozu etkileyen en önemli şeyler, olaya katılan organ sayısı, yetmezlik süresi ve olaya katılan organ sistemindeki malfonksiyonun derecesi gelmektedir. Tek

organ yetmezliğindeki mortalite %30 iken, 4 organ yetmezliğinde %100'e çıkmaktadır (47, 50, 51).

Multi organ yetmezliği sendromunun en iyi tedavisi önlenmesidir (47, 48, 50). Önlemler için enteral beslenmenin erken başlaması, spesifik besleyici substrat ve formulaların kullanımı, uzun kemik kırıklarının erken fiksasyonu, perfüzyon ve oksijen dağılımının acil restorasyonu, primer veya sekonder cerrahi müdahale ile nekrotik dokuların çıkarılması, abselerin drene edilmesi, gastrik mukozal korumanın asidi azaltmayan ilaçlarla yapılması sayılabilir (47, 49, 51, 54).

Akut solunum sıkıntısı sendromu ve MODS'lu hastalarda, antimikrobiyal tedavi sürveyi düzeltmediğinden, gram (-) sepsisli hastalarda antimikrobiyal tedaviye ilaveten antiendotoxin tedavisi, septik cevabı kontrol altına alıp sürveyi düzeltebilir (48, 51, 52, 54-57).

2.1.3. Yoğun Bakımda Mortalite ve Morbiditenin Öngörülmesinde Kullanılan Skorlamalar

2.1.3.1 APACHE-II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) Skoru

Yoğun bakım hastalarında hastalığın şiddetini, uygulanan tedaviye cevabı, ön görülen ölüm oranlarını ve yoğun bakım performansını belirlemede sıklıkla skorlama sistemlerinden faydalanılmaktadır. Bu skorlama sistemleri aynı zamanda yapılan klinik araştırmalarda değerlendirilecek hastaların standardize edilmesinde de faydalıdır (58). Skorlamalarda günlük ölçümlerden sağlanan hasta verileri kullanılmakta olup birçok klinik skorlama sistemi tanımlanmıştır. Bu sistemler; mortaliteyi tahmin eden “prognostik” ve morbiditeyi değerlendiren “organ yetmezlik” skorlama sistemleri olmak üzere iki esas kısımdan oluşur. İdeal bir skorlama sistemi, rutinde kullanılan değişkenlerle kolay uygulanabilmeli, iyi kalibre edilebilmeli, farklı hasta gruplarında duyarlılığı ve özgünlüğü yüksek olmalıdır. Henüz tüm bu özelliklere sahip skorlama sistemi geliştirilememiştir (59). APACHE II prognostik bir skorlama sistemi olup daha önce yapılan çalışmalarda etkin bulunmuştur ve halen birçok yoğun bakım merkezinde kullanılmaktadır (60).

Knaus ve arkadaşları tarafından 1985'te geliştirilen ve APACHE skorlama sisteminin sadeleştirilmiş hali olan APACHE II 3 temel puanın toplamıdır: Yaş, kronik sağlık durumu ve biri glasgow koma skoru olmak üzere, 12 fizyolojik ölçüme dayalı akut fizyoloji puanı (17). İlk 24 saatteki en kötü değerlerin kullanıldığı APACHE II skoru, 34 ayrı yatış tanısı da değerlendirilerek, bir mortalite beklentisinin hesaplanmasında kullanılır. Hastanın alabileceği en yüksek APACHE II skoru 71'dir. Çalışmalarda en çok kullanılan skarlardan biri olan APACHE II'nin mortalite ile iyi bir korelasyon gösterdiği bilinmektedir (61). Tablo 5' de APACHE II skorunun içerdiği parametreler gösterilmiştir.



Tablo 5-APACHE II Skorlama Sistemi (59).**Tablo 4. APACHE II skorlama sistemi**

Fizyolojik değişkenler	Yüksek değerler					Düşük değerler				Puan
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
Isı (rektal °C)	≥ 41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤ 29.9	
Ortalama arter basıncı (mmHg)	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69	40-54	≤ 49	
Kalp hızı (atım/dakika)	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39	
Solunum hızı (/dakika) (spontan/mekanik)	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5	
Oksijenasyon										
FiO ₂ ≥ 0.5 ise alveolar arterial gradient DO ₂	≥ 500	350-499	200-349		< 200					
FiO ₂ < 0.5 ise PaO ₂					> 70	61-70		55-60	< 55	
Arteriyel pH (tercih)	≥ 7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	< 7.15	
Venöz HCO ₃ (mEq/L)	≥ 52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	< 15	
Sodyum (mEq/L)	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 110	
Potasyum (mEq/L)	≥ 7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		< 2.5	
Serum kreatinin (mg/dL)	≥ 3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		< 0.6			
Akut renal yetmezlik ⇒ x 2										
Hematokrit (%)	≥ 60		50-50.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		< 20	
Lökosit (/mm ³ x 1000)	≥ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		< 1	
Glasgow koma skoru (GKS)										
Puan= 15-Gerçek GKS										
A. Toplam akut fizyoloji skoru (yukarıdaki 12 puanlamanın toplamı)										
B. Yaş puanı (yıl): < 44= 0 puan, 45-54= 2 puan, 55-64= 3 puan, 65-74= 5 puan, ≥ 75= 6 puan										
C. Kronik sağlık puanları: Geçmişte ciddi organ sistem yetmezliği ya da immünsüpresyon varsa*										
a) Opere edilmemiş ya da acil opere edilmiş hasta= 5 puan, b) Elektif postoperatif hasta= 2 puan										
Toplam APACHE II Skoru= A + B + C										

* Hepatik: Biyopsiyle kanıtlanmış siroz, portal hipertansiyon, buna bağlı gastrointestinal sistem kanamaları, karaciğer yetmezliği, ensefalopati, koma, Kardiyovasküler: İstirahatte anjina ve kardiyak semptomlar, Solunumsal: Aktiviteyi kısıtlayıcı kronik restriktif, obstrüktif hastalık, kronik hipoksi, hiperkapni, sekonder polistemi, ciddi pulmoner hipertansiyon, mekanik ventilasyon, Renal: Kronik hemodiyaliz, periton diyalizi, İmmünsüpresyon: İmmünsüpresör, kemoterapi, radyoterapi, yüksek doz steroid alımı (lösemi, lenfoma AIDS gibi hastalıklarda).

Acute Physiology and Chronic Health Evaluation skor sistemi; hipoksik zeminde gelişen EKG değişiklikleri, ciddi aritmileri ve yakın myokard takibi gibi bazı durumların skorlamaya dahil edilmemesiyle bazı dezavantajlara sahip olmasına karşın, hastaların teşhis ve tedavisinde normal ve ölçülebilir bir kriterdir (62). Ho ve arkadaşları ilk yatıştaki ve ilk 24 saatteki en kötü APACHE II'yi karşılaştırdıkları çalışmalarında beklenen mortaliteleri sırasıyla %15,5 ve %19,3, gerçekleşen mortaliteyi %16,3 bulmuşlar ve ilk yatışta saptanan APACHE II skorunun kalibrasyon ve ayırım gücünün kötü olmadığı ve travma hastası olmayan yoğun bakım hastalarında kullanılabilir olduğunu belirtmişlerdir (63). Knaus ve arkadaşlarının 5815 yoğun bakım hastasındaki araştırmasında tüm nonoperatif hastalar için APACHE II skoru 20-35 iken mortalite %40-75 bulunmuştur (17).

Sonuç olarak hastaların genel durumlarının tayini, mortalitelerinin belirlenmesi, bilimsel çalışmalarda karşılaştırma yapılan hastaların standardizasyonu açısından APACHE II sisteminin güvenilir olduğu gösterilmiştir ve artık mortalite riski subjektif değil objektif rakam olarak belirlenebilmektedir (64). Yoğun bakım hastaları için yapılan APACHE II'ye bağlı beklenen mortalite klinik mortaliteyi göstermede %100 başarılı olmasa da ek skorlama sistemleri ile yoğun bakım hasta yatışlarını planlamada, yatış süresini öngörmeye ve yatakların efektif kullanımında takip eden hekimlere yardımcı olmaktadır (65).

2.1.3.2 Glasgow Koma Skalası Skoru

Bilincin farklı seviyelerini birbirinden ayırt etmek her zaman kolay olmamaktadır. Özellikle ortak terminolojinin kullanılmaması ciddi sorunlar yaratabilmektedir. Farklı bilinç seviyelerini ayırt edebilmek, sınıflama yapabilmek ve ortak dili kullanarak eksik veya hatalı değerlendirme riskini ortadan kaldırmak amacı ile bazı bilinç değerlendirme araçları geliştirilmiştir. Günümüzde en sık kullanılan değerlendirme araçlarından biri GKS'dir (66).

Glasgow Koma Skalası skoru; göz açma, sözel ve motor cevap olmak üzere 3 ayrı bölümde puanlama yapılarak kullanılır (Tablo 6). Hastanın her bir bölümden aldığı puanlar toplanarak GKS puanı elde edilir. Hastanın aldığı toplam puan 3 ile 15 arasında değişir (66, 67).

Tablo 6- Glaskow Koma Skalası

Göz Açma
4 Puan- Herhangi bir uyarı verilmeden kendiliğinden gözlerini açar. 3 Puan- Normal veya yüksek sesle seslenince gözlerini açar. 2 Puan-Sadece ağırlı uyaran verildiğinde gözlerini açar. 1 Puan- Ağırlı uyaran verildiğinde de gözlerini açmaz
Motor Cevap
6 Puan- “Elini kaldır, bacağına kaldır “gibi basit komutları yerine getirebilir. Eğer hemiplejisi var ise hemipleji olmayan ekstremiteden değerlendirme yapılmalıdır. 5 Puan- Ağırlı uyaranı lokalize edebilir ve uyarının kaynağını uzaklaştırmaya çalışır. 4 Puan-Ağrıya karşı amaçsız hareket eder ve ağrıdan uzaklaşmaya çalışır. 3 Puan-Anormal fleksör yanıt veya dekortike duruş; ağrıya karşı dirsek ve bileklerde fleksiyon olurken alt bacaklarda ekstansiyon olur 2 Puan- Anormal ekstansör yanıt veya deserebre duruş; ağrıya karşı alt ve üst ekstremitelerinde ekstansiyon olur. 1 Puan- Ağrıya karşı ekstremitelerde hiçbir cevap yoktur.
Sözel Cevap
5 Puan- Yer, zaman ve kişi oryantasyonu tamdır. 4 Puan-Oryantasyonu bozuk, konfüzedir. Kelimeleri doğru söylemekle birlikte, verdiği cevaplar kendisine sorulan sorunun karşılığı olmayabilir. 3 Puan-Çok az anlamı olan ya da hiç olmayan kelime veya vurgularda bulunur. 2 Puan- Anlaşılmaz seslerle cevap verir. 1 Puan- Hiç sözel cevap yoktur.

Yapılan bir çalışmada Glasgow Koma Skalası skoru ile YBÜ ve hastane mortalite oranlarına göre ölçülen kabul düzeylerinin prognostik önemini gösterilmiştir. Glasgow Koma Skalası skorunun genel yoğun bakım hastalarında mortalite riskini sınıflandırmak ve tahmin etmek için kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. İdeal olarak, Glasgow Koma Skalası skoru diğer fizyolojik bilgiler ve hastanın spesifik tanısı açısından da uygulanmalıdır (68).

2.2. HİPERVOLEMİ

2.2.1. Tanımı

Hipervolemi, toplam vücut sodyum ve suyunun artması sonucunda ESS (ekstraselüler sıvı)'nin artması olarak tanımlanır. Su tüm vücut kompartmanlarına dağılmasına rağmen sodyum daha fazla oranda ESS'de bulunduğu için ESS miktarının değişmesinde sodyum daha fazla rol oynamaktadır (69). Yetişkin bireylerde de diyet ile aşırı sodyum alınması sonucunda ESS miktarının artışı görülebilmektedir. Günlük olarak diyetle düşük sodyum alımı, böbreklerden daha az sodyum atılımına ve bunun tersi de böbreklerden daha fazla sodyum atılımına sebep olmaktadır. Bu atılım sodyum alımı ile birlikte gerçekleşen ESS miktarının artışı sonucunda uyarılan mekanizmalar sonucunda gerçekleşmektedir. Normal bireylerde ESS'nin bu artışı klinik olarak saptanamaz ve patolojik durum oluşturmaz. Ancak bazı insanlarda ESS'deki bu artış kan basıncını arttırabilir. Sodyum dengesini düzenleyen mekanizmaların düzenleyemeyeceği miktarda sodyum alımı olduğu zaman patolojik hipervolemi meydana gelir (1).

2.2.2. Fiziopatolojisi

ESS volümünün arttığı sodyum retansiyonunda iki patofizyolojik mekanizma rol alır. Birincisi afferent sensor mekanizmaların etkilenmediği primer renal sodyum retansiyonudur. Bu grupta primer renal hastalıklar ve mineralokortikoid fazlalığı ile karakterize endokrin bozukluklar vardır. İkinci kategoride ise efektif arteriyel kan hacminin azalması ve afferent sensör mekanizmaların aktive olması sonucunda oluşan renal sodyum retansiyonudur. Bu durumda ESS volümü artmış, intravasküler volüm artmış, normal veya azalmış olabilir ancak azalmış efektif arteriyel volüm sebebiyle homeostatik mekanizmalar hipovolemiyi taklit ederler (1).

ESS volüm artışı olduğu zaman, intravasküler ve ekstrasvasküler alanlar arasındaki sıvı dağılım hacmi bazı etkenlere bağlı olarak değişir. Kardiyak ve hepatik fonksiyonlar normal olduğu zaman ve transkapiller Starling kuvvetleri de sağlam olduğunda ESS hacmi, intravasküler ve interstisyel sıvı kompartmanları arasında dağılır. Bu durumda ödem daha az, hipertansiyon daha sık görülür. Ancak tam tersine

belirli bir mikrosirkülasyon yatağındaki Starling kuvvetlerinde bozulma o bölgedeki interstisyel sıvının artışına yol açacaktır (Anazarkaya gidecek şekilde ödem oluşumu, asit, plevral efüzyon ve akciğer ödemi gibi) (1).

Tablo 7- Hipervolemi Patofizyolojisi

Primer Renal Sodyum Retansiyonu • Primer Böbrek Hastalığı • Primer Hiperaldosteronizm. • Adrenal Adenoma • Adrenal Hiperplazi • Aşırı Mineralkortikoid Tedavisi
Sekonder Renal Sodyum Retansiyonu • Konjestif Kalp Yetmezliği • Nefrotik Sendrom

2.2.2.1. Primer Renal Sodyum Retansiyonu

Primer sodyum retansiyonunda tüm ESS komponentlerinde volüm artışı vardır. Sonuç olarak da efektif arteriyel kan volümünü düzenleyen birçok nöral ve hümorale mekanizmalarda supresyonla karakterize bir hastalıktır. Akut ve kronik böbrek yetmezliği bunun en belirgin örnekleridir. Glomerüler filtrasyon hızı düştüğünde böbrek, devam eden su ve sodyum alımına gerekli sodyum ve su atılımını gerçekleştirememektedir. Bu hastalarda sıvı retansiyonu ve ödemin derecesi hastalığın derecesi ile ilişkili olarak hastaların aldığı su ve sodyum oranıyla ilgilidir. Tüm ESS kompartmanları genişlediği ve baroreseptörler aktive olduğu için renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve sempatik sinir sistemi baskılanmaktadır. Hiperaldosteronizm, ESS genişlemesi ile beraber olan primer sodyum retansiyonunun bir diğer örneğidir. Böbrekler normal olmasına ve hastalık mineralokortikoid aktivitesinin artmasına bağlı olmasına rağmen bu durum ESS volümünden bağımsız olduğu için primer sodyum retansiyonu olarak değerlendirilir. Plazma mineralokortikoid seviyelerindeki artış bir adrenal tümör, hiperplazi (primer hiperaldosteronizm) veya sentetik

mineralokortikoidlerin alımı sonucunda gerçekleşebilir. Sebep ne olursa olsun asıl sonuç sodyum retansiyonudur (69).

2.2.2.2. Sekonder Renal Sodyum Retansiyonu

Sekonder sodyum retansiyonunda anjiotensin II stimulasyonu ile üretilen yüksek plazma aldosteron düzeyi mevcuttur. Normalde renin-anjiotensin sistemi hipovolemi olduğu zaman renal sodyum düzeyini korumak için aktive olur ayrıca bu kaskatın efektif arteriyel kan volümünde azalmaya cevap olarak aktive olması sodyum ve su retansiyonunu gerçekleştirir. Sodyum retansiyonuna ve hipervolemiye neden olan çok değişik patofizyolojik durum vardır ki bunların en bilineni konjestif kalp yetmezliğidir (KKY). Her ne kadar patofizyoloji basit gibi görünse de, hastalık kronik geliştiğinden, sodyum ve sıvı dengesi ile ilgili klinik belirtilerin çoğu, hastalığın değerlendirildiği zamana bağlıdır. Kardiyak output düşmeye başladıkça, efektif arteriyel kan volümünü artırmaya çalışan daha fazla koruyucu mekanizma devreye girecektir (69).

Kronik karaciğer hastalığının sebep olduğu sıvı ve elektrolit anormalliğinin patofizyolojisi henüz belirsizdir. Sodyum ve su retansiyonu açıkça primer renal defekte bağlı olmayıp efektif arteriyel kan volümündeki azalmaya sekonder gelişir ki efektif arteriyel kan volümünü düzenleyen sistemler KKY’de olduğu gibi aktiftir. Ayrıca kronik karaciğer hastalığında azalmış efektif arteriyel kan volümünün etyopatogeneizde sınırlı role sahiptir. Patofizyolojideki en önemli faktörün karaciğer yetmezliği sebebiyle metabolizması ve klirensi azalan vazoaktif ajanların hem gastrointestinal hem de vasküler yataklardaki arteriyovenöz şantları etkileyerek periferik vasküler direncin azalması olduğu düşünülmüştür. (69)

Nefrotik sendromda ise hem primer hem sekonder sodyum retansiyonu patofizyolojide rol oynar. Böbrek hasarının kendisi primer sodyum retansiyonuna sebep olurken, hipoalbuminemi sebebiyle oluşan düşük plazma onkotik basıncı sebebiyle sıvının intravasküler alandan interstisyel alana geçmesine sebep olur. İntravasküler volümdeki azalma da sekonder sodyum retansiyonuna ve daha fazla su tutulmasına sebep olarak toplam ESS volümünü arttırmaktadır (71).

2.2.3. Hipervolemi ve Aşırı Volüm Yükünün Sonuçları

Altta yatan hastalığın klinik bulgularına ek olarak, hipervoleminin klinik bulguları ESS'nin hangi alt kompartmanlarda toplandığıyla ilişkilidir. Örneğin; intravasküler kompartmanda toplanması juguler venöz basınç artışına, ekstremitelerin veya periorbital alanın interstisyel alanında gode bırakan ödeme, plevral efüzyona, asite, pulmoner ödeme neden olur. Klinik olarak gode bırakan periferik ödeme görülmesi interstisyel volümün en az 3 litre arttığını gösterir (70).

2.2.4. Hipervolemi Tanısı

Hipervolemi yaygın ödeme, asit, artmış juguler venöz basınç, inspiratuar raller veya plevral efüzyon bulguları ile tanınır. Sistemik arteriyel kan basıncı, hipervoleminin artmış efektif arteriyel kan volümüne sekonder mi yoksa primer renal sodyum retansiyonu sebebiyle mi olduğu hakkında bilgi verebilir. Hipervolemi tanısı koymada öykü ve fizik muayene, kalp yetmezliği veya kronik karaciğer hastalığının varlığı hakkında bilgi verebilir. Laboratuvar testleri kardiyak veya karaciğer fonksiyonları hakkında bilgi verebilir. Hipoalbumineminin proteinüri ile beraber olması sodyum retansiyonu düşündürür. Hipervoleminin glomerüler bir hastalık sebebiyle olduğunu gösterir. Serum kreatinin düzeyinin artmış böbrek yetmezliğini gösterdiği gibi hepatorenal sendrom gibi hepatik siroz veya kalp yetmezliğinin ileri evrelerinde de görülebilir. Hipoalbuminemi hem sirozun hem de nefrotik sendromun en önemli özelliğidir. İdrarda düşük sodyum konsantrasyonu, hipervolemik durumda gerçekleşen ödeme safhasında efektif arteriyel kan volümündeki görece azalmaya sekonder renal sodyum retansiyonunu gösterir. Son zamanlarda artmış brain natriüretik peptid (BNP) özellikle kalp ve böbrek hastalıklarında hipervolemi tanısında kullanılmaktadır (70).

Tüm alınan anamnez, klinik bulgular ve laboratuvar bulguları altta yatan hastalık hakkında bilgi verebilmekle beraber hipervoleminin derecesi hakkında bilgi verememektedir. Anamnez ve fizik muayene hipervolemi tanısında sensitif ve spesifik değildir. Hiçbir fizik muayene ve birinci basamak laboratuvar bulgusu hastanın volüm

düzeyini kesin doğrulukla belirleyemez. Yanlış negatif sonuçlar ortaya çıkabilir. Örneğin böbrek hastalığında veya kalp yetmezliğinde ESS volümündeki artış belirgin olmasına rağmen fizik muayenede inspiratuar raller duyulamayabilir ve gode bırakan ödem görülmeyebilir. Hatta belirgin bir pulmoner konjesyon olmasına rağmen hastanın solunum sıkıntısı olmayabilir. Ayrıca venöz staz sonucunda ödem görülmesi atelettazi sonucunda rallerin duyulması gibi yanlış pozitif sonuçlar da görülebilir. Tüm bu zorluklar hastanın volüm durumunu ölçmek için çeşitli uygulamaların geliştirilmesine yol açmıştır (71).

Hastaların volüm düzeyinin ölçülmesinde kullanılan yöntemler invaziv ve non-invaziv olarak ikiye ayrılabilir (Tablo 8).

Tablo 8: Hipervolemi tanısında kullanılan ve volüm yükü hakkında bilgi veren yöntemler

İnvaziv Tanı Yöntemler	Non-invaziv Tanı Yöntemleri
• Radyoaktif madde dilüsyon yöntemi • Pulmoner arter wedge basıncı • Santral venöz basınç • Labaratuar teknikleri ile BUN, kreatinin, sodyum ve proBNP ölçümleri	• İdrar volümü ölçümü • Arteriyel kan basıncı ölçümü • Torasik ultrasonografi • Diyaliz esnasında kan volümü ölçümü • İinferior vena cava kollaps derecesinin ölçümü • Kardiyak end-diastolik volümün ölçümü • Biyoelektrik impedans analizi

BNP: Brain natriüretik peptit

2.2.4.1. Hipervolemi Tanısında Kullanılan İnvaziv Tanı Yöntemleri

Hipervolemi tanısında daha doğrusu TVS(total vücut sıvısı) ve kompartmanlarının volümünü belirlemede kullanılan altın standart yöntem radyoaktif madde dilüsyon yöntemidir (72). Ancak bu yöntem invaziv, karmaşık, maliyetli, özellikle monitöre bağlı hastalarda tekrarlanamaz, klinik kullanımda ve fazla hasta sayılı araştırmalarda da kullanımı uygun değildir (17). Bu yöntem; ölçmek istediğimiz

vücut kompartmanına dağılan radyoaktif izotop madde vücuda verilerek bu kompartmandan alınan örneklerde kullanılan bu maddenin ne kadar dilüe olduğu esasına dayanır (73). TVS'yi ölçmek için tüm kompartmanlara yayılan izotopik su (D₂O) ve antipirin, ESS volümünü ölçmek için hücre zarından geçemeyen sülfat, mannitol veya inülin plazma hacmini ölçmek için de kapiller membrandan geçemeyen radyoaktif albümin ve Evans mavisi kullanılabilir. İntarselüler sıvı ve interstisyel sıvı volümü; bu kompartmanlara yayılan maddeler olmadığı için ölçülemez ancak TVS'ndan ESS volümü çıkarılarak İSS volümü, ESS volümünden plazma volümü çıkarılarak da interstisyel sıvı volümü bulunabilir (74). Ancak bu yöntemler klinik pratikte kullanılmayan yöntemlerdir. İnvaziv yöntemler arasında sayılabilecek olan laboratuvar tetkikleri her hastaya rutin olarak yapılan tetkiklerdir. Bu tetkikler daha çok altta yatan etiyolojiyi bulmak için kullanılır ve hastanın volüm yükü hakkında kesin bilgi vermezler. Bu tetkikler arasında sadece natriüretik peptidlerin ölçümü hem kalp hastalığının hem de volüm yükünün değerlendirilmesinde prognostik önemi vardır. İnvasküler volüm artışı sonucunda miyokard hücrelerinin gerilmesi ile sol ventrikülden salgılanan natriüretik peptidler, kan dolaşımına geçtikten sonra diüretik, natriüretik ve vazodilatasyon sonucunda antihipertansif etkilerinin yanında kardiyak antihipertrofik ve antifibrotik etkileri de vardır(75,76). Özellikle son dönem böbrek hastalarında natriüretik peptid (Atrial natriüretik peptid, b-tip natriüretik peptid, NT-pro b tip natriüretik peptid) düzeylerinin biyobelirteç olarak hipervolemi tanısında kullanılabileceğini ifade eden bazı araştırmalar olsa bile volüm yükünün değerlendirilmesinde güvenilir olmadığını söyleyen çalışmalar da vardır (77).

2.2.4.1.2. Santral Venöz Basınç Ölçümü

Santral venöz basınç (CVP) ölçümü özellikle yoğun bakım ünitesinde ki hastalarda sıvı resüsitasyonu için çok sık kullanılan yöntemdir. CVP, sağ atriyal basıncı yansıtan vena kava superior içerisindeki basınçtır. Santral venöz kateter yardımıyla vena jugularis internadan geçilerek sağ atriyum yakınında vena kava superior içerisine yerleştirilen probalar ile ölçülür. Normal CVP değeri 3 ile 10cm H₂O arasındadır. Bu değer hastanın volüm durumu ile doğru orantılı, venöz kompliyans ile

ters orantılı olarak değişmektedir (78,79). CVP,sağ atrium veya sağ ventrikülün volüm ve kompliansındaki değişiklikler ile triküspid ve pulmoner kapak fonksiyon bozukluklarını ve sağ ventrikül afterload artışını yani pulmoner hipertansiyonu yansıtır (80). CVP ölçümleri sıvı tedavisi yönetimine yardımcı olmasına rağmen CVP’i etkileyen birçok faktör vardır. Bunlar; azalmış kalp hızı veya azalmış atım hacmine bağlı olarak azalan kardiyak output sebebiyle venöz volümün artarak CVP’nin artması, sempatik aktivasyon sonucunda venöz kontraksiyon ile CVP’nin artması, oturur pozisyondan ayağa kalkınca artan torasik basınç sebebiyle CVP’nin artması, sempatik aktivitenin azalmasından veya arteriyel vazodilatör ilaçlardan dolayı arteriyel dilatasyon gerçekleşerek venöz alana geçen volüm yükü sebebiyle CVP’nin artması, zorlu ekspirasyon sırasında intratorasik basıncın artması sebebiyle CVP’nin artması, ekstremiteler ve abdomendeki kas kontraksiyonları sonucunda torasik kompartmana venöz dönüşün artması sebebiyle CVP’nin artması gibi etkenlerdir (81).

2.2.2.4.1.3. Pulmoner Arter Wedge Basıncı Ölçümü

Pulmoner arter wedge basıncı (PCWB), kardiyovasküler hastalıkların araştırılmasında, pulmoner ödem tanısı ve tedavisinde, sol ventriküler ön yükün değerlendirilmesinde kullanılan invaziv bir monitörizasyon yöntemidir (81). PCWB ölçümü, dolaylı yoldan olarak sol atriyal basıncı yansıtır. Bu sayede de sol ventrikül yetmezliği veya mitral kapak stenozunun derecesinin belirlenmesinde kullanılır. Çünkü bu hastalıklarda sol atriyal basınç artmakta, pulmoner ödem gelişmekte ve pulmoner kapiller basınç artmaktadır. Ayrıca PCWB ölçümü pulmoner arter hipertansiyonu tanısında en önemli tanı yöntemidir. PCWB ölçümü kan volümünün değerlendirilmesinde de kullanılabilir. Sıvı tedavisinin yönetiminde PCWB’nın ortalama 12 ile 14 mmHg arasında tutulması önerilmektedir (82). Sağ ventrikül yetmezliği, akut veya kronik akciğer hastalıklarında ve sağ ventrikül yetmezliği olmadan sol ventrikül yetmezliği gibi durumlarda sıvı tedavisi yönetiminde PCWB ölçümünün kullanılması CVP ölçümüne göre daha doğru sonuçlar vermektedir (83).

PCWB ölçümü, Swan-Ganz kateteri yardımıyla santral bir venden girilerek, önce sağ atriyuma, sağ ventriküle ve ardından pulmoner arter ve dallarına ulaşıldıktan sonra kateterin ucundaki balonun şişirilmesi ve basıncın ölçülmesi ile yapılır (82). Bu

yöntemin komplikasyonları; pnömotoraks, hemotoraks, hava embolisi, aritmiler, kapak rüptürleri balon şişirilirken oluşabilecek damar rüptürleri, pulmoner infeksiyonlar ve tromboembolilerdir (84). Tüm bu komplikasyonlar nedeniyle ve PCWB ölçümü kardiyak fonksiyonlar, venöz kompliyans, mekanik ventilasyon ve pozitif ekspirasyon sonu basınç sırasında intaratorasik basınç artışı gibi faktörlerden sık olarak etkilendiği için hastaların volüm yükünün değerlendirilmesinde kullanılması önerilmemektedir (85,86).

2.2.4.2.Hipervolemi Tanısında Kullanılan Non-İnvaziv Yöntemler

Hipervolemi tanısında ve hastanın volüm durumunun belirlenmesinde kullanılan non- invaziv yöntemler; hastanın aldığı ve çıkardığının takibi ile 24 saatlik idrar volümü takibi, arteriyel kan basıncı takibi, torasik ultrasonografi, diyaliz esnasında kan volümü ölçümü, inferior vena cava kollaps derecesinin ölçümü, kardiyak end-diastolik volümün ölçümü ve biyoelektrik impedans analizidir.

Normal bir insanın günlük su alımı iki yoldan olur. Birincisi normal bir insanın alması gereken su hacmi olan 2100 ml’yi dışarıdan karşılaması ve ikincisi ise vücutta oksidasyon sonucunda meydana gelen 200 ml hacmindeki sudur. Bu 2300 ml günlük sıvı alımını gösterir. Günlük su kaybı ise; 350 ml ciltten fark edilmeyen (insensible) su kaybı, 350 ml akciğerlerden fark edilmeyen su kaybı, 100 ml terleme ile kayıp (ağır egzersizle artabilir) 100 ml gaita yoluyla kayıp ve 1400 ml idrar ile kayıp olmak üzere 2300ml’dir. Alınan ve kaybedilen sıvı hacmi aynı olmalıdır. Eğer bu hacimler arasında uyumsuzluk olursa vücut sıvı kompozisyonu bozulur. Alınan sıvı kaybedilen sıvıdan fazla olursa interstisyel sıvı hacmi artar ve ödem gelişir (73). Bu olayı takip etmenin en iyi yolu hastanın 24 saatlik idrar hacmi ile aldığı sıvı miktarını ölçmektir. Suyun diğer kayıpları ölçülemediğinden ve birçok faktörden etkilenmesi nedeniyle hastanın sıvı durumunun takibinde güvenilir değildir. Ancak özellikle böbrek hastalıklarında hastanın alması gereken sıvı miktarının belirlenmesinde sık kullanılan bir yöntemdir.

Ortalama arteriyel basınç, kardiyak output ve periferik vasküler direnç tarafından regüle edilir. Kardiyak output da atım hacmi ve kalp hızı ile düzenlenir. Atım hacmi ise kardiyak inotropi ve ventriküler preload ile belirlenir. Venöz kompliyans azaldığında venler kasılarak santral venöz direnci arttırır. Total kan hacmindeki

değişiklikler de santral venöz basıncı ve preloadı etkiler. Ayrıca nörohumoral humoral faktörler de kalp hızını, venöz kompliyansı renal fonksiyonları etkilemektedir (82). Arteriyel kan basıncını düzenleyen bu kadar çok faktör olması sebebiyle hastanın sıvı volümü ve sıvı tedavisi takibinde kullanılması önerilmemektedir. Ortalama arteriyel basınç ve santral venöz basınç, özellikle akut sıvı veya kan kaybı durumlarında birçok merkez tarafından sık kullanılan yöntemler olmasına rağmen yapılan birçok çalışmada bu yöntemler sıvı tedavisinin güvenilir bir göstergesi olarak görülmemektedir (87).

Torasik ultrasonografide sonografik artefaktlar olarak bilinen b-çizgi paternleri, kalınlaşmış veya sıvı ile dolmuş alveolleri gösterir. Konjestif kalp yetmezliği ve böbrek hastalıklarında b-çizgi paterni sayısının akciğerde biriken sıvı miktarını göstermede PCWB ölçümleri ile korele oldukları gösterilmiştir (88). Özellikle fizik muayene ile belirlenemeyen ve asemptomatik pulmoner konjesyon vakalarında torasik ultrasonografi, akciğerlerde biriken sıvıyı göstermesi açısından değerli bilgiler vermektedir. Akciğer ultrasonografisi öğrenmesi kolay, hızlı, kullanılması pratik, yapanlar arası güvenilirliği yüksek olmasına karşın dezavantaj olarak ise b-çizgi paterni gösteren akut respiratuar distres sendromu, diffüz interstisyel akciğer hastalığı ve multifokal pnömonilerden ayrımı gerekmektedir (71).

Hemodiyaliz sırasında yapılan ultrafiltrasyonda intravasküler kompartmandan su ve sodyum alınarak hemokonsantrasyon gerçekleşmektedir. Bu durum da interstisyel alandan intravasküler alana sıvı geçişini arttırmaktadır. Sonuçta hemotokrit oranında düşme ve efektif arteriyel volümde azalma gerçekleşmektedir. Bu yöntem üzerine yeterince klinik araştırma olmamakla beraber en büyük kullanım kısıtlılığı hasta grubunun diyalize giren hastalardan oluşmasıdır (71).

2.2.4.2.1. İnferior Vena Kava Kollapsı Ölçümü

Vena cava inferior (VCI) abdominal aortun yanında spinal kolon boyunca uzanan periton arkası bir yapıdır. Sağ ve sol vena iliaca communis VCI'yi oluşturduktan sonra renal ve hepatik venlerden gelen kanları toplayarak karaciğerin arkasından geçip sağ atriuma açılan büyük bir vendir. VCI kapakçıkları olmayan, kolay gerilebilen ve

yüksek kompliyansa sahip bir damardır. VCI'un çapı 13 ile 28 mm arasında değişmektedir ve ortalama 20 mm'dir. Yapılan çalışmalarda VCI ölçümlerinin boy, kilo veya vücut alanı ile değişiklik göstermediği görülmüştür (89).

VCI çapının ve solunumsal olarak kollapsının derecesinin ultrasound ile ölçümü, sıvı hacminin durumunu tahmin etmekte ve sıvı tedavisi yönetiminde basit, non-invaziv, kolay uygulanabilir, tekrarlanabilir, ucuz, yapanlar arası güvenilirliği yüksek bir yöntemdir. VCI çapının ölçümü sağ kardiyak fonksiyonlar ile koreledir. Volüm durumunu gösteren kan basıncı ölçümü gibi diğer parametrelere göre kompensatuar mekanizmalardan daha az etkilenir. Son yıllarda yapılan araştırmalar da, hemodiyaliz ve yoğun bakımdaki mekanik ventilatöre bağlı hastalar üzerinde VCI ölçümünün volüm statüsünü göstermede kullanılması güvenilir bir yöntem olarak kabul edilmiştir (90).

VCI subkostal yaklaşım ile standart kardiyak veya abdominal 2D transducer ile kolayca tanınabilir. Ölçümler hepatik venin girişinde 2 boyutlu olarak yapılabilir. Solunumsal değişikliklere bağlı VCI çapındaki değişiklikler, ventilatör ile eş zamanlı çalışan kaliperler yardımıyla donmuş M-mod görüntüleme metoduyla ölçülür (33). Spontan solunumu olan kişilerde inspirasyon esnasında intratorasik basınç düşer, sağ atrium ve VCI arasında basınç farkı artar kan akımı hızlanarak VCI çapında kollapsa neden olur. Ekspiryum esnasında intratorasik basınç tekrar yükselir ve sağ atrium ve VCI arasındaki basınç farkı azalarak VCI çapının artışına yol açar. VCI çapındaki bu solunumsal değişkenlik, kaval indeks ($\text{collapsibility index} = \frac{\text{VCI}_{\text{max}} - \text{VCI}_{\text{min}}}{\text{VCI}_{\text{max}}}$) olarak bilinir ve intravasküler volüm durumunu yansıttığı kabul edilir (91). VCI çapı 15 mm'nin altında ölçülmesi intravasküler volümünün azaldığını, 25 mm'nin üzerine çıkması ise hipervolemiyi göstermektedir (92). VCI ölçümlerinin CVP ölçümleri ile korele olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (89, 90). Mekanik ventilatöre bağlı ve spontan solunumu olmayan hastalarda kaval indeksin %12'nin üzerinde olması hastanın sıvı tedavisine olan gereksinimi yani hipovolemik olduğunu göstermektedir. Ancak bu oran spontan solunumu olan kişilerde %50'nin üzerindeyse geçerlidir. Çünkü mekanik ventilatöre bağlı hastalardaki intratorasik basınç artışı venöz dönüşü engelleyerek VCI'nin çapını arttırarak kollapsını düşürür (93).

Yapılan alışmalarda VCI apı ve kollapsının ölümü güvenilir bir yöntem olarak görülmesine rağmen bazı dezavantajları da vardır. Yanlış bir noktadan yapılan ölçüm yanlış sonuçlar verebilir. Solunumsal lmler sırasında inspirasyon sırasında VCI mediolateral planda 4 mm hareket eder ve açısı sagital plandan 35 derece uzaklaşır bu durumda kaval indeks hesabında yanlış sonuçlar verebilir. Ayrıca hastaya ait intratorasik basıncı arttıran faktörler, sağ ventriküler disfonkisyona sahip hastalar, obezite veya ileus gibi intraabdominal basıncı arttıran faktörler de VCI ölçümlerini etkilemektedir (94).

2.2.4.2.2. Biyoelektrik İmpedans Analizi

Biyoelektrik impedans terimi biyolojik dokulardaki pasif elektriksel özellikleri ölçmeye yarayan tüm yöntemler için kullanılmaktadır. Bazı biyolojik dokular elektriksel potansiyeller üreterek aktif elektriksel özellikler gösterirken bu dokuların pasif elektriksel özellikleri eksternal olarak elektrik enerjisi uygulanmasına verilen yanıtı bağlıdır. Biyolojik dokuların farklı pasif elektriksel özellikleri ve alternatif akıma verdikleri farklı cevaplar sebebiyle BİA, vücudun ve vücut bölümlerinin fizyolojik özellikleri hakkında bilgiler vermektedir. BİA ile hücresel ölçümler, volüm değişiklikleri, doku klasifikasyonları ve örneğin iskemi açısından dokuların monitörizasyonu ve birçok çalışmada da yoğunlaşıldığı gibi vücut sıvısı ve yağ kompozisyonu ölçümleri yapılabilmektedir. Bu yöntemin en belirgin avantajları ise şunlardır; non-invazivdir, ucuzdur, kolayca ve hızlı bir şekilde uygulanabilir ve portatif olması sebebiyle neredeyse her hastaya uygulanabilir. Tüm bu sebeplerden dolayı son yıllarda BİA hızlı bir şekilde yaygınlaşmakta ve klinik araştırmalarda daha fazla kullanılmaktadır (95).

3. MATERYAL METOD

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Ünitesinde yatmış olan hastaların dosyaları geriye dönük incelenerek çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan toplam 61 hasta verisi kaydedildi. Rastgele seçilen katılımcı hastaların gözlem çizelgelerinde aldığı - çıkardığı sıvı miktarları, vital bulguları (kan basınçları, solunum sayıları, ateş ve saturasyon değerleri), tanıları, komorbid durumları, Glaskow koma skalası, entübe edilip edilmedikleri, kateterizasyonları, enfeksiyon parametreleri ve odakları, yoğun bakım yatışı sırasında gelişen organ disfonksiyonları (karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği) ve demografik verileri kayıt edildi. Kayıtlı veriler elde edildikten sonra hastaların kümülatif olarak aldığı sıvılar, çıkardığı sıvılar, gaita ve diğer direnler ile kayıplar, vazokonstriktif ilaç dozları, toplam yaşam süreleri hesaplandı. Yoğun bakım takibi sırasında hipervolemi gelişenler, yoğun bakıma hipervolemik olarak yatan hastalar hipervolemik çalışma grubunu, hipervolemi tespit edilmeyen hastalar ise nonhipervolemik hasta grubunu oluşturdu. Bu iki grup arasındaki sıvı volümü dengeleri, aldığı vazokonstriktif ilaç dozları, vital bulguları, yoğun bakımda yatış süreleri ve exitus oranları karşılaştırıldı.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri:

1. Yoğun bakım servisinde herhangi bir nedenle yatmış olmak
2. Çalışmaya katılmayı kabul etmek
3. 18 yaş üzeri olmak
4. Sıvı resüsitasyonu yapılmış olmak

Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. 24 saatten daha kısa süreli yatmış olmak
2. 72 saatten daha kısa sürede exitus olmak
3. Terminal dönem kanser hastası olmak
4. Beyin ölümü gerçekleşmiş olmak

Çalışmaya dahil edilen hastalar önce hipervolemik ve hipervolemik olmayan hastalar diye iki gruba ayrıldı. Volüm durumu belirlenirken fizik muayene bulguları, hemşire gözlem formundaki hipervolemi bulguları (juguler venöz dolgunluk, ödem

derecelendirmeleri, diyare sıklığı), hastaların röntgen ve tomografi bulguları ve yapılan hastalarda EKO bulguları kullanıldı. Hastalar daha sonra exitus olanlar ve servise taburcu edilenler diye iki gruba ayrılarak grup ortalamaları karşılaştırıldı.

Araştırmanın Etik Yönü

Etik kurulumuzun 17.02.2022 tarihli toplantısında görüşülen 22-KAEK-041 kayıt numaralı ‘Yoğun Bakım Hastalarında Sıvı Replasmanı : Pozitif Sıvı Dengesi, Hipervolemi ve Sağ Kalım’ başlıklı çalışmamız gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına kara verilmiştir.

İstatistik

Retrospektif çalışmamızdaki verilerin değerlendirilmesi için IBM SPSS istatistik programı kullanıldı. Veri dağılımları Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Sürekli veriler median (minumum-maksimum) olarak, kategorik veriler sıklık ve yüzde olarak ifade edildi. Cins, komorbit hastalık sıklıkları gibi kategorik parametrelerin incelenmesinde ki kare testi, yaş, tansiyon, aldığı, çıkardığı gibi sayısal verilerin incelenmesinde student t testi ve nonparametrik testler (Mann-Whitney U) yapıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi. İstatistiksel önem değeri için p değeri 0.05’den küçük olanlar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada Temmuz 2021 - Ekim 2022 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Hastanesi yoğun bakım ünitesinde yatan sıvı replasman tedavisi alan 18 yaş ve üstü hastaların klinik verileri, hasta gözlem çizelgeleri hastaların seyri retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya toplam 61 hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik verileri ve volüm durumuna göre komorbid hastalıkları tablo 9’ da verilmiştir.

Hastaların ortalama yaşları 72,5 olup, 21’i (%34,4) kadın, 40’ı (%65,5) erkek olarak saptanmıştır. Kadın ve erkek cins arasında hipervolemi sıklığı açısından bir fark yoktu. Hipervolemi gelişim sıklığı her iki cins arasında benzerdi.

Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların 46’sı (%75,4) hipervolemik, 15’i (%25,6) non-hipervolemikti. Hipervolemik olan hastaların olduğu grubun yaş ortalaması 71 hesaplanırken hipervolemik olmayan hastaların yaş ortalaması 74 olarak hesaplandı. Hipervolemik hastalar hipervolemik olmayan hastalara göre daha genç yaş ortalamasına sahip bulunmuştur.

Hipervolemik hastaların 31’i (%67,3) erkek 15’i (32,6) kadındı. Hipervolemik olmayan grubun 9’u (%60) erkek 6’sı (%30) kadındı. Kadın erkek cins arasında hipervolemi sıklığı açısından fark yoktu.

Hipervolemi olan gruptaki hastaların 40’ında (%86,9) ölüm gerçekleşirken hipervolemi olmayan gruptaki hastaların 8’inde (%53,3) ölüm gerçekleşti. Çalışmamızda hipervolemi ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Hipervolemik hasta grubunda ölenlerin sayısı hipervolemik olmayan gruba göre fazla bulunmuştur. Ölümle hipervolemi arasında anlamlı bir ilişki vardı.

Çalışmamızda tüm hastaların %63,9’unda (n=39) hipertansiyon (HT), %34,4’ünde (n=21) kronik böbrek hastalığı (KBH), %52’4ünde (n=32) diyabetes mellitus (DM), %19,6’sında (n=12) kronik obsrüktif akciğer hastalığı (KOA), %34,4 ‘ünde (n=21) konjestif kalp yetmezliği, %11,4’ünde (n=7) kronik karaciğer hastalığı, %21.3’ünde (n=13) serebrovasküler hastalık (SVO) mevcuttur. Hastaları hipervolemik olan ve olmayan diye sınıflandırdığımız zaman hipervolemik hastaların %69,5’ini (n=32) hipervolemik olmayan hastaların %46,6’sını HT tanılı hastalar oluşturmaktaydı. Çalışmamızda hipertansiyon mevcudiyeti ile hipervolemi arasında

arasında bir ilişki bulunamamıştır ($p=0,09$). Hipervolemi ile takip ettiğimiz hastaların %58,6 ($n=27$) DM mevcut iken hipervolemik olmayan gruptaki hastaların %33,3 ($n=5$) DM mevcuttur. DM varlığı ve hipervolemi sıklığı arasında istatistiksel anlamlı olmayan zayıf ve doğru orantılı bir korelasyon vardır. ($r=0.22$ $p=0.09$) Hipervolemik hastaların %39'unda ($n=18$) KBY mevcut iken hipervolemik olmayan hastaların olduğu grubun %20'sinde ($n=3$) KBY mevcuttu. Anamnezde KBY öyküsü olanlar olmayanlar arasında hipervolemi gelişimi açısından bir fark yoktu ($p=0,29$). Hipervolemik grubun % 15,2'sinde ($n=7$) KOAH mevcut iken hipervolemik olmayan gruptaki hastaların % 33,3'ünde ($n=5$) KOAH mevcuttu. KOAH'ı bulunan hastalarda hipervolemi gelişimi daha sık olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamdı değildi ($p=0.14$) Hipervolemik hastaların %36,9'unda ($n=17$) KKY mevcutken hipervolemik olmayan gruptaki hastaların %26,6'sında ($n=4$) mevcut. KKY tanısı olan hastalarda hipervolemi gelişimi daha sık olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.46$). Hipervolemik gruptaki hastaların %15,2'si kronik karaciğer hastalığı mevcuttu ancak hipervolemik olmayan grupta kronik karaciğer hastalığına sahip hasta yoktu. Karaciğer parankim hastalığına sahip olmak hipervolemi için risk teşkil etmiyordu ancak bu grupta hasta sayısı çok az idi ve hipervolemik olmayan grupta karaciğer parankim hastalığına sahip hasta yoktu. Son olarak hipervolemik grupta %19,5 ($n=9$) SVO tanısı olan hasta mevcuttu hipervolemik olmayan grupta %26,6 ($n=4$) SVO ek hastalığı olan hasta mevcuttu. SVO anamnezi ile hipervolemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağ yoktu. SVO tanısı ile yatanlarda hipervolemi sıklığı bariz bir biçimde daha azdı ($p=0.56$).

Tablo 9- Hastaların demografik özellikleri

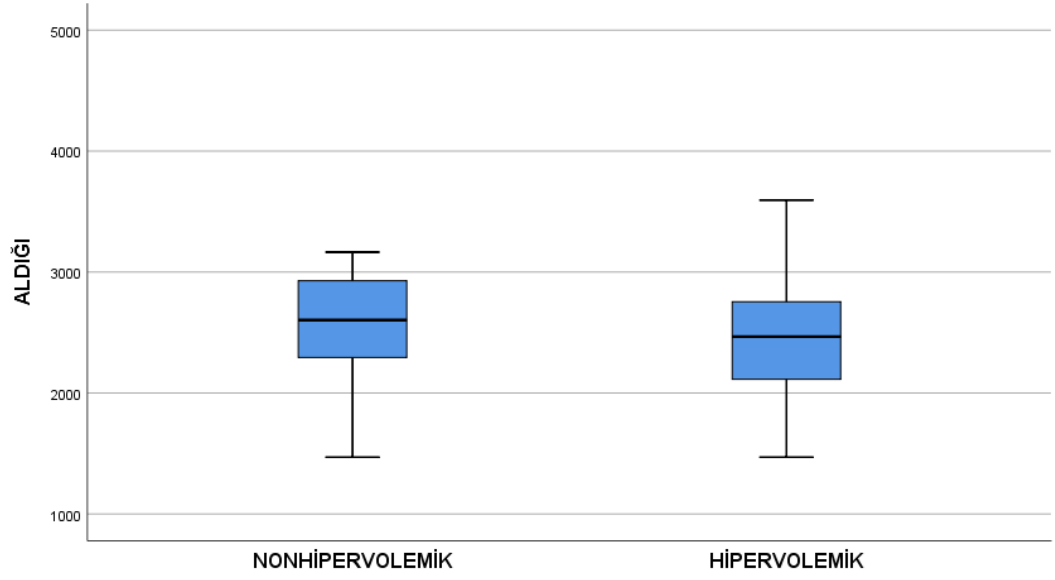
	HİPEPVOLEMİK (n=46)	NONHİPERVOLEMİK (n=15)	P Değeri
Cinsiyet (E) (n)	31 (%67)	9 (%60)	0.83
Diyabetes Mellitus (n)	27 (%59)	5 (%33)	0.08
Hipertansiyon (n)	32 (%70)	7 (%47)	0.09
Akut Böbrek Yetmezliği (n)	30 (%65)	8 (%53)	0.60
Kronik Böbrek Yetmezliği (n)	18 (%39)	3 (%20)	0.29
Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (n)	7 (%15)	5 (%33)	0.14
Koroner Arter Hastalığı (n)	19 (%41)	3 (%20)	0.21
Konjestif Kalp Yetmezliği (n)	17 (%37)	4 (%27)	0.46
Karaciğer Parankim Hastalığı (n)	7 (%15)	0 (%0)	0.18
Serebrovasküler Olay (n)	9 (%20)	4 (%27)	0.56
EXİTUS (n)	40 (%87)	8 (%53)	0.01

Çalışmamızda yoğun bakım ünitesinde takip edilen hipervolemik olmayan hastaların ortalama sistolik kan basıncı 121,65 mmHg iken hipervolemik hastaların ortalama sistolik kan basıncı 113,05 (p=0,015) hipervolemik olmayan hastaların diyastolik kan basıncı 64,65 mmHg iken hipervolemik hastaların ortalama diyastolik kan basınçları 60,98 mmHg (p=0,017) yani hipervolemik hastalar beklenenin aksine hipervolemik olmayan hastalara göre daha düşük sistolik ve diyastolik ortalamaya sahiptir. Hipervolemik hastaların günlük aldığı ortalama sıvı miktarı (2619,36 ml) hipervolemik olmayan hastaların aldığı sıvı miktarına (2508,28 ml) göre daha yüksektir. Ancak hipervolemik hastaların çıkardığı sıvı miktarı (1892,57 ml) hipervolemik olmayan hastaların çıkardığı sıvı miktarına (671,276 ml) göre daha yüksekti (p=0.021). Sıvı dengesi açısından her iki grup açısından anlamlı fark yoktu (p=0.131). Norepinefrin kullanım dozu hipervolemik hastalarda daha yüksek ve diüretik tedavi hipervolemik hastalarda daha yüksek idi (Tablo 10).

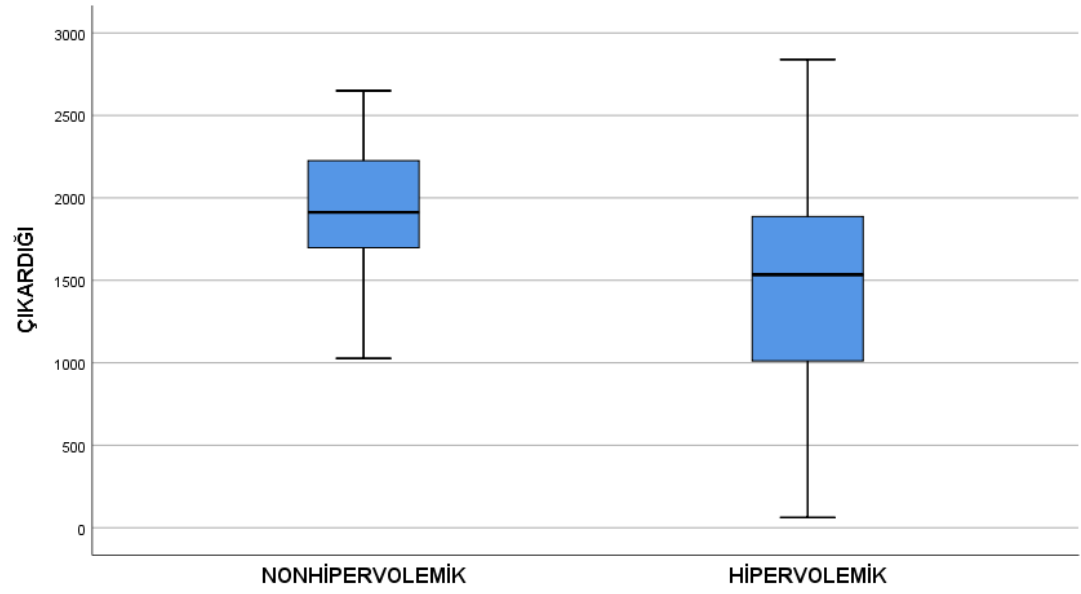
Tablo10- Hipervolemi Olan ve Olmayan Grup Arası Volüm Karşılaştırma

	HİPERVOLEMİ YOK (n=15)		HİPERVOLEMİK (n=46)		p değeri
	ORTALAMA	SD	ORTALAMA	SD	
YAŞ	74,20	15,44	71,24	14,03	0,491
OSKB	121,65	11,02	113,04	11,77	0,015
ODKB	64,65	4,905	60,98	5,072	0,017
ONAB	97,08	14,602	96,37	16,442	0,881
OSOL	20,55	3,206	20,96	3,005	0,667
OATEŞ	36,643	0,2328	36,674	0,315	0,735
SPO2	94,36	1,336	94,86	2,542	0,486
ALDIĞI	2619,36	623,545	2508,28	676,75	0,573
ÇIKARDIĞI	1892,57	475,831	1433,88	671,276	0,021
ORT BALANS	-18,50	395,726	271,38	695,714	0,131
NE	3593	9425	17514	28722	0,008
DÜ	17,576	15,0340	32,377	28,5894	0,045
TAKİP	12	7,44	14,15	7,49	0,338
CRP	98,20	46,868	131,65	77,935	0,052
HİPOALB	2,800	0,6313	2,487	0,5353	0,065

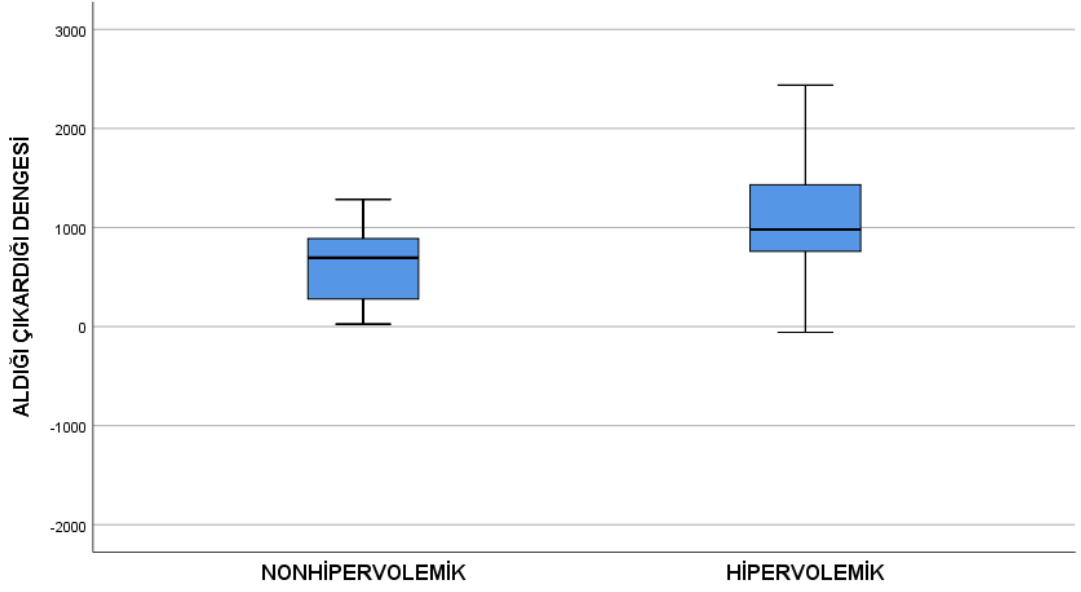
OSKB: Ortalama sistolik kan basıncı, ODKB: Ortalama diyastolik kan basıncı, ONAB: Ortalama nabız, OSOL: Ortalama solunum sayısı, OATEŞ: Ortalama ateş derecesi, ALDIĞI: Aldığı sıvı miktarı, ÇIKARDIĞI: Çıkardığı idrar miktarı, BALANS: Kümülatif sıvı ortalaması, NE: Norepinefrin dozu, DÜ: Diüretik dozu, CRP: c reaktif protein



Şekil 1- Hastaların yoğun bakım ünitesinde takip süresince aldığı sıvı miktarlarının ortalamaları



Şekil 2- Hastaların yoğun bakım ünitesinde takip süresince çıkardığı sıvı miktarlarının ortalamaları



Şekil 3- Hastaların yoğun bakım ünitesinde takip süresince çıkardığı sıvı miktarlarının ortalamaları

Çalışmamızda yoğun bakımdan servise nakledilen hastalarla yoğun bakımda exitus olan hastalar karşılaştırıldığında; Yoğun bakımdan taburcu edilen hastaların ortalama diyastolik kan basıncı (65 mmHg), exitus olan hastaların ortalama diyastolik kan basıncı (60 mmHg) daha yüksek bulunmuştur ($p=0,006$). Servise nakledilen hastaların aldığı çıkardığı takibinde çıkardığı sıvı miktarları (2042 ml) exitus olanların çıkardığı sıvı miktarı (1403 ml) göre daha yüksek bulunmuştur ($p=0.000$). Yoğun bakımdan servise nakledilen hastalarla yoğun bakımda exitus olan hastalar karşılaştırıldığında dakikalık ortalama solunum sayısı, aldıkları vazokonstrüktör ilaç miktarı ve serum CRP düzeyleri daha düşüktü.

Hipervolemik hastalarımızda kanıtlanmamış enfeksiyon sıklığı daha fazla iken, kanıtlanmış enfeksiyon sıklığı her iki grupta benzerdi. Plevral efüzyonlu hasta sayısı hipervolemik hastalarda daha fazla idi. Ventilasyon cihazına bağlanma oranları ise hipervolemik ve nonhipervolemik hastalarda benzerdi.

Tablo 11- Hipervolemi Sepsis Mekanik Ventilasyon İhtiyacı

	HİPERVOLEMİK (n)	NONHİPERVOLEMİK (n)	p DEĞERİ
ENFEKSİYON (SEPSİS DİŞİ)	31(%67)	5(%33)	0,020
SEPSİS	22 (%48)	4(%27)	0.166
MEKANİK VENTİLASYON İHTİYACI	34(68)	6(%40)	0.235
PLEF VARLIĞI	38 (%83)	5(%33)	0.000

Tablo 12- Volüm Parametreleri Taburculuk Exitus Durumu

	Taburcu Olan Grup (n=13)		Exitus olan Grup (n=48)		P değeri
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
OSKB	119,17	8,370	112,78	12,097	0,066
ODKB	65,00	5,208	60,76	4,762	0,006
ONAB	92,40	15,403	96,76	14,829	0,342
OSOL	19,433	2,0669	22,032	4,0030	0,021
OATŞ	36,59	0,154	36,68	0,347	0,169
SPO2	95,000	1,2536	93,961	3,0809	0,213
ALDIĞI	2684,47	521,144	2361,00	606,619	0,074
ÇIKARDIĞI	2042,87	322,643	1403,08	686,239	0,000
BALANS	8056,00	9187,317	10416,67	9452,209	0,411
ORT BALANS	-62,17	356,714	214,34	674,566	0,139
NE (dozxt)	3967,30	10230,916	19232,45	30291,401	0,009
DÜ	16,823	17,0001	26,832	24,5307	0,155
TAKİP	13,641	8,4578	12,235	7,1957	0,543
YAŞ	67,00	15,469	73,72	13,541	0,123
CRP	89,000	39,6899	139,577	76,9621	0,003

OSKB: Ortalama sistolik kan basıncı, ODKB: Ortalama diyastolik kan basıncı, ONAB: Ortalama nabız, OSOL: Ortalama solunum sayısı, OATŞ: Ortalama ateş derecesi, ALDIĞI: Aldığı sıvı miktarı, ÇIKARDIĞI:Çıkardığı idrar miktarı, BALANS: Kümülatif sıvı ortalaması, NE: Norepinefrin dozu, DÜ: Diüretik dozu, CRP: c reaktif protein

5.TARTIŞMA

Biz TOGÜ yoğun bakım ünitelerinde hipervolemi gelişen ve gelişmeyen hastalarda mortalite oranlarını karşılaştırdık. Hipervolemik olan hastalar daha genç, daha enfektif ve daha çok ödemli idi. Sepsisli hastalar daha hipervolemik değildi. Mortalite oranları hipervolemik olan hastalarda daha yüksekti. Hipervolemik olan ve olmayan hastalarda günlük sıvı dengesi benzerdi. Ancak çıkardığı miktarı hipervolemik hastalarda daha düşüktü.

Hastanede yatan hastalarda en yaygın müdahale sıvı tedavisidir ve hemen hemen her kritik hastaya sıvı resüsitasyonu yapılır. Sıvı replasman uygulamasının en yaygın endikasyonu, hemodinamik stabilite elde etmek ve organ disfonksiyonunu önlemek veya yönetmektir. Bununla birlikte, sıvı uygulamasında bazı riskler mevcuttur, yetersiz sıvılar hipoperfüzyona ve organ hasarına yol açar ve aşırı sıvı tedavisi volüm yüküne ve buna bağlı sonuçlara neden olabilir (96).

Hipervoleminin kendisi bir ölüm göstergesi değildir, ancak riskli hastalarda morbidite ve mortalite riskini artırmaktadır. Maalesef ki hipervolemi tanımını yapan ve sıvı tedavisini yönlendiren standart bir kılavuz bulunmamaktadır (97). İntravasküler hacmi genişletmek ve hayati organ perfüzyonunu sürdürmek için erken sıvı resüsitasyonu, kritik hastalıkların yönetiminde temel bir kavramdır (98). Bununla birlikte verilen sıvı tedavisi sıvı yüklenme riskini artırır. Klinik olarak aşırı sıvı yüklenmesi doku ödemi, organ disfonksiyonu ile sonuçlanan interstisyel boşlukta genişleme ve venöz basınçta artış olarak kendini gösterir (99).

KKY'li hastalarda yapılan ilk çalışmalarda kan volümünün %12 ile %23 oranında arttığı gösterilmiştir (100). Kan volümünde artmanın nedeni olarak bu hastalarda kalp yetmezliğinin yanı sıra ABH gelişiminin, sistemik inflamasyonun da rolü vardır. Tsai ve arkadaşları ortalama 23 ay takip ettikleri 478 hastayı hipervolemi gelişen ve gelişmeyen grup olarak ikiye ayırmışlar ve hipervolemi gelişen grup ile gelişmeyen grup arasında KKY sıklığı açısından anlamlı bir farklılık saptayamamışlardır ($p=0.12$). Bizim çalışmamızda KKY tanısı olan hastalarda

hipervolemi gelişimi daha sık olmasına rağmen istatistiksel olarak bu oran anlamlı bulunmamıştır.

Kronik böbrek hastalığı tek başına bile kardiyovasküler morbidite ve mortalite için risk faktörüdür (101). Bu hastalarda ölüm oranının yüksek olmasının sebeplerinden birisi KBH hastalarında görülen aşırı sıvı yüklenmesidir. Kronik süreçte aşırı sıvı yüklenmesi kalp yükünün artmasına, kan basıncının artmasına, sol ventrikül hipertrofisine ve sonuç olarak konjestif kalp yetmezliğine sebep olur (102). Kardiyovasküler mortalite artışının diğer bir nedeni ise hipervoleminin vasküler ve endotelial yapılar üzerinde ki bağımsız etkisidir. Süreklilik arzeden volüm yükü zamanla arter sertliğe, ateroskleroza ve sol ventrikül hipertrofisine katkıda bulunur (103). Neticede kardiyomyosit uzaması, hipertrofisi, sol ventrikül disfonksiyonu ve kalp yetmezliği gelişir (104). Tüm bu kanıtlar doğrultusunda aşırı sıvı yüklenmesi, bozulmuş kardiyak disfonksiyon ve konjestif kalp yetmezliği arasında ile güçlü bir ilişki bulunmaktadır (105). Bizim çalışma popülasyonumuzda hipervolemik hasta grubunda konjestif kalp yetmezliği bulunan hastaların sıklığı hipervolemik olmayan hasta grubuna göre daha sıklıkla ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun nedeni hipervolemik olmayan hasta grubu sayısının azlığı olabileceği gibi kalp yetmezliği bilinen hastalara daha az sıvı verilmesi, bu hastalarda daha fazla diüretik kullanılması gibi koruyucu tedbirlerin etkisi olabilir.

Hipertansiyon varlığı ile hipervolemi ilişkisinin bilinen en iyi örneği ileri evre KBH hastalarında gelişen hipertansiyondur. Tsai ve arkadaşlarının çalışmasında hipervolemi gelişen grupta ek hastalık olarak hipertansiyon mevcudiyeti anlamlı olarak hipervolemik olmayan gruba göre daha fazla olarak bildirilmiştir ($p < 0.001$). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ise hipervolemik hastalarda hipertansiyon tanısı daha sık olmasına rağmen hipertansiyon mevcudiyeti ile hipervolemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p=0,09$). Buna hasta sayımızın azlığı sebep olmuş olabilir. Çalışmamızda dikkate değer bir diğer nokta ise hipervolemik olmalarına rağmen ileri evre kalp yetmezliği ve dekompanse karaciğer hastalığı bulunan hastalarda tansiyon ortalamalarının daha düşük çıkmış olmasıydı.

Çalışmamızda hipervolemi ile kronik böbrek yetmezliği varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Önceden yapılan çalışmalarda, hemodiyalize giren son dönem böbrek yetmezliği hastalarında kronik böbrek yetmezliğinin kendisinin kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (106). Paniagua ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma bizim çalışmamızı destekler nitelikte hipervolemi ve mortalite arasında bir ilişki ortaya koymuş olmasına rağmen onların çalışmasında renal replasman tedavisi alan hastalar değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda sadece diyalize giren son dönem böbrek hastaları değil her evrede bulunan kronik böbrek yetmezliği hastaları da çalışmaya dahil edilmiştir. Kronik böbrek yetmezliği ve kalp hastalıkları sıklıkla bir arada bulunur ve bu birliktelik karmaşıktır, ayrıca tanımlaması zordur. Klinik olarak kötü sonlanımlı sıvı yüklenmesi durumuna kronik böbrek hastalığının mı yoksa kalp hastalığının mı daha çok katkısı olduğunu ayırt etmek daha zordur. Çok değişkenli yapılan analizlerde hipervoleminin kalp yetmezliği ve böbrek yetmezliğinden bağımsız bir biçimde olumsuz klinik sonlanıma katkıda bulunduğu gösterilmiştir.

Aşırı sıvı yüklenmesi malnutrisyon ve inflamasyonla ilişkilidir (107). Aterosklerozun ilerlemesinde inflamasyon, patofizyolojik yolakta anahtar bir role sahiptir. İnflamasyonun sıvı yükünün sebebini yoksa bir sonucu mu olduğunu ayırt etmek güçtür. Tsai ve arkadaşları çalışmalarında hipervolemi ve CRP ortalaması arasında önemli bir ilişki tespit etmişlerdi. Weinwe ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da HS-CRP (yüksek duyarlılıklı c-reaktif protein) ile hipervolemi arasında bir bağlantı vardı (108). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da CRP ile hipervolemi arasında anlamlıya yakın bağ bulunmuştur ($p=0.052$). Benzer şekilde bizim çalışmamızda ise hipervolemik olan gruptaki hastalarımızda kanıtlanmamış enfeksiyon sıklığı daha fazla iken ($p=0.020$), kanıtlanmış enfeksiyon sıklığı her iki grupta benzer olarak bulunmuştur ($p=0.166$). Hipervolemi immün yanıtta yetersizlik ve artmış enfeksiyon riski ile ilişkili olabilir ancak sıvı durumu ve enfeksiyon arasındaki çapraz bağlantıyı değerlendirmek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Diyabetik hastaların hipervolemiye meyilli olabileceğine dair bazı raporlar vardır. Her ne kadar biz çalışmamızda DM varlığı ile hipervolemi sıklığı arasında istatistiksel bir ilişki bulamasak da hipervolemik grupta hatırı sayılır derecede DM hastalarının daha çok olduğunu fark ettik. Benzer olarak Tsai ve arkadaşlarının yapmış

olduğu çalışmada da DM ve hipervolemi arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Chelazzi ve arkadaşlarının diyabetik hastalarda var olan endotelial glikokaliks yıkımının sepsiste, postiskemik durumlarda, cerrahi travmalarda olduğu gibi hipervolemi durumlarında da şiddetlenerek sıvı ve protein ekstrasvazasyonuna yol açacağını ifade etmişlerdir (109).

Kronik karaciğer hastalığına sahip hastalar hipervolemik hiponatremi geliştirme eğilimine sahiptirler (110). Bu nedenle güncel kılavuzlar sirotik hastalarda ekstraselüler sıvı hacminin değerlendirilmesine büyük önem vermektedir. Kronik karaciğer parankim hastalığı bulunan hastaların %90'nı bariz şekilde hipervolemik olsa da az bir kısmında aşırı diüretik kullanımı ve gastrointestinal kayıplar gibi farklı mekanizmalar ile hipovolemi gelişmektedir. Bu tarz hastalarda ödem ve asit olmayacaktır (111). Çalışmamızda karaciğer parankim hastalığının olması hipervolemi için bir risk teşkil etmiyordu. Yalnız karaciğer parankim hastalığı bulunan katılımcı sayısı çok az idi ve hipervolemik olmayan grupta ise hiç kronik karaciğer hastalığına sahip hasta yoktu.

Serebrovasküler hastalık nedeni ile yoğun bakım ünitesinde ihtiyaç duyulan hastalarda hipervolemiden ziyade hipovolemik hipernatremi sık görülmektedir. Hipernatremi bu hastalar için artmış mortalite oranı ile ilişkilendirilmiştir (112). Çalışmamızda ise serum sodyum düzeyine bakılmamıştır. Bununla beraber daha önceden SVO anamnezi bulunan hastaların sadece bir tanesinde hipervolemi olması yukardaki literatür bilgisini destekliyordu. SVO anamnezi ile hipervolemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağ yoktu ve SVO tanısı ile yatanlarda hipervolemi sıklığı bariz bir biçimde daha azdı.

Yeterli sıvı replasman tedavisine rağmen hipotansiyonun devam ettiği durumlarda şok kavramından söz edilir. Genel anlamıyla şok; hipovolemik, kardiyojenik veya septik şok olarak görülebilir. Bu hasta gruplarına gereken ortalama arteriyel basıncı sağlayabilmek için genellikle aşırı miktarlarda sıvı vermek gerekmektedir. Bu durum ise hipervolemi gelişimine zemin hazırlamaktadır (113). Sepsisli ve ARDS'li hastalarda pozitif sıvı balansı ile azalmış sağkalımı bildiren birden fazla çalışma vardır (114). Pozitif sıvı dengesi hastanın mekanik ventilasyondan

ayrılmasına engel olabilir. Mekanik ventilatör desteğindeki 87 kişilik bir çalışmada hem kümülatif hem de kısa süreli pozitif sıvı dengesinin spontan solunum çabalarını başarısızlığa uğrattığı görülmüştür (115). Çalışmamızda hipervolemik mekanik ventilasyona bağlı hasta sayısı ile hipervolemik olmayan mekanik ventilasyona bağlı hasta sayısı benzerdi. Normal şartlar altında hipervolemik grupta sayının daha fazla olması beklenirdi. Ancak hipervolemik olmayan hastaların diğer hastalıklarının şiddeti solunum cihazına bağlanma nedeni olabilirdi. Bu ilişkiyi daha net gösterebilmek için daha fazla sayıda hasta popülasyonuna sahip çalışmalar yapmaya ihtiyaç vardır.

EGDT çalışmasında santral venöz oksijen saturasyonuna göre sıvı resüsitasyonu düzenlenen hastaların 6 ve 72 saatlik zaman dilimlerinde daha az sıvı aldıkları, daha az mortal gittikleri gözlenmiştir. Hâlbuki bu hastalar ilk 6 saatlik zamanda daha fazla sıvı almışlardı (116). VASST çalışmasında da daha fazla pozitif sıvı dengesi, daha yüksek santral venöz basınç mortalite artışı ile bağlantılı bulunmuştur. Alsous ve ark ile Murphy ve arkadaşları ise bu bağlamda septik şoktaki hastalarda negatif sıvı alan hastalarda mortalitenin daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (117). ARDS li hastaları içeren başka bir çalışmada kısıtlayıcı sıvı stratejisi uygulananların mekanik ventilasyona bağlı kalma sürelerinin kısaldığı, yoğun bakımda yatış sürelerinin azaldığı ve daha az mortaliteye sahip oldukları gösterilmiştir (118). Nitekim bizim çalışmamızda da ölümle hipervolemi arasında anlamlı pozitif bir ilişki vardı. Hipervolemik hasta grubundan ölenlerin sayısı hipervolemik olmayan hasta grubundan ölenlerin sayısından daha fazla idi. Her iki gruba da yoğun bakım yatış süreleri boyunca benzer miktarda sıvı verilmesine rağmen çıkardığı sıvı miktarı hipervolemik hastalarda daha azdı. Ölen hastalarda da benzer bir durum vardı ve kaybedilen hastaların çıkardığı sıvı miktarları yaşayanlara göre daha düşüktü. Hipervolemik hastalar daha fazla vazokonstriktif ve diüretik tedavi almışlardı. Haliyle steradin kullanan hastalarda sıvı yükü daha fazla olmuştu. Burada vazokonstriktif ilaç kullanımı ile hipervolemi arasında bir ilişki varmış gibi görünebilir ama bu ilacı alan hipotansif hastaların zorunlu olarak daha fazla sıvı aldıkları da hatırdan tutulmalıdır.

Bizim çalışmamızdan önce yapılan çoğu çalışmada, sıvı resüsitasyonunun erken dönemindeki ve ilk 3-4 günlük dönemindeki sıvı tedavileri dikkate alınarak mortalite değerlendirmeleri yapılmıştır. Bizim yaptığımız çalışmada hastaların sıvı dengeleri bütün yatış boyunca takip edilmiştir. Hastalarımızın bir kısmı yoğun bakıma yatış sırasında hipervolemik iken bir kısmı da yoğun bakım yatışı sırasında hipervolemik hale gelmişlerdi. Yoğun bakım yatış süresi uzadıkça hipervolemi sıklığı artmıştı. Hastalar ne kadar hipotansif atak geçirmişlerse bir o kadar sıvı boluslarına, bir o kadar vazokonstriktif tedavilere maruz kalmıştı. Bu boluslarla hipervolemik hale gelen hastalarda yeterli miktarda idrar çıkışı yoktu, diüretik tedavi de bu konuda başarılı olamamıştı. Diüretiğin etkisiz olduğu hastalarda hemodiyaliz cihazları ile izole ultrafiltrasyon da kısmen başarılı olabilmişti. Günlük idrar miktarı 1,8 litrenin üzerinde olan hastaların %90'ından fazlasında hipervolemi gelişmemişti. Yoğun bakım ünitesine yatışa neden olan hastalığın şiddeti, hipervolemi, hastaların komorbid diğer hastalıkları bir kısır döngü oluşturmuştu. Bu nedenle retrospektif çalışmalarla hipervolemi ve mortalite ilişkilerini dökümente etmek biraz güç olabilir. Bu konularda yapılacak prospektif çalışmalarda da neden sonuç ilişkilerine dikkat ederek hipervolemi-mortalite ilişkisinin daha net anlaşılabilceği kanaatindeyiz.

Kısıtlamalar:

- Çalışmamız retrospektif bir çalışma idi.
- Çalışmaya dahil edilen hasta sayısı diğer çalışmalara göre daha az idi ancak hipervolemi ve mortalite arasındaki ilişkiyi derinlemesine inceleyen başka benzer çalışma yoktu.
- Yoğun bakım yatış süresi 5 günden daha kısa olan hastaları çalışmamıza dahil etmedik. Bu sonuçları etkileyebilecek değişikliklere neden olabilir.
- Covid geçiren hastaları çalışmamıza dahil etmedik çünkü bu hastalarda hipervolemi tespiti diğer hastalara göre daha zor ve kafa karıştırıcı idi.

6.SONUÇLAR

1. Yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalarda gelişen hipervolemi varlığı mortalite gelişiminde etkili idi.
2. Hipervoleminin kendisi mortalite gelişiminde bağımsız bir faktör olabilirdi. Çünkü hipervolemik hastalarda mortalite sıklığı daha fazla idi.
3. Yoğun bakım hastalarında hipervolemi gelişiminde kalp yetmezliği, enfeksiyon, aşırı sıvı verilmesi, ABH gelişimi gibi faktörler daha ön plana çıkmaktadır. Hastalarda yatış süresinin uzaması hem hipervolemi sıklığını hem de mortalite oranını artırmaktadır.
4. Yoğun bakım yatış süresi uzadıkça hipervolemi sıklığı artmıştı. Hastalar ne kadar hipotansif atak geçirmişlerse bir o kadar sıvı boluslarına, bir o kadar vazokonstriktif tedavilere maruz kalmıştı. Bu boluslarla hipervolemik hale gelen hastalarda yeteri miktarda idrar çıkışı yoktu, diüretik tedavi de bu konuda başarılı olamamıştı.
5. Günlük idrar miktarı 1,8 litrenin üzerinde olan hastaların %90'ından fazlasında hipervolemi gelişmediğini tespit ettik.
6. Yoğun bakım ünitesine yatışa neden olan hastalığın şiddeti, hipervolemi, hastaların komorbid diğer hastalıkları bir kısır döngü oluşturmuştu. Bu nedenle retrospektif çalışmalarla hipervolemi ve mortalite ilişkilerini dökümente etmek biraz güç olabilir. Bu konularda yapılacak prospektif çalışmalarda da neden sonuç ilişkilerine dikkat ederek hipervolemi-mortalite ilişkisinin daha net anlaşılabilceği kanaatindeyiz.

7.KAYNAKÇA

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. Feb 23 2016;315(8):801-810.
2. The Surviving Sepsis Campaign Bundle 2018
3. Fluid Resuscitation in Septic shock. A positive fluid balance and elevated CVP are associated with increased mortality-2011
4. Medscape Emergency Medicine Sepsis: Is CVP Useless as a Resuscitation Marker? Robert Glatter, MD, David A. Farcy, MD Disclosures April 18, 2014
5. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale RJ, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. 2014;40:1795–815.
6. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al: Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. Crit Care Med 2006; 34: 344–353
7. Lakshmi D. Gregory A. S. Fluid Therapy in Resuscitated Sepsis: Less Is More Chest-2008; 133:252-263.
8. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. Crit Care Med. 2011;39:259–65
9. Simmons RS, Berdine GG, Seidenfeld JJ, et al. Fluid balance and the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis 1987; 135:924 –929
10. De Backer and Vincent. Should we measure the central venous pressure to guide fluid management? Ten answers to 10 questions. Critical Care (2018) 22:43 DOI 10.1186/s13054-018-1959-3
11. Müdürlüğü Tcsbthg. Yoğun Bakım Ünitelerinin Standartları. 2008/53(Ek-2).
12. Çelikel Tjybd. Dünyada Ve Türkiye’de Yoğun Bakım Uzmanlığı. 2001;1(1):5-9.
13. De Lange S, Van Aken H, Burchardi Hjicm. European Society Of Intensive Care Medicine Statement: Intensive Care Medicine In Europe–Structure, Organisation And Training Guidelines Of The Multidisciplinary Joint Committee Of Intensive Care Medicine (Mjicm) Of The European Union Of Medical Specialists (Uems). 2002;28(11):1505-11.
14. Akpir Kjybd. Yoğun Bakım Serüveni: Dün Bugün. 2002;1:6-12.
15. Dizbay M, Baş S, Gürsoy A, Şimşek H, Maral I, Aktaş Fjtktd. Invasive Device- Related Infection Surveillance In Intensive Care Units Of Gazi University Hospital In 2006-2007. 2009;29(1):140-5.
16. Çukurova Z, Durdu B, Hergünel O, Eren G, Tekdös Y, Durdu Yjtktd. Yogun Bakim Kliniginde Invaziv Araç İlişkili Hastane Enfeksiyonları Surveyansı/Invasive Device-Related Nosocomial Infection Surveillance In Intensive Care Unit. 2012;32(2):438.
17. Halpern Na, Pastores Sm, Greenstein Rjjccm. Critical Care Medicine In The United States 1985–2000: An Analysis Of Bed Numbers, Use, And Costs. 2004;32(6):1254-9.
18. Angus Dc, Linde-Zwirble Wt, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky Mrjccm. Epidemiology Of Severe Sepsis In The United States: Analysis Of Incidence, Outcome, And Associated Costs Of Care. 2001;29(7):1303-10. 21.
19. Erickson Se, Martin Gs, Davis Jl, Matthay Ma, Eisner Mdjccm. Recent Trends In Acute Lung Injury Mortality: 1996-2005. 2009;37(5):1574.
20. Cullen Dj, Ferrara Lc, Briggs Ba, Walker Pf, Gilbert Jjnejom. Survival, Hospitalization Charges And Follow-Up Results In Critically Ill Patients. 1976;294(18):982-7.
21. Raffin Tajarrd. Intensive Care Unit Survival Of Patients With Systemic İiinessl- 3. 1989;140:S28-S35. 109.
22. Dellinger Rpjccm. Cardiovascular Management Of Septic Shock. 2003;31(3):946-55.

23. Martin Gs, Mannino Dm, Eaton S, Moss Mjnejom. The Epidemiology Of Sepsis In The United States From 1979 Through 2000. 2003;348(16):1546-54.
24. Bone R, Balk R, Cerra F, Med Acocpjcc. Society Of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions For Sepsis And Organ Failure And Guidelines For The Use Of Innovative Therapies In Sepsis. 1992;20(6):864-74.
25. Levy Mm, Fink Mp, Marshall Jc, Abraham E, Angus D, Cook D, Et Al. 2001 Sccm/Esicm/Accp/Ats/Sis International Sepsis Definitions Conference. 2003;29(4):530-8.
26. Seymour Cw, Liu Vx, Iwashyna Tj, Brunkhorst Fm, Rea Td, Scherag A, Et Al. Assessment Of Clinical Criteria For Sepsis: For The Third International Consensus Definitions For Sepsis And Septic Shock (Sepsis-3). 2016;315(8):762-74.
27. Singer M, Deutschman Cs, Seymour Cw, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Et Al. The Third International Consensus Definitions For Sepsis And Septic Shock (Sepsis-3). 2016;315(8):801-10.
28. Stanchina Ml, Levy Mm, Editors. Vasoactive Drug Use In Septic Shock. Seminars In Respiratory And Critical Care Medicine; 2004: Copyright© 2004 By Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New
29. Vincent J-L, De Backer D, Editors. Inotrope/Vasopressor Support In Sepsis- Induced Organ Hypoperfusion. Seminars In Respiratory And Critical Care Medicine; 2001: Copyright© 2001 By Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New
30. Aronson S, Mythen Mgjj. Perioperative Management Of High-Risk Patients: Going Beyond “Avoid Hypoxia And Hypotension”. 2017;318(14):1330-2.
31. Martin C, Viviani X, Leone M, Thirion Xjccm. Effect Of Norepinephrine On The Outcome Of Septic Shock. 2000;28(8):2758-65. 119.
32. 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. 2017;43(3):304-77.
33. Gordon Rbjajrcm. The American-European Consensus Conference On Ards. 1994;149:818-24.
34. Hariprasad A, Rizzolo Djotaaop. Acute Respiratory Distress Syndrome: An Overview For Physician Assistants. 2013;26(9):23-8.
35. Ranieri Vm, Suter Pm, Tortorella C, De Tullio R, Dayer Jm, Brienza A, Et Al. Effect Of Mechanical Ventilation On Inflammatory Mediators In Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Controlled Trial. 1999;282(1):54-61. 123.
36. Artigas A, Bernard Gr, Carlet J, Dreyfuss D, Gattinoni L, Hudson L, Et Al. The American–European Consensus Conference On Ards, Part 2: Ventilatory, Pharmacologic, Supportive Therapy, Study Design Strategies, And Issues Related To Recovery And Remodeling. 1998;157(4):1332-47.
37. Artigas A, Carlet J, Le Gall J, Chastang C, Blanch Ljlbih, Disease. Clinical Presentation, Prognostic Factors, And Outcome Of Ards In The European Collaborative Study (1985-1987). 1991;50:37-63.
38. Hudson Ld, Milberg Ja, Anardi D, Maunder Rjjajor, Medicine Cc. Clinical Risks For Development Of The Acute Respiratory Distress Syndrome. 1995;151(2):293-301.
39. Mannes G, Boersma W, Baur C, Postmus Pjerj. Adult Respiratory Distress Syndrome (Ards) Due To Bacteraemic Pneumococcal Pneumonia. 1991;4(4):503-4.
40. Treggiari Mm, Hudson Ld, Martin Dp, Weiss Ns, Caldwell E, Rubenfeld Gjccm. Effect Of Acute Lung Injury And Acute Respiratory Distress Syndrome On Outcome In Critically Ill Trauma Patients. 2004;32(2):327-31.
41. Dushianthan A, Grocott M, Postle A, Cusack Rjpmj. Acute Respiratory Distress Syndrome And Acute Lung Injury. 2011;87(1031):612-22.
42. Türkoğlu M, Aygencel G, Sencar Ejtjom, Dergisi Sicmdvbyb. Türkiye’de Bir İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi’nde Akut Respiratuar Distres Sendromu İle İzlenen Hastaların Genel Özellikleri Ve Bu Hastalarda Mortaliteye Etkili Faktörler. 2012(2).

43. Yaman Özyurt He, *Recep Demirhan, Zuhul Arıkan. Akut Respiratuar Distres Sendromu (Ards). Türk Göğüs Kalp Ve Damar Cerrahi Dergisi. 2002;10:126-30.
44. Bernard Gr, Artigas A, Brigham Kl, Carlet J, Falke K, Hudson L, Et Al. The American-European Consensus Conference On Ards. Definitions, Mechanisms, Relevant Outcomes, And Clinical Trial Coordination. 1994;149(3):818-24.
45. Force Adtjj. Ards Definition Task Force, Ranieri Vm, Rubenfeld Gd, Thompson Bt, Ferguson Nd, Caldwell E, Fan E, Et Al. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. 2012;307(23):2526-33.
46. Carrico Cjaos. The Elusive Pathophysiology Of The Multiple Organ Failure Syndrome. 1993;218(2):109.
47. Deitch Eajaos. Multiple Organ Failure. Pathophysiology And Potential Future Therapy. 1992;216(2):117.
48. Fb. C. Multiorgan Yetmezliği Sendromu. In: Sayek I E, Editor: Ankara: Güneş Kitabevi Ltd Şti.; 1991.
49. Scalia Sv, Taheri Pa, Force S, Ozmen V, Lui D, Fish J, Et Al. Mesenteric Microcirculatory Changes In Nonlethal Hemorrhagic Shock: The Role Of Resuscitation With Balanced Electrolyte Or Hypertonic Saline/Dextran. 1992;33(2):321-5.
50. Tran D, Cuesta M, Nauta J, Wesdorp Rjs. Risk Factors For Multiple Organ System Failure And Death In Critically Injured Patients. 1993;114(1):21-30.
51. Baue Aejaots. The Role Of The Gut In The Development Of Multiple Organ Dysfunction In Cardiothoracic Patients. 1993;55(4):822-9.
52. Hinshaw Lb, Emerson Jt, Taylor Jf, Chang A, Duerr M, Peer Gt, Et Al. Lethal Staphylococcus Aureus-Induced Shock In Primates: Prevention Of Death With Anti- Tnf Antibody. 1992;33(4):568-73.
53. Pellicane Jv, Byrne K, Demaria Ejijot. Preventable Complications And Death From Multiple Organ Failure Among Geriatric Trauma Victims. 1992;33(3):440-4.
54. Livingston Dhjtajos. Management Of The Surgical Patient With Multiple System Organ Failure. 1993;165(2):8s-13s.
55. Akçay Mn, Demirtaş T, Akçay Gjtkjoms. Septik Şok Tedavisinde Yeni Görüşler. 1993;13(6):490-4.
56. Border Jrjaos. Multiple Systems Organ Failure. 1992;216(2):111.
57. Engelberts I, Samyo Sk, Leeuwenberg Jf, Van Der Linden Cj, Buurman Wajjosr. A Role For Elam-1 In The Pathogenesis Of Mof During Septic Shock. 1992;53(2):136-44.
58. Bouch Dc, Thompson Jpjceia, Critical Care, Pain. Severity Scoring Systems In The Critically Ill. 2008;8(5):181-5. 146.
59. Karabiyik L. Yoğun Bakımda Skorelama Sistemleri.
60. Karip Cş, Akgün Fn, Ar Ay, Kuplay Yy, Karadoğan F, Akın C, Et Al. Apache Ii Mortalite Tahmininde Iii. Basamak Yoğun Bakımda Yeterli Midir?
61. Are W. Yoğun Bakım Skorelama Sistemleri: Neden, Nasıl, Biz Neredeyiz? 2002.
62. Schein M, Gecelter Gbjbos. Apache Ii Score In Massive Upper Gastrointestinal Haemorrhage From Peptic Ulcer: Prognostic Value And Potential Clinical Applications. 1989;76(7):733-6.
63. Kamal M, Khan An, Ali Gjrmj. A Comparison Of Apache Ii And Apache Iv Scoring Systems In Predicting Outcome In Patients With Acute Lung Injury (Ali) And The Adult Respiratory Distress Syndrome (Ards) In Intensive Care Unit (Icu). 2013;38(3):234-8.
64. Yumru C, Köse H, Üye M, Köksoy F, Soybir Gjtkjoms. Apache Ii: Yoğun Bakım Hastalarının Prognozunu Belirlemedeki Etkinliği. 1994;14(1):65-7.
65. Atar Gaygusuz E, Öncül S, Yılmaz M, Esen O, Balcı C. Yoğun Bakım Ünitesindeki Dahili Ve Cerrahi Hastalarda Apache Ii'nin Mortalite Öngörmedeki Katkısı. 2015.
66. Sepit D. Bilinç Durumunun Değerlendirilmesi Ve Glasgow Koma Skalası. 2005.
67. Bucher L, Melander Sd. Critical Care Nursing: Saunders; 1999.

68. Hickey J. Clinical Practice Of Neurological & Neurosurgical Nursing: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
69. Verbalis JG. Fluid and Electrolyte Homeostasis: Clinical Disease. In: Squire LR, editor. Encyclopedia of Neuroscience. Oxford: Academic Press; 2009: pp. 243- 51.
70. Skorecki K, Ausiello D. Disorders of sodium and water homeostasis. Goldman's Cecil Medicine. Elsevier; 2012: pp. 720-34.
71. Reisinger N, Berkoben M. Volume disorders and assessment. In: Lerma EV, Sparks MA, M. Topf J, editors. Nephrology Secrets (Fourth Edition). Elsevier; 2019: pp. 487-500.
72. Libraty DH, Endy TP, Kalayanarooj S, Chansiriwongs W, Nisalak A, Green S, et al. Assessment of body fluid compartment volumes by multifrequency bioelectrical impedance spectroscopy in children with dengue. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 2002; 96(3): 295-9.
73. Guyton AC, Hall J. The body fluid compartments: extracellular and intracellular fluids; interstitial fluid and edema. Textbook of medical physiology.2000: p. 293.
74. Costanzo LS. Physiology 3rd Ed.: Elsevier Health Sciences; 2007.
75. Schwermer K, Hoppe K, Radziszewska D, Kłysz P, Sawatiuk P, Nealis J, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a marker of hypervolemia and predictor of increased mortality in patients on hemodialysis. Pol Arch Med Wewn 2015; 125(7-8): 560-9.
76. Azim A, Jena S. BNP: Is it an ideal marker to assess volume status in patients with hyponatremia and natriuresis? Neurology India 2018; 66(5): 1392.
77. Agarwal R. B-type natriuretic peptide is not a volume marker among patients on hemodialysis. Nephrology Dialysis Transplantation 2013; 28(12): 3082-9.
78. Shah P, Louis MA. Physiology, Central Venous Pressure. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2018.
79. Kayhan Z. Klinik Anestezi, Genişletilmiş 3. Baskı. İstanbul2004.
80. Şahinoğlu A. Yoğun bakım sorunları ve Tedavileri. Türkiye Klinikleri Yayınevi, Ankara 1992.
81. Marini J, Leatherman J. Pulmonary artery occlusion pressure: measurement, significance, and clinical uses. Functional hemodynamic monitoring. Springer; 2005: pp. 111-34.
82. Klabunde R. Cardiovascular physiology concepts: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
83. Field J, Shiroff RA, Zelis RF, Babb JD. Limitations in the use of the pulmonary capillary wedge pressure: Cardiac tamponade. Chest 1976; 70(4): 451-3.
84. Ziccardi MR, Khalid N. Pulmonary Artery Catheterization. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2019.
85. Oohashi S, Endoh H. Does central venous pressure or pulmonary capillary wedge pressure reflect the status of circulating blood volume in patients after extended transthoracic esophagectomy? Journal of anesthesia 2005; 19(1): 21-5.
86. Preisman S, Pfeiffer U, Lieberman N, Perel A. New monitors of intravascular volume: a comparison of arterial pressure waveform analysis and the intrathoracic blood volume. Intensive care medicine 1997; 23(6): 651-7.
87. Öveges N, László I, Tánczos K, Németh M, Lebák G, Tudor-Drobiejowski B- A, et al. Mean arterial pressure targeted fluid resuscitation may lead to fluid overload: A bleeding-resuscitation animal experiment. PloS one 2018; 13(6): e0196188.
88. Picano E, Frassi F, Agricola E, Gligorova S, Gargani L, Mottola G. Ultrasound lung comets: a clinically useful sign of extravascular lung water. Journal of the American Society of Echocardiography 2006; 19(3): 356-63.
89. Ilyas A, Ishtiaq W, Assad S, Ghazanfar H, Mansoor S, Haris M, et al. Correlation of IVC diameter and collapsibility index with central venous pressure in the assessment of intravascular volume in critically ill patients. Cureus 2017; 9(2).

90. Dipti A, Soucy Z, Surana A, Chandra S. Role of inferior vena cava diameter in assessment of volume status: a meta-analysis. *The American journal of emergency medicine* 2012; 30(8): 1414-9. e1.
91. Kircher BJ, Himelman RB, Schiller NB. Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. *The American journal of cardiology* 1990; 66(4): 493-6.
92. Wallace DJ, Allison M, Stone MB. Inferior vena cava percentage collapse during respiration is affected by the sampling location: an ultrasound study in healthy volunteers. *Academic Emergency Medicine* 2010; 17(1): 96-9.
93. Hanna EB. *Practical Cardiovascular Medicine*. Blackwell: Wiley; 2017.
94. Millington SJ. Ultrasound assessment of the inferior vena cava for fluid responsiveness: easy, fun, but unlikely to be helpful. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie* 2019; 66(6): 633-8. doi: 10.1007/s12630-019-01357-0.
95. Preedy VR. *Handbook of anthropometry: physical measures of human form in health and disease*: Springer Science & Business Media; 2012.
96. Acheampong A, Vincent JL. A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Crit Care*. 2015;19:251.
97. Raina R, Sethi SK, Wadhwani N, Vemuganti M, Krishnappa V, Bansal SB. Fluid overload in critically ill children. *Front Pediatr* 2018;6:306
98. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345:1368–77.
99. Boyle A, Maurer MS, Sobotka PA. Myocellular and interstitial edema and circulating volume expansion as a cause of morbidity and mortality in heart failure. *J Card Fail*. 2007;13:133–6 [Acheampong A, Vincent JL. A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Crit Care*. 2015;19:251.
100. Henning RJ, Weil MH. Effect of afterload reduction on plasma volume during acute heart failure. *Am J Cardiol* 1978;42:823–827. 2. Ana Silvia Androne Relation of Unrecognized Hypervolemia in Chronic Heart Failure to Clinical Status, Hemodynamics, and Patient Outcome, *Am J Cardiol* 2004;93:1254–1259 .
101. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351: 1296–1305, 2004.
102. Witzemann V, Leibinger A, Mueller K, Nilson A: Influence of hydration state on plasma volume changes during ultrafiltration. *Artif Organs* 19: 416–419, 1995.
103. Bock JS, Gottlieb SS: Cardiorenal syndrome: New perspectives. *Circulation* 121: 2592–2600, 2010.
104. Ryan TD, Rothstein EC, Aban I, Tallaj JA, Husain A, Lucchesi PA, Dell'Italia LJ: Left ventricular eccentric remodeling and matrix loss are mediated by bradykinin and precede cardiomyocyte elongation in rats with volume overload. *J Am Coll Cardiol* 49: 811–821, 2007.
105. Zamboli P, De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P, Crivaro M, Tassinario S, Bellizzi V, Conte G: Effect of furosemide on left ventricular mass in non-dialysis chronic kidney disease patients: A randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 26: 1575–1583, 2011.
106. Paniagua R, Ventura MD, Avila-Díaz M, et al: NT-proBNP, fluid volume overload and dialysis modality are independent predictors of mortality in ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant* 25: 551–557, 2010.
107. Hung SC, Kuo KL, Peng CH, Wu CH, Lien YC, Wang YC, Tarng DC: Volume overload correlates with cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 85: 703–709, 2014.
108. Weiner DE, Tabatabai S, Tighiouart H, Elsayed E, Bansal N, Griffith J, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ: Cardiovascular outcomes and all-cause mortality: Exploring the interaction between CKD and cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 48: 392–401, 2006.

109. Chelazzi C, Villa G, Mancinelli P, De Gaudio AR, Adembri C. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability. *Crit Care* 2015;19:26.
110. Gianotti RJ, Cárdenas A. Hyponatraemia and cirrhosis. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2014;2:21–26.
64. Ginès P, Guevara M. Hyponatremia in cirrhosis: pathogenesis, clinical significance, and management. *Hepatology*. 2008;48:1002–1010.
111. Adrogue HJ, Madias NE. The challenge of hyponatremia. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:1140–1148.
112. Takahiro Imaizumi et al. The association between intensive care unit-acquired hypernatraemia and mortality in critically ill patients with cerebrovascular diseases: a single-centre cohort study in Japan.
113. Anna S. Messmer et al. Fluid Overload Phenotypes in Critical Illness—A Machine Learning Approach.
114. Humphrey H, Hall J, Sznajder I, et al. Improved survival in ARDS patients associated with a reduction in pulmonary capillary wedge pressure. *Chest* 1990; 97:1176 –1180.
115. Upadya A, Tilluckdharry L, Muralidharan V, et al. Fluid balance and weaning outcomes. *Intensive Care Med* 2005; 31:1643–1647.
116. Epstein CD, Peerless JR. Weaning readiness and fluid balance in older critically ill surgical patients. *Am J Crit Care* 2006; 15:54 – 64.
117. Alsous F, Khamiees M, DeGirolamo A, et al: Negative fluid balance predicts survival in patients with septic shock: A retrospective pilot study. *Chest* 2000; 117:1749–1754 17.
118. Rosenberg AL, Dechert RE, Park PK, et al: Review of a large clinical series: Association of cumulative fluid balance on outcome in acute lung injury: A retrospective review of the ARDSnet tidal volume study cohort. *J Intensive Care Med* 2009; 24:35–46.