

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**ACİL SERVİSTE LAKTAT YÜKSEKLİĞİ OLAN
HASTALARDA MORTALİTE İÇİN RİSK FAKTÖRLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. AYŞEN AYDIN KAÇAR

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2022

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

ACİL SERVİSTE LAKTAT YÜKSEKLİĞİ OLAN
HASTALARDA MORTALİTE İÇİN RİSK FAKTÖRLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. AYŞEN AYDIN KAÇAR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. ERSİN AKSAY

TEŞEKKÜRLER

Beni büyüten, her daim yanımda olan, varlıklarına şükrettiğim anneme ve babama;

Canımdan çok sevdiğim sevgili eşime;

Bu yazıları yazarken karnımda büyümekte olan oğluma;

Asistanlığımın ilk gününden beri tüm bilgi ve birikimiyle desteklerini esirgemeyen, bilgisine hayran olduğum çok değerli tez danışmanım sn. Prof. Dr. Ersin AKSAY'a;

Tecrübeli hekimliği ile beraber çalışma şansı yakaladığıma çok memnun olduğum sn. Prof. Dr. Figen Coşkun'a;

Hekimlikte sosyallik ile başarının birarada bulunabileceğini bize gösteren, her daim güleryüzle beraber çalıştığımız sn. Prof.Dr. Sedat YANTURALI'ya;

Kişiliği, insani ilişkilerdeki becerisi ve akademik kariyeri ile çalışmaktan çok memnun olduğum sn. Prof.Dr. Gürkan ERSOY'a;

Kapısını her çaldığımda güleryüzü ile karşılaştığım, anneliğini, hekimliğini ve birçok özelliğini örnek aldığım, aynı tıp fakültesinde ve aynı acil tıp anabilim dalında eğitim almaktan gurur duyduğum çok sevgili sn. Doç.Dr. Neşe ÇOLAK'a;

Bilgisine sonsuz güvendiğim, karakterli duruşu ile her zaman örnek olan sn. Doç. Dr. Rıdvan ATİLLA'ya;

Asistanlık sürecimde tüm kahrımı çeken, ne zaman kapısını çalsam her daim sıkıntılara çözüm olan, gerek abla gerekse idol olarak gördüğüm çok değerli sn. Doç. Dr. Başak Bayram'a;

Tez sürecinde her daim yanımda olan Uzm. Dr. Havva Şen, Dr. Emre Kıran, Dr. Bahar Elif Güldalı ve beraber çalışmaktan gurur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma;

Acil serviste beraber çalıştığımız hemşirelerimize, paramediklerimize, sekreterlerimize ve personellerimize

Sevgi ve saygılarımı sunar; çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

I. TABLO DİZİNİ	iii
II. ŞEKİL DİZİNİ	iv
III. KISALTMALAR	v
IV. ÖZET	vi
VI. GİRİŞ ve AMAÇ	1
VII. GENEL BİLGİLER	2
1. Laktat üretimi	2
2. Laktat tüketimi	3
3. Glukoneogenez ve cori siklusu	3
4. Laktat oksidasyonu	3
5. Laktat yüksekliği sebepleri	4
a. Konjenital veya kazanılmış fosfodiesteraz kompleks kusuru	4
b. Karbonmonoksit intoksikasyonu	4
c. Septik şok	4
d. Kardiyojenik, obstrüktif ve hemorajik şok	4
e. Travma	5
f. Epileptik nöbet	5
g. Mezenter iskemi	5
h. Şiddetli yanık	5
i. Diyabetik ketoasidoz	6
j. Tiamin eksikliği	6
k. Malignite	6
l. Akut akciğer hasarı ve akut respiratuar distres sendromu	6
m. Toksinlere ve ilaçlara bağlı laktat yüksekliği	7
6. Laktik asidoz ve tipleri	8
7. Laktik asidoz ve anyon açığı	8
8. Laktat ve prognoz bazlı çalışmaların değerlendirilmesi	9
VIII. GEREÇ ve YÖNTEM	10
1. Çalışmanın türü	10
2. Çalışmanın evreni ve örnekleme	10
3. Dahil etme kriterleri	10
4. Dışlama kriterleri	10

5. Yöntem ve verilerin toplanması	10
6. İstatistiksel analiz	12
IX. BULGULAR	13
<i>a. Yaş ve vital bulguların mortalite veya kötü sonlanım ile ilişkisi</i>	15
<i>b. Komorbid hastalıkların mortalite veya kötü sonlanım ile ilişkisi</i>	16
<i>c. Hastaların ilaç kullanımlarının mortalite veya kötü sonlanım ile ilişkisi</i>	17
<i>d. Laboratuvar sonuçlarının mortalite veya kötü sonlanım ile ilişkisi</i>	18
<i>e. Laktat klirensi ile mortalite ve kötü sonlanım ilişkisi</i>	21
<i>f. Başlanan tedavinin mortalite veya kötü sonlanım ile ilişkisi</i>	23
<i>g. Hastaların son tanıları ile ölüm ve kötü sonlanım ilişkisi</i>	24
<i>h. Regresyon analizi</i>	25
X. TARTIŞMA	28
XI. KISITLILIKLAR	36
XII. SONUÇ	36
XIII. KAYNAKÇA	37
XIV. EKLER	43

I. TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Hastaların vital bulguları ve yaşları ile mortalite ve kötü sonlanımla ilişkisi	15
Tablo 2. Hastaların komorbid hastalıkları ile mortalite ve kötü sonlanımın ilişkisi	16
Tablo 3. Hastaların ilaç kullanımları ile mortalite ve kötü sonlanımın ilişkisi	17
Tablo 4. Laktat düzeyi gruplarına göre mortalitenin ilişkisi	18
Tablo 5. Hastaların kan gazı analizleri ile mortalite ve kötü sonlanımın ilişkisi	19
Tablo 6. Hastaların laboratuvar sonuçları ile mortalite ve kötü sonlanımın ilişkisi.....	20
Tablo 7. Laktat klirensi ile mortalite ve kötü sonlanımın ilişkisi	21
Tablo 8. Mortalite ve kötü sonlanımı öngörmede ölçülen laktat düzeyleri ve hesaplanan laktat klirensinin ROC analizi sonuçları	21
Tablo 9. Hastalara acil serviste başlanan vazopressör, yapılan NIMV, IMV, kan ürün replasmanı ve verilen antibiyotik tedavisinin mortalite ve kötü sonlanım ile ilişkisi.....	23
Tablo 10. Hastaların son tanılarının mortalite ve kötü sonlanım ile ilişkisi.....	24
Tablo 11. Kötü sonlanım için yapılan tekli regresyon analizine alınan parametrelerin odds oranları	25
Tablo 12. Tekli regresyon analizine alınan laboratuvar sonuçlarının odds oranları.....	26
Tablo 13. Tekli regresyon analizine son tanıların odds oranları	27

II. ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Çalışma akış şeması	13
Şekil 2. Analiz edilen hastaların sonlanımları	14
Şekil 3. Ölçülen laktat klirensinin (A) ve laktat düzeylerinin (B) mortalite açısından ROC eğrisi	22
Şekil 4. Ölçülen laktat klirensinin (A) ve laktat düzeylerinin (B) kötü sonlanım açısından ROC eğrisi	22



III. KISALTMALAR

AKS:	Akut Koroner Sendrom
AMI:	Akut Miyokard Enfarktüsü
AUC:	Eğri Altında Kalan Alan
BE:	Baz Açığı
BUN:	Kan Üre Nitrogen
Cl:	Klor
CO ₂ :	Karbondioksit
CPR:	Kardiyopulmoner Resüsitasyon
CRP:	C-reaktif Protein
ECMO:	Ekstrakorporal Membran Oksijenizasyonu
Gİ:	Gastrointestinal
Hb:	Hemoglobin
HBYS:	Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
HCO ₃ :	Bikarbonat
IMV:	İnvaziv Mekanik Ventilasyon
İABP:	İntraaortik Balon Pompası
İPF:	İdiopatik Pulmoner Fibrozis
K ⁺ :	Potasyum
KKY:	Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH:	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDH:	Laktat Dehidrogenaz
MCT:	Monokarboksilat Taşıyıcıları
Na ⁺ :	Sodyum
NADH:	Nikotinamid Adenin Dinükleotit
NIMV:	Noninvaziv Mekanik Ventilasyon
PTE:	Pulmoner Tromboembolizm
SAPS:	Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru
SOFA:	Sepsis İlişkili Organ Yetmezlik Değerlendirme Skoru
SVO:	Serebrovasküler Olay
WBC:	Beyaz Küre

IV. ÖZET

Acil Serviste Laktat Yüksekliği Olan Hastalarda Mortalite İçin Risk Faktörlerinin Araştırılması

Ayşen Aydın Kaçar, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

Giriş: Laktat düzeyinin birçok kritik olan ve olmayan hastalıkta yükseldiği bilinmektedir. Yapılan birçok çalışma laktat yüksekliğinin mortaliteyi öngörmeye kritik bir laboratuvar tetkiki olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışma ile acil servis kritik bakım alanlarına başvuran hastaların mortalite için risk faktörlerini (yaş, cinsiyet, laktat yüksekliğinin birincil nedeni, başvuru vitalleri vb.) ortaya koymayı hedefledik.

Materyal ve Metod: 1 Ekim 2021 - 28 Şubat 2022 aralığında Dokuz Eylül Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalındaki kritik alanlara (monitörlü gözlem ve resusitasyon birimleri) başvuru yapan ve başvurusunun ilk 1 saatinde yapılan kan gazı analizinde laktat yüksekliği saptanan 18 yaş üzerindeki hastalar çalışmamıza dahil edildi. hastaların hastane içindeki 30 günlük mortaliteleri değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya laktat düzeyi $>2,5$ mmol/L olan 979 hasta dahil edildi. Hastaların %56,7'si (n=555) erkek, yaş ortancası 72 yıl (60-80) idi. Hastaların hastane içinde 30 günlük mortalitesi %10,4 (n=102) olarak belirlendi. Ölen hastaların periferik oksijen saturasyonları, sistolik ve diyastolik kan basınçları daha düşük, yaş, nabız, şok indeksi ve solunum sayısı daha yüksekti. Ölen hastaların laktat değeri daha yüksek, pH değeri daha düşük, bikarbonat değeri daha düşük ve baz açığı daha fazlaydı. Kontrol laktat ölçümünde %50'den fazla azalma olan hastalarda mortalite %3,6 (referans grubu), %10-49 arasında azalanlarda %9,6 (OR: 2,851), %10 artan ve azalanlarda %20,8 (OR: 7,047), %10-49 arasında artanlarda %26,7 (OR: 9,737) ve %50 ve daha fazla artanlarda %40,7 (OR: 18,410) olarak bulundu. Ölen ve kötü sonlanan hastalarda kontrolde ölçülen laktat düzeyinin eğri altında kalan alanı 0,804 bulundu ve bu değer başvuru laktatından ve laktat klirensinden daha büyüktü. Kontrolde ölçülen laktat düzeyinin $>3,15$ mmol/L olmasının mortaliteyi öngörmeye %81,3 duyarlı ve %69,7 seçici olduğu hesaplandı. Vazopressör başlanan, IMV yapılan, antibiyotik tedavisi başlanan hastaların mortalitesinin daha yüksek olduğu bulundu. Son tanısı AKS olanların 2,3 kat, septik şok olanların 4,1 kat ve ABY olanların 4,3 kat daha fazla öldüğü bulundu.

Sonuç: Hastaların başvurusundaki vital bulguları, labratuvar değerleri, laktat klirensi, son tanılarındaki parametreler dikkate alınmalıdır. Kontrol laktat düzeyinin $>3,15$ mmol/L olması mortaliteyi öngörmedeki en önemli laboratuvar tetkikidir.

Anahtar kelimeler: Laktat, laktat klirensi, seçilmemiş hasta, acil servis, mortalite

V. SUMMARY

Investigation Of Risk Factor For Mortality In Patients With High Lactate Levels In The Emergency Department

Ayşen Aydın Kaçar, Dokuz Eylül University Emergency Department, Izmir, Türkiye.

Summary: It is known that lactate level is elevated in many critical or non-critical disease. Many studies have shown that lactate elevation is critical laboratory test for predicting mortality. In this study we aimed to reveal the risk factors for mortality (age, gender, main cause of high lactate level, admission vitals, etc.) of patient admitted to emergency room critical care areas.

Method and Materials: Patients over the age of 18 who applied to the critical areas (monitored observation and resuscitation unit) in the emergency medicine department of Dokuz Eylül University between 1 October 2021 and 31 January 2022 and who were found to have high lactate in the blood gas analysis performed in the first hour of their application were included in the study. 30 day mortality of the patients was evaluated.

Results: 979 patients with lactate level >2.5 mmol/L were included in the study. %56,7 of the patients were male and median age were 72 years (60-80). 30 days mortality of the patient was determined as %10,4 (n=102). The patients who died older, peripheral oxygen saturations, systolic and diastolic blood pressures were lower and pulse, shock index and respiratory rate were higher. The patients who died lactate and base excess levels are higher and pH and bicarbonate levels were lower. Mortality was found to be %3,6 (reference group) in patient with a decrease of more than %50 in the control lactate measurement and %9.6 in patients with a decrease between %10-49 (OR:2.851), %20.8 in patients with a %10 increase or decrease (OR:7.047), %26.7 in patients with a %10-49 increase (OR:9.737) and %40.7 in patients with a %50 or more increase. In patients who died and had a bad outcome, the area under the curve of the lactate level measured in the control was 0,804. This value was greater than reference lactate and lactate clearance. A control lactate level of 3,15 mmol/L was calculated to have %81,3 sensitivity and %69,7 specificity in predicting mortality. It was found that patients who were started on vasopressors and treated with IMV and antibiotics had a higher mortality. It was found that those with the last diagnosis of ACS died 2.3 times, those with septic shock 4.1 times and those with AKI 4.3 times more.

Conclusion: Patients vital signs, laboratory values, lactate clearance and parameters in their final diagnosis should be considered. Control lactate level $>3,15$ mmol/L is the most important laboratory test for predicting mortality.

Key words: Lactate, lactate clearance, unselected patient, emergency department, mortality

VI. GİRİŞ ve AMAÇ

Laktat, hücre içinde anaerobik enerji üretim yolağının son ürünü olup, sistemik düzeydeki hipoperfüzyon durumu oluşturan birçok klinik durumda seviyesi artmakta, şokun erken tanınması ve tedavi protokollerindeki rolü nedeniyle son yıllarda üzerinde birçok çalışma yapılmaktadır. Septik şok (1-4), travma (5,6), kardiyojenik şok (7), obstrüktif şok (8), mezenter iskemi (9), Akut respiratuar distres sendromu (10,11) gibi kritik durumlarda laktat yüksekliğinin kötü prognozla ilişkisi gösterilmiştir.

Yüksek laktat düzeyleri, klinik durumun düzelmesine paralel olarak, azalmakta veya yetersiz tedavi süreçleri ile de daha da artabilmektedir. Genellikle kendini sınırlayan durumlarda, laktat düzeyindeki yükselmeler daha hafif olabilmektedir. Bu nedenle, tek bir ölçümden çok, laktat düzeyinin monitörize edilerek takiplerin yapılması önem kazanmaktadır. Laktat yüksekliği saptanan popülasyonda, mortaliteye etki edebilecek diğer nedenler, örneğin yüksekliğin derecesi, hastaların vital bulguları, laktat yüksekliğine neden olan durumun kendisi, laktat klirensi, hastanın sistemik hastalıkları gibi birçok faktör ile mortalite ile ilişkili olabilir. Literatürde laktat yüksekliği olan hastalarda, mortaliteye etki eden nedenler yeterince çalışılmamıştır.

Bizim çalışmamız, acil servisin kritik alanlarına kabul edilen ve laktat yüksekliği saptanan hastalarda, mortalite için risk faktörlerini (yaş, cinsiyet, laktat yüksekliğinin birincil nedeni, başvuru vitalleri vb.) araştırmayı hedeflemektedir. Ana amacımız acil servislerde laktat yüksekliği saptanan, ayrıştırılmamış hastaların hangilerinin mortalitesinin daha fazla olduğunu tespit etmektir. Demografik, klinik, vital bulgular, son tanılarının mortalite üzerinde risk faktörü olup olmadığını ortaya koymaktır. Böylece laktat yüksekliği tespit edilen hastaların hangilerinde daha agresif tanı ve tedavi yaklaşımlarının yapılması gerektiği ortaya çıkarılabilecektir.

VII. GENEL BİLGİLER

Laktik asit 18. yüzyıl ortalarında yaşamış olan kimyager Carl Wilhelm Scheele tarafından keşfedilmiştir (12). Laktat (2-hidroksipropanoat) bir hidroksikarboksilik asittir. L(+)-laktat ve D(-)-laktat olmak üzere iki stereoizomer olarak bulunabilir. L-laktat baskın fizyolojik enantiyomerdir ve endojen sentezlenir (13). D-laktat insanların çeşitli yiyeceklerden (süt, yoğurt, turşu, bira, şarap gibi) ürettiği enantiyomerdir (14). Aynı zamanda D-laktat barsak florasındaki bakterilerin karbonhidratı yıkması ile de oluşur (15). D-laktat'ın az bir kısmı renal yolla atılsa da ağırlıklı olarak piruvata oksidasyonu yoluyla yıkılır (14). L-Laktat sağlıklı insanda $1.0 \pm 0,5$ mmol/L bulunur (16). Laktat üretiminin temel kaynağı mitokondri içermeyen kaslar (%25), deri (%25), beyin (%20), barsaklar (%10) ve kırmızı kan hücreleridir (%20) (17). Yıllardır edinilen bilgilerde laktat yüksekliğinin temel sebebi anaerobik yol ve hipoksidir. Fakat yapılan çalışmalarda laktatın tamamen aerobik koşullarda çeşitli hücrelerde devamlı üretildiği bilinmektedir (18).

1. Laktat üretimi

İnsanlarda laktatın intraselüler kaynağı alanin ve glukozun laktat dehidrogenaz (LDH) enzimi aracılığı ile piruvata dönüşümüyle olur (13,19). Yaklaşık %65'i glukozdan %16-20'si alaninden sentezlenir ve çok az bir kısmı da serin, treonin ve sistein gibi diğer aminoasitlerin katabolizması sonucu oluşur (19). LDH sitozolde bulunan bir enzimdir ve tersinir çalışmaktadır. Normal şartlarda laktat/piruvat oranı 10/1 dir (20,21). Bu denge LDH enzimi tarafından tutulur (21).

Glikoz, glikoliz (Adenizin trifosfat üretmek) ve pentoz fosfat yolu (indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid fosfat ve riboz-5-fosfat üretmek) ile laktata metabolize olur. Glikoliz oksijen gereksinimi olmadan glukozun yıkılmasını sağlar. Pentoz fosfat yolu ile ribonükleik asit ve deoksiribonükleik asit üretimi için gerekli olan riboz-5-fosfat üretilir (22).

Laktat en çok beyin, iskelet kası ve eritrositler tarafından üretilir. Lökosit, platelet ve renal medullanın az miktarda katkısı olduğu bilinmektedir (23). Sepsis veya travmada laktat yüksekliğinin temel kaynağı iskelet kasları olarak bulunmuştur. İskelet kasları vücut kütesinin yaklaşık %40'ını oluşturduğu için ana laktat kaynağı olarak kabul edilmiştir (1).

2. Laktat tüketimi

Laktat metabolizması, laktatın glukoneogenez ile piruvata dönüşümü ve oksidasyonu yolu ile gerçekleşir. Laktat'ın yaklaşık yarısı (1,500 mmol/gün) kadarı karaciğerde glukoneogenez yoluyla ve cori siklusu ile yıkılır (24). Laktat metabolizmasının karaciğerden sonraki en önemli organı böbreklerdir (25). Renal korteks tarafından glukoneogenez yapılır. Fizyolojik koşullarda idrarla laktat atılımı görülmez çünkü laktatın idrarla atılma eşiği 5-6 mmol/L'dir (17).

Laktatın metabolize olmasının 3 önemli nedeni;

- a. Ana enerji kaynağı olması (26).
- b. Glukoneojenik öncül olması (27).
- c. Lakthormon olarak adlandırılan otokrin parakrin ve endokrin benzeri etkilere sahip bir molekül olmasıdır (28).

3. Glukoneogenez ve cori siklusu

Cori siklusu üretilen laktatın karaciğer ve böbrekte glukoneogenez yoluyla tekrar glukozla dönüşmesi ve sonrasında kana salınmasını içerir. Glukoneogenezin yaklaşık %80'i karaciğerde meydana gelirken %20'si böbreklerde meydana gelir (20,29). Diğer dokular glikoz-6-fosfataz enzimi bulundurmadığı için glukoneogeneze katılmazlar (29). Cori siklusu beyin ve eritrosit gibi mutlak glukoz kullanan dokular için glukoz kaynağı sağlar.

Oksijenin yetersiz olduğu veya kullanılmadığı durumlarda glukoz, glikoliz ile piruvata dönüşür. Piruvat LDH aracılığı ile Nikotinamid adenin dinükleotit (NADH) kullanarak laktat oluşturur. Laktatın yanında hidrojen iyonu da ortaya çıkar. Oluşan bu laktat ve hidrojen iyonu mitokondrial membranda bulunan monokarboklisat taşıyıcıları (MCT ailesi) ile kana taşınır. Hidrojen iyonu kanda bikarbonat (HCO_3) ile tamonize edilir ve karbondioksit (CO_2) olarak atılır. Kan yolu ile karaciğere taşınan laktat yine MCT'ler yolu ile hepatosite alınır ve LDH ile piruvata dönüştürülür. Piruvat glukoneogenez yolu ile glukozla dönüşür (20).

4. Laktat oksidasyonu

İskelet kası ve eritrosit gibi anaerobik solunum yapan hücrelerin ürettiği laktat kalp kası, böbrek hücresi, astrosit ve karaciğer hücresi gibi laktatı piruvata dönüştürebilen, LDH enzimi içeren hücrelere kan yolu ile ulaşır. Bu hücrelerin membranlarındaki laktatı geçirebilen porlar aracılığı ile laktat sitozole alınır ve LDH vasıtasıyla piruvata çevrilir. Kalp

kası gibi mutlak aerobik solunum yapan hücreler oluşan piruvatı mitokondrial matrix içerisine alarak oksitler ve aerobik solunumda kullanır. Laktatın tüketiminde bu yol önemli bir rol alır (22).

5. Laktat yüksekliği sebepleri

a. Konjenital veya kazanılmış fosfodiesteraz kompleks kusuru

Konjenital veya kazanılmış fosfodiesteraz kompleks kusuru olan vakalarda piruvattan asetik CoA oluşumu bozulduğu için aerobik yollar çalışmaz ve glikoliz artarak laktat yüksekliği meydana gelir (30).

b. Karbonmonoksit intoksikasyonu

Karbonmonoksit kömür, odun gibi karbon içeren yakıtların yanması sonucu ortaya çıkar. Karbonmonoksit hemoglobine oksijenden daha yüksek afinite ile bağlanarak oksihemoglobin disosiasyon eğrisini sola kaydırır. Bu iki etkiden dolayı doku hipoksisi derinleşir ve laktat üretimi artar (31,32).

c. Septik şok

Septik şokta mikro ve makrovasküler dolaşım bozukluğu sonucu oluşan arteriyel hipotansiyonun periferik dokularda oksijenizasyonu bozduğu bilinmektedir. Buna bağlı olarak ölçülen laktat düzeyi septik şoktaki hastalarda doku perfüzyon bozukluğunun bir göstergesi olarak görülmektedir. Laktat klirensinin septik şok hastalarında mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir (2,3). Yapılan çalışmalarda septik şok hastalarında artan epinefrin düzeylerinin sarkolemmadaki Na^+/K^+ -ATPase pompasını aktifleştirdiği ve doku hipoksisinden bağımsız olarak kasta laktat üretimini arttırdığı ortaya koyulmuştur (33). Aynı zamanda septik hastalarda artan inflamatuvar mediatörlerin glikolizi arttırdığı düşünülmektedir (7). Yıllardır şok durumundaki hastalarda laktat yüksekliği doku hipoksisinin ve anaerobik metabolizmanın sonucu olarak görülmüştür. Fakat yakın zamanlarda yapılan çalışmalarda laktat yüksekliğinin şok, travma, ağır egzersiz durumlarında plazmada artan epinefrin konsantrasyonuna bağlı olduğu bulunmuştur (1,4).

d. Kardiyojenik, obstrüktif ve hemorajik şok

Kardiyak cerrahi sonrası oluşan miyokard disfonksiyonunda laktat düzeyinin yükseldiği tespit edilmiştir (8). Bunun sebebinin uygulanan epinefrin tedavisi olduğu düşünülmektedir (4).

Pulmoner tromboembolide (PTE) laktat yüksekliğinin (>2 mmol/L) hemodinami ve sağ ventrikül fonksiyonundan bağımsız şekilde mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (34).

Hemorajik şok özellikle travma hastalarındaki en önemli şok tiplerindendir. Hemoraji sonucunda dokulara giden kan azalır buna bağlı dokuların hipoperfüzyonu gelişir. Hipoperfüzyon sonucu dokularda anaerobik metabolizma ve laktat üretimi artar. (6)

e. Travma

Travma hastalarındaki laktat yüksekliğinin bir sebebi hemorajik şok iken başka bir sebebi de yaygın kas yaralanmasıdır. Travmaya sekonder ölümlerde başlangıç laktat yüksekliği anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Samuel A Tisherman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada travmatik hastalarda laktat yüksekliği olanlarda 24-48 saat içerisinde laktat seviyesi normalize olanların mortalitesi %25 bulunmuşken laktat düzeyi normalize olmayan hastaların mortalitesi %86 bulunmuştur (5).

f. Epileptik nöbet

Epileptik nöbet geçiren hastalarda genellikle jeneralize nöbetlerde laktat yüksekliği olduğu bilinmektedir (8). Bu laktat yüksekliğinin nöbet esnasında olan kas hipoksisine ve artmış kas aktivitesine sekonder olduğu düşünülmektedir (35).

g. Mezenter iskemi

Murray M.J. ve ark. yaptığı çalışmada mezenter iskemide laktat yüksekliğinin %90 sensitivitesi ve %87 spesifitesi olduğu gösterilmiştir. Negatif prediktif değeri %96 iken pozitif prediktif değeri %70 bulunmuştur (9). Mezenter iskemide barsaklar laktat üretiminin büyük kısmında etkili olduğu için laktik asidoz ve hiperlaktatemi görülme olasılığı çok yüksektir (16). Mezenter iskemi düşünülen hastalarda laktat yüksekliği yok ise splanknik iskemi düşünülebilir (36). Sebastian A Haas ve ark. yaptığı çalışmada laktat yüksekliği olan yoğun bakım hastalarında en yüksek mortalite mezenter iskemi hastalarında tespit edilmiştir (37).

h. Şiddetli yanık

Şiddetli yanık hastalarında başlangıç laktatı ile mortalite arasında ilişki olduğu görülmüş (38) ve travma hastalarındaki gibi laktat klirensinin hızlı olmasının mortalitede azalmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kamolz L.P. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 24 saat içerisinde laktat düzeyinin <2 mmol/L olduğu hastalardaki mortalite %32 bulunmuşken laktat düzeyini azalmayan hastalarda mortalite %73 olarak bulunmuştur (39).

i. Diyabetik ketoasidoz

Acil servise diyabetik ketoasidoz nedenli başvuran hastaların birçoğuna laktat yüksekliği eşlik etmektedir. Diyabetik ketoasidozda laktat yüksekliği ile mortalite arasında ilişki saptanmamıştır. Morgan T.J. ve ark. yaptığı 25 kişilik bir diyabetik ketoasidoz çalışmasında hiperlaktatemi prevalansının %90 olduğu bulunmuştur ve bu önceki çalışmalardan çok daha fazladır. Diyabetik ketoasidozda temel sorunun insülin eksikliği olması nedenli glikoliz azalmıştır ve glukoneogenez artmıştır (40).

j. Tiamin eksikliği

Tiamin piruvat dehidrogenaz ve α -ketoglutarat gibi aerobik metabolizma enzimlerinin kofaktörüdür. Bu nedenle tiamin eksikliğinde aerobik metabolizma bozulacak ve yolak anaerobik metabolizmaya kayarak laktat üretimi artacaktır (41). Kronik karaciğer yetmezliği, kronik alkolizm ve malabsorbsiyon gibi durumlarda tiamin eksikliği görülebilir (41–44). Tiamin eksikliğine bağlı laktat yüksekliği bikarbonat tedavisine dirençli olup tiamin replasmanı ile düzeltilmektedir (45).

k. Malignite

Malignitesi olan hastalarda laktat yüksekliği kötü sonlanım ile ilişkilendirilmiş olup malign hücre yükünün azaltılmasıyla düzeldiği görülmüştür. Patofizyolojisi tam olarak bilinmese de 2 farklı teori mevcuttur. Birincisi karaciğer fonksiyon bozukluğu ve karaciğer glukoneogenezinde laktat kullanımının azalması, ikincisi mitotik solid tümörlerin kitle çevresi kan dolaşımını bozarak hipoksik mikroçevre oluşturması, üçüncüsü ise aşırı heksokinaz aktivitesinin malign hücrelerde glikolizi arttırması (warburg etkisi) olduğu düşünülmektedir. Lösemi, küçük hücreli akciğer kanseri ve lenfomaların mitotoik aktivitesi yüksek olması sebepli laktik asidoz oluşturduğu bilinmektedir (46).

l. Akut akciğer hasarı ve akut respiratuar distres sendromu

Akciğer dokusu diğer dokulara benzer oranda glikoliz yapar ve laktat üretir. Yapılan çalışmalarda akciğerin laktat üretiminin laktat tüketimine eşit olduğu görülmüştür (47). Akut akciğer hasarı ve akut respiratuar distres sendromunda akciğerin laktat üretiminin belirgin hale geldiği görülmüştür. Temel nedenleri pulmoner hücrelerde oluşan sitokinlerin etkileri, oluşan hipoksik çevrenin sonucu olarak anaerobik metabolizma artışı ve akciğer dokusunu infiltre eden inflamatuar hücrelerdeki artan glikolizdir (10). Aynı şekilde, Fowler ve ark. erişkin respiratuar distres sendromlu hastalarda yaptığı bir çalışmada, kalıcı metabolik asidozun mortalite oranı ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu bulmuşlardır (11).

m. Toksinlere ve ilaçlara bağlı laktat yüksekliği

Metformin 1976 yılında yaptığı laktik asidoz nedeniyle fenforminin piyasadan çekilmesi sonucu bugün kullanılan tek biguaniddir (48). Metformin mitokondrial membrana bağlanma afinitesi düşük olması nedenli oksidatif fosforilasyonu bozarak değil glukoneogenezi inhibe ederek laktat yüksekliği yaptığı düşünülmektedir (49). Fakat bazı yapılan çalışmalarda metforminin tek başına laktik asidoz yapmadığı genellikle bir akut böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği ve kalp yetmezliği gibi kritik hastalıklarda metformin ilişkili olduğu düşünülen laktat yüksekliği meydana gelmektedir. Klinisyenin laktat yüksekliği görülen metformin kullanıcılarında laktat yüksekliğinin sebebini sadece metformine bağlamaması, laktat yüksekliği yaratabilecek diğer durumlara karşı dikkatli olması gerekmektedir (50,51). Laktat yüksekliği için sadece metformin sebep olarak görülen durumlarda eşlik eden akut böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği veya metformin intoksikasyonu düşünülebilir (8).

Etanol, propilen glikol ve metanol toksisitesinde artmış anyon açıklıklı metabolik asidoz meydana gelir. Etanol alımı sonrası hafif düzeyde laktat yüksekliği görülmektedir (23). Etanol laktatı glukozu çevirmeyi inhibe eder ve glukozdan laktata dönüşümü hızlandırır ama mekanizması net olarak ortaya koyulamamıştır (52). Metanol, antifriz, boya sökücüler ve cam yıkama sıvılarında bulunur (53). Metanol ilişkili laktat yüksekliğinin sebepleri NADH aşırı artışı ve metanol metaboliti olan formatın elektron transport zincirini inhibe etmesi olarak tahmin edilmektedir (54). Etilen glikol otomobil antifrizlerinde bulunan tatlı bir tada sahip sıvıdır (55). Etilen glikole maruz kalan hastalarda kontrol ölçümlerde rastlanmayan hatalı yüksek laktat ölçümleri tespit edilmiştir (56).

Roth ve ark. yaptığı çalışmada karaciğer yetmezliği gelişmesinden bağımsız olarak toksik düzeyde parasetamol alan hastalarda erken dönemde artmış anyon açıklıklı metabolik asidoz ve laktat yüksekliği saptanmıştır (57). Fannin ve ark. yaptığı bir çalışmada ise tek bir defa 4 gram parasetamol maruziyetten 48 saat sonra oksidatif fosforilasyon enzimlerinde down regülasyon görülmüştür. Parasetamolün oksidatif fosforilasyon enzimlerini down regüle etmesi nedeniyle laktat yüksekliği yaptığı bulunmuştur. Laktat yüksekliği 96 saat sonra karaciğer hasarı oluşturmadan normalize olmuştur (58).

İnhaler  agonistlere bağlı laktik asidoz görülen vakalar mevcuttur (59,60).  adrenerjik uyarının lipolizi arttırdığı ve artan bazı yağ asitlerinin piruvatın koenzim-A'ya dönüşümünü engellediği düşünülmektedir (61).  agonistlerin hiperadrenerjik durum

oluşturarak glikojenoliz ve glukoneogenezi arttırdığı böylece fazla glikozun glikolizi ve piruvat artışını desteklediği bilinmektedir (62). Bayrak Ö. ve ark. yaptığı bir çalışmada salbutamolün her hastada laktik asidoz yapmadığı bu nedenle sadece salbutamol kullanımının laktik asidozu açıklamayacağı, eşlik eden laktik asidozun birçok faktöre bağlı olabileceğini ortaya koymuştur. Bu çalışmada salbutamol sadece nebulizatör ile verilmiş ve hastalarda laktat seviyesinde anlamlı artış bulunmamıştır. (62)

6. Laktik asidoz ve tipleri

Laktik asidoz tip A ve tip B olarak ayrılmıştır. Bu ayrım Cohen ve Woods tarafından doku hipoksisi varlığına veya yokluğuna göre yapılmıştır (16). Sepsis gibi birçok durumda tip A ve tip B laktik asidoz bir arada görülebilir.

Tip A laktik asidoz artmış glikoliz, hipoperfüzyon, kanda ve dokudaki hipoksiden kaynaklanan en sık tiptir. En sık nedenleri şok, mezenter iskemi, ciddi hipoksemi, ciddi anemi, karbonmonoksit intoksikasyonu ve ciddi astım ataklarıdır (16).

Tip B laktik asidoz hipoksi ve bozulmuş doku hipoperfüzyonunun yokluğunda ortaya çıkan laktik asidozdur. 3 alt gruba ayrılmıştır;

- B₁ altta yatan hastalık ilişkili laktik asidoz
- B₂ ilaç veya toksinlere sekonder gelişen laktik asidoz
- B₃ doğuştan gelen metabolik hastalıklara sekonder laktik asidoz (16).

7. Laktik asidoz ve anyon açığı

Anyon açığı ölçülememiş anyonların tespiti için hesaplanır (63). Normal aralığı 3-11 mmol/L'dir (64). Anyon açığı asit baz bozukluklarını hesaplamak için, hipoproteinemide, nefrotik sendrom şüphesinde ve multiple myelom gibi tanılarda ipucu olarak kullanılır (64). Anyon açığı ölçümünde kullanılan iyonlar sodyum (Na⁺), potasyum (K⁺), klor (Cl⁻) ve HCO₃⁻'dür. Anyon açığı hesaplanırken Na⁺ ve K⁺ değerinden Cl⁻ ve HCO₃⁻ değerleri çıkarılır [(Na⁺ + K⁺) - (Cl⁻ + HCO₃⁻)]. Albümin negatif yük taşıyabilen bir proteindir ve eksikliğinde düzeltilmiş anyon açığı hesaplanmalıdır [Anyon açığı + (2,5 x [4,5-Albümin g/dL])]. Azalmış veya normal anyon açığı çok daha seyrek görülmektedir. Yapılan çalışmalarda prevalansı %0,8 ile %3 arasında bulunmuştur. En sık sebebi laboratuvar hatası olarak bilinmektedir. Diğer sebepleri arasında hipoalbuminemi, lityum intoksikasyonu, hiperkalsemi, hipermagnezemi gibi sebepler yer almaktadır (63).

Artmış anyon açığı daha sık görülmektedir. En sık sebebi metabolik asidoz olarak bilinmektedir (63). Laktik asidoz, ketoasidoz, aspirin, toksik alkoller ve D-laktik asidoz artan asit miktarına bağlı; şiddetli renal yetmezlik ise azalmış asit atılımına bağlı artmış anyon açıklıklı metabolik asidoza neden olabilir.

8. Laktat ve prognoz bazı çalışmaların değerlendirilmesi

Laktat yüksekliği üretim ve tüketim arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Birçok kritik hastalıkta bu denge bozulur ve laktat yüksekliği görülür. Kritik hastalığı olan hastalarda yapılan bir çalışmada, Kruse ve ark. laktat konsantrasyonları >2.5 mmol/L olduğunda ölüm oranında çarpıcı bir artış gösterdi (65). Laktat seri ölçümlerinin prognostik öngörmede katkısı olduğu bilinmektedir (66). Sebastian A Haas ve ark. yaptığı çalışmada laktat klirensinin ilk 12 saat içerisinde <30 olan hastalarda mortaliteyi %100 bulmuşlardır. Aynı çalışmada laktat klirensinin ilk 12 saat içerisinde daha fazla olan vakaların mortalitesi %25'ten az bulunmuştur (37). Altta yatan neden düzeltilebilir olduğunda mortalitenin çok daha az olduğu bilinmektedir (37).

VIII. GEREÇ ve YÖNTEM

1. Çalışmanın türü

Çalışmamız retrospektif, gözlemsel ve kesitsel bir çalışmadır.

2. Çalışmanın evreni ve örneklemi

1 Ekim 2021 – 31 Ocak 2022 aralığında Dokuz Eylül Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalındaki kritik alanlara (monitörlü gözlem ve resusitasyon birimleri) başvuru yapan ve başvurusunun ilk 1 saatinde yapılan kan gazı analizinde laktat yüksekliği saptanan hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir. Çalışmamız, etik kurul onayı sonrasında başlanmıştır (**Ek-1: DEÜ Etik Kurul dosya no:7133-GOA**).

3. Dahil etme kriterleri

Acil servisimizin kritik alanlara başvuran ve ilk 1 saat içinde yapılan kan gazı analizinde laktat düzeyi 2,5 mmol/l'nin üzerinde tespit edilen 18 yaşın üzerindeki hastalar.

4. Dışlama kriterleri

- Travma sebebi ile acil servise başvuran hastalar
- Başvurudan 1 saat sonra laktat değerinin yükselmesi
- Acil servis tetkik ve tedavi sürecinin tamamlanmadan hastanın ayrılması (sonlanım noktalarının takip edilememesi)
- Dosyasına ulaşamayan hastalar

5. Yöntem ve verilerin toplanması

Acil servisimize 01.10.2021 ve 31.01.2022 tarihleri arasında başvuran, arteriyel veya venöz kan gazı analizi yapılmış olan ve laktat düzeyleri laboratuvarımızın sınır değeri olan 2.5 mmol/l'nin üzerindeki hastalar çalışma ekibinde yer alan tıpta uzmanlık öğrencileri tarafından Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) üzerinden tarandı. Bu hastalar içinden, acil servisini monitörize alanlarına başvuru yapan ve başvurusundan sonraki ilk 1 saat içinde ölçülen ilk laktat düzeyi yüksek olanlar ile dışlama kriterleri taşımayanlar çalışmaya dahil edildi. Dışlama kriterlerini taşıyan hastalar sosyo-demografik veriler ve dışlanma nedenleri yazılarak not edildi. Ölen, yoğun bakıma yatırılan ve yoğun bakıma sevk edilen hastalar kötü sonlanım olarak değerlendirildi.

Oluşturulan veri toplama formunda aşağıdaki veriler kaydedildi:

- Sosyo-demografik veriler (cinsiyet, yaş)

- Hastanın başvuru şikâyeti
- Başvuru vital bulguları
 - Sistolik ve diyastolik kan basıncı
 - Nabız
 - Solunum sayısı
 - Ateş
 - Oksijen satürasyonu
 - Şok indeksi
- Komorbid hastalıklar
- Kullandığı ilaçlar
- Laboratuvar parametreleri
 - Hastanın ilk ve varsa ikinci ölçülen laktat, pH, pCO₂, pO₂, HCO₃, BE değerleri ve oksijen satürasyonu
 - Kan gazları arasındaki geçen süre (dakika olarak)
 - Glukoz değeri
 - BUN / Kreatinin değeri
 - Sodyum (Na) değeri, potasyum (K) değeri
 - Beyaz küre (WBC) değeri, trombosit değeri, hemoglobin (Hb) değeri
 - Troponin değeri
 - CRP değeri
 - D-dimer değeri
- Acil serviste koyulan son tanısı
- Hastaneye başvurusunun ilk 24 saati içerisinde
 - Vazopressör veya inotrop başlanıp başlanmadığı
 - Non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) yapılıp yapılmadığı
 - İnvaziv mekanik ventilasyon (IMV) yapılıp yapılmadığı,
 - Kan veya kan ürünü replasmanı yapılıp yapılmadığı
 - Antibiyotik başlanıp başlanılmadığı
 - Kardiyopulmoner resüsitasyon (CPR) yapılıp yapılmadığı not edilmiştir.
- Sonlanım olarak
 - Taburculuk, servis yatış, yoğun bakım yatış, ölüm, hastanın başka hastanenin yoğun bakımlarına sevk olup olmadığı kaydedilmiştir.

Çalışma sırasında laktat düzey ölçümleri arteriyel veya venöz kan örnekleme ile heparinli veya heparinle yıkanmış enjektör ile yapılmıştır. Tam kan tetkiki Beckman Coulter LH780 cihazı ile ve biyokimyasal tetkikler Beckman Coulter AU5800 cihazı ile gerçekleştirilmiştir.

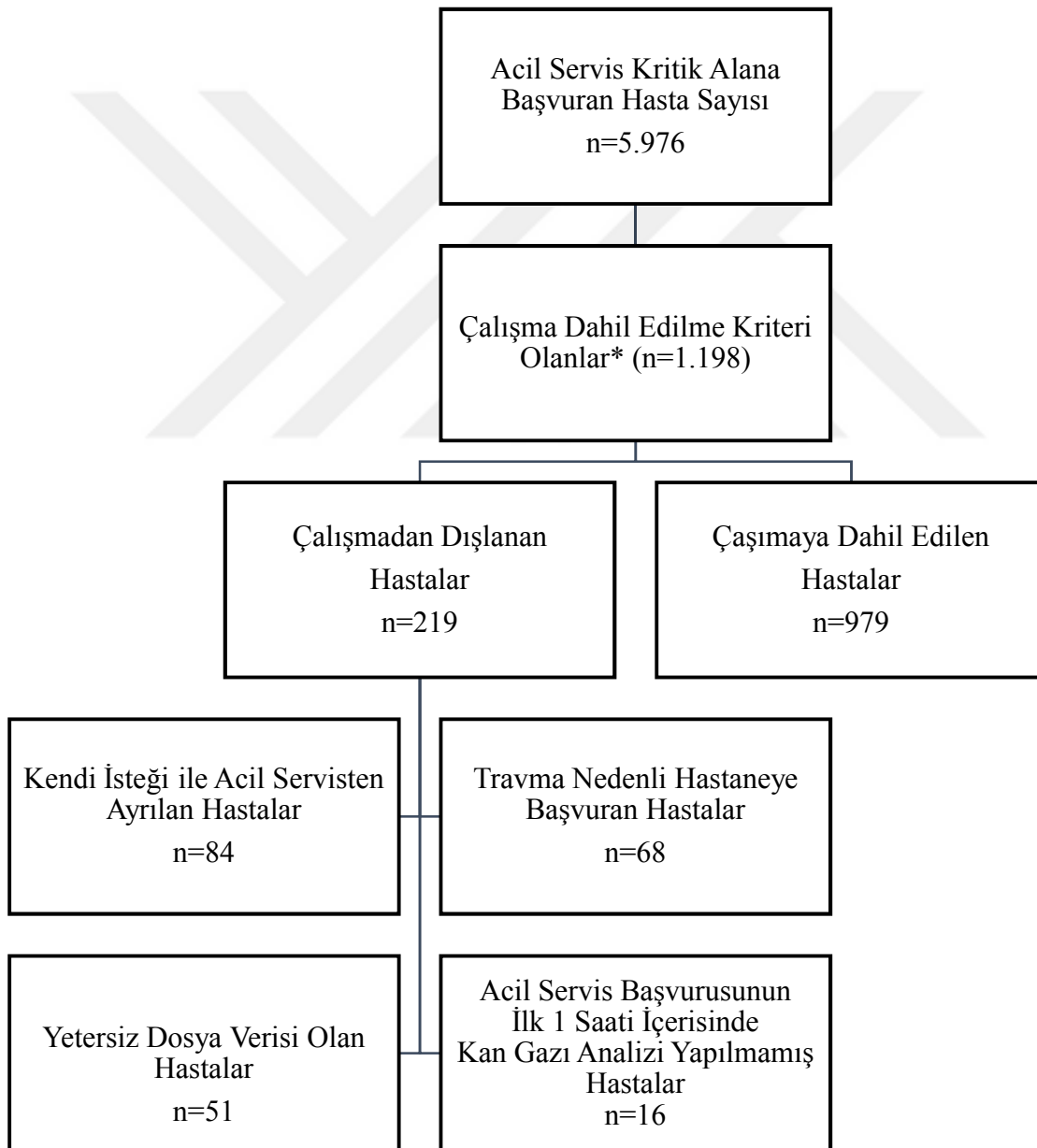
Eğer hastane yatışında veya sevinde hasta öldüyse aynı gün içerisindeki ölümlerin gün olarak süresi 1 kabul edilerek not edilmiştir. Hastanın sevk edildiği birimde ölüp ölmediği sağlık bakanlığının veri tabanından araştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların hastane bilgi yönetim sistemindeki (HBYS) elektronik dosyalarından bilgilerine ulaşılmıştır.

6. İstatistiksel analiz

Veri toplama formundaki veriler SPSS 24.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programına kaydedilmiştir. Değişkenlerin homojenitesi için Kolmogorov–Smirnov testi yapılmıştır. Bu test sonucuna göre normal dağılıma uyan veriler ortalama ve standart sapma, uymayanlar ise ortanca ve çeyreklikler arası genişlik ile gösterilmiştir. Devamlı veriler için student-t testi, kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanılmıştır. Değişkenler için Univariate analiz yapılmıştır.

IX. BULGULAR

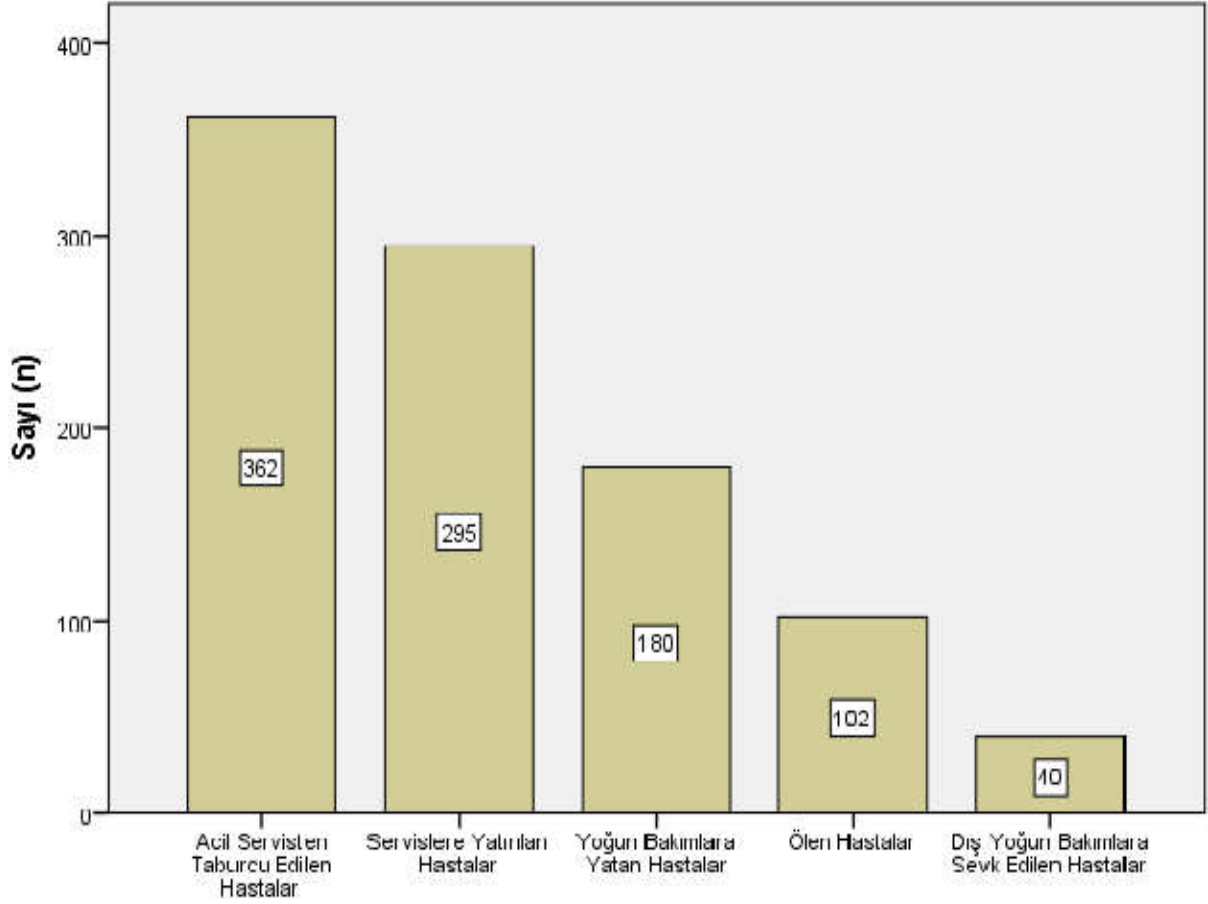
Hastanemiz acil servisine 01.10.2021 ile 31.01.2022 tarihleri arasında kritik bakım (monitörlü gözlem ve resusistasyon bölümlerine) alanlarına başvuran 5.976 olduğu HBYS üzerinden tespit edildi. Bu hastaların dosyaların incelendi; Arteriyel veya venöz kan gazı analizi yapılan ve laktat düzeyi $>2,5$ mmol/L olan 1.198 hasta tespit edildi. Hastaların 219'u çalışmadan dışlandı, sonuç olarak 979 hasta çalışmaya dahil edildi (şekil 1). Hastaların %56,7'si (n=555) erkek, yaş ortancası 72 yıl (60-80) idi. Dışlanan hastaların %68,9'u (n=151) erkek, yaş ortancası 60,5 (18-98) idi.



*Acil servis kritik bakım alanına başvuran ve ilk laktat düzeyi $>2,5$ mmol/L olan hastalar

Şekil 1. Çalışma akış şeması

Hastaların sonlanımları değerlendirildiğinde 362 hastanın (%37,0) acil servisten taburcu edildiği, 102 hastanın (%10,4) öldüğü (hastane içindeki ilk 30 günlük mortalite) saptandı. (Şekil 2). Hastaların %32,9’unda kötü sonlanım gerçekleşti (%10,4’ü öldü, %22,5’i yoğun bakımlara yatırıldı veya dış yoğun bakımlara sevk edildi)



Şekil 2. Analiz edilen hastaların sonlanımları

a. Yaş ve vital bulguların mortalite veya kötü sonlanım ile ilişkisi

Erkeklerin %9,0'ı, kadınların ise %12,3'ü ölmüştü ve sağkalımla cinsiyet arasında istatistiksel fark yoktu ($p=0,099$). Ölen hastaların yaşları ve vital bulguları ile mortalite ve kötü sonlanımın ilişkisi tablo 1'de verilmiştir. Mortalite ve kötü sonlanımı olan periferik oksijen satürasyonları, sistolik ve diyastolik kan basınçları daha düşük, yaş, nabız, şok indeksi, solunum sayısı daha yüksekti.

Tablo 1. Hastaların vital bulguları ve yaşları ile mortalite ve kötü sonlanımla ilişkisi

Parametre	Sonlanım [Ortanca (IQR)]		P değeri	Sonlanım [Ortanca (IQR)]		P değeri
	Sağkalım n=877	Ölüm n=102		İyi sonlanım n=657	Kötü sonlanım n=322	
Yaş (yıl)	71 (18-103)	80 (33-98)	<0,001	69 (18-99)	76 (18-103)	<0,001
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	135 (50-266)	105,5 (43-223)	<0,001	135 (60-266)	126 (43-226)	<0,001
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	81,5 (30-140)	64,5 (30-123)	<0,001	82 (30-140)	76 (30-130)	<0,001
Şok İndeksi	0,68 (0,24-3,06)	0,88 (0,17-2,83)	<0,001	0,69 (0,24-2,57)	0,75 (0,14-3,06)	<0,001
Nabız (/dk)	89,5 (25-220)	102 (20-210)	0,261	90 (35-200)	91 (20-220)	0,938
Satürasyon (%)	96 (20-100)	90 (45-100)	<0,001	97 (57-100)	92 (20-100)	<0,001
Solunum sayısı	16 (10-50)	19 (12-40)	<0,001	16 (12-50)	16 (10-40)	<0,001
Ateş (C°)	36 (36-39)	36 (36-38)	0,795	36 (36-39)	36 (36-38,2)	0,773

Arrest olarak getirilen 15 hastanın vital bulguları olmaması nedeni bu analize dahil edilmemiştir

b. Komorbid hastalıkların mortalite veya kötü sonlanım ile ilişkisi

Konjestif kalp yetmezliği (KKY), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), immobil durumu olanlar ve huzurevinde kalanların mortalitesi daha yüksekti. Immobil durumda olanlar ve huzurevinde kalan hastalarda kötü sonlanım daha sık görüldü. (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların komorbid hastalıkları ile mortalite ve kötü sonlanımın ilişkisi

Komorbid hastalıklar [n (%)]		Sağkalım n=877	Ölüm n=102	p değeri	İyi sonlanım n=657	Kötü sonlanım n=322	p değeri
Diyabetes mellitus	Var	299 (91,4)	28 (8,6)	0,178	219 (67,0)	108 (33,0)	0,987
	Yok	578 (88,7)	74 (11,3)		437 (67,0)	215 (33,0)	
Konjestif kalp yetmezliği	Var	142 (84,5)	26 (15,5)	0,018	104 (61,9)	64 (38,1)	0,122
	Yok	735 (90,6)	76 (9,4)		552 (68,1)	259 (31,9)	
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	Var	96 (81,4)	22 (18,6)	0,002	74 (62,7)	44 (37,3)	0,290
	Yok	781 (90,7)	80 (9,3)		582 (67,6)	279 (32,4)	
Kronik böbrek yetmezliği (Diyaliz ihtiyacı yok)	Var	49 (83,1)	10 (16,9)	0,090	34 (57,6)	25 (42,4)	0,114
	Yok	828 (90,0)	92 (10,0)		622 (67,6)	298 (32,4)	
Kronik böbrek yetmezliği (Diyaliz ihtiyacı var)	Var	27 (84,4)	5 (15,6)	0,327	21 (65,6)	11 (34,4)	0,866
	Yok	850 (89,8)	97 (10,2)		635 (67,1)	312 (32,9)	
Hipertansiyon	Var	500 (90,9)	50 (9,1)	0,124	365 (66,4)	185 (33,6)	0,628
	Yok	377 (87,9)	52 (12,1)		291 (67,8)	138 (32,2)	
Aktif malignite	Var	103 (86,6)	16 (13,4)	0,249	82 (68,9)	37 (31,1)	0,638
	Yok	774 (90,0)	86 (10,0)		574 (66,7)	286 (33,3)	
İmmobil durum	Var	43 (71,7)	17 (28,3)	<0,001	29 (48,3)	31 (51,7)	0,001
	Yok	834 (90,8)	85 (9,2)		627 (68,2)	292 (31,8)	
Huzurevinde kalmak	Var	45 (65,2)	24 (34,8)	<0,001	28 (40,6)	41 (59,4)	<0,001
	Yok	832 (91,4)	78 (8,6)		628 (69,0)	282 (31,0)	
Kronik karaciğer yetmezliği	Var	26 (89,7)	3 (10,3)	0,989	20 (69,0)	9 (31,0)	0,829
	Yok	851 (89,6)	99 (10,4)		636 (66,9)	314 (33,1)	

c. Hastaların ilaç kullanımlarının mortalite veya kötü sonlanım ile ilişkisi

Hastaların ilaç kullanımları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde herhangi bir ilaç kullanımı ile kötü sonlanım arasında ilişki bulunmadı. İnsülin kullanan hastaların mortalitesinin daha düşük olduğu görüldü (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların ilaç kullanımları ile mortalite ve kötü sonlanımın ilişkisi

İlaç kullanımı [n (%)]		Sağkalım	Ölüm	p değeri	İyi sonlanım	Kötü sonlanım	p değeri
Tüm hastalar		877 (89,6)	102 (10,4)		657 (67,1)	322 (32,9)	
Antihipertansif	Var	289 (88,4)	38 (11,6)	0,383	215 (32,7)	112 (34,8)	0,521
	Yok	588 (90,2)	64 (9,8)		442 (67,3)	210 (65,2)	
Metformin	Var	115 (93,5)	8 (6,5)	0,129	90 (13,7)	33 (10,2)	0,126
	Yok	762 (89,0)	94 (11,0)		567 (86,3)	289 (89,8)	
Diğer oral antidiyabetik	Var	57 (89,1)	7 (10,9)	0,888	45 (6,8)	19 (5,9)	0,573
	Yok	820 (89,6)	95 (10,4)		612 (93,2)	303 (94,1)	
İnsülin	Var	89 (96,7)	3 (3,3)	0,018	64 (9,7)	28 (8,7)	0,598
	Yok	788 (88,8)	99 (11,2)		593 (90,3)	294 (91,3)	
Antiagregan	Var	209 (92,1)	18 (7,9)	0,161	159 (24,2)	68 (21,1)	0,283
	Yok	668 (88,8)	84 (11,2)		498 (75,8)	254 (78,9)	
Antikoagülan	Var	158 (89,3)	19 (10,7)	0,879	120 (18,3)	57 (17,7)	0,830
	Yok	719 (89,7)	83 (10,3)		537 (81,7)	265 (82,3)	
Diüretik	Var	125 (86,8)	19 (13,2)	0,238	89 (13,5)	55 (17,1)	0,142
	Yok	752 (90,1)	83 (9,9)		568 (86,5)	267 (82,9)	
İnhaler bronkodilatörler	Var	70 (85,4)	12 (14,6)	0,192	50 (7,6)	32 (9,9)	0,217
	Yok	807 (90,0)	90 (10,0)		607 (92,4)	290 (90,1)	
Kortikosteroid	Var	46 (85,2)	8 (14,8)	0,277	40 (6,1)	14 (4,3)	0,262
	Yok	831 (89,8)	94 (10,2)		617 (93,9)	308 (95,7)	
Antiasidoz tablet	Var	11 (84,6)	2 (15,4)	0,555	8 (1,2)	5 (1,6)	0,667
	Yok	866 (89,6)	100 (10,4)		649 (98,8)	317 (98,4)	
Antihiperlipidemik	Var	59 (92,2)	5 (7,8)	0,480	41 (6,2)	23 (7,1)	0,592
	Yok	818 (89,4)	97 (10,6)		616 (93,8)	299 (92,9)	
Kemoterapi	Var	19 (95,0)	1 (5,0)	0,423	14 (2,1)	6 (1,9)	0,781
	Yok	858 (89,5)	101 (10,5)		643 (97,9)	316 (98,1)	
Diğer	Var	264 (88,3)	35 (11,7)	0,382	206 (31,4)	93 (28,9)	0,430
	Yok	613 (90,1)	67 (9,9)		451 (68,6)	229 (71,1)	

d. Laboratuvar sonuçlarının mortalite veya kötü sonlanım ile ilişkisi

Başvuru laktat düzeylerine göre hastalar 2,5-4 mmol/L, 4-6 mmol/L, 6-10 mmol/L ve ≥ 10 mmol/L olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. 4-6 mmol/L grubundaki hastaların mortalitesi %9,5 iken ≥ 10 mmol/L grubundaki hastaların mortalitesi %39,3 idi (Tablo 4).

Tablo 4. Laktat düzeyi gruplarına göre mortalitenin ilişkisi

Laktat düzeyi Hasta sayısı n(%)	Ölüm 102 (10,4)	OR	%95 GA	p değeri
2.5-4 mmol/L 521 (53,2)	25 (4,8)	Referans grubu		
4-6 mmol/L 253 (25,9)	24 (9,5)	2,079	1,162-3,720	0,014
6-10 mmol/L 116 (11,9)	18 (15,5)	3,644	1,915-6,935	<0,001
≥ 10 mmol/L 89 (9,1)	35 (39,3)	12,859	7,164-23,084	<0,001

İlk bakılan kan gazı analizlerinin %83,6'sı (n=818) venöz kan gazı örneklerinden çalışılmıştı. Kontrol kan gazı analizi 686 (%70,1) hastada çalışılmıştı. İlk ölçülen laktat düzeyi ile kontrol laktat ölçümü arasında geçen sürenin ortancası 170 dakikaydı. Kontrol kan gazı analizi yapılan hastaların laktat ölçümleri arasında geçen süre %7,7'inde <1 saat iken, %43,7'sinde 1-3 saat, %44,1'inde 3-12 saat ve %4,4'ünde >12 saatti.

Kontrol kan gazı analizlerinin %46,9'u (n=321) venöz kan gazı örneklerinden çalışılmıştı. Bu nedenle kan gazı analizi ile ölüm ve kötü sonlanım ilişkisi araştırılırken PaCO₂ ve PaO₂ açısından bir karşılaştırma yapılmamıştır. Hastaların kan gazı sonuçları ile ölüm ve kötü sonlanım ilişkisi değerlendirildiğinde laktat değeri daha yüksek, pH değeri daha düşük, bikarbonat değeri daha düşük ve baz açığı daha fazla olan hastalarda mortalitenin ve kötü sonlanımın daha fazla olduğu görüldü. Laktat farkı ve laktat klirensi azaldıkça mortalitenin ve kötü sonlanımın daha fazla olduğu görüldü (Tablo 5).

Ölen hastalarda, ilk laktat düzeyi ile ikinci laktat düzeyi arasında ortalama 0.3 mmol/l (klirens %5,9) azalma saptanırken, sağ kalanlardaki azalma 1.6 mmol/l (klirens %42,4) olarak bulundu. İyi sonlanıma sahip hastalarda kontrol laktat ölçümünde ortalama 1,7 mmol/l azalma (klirens %44,4) saptanırken kötü sonlanıma sahip hastalarda azalma 1,2 mmol/l (klirens %28,6) olarak bulundu (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların kan gazı analizleri ile mortalite ve kötü sonlanımın ilişkisi

Kan gazı parametreleri		Sonlanım [Ortanca (IQR)]		p değeri	Sonlanım [Ortanca (IQR)]		p değeri
		Sağkalım n=877	Ölüm n=102		İyi sonlanım n=657	Kötü sonlanım n=322	
Laktat (mmol/L)	İlk	3,6 (3,0-27,0)	5,05 (3,0-21,0)	<0,001	3,5(3-22)	4,45 (3-27)	<0,001
	Son	2,3 (0,0-20,0)	6,1 (1,0-23,0)	<0,001	2,2 (0,0-20,0)	3,5 (0,0-23,0)	<0,001
pH	İlk	7,36 (6,65-7,71)	7,23 (6,66-7,53)	<0,001	7,36 (6,95-7,71)	7,30 (6,65-7,56)	<0,001
	Son	7,38 (6,57-7,61)	7,2 (6,73-7,50)	<0,001	7,38 (6,88-7,61)	7,31 (6,57-7,6)	<0,001
HCO₃ (mmol/L)	İlk	22,0 (4,6-90,0)	15,0 (4,0-30,0)	<0,001	22,0 (6,5-90,0)	19,0 (4,0-34,0)	<0,001
	Son	22,0 (2,8-38,0)	16,0 (45,5-27,0)	<0,001	23,0 (6,3-38,0)	19,5 (2,8-33,0)	<0,001
BE (mmol/L)	İlk	2,8 (0,0-26,0)	10,3 (0,0-26,6)	<0,001	2,6 (0,0-24,8)	5,3 (0,0-26,6)	<0,001
	Son	2,7 (0,0-24,0)	9,3 (0,0-25,0)	<0,001	2,4 (0,0-24,0)	5,05 (0,0-25,0)	<0,001
Laktat Farkı (mmol/L)		1,6 ([-]9,1-17,7)	0,3 ([-]9-6,7)	<0,001	1,7 ([-]9,1-17,7)	1,2 ([-]9,0-13,5)	<0,001
Laktat Klirensi*		42,4 ([-]275,8-100,0)	5,9 ([-]183,7-69,8)	<0,001	44,4 (-275,8-100,0)	28,6 (-183,8-100,0)	<0,001

*Laktat klirensi: $[(\text{laktat ilk-laktat kontrol})/\text{laktat ilk}] \times 100$

Başvuruda glukoz, BUN (kan üre nitrogen), kreatinin, potasyum, troponin, WBC, D-dimer ve CRP değerleri, ölen hastalarda daha yüksek, hemoglobin değeri ise daha düşük bulundu. Kötü sonlanan hastalarda ise glukoz, BUN, kreatinin, potasyum, troponin, WBC, CRP ve D-dimer değerleri daha yüksek, hemoglobin değeri ise daha düşük bulundu. (Tablo 5).

Tablo 6. Hastaların laboratuvar sonuçları ile mortalite ve kötü sonlanımın ilişkisi

Laboratuvar sonuçları*	Sonlanım [Ortanca (IQR)]		p değeri	Sonlanım [Ortanca (IQR)]		p değeri
	Sağkalım n=877	Ölüm n=102		İyi sonlanım n=657	Kötü sonlanım n=322	
Glukoz (mg/dL)	152 (10-686)	209 (104-492)	0,015	139 (76-662)	188,5 (10-686)	<0,001
BUN (mg/dL)	20,5 (8,6-92)	53,1 (25,2-162)	<0,001	18,2 (8,6-54)	33 (9,3-162)	<0,001
Kreatinin (mg/dL)	1,01 (0,3-7,9)	1,65 (0,9-4,9)	<0,001	0,97 (0,3-2,1)	1,2 (0,6-7,9)	<0,001
Sodyum (mmol/L)	136,0 ± 0,5	139,8 ± 4,2	0,899	136 (123-144)	136 (125-166)	0,661
Potasyum (mmol/L)	4,1 (3,0-11)	5,26 (4,3-8)	<0,001	4,06 (3,2-5,8)	4,5 (3-11)	<0,001
WBC (10*3/uL)	10,0 (3,0-2,4)	15,1 (5,1-48,9)	0,017	9,4 (3,6-23,9)	13,8 (3-4,9)	<0,001
Trombosit (10*3/uL)	240 (14,7-654)	311 (120,0-489)	0,019	240 (290-654)	256 (14-489)	0,006
Hemoglobin (g/dL)	13,2 (5,4-18,1)	12 (7,2-16,7)	<0,001	13,4 (5,9-18,1)	12,3 (5,4-16,7)	0,001
Troponin (ng/L) (n=863)	22 (5,6-21.651)	150,5 (14,9-26.678)	<0,001	11,1 (5,6-3274)	58,2 (5,6-26.678)	<0,001
CRP (mg/L) (n=720)	52 (0,2-558,7)	127 (1,4-316)	<0,001	24,0 (0,2-558,7)	130,5 (1,4-375,3)	<0,001
D-dimer (ug/mL) (n=104)	3,34 (1-37)	3,28 (1-37)	<0,001	2,41 (1-36)	3,66 (1-37)	<0,001

*CPR, D-dimer ve troponin dışındaki ölçümler 977 hastada yapılmıştır.

e. Laktat klirensi ile mortalite ve kötü sonlanım ilişkisi

Hastalar laktat klirenslerine göre sınıflandırıldığında; kontrol laktat ölçümünde %50'den fazla azalma olan hastalarda mortalite %3,6 (OR: 1), %10-49 arasında azalanlarda %9,6 (OR: 2,851), %10 artan ve azalanlarda %20,8 (OR: 7,047), %10-49 arasında artanlarda %26,7 (OR: 9,737) ve %50 ve daha fazla artanlarda %40,7 (OR: 18,410) olarak bulundu (Tablo 6).

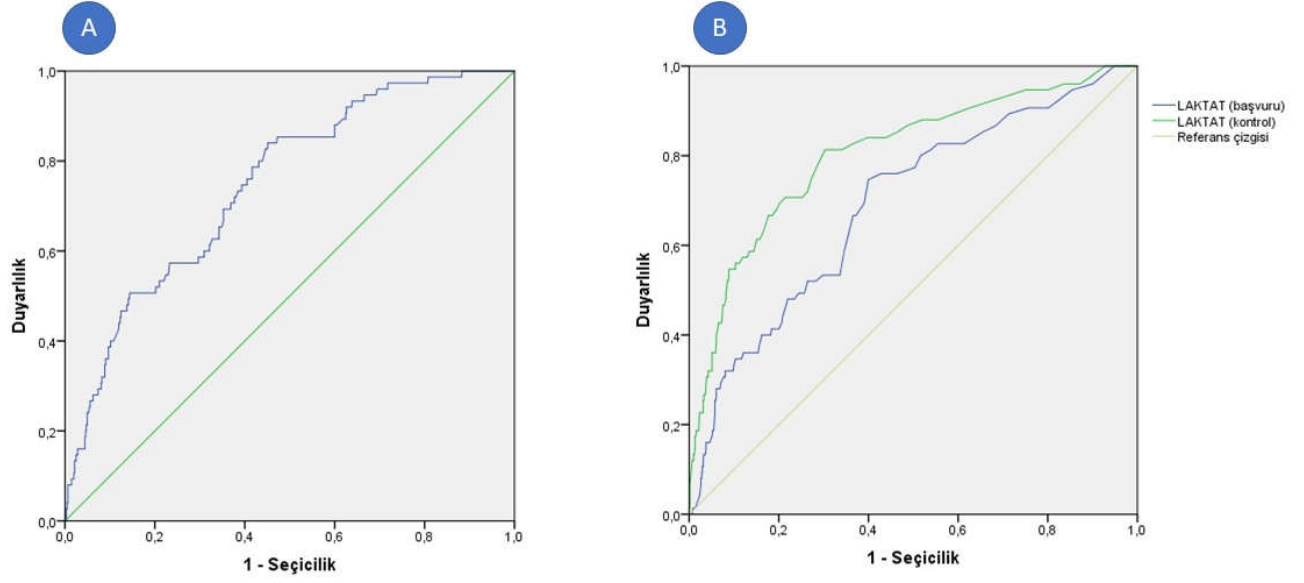
Tablo 7. Laktat klirensi ile mortalite ve kötü sonlanımın ilişkisi

Laktat klirensi (%)	n	Ölüm n (%)	OR	%95 GA	Kötü sonlanım n (%)	OR	%95 GA
≥%50 azalma	250	9 (3,6)		Referans	59 (23,6)		Referans
%10-49 azalma	291	28 (9,6)	2,851	1,319-6,164	102 (35,1)	1,747	1,197-2,551
%10 artma-azalma	72	15 (20,8)	7,047	2,936-16,910	36 (50,0)	3,237	1,874-5,591
%10-49 artış	45	12 (26,7)	9,737	3,812-24,870	25 (55,6)	4,047	2,099-7,802
≥%50 artış	25	11 (40,7)	18,410	6,666-50,846	15 (55,6)	4,047	1,794-9,126

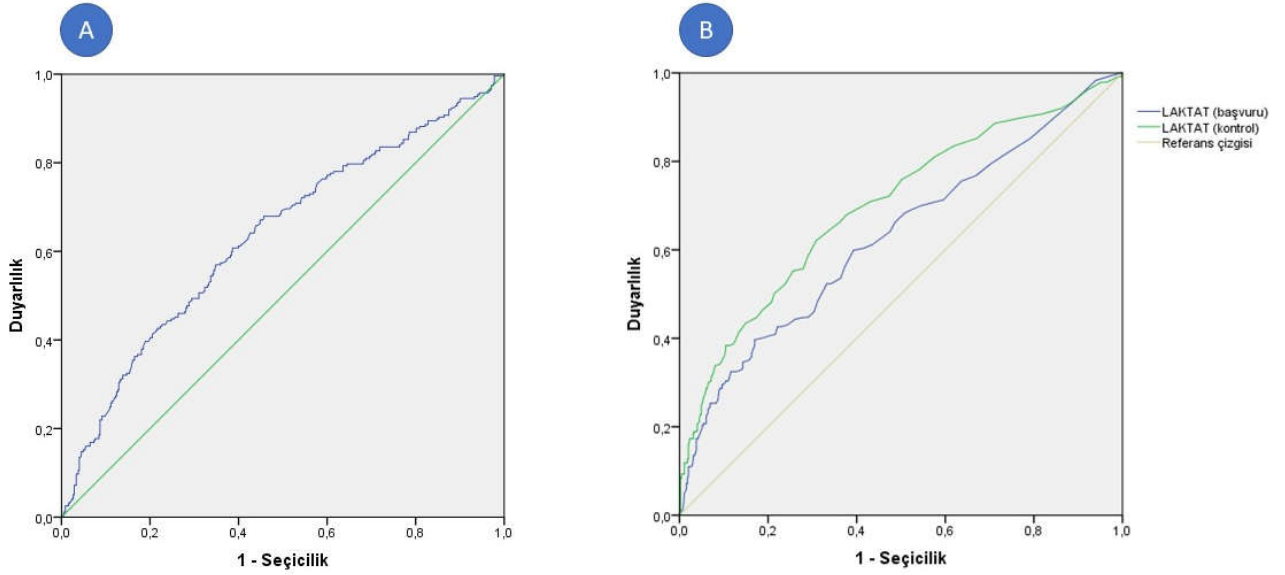
Başvuru laktat düzeyi, kontrol laktat düzeyi ve laktat klirensinin hem mortalite hem de kötü sonlanımı öngörmedeki eğri altında kalan alanları göz önüne alındığında; Her iki sonlanım için de kontrolde ölçülen laktat düzeylerinin eğri altında kalan alanlarının daha büyük olduğu görüldü (Tablo 7). Kontrolde ölçülen laktat düzeyinin >3,15 mmol/L olmasının mortaliteyi öngörmede %81,3 duyarlı ve %69,7 seçici olduğu hesaplandı (Şekil 3).

Tablo 8. Mortalite ve kötü sonlanımı öngörmede ölçülen laktat düzeyleri ve hesaplanan laktat klirensinin ROC analizi sonuçları

Sonlanım	Parametre	Eğri altında kalan alan (AUC)	%95 GA		p değeri
			Alt Limit	Üst Limit	
Mortalite	Laktat (Başvuru)	0,691	0,627	0,755	<0,001
	Laktat (Kontrol)	0,804	0,748	0,861	<0,001
	Laktat Klirensi	0,747	0,691	0,802	<0,001
Kötü Sonlanım	Laktat (Başvuru)	0,629	0,584	0,674	<0,001
	Laktat (Kontrol)	0,699	0,657	0,741	<0,001
	Laktat Klirensi	0,634	0,590	0,679	<0,001



Şekil 3. Ölçülen laktat klirensinin (A) ve laktat düzeylerinin (B) mortalite açısından ROC eğrisi



Şekil 4. Ölçülen laktat klirensinin (A) ve laktat düzeylerinin (B) kötü sonlanım açısından ROC eğrisi

f. Başlanan tedavinin mortalite veya kötü sonlanım ile ilişkisi

Hastaların %13,6'sına vazopressör (epinefrin, norepinefrin, dopamin veya dobutamin) infüzyonu, %11,1'ine NIMV, %15,2'sine IMV, %5,9'una kan ürün replasmanı, %28,7'sine ise antibiyoterapi uygulandığı görüldü. Vazopressör başlanan, IMV yapılan, antibiyotik tedavisi başlanan hastaların mortalitesi daha yüksekti. Vazopressör başlanan, NIMV veya IMV yapılan, antibiyotik tedavisi başlanan hastaların daha fazla kötü sonlanıma sahip olduğu tespit edildi (Tablo 8).

Tablo 9. Hastalara acil serviste başlanan vazopressör, yapılan NIMV, IMV, kan ürün replasmanı ve verilen antibiyotik tedavisinin mortalite ve kötü sonlanım ile ilişkisi

Parametre n (%)		Sağkalım	Ölüm	p değeri	İyi sonlanım	Kötü sonlanım	p değeri
Tüm hastalar		877 (89,6)	102 (10,4)		657 (67,1)	322 (32,9)	
Vazopressör tedavi	Uygulanan	59 (44,4)	74 (55,6)	<0,001	10 (7,5)	123 (92,5)	<0,001
	Uygulanmayan	818 (96,7)	28 (3,3)		646 (76,4)	200 (23,6)	
NIMV	Uygulanan	92 (84,4)	17 (15,6)	0,061	41 (37,6)	68 (62,4)	<0,001
	Uygulanmayan	785 (90,2)	85 (9,8)		615 (70,7)	255 (29,3)	
IMV	Uygulanan	65 (43,6)	84 (56,4)	<0,001	6 (4,0)	143 (96,0)	<0,001
	Uygulanmayan	812 (97,8)	18 (2,2)		650 (78,3)	180 (21,7)	
Kan ürün replasmanı	Uygulanan	53 (91,4)	5 (8,6)	0,644	41 (70,7)	17 (29,3)	0,539
	Uygulanmayan	824 (89,5)	97 (10,5)		615 (66,8)	306 (33,2)	
Antibiyotik tedavisi	Uygulanan	234 (83,3)	47 (16,7)	<0,001	150 (53,4)	131 (46,6)	<0,001
	Uygulanmayan	643 (92,1)	55 (7,9)		506 (72,5)	192 (27,5)	

g. Hastaların son tanıları ile ölüm ve kötü sonlanım ilişkisi

Hastaların son tanıları değerlendirildiğinde, en sık alınan son tanılar 11 grupta incelendi. Tanı gruplarına göre mortalite karşılaştırıldığında akut koroner sendrom (AKS), septik şok ve akut böbrek yetmezliği (ABY) olanların mortalitesi daha yüksekken, senkop, nöbet ve KKY son tanısını alan hastalarda mortalite daha düşüktü (Tablo 9).

Tablo 10. Hastaların son tanılarının mortalite ve kötü sonlanım ile ilişkisi

Son tanılar	Toplam n(%)	Sağkalım n (%)	Ölüm n (%)	p değeri	İyi sonlanım n (%)	Kötü sonlanım n (%)	p değeri
Tüm hastalar	979 (100,0)	877 (89,6)	102 (10,4)		656 (67,0)	323 (33,0)	
AKS* olan	60 (6,1)	48 (80,0)	12 (20,0)	0,012	10 (16,7)	50 (83,3)	<0,001
Diğer hastalar	919 (93,9)	829 (90,2)	90 (9,8)		646 (70,3)	273 (29,7)	
KKY olan	97 (9,9)	95 (97,9)	2 (2,1)	0,005	63 (64,9)	34 (35,1)	0,650
Diğer hastalar	882 (90,1)	782 (88,7)	100 (11,3)		593 (67,2)	289 (32,8)	
Pulmoner hastalık**	204 (20,8)	181 (88,7)	23 (11,3)	0,653	124 (60,8)	80 (39,2)	0,034
Diğer hastalar	775 (79,2)	696 (89,8)	79 (10,2)		532 (68,6)	243 (31,4)	
Serebrovasküler olay***	70 (7,2)	66 (94,3)	4 (5,7)	0,181	42 (60,0)	28 (40,0)	0,196
Diğer hastalar	909 (92,8)	811 (89,2)	98 (10,8)		614 (67,5)	295 (32,5)	
Nöbet	59 (6,0)	59 (100,0)	0 (0,0)	0,007	58 (98,3)	1 (1,7)	<0,001
Diğer hastalar	920 (94,0)	818 (88,9)	102 (11,1)		598 (65,0)	322 (35,0)	
Gastrointestinal (Gİ) kanama	54 (5,5)	48 (88,9)	6 (11,1)	0,864	45 (83,3)	9 (16,7)	0,009
Diğer hastalar	925 (94,5)	829 (89,6)	96 (10,4)		611 (66,1)	314 (33,9)	
Septik şok	159 (16,2)	119 (74,8)	40 (25,2)	<0,001	83 (52,2)	76 (47,8)	<0,001
Diğer hastalar	820 (83,8)	758 (92,4)	62 (7,6)		573 (69,9)	247 (30,1)	
Senkop	39 (4,0)	39 (100,0)	0 (0,0)	0,030	39 (100,0)	0 (0,0)	<0,001
Diğer hastalar	940 (96,0)	838 (89,1)	102 (10,9)		617 (65,6)	323 (34,4)	
ABY	25 (2,6)	17 (68,0)	8 (32,0)	<0,001	12 (48,0)	13 (52,0)	0,041
Diğer hastalar	954 (97,4)	860 (90,1)	94 (9,9)		644 (67,5)	310 (32,5)	
Malignite	29 (3,0)	27 (93,1)	2 (6,9)	0,529	23 (79,3)	6 (20,7)	0,153
Diğer hastalar	950 (97,0)	850 (89,5)	100 (10,5)		633 (66,6)	317 (33,4)	
Covid-19 pnömonisi	53 (5,4)	50 (94,3)	3 (5,7)	0,244	23 (43,4)	30 (56,6)	<0,001
Diğer hastalar	926 (94,6)	827 (89,3)	99 (10,7)		633 (68,4)	293 (31,6)	

*AKS: ST segment yükselmesi olmayan akut miyokard enfarktüsü (AMI), ST Segment yükselmeli AMI, anstabil anjina pectoris

**Pulmoner hastalık: Pnömoni (septik şok olmayanlar), KOAH alevlenme, astım atak, idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) alevlenme, PTE ve plevral mayii

***Serebrovasküler olay (SVO): İskemik SVO, hemorajik SVO ve geçici iskemik atak

h. Regresyon analizi

Binary lojistik regresyon analizinde kötü sonlanımı yaşı 75 yıl üzerinde olması 2,1 kat, başvuruda hipotansiyon olması 3,3 kat, nabızın 60 vuru/dk altında veya 100 vuru/dk üzerinde olması 1,5 kat, periferik oksijen saturasyon değerinin %90'ın altında olması 3,3 kat, solunum sayısının 20/dk üzerinde olması 2,6 kat arttırdığı görülmüştür. Öyküde konjestif kalp yetmezliği veya diyaliz gerektirmeyen kronik böbrek yetmezliği olmasının kötü sonlanıma etki etmediği gösterilmiştir. İmmobil durum ve huzurevinde kalmak kötü sonlanımı arttırmıştır. İMV 86 kat, vazopressör kullanımının 39,7 kat kötü sonlanımı arttırdığı gösterilmiştir (Tablo 10).

Tablo 11. Ölüm ve kötü sonlanım için yapılan tekli regresyon analizine alınan parametrelerin odds oranları

Parametre	Ölüm			Kötü sonlanım		
	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı	p değeri	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı	p değeri
Metformin	0,564	0,267-1,191	0,133	0,750	0,493-1,140	0,178
Kan ürünü kullanımı	0,801	0,313-2,053	0,645	0,833	0,466-1,491	0,539
Yaş	1,055	1,036-1,074	<0,001	1,035	1,025-1,045	<0,001
Diüretik	1,377	0,808-2,347	0,239	1,307	0,907-1,886	0,151
Öyküde KKY	1,771	1,096-2,862	0,020	1,312	0,929-1,851	0,123
Ateş>38 °C	0,849	0,108-6,649	0,876	1,528	0,481-4,852	0,421
Kronik böbrek yetmezliği (Diyaliz ihtiyacı yok)	1,837	0,900-3,749	0,095	1,535	0,899-2,619	0,116
Nabız anormalliği	1,964	1,273-3,028	0,002	1,571	1,197-2,062	0,001
Yaş≥75 yıl	3,583	2,300-5,581	<0,001	2,158	1,645-2,829	<0,001
Huzurevinde Kalmak	5,689	3,292-9,832	<0,001	2,295	1,358-3,880	0,002
Antibiyotik kullanımı	2,348	1,547-3,563	<0,001	2,302	1,727-3,068	<0,001
Solunum sayısı >20/dk	2,198	1,406-3,435	0,001	2,678	1,972-3,638	0,001
Başvuruda hipotansiyon	4,973	3,094-7,992	<0,001	3,327	2,259-4,899	<0,001
Periferik oksijen saturasyonu <%90	3,094	1,996-4,796	<0,001	3,349	2,463-4,553	0,001
İmmobil durum	3,879	2,120-7,098	<0,001	3,879	2,120-7,098	<0,001
NİMV kullanımı	1,707	0,971-2,999	0,063	4,000	2,644-6,052	<0,001
Vazopressör kullanımı	36,642	22,029-60,948	<0,001	39,729	20,458-77,154	<0,001
İMV	58,297	33,024-102,911	<0,001	86,065	37,406-198,023	<0,001

Veriler tekli regresyon analizi ile değerlendirildiğinde kötü sonlanımı öngörmede sodyumun etkisi saptanmadı. Diğer laboratuvar tetkiklerinin tümünün kötü sonlanımı göstermede etkisi mevcuttu (Tablo 11).

Tablo 12. Tekli regresyon analizine alınan laboratuvar sonuçlarının odds oranları

Parametre		Ölüm			Kötü sonlanım		
		Odds Oranı	%95 Güven Aralığı	P değeri	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı	P değeri
Hemoglobin		0,851	0,792-0,914	<0,001	0,921	0,877-0,968	0,001
Laktat Klerensi		0,983	0,978-0,988	<0,001	0,989	0,985-0,994	<0,001
WBC		1,000	1,000-1,000	0,017	1,000	1,000-1,000	0,003
Trombosit		1,000	1,000-1,000	0,106	1,000	1,000-1,000	0,040
Troponin		1,000	1,000-1,000	0,551	1,000	1,000-1,001	0,001
Glukoz		1,003	1,002-1,005	<0,001	1,003	1,002-1,005	<0,001
CRP		1,005	1,003-1,007	<0,001	1,004	1,003-1,006	<0,001
Sodyum		1,024	0,994-1,056	0,117	1,008	0,988-1,029	0,447
BUN		1,023	1,016-1,029	<0,001	1,016	1,011-1,021	<0,001
D-dimer		1,025	0,979-1,074	0,292	1,054	1,013-1,096	0,009
Laktat Farkı		0,726	0,652-0,808	<0,001	0,933	0,878-0,992	0,027
Kreatinin		1,325	1,167-1,506	<0,001	1,269	1,133-1,421	<0,001
Potasyum		1,983	1,588-2,477	<0,001	1,878	1,571-2,246	<0,001
Laktat	İlk	1,199	1,146-1,255	<0,001	1,201	1,149-1,255	<0,001
	Son	1,138	1,237-1,405	<0,001	1,301	1,216-1,391	<0,001
pH	İlk	0,001	0,000-0,005	<0,001	0,001	0,000-0,005	<0,001
	Son	<0,001	<0,001-0,001	<0,001	0,001	0,000-0,003	<0,001
HCO ₃	İlk	0,796	0,762-0,832	<0,001	0,846	0,819-0,875	<0,001
	Son	0,763	0,722-0,806	<0,001	0,856	0,824-0,888	<0,001
BE	İlk	1,204	1,162-1,247	<0,001	1,164	1,128-1,200	<0,001
	Son	1,209	1,159-1,262	<0,001	1,144	1,104-1,186	<0,001

Son tanılar tekli regresyon analizi ile değerlendirildiğinde AKS'nin 2,3 kat, septik şokun 4,1 kat ve ABY'nin 4,3 kat ölüm oranını arttırdığı görüldü. AKS olan hastalar 11,8 kat daha fazla kötü sonlanmıştı. Septik şok, ABY ve covid-19 pnömonisi kötü sonlanımı 2 kattan fazla arttırmıştır (Tablo 12).

Tablo 13. Tekli regresyon analizine son tanıların odds oranları

Son tanılar	Ölüm			Kötü sonlanım		
	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı	P değeri	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı	P değeri
AKS	2,303	1,180-4,495	0,015	11,832	5,913-23,672	<0,001
KKY	0,165	0,040-0,678	0,013	1,107	0,713-1,720	0,650
Pulmoner hastalık	1,120	0,684-1,832	0,653	1,412	1,026-1,944	0,034
Serebrovasküler olay	0,502	0,179-1,406	0,189	1,388	0,843-2,283	0,197
Nöbet	-	-	-	0,032	0,004-0,232	0,001
Gİ kanama	1,079	0,450-2,588	0,864	0,389	0,188-0,806	0,011
Septik şok	4,110	2,641-6,394	<0,001	2,124	1,504-3,000	<0,001
ABY	4,305	1,809-10,245	0,001	2,251	1,015-4,990	0,046
Malignite	0,630	0,148-2,687	0,532	0,521	0,210-1,292	0,159
Covid-19 pnömonisi	0,501	0,153-1,637	0,253	2,818	1,609-4,936	<0,001

X. TARTIŞMA

Acil servis kritik bakım alanlarına kabul edilen ve laktat yüksekliği olan seçilmemiş hastalarda mortalite ilişkili faktörlerini araştırdık. Böylece laktat yüksekliği olan hastaların hangilerine daha agresif tanı ve tedavi yaklaşımlarının yapılması gerektiğini ortaya koymayı amaçladık.

Çalışmamızda, laktat yüksekliği saptanan bazı hasta gruplarında mortalitenin daha yüksek olduğunu tespit ettik. Yaşlıların mortalitesi ve kötü sonlanımı daha yüksekti. Vital bulgular açısından başvuruda hipotansiflerin, solunum sayısı yüksekliği olanların ve hipoksiklerin mortalite ve kötü sonlanımları daha yüksekti. İnsülin kullananlarda mortalite daha düşükken, diğer ilaç kullanımlarının mortalite ve kötü sonlanım ile arasında herhangi bir ilişki bulunamadı. KKY ve KOAH komorbiditesi olan hastaların mortalitesi, immobil durumda olan veya huzurevlerinde kalan hastaların mortalitesi ve kötü sonlanımları daha yüksekti. Diğer komorbiditelerin mortalite veya kötü sonlanım ile arasında herhangi bir ilişki bulunamadı. Ölen hastaların kan gazı analizleri daha asidotik, laktat değerleri daha yüksek ve bikarbonat değerleri daha düşüktü. Hastaların laktat farkı ve klirensi azaldıkça mortalitesinin arttığı tespit edildi. Laktat klirensi, başvuru ve kontrol laktat düzeyleri ROC analizinde değerlendirildiğinde en büyük AUC (eğri altında kalan alan) kontrol laktat düzeyindeydi (AUC: 0,804 GA: 0,748-0,861 $p<0,001$). Kontrol laktat düzeyini laktat klirensi takip ediyordu (AUC: 0,747 GA: 0,691-0,802 $p<0,001$). Kontrol laktat düzeyinin $>3,15$ mmol/L olması mortaliteyi öngörmede %81,3 duyarlı ve %69,7 seçiciydi. Vazopressör başlanan, IMV yapılan ve antibiyotik tedavisi başlanan hastaların mortalitesi ve kötü sonlanımı daha yüksekti. NIMV uygulanmasının mortalite ile ilişkisi yoktu fakat bu hastaların kötü sonlanımları daha yüksek bulundu. Mortalite açısından son tanısı AKS olan hastaların 2 kat (OR: 2,303 GA: 1,180-4,495 $p=0,015$), septik şok son tanısı alanlar hastaların 2,5 kat (OR: 4,110 GA: 2,641-6,394 $p<0,001$), ABY son tanısı olan hastaların mortalitesinin 3 kat (OR:4,305 GA: 1,809-10,245 $p=0,001$) falza olduğunu bulduk. KKY son tanısı alan hastaların sadece 2 tanesinin (%2,1) öldüğü görüldü ($p=0,013$). Nöbet ve senkop ile bavuran hastalarda mortaliteye rastlanmadı.

Haas S.A. ve ark. seçilmemiş yoğun bakım hastalarında venöz veya arteriyel kan gazı analizinde, laktat düzeyi >10 mmol/L olan 400 hastada laktat etyolojisi araştırmıştır. Hastaların mortalitesi %78,2 bulunmuştur. Hiperlaktateminin ana nedenleri sepsis (34,0), kardiyojenik şok (%19,3) ve kardiyak arrest (13,8) olarak belirlenmişti. Mortalite oranları sepsiste %90,4, kardiyojenik şokta %80,5, postoperatif kardiyak cerrahide %23,8, CPR

yapılanlarda %78,2, hemorajik şoktakilerde %70,0, karaciğer yetmezliğinde %84,6, mezenterik iskemide %100, diğer sebeplerde %60,0 olarak bulunmuştu. Nöbet tanısı konulan hastalarda, bizim çalışmamızda olduğu gibi mortalite gözlenmemişti. Bizim çalışmamızdaki ölen hastaların son tanıları incelendiğinde hastaların 11 grupta yoğunlaştığı görüldü. Bu hasta gruplarında mortalite sepsis için %25,2, AKS için %20,0, ABY için %32, pulmoner hastalık için %11,3, SVO için %5,7, Gİ kanama için %11,1, malignite için %6,9, KKY için %2, covid-19 pnömonisi için %5,7 idi. Bizim çalışmamız ve Haas ve ark. yaptığı çalışma benzer olarak sepsis/septik şok mortalite için çok yüksek değerlere sahipken, nöbet gibi geri döndürülebilir nedenlerde mortalite hiçbir hastada görülmemiştir. Haas'ın çalışmasında 12 saatlik laktat klirensi açısından hastalar 3 gruba ayrılmıştır: 1. grup ≤ 0 , 2. grup $0-50$, 3. grup >50 laktat klirensi olan hastalardan oluşmaktadır. 12 saatlik laktat klirensinin ortalaması sağkalan hastalarda $64 \pm 30,6$; ölen hastalarda (-5.7 ± 41.9) olarak bulunmuştur. Yapılan ROC analizi sonucu 12 saatlik laktat klirensinin AUC 0,91 (GA 0,87-0,94) olarak bulunmuştur. Laktat klirensinin eşik değeri %32,8 olarak hesaplanmış (duyarlılık %89,6 özgüllük %82,8) ve kontrol laktat değeri, ilk ölçülen laktat göre %32,8'den daha az azalanlarda mortalite %96,6 bulunmuştur. Biz de çalışmamızda hastaları laktat klirenslerine göre 5 gruba ayırdık: %50'den fazla azalma, %10-49 arasında azalma, %10 artma veya azalma, %10-49 arasında artma ve %50 ve daha fazla artma. Bu gruplara göre mortalite sırasıyla %3,6, %9,6, %20,8, %26,7 ve %40,7 idi. Bizim çalışmamızda laktat klirensinin AUC 0,747 (GA 0,691-0,802 $p < 0,001$) olarak bulundu (37). Haas ve arkadaşlarının çalışması ile bizim çalışmamızda, laktat klirensi ile ilgili veriler karşılaştırıldığında, Haas ve arkadaşlarının verilerinde, laktat düzeyinde belirgin düşme sağlanmayan hastaların mortalitesi bizim verilerimize oranla çok daha yüksekti. Bunu nedeni, Haas'ın çalışmasındaki hastaların çoğunluğunun düzelme ihtimali daha düşük olan yoğun bakım hastaları olması olabilir. Zaten Haas ve arkadaşlarının çalışmasındaki genel mortalite %78 civarında iken, bizim çalışmamızda %10 civarındaydı.

Gharipour A. ve ark. yaptığı çalışmaya yoğun bakımdaki laktat düzeyi >10 mmol/L olan 760 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 89'u elektif cerrahi sonrası, 671'i acil servisten kabul edilmiş olup, hastaların demografik bilgileri, komorbiditeleri, tanıları, sepsis ilişkili organ yetmezlik değerlendirme skoru (SOFA), basitleştirilmiş akut fizyoloji (SAPS) skoru, Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu (ECMO) ihtiyacı, intraaortik balon pompası (İABP) kullanım ihtiyacı, ventriküler destek ihtiyacı ve hemodiyaliz ihtiyacı olup olmadığına araştırılmıştır. Bu hastaların yoğun bakım mortalitesi %65,3 bulunmuştur ve laktat

yüksekliğinin (OR:1,21 GA 1,14-1,28 $p<0,001$) mortaliteyi gösterdiği tespit edilmiştir. Laktateminin ana sebepleri sepsis, kardiyojenik şok ve karaciğer hastalığıdır. Çalışmadaki 4 nöbet hastasının mortalitesi bizim çalışmamızda olduğu gibi %0 bulunmuştur. Katekolamin tedavisi başlanan hastaların mortalitesi %73,8 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızdaki vazopressör başlanan hastaların mortalitesi %15,6 idi. Youden analizi sonucunda laktat düzeyi $>14,4$ olan hastaların mortalitesi %83,6'ydı. 24 saatten uzun hiperlaktatemisi olan hastalarda mortalite %89,6 bulunmuştur (68). Bu çalışmaya dahil edilen hastaların yoğun bakım ihtiyacı olan hastalardan oluşması ve bizim çalışmamızın servis hastalarını ve taburcu olan hastaları da içermesi nedeniyle hem genel mortalitenin hem de vazopressör başlanan hastaların mortalitesinin daha düşük olabileceği düşünüldü.

Del Portal D.A. ve ark. yaptığı çalışmaya kan gazı analizi yapılmış 65 yaş üzeri, 1.442 hasta dahil edilmişti. 777 kişinin son tanısı enfektif bir tanıyken 665 kişinin tanısı enfektif olmayan bir tanıydı. Hastaların yaş ortalaması 77,2 ($\pm 7,8$) yılı. Bizim çalışmamızdaki hastaların yaş ortancası 72 yıl (60-80) idi. Enfektif hastaların %49,9'unun ($n=388$), enfektif olmayan hastaların %54,1'inin ($n=360$) laktat düzeyi <2 mmol/L idi. 30 günlük hastane mortaliteleri bakıldığında enfektif hastaların mortalitesi %24,7 ve enfektif olmayan hastalarda %20,2 idi. 60 günlük mortalite bakıldığında enfektif olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda 30 günlük hastane mortalitesi %10,4 idi ve septik şoklu hastalarda bu oran %25,2 idi. Cox analizi sonucu artan laktat düzeylerinin mortaliteyi arttırdığı tespit edilmiştir. ROC analizi sonucunda ise laktat ve mortalite ilişkisindeki en büyük AUC (0,756) hastane içi mortalite için mevcuttu (71). Bizim çalışmamızda ROC analizi sonucu ayrılmamış hasta gruplarının hastane içi mortalitesini değerlendirmede en büyük AUC (0,804) kontrol laktat düzeyinde idi. Enfektif hastaların mortalite oranları benzer olmasına rağmen laktat düzeyi <2 mmol/L olan hastalar dahil edilmeseydi mortalite Del Portal ve ark. yaptığı çalışmada daha yüksek bulunabilirdi.

Chebl R.B. ve ark. yaptığı çalışmaya acil serviste kan gazı analizi yapılan 450 hasta dahil edilmiş ve bu hastalar laktat düzeylerine göre <2 mmol/l ($n=150$), 2-4 mmol/L ($n=150$), ve >4 mmol/L ($n=150$), olacak şekilde kategorize edilmiştir. Mortalite laktat <2 mmol/L grubunda %2,7, 2-4 mmol/L grubunda %12,0, >4 mmol/L grubunda %40,7 idi. Bizim çalışmamızdaki hastaların laktat düzeyleri kategorize edildiğinde mortalite 2,5-4 mmol/L ($n=521$) grubunda %4,8, 4-6 mmol/L ($n=253$) grubunda %9,5, 6-10 mmol/L ($n=116$) grubunda %15,5 ve ≥ 10 mmol/L ($n=89$) %39,3 idi. Normotansif hastaların orta ve yüksek laktat gruplarında daha yüksek mortaliteye sahip olduğu, hipotansif hastaların ise düşük laktat

gruplarında daha yüksek mortaliteye sahip olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda laktat düzeyinden bağımsız olarak hipotansif olmanın mortalite üzerinde etkili olduğu bulundu (OR: 4,973 GA: 3,094-7,992 $p<0,001$) (72).

Jansen T.C. ve ark. yaptığı çalışmada acil ambulans sevki gerektiren; sistolik kan basıncı 100 mmHg'nin altında, solunum hızı 10/dk'dan az veya 29/dk'dan fazla olan ve glasgow koma skalası 14'ün altında olan 124 hasta kaydedilmiştir. Laktat düzeyleri (kapiller ölçüm yöntemi ile) ambulans olay yerine vardığında ve acil servise girmeden önce acil sağlık hizmetlerince ölçülüp not edilmiş ve hastane içi mortaliteye bakılmıştır. Laktat düzeyinin 3,5 mmol/L'nin üzerinde olan hastaların mortalitesi %41 idi ve laktat $>3,5$ mmol/L olmasının duyarlılığı %75 ve spesifitesi %63 idi. Vital bulgular, glasgow koma skalası ve delta laktat düzeyi dahil edilen cox analizinde delta laktat düzeyi (hazard oranı (HR) 0,20, GA:0,05-0,76 $p = 0.018$) ve glasgow koma skalası (HR = 0.93, GA = 0.88-0.99, $p = 0.022$) hastane içi mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuş (69). Bizim çalışmamızda da bu çalışma ile benzer olarak delta laktat düzeyi (OR:0,726 GA:0,652-0,808 $p<0,001$) azaldıkça mortalitenin arttığı görüldü. Laktat düzeyi ≥ 4 mmol/L olan hastaların mortalitesi %7,9'du. Bu çalışmaya vital bulgularında anormallik olan ve glasgow koma skalası <14 olan hastalar dahil edilmişti ve bizim çalışmamıza vital bulgularında anormallik olmayan hastalar da dahil edilmişti bu nedenle laktat düzeyine göre mortalite daha düşük olabilir. Bu çalışmaya travma hastaları da dahil edilmiş olması nedeniyle mortalite oranları çalışmamızdan daha yüksek çıkmış olabilir.

Henning D.J. ve ark. yaptığı çalışmada kalp hızı ≥ 130 atım/dk, solunum sayısı ≥ 24 /dk, şok indeksi ≥ 1 , sistolik kan basıncı <90 mm/Hg veya laktat ≥ 4 mmol/L olan farklılaşmamış 522 acil servis hastası incelenmiştir. Hastane içi kötü sonlanım kriterleri ABY gelişmesi, entübasyon ihtiyacının olması, vazopressör tedavi başlanması ve ölüm olarak belirlenmiştir. Hastaların %9,9'u kötü sonlanıma sahipti. Laktat >4.0 mmol/L (OR 5.1, GA:2.1–12.2), yaş ≥ 80 yıl (OR 1.9 GA:1.0–3.7), $\text{HCO}_3^- < 21$ mEq/L (OR 2.5, GA:1.3–4.9) ve başvuru kalp hızı ≥ 130 /dk (OR 3.1, GA:1.5–6.1) olmasının hastane içi kötüleşme için bağımsız risk faktörü olduğu bulunmuş. Yapılan univariate analizde hastane içi kötüleşme için ortak değişkenler tespit edilmiş ve bizim çalışmamızda olduğu gibi diyabetes mellitus ve KKY kötü sonlanım ile ilişkili bulunmamış (73). Bizim çalışmamızdaki hastaların yaşlarının ≥ 75 yıl olması (OR:3,583 GA:2,300-5,581 $p<0,001$) ve nabız <60 /dk veya >100 /dk olması (OR:1,964 GA:1,273-3,028 $p=0,002$) mortalite ile ilişkili bulundu. Hastalarımızın %32,9'u kötü sonlanıma sahipti. Bizim kötü sonlanım kriterlerimizin yoğun bakıma yatış veya ölüm olması

ve ABY gibi düzeltilebilir nedenlerden oluşmaması sebebiyle kötü sonuçlarımlar aradaki fark bu kadar yüksek olabilir.

Villar J. ve ark. yaptığı çalışmaya acil servise başvuran 3.325 hasta dahil edilmişti, bu hastaların 564'ünün son tanısı sepsisti. Hastaların yaşlarının ortalaması 68.8 (± 14.2) yıl idi. Hastaların 3, 30 günlük ve 1 yıllık mortaliteleri değerlendirilmişti. Hastaların medyan laktat seviyesi 1,7 mmol/L (IQR 1.2-2.6), ölen hastalarda ortalama laktatlar sırasıyla 6,9 mmol/L (GA 5.6-8.1), 4,2 mmol/L (GA 3.8-4.6) ve 3,4 mmol/L (GA 3.2-3.6) idi ve her birinin p değeri $<0,001$ 'di. Tüm hastalar lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, laktat ≥ 4 için 3 günlük tüm nedenlere bağlı mortalitenin OR:7,6 (GA 4,6-12,5); 30 günlük tüm nedenlere bağlı mortalitenin OR'ı 2,6 (GA 1.9-3.6); 1 yıllık tüm nedenlere bağlı mortalitenin OR'ı 1,8 (1.4-2.4) bulunmuştu (78). Bizim çalışmamızda tüm hastaların laktat ortalaması $5,06 \pm 3,485$ mmol/L, hastaların mortalite oranı %10,4 ve septik şok tanılı 159 hastanın 30 günlük mortalitesi %25,2'ydi. Çalışmamıza laktat düzeyi normal olan hastaların dahil edilmemiş olması mortalitemizin bu kadar yüksek olmasının nedeni olabilir.

Wernly B. ve ark. yaptığı çalışmada yoğun bakımdaki sepsis tanılı 5.586 hasta incelenmiştir. Laktat değeri $>2,3$ mmol/L olan 2.208 hasta hiperlaktatemi olarak kabul edilmiştir. Hastaların genel mortalitesi %21 olarak bulunmuştur. Laktat (OR:1,27 $p<0,001$) ve BE (OR:0,93 $p<0,001$) mortalite ile ilişkili tespit edilmiştir. Yapılan regresyon analizinde ise sadece pH'nın (OR: 2,03 $p<0,001$) mortaliteyi öngörmeye uygun bir bağımsız risk faktörü olduğunu ortaya koymuş ve bunun laktatemiden bağımsız olduğu gösterilmiştir (67). Bizim çalışmamızda ilk laktat değerinin OR:1,199 ($p<0,001$) ve ilk BE OR: 1,204 ($p<0,001$) ve ilk pH OR:0,001 ($p<0,001$) olarak mortalite ile ilişkili bulundu.

Shapiro N.I. ve ark. yaptığı çalışmaya sepsis tanılı 1.278 acil servis hastası dahil edilmişti. Hastane içi 28 günlük mortalite oranı %8,2 idi. Hastaneye başvurudan sonra 3 gün içerisinde %4,3 hasta ölmüştü ve ölen hastaların laktat düzeyleri <4 mmol/L idi. Yapılan ROC analizinde laktat $\geq 2,5$ mmol/L olması mortalite için %59 duyarlı, %71 seçiciydi (70). Bizim çalışmamızda sepsis tanılı hastalar için hastane içi 30 günlük mortalite %25,2 idi. Hastalar ölüm sürelerine göre ayrılmadıkları için mortalite çalışmamızda daha yüksek çıkmış olabilir.

Mikkelsen M.E. ve ark. yaptığı çalışmada acil serviste sepsis ve septik şoklu olan 830 hasta incelenmiş ve hastaların mortalitesine bakılmıştır. 28 günlük mortalite oranı %22,9 ve

60 günlük mortalite oranı %28,3 olarak bulunmuştur. 28 günlük mortalite değerlendirildiğinde septik şokta olmayan ölen/hayatta kalan hastaların laktat düzeylerinin ortalaması 3,4/2,6 mmol/L ($p<0,001$) olarak bulunmuştur. 28 günlük mortalite değerlendirildiğinde septik şokta olan ölen/hayatta kalan hastaların laktat düzeylerinin ortalaması 5,2/3,3 mmol/L ($p<0,001$) olarak bulunmuştur. (77). Biz çalışmamızda septik şok hastalarının 30 günlük mortalitesi %25,2 idi. Çalışmamızda laktat düzeyi normal olan hastalar dahil edilmemiş olmasına rağmen mortalite oranlarımızın benzer olmasının bir nedeni de acil servisimizde sepsis ön tanısı olan hastaların tedavilerinin erken başlaması olabilir.

Filho R.R. ve ark. yaptığı çalışmaya yoğun bakıma kabul edilen sepsis tanılı 443 hasta dahil edilmiş bu hastaların 183'ünde laktat $>2,5$ mmol/L olarak ölçülmüştü. ROC analizinde mortalite için ilk laktat değeri 2,5 mmol/L olan hastaların duyarlılığı %67,4, seçiciliği %61,7, negatif prediktif değeri %94,2 idi (79). Bizim çalışmamızda ROC analizi sonucu en yüksek AUC 0,804 sonucu ile kontrol laktat alınan hasta grubunda bulundu (GA 0,748-0,861 $p<0,001$). ROC analizi sonucuna göre kontrol laktat değeri $>3,15$ mmol/L olmasının mortaliteyi öngörmede %81,3 duyarlı ve %69,7 seçici olduğu hesaplandı. Kontrol laktat düzeyi bakılan hastaların tek kan gazı analizi yapılan hastalardan daha kritik olabileceği bu yüzden ROC analizinin en yüksek sonucu kontrol laktat düzeyinde vermiş olabileceği düşünüldü.

İşler Y. ve ark. yaptığı çalışmada acil servise başvuran covid-19 bulguları olan 316 hasta dahil edilmişti ve bunların 122 tanesi covid-19 sürüntüsü pozitif olan hastalardan oluşmaktaydı. 28 günlük mortalitesi %14,2 idi. PCR pozitif ve negatif olan hastalar arasında laktat düzeyleri anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0,001$). Laktatın mortalite için sınır değeri 2,45 mmol/L bulunmuş, özgüllüğü %80 ve duyarlılığı %81,2 bulunmuştur (AUC: 0,915 GA:0,876-0,955 $p<0,001$) (74). Bizim çalışmamızda covid-19 son tanısı olanların mortalite ile anlamlı ilişkisi bulunmamıştır (OR:0,501 GA:0,153-1,637 $p=0,253$). Covid-19'un Türkiye'de en yoğun görüldüğü dönemde yapılması ve henüz aşılama çalışmalarının başlamamış olması nedeniyle bu çalışmadaki mortalite oranları bizim çalışmamızdan daha yüksek çıkmış olabilir.

Liang D. ve ark. yaptığı çalışmaya koroner yoğun bakımdaki 1.865 AKS tanılı ve laktat düzeyi 0,6-12,0 mmol/L olan hastalar dahil edilmiştir. AKS içerisine ST segment yükselmesi olmayan AMI, ST Segment yükselmeli AMI, anstabil anjina pectoris dahil edilmiş ve hastaların 30 ve 180 günlük mortalitelerine bakılmıştır. Laktat $<1,8$ mmol/L, 1,8-

2,6 mmol/L ve $\geq 2,7$ mmol/L olacak şekilde 3 subgrupta incelenmiş ve 30 günlük mortalite oranları sırasıyla %2,6, %3,7 ve %12,8; 180 günlük mortalite oranları sırasıyla %3,4, %5,6 ve %14,7 olarak bulunmuştur (75). Bizim çalışmamızda da yapılan regresyon analizinde laktat düzeyi $>2,5$ mmol/L olan ve son tanısı AKS olan hastaların mortalitesi %20,0 olarak bulundu (OR:2,303 GA:1,180-4,495 p=0,015). Çalışmamıza laktat düzeyi normal olan hastaların dahil edilmemiş olması nedeniyle mortalitemiz daha yüksek olabilir.

Uyar H. ve ark. yaptığı çalışmada koroner yoğun bakımda olan şok kriterlerini taşımayan KKY tanılı 85 hasta dahil edilmiştir. 37 hastanın laktat düzeyi ≥ 2 mmol/L, 48 hastada <2 mmol/L olarak ölçülmüş ve bu hastaların 6 aylık takibinde mortalite oranı sırasıyla %75,7 ve %41,7 bulunmuştur fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (76). Bizim çalışmamızda bu çalışma ile benzer olarak laktat değeri $>2,5$ mmol/L olan hastaların son tanılarının KKY olması ile ölüm arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (OR:0,165 GA:0,040-0,678 p=0,013).

Aliustaoglu Bayar A.E. ve ark. yaptığı çalışma acil serviste laktat ölçümü yapılan, kreatinin düzeyi 1,2 mg/dL'nin üzerinde olan ve kreatinin düzeyinin %50'den fazla arttığı 18 yaş üstü 694 hasta dahil edilmişti. Hastaların pik laktat değerleri dikkate alınmıştı. Laktat düzeyi 2,5 mmol/L üzerinde ve altında olacak şekilde hastalar 2 gruba ayrılmıştı. Hastaların %51'i acil servisten taburcu edildi, 1 haftanın sonunda %20'si halen serviste yatmaktaydı, %12,1'i yoğun bakımda yatmaktaydı ve %16,9'u ölmüştü. Laktat düzeyi 2,5 mmol/L'nin üzerinde olan hastaların mortalitesi %30,4, $\leq 2,5$ mmol/L olan hastalarda mortalite %8,1 bulunmuştu (OR 5,0; %95 GA 3,2-7,7p<0,001). Laktat düzeyi <2 mmol/L, 2-4 mmol/L, 4-6 mmol/L ve >6 mmol/L olarak kategorize edilmişti. 1 haftalık mortalite oranları sırasıyla %7 (OR 1), %14,4 (OR 2,2, GA 1,3-4), %27,5 (OR 5, GA 2,6-9,7) ve %51,2 (OR 14, GA 7,6-25,5) idi. Regresyon analizi sonucunda ileri yaş, kadın cinsiyet, düşük sistolik kan basıncı ve yüksek laktat düzeyleri 1 haftalık mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştu. Başvuru anında laktat düzeyi $>2,5$ mmol/L olan hastaların ölüm oranı %30,4, bu grupta acil servis takibi sırasında laktat düzeyi normale dönen hastaların ölüm oranı %5,7 idi (80). Bizim çalışmamızda hastaların %37,0'si acil servisten taburcu edildi, %30,1'i servise yatırıldı, %22,5'i yoğun bakıma yatırıldı ve %10,4 öldü. Son tanısı ABY olan hastaların mortalitesi ise Aliustaoglu Bayar A.E. ve ark. yaptığı çalışma ile benzer olarak %32,0 olarak bulundu.

Magnusson C. Ve ark yaptığı çalışma acil servise geçici bilinç kaybıyla başvuran 383 hasta dahil edilmişti. Hastalar tonik-klonik nöbet geçirenler, diğer nöbetler (fokal nöbetler,

absanslar), senkop veya diğer hastalar (akut stres sendromu veya psikiyatrik bozukluklar gibi nöbet veya senkop olarak kabul edilmeyen geçici bilinç kaybı vakaları) olacak şekilde 4 kategoriye ayrılmıştı. Laktat $\geq$ 2,2 mmol/L olanlar hiperlaktatemi olarak kabul edilmişti. Tonik-klonik nöbet geçiren hastaların ortalama laktat düzeyi 7,0 mmol/L idi ve diğer gruplardan daha yüksek ölçülmüştü. Youden indeksi ile en uygun değer %79 duyarlılık (GA 71-85) ve %89 özgüllük (GA 85-93) ile 4,75 mmol/L'ydi. Tonik-klonik nöbet geçiren hastaların %78,5'inde laktat $\geq$ 4,75 mmol/L ölçülmüştü (81). Bizim çalışmamızda nöbet geçiren 59 (%60,0) hasta bulunmaktaydı ve nöbet son tanısı olan hastaların mortalitesini değerlendirdiğimizde hiçbir hastamızın mortalite ile sonuçlanmadığını ortaya koyduk.

Literatürde laktat ile ilgili birçok çalışma olmasına rağmen yapılan literatür taramasında acil servise başvuran, seçilmemiş gruplarda laktat düzeyi yüksek olan hastaların popülasyonu oluşturduğu, mortaliteyi etkileyen faktörlerin araştırıldığı çalışma bulunamamıştır. Bizim çalışmamızın sonucunda laktat düzeyi yüksek olan seçilmemiş hasta grubunda en önemli mortalite göstergelerinin hastanın başvuru vital bulguları, hastanın yaşı, kontrolde yapılan kan gazı analizinin laktat düzeyi ve acil serviste koyulan son tanıları olduğunu ortaya koyduk. Vital bulgular, yaş, son tanılar ve hastaların laktat düzeyleri ile ilgili birçok çalışmaya değindik. Literatür taramamızda kontrol laktat düzeyi ile mortaliteyi ilişkilendiren çalışmaya rastlamadık. Bu çalışmamız ile literatüre kontrol laktat düzeyinin mortaliteyi öngörmeye daha değerli bir laboratuvar tetkiki olduğunu kattık. Acil serviste laktat ve mortalite üzerine birçok çalışma olmasına rağmen laktat düzeyi yüksek olan seçilmemiş gruplarda daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

XI. KISITLILIKLAR

Çalışmamızdaki tüm hastaların kontrol kan gazı analizi yapılmamıştı. Kontrol kan gazı analizi yapılan hastaların başvuru ve kontrol laktat düzeyleri arasındaki süre standardize edilmemişti. Hastalarımızın kan gazı analizleri arteriyel veya venöz yapılmıştı bu nedenle hastaların kan gazı analizlerinde PaCO₂, PaO₂ ve O₂ satürasyonları değerlendirmeye alınamadı. Çalışmamıza sadece acil servisin monitörlü alanlarına yapılan başvurular incelenmişti. Diğer alanlara başvuran hastalar içerisinde de laktat yüksekliği olan hastalar bulunabilirdi. %3,7 hastamıza acil serviste son tanı koyulamadığı için mortalite ve kötü sonlanım ile ilgili analizlere dahil edilememiştir. Çalışmamızın tek merkezli ve geriye yönelik dosya taraması ile yapılması kısıtlılıklarımızdan biridir.

XII. SONUÇ

Acil servise laktat yüksekliği ile başvuran hastalarda mortalite ve kötü sonlanımın tahmin edilmesinde, hastaların vital bulguları, labratuvar değerleri, laktat klirensi, son tanılarındaki parametreler dikkate alınmalıdır. Kontrol laktat değeri 3,15'in üzerinde olması hastalarda mortalite açısından %81,3 duyarlı ve %69,7 seçiciydi. Kontrol laktat değeri %50'den fazla azalan hastalar ile karşılaştırıldığında mortalite, %10-49 arası azalanlarda 2,7 kat, %10 azalan veya artanlarda 5,8 kat, %10-49 arası artanlarda 7,4 kat %50'den fazla artanlarda 11,3 kat daha fazlaydı.

XIII. KAYNAKÇA

1. James JH, Luchette FA, McCarter FD, Fischer JE. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet* [Internet]. 1999 Aug 7 [cited 2022 May 4];354(9177):505–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10465191/>
2. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, Arnold RC, Heffner AC, Kline JA, et al. Prognostic Value and Agreement of Achieving Lactate Clearance or Central Venous Oxygen Saturation Goals During Early Sepsis Resuscitation.
3. Nguyen HB, Kuan W sen, Batech M, Shrikhande P, Mahadevan M, Li CH. Outcome effectiveness of the severe sepsis resuscitation bundle with addition of lactate clearance as a bundle item: a multi-national evaluation. *Critical Care* [Internet]. 2011 [cited 2022 May 4];15:R229. Available from: <http://ccforum.com/content/15/5/R229>
4. Wutrich Y, Barraud D, Conrad M, Cravoisy-Popovic A, Nace L, Bollaert PE, et al. Early increase in arterial lactate concentration under epinephrine infusion is associated with a better prognosis during shock. *Shock* [Internet]. 2010 Jul [cited 2022 May 4];34(1):4–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20016405/>
5. Tisherman SA, Barie P, Bokhari F, Bonadies J, Daley B, Diebel L, et al. Clinical practice guideline: Endpoints of resuscitation. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care* [Internet]. 2004 Oct [cited 2022 May 4];57(4):898–912. Available from: https://journals.lww.com/jtrauma/Fulltext/2004/10000/Clinical_Practice_Guideline_Endpoints_of.34.aspx
6. Cannon JW. Hemorrhagic Shock. Longo DL, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Jan 25 [cited 2022 Jun 14];378(4):370–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29365303/>
7. Vary TC, Siegel JH, Nakatani T, Sato T, Aoyama H. Effect of sepsis on activity of pyruvate dehydrogenase complex in skeletal muscle and liver. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1986.250.6.E634> [Internet]. 1986 [cited 2022 May 9];250(6 (13/6)). Available from: <https://journals.physiology.org/doi/epdf/10.1152/ajpendo.1986.250.6.E634>
8. Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts JC, Berg KM, Cocchi MN, Donnino MW. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate.
9. Murray MJ, Gonze MD, Nowak LR, Cobb CF. Serum D(-)-lactate levels as an aid to diagnosing acute intestinal ischemia. *Am J Surg* [Internet]. 1994 [cited 2022 May 4];167(6):575–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8209931/>
10. Iscra F, Gullo A, Biolo G. Bench-to-bedside review: lactate and the lung. *Crit Care* [Internet]. 2002 [cited 2022 May 15];6(4):327–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12225608/>
11. Fowler AA, Hamman RF, Zerbe GO, Benson KN, Hyers TM. Adult respiratory distress syndrome. Prognosis after onset. *Am Rev Respir Dis* [Internet]. 1985 [cited 2022 May 9];132(3):472–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4037519/>
12. Benninga H (Harm). A history of lactic acid making : a chapter in the history of biotechnology [Internet]. Kluwer Academic Publishers; 1990 [cited 2022 May 3]. 478 p. Available from: <https://link.springer.com/book/9780792306252>
13. Connor H, Woods HF, Ledingham JGG. Comparison of the kinetics and utilisation of D(-)-and L(+)-sodium lactate in normal man. *Ann Nutr Metab* [Internet]. 1983 [cited 2022 Apr 20];27(6):481–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6651225/>
14. de Vrese M, Koppenhoefer B, Barth CA. D-lactic acid metabolism after an oral load of DL-lactate. *Clin Nutr* [Internet]. 1990 [cited 2022 Apr 20];9(1):23–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16837316/>

15. Talasniemi JP, Pennanen S, Savolainen H, Niskanen L, Liesivuori J. Analytical investigation: assay of D-lactate in diabetic plasma and urine. *Clin Biochem* [Internet]. 2008 Sep [cited 2022 Apr 20];41(13):1099–103. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18638467/>
16. Mizock BA, Falk JL. Lactic acidosis in critical illness. *Crit Care Med* [Internet]. 1992 [cited 2022 May 3];20(1):80–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1309494/>
17. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care* [Internet]. 2006 Aug [cited 2022 May 7];12(4):315–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16810041/>
18. Brooks GA. Lactate shuttles in nature. *Biochem Soc Trans*. 2002;30(2):258–64.
19. Perriello G, Jorde R, Nurjhan N, Stumvoll M, Dailey G, Jenssen T, et al. Estimation of glucose-alanine-lactate-glutamine cycles in postabsorptive humans: role of skeletal muscle. *Am J Physiol* [Internet]. 1995 [cited 2022 Apr 20];269(3 Pt 1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7573421/>
20. Mizock BA. Alterations in carbohydrate metabolism during stress: a review of the literature. *Am J Med* [Internet]. 1995 [cited 2022 May 1];98(1):75–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7825623/>
21. Exton~ JH, Park CR. Control of Gluconeogenesis in Liver. *THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY*. 1969;244(6):1424–33.
22. Adeva-Andany M, López-Ojén M, Funcasta-Calderón R, Ameneiros-Rodríguez E, Donapetry-García C, Vila-Altesor M, et al. Comprehensive review on lactate metabolism in human health. *Mitochondrion* [Internet]. 2014 [cited 2022 May 3];17:76–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24929216/>
23. Kreisberg RA. Lactate homeostasis and lactic acidosis. *Ann Intern Med* [Internet]. 1980 [cited 2022 Apr 20];92(2 Pt 1):227–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6766289/>
24. Kimmoun A, Novy E, Auchet T, Ducrocq N, Levy B. Hemodynamic consequences of severe lactic acidosis in shock states: from bench to bedside. 2015;
25. Bellomo R. Bench-to-bedside review: Lactate and the kidney. *Critical Care* [Internet]. 2002 [cited 2022 May 3];6(4):322. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1237458/>
26. Mazzeo RS, Brooks GA, Schoeller DA, Budinger TF. Disposal of blood [1-13C]lactate in humans during rest and exercise. *J Appl Physiol* (1985) [Internet]. 1986 [cited 2022 May 4];60(1):232–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3080398/>
27. Stanley WC, Wisneski JA, Gertz EW, Neese RA, Brooks GA. Glucose and lactate interrelations during moderate-intensity exercise in humans. *Metabolism* [Internet]. 1988 [cited 2022 May 4];37(9):850–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3138512/>
28. Hashimoto T, Hussien R, Oommen S, Gohil K, Brooks GA. Lactate sensitive transcription factor network in L6 cells: activation of MCT1 and mitochondrial biogenesis. *FASEB J* [Internet]. 2007 Aug [cited 2022 May 4];21(10):2602–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17395833/>
29. Melkonian EA, Asuka E, Schury MP. Physiology, Gluconeogenesis. *StatPearls* [Internet]. 2021 May 9 [cited 2022 May 1]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541119/>
30. Patel KP, O'Brien TW, Subramony SH, Shuster J, Stacpoole PW. The spectrum of pyruvate dehydrogenase complex deficiency: clinical, biochemical and genetic features in 371 patients. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2012 Jan [cited 2022 May 4];105(1):34–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22079328/>

31. Hampson NB, Piantadosi CA, Thom SR, Weaver LK. Practice recommendations in the diagnosis, management, and prevention of carbon monoxide poisoning. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2012 Dec 1 [cited 2022 May 4];186(11):1095–101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23087025/>
32. Fisher DS, Bowskill S, Saliba L, Flanagan RJ. Unintentional domestic non-fire related carbon monoxide poisoning: data from media reports, UK/Republic of Ireland 1986-2011. *Clin Toxicol (Phila)* [Internet]. 2013 Jun [cited 2022 May 4];51(5):409–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23578111/>
33. Levy B, Gibot S, Franck P, Cravoisy A, Bollaert PE. Relation between muscle Na+K+ ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet* [Internet]. 2005 Mar 5 [cited 2022 May 7];365(9462):871–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15752531/>
34. Vanni S, Viviani G, Baioni M, Pepe G, Nazerian P, Socci F, et al. Prognostic value of plasma lactate levels among patients with acute pulmonary embolism: the thrombo-embolism lactate outcome study. *Ann Emerg Med* [Internet]. 2013 [cited 2022 May 4];61(3):330–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23306454/>
35. Lipka K, Bülow HH. Lactic acidosis following convulsions. *Acta Anaesthesiol Scand* [Internet]. 2003 May [cited 2022 May 4];47(5):616–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12699523/>
36. Fiddian-Green RG. Splanchnic ischaemia and multiple organ failure in the critically ill. *Annals of The Royal College of Surgeons of England* [Internet]. 1988 [cited 2022 May 9];70(3):128. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2498730/>
37. Haas SA, Lange T, Saugel B, Petzoldt M, Fuhrmann V, Metschke M, et al. Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients. *Intensive Care Med* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2022 May 15];42(2):202–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26556617/>
38. Jeng JC, Jablonski K, Bridgeman A, Jordan MH. Serum lactate, not base deficit, rapidly predicts survival after major burns. *Burns* [Internet]. 2002 [cited 2022 May 4];28(2):161–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11900940/>
39. Kamolz LP, Andel H, Schramm W, Meissl G, Herndon DN, Frey M. Lactate: early predictor of morbidity and mortality in patients with severe burns. *Burns* [Internet]. 2005 Dec [cited 2022 May 4];31(8):986–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16274931/>
40. Morgan TJ, Scott PH, Anstey CM, Bowling FG. Hyperlactatemia in diabetic ketoacidosis is common and can be prolonged: lactate time-series from 25 intensive care admissions. *J Clin Monit Comput* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2022 May 9];35(4):757–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32435932/>
41. Butterworth RF. Thiamine deficiency-related brain dysfunction in chronic liver failure. *Metab Brain Dis* [Internet]. 2009 Mar [cited 2022 May 5];24(1):189–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19067139/>
42. Donnino MW, Vega J, Miller J, Walsh M. Myths and misconceptions of Wernicke's encephalopathy: what every emergency physician should know. *Ann Emerg Med* [Internet]. 2007 Dec [cited 2022 May 5];50(6):715–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17681641/>
43. Rossouw JE, Labadarios D, Krasner N, Davis M, Williams R. Red blood cell transketolase activity and the effect of thiamine supplementation in patients with chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 1978 [cited 2022 May 5];13(2):133–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/635453/>

44. Saad L, Silva L, Banzato C, Dantas C, Garcia C. Anorexia nervosa and Wernicke-Korsakoff syndrome: a case report. *Journal of Medical Case Reports* [Internet]. 2010 [cited 2022 May 5];4:217. Available from: [/pmc/articles/PMC2917440/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17145109/)
45. Donnino MW, Miller J, Garcia AJ, McKee E, Walsh M. Distinctive acid-base pattern in Wernicke's encephalopathy. *Ann Emerg Med* [Internet]. 2007 Dec [cited 2022 May 5];50(6):722–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17145109/>
46. Munoz J, Mohd Khushman MK, Amr Hanbali AH, Stoltenberg M. Severe lactic acidosis in a patient with metastatic prostate cancer. *Journal of Cancer Research and Therapeutics* [Internet]. 2011 Apr [cited 2022 May 7];7(2):201. Available from: <https://www.cancerjournal.net/article.asp?issn=0973-1482;year=2011;volume=7;issue=2;spage=201;epage=202;aulast=Munoz>
47. HARRIS P, BAILEY T, BATEMAN M, FITZGERALD MG, GLOSTER J, HARRIS EA, et al. LACTATE, PYRUVATE, GLUCOSE, AND FREE FATTY ACID IN MIXED VENOUS AND ARTERIAL BLOOD. *J Appl Physiol* [Internet]. 1963 Sep 1 [cited 2022 May 15];18:933–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14063263/>
48. Williams RH, Palmer JP. Farewell to phenformin for treating diabetes mellitus. *Ann Intern Med* [Internet]. 1975 [cited 2022 May 5];83(4):567–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1166991/>
49. Scale T, Harvey JN. Diabetes, metformin and lactic acidosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2011 Feb [cited 2022 May 12];74(2):191–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21039727/>
50. Lalau JD. Lactic acidosis induced by metformin: incidence, management and prevention. *Drug Saf* [Internet]. 2010 [cited 2022 May 5];33(9):727–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20701406/>
51. Price G. Metformin lactic acidosis, acute renal failure and rofecoxib. *Br J Anaesth* [Internet]. 2003 [cited 2022 May 5];91(6):909–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14633764/>
52. Kreisberg RA, Owen WC, Siegal AM. Hyperlacticacidemia in Man: Ethanol-Phenformin Synergism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 1972 Jan 1 [cited 2022 May 5];34(1):29–35. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/34/1/29/2685697>
53. Fontenot AP, Pelak VS. Development of neurologic symptoms in a 26-year-old woman following recovery from methanol intoxication. *Chest* [Internet]. 2002 [cited 2022 May 5];122(4):1436–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12377876/>
54. Epker JL, Bakker J. Accidental methanol ingestion: case report. *BMC Emerg Med* [Internet]. 2010 Feb 22 [cited 2022 May 5];10(1):3. Available from: <https://bmccemergmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-227X-10-3>
55. Huttner HB, Berger C, Schwab S. Severe ethylene glycol intoxication mimicking acute basilar artery occlusion. *Neurocrit Care* [Internet]. 2005 Oct [cited 2022 May 5];3(2):171–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16174889/>
56. Brindley PG, Butler MS, Cembrowski G, Brindley DN. Falsely elevated point-of-care lactate measurement after ingestion of ethylene glycol. *CMAJ* [Internet]. 2007 Apr 10 [cited 2022 May 5];176(8):1097–9. Available from: <https://www.cmaj.ca/content/176/8/1097>
57. Roth B, Woo O, Blanc P. Early metabolic acidosis and coma after acetaminophen ingestion. *Ann Emerg Med* [Internet]. 1999 [cited 2022 May 5];33(4):452–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10092726/>
58. Fannin RD, Russo M, O'Connell TM, Gerrish K, Winnike JH, Macdonald J, et al. Acetaminophen dosing of humans results in blood transcriptome and metabolome

- changes consistent with impaired oxidative phosphorylation. *Hepatology* [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2022 May 5];51(1):227–36. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC19918972/?tool=EBI>
59. Lau E, Mazer J, Carino G. Case Report: Inhaled β -agonist therapy and respiratory muscle fatigue as under-recognised causes of lactic acidosis. *BMJ Case Reports* [Internet]. 2013 Oct 14 [cited 2022 May 12];2013. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3822143/>
 60. Meert KL, McCaulley L, Sarnaik AP. Mechanism of lactic acidosis in children with acute severe asthma. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2012 Jan [cited 2022 May 12];13(1):28–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21460758/>
 61. Haffner CA, Kendall MJ. Metabolic effects of beta 2-agonists. *J Clin Pharm Ther* [Internet]. 1992 [cited 2022 May 12];17(3):155–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1353501/>
 62. Bayrak O, Aksay E, Oray NC, Bayram B, Sakar S. Does salbutamol associated with increase in lactate levels in emergency department patients? *J Crit Care* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2022 May 12];61:29–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33070026/>
 63. Kraut JA, Madias NE. In-Depth Review Serum Anion Gap: Its Uses and Limitations in Clinical Medicine. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2007;2:162–74. Available from: www.cjasn.org.
 64. Lolekha PH, Vanavanan S, Lolekha S. Update on value of the anion gap in clinical diagnosis and laboratory evaluation. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2001 May [cited 2022 May 11];307(1–2):33–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11369334/>
 65. KRUSE JA. Lactic acidosis, Part 2: Clinical significance, diagnosis, and treatment. *The Journal of Critical Illness* [Internet]. 1999;14:514. Available from: <https://link.gale.com/apps/doc/A68765846/AONE?u=anon~d7211a91&sid=googleScholar&xid=70df1836>
 66. Vincent JL, Bakker J. Blood lactate levels in sepsis: in 8 questions. *Curr Opin Crit Care* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2022 May 15];27(3):298–302. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33852499/>
 67. Wernly B, Heramvand N, Masyuk M, Rezar R, Bruno RR, Kelm M, et al. Acidosis predicts mortality independently from hyperlactatemia in patients with sepsis. *European Journal of Internal Medicine*. 2020 Jun 1;76:76–81.
 68. Gharipour A, Razavi R, Gharipour M, Modarres R, Nezafati P, Mirkheshti N. The incidence and outcome of severe hyperlactatemia in critically ill patients. *Intern Emerg Med* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Jun 11];16(1):115–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32415561/>
 69. Jansen TC, van Bommel J, Mulder PG, Rommes JH, Schievelde SJM, Bakker J. The prognostic value of blood lactate levels relative to that of vital signs in the pre-hospital setting: a pilot study. *Crit Care* [Internet]. 2008 Dec 17 [cited 2022 Jun 12];12(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19091118/>
 70. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Nathanson LA, Lisbon A, Wolfe RE, et al. Serum Lactate as a Predictor of Mortality in Emergency Department Patients with Infection. *Annals of Emergency Medicine*. 2005 May 1;45(5):524–8.
 71. del Portal DA, Shofer F, Mikkelsen ME, Dorsey PJ, Gaieski DF, Goyal M, et al. Emergency Department Lactate Is Associated with Mortality in Older Adults Admitted With and Without Infections. *Academic Emergency Medicine* [Internet]. 2010 Mar 1 [cited 2022 Jun 15];17(3):260–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1553-2712.2010.00681.x>

72. Bou Chebl R, el Khuri C, Shami A, Rajha E, Faris N, Bachir R, et al. Serum lactate is an independent predictor of hospital mortality in critically ill patients in the emergency department: A retrospective study. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* [Internet]. 2017 Jul 14 [cited 2022 Jun 15];25(1):1–7. Available from: <https://sjtrem.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13049-017-0415-8>
73. Henning DJ, Oedorf K, Day DE, Redfield CS, Huguenel CJ, Roberts JC, et al. Derivation and Validation of Predictive Factors for Clinical Deterioration after Admission in Emergency Department Patients Presenting with Abnormal Vital Signs Without Shock. *West J Emerg Med* [Internet]. 2015 [cited 2022 Jun 12];16(7):1059–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26759655/>
74. EURASIAN JOURNAL OF EMERGENCY MEDICINE EURASIAN JOURNAL OF EMERGENCY MEDICINE 264. 2021;
75. Liang D, Zhou X, Hong X, Feng X, Shan P, Xie Q, et al. Association between admission lactate levels and mortality in patients with acute coronary syndrome: a retrospective cohort study. *Coron Artery Dis* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2022 Jun 12];30(1):26–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30398983/>
76. Uyar H, Yesil E, Karadeniz M, Orscelik O, Ozkan B, Ozcan T, et al. The Effect of High Lactate Level on Mortality in Acute Heart Failure Patients With Reduced Ejection Fraction Without Cardiogenic Shock. *Cardiovasc Toxicol* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Jun 12];20(4):361–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32048133/>
77. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah C v., et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* [Internet]. 2009 [cited 2022 Jun 12];37(5):1670–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19325467/>
78. Villar J, Short JH, Lighthall G. Lactate Predicts Both Short- and Long-Term Mortality in Patients With and Without Sepsis. *Infectious Diseases* [Internet]. 2019 Jan [cited 2022 Jun 12];12:117863371986277. Available from: <https://pmc/articles/PMC6686323/>
79. Filho RR, Rocha LL, Corrêa TD, Souza Pessoa CM, Colombo G, Cesar Assuncao MS. Blood lactate levels cutoff and mortality prediction in sepsis - Time for a reappraisal? A retrospective cohort study. *Shock* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2022 Jun 12];46(5):480–5. Available from: https://journals.lww.com/shockjournal/Fulltext/2016/11000/Blood_Lactate_Levels_Cutoff_and_Mortality.3.aspx
80. Aliustaoglu Bayar AE, Aksay E, Oray NC. Lactate measurements accurately predicts 1-week mortality in emergency department patients with acute kidney injury. *Turk J Emerg Med* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2022 Jun 17];19(4):136–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31687612/>

XIV. EKLER

a. Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurul Onayı

Karar No:2022/13-17		Tarih:06.04.2022			
KARAR BİLGİLERİ	Prof.Dr.Ersin Aksay'ın sorumlusu olduğu "Acil Serviste Laktat Yüksekliği Olan Hastalarda Mortalite İçin Risk Faktörlerinin Araştırılması" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın mevcut haliyle etik yönden uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.				
ETİK KURUL BİLGİLERİ					
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
ETİK KURUL ÜYELERİ					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?	İmza
Prof.Dr.Mehmet Birhan Yılmaz (Başkan)	Kardiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Erkek	E ☐ H ☒	
Prof.Dr. Emel Çalikoğlu (Başkan Yardımcısı)	Preventif Onkoloji	Onkoloji Enstitüsü	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr. Ahmet Okay Çağlayan	Moleküler Tıp	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Erkek	E ☐ H ☒	
Prof.Dr. Suna Asilsoy	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Seher Özyürek	Muskuloskeletal Fizyoterapi	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Nil Hocaoglu Aksay	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr. Meryem Öztürk Haney	Halk Sağlığı Hemşireliği	Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr. Aylin Özgen Alpaydın	Göğüs Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr. Aliye Akcalı	Periodontoloji	Diş Hekimliği Fakültesi	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr. Şule Özbilgin	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	DEÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐ H ☒	
Dr.Öğr.Üyesi Özlenen Şimşek Papur	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Kadın	E ☐ H ☒	
Dr.Öğr.Üyesi Tolga Şahin	Spor Yönetim Bilimleri	Necat Hepkon Spor Bilimleri Fakültesi	Erkek	E ☐ H ☒	
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç Yüksel	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E ☐ H ☒	