



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**



**YOĞUN BAKIM HASTALARINDA KAN LAKTAT, C-REAKTİF
PROTEİN, PaO₂/FiO₂, ORTALAMA ARTERİYEL BASINÇ VE
KREATİNİN DÜZEYLERİNİN MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. ÖZGÜR METİN**

DÜZCE – 2017



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YOĞUN BAKIM HASTALARINDA KAN LAKTAT, C-REAKTİF
PROTEİN, PaO₂/FiO₂, ORTALAMA ARTERİYEL BASINÇ VE
KREATİNİN DÜZEYLERİNİN MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ**

DR. ÖZGÜR METİN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez danışmanı
Yrd. Doç. Dr. TÜRKAY AKBAŞ

DÜZCE – 2017

I.ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden her zaman yararlandığım, tez hocam sayın Yrd. Doç. Dr. Türkay AKBAŞ, uzmanlık eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle büyük emekleri geçen değerli hocalarım Prof. Dr. Tansu SAV, Doç. Dr. Onur EŞBAH, Yrd. Doç. Dr. Birgül ÖNEÇ, Yrd. Doç. Dr. Kürşad ÖNEÇ, Yrd. Doç. Dr. Attila ÖNMEZ, Doç. Dr. Serkan TORUN'a;

İhtisas sürem boyunca devam ettiğim rotasyonlar sırasında birlikte çalışma fırsatı ve şansını bulduğum sayın hocalarıma;

İstatistik çalışmasındaki yardımlarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Mehmet Ali SUNGUR'a;

Uzmanlık eğitimim süresince çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, diyaliz ünitesi, dahiliye yoğun bakım ve kliniğimiz hemşirelerine ve tüm hastane personeline;

Desteklerini ve sevgilerini benden esirgemeyen sevgili eşime, aile büyüklerime, Ahmet Berk'e;

Teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Özgür METİN

24.11.2017

II. İÇİNDEKİLER

I.ÖNSÖZ	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. TÜRKÇE ÖZET	IV
IV. İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	VI
V. TABLOLAR	VIII
VI. ŞEKİLLER.....	IX
VII. SİMGELER VE KISALTMALAR	i
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. KAN LAKTAT DEĞERİ İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER	3
2.1.1. Normal laktat üretimi	3
2.1.1.1. Laktat ölçümü	5
2.1.1.2. Laktat ve laktik asidoz.....	5
2.1.1.3. NADH ve NAD ⁺ ’nın laktat üretimindeki önemi	7
2.1.2. Laktat metabolizması	8
2.1.2.1. Oksidatif yakıt olarak laktat.....	9
2.1.3. Hiperlaktatemi ve nedenleri.....	10
2.1.3.1. Laktat üretiminde artış.....	12
2.1.3.2. Artmış glikoliz	13
2.1.3.3. Metabolizma bozuklukları	14
2.1.3.4. Hepatik laktat klirensinin azalması.....	15
2.1.3.5. Oral hipoglisemik ilaçlar	15
2.1.3.6. Sepsis	15
2.1.3.7. Kronik karaciğer hastalıkları	16
2.1.4. Kan laktat düzeyi ve mortalite ilişkisi.....	17
2.2. C-REAKTİF PROTEİN İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER	18
2.2.1. C-reaktif proteinin fizyolojisi.....	18
2.2.2. CRP ölçüm yöntemleri.....	21
2.2.3. CRP’nin enfeksiyon hastalıklarında kullanımı	21

2.2.4. C-reaktif protein düzeyi ve mortalite ilişkisi	22
2.3. KREATİNİN İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER.....	23
2.3.1. Kreatinin metabolizması ve kreatinin yıkımı	23
2.3.2. Plazma kreatinin düzeyini yükselten durumlar	25
2.3.2.1. Kreatinin itrahının azalması	25
2.3.2.2. Kreatinin yapımının artması.....	25
2.3.2.3. Kreatinin ile benzer reaksiyon veren bileşikler	25
2.3.3. Kreatinin düzeyi ve mortalite ilişkisi	25
2.4. PAO_2/FiO_2 İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER.....	28
2.4.1. Parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO_2)	28
2.4.1.1. Hipoksi	29
2.4.2. Fraksiyone oksijen (FiO_2).....	30
2.4.3. PaO_2/FiO_2 oranı.....	31
2.4.4. PaO_2/FiO_2 düzeyi ve mortalite ilişkisi	32
2.5. ORTALAMA ARTERİYEL BASINÇ İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER	33
2.5.1. Ortalama arteriyel basınç (OAB) tanımı	33
2.5.2. Ortalama arteriyel basınç ve mortalite ilişkisi	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. Çalışma Grubu	35
3.2. İstatistiksel Analiz.....	42
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ.....	59
7.KAYNAKÇA	61

III. ÖZET

Giriş: Yoğun bakıma kabul edilen hastalar arasında mortalite oranı oldukça yüksektir. Altta yatan temel neden başta olmak üzere; yaş, mekanik ventilasyon ve hastalık şiddeti gibi birçok etkene bağlı olarak mortalite oranları %14 ile %41.1 arasında değişmektedir. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların ölüm riski klinik bulgular ve laboratuvar testleri ile tahmin edilebilmektedir. Bu bulgularda yer alan parametrelerdeki değişiklikler yoğun bakım ünitesindeki hastaların prognozunu tahmin etmek için kullanılmaktadır. Başta kan laktat seviyesi olmak üzere, C-reaktif protein (CRP), parsiyel arteriyel oksijen basıncı/solunan oksijen konsantrasyonu ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) oranı, ortalama arteriyel basınç (OAB) ve kreatinin değerleri önemli parametrelerden bazılarıdır. Bu çalışmanın amacı, yoğun bakımda yatan hastalarda, laboratuvar bulgularıyla kolay bir şekilde elde edilen kan laktat seviyesi, C-reaktif protein, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ve kreatinin düzeyi ile ölçülen OAB değerlerinin mortalite oranı arasındaki ilişkiyi belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Eylül 2015-Nisan 2017 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesine yatışı yapılan, ≥ 18 yaş, çalışmayı kabul eden ve dolaşım bozukluğu yapmadan laktat değerini etkileyen hastalık veya ilaç kullanımı olmayan 120 hasta alınmıştır. Hastaların giriş, 24. saat, 48. saat ve 72. saatlerde yoğun bakımda günlük bakılan laboratuvar verileri ile hemşire formlarında yazılı olan tansiyon ve idrar değerleri günlük kaydedilmiştir. Tüm hastalar 90 gün boyunca takip edildiler.

Bulgular: Özgeçmiş tanılarında en sık diyabetes mellitus, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkları olan hastaların yoğun bakım ünitesine ana yatış nedeni %67.8 ile enfeksiyon idi. Ortanca APACHE II skoru 22 (16-29) olan hastaların 77'sine (%64.2) invaziv mekanik ventilasyon (İMV) ve 41'ine (%34.2) noninvaziv mekanik ventilasyon uygulandı. Hastaların 83'üne (%69.2) ARDS ve 60'ına (%50) akut böbrek hasarı (ABH) tanısı konuldu. ABH tanısı konulan hastalardan 9'una (%7.5) renal replasman tedavisi uygulandı. Hastaların yoğun bakım yatış süresi 7 (4-15) gün ve hastane yatış süresi 16.5 (8.2-29.7) gün olarak saptandı. Kan laktat değeri

> 2 mg/dL olan hastaların giriş, 24. , 48. ve 72. saat hesaplanan SOFA skorları laktat değeri $\leq$ 2 mg/dL olan hastalara kıyasla daha yüksek görüldü. Genel yoğun bakım mortalitesi 42 (%35) olarak bulundu. Ölenlerde entübasyon, İMV, noradrenalin infüzyonu, ABH, hipotansiyon (OAB < 65 mmHg) ve sepsis tanısı oranı daha fazlaydı. Ölenlerin yaş ortalaması yaşayanlara kıyasla daha yüksek bulundu. Laktat düzeyi > 2 mg/dL olan hastalarda yoğun bakım, hastane, 28 günlük ve 90 günlük mortalite oranları yüksek bulundu. Yoğun bakım takibinde kreatinin değeri ilk 72 saat içinde $\leq$ 1.2 mg/dL seyredenlerde ölüm oranı düşük hesaplandı. Giriş, 24. saat, 48. saat ve 72. saat CRP değerleri ile yoğun bakım, hastane, 28 günlük ve 90 günlük mortalite arasında ilişki olmadığı görüldü. Hastaların yoğun bakım ünitesine kabulündeki PaO₂/FiO₂ değeri < 300 olanlarda 28 günlük mortalite düşük bulunurken, PaO₂/FiO₂ değeri $\leq$ 200 olanlarda ise 90 günlük mortalite yüksek bulundu. Hastaların giriş, 24. saat, 48. saat ve 72. saat OAB değerleri ile yoğun bakım, hastane, 28 günlük ve 90 günlük mortalite arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Sonuç: Hastaların yoğun bakıma kabulünden sonra elde edilen bulgulardan olan kan laktat değeri, kreatinin değeri, PaO₂/FiO₂ oranları ile mortalite arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Bununla beraber OAB değeri ile mortalite arasında bu ilişkinin olmadığı gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Yoğun bakım, laktik asidoz, PaO₂/FiO₂, C-reaktif protein, kreatinin, ortalama arteriyel basınç, mortalite.

IV. ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN BLOOD LEVELS OF LACTATE, C-REACTIVE PROTEIN, CREATININE, PaO₂ / FiO₂, MEAN ARTERIAL PRESSURE AND MORTALITY IN INTENSIVE CARE UNIT PATIENTS

Introduction: The mortality rate is very high among patients admitted to the intensive care unit (ICU). The mortality rates vary between 14% and 41.1% depending on the admission diagnosis, age, duration of mechanical ventilation and the severity of the disease. Pathophysiologic signs, clinical findings and laboratory tests are the first to determine the risk of death in ICU patients. The changes in these parameters are used to estimate both the risk of death and the prognosis of patients in the ICU. C-reactive protein (CRP), partial arterial oxygen pressure/inhaled oxygen concentration (PaO₂/FiO₂) ratio, mean arterial pressure (MAP), lactate and creatinine values are some of the important parameters for determining the prognosis. Many of these parameters' relationship with mortality are not well understood. The aim of this study is to determine the association between mortality and lactic acidosis (blood lactate level), C-reactive protein, PaO₂/FiO₂, mean arterial pressure and creatinine in patients admitted to the ICU.

Material and Methods: One-hundred-twenty patients who were admitted to Medical Intensive Care Unit of Düzce University Medical Faculty Research and Practice Hospital between September 2015 and April 2017 were included in the study. All patients were ≥ 18 years old had no illness or drug use affecting blood lactate. Blood pressure and urine values were recorded daily at 24h, 48h and 72h in the intensive care unit, daily laboratory data and nurse forms. All patients were followed for 90 days.

Results: The main ICU admission diagnosis of the patients, whom mostly seen comorbidities were diabetes mellitus, hypertension and cardiovascular diseases, was infection with rate of 67.8%. The median APACHE II score was 22 (16-29) and invasive mechanical ventilation (IMV) was applied to 77 patients (64.2%) while noninvasive mechanical ventilation (NIMV) was applied to 41 patients (34.2%). Eighty-three patients (69.2%) were diagnosed with ARDS and 60 patients (50%) with acute kidney injury (AKI). Nine patients (15%) with diagnosis of AKI underwent renal replacement therapy. The intensive care unit stay was 7 (4-15) days

and the overall hospital stay was 16.5 (8.2-29.7) days. SOFA scores calculated at entry, 24th, 48th and 72th hours were found higher in patients with blood lactate level > 2 mg/dL than patients with lactate level ≤ 2 mg/dL. The overall intensive care mortality was 42 (35%). Rate of intubation, IMV, noradrenalin infusion, AKI, hypotension (MAP < 65 mmHg), and diagnosis of sepsis were higher among nonsurvivors. The mean age was higher among nonsurvivors than survivors. Patients with blood lactate level > 2 mg/dL had higher intensive care, hospital, 28- and 90-day mortality rates. The mortality rate was found to be less among patients who had creatinine levels ≤ 1.2 mg/dL in the first 72 hours of ICU follow up. There was no relationship between admission, 24, 48 and 72 hours CRP values and ICU, hospital, 28 and 90-day mortality. Patients admitted to ICU with $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ value < 300 had low 28-day mortality rates while patients with $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ value ≤ 200 had high 90-day mortality rates. There was no correlation between patients' admission, 24, 48 and 72 hours MAP values and ICU, hospital, 28- and 90-day mortality rates.

Discussion: Blood lactate level, creatinine value and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio, obtained after admission of patients into ICU, and mortality were found to be correlated. However, there is no relationship between MAP values and mortality.

Keywords: Intensive care unit, lactic acidosis, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, C-reactive protein, creatinine, mean arterial pressure and mortality.

V. TABLOLAR

Tablo 1: Laktik asidoz sınıflandırılması-----	11
Tablo 2: Hiperlaktemi yapan ilaç ve toksinler-----	11
Tablo 3: KDIGO rehberine göre ABH evreleri -----	27
Tablo 4: ARDS Berlin kriterleri -----	32
Tablo 5: Hastaların dışlanma kriterleri -----	35
Tablo 6: Hastaların yatış tanıları -----	35
Tablo 7: SOFA skoru tablosu-----	38
Tablo 8: Çoklu organ yetmezlik kriterleri-----	39
Tablo 9: ARDS tanısında Berlin kriterleri -----	40
Tablo 10: KDIGO rehberine göre ABH evreleri-----	40
Tablo 11: Hastalara ait genel bilgiler-1 -----	44
Tablo 12: Hastalara ait genel bilgiler-2-----	45
Tablo 13: Hiperlaktatemi olan ve olmayan hastaların giriş, 24. saat, 48. saat ve 72. saat SOFA değerleri-----	46
Tablo 14: Ölen ve yaşayan hastalara ait genel bilgiler-----	47
Tablo 15: Giriş, 24. saat, 48. saat ve 72. saat laktat düzeyi ile yoğun bakım, hastane, 28 günlük ve 90 günlük mortalite arasındaki ilişki-----	48
Tablo 16: Giriş, 24. saat, 48. saat ve 72. saat kreatinin (> 1.2 mg/dL) yüksekliği ile yoğun bakım, hastane, 28 günlük ve 90 günlük mortalite arasındaki ilişki -----	49
Tablo 17: Giriş, 24. saat, 48. saat ve 72. saat CRP (> 5 mg/dL) yüksekliği ile yoğun bakım, hastane, 28 günlük ve 90 günlük mortalite arasındaki ilişki-----	50
Tablo 18: Giriş, 24. saat, 48. saat ve 72 saat PaO ₂ /FiO ₂ oranları ile yoğun bakım, hastane, 28 günlük ve 90 günlük mortalite arasındaki ilişki-----	51
Tablo 19: Giriş, 24. saat, 48. saat ve 72. saat ortalama arteriyel basınç değerleri ile yoğun bakım, hastane, 28 günlük ve 90 günlük mortalite arasındaki ilişki -----	52

VI. ŞEKİLLER

Şekil 2.1: Laktat üretimi.....	3
Şekil 2.2: Cori siklusu.....	4
Şekil 2.3: Laktik asit	6
Şekil 2.4: Oks-fos taşıyıcı sistemi	7
Şekil 2.5: Laktat metabolizması	8
Şekil 2.6: Glikoliz reaksiyonu	14
Şekil 2.7: C-reaktif proteinin yapısı ve hücre membranına bağlanması	19
Şekil 2.8: Pentamer şeklindeki CRP molekülünün şematik gösterimi	20

VII. SİMGELER VE KISALTMALAR

ABH	Akut böbrek hasarı
APACHE	Acute physiology and chronic health evaluation
ARDS	Akut respiratuar distres sendromu
ATP	Adenozin trifosfat
CPAP	Devamlı pozitif hava basıncı
CRP	C-reaktif protein
ÇOYS	Çoklu organ yetmezlik sendromu
DIK	Disemine intravasküler koagülasyon
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
FiO₂	Fraksiyonel inspire edilen oksijen konsantrasyonu
GFH	Glomerüler filtrasyon hızı
GKS	Glasgow koma skoru
IL-6	İnterlökin-6
IMV	İnvaziv mekanik ventilasyon
LDH	Laktat dehidrojenaz
LDL	Low density lipoprotein
MAP	Mean arterial pressure
NAD	Nikotinamid adenin dinükleotid
NADH	Nikotinamid adenin dinükleotid hidrojenaz
NIMV	Noninvaziv mekanik ventilasyon
OAB	Ortalama arteriyel basınç
PaO₂	Parsiyel arteriyel oksijen basıncı
PEEP	Ekspiryum sonu pozitif basıncı
PEP	Fosfoenolpiruvat
PFK	Fosfofruktokinaz
RRT	Renal replasman tedavisi

SAPS II	Basitleştirilmiş akut fizyoloji skorlaması
SOFA	Sequential organ failure assessment
TCA	Trikarboksilik asit
TNF	Tümör nekroz faktör
YBÜ	Yoğun bakım ünitesi



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yoğun bakıma kabul edilen hastalar arasında mortalite oranı oldukça yüksektir. Altta yatan temel neden başta olmak üzere; yaş, mekanik ventilasyon, hastalık şiddeti gibi birçok etkene bağlı olarak mortalite oranları %14 ile %41.1 arasında bildirilmiştir (1, 2). Mortalite oranını düşürebilmek, prognozu önceden tahmin edebilmek ve klinik araştırmaların ve tedavilerin değerlendirilmesinde hastaları standardize edebilecek yöntemleri geliştirebilmek için APACHE II skoru ve SAPS-II skoru gibi bazı skorlama sistemleri geliştirilmiştir (3, 4). Bu skorlama sistemleriyle hastalığın tipi, hastanın fizyolojik durumu ve tedaviye yanıtı gibi etkenler göz önüne alınarak prognoz belirlenmeye çalışılmaktadır (5).

Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların ölüm riski klinik bulgular ve laboratuvar testleri ile tahmin edilmektedir. Ancak bu bulgular kısa sürede değişebilmektedir. Bu parametrelerdeki değişiklikler, yoğun bakım ünitesindeki hastaların prognozunu tahmin etmek için kullanılmaktadır (6). Başta kan laktat seviyesi olmak üzere, C-reaktif protein (CRP), PaO_2/FiO_2 oranı, ortalama arteriyel basınç ve kreatinin değerleri önemli parametrelerden bazılarıdır.

Hiperlaktemi, doku hipoksisi olduğu durumlarda fazla laktat üretimi nedeniyle gerçekleşir (7). Hastalardaki doku hipoksisi genelde klinik bulgu vermez ancak; hiperlaktemi bu durumun tek göstergesidir (8). Birçok araştırmada laktat seviyesindeki yüksekliğin mortalite oranlarının belirlenmesinde yararlı bir gösterge olarak göz önünde bulundurulabileceği bildirilmiştir (9). Broder ve arkadaşları 24 saat içerisinde laktat seviyesinde artış olan hastalarda mortalitenin ortalama %89 olduğunu bildirmişlerdir (10). Benzer şekilde Duke ve arkadaşları kan laktat seviyesinin hastaların 12. ve 24. saatlerindeki mortalite riskini belirlediğini bildirmişlerdir (11).

C-reaktif protein (CRP) enfeksiyon, enflamasyon, malignite ve otoimmün hastalıklar gibi birçok durumda serum seviyesi yükselen, polimerik yapıda, plazma yarılanma ömrü 19 saat kadar olan bir akut faz proteinidir. Karaciğerde TNF ve IL-6'nın kontrolü altında sentezlenir ve normalde serumda çok düşük seviyelerde bulunur. Enflamasyon veya enfeksiyon sonrası saatler içerisinde arttığı gözlenmiştir. Yoğun bakıma yatış sırasında CRP düzeyleri 10 mg/dL'nin üzerinde olan hastaların, 1 mg/dL'nin altında olanlara göre daha yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahip oldukları gösterilmiştir (12).

Akciğer hasarı hakkında bize bilgi veren PaO_2/FiO_2 oranındaki artış ile mortalite arasında da sıkı bir ilişkinin olduğu bilinmektedir. Navarette ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; ARDS gelişen 59 travma hastasında PaO_2/FiO_2 değeri ölen hastalarda 86 ± 69 , yaşayan hastalarda ise 175 ± 85 olarak bulunmuştur. Yılmaz ve arkadaşları ise yaptıkları bir araştırmada, ölen hastaların PaO_2/FiO_2 değerini yaşayan hastalara göre belirgin düşük saptamışlardır (13). Benzer şekilde kreatinin düzeyindeki artış ile mortalite arasındaki ilişki araştırıldığında; kreatinin düzeyindeki yükselişlerin mortalite riskindeki yükselmeyi de beraberinde getirdiği görülmüştür (13, 14). KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) sınıflamasına göre 48 saat içinde kreatinin değerindeki 0.3 mg/dL'lik yükselişlerin dahi yetişkin hastalarda mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (14).

Ortalama arteriyel basınç (OAB) ile mortalite arasındaki ilişkiye bakıldığında ise, çalışmalar daha çok şok hastaları üzerinde yapılmıştır. Septik şok hastalarında OAB'nin 65 mmHg'nin altında seyrettiği durumlarda mortalitenin arttığı bildirilmiştir (15). Septik şok hastalarında yeterli sıvı tedavisine ek olarak vazopresörlerle OAB değerinin 65 mmHg ve üzerinde tutulması önerilmektedir (16).

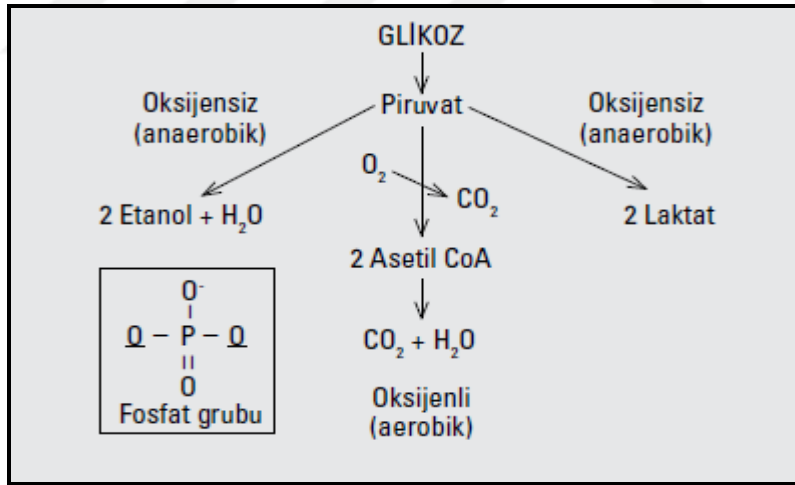
Bu çalışmada, yoğun bakım hastalarının giriş, 24. saat, 48. saat ve 72. saat takiplerinde bakılan kan laktat, C-reaktif protein, PaO_2/FiO_2 , OAB ve kreatinin düzeylerinin yoğun bakım, hastane, 28 günlük ve 90 günlük mortalite ile olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KAN LAKTAT DEĞERİ İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER

2.1.1. Normal laktat üretimi

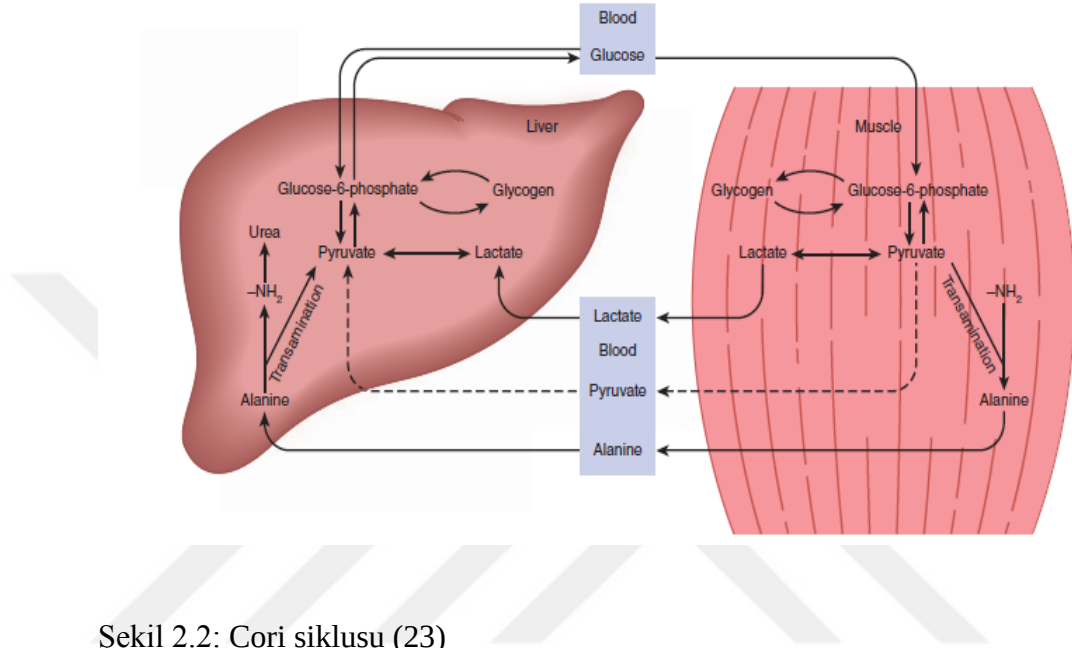
Laktat glukoz metabolizmasının aerobik ve anaerobik ortamlarda son ürünü olarak üretilen piruvatın üç metabolizasyon yolundan birinin ürünüdür (17). Piruvat üç yol ile metabolize edilir (18). Birincisinde, piruvat dehidrojenaz asetil koenzim A'ya dönüşürek sitrik asit siklusuna girer. Reaksiyon geri dönüşümsüzdür. İkincisinde, alanin aminotransferaz, piruvatı glutamat ile transamine eder, alanin ile L-ketoglutarat oluşur. Bu reaksiyon geri dönüşümlüdür ve karaciğer ile böbrekte glukoneogeneze katılır. Üçüncüsünde ise, laktat dehidrojenaz piruvatı, nikotinamid adenin dinükleotid hidrojenaz (NADH) ile laktata çevirir (Şekil 2.1). Laktat (laktik asit ile aynı anlamda kullanılabilir) 1780 yılında Carl Wilhelm Scheele tarafından keşfedilen, kimyasal adı alfa hidroksipropenoyik asit olan, 90.08 g/mol moleküler ağırlığa sahip bir organik hidroksi asittir (19). Hipoksi durumunda nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) oluşumu engellenir, böylece NADH/NAD⁺ oranı ve laktat düzeyi artar.



Şekil 2.1: Laktat üretimi (20)

Laktat üretiminin kaynağı eritrositler, perivenöz hepatositler, iskelet kası miyositleri ve cilttir. Bazal üretilen miktar ise 0.8 mmol/kg/saat'tir (1300 mmol/gün). Laktat dehidrojenaz (LDH) özellikle böbrek, karaciğer, iskelet kası ve kalp kasında bol miktarda bulunmaktadır (21). Laktat, karaciğerde laktatın tekrar piruvata dönüştürülmesi ile temizlenir. Karaciğer laktat klirensi için primer organ olup, normal şartlarda saatte 100 mmol laktatı kandan temizler. Oluşan laktatın %20-40 kadarı

böbrekler tarafından metabolize edilerek temizlenir. Hipoksi dönemlerinde laktat enerji sağlamak amacıyla glukozla dönüşmektedir. Bu döngüye cori siklusu denilmektedir (Şekil 2.2). Bu temizleme hızı saatte 320 mmol/L olacak şekilde hızlı yapılabilir ve bu işlem ile hem arteriyel hem de venöz kandaki laktat bazal düzeylerinin 1 mmol/L'nin altında tutulması sağlanır (22).



Laktatın, basit bir atık ürünü olduğu klasik görüşüne rağmen; bu metabolit, metabolizma ve hormon etkisi üzerinde düzenleyici bir role sahip olarak tanımlanmıştır. Laktat birikiminin, fruktoz-6-fosfat (F6P), fruktoz-1,6-bisfosfat (F1,6BP) ve fosfoenolpiruvat (PEP) gibi farklı glikolitik ara ürünlerin hücre içi konsantrasyonunu düzenlediği bulunmuştur (22). Dahası memeli kasında, laktat F6P ve F1,6BP'nin hücre içi konsantrasyonlarını değiştirdiği, aynı zamanda glikolizati düzenleyen ana enzim olan 6-fosfofrükto-1-kinazı (PFK) da modüle ettiği gösterilmiştir (24).

Laktat seviyelerinin klinik uygulamada nasıl kullanılabileceğini anlamak, vücudun laktatı nasıl ürettiğini ve temizlediğini anlayabilmeyi gerektirir. Yeterli doku kaynakları ve oksijenasyonu olan bir durumda, sitrik asit döngüsü ve elektron transport zinciri vasıtasıyla daha fazla hücresel enerji aerobik olarak ekstrakte edilebilir. Bu durumda hücreler oksidatif dekarboksilasyon yoluyla piruvatı asetil CoA'ya dönüştürür ve piruvat sitrik asit döngüsüne girer. Sitrik asit döngüsü hücresel solunumda karbonhidrat, yağ ve protein katabolizmasının ortak son ürünü olan asetil CoA'nın asetil

gruplarının oksitlendiği bir çevrimdir. Ortamda oksijen yoksa anaerobik koşullarda piruvat laktata çevrilir. Sonuçta asetil CoA'ya dönüşemeyen piruvatlar laktat dehidrojenaz (LDH) ile laktata dönüştürülür. Buradaki enzim laktat dehidrojenazdır. Anaerobik şartlarda, oksidatif fosforilasyon mümkün olmadığından, adenosin trifosfat (ATP) glikoliz yolu ile piruvatın laktata dönüşümü sırasında üretilir. Böylece anaerobik glikoliz sistemik oksijen taşınması ve oksijen tüketimi arasında dengesizliğe ve laktat birikimine neden olur (25).

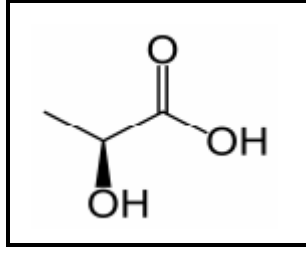
2.1.1.1. Laktat ölçümü

Günümüzde laktat sıklıkla kritik hastalarda doku hipoksisini saptamak amacıyla ölçülmektedir (26). Plazma laktat seviyesi arter kan gazı örneğinde ölçülen kolay ve hızlı uygulanan bir tetkik olup, doku oksijen ihtiyacının ağırlığını gösteren bir belirteçtir ve normal kan basıncı varlığında bile doku hipoperfüzyonunu yansıtır (27). İstirahat halindeki laktat değeri, düşük oksidatif kapasitenin belirteçidir. Oksidatif kapasite azaldığında, glikoliz yolu devreye girdiğinden laktat seviyesi artmaktadır (28, 29). Laktat düzeyi arteriyel ve venöz kan örneklerinde benzer değerlerde ve kabul edilebilir olduğundan, kolay kan alınması nedeniyle venöz kandan bakılması tercih edilmelidir (30). Kan laktat seviyesi kan gazı analizörlerinden kolayca ve hızlı bir şekilde ölçülebilmektedir ve diğer yöntemlere göre benzer güvenilir sonuçlar vermektedir (27).

Kan laktat seviyesini ölçebilmek için iki yöntem kullanılmaktadır. Bunlar, spektrofotometrik yöntemle proteinden arınmış kanda ölçüm ve kan gazı analizörlerinde yapılan ölçümdür. Kan gazı ile yapılan ölçüm yönteminde laktat değeri %13 kadar yüksek ölçülebilmektedir; ancak sonuç hematokrite göre düzeltilirse bu fark azalmaktadır (31). In vitro eritrosit glikolizi devam ettiğinden tam kanda ölçülen laktat yalancı yüksek çıkabilmektedir. Dolayısıyla hemen ölçüm yapılmayacaksa kanın soğutulması veya proteinleri presipite ettirilerek ya da glikoliz inhibitörleri eklenerek stabilize edilmesi gerekmektedir (32).

2.1.1.2. Laktat ve laktik asidoz

Laktik asit, formülü $\text{CH}_3\text{CHOH-COOH}$ ($\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$) olan, 90.08 g/mol moleküler ağırlığa sahip bir organik hidroksi asittir ve süt asiti olarak da bilinmektedir (Şekil 2.3) (33).



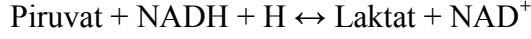
Şekil 2.3: Laktik asit (33)

Laktat, doku hipoksemisini yansıtan bir belirteçtir. Anaerobik şartlarda, oksidatif fosforilasyon mümkün olmadığında, ATP glikoliz yolu ile piruvatın laktata dönüşümü sırasında üretilir (25). Laktik asitten dissosiyasyon H⁺ iyonları oksidatif fosforilasyon ile adenosin trifosfat (ATP) üretiminde kullanılabilir. Laktat üretimi devam ederken oksidatif yolda bozukluk olursa H⁺ iyonları artıp asidoza yol açarlar. Normal koşullarda, istirahat halindeki sağlıklı bir bireyde laktik asitin üretilen ve karaciğer tarafından metabolize edilen miktarları arasında bir denge vardır. Oksijen sağlanmasının yeterli olmadığı şiddetli egzersiz durumlarında veya solunumun aksaması halinde bu denge bozularak ilgili dokulardaki ve kandaki laktik asit konsantrasyonu hızla yükselir. Böyle bir durumda kan konsantrasyonu çok kısa bir süre içerisinde referans aralık üst sınırının on katına varan seviyeye çıkabilir. Bu arada kan pH'sında düşme, yani asidoz tablosu ortaya çıkabilir. Laktik asidoz artmış anyon açıklığı olan metabolik asidoz nedeni olup, plazma laktat konsantrasyonu 4-5 milimol/Litre'yi (mmol/L) (Normal aralık: 0.5-1.5 mmol/L) aştığında oluşur (34).

Kan laktik asit konsantrasyonu yüksekliği, laktik asidoz tip A ve tip B olarak iki gruba ayrılır. Tip A laktik asidozda temel sorun doku perfüzyonu veya oksijenasyonu yetersizliğidir. Dolaşım veya solunum sistemlerinin yetersizliği ya da hemoglobinin oksijen transportunu bozan durumlarda görülür (35). Bununla beraber karaciğer hastalıkları, glukoneogenez inhibisyonu, tiamin yetersizliği ve oksidatif fosforilasyon inhibisyonu da laktik asit tüketiminde yavaşlamaya yol açarak tip A laktik asidoza sebep olabilir (36). Tip B laktik asidoz altta yatan sebebe bağlı olarak üç alt tipe ayrılır (37). Birincisi renal, hepatik yetmezlik, diyabet ve kanser gibi sistemik hastalıklara bağlı olarak meydana gelen laktik asidozdur. İkincisi demir, biguanidler, izoniazid, zidovudine ve salisilat gibi ilaçların ya da alkol ve potasyum siyanid gibi toksik maddelerin sebep olduğu laktik asidozdur. Üçüncüsü ise doğumsal metabolizma defektlerine bağlı laktik asidozdur. Tip B laktik asidozda sistemik hipoperfüzyon

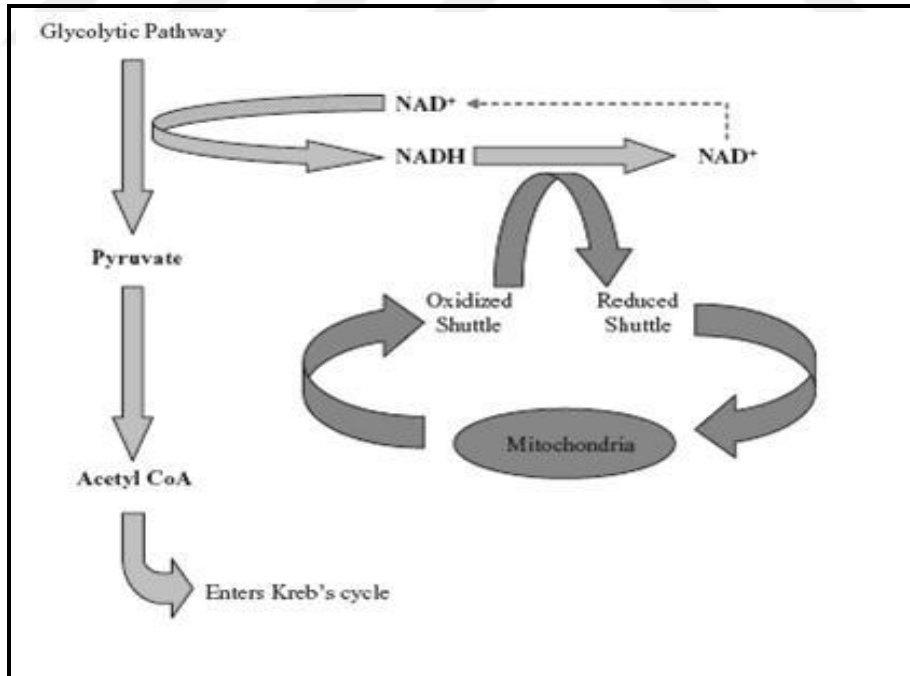
yoktur. Bu formda hücrel metabolizma düzeyinde bozulma görülmektedir. En önemli sorun azalan kan pH'sı ile miyokard depresyonu ve oluşabilecek fatal kardiyak aritmilerdir (33).

2.1.1.3. NADH ve NAD⁺'nın laktat üretimindeki önemi



Bu reaksiyon sadece sitozolde yer alır. Çift yönlü bu reaksiyonda denge laktat ve piruvat arasındaki orana (laktat 10 kat fazla olacak şekilde) bağlıdır. Hipoksi durumunda nikotinamid adenin dinükleotid (NAD⁺) oluşumu azalarak NADH/NAD⁺ oranı ve laktat düzeyi artar (38).

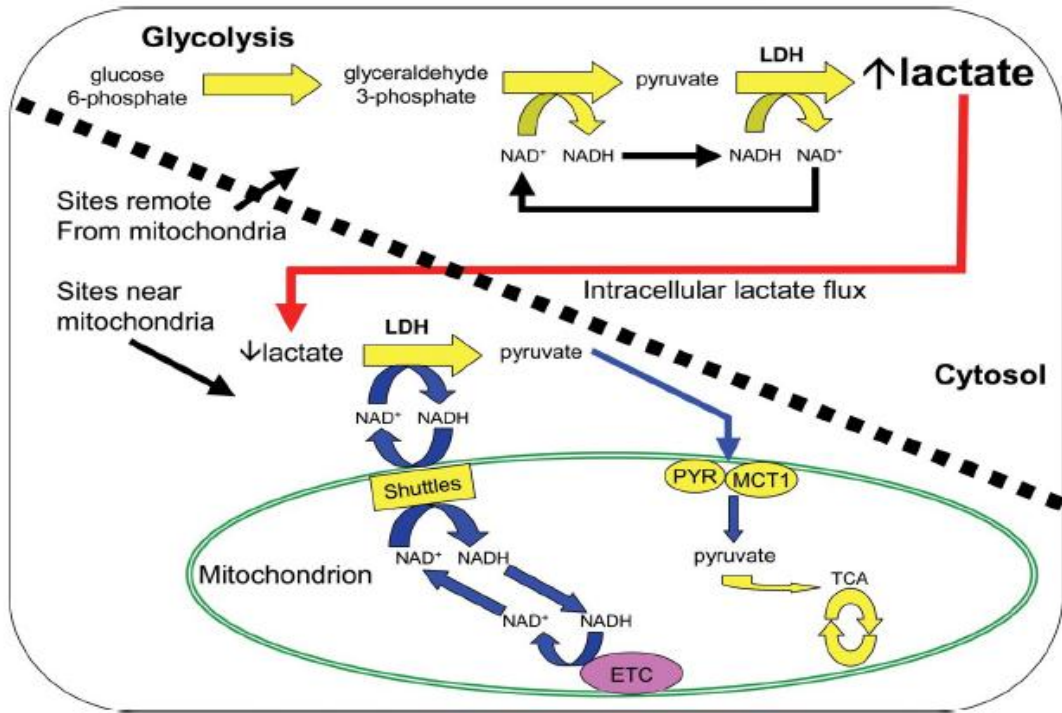
Kalp gibi çok miktarda ATP gerektiren dokuların piruvatın asetil CoA'ya dönüşümüne gereksinimi vardır. NADH düzeyini düşük tutmak için mitokondrial membranda elektronların taşınmasına yardım edecek ve NADH'yı NAD⁺ haline okside edecek taşıyıcılar kullanılır. Malat-aspartat yolu temel taşıyıcı mekanizmadır. Gliserol-fosfat taşıyıcı yolu ise sekonder role sahiptir. Bu ikisi oks-fos taşıyıcı olarak bilinir. Şekil 2.4'te oks-fos taşıyıcı sistemi görülmektedir (39).



Şekil 2.4: Oks-fos taşıyıcı sistemi (39)

2.1.2. Laktat metabolizması

Laktat pH'nın fizyolojik sınırlar içinde kaldığı durumlarda, güçlü bir iyondur (31). Laktat sentezinde tek yol sitoplazmada LDH ile piruvatın kullanımı olduğu için laktat oluşumunda en önemli etken ortamdaki piruvat miktarıdır. Mitokondriyal fonksiyonlar normal iken laktat/piruvat oranı yaklaşık 10-20 olup hipoksi gibi durumlarda sitoplazmada piruvattan çevrimin artışı sonucu laktat üretimi hızla artmaktadır (40). Laktat üretimi sitozolde gerçekleşir. Çift yönlü bu reaksiyonda denge, laktat ve piruvat arasındaki orana bağlıdır. Hayvan çalışmaları yüksek laktat seviyelerinin oksijen eksikliğinde artmış glukoz yıkımı için kuvvetli bir uyarı olduğunu göstermiştir (41). Eritrositler ve renal medullada mitokondriler olmadığı için piruvat okside edilemez, laktata dönüşür. Kas ve diğer dokularda açlık durumunda piruvat asetil CoA'ya dönüştüren piruvat dehidrojenaz aktivitesi azaldığı için piruvat, yine laktata çevrilip dolaşıma salınır. Oluşan laktat, kas, karaciğer ve böbreğe gelir. Kasta trikarboksilik asit (TCA) siklusu ile CO_2 ve H_2O 'ya, karaciğer ve böbrekte ise Cori siklusu ile glukozla dönüştürülür (42) (Şekil 2.5).



Şekil 2.5: Laktat metabolizması (43)

Plazma laktat normal değeri 0.3-1.3 mmol/L ve laktat üretimi ile laktat metabolizması arasındaki dengeyi ifade eder. Karaciğer laktat klirensi için primer organ

olup, normal şartlarda saatte 100 mmol laktatı kandan temizler. Laktat, hepatik glukoneogenez için bir substrat olduğundan, bazı durumlarda (karaciğer kan akımında azalma, akut ve kronik karaciğer hastalıkları) laktatın karaciğer tarafından alımı azalmaktadır. Sağlıklı kişilerde bu hafif artış başka mekanizmalarla, örneğin fonksiyonları normal olan böbrek ile temizlenmekte ve kan laktat düzeyinde anlamlı bir yükselme olmamaktadır (44). Böbrekler, laktat dengesi ve plazma laktat konsantrasyonları üzerinde klinik olarak önemli bir etkiye sahiptir. Bu etki hem laktatın atılması hem de laktatın eliminasyonundan kaynaklanmaktadır. Kan laktat düzeyi 5-6 mmol/L'nin üzerine çıktığında böbrek idrar içine laktat sızdırmaya başlar ve bu nedenle sadece ciddi laktik asidoz durumlarında bu boşaltma mekanizması önemli bir rol oynamaya başlar. Fakat renal fonksiyon bozukluğunda laktat klirensi azalmakta ve laktatın kan seviyesi yükselmektedir. Laktik asit atılım bozukluğunun en sık sebebi böbrek yetersizliğidir. Böbrekler tahminen metabolize olan toplam laktatın yaklaşık %10 ile %20'ye kadar olanını temizler (45). İskelet ve kalp kası miyositleri gibi mitokondriden zengin dokular ve proksimal tübül hücreleri laktatın kalanını piruvata dönüştürerek uzaklaştırır. Bu işlem için oks-fos taşıyıcı sisteminin sağladığı NAD^+ gereklidir.

2.1.2.1. Oksidatif yakıt olarak laktat

Laktat, oksidatif bir yakıt olarak da kullanılır. Her glukoz molekülü 2 mol laktat oluşturmakta, bunun sonucunda 652 kcal'lık enerji açığa çıkmaktadır. Birçok organ laktatı okside ederek enerji sağlamaktadır. Bu organlar başta kalp olmak üzere beyin, karaciğer ve iskelet kaslarıdır (46). Laktik asit oksidatif kapasitesi yüksek dokular için iyi bir enerji kaynağı iken, böbrek, karaciğer gibi dokularda ise glukoz sentezi için bir ön maddedir. İskelet kasları tarafından alınan laktat oksitlenir veya glikojene çevrilir (47).

Laktat oksidatif kapasitesi yüksek fibrillerde önemli bir yakıt iken, glikolitik fibrillerde de en önemli metabolik bir son üründür. İskelet kası lif tiplerinden oksidatif kapasitesi yüksek fibrillere, hızlı oksidatif Tip IIa kas lifi ve yavaş oksidatif Tip I kas lifi örnek olarak verilebilirken; glikolitik fibrillere ise hızlı glikolitik Tip IIb kas lifi örnek olarak verilebilir. Tip I, Tip IIa ve Tip IIb kas lifleri iskelet kas lifi tipleridir (48). Tip I kas lifi yavaş kasılan, oksidatif, aerobik kapasitesi yüksek ve anaerobik kapasitesi düşük kas lifidir. Tip IIa kas lifi hızlı glikolitik ve aerobik kapasitesi ile anaerobik

kapasitesi orta olan kas lifidir. Tip Iİb kas lifi ise hızlı glikolitik, aerobik kapasitesi düşük ve anaerobik kapasitesi yüksek kas lifidir. Laktat dinlenme pozisyonunda, egzersiz yaparken ve egzersiz sonrası dönemde değişik hücre tiplerinde farklı dinamik bir metabolizmaya sahiptir. Normal koşullarda, istirahat halindeki sağlıklı bir bireyde laktik asitin üretilen ve karaciğer tarafından metabolize edilen miktarları arasında denge vardır. Oksijen sağlanmasının yeterli olmadığı şiddetli egzersiz durumunda veya solunumun aksaması halinde bu denge bozularak ilgili dokulardaki ve kandaki laktik asit konsantrasyonu süratle yükselir. Böyle bir durumda kan konsantrasyonu, çok kısa bir zaman içinde referans aralık üst sınırının 10 katına varan seviyeye çıkabilir. Laktatın kas fibrilinde birikimi yorgunlukla sonuçlanır (49). Yorgunluğun ana sebeplerinden biri ise kas içi pH'nın düşmesidir (50).

2.1.3. HİPERLAKTATEMİ VE NEDENLERİ

Hiperlaktatemi laktatın artan üretim ve/veya azalmış tüketiminin sonucudur. Laktatın kandaki normal konsantrasyon değerleri kesin tanımlı olmayıp laboratuvarlar arasında değişebilmekle birlikte arteriyel kanda < 1.5 mmol/L, venöz kanda < 2 mmol/L (laktat için 1 mmol/L= 1 mEq/L) olarak değerlendirilebilir. Normal şartlarda ekstraselüler laktat konsantrasyonu $1-2$ mmol/L seviyesinde dengede kalır (33).

Metabolik asidoz olmaksızın hiperlaktateminin oluşmasının birinci sebebi, laktatın plazmaya, laktik asit olarak değil, güçlü asit tuzu olarak (örneğin sodyum laktat) eklenmesidir. Böylece bir güçlü anyon (laktat) ile birlikte güçlü bir katyon verilmiş olur. Laktat metabolize edildiğinde kalan Na^+ SID'i (güçlü iyon farkı) arttıracak ve metabolik alkaloz görülecektir. Çok fazla ve hızlı laktat verildiğinde, asidemi olmaksızın hiperlaktatemi görülebilir. Hiperlaktateminin, asidemi olmaksızın veya beklenenden daha az asidemi varlığında nasıl meydana geleceğinin ikinci sebebi ise, plazmadan başka bir güçlü iyonun eliminasyonu ile SID'in düzeltilmesidir (43). Madias ve arkadaşları laktik asit infüzyonuyla oluşturdukları laktik asidozda, Cl^- iyonunun pH'ı normal sınırlarda tutabilmek için plazma dışına çıktığını saptamışlardır (51). Bu ve buna benzer koşullarda hiperlaktatemi olduğunda, kompensatuvar mekanizmalarla SID'in korunması yoluyla baz açığı normal kalabilir (43).

Hiperlaktatemi Tip A ve Tip B olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (34) (Tablo 1). Tip A daha sık görülmekte olup, doku perfüzyonu bozuk hastalarda ve hipoksi varken oluşabilir. Tip B laktik asidoz ise bazı ilaç, kimyasal, toksik bileşenlere veya laktat

birikimine sebep olabilen genetik bozukluklara bağlı oluşur. Laktik asidoza yol açan ilaçlar Tablo 2’de gösterilmiştir (32).

Tablo 1: Laktik asidoz sınıflandırılması*

Tip A Laktik Asidoz: Hipoksi (+)
• Hipoperfüzyon (Örnek: sol ventrikül yetmezliği, toksite, miyokard depresyonu)
• Hipovolemi (Örnek: hemoraji)
• Hipoksi (Örnek: boğulma, solunum yetmezliği, septik şok, akut anemi, CO zehirlenmesi)
Tip B Laktik Asidoz: Hipoksi (-)
• Metformin toksitesi (karaciğer/böbrek fonksiyon bozukluğu ya da konjestif kalp yetmezliği olanlarda)
• İlaçlar
• Maligniteler (akut lösemi, hematolojik kanserler, küçük hücreli karsinoma, kolanjiokarsinom, meme kanseri, jinekolojik kanserler)
• Metabolik hastalıklar (Örnek: organik asidemiler, glikojen depo hastalıkları, mitokondriyal hastalıklar, piruvat dehidrojenaz-karboksilaz eksikliği, sitokrom oksidaz eksikliği)
• Tiamin eksikliği
• Jejuno-ileal by-pass (D-Laktik asidoz)

*Kaynak 52 ve 53.

Tablo 2: Hiperlaktemi yapan ilaç ve toksinler*

Biguanidler	İzoniazid
Antiretroviral ilaçlar	Niasin
Etanol	Simvastatin
Propofol	Siyanür
Vazoaktif ilaçlar	Laktuloz
β-2 agonistler	Linezolid
Salisilat	Nalidiksik asit
Propilen glikol	Nitroprussid
Asetaminofen	Teofilin

*Kaynak 33 ve 53.

Tip B laktik asidozda sistemik hipoperfüzyon yoktur. Bu formda hücrel metabolizma düzeyinde bozulma görülmektedir. En önemli sorun azalan kan pH ile miyokard depresyonu ve oluşabilecek fatal kardiyak aritmilerdir. pH 7.2’nin altında bu etki belirgindir (33).

Laktik asidoz tedavisi için sodyum bikarbonat infüzyonu, renal replasman tedavisi (RRT) ve alternatif olarak da diğer tamponlar (karbicarb, dikloroasetat ve trometamin) kullanılabilir. RRT olarak bikarbonatlı hemofiltrasyon, periton diyalizi ve sürekli venö-venöz hemofiltrasyon kullanılabilir (33). Sürekli venöz hemofiltrasyon, birçok yoğun bakım ünitesinde, hemodinamisi stabil olmayan ve böbrek yetmezliği mevcut hastalarda tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır (54). Bikarbonatlı hemofiltrasyon laktatı uzaklaştırarak asidozun düzelmesine yardımcı olur. Yapılan çalışmalarda; bikarbonatlı sürekli venöz hemofiltrasyon ile laktatlı sürekli venö-venöz hemofiltrasyon karşılaştırılmış. Bikarbonatlı tedavinin asidozu düzeltmede daha üstün olduğu gösterilmiş (33).

2.1.3.1. Laktat üretiminde artış

Normal şartlarda laktik asitin kan düzeyleri 1.2 mmol/L'nin altındadır. Kan laktik asit değerlerinin 5 mmol/L'nin üzerine çıkması ile laktik asidoz gelişir (55). Laktat birikimi, artmış üretim ya da azalmış atılım metabolizması nedeniyle olmaktadır (49). Laktat üretiminin kaynağı eritrositler, perivenöz hepatositler, iskelet kası hücreleri ve cilttir. Kas dokusunun laktat üretiminde payı oldukça düşük iken egzersiz, jeneralize motor nöbetler veya şok gibi durumlarda üretim yüksek oranlara çıkmaktadır. Eritrositler dışında tüm hücreler laktatı kullanabilse de tüketimde en yüksek payı olan organlar sırası ile karaciğer, böbrekler ve kalptir. Özellikle karaciğer ve böbreklerin laktatı LDH ile piruvata çevirmesi ve oluşan piruvatın glukoneogeneze ya da Krebs döngüsünde tekrar kullanımı (Cori döngüsü) sayesinde laktat üretim ve tüketimi dengede tutulmuş olur (32).

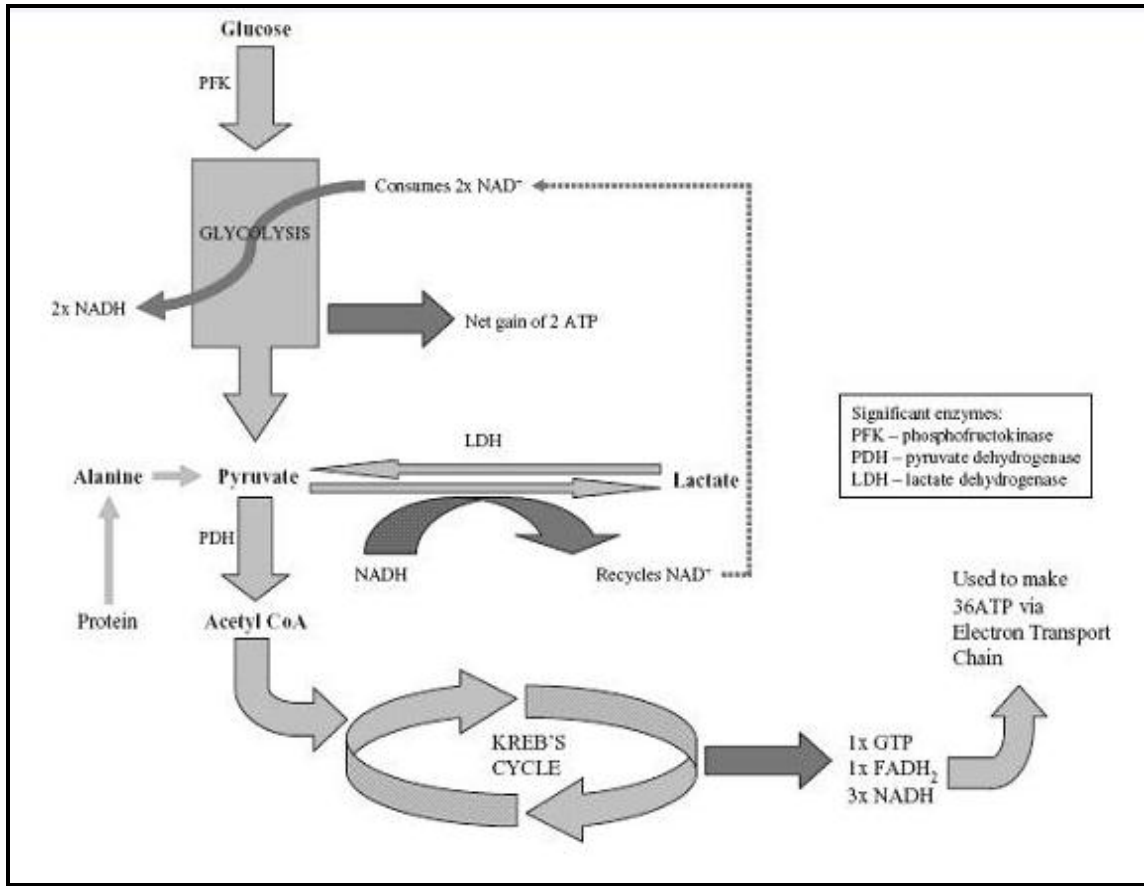
Bazal üretilen miktar ise 0.8 mmol/kg/saattir (300 mmol/gün). Karaciğer laktatın %70'ni temizler. Laktat düzeyi perfüzyon ve oksijenizasyon yeterliliğinin, mikrosirkulatuvar fonksiyon bozukluğunun küresel bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (49).

Kan laktat düzeyinin artmaya başladığı noktaya anaerobik eşik veya laktat eşığı denir. Anaerobik eşik maksimum oksijen kullanımının %50'sine karşılık gelir. Kasın bir bölümü yeterli O₂ alamamakta ve böylece enerji ihtiyacının bir kısmı anaerobik yoldan karşılanırken laktat üretimi olmaktadır. İzometrik kasılma esnasında kas anoksik olduğu zaman laktat üretiminin ATP oluşumuna katkısı %60 olarak ifade edilmiştir (51). Respiratuar distres, asfiksi ve sepsis gibi organizmanın yeterince oksijen elde edemediği

veya oksijen tüketiminin normalin üzerine çıktığı durumlarda anaerob metabolizma ön plana çıkmakta ve laktat üretimi artmaktadır (56). Kan laktat düzeyi laktik asit üretimindeki artışın yanı sıra defektif tüketimin bir sonucu olarak da değişebilmektedir (51). Perfüzyon bozukluğu ve hipoksi gibi bu dengenin bozulduğu herhangi bir durumda, örneğin polisitemide karaciğer ve böbrek gibi hayati organlar laktat kullanımını azaltarak laktat düzeyinin artmasına neden olurlar (57). Polisitemi, eritrosit kitlesinde artışı ifade etmektedir (58).

2.1.3.2. Artmış glikoliz

Glikoliz, glukozun enerji ve diğer pek çok ara ürün oluşturmak üzere yıkılmasıdır. Mitokondrisi bulunan ve yeterli oksijen sağlayabilen hücrelerde glikolizin son ürünü piruvattır. Toplam 10 reaksiyondan oluşan bu seriye, aerobik glikoliz denir. Oluşan NADH'ın tekrar NAD^+ 'ye çevrilmesi oksidatif fosforilasyon ile sağlanır (Şekil 2.6). Alternatif olarak, eritrosit gibi mitokondrisi bulunmayan veya mitokondrisi olduğu halde hızlı kasılan kas gibi yeterli oksijenin sağlanamadığı dokularda, glikolizin son ürünü laktattır. Buna da anaerobik glikoliz denir. Anaerobik glikolizde, piruvattan laktat oluşumu ile ilk basamaklarda üretilen NADH, NAD^+ 'ye çevrilerek, glikolizin devamı için gerekli olan NAD^+ sağlanmış olur (59).



Şekil 2.6: Glikoliz reaksiyonu (60)

Glikoliz artışının sağlanabilmesi için piruvatın laktata dönüşümünde ortaya çıkan NAD⁺'a ihtiyaç duyulur. Hipoksemi, anemi, hipoperfüzyon, ağır egzersiz ve karbonmonoksit intoksikasyonu gibi durumlarda, ATP miktarının azalması, adenosin monofosfat miktarı artışına paralel olarak piruvat kinaz ve fosfofrüktokinazı (PFK) stimüle eder ve NAD⁺'ı azaltır. Ayrıca endojen ve eksojen katekolaminler de glikolizi uyarır (45).

2.1.3.3. Metabolizma bozuklukları

Hiperlaktemi doku hipoksisi olan veya doku hipoksisi olmayan (ilaçlar, toksinler, doğumsal metabolizma bozuklukları vb.) durumlarda tüketimden fazla olan laktat üretimi nedeniyle olur. Ama genellikle çoğu durumda nedeni multifaktöriyeldir (61).

Doğumsal metabolik bozukluk olan durumlarda, tiamin eksikliği ve endotoksin varlığında piruvat dehidrojenaz aktivitesi bozulur (43). Kritik hastalık veya malignite

durumunda oluşan protein katabolizması sonucu alanin üretilir ve alaninde piruvata dönüşür. Krebs siklusunun veya elektron transport zincirinin herhangi bir defekti piruvat birikimine sebep olur (62). Sonuçta artan piruvat da laktata dönüştürülür ve denge sağlanmaya çalışılır.

2.1.3.4. Hepatik laktat klirensinin azalması

Karaciğer kalp debisinin %25'ini alır. Portal ven hepatik kan akımının %75'ini, oksijenin ise %50 veya %60'ını sağlar. Hepatik kan akımında veya oksijenasyonunda değişme, karaciğerin laktatı metabolize etme kapasitesini etkiler. Karaciğer kan akımı normalin %25'ine düşerse laktat klirensi azalır. Ağır şokta monokarboksilat taşıyıcısı tarafından laktat alımı satüre hale gelir, intrasellüler asidoz gelişiminde glukoneogenez inhibe olur ve azalmış karaciğer kan akımı metabolize edilmek üzere daha az laktat taşır. Anaerobik şartlarda hepatik enerji üretiminin temel biçimi glikolizdir. Böylece karaciğer laktatı glukoneogenez için kullanan organ yerine laktat üreten organ haline gelir (43).

2.1.3.5. Oral hipoglisemik ilaçlar

Laktatı piruvata dönüştürmek için gerekli NAD^+ 'yi glukoneogenez sağlar. Biguanid grubu oral hipoglisemik ilaçlar hepatik ve renal glukoneogenezini inhibe eder ve böylece gerekli olan NAD^+ üretimi azalır. Böylece laktatın piruvata dönüşümü engellenmiş olur ve laktik asit birikimiyle tablo sonuçlanır. Metformin renal ve hepatik yetersizlikte kontrendikedir. Alkol alımında alkol dehidrojenaz enzim aktivasyonu ile NAD^+ sunumu azalır (43).

2.1.3.6. Sepsis

Sepsis, enfeksiyona karşı disregüle konak yanıtına bağlı organ disfonksiyonudur. Sepsis olgularının tanısı için yeni kriterlerde “kanıtlanmış enfeksiyonun yanında yaşamı tehdit eden organ yetmezliği” kriter olarak belirtilmektedir. Bu organ işlev bozukluğu “Sepsis-Related Organ Failure Assessment” (SOFA) skorunda 2 puan ve daha fazla artış olması ile karakterizedir (16). Sepsisin yıllık görülme sıklığı 100.000’de 50-95’tir ve bu sıklık her yıl %9 oranında artış göstermektedir (63). Bu hastalık tüm hastane yatışlarının %2’sini oluşturur ve vakaların %3’ü septik şok ile kendini gösterirler (64). Sepsis insidansındaki bu artışın nedeni immünsupresif tedavi kullanımının artması, invaziv yöntemlerin giderek daha fazla kullanılması ve çok fazla miktarda antibiyotik

kullanımına bağı dirençli mikroorganizmaların gelişmesidir. Kanser ve AIDS gibi hastalıkların artışı da sepsis insidansındaki bu artıştan sorumludur (65). Sepsis kliniğinin en önemli ve en ileri tablosu olan septik şokun mortalite ve morbiditesi oldukça yüksektir. Hastaların mortalite oranları %30-70 arasında bildirilmektedir (66). Sepsis yoğun bakım hastalarının en başta gelen ölüm nedenlerinden biri olup yılda 750000 kişinin sepsis olduğu ve bunların 210000'den fazlasının öldüğü bildirilmektedir (67).

Septik şok tanımında ise önceleri sepsis ile birlikte sıvı resusitasyonuna dirençli hipotansiyon kriteri aranmakta iken; yeni kriterlerde, yeterli sıvı resusitasyonuna karşın ortalama arteriyel basınç (OAB) değerinin 65 mmHg ve üzerinde tutulabilmesi için vazopresör gerekliliği ve serum laktat düzeyinin 2 mmol/L üzerinde olması olarak kabul edilmektedir (16). Sepsiste hemodinamik bozukluk gelişmeden önce plazma laktat konsantrasyonu yükselir ve komplikasyon gelişme riski olan hastaların tanımlanmasında iyi bir prognostik belirteç olduğu düşünülmektedir (68).

Sepsiste laktat yüksekliği doku perfüzyon ve oksijenizasyon yetersizliğinin, anaerobik metabolizma artışının göstergesidir. Karaciğer perfüzyonunun bozulması ile laktatın karaciğer tarafından metabolize edilememesi de hiperlaktatemi ile sonuçlanır. Laktat düzeyi prognozla yakından ilişkilidir (69). Ağır sepsis ve septik şokta makrovasküler dolaşım sağlanmasına rağmen metabolik asidoz ve yüksek laktat düzeyleri saptanabilir (70). Laktat yüksekliği, azalmış kapiller dolum ile ilişkilidir; perfüzyon ve oksijenizasyon yetersizliğinin, mikrosirkulatuvar fonksiyon bozukluğunun göstergesi olarak kullanılmaktadır. Ancak sepsiste artmış laktat düzeyi doku hipoksisi yanında artmış glikoliz ve karaciğerden azalmış klirens de bağı olabilir (71). Tanı anında yüksek serum laktat düzeylerine sahip sepsis hastalarında mortalitenin arttığı gösterilmiştir (34).

2.1.3.7. Kronik karaciğer hastalıkları

Kronik karaciğer hastalığı durumunda, karaciğerin laktatı işleme yeteneğindeki azalma, periferik üretim arttığında veya karaciğerde daha fazla hasar oluştuğunda belirgin hale gelir. Aynı şekilde kronik karaciğer hastalığına bağı olarak laktatın transportunda aksaklık olması durumunda da laktat seviyesi artar ve hiperlaktatemi oluşur (74).

2.1.4. Kan laktat düzeyi ve mortalite ilişkisi

Hiperlaktemi doku hipoksisi olan ve olmayan durumlarda laktat üretiminin tüketimden fazla olması nedeniyle meydana gelir. Fakat genellikle doku hipoksisi; üretimde artış, tüketim ve atılda azalma, karaciğer ve böbrek yetmezliği ve laktat dehidrojenaz seviyesindeki değişiklik gibi nedenlere bağlı olarak multifaktöriyeldir (49). Bununla beraber plazma laktat düzeyi yaygın bir şekilde doku hipoksisinin göstergesi olarak kullanılmaktadır (72). Yapılan farklı çalışmalarda laktat düzeyi ile dokulardaki oksijen açığı arasında doğrudan bir korelasyonun olduğu ortaya konulmuştur (73).

Hayvan deneylerinden ve durumu kritik erişkin hastalarla yapılan çalışmalardan kan laktat düzeylerindeki artış miktarının, doku oksijen düzeyindeki ve dokuya oksijen sunumundaki defektin boyutuyla orantılı olduğu gösterilmiştir (74). Günümüzde hiperlaktatemi hücrel hipoksi, bozulmuş doku dolaşımı ve klinik uygulamalar düşünüldüğünde dolaşım şokunda prognoz tahmininde iyi bilinen bir belirteç olarak kullanılmaktadır (75). Metabolik asidozla birlikte hiperlaktateminin erişkin hastalarda sepsis veya şok sonrası mortalite tahmininde yeri oldukça önemlidir ve terapötik girişimler sonrası laktat konsantrasyonunun izleminin prognoz değerlendirilmesinde büyük önem taşıdığı gösterilmiştir (76). Yolbaş ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; yatış tanılarında bağımsız olarak hasta sonlanımı (ölüm ve taburcu) ile olgulardaki ilk ölçülmüş laktat değeri ve tüm ölçülmüş laktat değerlerinin aritmetik ortalaması arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ($p < 0.001$) (77). İlk ölçülmüş laktat değeri ve tüm ölçülmüş laktat değerlerinin aritmetik ortalaması artıka mortalitenin arttığı saptanmıştır.

Bununla beraber yüksek laktat seviyesinin artmış kalp yetmezliği riski ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (78). Vanni ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada, akut pulmoner emboli tanısı olan hastalarda laktat seviyesinin 2 mmol/L'den yüksek olmasının yüksek mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur (79). Ouellet ve arkadaşları ile Mikkelsen ve arkadaşları tarafından yapılan diğer çalışmalarda ise sıvı ve hemodinamik resüsitasyonu değerlendirmede yaygın olarak kullanılan göstergelerden biri olan kan laktat düzeyinin mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (34). Başka bir çalışmada 24 saat içinde laktat seviyesinde inatçı artış olan hastalarda mortalitenin ortalama %89 olduğu bildirilmiştir

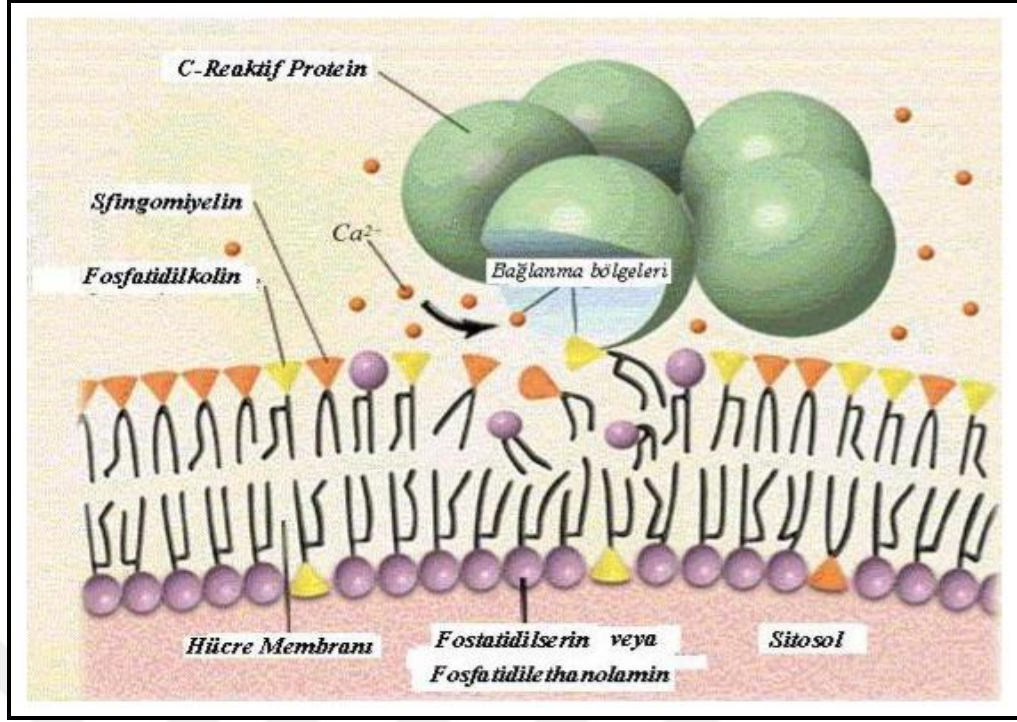
(43). Diğer taraftan Vincent ve arkadaşları şok hastalarına uygulanan resusitasyondan sonra prognozun en iyi göstergesinin bir saat içinde görülecek laktat seviyesindeki %5 oranında düşme olduğunu belirtmişlerdir (80). Duke ve arkadaşları laktat seviyesi ile yatan hastaların 12. ve 24. saatlerinde mortalite riskinin belirlenebileceğini bildirmişlerdir (81).

2.2. C-REAKTİF PROTEİN İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER

2.2.1. C-reaktif proteinin fizyolojisi

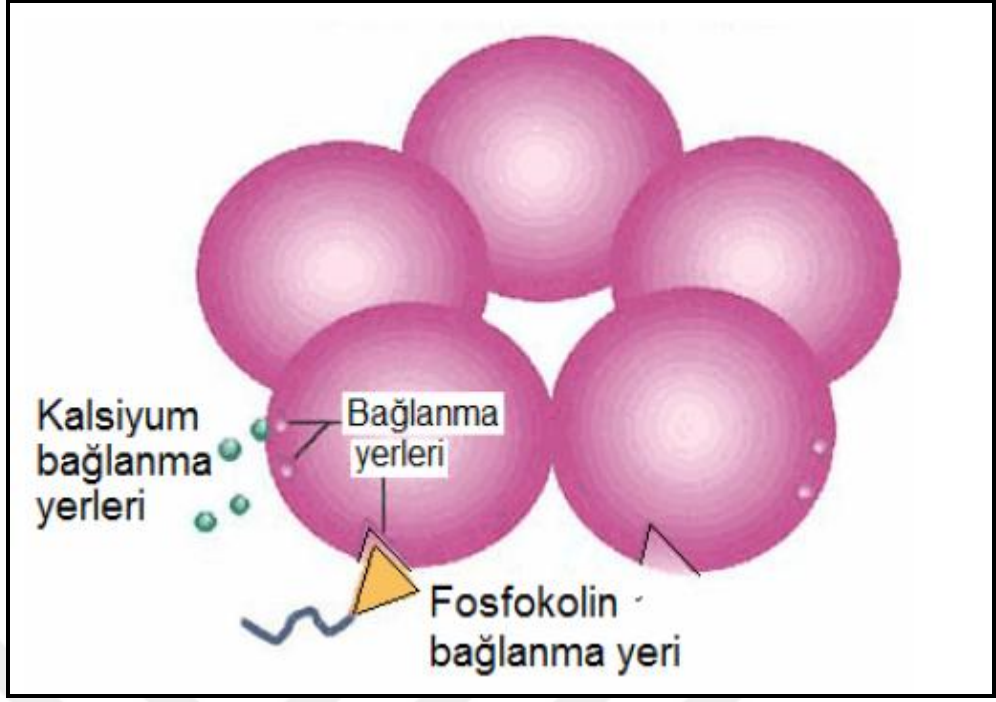
C-reaktif protein (CRP), Tillet ve Francis tarafından 1930 yılında pnömonili hastaların serumlarında *S. pneumoniae*'nin tipe özgül olmayan bir antijeni ile presipitasyon veren bir protein olarak keşfedilmiştir (82). CRP, enflamasyon, enfeksiyon, travma gibi doku hasarları sonrası kanda miktarı artan ve karaciğer tarafından üretilen bir akut faz reaktanıdır. Çeşitli bakteri, mantar ve parazitlerin hücre duvarındaki polisakkaritlere bağlanarak bunların immün sistem tarafından eliminasyonunu arttırır. Vücutta başta enfeksiyon olmak üzere bütün enflamasyonlarda CRP düzeyi yükselir. Katabolizması sabit olduğu için CRP düzeyini belirleyen en temel değişken karaciğerdeki sentez hızıdır (81).

CRP sadece bakteri, mantar ve protozoal parazitlerde bulunan polisakkaridlere bağlanmakla kalmaz, aynı zamanda kalsiyum iyonları varlığında fosforilkolin, lesitin gibi fosfatidil kolinler ile nükleik asitler gibi polianyonlara da bağlanabilir (Şekil 2.7) (83). CRP, her biri 187 aminoasit içeren 5 alt ünitelerden oluşan ve molekül ağırlığı 106 kilodalton olan ve pentraxin ailesinin üyesi olan bir proteindir (84). Bu protein ailesinin en temel özelliği ise siklik pentamerlerden oluşmasıdır. Birbirine nonkovalent bağlarla bağlı, glikozillenmemiş benzer 5 subünitten oluşan diskoid yapıda, oldukça sabit ve proteolize dirençlidirler (85).



Şekil 2.7: C-reaktif proteinin yapısı ve hücre membranına bağlanması (83)

Her bir alt ünite fosfokolin molekülü için bir, kalsiyum için iki adet bağlanma yeri vardır. Bu bağlanma yerleri, CRP'nin mikroorganizmaların yanı sıra hasara uğramış her türlü hücre artığında da bulunabilen fosfokolin ve fosfolipit moleküllerine bağlanmasını sağlar (Şekil 2.8) (82). Bütün komplement bileşenleri içinde CRP, mikroorganizmaların eliminasyonunda direkt ilgili olan tek akut faz proteinidir. İn vitro ortamda CRP, hücrelerin aracılık ettiği sitotoksisiteyi nötrofillerin aktivasyonunu sağlayarak uyarır. Aynı zamanda platelet degranülasyonunu ve doğal katil hücre aktivitesini de artırır (86). Fizyolojik şartlar altında, CRP'nin küçük nükleer ribonükleoproteinlere bağlanarak nekrotik dokuların uzaklaştırılmasında doğrudan görev aldığı da bilinmektedir (87).



Şekil 2.8: Pentamer şeklindeki CRP molekülünün şematik gösterimi (88).

CRP, kronik kararlı koroner kalp hastalığı ve akut koroner sendromu bulunan hastalarda enflamasyonun duyarlı bir göstergesi olarak kullanılmaktadır ve vasküler hastalıkların progresyonunda çeşitli şekillerde etkili olmaktadır (89). Bu etkiler, kompleman bağlanması ve aktivasyonu, hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunun indüklenmesi, endotelial makrofajlar tarafından LDL (low density lipoprotein) alımının sağlanması ve arter duvarına monosit göçü ve MCP-1 (Monocyte chemoattractant protein-1) üretiminin artırılması olarak sıralanabilir (90). CRP seviyeleri, koroner olaylara ek olarak serebrovasküler hastalıklar, ani kardiyak ölüm ve periferik arter hastalıkları ile de doğrudan ilişkilidir (91). Aynı zamanda yüksek CRP seviyeleri, bozulmuş endotel vazoreaktivitesi ve endotelial nitrik oksit sentetaz aktivitesinde azalma ile korelasyon göstermektedir (92). İlginç olarak nöronlarda da CRP saptanmış, özellikle Alzheimer hastalarında beyin dokusunda yüksek düzeyde gösterilmiştir (93).

Sağlıklı bir bireyde altta yatan enflamatuvar bir olay olmaması durumunda kan CRP düzeyi 1 mg/dL'nin altındadır. CRP düzeyi serumda 1000 ila 2000 kata kadar çıkabilmektedir. Bu yükseliş ise özellikle ateşli hastalıklar, çeşitli enflamatuvar olaylar ve travma sonucunda gözlenmektedir. CRP düzeyi enflamasyonun başlamasından 4-6 saat sonra yükselmeye başlar ve 24-48 saat sonra en yüksek değerine ulaşır (94). CRP, enflamasyon ve doku hasarı devam ettiği sürece yüksek kalır ve yarı ömrü 18-19 saat

arasında değiştiğinden dolayı enflamasyon sonlandıktan ancak 3-7 gün içerisinde normal değerlere düşer (88). CRP metabolizmasındaki bu hızlı değişiklik doku zedelenmesi ve tamiri ile kuvvetli bir benzerlik gösterir (83). Klinikte CRP tayini, organik bir hastalığın varlığını ortaya koymak, romatoid artrit gibi enflamatuvar hastalıkların aktivitesini belirlemek, sepsisemi ve menenjitli takip etmek amacı ile kullanılmaktadır (95).

CRP düzeyleri, bazı hasta özelliklerinden etkilenmektedir. Bunlar, başta ejaksiyon fraksiyonu olmak üzere, alkol kullanımı, malignite, enfeksiyon, travma, yaş, sigara içimi, kan basıncı ve trigliserid düzeyleridir. Daha düşük düzeylerde olmakla beraber CRP düzeyi karaciğer hastalıkları, otoimmün hastalıklar ve malignitelerde de yükselmektedir. Bazı ilaçlar da CRP düzeylerini etkileyebilmektedir. rnek olarak statinler CRP düzeyini düşürürken, hormon replasman tedavisi karaciğerden CRP sentezini uyararak düzey artışına yol açmaktadır (82). Postmenapozal strojen/progesteron çalışmasında, kadınlarda hormon replasman tedavisi plasebo ile karşılaştırılmıştır. Sonuçta, hormon replasman tedavisi ile CRP düzeylerinde yükselme arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (96).

2.2.2. CRP lm yöntemleri

CRP düzeyleri, immnefelometri, immntrbidimetri, immnluminometri, radyal immndifzyon, radyo-immünoassay ve ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemleri ile ölçülmektedir (97). CRP lm hastanemiz laboratuvarında türbidimetrik yöntemle yapılmaktadır. 1970’li yıllardan sonra, klasik kullanım alanı olan enfeksiyon ve enflamatuvar hastalıkların takibinde kullanmak için, daha güvenilir olan nefelometrik ve türbidimetrik yöntemler geliştirilmeye başlanmıştır. Türbidimetrik immnoassayler acil servis hastalarında ELISA ile eşit duyarlılık ve hatta bir miktar daha iyi seçicilik göstermektedir (84). Türbidimetrik yöntemde, immün kompleks tarafından absorbe edilen ışık miktarı spektrofotometrik olarak ölçülür. Türbidimetri, genellikle numunedeki protein yapısındaki maddelerin ölçümünde kullanılır (98).

2.2.3. CRP’nin enfeksiyon hastalıklarında kullanımı

CRP klinikte genellikle aynı bulguları gösteren viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırımını yapmak, ağır bakteriyel enfeksiyonların antibiyotik tedavisine yanıtlarını değerlendirmek ve gelişen komplikasyonların belirlenmesinde faydalıdır.

Tek bir değer değil, klinik bulgularla beraber seri CRP ölçümleri hastalığın seyri hakkında daha çok bilgi verir (84).

Genel olarak invaziv akut bakteriyel enfeksiyonlarda CRP değeri yüksek saptanırken, viral enfeksiyonlarda daha düşük bulunmaktadır (94). Fakat bu kesin bir kural değildir. Adenovirus, sitomegalovirus, influenza, kabakulak, kızamık ve diğer virüslere bağlı enfeksiyonlarda da yüksek olarak saptanabilir (83). Ayrıca CRP düzeyinin düşük olması bakteriyel enfeksiyon olasılığını ortadan kaldırmaz. Hastalığın başlangıcından itibaren ilk 12 saat içerisinde CRP değeri negatif bulunabilir. Bu yüzden klinik olarak bakteriyel enfeksiyondan şüpheleniliyorsa seri CRP ölçümleri kullanılmalıdır (99). Genel olarak bakteriyel enfeksiyonlarda CRP düzeyindeki yükselme doku hasarı ile paralellik gösterir, fakat enfeksiyonun etiyolojisini göstermez (83). CRP bakteriyel enfeksiyonu saptamada eritrosit sedimentasyon hızı ve kan beyaz küre sayısından daha değerlidir (84). CRP, enfeksiyona karşı oluşan enflamatuvar yanıtın önemli bir göstergesidir (100). Ciddi enfeksiyonların oldukça güvenilir bir göstergesidir. Sistemik bakteriyel enfeksiyonlarda duyarlılığı %89, özgüllüğü %77 bulunmuştur (101). Yüksek seviyeleri büyük olasılıkla bakteriyel enfeksiyonu gösterir.

2.2.4. C-reaktif protein düzeyi ve mortalite ilişkisi

Enfeksiyonlar önemli morbidite ve mortalite nedenlerindendir. Farklı etkenlerin neden olduğu enfeksiyonların klinik bulguları benzer olabilir ve bazı durumlarda bakteriyel enfeksiyonları viral enfeksiyonlardan ayırt etmek zordur (102). Bakteriyel enfeksiyona karşı konakçı, birçok immün mekanizmanın devreye girmesiyle çeşitli enflamatuvar molekülleri dolaşıma salar ve bu moleküllerin, enfeksiyonun tanısı ve takibinde kullanılabileceği düşünülmüştür. Enfeksiyon tanısı, bakteriyemi varlığı, hastalığın seyri ve mortalitesi açısından kullanılan bu belirteçler arasında CRP de bulunmaktadır. En iyi bilinen akut faz reaktanı olan CRP bu amaçla halen sık olarak kullanılmaktadır (103). Ağır bakteriyel enfeksiyonlarda CRP 150-300 mg/L düzeylerinde iken, viral enfeksiyonlarda genellikle 40 mg/L'nin altındadır (106). Yoğun bakıma yatış sırasında CRP düzeyleri 10 mg/dL'nin üzerinde olan hastaların, 1 mg/dL'nin altında olanlara göre daha yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahip oldukları gösterilmiştir (104).

CRP değerindeki artış diğer enflamatuvar belirteçlerde olduğu gibi hastalığın şiddetiyle doğru orantılıdır. Jensen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CRP'nin yoğun

bakım hastalarında mortalitenin belirteci olduğu gösterilmiştir (105). Iseki ve arkadaşları yaptıkları çalışmada yedi yıllık bir takip sonucu, CRP düzeyleri 1 mg/dL'den yüksek olan hastalarda mortalitenin 1 mg/dL'den düşük olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (106). Zimmermann ve arkadaşları yaptıkları araştırma sonucunda, CRP düzeyi 0.75 mg/dL'den yüksek olan hastalardaki mortalite riskinin 0.33 mg/dL'den az olanlara göre 2.7 kat fazla olduğunu bulmuşlardır (107). Povia ve arkadaşları yaptıkları çalışmada enfeksiyon durumunda eşik değeri olarak CRP 8.7 mg/dL alındığında, duyarlılık ve özgüllüğün sırasıyla %93.4 ve %86.1 olduğunu bulmuşlardır. Tanı kriterine $> 38.2^{\circ}\text{C}$ ateşin eklenmesiyle CRP'nin özgüllüğünü %100 olarak hesaplamışlardır (108). Bununla beraber CRP yüksekliği ile mortalite arasında ilişkinin olmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Silvestre ve arkadaşlarının yaptığı 158 sepsis hastasını içeren çalışmada yaşayan ve ölenler arasında yaşayanlarda SOFA skoru yüksek olmasına karşın (11 ± 4 karşın 7 ± 3 , $p < 0.001$), yoğun bakım ünitesine kabul CRP konsantrasyonları (28.2 ± 13.2 mg/dL karşı 25.3 ± 13.7 mg/dL) arasında önemli bir fark saptanmamıştır (109). Wang ve arkadaşlarının yoğun bakım ünitesine yatırılan 201 sepsis hastası ile yaptıkları çalışmada ölen ve yaşayanlar karşılaştırıldığında CRP ile APACHE II ve SOFA skorları arasında korelasyon bulunmamıştır (110). Bununla birlikte ülkemizde Yanaral ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, mortaliteye göre giriş ve 24. saat CRP değerlerinin >5 mg/dL olma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır (111). Riche ve arkadaşlarının yaptığı klinik çalışmada, nekrotizan pankreatitli hastalarda CRP'nin prognostik değeri araştırılmış ve CRP seviyesindeki artış veya azalmanın prognoz üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermişlerdir (112).

2.3. KREATİNİN İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER

2.3.1. Kreatinin metabolizması ve kreatinin yıkımı

Kreatinin kas hücrelerinin yıkımı ile oluşur ve erkeklerde 20-26 mg/kg/gün ve kadınlarda 14-22 mg/kg/gün idrarla atılır. Kreatin karaciğer, böbrek ve pankreasta sentezlenir ve kan yoluyla kas, beyin vb. organlara taşınır. Daha sonra ise fosforillenir ve fosfokreatin şeklini alır. Oluşan kreatinin de glomerüllerden filtre edilerek atılır (113).

Günümüzde böbrek fonksiyonlarının takip edilmesi için en çok kullanılan pratik belirteç serum kreatinin düzeyidir. Kreatinin klirensi ölçümü böbrek fonksiyonlarının

klirik olarak değerlendirilmesinde mevcut en doğru metottur. Bbbrek fonksiyonlarının akut kaybı olarak tanımlanan akut bbbrek hasarı (ABH); saatler, günler içinde glomerüler filtrasyon hızındaki (GFH) hızlı bir azalma ile karakterizedir. Bbbrek hasarı nedeni ile nitrojenli artıkların atılımının ger ekle ememesi, oligüri, sıvı birikimi, elektrolit dengesinin korunamaması ve asit-baz bozukluğu gibi belirtilerle birçok organ ve sistemi etkileyen bir hastalıktır (114). Hastanede yatan hastaların %3-7'sinde ve yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların %25-30'unda ABH gelişir. Genellikle asemptomatiktir ve yatan hastaların biyokimyasal analizleri kan üre ve serum kreatinin düzeylerinde yeni bir artışı gösterdiğinde tanı alır. ABH sıklıkla geri dönüşümlü olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte altta yatan hastalığın ağırlığına bağlı olarak yüksek komplikasyon sıklığı sebebi ile hastane morbidite ve mortalitesinin önemli bir sebebidir. Kronik bbbrek yetmezliğinin aksine ABH'deki GFH d      günler ile haftalar içinde daha hızlı gelişir (115). Yapılan çok sayıda çalışmaya ve tedavi tekniklerindeki gelişmelere rağmen ABH gelişen hastaların sağ kalım oranlarında anlamlı iyileşmeler sağlanamamıştır. Bu hastalarda mortalite oranı %50 civarında rapor edilmiştir (116). Mortalitenin yeterince azaltılamama sebepleri olarak ise; ABH' nin çoğunlukla ya lı insanlarda görülmesi ve ABH ile neden olan hastalıkların ciddi bir morbidite ve mortaliteye sahip olması olarak gösterilmiştir (117). YB 'deki hastalarda gelişen ABH'nin üçte ikisi bozulmuş renal perfüzyon, sepsis ve nefrotoksik ajanların kombine etkisine bağlıdır (113).

Kreatinin klirensi 40-60 mL/dk olması hafif derecede bbbrek bozukluğuna işaret eder. 25-40 mL/dk arasındaki kreatinin klirensi orta derecede bbbrek disfonksiyonunu gösterir ve bu durum her zaman semptom oluşmasına neden olur. Ciddi bbbrek yetersizliğinde ise kreatinin klirensi 25 mL/dk'ın altındadır (113). Bbbrek yetmezliğini sınıflamada kreatinin kullanılan en önemli belirteçlerdendir. ABH'da olaya neden olan tablonun görülmesinden yaklaşık 48-72 saat sonra kreatinin değerinde artış görülür (119). Bu da gecikmiş bir tanıya neden olmaktadır fakat; hala en sık kullanılan ve ucuz olan metot serum kreatinin değeri olduğundan bu yöntem ile tanı konulmaya devam edilmektedir. Serum kreatinin  l     ya , cinsiyet, kas kütlesi gibi birçok değişkenden etkilenmektedir. Kreatin ve fosfokreatin spontan olarak yavaş fakat sabit bir hızla halkala ır ve kreatinine döner ve idrarla bu şekilde atılır. Vücuttan atılan kreatinin miktarı vücudun toplam kreatin içeriği ile orantılıdır ve toplam kas kitlesini tahmin

etmede kullanılır. Kas kitlesi azaldığı durumlarda (örn: paralizi, musküler distrofi, yaşlılık vb.) idrardaki kreatinin içeriği de azalır (119).

2.3.2. Plazma kreatinin düzeyini yükselten durumlar

2.3.2.1. Kreatinin itrahının azalması

- ✓ Glomerüler filtrasyonun azalması
- ✓ Akut böbrek hasarı
- ✓ Kronik böbrek yetmezliği
- ✓ Tübüler sekresyonun azalması
- ✓ Simetidin, trimetoprim, amilorid, triamteren, spironolakton, probenesid kullanımına bağlı kreatinin sekresyonunda azalmanın olması

2.3.2.2. Kreatinin yapımının artması

- ✓ Masif rabdomiyoliz
- ✓ Aşırı protein alımı

2.3.2.3. Kreatinin ile benzer reaksiyon veren bileşikler

- ✓ Ketoasidozda asetoasetik asit
- ✓ Sefoksitin
- ✓ Flusitosin

Bu tür durumlarda 24 saat biriktirilen idrarda yapılan kreatinin klirens hesaplamaları renal fonksiyonlar hakkında bize bilgi verir. Yüksek kreatinin seviyeleri böbrek fonksiyon bozukluğu için büyük ölçüde spesifik belirleyicidir. Ancak kreatinin miktarının yüksek olması sadece böbrek fonksiyon bozukluklarında ortaya çıkmaz. Serum kreatini genel anlamda renal fonksiyonumuzun ne durumda olduğu hakkında bilgi verir. Tam kan tetkiki ile birlikte istenilmesi genel bir değerlendirme açısından oldukça pratiktir (120).

2.3.3. Kreatinin düzeyi ve mortalite ilişkisi

Standart serum kreatinin ölçümleri hafif böbrek yetmezliğini belirleyebilir ve büyük ölçüde mortalite riskindeki artışı ve istenmeyen sonuçları önceden gösterebilir. Kreatinindeki 0.3 mg/dL veya daha fazla yükselme ABH olarak tanımlanmıştır (121). Yapılan araştırmalarda kreatinindeki 0.3 mg/dL'lik yükselişlerin kritik yetişkin hastalarda mortalite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (122).

ABH yoğun bakım hastalarında sık karşılaşılan ve klinik seyri olumsuz yönde etkileyen bir klinik tablodur. Genellikle altta yatan sorunun ortadan kaldırılmasıyla tedavi edilebilir veya önlenabilir olması nedeniyle yoğun bakım çalışanlarının ilgi odağıdır. ABH'yi tanımlama, belirleme, sınıflama ve takibinde kullanılmak üzere oluşturulan RIFLE (Risk, injury, failure, loss, end stage renal disease) ve AKIN kriterleri ile ABH'nın prognositik öngörüsü ve mortalite ile ilişkisi irdelenmiştir (123, 124).

Nefroloji ve yoğun bakım alanında uluslararası uzmanlardan oluşan bir panel olan Akut Diyaliz Kalite İnisiyatifi grubu (Acute Dialysis Quality Initiative-ADQI), ABH açısından ortak bir tanıma duyulan ihtiyaca cevap olarak; ABH tanımlaması ve sınıflandırması için bir dizi ortak fikir geliştirmiş ve yayınlamıştır (125). Baş harfleri RIFLE kelimesini oluşturan bu kriterler Mayıs 2002'de Vicenza'da ADQI konferansı esnasında oluşturulmuştur ve taslak halinde yayımlanmıştır (126). RIFLE sınıflandırma sistemi bir hasta topluluğunu böbrek fonksiyonlarına göre sınıflandırma imkanı sağlamaktadır. RIFLE kriterleri renal disfonksiyonu mevcut bozukluk derecesine göre sınıflandırmaktadır; üç şiddet derecesi; Risk (R=risk), Injury (I=hasarlanma), Failure (F=yetmezlik) ve iki sonuç sınıfı; Loss (L=böbrek fonksiyonlarının uzun süreli kaybı), End Stage Renal Failure (E=son dönem böbrek yetmezliği) mevcuttur. RIFLE sınıflaması RIFLE-R grubunda yüksek duyarlılığa, RIFLE-F grubunda yüksek özgüllüğe sahiptir (127). Yapılan çalışmalarda, böbrek hasarının hala önlenabilir olduğu (R) dönemi için diagnostik tanımlamalar sunma avantajına sahip olan RIFLE sınıflamasının, böbrek fonksiyonlarındaki erken değişikliklere duyarlı olduğu, böbrek fonksiyonlarının düzelmesini, renal replasman tedavisine gereksinimi, hastanede kalış süresini, hastane mortalitesini öngörebildiği ileri sürülmektedir (128).

ABH ile ilgili yapılan çalışmalarda serum kreatinin düzeyinde 0.3 mg/dL'lik artışın bile mortaliteyi belirgin arttırdığı gösterilmiştir. Buna göre RIFLE tanımlama sisteminin duyarlılığını arttırmak amacıyla daha sonraları Acute Kidney Injury Network (AKIN) tarafından yeni bir tanımlama sistemi geliştirilmiştir. Bu sınıflandırmaya göre ABH hastaları 3 evreye ayrılmıştır ve RIFLE'da klinik sonuca göre düzenlenen Loss ve End stage sınıflandırmaları kaldırılmıştır. AKIN sınıflandırmasında hastaların bazal kreatinin düzeylerine de ihtiyaç olmayıp 48 saatlik periyodlar içindeki serum kreatinin düzeylerindeki ani artış ya da idrar miktarındaki ani azalmalara göre evreleme yapılmaktadır. Aynı zamanda serum kreatinin düzeyindeki 0.3 mg/dL'lik ani artışlar da

ABH olarak tanımlanmıştır (129). ABH için Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) rehberi ise RIFLE ve AKIN kriterlerinin geçerliliği temel alınarak klinik uygulamalar, araştırmalar ve halk sağlığı için tek bir basit tanımlama ile ABH tanısı koymak amacıyla geliştirilmiştir. Bazal serum kreatinin düzeyi ve idrar çıkış miktarı kullanılmaktadır. AKIN kriterlerine benzer olarak ABH 3 ayrı evreye ayrılmıştır. Mart 2012 yılında RIFLE ve AKIN kriterlerine dayanarak basit bir tanım ile ABH tanısı koymak üzere yayımlanan KDIGO'na göre, ABH ciddiyeti üç evreye ayrılmıştır. KDIGO rehberine göre (Tablo 3) aşağıdakilerden herhangi birisinin varlığı ABH olarak tanımlanır (130).

- 48 saat içinde serum kreatinin düzeyinde ≥ 0.3 mg/dL artış olması (derecelendirilmemiş) ya da
- Son 7 gün içerisinde ortaya çıktığı bilinen ya da tahmin edilen serum kreatinin düzeyinde bazale göre ≥ 1.5 kat artış olması (derecelendirilmemiş) ya da
- İdrar çıkışı 6 saattir < 0.5 mL/kg/saat (derecelendirilmemiş)

Tablo 3: KDIGO rehberine göre ABH evreleri*

Evre	Serum kreatinin düzeyi	İdrar miktarı
1	Bazal değerden 1.5-1.9 kat ya da ≥ 0.3 mg/dL artış	6-12 saat < 0.5 mL/kg/saat
2	Bazal değerden 2.0-2.9 kat artış	≥ 12 saat < 0.5 mL/kg/saat
3	Bazal değerden 3 kat artış ya da serum kreatinin > 4.0 mg/dL ya da RRT başlanması ya da < 18 yaş hastalarda eGFR'de < 35 mL/dk/1.73 m ² azalma	≥ 24 saat < 0.3 mL/kg/saat ya da ≥ 12 saat anüri

*Kaynak:130

KDIGO tanımında, serum kreatinin 0.3 mg/dL'lik mutlak artışı için öngörülen zaman dilimi AKIN'ın yaptığı tanımdan alınmıştır (48 saat). Bununla birlikte, serum kreatininindeki %50 artış için öngörülen zaman dilimi, orijinal olarak RIFLE kriterleri tarafından önerilen 7 gündür (129). Çalışmamızda ABH, giriş, 24. saat, 48. saat ve 72. saatteki kreatinin değerleri alınarak KDIGO kriterlerine göre tanımlanmıştır.

Joannidis ve arkadaşları da 303 hasta ile yaptıkları çalışmada AKIN sınıflamasının artmış mortalite ile yüksek oranda ilgili olduğunu vurgulamışlardır. 16.784 yoğun bakım hastasında yaptıkları çalışmada AKIN ve RIFLE kriterleri

uygulandığında ABH gelişme insidansı sırasıyla %28.5, %35.5 bulunmuş ve bunu ortalama olarak %36.4 oranında artmış hastane mortalitesi ile ilişkili bulmuşlardır (131). Barrentes ve arkadaşlarının 471 hasta ile yaptıkları çalışma AKIN sınıflamasının renal replasman tedavisi ihtiyacı, YBÜ’nde kalış süresi ve mortalite için belirleyici olduğunu göstermektedir (132). Chang ve arkadaşlarının 291 yoğun bakım hastası üzerinde yaptığı çalışmada RIFLE sınıflamasına kıyasla yüksek riskli hastaların mortalite ve morbiditelerini tahmin etmek açısından AKIN sınıflamasının bir üstünlüğü bulunmamıştır (133). Wasen ve arkadaşları yoğun bakımda takip edilen 1246 hasta ile yaptıkları çalışmada AKIN kriterlerine göre kreatinin düzeylerindeki yükselmenin ABH gelişiminde anlamlı derecede ilişkili olduğunu göstermişlerdir (134). KDIGO kriterine göre 1 ay ile 21 yaş aralığında kronik böbrek yetmezliği olmayan 8260 hasta üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada, ABH’nin gelişimi veya ilerlemesi bağımsız bir mortalite prediktörü olarak bulunmuştur (135). Poukkanen ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli çalışmada; hastaların YBÜ yatışları süresince KDIGO evreleri hesaplanmış ve en kötü olan değerler çalışmaya dahil edilmiştir. Buna göre KDIGO evre 1 ve evre 2’nin mortalite ile ilişkisi saptanamamışken, evre 3’de doksan günlük mortalite yüksek bulunmuştur (136). Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, hastaların YBÜ’deki ilk gün RIFLE ve KDIGO evrelerinin mortalite ile ilişkisi gösterilememiştir (137). Yoğun bakım yatışı süresince hesaplanan en kötü KDIGO evre 3’ün mortaliteyi artırdığı tespit edilmiştir. Yoğun bakım yatışı süresince hesaplanan en kötü RIFLE sınıfların 28 günlük mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

2.4. PAO₂/FIO₂ İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER

2.4.1. Parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO₂)

Arteriyel kandaki oksijenin parsiyel basıncıdır ve oksijenizasyonun değerlendirilmesinde kullanılır. Normal değerleri sağlıklı erişkinlerde 80-100 mmHg arasında değişmektedir. Karışık venöz kan PaO₂’si sağlıklı erişkinlerde 40 mmHg civarındadır. PaO₂ değeri 60-79 mmHg arasındaysa “hafif hipoksemi”, 40-59 mmHg arasındaysa “orta hipoksemi” ve 40 mmHg altındaysa “ağır hipoksemi” kabul edilmektedir (136).

2.4.1.1. Hipoksi

Hücre fonksiyonu için gerekli oksijenin sağlanamaması sonucu ortaya çıkan ağır tabloya ve arteriyel kanda hastanın yaşına göre olması gerekenden daha düşük bir PaO_2 değerinin saptanmasına “hipoksi” denilmektedir. Diğer bir deyişle hipoksi, dokuların oksidatif gereksinimlerini karşılayacak yeterli oksijenasyonun sağlanamaması durumudur. Hipoksiye neden olan patolojik mekanizmaları anlamak için vücuda oksijen sunum aşamalarının doğru bir şekilde anlaşılması gerekmektedir. Bu aşamalar (138):

- Atmosferde yeterli oksijen bulunması,
- Gazların akciğerlerde uygun şekilde değişimi (ventilasyon, difüzyon ve perfüzyon),
- Oksijen transportu yapabilecek yeterli miktarda hemoglobin bulunması,
- Kardiyovasküler sistemin uygun bir şekilde işlemesi,
- Dokuların oksijeni kullanabilme yeteneği olarak sıralanabilir.

Belirtilen aşamalarda ortaya çıkan hipoksi tipleri birbirinden kesin sınırlarla ayrılamadıkları gibi aynı anda birkaç tipi birlikte de görülebilmektedir. Hipoksinin nedenleri ve tedavi yolları farklı olup günümüzde etiyolojisine göre hipoksi, aşağıdaki gibi sınıflandırılmaktadır (139):

1. Akciğerlere ulaşan oksijenin yetersiz olması;
 - Atmosferik hipoksi: İnspirasyon havasındaki oksijen basıncının düşük olmasıdır. Yüksekklere çıkılması, havaya inert gazların ya da anestezi gazlarının karışması sonucu olur.
 - Obstrüktif hipoksi: Solunum yollarındaki yabancı cisimler, tümörler, vokal kord paralizi ve ödem gibi nedenlerle meydana gelen hipoksidir.
2. Respiratuar hipoksi: Oksijenin akciğerlerden kana geçişinin yetersiz olması durumudur. Bunlar;
 - Yetersiz akciğer dokusu: Pnömoni, atelektazi, tümör, tüberküloz, enfarktüs veya geniş cerrahi eksizyonla akciğer dokusunun kaybı nedeniyle oksijenin akciğerden kana geçişi azalır.
 - Yetersiz gaz karışımı: Amfizemde olduğu gibi inspire edilen gazların yetersiz karışımı ile PaO_2 'de düşme görülür.

- Yetersiz alveolo-kapiller difüzyon: Pulmoner ödem, eksüdatif pulmoner enfeksiyon, fibrozis gibi nedenlerle oksijenin, akciğerlerden kana yeterince geçişi sağlanamadığı için hipoksi gelişmesine neden olur.
- Solunum merkezinin ilaçlar, artmış intrakraniyal basınç ve beyin sapı patolojilerine bağlı olarak deprese olması ve kas gevşeticiler veya kas hastalıkları nedeniyle derin soluma işlevinin yapılamaması.

3. Oksijen transportunda bozukluk;

- Düşük oksijen taşıma kapasitesine neden olan anemi ve karbonmonoksit zehirlenmesi,
- Kanama, şok, kalp yetmezliği, vazokonstrüksiyon, serebral tromboz gibi nedenlerle meydana gelen dolaşım yetmezliği sonucu dokuya yeterli oksijenin gönderilememesi,
- Venöz kanın arteriyel kana karışmasına neden olan şantlar olarak sıralanır.

4. Doku oksijenlenmesinde bozukluk;

- Hipertiroidi ve hiperpireksi gibi nedenler metabolizmayı hızlandırır, oksijen tüketimini artırır.
- Dokuya gönderilen oksijen yeterli olsa bile oksijenin kullanılamaması veya artmış ihtiyacın karşılanamaması hipoksiye neden olur.

Organizmanın oksijen ihtiyacı, yukarıda değinilen sebeplerle karşılanamadığında hipoksinin gelişmesi kaçınılmazdır.

2.4.2. Fraksiyone oksijen (FiO_2)

FiO_2 , hastaya verilen oksijen yüzdesinin ölçülmesine yardımcı olan ventilatör parametresidir ve hastaların tedavisi için verilen oksijen yüzdesini belirtmek amacıyla kullanılır. FiO_2 'nin tek başına rapor edilmesi sınırlı bir değerdedir, çünkü dishemoglobin fraksiyonları oksijen taşıma kapasitesinin analizinde de önemli bir rol oynamaktadır (140). Hipokseminin etiyolojiye yönelik tanımlaması yapıldığında, fraksiyonel inspire edilen oksijen konsantrasyonu (FiO_2) kullanılmakla beraber en güvenilir yöntem PaO_2/FiO_2 oranına bakılmasıdır (141).

2.4.3. PaO₂/FiO₂ oranı

Yoğun bakım ünitesinde akut solunum sıkıntısı sendromu olan hastaların hem tanısında hem de tedavisinin yönlendirilmesinde rutin olarak başvuru kriterlerinden biri de parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO₂)'nın solunan havadaki oksijen fraksiyonu (FiO₂)'na (PaO₂/FiO₂) oranıdır (147). Bununla beraber PaO₂/FiO₂ oranı, yüksek FiO₂ değerlerinde gaz dağılım bozukluğunun derecesini ölçmede daha güvenilir gibi düşünülsede, özellikle geniş şant veya düşük FiO₂ varlığında doğru olmayan sonuçlar verebilir. PaO₂/FiO₂ oranı gaz değişim bozukluğunun şiddetini belirlemede kullanılan önemli bir parametredir. Bu oranının normal değeri 300 mmHg ile 500 mmHg arasındadır. 300 mmHg'ün altındaki değerler gaz değişiminin düzensiz olduğunun bir belirtisi iken; 200'ün altındaki değerler ise ciddi bir bozukluğun belirtisidir (142).

En son 2012 yılında kabul edilen ARDS (acute respiratory distress syndrome) Berlin kriterlerine göre, ARDS tanı ve sınıflandırılmasında PaO₂/FiO₂ oranı önemli bir kriter olarak alınmıştır. Berlin'de Avrupa Yoğun Bakım Derneği'nin (European Society of Intensive Care Medicine) 24. kongresinde ARDS'nin yeni tanımıyla ilgili kriterler yayınlanmıştır. Berlin kriterleri (Tablo 4) olarak da isimlendiren bu yeni tanıma göre (143);

- ARDS, tanımlanmış risk faktörlerinin eşlik ettiği akut diffüz akciğer hasarının bir tipi olup, ventile olan akciğer dokusunun kaybı ve artmış pulmoner vasküler permeabiliteye neden olan enflamasyon ile karakterizedir.
- Hipoksemi ve bilateral opasiteler (radyografi ve bilgisayarlı tomografide) klinik sendromun temel komponentleridir.
- Fizyolojik düzensizlikler; artmış pulmoner venöz karışım, artmış fizyolojik ölü boşluk ve azalmış solunum sistemi kompliyansdır.
- Morfolojik temelleri; akciğer ödemi, enflamasyon, hiyalen membran ve alveoler hemorajidir.

Tablo 4: ARDS Berlin kriterleri*

Zamanlama	1 hafta içerisinde ortaya çıkan yeni veya kötüleşen solunum sıkıntısı
Akciğer görüntülemesi	Efüzyon, kollaps veya nodül ile açıklanamayan bilateral opasite
Ödem kaynağı	Solunum sıkıntısının kalp yetmezliği veya hipervolemiye bağlı olmadığını EKO gibi objektif ölçütlerle gösterilmesi
Oksijenizasyon	Hafif: $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg} + \text{PEEP}$ veya $\text{CPAP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ Orta: $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ mmHg} + \text{PEEP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ Ağır: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg} + \text{PEEP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$

*Kaynak:144. PaO_2 , arteriyel parsiyel oksijen basıncı; FiO_2 , inspiryum havasındaki fraksiyone O_2 ; CPAP, devamlı pozitif hava basıncı; PEEP, ekspiryum sonu pozitif basınç; ARDS, acute respiratory distress syndrome

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranı hastanın klinik seyrinin takibinde halen önemini korumaktadır. Klinik koşullarda, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranının ölçümü oksijenasyonu gösteren geçerli bir ölçüm olarak kabul edilmektedir.

2.4.4. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ düzeyi ve mortalite ilişkisi

Yoğun bakım ünitelerinde mekanik ventilasyon desteği alan hastalarda arteriyel oksijen basınçları ile mortalite arasındaki ilişkiyi inceleyen ve 50 yoğun bakım ünitesini içeren retrospektif bir çalışmada yoğun bakım ünitesine ilk 24 saatte başvuran hastaların $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranı düşük olanlarda mortalite oranı yüksek saptanmıştır (145). Başka bir çalışmada $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranı ile mortalite arasında ilişkiyi araştıran Navarette ve arkadaşları, ARDS gelişen 59 travma hastasında $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ değerini ölüm ile sonuçlanan hastalarda $86 \pm 69 \text{ mmHg}$, yaşayan hastalarda ise $175 \pm 85 \text{ mmHg}$ olarak saptamışlardır (13). Mammadova ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada septik şok tanısı ile başvuran 100 hastanın ortalama $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ değerleri 168 ± 61 olarak belirlenmiş ve çalışmada $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranının düşük olması mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur (146). Yılmaz ve arkadaşlarının; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ düzeylerinin mortaliteye etkisini ortaya koymak için yaptıkları bir çalışmada, ölen hastaların $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ değerinin sağ kalan hastalara göre daha düşük olduğu saptanmıştır (ölenler, 253 ± 103 ; yaşayanlar, 407 ± 175 ; $p=0.001$) (147).

2.5. ORTALAMA ARTERİYEL BASINÇ İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER

2.5.1. Ortalama arteriyel basınç (OAB) tanımı

Yoğun bakımda takip edilen, genel durumu kritik hastalara tanı konması ve uygun tedavinin başlanması için hemodinamik ölçüm ve değerlendirmelerin doğru olarak yapılabilmesi gerekir. Yoğun bakım ünitelerinde izlenen kritik hastalarda kan basıncı takibi invaziv ya da noninvaziv yöntemler kullanılarak yapılabilir. İnvaziv ve noninvaziv ölçümlerde farklı mekanizmalar söz konusudur; noninvaziv yöntemle kan basıncı ölçümünde belli bir zaman aralığında ölçümün yapıldığı bölgeden geçen kan akımı değerlendirilirken, invaziv yöntemde dolaşımdaki kanın belli bir bölgeye uyguladığı kuvvet değerlendirilmektedir (148).

OAB, sistolik ve diyastolik kan basıncından hesaplanan bir değerdir. OAB, sistolik ve diyastolik basınçların ortalaması değil, kanı sistemik dolaşıma iten basıncın ortalama değeridir. OAB kardiyak siklus sırasında hastanın arterlerindeki ortalama basınç olarak tanımlanır ve hayati organlara olan perfüzyonun, sistolik kan basıncından daha iyi bir göstergesi olarak kabul edilir. Sistole göre diyastol süresi daha uzun olduğundan ortalama arteriyel basınç, diyastolik kan basıncına daha yakındır. Kalp debisi periferik kan akım hızından daha yüksek oldukça ortalama arteriyel basınç artar (123).

2.5.2. Ortalama arteriyel basınç ve mortalite ilişkisi

OAB ile tahmin edilen sabit bileşen, sol ventrikül kontraktilitesinin, kalp hızının ve vasküler direncin bir fonksiyonudur (149). Ortalama arter basıncı büyük oranda ventriküler ejeksiyon ve periferik vasküler direnç ile belirlendiğinden, genel popülasyonda vasküler mortaliteyi tahmin etmede sistolik ve diyastolik kan basıncından daha belirleyicidir. Düşük ortalama arteriyel basıncın, kalp yetmezliği veya sol ventrikül disfonksiyonu olanlar da dahil olmak üzere yüksek riskli kardiyovasküler hastalarda kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır (122).

Hemodinamik stabilizasyon için $OAB \geq 65$ mmHg tutmak gerekmektedir. $OAB < 65$ mmHg olması doku hipoperfüzyonunun göstergesidir. Bu değer üzerinde doku perfüzyonu için gereken otoregülasyon sürdürülebilir. Ağır sepsis, organ fonksiyon bozukluğu, hipoperfüzyon bulguları veya hipotansiyonun bulunması olarak tanımlanmıştır. Sepsis ilişkili hipotansiyon, $OAB < 70$ mmHg olmasıdır (150). Septik

şok, sepsis varlığında daha fazla mortalite riski oluşturan dolaşımsal, hücresel ve metabolik değişiklikleri içeren bir klinik tablodur. Sepsis bulgularına ek olarak, OAB $\geq$ 65 mmHg tutmak için vazopresör gerekmesi durumudur. Bu duruma serum laktat düzeyi yüksekliği eklendiğinde (> 2 mmol/L) hastane mortalitesinin %40'dan yüksek olduğu bildirilmiştir (151).

Sepsisli hastalarda eğer intravenöz hidrasyon ile OAB 65 mmHg üstünde tutulamıyorsa vazopresör desteği sağlanmalıdır. Vazopresör tedavi hipovolemi düzeltilmemiş olsa dahi yaşamı devam ettirmek ve yaşamı tehdit eden hipotansiyon varlığında perfüzyonu sağlamak için gerekmektedir. OAB'nin eşik değerinin altında kritik vasküler yataklarda otoregülasyon kaybolmakta ve perfüzyon doğrusal olarak basınca bağlı olabilmektedir. İlk seçenek noradrenalin olmalıdır. Yeterli yanıt alınamayan durumlarda adrenalin veya vazopresin noradrenaline eklenebilir. Eğer hastanın OAB $\geq$ 65 mmHg olmasına rağmen hipoperfüzyon bulguları varsa vazopresör tedaviye, pozitif inotropik ajan olarak dobutamin eklenmelidir (152).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Bu prospektif çalışmaya, Eylül 2015-Nisan 2017 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesine yatışı yapılan, ≥ 18 yaş, çalışmayı kabul eden ve dışlanma kriterlerini içermeyen 120 hasta alınmıştır. Tablo 5'te dışlanma kriterleri belirtilmiştir.

Tablo 5: Hastaların dışlanma kriterleri

Metformin kullanan hastalar (≥ 4 gr/gün)
Diyabetik ketoasidoz/açlık ketoasidozu tanısı olanlar
Lösemi, lenfoma ve miyelom hastaları
Etanol zehirlenmesi (kan düzeyi 100 mg/dL) veya günde > 80 gr/gün alkol alımı
Linezolid alan hastalar (≥ 1 hafta)
Nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri kullananlar
Propofol alan hastalar (5 mg/kg/saat dozu 24 saatten uzun süre alanlar)
Beta-2 agonist alan hastalar (200 mg iv. salbutamol, 10 dakika içinde 4 puff inhaler albutamol alımı)
Teofilin alan hastalar (≥ 400 mg/gün alımlar)
Asetaminofen zehirlenmesi (7.5-10 gr/gün veya 200 mg/kg alımlar)
Karbonmonooksit zehirlenmesi
Siyanür zehirlenmesi
Terminal dönem kanser hastaları
Karaciğer metastazı yapmış kanserler
Demir zehirlenmesi (40 mg/kg elementer demir alımı)
İskemik hepatit dışı akut karaciğer yetmezlikleri, dekompanse siroz hastaları ve siroz komplikasyonları ile yatırılan hastalar
Beş dakikayı aşan kardiyopulmoner resusitasyon yapılan hastalar
Beyin ölümü gerçekleşmiş hastalar
Salisilat zehirlenmesi (150 mg/kg alımlar)

Hastaların yaşı, cinsiyeti, özgeçmiş tanıları, yatış tanıları, operasyon öyküsü ve APACHE II skorları (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-Akut Fizyoloji

ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi) ile giriş (yoğun bakıma kabul edildikten sonraki ilk dört saat içerisinde bakılan değerler), 24. saat, 48. saat ve 72. saatlerde ölçülen laktat, PaO₂/FiO₂ oranı, CRP, kreatinin ve OAB değerleri alınmıştır. İlk 72 saat içinde hastalara ait ARDS, ABH, SOFA skoru (Sequential Organ Failure Assessment Score-Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme), renal replasman tedavisi (RRT), çoklu organ yetmezlik sendromu (ÇOYS) ve vazopresör kullanım bilgileri kaydedilmiştir.

Yatış süresince hastaların noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) ve süresi, entübasyon, invaziv mekanik ventilasyon (IMV) ve süresi verileri alındı. Sepsis ve hipovolemik hastalarda yeterli sıvı tedavisine (minimum 30 mL/kg) rağmen OAB < 65 mmHg olanlara vazopresör tedavisi başlanmıştır. Kalp yetmezliği olan hastalarda sistolik kan basıncı < 90 mmHg düştüğünde vazopresör tedavisi verilmiştir. Doksan gün boyunca takip edilen hastaların yoğun bakım, hastane, 28 ve 90 günlük mortalite bilgileri kaydedilmiştir. Çalışmaya alınan vakaların tedavisine çalışma süresince müdahale edilmemiştir. Hastaların yatış tanıları tablo 6'ya göre alınmıştır.

Tablo 6: Hastaların yatış tanıları

<u>GİS kanama</u> Peptik ülser, divertikül, enflamatuvar bağırsak hastalıkları
<u>Kardiyovasküler</u> Kardiyojenik şok, konjestif kalp yetmezliği, akut miyokard enfarktüsü, aritmiler, hipertansiyon
<u>Akciğer</u> Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve astım alevlenmeleri, aspirasyon sendromu, pulmoner hemoraji, nonkardiyojenik pulmoner ödem, pulmoner emboli, açıklanamayan akut solunum yetmezliği
<u>Metabolik</u> Hiponatremi, hiperkalsemi, hipernatremi, hipermagnezemi, hiperkalemi
<u>Enfeksiyon</u> Nötropenik ateş, pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu, yumuşak doku enfeksiyonu, santral sinir sistemi enfeksiyonları, batın kaynaklı enfeksiyonlar (primer bakteriyel peritonit dışı peritonitler, divertikülit, kolesistit), kateter enfeksiyonları, diğer enfeksiyonlar
<u>Nöroloji</u> İnme, intrakraniyal kanama, subaraknoid kanama, diğer santral ve periferik sinir sistemi patolojileri
Postoperatif hastalar

Hastaların giriş, 24., 48., ve 72. saat SOFA skorları tablo 7'ye göre hesaplandı.

Tablo 7: SOFA skoru tablosu

SOFA skoru	0	1	2	3	4
Akciğer: PaO₂/FiO₂	> 400	< 400	< 300	< 200 ve solunumsal destek	< 100
Hematoloji: Trombosit/m³	≥ 150.000	< 150.000	< 100.000	< 50.000	< 20.000
Karaciğer: Bilirubin	< 1.2 mg/dL	1.2-1.9 mg/dL	2.0-5.9 mg/dL	6.0-11.9 mg/dL	> 12 mg/dL
KVS: Hipotansiyon	Hipotansiyon yok	OAB < 70 mmHg	Dopamin ≤ 5 mcg/kg/dk ya da dobutamin (herhangi doz)	Dopamin > 5 mcg/kg/dk veya noradrenalin ≤ 0.1 mcg/kg/dk	Dopamin > 15 mcg/kg/dk veya noradrenalin > 0.1 mcg/kg/dk
Nörolojik: GKS	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Böbrek: Kreatinin/idrar	< 1.2 mg/dL	1.2-1.9 mg/dL	2.0-3.4 mg/dL	3.5-4.9 mg/dL veya < 500 mL-201 mL/gün	> 5 mg/dL veya < 200 mL/gün

Çalışmamıza alınan hastaların giriş, 24. saat, 48. saat ve 72. saatlerde hesaplanan organ yetmezlikleri tablo 8'e göre yapılmıştır.

Tablo 8: Çoklu organ yetmezlik kriterleri

<u>1-Karaciğer:</u> Bilirubin ≥ 2 mg/dL, diğer karaciğer testlerinde $> 2 \times$ normal, PT x 2
<u>2-Kardiyovasküler:</u> Hipotansiyon (OAB < 65 mmHg) ve veya inotrop ihtiyacın olması veya şu parametrelerden en az ikisinin bir arada olması: metabolik asidoz, artmış laktat düzeyi, oligüri (< 500 mL/gün), uzamış kapiller dolum
<u>3-Akciğer:</u> PaO ₂ /FiO ₂ < 300 veya mekanik ventilasyon desteğinin doğması veya bazal pCO ₂ de 20 mmHg artış veya pCO ₂ > 50 mmHg, oksijen ihtiyacında %50 artış
<u>4-Böbrek:</u> Kreatininde 0.3 mg/dL'lik artış (48 saat içinde) veya renal replasman tedavisi
<u>5-Hematolojik:</u> Trombosit < 80.000 veya son 3 günde %50 den fazla düşüklük, *DİK varlığı, PTT $> \%125 \times$ normal
<u>6-Nörolojik:</u> GKS ≤ 11 veya mental durumunda akut değişiklik
<u>7-Gastrik:</u> 5 günden fazla süren gastrik beslenmeye intolerans (gastroparezi), stres ülserine bağlı kanama, akalküloz kolesistit, nazogastrik drenaj > 300 mL, pankreatit

*DİK, dissemine intravasküler koagülasyon; PaO₂, arteriyel parsiyel oksijen basıncı; FiO₂, inspiryum havasındaki fraksiyone O₂; GKS, Glasgow koma skoru

Hastaların giriş, 24. saat, 48. saat ve 72. saatte hesaplanan PaO_2/FiO_2 oranları ARDS-Berlin kriterlerine göre sınıflandırılmıştır (Tablo 9).

Tablo 9: ARDS tanısında Berlin kriterleri

ARDS Berlin Tanımlaması
Zamanlama: ARDS tablosunun, klinik durumda kötüleşme olmasından sonraki ilk 7 gün içinde gelişmesi
Akciğer görüntüleme: Efüzyon, atelektazi ve nodülle açıklanamayacak bilateral opasite
Ödem kaynağı: Kardiyojenik pulmoner ödem veya akciğerde volüm yükü ile açıklanamayacak solunum yetersizliği
Oksijenizasyon: PaO_2/FiO_2 oranı ≥ 5 PEEP ile Hafif ARDS: 201-300 Orta ARDS: 101-200 Ağır ARDS: < 100

Akut böbrek hasarı, giriş, 24. saat, 48. saat ve 72. saatteki kreatinin değerleri alınarak KDIGO kriterlerine göre tanımlandı (Tablo 10).

Tablo 10: KDIGO rehberine göre ABH evreleri

Evre	Serum kreatinin düzeyi	İdrar miktarı
1	Bazal değerden 1.5-1.9 kat ya da ≥ 0.3 mg/dL artış	6-12 saat < 0.5 mL/kg/saat
2	Bazal değerden 2.0-2.9 kat artış	≥ 12 saat < 0.5 mL/kg/saat
3	Bazal değerden 3 kat artış ya da Serum kreatinin > 4.0 mg/dL ya da RRT başlanması ya da < 18 yaş hastalarda eGFR'de < 35 mL/dk/1.73 m ² azalma	≥ 24 saat < 0.3 mL/kg/saat ya da ≥ 12 saat anüri

Çalışmada hastalardan ekstradan kan örnekleri alınmamıştır. Hastaların verileri, yoğun bakım takipleri sırasında günlük bakılan laboratuvar değerlerinden alınmıştır. Hastaların idrar bilgileri hemşire formuna yazılan saatlik idrar takiplerinden alınmıştır.

Kreatinin Jaff  yöntemiyle (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya), CRP imm not rbidimetrik yöntemiyle (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya), kan gazı Radiometer (SYSMEX, Kobe, Japonya) yöntemiyle çalışılmıştır. Laboratuvar tetkiklerimizde normal aralıklar CRP: 0-0.5 mg/dL, kreatinin: 0.7-1.2 mg/dL, laktat: 0.5-1.6 mg/dL olarak verilmiştir.

Yoğun bakıma yatış sırasında CRP düzeyleri 5 mg/dL'nin üzerinde olan hastaların, yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahip oldukları gösterilmiştir (13). Yanaral ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; ölen hastalarla, şıfa ile sonuçlanan olgular arasında giriş ve 24. saat CRP düzeyleri 5 mg/dL'nin üzerinde olan hasta oranı bakımından; ölen olgularda, giriş CRP düzeyine göre 24. saatteki CRP düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiştir. Aynı  alışmada CRP 24. saat düzeyinin > 5 mg/dL'in olmasının mortalite üzerindeki duyarlılığı %100 olarak bulunmuştur (111). Bizde bu çalışmalardan yola çıkararak CRP değerlerini 5 ve altı ile 5'in üstü olarak iki gruba ayırdık.

Laktatın kandaki normal konsantrasyon değerleri kesin tanımlı olmayıp laboratuvarlar arasında değişebilmekle birlikte arteriyel kanda < 1.5 mmol/L, venöz kanda < 2 mmol/L (laktat için 1 mmol/L=1 mEq/L) olarak belirtilebilir. Normal şartlarda ekstraselüler laktat konsantrasyonu 1-2 mmol/L seviyesinde dengede kalır (34). Bizde bu çalışmalardan yola çıkararak laktat seviyesi sınır değerleri olarak > 2 mg/dL kabul ettik.

Yapılan çalışmalarda sağlık bir bireyde normal kreatinin değerlerinin ortalama olarak 0.3-1.2 mg/dL arasında olduğu belirtilmiştir (152). Organ yetmezlik skorlarından olan SOFA skorunda da serum kreatinin < 1.2 mg/dL normal kabul edilmektedir. Bu verilerden yola çıkararak serum kreatinin > 1.2 mg/dL yüksek kabul edildi. Bu  alışma Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Değerlendirme Komisyonu tarafından 02.11.2015 tarihinde onaylanmıştır (Belge no: 2015/63). Bilinci açık olan hastaların kendilerinden, bilinci kapalı olan hastaların ise birinci derece yakınlarından aydınlatılmış onam alındıktan sonra hastalar çalışmaya alınmıştır. Çalışma Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

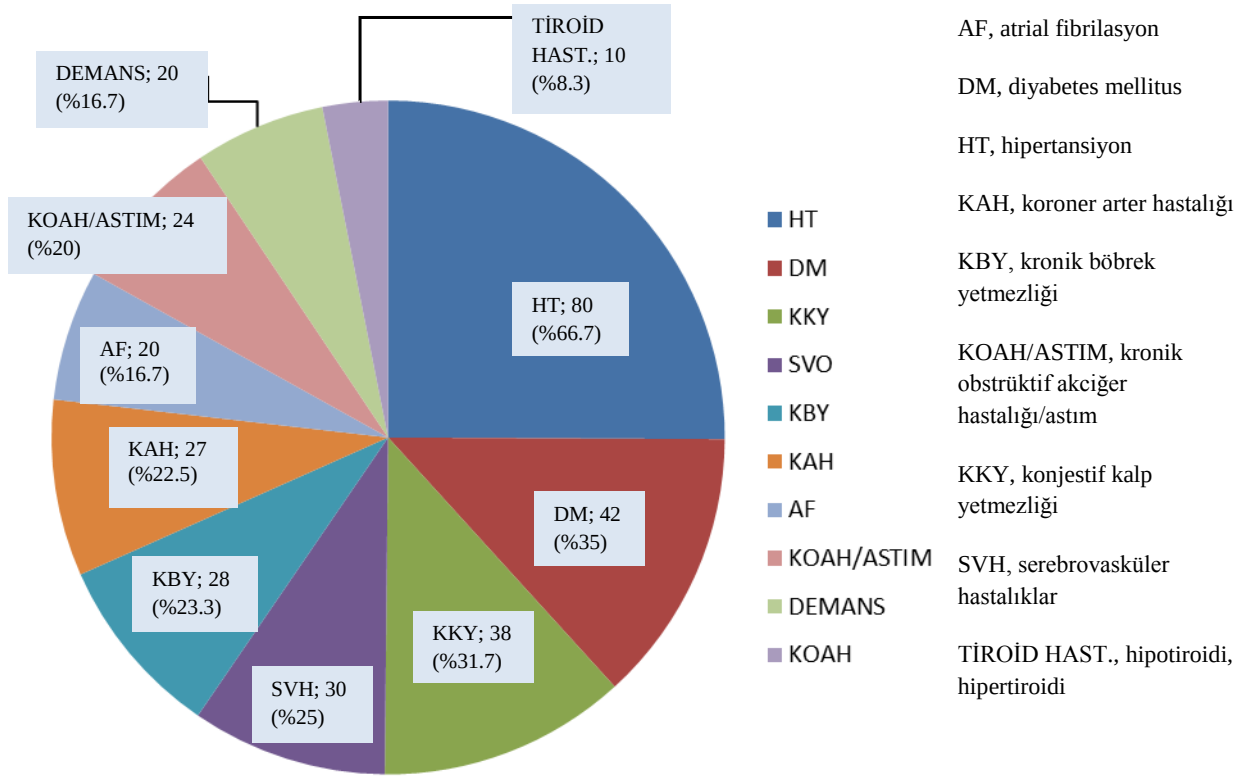
3.2. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme çalışmayı tamamlayan 120 hasta ile yapılmıştır. Çalışmada elde edilen sayısal ölçümlere ait tanımlayıcı değerler frekans analizleri ile ortalama ve standart sapma olarak; kategorik (gruplandırılmış) yapıdaki verilere ait tanımlayıcı istatistikler ise sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Hastalar yaşayanlar ve ölenler olarak iki gruba ayrıldıktan sonra hastaların; laktat, CRP, kreatinin, PaO₂/FiO₂ ve OAB ortalamalarının karşılaştırılmasında “Independent Sample T Testi” kullanılmıştır. APACHE II skoru, SOFA skoru, yoğun bakım ve hastane yatış sürelerinin ortancalarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Farklılık çıkan grupların incelenmesinde ise Post-hoc testi olarak Tukey testinden yararlanılmıştır. Hastalara ait karakteristik verilerin gruplar arasında karşılaştırması “Pearson X² Analizi” ile analiz edilmiştir. Benzer şekilde hastalara ait giriş, 24. saat, 48. saat ve 72. saat laktat, CRP, kreatinin, PaO₂/FiO₂ ve OAB değerlerinin mortalite ile arasındaki ilişkiler Pearson X² analizi ile analiz edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 alınmış ve $p \leq 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş ve hesaplamalarda SPSS (PASW 18) programları kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza alınan 120 hastanın 65'i (%54.2) erkekti ve yaş ortalaması 72.2 ± 15.2 yıl (minimum=19, maksimum=95) idi. Hastaların özgeçmiş tanılarına bakıldığında en sık diyabetes mellitus, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar olduğu görüldü (Grafik 1).

Grafik 1: Hastaların özgeçmiş tanıları



Yoğun bakıma alınan hastaların ana yatış nedeni enfeksiyon (%67.8) ve postoperatif takip (%12.5) idi. Çalışmamıza alınan hastalardan 77'si (%64.2) entübe edilip İMV uygulandı ve İMV süresinin 5 (2.5-15) gün olduğu görüldü. Hastalardan 41'ine (%34.2) NIMV uygulandı ve NIMV süresi 2 (1-2) gün hesaplandı. Giriş APACHE II skoru 22 (16-29) olarak tespit edildi. Hastaların 60'ında (%50) ABH, 83'ünde (%69.2) ARDS gelişti. Hipotansif hastaların 3'üne (%2.5) dopamin infüzyonu, 43'üne (%35.8) noradrenalin infüzyonu uygulandı. Noradrenalin ve/veya dopamin infüzyonuna rağmen 23 (%19.2) olguda OAB < 65 mmHg seyretti. Giriş-72 saatlik dönemde 113 (%94.4) vakada ÇOYS gelişti. Hastaların yoğun bakım yatış süreleri 7 (4-15) gün ve hastane yatış süresi 16.5 (8.2-29.7) gün saptandı. Yoğun bakım mortalite oranı %35 bulundu (Tablo 11).

Tablo 11: Hastalara ait genel bilgiler-1

Parametreler		Veriler
Erkek, n (%)		65 (54.2)
Yatış tanısı, n (%)	Enfeksiyon hastalıkları	82 (67.8)
	Postoperatif	15 (12.5)
	Nörolojik hastalıklar	13 (10.8)
	Akciğer hastalıkları	6 (5)
	Gis kanama	2 (1.7)
	Kardiyovasküler hastalıklar	1 (1)
	Metabolik hastalıklar	1 (1)
Entübasyon, n (%)		77 (64.2)
IMV uygulanlar, n (%)		77 (64.2)
IMV süresi (gün) ^a		5 (2.5-15)
NIMV uygulananlar, n (%)		41 (34.2)
NIMV süresi (gün) ^a		2 (1-2)
APACHE II ^a		22 (16-29)
ABH, n (%) ^b		60 (50.0)
ARDS, n (%) ^b		83 (69.2)
RRT, n (%) ^b		9 (7.5)
Dopamin, n (%) ^{b, γ}		3 (2.5)
Noradrenalin, n (%) ^{b, γ}		43 (35.8)
ÇOYS, n (%) ^{b, δ}		113 (94.4)
OAB < 65 mmHg olanlar, n (%) ^{b, ε}		8 (6.7)
YBÜ'de yatış süresi, (gün) ^a		7 (4-15)
Hastanede yatış süresi, (gün) ^a		16.5 (8.2-29.7)
Yoğun bakım mortalitesi, n (%)		42 (35)

YBU, yoğun bakım ünitesi; IMV, invaziv mekanik ventilasyon; NIMV, noninvaziv mekanik ventilasyon; OAB, ortalama arteriyel basınç; ABH, akut böbrek hasarı; ARDS, akut respiratuar distres sendromu; RRT, renal replasman tedavisi; ÇOYS, çoklu organ yetmezlik sendromu; APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation. ^aOrtanca ve %25-75 çeyrekler ile belirtilmiştir. ^bİlk 24 saatteki en kötü değerlere göre hesaplanmıştır. ^γOAB < 65 mmHg olan hastalara başlanmıştır. ^δÇOYS ≥ 1 olanlar alındı. ^εNoradrenalin ve dopamin uygulanmasına rağmen OAB < 65 mmHg olan hastaları içermektedir.

Hastaların giriş, 24. saat, 48. saat ve 72. saat vazopresör, laktat, CRP, kreatinin, PaO₂/FiO₂ değerleri, ARDS, ABH ve RRT verileri tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12: Hastalara ait genel bilgiler-2

Parametreler		Veriler
Vazopresör	giriş, (mcg/kg/dk)	0.4 ± 0.4
	24. saat, (mcg/kg/dk)	0.4 ± 0.4
	48. saat, (mcg/kg/dk)	0.3 ± 0.3
	72. saat, (mcg/kg/dk)	0.3 ± 0.3
Laktat	giriş, (mg/dL)	2.5 ± 2.1
	24. saat, (mg/dL)	2.5 ± 3.2
	48. saat, (mg/dL)	1.8 ± 1.8
	72. saat, (mg/dL)	1.7 ± 1.5
CRP	giriş, (mg/dL)	11.8 ± 12.5
	24. saat, (mg/dL)	12.9 ± 11.6
	48. saat, (mg/dL)	13.5 ± 10.2
	72. saat, (mg/dL)	13.7 ± 10.8
Kreatinin	giriş (mg/dL)	1.8 ± 1.3
	24. saat, (mg/dL)	1.7 ± 1.3
	48. saat, (mg/dL)	1.6 ± 1.2
	72. saat, (mg/dL)	1.6 ± 1.3
PaO ₂ /FiO ₂	giriş,	233 ± 123.4
	24. saat	272 ± 149
	48. saat	262 ± 105
	72. saat	276 ± 103.5
OAB	giriş, (mmHg)	81 ± 16.9
	24. saat, (mmHg)	81 ± 14.7
	48. saat (mmHg)	82 ± 14.9
	72. saat, (mmHg)	84 ± 14.6
ABH	giriş, n (%)	60 (50)
	24. saat, n (%)	43 (35.8)
	48. saat, n (%)	22 (20.4)
	72. saat, n (%)	18 (17.8)
ARDS	giriş, n (%)	83 (69.2)
	24. saat, n (%)	68 (56.7)
	48. saat, n (%)	60 (55.6)
	72. saat, n (%)	51 (50.5)
RRT	24. saat, n (%)	10 (8.3)
	48. saat, n (%)	10 (9.3)
	72. saat, n (%)	13 (12.9)

OAB, ortalama arteriyel basınç; PaO₂, parsiyel arteriyel oksijen basıncı; FiO₂, inspiryum havasındaki fraksiyone O₂; CRP, C-reaktif protein; giriş, hastanın yoğun bakıma kabul edildikten sonra ilk dört saat içerisindeki; ABH, akut böbrek hasarı; ARDS, akut respiratuar distres sendromu; RRT, renal replasman tedavisi.

Laktat > 2 mg/dL olan hastaların 24., 48. ,72. saat SOFA skorları, laktat değeri ≤ 2 mg/dL olan hastalara oranla belirgin yüksek saptandı (Tablo 13).

Tablo 13: Hiperlaktatemi olan ve olmayan hastaların giriş, 24. saat, 48. saat ve 72. saat SOFA değerleri

SOFA Skoru ^{*, α}	Laktat		
	Laktat ≤ 2 mg/dL	Laktat > 2 mg/dL	P
0. saat	7 (4-10)	8 (5-10)	0.223
24. saat	6 (4-10)	9 (6-13)	0.001
48. saat	7 (4-10)	10 (6-14)	0.026
72. saat	6.5 (5-9)	10 (6.5-13.5)	0.004

* Sequential Organ Failure Assessment Score (Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru); ^αOrtanca ve %25-75 çeyreklerle hesaplanmıştır.

Ölen hastalar yaşayanlarla kıyaslandığında, ölen hastaların yaş ortalaması yüksek saptandı. Ölenlerin özgeçmişinde nefrolojik hastalıklar ve enfeksiyon tanısıyla hastaneye yatış, entübasyon, IMV, noradrenalin infüzyonu, laktat ve kreatinin düzeyi, APACHE II skoru, ABH gelişimi ve hastane yatış süresi belirgin yüksek bulundu. Ölen hastalarda daha fazla OAB < 65 mmHg seyrettiği görüldü (Tablo 14).

Tablo 14: Ölen ve yaşayan hastalara ait genel bilgiler

Parametreler		Yaşayanlar (n=78)	Ölenler (n=42)	P
Yaş		70.1 ± 16.4	76.2 ± 11.7	0.036
Özgeçmiş tanısı, n (%)	Kardiyovasküler hast.	57 (73.1)	36 (85.7)	0.114
	Nefrolojik hast.	17 (21.8)	19 (45.2)	0.008
	Enfeksiyon hast.	1 (1.3)	0 (0.0)	0.461
	Respiratuar hast.	12 (15.4)	11 (26.2)	0.151
	Nörolojik hast.	31 (39.7)	13 (31.0)	0.340
	Endokrin hast.	26 (33.3)	16 (38.1)	0.602
	Diğer hast.	10 (12.8)	5 (11.9)	0.885
Yatış tanısı, n (%)	Gis kanama	2 (2.6)	0 (0.0)	0.541
	Kardiyovasküler hast.	1 (1.3)	0 (0.0)	0.650
	Akciğer hast.	6 (7.7)	0 (0.0)	0.090
	Metabolik hast.	1 (1.3)	0 (0.0)	0.650
	Enfeksiyon hast.	45 (57.7)	37 (88.8)	0.001
	Nörolojik hast.	9 (11.5)	4 (9.5)	0.772
	Postoperatif	14 (17.9)	1 (2.4)	0.013
Entübasyon, n (%) ^α		35 (44.9)	42 (100)	< 0.001
IMV, n (%) ^α		35 (44.9)	42 (100)	< 0.001
NIMV, n (%) ^α		26 (33.3)	15 (35.7)	0.793
Noradrenalin, n (%) ^{α, β}		18 (23.1)	25 (59.5)	< 0.001
Dopamin, n (%) ^{α, β}		2 (2.6)	1 (2.4)	0.951
ABH, n (%) ^α		32 (41.0)	28 (66.7)	0.007
ARDS, n (%) ^α		52 (66.7)	31 (73.8)	0.419
RRT, n (%) ^α		4 (5.1)	5 (11.9)	0.274
Laktat (mg/dL) ^α		2.1 ± 1.2	3.2 ± 2.9	0.022
CRP (mg/dL) ^α		10.2 ± 11.3	14.6 ± 14.1	0.067
Kreatinin (mg/dL) ^α		1.6 ± 1.2	2.4 ± 1.5	0.001
PaO ₂ /FiO ₂ ^α		218.8 ± 115.9	259.4 ± 133.4	0.086
OAB (mmHg) ^α		84.5 ± 15.2	75.9 ± 18.7	0.007
OAB < 65 mmHg, n (%) ^{β, γ}		1 (5.6)	7 (28.0)	0.047
APACHE II ^{α, δ}		19 (14-26)	27 (22-36)	< 0.001
Yoğun bakım yatış süresi, (gün) ^δ		6 (4-10)	9.5 (4-23)	0.142
Hastane yatış süresi, (gün) ^δ		18 (9-30)	15 (6-27)	0.192

IMV, invaziv mekanik ventilasyon; NIMV, noninvaziv mekanik ventilasyon; OAB, ortalama arteriyel basınç; ABH, akut böbrek hasarı; ARDS, akut respiratuar distres sendromu; RRT, renal replasman tedavisi; ^αYoğun bakım yatışının ilk 24 saatteki en kötü değerlere göre hesaplanmıştır. ^βOAB < 65 mmHg olan hastalara başlanmıştır. ^γNoradrenalin ve dopamin infüzyonuna rağmen OAB < 65 mmHg olan hastaları içermektedir. ^δOrtanca ve %25-75 çeyrekler ile belirtilmiştir.

Hastaların giriş, 24. saat, 48. saat ve 72. saat laktat değerleri ile yoğun bakım, hastane, 28 ve 90 günlük mortalite arasındaki ilişki tablo 15’de verilmiştir. Hastane takibinin 48. ve 72. saatlerinde laktat değeri > 2mg/dL olan hastalarda yoğun bakım, hastane, 28 ve 90 günlük mortalite oranı anlamlı yüksek bulundu.

Tablo 15: Giriş, 24. saat, 48. saat ve 72. saat laktat düzeyi ile yoğun bakım, hastane, 28 günlük ve 90 günlük mortalite arasındaki ilişki

		Giriş laktat			24. saat laktat			48. saat laktat			72. saat laktat		
		≤ 2 mg/dL	> 2 mg/dL	P	≤ 2 mg/dL	> 2 mg/dL	P	≤ 2 mg/dL	> 2 mg/dL	P	≤ 2 mg/dL	> 2 mg/dL	P
Yoğun bakım mortalitesi	Yaşayan n, (%)	46 (71)	32 (58)	0.150	57 (73)	21 (50)	0.011	66 (76)	6 (29)	0.001	55 (72)	11 (44)	0.010
	Ölen n, (%)	19 (29)	23 (42)		21 (27)	21 (50)		21 (24)	15 (71)		21 (28)	14 (56)	
Hastane mortalitesi	Yaşayan n, (%)	39 (60)	26 (47)	0.163	47 (60)	18 (43)	0.068	53 (61)	6 (29)	0.008	46 (61)	7 (28)	0.005
	Ölen n, (%)	26 (40)	29 (53)		31 (40)	24 (57)		34 (39)	15 (71)		30 (39)	18 (72)	
28 günlük mortalite	Yaşayan n, (%)	43 (66)	29 (53)	0.135	53 (68)	19 (45)	0.015	61 (70)	5 (24)	0.001	52 (68)	9 (36)	0.004
	Ölen n, (%)	22 (34)	26 (47)		25 (32)	23 (55)		26 (30)	16 (76)		24 (32)	16 (64)	
90 günlük mortalite	Yaşayan n, (%)	33 (51)	19 (34)	0.074	37 (47)	15 (36)	0.216	42 (48)	4 (19)	0.015	37 (49)	4 (16)	0.004
	Ölen n, (%)	32 (49)	36 (66)		41 (53)	27 (64)		45 (52)	17 (81)		39 (51)	21 (84)	

Yaşayan ve ölen hasta gruplarında giriş, 24. saat, 48. saat ve 72. saat kreatinin değerleri ile hastaların yoğun bakım, hastane, 28 günlük ve 90 günlük mortalite arasındaki ilişki tablo 16’da gösterilmiştir. Kreatinin ≤ 1.2 mg/dL olan olgularda ölüm oranı daha düşük hesaplanmıştır. Giriş kreatinin > 1.2 mg/dL olanlarda 90 günlük mortalite değerinin belirgin yüksek olduğu görülmüştür.

Tablo 16: Giriş, 24. saat, 48. saat ve 72. saat kreatinin (> 1.2 mg/dL) yüksekliği ile yoğun bakım, hastane, 28 günlük ve 90 günlük mortalite arasındaki ilişki

		Giriş kreatinin			24. saat kreatinin			48. saat kreatinin			72. saat kreatinin		
		≤ 1.2 mg/dL	> 1.2 mg/dL	P	≤ 1.2 mg/dL	> 1.2 mg/dL	P	≤ 1.2 mg/dL	> 1.2 mg/dL	P	≤ 1.2 mg/dL	> 1.2 mg/dL	P
Yoğun bakım mortalitesi	Yaşayan n, (%)	38 (83)	39 (53)	0.001	48 (84)	30 (48)	0.001	44 (85)	28 (49)	0.001	40 (80)	26 (51)	0.002
	Ölen n, (%)	8 (17)	34 (47)		9 (16)	33 (52)		8 (15)	28 (51)		10 (20)	25 (49)	
Hastane mortalitesi	Yaşayan n, (%)	32 (70)	32 (44)	0.006	42 (74)	23 (37)	0.001	38 (75)	21 (37)	0.001	33 (66)	20 (39)	0.007
	Ölen n, (%)	14 (30)	41 (56)		15 (26)	40 (63)		14 (25)	35 (63)		17 (34)	31 (61)	
28 günlük mortalite	Yaşayan n, (%)	36 (78)	35 (48)	0.001	44 (77)	28 (44)	0.001	38 (75)	28 (50)	0.014	35 (70)	26 (51)	0.051
	Ölen n, (%)	10 (22)	38 (52)		13 (23)	35 (56)		14 (25)	28 (50)		15 (30)	25 (49)	
90 günlük mortalite	Yaşayan n, (%)	27 (59)	24 (33)	0.006	34 (60)	18 (29)	0.001	28 (54)	18 (32)	0.023	25 (50)	16 (31)	0.057
	Ölen n, (%)	19 (41)	49 (67)		23 (40)	45 (71)		24 (46)	38 (68)		25 (50)	35 (69)	

Yaşayan ve ölen hasta gruplarında giriş, 24. saat, 48. saat ve 72. saat CRP değerleri ile hastaların yoğun bakım, hastane, 28 günlük ve 90 günlük mortalite arasında fark olmadığı bulunmuştur (Tablo 17).

Tablo 17: Giriş, 24. saat, 48. saat ve 72. saat CRP (> 5 mg/dL) yüksekliği ile yoğun bakım, hastane, 28 günlük ve 90 günlük mortalite arasındaki ilişki

		Giriş CRP			24. saat CRP			48. saat CRP			72. saat CRP		
		≤ 5 mg/dL	> 5 mg/dL	P	≤ 5 mg/dL	> 5 mg/dL	P	≤ 5 mg/dL	> 5 mg/dL	P	≤ 5 mg/dL	> 5 mg/dL	P
Yoğun bakım mortalitesi	Yaşayan n, (%)	30 (73)	46 (60)	0.147	23 (72)	50 (63)	0.347	23 (77)	47 (65)	0.259	14 (67)	41 (62)	0.707
	Ölen n, (%)	11 (27)	31 (40)		9 (28)	30 (37)		7 (23)	25 (35)		7 (33)	25 (38)	
Hastane mortalitesi	Yaşayan n (%)	26 (63)	37 (48)	0.111	19 (59)	43 (54)	0.589	18 (60)	39 (54)	0.589	11 (52)	35 (53)	0.959
	Ölen n, (%)	15 (37)	40 (52)		13 (41)	37 (46)		12 (40)	33 (46)		10 (48)	31 (47)	
28 günlük mortalite	Yaşayan n, (%)	29 (71)	41 (53)	0.066	21 (66)	48 (60)	0.580	22 (73)	43 (60)	0.193	14 (67)	37 (56)	0.390
	Ölen n, (%)	12 (29)	36 (47)		11 (34)	32 (40)		8 (27)	29 (40)		7 (33)	29 (44)	
90 günlük mortalite	Yaşayan n, (%)	22 (54)	28 (36)	0.070	17 (53)	34 (42)	0.308	15 (50)	30 (42)	0.440	8 (38)	26 (39)	0.915
	Ölen n, (%)	19 (46)	49 (64)		15 (47)	46 (58)		15 (50)	42 (58)		13 (62)	40 (61)	

CRP; C-reaktif protein

Hastaların $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ değerleri ile mortalite ilişkisine bakıldığında, giriş $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ olanlarda 28 günlük mortalite düşük bulunurken, giriş $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ olanlarda ise 90 günlük mortalite yüksek bulundu (Tablo 18).

Tablo 18: Giriş, 24. saat, 48. saat ve 72. saat $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranları ile yoğun bakım, hastane, 28 günlük ve 90 günlük mortalite arasındaki ilişki

		Giriş PaO ₂ /FiO ₂					24. saat PaO ₂ /FiO ₂				
		0-100	101-200	201-300	≥ 301	P	0-100	101-200	201-300	≥ 301	P
Yoğun bakım mortalitesi	Yaşayan n, (%)	10 (83)	31 (64.6)	19 (76)	17 (50)	0.092	3 (60)	23 (68)	26 (72)	24 (56)	0.494
	Ölen n, (%)	2 (17)	17 (35.4)	6 (24)	17 (50)		2 (40)	11 (32)	10 (28)	19 (44)	
Hastane mortalitesi	Yaşayan n, (%)	8 (67)	23 (48)	17 (68)	16 (47)	0.249	3 (60)	16 (47)	23 (64)	22 (51)	0.544
	Ölen n, (%)	4 (33)	25 (52)	8 (32)	18 (53)		2 (40)	18 (53)	13 (36)	21 (49)	
28 günlük mortalite	Yaşayan n, (%)	7 (58)	28 (58)	21 (84)	15 (44)	0.022	3 (60)	19 (56)	25 (69)	23 (53)	0.522
	Ölen n, (%)	5 (42)	20 (42)	4 (16)	19 (56)		2 (40)	15 (44)	11 (31)	20 (47)	
90 günlük mortalite	Yaşayan n, (%)	4 (33)	18 (37)	17 (68)	12 (35)	0.041	3 (60)	13 (38)	18 (50)	17 (40)	0.629
	Ölen n, (%)	8 (67)	30 (63)	8 (32)	22 (65)		2 (40)	21 (62)	18 (50)	26 (60)	
		48. saat PaO ₂ /FiO ₂					72. saat PaO ₂ /FiO ₂				
		0-100	101-200	201-300	≥ 301	P	0-100	101-200	201-300	≥ 301	P
Yoğun bakım mortalitesi	Yaşayan n, (%)	4 (67)	17 (68)	28 (74)	23 (59)	0.596	3 (100)	14 (67)	25 (64)	23 (62)	0.691
	Ölen n, (%)	2 (33)	8 (32)	10 (26)	16 (41)		0 (0)	7 (33)	14 (36)	14 (38)	
Hastane mortalitesi	Yaşayan n, (%)	3 (50)	12 (48)	25 (66)	19 (49)	0.414	2 (67)	11 (52)	18 (46)	21 (57)	0.746
	Ölen n, (%)	3 (50)	13 (52)	13 (34)	20 (51)		1 (33)	10 (48)	21 (54)	16 (43)	
28 günlük mortalite	Yaşayan n, (%)	3 (50)	14 (56)	25 (66)	24 (61)	0.829	2 (67)	11 (52)	26 (67)	21 (57)	0.727
	Ölen n, (%)	3 (50)	11 (44)	13 (34)	15 (39)		1 (33)	10 (48)	13 (33)	16 (43)	
90 günlük mortalite	Yaşayan n, (%)	3 (50)	9 (36)	20 (53)	14 (36)	0.413	2 (67)	8 (38)	14 (36)	16 (43)	0.745
	Ölen n, (%)	3 (50)	16 (64)	18 (47)	25 (64)		1 (33)	13 (62)	25 (64)	21 (57)	

PaO_2 , arteriyel parsiyel oksijen basıncı; FiO_2 , inspiryum havasındaki fraksiyone O_2

Yaşayan ve ölen hasta gruplarında giriş, 24. saat, 48. saat ve 72. saat OAB değerleri ile hastaların yoğun bakım, hastane, 28 günlük ve 90 günlük mortalite arasında X^2 analizi yapılmış ve bir fark olmadığı görüldü (Tablo 19).

Tablo 19: Giriş, 24. saat, 48. saat ve 72. saat ortalama arteriyel basınç değerleri ile yoğun bakım, hastane, 28 günlük ve 90 günlük mortalite arasındaki ilişki

		0. saat	24. saat	48. saat	72. saat	P
		OAB	OAB	OAB	OAB	
Yoğun bakım mortalitesi	Yaşayan	84 ± 16	83 ± 14	82 ± 14	85 ± 15	0.065
	Ölen	77 ± 20	77 ± 14	82 ± 16	84 ± 15	
Hastane mortalitesi	Yaşayan	83 ± 16	84 ± 13	81 ± 14	85 ± 15	0.140
	Ölen	80 ± 20	78 ± 15	83 ± 16	84 ± 14	
28 günlük mortalite	Yaşayan	84 ± 16	83 ± 14	83 ± 15	85 ± 15	0.249
	Ölen	78 ± 20	77 ± 13	81 ± 14	83 ± 14	
90 günlük mortalite	Yaşayan	85 ± 17	85 ± 14	82 ± 15	87 ± 16	0.204
	Ölen	80 ± 18	78 ± 13	82 ± 15	82 ± 14	

OAB, ortalama arteriyel basınç

4. TARTIŞMA

Yoğun bakım hastalarında mortalite hastanın yaş, cinsiyet, yatış öncesi sağlık durumu, hastalığın şiddeti ve tedaviye yanıtına göre değişkenlik göstermektedir. Bu da mortalitenin temel kaynağının altta yatan hastalıklar olduğu görüşünü desteklemektedir. Yapılmış çalışmalarda yoğun bakım hastalarının mortalitesinin %15 ile %70 arasında değişkenlik gösterdiği görülmüştür (153). Yapılan çalışmalarda yoğun bakım öncesi hastanede geçen süre uzadıkça mortalite oranlarının arttığı bildirilmiştir (111). Benzer bir çalışmada YBÜ süresi ve mortalite arasında mükemmel bir korelasyon saptanmıştır (154). Başka bir çalışmada ise 90 günlük mortalite oranı %64.4 olarak bulunmuştur (155). Çalışmamızda da mortalite oranı literatüre paralel olarak tespit edilmiştir ve 28 günlük mortalite oranı %40 iken, 90 günlük mortalite oranı %56 olarak tespit edilmiştir.

Birçok çalışmada mortalitede önemli etkenlerden olan yaş faktörünün çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (156). Yaklaşık 200,000 travma hastasını içeren bir araştırmada 40 ve üzerindeki yaş grubunda mortalitenin anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmiştir. Bunun yanı sıra yaş arttıkça hem YBÜ'ne kabul, hem de mortalite oranları artmıştır (157). Çalışmamızda yaşayanların yaş ortalaması 70.1 ± 16.4 yıl iken ölenlerin yaş ortalaması 76.2 ± 11.7 yıl idi ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p=0.036$).

Farklı çalışmalarda giriş APACHE II skorları, yoğun bakımda mortaliteyi öngörmek açısından kullanılmıştır. Yapılmış bir araştırmada 24 saatlik APACHE II skoru yüksekliğinin mortaliteyi arttırdığı saptanmıştır. Aynı çalışmada yoğun bakımda ölen hastaların yatış (16.92 ± 4.02) ve 24. saat APACHE II skorları (16.94 ± 4.92), taburcu olanlarla kıyaslandığında ölenlerin APACHE II skorları yatış (13.53 ± 3.87) ve 24.saat (12.74 ± 3.96), taburcu olanlardan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (158). James ve arkadaşlarının toplam 366 yoğun bakım hastasını dahil ettikleri prospektif bir çalışmada da benzer şekilde hastaların APACHE II skoru arttıkça hasta mortalitesinin arttığı gösterilmiştir (159). Hastaların ortalama APACHE II skoru 21 bulunmuş ve APACHE II skoru 24 ve üzerinde olan hastalarda mortaliteyle APACHE II skoru arasında kuvvetli bir ilişki olduğu belirtilmiştir. Fadaizadeh ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve bir yıllık periyod içerisinde YBÜ'de takip ettikleri toplam 415 hastanın değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada APACHE II skoru 27 ve üzerinde olan hastalarda mortalitenin arttığı gösterilmiştir (160). Bizim çalışmamızda da yapılmış

çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde, yaşayanların APACHE II skoru 19 (14-26) iken, ölenlerin APACHE II skoru 27 (22-36) olarak kaydedilmiştir ve iki grubun APACHE II skorları arasında anlamlı bir fark bulundu ($p < 0.001$).

Yapılan çalışmalarda YBÜ'deki hastalarda ileri yaş ve enfeksiyon tanısı varlığının mortaliteyi arttırdığı ortaya konulmuştur (161). Çevik ve arkadaşlarının yoğun bakımda takip edilen 190 hasta ile yaptıkları çalışmada, YBÜ öncesi ve sonrası enfeksiyon tanısı alan hastalarda mortalite %68 saptanmıştır (162). Gonçaves-Pereira ve arkadaşlarının yoğun bakım ünitesine kabul edilen 3766 hasta ile yaptığı çalışmada, hastaların 1652 (%43.9)'sinin başvuru sırasında enfeksiyon tanısı olduğunu, enfeksiyon tanısıyla yatırılanlarda hastane (%38.2'e karşı %27.5, $p < 0.001$) ve yoğun bakım (%28'e karşı %19, $p < 0.001$) mortalite oranı enfeksiyonu olmayanlara kıyasla yüksek bulunmuştur (163). Bizim araştırmamızda ölen hastalarda ana yatış nedeni enfeksiyona bağlı nedenlerdi ve ölen hastaların yaş ortalaması yaşayanlara göre belirgin yüksek bulundu.

Çalışmamızda ölümle sonuçlanan hastaların entübasyon süreleri ve İMV süreleri yaşayan hastalara göre anlamlı ölçüde uzun bulundu. Benzer şekilde literatürde yapılan çalışmalarda mekanik ventilasyon ile mortalite arasında korelasyon gösterilmiştir (162). Yanaral ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da, ölen hastaların yoğun bakımda yatış süreleri ve mekanik ventilasyonda kalma süreleri, yaşayan hastalara göre anlamlı ölçüde daha uzun bulunmuştur (111).

Çalışmamızda ABH gelişen hastalarda mortalite oranını yüksek bulduk. ABH, renal fonksiyonda hızlı bir azalmayla karakterize ve yüksek mortalite oranına sahip önemli bir klinik sendromdur. ABH'de mortalite oranı, son yıllarda yoğun bakım üniteleri ve renal replasman tedavisindeki gelişmelere rağmen yüksek kalmaya (%20-40) devam etmektedir. ABH oranı yoğun bakım ünitelerinde %50-70'lere kadar çıkabilmektedir (164). Nekrotizan enterokolit ve mortalite ilişkisini inceleyen bir çalışmada, 19 hastada mortalite oranı %52 olarak saptanmış ve bu çalışmada mortalite ile ilişkili en önemli iki faktörün ABH ve şok varlığı olduğu belirlenmiştir (165). ABH sıklıkla geri dönüşümlü olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte altta yatan hastalığın ağırlığına bağlı olarak yüksek komplikasyon sıklığı sebebi ile hastane morbidite ve mortalitesinin önemli bir sebebidir. ABH'de mortalitenin yeterince

azaltılamamasının sebepleri, ABH'nin çoğunlukla yaşlı insanlarda görülmesi ve ABH ile neden olan hastalıkların ciddi bir morbidite ve mortaliteye sahip olmasıdır (166).

Mevcut çalışmada kan laktat düzeyi yüksekliğinin mortalite üzerinde etkili faktörler arasında olduğu gösterilmiştir. Birçok araştırmada laktat seviyesindeki yüksekliğin hastalıkların ciddiyetini ve mortalite oranlarının belirlenmesinde yararlı bir gösterge olarak göz önünde bulundurulabileceği bildirilmiştir (9). Howell ve ark. 4742 travma hastasını içeren retrospektif çalışmalarında laktat seviyesi 2.5 mg/dL ve altında olan travma hastalarında mortalite oranını %5.4, laktat düzeyinin 2.5 mg/dL ile 4.0 mg/dL olduğu hasta grubunda %6.4 ve 4.0 mg/dL ve üzeri olan hastalarda ise %18.8 göstermişlerdir (167). Ayrıca yüksek laktat seviyesi ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmuşlardır. Yapılmış retrospektif bir başka çalışmada ise, akut pulmoner emboli tanısı olan hastalarda laktat seviyesinin 2 mmol/L'den yüksek olması yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur (168). Broder ve arkadaşları 24 saat içindeki laktat seviyesinde inatçı artış olan yoğun bakım hastalarında mortalitenin %89 olduğunu bildirmişlerdir (169). Siegel ve arkadaşları kalp cerrahisi sonrası çocuklarda laktat düzeyi 4.5 mmol/L üstünde olan olgularda ölüm oranını yüksek bulmuşlar (170). Çalışmamızda dahili yoğun bakım hastalarının 24. saat laktat değerleri ile yoğun bakım mortalitesi ve 28 günlük mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bunun yanı sıra hastaların 48. saat ve 72. saat laktat değerleri ile yoğun bakım, hastane, 28 günlük ve 90 günlük mortalitesi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ki tüm bu sonuçlar literatür sonuçlarına benzemektedir.

SOFA skoru organ disfonksiyonu derecesine göre hastalık ciddiyetini belirlemek için kullanılan bir skora sistemidir ve çok sayıda hastada yoğun bakım prognozunu değerlendirmek için uzun zamandan beri kullanılmaktadır (171). Çalışmamızda laktat > 2 mg/dL olan hastaların 24. , 48. ,72. saat SOFA skorları, laktat değeri $\leq$ 2 mg/dL olan hastalara kıyasla belirgin olarak yüksek saptanmıştır. Çıkan sonuç hastalık ciddiyetini göstermekte ve çalışmamızda laktat değeri yüksek olanlarda mortalite oranı yukarıda tartıştığımız gibi yüksek bulunmuştur.

Serum CRP düzeyi, günümüzde enflamasyon ve doku hasarının göstergesi olarak organ hastalıklarında, hastalık aktivitesinin izlenmesinde ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (172). YBÜ'ye kabul edilen kritik hastalarda, CRP değerleri yüksektir, ancak hastalığın prognozunu tahminde CRP değeri

belirleyici değildir. CRP'nin de novo hepatik sentezi tek bir uyarıcı sonrası çok hızlı başlar ve serum konsantrasyonları yaklaşık 6 saat civarında 5 mg/L üzerine çıkar, 48 saat civarında ise pik serum konsantrasyonlarına ulaşır. CRP'nin dolaşımdaki konsantrasyonunun tek belirleyicisi sentez oranıdır, bu yüzden CRP üretiminin uyarılması patolojik süreçlerin şiddetini yansıtır (173). Ugarte ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, prognozu belirlemede yoğun bakım hastalarında elde edilen CRP düzeyleri için en iyi eşik değer (cut-off) 7.9 mg/dL olarak belirlenmiştir (174). Araştırmamızda eşik CRP değerini > 5 mg/dL olarak belirledik. Çalışmamızda mortaliteye göre giriş, 24. saat, 48. saat ve 72. saat CRP > 5 mg/dL değeri ile yoğun bakım, hastane, 28 günlük ve 90 günlük mortalite arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır. Çalışmamızın sonucuna benzer bir şekilde Yanaral ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışmada, ölen hastalarla, şifa ile sonuçlanan olgular arasında 24. saat CRP düzeyleri > 5 mg/dL olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (111). Castelli ve arkadaşları sepsis tanısı ve monitorizasyonu ile ilgili yaptıkları çalışmalarında, mortalite tahmininde YBÜ'ye giriş ve 24. saat sonu CRP değeri > 5 mg/dL olan hastalarla, CRP değeri < 5 mg/dL olan hastalar arasında anlamlı farklılık saptamamışlardır (175). YBÜ'ye kabul edilen kritik hasta grubunda organ disfonksiyonu ve sistemik enflamasyon seviyesinin az olduğu evrede CRP konsantrasyonu genellikle yüksek tespit edilmektedir; fakat hastalığın şiddetli evrelerinde, CRP değerleri daha fazla yükselmez. Bundan dolayı giriş ve 24. saat sonu CRP değeri mortalite progresyonunda düşük oranda bilgi vermektedir (12).

Kreatinindeki 0.3 mg/dL veya daha fazla yükselme ABH olarak tanımlanmıştır (129). Yapılmış çalışmalar kreatinindeki hafif yükselişlerin kritik yetişkin hastalarda mortalite ile ilişkili olduğunu belirtmiştir (122). Çalışmamızda ABH ve mortalite gelişimini belirlemek amacıyla bütün hastalarda KDIGO sınıflaması kullanılmış ve bu sınıflamaya göre ABH gelişen hastalarda mortalite yüksek bulunmuştur (133). Poukkanen ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli çalışmada, hastaların YBÜ yatışları süresince KDIGO evreleri hesaplanmış ve en kötü olan değerler çalışmaya dahil edilmiştir (134). Buna göre KDIGO evre 1 ve 2'nin mortalite ile ilişkisi saptanamamışken, evre 3 doksan günlük mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, hastaların YBÜ'deki ilk gün RIFLE ve KDIGO evrelerinin mortalite ile ilişkisi gösterilememiştir (136). Yoğun bakım yatışı süresince hesaplanan en kötü KDIGO evre 3'ün mortaliteyi artırdığı tespit edilmiştir. Yoğun

bakım yatışı süresince hesaplanan en kötü RIFLE sınıfları 28 günlük mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

Çalışmamızda hastaları kreatinin üst değeri ≤ 1.2 mg/dL olan ve olmayan olmak üzere iki gruba ayırdığımızda, kreatinin > 1.2 mg/dL olanlarda mortalite yüksek saptandı. Son yıllarda kreatinin düzeyinin 1.2 mg/dL'nin üzerinde olmasının tanı koymada önemli bir eşik değeri olduğu görüşü ağırlık kazanmıştır (176). Bazı çalışmalarda ABH serum kreatinin seviyesinin 1.2 mg/dL'nin üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır ve SOFA skorunda üst limit 1.2 mg/dL'den başlamaktadır (177). Çalışmamızda yaşayan ve ölen hasta gruplarında giriş, 24. saat, 48. saat ve 72. saat kreatinin değerleri ile hastaların yoğun bakım, hastane, 28 ve 90 günlük mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde giriş, 24. saat, 48. saat kreatinin değeri > 1.2 mg/dL olanlarda yoğun bakım, hastane, 28 ve 90 günlük mortalite değerinin belirgin yüksek olduğu görülmüştür. Çakar ve arkadaşları akut miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda giriş kreatinin düzeyi ile mortalite arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için hastaları başvuru serum kreatinin düzeyine göre; kreatinin > 1.3 mg/dL olanlar ve kreatinin ≤ 1.3 mg/dL olanlar olmak üzere iki gruba ayırmışlardır. Araştırmanın sonucuna göre; kreatinin > 1.3 mg/dL olan hastaların mortalite oranını (% 25.9), kreatinin ≤ 1.3 mg/dL hastaların mortalite oranına (% 6.8) göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulmuşlardır (178). Astor ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, yüksek serum kreatinin düzeyine sahip tüm katılımcıların serum kreatinin düzeyleri (erkekler için > 1.2 mg/dL; kadınlarda > 1.0 mg/dL) ile genel ve kardiyovasküler mortalite arasında güçlü bir ilişki tespit edilmiştir (179). Diğer çalışmalara benzer şekilde çalışmamızda dahili yoğun bakım hastalarında kreatinin yüksekliğinin mortalite üzerinde etkili faktörler arasında olduğu gösterilmiştir.

Yoğun bakım ünitesinde akut solunum sıkıntısı sendromu olan hastaların hem tanısında ve hem de tedavisinin yönlendirilmesinde rutin olarak başvurulacak kriterlerden biri de PaO_2/FiO_2 oranıdır (143). En son 2012 yılında kabul edilen Berlin kriterlerine göre, ARDS tanı ve sınıflandırılmasında PaO_2/FiO_2 oranı önemli bir kriterdir (142). Bunun yanı sıra PaO_2/FiO_2 oranı gaz değişim bozukluğunun şiddetini belirlemede kullanılan önemli bir parametredir. PaO_2/FiO_2 oranı ile mortalite arasında ilişki araştırıldığında, Navarette ve arkadaşları ARDS gelişen 59 travma hastasında PaO_2/FiO_2 değerini ölenlerde 86 ± 69 , yaşayanlarda ise 175 ± 85 saptamışlardır ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (13). Yoğun bakım ünitelerinde mekanik

ventilasyon desteği alan hastalarda, arteriyel oksijen basınçları ile mortalite arasındaki ilişkiyi inceleyen ve 50 yoğun bakım ünitesini içeren retrospektif bir çalışmada, başvurunun ilk 24. saatinde PaO_2/FiO_2 oranı düşük olan hastalarda mortalite oranı yüksek saptanmıştır (143). Benzer şekilde Eastwood ve arkadaşları ise yakın zamanda yaptıkları benzer bir çalışmada hipoksi ile mortalitenin arttığını, fakat hiperoksi ile mortalitenin arttığına dair herhangi bir bulgu saptamadıklarını belirtmişlerdir (180). Biz de çalışmamızda giriş PaO_2/FiO_2 değeri ile 90 günlük mortalite arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gösterdik.

Perfüzyon yetersizliğinin en iyi indikatörü hipotansiyondur ve hipotansiyon kriteri olarak $OAB < 65$ mmHg alınmaktadır. The Surviving Sepsis Campaign (SSC) kılavuzunda da şok hastalarının OAB değerlerinin sıvı ve vazopresör tedaviyle OAB 65 mmHg ve üstünde tutulması önerilmektedir (16). Çalışmamızda yaşayan ve ölen hasta gruplarında giriş, 24. saat, 48. saat ve 72. saat OAB değerleri ile hastaların yoğun bakım, hastane, 28 ve 90 günlük mortalite arasında anlamlı ilişkiler bulunamamıştır. Bunun nedeni hipotansif hastaların çoğunluğunda vazopresör tedaviyle OAB değerinin 65 mmHg ve üstüne çıkarılmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Bununla beraber yeterli sıvı ve vazopresör tedavisine rağmen $OAB < 65$ mmHg seyreden olgularımızda ise ölüm oranımız yüksek bulundu. Bulduğumuz sonuçlar literatürle uyum göstermektedir. Dünser ve arkadaşları 274 septik yoğun bakım hastasında yaptıkları çalışmada $OAB < 60$ mmHg olmasının mortaliteyi 2.96 kat arttırdığını saptamışlardır (181). Sasko ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında, 72 yaş üzeri ve hipotansiyon ($OAB < 65$ mmHg) ile başvuran hastalarda ölüm oranını belirgin yüksek saptamışlardır (182). Aletta ve arkadaşları yaptıkları araştırmanın neticesinde ise; 24 saat sonunda $OAB < 65$ mmHg olan hastaları, YBÜ'ne yatış ve hastane mortalitesi ile ilişkili bulmuşlardır (183). Literatürle benzer şekilde bizim çalışmamızda da noradrenalin ve dopamin tedavisine rağmen $OAB < 65$ mmHg seyreden hasta grubunda mortalite oranı anlamlı oranda yüksek saptanmıştır.

5. SONUÇ

Yoğun bakım ünitelerinde klinik bulgular ve laboratuvar testleri erken belirti veren fizyopatolojik bulgulardır. Klinik bulgular ve laboratuvar testler olgulara saatler içinde değişiklik gösterebilir. Bu parametrelerdeki değişiklikler yoğun bakım ünitelerinde hastaların prognozunu tahmin etmede kullanılmaktadır. Son yıllarda yoğun bakım ünitelerinde yapılan çok merkezli çalışmalarda mortaliteyi belirlemede çok sayıda laboratuvar testlerin ve klinik parametrelerin varlığı gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda yoğun bakım hastalarında kan laktat, C-reaktif protein (CRP), PaO₂/FiO₂, ortalama arteriyel basınç (OAB) ve kreatinin düzeylerinin mortalite ile olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamıza yaş ortalaması 72.2 ± 15.2 yıl olan 120 hasta (%54 erkek) alındı. Hastalar laktat değeri ≤ 2 mg/dL ve > 2 mg/dL olmak üzere iki grupta incelendi. Yirmi dördüncü, 48. ve 72. saatlerde bakılan laktat değeri > 2 mg/dL olan hastaların yoğun bakım, hastane, 28 günlük ve 90 günlük mortalite oranı, laktat değeri ≤ 2 mg/dL olan hastalara oranla belirgin yüksek bulundu. Çalışmamızda laktat değeri > 2 mg/dL olan hastaların 24. saat, 48. saat ve 72. saat SOFA skorları, laktat değeri ≤ 2 mg/dL olan hastalara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek saptandı.

Hastaların giriş, 24. saat, 48. saat ve 72. saatlerde bakılan CRP yüksekliği ile yoğun bakım, hastane, 28 günlük ve 90 günlük mortalite arasında bir ilişki saptanmadı. Giriş PaO₂/FiO₂ değeri düşük olan hastaların 90 günlük mortalite oranları anlamlı derecede yüksek bulundu. Giriş, 24. saat, 48. saat ve 72. saat bakılan OAB değerleri ile hastaların yoğun bakım, hastane, 28 ve 90 günlük mortalite arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi. Hastalar kreatinin ≤ 1.2 mg/dL ve > 1.2 mg/dL olarak iki gruba ayrıldı. Giriş, 24. saat, 48. saat ve 72. saat bakılan kreatinin değeri > 1.2 mg/dL olan hastaların yoğun bakım, hastane, 28 ve 90 günlük mortalite oranları, kreatinin değeri ≤ 1.2 mg/dL olanlara kıyasla belirgin yüksek bulundu.

Bunun yanı sıra araştırmamızda, ölen hastaların IMV süresi, entübasyon oranı, APACHE II skoru, ABH varlığı, hipotansiyon varlığı (vazopresöre rağmen OAB < 65 mmHg olması) ve noradrenalin infüzyon oranı yaşayanlara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu.

Bu bilgiler ışığında yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda bakılan laktat, kreatinin, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ değerlerinin hastaların prognozunu ve mortalite riskini gösteren yararlı belirteçler olduğu saptandı. Bu parametrelerin takibinin yoğun bakım hastalarının erken resusitasyonunda, morbidite ve mortalite oranlarının azaltılmasında önemli rol oynayacağı düşünülmektedir.



5. KAYNAKÇA

1. Ten Boekel E, Vroonhof K, Huisman A, van Kampen C, de Kieviet W. Clinical laboratory findings associated with in hospital mortality. *Clin Chim Acta* 2006; 372(1-2):1-13.
2. Hartl WH, Wolf H, Schneider CP, Küchenhoff H, Jauch KW. Acute and long-term survival, in chronically critically ill surgical patients: a retrospective observational study. *Crit Care* 2007; 11(3): R55.
3. Zimmerman JE, Alzola C, Von Rueden KT. The use of benchmarking to identify top performing critical care units: a preliminary assessment of their policies and practices. *J Crit Care* 2003; 18: 76-86.
4. Le Gall JR, Neumann A, Hemery F, Bleriot JP, Fulgencio JP, Garrigues B, Gauzes C, Lepage E, Moine P, Villers D. Mortality prediction using SAPS II: an update for French intensive care units. *Crit Care* 2005; 9: 645-52.
5. Cullen DJ, Keene R, Watemaux C, Peterson H. Objective, quantitative measurement of severity of illness in critically ill patients. *Crit Care Med* 1984; 12: 155-60.
6. Sanz CG, Lucas MR, Cid JL, Escribona DV, Cantarero GG. Valor pronóstico de la puntuación PIM (índice pediátrico de mortalidad) y del ácido láctico en niños críticamente enfermos. *An Esp Pediatr* 2002; 57: 394-400.
7. Behal RH, Buxton DB, Robertson JG, Olson MS. Regulation of the pyruvate dehydrogenase multienzyme complex. *Annu Rev Nutr* 1993; 13: 497-520.
8. Mizock BA. Lactic acidosis. *Dis Mon* 1989 Apr; 35(4): 233–300.
9. Cheung PY, Finer NN. Plasma lactate concentration as a predictor of death in neonates with severe hypoxemia requiring extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr* 1994; 125: 763-8.
10. Broder G, Weil MH. Excess lactate: An index of reversibility of shock in human patients. *Science* 1964; 143: 1457–1459.
11. Duke T, Butt W, South M, Karl TR. Early markers of major adverse events in children after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 1042-1052.
12. Pepys MB. The acute phase response and C-Reactive protein. *Oxford textbook of medicine*. 3rd edition, Oxford University Press. 1995; 1527-33.
13. Navarrete-Navarro P, Ruiz-Bailén M, Rivera-Fernández R, Guerrero-López F, Pola-Gallego-de-Guzmán MD, Vázquez- Mata G. Acute respiratory distress syndrome in trauma patients: ICU mortality and prediction factors. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1624-9.

14. Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest* 2004; 114: 5-14.
15. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28: 2729-32.
16. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochwerf B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellingham GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016, *Intensive Care Med* (2017) 43: 304–377.
17. Port S, Demer L, Jennrich R, Walter D, Garfinkel A. Systolic blood pressure and mortality. *Lancet* 2000; 355: 175–180.
18. Drent M, Cobben NA, Henderson RF, Wouters EF, van Dieijen-Visser M. Usefulness of lactate dehydrogenase and its isoenzymes as indicators of lung damage or inflammation. *Eur Respir J* 1996; 9: 1736–1742.
19. Gutierrez G, Wulf ME. Lactic acidosis in sepsis: a commentary. *Intensive Care Med* 1996; 22: 6–16.
20. Rachoin JS, Weisberg LS, McFadden CB. Treatment of lactic acidosis: appropriate confusion. *J Hosp Med* 2010; 5: E1-7.
21. Taylor CA. Surgical hypothermia. *Pharmacol Ther* 1988; 38: 169-200.
22. Huckabee WE. Abnormal resting blood lactate. I. The significance of hyperlactatemia in hospitalized patients. *Am J Med* 1961; 30: 840-848.
23. Rodwell VW, Bender D, Botham KM, Kennelly PJ, Weil PA. Harpers Illustrated Biochemistry 30th Edition. 2015; page 191.
24. Zancan P, Almeida VF, Faber-Barata J, Dellias MJ, SolaPenna M. Fructose-2,6-bisphosphate counteracts guanidinium chloride-, thermal-, and ATP-induced dissociation of skeletal muscle key glycolytic enzyme 6-phosphofructo-1-kinase: A structural mechanism for PFK allosteric regulation. *Arch Biochem Biophys* 2007; 467(2): 275-282.
25. Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, Birkhahn R, Otero R, Osborn TM, Moretti E, Nguyen HB, Gunnerson KJ, Milzman D, Gaieski DF, Goyal M, Cairns CB, Ngo

L, Rivers EP. A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis. *Crit Care Med* 2009; 37: 96-104.

26. Ronco JJ, Fenwick JC, Tweeddale MG, Wiggs BR, Phang PT, Cooper DJ, Cunningham KF, Russell JA, Walley KR. Identification of the critical oxygen delivery for anaerobic metabolism in critically ill septic and nonseptic humans. *JAMA* 1993; 270: 1724-1730.

27. Jansen TC, van Bommel J, Bakker J. Blood lactate monitoring in critically ill patients: a systematic health technology assessment. *Crit Care Med* 2009; 37: 2827-39.

28. Crawford SO, Ambrose MS, Hoogeven RC, Young JH. Association of lactate with blood pressure before and after rapid weight loss. *Am J Hypertens* 2008; 21: 1337-42.

29. Zagari F, Jordan M, Stettler M, Broly H, Wurm FM. Lactate metabolism shift in CHO cell culture: the role of mitochondrial oxidative activity. *N Biotechnol* 2013; 30: 238-45.

30. Barış SA, Boyacı H, Başığit İ, Güllü T, Turhan N, Yıldız F. Pulmoner Embolide Plazma Laktat Düzeyinin Prognostik Önemi, *Solunum Hastalıkları Cilt 24, Sayı 3-2013/1-2014*, 85-89.

31. de Keijzer MH, Brandts RW, Brans PG. Evaluation of a biosensor for the measurement of lactate in whole blood. *Clin Biochem* 32. 1999: 109-112.

32. Kruse O, Grunnet N, Barfod C. Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2011; 19: 74.

33. Fall PJ, Szerlip HM. Lactic acidosis: from sour milk to septic shock. *J Intensive Care Med* 2005; 20(5): 255-271.

34. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, Bellamy SL, Christie JD. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 2009; 37: 1670-7.

35. Warner A, Vaziri ND. Treatment of lactic acidosis. *South Med J* 1981; 74: 841-7.

36. Bourgoin A, Leone M, Delmas A, Garnier F, Albanese J, Martin C. Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. *Crit Care Med* 2005; 33: 780-6.

37. Luft D, Deichsel G, Schmülling RM, Stein W, Eggstein M. Definition of clinically relevant lactic acidosis in patients with internal diseases. *Am J Clin Pathol* 1983; 80: 484-9.

38. Garrat KN, Morgan JP. *Cardiology Fundamentals and Practice* 2nd ed Vol 2, 1989; Chap. 33, pp: 1150-58.

39. Perriello G, Jorde R, Nurjhan N, Stumvoll M, Dailey G, Jenssen T, Bier DM, Gerich JE. Estimation of glucose-alanine-lactate-glutamine cycles in postabsorptive humans: role of skeletal muscle. *Am J Physiol* 1995; 269(3 Pt 1): E443-50.
40. Hood VL. Lactic acidosis. *Acid-Base Disorders and Their Treatment* (Gennari FJ, Adroque HJ, Galla JH, Madias NE). First edition. Boca Raton, Taylor & Francis Group. Elektronik kitap, 2005.
41. Gjonbrataj J, Kim HJ, Jung HI, Choi WI. Does the Mean Arterial Pressure Influence Mortality Rate in Patients with Acute Hypoxemic Respiratory Failure under Mechanical Ventilation? *Tuberc Respir Dis* 2015; 78: 85-91.
42. Buchalter SE, Grain MR, Krcisberg R. Regulation of lactate metabolism in vivo. *Diabetes Metab Rev* 1989; 5: 379-371.
43. Gladden LB. Lactate metabolism: A new paradigm for the third millennium. *J Physiol* 2004; 558: 5-30.
44. Maharani U. Diabetes Mellitus & Hypoglycemia (49th ed). In: Papadakis MA, McPhee SJ (eds), *Current Medical Diagnosis and Treatment* 2010. McGraw-Hill Medical 2009; 1092-1093.
45. Shu AD, Myers Jr MG, Shoelson SE. Pharmacology of the Endocrine Pancreas. In: Golan ED (ed), *Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2005; 540-541.
46. Maran A, Cranston I, Lomas J, Macdonald I, Amiel SA. Protection by lactate of cerebral function during hypoglycaemia. *Lancet* 1994; 343: 16– 20.
47. Ahlborg G, Hagenfeld L, Wahren J. Substrate utilization by the inactive leg during one-leg or arm exercise. *J Appl Physiol* 1975; 39(5): 718-723.
48. Öner J, Öner H. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2004; 24(5): 503-7.
49. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12: 315-321.
50. Olbrecht J, Madsen Q, Mader A, Liesen H, Hollman W. Relationship between swimming velocity and lactic acid concentration during continuous and intermittent training exercise. *Int J Sports Med* 1985; 6: 74-77.
51. Madias NE, Goorno WE, Herson S. Severe lactic acidosis as a presenting feature of pheochromocytoma. *Am J Kidney Dis* 1987; 10: 250-253.
52. Warner A, Vaziri ND. Treatment of lactic acidosis. *South Med J*. 1981; 74: 841-7.
53. Sargın G, Yavaşoğlu İ. *Yoğun Bakım Derg* 2011; 3: 63-6.

54. Boyd JH, Walley KR. Is there a role for sodium bicarbonate in treating lactic acidosis from shock? *Curr Opin Crit Care* 2008; 14: 379-83.
55. Nickelson C, Thomson SG, Weber T. Continuous acid-base assessment of the human fetus during labour by tissue pH and transcutaneous carbon dioxide monitoring. *Br J Obstet Gynecol* 1985; 92(3): 220-5.
56. Fitzgerald MJ, Goto M, Myers TF, Zeller WP. Early metabolic effects of sepsis in the preterm infant: lactic acidosis and increased glucose requirement. *J Pediatr* 1992; 121 (6): 951- 955.
57. Cohen RD, Woods HF. Lactic acidosis revisited. *Diabetes* 1983 Feb; 32(2): 181-91.
58. Spivak JL, Barosi G, Tognoni G, Barbui T, Finazzi G, Marchioli R, Marchetti M. Chronic myeloproliferative disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2003: 200-24.
59. Taylor CA. Surgical hypothermia. *Farmakol Ther* 1988; 38 (2): 169-200.
60. Watts JA, Kline JA. Bench to bedside: the role of mitochondrial medicine in the pathogenesis and treatment of cellular injury. *Acad Emerg Med* 2003; 10(9): 985-97.
61. Behal RH, Buxton DB, Robertson JG, Olson MS. Regulation of the pyruvate dehydrogenase multienzyme complex. *Annu Rev Nutr* 1993; 13: 497-520.
62. Robergs RA, Ghiasvand F, Parker D. Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 287 (3): R502-16.
63. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of severe sepsis in the united states from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348(16): 1546-54.
64. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Hwang T, Woolson RF, Wenzel RP. The dynamics of disease progression in sepsis: Markov modeling describing the natural history and the likely impact of effective antisepsis agents. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 185-190.
65. Piot P, Bartos M, Ghys PD, Walker N, Schwartländer B. The global impact of HIV/AIDS. *Nature* 2001; 410: 968-73.
66. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303-1310.
67. Murphy SL. Deaths: Final data for 1998. National vital statistics report. Vol. 48. No.11. Hyattsville, Md.: National Center for Health Statistics, 2000.
68. Brinkert W, Rommes JH, Bakker J. Lactate measurements in critically ill patients with a hand-held analyser. *Intensive Care Med* 1999; 25: 966-969.

69. Träger K, Leverve X, Radermacher P. Metabolism in sepsis and metabolic effects of drug therapy. *Advances in Sepsis* 2003; 2: 118-26.
70. Lehr HA, Bittinger F, Kirkpatrick CJ. Microcirculatory dysfunction in sepsis: a pathogenetic basis for therapy? *J Pathol* 2000; 190(3): 373-86.
71. Yapıcı N, Cinel İ. Sepsis Tedavisinde Erken Yaklaşımın Önemi. *Türk Anest Rean Der Derg* 2007; 35(6): 379-92.
72. Stanley WC, Gertz EW, Wisneski JA, Neese RA, Morris DL, Brooks GA. Lactate extraction during net lactate release in legs of humans during exercise. *J Appl Physiol* 1986; 60(4):1116-1120.
73. Davis JW. The relationship of base deficit to lactate in porcine hemorrhagic shock and resuscitation. *J Trauma* 1994; 36: 168-72.
74. Charpie JR, Dekeon MK, Goldberg CS, Mosca RS, Bove EL, Kulik TJ. Serial blood lactate measurements predict early outcome after neonatal repair or palliation for complex congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120(1): 73-80.
75. Chakravarti SB, Mitnacht AJ, Katz JC, Nguyen K, Joashi U, Srivastava S. Multisite near-infrared spectroscopy predicts elevated blood lactate level in children after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009; 23(5): 663-667.
76. Maillet JM, Le Besnerais P, Cantoni M, Nataf P, Ruffenach A, Lessana A, Brodaty D. Frequency, risk factors, and outcome of hyperlactatemia after cardiac surgery. *Chest*. 2003; 123(5): 1361-1366.
77. Yolbaş İ, Şen V, Boşnak M, Yel S, Güneş A, Kelekçi S. Çocuk Yoğun Bakım Hastalarında Kan Laktat Seviyesinin Mortalite İle İlişkisi. *J Clin Exp Invest* 2013; 4 (3): 269-273.
78. Matsushita K, Williams EK, Mongraw-Chaffin ML, Coresh J, Schmidt MI, Brancati FL, Hoogeveen RC, Ballantyne CM, Young JH. The association of plasma lactate with incident cardiovascular outcomes. The ARIC Study. *Am J Epidemiol* 2013; 178: 401–9.
79. Vanni S, Socci F, Pepe G, Nazerian P, Viviani G, Baioni M, Conti A, Grifoni S. High plasma lactate levels are associated with increased risk of in-hospital mortality in patients with pulmonary embolism. *Acad Emerg Med* 2011; 18: 830-5.
80. Vincent JL, Dufaye P, Berre J, Leeman M, Degaute JP, Kahn RJ. Serial lactate determinations during circulatory shock. *Crit Care Med*. 1983; 11: 449-51.
81. Duke T, Butt W, South M, Karl TR. Early markers of major adverse events in children after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 1042-52.
82. Ridker PM, Hennekens CH, Rifai N, Buring JE, Manson JE. Hormone replacement therapy and increased plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999; 100: 713-6.

83. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 735-47.
84. Shitrit D, Heyd J, Raveh D, Rudensky B. Diagnostic value of the D-Dimer test in deep vein thrombosis: improved results by a new assay method and by using discriminate levels. *Thromb Res* 2001; 102: 125-31.
85. Volanakis JE. Human C-reactive protein: Expression, structure, and function. *Mol Immunol* 2001; 38: 189-97.
86. Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive proteins and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol* 1983; 34: 141-212.
87. Pepys MB, Booth SE, Tennent GA, Butler PJ, Williams DG. Binding of pentraxins to different nuclear structures: C-reactive protein binds to small nuclear ribonucleoprotein particles, serum amyloid P component binds to chromatin and nucleoli. *Clin Exp Immunol* 1994; 97: 152-157.
88. Young B, Glesson M, Cripps AW. C-reactive protein a critical review. *Pathology* 1991; 23: 118-24.
89. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102: 2165-2168.
90. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000; 148: 209-214.
91. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Buffon A, Summaria F, Ginnetti F, Fadda G, Maseri A. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999; 99: 855-860.
92. Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, Dhillon B, Weisel RD, Li RK, Mickle DA, Stewart DJ. A Self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitricoxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002; 106: 913-919.
93. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Human neurons generate CRP and amyloid in Alzheimer disease. *Brain Res* 2000; 887: 809-81.
94. Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunology Today* 1994; 15(2): 81-8.
95. Albert RK, Slutsky A, Ranieri M. *Clinical Critical Care Medicine*. Akpir K, Tuğrul S.(Çeviri) Klinik Yoğun Bakım, 2009.

96. Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, Stefanick ML, Kessler C, Judd HL, Sakkinen PA, Tracy RP. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. *Circulation* 1999; 100: 717-722.
97. Buğdaycı G, Serin E, Özcan F. Acil Laboratuvarında C-Reaktif Proteinin Saptanmasında İmmunoturbidimetrik Yöntemin Analitik Değerlendirilmesi. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2007; 5(2): 69-74.
98. Tie Q. Wei, Steve Kramer, Victor P. Chu, Dave Hudson, Daniel Kilgore, Sue Salyer, Grace Parker, Amy Eyberger, Rene Arentzen, and Heikki Koiv. An improved automated immunoassay for C-reactive protein on the Dimension® clinical chemistry system. *J Aut Meth Man Chem* 2000; 22: 125-31.
99. Kono T, Otsuka M, Ito M, Misawa M, Hoshioka A, Suzuki M, Migita T, Seki I. Negative C-reactive protein in children with bacterial infection. *Pediatr Int* 1999; 41: 496-9.
100. Persson L, Engervall P, Magnuson A, Vikerfors T, Söderquist B, Hansson LO, Tidefelt U. Use of Inflammatory Markers for Early Detection of Bacteraemia in Patients with Febrile Neutropenia. *J Infect Dis* 2004; 36: 365-71.
101. Kılıçturgay K. İnflamasyonda akut faz cevabı. *İmmunoloji* 2000. s. 300-319.
102. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39(2): 206-17.
103. Chan YL, Tseng CP, Tsay PK, Chang SS, Chiu TF, Chen JC. Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study. *Crit Care* 2004; 8(1): 12-20.
104. Gore DC, Jahoor F, Hibbert JM, and DeMaria EJ. Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability. *Ann Surg* 1996; 224: 97-102.
105. Weitkamp JH, Stüber F, Bartmann P. Pilot study assessing TNF gene polymorphism as a prognostic marker for disease progression in neonates with sepsis. *Infection* 2000; 28: 92-6.
106. Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, Fukiyama K. Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1956-1960.
107. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 648-658.

108. Pova P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, Sabino H. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 101-8.
109. Silvestre J, Pova P, Coelho L, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Sabino H. Is C-reactive protein a good prognostic marker in septic patients? *Intensive Care Med* 2009; 35(5): 909–913.
110. Wang S, Chen D. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2015; 27 (2): 97-101.
111. Yanaral TU, İdin K, Uzman S. Yoğun Bakım Hastalarında Prokalsitonin ve C-Reaktif Protein'in Prognostik Anlamının Apache II ve Sofa Skorlarıyla Karşılaştırılarak Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, 2009.
112. Riche FC, Cholley BP, Laisne MJ, Vicaud E, Panis YH, Lajeunie EJ, Boudiaf M, Valleur PD. Inflammatory cytokines, C reactive protein, and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis. *Surgery* 2003; 133(3): 257-62.
113. Tietz, N.W. *Fundamentals of Clinical Chemistry*. 1987; 680.
114. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1448-60.
115. Clarkson MR, Firedwald JJ, Eustace JA, Rabb H. Acute kidney injury. In: Brenner BM (Ed). *Brenner & Rector's The Kidney*. Saunders Elsevier, 8th edition, Philadelphia, 2004, pp 943-86.
116. Abernethy VE, Lieberthal W. Acute renal failure in the critically ill patient. *Crit Care Clin* 2002; 18: 203-22.
117. Feest TG, Round A, Hamad S. Incidence of severe acute renal failure in adults: results of a community based study. *BMJ* 1993; 306: 481-83.
118. Jefferson JA, Schrier RW. Pathophysiology and Etiology of Acute Renal Failure. In: Feehally J, Floege J, Johnson RJ, editors. *Comprehensive Clinical Nephrology* 3rd edition. Philadelphia: Elsevier 2007; 755-770.
119. Miller RD, Fleisher LA, Stoelting RK, Johna RA, Savarese JJ. *Miller Anesthesiology*, 2010.
120. Parsonnet V, Dean D, Bernstein AD. A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. *Circulation* 1989; 79(6 Pt 2): I3-12.
121. Agras PI, Tarcan A, Baskin E, Cengiz N, Gürakan B, Saatçi U. Acute renal failure in the neonatal period. *Ren Fail* 2004; 26: 305–309.

122. Holman JR, MA. Slightly Elevated Creatinine Linked to Higher Mortality in Children With Acute Decompensated Heart Failure. American Society of Nephrology Renal Week 2005: Abstract F-PO908.
123. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8: R204-212.
124. Mitchell GF, Moye LA, Braunwald E, Rouleau JL, Bernstein V, Geltman EM, Flaker GC, Pfeffer MA. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function: SAVE investigators. *Survival and ventricular enlargement. Circulation* 1997; 96: 4254–4260.
125. Kovacic V, Roguljic L, Kovacic V, Bacic B, Bosnjak T. Mean arterial pressure and pulse pressure are associated with different clinical parameters in chronic haemodialysis patients. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 353–360.
126. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8: 509–514.
127. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2006; 34: 1913-1917.
128. Abosaif NY, Tolba YA, Heap M, Russell J, El Nahas AM. The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: model application, sensitivity, and predictability. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 1038- 1048.
129. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11(2): 31.
130. *Kidney International Supplements* 2012, Official Journal of The International Society of Nephrology; Vol 2, Supplement 1;8–12.
131. Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, Schusterschitz N, Moreno R, Druml W, Metnitz PG. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1692-1702.
132. Barrantes F, Tian J, Vazquez R, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Acute kidney injury criteria predict outcomes of critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36: 1397-1403.

133. Chang CH, Lin CY, Tian YC, Jenq CC, Chang MY, Chen YC, Fang JT, Yang CW. Acute kidney injury classification: comparison of AKIN and RIFLE criteria. *Shock* 2010; 33: 247-252.
134. Wasén E, Isoaho R, Mattila K, Vahlberg T, Kivelä SL, Irjala K. Estimation of glomerular filtration rate in the elderly: a comparison of creatinine-based formulae with serum cystatin C. *J Intern Med* 2004; 256: 70-78.
135. L. Nelson Sanchez-Pinto, Stuart L. Goldstain, James B. Schneider, Robinder G. Khemani. Association Between Progression and Improvoment of Acute Kidney Injury and Mortality in Critically Children, *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16:703-710.
136. Poukkanen M, Vaara ST, Pettilä V, Kaukonen KM, Korhonen AM, Hovilehto S, Inkinen O, Laru-Sompa R, Kaminski T, Reinikainen M, Lund V, Karlsson S; FINNAKI study group. Acute kidney injury in patients with severe sepsis in Finnish Intensive Care Units. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013; 57: 863-72.
137. Xin Wang, Li Jiang, Ying Wen, Mei-Ping Wang, Wei Li, Zhi-Qiang Li, Xiu-Ming Xi. Risk Factors for Mortality in Patients with Septic Acute Kidney Injury in Intensive Care Units in Beijing, China: A Multicenter Prospective Observational Study. *BioMed Res Int* 2014; 172620-30.
138. Abrams GA, Sanders MK, Fallon MB. Utility of pulse oximetry in the detection of arterial hypoxemia in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2002; 8: 391-6.
139. Budhiraja R, Haussoun DM. Portopulmonary hypertension. A tale of two circulations. *Chest* 2003; 123: 562-76.
140. Pittman RN: Regulation of Tissue Oxygenation. San Rafael: Morgan & Claypool Life Sciences; 2011.
141. Haymond, S. Oxygen Saturation: A Guide to Laboratory Assessment, *Clinical Laboratory News*. 2006, pp: 10-12.
142. Esan A, Hess DR, Raoof S, George L, Sessler CN. Severe hypoxemic respiratory failure: part 1- ventilatory strategies. *Chest* 2010; 137: 1203–1216.
143. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, LeGall JR, Morris A, Spragg R. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 818–824.
144. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, Brochard L, Brower R, Esteban A, Gattinoni L, Rhodes A, Slutsky AS, Vincent JL, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ranieri VM. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med* 2012; 38(10): 1573-1582.

145. Serpa Neto A, Cardoso SO, Ong DS, Espósito DC, Pereira VG, Manetta JA, Sclater AJ, Cremer OL. The use of the pulse oximetric saturation/fraction of inspired oxygen ratio for risk stratification of patients with severe sepsis and septic shock. *J Crit Care* 2013; 28(5): 681-6.
146. Mammadova S, Aydoğdu M. Sepsisli Hastalarda Mortalite Prediksiyonunda “Sepsis Ağırlık Skoru” İle Yoğun Bakım Ve Acil Servis Skorlarının (APACHE II, SOFA, Q-SOFA, PIRO VE MEDS) Karşılaştırılması, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara. 2017.
147. Yılmaz E, Bor C, Uyar M, Demirağ K, Çankaya İ. Travma Hastalarının Yoğun Bakıma Kabulündeki Laktat, Albumin, C-reaktif Protein, PaO₂/FiO₂ ve Glukoz Düzeylerinin Mortaliteye Etkisi. *Türk Yoğun Bakım Derneği Derg* 2014; 12: 82-85.
148. O'Rourke M.F., Arterial Function in Health and Disease Churchill Livingstone, London (1982) 288 pages.
149. Benetos A, Laurent S, Asmar RG, Lacolley P. Large artery stiffness in hypertension. *J Hypertens Suppl* 1997; 15: S89 –S97.
150. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250–1256.
151. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41: 580.
152. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Cooper-Smith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 801.
153. Reiser IW, Porush JG, Massry SG, Glasscock RJ, ed. Evaluation of renal function. In *Textbook of Nephrology*, 4th ed, Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2001; 1793-1802.
154. Morris JA Jr, MacKenzie EJ, Damiano AM, Bass SM. Mortality in trauma patients: The interaction between host factors and severity. *J Trauma* 1990; 30: 1476-82.

155. Barrantes F, Tian J, Vazquez R, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Acute kidney injury criteria predict outcomes of critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36: 1397-1403.
156. Rello J, Rodriguez A, Lisboa T, Gallego M, Lujan M, Wunderink R. PIRO score for community-acquired pneumonia: a new prediction rule for assessment of severity in intensive care unit patients with community-acquired pneumonia. *Crit Care* 2009; 37: 456-62.
157. Karasu D, Yılmaz C, Durmuş G, Özer D, Çağlayan Ü, Karaduman İ, Asan A. Yoğun Bakım Ünitesinde Uzun Süre Tedavi Edilen Kritik Durumdaki Hastalarda Sağlık Bakımıyla İlişkili İnfeksiyonların Değerlendirilmesi. *Klimik Derg* 2016; 29(2): 71-6.
158. Wyatt J, Beard D, Gray A, Busuttill A, Robertson C. The time of death after trauma. *BMJ* 1995; 310(6993): 1502.
159. Kruse JA, Thill-Baharozian MC, Carlson RW. Comparison of Clinical Assessment With APACHE II for Predicting Mortality Risk in Patients Admitted to a Medical Intensive Care Unit. *JAMA* 1988; 260: 1739-1742.
160. Fadaizadeh L, Tamadon R, Saeedfar K, Jamaati HR. Performance assessment of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and Simplified Acute Physiology Score II in a referral respiratory intensive care unit in Iran. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2012; 50(2): 59-62.
161. Craven DE, Kunches LM, Lichtenberg DA, Kollisch NR, Barry MA, Heeren TC, McCabe WR. Nosocomial infection and fatality in medical and surgical intensive care unit patients. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1161-8.
162. Çevik MA, Yılmaz GR, Erdiñ FŞ, Üçler S, Tülek N. Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesinde Mortalite ile İlişkili Faktörler ve Nozokomiyal İnfeksiyonla Mortalitenin İlişkisi. *Yoğun Bakım Derg* 2001; 1(1): 47-55.
163. Gonçalves-Pereira J, Pereira JM, Ribeiro O, Baptista JP, Froes F, Paiva JA. Impact of infection on admission and of the process of care on mortality of patients admitted to the Intensive Care Unit: the INFAUCI study. *Clin Microbiol Infect* 2014 Dec;20(12):1308-15.
164. Rello J, Rodriguez A, Lisboa T, Gallego M, Lujan M, Wunderink R. PIRO score for community-acquired pneumonia: a new prediction rule for assessment of severity in intensive care unit patients with community-acquired pneumonia. *Crit Care* 2009; 37: 456-462.
165. Barretti P, Soares VA. Acute renal failure: Clinical outcome and causes of death. *Ren Fail* 1997; 19(2): 253–257.

166. Riviera-Moreno MA, Mercado-Arellano JA, Ulloa-Ricardez A, Franco-Gutierrez M. Risk factors related to mortality in newborns with stage III necrotizing enterocolitis. *Gac Med Mex* 1999; 135: 245-51.
167. Odom SR, Howell MD, Silva GS, Nielsen VM, Gupta A, Shapiro NI, Talmor D. Lactate clearance as a predictor of mortality in trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2013; 74: 999-1004.
168. Vanni S, Socci F, Pepe G, Nazerian P, Viviani G, Baioni M, Conti A, Grifoni S. High plasma lactate levels are associated with increased risk of in-hospital mortality in patients with pulmonary embolism. *Acad Emerg Med* 2011; 18: 830-5.
169. Broder G, Weil MH. Excess lactate: An index of reversibility of shock in human patients. *Science* 1964; 143: 1457-1459.
170. Siegel LB, Dalton HJ, Hertzog JH, Hopkins RA, Hannan RL, Hauser GJ. Initial preoperative serum lactate levels predict survival in children after open heart surgery. *Intensive Care Med* 1996; 22(12): 1418-1423.
171. Wehler M, Kokoska J, Reulbach U, Hahn EG, Strauss R. Short-term prognosis in critically ill patients with cirrhosis assessed by prognostic scoring systems. *Hepatology* 2001; 34: 255-261.
172. Castano Vidriales JL, Amores Antequera C. Use of Pleural Fluid C-Reactive Protein in Laboratory Diagnosis of Pleural Effusion. *Eur J Med* 1992; 1: 201-207.
173. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111(12): 1805-12.
174. Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonça A, Vincent JL. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27(2): 498-504.
175. Castelli GP, Pognani C, Cita M, Stuardi A, Sgarbi L, Paladini R. Procalcitonin, CRP, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis. *Minerva Anestesiologica* 2006; 72: 69-80.
176. Haycock GB. Management of acute and chronic renal failure in the newborn. *Semin Neonatol* 2003; 8: 325-334.
177. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Meigs JB, Wilson PW, Levy D. Glycemic status and development of kidney disease: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 2005; 28: 2436-40.
178. Çakar MA, Gündüz H, Vatan MB, Kocayigit İ, Akdemir R. The Effect of Admission Creatinine Levels on One-Year Mortality in Acute Myocardial Infarction, *Scientific World Journal* 2012;1-5.

179. Astor BC, Levey AS, Stevens LA, Van Lente F, Selvin E, Coresh J. Method of Glomerular Filtration Rate Estimation Affects Prediction of Mortality Risk. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(10):2214-2222.
180. Suzuki S, Eastwood GM, Glassford NJ, Peck L, Young H, Garcia-Alvarez M, Schneider AG, Bellomo R. Conservative oxygen therapy in mechanically ventilated patients: a pilot before-and-after trial. *Crit Care Med* 2014; 42 (6): 1414-22.
181. Dünser MW, Takala J, Ulmer H, Mayr VD, Luckner G, Jochberger S, Daudel F, Lepper P, Hasibeder WR, Jakob SM. Arterial blood pressure during early sepsis and outcome. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1225–33.
182. Benjamin Sasko, Thomas Butz, Magnus Wilhelm Prull, Jeanette Liebeton, Martin Christ, Hans-Joachim Trappe, Earliest Bedside Assessment of Hemodynamic Parameters and Cardiac Biomarkers: Their Role as Predictors of Adverse Outcome in Patients with Septic Shock, *Int J Med Sci* 2015; 12(9): 680-688.
183. Houwink AP, Rijkenberg S, Bosman RJ, van der Voort PH. The association between lactate, mean arterial pressure, central venous oxygen saturation and peripheral temperature and mortality in severe sepsis: a retrospective cohort analysis, *Crit Care* 2016; 20: 56.