



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

ACİL TIP KLİNİĞİ

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN KRİTİK MALİGNİTE HASTALARINDA
LAKTAT VE DİĞER KAN GAZI PARAMETRELERİNİN MORTALİTEYİ
ÖNGÖRMEDE PROGNOSTİK ÖNEMİ**

Dr. Ahmet Erdur

İSTANBUL/2021



**T.C. SAğLIK BAKANLIğI
İSTANBUL SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ**

ACİL TIP KLİNİğİ

**ACİL SERVİSE BAşVURAN KRİTİK MALİGNİTE HASTALARINDA
LAKTAT VE DİğER KAN GAZI PARAMETRELERİNİN MORTALİTEYİ
ÖNGÖRMEDE PROGNOSTİK ÖNEMİ**

Dr. Ahmet Erdur

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ramazan Güven

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgisi ve deneyimi ile her zaman yanımda hissettiğim, hem kişisel hem mesleki konularda ilgi ve alakasını hiç esirgemeyen, yol gösterici bir eğitmen olarak gördüğüm, bilimsel çalışmalar ve tıbbi istatistik konularının temellerini bana öğreten, bilimsel gelişimimde ufku açan tez danışmanı hocam Doçent Doktor Ramazan GÜVEN'e içtenlikle teşekkürlerimi sunarım,

Yoğun bakım hasta takibini kendisinden öğrendiğimiz, bana bilimsel dergide görev veren, yurtiçi ve yurt dışı akademik kongre katılım desteklerini esirgemeyen, bölüm başkanı hocamız Profesör Doktor Başar CANDER'e bana kattıklarından dolayı teşekkür ederim,

Acil Tıp Kliniğimizde çalıştığı sürede, işleyişteki eksikleri gören ve düzelten, asistan dostu hocamız Profesör Doktor Özgür SÖĞÜT'e kliniğimize ve bana olan katkılarından dolayı teşekkür ederim,

Göreve başladığı günden beri Acil Tıp Kliniğine ve çalışanlarına olan özel ilgisi ve alakası ile, sıkıntılarımızı can kulağı ile dinleyen babacan tavrı ile taktir ettiğimiz Başhekimimiz Doçent Doktor Ali KOCATAŞ'a teşekkürlerimi sunarım,

Uzmanlık eğitimim süresince benimle birlikte acil servisteki yoğunluğa ve hasta yüküne göğüs geren tüm asistan arkadaşlarıma, uzman hekim abi ve ablalarıma, Kanuni Sultan Süleyman EAH Acil Tıp Kliniği'nde görev yapan hemşire, sekreter ve personele teşekkür ederim,

Sevgilerini ve inançlarını her zaman yanımda hissettiğim, tüm eğitim hayatım boyunca desteklerini yanımda olan, bugünlere gelmemde en büyük katkısı bulunan biricik annem Şennur ve kıymetli babam Yılmaz ERDUR'a, tez verilerinde elinden gelen desteği veren canım kardeşim Atakan ERDUR'a, desteklerini hiç esirgemeyen canım eşimin ailesine, manevi desteğini, sabrını ve sevgisini her zaman yanımda hissettiğim, uzmanlık eğitimi süresince zorlukları birlikte aştığımız, müstakbel çocuğumuzun güzel annesi Doktor Tuğçe Lekesiz ERDUR'a kucak dolusu teşekkür ederim.

Dr. Ahmet ERDUR

İstanbul – 2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	<i>i</i>
İÇİNDEKİLER	<i>ii</i>
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİSİ	<i>iv</i>
TABLolar DİZİNİ	<i>vii</i>
ŞEKİLLER LİSTESİ	<i>ix</i>
ÖZET	<i>x</i>
ABSTRACT	<i>xii</i>
1. GİRİŞ ve AMAÇ	<i>1</i>
2. GENEL BİLGİLER	<i>3</i>
2.1 Malignite ile ilgili genel bilgiler	<i>3</i>
2.1.1 Benign Tümörler	<i>3</i>
2.1.2 Malign Tümörler	<i>4</i>
2.1.3 Benign ve Malign Neoplazilerin Karakteristik Özellikleri	<i>4</i>
2.1.3.1 Diferansiyasyon ve Anaplazi	<i>4</i>
2.1.3.2 Büyüme Hızı	<i>5</i>
2.1.3.3 Lokal İnvazyon	<i>6</i>
2.1.3.4 Metastaz	<i>6</i>
2.2 Malignitelerin Epidemiyolojisi	<i>6</i>
2.2.1 Kanser Sıklığı	<i>7</i>
2.2.2 Coğrafi ve Çevresel Faktörler	<i>8</i>
2.2.3 Yaş Etkisi	<i>9</i>
2.3 Malignitelerin Etiyolojisi	<i>9</i>
2.3.1 Kimyasal Maddeler	<i>11</i>
2.3.2 Radyasyon Enerjisi	<i>11</i>
2.3.3 Viral ve Mikrobik Ajanlar	<i>12</i>
2.4 Malignitelerin Belirtileri	<i>13</i>
2.5 Malignitelerde Tanı Yöntemleri	<i>13</i>
2.6 Malignitelerde Derecelendirme ve Evreleme	<i>15</i>
2.7 Malignite Komplikasyonları	<i>16</i>
2.7.1 Onkolojik Aciller	<i>17</i>
2.7.1.1 Spinal Kord Basısı	<i>17</i>
2.7.1.2 Üriner Obstrüksiyon	<i>18</i>
2.7.1.3 İntestinal Obstrüksiyon	<i>18</i>
2.7.1.4 Kafa İçi Basınç Artışı Sendromu (KİBAS)	<i>19</i>
2.7.1.5 Perikardiyal Efüzyon ve Kardiyak Tamponad	<i>20</i>
2.7.1.6 Vena Kava Süperior Sendromu (VKSS)	<i>20</i>
2.7.1.7 Tümör Lizis Sendromu (TLS)	<i>21</i>
2.7.1.8 Febril Nötropeni	<i>21</i>
2.7.1.9 Tromboembolizm	<i>22</i>
2.7.2 Malignite Kaşeksisi	<i>22</i>

2.8 Kritik Hasta Tanımı	22
2.8.1 Sofa Skoru	24
2.8.2 qSofa Skoru	25
2.9 Kan Gazı Parametreleri	26
2.9.1 Laktat	27
2.9.1.1 Laktat Üretimi	28
2.9.1.2 Laktat Ölçümü	29
2.9.1.3 Laktat ve Laktik Asidoz	30
2.9.1.4 Laktat Metabolizması	30
2.9.1.5 Hiperlaktatemi sebepleri	31
2.9.1.6 Laktat ve Maligniteler	31
2.9.1.7 Laktat ve Mortalite	32
2.9.2 pH (Hidrojenin gücü)	33
2.9.3 Baz fazlalığı (BE)	33
2.9.4 Bikarbonat (HCO ₃)	33
2.9.5 Anyon Açığı	34
3. GEREÇ ve YÖNTEM	35
3.1 Çalışmaya Dahil Edilen Olguların Belirlenmesi	35
3.1.1 Çalışma Grubu	36
3.1.2 Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri	40
3.1.3 Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	40
3.2 Araştırma Örneklerinin Hazırlanması ve Ölçümler	40
3.3 İstatistiksel Yöntem	41
3.4 Araştırmadaki Sonlanım Kriterleri	41
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA	58
6. KISITLILIKLAR	68
7. SONUÇ	69
8. KAYNAKLAR	71
9. EKLER	82
Ek 1: Etik Kurul Onayı (Kanuni Sultan Süleyman EAH)	82
Ek 2: Etik Kurul Onayı-2 (Başakşehir Şehir Hastanesi)	82
Ek 3: Tez Konusu Onay Formu	82
10. ÖZGEÇMİŞ	83

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİSİ

AA	:Anyon açığı (Anyon Gap)
ABD	:Amerika Birleşik Devletleri
ADH	:Antidiüretik Hormon
ALL	:Akut Lenfoblastik Lösemi
ALL	:Akut Lenfoid Lösemi
ALT	:Alanin Aminotransferaz
AUC	:Eğri Altında Kalan Alan (Area Under Curve)
BE	:Baz Fazlalığı (Baz Ekstresi)
BOS	:Beyin Omurilik Sıvısı
BPH	:Benign Prostat Hipertrofisi
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
BUN	:Kan Üre Azotu (Blood Urea Nitrogen)
CEA	:Karsinoembriyonik Antijen
CRP	:C-reaktif Protein
CRS	:Sitokin Salıverilme Sendromu (Cytokine Release Syndrome)
DNA	:Deoksiribo Nükleik Asit
DVT	:Derin Ven Trombozu
EBV	:Epstein-Barr Virüs
ECIS	:Avrupa Kanser Bilgi Sistemi (European Cancer Information System)
EKG	:Elektrokardiyografi
EKO	:Ekokardiyografi
ETC	:Elektron Taşıma Sistemi (Electron Transport Chain)
GKS	:Glasgow Koma Skalası

HBV	:Hepatit B Virüs
HCO₃	:Bikarbonat
HCV	:Hepatit C Virüs
HHV	:İnsan Herpers Virüs (Human Herpesvirus)
HIV	:İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (Human Immunodeficiency Virus)
HPV	:İnsan Papilloma Virüsü (Human Papilloma Virus)
HTLV	:İnsan T-hücreli Lösemi Virüsü (Human T-cell lymphotropic Virus)
İSBÜ	:İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi
KİBAS	:Kafa içi Basınç Artış Sendromu
KLL	:Kronik Lenfoid Lösemi
KOAH	:Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KSHV	:Kaposi Sarkom Virüs (Kaposi Sarcoma-Associated Herpesvirus)
LDH	:Laktat Dehidrogenaz
MEWS	:Modifiye Erken Uyarı Skoru (The Modified Early Warning System)
MR	:Manyetik Rezonans
NAD	:Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NADH	:Nikotinamid Adenin Dinükleotid Hidrojen
OAB	:Ortalama Arteriyel Basınç
PaCO₂	:Karbondioksit Parsiyel Basıncı
PaO₂	:Oksijen Parsiyel Basıncı
PE	:Pulmoner Emboli
PET-BT	:Pozitron Emisyon Tomografisi
pH	:Hidrojenin Gücü (Power of Hidrojen)
PSA	:Prostat Spesifik Antijen

qSofa	:Sepsise İlişkin Organ Yetmezliğinin Hızlı Değerlendirmesi
RAPS	:Hızlı Akut Fizyolojik Durum Skoru (Rapid Acute Physiology Score)
RDW	:Eritrosit Dağılım Aralığı (Red Cell Distribution Width)
REMS	:Hızlı Acil Tıbbi Durum Skoru (Rapid Emergency Medicine Score)
RNA	:Ribo Nükleik Asit
SaO₂	:Oksijen Saturasyonu
SD	:Standart Sapma (Standard Deviation)
SIRS	:Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
Sofa	:Sepsise İlişkin Organ Yetmezliği Değerlendirmesi
SVO	:Serebrovasküler Hastalıklar
TCA	:Trikarboksilik Asit
TLS	:Tümör Lizis Sendromu
TNM	:Malign Tümörlerin Sınıflandırılması (Classification of Malignant Tumours)
USG	:Ultrasonografi
UV	:Ultraviyole
VB	:Ve Benzeri
VKSS	:Vena Kava Süperior Sendromu
WHO	:Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)
YBÜ	:Yoğun Bakım Ünitesi

TABLolar DİZİNİ

Tablo-1: Dünya çapında 2020 kanser tanısı ve mortalitesi grafiği

Tablo-2: TNM tümör sınıflama tablosu

Tablo-3: Malignitelerin komplikasyonlarının sınıflandırılması

Tablo-4: Sofa kriterleri

Tablo-5: qSofa kriterleri ve mortalite oranları

Tablo-6: Kan Gazı Parametrelerinin Normal Değerleri

Tablo-7: Anyon açığına göre metabolik asidoz sebepleri

Tablo-8: Hastaların cinsiyetlerine göre yaş dağılımları ve mortalite durumları

Tablo-9: Hastaların başvuru şikayetlerinin sınıflaması

Tablo-10: Başvuran malignite hastalarındaki ek hastalıklar

Tablo-11: Hastaların başvuru anındaki vital bulguları

Tablo-12: Hastaların primer malignitelere göre sınıflandırılması

Tablo-13: Hastaların mortalite durumlarına göre kan gazı parametreleri

Tablo-14: Hastaların acil servisteki takipleri sonucu klinik sonlanımları

Tablo-15: Mortalite gelişen hastaların cinsiyete göre dağılım değerlendirmesi

Tablo-16: qSofa kriterlerinin mortalite üzerindeki istatistiksel değeri

Tablo-17: Ek hastalıkların mortalite ile değerlendirilmesi

Tablo-18: Yaş ve vital bulguların mortalite ile değerlendirilmesi

Tablo-19: Primer malignitelere göre mortalite oranları

Tablo-20: Kan gazı parametrelerinin mortalite durumu üzerinde karşılaştırılması

Tablo-21: Çalışma parametrelerinin mortaliteyi öngörmeye tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizleri

Tablo-22: Çalışma parametrelerinin mortaliteyi öngörmeye COX regresyon analizi (HR)

Tablo-23: Hastaların kan laktat kestirim değerine göre tahmini sağkalım analizi

Tablo-24: Laktat 2,95 kestirim değerine göre sağkalım testlerinin karşılaştırılması

Tablo-25: Metastaz organlarına göre mortalitenin istatistiksel anlamlılığı

Tablo-26: Radyoterapi ve Kemoterapi alan hastaların mortalite ile karşılaştırılması



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil-1: Hücre ve DNA düzeyinde tümör oluşum mekanizmaları

Şekil-2: Glikoliz ile oluşan pirüvat ve laktatın hücre içerisindeki metabolizmaları

Şekil-3: Laktatın glutamat ile birleşerek oluşturduğu alanin reaksiyonu

Şekil-4: Hasta akış şeması

Şekil-5: Mortaliteye göre 2,95 üzerindeki serum laktat düzeyinin ROC eğrisi grafiği

Şekil-6: Kan laktat kestirim değerlerine göre 30 günlük hayatta kalma oranları



ÖZET

Erdur A. Acil Servise Başvuran Kritik Malignite Hastalarında Laktat ve Diğer Kan Gazı Parametrelerinin Mortaliteyi Öngörmeye Prognostik Önemi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp, Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul; 2021

Giriş ve Amaç:

Dünya üzerinde her geçen gün kanser tanısı artmaktadır. İlerleyen teknoloji ile birlikte kanser tanısı ve tedavisi ile ilgili yeni gelişmeler yaşanmaktadır. Gelişmemiş ülkelerdeki acil servisler acil olmayan vakalar ile dolmaktadır. Acil servislere başvuran hastalarda basit kas ağrısından onkolojik acillere kadar değişen klinikler gözlenmektedir. Bu durum kritik hastaları diğerlerinden ayırma ihtiyacı doğurmaktadır. Özellikle hızlı tanı ve tedavi ihtiyacı bulunan hastaların çabucak tanınması için skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunun yanında acil laboratuvarında çalışılan kanlar doktorlara yardımcı olmaktadır.

Acil serviste dakikalar içerisinde sonucunu görebildiğimiz kan gazı parametrelerinin mortaliteyi öngörmeye etkisini saptamak istedik. Genel durumu kötü, malignite hastalarının kan gazı değerlerinin bozulmasının mortalitede etkili olacağını öngördük. Özellikle laktat değerindeki artışın mortalite riskini yükselteceğini düşündük.

Materyal ve Metot:

Çalışmamız, prospektif gözlemsel kohort şeklinde dizayn edildi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma ve Sağlık Bakanlığı Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanelerine, 20/07/2020 – 20/02/2021 tarihleri arasında acil servise başvuran kritik malignite hastaları çalışmaya dahil edildi.

Kritik hasta seçilimi için qSofa skoru kullanıldı. qSofa skoru iki ve üzerindeki değerler esas alındı. Dahil edilme kriterlerine uyan 1157 hasta toplandı, veri eksikliği ve kan sonuçları olmayan 113 hasta çıkartıldı. 1044 hasta çalışma evrenini oluşturdu.

Hastaların klinik sonuçları ve otuz günlük mortaliteleri takip edildi. Hastalar mortalite olan ve sağ kalan olmak üzere iki gruba ayrıldı. Mortalite gerçekleşen 417 hasta ve sağ kalan 627 hastadan oldu. Kan gazı parametreleri mortalite ile karşılaştırıldı.

Bulgular:

Mortalite gözlenen ve sağ kalan hastalar arasında laktat, pH, bikarbonat ve baz fazlalığı (BE) anlamlı farklılık oluşturdu. Laktat değerindeki artış ile mortalite riskindeki artış anlamlı bulundu. Laktat için, ROC analizi sonucu 2,95 mmol/L kestirim değeri saptandı. Duyarlılığı %35,0, özgüllüğü %86,1 olarak hesaplandı.

pH değerindeki düşme ile mortalite riskinde artış olduğu gözlemlendi ($p=0,001$). Kandaki asit baz oranında etkili bikarbonat miktarındaki düşüşün mortaliteyi arttırdığı saptandı ($p<0,001$). BE değerindeki düşüş ile mortalite riski arttığı gözlemlendi ($p<0,001$). Anyon Gap sağ kalanlar ile mortalite gözlenen grup arasında anlamlı fark oluşturmadı ($p=0,933$).

qSofa skorundaki yüksek değerler ile mortalite riski arasında anlamlı sonuçlar gözlemlendi ($p<0,001$). Vital bulgulardan sistolik ve diyastolik tansiyon, solunum sayısı, oksijen saturasyonu ve GKS her iki grup arasında anlamlı farklar oluşturdu ($p<0,001$). Ateş ve nabızda istatistiksel anlamlı fark görülmedi.

Tartışma ve Sonuç:

Acil servise başvuran ve malignitesi bulunan hastalarda onkolojik aciller akılda tutulmalı ve bunlara yönelik tedaviler hızlıca başlanmalıdır.

Kan gazı parametrelerinden pH'ın düşük seyretmesi mortalite riskini arttıran anlamlı bir faktördür. Bikarbonat değerindeki düşüklük aynı şekilde mortalite riskini artırır.

Acil serviste qSofa skorlama sisteminin pratikliğini ve mortalite riskini öngörebilmesini değerlendirdik, iki ve üzeri değerlerde mortalitede anlamlı yükseklik saptandı. Acil servisteki takiplerinde kliniği ve durumu değişen hastanın tekrar qSofa skoru hesaplanmalı ve riskler gözden geçirilmelidir.

Başvuru anındaki kan laktat değeri yükseldikçe mortalite oranlarında yükselme gözlemlendi. Maligniteye sahip hastalarda bazal laktat değerinin daha yüksek seyrettiği görüldü. ROC analizi ile bulunan 2,95 kestirim değeri %35,0 duyarlılık ve %86,1 özgüllük değeri ile, mortalite riski düşük hastaları yüksek oranda tanıyabilme ihtimaline sahiptir. Kan laktat değeri 2,95 mmol/L'den düşük izlenen hastalarda 30 günlük mortaliteyi düşük bekleriz. Acil servislerde hızlı ve güvenilir bir test olan kan gazı ile kritik hastaların takibinde laktat değerini göz önünde bulundurabiliriz.

Anahtar kelimeler: Acil Tıp, Laktik Asit, Neoplazmlar, Mortalite

ABSTRACT

Erdur A. Prognostic Importance of Lactate and Other Blood Gas Parameters in Predicting Mortality in Critical Malignancy Patients Presenting to the Emergency Department. Health Sciences University Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital Emergency Medicine, Medical Specialization Thesis, Istanbul; 2021

Introduction and Objective:

Cancer diagnosis is increasing every day in the world. With the advancing technology, there are new developments in cancer diagnosis and treatment. Emergency services in underdeveloped countries are filled with non-emergency cases. Clinics ranging from simple muscle pain to oncological emergencies are observed in patients admitted to emergency services. This situation has created the need to distinguish critically ill patients from others. Scoring systems have been developed to quickly identify patients who need rapid diagnosis and treatment. In addition, the blood studied in the emergency laboratory helps doctors.

We wanted to determine the effect of blood gas parameters, which we can see in minutes in the emergency department, in predicting mortality. We predicted that the deterioration of blood gas values of malignant patients with poor general conditions would be effective in mortality. We thought that especially the increase in lactate value would increase the risk of mortality.

Materials and method:

Our study was designed as a prospective observational cohort. Critical malignancy patients who applied to Health Sciences University Kanuni Sultan Süleyman Training and Research and Ministry of Health Başakşehir Çam and Sakura City Hospitals between 20/07/2020 - 20/02/2021 to the emergency department were included in the study.

The qSofa score was used for critical patient selection. The values of qSofa score of two and above were taken as a basis. 1157 patients meeting the inclusion criteria were collected, 113 patients without data deficiency and blood results were excluded. 1044 patients constituted the study population.

Clinical results and thirty-day mortality of the patients were followed. Patients were divided into two groups as mortality and survivor. It was among 417 patients who had mortality and 627 patients who survived. Blood gas parameters were compared with mortality.

Results:

Lactate, pH, bicarbonate, and base excess (BE) were significantly different between patients with mortality and those who survived. The increase in the mortality risk was found to be significant with the increase in lactate value. For lactate, a cut-off value of 2.95 mmol/L was determined by ROC analysis. Its sensitivity was calculated as 35.0% and specificity as 86.1%.

It was observed that the risk of mortality increased with the decrease in pH value ($p=0,001$). It was determined that the decrease in the effective amount of bicarbonate in the acid-base ratio in the blood increased mortality ($p<0,001$). Mortality risk increased with the decrease in BE value ($p<0,001$). Anion Gap did not make a significant difference between the survivors and the group with mortality ($p=0,933$).

Significant results were observed between high values in the qSofa score and the risk of mortality ($p<0,001$). Among the vital signs, systolic and diastolic blood pressure, respiratory rate, oxygen saturation and GCS created significant differences between both groups ($p<0,001$). There was no statistically significant difference in fever and heart rate.

Discussion and Conclusion:

Oncological emergencies should be kept in mind in patients who are admitted to the emergency department and have malignancy, and treatments for them should be initiated quickly.

Low pH, one of the blood gas parameters, is a significant factor that increases the risk of mortality. A low bicarbonate value also increases the risk of mortality.

We evaluated the practicality of the qSofa scoring system in the emergency department and its ability to predict mortality risk, and a significant increase in mortality was found with values of two and above. The qSofa score of the patient whose clinic and condition changed during the follow-up in the emergency department should be calculated again and the risks should be reviewed.

The higher the blood lactate level at the time of admission, the higher the mortality rates were observed. Basal lactate levels were observed to be higher in patients with malignancy. With a predictive value of 2.95 found by ROC analysis, 35.0% sensitivity and 86.1% specificity value, it has a high probability of identifying patients with low mortality risk. We expect 30-day mortality to be low in patients whose blood lactate value is lower than 2.95 mmol/L. We can consider the lactate value in the follow-up of critical patients with blood gas, which is a fast and reliable test in emergency services.

Keywords: Emergency Medicine, Lactic Acid, Mortality, Neoplasms

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Dünyada her gün on binlerce insana kanser tanısı konulmaktadır. Doğu Avrupa bölgesi olarak 2020 yılında 623 bin kadına, 636 bin erkeğe toplamda bir milyon iki yüz altmış beş bin kişiye yeni tanı kanser teşhisi konulmuştur (1). Günümüzde kanser yakalanma ve kanser geçirme oranları oldukça yükselmiştir (2). Gelişen tanı koyma yöntemleri ve tedavi olanakları ile beş yıllık sağkalımda da belirgin yükselmeler mevcuttur (2).

Acil servise başvuran hastalar arasında malignite hastaları büyük bir kısmı oluşturmaktadır (3). İnsan vücudunda sağlıklı olan her hücre farklı evrelerden geçerek kansere dönüşebilmekte ve tanı alabilmektedir (4; 5). Birçok kanser türüne karşın hastalar acil servislere belli başlı şikayetler ile başvurumaktadırlar (6; 7). Bazı kanser türleri hastaları daha kötü etkilemektedir (8).

Cerrahi ve onkoloji alanındaki gelişmeler ile birlikte, hangi hastaların opere edileceği hangi hastaların radyoterapi ve/veya kemoterapi alacağı çoğunlukla belirlenmiştir (9; 10; 11; 12). İnoperabl kabul edilen, birden fazla organa metastaz yapmış olan kanserlerin mortalitesi daha yüksek seyretmektedir (11). Bunun yanında malignitelerin kendi yan etkileri olduğu gibi, kemoterapi ve radyoterapi gibi ağır tedavilerin de birçok ağır yan etkisi ve acil komplikasyonları bulunmaktadır (13; 14; 15). Malignitelerin acil komplikasyonları genellikle acil servislere başvurumaktalar ve ilk basamak tedaviyi burada almaktadırlar (16; 17).

Basit kas ağrısı ile hayatı tehdit edici elektrolit bozuklukları, solunum arrestine kadar değişen klinikler ile başvurabilirler (18). Acil servise başvuran diğer hastalardan ayırmak ve mortalite oranı yüksek hastaları hızlı tanı ve tedaviye ulaştırmak çok önemlidir (13; 19). Yapılan ilk müdahalenin ardından yoğun bakım ünitesi ya da servis yatışının kararı da hastanın sonraki tedavileri için önemlidir (15).

Malignite hastalarındaki artış ile birlikte tanı koyma ve takip süreçlerindeki görüntüleme ve tedavi masrafları artmıştır (20; 21). Bununla birlikte tanı koymak diğer hastalıklardan daha zorlayıcıdır (15). Daha komplike görüntüleme yöntemleri ve işlemler gerektirmektedir (22). Günümüzdeki klinisyenler daha kolay tanı yöntemleri bulunması yönünde çalışmaktadırlar (23; 24). Acil serviste rutinde kolay ve ucuz bir şekilde alınabilen kanlar ile tanı koyucu anlamlı değerler bulmaya çalışmaktadırlar (15).

Yıllardır yapılan çalışmalarda hastalara yapılan kan değerleri ile klinik sonuçların ve mortalitenin tahmin edilebilmesi hedeflenmiştir (25). Kısa ve uzun dönem mortalite kavramları mevcuttur. Kısa dönem mortalitede bir aylık süreç göz önüne alınır (25). Biz de bu çalışmada acil servise başvuran, vital bulguları kritik değerlere sahip ($qSofa \geq 2$) malignite hastalarının kan gazı değerlerinin klinik sonuçlarına ve kısa dönem mortalitelerine etkisini görmeyi amaçladık. Acil servislerdeki hasta yoğunluğu ve triyaj eksiklikleri ile birlikte kritik hastaların yönetimi zorlaşmakta ve tedavileri gecikmektedir. Kritik malignite hastalarının belirgin semptom veren ve sessiz ilerleyen malignitelere ve anti kanser ilaçlara bağlı birçok acil komplikasyonu bulunmaktadır. Onkolojik aciller, acil servislerde hızla tanınmalı ve tedavi sürecine alınmalıdır. Komplikasyon gelişen veya malignite sebebiyle ciddi semptomu olan kritik malignite hastalarındaki, yüksek laktat değerlerinin yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite oranlarını yükselteceğini öngördük.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Malignite ile ilgili genel bilgiler

Normal doku büyümesi ile koordinasyon göstermeyen, değişimlere yol açan ve uyarılar durduktan sonra bile büyümeye devam eden normal olmayan doku kütlelerine neoplazi ismi verilmiştir (4). Bunun esas sebebi olarak fizyolojik uyarılardan bağımsız, genetik farklılıkların aşırı ve düzensiz bir şekilde çoğalmaya yol açmasıdır (4). Tüm neoplaziler beslenme ve kanlanmaları için konağa bağımlıdır.

Tıbbi kullanımda neoplazi yerine tümör kelimesi yaygın olarak kullanılır. Tümörleri inceleyen bilim olarak onkoloji karşımıza çıkar. Onkolojide neoplaziler benign ve malign olarak ikiye ayrılır. Bu ayrım neoplazilerin klinik olarak davranışlarına göre değerlendirilir (4).

Benign ve malign tümör hücrelerinin iki komponenti bulunur. İlki değişim gösteren neoplazi hücrelerinden oluşan parankimdir. İkincisi bağ dokusu, kan damarları ve inflamatuvar hücrelerden oluşan, neoplastik olmayan destekleyici stroma komponenti. Neoplazinin adını veren ve biyolojik davranışını gösteren kısmı parankimal kısmıdır. Stroma parankimal hücrelerin büyümesi için kan taşır ve destek sağlar.

2.1.1 Benign Tümörler

Fibröz dokudan gelişen benign tümöre fibrom, kıkırdak dokudan gelişene kondrom olarak isim verilmiştir (26). Epitelyal tümörlerin isimlendirilmesi daha karmaşıktır. Bez yapısı oluşturan, bez dokudan kaynaklanan benign epitelyal neoplaziler için adenom tabiri kullanılır (4).

Benign tümörlerde kitlenin sessiz kalması, lokalize olması beklenir. Lokal olarak kalan tümör daha kolay yollarla cerrahi olarak çıkartılabilir (26). Fakat lokalize olarak büyüyen benign tümörlerde ciddi klinik durumlar görülebilir.

2.1.2 Malign Tümörler

Mezenkimal doku ve türevlerinden gelişen malign tümörlere sarkom denir. Fibröz dokudan gelişen tümörler fibrosarkom, kondrositlerden oluşan malign tümörler kondrosarkomdur (27). Epitelyal hücreyi köken alan malign tümörlere karsinom denir. Vücut epitelinin üç germ yaprağı bulunur; ektoderm, mezoderm ve endoderm. Mezodermden kaynaklanan malign tümörler karsinom ya da sarkom olabilir. Karsinomlar daha malign olarak bilinir (4). Lenfoma, mezotelyoma, melanom ve seminom gibi ismi benign gibi duran malign tümörlerin ismi tıbbi literatüre yerleşmiştir (27).

Malign tümörlere genel olarak kanser denmektedir. Malign denilen neoplaziler, buldukları dokuların komşularına yayılıp onları harap ederler ve vücudun uzak bölgelerine yayılarak (metastaz) ölüme yol açabilirler. Tüm kanserler ölüme yol açmaz, bazıları daha yavaş gelişirler ve tıbbi tedaviye zaman kalır (5). Malign tanımı genellikle tehlike işaretidir.

2.1.3 Benign ve Malign Neoplazilerin Karakteristik Özellikleri

Neoplazileri sınıflamak her zaman kolay olmayabilir. Bazı neoplaziler benign tümör gibi görünüp malign tümör gibi davranış gösterebilir. Bu ayırmada dört temel bulgu kullanılır; diferansiyasyon ve anaplazi, büyüme hızı, lokal invazyon, metastazdır.

2.1.3.1 Diferansiyasyon ve Anaplazi

Burada değerlendirilecek hücre grubu neoplazinin parankim kısmıdır. Parankim hücre diferansiyasyonu, morfolojik ve fonksiyon olarak öncü hücrelerine ne kadar benzediğine bakılır (28). Kan taşıyan destekleyici stroma hücreleri tümörlerin büyümesi için önemlidir fakat benign ve malign ayırımında kullanılamazlar.

Benign neoplazmlar, geliştikleri hücrelere çok benzeyen iyi diferansiye olmuş hücrelerden oluşur (29). Örnek olarak lipomlarda olgun yağ hücrelerinde olduğu gibi, sitoplazmaları lipit vakuelleri ile doludur. İyi diferansiye benign tümörlerde mitoz az sayıda ve normal görünümündedir.

Malign neoplazmlarda iyi diferansiye ve tamamen indiferansiye arasında değişen geniş bir aralıkta parankim hücre diferansiyasyonu görülür (4). Örnek olarak iyi diferansiye tiroit adenokarsinomunda normal görünümde foliküller görünür. Bu tümörleri benign neoplazilerden ayırmak zor olabilir. Bu tarz iki tarafa da benzeyen neoplazilerde orta derece diferansiye tümörler deyimi kullanılabilir (28).

İyi diferansiye tümörler, kaynaklandığı hücrenin salgıladığı maddeleri salgılayabilirler. Hatta bazı kanserlerde hücre tipinden bağımsız fetal proteinler ya da ektojik hormonlar salgılayabilirler. Bu özelliklerinden yola çıkarak tümör belirteçleri kullanılabilir (4).

İndiferansiye hücrelerden oluşan malign tümörlerde anaplastik terimi kullanılır (29). Diferansiyasyon kaybı veya anaplazi malignitenin önemli bir göstergesi kabul edilir. Anaplastik hücreler, büyüklüklerinde ve şekillerinde büyük değişimler (pleomorfizm) gösterirler (28). Çekirdekleri koyu ve büyük, birden fazla çekirdek içerebilirler. Mitoz çoğunlukla birden fazla ve atipiktir. Birbirlerine benzemeyen hücrelere dönüşürler. Anaplazi hücrel proliferasyon çeşitliliğinde en uçta bulunan büyüme bozukluğudur (29).

2.1.3.2 Büyüme Hızı

Genel olarak benign tümörler yavaş büyürler. Kanserlerin çoğu ise hızlı büyüme ve uzak dokulara (metastaz) yayılma eğilimindedirler (30). Tabi ki istisnalar mevcuttur. Kanserlerden hızlı büyüyen benign tümörler mevcuttur. Kan akımı yeterliliği ve basınç kısıtlılığı benign tümörlerdeki büyüme hızını etkileyen faktörlerdendir.

Malign tümörlerin büyüme hızları genel olarak diferansiyasyon düzeyleri ile bağlantılıdır. Hızlı büyüyen tümörlerde kötü diferansiyasyon görülür. Hızlı ya da yavaş büyüyen malign tümörlerde birden ortaya çıkma fikri doğru değildir (4). Bir tümörün ortaya çıkışı çoğu zaman yıllar almaktadır. Hızlı büyüyen malign tümörlerde kan akımının bu büyümeye yetişememesi sonucu tümörde beslenme bozukluğu ve iskemik nekrozlar görülebilmektedir (30).

2.1.3.3 Lokal İnvazyon

Benign neoplazmalar kaynak aldığı hücre grubunda sınırlı kalır, malign neoplazmlar gibi infiltrasyon, invazyon veya metastaz yapmazlar. Bazı benign neoplazmalarda kapsül bulunur ve neoplazmın çevresini sarar (31). Çevre dokulara bası etkisi ve iskemik etkileri ortaya çıkabilir.

Malign neoplaziler çevre dokulara ilerleyici bir şekilde infiltrasyon, invazyon, yıkım ve penetrasyon ile büyürler (30). Belirli bir kapsülleri bulunmaz. Mikroskopik incelemelerde çevre dokulara penetrasyon ve infiltrasyonları görünebilir (30).

Cerrahi operasyon ile çıkartılma sırasında malign neoplazi dışındaki sağlam dokudan geniş bir sınır ile çıkartılması önerilir (31). Çıkarılan parçanın çevresinde sağlam sınırlar olduğu görüldüğünde başarılı bir operasyondan söz edilebilir. Metastazın gösterilmesi dışında lokal invaziv ilerleyiş benign neoplazileri malign olanlardan ayırır.

2.1.3.4 Metastaz

Primer tümörle devamlılığı olmayan, uzak bir dokuda ikincil yerleşimi ifade eder (32). Metastaz bir neoplazinin malign olduğunu gösterir. Ancak tüm kanserlerin metastaz yeteneği yoktur (33). Genel olarak anaplastik özelliği yüksek, büyük primer neoplazmların metastaz yapma ihtimalleri yüksektir (30). Malignite hücreleri, mRNA sentezini arttırarak hücre dışı tutunma proteinleri gibi farklı proteinlerde artış sağlayıp, uzak metastazlar yapabilirler (34).

Santral sinir sistemi primer tümörlerinin çoğu invaziv şekilde büyür ve metastaz yapmazlar (33). Osteojenik (kemik) sarkomlar ise henüz küçük boyutlarda iken akciğere metastaz yapmış olarak saptanırlar. Malign neoplazmlar üç yol ile metastaz yaparlar (35). Vücut boşluklarından ekilme yolu, lenfatik yayılım ve hematojen yol mevcuttur (33).

2.2 Malignitelerin Epidemiyolojisi

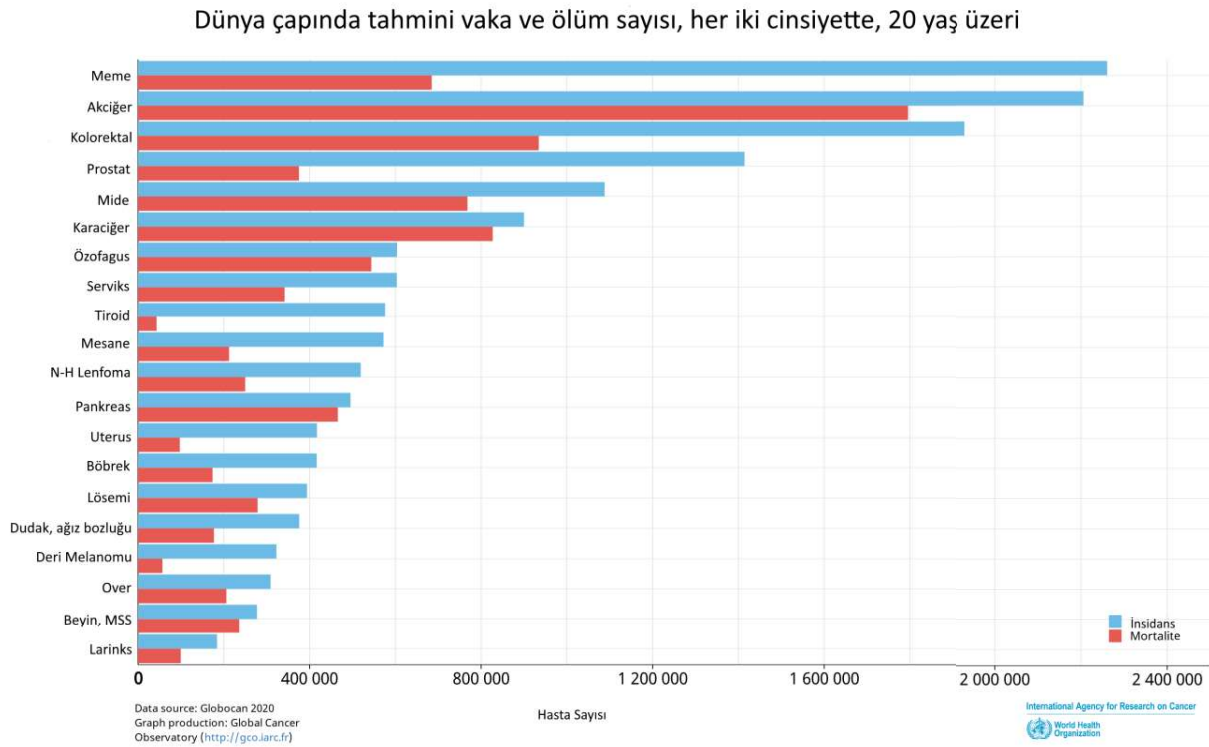
Malignite hücrelerin anormal büyümesi ve davranışlarındaki değişimden meydana geldiği için, sebepleri moleküler ve hücresel düzeylerde aranmalıdır. Bazı kanser türlerinde sebepler kısmen ortaya koyulmuştur (36). Akciğer kanseri ile sigara içme arasındaki bağlantı sağlamdır

(37). Kolorektal kanserlerin beslenme tipine göre geliştikleri düşünülmektedir (38). Sebebe yönelik epidemiyolojik çalışmalarda çevresel, ırksal, kültürel etkilerin var olduğu gözlenmiştir.

2.2.1 Kansere Sıklığı

European Cancer Information System (ECIS) Avrupa birliği 2021 verilerine göre Doğu Avrupa’da 2020 yılında 632 bin kadına, 636 bin erkeğe toplamda bir milyon 269 bin kişiye yeni tanı kanser teşhisi konulmuştur (1). Aynı yıl kanser tanısı ile takipli 691 bin kişi hayatını kaybetmiştir. World Health Organization (WHO) Globocan 2020 (8) verilerine göre 2020 yılında dünya genelinde en sık görülen malignite, meme kanseridir ve iki milyon 250 bin kişiye teşhis konulmuştur (Tablo-1). Bunu iki milyon hasta ile akciğer kanseri takip etmektedir (37). Dünya geneline bakıldığında en sık mortalite sebebi olarak akciğer kanseri karşımıza çıkar (1; 8).

Tablo-1: Dünya çapında 2020 kanser tanısı ve mortalitesi grafiği



* GLOBOCAN 2020: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2020, <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx> adresinden alınmıştır (8).

Prostat kanseri erkeklerde ikinci sıklıkta görülür (1). Mortalitesi diğer malignitelere göre kısmen düşüktür. Kadınlarda akciğer kanseri, diğer kanserlere göre düşük gözükmesine rağmen (%6,5) (1), mortalitede ikinci sıradadır ve %10,8'lik mortalite oranına sahiptir.

Tüm yaş grupları ve her iki cinsiyet dahil edildiğinde sıklıklarına göre kanser sıklığı şöyle; Prostat (115/100.000), Meme (99/100.000), Kolorektal (66/100.000), Akciğer (56/100.000), Uterus (35/100.000), Mide (25/100.000), Serviks, Mesane, Böbrek, Over, Pankreas, Lösemi, Tiroid, Melanom, Lenfoma, Karaciğer, Beyin, Larinks, Özofagus, Testis, Multipl Myelom, Orofarinks, Vulva, Safra kesesi olarak sıralanabilir (1). Dünya genelinde en çok mortaliteye sahip malignite akciğer kanseridir. Onu prostat ve kolorektal kanserler takip eder (38). Meme kanseri, mide ve pankreas kanserleri de mortalitede önemli bir yere sahiptirler (1; 39).

2.2.2 Coğrafi ve Çevresel Faktörler

Kanserlerin hücresel ve moleküler analizlerinde bazı kanserlerin genetik olduğu çok öncelerden bulunan bir gerçektir. Fakat çoğu kanserde genetiğin yanında çevresel etmenler de büyük rol oynamaktadır (37). Gelişmiş ülkeler düşünüldüğünde Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) görülen meme kanserindeki ölüm oranı, Japonya'da görülen ölüm oranlarından beş kat fazladır. Aynı şekilde Japonya'da görülen mide kanseri sebepli ölümler ABD'den yedi kat daha fazladır (2). Karaciğer kanserinin beş yıllık sağkalım çalışmasında gelişmiş ülkelerdeki oran %20'lerdeyken, Afrika Gambiya'daki sağkalım oranı %5 bulunmuştur. Burada erken teşhis ve operasyon imkanlarının yetersizliğinden de söz edilebilir (2).

Çevresel faktörlere işyeri, besinler, kişisel aktiviteler dahildir. 2016 The Cancer Atlas verilerine göre Türkiye'de obez erkek oranı %24,4, obez kadın oranı 39,2'dir (40). Bunun yanında güneş ışığına maruziyet seviyesi, yakın çevrede asbestoz, benzen, radon gibi ajanların bulunması etkilidir (41). Belirli diyetlerle beslenen toplumlarda bazı kanser türleri daha sık görülür (2; 42).

Çevre etkileri denince öncelikle aklımıza sigara ve kronik alkol kullanımı gelmelidir (40). 2016 The Cancer Atlas verilerine göre Türkiye'de alkolün sebep olduğu kanserlerdeki ölüm oranı %1,5'tir. Günlük sigara içen erkek oranı %41,4 ve kadınların oranı%16,3'tür (40). Ayrıca serviks kanseri, ilk cinsel ilişki yaşı ve cinsel partner sayısı ile doğrudan ilişkilidir. Türkiye genelinde,

2017 verilerine göre HBV (Hepatit B virüsü) aşısı yapılma oranı %96'dır. HPV (Human Papilloma virüs) aşısı yapılma oranları ile ilgili net bilgi bulunmamaktadır (40).

2.2.3 Yaş Etkisi

Bilindiği gibi yaş arttıkça kanser sıklığı da artar. Mortalitenin arttığı yaş ortalaması 55-75 yaş arasındadır (37). 75 yaşının üzerinde mortalite oranları düşmektedir (39). Günümüzde her yaşta maligniteler görülmekte ve tanı konulmaktadır (19).

Tıbbın gelişmesi ve yaşam standartlarının yükselmesi ile insanlar daha uzun yaşamaktadırlar (43). Bununla birlikte erken tanı ve teşhis imkanlarının da gelişmesi ile daha fazla malignite tanısı konulmaktadır (44; 45). Tanı sayısı artarken mortalite oranları düşmektedir. Belirli kanser türlerinin ortaya çıktığı yaş grupları bulunur (46). Genetik olarak geçen kanserlerde daha erken yaşlarda kanser gelişimi olduğu gözlenir (47).

2.3 Malignitelerin Etiyolojisi

Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) dizisi hücrenin primer yapıtaşıdır. Hücrenin nasıl davranacağını ve hangi proteinleri üreteceğini belirler (48). DNA diziliminde değişim olmadan irsi olarak geçen fenotipik varyasyonları inceleyen bilim epigenetik olarak isimlendirilir (49). Epigenetik değişimler doğrudan hücreleri ve dokuları etkilemektedirler fakat DNA'da değişim görülmemektedir. İki farklı birey arasındaki farklılıklara rağmen benzer çevresel koşullar sonrasında benzer epigenetik değişimlerin olduğu gösterilmiştir (50).

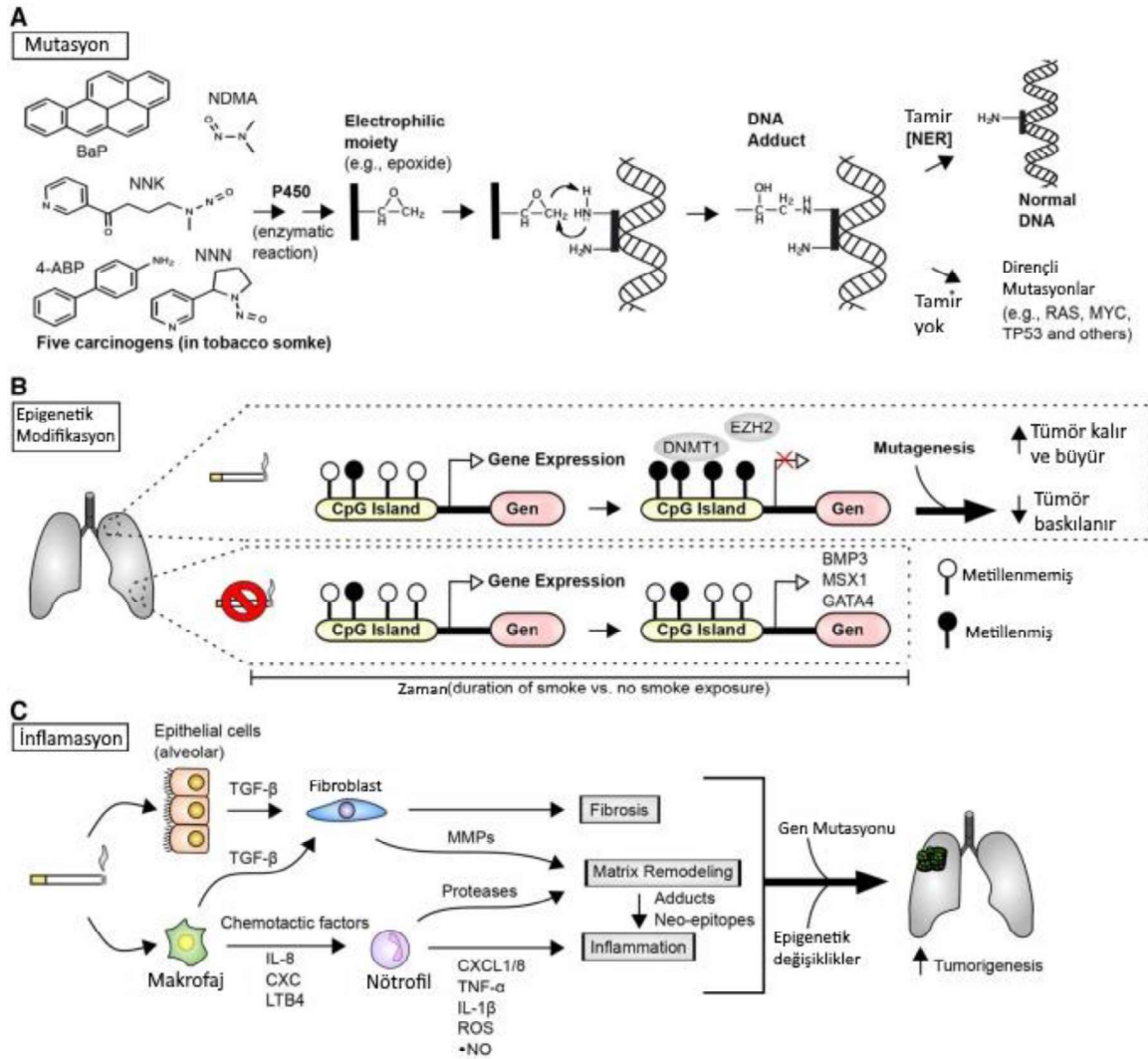
Çoğu malignitede ailesel kalıtım söz konusudur (51). Meme kanserinde ailesel genlerin kalıtımının yanında, yaş, yaşam stili, ilk menarş yaşı, östrojen düzeyi gibi birden fazla etken rol oynamaktadır. Tanı ve tedavideki gelişmeler ile birlikte beş yıllık sağ kalım %80'li oranlara çıkmıştır (51).

Kanserlerin gelişmesi ve ilerlemesinde epigenetik düzensizlik önemli bir rol alır (49). Tüm düzensizlikler, onkojen aktivasyonu ve kromozomal kararsızlıktan meydana gelir (39; 48). Hipometilasyon, hipermetilasyon ve tümör baskılayıcı genlerin baskılanması bu düzensizlik için zemin hazırlar (41). Şekil-1'de özellikle sigara gibi mutasyon yapıcı ajanlar ile hücre içindeki

DNA dizilimi ve tümör baskılayıcı genlerin farklılaşması gösterilmiştir. Bunun yanında malign hücreler, hücre içi mRNA sentezini ve işlevlerini artırarak kendilerini büyütme yoluna giderler (34).

Etiyolojide birçok değişken faktör bulunmaktadır (36). Akciğer ve diğer benzer kanser türleri için üzerine birçok çalışma yapılan sigara içiciliği mevcuttur (52). Sigara içimi ile ilişkilendirilmiş akciğer kanser tipleri vardır. Sigaradan bağımsız akciğer maligniteleri de bulunur (53). Sigara içen akciğer maligniteli hastalardaki mortalite daha yüksek seyredir (54).

Başlıca üç karsinojenik sınıf tanımlanabilir; kimyasal maddeler, radyasyon enerjisi ve mikrobik ajanlardır.



Şekil-1: Hücre ve DNA düzeyinde tümör oluşum mekanizmaları

*Cold Spring Harbor Laboratory Press dergisi, Genes & Development yayınıcısından izin alınmıştır (55).

2.3.1 Kimyasal Maddeler

Doğada bulunan ve insanoğlunun endüstriyel gelişimi ile birlikte daha fazla maruz kaldığı birçok kimyasal madde vardır. Bu maddelerin toksik etkileri insanlar üzerinde doğrudan ve dolaylı olabilir. Doğrudan etki ile insan dokularına zarar veren ajanlar zayıf karsinojeniktirler ve kanser için kullanılan ilaçlar da bu grubun içinde sayılabilir (47).

Beslenme önemli kanser etkenlerinden biridir (47). Yüksek enerjili beslenme, yüksek yağ ve düşük lifli gıda ile beslenme özellikle kolorektal, mide, özofagus kanserleri için zemin hazırlar (47). Aşırı veya yetersiz beslenme ve obezite malignite için tehdit oluşturur.

Metabolik olarak dönüşüm geçirdikten sonra insan vücuduna zarar veren ajanlar dolaylı yolla zarar veren ajanlardır (Şekil-1). Arsenik ve bileşikleri metabolitleri ile akciğer ve deri kanseri arasında bağlantılar vardır (41). Bunun yanında benzen ile lösemi ve hodgkin lenfoma arasında, kadmiyum ile prostat kanseri arasında, etilen oksit ile lösemi arasında, asbestos ile akciğer ve mezotelyoma arasında ilişkiler bulunmuştur (47).

Kimyasal kanserojen ajanlar doku, organlarda mutasyon ve DNA hasarı oluşturarak hasar verirler (41). İş hayatında karşılaşılabileceği gibi günlük hayatta da karşımıza gelen bu zararlı kimyasallardan uzak durulmalı ve gerekli tedbirler alınmalıdır.

2.3.2 Radyasyon Enerjisi

Radyasyonun karsinojen olduğu bilinen bir gerçektir (47). Özellikle güneşten gelen ultraviyole (UV) ışınları, X ışını ve nükleer füzyon tepkimelerinden oluşan radyasyon tüm vücut için zararlı etkiler barındırır (55). Atom bombası atıldıktan sonraki radyasyon ve tümör birlikteliği bilginiz oldukça genişlemiştir. Bu bağlamda, akut ve kronik myeloid lösemi, tiroid, meme, kolorektal ve akciğer kanserlerinde artışlar görülmüştür (51; 56). Baş ve boyun bölgesine alınan radyasyondan seneler sonra papiller tiroid kanseri gelişimi gösterilmiştir (55). Radyasyondan kansere geçişte DNA zincir hasarı ön plandadır (56).

Güneşten gelen UV ışınlar ile DNA'da ve gen onarım sistemlerinde hasar meydana gelir (48). Çok güneş alan bölgelerde melanom, bazal hücreli karsinom ve yassı hücreli karsinom daha sık gözlenir (55).

2.3.3 Viral ve Mikrobik Ajanlar

Virüsler hücre içinde bulundurdukları genetik materyale göre ikiye ayrılırlar. DNA virüsler ve Ribonükleik asit (RNA) virüsler mevcuttur. DNA ve RNA virüslerin geniş yelpazede çoğu hayvanda onkojenik rol üstlendikleri kanıtlanmıştır (55).

İnsan T-hücreli Lösemi Virüsü (HTLV-1), Japonya'da sık görülen bir retrovirüstür (57). T-hücreli lösemi ve lenfoma ile ilişkisi saptanmıştır (47). İnfekte olan kişilerde lösemi gelişimi 20-50 yıl sürebilir (55). RNA virüslerinin dışında dört DNA virüsü de insan maligniteleri ile ilişkilendirilmiştir.

İnsan Papilloma Virüsü (HPV), bazı tipleri ile insanda benign papillomlara (siğil) neden olurken, HPV-16 ve HPV-18 ile serviks ve anogenital bölgede karsinomlara sebep olmaktadır. Orofaringeal karsinomlar ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir (55). Hücre bazında tümör baskılayıcı genlerin kaybını uyararak etki gösterirler. HPV aşuları serviks kanserini büyük ölçüde önlemektedir (57).

Epstein-Barr Virüsün (EBV), insan vücudunda gelişen birçok tümör ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir (57). Burkitt lenfoma, edinsel immün yetmezlik sendromu, B-hücreli lenfoma, hodgkin lenfoma ve nazofarenks karsinomu sayılabilir (47). EBV özellikle immünitesi baskılanmış kişiler veya insan immün yetmezlik virüsü(HIV) ile enfekte kişilerdeki lenfomalardan sorumlu tutulmaktadır (47).

Hepatit B (HBV) ve Hepatit C virüsleri (HCV) ile hepatoselüler karsinom arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Hatta tüm dünyada hepatoselüler karsinomların %70-85 sebebi olarak HBV ve HCV gösterilmektedir (55). Bu karsinoma olan etki mekanizması tam anlamıyla açıklanamamıştır (47).

Kaposi sarkom virüs (KSHV)(İnsan Herpers Virüs-8, HHV-8), kaposi sarkomuna sebep olur (55). Mekanizması tam anlaşılamamıştır. HIV ile birlikte maligniteye sebep olması yüksek ihtimaldir.

Helikobakter pilori, peptik ülserin sık görülen bir sebebi iken, gastrik adenokarsinom ve gastrik lenfomadan da sorumlu tutulmaktadır (55). Kronik iltihap, DNA hasarı, gastrik hücre proliferasyonu birlikteliğinde bozulan hücrelerden kaynaklandığı düşünülür (47).

2.4 Malignitelerin Belirtileri

Çok fazla malignite çeşidi bulunmasına karşın, ilk belirtiler birbirine benzer (58). Hiçbir belirti vermeden uzun süre sessizce büyüyen maligniteler de mevcuttur. Birçok malignite genel vücut ağrısına sebep olurken, ağrı semptom olarak ilk belirti olarak sıklıkla karşımıza çıkmaz (58). Malignitelerde karşılaşılan semptom ve bulgular şöyle sıralanabilir; yorgunluk, halsizlik, nefes darlığı, öksürük, ateş, bulantı-kusma, iştahsızlık, kilo kaybı, kabızlık, ishal, midede doluluk hissi, ele gelen kitle, ağız içi yaralar, hemoptizi, hematokezya, melena, hematüri, baş ağrısı, bilinçte bozulma, bel ağrısı sayılabilir (58; 59; 60). Bununla birlikte malignite tanısı aldıktan sonra hastalarda anksiyete, depresyon ve uyum bozuklukları geliştiği de gözlenmiştir (60; 61). Malignite tedavisinde medikal tedavinin yanında psikolojik destek tedavinin ana unsurları arasında gelir (61).

2.5 Malignitelerde Tanı Yöntemleri

Malignitelere tanı konması tedavi sürecinin en önemli basamağını oluşturur. Kanseri teşhis etmek, tanısını koymak her kanser türüne göre farklı süreçlerden oluşur (62). Hastanın kendinde gördüğü değişiklikleri fark etmesiyle başlayabilir. Nonspesifik semptomlarla başvuran hastaların tahlilleri ve hekimlerin muayenesi sonrası şüphesi ile kanser tanı süreci başlar (36). Tanı sürecinde biyopsi, radyolojik görüntülemeler ve laboratuvar testleri kullanılır. Tek bir test sonucuna bakılarak yapılamayacak kadar hassas bir konudur. Birçok parametre birlikte değerlendirilir (62).

Biyopsi, kanser potansiyeli taşıyan bir dokudan örnek alınarak patoloji laboratuvarında incelenmesi şeklinde tanımlanır. Kanser alanında uzmanlaşmış patolog hekimler malignite belirtilerini hücrelerde ararlar. İnce iğne aspirasyon yöntemi ile biyopsi yapılırken daha küçük organ ve dokulardan ince iğne kullanılarak alınan örnekten söz edilir. Kalın iğne (Trucut) biyopside daha kalın bir iğne kullanılır ve dokudan daha fazla hücre örnek olarak alınır. En sık uygulanan biyopsi çeşididir (56). Bir de eksizyonel biyopsi yöntemi bulunur. Burada cerrahi olarak tümörlü olduğu düşünülen organ yada doku çıkartılır ve patoloji laboratuvarına gönderilir. Tümör sınırlarının belirgin olmadığı yada malignite riski yüksek bölgelerden alınan biyopsiler eksizyonel yapılır (51).

Radyolojik olarak tümör dokusunun gösterilmesine onkolojik radyoloji ismi verilir. Onkolojik radyolojide sıklıkla Bilgisayarlı tomografi (BT), Manyetik rezonans (MR), Ultrasonografi (USG) ve Pozitron emisyon tomografisi (PET-BT) kullanılır (56). Her görüntüleme tekniğinde farklı dokular farklı kalitede gözükür. Örnek olarak akciğerde bulunan maligniteleri en iyi BT ve PET-BT gösterirken, beyin tümörlerinde MR ile daha net görüntüler alınır (63). Meme dokusundaki maligniteler için mamografi ilk planda tercih edilir (51). Primer tümör tanısı koyulduktan sonra metastaz araması için birden fazla bölgeye görüntülemeler yapılabilir.

Gelişen teknoloji ile bilgisayar destekli tıbbi tanı ve görüntüleme sistemleri ilerlemektedir. Öğretilmiş yapay zeka programları ile tanı ve teşhis hızı arttırılmaktadır (64). İlerleyen zamanlarda görüntüleme cihazları ile koyulan tanılar genişleyecek ve hızlanacaktır (64).

Maligniteler insan vücudunda bazı kan parametrelerini yükseltebilirler. Bunun yanında sadece kan parametrelerine bakarak malignite tanısı konulması güçtür. Kan ve kemik iliği kaynaklı malignitelere kan tahlilleri ve kan yayma preparatları ile ön tanı koyulabilir.

Laboratuvar testleri genellikle tanıda yardımcı yöntemlerdir. Örnek olarak Prostat spesifik antijen (PSA) özellikle prostat adenokarsinomlarında yükselme eğilimindedir ve tümör taramalarında kullanılır (55). Karsinoembriyonik Antijen (CEA) kolon, pankreas, mide ve meme karsinomlarında yükselir (65), fakat PSA kadar duyarlı değildir. Bununla birlikte α -fetoprotein, hepatoselüler karsinomlarda, gonadların yolk kesesi tümöründe, terato-karsinomlarda ve embriyonal hücreli karsinomlarda yükselme eğilimindedir (66). Duyarlılıkları ve özgüllükleri düşük olduğu için klinik rutinde sık kullanılmazlar.

Yeni yapılan moleküler düzeyde tanı koymaya yönelik çalışmalarda, hiperpolarize laktat verilen farelerde prostat malignitesinin bu laktatı kullanarak biyo-belirteç olarak kullanımının değeri gösterilmiştir (67). Bununla ilgili halen sürmekte olan çalışmalar mevcuttur (68).

Belirsiz ve atipik semptomlar ile acil servise başvuran ve acil hekiminin farklı ön tanıları düşünürken istediği görüntülemeler sonrası insidental malignite tanıları konulabilmektedir. Özellikle geç bulgu veren, kliniği sessiz ilerleyen kanserlerde sık gözlenir (32; 65). Özellikle mortalite riski yüksek olan pankreas kanserleri, asemptomatik kanserler arasında ilk sırada yer alır (69). Pankreas kanseri tanısının koyulması zordur. Genellikle metastaz yaptıktan sonra tanı konulabilir (69).

Acil servislerde malignite şüphesi ile yaklaşılan veya ön tanısı konan hastaların tanı ve tedavi sürecinin ivedi şekilde başlaması önerilir. Malignite tanı ve tedavilerindeki dört haftalık bir

gecikme bile sistemik tedavi ihtiyacı ve radyoterapi gerekliliğinde artışa sebep olur (70). Bunun yanında mortalite riskinde ciddi yükselme gözlenir (70).

2.6 Malignitelerde Derecelendirme ve Evreleme

Bilinen bir neoplazinin agresif tavrılarına bakarak klinik ilerlemeyi öngörebiliriz. Klinik ilerlemesine göre verilecek tedavileri düzenleyebiliriz (51). Bunlar için hastada neoplazinin büyüklüğünün ve yayılımının gösterilmesi gerekmektedir.

Neoplazilerin derecelendirilmesinde, tümör hücrelerinin mitoz sayıları, sitolojik diferansiyasyonları agresiflik ve malignitenin düzeyini belirlemeyi amaçlar. Anaplazinin artışına göre I, II, III ve IV derece olarak sınıflandırılır. Her neoplazinin derecelendirme kriterleri birbirinden farklıdır.

Neoplazilerdeki evrelendirme üç aşamada değerlendirilir. Primer lezyon büyüklüğü, bölgesel lenf nodu tutulumu ve uzak organ metastaz tutulumuna dayanır (71). Evreleme sırasında klinik muayene, radyolojik görüntüleme ve cerrahi girişimler kullanılabilir (72). Sıklıkla Malign Tümörlerin Sınıflandırılması (TNM) sistemi kullanılır (71). TNM sisteminde, T: Primer lezyonu, N: Lenf nodu tutulumunu, M: Metastazı gösterir. T ve N dört dereceden, M iki dereceden oluşur (Tablo-2) (71). Malignite evrelendirmesinin, derecelendirmeden klinik öngörü ve tedavi planı açısından üstünlükleri bulunmuştur (72).

Tablo-2: TNM tümör sınıflama tablosu

T0	Bulgu yok	N0	Lenf tutulumu yok
Tis	İn-situ Karsinom	N1	1-3 Lenf nodu
T1	<2 cm	N2	4-9 Lenf nodu
T2	2-5 cm	N3	10 ve üzeri Lenf nodu
T3	>5 cm	M0	Metastaz yok
T4	Çevre dokuya yayılım	M1	Metastaz var

T: Primer lezyon, N: Lenf nodu tutulumu, M: Metastaz

2.7 Malignite Komplikasyonları

Malignite hastaları acil servislere hastalığın başlangıcından itibaren farklı semptom ve şikayetler ile başvurumaktadırlar (13). Başvuru şikayetleri malignitelerin sebep olduğu komplikasyonlardan, bası durumlarından ve metabolik sorunlardan kaynaklanabilir (Tablo-3) (17). Acil servise başvuran tedavi ihtiyacı bulunan, malignite hastaları Onkolojik Acilleri oluştururlar. Onkolojik aciller malignitenin kendisinden kaynaklanan sorunları ve malignite tedavisine bağlı gelişen sorunların tamamını kapsar (16).

Tablo-3: Malignitelerin komplikasyonlarının sınıflandırılması

Malignitelerin Komplikasyonları	Lokal Etkiye Bağlı	Malign Hava Yolu Tıkanıklığı, Hemoptizi	Kemik Metastazlar, Patolojik Kırıklar	Malign Perikardiyal Efüzyon, Tamponad	Süperior Vena Kava Sendromu
	Biyokimyasal Değişimlere Bağlı	Hiperkalsemi, Hipoglisemi	Uygunsuz ADH Bağlı Hiponatremi	Adrenal Yetmezlik	Tümör Lizis Sendromu
	Hematolojik Bozukluklara Bağlı	Febril Nötropeni	Hiperviskozite Sendromu	Tromboembolizm	
	Nörolojik Hadiselere Bağlı	Beyin Metastazları, KİBAS	Nöbetler	Malign Spinal Kord Basısı	
	Antikanser Tedaviye Bağlı	KT'ye Bağlı Bulantı ve Kusma	Kemoterapötik ilaç ekstravazasyonu	KT'ye Bağlı Anafilaktik reaksiyonlar	

KİBAS: Kafa içi basınç artışı sendromu, ADH: Antidiüretik hormon, KT: Kemoterapi

2.7.1 Onkolojik Aciller

Onkolojik aciller durumların ciddiyetine göre veya etkilenen doku, organlara göre sınıflanabilirler (14). Anafilaksi, kardiyak tamponad, perikardiyal efüzyon, plevral efüzyon, vena cava süperior sendromu, tümör lizis sendromu, febril nötropeni, malign epidural spinal kord sıkışması, uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) sendromu, hiperkalsemi, hipoglisemi, hiponatremi, laktik asidoz, hiperviskozite sendromu, hiperlökositoz ve lökostaz, sitokin saliverilme sendromu (CRS), kafaiçi basınç artış sendromu (KİBAS), nöbetler, tromboemboli, sepsis, hemoptizi, ileus, enfeksiyonlar, patolojik kırıklar, kemoterapi ekstremitasyonu, engraftman sendromu onkolojik aciller içerisinde sayılabilir (14; 18).

Acil servise başvuran malignite hastalarının genel durumlarının değerlendirilmesi ve herhangi bir onkolojik acil tablosunda olmadığı gösterilmelidir. Malignitenin primer basısı sonrası oluşan acillerde spinal kord basısı, üriner obstrüksiyon, intestinal obstrüksiyon, KİBAS, perikardiyal efüzyon ve kardiyak tamponad sayılabilir (13).

Kemoterapi ve radyoterapi tedavileri sonrası birçok semptom gelişebilir. Aciliyetinin değerlendirilmesi gerekir. Kemoterapi gibi ağır tedavilerin, malignite dışında vücuttaki diğer hücrelerde de DNA hasarı oluşturmaktadır (73). Hatta yan etki olarak ilerleyen zamanlarda farklı maligniteler gelişebilmektedir (73).

2.7.1.1 Spinal Kord Basısı

Kısa sürede değerlendirilerek tanı ve tedavisinin yapılması gereken bir onkolojik acildir (18). Paralizi, ağrı, hareket kısıtlılığı ve nörolojik fonksiyon kaybı gelişebilir (13). Bazı hastalarda malignite başlangıç bulgusu olarak saptanabilir. Bası etkisi çoğunlukla vertebral metastazlar nedeniyle gelişir (14).

En sık nedeni meme, akciğer ve prostat kanseri metastazlarıdır (13). Başlangıçta ağrı ile kendini gösterir. Sıklıkla torasik vertebralar etkilenir (18). Alt ekstremitelerde proksimal kas güçsüzlüğü, hiperrefleksi ve seviye veren duyu kayıpları tipik bulgulardır ve ilerlemiş bir basıya işaret ederler (14). Mesane ve bağırsak disfonksiyonu geç bulgularıdır ve hastaların yarısında görülür. Üriner retansiyon geç bulgularda sıklıkla gözlenir (18).

Malignite hastasında yeni başlangıçlı ataksik yürüyüş, spinal kord basısını düşündürmelidir (13). MR bası bölgesinin ve şiddetin göstergesi olarak standart bir görüntüleme (18).

Tedavi amacı basının ortadan kaldırılması ve nörolojik semptomların düzeltilmesi olmalıdır (14). Glukokortikoidler ağrının azaltılması ve ödem önleyici tedavi olarak kullanılabilir (18). Ağrı kontrolünde opioidlerden de faydalanabilir. Cerrahi açıdan her hasta değerlendirilmelidir. Cerrahi sonrası RT verilmesi tümör tiplerine bağlı olarak fayda sağlayabilmektedir (14). Venöz tromboemboli profilaksisi başlanmalıdır (18).

2.7.1.2 Üriner Obstrüksiyon

Üriner yolun obstrüksiyonu, malignite hastalarında böbrek disfonksiyonunun en önemli sebebidir. Obstrüksiyonlar enfeksiyona zemin hazırlar ve son dönem böbrek yetmezliği açısından risk oluştururlar (13).

Akut üriner retansiyon erkeklerde daha sık görülür ve yaşla birlikte sıklığı artar. Etiyolojik olarak kadın ve erkeklerde birçok sebebi vardır. Erkeklerde en sık benign prostat hipertrofisi ve prostat mesane kanserleri sayılırken, kadınlarda pelvik organ prolapsusu veya pelvik kitleler sıralanabilir. İdrar çıkışında azalma ve hipertansiyon ilk bulgular olabilmektedir.

Erken tanı için USG kullanılır. Tedavide renal prognoz, obstrüksiyonun şiddetine ve süresine göre şekillenir (13).

Bir haftayı geçmeyen obstrüksiyonlarda renal fonksiyonlar tamamen geri döner. Mesanenin dekompresyonu sağlanmalıdır. Obstrüksiyon ortadan kaldırıldıktan sonra altta yatan maligniteye yönelik tedaviler uygulanmalıdır (17).

2.7.1.3 İntestinal Obstrüksiyon

Kan akımında azalma yada kayıp sonrasında intestinal içeriğin ilerletilememesi olarak tanımlanabilir. Parsiyel yada tam tıkanıklık gelişebilir. Hızlı gelişen tıkanıklıklarda, abdominal ağrı ve kabızlık görülür. Uzun süre içerisinde gelişen tıkanıklıklarda, bağırsak alışkanlık

değişimleri gözlenir (13). Kolonun tıkanıklıkları daha sık gözlenir ve ince bağırsak obstrüksiyonlarına göre daha hafif seyreder (38).

İnce bağırsak obstrüksiyonlarının yarısından fazlasının sebebi batın içi adhezyon durumlarıdır. Kramp tarzında paroksizmal abdominal ağrı, iştahsızlık, bulantı ve kusma ile başvuran malignite hasalarında akla gelmelidir. Tıkanma durumu ilerleyerek bağırsak iskemisine, perforasyona veya peritonite dönüşebilir (38).

Düz karın grafileri ilk tercih olmalıdır. Parsiyel tıkanıklıklarda, grafide tam seçilemeyen olgularda BT çekilir. Batın BT görüntülemesi obstrüksiyonlarda altın standart tanı yöntemidir (13).

Tedavide malignite hastasının klinik durumu, malignite evresi, yaşam beklentisi göz önünde bulundurularak yapılmalıdır (18). Yaygın peritonit, pnömoperitoneum ve iskemi bulguları acil cerrahi girişim gerektiren bulgulardır.

2.7.1.4 Kafa İçi Basınç Artışı Sendromu (KİBAS)

Beyinde görülen maligniteler primer tümörler olabileceği gibi metastazlardan da oluşabilir. Genç hastalarda primer betin tümörlerinin görülmesi daha sıktır (13). Yaş ilerledikçe metastaz yapan tümör oranı artar. Metastazlar sıklıkla akciğer, meme ve melanomdan kaynaklanır (18). İntrakraniyel basınç sabit tutulmaya çalışılır. Kraniyal kemikler sabit oldukları için kafa içindeki beyin, serebrospinal sıvı veya kan akımının artışı kafa içi basınçta artışa sebep olur (18).

Kraniyal hematomlar, tümörler, apseler KİBAS oluşturabilir. Ayrıca travma, iskemik hadiseler, üremik ensefalopati, hiponatremi serebral ödem oluşumunu artırarak KİBAS sebebi olabilir. Görmede bulanıklık, çift görme, fotofobi ilk semptomlar olabilir (13). Baş ağrısı, bilinçte bulanma, hipertansiyon, bradikardi ve fişkırr tarzda kusma gözlenebilir (18).

Tanı için en uygun görüntüleme testi kontrastlı beyin MR'dır. MR çekilemeyen durumlarda BT çekilebilir (18). Küçük boyutlu metastazlarda ve meningeal hastalıklarda MR daha duyarlıdır. Tedavide anti-ödem olarak deksametazon verilebilir. Tek lezyon bulunan ve cerrahiye uygun vakalar cerrahi operasyona alınabilir (18). Cerrahi sonrası veya tek başına RT çoğu hastada etkilidir (16).

2.7.1.5 Perikardiyal Efüzyon ve Kardiyak Tamponad

Perikardiyal alanda biriken sıvı artarak, intraperikardiyal basınç oluşturur ve kardiyak diyastolik doluşun azalması buna bağlı kardiyak debinin düşmesine sebep olur (16). Bu tablonun bütününe kardiyak tamponad adı verilir.

Malign perikardiyal tutulum tüm maligniteler arasında %1 sıklıkta gözlenir (13). En sık perikardiyal tutulum gösteren akciğer malignitesidir. Semptomatik efüzyonda, dispne, taşikardi, Ekokardiyografide (EKO) sağ kalp yetmezliği bulguları perikardiyosentez için yol göstericidir (13). Dispne, ortopne, göğüs ağrısı semptomları ile başvurulabilirler (56).

Tekrarlayan perikardiyal efüzyonu bulunan veya kardiyak tamponad gelişen kişilerde malignite yönünden araştırmalar yapılmalıdır (16). Akut tamponad ani başlangıçlıdır ve göğüs ağrısı, taşikardi dispne mevcuttur. Hastada huzursuzluk, ajitasyon ve terleme gözlenebilir (13). Beck triadı gözlenir, juguler venöz dolgunluk, hipotansiyon ve kalp seslerinin derinden duyulmasıdır. Hastanın nabzı zayıf ve hızlıdır (16).

Tanıda Elektrokardiyografide (EKG), QRS voltaj düşüklüğü gözlenebilir. En önemli tetkik EKO'dur. EKO'da kalp boşluklarında küçülme gözlenir, kalp çevresindeki sıvı da görülebilir (16).

Hemodinamik bozukluğa yol açmamış tamponadlarda konservatif tedavi izlenir. EKO ile takip edilmelidir (16). Akut kalp tamponadında, acil tedavi perikardiyal drenajdır (13). Acil müdahalelerden sonra sistemik KT veya RT tedavileri düşünülebilir (16). Bazı hastalarda intraperikardiyal kemoterapi uygulanabilir.

2.7.1.6 Vena Kava Süperior Sendromu (VKSS)

Herhangi bir nedenle vena kava süperiora kan akışında tıkanma sonucunda oluşan tabloya denilmektedir. Azigos venin üzerindeki tıkanıklarda nadiren semptom beklenirken, azigos venin altındaki tıkanıklarda klinik bulgular daha belirgindir (13). Damara dışarıdan bası, malign tümörün damar içi invazyonu veya damar içi trombus şeklinde gelişebilir. Sıklıkla sebep akciğer maligniteleridir. Prognoz açısından sebebe bağlı malignitenin evresine ve tedaviye olan yanıtına göre süreler değişebilir. Akciğer kanseri kaynaklı VKSS'de ortalama sağ kalım 6 ay- 1 yıl arasında değişmektedir (13).

Nefes darlığı ile başvurular sıktır. Yüz, boyunda ve üst ekstremitelerde şişlikler gözlenir. Hava yolu basılarına neden olabileceği için havayolunu korumak önem kazanır. Tanıda öykü ve fizik muayene yeterli olmakla birlikte, doppler USG, Akciğer grafisi ve BT kullanılmaktadır.

Tedavi önerileri semptomatik tedaviye yöneliktir (18). Tam tıkalı damarlarda stent uygulanabilir. Maligniteye bağlı yapılan RT, KT ve damar içi stent uygulamaları sonrası VKSS'nin tekrarlama riski mevcuttur.

2.7.1.7 Tümör Lizis Sendromu (TLS)

Tümör lizis sendromu (TLS), onkolojik acillerin başında gelir (14). Malignitelerin kendilerinden yada tedavilerinden dolayı hücrelerin içeriklerinin dolaşma, kompanse edilemeden karışması sonucu oluşur (13).

Yeni tedavilerin hücrelere daha yoğun etki etmeleri sonucu hastalarda TLS görülme sıklığı artmaktadır (14). TLS, altta yatan maligniteye bağlı olarak insidansı değişir (66). Hızla büyüyen Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) gibi hematolojik malignitelerde TLS gelişme riski yüksektir (13).

Hastalarda hiperürisemi, hiperkalemi, hiperfostatemi ve hipokalsemi gözlenebilir (14). Özellikle yoğun etkili kemoterapi tedavileri öncesi üç litreye kadar sıvı yüklemeleri yapılabilir (14). Diyalize kadar giden kötü tablolar oluşabilir.

2.7.1.8 Febril Nötropeni

Ateşin 38,3° derecenin altına düşmediği, mutlak nötrofil sayısının 500'ün altında olduğu hastalarda tanımlanan bir hastalıktır (16). Malignite hastalarında enfeksiyona yakalanma riskini arttıran ciddi bir hastalıktır (13). Malignitelerin tedavilerini aksatır ve erken ölüme yol açabilir (16).

Genellikle ateş şikayeti ile başvururlar. Hematolojik maligniteli hastalarda daha sık gözlenir (13). Düşük riskli ve hastalığın hafif seyrettiği olgularda oral antimikrobiyal ajanlar yeterlidir. Daha ağır seyreden vakaları hastanede gözlem altında tutmak gerekir (16).

2.7.1.9 Tromboembolizm

Derin ven trombozu (DVT), bacaklardaki derin venlerde hareketsizliğe, genetik yatkınlığa, gebeliğe, ileri yaş, travma durumlarına göre pıhtı gelişmesi durumudur (13). Malignite hastalarında DVT ve pulmoner emboli (PE) riski artmıştır (56; 38).

Malignitenin kendi riskinin yanında antikanser ilaçlarının da tromboemboli riski yüksektir (74). Özellikle metastaz yapmış hastalarda tromboemboli oranları 4-13 kat artmış olarak bulunmuştur. Tromboemboli sonucu mortaliteler gözlenebilmektedir (75).

Tedavide antitrombotik ajanlar tercih edilir (74). Antikoagülan kullanılmayan durumlarda vena kava inferior filtresi yerleştirilebilir.

2.7.2 Malignite Kaşeksisi

Malignite hastalarında bazal metabolik hız artmış, yıkım ve yapım malignitenin tipine ve evresine göre artmaktadır. Birçok malignite hastası, vücut yağı ve vücut kitle indeksinde ilerleyici kayıp ile kilo vermekte ve kaşektik görünüme bürünmektedirler (76).

Malignitenin büyüklüğü ve yayılım hacmi ile kaşeksinin arasında bağlantı vardır (76). Maligniteli hastaların iştahsızlığı ve aldıkları ağır tedavilere rağmen, kaşektik görünümleri kanser hücrelerinin salgıladığı sitokinlerden kaynaklanmaktadır (56).

Acil servise halsizlik ve iştahsızlık ile başvuruları mevcuttur (76). Kanser hastalarının kanlarında iskelet kaslarının yıkımına sebep olan faktörlerin varlığı gösterilmiştir. Kaşektik hastaların tedavisinde besin takviyesi genellikle yetersiz kalmakta ve kanserli dokunun çıkartılması tedavi sürecini hızlandırmaktadır (77).

2.8 Kritik Hasta Tanımı

Kritik hasta, hızlı medikal tedaviye muhtaç olan, mortalite ve morbiditesi yüksek hastalar için kullanılan geniş bir tabirdir (78). Bu hastalara monitorize dikkatli takip gerekir (79). Vital bulguları genellikle unstabildir. Tanı ve tedavi aşamasının hızlı olması gerekir. Acil servisteki

triyaj alanında kırmızı triyajı sağıp hastaları oluştururlar. Bu hastaları tanımlamak için birçok sınıflama geliştirilmiştir (78).

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), vücudun zararlı olarak gördüğü stres etkenlerine karşın abartılı bir savunma tepkisidir (80). Enfeksiyonlar, travma, cerrahi girişim, iskemi veya malignite bu stresi oluşturabilir. SIRS tanımının tarihi 1991'deki toplantılara (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine) dayanmaktadır (80). Beş yıl önce, SIRS tanımı ve kriterleri terk edilmiştir (81). SIRS kriterleri arasında; $Ateş > 38^{\circ}C, < 36^{\circ}C$, $Nabız > 90/dk$, $Solunum\ sayısı > 20/dk$, $Beyaz\ küre\ sayısı\ (WBC) > 12.000$ vardır. Eskiden kullanılan sepsis sendromu, septisemi ve ciddi sepsis kavramlarından da uzaklaşmıştır (81).

Sepsis tanımı için eskiden SIRS kriterleri ve şüpheli enfeksiyon durumu kullanılırdı (79). 2016'dan beri sepsis, enfeksiyona karşın bozulmuş konak yanıtı sonucu gelişen yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonudur (82). Bu hastalarda intravenöz sıvı verilmesine rağmen ortalama arteryel basınç (OAB) 65 mmHg üzerinde tutmak için vazopressör ilaç ihtiyacı ve laktatın ikiden yüksek olması Septik Şok kriterleridir (82). Septik şok sepsisten daha mortal seyrederek (83).

Sepsis hastalarında tanı kriterleri kesin değildir (84). Hastada bulunan semptom ve bulgulara yönelik yapılan kan ve görüntüleme tetkikleri yardımcı olur. Tam kan sayımı, biyokimya testleri, kan gazı, pıhtılaşma testleri, idrar kültürü, idrar mikroskopisi, balgam kültürü, dışkı kültürü, kan kültürü, yara kültürü, Beyin omurilik sıvısı (BOS) kültürü, BOS mikroskopisi, prokalsitonin, laktat, C-reaktif Protein (CRP) gibi testler kullanılmaktadır (85).

Sepsis tanısında, tam kan sayımındaki Lökositoz ($> 12.000/\mu l$) veya Lökopeni ($< 4.000/\mu l$) bir kriterdir (85). Ayrıca %10'dan fazla immatür beyaz hücre gözlenir. Trombositopeni ($< 100.000/\mu l$) ve trombosit fonksiyonlarında bozukluk olabilir (75). Akut faz reaktanları da enfeksiyon durumları gibi sepsiste artış gösterirler (81). CRP ve prokalsitoninde artışlar beklenir.

İdrar yolları ve akciğerler en sık enfeksiyon ile hastaneye başvuruları kapsarlar. İdrar yolu enfeksiyonu için tam idrar tahlili ve akciğer enfeksiyonu için düz akciğer grafisi görüntülemesi yapılır (81). Safra kesesi patolojilerinde, batın içi apse veya koleksiyon durumlarında abdomen USG tercih edilir. Daha ayrıntılı görüntülemenin gerektiği, USG'nin tespit edemediği hadiselerde BT ve MR görüntülemeleri yapılabilir.

Kritik hastalarda, yani Sofa ve qSofa skorlarından 2 ve üzeri puan alan hastalarda tedavinin ilk bir saatlik planı ivedi şekilde yapılmalı ve uygulanmalıdır (Tablo-4,5) (83). Tedavide laktat ölçülmeli ve ikinin üzerindeki değerlerde 2-4 saat içerisinde tekrar edilmelidir

(81). Antibiyotik öncesi kan kültürleri alınmalı ve geniş spektrumlu antibiyotikler tercih edilmelidir (83). Hipotansiyon durumu varsa ve laktat dörtten yüksek ise kristaloïd mayiler tercih edilmelidir (84). Sıvı tedavisi sırasında hipotansif seyreden hastada vazopressör desteği verilmelidir (83).

Acil servise başvuran kritik hastaların belirlenmesinde farklı skorlama sistemleri de mevcuttur. HOTEL skoru (86), Modifiye erken uyarı skoru (MEWS) (87), ViEWS skoru (88), ViEWS-L skoru (89), Hızlı akut fizyolojik durum skoru (RAPS) (90) ve Hızlı acil tıbbi durum skoru (REMS) (91) bu skorlamalardan bazılarıdır. ViEWS skorunda, sistolik kan basıncı, nabız, solunum sayısı, ateş, oksijen saturasyonu, oksijen tedavisi alıp almadığı ve santral sinir sistemi değerlendirilmesinden oluşur. Bu skorlamaya kan laktat düzeyi eklenerek ViEWS-L skoru oluşmuştur. Yeni yapılan çalışmalar ile birlikte ViEWS-L skorunun mortaliteyi öngörme gücü daha yüksektir (92).

Sepsisin erken tanı ve tedavisinin gecikmesi daha sonrasında septik şok ve çoklu organ yetmezliğine giden süreci başlatabilir (81). Çoklu organ yetmezliği ciddi bir mortalite nedenidir (93). Sepsisle mücadele kampanyası kılavuzları (The Surviving Sepsis Campaign guidelines) şiddetli sepsis veya septik şok hastalarında başvurudan altı saat içinde laktat değerinin ölçülmesini önermektedir (94). 4 mmol/L ve üzeri laktat değerleri için erken ve hızlı sıvı tedavisinin uygulanmasını önermektedir (94).

2.8.1 Sofa Skoru

SIRS kriterlerinden sonra ortak karar ile oluşturulmuş bir skorlamadır (83). Etkinliği çok merkezli çalışmalar ile kanıtlanmıştır (84). 2016'da yapılan çok merkezli çalışmalarda Sepsis ilişkili organ yetmezliği değerlendirmesi (SOFA) kriterlerinin mortaliteyi öngörmede SIRS kriterlerinden daha değerli olduğu sonucu çıkmıştır (82)(Tablo-4).

Tablo-4: Sofa kriterleri

SOFA	0	1	2	3	4
Solunum					
PaO ₂ /FiO ₂	>400	≤400	≤300	≤200	≤100
Koagülasyon					
Trombosit 10 ³ /mm ³	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Karaciğer					
Bilurubin (mg/dl)	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12
Kardiyovasküler					
Hipotansiyon	Yok	OAB<70	Dopa≤5	Dopa>5 Epi,Nor≤0.1	Dopa>15 Epi,Nor>0.1
Merkezi Sinir Sistemi					
Glasgow koma skoru	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Kreatinin (mg/dl)	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9	>5.0
İdrar çıkışı (ml/gün)				<500	<200

*OAB: Ortalama arter basıncı, Dopa: Dopamin, Epi: Epinefrin, Nor: Norepinefrin, Adrenerjik ilaçlar için doz miktarı: mikrogram/kg/dk

Skorlamada altı organ sistemi için sıfır ile dört arasında puanlama yapılır. Puanlama hastanın son yirmi dört saat içerisindeki en kötü haline göre yapılır. Sofa skoru üç ve üzerinde puan alan hastalarda mortalite ve morbidite yüksek beklenir (83). Klinisyenlerin bu skoru daha pratik kullanması amacıyla quick Sofa (qSofa) geliştirilmiştir. Günümüzde sıklıkla qSofa kullanılmaktadır.

2.8.2 qSofa Skoru

Kritik hastaları belirlemek için günümüzde kullanılan en sık skorlamadır. Önceleri sadece yoğun bakımdaki hastalar için kullanılan Sofa skoruna alternatif olarak geliştirilmiştir. Yoğun bakım dışındaki acil servis hastalarında da kullanılabileceği kanıtlanmıştır. Uygulaması ve kullanımı kolay ve akılda kalıcıdır. 2016'da yapılan aynı çalışmada Sofa ve qSofa kriterleri

değerlendirilmiş ve qSofa'nın daha kolay uygulanabilir olduğu ve mortalite açısından benzer sonuçlar verdikleri ortaya çıkmıştır (82)(Tablo-5).

Tablo-5: qSofa kriterleri ve mortalite oranları

qSofa		
Solunum Sayısı	>22 /dk	0 = Mortalite < %1
Sistolik Kan Basıncı	<100 mmHg	1 = Mortalite < %2-3
Glasgow Koma Skalası	<15	≥2 = Mortalite ≥ %10

*The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) (81) verilerinden alınmıştır.

qSofa tablosundan iki ve üzeri puan alan hastalarda yoğun bakım takibi ve yakın servis takibi önerilir (94). Bu hastalardaki komplikasyonlar daha sık gözlenir. İki ve üzerinde puanlar için organ hasarı araştırılmalıdır (84). Mortalite oranı ile qSofa puanı arasında kolerasyon vardır. Bunun yanında Sofa kriterleri ile tekrar değerlendirmek faydalı olacaktır (95).

2.9 Kan Gazı Parametreleri

Hastaların kan pH'ının, kandaki oksijen-karbondioksit oranının, metabolik ve solunumsal durumu hakkında güvenilir bilgiler sunan, önemli bir laboratuvar yöntemidir (96). Kan gazı hastanelerde hızlı ve ucuz kullanımda bulunan bir testtir (97). Tek başına tanı değeri düşük olsa da birçok hastalıkta ayırıcı tanıya yardımcıdır (97). Kritik hastaların değerlendirilmesinde, hastalıkların etiyojileri ve ciddiyetlerini göstermede önemli bir role sahiptir (96). Kan gazı analizi için bazı endikasyonlar şöyle sıralanabilir;

- 1-Metabolik ve respiratuvar asidoz ve alkalozun tanısı, takibi
- 2-Solunum yetmezliği tipinin belirlenmesi
- 3-Verilen tedavilerin etkinliğinin saptanması
- 4-Oksijen tedavisinin endikasyonunun saptanması ve takibi
- 5-Ani gelişen ve nedeni belirsiz dispne hastalarında kullanılmaktadır.

Kan gazının değerlendirilmesi, hastalığın klinik ciddiyeti hakkında bilgi vermektedir (97). Oksijen parsiyel basıncı (PaO_2), kandaki oksijenizasyonu, Karbondioksit parsiyel basıncı (PaCO_2), alveolar ventilasyonu gösterirler (96). Kan Oksijen saturasyonu (SaO_2), PaO_2 ve PaCO_2 birlikte akciğerdeki gaz alışverişinin düzenini gösterirler. Bunun dışında asit-baz dengesini gösteren pH ve Bikarbonat (HCO_3) bulunur (96). Laktat düzeyi, kas ve diğer organlarda gerçekleşen üretimin, laktat metabolizmasından farkını gösteren değerdir (98). Kan gazı parametrelerinin normal değerlerini bilmek klinikteki hastalara yaklaşımda önemlidir (96). Kan gazı analizinin normal değerleri Tablo-6'da gösterilmiştir (98).

Tablo-6: Kan Gazı Parametrelerinin Normal Değerleri

1-pH	7,35-7,45
2- PaO_2	80-100 mmHg
3- PaCO_2	35-45 mmHg
4- SaO_2	%95-97
5- HCO_3	22-26 mEq/L
6- Baz fazlalığı (BE)	± 3 mmol/L

* PaO_2 : Parsiyel oksijen basıncı, PaCO_2 : Parsiyel karbondioksit basıncı, SaO_2 : Kan oksijen saturasyonu, HCO_3 : Bikarbonat

2.9.1 Laktat

İnsan kan plazmasında laktat miktarı 0,3-1,3 mmol/L'dir (96). Plazmada bulunan bu değer laktatın üretimi ve metabolizması arasındaki değeri gösterir. İnsanlarda L-isomer Laktat bulunur (99). Kas kasılması ve yorgunlukta yükselir (100). Kasların oksijensiz çalıştığı durumlarda laktat üretimi artar (100).

2.9.1.1 Laktat Üretimi

Glikoz metabolizmasında, anaerobik solunum sonucu geri dönüşümü olan ürün laktattır (84). Aerobik ve anaerobik solunum mekanizmasında ortaya çıkan son ürün pirüvattır (101). Pirüvatın üç metabolik yolak ile ilişkisi vardır.

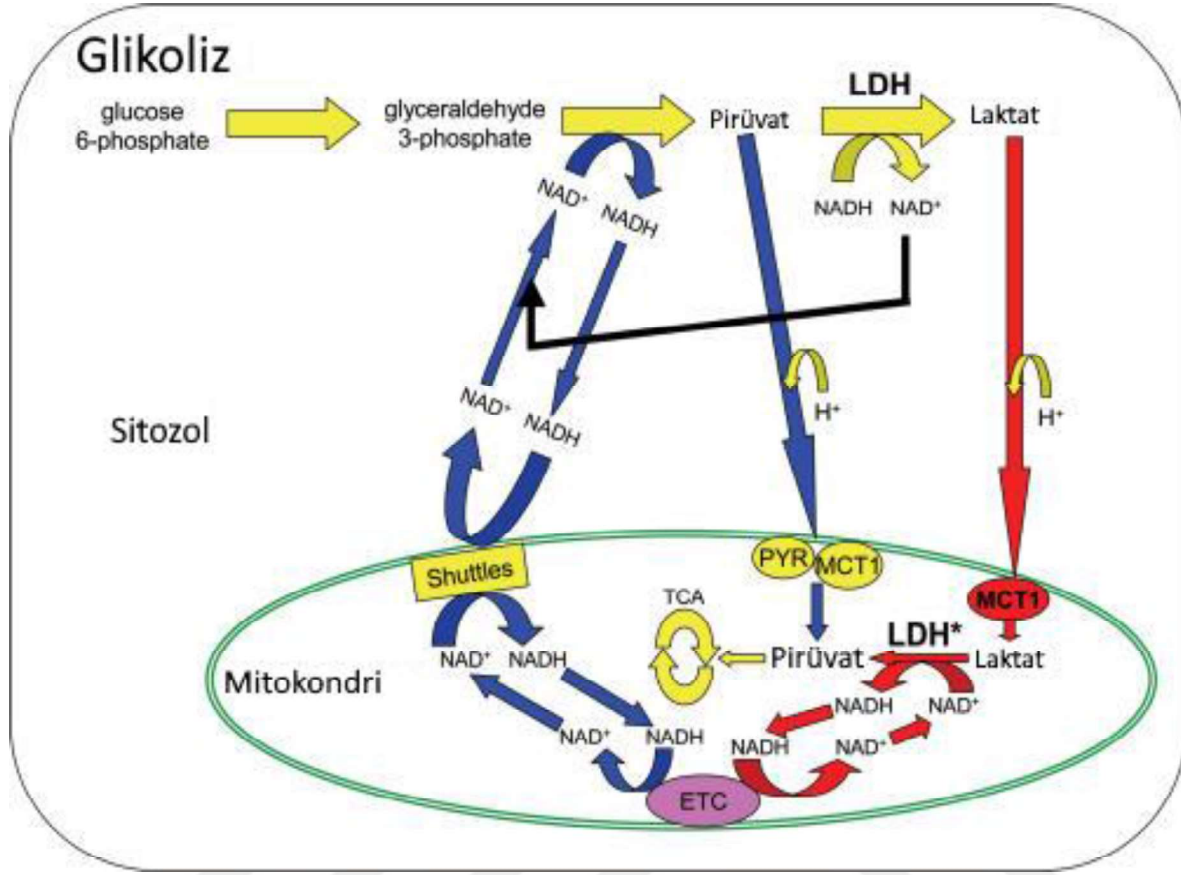
1-Sitrik asit siklüsüne girer ve geri dönüşü yoktur (Şekil-2).

2-Glutamat ile birleşerek, Alanin ve L-ketoglutarat oluşturur. Karaciğer ve böbrekte glukoneogeneze katılır (Şekil-3).

3-Laktat dehidrogenaz enzimini kullanarak, Laktat ve Nikotinamid Adenin Dinükleotid (NAD) oluşturur (Şekil-2).

Pirüvatın laktat dönüşüm denklemi geri dönüşlüdür ve denge içerisindedir (Şekil-2) (99). Hipoksi gibi oksijenin azaldığı durumlarda, enerji içeren NADH miktarını azaltılır ve laktat düzeyleri artar (102). Laktik asit sulu çözeltilerde laktat ve hidrojen iyonuna ayrışır. Bu bağlamda laktik asidoz ve laktat birbirini yerine kullanılan terimlerdir (102).

Laktat üretimi vücutta birçok yerde olmaktadır. Özellikle eritrositler, hepatositler, iskelet kası miyositleri ve cilt üretim yapar (101). Laktat eliminasyonu karaciğer ve böbreklerde gerçekleşir. Bazal laktat üretim hızı 0,8 mmol/kg'dır (99).



Şekil-2: Glikoliz ile oluşan pirüvat ve laktatın hücre içerisindeki metabolizmaları

* RightsLink üzerinden The Journal of Physiology dergisinin izni alınmıştır (100). LDH: Laktat dehidrogenaz, TCA: Trikarboksilik asit, ETC: Elektron taşıma sistemi, NAD: Nikotinamid adenin dinükleotid, NADH: Nikotinamid adenin dinükleotid hidrojen.

2.9.1.2 Laktat Ölçümü

İki çeşit ölçüm yöntemi vardır. Kan plazmasında spektrofotometrik yöntem ve kan gazı analizörleri ile ölçümler yapılabilir (99). Üretim yerlerinden biri eritrositler olduğu için beklemiş kanda yapılan ölçümler yalancı yüksek çıkabilmektedir (101). Bunu önlemek amacıyla glikoliz inhibitörleri eklenebilir, kan soğutulabilir yada proteinler presipite edilebilir (103).

Kan gazı arteryel olarak ölçülmesi önerilir, arter ve venöz kan gazı arasında anormal laktat değerleri oluştuğunda farklar bulunur (103). Venöz kan gazında laktat 2 mmol/L'nin üzerinde geldi ise arteryel kan gazı ile kontrol etmek gerekebilir. Kan gazı analizörleri ile yapılan

ölçümlerde laktat %13 daha fazla çıkabilmektedir, hematokrite göre düzeltilmiş değer hesaplanırsa değer normale yaklaşır (104).

Başlangıç laktat ölçümü >2 mmol/L olan hastalarda tedavi takibinde 2-4 saat içerisinde ölçümü tekrarlamak önerilir (84).

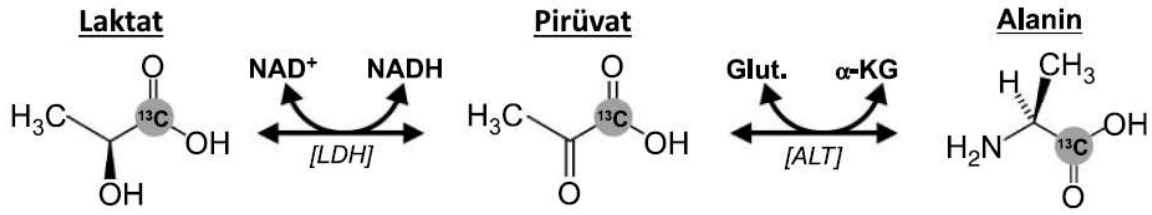
2.9.1.3 Laktat ve Laktik Asidoz

Kandaki Laktat düzeyi >2 mEq/L olduğunda hiperlaktatemiden, >5 mEq/L ve $pH < 7,35$ olduğunda laktik asidozdan söz edilir (99). Laktatın vücuttaki dengesi üretimden yana kaydığına yani kullanımı ve yıkımı azaldığında laktik asidoz gözlenir. Doku hipoksisi gelişmesi veya laktat kullanımında bozukluklar sebep olabilir (105).

2.9.1.4 Laktat Metabolizması

Laktat, karaciğerde glukoneogenez aracılığı ile metabolize olmaktadır. Kandaki oksijen miktarı düştüğünde glikoliz artar ve laktat üretimi hızlanır (Şekil-2) (106). Plazmada normalde bulunan laktat değeri 0,3-1,3 mmol/L'dir. İnsanda L-isomer laktat bulunmaktadır. Karaciğer kandaki yüksek laktatın çoğunluğunu temizleyen organdır. Onun dışında iskelet ve kalp kası gibi bol mitokondriyal dokularda laktat pirüvata dönüştürülerek uzaklaştırılır (104). Az bir kısmı da renal yolla atılır.

Laktat özellikle hipoksik hücrelerde enerji kaynağı olarak kullanılır. Bazı tümör hücreleri glikozu depolar ve enerji için laktat kullanır. Bu işlemler reseptör aracılı taşıma ile gerçekleşir. Tümör hücrelerinde farklı bulunan reseptör aracılı taşıma sayesinde yeni tip kanser ilaçları geliştirilmektedir (107).



Şekil-3: Laktatın glutamat ile birleşerek oluşturduğu alanin reaksiyonu

* Copyright Clearance Center üzerinden American Association for Cancer Research birliğinden izin alınmıştır (67).

LDH: Laktat dehidrogenaz, ALT: Alanin aminotransferaz, Glut: Glutarat, α-KG: α-Keto Glutarat, NAD:

Nikotinamid adenin dinükleotid, NADH: Nikotinamid adenin dinükleotid hidrojen.

2.9.1.5 Hiperlaktatemi sebepleri

Hiperlaktatemi demek için kan laktat düzeyi 5 mmol/L'den yüksek olmalıdır (93). Hiperlaktateminin iki tipi vardır. Tip A, doku hipoksisi gelişmesi üzerine laktat üretimindeki artıştan kaynaklanır (108). Tip B'de ise doku hipoksisi gözlenmez, laktat kullanımında bozulma vardır. Bu bozukluklar, altta yatan hastalıklara göre, ilaç ve toksinlere göre, doğumsal metabolik bozukluklara göre üçe ayrılır (102; 109). Özellikle kritik hastalarda birden fazla sebep laktat yüksekliğine sebep olabilir (110). Bu yüzden bu sınıflamanın kullanımı kısıtlıdır (99).

Hiperlaktatemi sebepleri şöyle sıralanabilir; Laktat üretiminde artış, Artmış glikoliz, Metabolizma bozuklukları, Hepatik laktat klerensinin azalması, Sepsis, Septik şok, Oral hipoglisemik ilaçlar, Kardiyojenik şok, Distribütif şok, Obstrüktif şok, Ekstra metabolizmanın azalması, Renal atılımın azalması, Ağır egzersiz, Epilepsi, Maligniteler, Astım, Tiamin eksikliği, Kardiyopulmoner bypass, Hipoglisemi, Alkol, Karbonmonoksit zehirlenmesi, Salisilat zehirlenmesi (109; 111).

2.9.1.6 Laktat ve Maligniteler

Vücut için ana enerji kaynağı glikozdur. Maligniteler vücudun bazal metabolizmasını hızlandıran ve artmış yıkım gücüyle seyreden kitleler oluşturabilirler (108). Malign tümörlerde yapım ve yıkım daha fazla gerçekleşmektedir. Bununla birlikte glikoz ve diğer yakıtlar yeterli

gelmekte ve laktat üretiminde artış meydana gelmektedir. Doku hipoksisi bu duruma eklendiğinde laktat konsantrasyonu artmaktadır (106).

Kronik hastalığı olan hastalarda, karaciğerin laktat metabolizma yeteneği azalmış bulunur ve karaciğer hasarı artarsa laktat miktarındaki artış belirginleşir (105). Malignite hastalarının çoğunda kronik bir rahatsızlık bulunmaktadır. Bu durum da hiperlaktatemiye zemin hazırlamaktadır. Sepsis gibi enfeksiyon ve organ hasarının eklendiği durumlarda fagositlerden yüksek miktarda laktat salgılanır (79). Hiperlaktatemi gözlenir. Sepsisin erken dönemlerinde oksijen tedavisi altında laktat değerlerinde gerileme gözlenebilir (84). Fakat sepsis tanısı konmuş ve sepsis tablosu oturmuş hastalarda laktat ile ilgili değerlendirme yapmaz zorlaşır (79).

Kardiyak arrest ve resüsitasyon sırasında, ciddi hipovolemiye sekonder gelişen hipoksiye bağlı anaerobik solunum artar. Hücre düzeyinde hipoksi ve hiperlaktatemi gelişir (105). Hastane içi kardiyak arrestlerde, spontan dolaşımın geri dönmesinden bir saat sonra bakılan laktat değeri sağkalım için anlamlıdır (112).

2.9.1.7 Laktat ve Mortalite

Plazmadaki laktat düzeyi doku hipoksisinin göstergesi olarak kullanılmaktadır (108). Birçok çalışmada laktat düzeyleri ile dokulardaki oksijen açığı arasında kolerasyon varlığı bildirilmiştir (93). Dolaşımın bozulduğu şok gibi durumlarda; hücrel hipoksiyi ve bozulan doku dolaşımını göstererek prognoz tayininde laktatın kullanımı öne çıkmıştır (110).

Metabolik asidoza eşlik eden hiperlaktatemi durumlarında sepsis ve şok sonrası mortaliteyi öngörmede anlamlılığı yüksek bir belirteçtir (106). Tedavi izleminde de önemli ölçüde kullanılmaktadır (109). Yolbaş ve arkadaşları tarafından 2013'te yapılan çocuk yoğun bakım hastalarında kan laktat düzeyleri ile mortalite arasındaki ilişki araştırılmış, ilk ölçülen laktat değeri ile tüm ölçülen laktat değerlerinin aritmetik ortalamaları alınmış ve aralarındaki istatistiksel fark hesaplanmıştır. Laktat değerindeki aritmetik ortalama arttıkça mortalitenin arttığı gözlemlenmiştir ($p < 0.001$) (113). Bunun yanında yüksek bulunan laktat seviyesinin kalp yetmezliği riskini arttırdığı ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (111).

Bir diğer çalışmada, hastaların 24 saatlik takiplerinde plazma laktat düzeylerindeki iddialı artış görülen hastalardaki mortalite ortalaması %89 bulunmuştur (100).

Şok sonrası resusitasyon uygulanan hastalarda, bir saat içerisinde gözlenen laktat seviyesindeki düşmenin, prognozu çok iyi yansıttığını bulan çalışma yapılmıştır (106).

2015 yılında yapılan bir çalışmada, laktat değeri 4 mmol/L üzerindeki hastaların mortalite oranı %45,5 bulunmuştur (105). Aynı şekilde 2016'da yapılan retrospektif çalışmada laktat düzeyleri 2,5mmol/L'den yüksek ve düşük olarak ayrılan iki grubun mortalite oranları sırasıyla %16,5 ve %5,8 olarak tespit edilmiştir (114).

2.9.2 pH (Hidrojenin gücü)

Asit-baz dengesinde bozukluklara yol açan, doku düzeyinde değişimlere yol açan durumlar asidoz veya alkaloz olarak isimlendirilir (98). pH değerinin 7,35'in altında olması hidrojen iyon konsantrasyonunun normalden fazla olduğunu gösterir. Bu duruma asidemi denir. 7,45'in üzerindeki pH değerlerinde hidrojen iyon konsantrasyonu azalmış bulunur ve alkalemi olarak isimlendirilir (96).

2.9.3 Baz fazlalığı (BE)

Oksijene doymuş bir kanın, 37°C'de ve 40 mmHg pCO₂'de, pH'ını 7,40'a getirmek için gereken asit veya baz miktarı olarak tanımlanır (98). Metabolik durumu gösteren bir parametredir. BE <-3 ise metabolik asidoz, BE >+3 ise metabolik alkaloz durumu görülür. BE normal değerleri -3 ile +3 arasında olmaktadır. Yapılan bir çalışmada ilk geliş kan baz fazlalığı, >-3,6 değerinin üzerinde olması mortalite artış göstergesidir (115).

2.9.4 Bikarbonat (HCO₃)

Serumda bikarbonat iyonunun konsantrasyonunu gösterir (98). Kanda önemli bir tampondur ve asit-baz dengesinin sağlanmasında primer rol oynar. Hidrojen iyonunu bağlama özelliği ile kan pH değeri değişikliklerinden korur. Böbrekler tarafından kontrolü sağlanır. Normal değerleri 22-26 mEq/L'dir (97).

2.9.5 Anyon Açığı

Anyon açığı (AA), serumda bulunan katyonlar (pozitif yüklü partiküller) ile anyonların (negatif yüklü partiküller) farkı olarak ifade edilir (98). Rutin ölçümlerde tüm anyon ve katyonlar hesaba katılmaz. Ana katyon sodyum, anyonlar ise klor ve bikarbonattır (98). Pratikte sodyumdan bikarbonat ve klor partiküllerinin değerlerinin çıkartılması ile bulunur. Anyon açığının normal aralığı 8-16 mEq/L olarak hesaplanır. Albümin değeri düşük olan hastalarda düzeltilmiş değere bakılmalıdır. Metabolik asidoz durumunda, asitlerin artışı sonucu oluşan asidoz ile bikarbonat kaybına bağlı asidozların ayırımında kullanılır (Tablo-7) (96).

Tablo-7: Anyon açığına göre metabolik asidoz sebepleri

Artmış AA'lı (Normokloremik) Metabolik Asidoz	Normal AA'lı (Hiperkloremik) Metabolik Asidoz
Laktik asidoz	Diyare
Ketoasidoz	İzotonik salin infüzyonu
Son dönem böbrek yetmezliği	Erken dönem böbrek yetmezliği
İntoksikasyonlar (metil alkol, salisilat vb.)	Asetazolamid, Renal tübüler asidoz

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Çalışmaya Dahil Edilen Olguların Belirlenmesi

İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi (İSBÜ) Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul sayı: 2020.07.155, konu no: KAEK/2020.07.155, 15/07/2020 tarihli belge ile etik onayı alınarak başlanmıştır. Ardından Sağlık Bakanlığı Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi'nden etik onayı alınmıştır. Kritik malignite hastaları için iki merkezli prospektif, kohort gözlemsel bir çalışma planlanmıştır.

Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2011 yılından itibaren Küçükçekmece ve çevre ilçelere hizmet vermektedir. Çevre ilçelerdeki tek üçüncü basamak hastane olarak, yaklaşık üç buçuk milyon nüfusa hizmet vermektedir. Acil servisi bununla orantılı olarak giderek büyümüştür. Bir yılda ortalama 600000 acil servis başvurusu bulunmakta ve günde 200 hasta kırmızı ve kritik alanlarda takip edilmektedir. Acil servisin içerisinde üçüncü düzey on yataklı acil yoğun bakım ünitesi bulunmakta ve acil tıp asistanları ve hocası tarafından yönetilmektedir. Çevre ilçelerdeki birinci ve ikinci basamak hastanelerden birçok malignite hastası ileri tetkik ve tedavi için hastanemize sevk edilmektedir. Bölgede ve Türkiye genelinde en yoğun acil unvanını taşımaktadır.

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Mayıs 2020 yılında Başakşehir ilçesinde hizmete başladı. Hastanede 2600 servis yatağı, 450 yoğun bakım ünitesi yatağı ve kanser hastalıklarında kullanılmak üzere birçok görüntüleme cihazı bulunmaktadır. Yapısı ve konumu itibarıyla hasta yoğunluğu açıldığı ilk günden beri artmaktadır. Otuz bin metre kare büyüklüğünde olan acil servis günlük 7000 hastaya tam kapasite hizmet verebilmektedir. Acil servisin içerisinde üçüncü düzey on altı yataklı yoğun bakım ünitesi bulunmaktadır. Hastane genelinde kliniklerin yan dalları ile birlikte tamamının bulunması ve kendi servislerinin yeterli olması, kritik ve özellikli hastaların tedavisinde bu hastaneyi özel kılmaktadır.

Çalışmamıza 20/07/2020 – 20/02/2021 tarihleri arasında İSBÜ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniğine ve Sağlık Bakanlığı Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Acil Tıp Kliniğine başvuran malignite hastaları dahil edildi.

Tez çalışması boyunca Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzlarına uygun hareket edilmiştir.

Prospektif, gözlemsel kohort olarak planlanan, İSBÜ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınan 15.07.2020 tarihli, 2020.07.155 sayılı karar ile çalışma başladı. Çalışmaya aşağıdaki kriterlere uygun 1157 hasta toplandı, 1044 hasta çalışmaya uygun bulundu (Şekil-4).

Çalışmaya dahil edilen hastalar ve hasta yakınları çalışma ve çalışmanın amacı hakkında bilgilendirildi. Onam formu ile çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmanın formları SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programına yüklendi.

Çalışmaya başlarken veya çalışma sırasında herhangi bir kuruluştan destek alınmamıştır. Tez yazma sürecinde herhangi bir çıkar çatışması oluşmamıştır.

3.1.1 Çalışma Grubu

Acil serviste çalışan doktorlar, hemşireler ve triyaj görevlileri çalışma hakkında bilgilendirildi. Uygun kriterlerdeki hastaların başvurularında neler yapacakları anlatıldı. Kanları alacak hemşirelere kan alma ile ilgili bilgiler verildi. Kan alımı için ön kolun iç kısmındaki uygun damarlardan biri seçildi. Kan alınacak bölge %70'lik alkol ile ıslatılmış bir tampon ile içten dışa doğru dairesel hareketlerle temizlendi ve kuruması beklendi. Kan alınacak bölgenin 10-15 cm üzerinden turnike bağlandı iğne ile damara nazikçe ve dar açı ile girildi. Kan akışı görüldükten sonra turnike çözüldü ve kan tüpleri dolduruldu. Kan gazı örneklerinin zamanında laboratuara ulaşması gerektiği söylendi.

Acil servise ambulans veya ayaktan başvuru ile gelen malignite tanısı almış hastalar, yaş, cinsiyet, primer malignite, yandaş hastalıklar, aldığı tedaviler, vital bulgular, kan gazı parametreleri, klinik sonlanımı ve mortalite durumları değerlendirilerek sınıflandırıldı.

Kronik hastalık tanımı için:

a. Hipertansiyon: Daha önceden doktor tarafından yazılmış, antihipertansif tedavi kullanan hastalar

b. Diabetes mellitus: Dahiliye doktoru tarafından, oral antidiabetik ilaç yada insülin kullanan hastalar

c. Kalp yetmezliği: Daha önceden yapılan EKO ile düşük enjeksiyon fraksiyonu olarak tanımlanan hastalar, diüretik veya dijital ilaç kullanan hastalar

d. Koroner arter hastalığı: Daha önce anjiyo, bypass öyküsü olması, antikoagülan, antiaritmik tedavi kullanan hastalar

e. Kronik böbrek yetmezliği: Dahiliye doktoru tarafından daha önce böbrek fonksiyon testleri yapılmış, renal fonksiyonlarda azalma saptanmış, idrar çıkışı olan, olmayan veya az olan hastalar

f. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı: Göğüs hastalıkları tarafından tanı almış ve takip edilen, bronkodilatör, oksijen konsantratörü gibi tedaviler kullanan hastalar

g. Serebro vasküler hastalık: Geçirilmiş iskemik veya hemorajik inme öyküsü ile sekelli yada sekelsiz iyileşen hastalar

h. Hiperlipidemi: önceki yapılan kan testlerinde yağ profilindeki bozuklukları olan hastalar

ı. Alzheimer: Nöroloji hekiminden alzheimer tanısı almış olmak, alzheimer ilaç kullanımı olması

j. Parkinson: Nöroloji hekimi tarafından parkinson benzeri semptomları olan ve parkinson ilacı başlanan hastalar

k. Malignite: Daha önceden tanı almış metastatik veya non-metastatik kanser öyküsü olan opere edilmemiş hastalar olarak tanımlanmıştır. Kemoterapi ve radyoterapi alma öyküsü sorgulanmıştır.

Hastalar triyaj hemşiresine başvurularından sonra, acil servisteki ilgili acil tıp uzmanı veya asistanı hekim tarafından qSofa sınıflaması dikkate alınarak değerlendirildi. Kritik hasta tanımlaması yapılmadan önce malignitelerin aktif dönemde olduğu yani; geçirilmiş maligniteler, tam kür olmuş hastalar ve cerrahi ile tam eksizyon olmuş hastalar çalışma grubuna dahil edilmedi.

Primer aktif malignite hastalarından, acil servise majör travmalar ile başvuran hastalar dahil edilmedi. Majör travma olarak; pelvis kırıklarını içeren travmalar, büyük kemik kırıkları, pnömotoraks veya hemotoraks bulunan göğüs travmaları, yüksek enerjili düşmeler ve trafik kazaları, ciddi ateşli silahla yaralanmalar, ciddi delici kesici alet yaralanmaları, ciddi elektrik çarpmaları kriter olarak kabul edildi.

Çalışmaya dahil edilmesi planlanan hastalardan ilgili acil tıp uzman veya asistan hekim tarafından sözlü ve yazılı onam alındı. Bilinç durumu uygun olmayan hastalar için birinci derece yakınları bilgilendirilerek sözlü ve yazılı onam alındı. İmzalı onam formları saklandı.

Hastaların adı, soyadı, telefon numarası, yaşı, cinsiyeti, geliş tarihi, geliş saati, bilinen hastalıkları, qSofa skor puanları, ateşi, nabızı, tansiyonu, solunum sayısı, oksijen saturasyonu, GKS'si, primer maligniteleri, metastaz durumları, kemoterapi ve radyoterapi tedavi alıp almadıkları, klinik sonuçları sorgulandı ve hasta formuna kaydedildi.

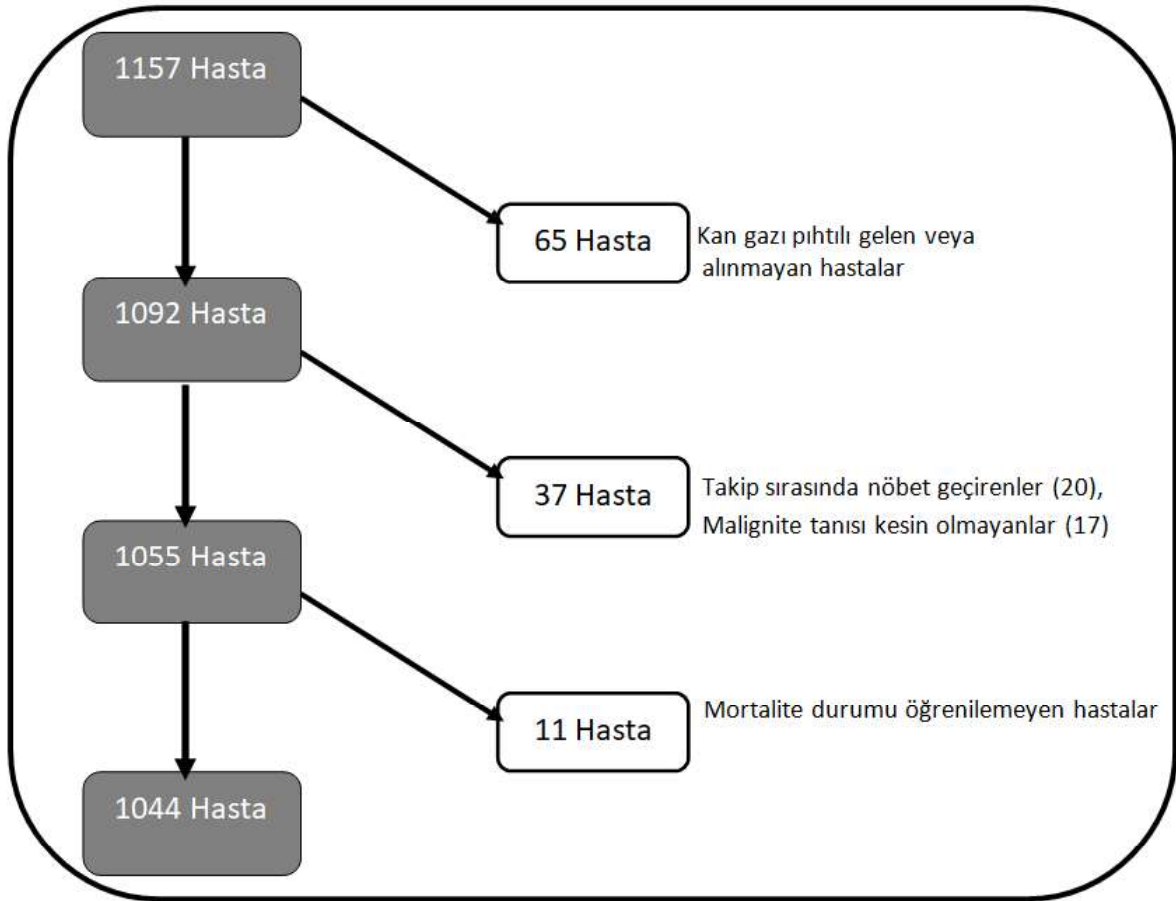
Hastaların ateşi, kızılötesi temassız alından ateş ölçer cihaz ile ölçüldü. Sistolik ve diyastolik tansiyon için Nihon Kohden marka Vismo model elektronik mobil monitör kullanılmıştır. Aynı cihaz ile solunum sayısı ve oksijen saturasyonu verileri kaydedilmiştir.

Primer malignitesi ne olursa olsun qSofa skoru ikinin üzerindeki hastaların acil serviste alınan ilk kan gazı örnekleri çalışma hasta formuna acil tıp asistanı veya uzmanı tarafından kaydedildi. Hastanın ayrıntılı fizik muayenesi ve anamnezi alındı. Bunun dışında herhangi bir girişimde bulunulmadı. Tanı ve tedavi sürecinin devamında klinik açısından hastalar servise ya da yoğun bakım ünitesine yatırıldı, acil servisteki takiplerinde iyileşen hastalar taburcu edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalar 30 gün izlendi ve mortalite gelişen hastalar not edildi. 30 günlük izlem sonucunda ölen ve sağ kalan hastalar not edilmiştir. Kaçınıcı gün mortalite

gerçekleştiği bilgisi kan gazı parametreleri ile karşılaştırılmak üzere formlara kaydedilmiştir. Malignite tipleri ve mortalite arasındaki orana bakıldı.

Hastaların takibinde her hangi bir sonlandırma olmadı. Kanları pıhtılı gelen veya şahitsiz nöbet geçirdiği düşünülen hastalar dahil edilmedi. Nöbet geçiren hastalarda mortalite ve morbiditeden bağımsız olarak kas kasılmasına bağlı laktatta olan aşırı artış çalışmanın güvenilirliğini ve verilerin doğruluğunu düşürebilirdi. Şekil-4'te hasta akış şeması gösterilmiştir.



Şekil-4: Hasta akış şeması

3.1.2 Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. 18 yaşından büyük bireyler (Kendilerinden sözlü ve yazılı onam alınacaktır)
2. Daha öncesinde malignite tanısının bulunması
3. qSofa değeri 2 ve üzerinde hesaplanan hastalar
4. Çalışmaya katılmayı kabul eden ve yazılı onam veren hastalar

3.1.3 Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

1. 18 yaşından küçük bireyler
2. Malignite tanısı almamış veya tanı aşamasında olan hastalar
3. Epilepsi hastaları ve yakın zamanda nöbet geçiren hastalar
4. Gebe olduğu belirlenen hastalar
5. İlaç ve madde bağımlısı olan hastalar
6. Alkol aldığı saptanan hastalar
7. Majör travma ile başvuran hastalar
8. Çalışmaya dahil olmak istemeyen hastalar
9. Hastaneden kendi istekleri ile ayrılan hastalar
10. Kendilerinden kan alınmasını istemeyen hastalar

3.2 Araştırma Örneklerinin Hazırlanması ve Ölçümler

Çalışmamızda, malignite tanılı acil servise başvuran kritik hastalardaki kan gazının değerlendirilmesi yapıldı. Kanuni Sultan Süleyman Acil Servise başvuran malignite hastalarından alınan kan gazları, acil serviste daha önceden çalışma hakkında bilgilendirilen doktor ve hemşireler eşliğinde alındı ve merkez kan laboratuvarında “Rapidlab 1200 series” markalı kan gazı ölçüm cihazı ile ölçüldü. Kan gazı ölçüm cihazı düzenli aralıklar ile hastane personeli tarafından kalibre edildi. Ölçülen kanların sonuçları hastane sistemine yüklendi ve hasta formlarına kaydedildi. Tüm hasta formları, kişisel verilerin gizliliğine önem verilerek bilgisayar ortamına aktarıldı. Aynı şekilde Başakşehir Çam ve Sakura Hastanesi Acil Tıp Servisinde daha önceden çalışma ile ilgili bilgisi olan hemşirelerin aldıkları kan gazları, “Radiometer ABL90 Flex” markalı cihazda çalıştırıldı. Düzenli aralıklarla cihazın kalibrasyon işlemi yapıldı. Ölçülen kan gazı parametreleri cihaz yardımıyla hastane sistemine yüklendi ve hasta formlarına dolduruldu.

3.3 İstatistiksel Yöntem

Hastalardan toplanan veriler, SPSS yazılımı (v24.0; IBM, Armonk, Newyork)(Statistical Package for the Social Sciences) ve MedCalc İstatistiksel Yazılım (v15.2.2; MedCalc Yazılımı bvba, Ostend, Belçika) programları ile değerlendirildi. Normal dağılım gösterenler parametrik testler olarak ve ortalama \pm Standart Sapma (SD), normal dağılım göstermeyen değerler medyan (%50; çeyrekler %25; %75) olarak hesaplandı. Kategorik değişkenler ki-kare testi veya Fisher kesinlik testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu kolmogorov-smirnov ile incelendi. Kan gazı parametreleri ile mortalite olan ile olmayan arasındaki karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren parametreler için Student-t testi ve normal dağılım göstermeyen parametreler için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Mortalite üzerindeki parametrelerin prediktörlerini tespit etmek için tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizi kullanıldı. Laktat ve mortalite ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı çıkması sonucu laktat prognoz seviyesini belirleyebilmek için ROC (Receiver operating characteristic) analizi yapılarak eğri altında kalan alan, uygun duyarlılık ve özgüllük ve uygun kestirim değeri belirlendi. Bu kestirim değerine göre yüksek ve düşük laktat değerleri ile sağkalım ve mortalite arasındaki ilişki Kaplan-Meier metodu analizi ile değerlendirildi. Kaplan Meier Sağkalım analizinde Log Rank (MantelCox), Breslow (Generalized Wilcoxon) ve Tarone-Ware testleri de kullanılmıştır. $p < 0,05$ değeri istatistiksel anlamlılık seviyesi kabul edildi. MedCalc programı verilerin şekillerini oluşturmak için kullanılmıştır.

3.4 Araştırmadaki Sonlanım Kriterleri

Araştırmaya dahil edilen kritik malignite hastaları otuz gün boyunca izlendi. Otuz gün içinde exitus olan hastalarda çalışma sonlandırıldı. Servislere yatırılan veya yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalar da otuz günlük takip sonrasında takipleri sonlandırıldı. Bunun dışında takipleri sırasında nöbet geçiren 20 hasta nöbet geçirdikleri tespit edildiğinde takipleri sonlandırıldı ve çalışmadan çıkarıldılar. Malignite tanısını ispatlayamayan yada malignite tanısının kesinleşmesini bekleyen 17 hastanın takibi sonlandırıldı. Kritik malignite hastası olarak acil servise başvuran ve formları görevli uzman ve asistan doktorlarca doldurulan 65 hastanın, kan gazı parametreleri pıhtılı gelmesi üzerine takipleri sonlandırıldı ve çalışmadan dışlandı.

4. BULGULAR

Çalışmamızda acil servise 20/07/2020 – 20/02/2021 tarihleri arasında başvuran malignite tanılı hastalar incelendi ve 1157 hasta dosyası kaydedildi. Kan gazı sonucu olmadığı için 65 hasta dışlanmıştır, ayrıca 20 hasta takipleri sırasında nöbet geçirmiş ve 17 hasta malignite tanısı kesinleşmemiş olduğu için çalışmadan dışlanmıştır. Takibi yapılan 1055 hastanın, 11 tanesinin mortalite verilerine ulaşılamamıştır. Geriye kalan 1044 hasta çalışma evrenini oluşturmuştur. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri aşağıdaki Tablo-8'deki gibidir.

Çalışmaya dahil edilen 1044 kişiden, 429 (%41,1) kadın hasta, 615 (%58,9) erkek hasta mevcuttu. Kadın hastaların yaş ortalaması $66,16 \pm 12,63$ (yaş aralığı: 26-97), erkek hastaların yaş ortalamaları $65,8 \pm 11,5$ (yaş aralığı: 21-95)'ti (Tablo-8).

Tablo-8: Hastaların cinsiyetlerine göre yaş dağılımları ve mortalite durumları

	Hasta Sayısı (n=1044) (%)	Yaş (Min-Max)(Yıl)	Mortalite	
			Yok (n=627)(%)	Var (n=417)(%)
Kadın	429 (41,1)	67,0 (26-97)	298 (47,5)	131 (31,4)
Erkek	615 (58,9)	66,0 (21-95)	329 (52,5)	286 (68,6)

*Min: Minimum, Max: Maksimum, Veriler için ki-kare testi kullanılmıştır. Veriler sayı ve yüzde şeklinde verilmiştir.

Hastaların acil servise başvuru şikayetleri karşılaştırıldığında en sık halsizlik (%23,3) şikayeti gözlemlendi (Tablo-9). Halsizliği nefes darlığı (%23,9) izledi. İshal, kabızlık, epistaksis, bel ağrısı (%0,5) gibi şikayetler ile olan başvurular en az sıklıkta gözlemlendi. 11 hasta (%1,1) başvuru sırasında arrest oldukları gözlemlendi. Diğer sebeplerin arasında; hematüri, karında şişlik, hemoptizi, hematokezya, öksürük, dizüri, melena, sarılık, çarpıntı, yara yerinde akıntı, baş dönmesi, epistaksis, konuşmada bozulma, bel ağrısı, ishal ve kabızlık bulunmaktadır.

Tablo-9: Hastaların başvuru şikayetlerinin sınıflaması

Başvuru Şikayetleri	Vaka Sayısı	Vaka Yüzdesi (%)
Halsizlik	264	25,3
Nefes darlığı	249	23,9
Karın ağrısı	184	17,6
Ateş	74	7,1
Bulantı Kusma	48	4,6
Bilinç bulanıklığı	40	3,8
Düşme	24	2,3
Baş ağrısı	23	2,2
Senkop	16	1,5
Ağrı	15	1,4
Göğüs ağrısı	14	1,3
İdrar yapamama	13	1,2
Hematemez	12	1,1
Arrest	11	1,1
Diğer Sebepler	56	5,6

*Veriler sayı ve yüzde şeklinde verilmiştir.

Acil servise başvuran malignite hastalarında bulunan yandaş hastalıklar toplanmış ve sınıflanmıştır. Tablo-10'da ayrıntılı oransal sayıları ile birlikte görülmektedir. Çalışmaya kabul edilen malignite hastalarında en sık hipertansiyon (%30,7) gözlenmiştir. Bunu diyabet (%19,3) takip etmiştir. Başvuran hastalardan malignite dışında ek hastalığı bulunmayan 564 (%54,0) kişi tespit edilmiştir. Diğer hastalıkların içerisinde; kalp yetmezliği, hiperlipidemi, benign prostat hipertrofisi, astım, hipotiroidi, hipertiroidi, vertigo, karaciğer sirozu bulunmaktadır.

Tablo-10: Başvuran malignite hastalarındaki ek hastalıklar

Ek Hastalıklar	Vaka Sayısı	Vaka Yüzdesi (%)
Hipertansiyon	320	30,7
Diyabet	202	19,3
Koroner Arter Hastalığı	144	13,8
KOAH	91	8,7
Kronik Kalp Yetmezliği	80	7,7
SVO	71	6,8
Kronik Böbrek Yetmezliği	48	4,6
Alzheimer-Parkinson	39	3,7
Diğer hastalıklar	149	14,2

*KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, SVO: Serebrovasküler hastalıklar, Veriler sayı ve yüzde şeklinde verilmiştir.

Hastaların başvuru anındaki vital bulguları Tablo-11’de gösterilmiştir. Vital bulgular, daha önceden çalışma hakkında bilgilendirilmiş triyaj ve kırmızı alan hemşireleri tarafından ölçülmüştür. Ateş ölçümü için temassız ateş ölçer kullanılmıştır. Nabız, tansiyon, solunum sayısı ve oksijen saturasyonu vital monitör yardımı ile ölçülmüştür.

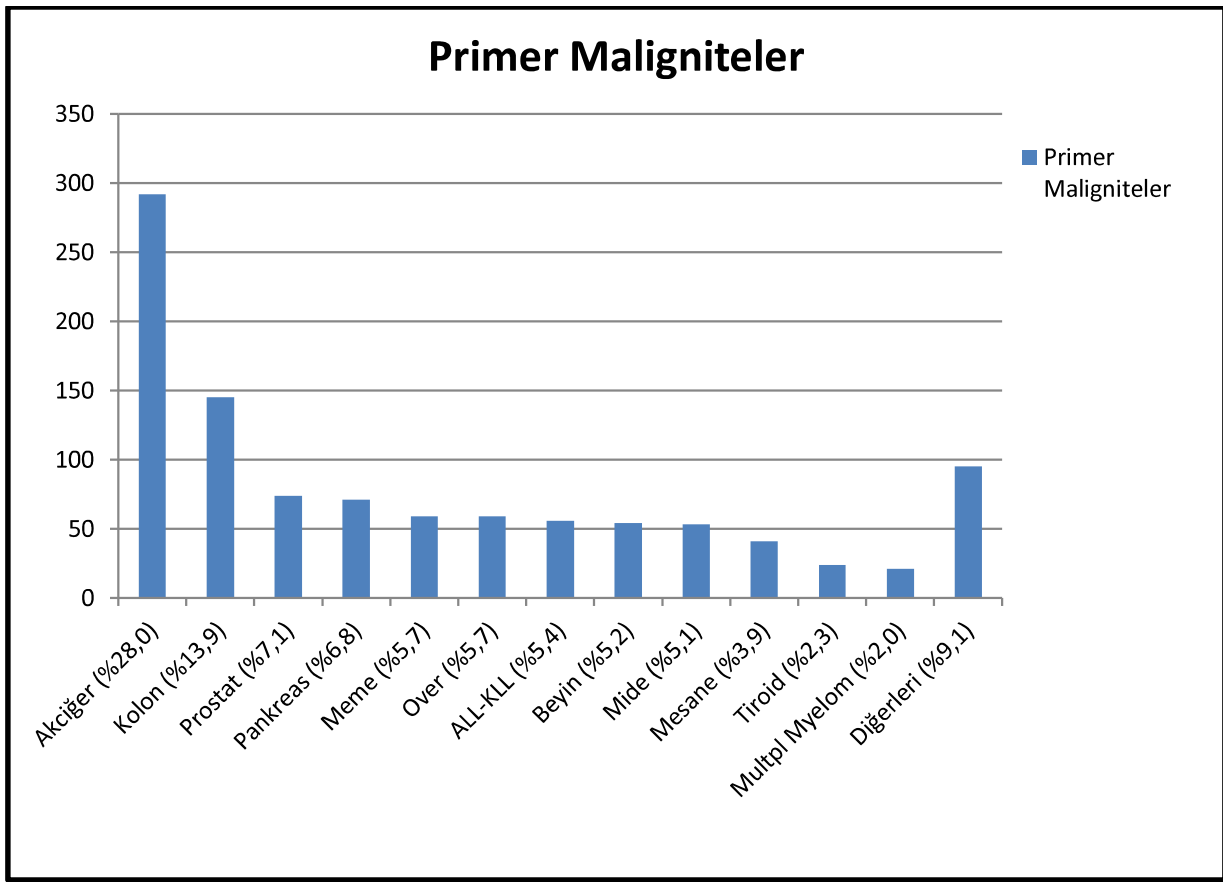
Tablo-11: Hastaların başvuru anındaki vital bulguları

	Ortalama \pm SD	Min-Max	Median (%25, %75)
Yaş (Yıl)	65,98 \pm 12,02	21-97	66 (57,0-76,0)
Ateş (°C)	36,94 \pm 0,59	35,7- 40,0	37 (36,5-37,3)
Nabız	84,59 \pm 16,50	10- 200	83 (78-92)
Sistolik KB (mmHg)	95,98 \pm 11,88	20 - 180	94 (90-100)
Diastolik KB (mmHg)	70,24 \pm 7,46	15 - 100	70 (68-74)
Solunum Sayısı	24,09 \pm 2,42	10- 40	24 (22-25)
Oksijen Saturasyonu	92,49 \pm 5,83	20- 100	93 (91-96)
GKS	14,31 \pm 1,68	3- 15	15 (14-15)

*GKS:Glasgow koma skalası, SD: Standart sapma, Min: Minimum, Max: Maksimum

Hastaların primer maligniteleri Tablo-12’de gösterilmiştir. Başvuruların %28 akciğer malignitesi ile acil servise başvurdu. Diğer malignitelerin içerisinde; endometriyum maligniteleri, böbrek hücreli tümörler, lariks, özofagus, serviks, kemik, karaciğer, cilt, safra kesesi maligniteleri dahil edilmiştir. Primer malignitelerin yanında metastaz ve radyoterapi, kemoterapi tedavi alımları sorgulanmıştır.

Tablo-12: Hastaların primer malignitelerine göre sınıflandırılması



ALL: Akut lenfoid lösemi, KLL: Kronik lenfoid lösemi. Veriler sayı ve yüzde şeklinde verilmiştir.

Çalışma grubuna dahil edilen hastaların, kan gazı parametreleri Tablo-13’te incelenmiştir. qSofa değeri 2 ve 3 olan, kritik malignite hastalarının dahil edildiği çalışmamızda, acil servise geldiklerinde hastalardan alınan ilk kan gazı değerlerinin ortalaması ve min-max değerleri mortalite durumlarına göre ayrılmıştır.

Tablo-13: Hastaların mortalite durumlarına göre kan gazı parametreleri

	Mortalite			
	Yok		Var	
	Median	Min/Max	Median	Min/Max
pH	7,390	7,144/7,648	7,359	6,676/7,562
Baz Fazlalığı	0,5	-16/+34,8	-2,6	-26,2/22,5
Laktat	1,97	0,54/16,07	2,69	0,51/15,98
Bikarbonat	25,35	3/55,8	22,9	4,8/48,4
Anyon Gap	12,15	1/94	12,2	1,6/26

Min: Minimum, Max: Maksimum, Veriler sayı şeklinde verilmiştir.

Acil servise başvuran hastalar, acil kırmızı alan gözlemleri sonrası klinik olarak servis yatışı, yoğun bakım yatışı, taburculuk veya ölüm gözlenmiştir. Taburcu olan hastaların birçoğu acil serviste iki günden fazla takip edilmiştir. Servise yatırılan hastaların %16,1'i dahiliye servisine, %12,1'i de göğüs hastalıkları servisine yatırılmıştır (Tablo-14). Genel cerrahi, üroloji, kadın doğum ve beyin cerrahisi gibi primer maligniteye bağlı özel branşlar hastaları servislerde takip etmişlerdir. Takip edilen hastalardan 39 (%3,7) tanesi acil serviste exitus olmuştur.

Tablo-14: Hastaların acil servisteki takipleri sonucu klinik sonuçları

Klinik Sonlanım	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi (%)
Taburculuk	361	34,6
Servis Yatışı	426	40,8
Yoğun Bakım Yatışı	218	20,9
Mortalite Durumu	39	3,7

Veriler sayı ve yüzde şeklinde verilmiştir.

Çalışma sonucunda cinsiyete bağlı mortalite gelişme riski erkeklerde anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Mortalite gelişen erkek yüzdesi 68,6, kadın yüzdesi 31,4 olarak bulunmuştur (Tablo-15).

Tablo-15: Mortalite gelişen hastaların cinsiyete göre dağılım değerlendirilmesi

	Mortalite Gelişen Hastalar	p*
Erkek (%)	286 (68,6)	
Kadın (%)	131 (31,4)	<0,001

*Gruplar arası karşılaştırma için Kolmogorov-Smirnov normallik testine göre non-parametrik testler uygulandı (Mann-Whitney U). Veriler sayı ve yüzde şeklinde verilmiştir.

Acil servise başvuru sonrası ilgili acil tıp uzmanı ve asistanları tarafından yapılan qSofa kriterlerinin değerlendirilmesinde mortalite ile ilişkisi istatistiksel olarak Tablo-16'da verilmiştir. qSofa değeri 1 olan hastalar çalışma grubuna dahil edilmemiştir.

Tablo-16: qSofa kriterlerinin mortalite üzerindeki istatistiksel değeri

	Mortalite		p* değeri
	Yok (n=627)(%)	Var (n=417)(%)	
2 (%)	573 (91,4)	199 (47,7)	
qSofa Kriteri Değeri 3 (%)	54 (8,6)	218 (52,3)	<0,001

*qSofa ve mortalite oranları ve anlamlılık düzeyleri için Pearson Chi-square testi uygulandı. Veriler sayı ve yüzde şeklinde verilmiştir.

Hastaların malignite dışında olan ek hastalıklarının mortalite sürecine etkisi Tablo-17'de incelenmiştir. Hipertansiyon ve diyabet rahatsızlığı mortalite durumundan bağımsız yüksek gözlenmiştir. Bunun yanında kronik böbrek rahatsızlığı olan hastalar ve Alzheimer-Parkinson hastalarının mortalite ile ilişkileri anlamlı bulunmuştur (sırayla $p=0,039,=0,002$).

Tablo-17: Ek hastalıkların mortalite ile değerlendirilmesi

	Mortalite		p*
	Yok (n=627)	Var (n=417)	
Hipertansiyon (%)	181 (28,9)	139 (33,3)	0,125
Diyabetes Mellitus (%)	112 (17,9)	90 (21,6)	0,136
KAH (%)	79 (12,6)	65 (15,6)	0,171
KOAH (%)	47 (7,5)	44 (10,6)	0,087
KKY (%)	41 (6,5)	39 (9,4)	0,094
SVO (%)	36 (5,7)	35 (8,4)	0,096
KBY (%)	22 (3,5)	26 (6,2)	0,039
Astım (%)	23 (3,7)	26 (6,2)	0,055
Alz-Park (%)	14 (2,2)	25 (6,0)	0,002
Hiperlipidemi (%)	16 (2,6)	19 (4,6)	0,078

KAH: Koroner arter hastalığı, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KKY: Kronik kalp yetmezliği, SVO: Serebrovasküler hastalık, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, Alz: Alzheimer, Park: Parkinson. *Gruplar arası karşılaştırma için Kolmogorov-Smirnov normallik testine göre non-parametrik testler uygulandı (Mann-Whitney U). Veriler sayı ve yüzde şeklinde verilmiştir.

Çalışmaya alınan kritik malignite hastalarının, qSofa skorlarına bakılmış, iki ve üzeri skorlamalar kayda alınmıştır. Burada kritik hastaların vital bulgularını ve anlamlılık değerlerini Tablo-18'de görmekteyiz. Sistolik ve diyastolik tansiyon, solunum sayısı, oksijen saturasyonu ve GKS mortalite gerçekleşen hastalarda diğerlerine göre anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Nabız her iki grup içerisinde anlamlı gelmemiştir ($p=0,055$). Aynı şekilde hastaların ölçülen ateşleri ve yaşları mortalite kriteri olarak anlamsız bulunmuştur($p=0,972$, $=0,942$).

Tablo-18: Yaş ve vital bulguların mortalite ile değerlendirilmesi

	Mortalite		p*
	Yok	Var	
	Med (%25-%75)	Med (%25-%75)	
Yaş (Yıl)	66 (58-75)	66 (57-78)	0,942
Ateş (°C)	37,0 (36,5-37,2)	37,0 (36,5-37,4)	0,972
Nabız	83 (78-90)	83 (74-93)	0,055
Sistolik KB (mmHg)	96 (92-100)	92 (90-98)	<0,001
Diastolik KB (mmHg)	71 (70-75)	70 (67-74)	<0,001
Solunum Sayısı	24 (22-24)	25 (24-26)	<0,001
Oksijen Saturasyonu	94 (92-96)	92 (90-94)	<0,001
GKS	15 (15-15)	14 (13-15)	<0,001

GKS: Glasgow koma skalası *Gruplar arası karşılaştırmalar için Kolmogorov-Smirnov normallik testine göre non-parametrik testler uygulandı (Mann-Whitney U). Med: Median değer, çeyrekler (%25-%75) esas alınmıştır.

Çalışma evrenindeki hastaların, primer malignitelere göre mortalite karşılaştırılması Tablo-19’da yapılmıştır. En sık gözlenen akciğer kanseri ile başvuran hastalardan %42,9’u mortal seyretmiştir. İkinci sıklıkta gözlenen kolon kanseri mortalite oranı %12,2 gelmiştir, mortalite olmayan grupla arasında anlamlı fark gelmemiştir (p=0,207). Over malignitesi ile takip edilen 59 hastadan 3 (%0,7) tanesi mortal seyretmiş ve hastaların çoğu hayatta kalmıştır.

Tablo-19: Primer malignitelere göre mortalite oranları

	Mortalite		p*
	Yok (n=627)	Var (n=417)	
Akciğer (%)	113 (18,0)	179 (42,9)	<0,001
Kolon (%)	94 (15,0)	51 (12,2)	0,207
Prostat (%)	47 (7,5)	27 (6,5)	0,529
Pankreas (%)	49 (7,8)	22 (5,3)	0,111
Mide (%)	31 (4,9)	22 (5,3)	0,811
Meme (%)	40 (6,4)	19 (4,6)	0,212
Beyin (%)	40 (6,4)	14 (3,4)	0,031
ALL-KLL (%)	43 (6,9)	13 (3,1)	0,009
Over (%)	56 (8,9)	3 (0,7)	<0,001

ALL: Akut lenfoid lösemi, KLL: Kronik lenfoid lösemi. * Gruplar arası karşılaştırmalar için Kolmogorov-Smirnov normallik testine göre non-parametrik testler uygulandı (Mann-Whitney U). Veriler sayı ve yüzde şeklinde verilmiştir.

Çalışmamızda asıl amaçladığımız kan gazı parametrelerinin mortalite üzerine etkisi Tablo-20’de gösterilmiştir. Kan gazı parametreleri tabloda görüldüğü gibi mortalite üzerine anlamlı gelmiştir ($p<0,001$). Anyon Gap, çalışma verilerinde non-parametrik dağılım göstermiş ve uygulanan testler sonrası $p=0,933$ gelmiştir. Mortalite hastalarından diğer hastaları ayırmada kullanılabilecek düzeyde anlamlı değildir.

Tablo-20: Kan gazı parametrelerinin mortalite durumu üzerinde karşılaştırılması

	Mortalite		p*
	Yok (n=627)	Var (n=417)	
Laktat, mmol/L (±SD)	2,03 (±1,38)	3,27 (±3,1)	<0,001
pH (±SD)	7,387 (±0,070)	7,313 (±0,175)	0,001
Bikarbonat, mEq/L (±SD)	25,24 (±5,17)	22,33 (±7,59)	<0,001
Baz Fazlası, mmol/L (±SD)	0,29 (±5,16)	-3,50 (±8,76)	<0,001
Anyon Gap, mEq/L (±SD)	12,73 (±7,04)	12,60 (±5,04)	0,933

*Kolmogorov-Smirnov normallik testine göre non-parametrik testler uygulandı (Mann-Whitney U). Veriler sayı ve standart sapma şeklinde verilmiştir.

Regresyon analizleri yapılmış Tablo-21’ de incelenmiştir. Mortaliteyi öngörmede bir aylık mortalitede prekürsör olan parametreler arasında laktat başta olmak üzere, cinsiyet, sistolik tansiyon, diyastolik tansiyon, solunum sayısı, oksijen saturasyonu, pH, BE, bikarbonat ve KBY öyküsü sayılabilir (Tablo-21). Çok değişkenli hazırlanan mortalite modelinde de laktat, solunum sayısı, cinsiyet, sistolik tansiyon ve oksijen saturasyonu anlamlı risk oluşturmuştur (Tablo-21).

Tablo-21: Çalışma parametrelerinin mortaliteyi öngörmeye tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizleri

Değişkenler	Tek Değişkenli		Çok Değişkenli	
	OR (95% CI)	p*	Adjusted OR(95% CI)	p*
Yaş	1.003 (0.993-1.014)	0.523		
Cinsiyet	1.977 (1.526-2.563)	<0.001	1.720 (1.294-2.286)	<0.001
Nabız	1.003 (0.995-1.010)	0.510		
Sistolik T.	0.961 (0.946-0.975)	<0.001	0.975 (0.960-0.991)	0.002
Diyastolik T.	0.943 (0.924-0.961)	<0.001	0.983 (0.959-1.009)	0.196
Solunum Sayısı	1.323 (1.239-1.412)	<0.001	1.211 (1.128-1.300)	<0.001
O. Saturasyonu	0.860 (0.829-0.893)	<0.001	0.927 (0.887-0.969)	0.001
pH	0.021 (0.007-0.066)	<0.001	0.201 (0.034-1.171)	0.074
Laktat	1.351 (1.247-1.464)	<0.001	1.220 (1.112-1.338)	<0.001
BE	0.951 (0.935-0.967)	<0.001	0.996 (0.971-1.022)	0.761
Bikarbonat	0.954 (0.936-0.973)	<0.001	0.997 (0.925-1.075)	0.946
HT	1.232 (0.943-1.609)	0.126		
DM	1.266 (0.928-1.726)	0.137		
KAH	1.281 (0.899-1.826)	0.171		
KBY	1.829 (1.022-3.272)	0.042		

OR: Olasılık oranı, CI: Güven düzeyi T: Tansiyon, O: Oksijen. *Regresyon analiz yöntemi kullanılmıştır.

Çalışmada kullanılan parametreler ile yapılan Cox analizi sonucunda, kan laktat değeri mortalite üzerinde geçen her bir gün için yüksek anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Bunun yanında sistolik tansiyon, oksijen saturasyonu, pH değeri ve bikarbonat değerleri mortalite üzerine anlamlı sonuçlar elde ettiğimiz parametrelerdendir (Tablo-22). Laktat değerindeki her bir birim yükselme mortaliteyi 1,108 kat arttırdığı saptanmıştır (Tablo-22).

Tablo-22: Çalışma parametrelerinin mortaliteyi öngörmede COX regresyon analizi (HR)

Değişken	HR	%95 CI	p*
Cinsiyet	0.993	0.796-1.238	0.948
Sistolik T.	0.987	0.976-1.000	0.042
Diyastolik T.	0.990	0.975-1.006	0.221
Solunum Sayısı	0.984	0.948-1.021	0.392
O. Saturasyonu	0.985	0.972-0.999	0.036
pH	0.248	0.079-0.781	0.017
Laktat	1.108	1.058-1.160	<0.001
BE	1.030	0.990-1.072	0.147
Bikarbonat	0.961	0.925-0.999	0.046
KBY	0.736	0.482-1.123	0.155

HR: Tehlike oranı (Hazard ratio), CI: Güven aralığı, T: Tansiyon, O: Oksijen

İstatistiksel değerlendirmeler sonrası serum laktat değerinin kestirim değeri (cutt-off) >2,95 mmol/L olarak hesaplanmıştır. Laktat değerinin >2,95 mmol/L üzerindeki kestirim değerlerindeki Duyarlılığı %35,0, Özgüllüğü %86,1 olarak hesaplandı. Değerlendirme sonucu elde edilen ROC eğrisi altında kalan alan %63,4 ve p değeri <0,001 (Şekil-5). ROC eğrisi ile bulunan kan laktat kestirim değerinin tahmini hayta kalma süreleri tablosu Tablo-23'te gösterilmiştir. Bu veriler ışığında farklı hayatta kalma testleri ile bulunan kan laktat kestirim değeri 2,95 mmol/L değerlendirilmiştir (Tablo-24). Tablo-24'tede gördüğümüz gibi ilk on, son on ve ortadaki on gün için yapılan istatistiksel testler sonucunda bulunan laktat kestirim değerinin mortalite üzerine anlamlı sonuçları mevcuttur (p<0,001).

Tablo-23: Hastaların kan laktat kestirim değerine göre tahmini sağkalım analizi

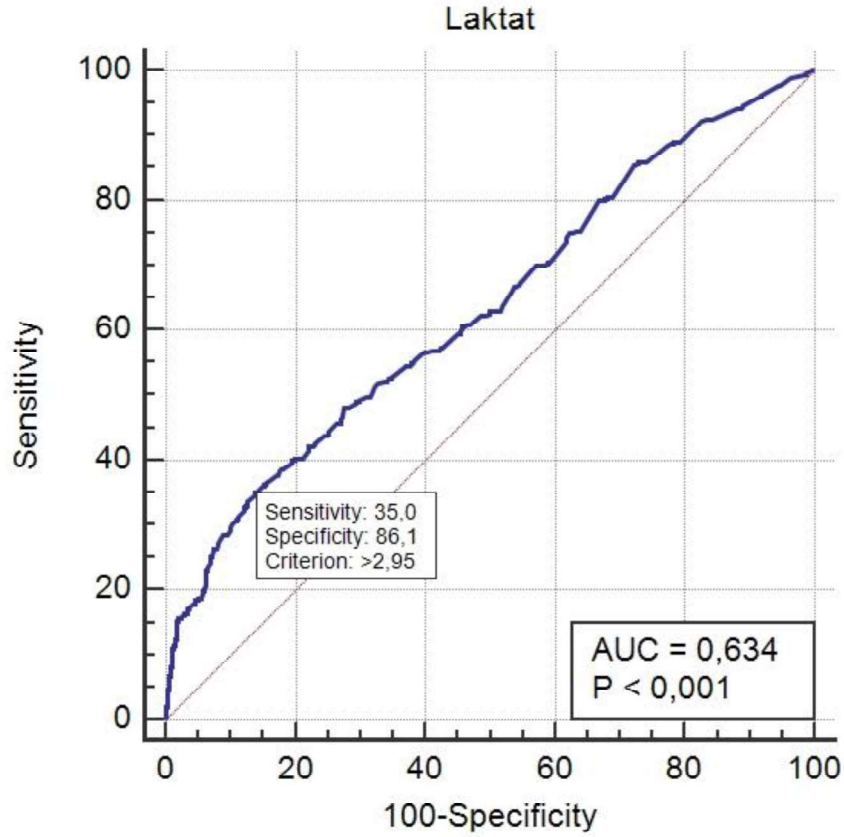
Laktat değeri (mmol/L)	Orta değer (Mean)			Medyan (Median)		
	Tahmin	Standart Hata	%95 güven aralığında Min-Max	Tahmin	Standart Hata	%95 güven aralığında Min-Max
≤2,95	23,888	0,343	23,21-24,56			
>2,95	15,227	0,841	13,57-16,87	12,00	2,311	7,47-16,53
Tümü	21,955	0,345	21,28-22,63			

Min: Alt sınır, Max: Üst sınır *Kaplan Meier Sağkalım analizi ile oluşturulmuştur.

Tablo-24: Laktat 2,95 kestirim değerine göre sağkalım testlerinin karşılaştırılması

	Chi-Square	df*	p*
LongRank (Mantel-Cox)	105,743	1	<0,001
Breslow (Generalized Wilcoxon)	130,271	1	<0,001
Tarone-Ware	118,275	1	<0,001

*df: Serbestlik derecesi, Kaplan Meier Sağkalım analizinde Log Rank (MantelCox), Breslow (Generalized Wilcoxon) ve Tarone-Ware testleri kullanılmıştır.



Şekil-5: Mortaliteye göre 2,95 üzerindeki serum laktat düzeyinin ROC eğrisi grafiği

*Sensitivity: Duyarlılık, Specificity: Özgüllük, AUC: Eğri altında kalan alan

Primer malignitelerin metastaz bilgilerine göre oluşturulan Tablo-25'te sıklıkla gözlenen metastazların mortalite üzerindeki etkisi incelenmiştir. Metastaz bilgileri hastaların daha önceden yaptırdıkları radyoloji ve patoloji raporları göz önüne alınarak kaydedilmiştir. En sık gözlenen metastaz bölgesi %9,9 ile akciğer olmuştur. Karaciğer, kemik ve beyin metastazı olgularında mortalite ile metastaz arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (sırayla $p < 0,001$, $< 0,001$, $0,004$). Daha az sıklıkta gözlenen diğer metastaz dokuları, mide, meme, endometriyum, over, uterus, böbrek olarak sıralanabilir.

Tablo-25: Metastaz organlarına göre mortalitenin istatistiksel anlamlılığı

	Vaka Sayısı (n=1044)(%)	Mortalite		p*
		Yok (n=627)(%)	Var (n=417)(%)	
Akciğer	103 (9,9)	60 (9,6)	43 (10,3)	0,694
Karaciğer	100 (9,6)	42 (6,7)	58 (13,9)	<0,001
Kemik	64 (6,1)	26 (4,1)	38 (9,1)	<0,001
Beyin	63 (6,0)	27 (4,3)	36 (8,6)	0,004
Kolon	25 (2,4)	18 (2,9)	7 (1,7)	0,217
Mesane	7 (0,7)	4 (0,6)	3 (0,7)	0,875

*Kolmogorov-Smirnov normallik testine göre non-parametrik testler uygulandı (Mann-Whitney U). Veriler sayı ve yüzde şeklinde verilmiştir.

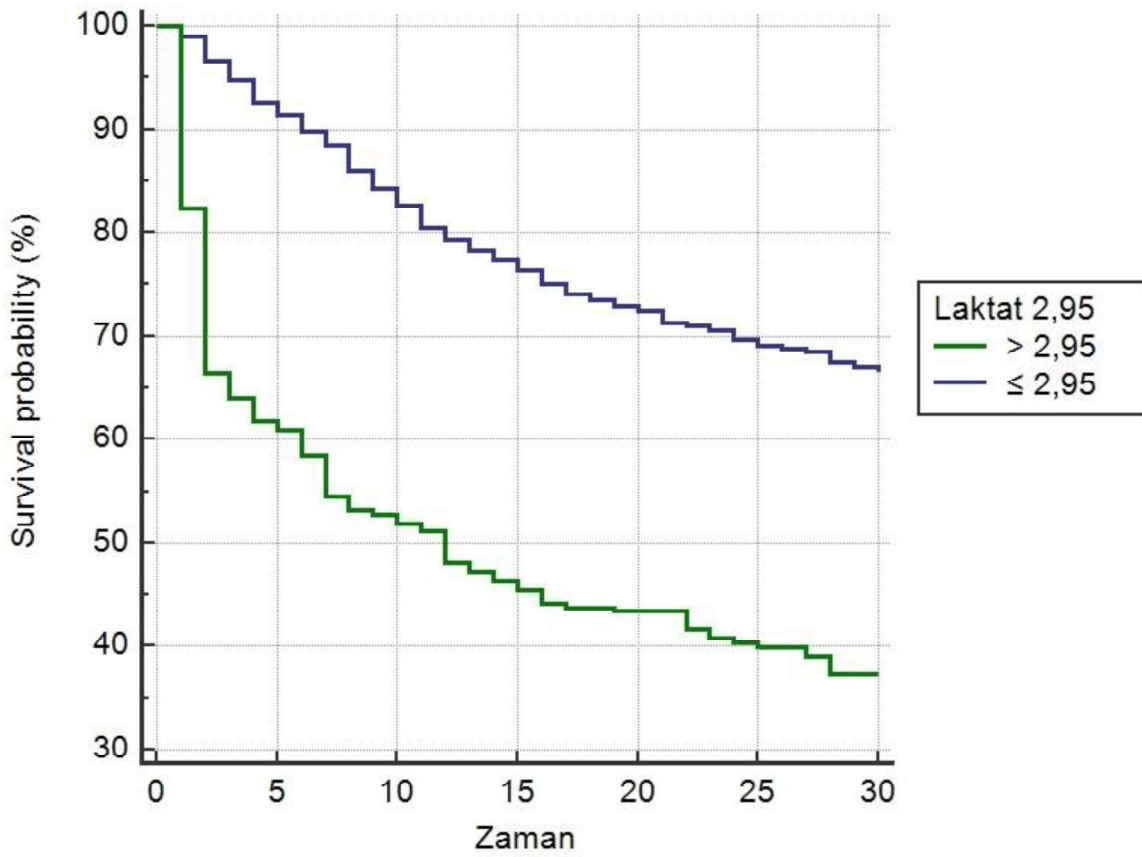
Malignite hastalarının primer tedavileri arasında radyoterapi ve kemoterapi bulunmaktadır. Acil servise başvuran kritik malignite hastalarının radyoterapi ve kemoterapi tedavisi ile mortalitenin karşılaştırılması Tablo-26'da gösterilmiştir. Radyoterapi ve kemoterapi alan hastalardaki mortalite bu tedavileri almayanlara göre anlamlı yüksek gözlenmiştir (p<0,001).

Tablo-26: Radyoterapi ve Kemoterapi alan hastaların mortalite ile karşılaştırılması

	Mortalite		p*
	Yok (n=627)	Var (n=417)	
Radyoterapi alan hastalar(%)	42 (6,7)	70 (16,8)	<0,001
Kemoterapi alan hastalar (%)	131 (20,9)	139 (33,3)	<0,001

RT: Radyoterapi, KT: Kemoterapi. *Kolmogorov-Smirnov normallik testine göre non-parametrik testler uygulandı (Mann-Whitney U). Veriler sayı ve yüzde şeklinde verilmiştir.

Şekil-6'da kritik malignite hastalarının, otuz günlük sağkalım analizi, kan laktat değerinin 2,95 mmol/L üzerinde ve altında olması üzerine hesaplanmıştır. Kan laktat değeri yüksek seyreden hastalarda beklenen yaşam süresi hızlı düşmüştür. Otuz günlük sürede laktat değeri 2,95 mmol/L'den yüksek tespit edilen hastalardaki mortalite oranları sağ kalanlara göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).



Şekil-6: Kan laktat kestirim değerlerine göre 30 günlük hayatta kalma oranları

5. TARTIŞMA

20/07/2020 – 20/02/2021 tarihleri arasında SBÜ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Çam ve Sakura Başakşehir Şehir Hastanesine başvuran kritik malignite hastaları incelendi. 1044 hastanın dahil edildiği çalışma sonucunda anlamlı değerler elde edildi.

Hastalardan alınan ilk geliş kan gazı parametrelerinin mortalite üzerine olan etkisi pH, laktat, baz fazlası ve bikarbonat açısından anlamlı sonuçlar verdi ($p<0,001$). Anyon Gap anlamlı sonuç elde edilmedi ($p=0,933$)(Tablo-20). Laktat değeri için mortalite gelişmeyen hastalarda 2,03 ($\pm 1,38$) değerleri ölçülürken, mortalite gelişen hastalarda 3,27 ($\pm 3,1$) değerleri gözlemlendi. Laktat ne kadar yüksek olursa mortalite oranı o kadar yüksek olacağı öngörülmüştü. Laktat değerindeki artış ile mortalite oranında artış anlamlı gözlemlendi. Kan laktat değerindeki her bir birim artışın mortalite üzerinde 1,108 katlık bir artışa sebep olduğu bulundu (Tablo-22).

pH değerindeki düşüklük ile mortalite arasında da anlamlı sonuçlar ortaya çıktı ($p=0,001$). Mortalite gelişen hastalarda pH ortalaması 7,313 olduğu gözlemlendi. Aynı şekilde kan gazındaki asit baz dengesinde önemli rolle sahip bikarbonat değerindeki düşme mortalitedeki yükselme ile anlamlı sonuçlar elde edildi ($p<0,001$)(Tablo-20).

Kan gazı parametreleri kadar acil servise başvuran kritik malignite hastalarının ilk ölçülen vital bulguları da büyük oranda anlamlı sonuçlar verdi. Oksijen saturasyonu, sistolik ve diyastolik tansiyon, solunum sayısı ile mortalite arasında anlamlı oransal değerler bulundu. Oksijen saturasyonu düştükçe, tansiyonlar düştükçe, solunum sayısı arttıkça mortalite oranlarının yükseldiği gözlemlendi (Tablo-21).

Ülkemizde ve dünyada malignite hastalarının sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Acil servislerin karışık hasta profillerinin arasına her gün malignite hastaları, malignite veya tedavilere bağlı komplikasyon ve semptomlar ile başvurumaktadırlar. Acil servisin yoğunluğunda bu hastaların ayrılması ve tedavilerinin düzenlenmesi gerekmektedir. Malignite tanısını koymak çokça test ve görüntüleme yöntemine ihtiyaç duyan kademeli bir süreçtir. Malignite tanısı koyulduktan sonra bu hastaların takibi ve acil durumlardaki başvuruları özenle değerlendirilmelidir. Acil servislerde bu hastaları hızlı ve güvenilir yöntemlerle takip etmek amaçlanmalıdır.

Malignite hastalarının tedavi önceliklerini belirlemek için acil servislerde kullanılan çeşitli testler mevcuttur. qSofa günümüzde kolay kullanımı ve etkin yol gösterici özellikleri ile sıklıkla tercih edilmektedir (84). qSofa ile kritik olduğu belirlenen hastalar tedavi için öncelikli

hasta grubuna alınır. Klinisyen hekim, yapılan tedavilerin etkinliği ve mortalite açısından sonuçlarını öngörebilmek için birçok parametreye ihtiyaç duyar. Kan gazı parametrelerinin anlamlılık düzeylerine bakarak acil servise başvuran kritik malignite hastalarını daha kolay yönetebiliriz.

Bruce Gladden'in 2004 yılında yaptığı çalışmada, sepsis gibi büyük hücresel zararlar, laktat birikiminin tek sebebi hipoksi olmadığı bulunmuştur (100). Hipoksinin yanında adrenalın artışı ve hücre zarı elektrolit pompalarındaki uyarılma da diğer metabolik sebepler içerisinde sayılabilir. Özellikle serebral hipoksi durumlarında, hiperglisemi ve kortikosteroid dalgalanmaları laktat yükselmesi kadar hasara neden olmaktadır. Septik hastaların 24 saatlik takiplerinde plazma laktat düzeylerindeki ortalama artış görülen hastalardaki mortalite ortalaması %89 bulunmuştur (100). Bizim çalışmamızda laktat ortalaması 3,27 ($\pm 3,1$) ve üzerinde olan hastalarda mortalite gözlenmiştir. Takiplerindeki laktat değerleri kaydedilmediği için takip laktat yükselmesine göre mortalite oranı belirlenmemiştir. Başvuru anındaki laktat yüksekliği ile mortalite arasındaki anlamlı ilişki gözlenmiştir ($p < 0,001$).

Hajjar ve arkadaşlarının kritik hastaların mortalite ile olan bağlantısını laktat ve baz fazlalığı üzerinden incelediği çalışmada, 1129 hasta kayıt altına alınmış ve ilk geliş kanları ve 24 saatlik takip kanları alınmıştır (115). Çoğu hasta sepsis, septik şok veya operasyon sonrası kritik hastadan oluşmuştur. Takiplerde 24 saat içerisinde sağ kalan 854 (%76,5) kişi olmuş. Alınan ilk kanlardaki laktat değerleri için $> 2,3$ mmol/L kestirim değeri saptanmış ve 2,3 mmol/L üzerindeki değerler için mortalite %95 öngörülmüş ($p < 0,001$). Aynı şekilde Baz fazlası için $> -3,6$ değeri belirlenmiş ve kestirim değeri oluşturulmuş. 24 saatlik takip sürecindeki kestirim değerleri laktat için $> 1,9$ mmol/L, baz fazlalığı için $< -2,3$ olarak bulunmuştur (115). Bizim çalışmamızdaki laktat kestirim değeri $> 2,95$ bulunmuş, mortalite ile arasında anlamlılık değeri $p < 0,001$ olarak ölçülmüştür. Sonuçlar literatür ile uyumludur.

Koçak ve arkadaşlarının yaptığı, acil servise başvuran 100 malignite hastalarını inceledikleri çalışmada, en sık başvuru şikayeti nefes darlığı olmuştur (59). Nefes darlığı yapan ana malignite akciğer kanseri olarak tespit edilmiştir. Başvuran hastaların %35'i taburcu olmuş, %29'u servislere yatmış ve %23'ü yoğun bakım ünitelerinde takip edilmiştir (59). Bizim çalışmamızda da %28'lik oran ile en sık gözlenen malignite organı akciğerdi. %23,9'luk hasta grubu nefes darlığı şikayeti ile başvurdu ve ikinci en sık başvuru şikayeti idi. Malignite oranları ile semptomlar arasında kolerasyon gözlemlendi.

Yolbaş ve arkadaşlarının yaptığı, pediatrik yoğun bakım hastalarında laktat mortalite ilişkisi üzerine olan, 298 vakanın olduğu çalışmada, yoğun bakıma ilk geliş laktat değerleri ölçülmüş ve takiplerindeki laktat değerlerinin ortalaması alınmış iki farklı değer bulunmuş (113). İlk geliş laktat değerleri mortalite olmayan grupta $21,3 \pm 18,7$ mg/dl, mortalite olan grupta $38,0 \pm 31,5$ mg/dl ölçülmüş ve anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Aynı şekilde hastaların yatış süresince olan takiplerindeki laktat ortalamaları mortalite olmayan grupta $18,4 \pm 11,5$ ve mortalite olan grupta $38,9 \pm 27,2$ bulunmuş, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). İlk geliş GKS skorları mortalite olmayan grupta $12,9 \pm 2,3$ iken mortalite olan grupta $9,9 \pm 4,3$ bulunmuş ve aradaki fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Yatış sebeplerinin laktat ve mortalite ile karşılaştırıldığı durumda, sepsis, pnömoni, metabolik asidoz ve yanık hastalarındaki laktat yüksekliği ile mortalite arasında istatistiksel anlamlılık bulunmuştur. Sonuç olarak pediatrik yoğun bakım hastalarının, hastalık şiddeti, prognoz ve mortalitelerini göstermek üzere laktat parametresi kullanılabilir. Mortalite ve morbidite oranları bu değer baz alınarak düşürülebilir (113). Laktat değerinin yüksek olması mortalite ile doğrudan ilişkili olduğu bizim çalışmamızda da yer almıştır. Laktatın artışı mortalitede anlamlı artışa sebep olur ($p < 0,001$).

Kritik bakım hastalarında laktat ve RDW parametrelerinin prognostik değeri ve yoğun bakım skorlama sistemleri ile karşılaştırılması isimli tez çalışmasında, skorlama sistemleri ile laktat ve RDW değerlerinin mortalite olan ilişkisi araştırılmış (116). 147 hasta dahil edilmiş ve 10 tanesi malignite hastasıymış. Sofa ve laktat değerlerinin ilk saat ve kırk sekizinci saat değerlerinin karşılaştırılması sonrası anlamlı sonuçlar elde edilmiş (sırasıyla $p = 0,006$, $< 0,001$). Acil servise başvuran kritik hastalardaki laktat değerinin mortalite üzerine anlamlı değerlerde olduğu sonucu bulunmuştur (116). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde ilk geliş laktat değeri ile mortalite ve qSofa arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bizim çalışmamızı destekler veriler içermektedir. Kritik hastalardaki qSofa skorları ile mortalite anlamlı ilişki içerisindedir.

Sepsis-3 konferansından (94) önce yapılan, acil servise SIRS ile başvuran hastalardaki prokalsitonin ve laktat düzeylerinin karşılaştırıldığı tez çalışmasında, toplam 86 hasta dahil edilmiş (117). Çalışmada en sık akciğer malignitesi (%40,7) gözlenmiş, ardından gastrointestinal sistem (%23,3), meme (%9,3) ve genitoüriner sistem maligniteleri (%8,1) kaydedilmiştir. Komorbid hastalıklardan hipertansiyon (%31,3), diyabetes mellitus (%16,2), KOAH (%11,6), KKY (%9,3) ve KBY (%3,4) gözlenmiştir. Sepsis gözlenen gruptaki laktat düzeyleri daha yüksek ($2,50 \pm 1,68$) olduğu görülmüş fakat sepsis olmayan grup ($1,67 \pm 0,61$) ile anlamlı fark gözlenmemiştir ($p = 0,054$). Aynı şekilde prokalsitonin için yapılan sepsis gözlenen hastalarda

daha yüksek olduğu kaydedilmiş ve aradaki fark anlamlı bulunmuştur ($p=0,042$). Laktat ve qSofa değeri bizim çalışmamızda anlamlı fark çıkmıştır. Bu çalışmadaki laktat düzeyinin anlamsız çıkması hasta sayısının az olmasına bağlanmıştır. Bunun yanında prokalsitonin ve laktat arasında anlamlı fark gözlenmemiş ve prokalsitoninin maliyet yükünden dolayı laktatın tercih edilmesi önerilmiştir (117). Bizim çalışmamızda prokalsitonin değerleri incelenmemiştir.

Mehmet Ali Aslaner'in yaptığı tez çalışmasında, acil servise başvuran kritik hastaların %42,5'inde hipertansiyon, %34,5'inde malignite, %29'unda koroner arter hastalığı, %21'inde diyabet tespit edilmiştir (118). Acil serviste 24 saatin üzerinde bekleyen hastaların mortalite değerleri anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,006$) (119). Bu çalışmadaki kritik hastaların %67,3'ü yoğun bakım ünitesine, %17,4'ü servislere yatırıldı. Çalışmada yoğun bakım ünitesine, dahiliye, genel cerrahi ve kardiyoloji gibi branşların birinci basamak yoğun bakımlarının dahil edildiği gözlemlendi. Bizim çalışmamızda %30,7 hipertansiyon, %19,3 diyabetes mellitus komorbiditesi mevcuttu. Kritik malignite hastalarının %20,9'u yoğun bakım ünitesinde takibe, %40,8'i servis takibine yönlendirildi. Acil servis bekleme süreleri çalışmaya dahil edilmediği için bununla ilgili yorum yapılamamıştır.

Sepsisle mücadele kampanyası kılavuzlarının topladığı veriler kullanılarak yapılan 2015 yılında yapılan çalışmada, 218 merkezde 28.150 hasta dahil edilmiştir (95). Laktat 2 mmol/L'den yüksek ve hipotansif olan hastalardaki mortalite oranları yüksek çıkmış. Laktat 4 mmol/L'den yüksek ve hipotansif seyreden hastalar diğer hastalardan anlamlı yüksek mortalite seyretmiş ($p<0,001$) (95). Sonuç olarak acil servise başvuran ağır sepsis ve septik şok hastalarında yüksek laktat seviyeleri yüksek mortalite ile ilerlemektedir. Laktatın 4 mmol/L'den yüksek olması tek başına bile mortalite için uyarıcı olmalıdır. Kestirim değeri için 4 mmol/L kullanılabilir (95). Bizim çalışmamızda da laktat seviyesindeki yükselme ile birlikte mortalitede artış gözlemlendi. Kritik malignite hastalarındaki ilk başvuru laktat kestirim değeri 2,95 mmol/L olarak hesaplandı. Acil servise başvuran hastalarda sepsis veya septik şok tanısı konmadan önceki mortalite tahminleri için kan laktat değerinin 4 mmol/L'den yüksek olması bizi uyarmalıdır. Bununla birlikte kritik vital bulgulara sahip hastalarda 2,95 mmol/L'den yüksek kan laktat değerlerinin anlamlılık düzeyi de yüksektir ($p<0,001$).

Yusuf Abul'un 2015'te yaptığı uzmanlık tezinde, iç hastalıkları yoğun bakım ünitesine yatırılan kritik hastalarda laktat değerleri irdelenmiştir (120). 229 hastanın dahil edildiği çalışmada, giriş, yatış ortalamaları ve çıkış laktat değerleri ölçülmüş, mortalite açısından karşılaştırılmıştır. Yatış boyunca ortalama kan laktat düzeyi ile çıkış kan laktat düzeyi mortalite

gözlenen hastalarda anlamlı yüksek ölçülmüştür (sırayla $p=0,01, <0,001$) (120). Aynı şekilde sepsis gözlenen hastalarda ilk geliş kan laktat düzeyi diğer hastalara göre anlamlı yüksek ölçülmüştür. Hastanın ilk alınan kan laktat değerinin artmış olması sepsis tanısını 1,49 katlık artırmaktadır. Bunun yanında Cox regresyon analizi sonucuna göre, ilk alınan kan laktat değerindeki artışın mortaliteyi 1,25 kat arttırdığı bulunmuş. Ardışık ve son ölçülen kan laktat düzeyleri ile birlikte kan laktat değerlerinin mortalite ve prognoz öngörüsü artmıştır. Bizim çalışmamızda laktat değerleri ile kritik hastaların mortalite durumlarında artış saptanmıştır. Yapılan Cox regresyon analizleri sonrası laktat değerindeki her bir birimlik artış için 1,108 katlık bir mortalite riski gözlenmiştir. Buradaki çalışma ile uyumlu veriler elde edilmiştir.

2016'da yapılan retrospektif çalışmada, 443 tane şiddetli sepsis ve septik şok hastası takip edilmiş ve ilk başvuru laktat düzeyleri 2,5mmol/L'den yüksek ve düşük olarak iki gruba ayrılmıştır. 28 günlük mortalite sonucu kaydedilmiştir. Komorbid hastalık olarak %32,7 hipertansiyon, %20,8 diyabet, %10,8 malignite ve %6,8 kronik böbrek yetmezliği gözlenmiş. Laktat seviyesi 2,5 mmol/L'nin üzerindeki grubun mortalite oranları %16,5, sağ kalanların oranı %5,8 olarak tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$) (114). Sonuç olarak sonraki yapılan çalışmalarda 2,5 olan ayırım değerini mortalite ve morbiditede kullanılabileceğini öngörmüştür (114). Bizim çalışmamızda ROC eğrisi ile tespit edilen laktat kestirim değeri 2,95'tir. Buradaki özgüllük %86,1 ve duyarlılık %35,0'dır. Bununla birlikte ciddi sepsis ve ciddi malignite hastalarında benzer laktat ayırım değerleri kullanılabilir.

Acil servise başvuran 65 yaş üzeri sepsis ve septik şok hastalarının platelet lenfosit oranı ve laktat değerlerinin mortaliteye olan etkisini araştıran tez çalışmasında, 131 hasta çalışmaya dahil edilmiştir (121). Mortalite gerçekleşen ve sağ kalan gruplar arasında sistolik ve diyastolik tansiyon, BUN (Kan üre azotu), GKS değerlerinde anlamlı farklar gözlenmiştir (sırayla $p=0,002, =0,045, <0,001, <0,001$) (121). İlk geliş kanlarındaki laktat değerlerinin mortalite gözlenen grupta daha yüksek (2,30), sağ kalan hastalarda düşük (1,95) ölçülmesine rağmen aradaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p=0,120$). qSofa ve mortalite arasında bakılan istatistiksel ölçümde anlamlı veriler elde edilmiş ($p<0,001$). Laktatın anlamlı sonuçlar vermemesini seri ölçüm yapılmamasına, ilk kanın yetersiz gelebileceğine bağlamışlardır. Bununla birlikte platelet lenfosit oranının mortalite oranlarını göstermede katkısının sınırlı olduğunu ve daha fazla çalışmanın yapılması gerektiğini bulmuşlardır ($p=0,821$). Bizim çalışmamızda sistolik ve diyastolik tansiyon, GKS, laktat ve qSofa mortalite gözlenen grupta anlamlı farklar saptanmıştır. Hasta sayısının az

olması ve malignite dışında diğer hastalıkların da bulunması iki çalışmayı birbirinden ayıran özellikler olarak göze çarpmaktadır.

Yoğun bakım hastalarının takiplerinde mortaliteyi öngörebilmek için kan laktat, CRP, tansiyon ve kreatinin değerlerini araştıran Özgür Metin'in uzmanlık tez çalışmasında, 120 hasta çalışmaya dahil edilmiştir (122). Komorbit hastalıklar kaydedilmiş fakat malignite hastası gözlenmemiş. Yoğun bakım ünitesindeki mortalite göz önüne alındığında 24. 48. ve 72. saat laktat değerleri mortalite gözlenen hastalarda anlamlı yüksek izlenmiştir (sırayla $p=0,011$, $=0,001$, $=0,010$). Aynı şekilde hastaların 28 günlük mortaliteleri karşılaştırıldığında 24. 48. ve 72. saat laktat değerleri mortalite gözlenen grupta anlamlı yüksek izlenmiştir. Bunun yanında laktat ve Sofa skoru incelendiğinde 24. 48. ve 72. saat kan laktat düzeyi 2 mg/dL üzerindeki hastalardaki Sofa değerleri diğer hastalara göre anlamlı yüksek izlenmiştir (122). Bunun yanında ilk ölçülen laktat değerleri yoğun bakım hastaları ve 28 günlük mortalite karşılaştırması yapılan grupta anlamlı gelmemiştir. Hasta takibinde tekrarlayan kan laktat ölümlerinin mortalite oranlarını öngörmedeki başarı artmaktadır. Bizim çalışmamızda hastaların ilk geliş kan laktat değerleri kaydedilmiş ve takip kan değerleri alınmamıştır. Kritik hastalardaki ilk laktat değerleri mortalite üzerine anlamlı sonuçlar vermiştir. Yoğun bakıma yatırılan her hasta için geçerli kan laktat kestirim değeri bulmak daha zorlayıcıdır.

Acil servise başvuran malignite hastalarındaki mortalite oranlarını laktat seviyeleri ile karşılaştıran, Steven Maher ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 5440 hasta dahil edilmiş ve 1837 hasta malignite hastası olarak gözlenmiş (123). Yedi ve otuz günlük laktat takiplerinde yükselen laktat seviyeleri olan malignite hastalarında anlamlı mortalite yükselişi tespit edilmiş ($p<0,001$). İlk başvuru laktat değerlerinde bulunan kestirim değerlerinin tekrar değerlendirilmesi gerektiğini ve ancak takiplerin yedi gün uzatılırsa anlamlı çıkacağını gözlemlemişler (123). Düşük laktat seviyeleri ile başvuran malignite hastalarında da mortalite gözlendiği için bu sonucu desteklemişler. Bizim çalışmamızda acil servise başvuran malignite hastaları qSofa skoruna ayrılarak kritik hastalar dahil edilmiştir. Daha düşük riskli hastalar dahil edilmemiştir. Burada dahil edilen tüm malignite hastalarındaki laktat seviyeleri ile yorum yapmak güçtür.

Muhammet Gömleksiz'in 2018 yılında yaptığı bir yılı kapsayan tez çalışmasında, en sık başvuru şikayetleri sırasıyla, Halsizlik (%20,3), Nefes darlığı (%16,6), Ateş (%12,9), Bulantı-Kusma (11,5), Ağrı (11,5) gözlenmiştir (124). Başvuru yapan primer maligniteler sırasıyla, Akciğer (%27,9), Kolorektal (%12,0), Mide (%6,8), Pankreas (%5,1) olarak tespit edilmiştir. Her malignitenin kendine özgü semptomlar ile acile başvurusu olduğu ve malignitenin evresinin

mortalitede etkili olduğu sonucu çıkmıştır (124). Acil servise başvuran 1603 malignite hastasının %55,8'i servis yatışı, %36,1'i taburcu, %6,8'i yoğun bakım yatışı ve %1,3'ü exitus olmuştur. Hastaların yoğun bakıma yatış oranları bizim çalışmada %20,9 gelmiştir. Acil serviste takip edilen 39 hasta (%3,7) exitus olmuştur. Bu çalışmaya dahil edilen hasta grubunda kritik hasta ayırımı yapılmamıştır. Başvuru şikayetleri, primer malignite öyküsü bizim çalışmamızdaki veriler ile uyumlu bulunmuştur.

Acil servise KOAH atak ile başvuran hastaları inceleyen Okyanus Aykan'ın tez çalışmasında, 68 hasta dahil edilmiş ve başvuruda alınan ile kontrol olarak alınan kan laktat değerleri karşılaştırılmıştır (125). KOAH atak ile gelen hastalarda ilk laktat değerleri kontrol değerlere göre daha yüksek bulunmuş. Bunun yanında tedavi sonrası yoğun bakım yatışı veya servis yatışı yapılan hastaların laktat düzeyleri taburcu olanlara göre daha yüksek bulunmuştur ($p=0,005$) (125). Bizim çalışmamızda da yüksek laktat değeri ile servis ve yoğun bakım ünitesi yatışı arasında anlamlı yükseklik gözlenmiştir. Bunun yanında bu çalışmada malignite veya yandaş hastalıklar sorgulanmamıştır. Hastaların kritik durumları değerlendirilmemiştir.

Selçuk Asan'ın malignite hastaları ile ilgili yaptığı 114 hastalı, tez çalışmasında, hipertansiyon (%42), diyabet (%17,5), aritmi (%17,5), böbrek yetmezliği (%17,5) komorbiditeleri gözlenmiş (126). Primer maligniteler sırayla akciğer (%24,6), sindirim sistemi (%19,7), baş-boyun (%10,5), meme (%7,9) olarak tespit edilmiş. Kemoterapi tedavisi alan 69 hastanın, 58 (%84,0)'i exitus olmuş ve mortalite açısından anlamlı bulunmuştur ($p:0,029$). Radyoterapi tedavisi gören 31 kişiden 24 (%77,4)'ü exitus olmuş ve mortalite açısından anlamlı bulunmamıştır ($p=1$). Çalışmada, hastaların malignitelere bağlı ortaya çıkan sepsis, solunum yetmezlikleri ve pnömoni gibi ikincil sebepler ile yoğun bakım ihtiyaçları artmakta olduğu sonucu çıkmıştır. Erken dönem ortaya çıkan çoklu organ yetmezliği tablosu ve tedaviye geç başlamanın mortaliteyi artırıcı etkisi vardır (126). Bizim çalışmamızdaki komorbiditelere benzer oranlarda hastalar bulunmaktadır. Kemoterapi ve radyoterapi alan hastalardaki mortalite oranları anlamlı yüksek çıkmıştır ($p<0,001$). Malignite hastalarındaki tedaviye başlama zamanı sorgulanmamıştır.

2019 yılında yapılan, pulmoner emboli hastalarında laktatın otuz günlük mortalite üzerine etkilerini inceleyen tez çalışmasında, 190 hasta dahil edilmiş (127). Laktat kestirim değeri 2 mmol/L alınarak otuz günlük mortalite ile karşılaştırılmış ve anlamlı bulunmuş ($p=0,001$). ROC eğrisine göre 2 ve üzeri laktat değerleri için duyarlılık %30, özgüllük %90 hesaplanmış ve eğri altında kalan alan 0,60 standart hata 0,054 bulunmuştur (127). Çalışmada malignitesi olan 57

hastadan 21 (%11,0) tanesi otuz gün içerisinde exitus olmuş ve mortalite laktat karşılaştırılmasında mortalite gözlenen grupta ikiden yüksek laktat değerleri ile anlamlı sonuçlar elde edilmiş ($p<0,001$). Bizim çalışmamızdaki verilere benzer sonuçlar ortaya çıkmış ve laktat kestirim değeri daha düşük bulunmuştur.

Mehmet Ali Coşar'ın 118 hasta ile yaptığı tez çalışmasında, sepsis hastalarının giriş, 6. 12. ve 24. saat laktat, CRP, prokalsitonin düzeyleri ölçülmüş ve karşılaştırılmıştır (128). 57 hastada mortalite gözlenmiştir. Mortalite gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında giriş, 6. 12. ve 24. saat kan laktat değerleri karşılaştırılmış ve her dört karşılaştırmada mortalite gözlenen grupta kan laktat değerleri anlamlı yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). Bunun yanında Sofa ve APACHE skorları ile karşılaştırılan mortalite durumu sonucu mortalite gözlenen grupta skorlar anlamlı yüksek gelmiştir ($p<0,001$). ROC eğrisi ile oluşturulan grafikte hastanın geliş saatindeki kan laktat kestirim değeri 2,2 mmol/L saptanmış, duyarlılık %82,5 ve özgüllük %85,2 bulunmuştur. Hastanın takibindeki altıncı saat laktat kestirim değeri için duyarlılığı %77,2 ve özgüllüğü %85,7 bulunmuştur. Çalışma sonucunda sepsis hastalarının prognozlarını öngörmede tek parametrenin yetersiz olduğunu ve birden fazla skorlama sistemi ve parametrenin kullanılması gerektiği sonucuna ulaşmışlardır. Bizim çalışmamızdaki laktat kestirim değeri daha yüksek bulunmuş ve özgüllüğü daha yüksektir. Bu çalışmada dahil edilen hastaların %22,9'unda malignite mevcuttu ve örneklem sayısı düşüktü. Daha büyük örneklem sayıları ile kapsamlı çalışmalar yapılmalıdır.

Ezgi Çimen Güneş'in 2019'da yaptığı tez çalışmasında yoğun bakıma kabul edilen kritik hastalarda birden çok parametre ile mortalite arasındaki ilişkiyi irdelemiştir (129). Hastaların nabız, trombosit sayısı ve bikarbonatın 72. saat değerlerinin mortalite arasında anlamlı ilişki gözlenmiş. Kritik hastaların yoğun bakıma kabulündeki ilk saat ve 72. saat kanlarındaki, laktat, solunum sayısı, lenfosit sayısı, RDW (Eritrosit dağılım aralığı), GKS, Sofa, qSofa, APACHEII değerleri mortalite üzerine anlamlı sonuçlar vermiştir. 72. saat RDW değeri ve qSofa yada Sofa parametreleri birleştirildiğinde sağkalım üzerine anlamlı sonuçlar gözlenmiştir (129). Bizim çalışmamızda da vital bulgulardan sistolik ve diyastolik tansiyon, solunum sayısı, oksijen saturasyonu ve GKS mortalite üzerine anlamlı sonuçlar vermiştir. Ateş ve nabız bizim çalışmamızda sağkalım üzerine etkisi gözlenmemiştir. Sofa ve qSofa skorları birlikte değerlendirilmediği için karşılaştırılamamıştır. qSofa ve mortalite üzerine de anlamlı sonuçlar gözlenmiştir ($p<0,001$).

Sepsis tanı ve prognoz tahmini için acil servis başvurusu ve hastane içi takipleri karşılaştıran Ayşın Toker'in uzmanlık tezinde, 976 hasta dahil edilmiş ve 118 hastada (%12,1) malignite gözlenmiştir (130). Acil servise başvuran mortalite gözlenen ve gözlenmeyen hasta grupları arasında SIRS, qSofa ve qSofa+Laktat skorlamaları karşılaştırılmış ve qSofa ($p=0,026$), qSofa+Laktat ($p=0,013$) mortalite gözlenen grupta anlamlı yüksek gözlenmiştir (130). Hastane içi mortalite karşılaştırılması yapıldığında SIRS, qSofa ve qSofa+Laktat skorları için anlamlı sonuçlar elde edilmemiştir. Sonuç olarak acil servis başvurusu ve hastane içi takiplerde, sepsis tanısında Sofa skoru, yüksek duyarlılığa ve negatif öngörücülüğe sahiptir. Acil servise başvuran hastalarda qSofa skoru, Sofa skoruna göre daha yüksek mortalite öngörme duyarlılığına sahip olmasına rağmen düşük özgüllüğe sahiptir. Acil servise başvuran sepsis hastalarının prognozunu öngörmede qSofa+Laktat skoru kullanılabilir. Hastane içi prognoz tayininde anlamlı bulunmamıştır (130). Bizim çalışmamızda da qSofa ve laktat değerlerindeki yükseklik mortalite ile doğrudan ilişkili bulunmuştur. Acil servis başvurularında qSofa ve laktat değerlerinin birlikte değerlendirilmesi klinisyenlere yardımcı olabilir.

Acil servise ilk başvuru anındaki serum laktat değerinin mortaliteyi öngörmedeki yeri isimli, 2019 yılındaki tez çalışmasında, 1382 hasta dahil edilmiş, ek hastalığı olmayan 558 (%40,4) kişi tespit edilmiş (131). Hipertansiyon (%36,0), Diyabetes mellitus (%24,0), KOAH (%14,5), Hiperlipidemi (%13,2), KAH (%11,7), SVO (%4,7), Malignite (%4,6) hastası tanımlanmış ve hastaneye yatış olup olmaması üzerine çalışmayı planlamışlardır. pH değeri 7,1 ve altındaki hastalarda anlamlı hastane yatışı gözlenmiştir ($p=0,015$). Bunun yanında kan gazındaki pO_2 , pCO_2 ve bikarbonat değerleri de hastane yatışı için anlamlı değerlendirilmiş. Erkeklerde daha sık mortalite gözlenmiş ve yaş arttıkça mortalite oranı yükselmiş (131). ROC analizi sonrası kan laktat kestirim değerini 3,6 mmol/L olarak belirlemişler ve mortalite ile anlamlı sonuçlar elde etmişler ($p=0,001$). Duyarlılığı %46,5 özgüllüğü %88,27 bulmuşlar. Bizim çalışmadaki ROC veri analiz sonuçlarına benzer sonuçlar elde edilmiş. Kestirim değeri ve özgüllük değerleri benzer çıkmıştır. Yaş bizim çalışmamızda mortalite ile doğrudan ilişkili bulunmamıştır.

Cemalettin Sakal'ın acil servise başvuran ve SVO tanısı alan hastaların kan laktat düzeylerinin mortaliteye olan etkisini inceleyen tez çalışmasında, 400 hasta araştırılmıştır (101). Hastaların %74,0'ında hipertansiyon, %36,0'da diyabet, %23,2'sinde koroner arter hastalığı tespit edilmiştir. Bir aylık sağ kalan hastaların laktat değeri $2,1\pm 0,7$, exitus olan hastalarda $2,6\pm 0,9$ gelmiştir. Anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,006$) (101). Sağ olan hastaların yaş

ortalamları $69,9 \pm 13,3$, exitus olanların $78,5 \pm 11,6$ bulunmuş ve yaş ile mortalite arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,002$). Bir aylık mortalite %5,8 olarak bulunmuştur (101). Bizim çalışmamızda yaş faktörünün mortalite üzerine anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,942$). Bu çalışmada serebrovasküler hastalık incelenmiş ve malignite hastaları ayrıca not edilmemiştir. SVO aynı maligniteler gibi mortalitesi yüksek seyreden bir hastalıktır. SVO hastalarında artan laktat değeri ile mortalite arasında anlamlı oran bulunmuştur.

Mehtap Küçük ve arkadaşlarının yaptığı, Türkiye’de yoğun bakım ünitelerinde hekimin mortaliteyi öngörebilme gücü isimli çalışmada, malignitesi olan 77 hastanın 17 tanesi RT ve KT tedavisine cevap vermeyen ilerlemiş malignite hastasıymış. Bu hastalardan 15 tanesinin mortaliteye uğradığı öngörülmüş ve 15 hasta (%100) da exitus olmuştur (132). Bunun yanında yaşlı malignite hastalarındaki mortalite oranı daha yüksek bulunmuştur. Hastaların ilk yatışlarında ve takiplerinde değerlendirilen Sofa ve Apache 2 skorlamalarındaki puan artışı mortalitenin artışı ile orantılı bulunmuş (132). Bizim çalışmamızda da qSofa değeri ile mortalite arasında anlamlı oran gözlemlendi ($p<0,001$). qSofa skoru yüksek gözlenen hastalarda mortalite oranları artmaktadır. İlerleyen yaşlarda artan maligniteler diğer çalışmalarda da irdelenmiş ve anlamlı bulunmuştur (119; 124).

İhsan Ulusoy’un 2020 yılında yaptığı uzmanlık tez çalışmasında, acil servise başvuran onkoloji hastaları değerlendirilmiş ve kan laktat düzeyinin mortalite üzerine etkileri irdelenmiştir (133). Çalışmaya 1490 hasta dahil edilmiş, en sık akciğer (%28,4) ve sırayla meme (%11,1), kolon (%10,5), mide (%8,4), rektum (%4,8) ve pankreas (%4,7) maligniteleri gözlemlenmiştir. Acil servisteki hasta sonlanımları %71,5’i taburcu, %20,7’si servis yatışı, %7,6’sı yoğun bakım ünitesine yatış ve %0,2’si exitus gerçekleşmiştir (133). Hastaların otuz günlük mortalitesi %27,9 olarak saptanmış. Hastaların klinik sonlanımları ile mortalite arasında anlamlı bağlantı bulunmuş, yoğun bakıma yatırılan hastaların mortalite değerleri anlamlı yüksek çıkmış ($p<0,001$). Çalışmanın sonucunda kan laktat değerinin ve Zubrod skorunun acil servise başvuran malignite hastalarının kısa ve orta dönem mortalitelerini öngörmeye aktif kullanılabileceği göstermiştir (133). Bizim çalışmamızdaki laktat verileri ile uyumlu olduğu gözlemlenmiştir. Bizim çalışma grubumuzda daha fazla kritik hasta olduğu için taburculuk oranı daha düşüktür, bunun yanında yoğun bakım yatışı ve servis yatışı oranları yüksektir. Aynı şekilde kan laktat değerinin kısa ve orta dönem mortalite üzerine anlamlı öngörüler sağladığı gösterilmiştir (Tablo-24).

6. KISITLILIKLAR

Çalışmamız çift merkezli olmasına karşın daha geniş hasta popülasyonu ile çalışılabilmesi için daha çok merkez dahil edilebilirdi.

Çalışmanın süresi geniş çaptaki diğer çalışmalara göre görece kısaydı ve daha uzun çalışmalar planlanabilir. Süre uzadıkça hasta sayısında ve verilerin güvenilirliğinde artış beklenir.

Bir diğer kısıtlılık çalışmada alınan kan gazı değerlerinin hastanın ilk gelişinde alınması ve sonrasında kontrol kanları olsa bile çalışmaya dahil edilmemesi olabilir. Literatürde tekrarlayan kan gazı analizlerindeki güvenilir veriler daha yüksektir. 48. hatta 72. saatte alınan kan gazı ile mortalite arasında bağ bulunmuştur (129; 133). Acil servis içerisinde yaptığımız çalışmada ilk ve hızlı olan kan sonuçları ile anlamlı sonuçlar elde etmek istedik.

Çalışmamızda hastaların komorbid hastalıkları sorgulandı fakat kullandıkları ilaçlar ayrıntısıyla sorgulanmadı ve ele alınmadı. Laktat yüksekliği yapabilecek ilaçlar göz ardı edildi.

Hastaların malignitelerinin evre ve sınıflaması ayrıntılı sorgulanmadı ve not edilmedi. Kritik durumları vital bulgular esas alınarak yapıldı. İleri evre malignite hastalarındaki laktat yükseklikleri ayrıca irdelenemedi.

Acil servise başvuran kritik malignite hastalarını dahil ettiğimiz çalışmada, kritik parametresine dikkat ettiğimiz için malignite sıklıkları literatür ile uyumlu olmadığı gözlemlendi (1). Bu da her malignitenin acil servise onkolojik acil veya ciddi semptom ile başvurmadığını düşündürdü.

Kliniğimizde palyatif bakım servisi ve onkoloji servisinin bulunmamasından dolayı yaşlı bakım hastaları yüksek oranda eve taburcu edildi. Servis hastaları diğer branşlar arasında dağıldı. Onkoloji hastaları servis eksikliğinden dolayı başka hastaneleri tercih etmiş olabilirler.

Çalışmamızdaki hasta sayısının fazlalığı, komorbid hastalıkları dahil edilmesi, malignite tiplerinin ayrılması çalışmamızın güçlü kılan faktörlerdir.

7. SONUÇ

Acil servise başvuran 1044 kritik malignite hastası ile prospektif yaptığımız çalışma sonucunda, kan gazı parametrelerinden laktat, pH, bikarbonat ve BE'nin 30 günlük mortalite açısından anlamlı sonuçlar verdiğini bulduk.

Başvuru anındaki kan laktat değeri yükseldikçe mortalite oranlarında yükselme gözlemlendi. ROC analizi ile bulunan 2,95 kestirim değeri %35,0 duyarlılık ve %86,1 özgüllük değeri ile, mortalite riski düşük hastaları yüksek oranda tanıyabilme ihtimaline sahiptir. Literatürde gözlenen laktat kestirim değerleri ile benzerlik gösterdiği görüldü. Kan laktat düzeyindeki her birim artış için mortalite riskinin 1108/1000 kat arttığı saptandı. Maligniteye sahip hastalarda bazal laktat değerinin daha yüksek seyrettiği görüldü (101; 121; 122; 127; 133).

Kan gazı parametrelerinden pH'ın düşük seyretmesi mortalite riskini arttıran anlamlı bir faktördür. Bikarbonat değerindeki düşüklük aynı şekilde mortalite riskini artırır.

BE değerinin normal aralığı -3 ile +3 arasında değişmektedir. Çalışmamızda düşük seyreden değerlerde anlamlı mortalite riskinde artış saptanmıştır ($p<0,001$). Literatürde benzer şekilde BE'deki düşüklük ile mortalite arasında anlamlı ilişki vardır (115).

Acil serviste qSofa skorlama sisteminin pratikliğini ve mortalite riskini öngörebilmesini değerlendirdik, iki ve üzeri değerlerde mortalitede anlamlı yükseklik saptandı. Literatürde yapılan çalışmalar da benzer sonuçlar içermektedir. Bununla birlikte değişen hastanın kliniği ve durumu ile birlikte tekrar qSofa skoru hesaplanmalı ve riskler gözden geçirilmelidir.

Çalışmamızda hastaların hastane başvuruları sırasında ölçülen sistolik ve diyastolik tansiyonlarındaki düşüklük ile mortalitede yükselme olduğu gözlemlendi. Oksijen saturasyonundaki düşme ve solunum sayısındaki artış ile mortalite riskinde artış arasında da anlamlı sonuçlar elde edildi.

Kemoterapi ve radyoterapi gören malignite hastalarındaki mortalite oranları bu tedavileri almayanlara göre anlamlı yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,001$). Kemoterapi ve radyoterapinin

genellikle metastaz yapmış ileri evre kanserlerde kullanılan tedaviler olmasının bir sebebi olarak mortalitede ciddi artış gözleendiği düşünöldü.

Acil servise başvuran ve malignitesi bulunan hastalarda onkolojik aciller akılda tutulmalı ve laktat kestirim değerinin diğer hastalıklardan daha yüksek olacağı göz önünde tutulmalıdır. Kan laktat değerleri yüksek gözlenen hastalar daha hızlı tanı ve tedavi sürecine alınarak mortalite risklerinin yüksek olacağı akılda tutulmalıdır. Acil tıp pratiğinde laktat ve kan gazı parametreleri etkin mortalite prekürsörleri olarak kullanılabilir. Her hasta grubu için farklı kestirim değerleri kullanmak öngörü gücünü artırır ve bu veriler için daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.



8. KAYNAKLAR

1. ECIS—European Cancer Information System (ECIS). <https://ecis.jrc.ec.europa.eu> (01 March 2021, date last accessed).
2. Allemani C, Weir HK, Carreira H et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet* 2015; 385(9972): 977–1010.
3. Rivera DR, Gallicchio L, Brown J, Liu B, Kyriacou DN, Shelburne N. Trends in Adult Cancer-Related Emergency Department Utilization: An Analysis of Data From the Nationwide Emergency Department Sample. *JAMA Oncol.* 2017 Oct 12;3(10):e172450. s.l. : doi: 10.1001/jamaoncol.2017.2450.
4. Kumar V, Abbas A, Fausto N, Mitchell R. Neoplasia. In: Stricker T, Kumar V. Robbins Basic Pathology. 8th edition. Istanbul:Nobel Tıp Kitapevi 2008. 171-224.
5. Znagyaki et al. Causes of death in cancer patients. *Cancer*, 33 (1974); 568-573.
6. Caterino JM et al. Analysis of Diagnoses, Symptoms, Medications, and Admissions Among Patients With Cancer Presenting to Emergency Departments. *JAMA Netw Open.* 2019 Mar 1;2(3):e190979. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.0979.
7. Esteva M, et al. Emergency presentation of colorectal patients in Spain. *PLoS One.* 2018 Oct 1;13(10):e0203556. doi: 10.1371/journal.pone.0203556. .
8. Globocan. (2020). GLOBOCAN 2020: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2020. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx> adresinden ulaşılmıştır.
9. Putora P, Leskow P, McDonald F, Batchelor T, Evison M. International guidelines on stage III N2 nonsmall cell lung cancer: surgery or radiotherapy?. *ERJ Open Res* 2020; 6: 00159-2019. Doi:10.1183/23120541.00159-2019.
10. Yekedüz E, Utkan G, Ürün Y. A systematic review and meta-analysis: the effect of active cancer treatment on severity of COVID-19. *Eur J Cancer.* 2020 Dec;141:92-104. doi: 10.1016/j.ejca.2020.09.028. .
11. Liang X et al. Treatment strategies for metastatic gastric cancer: chemotherapy, palliative surgery or radiotherapy? *Future Oncol.* 2020 Feb;16(5):91-102. doi: 10.2217/fon-2019-0495.
12. Evers C, Ostheimer C, Sicker F, Vordermark D, Medenwald D. Benefit from surgery with additional radiotherapy in N1 head and neck cancer at the time of IMRT: A populationbased

study on recent developments. PLoS ONE. 2020 15(2): e0229266. Doi:10.1371/journal.pone.0229266.

13. Higdon ML, Atkinson CJ, Lawrence KV. Oncologic Emergencies: Recognition and Initial Management. *Am Fam Physician*. 2018 Jun 1;97(11):741-748.

14. Pi J, Kang Y, Smith M, Earl M, Norigian Z, McBride A. A review in the treatment of oncologic emergencies. *J Oncol Pharm Pract*. 2016 Aug;22(4):625-38. doi: 10.1177/1078155215605661.

15. Shaghayegh Kamian, Shabnam Tehrani, Ali Vafaei, Parvin Kashani. Critical Evaluation of Emergency Department Management in Oncology Patients with Chemotherapy- Induced Complications. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*. 2021, 25(1);4602–4610.

16. Thandra K, Salah Z, Chawla S. Oncologic Emergencies-The Old, the New, and the Deadly. *J Intensive Care Med*. 2020 Jan;35(1):3-13. doi: 10.1177/0885066618803863.

17. Klemencic S, Perkins J. Diagnosis and Management of Oncologic Emergencies. *West J Emerg Med*. 2019 Mar;20(2):316-322. doi: 10.5811/westjem.2018.12.37335.

18. Lewis MA, Hendrickson AW, Moynihan TJ. Oncologic emergencies: Pathophysiology, presentation, diagnosis, and treatment. *CA Cancer J Clin*. 2011 Sep-Oct;61(5):287-314. doi: 10.3322/caac.20124.

19. Isikber C, et al. Evaluation of the frequency of patients with cancer presenting to an emergency department. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2020 Oct;66(10):1402-1408. doi: 10.1590/1806-9282.66.10.1402.

20. Williams C et al. Guideline Discordance and Patient Cost Responsibility in Medicare Beneficiaries With Metastatic Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17(10):1221–1228. Doi: 10.6004/jnccn.2019.7316.

21. Shao C, He J, Stein K, Keefe S. Chemotherapy treatments, costs of care, and survival for elderly patients diagnosed with cervical cancer: an observational study. *Curr Med Res Opin*. 2020 Jul;36(7):1187-1194. doi: 10.1080/03007995.2020.1758928.

22. Mayer D, Alfno C. Personalized Risk-Stratified Cancer Follow-Up Care: Its Potential for Healthier Survivors, Happier Clinicians, and Lower Costs. *JNCI J Natl Cancer Inst* (2019) 111(5): djy232. Doi: 10.1093/jnci/djy232.

23. Mayerhoefer M et al. PET/MRI versus PET/CT in oncology: a prospective single-center study of 330 examinations focusing on implications for patient management and cost

considerations. *Eur J Nucl Med* 52 *Mol Imaging* (2020) 47:51–60. s.l. : Doi:10.1007/s00259-019-04452-y.

24. Yang H et al. Association of a novel seven-gene expression signature with the disease prognosis in colon cancer patients. *Aging* (Albany NY). 2019 Oct 15;11(19):8710-8727. doi: 10.18632/aging.102365.

25. Bakitas MA et al. Early Versus Delayed Initiation of Concurrent Palliative Oncology Care: Patient Outcomes in the ENABLE III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2015 May 1;33(13):1438-45. doi: 10.1200/JCO.2014.58.6362.

26. Schwartz G. Benign Neoplasms and “Inflammations” of the Breast. *Clinical Obstetrics and Gynecology*: June 1982 - Volume 25 - Issue 2 - p 373-385.

27. Moertel C, Dockerty M, Baggenstoss A. Multiple Primary Malignant Neoplasms. *CANCER* March-April 1961; 14(2) 221-230.

28. Zemheri E. ve ark. Kolorektal Adenokarsinomlarda Nöroendokrin Diferansiyasyon-Prognoz ilişkisi. *Göztepe Tıp Dergisi*, 2001; 16: 209-212.

29. Tanyeri A, Çildağ M, Köseoğlu Ö. Hepatosellüler Karsinomda Diferansiyasyon Derecesinin Adc Histogram Analiz Sonuçları Ve Kontrastlı Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları İle İlişkisi. *Bozok Med J* 2020; 10(3):27-35. Doi: 10.16919/bozoktip.733841.

30. Karimova A, Pinsky D. The endothelial response to oxygen deprivation: biology and clinical implications. *Intensive Care Med* (2001) 27: 19-31. Doi: 10.1007/s001340000790.

31. Lubezky N, et al. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: Management and long-term outcome. *EJSO*; 2017 June 43 (6), 1056-1060. Doi:10.1016/j.ejso.2017.02.001.

32. Zhou L, Dicker DT, Matthew E, El-Deiry WS, Alpaugh RK. Circulating tumor cells: silent predictors of metastasis. *F1000Res*. 2017;6:F1000 Faculty Rev-1445. Published 2017 Aug 14. doi:10.12688/f1000research.11313.1.

33. Fares J, Fares MY, Khachfe HH, Salhab HA, Fares Y. Molecular principles of metastasis: a hallmark of cancer revisited. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Mar 12;5(1):28. doi: 10.1038/s41392-020-0134-x.

34. Ruggero D. Translational control in cancer etiology. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013 Feb 1;5(2):a012336. doi: 10.1101/cshperspect.a012336. Erratum in: *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012 Nov;4(11). doi:10.1101/cshperspect.a015891.

35. Welch DR, Hurst DR. Defining the Hallmarks of Metastasis. *Cancer Res*. 2019 Jun 15;79(12):3011-3027. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0458.

36. Copur MS, Manapuram S. Multiple Primary Tumors Over a Lifetime. *Oncology (Williston Park)*. 2019 Jul 16;33(7):629384.
37. Bray F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
38. Numanoğlu Tekin R , Şahin B . Türkiye’de kolon ve rektum kanseri tedavi maliyetinin yukarıdan aşağı maliyet yaklaşımı ile belirlenmesi. *Sosyal Güvence*. 2020; 0(16): 140-164.
39. DeSantis CE et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019 Nov;69(6):438-451. doi: 10.3322/caac.21583.
40. The Cancer Atlas.(2021). Explore data, Turkey risk factors and the burden. Compare countries and worldwide in 2021. <https://canseratlas.cancer.org/data/compare> adresinden ulaşılmıştır.
41. Blair A, Zahm SH, Pearce NE, Heineman EF, Fraumeni JF Jr. Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scand J Work Environ Health*. 1992 Aug;18(4):209-15. doi: 10.5271/sjweh.1578.
42. Yel P, Karadakovan A. Dünyada ve Türkiye’de Meme Kanseri Hastalarının Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi Kullanımı. *Cumhuriyet Üniv. Sağ. Bil. Enst. Derg*. 2020 (5)1: 36-46.
43. Tomblin G, et al. Proteomics of Long-Lived Mammals. *Proteomics*. 2020 Mar;20(5-6):e1800416. doi: 10.1002/pmic.201800416. .
44. Necula L, et al. Recent advances in gastric cancer early diagnosis. *World J Gastroenterol*. 2019 May 7;25(17):2029-2044. doi: 10.3748/wjg.v25.i17.2029.
45. Wang L. Early Diagnosis of Breast Cancer. *Sensors (Basel)*. 2017 Jul 5;17(7):1572. doi: 10.3390/s17071572.
46. Zheng G, Yu H, Kanerva A, Försti A, Sundquist K, Hemminki K. Familial risks of ovarian cancer by age at diagnosis, proband type and histology. *PLoS One*. 2018 Oct 3;13(10):e0205000. doi: 10.1371/journal.pone.0205000.
47. Lewandowska AM, Rudzki M, Rudzki S, Lewandowski T, Laskowska B. Environmental risk factors for cancer - review paper. *Ann Agric Environ Med*. 2019 Mar 22;26(1):1-7. doi: 10.26444/aaem/94299.
48. Tomasetti C, Li L, Vogelstein B. Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. *Science*. 2017 Mar 24;355(6331):1330-1334. doi: 10.1126/science.aaf9011.

49. Feinberg A. The epigenetics of cancer etiology. *Seminars in Cancer Biology* Volume 14, Issue 6, December 2004, Pages 427-432.
50. O'Donnell K, Meaney M. Epigenetics, Development, and Psychopathology. *Annual Review of Clinical Psychology* Vol.16, May 2020 :327-350.
51. Sun YS et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci.* 2017 Nov 1;13(11):1387-1397. doi: 10.7150/ijbs.21635.
52. Cruz C, Tanoue L, Matthay R. Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med* 32 (2011) 605–644, doi:10.1016/j.ccm.2011.09.001.
53. Erbaycu AE. Akciğer kanserinde epidemiyoloji ve risk faktörleri. Ünsal M, editör. *Akciğer Kanseri*. 1.Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.1-5.
54. Kodaz H. Genç yaş akciğer kanserlerinin klinikopatolojik özellikleri. *Kocaeli Medical J* 2017; 6; 1: 1-4.
55. Golemis EA et al. Molecular mechanisms of the preventable causes of cancer in the United States. *Genes Dev.* 2018 Jul 1;32(13-14):868-902. doi: 10.1101/gad.314849.118.
56. Park JH et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with early-stage triple-negative breast cancers (TNBC) who did not receive adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol.* 2019 Dec 1;30(12):1941-1949. doi: 10.1093/annonc/mdz395.
57. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health.* 2020 Feb;8(2):e180-e190. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30488-7.
58. Uğur Ö. Kanser hastasının semptom yönetimi. *Türk Onkoloji Dergisi* 2014;29(3): 125-135.
59. Koçak S , Ertekin B , Polat M , Girişgin S , Kara H . Onkolojik Hastaların Acil Servise Başvuru Nedenleri. *Sakarya Tıp Dergisi.* 2012; 2(1): 16-20.
60. Seven M, Akyüz A, Sever N, Dinçer Ş. Kanser tanısı alan hastaların yaşadığı fiziksel ve psikolojik semptomların belirlenmesi. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 2013;12(3): 219-224.
61. Şahin H, Kocamaz D, Yıldırım M. Kanser sürecinde psikolojik sorunlar ve psiko-onkoloji. *Zeugma Health Res.* 2020;2(3):136-141.
62. Pasechnikov V, Chukov S, Fedorov E, Kikuste I, Leja M. Gastric cancer: prevention, screening and early diagnosis. *World J Gastroenterol.* 2014 Oct 14;20(38):13842-62. doi: 10.3748/wjg.v20.i38.13842.
63. Erol M, Onner H, Taştekin G. Akciğer Kanseri Hastalarda Fdg Pet bt Parametrelerinin Klinik Evre İle İlişkisi. *Selcuk Med J.* 2021;37(1): 24-31.

64. Alpaslan N . Meme kanseri tanısı için derin öznitelik tabanlı karar destek sistemi. Selçuk Üniversitesi Mühendislik, Bilim Ve Teknoloji Dergisi. 2019; 7(1): 213-227.
65. Yadav A, Mohite S. Cancer- A Silent Killer: An Overview. Asian J. Pharm. Res. 2020; 10(3):213-216. DOI: 10.5958/2231-5691.2020.00036.2.
66. Pich O, Muiños F, Lolkema MP, Steeghs N, Gonzalez-Perez A, Lopez-Bigas N. The mutational footprints of cancer therapies. Nat Genet. 2019 Dec;51(12):1732-1740. doi: 10.1038/s41588-019-0525-5.
67. Albers MJ et al. Hyperpolarized ¹³C lactate, pyruvate, and alanine: noninvasive biomarkers for prostate cancer detection and grading. Cancer Res. 2008 Oct 15;68(20):8607-15. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0749.
68. Yang L et al. Targeting Stromal Glutamine Synthetase in Tumors Disrupts Tumor Microenvironment-Regulated Cancer Cell Growth. Cell Metab. 2016 Nov 8;24(5):685-700. doi: 10.1016/j.cmet.2016.10.011.
69. Goral V. Pancreatic Cancer: Pathogenesis and Diagnosis. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(14):5619-24. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.14.5619.
70. Hanna T P et al. Mortality due to cancer treatment delay: systematic review and meta-analysis BMJ 2020; 371:m4087 doi:10.1136/bmj.m4087.
71. Hortobagyi GN, Edge SB, Giuliano A. New and Important Changes in the TNM Staging System for Breast Cancer. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2018 May 23;38:457-467. doi: 10.1200/EDBK_201313.
72. Feng SH, Yang ST. The new 8th TNM staging system of lung cancer and its potential imaging interpretation pitfalls and limitations with CT image demonstrations. Diagn Interv Radiol. 2019 Jul;25(4):270-279. doi: 10.5152/dir.2019.18458.
73. Pich O, Muiños F, Lolkema MP, Steeghs N, Gonzalez-Perez A, Lopez-Bigas N. The mutational footprints of cancer therapies. Nat Genet. 2019 Dec;51(12):1732-1740. doi: 10.1038/s41588-019-0525-5.
74. Vanni S et al. High Plasma Lactate Levels Are Associated With Increased Risk of In- hospital Mortality in Patients With Pulmonary Embolism. Academic Emergency Medicine. 2011;18(8):830-5.
75. Türk Hematoloji Derneği Erişim: (<http://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/YDPS-10-5-2100.pdf>) Erişim tarihi: 09.12.2015.

76. Tisdale M. Cachexia in cancer patients. *Nat Rev Cancer*, (2002):2, 862–871. <https://doi.org/10.1038/nrc927>.
77. Miniksar Ö , Aydın A . Palyatif Bakım Ünitelerinde Yatan Hastaların Retrospektif Analizi. *J Contemp Med*. 2020; 10(3): 429-433.
78. Robertson L, Al-Haddad M. Recognizing the critically ill patient. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine* 2013;14(1): 11-14. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2012.11.010>.
79. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med*. 2013 May;41(5):1167-74. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827c09f8.
80. Bone RC et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. s. 1992 Jun;101(6):1644-55. doi: 10.1378/chest.101.6.1644.
81. Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 43: 304-377, 2017.
82. New Definitions for Sepsis and Septic Shock. Abraham, Edward. 8, 2016, *JAMA*, Cilt 315, s. 757-759. doi:10.1001/jama.2016.0290.
83. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *Lancet*. 2018 Jul 7;392(10141):75-87. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30696-2.
84. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med*. 2018 Jun;44(6):925-928. doi: 10.1007/s00134-018-5085-0.
85. Rao LV, Pechet L. Wallach's interpretation of diagnostic tests. Laboratory tests. (Williamson MA, Snyder LM, ed) 10'uncu baskı. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 765- 1202, 2014.
86. Kellett J, Deane B, and Gleeson M: Derivation and validation of a score based on Hypotension, Oxygen saturation, low Temperature, ECG changes and Loss of independence (HOTEL) that predicts early mortality between 15min and 24 h after admission to an acute. s.l. : medical unit. *Resuscitation* 2008; 78: pp. 52-58.
87. Stenhouse C. et al. Prospective evaluation of a modified Early Warning Score to aid earlier detection of patients developing critical illness on a general surgical ward. *Br J Anaesth* 1999;84:663.

88. Armagan E, et al. Predictive value of the modified Early Warning score in a Turkish emergency department. *European Journal of Emergency Medicine* 2008;15:338-40.
89. Bleyer AJ et al: Longitudinal analysis of one million vital signs in patients in an academic medical center. *Resuscitation* 2011; 82: pp. 1387-1392.
90. Jo S, et al. Modified early warning score with rapid lactate level in critically ill medical patients: the ViEWS-L score. *Emerg Med J - February 1, 2013; 30 (2); 123-9.*
91. Olsson T, Lind L. Comparison of the rapid emergency medicine score and APACHE II in nonsurgical emergency department patients. *Acad Emerg Med.* 2003; 10:1040-8.
92. Çetinkaya H. Acil servise başvuran 65 yaş ve üstü hastalarda hızlı laktat seviyesi ile birleştirilen modifiye erken uyarı (ViEWS-L) ve HOTEL skorlarının mortalite ve morbiditeyi saptamadaki öngörülerinin karşılaştırılması, Uzmanlık tezi. Bursa: . s.l. : Uludağ Üniversitesi; 2016.
93. Davis JW. The relationship of base deficit to lactate in porcine hemorrhagic shock and resuscitation. *The Journal of trauma.* 1994;36(2):168-72.
94. Rhodes A. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017 Mar;43(3):304-377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
95. Casserly B. et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med.* 2015 Mar;43(3):567-73. doi: 10.1097/CCM.0000000000000742.
96. Aygencel G. Arter kan gazlarının yorumlanması. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2014 Mar;42(2):194-202. Turkish. doi: 10.5543/tkda.2014.29499.
97. Baird G. Preanalytical considerations in blood gas analysis. *Biochem Med (Zagreb).* 2013;23(1):19-27.
98. Bloom BM, Grundlingh J, Bestwick JP, Harris T. The role of venous blood gas in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Emerg Med.* 2014 Apr;21(2):81-8.
99. Phipers B, Pierce TJM. Lactate physiology in health and disease. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 6: 128-132, 2006.
100. Gladden L. Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *The Journal of physiology.* 2004;558(1):5-30.

101. Sakal C. Acil serviste serebrovasküler hastalık tanısı konmuş hastaların başvuru anındaki kan laktat düzeylerinin kısa ve uzun dönem mortalite üzerine etkisinin araştırılması. Uzmanlık Tezi. İstanbul: Sağlık Bilimleri Üniversitesi; 2019.
102. Garrat KMJ. Cardiology Fundamentals and Practice. Second Edi. 1991. 1150–1158 p.
103. Bloom B, Pott J, Freund Y, Grundlingh J, Harris T. The agreement between abnormal venous lactate and arterial lactate in the ED: a retrospective chart review. *Am J Emerg Med.* 2014 Jun;32(6):596-600. doi: 10.1016/j.ajem.2014.03.007.
104. De Keijzer MH, Brandts RW, Brans PGW. Evaluation of a biosensor for the measurement of lactate in whole blood. *Clin Biochem* 32: 109–112, 1999.
105. Casserly B et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Critical care medicine.* 2015;43(3):567-73.
106. Vincent J-L, Dufaye P, Berré J, Leeman M, Degaute J-P, Kahn RJ. Serial lactate determinations during circulatory shock. *Critical care medicine.* 1983;11(6):449-51.
107. Feron O. Pyruvate into lactate and back: from the Warburg effect to symbiotic energy fuel exchange in cancer cells. *Radiother Oncol.* 2009 Sep;92(3):329-33. doi: 10.1016/j.radonc.2009.06.025.
108. Stanley W, Gertz EW, Wisneski J, Neese R, Morris D, Brooks G. Lactate extraction during net lactate release in legs of humans during exercise. *Journal of applied physiology.* 1986;60(4):1116-20.
109. Maillet J-M, Le Besnerais P, Cantoni M, Nataf P, Ruffenach A, Lessana A, et al. Frequency, risk factors, and outcome of hyperlactatemia after cardiac surgery. *Chest.* 2003;123(5):1361-6.
110. 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. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia.* 2009;23(5):663-7.
111. Matsushita K et al. The association of plasma lactate with incident cardiovascular outcomes: the ARIC study. *American journal of epidemiology.* 2013;178(3):401-9.
112. Weil MH, Ruiz CE, Michaels S, Rackow EC. Acid–base determinants of survival after cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 13: 888–892, 1985.
113. Yolbaş İ , Şen V , Boşnak M , Yel S , Güneş A , Kelekçi S . Çocuk yoğun bakım hastalarında kan laktat düzeyleri ile mortalite arasındaki ilişki. *J Clin Exp Invest.* 2013; 4(3): 269-273.

114. Rabello Filho R, Rocha LL, Corrêa TD, Pessoa CMS, Colombo G, Assuncao MSC. Blood lactate levels cutoff and mortality prediction in sepsis—time for a reappraisal? A retrospective cohort study. *Shock* (Augusta, Ga). 2016;46(5):480.
115. Hajjar LA et al. Lactate and base deficit are predictors of mortality in critically ill patients with cancer. *Clinics* (Sao Paulo). 2011;66(12):2037-2042. doi:10.1590/s1807-59322011001200007.
116. Vişneci E. Kritik bakım hastalarında laktat ve RDW parametrelerinin prognostik değeri ve yoğun bakım skora sistemleri ile karşılaştırılması, Uzmanlık tezi. Konya: Necmettin Erbakan Üniversitesi; 2013.
117. Keçe E. Acil servise sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ile başvuran kanser hastalarında prokalsitonin ve laktat düzeylerinin tanısal ve prognostik değerlerinin karşılaştırılması, Uzmanlık tezi. Kocaeli: Kocaeli Üniversitesi; 2014.
118. Aslaner M. Acil servise kritik hasta başvurusu ve yoğun bakım yatışlarının değerlendirilmesi, Uzmanlık tezi. 2014. Hacettepe Üniversitesi.
119. Aslaner M. Acil servise kritik hasta başvurusu ve yoğun bakım yatışlarının değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2012.
120. Abul Y. Yoğun bakım ünitesinde yatan kritik hastalarda ciddi hastalık görülme riski ile serum laktat seviyesi arasındaki ilişkinin araştırılması, Uzmanlık tezi. İstanbul: Gülhane Askeri Tıp Akademisi; 2015.
121. Bıyıklı E. 65 yaş üstü sepsis ve septik şok hastalarında acil serviste ilk bakılan platelet lenfosit oranı ve laktat düzeyinin mortalite üzerine etkisi, Uzmanlık Tezi. Ankara: Başkent Üniversitesi; 2017.
122. Metin Ö. Yoğun bakım hastalarında kan laktat, CRP, PaO₂/FiO₂, ortalama arteriyel basınç ve kreatinin düzeylerinin mortalite ile ilişkisi, Uzmanlık tezi. Düzce: Düzce Üniversitesi; 2017.
123. Maher SA et al. Serum Lactate and Mortality in Emergency Department Patients with Cancer. *West J Emerg Med*. 2018;19(5):827-833. doi:10.5811/westjem.2018.6.37295.
124. Gömleksiz M. Acil serviste dahiliye konsültasyonu yapılan solid organ kanserli ve hematolojik maligniteli hastaların epidemiyolojik özellikleri. Uzmanlık tezi. Bursa: Uludağ Üniversitesi; 2018.
125. Aykan O. Acil servise kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut alevlenmesi ile başvuran hastalarda laktat klirensi ile prognoz arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi, Uzmanlık tezi. Çanakkale: Onsekiz Mart Üniversitesi; 2018.

126. Asan S. yoğun bakıma kabul edilen malignite hastalarının prognostik göstergeleri ve mortalite-morbiditelerinin incelenmesi. Uzmanlık Tezi. Bursa:Uludağ Üniversitesi; 2018.
127. Dığıroğlu I. Pulmoner embolide pulmonary embolism severity index (PESI) ve plazma laktatın otuz günlük mortaliteyi öngörüsü, Uzmanlık tezi. Ankara: Ankara Üniversitesi; 2019.
128. Coşar M. Sepsis hastalarında laktat, CRP, prokalsitonin düzeyleri ve laktat klirensinin prognozu belirlemede etkinliği, Uzmanlık tezi. İzmir: Katip Çelebi Üniversitesi; 2019.
129. Güneş E. Yoğun bakıma kabul edilen kritik hastalarda eritrosit dağılım aralığı (RDW) ve diğer rutin değerlendirilen (kalp hızı, Sofa skoru, qSofa skoru, APACHEII skoru, CRP, prokalsitonin, serum laktat seviyesi, lenfosit/ lökosit sayısı, PaO2/ FiO2) progn.
130. Toker A. Sepsis tanısı ve prognoz tahmininde SIRS,Sofa,qSofa ve qSofa+laktat kriterlerinin karşılaştırılması, Uzmanlık tezi. İzmir: Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2019.
131. Şeker Y. Acil servise ilk başvuru anındaki serum laktat değerinin mortaliteyi öngörmedeki yeri: retrospektif, klinik çalışma, Uzmanlık tezi. İstanbul: Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2019.
132. Pehlivanlar Küçük M ve ark. Türkiye’de yoğun bakım ünitelerinde hekimin mortaliteyi öngörebilme gücü. Tuberk Toraks. 2020 Sep;68(3):205-217. Turkish. doi: 10.5578/tt.70135.
133. Ulusoy İ. Acil servise başvuran, kan gazı değerlendirmesi yapılan onkoloji hastalarında ölçülen serum laktat düzeyinin kısa ve orta dönem mortalite üzerine etkisi, Uzmanlık tezi. Antalya: Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2020.