



SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, DR. GAZİ

YAŞARGİL EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ACİL TIP KLİNİğİ

**ACİL SERVİSE 2020 VE 2021 YILLARINDA BAŞVURMUŞ VE
COVID 19 TANISI İLE SERVİSE ve YOğUN BAKIM ÜNİTESİNE
YATMIŞ HASTALARIN İLK 24 SAAT İÇİNDEKİ LAKTAT KLİRENSİ
İLE MORTALİTE VE HASTANEDE YATIŞ SÜRESİ ARASINDAKİ
İLİŞKİSİ**

DR MERVE DEMİRCİ ÖZTEKİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR 2022



**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, DR. GAZİ
YAŞARGİL EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ACİL TIP KLİNİğİ**

**ACİL SERVİSE 2020 VE 2021 YILLARINDA BAŞVURMUŞ VE
COVID 19 TANISI İLE SERVİSE ve YOğUN BAKIM ÜNİTESİNE
YATMIŞ HASTALARIN İLK 24 SAAT İÇİNDEKİ LAKTAT
KLİRENSİ İLE MORTALİTE VE HASTANEDE YATIŞ SÜRESİ
ARASINDAKİ İLİŞKİSİ**

DR MERVE DEMİRCİ ÖZTEKİN

DOç. DR. MAHMUT TAŞ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

DİYARBAKIR 2022

TEŞEKKÜR

Acil tıp uzmanlık eğitimim sırasında, bilgisi ve tecrübeleri ile yol gösteren, desteğini her zaman hissettiğim, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Şahin Çolak'a

Kısa süre zarfında benden hiçbir konuda desteğini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Mahmut Taş'a

Akademik bilgisiyle bize her zaman yeni şeyler öğretmek için çabalayan, kliniğimizi bir arada tutan saygıdeğer hocam Doç. Dr. Songül Araç'a

Tüm acil tıp servisinde beraber, omuz omuza çalıştığım tüm uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma,

Kendimi bildiğim günden bu güne değin rol model edindiğim, her iyi ve her kötü günümde yanımda olan, bana daima inanan canım teyzem Prof. Dr. Hayriye Sarıcaoğlu'na,

Bana her şeyin en iyisini vermek isteyen ve bu uğurda her türlü fedakarlığı yapan canım babam ve anneme,

Onlarsız eksik olacağım ablalarım Esra ve Şule'ye,

Hayattaki en büyük şansım olan dostum Seda Dağlı'ya,

En içten sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Merve Demirci ÖZTEKİN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR.....	III
TABLolar DİZİNİ.....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	V
GRAFİKLER DİZİNİ	VI
ÖZET.....	VII
ABSTRACT.....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	
2.1. Pandemi	
2.2. Yeni Tip Koronavirüs (SARS-CoV-2) Hastalığı.....	
2.2.1. Tanımı	
2.2.2. Viral Morfoloji.....	
2.2.3. Epidemiyolojisi.....	
2.2.4. Mortalite ve Morbidite	
2.2.5. Bulaşma Yolları	
2.2.6. Patofizyoloji.....	
2.2.7. Risk Faktörleri.....	
2.2.8. Klinik Belirti ve Bulgular	
2.2.9. Laboratuvar Bulguları	
2.2.9.1. Enflamatuvar Parametreler	
2.2.9.1.1. CRP	
2.2.9.1.2. Prokalsitonin	
2.2.9.1.3. Ferritin	
2.2.9.2. Hematolojik Parametreler	
2.2.9.3. Biyokimyasal Parametreler	
2.2.9.3.1. Albümin	
2.2.9.4. Kardiyak Parametreler	

2.2.9.5. D-dimer	
2.2.10. Kan Gazı.....	
2.2.10.1. Arteryal Kan Gazı Bileşenleri.....	
2.2.11. Görüntüleme Bulguları	
2.2.12. Hastalıktan Korunma ve Aşılama.....	
2.2.13. Tanı.....	
2.2.14. Prognoz	
2.2.15. Komplikasyon	
2.2.16. Sınıflandırma.....	
2.2.17. Tedavi.....	
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	
3.1. Araştırmanın Tipi.....	
3.2. Araştırma Evreni ve Örneklem.....	
3.2.1. Dahil Edilme Kriterleri	
3.2.2. Dışlanma Kriterleri	
3.3. Veri Toplama Araçları.....	
3.4. İstatistiksel Analiz	
4. BULGULAR.....	
5. TARTIŞMA.....	
6. SONUÇ.....	
7. KAYNAKLAR.....	
8. EKLER.....	
8.1. Tez Konusu Onay Formu.....	

KISALTMALAR

COVID-19: Coronavirus disease-2019

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

SARS: Ciddi akut solunum yetersizliği sendromu (*Severe Acute Respiratory Syndrome*)

ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu (*Acute Respiratory Distress Syndrome*)

BT: Bilgisayarlı tomografi

CRP: C- Reaktif Protein

ICTV: Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi (*International Committee on Taxonomy of Viruses*)

ACE: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim (*Angiotensin Converting Enzyme*)

CCDC: Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (*Chinese Center for Disease Control and Prevention*)

AFR: Akut Faz Reaktanı

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

PCT: Prokalsitonin

SAA: Serum Amiloid A

CK: Kreatin kinaz

RT-PCR: Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu (*Reverse transcription polymerase chain reaction*)

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

mRNA: Haberci RNA (*messenger RNA*)

DIC: Dissemine İnvasküler Koagülasyon

PH: Power Of Hydrogen

PaCO₂: Parsiyel Arteriyel Karbondioksit basıncı

PO₂: Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı

SaO₂: Oksijen Saturasyonu

HCO₃: Bikarbonat İyonu

K: Potasyum İyonu

H: Hidrojen İyonu

CO: Karbonmonoksit



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Kan Gazı Alma Endikasyonları.....

Tablo 2. Arter Kan Gazı Normal Değerleri.....

Tablo 3. Basit Asit- Baz Dengesi Bozukluklarında Ph- HCO₃ Değişiklikleri ve Kompanzatuvar Yanıt

Tablo 4. Asit- Baz Dengesi Bozuluklarında Beklenen Kompanzasyon Düzeyleri

Tablo 5. Sars-COV2 Hastalık Şiddet Sınıflandırması

Tablo 6. Demografik Özellikler ve Servis/ Yoğun Bakım Hastalarının Mortalite Dağılımı

Tablo 7. Laktat ve Laktat Klirensinin Mortalite ile Olan İlişkisi

Tablo 8. Ölçülen Laktat ve Laktat Klirenslerinin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Tablo 9. Laktat Değerlerine Göre Servis ve Yoğun Bakımda Yatan Hastalar

Tablo 10. Cinsiyet Dağılımına Göre Laktat Değerleri

Tablo 11. Ek Hastalık Varlığına Göre Laktat Değerleri

Tablo 12. Laktat Değerlerinin yaş ve Hastanede Yatış Süresi ile İlişkisi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. SARS-CoV2'nin Şematik Yapısı.....

Şekil 2. Mortalite Durumuna Göre Laktat Ölçümlerinin Bar Grafiği İle Gösterimi

Şekil 3. Mortalite Durumuna Göre Yoğun Bakım ve Serviste Yatan Hastaların Bar Grafiği İle Gösterimi

Şekil 4. Laktat ve Laktat Klirensinin Mortaliteyi Öngörmesinin ROC Eğrisi İle Gösterimi

Şekil 5. Laktat Değerlerine Göre Servis ve Yoğun Bakımda Yatan Hastaların Bar Grafiği İle Gösterimi

Şekil 6. Cinsiyet Dağılımına Göre Laktat Değerlerinin Bar Grafiği İle Gösterimi

Şekil 7. Ek Hastalık Varlığına Göre Laktat Değerlerinin Bar Grafiği İle Gösterimi

ACIL SERVİSE 2020 VE 2021 YILLARINDA BAŞVURMUŞ VE COVID 19 TANISI İLE SERVİSE ve YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNE YATMIŞ HASTALARIN İLK 24 SAAT İÇİNDEKİ LAKTAT KLİRENSİ İLE MORTALİTE VE HASTANEDE YATIŞ SÜRESİ ARASINDAKİ İLİŞKİSİ

ÖZET

AMAÇ: : Covid 19 hastalığı, çok kısa süre içerisinde küresel çapta bir popülasyona etki etmiş olması, hızlı bulaşı, yüksek mortalite ve morbiditesi olması nedeniyle günümüzde çok önem arz eden bir konudur. Bu yüzden bu hastaların prognozunun öngörülebilmesi kritik öneme sahiptir. Covid-19 klinik seyrini gösterebilecek birden fazla etkenden bahsedilse bile prognozu gösterebilen kesin bir parametre yoktur. O yüzden biz bu çalışmamızda laktat klirensini kullanarak covid 19 hastalarının mortalitelerini öngörmeye çalıştık.

GEREÇ VE YÖNTEM:

Araştırmamızda 03.2020- 08.2021 tarihleri arasında diyarbakır Dr Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniğine başvuran hastaların dosyaları incelenmiştir. Bu dosyalar arasından Covid 19 tanısı doğrulanarak pandemi servis ve yoğun bakım ünitelerine internasyonu olan 442 hasta kaydedilmiştir. Hastaların laktat değerleri ve klinik seyirleri hastane veri sistemindeki epikrizlerden alınarak kaydedilmiştir. Her bir hasta için laktat klirensleri hesaplanmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması $64,7 \pm 16,6$ idi. Hastaların %51.4'ü erkek, % 48.6'sı kadın idi. Hastaların %69.2'sinde ek hastalık varken, %30.8'inde ek hastalık yoktu. Hastaların yatış süresi 8.3 ± 14.1 gün idi. Hastaneye başvurudaki ilk ölçülen laktat değeri $2,7 \pm 2,0$ idi, 24. Saatte ölçülen kan gazı laktat değeri $2,4 \pm 1,7$ idi. Servis ve yoğun bakımda yatan hastaların mortalitesi % 52.7 idi. Mortalite olan grupta ilk ölçüm laktat değeri ve 24.saat laktat değeri mortalite olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Mortalite olan grupta laktat klirensi mortalite olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. 24. saat laktat değeri yüksek (>2) olan hastalarda yaş ortalaması fazla, hastanede yatış süresinin ise kısa olduğu gözlenmiştir.

Laktat klirensi ile yaş ve yatış gün sayısı arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmemiştir.

SONUÇ

Verilerimizle yaptığımız farklı istatistiksel analizler sonucunda bu parametrelerin mortaliteyi öngörmeye anlamlı olduğu ve serviste kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELE

Covid-19, laktat, laktat klirensi, mortalite, hastanede yatış süresi



THE RELATIONSHIP BETWEEN LACTATE CLEARANCE AND MORTALITY IN THE FIRST 24 HOURS OF PATIENTS WHO APPLIED TO THE EMERGENCY DEPARTMENT IN 2020 AND 2021, AND INSTALLED IN THE SERVICE AND INTENSIVE CARE UNIT WITH THE DIAGNOSIS OF COVID 19

ABSTRACT

INTRODUCTION

Covid 19 disease is a very important issue today because it has affected a global population in a very short time, has a rapid transmission, high mortality and morbidity. Therefore, predicting the prognosis of these patients is critical. Even if more than one factor that can show the clinical course of Covid-19 is mentioned, there is no definite parameter that can show the prognosis. Therefore, in this study, we tried to predict the mortality of covid 19 patients using lactate clearance.

MATERIAL AND METHODS

In our research, the files of the patients who applied to Diyarbakır Dr Gazi Yaşargil Training and Research Hospital Emergency Medicine Clinic between 03.2020-08.2021 were examined. Among these files, the diagnosis of Covid 19 was confirmed and 442 patients who were interned in the pandemic service and intensive care units were registered. The lactate values and clinical course of the patients were recorded from the epicrisis in the hospital data system. Lactate clearances were calculated for each patient.

RESULTS

The mean age of the patients included in the study was 64.7 ± 16.6 . 51.4% of the patients were male and 48.6% were female. While 69.2% of the patients had additional disease, 30.8% did not have any additional disease. The hospitalization period of the patients was 8.3 ± 14.1 days. The first measured lactate value at admission to the hospital was 2.7 ± 2.0 , the blood gas lactate value measured at the 24th hour was 2.4 ± 1.7 . Mortality of patients hospitalized in the service and intensive care unit was 52.7%. In the mortality group, the first measurement lactate value and the 24th hour lactate value were significantly ($p < 0.05$) higher than the non-mortality group. Lactate clearance was significantly ($p < 0.05$) lower in the mortality group than in the non-mortality group. It was observed that the mean age was higher and the hospitalization period was shorter in patients with high 24-hour lactate value (>2).

No significant ($p > 0.05$) correlation was observed between lactate clearance, age and number of hospitalization days.

CONCLUSION

As a result of the different statistical analyzes we made with our data, we think that these parameters are significant in predicting mortality and can be used in the ward.

KEYWORDS

Covid-19, lactate, lactate clearance, mortality, length of hospital stay



1. GİRİŞ VE AMAÇ

2019 yılının Aralık ayında, Çin'in Wuhan şehrinde etyolojisi anlaşılamayan yeni pnömoni vakaları tespit edilmiştir.[1] Yapılan tetkikler sonucunda hastalığın nedeninin, daha evvel insanlarda saptanmamış yeni bir koronavirus (2019-nCoV) olduğu görülmüştür. Yeni belirlenen Koronavirüs, Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından, Koronavirüsün yeni bir alt tipi 2019 n-CoV olarak adlandırılmıştır. [2] Araştırmaların sonucunda, virüsün 2002 yılında tarif edilen SARS-CoV ve 2012 yılında tarif edilen MERS-CoV gibi beta koronavirüs ailesinden, tek zincirli RNA virüsü olduğu, ve insanlarda ağır akut alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olduğu saptanmıştır. Yeni koronavirus, Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi (ICTV) tarafından SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir.[3] Dünya Sağlık Örgütü tarafından 11 Mart 2020'de hastalığın pandemiye dönüştüğü ilan edilmiştir.[4] Aynı tarihte de ülkemizde ilk vaka bildirimini gerçekleştirmiştir.

Covid-19 damlacık yoluyla bulaşan, solunum yollarını hedef alan viral enfeksiyon kökenli bir hastalıktır. Solunum yollarını tutması nedeniyle en sık ateş, öksürük ve nefes darlığına neden olsa da sadece solunum sistemine ait semptomlar değil ekstrapulmoner semptomlar açığa çıkarmaktadır. Etkilenen kişilerde en sık ateş, ardından öksürük, dispne, ishal, halsizlik, baş ağrısı ve miyalji şikayetleri görülmektedir. Bu semptomlara ek olarak ayrıca hemoptizi, baş ağrısı, miyalji, göğüs ağrısı ve diyare gibi farklı sistemlere ait semptomlar da görülmektedir.(5)

Covid-19'un viral enfeksiyon etkeni olması, virüslerin sahip olduğu yüksek mutasyon özelliği ve virüslere karşı henüz etkili tedavilerin gerçekleştirilememiş olması covid-19 hastalarında ortaya çıkan viral pnömoni nedeniyle yüksek mortalite görülmesine yol açmaktadır.(6) Covid-19'da ölüm sıklıkla viral pnömoniyeye sekonder meydana gelmektedir. Bazı hastalar asemptomatik ya da hafif, önemsiz semptomlara sahip iken, bazı hastalarda ölüme neden olan ciddi pnömoniler izlenmektedir.

Covid-19 hastalarının bir kısmında akut respiratuar distress sendromu (ARDS), akut kardiyak hasar, akut renal hasar ve şok tablosuna bağlı ölüm ortaya çıkmaktadır. (7) Covid-19 klinik seyrinin etkilenen kişiler arasında farklılık göstermesini, prognozunu kötüleşmesini açıklayacak demografik özellik, laboratuvar sonucu ya da görüntüleme özelliklerinden bahsedilse de farklılığına neden olan kesin bir sebep henüz bulunamamıştır. Ortaya çıktığı andan itibaren küresel çapta korku ve paniğe neden olan Covid-19, ilk vakaların üzerinden

aylar-yıllar geçmesine rağmen, günümüzde dahi yüksek mortalite ve morbiditeye neden olma özelliğini korumaktadır. Bu durum klinisyenleri halen Covid-19 hastalığının patofizyolojisini, risk faktörlerini ve prognozu kötüleştiren faktörleri araştırmaya yöneltmektedir. Hastalığın erken döneminde saptanacak kötü prognoz kriterleri, klinik seyri kötüleşebilecek hastaların tespiti ve tedavisinin gerçekleştirilmesi, böylece mortalite ve morbiditenin azaltılması için yüksek öneme sahiptir. Solunum yollarını tutan enfeksiyöz bir patoloji olması, klinik seyrin sitokin fırtınası ve enflamatuar süreçler ile açıklanması; klinisyenleri prognozu belirleyen en uygun enflamatuar parametreyi belirlemeye yöneltmektedir.

Laktat anaerobik mekanizmanın son ürünüdür ve ciddi şok durumunda hücrel hipoksinin biyokimyasal bir işaretidir. Laktat, özellikle son yirmi yıldır, risk altındaki hastaları tespit etmenin bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Sepsis ve travmada tanısız ve prognostik bir belirleyicidir. Doku hipoksisinde laktat seviyeleri hızla artar, perfüzyon desteği ve tedavi ile kandan temizlenir. Laktat klirensi, laktatın seri ölçümler yapılarak azalma oranının hesaplanmasıdır. Mortalitenin öngörülebilmesi için ikinci bir laktat seviyesinin ve azalma oranının (laktat klirensi) değerlendirilmesi önerilmiştir.(8)

Bu çalışma ile amacımız covid-19 hastalarında laktat klirensinin mortalite, prognoz ve hastanede kalış süresi ile ilişkisini incelemektir. Araştıracığımız bu ilişki ile covid-19 tanılı hastalarda kötü prognoz kriterleri ve yüksek mortalite ile ilişkilendirilebilecek laktat klirensini erken dönemde tespit ederek, covid-19 hastalarında mortalite ve morbiditenin azaltılmasını hedefliyoruz.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 PANDEMİ

Pandemi tanımı itibariyle geniş bir coğrafi alanda morbidite ve mortaliteyi büyük ölçüde artıran, önemli ekonomik, sosyal, politik düzenlemelere ve hatta kısıtlamalara neden olan, büyük ölçekli bulaşıcı hastalık salgınlarıdır.(9) Pandemi, etki alanı sadece şehirler ya da ülkelerle sınırlı kalmayan, dünyanın çok büyük kısmında etki gösteren küresel ölçekli sağlık sorunlarıdır. Pandemi, etki alanı sadece şehirler ya da ülkelerle sınırlı kalmayan, dünyanın çok büyük kısmında etki gösteren küresel ölçekli sağlık sorunlarıdır.

Tarih boyunca veba, çiçek hastalığı, sarı humma, İspanyol gribi ve kolera salgını gibi çok sayıda pandemi yaşanmış ve bu pandemiler milyonlarca insan ölümü ile sonuçlanmıştır.

Pandemilerin sebebi ve yayılmalarına ait yapılan incelemelerle elde edilen kanıtlar, artan küresel seyahat ve entegrasyon, şehirleşme, arazi kullanımındaki değişiklikler ve doğal çevrenin fazla tahribatının geçtiğimiz yüzyıllarda pandemi olasılığının artmasının temel nedeni olduğunu göstermektedir.(10) İlerleyen teknoloji, artan nüfus ve doğanın tahribatı ile birlikte ilerleyen dönemde ortaya çıkacak ölümcül bulaşıcı hastalıkların hızla pandemiye dönüşebileceği ve yine milyonlarca insanın ölümü ile sonuçlanabileceği öngörülmektedir.

Covid-19 yirmi birinci yüzyılın ilk evrensel ölçekli felaketidir. Küresel bir sağlık sorunu olarak ortaya çıkmış olsa da; etkisi sadece sağlık sektörü ile sınırlı kalmamış, tedarik zincirlerine, ekonomik ilişkilerden sosyal ilişkilere, küresel siyasetten uluslararası ilişkilere kadar hayatın her alanını etkilemiştir. (11) Covid-19 etki süresi boyunca sosyal hayatın seyrinde önemli kısıtlamalara, sanayi, turizm ve ticaret sektöründe duraklamalara, olgunlaşmamış sağlık sistemlerinde çökmelere, dışa bağımlı ülkelerde ekonomik krizlere neden olmuş ve hala etkisini sürdüren önemli bir pandemi sebebidir.

2.2. YENİ TİP KORONAVİRÜS HASTALIĞI

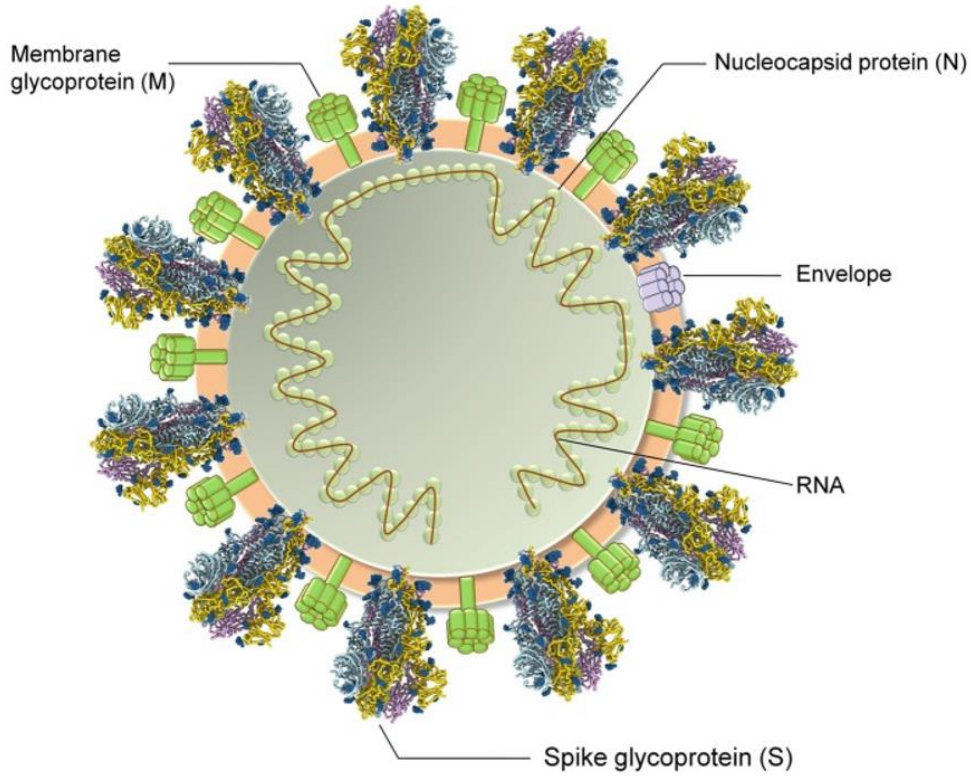
2.2.1. Tanımı

Dünyada ilk vakaları Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan kentinde ortaya çıkan ve kısa sürede tüm dünyayı etki altına alarak küresel çapta sağlık, ekonomi, siyaset ve sosyal hayata dair önemli etkilere neden olan yeni bir koronavirüs alt tipi saptandı. Viral kökenli bu hastalık yeni tip koronavirüs hastalığı olarak tıbbi literatüre eklendi.

2003 yılının şubat ayında ilk olarak Asya kıtasında başlayan ve kısa süre içerisinde Asya, Kuzey Amerika ve Avrupa'nın çok sayıda ülkesini etkisi altına alan ve ciddi akut solunum yolu hastalığı (SARS) olarak adlandırılan viral zoonotik enfeksiyöz bir hastalık saptandı.(12) Bu hastalığın etkeni koronavirüs ailesine ait viral bir patojendi. Daha sonraları yeni tip koronavirüs hastalığı da SARS'a hem etkileri hem de filogenetik olarak benzerliğinden dolayı SARS-CoV2 olarak adlandırıldı. (13)

2.2.2. Viral Morfoloji

Covid-19 yani SARS-Cov2 virüsü Nidovirales virüs takımının Coronaviridae ailesine ait bir virüstür. Koronavirüsler zarflı, segmente olmayan, tek sarmallı, pozitif zincirli RNA virüsleridir.(14) SARS-Cov2 virüs yüzeyinde ACE2 ile etkileşime aracılık eden spike(S) glikoproteini yer almaktadır. Ayrıca viral genomik RNA'yı çevreleyen membran(M) glikoproteini ve zarfı(E) virüs membranında yer almaktadır. Ayrıca genomik RNA'ya bağlanan fosforile nükleokapsid(N) proteini yer almaktadır. N proteininin görevi RNA genomuna bağlanmaktır. SARS-CoV2'nin şematik yapısı şekil 1'de gösterilmiştir. (15)



Şekil 1 SARS-CoV2'nin Şematik Yapısı

2.2.3. Epidemiyoloji

31 Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan kentinde o zamanlar henüz kaynağı belirlenmemiş, etiyojisi bilinmeyen onlarca pnömoni vakası tespit edildi. Vakaların ortak özelliği solunum yolu semptomlarına sahip olmalarıydı. Etkilenen hastalarda ateş,

öksürük, dispne, halsizlik, ishal ve anosmi gibi semptomlar vardı. Akciğer görüntülemelerinde bilateral periferik yerleşimli infiltrasyonların görülmesi, vakaların kökeninin çok sayıda canlı hayvanın (balık, yarası, kümes hayvanı, sıçan ve yılan gibi) ticaretinin yapıldığı Wuhan Huanan Deniz Ürünleri Toptancı Pazarı ile ilişkili olması akla zoonotik kökenli viral pnömoni ihtimalini getirdi.

Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CCDC) merkezinin çalışmalarıyla mortalitesi yüksek bu hastalık nazofaringeal sürüntü örneklerinden viral patojen olarak izole edildi. (16) Bu patojen koronavirüs ailesinin bir üyesi olduğu ve 2019 yılında ortaya çıktığı için o dönemlerde covid-19 olarak adlandırıldı. DSÖ tarafından 11 Mart 2020'de covid-19 pandemi olarak ilan edildi. (17) DSÖ tarafından pandemi ilan edilen aynı tarihte ülkemizde ilk vaka saptandığı bildirildi.

2.2.4. Mortalite ve Morbidite

Ocak 2021 itibariyle Dünya'da toplamda 326 milyon doğrulanmış covid-19 vakasının olduğu ve covid-19'a bağlı ölüm sayısının yaklaşık 5.54 milyonu olduğu bildirilmiştir. Dünya'da covid-19'a bağlı ölüm oranı %1.7 olarak kayıtlara geçmiştir. Yine Ocak 2021 itibariyle Türkiye'de toplamda 10.4 milyon doğrulanmış covid-19 vakasının olduğu ve covid-19'a bağlı ölüm sayısının 84 bin olduğu bildirilmiştir. Türkiye'de covid-19'a bağlı ölüm oranı %0.81 olarak kayıtlara geçmiştir. (18) Covid-19'a bağlı mortalite oranlarına bakıldığında Türkiye'deki mortalite oranının Dünya'daki mortalite oranının yarısından daha az olduğu görülmektedir. Bu durum Türkiye'deki sağlık kuruluşlarına ulaşmanın kolaylığı, kaliteli sağlık bakımı ve nispeten başarılı sağlık sistemi örgütlenmesi ile açıklanabilir.

Dünya genelindeki istatistiklere bakıldığında Covid-19 mortalitesi oldukça yüksek bir patolojidir. Bunun en temel sebebi covid-19'un viral kökenli bir hastalık olması ve kişiler arasında bulaştırıcılığının kolay olmasıdır. Viral hastalıklara karşı kesin bir tedavi yöntemi geliştirilememiş olması, virüslerin yüksek mutasyon özelliği, viral pnömonilerde olduğu gibi covid-19'a bağlı pnömonilerde de ölüm oranının yüksek olmasına neden olmaktadır. Viral kökenli patolojilerin mortalite oranlarının daha yüksek olduğunu tüm pnömoni vakalarına ait verilerle kıyaslayarak tespit edilebilir. 2020 yılına ait Dünya pnömoni istatistiklerine baktığımızda toplamda 329 milyon pnömoni olgusunda ölüm oranının her 100.000 vakada 14.4 olduğunu görmekteyiz. Dünya genelinde kayıtlara geçen pnömoniye bağlı ölüm oranın

%0.014'tür.(19) Bu istatistikler covid-19 pnömonisine bağlı mortalite oranının, pnömoniye bağlı mortalite oranından oldukça yüksek olduğunu göstermektedir.

2.2.5. Bulaşma Yolları

Covid-19 vakalarının ilk olarak Wuhan Huanan Deniz Ürünleri Toptancı Pazarı ile ilişkili olması akla zoonotik enfeksiyon olduğu ihtimalini ve insana bulaşa sebep olan ara konağın bu pazarda satılan bir hayvan olabileceğini akla getirmiştir. Nitekim insandan izole edilen koronavirüs ile bir yarasa türünden izole edilen koronavirüs tipi olan Bat-CoV RaTG13'un filogenetik çalışmaları iki virüs tipi arasında %96 genom benzerliği olduğunu göstermiştir. (20) Ancak genom benzerliği insana koronavirüs aktarımından sorumlu olan ara konağın yarasaların olduğunu kanıtlayamamış, henüz kesin bir koronavirüs kaynağı ara konakçı tespit edilememiştir.

Ara konakçı henüz kesin olarak tespit edilemese de insandan insana bulaşın hangi yollarla gerçekleştiği kesin olarak bilinmemektedir. Covid-19 damlacık yoluyla bulaşın bir enfeksiyon ajanı olduğu bilinmektedir. İnsanlar arası covid-19 yayılımı direkt ve indirekt olmak üzere iki farklı şekilde gerçekleşmektedir. Direkt yayılım kişinin öksürük ya da hapşırığı sonucunda solunum yolu partiküllerinin farklı bir insan tarafından direkt solunması ile gerçekleşmektedir. İndirekt yayılım ise kontamine cisimler ya da havada asılı kalan covid-19 virüs parçacıkları nedeniyle gerçekleşir.

Viral parçacıkların havada ne kadar asılı kaldığı ve dolayısıyla havadan indirekt bulaşın ne kadar süre boyunca gerçekleşeceği tartışmalıdır. Genel olarak damlacıkların boyutuna göre değişkenlik göstermekle birlikte büyük partikül hacimli damlacıkların hızla düştüğü, yalnızca saniyelerle ölçülecek süreler boyunca havada kaldığı düşünülmektedir. Daha küçük hacimli parçacıkların ise dakikalardan saatlere süren süreler boyunca havada kaldığı belirtilmektedir. (21)

Havada asılı kalma süresi farklı kaynaklarda farklı değerlerle ifade edilmektedir. Genel olarak damlacıkların iki metreden daha uzun süre havada kalamadığı ve havada asılı kalmanın yalnızca kısa süre boyunca gerçekleştiği düşünülmektedir. (22) SARS-CoV2'nin ise damlacıklarının çapının beş mikrondan daha az olduğu için, bozulmadan üç saat boyunca havada kaldığı düşünülmektedir.(23)

2.2.6. Patofizyoloji

SARS-CoV2 hastalığı damlacık yoluyla bulaşın, solunum yollarını enfekte ederek alveolar tutulum ile viral pnömoniye neden olan bir patolojidir. Esas olarak akciğer apikalinde

yerleşen alveolar epitelyal hücreleri hedef alır. Akciğer görüntülemelerinde bilateral periferik yerleşen alveolar buzlu cam dansitelerinin izlenmesi bu durumu desteklemektedir. Alveolar infiltrasyon ve apikal tutulum ile karakterize olması virüsün alveolar epitelyal hücrelerde yüksek oranda eksprese edilen ACE2'yi hedef aldığını düşündürmektedir. (24) Bu durum aynı zamanda covid-19'a bağlı erken hasarın distal havayollarında görüldüğü gerçeği ile örtüşmektedir. Alveolar boşlukta bolca üretilen ACE2'nin covid-19'un fonksiyonel reseptörü olduğu kanıtlanmıştır. (25)

Covid-19'a karşı T hücre aracılı yanıt dendritik hücre ve makrofaj aracılı antijen sunumu ile gerçekleştirilir. Dendritik hücre ve alveolar makrofajlar üzerinde ACE2 ekspresyonu kısıtlı olsa da mevcuttur. (26) SARS-CoV ayrıca ACE2'ye ek olarak 'dendritik hücreye özgü hücreler arası adezyon molekülü-3'ü yakalayan nonintegrin' (DC-SIGN) ve DC-SIGN ile ilgili proteine (DC-SIGNR, L-SIGN) bağlanabilir. (27) Bu antijen sunan hücreler, viral antijenleri T hücrelerine sunar. Covid-19'a karşı immun yanıtta CD4+ ve CD8+ T hücreleri kritik bir rol oynar. CD4+ T hücreleri, virüse özgü antikor üretimini teşvik etmek için B hücrelerini aktive ederken, CD8+ T hücreleri viral enfekte hücreleri öldürebilir. Covid-19 patofizyolojisinde aktif görev alan özellikle periferik CD4+ ve CD8+ T hücreleri, ciddi covid-19 enfeksiyonuna sahip hastalarda azalır, hemogram incelemelerinde lenfopeni saptanır. (28)

2.2.7 Risk Faktörleri

Covid-19 risk faktörleri denildiğinde hastalığa yakalanma ve mevcut hastalık kliniğinin ağır seyretmesi şeklinde iki farklı risk faktörü grubu akla gelir. Hastalığa yakalanma oranını artıran risk faktörleri sosyal mesafe kurallarına dikkat etmemek, kalabalık ortamlarda uzun süre bulunmak, maske kullanmamak ve hijyen koşullarına dikkat etmemek şeklinde sayılabilir. Mevcut hastalık kliniğinin ağır seyretmesine neden olan risk faktörleri denildiğinde ise ileri yaş, sigara içimi, kardiyovasküler hastalıklar, kronik akciğer hastalıkları ve kanser gibi komorbidite varlığı akla gelmektedir.(29)

2.2.8. Klinik Belirti ve Bulgular

SARS-CoV-2 ile enfekte olan hastaların semptomları, minimal semptomlardan ciddi solunum yetersizliği ve çoklu organ yetersizliğine kadar değişkenlik gösteren geniş bir spektruma sahiptir. (30) Semptomların farklılığın temel nedeni araştırıldığında somut bir sonuç elde edilememiş, hastalığın seyrinin farklı kişilerde, hatta aynı ailenin farklı bireylerinde değişkenlik göstermesinin sebebi henüz kesin olarak aydınlatılamamıştır.

SARS-CoV2 sistemik etkilere neden olsa da primer olarak solunum sistemini etkileyen viral enfektif patolojidir. Alt solunum yolu tutulumunda ateş, kuru öksürük ve dispne semptomları görülmektedir. (31) Covid-19'un sık yol açtığı semptomlara bakıldığında en üst sırada ateş, ardından öksürük, daha sonra halsizlik, dispne ve balgam varlığı görülmektedir. Solunum yolu semptomlarına ilave olarak baş ağrısı, baş dönmesi gibi merkezi sinir sistemi semptomları, ishal ve bulantı gibi gastrointestinal sistem semptomları ve halsizlik ortaya çıkmaktadır.(32) Bu yönüyle bakıldığında covid-19 solunum sistemi tutulumu ile seyreden ancak etkileri multisistemik olarak ortaya çıkan ciddi bir patolojidir.

Covid-19'un respiratuar sistemde ortaya çıkardığı klinik hafif üst solunum yolu enfeksiyonundan ciddi pnömoni ve ARDS gelişimine kadar değişen spektruma sahiptir. Üst ya da alt solunum yollarının tutulması hastanın kliniğini direkt olarak etkilemektedir. Alt solunum yolu tutulumu olan yani viral pnömoni ile seyreden hastalarda klinik ağır seyretmekte ya da ağır seyredebileceği öngörülmekte ve bu sebeple yatarak takip-tedavi gerçekleştirilmesi önerilmektedir. Covid-19 pnömonisi olan hastalarda yatış önerilmesinin belki de en önemli sebebi covid-19'a bağlı viral pnömonisi olan hastaların takiplerinde akut respiratuar distress sendromu (ARDS) gelişmesidir. ARDS altta yatan farklı patolojilere bağlı ortaya çıkan, alveoler kapiller permeabilitede artışa sekonder oluşan pulmoner ödem ve ağır hipoksemi tablosunun görüldüğü akut akciğer hasarıdır.

ARDS mortalitesi oldukça yüksek, ciddi bir respiratuar patolojidir. Çok merkezli, 3022 vaka sayılı kohort çalışmasında ARDS'ye bağlı ölüm oranının yaklaşık %40 olduğu gösterilmiştir. (33) ARDS'nin tek başına bu denli yüksek mortalite oranına sahip olması, covid-19'a bağlı ölüm oranının yüksekliğini açıklamaktadır. Çünkü SARS-CoV2'ye pnömonisi saptanan hastaların yaklaşık %42'sinde takiplerinde akut respiratuar distress sendromu(ARDS) gelişmektedir. (34) Hastanın kliniği kötüleştikçe ARDS riski artmakta ve dolayısıyla ölüm oranı artmaktadır. Covid-19 pnömonisi olan ve yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda ise bu oran %42'den %61-81'e yükselmektedir.(35)

Covid-19 pnömonisine bağlı ARDS gelişme riskinin yüksek olması covid-19'a yakalanan hastalarda ölüm oranının yüksek olduğu yanılığını ortaya çıkarmamalıdır. Çünkü covid-19 hastalarının büyük kısmı üst solunum yolu tutulumu ile seyretmekte ve hafif-orta kliniğe sahip olmaktadır. İtalya'da 2020 yılında Dr. Lavezzo ve ark. tarafından gerçekleştirilen kohort çalışmasında RT-PCR sonuçları pozitif olan bireylerin yaklaşık %50-75'inin asemptomatik kaldığı, diğer hastaların çoğunluğunda ise hafif gribal semptomlarla seyrettiği

göstermiştir. Hastaların çok daha az bir kısmında (tüm semptomatik hastaların yaklaşık %10'u) dispne, şiddetli interstisyel pnömoni, ARDS ve multiorgan disfonksiyonu gösterir. (36)

2.2.9. Laboratuvar Bulguları

2.2.9.1 Enflamatuvar Parametreler

Covid-19 hastalığının viral enfektif bir patoloji olması, laboratuvar incelemelerinde enflamatuvar parametrelerin artışı gibi doğal bir sonuca neden olmaktadır. Enflamasyona yanıt olarak serum seviyelerinde önemli değişiklik (en az yaklaşık %25) olan protein yapılı maddeler akut faz reaktanı olarak adlandırılmaktadır. (37) Düzeyi enflamasyon nedeniyle artan akut faz reaktanları pozitif AFR, düzeyi enflamasyon nedeniyle azalan AFR ise negatif AFR olarak adlandırılmaktadır. Pozitif AFR'ler içerisinde eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), c-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, serum amiloid A (SAA) ve ferritin yer alır. Negatif AFR'ler içerisinde en sık kullanılanları albümin ve ferritindir. (38)

2.2.9.2. Hematolojik Parametreler

Enflamatuvar patolojilerde düzeyleri direkt etkilenen kanın hücresel elemanları, covid-19'a bağlı viral enflamasyon nedeniyle de etkilenmekte ve etkilenme düzeyleri ayaktan tedavi/yatış kararında etkili olmaktadır. Hemogram parametrelerinde etkilenme kimi parametrelerin artışı ve kimi parametrelerin ise azalması ile karakterizedir.

Long ve ark.'nın 554 adet SARS-CoV2 pozitif hastada yaptığı çalışmada covid-19 pnömonili hastalarda nötrofili ve lenfopeninin ciddi covid-19 hastalığı ile ilişkili belirteçler olduğunu saptamıştır.(39) Ayrıca Dr. Mariangela Palladino'nun yaptığı derlemede azalmış trombosit, lenfosit, hemoglobin, eozinofil ve bazofil sayısı ile artmış nötrofil sayısı, nötrofil-lenfosit ve trombosit-lenfosit oranının covid-19 enfeksiyonu ve covid-19 hastalarında kötü prognoz ile ilişkisinin olduğu saptanmıştır.(40)

2.2.9.3. Biyokimyasal Parametreler

Covid-19 temel olarak respiratuvar sistemi hedef alan viral enfeksiyon etkeni olsa da kardiyovasküler, gastrointestinal, respiratuvar, hepatobiliyer sistem, koagülasyon gibi aynı anda birden fazla sistemi etkileyen multisistemik bir hastalıktır. Covid-19 hastalarının laboratuvar parametreleri içerisinde özellikle karaciğer ve böbrek ile ilgili biyokimyasal belirteçlerde anormallikler saptanmıştır.(41)

Guan ve ark.'nın 1099 covid-19 hastasında gerçekleştirdiği çalışmada ALT ve AST düzeylerinin sırasıyla vakaların %21.3 ve %22.2'sinde yükseldiği tespit edilmiş ve bu durumun virüs aracılı karaciğer hasarını bozukluğunu yansıtabileceğini belirtilmiştir. (42)

Hücrel hasarın önemli bir göstergesi olan LDH, sistemik enflamasyona ve özellikle akciğer hasarına bağlı olarak yükselmektedir. LDH'nin akciğer hasarının önemli bir belirteci olduğu gerçeğiyle birlikte SARS-CoV-2 atağının temel hedefinin bölgesinin alt solunum yolu olduğunu bilmek, bu enzimin seviyesinin neden çoğu covid-19 hastasında yükseldiğini açıklayabilir.(43,44)

Covid-19'un direkt olmasa da multisistemik etkisinden dolayı üriner sistem fonksiyonlarının da etkilendiği düşünülmektedir. Yang ve ark.'nın 149 covid-19 hastasında gerçekleştirdiği çalışmada hastalarının %28.8'inde yüksek kreatinin değerlerinin saptanması covid-19'un böbrek hasarını indüklemeye kabiliyeti olduğu gösterilmiştir. (45)

2.2.9.3.1. Albümin

Albümin karaciğer tarafından sentezlenen ve kanda en yüksek oranda bulunan proteindir. Albümin bilirubin, iyonlar, yağ asitleri gibi endojen ligandları ve ilaçlar gibi eksojen ligandları taşıyan temel taşıyıcıdır. (46) Albümin seviyeleri, enflamatuvar bozukluklarda düşebilir. Bunun nedeni, karaciğer tarafından albümin mRNA'sının üretiminin azaltılmasıdır (downregulation). Bu durum albümin sentezinin azalmasına, albümin katabolizmasının artmasına ve damar geçirgenliğinin artmasına neden olarak albümin düzeylerini azaltmaktadır. (47) Huang ve ark.'nın 299 covid-19 hastasında gerçekleştirdiği çalışmada lenfopeninin ve hipoalbümineminin mortalite için bağımsız prediktif faktörler olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada, serum albümin düzeyinin 35 g/L'nin altında olması olarak tanımlanan hipoalbümineminin covid-19 hastalığı ile ilişkili bir sonuç olduğu belirtilmektedir. (48)

2.2.9.4. Kardiyak Parametreler

Kardiyak hasarın tespitinde kinaz(CK) ve troponin-I sıkça kullanılan biyobelirteçlerdendir. Troponin-I kalp kası ve iskelet kasında bulunan, kardiyak patolojilerin doğru teşhisi ve tedavisinde sıkça kullanılan, acil servislerin önemli bir bileşenidir. (49) Akbar ve ark.'nın gerçekleştirdiği metaanalizde yüksek CK düzeylerinin covid-19 hastalarında kliniği kötüleştirdiği ve artmış mortalite ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. (50)

2.2.9.5. D-Dimer

D-dimer kan pıhtılaşması ve parçalanma sürecinin bir yan ürünüdür. Bir kan pıhtısı bozulmaya başladığında ya da damar içi pıhtılaşma başladığında d-dimer salınır.(51) Covid-19 hastalarında pıhtılaşma bozukluğuna eğilim olduğu gözlenmiştir. Özellikle tromboza eğilim olduğu düşünülse de kanama ve tromboz ile ilgili henüz yeterli veri yoktur. Koagülasyon sisteminin bozulmasına bağlı olarak covid-19 hastalarında yüksek d-dimer düzeyleri, artmış protrombin düzeyleri ve hafif trombositopeniye rastlanmaktadır.(52)

2.2.10 Kan Gazı Değerlendirmesi

Kan gazı analizi, kritik hastalıkların değerlendirilmesinde, hastalıkların etiyolojisinin ve ciddiyetinin saptanmasında önemli role sahiptir. Bu sınırlardan sapmalar olduğunda, enzim aktivitelerinde, elektrolit dengesinde, başta solunum, kardiyak ve santral sinir sistemi olmak üzere organ sistemlerinde ilaçların farmakolojisinde önemli değişiklikler oluşur. (53)

Kan gazı analizinin gerektiği bazı endikasyonlar:

Tüm kritik hastalar	Mental durum değişikliği
Asit baz bozukluklarının tanısı ve takibi	Renal ve endokrin bozukluk
Ani gelişen dispne	Toksik alımlar
Solunum yetmezliği tipinin saptanması	Şok
Oksijen tedavisinin endikasyonu ve takibi	Kusma, ishal, diğer akut sıvı kayıpları

Tablo 1: Kan Gazı Alma Endikasyonları

Arter Kan Gazı Alma Yöntemi: İnvaziv olarak artere perkütanöz yolla veya kateter yerleştirilip, kan örneğinin alınmasıdır. Genelde radial, brakial, femoral arterler kullanılır. Daha az sıklıkla dorsalis pedis ve aksiller arterler tercih edilebilir. Allen testi yapılarak en sık radial arterden alınır. Asit-baz bozukluklarının değerlendirilmesinde oksijen parsiyel basıncının ölçümü gerekli değilse ve oksijen satürasyonu pulse oksimetre ile elde ediliyorsa ağırlı olan arteriel kan gazı örnekleme yerine venöz kan gazı analizi genellikle yeterlidir. Değerlendirme için periferik ven, santral ven, intraosseöz ve kapiller kandan alınabilir ve tümü uygundur.(54) Tablo 2’de arter kan gazı normal değerleri gösterilmiştir. (55)

Ph	7.35-7.45
PaCO ₂	35-45mmHg
PaO ₂	80-100mmHg
SaO ₂	%95-100
HCO ₃	22-26
Baz fazlalığı	±2 mmol/L
Laktat	<2 mmol/L

Tablo 2: Arter Kan Gazı Normal Değerleri

2.2.10.1 Arteriyel Kan Gazı Bileşenleri

PH: Kanın H⁺ durumunu belirlemek için kullanılır. Hastanın asidemi ya da alkalemide olduğunu gösterir, ancak tipini pH ile anlamak mümkün değildir. Normal değeri: 7.35-7.45'tir. pH 7.8 olan değerler yaşama bağdaşmaz.

Kan nötral Ph: 7.4 = [H⁺] =40nM

pH bozukluklarını yapan olayların doku düzeyinde meydana getirdikleri değişiklikler, asidoz veya alkaloz olarak adlandırılır.

➤ pH < 7.35 ↓ H⁺ iyonu ↑ Asidemi

➤ pH > 7.45 ↑ H⁺ iyonu ↓ Alkalemi

Asidemik hastanın en az 1 asidozu vardır. Ama 2-3 farklı asidozu ve 1 ya da daha fazla alkalozu olabilir. Serum pH'nın normal olması, asidoz ve alkaloz olmadığını ya da birbirine denk asidoz ve alkalozların olduğunu gösterebilir. (56) Morne C. ve ark'ın yaptığı çalışmada, Covid-19 enfeksiyonu kaynaklı yoğun bakıma yatan toplam 56 hastada yatış anında uygulanan kan gazı çalışmasında 36 hastada alkalemi gözlenmiş (ph>7.45), daha yüksek bir arteriyel Ph sağkalım ile ilişkili bulunmuştur.(57)

Kompanzasyon

Bikarbonat böbreklerden, PaCO₂ ise akciğerlerden düzenlenir. Metabolik asidoz ya da alkalozda akciğerler, PaCO₂ azaltma ya da artırma yoluyla bunu kompanze etmeye çalışır. Respiratuvar asidoz ya da alkaloz durumunda ise böbrekler de bunları serum bikarbonatını artırma ya da azaltma yoluyla kompanze etmeye çalışır. Böbrek H⁺ iyonlarını K⁺ iyonlarıyla değiştirerek taşır. Devam eden alkalemi, renal HCO₃ atılımını ve H⁺ tutulumunu tetikler.

Alkalemiyi düzeltmeye çalıştığımız bir hastada eğer hipoK⁺ varsa vücut K⁺ atıp H⁺ tutulumu gerçekleştiremez ve alkalemi düzeltilemez. Asit-baz bozukluklarında beklenen kompanzasyon aşağıdaki formüllere göre hesaplanır.(57,58)

Bozukluk	pH	H	Birincil değişiklik	Kompansatuvar yanıt
Metabolik Asidoz	↓	↑	↓(HCO ₃)	↓ pCO ₂
Respiratuvar Asidoz	↓	↑	↑ pCO ₂	↑ (HCO ₃)
Metabolik Alkaloz	↑	↓	↑ (HCO ₃)	↑ pCO ₂
Respiratuvar Alkaloz	↑	↓	↓ pCO ₂	↓ (HCO ₃)

Tablo 3: Basit-Asit Baz Dengesi Bozukluklarında Ph-HCO₃ Değişiklikleri ve Kompansatuvar Yanıt

Asit - baz bozukluğu	Kompanzasyon formülü
Metabolik asidoz	PaCO ₂ değişikliği = 1.2 X HCO ₃ deki fark
Metabolik alkaloz	PaCO ₂ değişikliği = 0.6 X HCO ₃ deki fark
Akut respiratuvar asidoz	HCO ₃ değişikliği = 0.1 X PaCO ₂ deki fark
Kronik respiratuvar asidoz	HCO ₃ değişikliği = 0.35 X PaCO ₂ deki fark
Akut respiratuvar alkaloz	HCO ₃ değişikliği = 0.2 X PaCO ₂ deki fark
Kronik respiratuvar alkaloz	HCO ₃ değişikliği = 0.5 X PaCO ₂ deki fark

Tablo 4: Asit- Baz Bozukluklarında Beklenen Kompanzasyon Düzeyleri

PaO₂ (Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı) : Arteriyel kandaki oksijenin parsiyel basıncıdır. Oksijenizasyonun değerlendirilmesinde kullanılır. Alfano G. Ve ark'ın yaptığı Covid-19 tanılı hastalardaki çalışmada, arter kan gazı analizlerinde, düşük arteriyel kısmi oksijen basıncı (PO₂, 70,2± 25.1 mmHg), oksijen doygunluğu (SO₂, %92) ve PO₂/FiO₂ oranında hafif bir azalma (231 ±129) ortaya çıkardı. (59)

SaO₂ (Oksijen satürasyonu) : Hemoglobinin oksijenle satürasyon düzeyini yansıtır. Normal değerleri %95-100'dür.

PaCO₂ (Parsiyel Arteriyel Karbondioksit Basıncı): Arteriyel kandaki karbondioksitin parsiyel basıncıdır. Alveoler ventilasyonun göstergesidir.

HCO₃ (Bikarbonat İyonunu) : Bikarbonat iyonunun serum konsantrasyonudur. Kanda önemli bir tampondur, asit-baz dengesinin metabolik bileşenini değerlendirmede kullanılır. Normalde 22-26 mEq/L'dir.

BE (Baz fazlalığı) : Tam oksijenize kanın, 37°C'de ve 40 mmHg pCO₂ 'de kan pH'sını 7.40'a getirmek için gerekli asit veya baz miktarıdır. Metabolik durumun göstergesidir. (60)

$$BE = (HCO_3 - 24) + 12 (pH - 7,4)$$

Laktat : Dokulara yetersiz oksijen sunumu, dokuların oksijen ihtiyacının artması sonucu oluşur. Anormal olarak kabul edilen düzey 2 mmol/L üstündeki değerlerdir. Şok, nöbet, barsak iskemisi, karaciğer yetmezliği, malignite, aşırı egzersiz, beta agonist kullanımı ve bazı toksikolojik ajanlara (Siyanür, CO, Metformin, kokain vs) bağlı artabilir. Sepsis gibi dolaşım kusuruna neden olan durumlarda da aşırı hemodinamik bozukluktan önce plazma laktat konsantrasyonu yüksekliği görülür ve bu yükseklik kısa dönem olumsuz sonuçların artmış riskinin erken göstergesidir.(61)

Yüksek seviye ölçülen laktat değerinin mortalite tahmininde anlamlı olması, normal ya da normale yakın laktat düzeylerinin nasıl değerlendirileceği sorusunu doğurmuştur. Bu noktada laktatın temizlenme hızının, yani laktat klirensinin kritik hasta bakımında kullanılabilirliği ortaya atılmıştır.(62)

Laktat klirensi: laktatın seri ölçümlerine dayalı hesaplanan laktatın azalma oranıdır. Laktat klirensi için alınan kontrol ölçümün en az 2 saat sonra yapılması önerilmektedir. Laktat klirensi = [(ilk laktat – Son laktat) / ilk laktat] x 100 formülü ile hesaplanmaktadır (63). Nguyen ve ark. acil servise başvuran ve yoğun bakımda takip edilen sepsis ve septik şoklu hastalarda mortaliteyi öngörmeyle ilgili yaptıkları çalışmada, vücuttaki kompensatuar mekanizmalar

nedeniyle vital bulgu takiplerinin düşük prognostik değere sahip olduğu ve seri laktat ölçümlerinden sonra hesaplanan yüksek laktat klirensinin yüksek sağkalım oranları ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Aynı çalışmada takiplerde laktat değerleri düşmeyen ve yüksek kalan hastalarda mortalite oranlarının yüksek olduğu görülmüştür.(64)

Literatüre bakıldığında, laktat ve laktat klirensi ile ilgili çalışmaların genellikle sepsis ve septik şok üzerine olduğu görülmektedir. Fakat Vincent ve ark.nın laktat değerinin kinetikleri üzerine yaptıkları sistematik derlemede kritik hastalar üzerine yapılan 96 çalışma değerlendirilmiş ve sonuç olarak laktat değerindeki azalışın yalnızca sepsis ve septik şoklu hastalarda değil, tüm hasta gruplarında iyi prognozu işaret ettiği görülmüştür.(65)

2.2.11 Görüntüleme Bulguları

Covid-19 hastalığında görüntülemenin rolü pandemi boyunca değişkenlik göstermiştir. Başlangıçta bilgisayarlı tomografisi (BT), ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonuna (RT-PCR) alternatif olarak düşünülüyordu. İlerleyen ara dönemde PCR'a kıyasla daha üstün bir test olduğu düşünüldü, son dönemde ise spesifik endikasyonlara dayalı daha sınırlı bir role dönüşmüştür.(66) Covid-19 tanı konulması, şiddetinin belirlenmesi için tercih edilebilecek görüntülemeler içerisinde en başarılı görüntüleme yöntemi BT'dir. Yicheng ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada akciğer BT'nin sensitivitesinin (%98), PCR'a göre(%71) oldukça yüksek olduğu saptanmıştır.(67)

Toraks BT covid-19 hastalarında yalnızca tanı konulması amacıyla değil, aynı zamanda erken ve ileri evre ayırımının yapılması, asemptomatik ve semptomatik hastalar ile hafif ve şiddetli hastaların ayırımının yapılması gibi farklı amaçlarla kullanılır. (68) Shi ve ark.'nın pandeminin erken döneminde 81 hastada yapmış olduğu çalışmada baskın tomografi paterni esas olarak sağ alt lobu tutan, bilateral (%79), periferik (%54), buzlu cam dansiteleri (%65) şeklinde gözlenmiştir.(69)

2.2.12 Hastalıktan Korunma ve Aşılama

Hastalıktan korunma hastalığa yakalanıp tedavi gerçekleştirilmesine göre güvenli ve ekonomik bir yöntemdir. Covid-19'dan korunma hem hastalığın kişiye bulaşmasını ve dolayısıyla tedavi

gereksinimini ortadan kaldırırken, hem de çok sayıda insana bulaşmasının engelleme yönünden ciddi ekomonik fayda sağlayacaktır. DSÖ, enfekte kişilerin eğitimi, izolasyonu, bulaşmanın önüne geçilmesi ve tedavisinin covid-19 gibi bulaşıcı hastalıkların kontrolünde kritik adımlar olduğunu belirtmiştir. (70)

Enfektif hastalıklardan korunmanın en önemli yöntemlerinden biri de primer korunma yöntemi olan aşılama. Aşılama yani immunizasyon(bağışıklama), bağışıklık sistemini patojenlerle savaşması için spesifik antikolar veya spesifik lenfositler üretmesi için uyarıcı tedavi yöntemlerinden olup, birçok bulaşıcı hastalığı tedavisinde için başarıyla kullanılmaktadır. (71)

Covid-19 için mRNA aşıları, inaktif aşılar ve vektör bazlı olmak üzere üç farklı aşı tipi geliştirilmiştir. ABD'de bulunan ilk aşılar Pfizer-BioNTech tarafından bulunan haberci RNA (mRNA) aşılarıdır. Avrupa'da CureVac adından farklı bir mRNA aşısı mevcuttur. Janssen-Johnson & Johnson, Astra-Zeneca, Sputnik-V ve CanSino tarafından üretilen diğer aşılar ise insan ve primat adenovirüs vektörleri kullanılarak yapılır. ABD dışında mevcut olan üçüncü bir aşı türü, Bharat Biotech, Sinopharm ve Sinovac tarafından geliştirilmiş aşılar olan inaktif SARS-CoV-2 aşısıdır. (72)

Ülkemizde de covid-19 aşısı üretimi için çalışmalar gerçekleştirilmiş ve bu çalışmalar sonucunda Turkovac adıyla inaktif SARS-CoV2 aşısı üretilmiştir. Sağlık Bakanlığı onayı ile birlikte 22 Aralık 2021'de Türkiye'de acil kullanım onayı almış ve bu tarihte seri üretime geçilmiştir. İlk kez 30 Aralık 2021 tarihinde randevu sistemiyle uygulanmasına başlanmıştır.(73)

2.2.13 Tanı

Covid-19 damlacık yolu ile bulaşan, solunum yollarını enfekte eden viral enfeksiyöz bir hastalıktır. Solunum yolu ile bulaşması ve solunum yollarında yerleşmesi sürüntü örnekleri ile tanı konulabilmesi imkanı sağlamıştır. Covid-19 tanısı; nazal sürüntü, trakeal aspirat veya bronkoalveolar lavaj yoluyla elde edilen doku örnekleri real-time PCR aracılığıyla çalışılması ya da pnömoni ile seyreden olguların toraks BT ile saptanması gibi iki farklı şekilde konulabilmektedir. (74)

2.2.14 Prognoz

Covid-19 pozitif yetişkin hastaların çoğunda prognoz iyi olmakla birlikte 60 yaş ve üstü hastalar ve solunum hastalığı, diyabet, obezite ve hipertansif kalp hastalığı gibi kronik altta yatan hastalıkları olanlar ciddi covid-19 hastalığına sahip olma açısından daha büyük risk altındadır.

(75) Ayrıca SARS-CoV-2 enfeksiyonunun bir sonucu olarak erkeklerin kadınlara kıyasla ciddi komplikasyonlar geliştirme olasılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. (76)

2.2.15 Komplikasyonlar

Covid-19 enfeksiyonlarının komplikasyonları arasında dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), venöz tromboemboli gibi koagülasyon bozuklukları, akut ciddi solunum yetersizliği ve ARDS ile aritmi, şok, akut böbrek yetersizliği, akut kardiyak hasar, karaciğer fonksiyon bozukluğu, vasküler tromboz, stafilokok gibi ajanlara sekonder nekrotizan pnömoni ve diğer sekonder enfeksiyonlar yer almaktadır. Ayrıca kliniği kötü hastalarda laringeal ödem ve larenjit, kardiyovasküler patolojilerden akut perikardit, sol ventriküler disfonksiyon, akut miyokard hasarı ve kalp yetersizliği saptanabilmektedir. (77)

2.2.16 Sınıflandırma

Covid-19 hastalığı, hastalığın şiddetine göre hafiften kritiğe doğru dört grupta sınıflandırılmaktadır. (78)

Hafif: Akut üst solunum yolu enfeksiyonu belirtileri (ateş, yorgunluk, kas ağrısı, öksürük, boğaz ağrısı, burun akıntısı, hapşırma) veya gastrointestinal sistem semptomları (bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal)
Orta: Belirgin hipoksemi olmayan pnömoni (ateş, öksürük), tutulumlu akciğer BT
Şiddetli: Hipoksemili pnömoni ($SpO_2 < \%92$)
Kritik: Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), şok, ensefalopati, miyokard hasarı, kalp yetersizliği, koagülasyon bozukluğu ve akut böbrek hasarı eşlik etmesi

Tablo 5 SARS-CoV2 Hastalık Şiddet Sınıflandırması

CCDC'nin yayınladığı covid-19'lu hastalarda yapılan çalışmada yetişkin hastaların %18,5'inde ciddi hastalık saptanmış. Bebekler, ciddi enfeksiyon türüne karşı en savunmasız grup olarak belirlenmiş. Şiddetli ve kritik vakaların oranı <1, 1-5, 6-10, 11-15 ve ≥ 16 yaş grubu için sırasıyla %10,6, %7,3, %4,2, %4,1 ve %3,0 olarak saptanmıştır. Ayrıca 0-9 ve 10-19 yaş grubunda vaka ölüm oranı her biri %0 olarak görülmüştür. (79)

2.2 17 Tedavi

Covid-19 hastalığı ile ilgili farklı tedaviler denenmiş olsa da henüz kesin bir tedavi modalitesi geliştirilememiştir. İlk olarak anti-malaryal, amebisidal etkinliği olan hidroksiklorokin denenmiştir. Hidroksiklorokin direkt tedavi edici ajan olarak değil de

otozomal asidifikasyonu ve otofajiyi engelleyerek virüsün invitro girişini engelleyen bir ilaç olarak kullanılmıştır.(80) Önceleri tavsiye edilirken daha sonraları etkinliği kanıtlanmadığı için kullanımından vazgeçilmiştir.

Hidroksiklorokine ilave olarak azitromisin, enfluvir, seftriakson kombine tedavisi denenmiştir. Azitromisin, duyarlı mikroorganizmaların 50S ribozomal alt birimine bağlanarak etki eder. (81) Anti-viral etkinliği olmayan, sekonder bakteriyel enfeksiyona karşı verilen azitromisin, hidroksiklorokin ile birlikte kalpte QT uzamasına neden olduğu için birlikte kullanımı ciddi kardiyotoksik etkiye neden olmuştur. Hem direkt etkinliğinin olmaması, hem de uzun QT gibi ciddi kardiyak patoloji ile seyretmesi kullanımı açısından ciddi şüphelere neden olmuştur.

Anti-viral ajanlardan son olarak da favipiravir uzun süre kullanılmıştır. Favipiravir hafif-orta vakalarda tercih edilmektedir. Favipiravir de remdesivir gibi RNA virüslerinin RNA bağımlı RNA polimerazını bloke ederek etki eder. (82) Asya'da influenza tedavisinde onaylanmış bir tedavi modalitesi olsa da covid-19 tedavisinde henüz etkinliği kanıtlanmamış ve DSÖ tarafından covid-19 ilaç listesi kullanımdan kaldırılmıştır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Araştırma retrospektif, kesitsel, gözlemsel çalışma olarak yapılmıştır.

3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmada 01.03.2020– 31.08.2021 tarihleri arasında Diyarbakır Dr Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniğine başvuran hastaların dosyaları incelenmiştir. Bu dosyalar arasından Covid 19 tanısı doğrulanarak pandemi servis ve yoğun bakım ünitelerine internasyonu olan 442 hasta kaydedilmiştir. Klinik, laboratuvar, mortalite ve taburculuk durumları hastane elektronik veri sistemindeki epikrizlerden alınarak kaydedildi.

Dahil etme kriterleri:

✓ 18 yaş üstü olmak

✓ Başvuru anında Covid 19 tanısı almış olmak

✓ Pandemi servis ya da yoğun bakım ünitesine internasyonu olması

✓ Başvuru anında ve 24. saatte kan gazı laktat tetkikinin istenmiş olması

Dışlama kriterleri:

✓ 18 yaş altı olmak

✓ Başvuru sırasında Covid 19 tanısı almamış olmak

✓ Başvuru anında ve 24. saatte kan gazı laktat tetkikinin istenmemiş olması

✓ Ayaktan taburcu edilmiş olmak

olarak belirlenmiştir. Bu kriterler eşliğinde interne olan Covid 19 tanılı hastalar arasından 442 hasta dosyası kaydedildi.

3.3. Veri Toplama Araçları

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların Covid 19 tanısı RT-PCR Analizi ile + çıkması sonrası konulmuştur. Dahil olma ve dışlama kriterlerini kapsayan hastaların Acil servisimize ilk müracaatları ve 24. Saatteki laktat değerleri sistemdeki laboratuvar sonuçları kısmından öğrenildi. Laktat değerleri, Diyarbakır Dr Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarında, cihazı ile ölçülmüştür.

Not alınan sonuçlardan sonra sağkalım ile ilgili olduğu gözlenen laktat klirensi

Laktat klirensi = [(ilk laktat – Son laktat) / ilk laktat] x 100 formülüne göre hesaplanmış, excel dosyası üzerinden detaylandırılmıştır.

3.4. İstatiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin özetlenmesinde, tanımlayıcı istatistikler sürekli (sayısal) değişkenler için dağılıma bağlı olarak *ortalama*, *standart sapma*, *medyan en düşük*, *en yüksek*, *frekans* ve *oran* değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı *Kolmogorov Simirnov* test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem *T test*, *Mann-Whitney u* test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde *Ki-kare test*, ki-kare test koşulları sağlanmadığında *Fischer test* kullanıldı. Etki düzeyi *ROC eğrisi* ile araştırıldı. Korelasyon

analizinde *Spearman Korelasyon analizi* kullanıldı. Analizlerde *SPSS 28.0* programı kullanılmıştır.

Bu çalışma, laktat klirensinin Covid 19 hastalarında mortalite ve hastanede yatış süresi ile ilişkisinin olup olmadığını görmek amacıyla yapılmıştır. Bu sebeple bağımlı değişken durum mortalitedir. Bağımsız değişkenler ise hastaların kronik hastalıkları, sosyodemografik verileri (yaş, cinsiyet vb.) ve diğer ek durumlarıdır.

4.BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması $64,7 \pm 16,6$ idi. Hastaların %51.4'ü erkek, %48.6'sı kadın idi. Hastaların %69.2'sinde ek hastalık varken, %30.8'inde ek hastalık yoktu. Hastaların yatış süresi 8.3 ± 14.1 gün idi. Hastaneye başvurudaki ilk ölçülen laktat değeri $2,7 \pm 2,0$ idi, 24. Saatte ölçülen kan gazı laktat değeri $2,4 \pm 1,7$ idi. Servis ve yoğun bakımda yatan hastaların mortalitesi % 52.7 idi. (tablo-6)

Tablo-6 Demografik Özellikler ve Servis/Yoğun Bakım Hastalarının Mortalitesi

	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Yaş	17.0 - 94.0	67.0	64.7 ± 16.6
Cinsiyet	Kadın		215 48.6%
	Erkek		227 51.4%
Ek Hastalık	(-)		136 30.8%
	(+)		306 69.2%
Laktat			
İlk Ölçüm	0.1 - 15.0	2.2	2.7 ± 2.0
24 Saat	0.4 - 24.0	2.1	2.4 ± 1.7
24.Saat Laktat Klirensi %	-		
	1980 - 93.4579	0	-16.4 ± 137.5
Yatış Gün Sayısı	1.0 - 267.0	6.0	8.3 ± 14.1
Servis			221 50.0%
Yoğun Bakım			221 50.0%
Mortalite	(-)		209 47.3%
	(+)		233 52.7%

Tablo-7 de Mortalite olan grupta hastaların yaşı mortalite olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Mortalite olan ve olmayan grup arasında cinsiyet dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) olarak farklılık göstermemiştir. Mortalite olan grupta ek hastalık oranı mortalite olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.

Mortalite olan grupta ilk ölçüm laktat değeri ve 24. saat laktat değeri mortalite olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Mortalite olan grupta laktat klirensi mortalite olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. (Tablo-7)

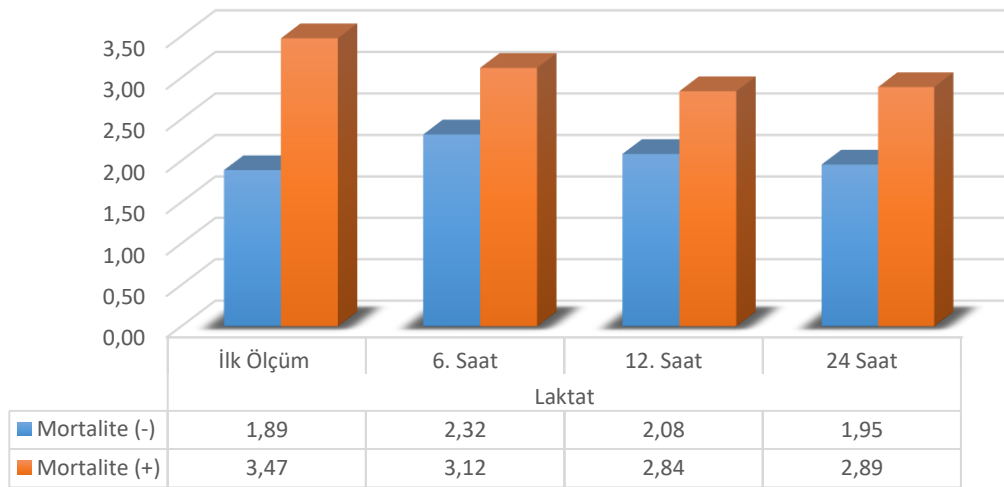
Mortalite olan grupta yatış gün sayısı mortalite olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. (Tablo-2) Mortalite olan grupta yoğun bakım yatış oranı mortalite olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo-7) (şekil-3)

Tablo-7 Laktat ve Laktat Klirensinin Mortalite İle Olan İlişkisi

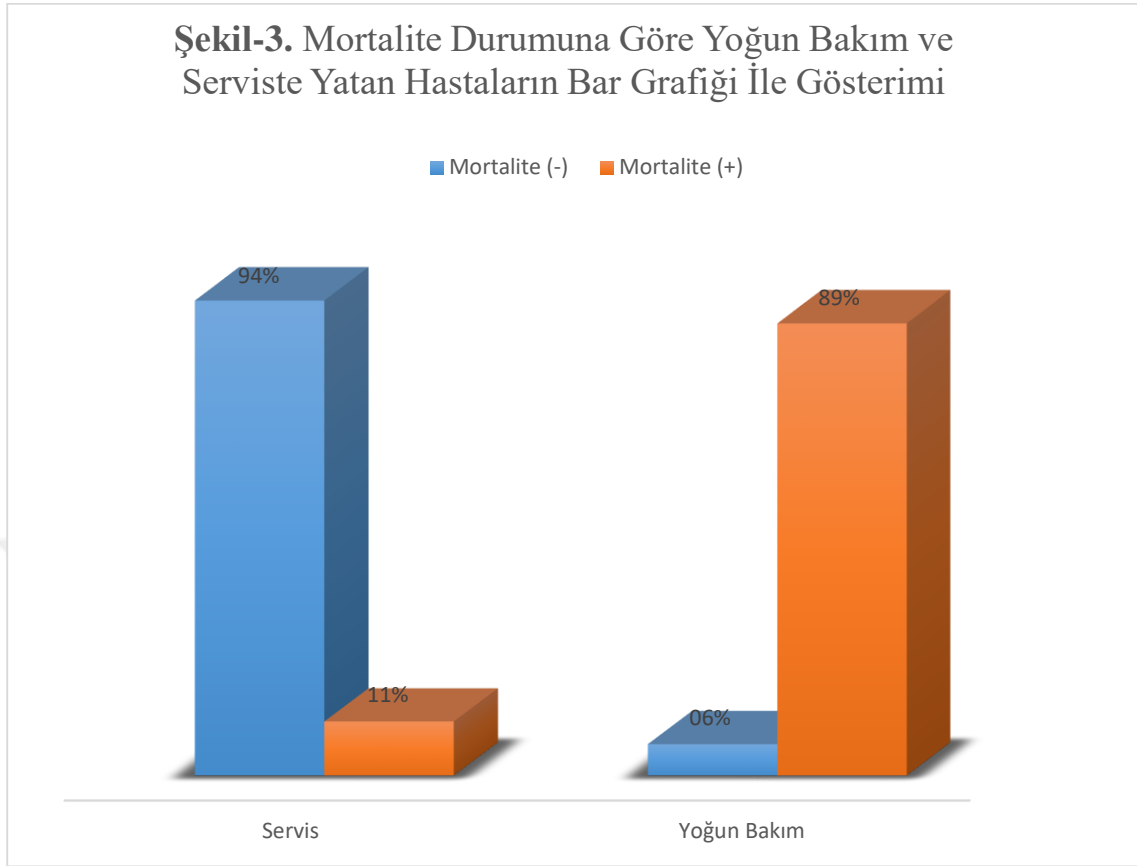
	Mortalite (-)		Mortalite (+)		p
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş	59.4 ± 16.7	60.0	69.5 ± 14.9	71.0	0.000 ^m
Cinsiyet	Kadın	98 46.9%	117 50.2%		0.485 ^{X²}
	Erkek	111 53.1%	116 49.8%		
Ek Hastalık	(-)	79 37.8%	57 24.5%		0.002 ^{X²}
	(+)	130 62.2%	176 75.5%		
Laktat					
İlk Ölçüm	1.9 ± 0.8	1.7	3.5 ± 2.4	2.8	0.000 ^m
24 Saat	2.0 ± 0.8	1.9	2.9 ± 2.2	2.3	0.000 ^m
24.Saat Laktat Klirensi %	-20.6 ± 144.6	-3.2	-12.4 ± 130.2	13.0	0.004 ^m
Yatış Gün Sayısı	9.5 ± 18.7	7.0	7.3 ± 7.7	5.0	0.000 ^m
Servis	196 93.8%		25 10.7%		0.000 ^{X²}
Yoğun Bakım	13 6.2%		208 89.3%		

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test

Şekil-2. Mortalite Durumuna Göre Saatlik Laktat Ölçümlerinin Bar Grafiği İle Gösterimi



Şekil-3. Mortalite Durumuna Göre Yoğun Bakım ve Serviste Yatan Hastaların Bar Grafiği İle Gösterimi

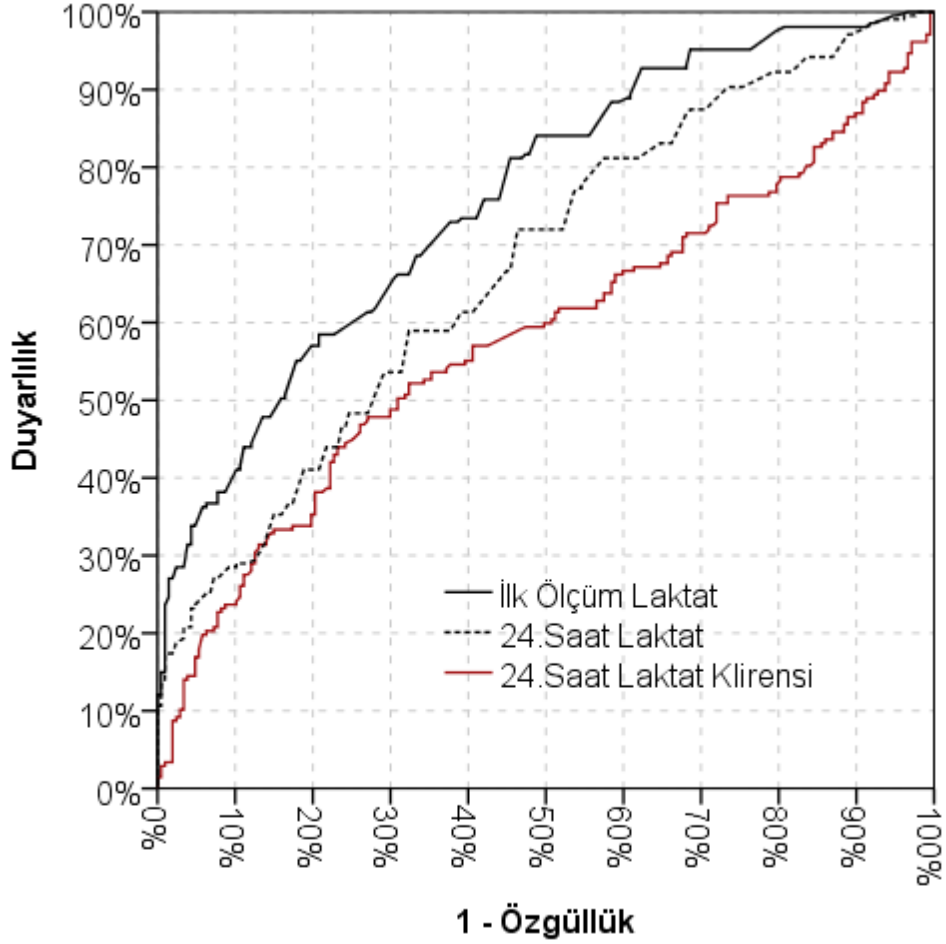


Mortalite olan ve olmayan hastaları ayırmada İlk ölçüm laktat değerinin anlamlı ($p < 0.05$) [0.761(0.716-0.806)] etkinliği gözlenmiştir. Mortalite olan ve olmayan hastaları ayırmada 24.saat laktat değerinin anlamlı ($p < 0.05$) [0.674(0.623-0.725)] olduğu gözlenmiştir. Mortalite olan ve olmayan hastaları ayırmada 24.saat laktat klirensinin anlamlı ($p < 0.05$) [0.582(0.526-0.638)] etkinliği gözlenmiştir. (Tablo-8), (Şekil-4)

Tablo-8 Ölçülen Laktat ve Laktat Klirenslerinin İstatistiksel Değerlendirilmesi

	Eğri Altı Alan	% 95 GA	p
İlk Ölçüm Laktat	0.761	0.716 - 0.806	0.000
24.Saat Laktat	0.674	0.623 - 0.725	0.000
24.Saat Laktat Klirensi	0.582	0.526 - 0.638	0.004

Şekil-4 Laktat Ölçümlerinin ve Laktat Klirensinin Mortaliteyi Öngörmesinin ROC Eğrisi ile Gösterimi



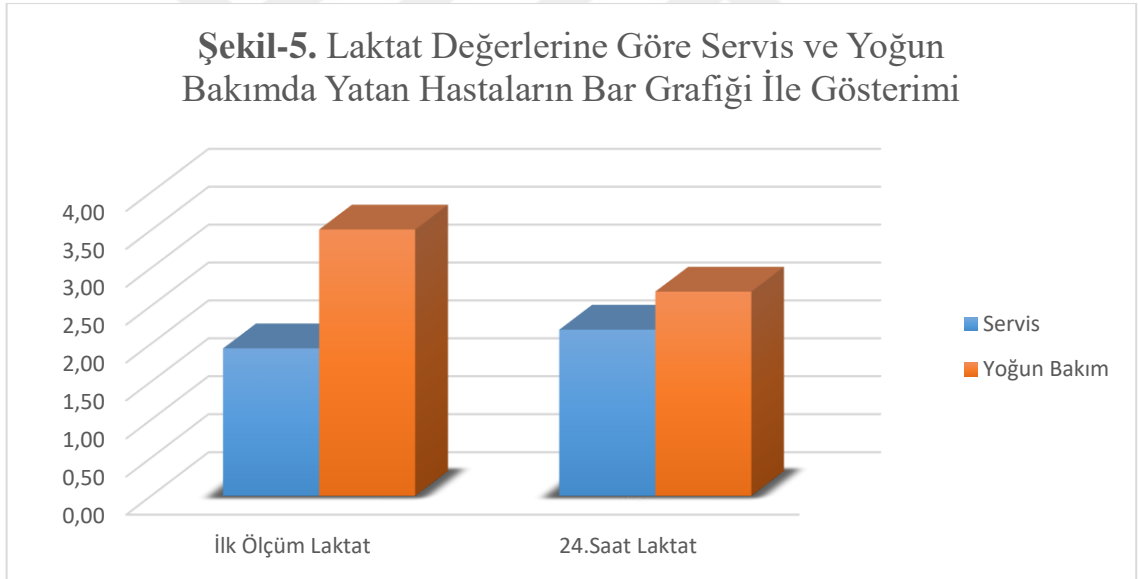
İlk ölçüm laktat değeri için EAA 0.761, 24. Saat laktat değeri için EAA 0.674 ve laktat klirensi için EAA 0.582 olarak hesaplandı. Her üç ölçümün de mortaliteyi öngördüğü gösterilmiştir. Her üç değişken arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. İlk ölçüm laktat seviyesinin en yüksek duyarlılığa sahip olduğu görülmüştür.

Yoğun bakım yatış olan grupta ilk ölçüm laktat değeri ve 24.saat laktat değeri servis yatış olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Yoğun bakım yatış olan grupta laktat klirensi servis yatış olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. (Tablo-9) (Şekil-5)

Tablo-9 Laktat Değerlerine Göre Servis ve Yoğun Bakımda Yatan Hastalar

	Servis		Yoğun Bakım		P
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
İlk Ölçüm Laktat	1.9 ± 0.8	1.7	3.5 ± 2.5	2.8	0.000 ^m
24.Saat Laktat	2.2 ± 1.2	2.0	2.7 ± 2.2	2.2	0.001 ^m
24.Saat Laktat Klirensi %	-27.4 ± 142.5	-7.6	-4.0 ± 130.8	18.8	0.000 ^m

^mMann-whitney u test

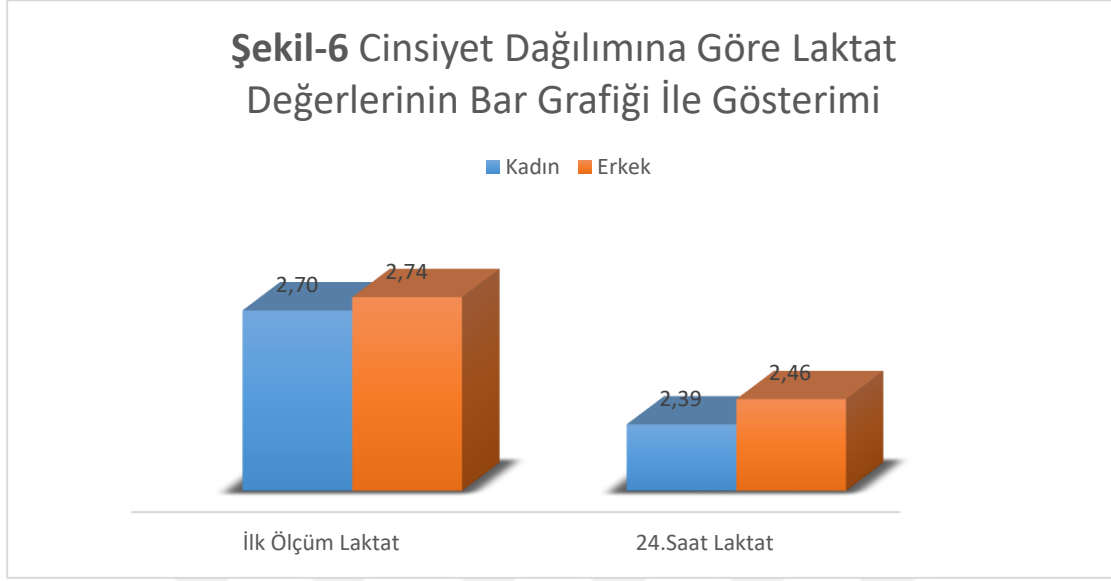


Kadın ve erkekler arasında ilk ölçüm laktat, 24.saat laktat ve laktat klirensi anlamlı ($p > 0.05$) olarak farklılık göstermemiştir. (Tablo- 10), (Şekil-6)

Tablo-10 Cinsiyet Dağılımına Göre Laktat ve Laktat Klirensleri

	Kadın		Erkek		P
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
İlk Ölçüm Laktat	2.7 ± 2.0	2.1	2.7 ± 2.0	2.2	0.927 ^m
24.Saat Laktat	2.4 ± 2.0	2.0	2.5 ± 1.4	2.2	0.060 ^m
24.Saat Laktat Klirensi	-12.2 ± 126.3	6.1	-20.6 ± 147.6	0.0	0.226 ^m

^m Mann-whitney u test



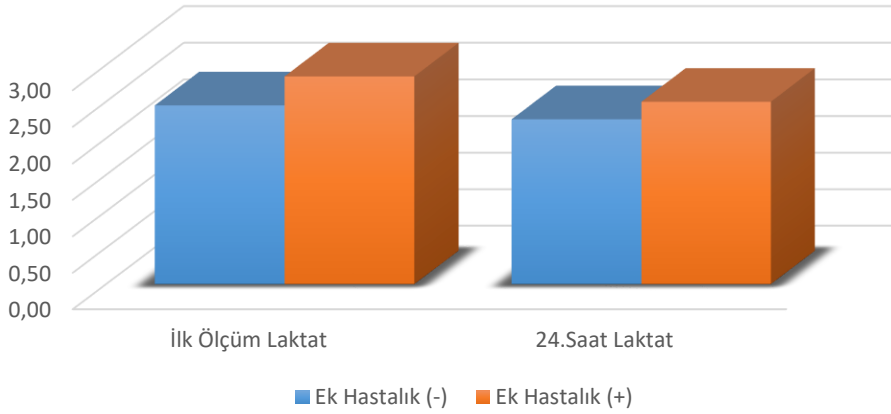
Ek hastalık olan grupta ilk ölçüm laktat ve 24.saat laktat değeri ek hastalık olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Ek hastalık olan ve olmayan gruplar arasında Laktat klirensi anlamlı ($p > 0.05$) olarak farklılık göstermemiştir. (tablo-11), (şekil-7)

Tablo-11 Ek Hastalık Varlığına Göre Laktat ve Laktat Klirensi Değerleri

	Ek Hastalık (-)		Ek Hastalık (+)		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
İlk Ölçüm Laktat	2.4 ± 1.8	1.9	2.8 ± 2.1	2.3	0.005 ^m
24.Saat Laktat	2.3 ± 2.4	1.7	2.5 ± 1.3	2.2	0.000 ^m
24.Saat Laktat Klirensi	-14.0 ± 150.8	10.3	-17.7 ± 131.1	-0.3	0.132 ^m

^m Mann-whitney u test

Şekil-7 Ek Hastalık Varlığına Göre Laktat Değerlerinin Bar Grafiği İle Gösterimi



İlk ölçüm laktat değeri ile yaş arasında anlamlı ($p < 0.05$) pozitif korelasyon gözlenmiştir. İlk ölçüm laktat değeri ile yatış gün sayısı arasında anlamlı ($p < 0.05$) negatif korelasyon gözlenmiştir. (Tablo-12) Buna göre ilk ölçüm laktat değeri yüksek (>2) olan hastalarda yaş ortalaması fazla, hastanede yatış süresinin ise kısa olduğu gözlenmiştir.

24.saat laktat değeri ile yaş arasında anlamlı ($p < 0.05$) pozitif korelasyon gözlenmiştir. 24.saat laktat değeri ile yatış gün sayısı arasında anlamlı ($p < 0.05$) negatif korelasyon gözlenmiştir. (Tablo-12) Buna göre 24. saat laktat değeri yüksek (>2) olan hastalarda yaş ortalaması fazla, hastanede yatış süresinin ise kısa olduğu gözlenmiştir.

Laktat klirensi ile yaş ve yatış gün sayısı arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmemiştir. (Tablo-12)

Tablo-12 Laktat Değerlerinin Yaş ve Hastanede Yatış Süresi ile İlişkisi

	Yaş		Yatış Gün Sayısı	
	r	p	r	P
İlk Ölçüm Laktat	0.192	0.000	-0.166	0.000
24.Saat Laktat	0.264	0.000	-0.073	0.138
24.Saat Laktat Klirensi	-0.076	0.121	-0.026	0.603

Spearman Korelasyon

5.TARTIŞMA

Araştırmamızda mortaliteyi ve hastanede yatış süresini öngörmeye laktat, laktat klirensi değerleri için yaptığımız çalışmada, laktat ve laktat klirensinin mortaliteyi öngörmeye anlamlı olduğunu saptarken, laktat değerlerinin hastanede yatış süresi ile ilişkili olduğu, laktat klirensinin ise hastanede yatış süresi ile ilişkisinin bulunmadığı gözlenmiştir. Bu değerler için yaptığımız ROC analizinde mortaliteyi öngörmeye ilk ve 24. Saat laktat değerlerinin laktat klirensinden daha üstün olduğunu gördük. Klinisyenin mortaliteyi öngörmeye bu üç parametreyi de kullanabileceği gibi, bu skorlamalar %100 kesin sonuç vermemektedir. Tercihen parametrelerin birlikte kullanımı da uygulanabilir. Literatürde Covid hastalarında laktat ve laktat klirensini kıyaslayan ayrıntılı bir çalışma olmamakla beraber bizim araştırmamızda laktat değerleri mortaliteyi öngörmeye laktat klirensine göre daha anlamlı sonuç vermiştir.

İçinde bulunduğumuz dönemde covid 19 pandemisinin ikinci yılını doldurmuş bulunmaktayız. Covid 19 pandemisi ile olan savaşımızda virüsün ortaya çıkardığı klinik tablolar için hala net bir tedavi bulunamamış olup, geliştirilen aşılar ve antiviral tedaviler hastalığın çeşitli varyantlarının gelişmesi sebebiyle kesin tedavi sağlayamamaktadır. Özellikle servisler ve yoğun bakım ünitelerinde salgının pik yaptığı dönemlerde boş yer kalmamakta ve prognozu kötüye gitmeye meyilli hastaların triyajı daha çok önem kazanmaktadır. Biz bu çalışmamızda laktat ve laktat klirensi değerleri yardımıyla Covid 19 hastalığının mortalitesini öngörmeye çalıştık. Böylelikle yoğun iş yükü altında olduğumuz pandemi döneminde kritik covid hastalarının ayırımında ve takibinde kolaylık amaçladık.

Araştırmamızda hastanemiz pandemi servisi ve yoğun bakımına covid 19 tanısı ile yatışı olmuş 442 hasta kaydettik. Bu hastaların % 51,4'ü erkek, % 48,6'sı kadındı. 423.117 hasta içeren 42 çalışmanın derlenmesi ile oluşturulan bir meta analizde erkek cinsiyetin Covid-19 hastalarında mortalite açısından bir risk faktörü olduğu kabul edilmiştir. (83) Bununla birlikte, en kötü etkilenen ülkelerden biri olan Hindistan gibi birkaç ülkede Covid-19 vaka ölüm oranı kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Hindistan'da, erkekler arasında Covid-19 vaka ölüm oranı %2,9 ve kadınlar arasında %3,3 idi. Nepal, Vietnam ve Slovenya'daki vaka ölüm oranları da kadınlar arasında erkeklerden daha yüksek görülmüştür.(84) Küresel veriler, hem biyolojik faktörlerin (daha güçlü bağışıklık yanıtı) hem de davranışsal risk faktörlerinin (örneğin, sigara içme ve diğer yaşam tarzı alışkanlıkları)

erkekleri Covid-19'un bir sonucu olarak sağlık komplikasyonları ve ölüm için daha büyük bir risk altına soktuğunu göstermiştir. Ülkeler arasında cinsiyet ve Covid-19 vaka ölümleri arasındaki ilişkiye ilişkin bu tür farklı bulgular, coğrafyalar arasında eksik Covid-19 verilerini, vakayı cinsiyete göre tanımlamadaki önyargıları veya demografik faktörler ve ülkelerin sağlık profilleri nedeniyle, belirli ülkelerde kadınlar için daha yüksek riskleri yansıtır olabilir.(85) Bizim çalışmamızda cinsiyete göre mortalite oranları incelendiğinde erkek hastaların oranı % 49,8 iken kadın hastaların oranı % 50,1 idi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir. (Tablo-7)

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması $64,7 \pm 16,6$ idi. Mortalite ile seyreden hastaların yaş ortalaması $69,5 \pm 14,9$ idi. Tablo-7'de belirttiğimiz üzere yaş ortalaması ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Hastaların yaşları ilerledikçe mortalite oranı yükselmiştir. Parohan ve arkadaşlarının 14 çalışmayı ve 29909 hastayı içeren meta analizinde ileri yaşın, özellikle 65 yaş üstünün covid 19 mortalitesinde önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. (86) Imam ve arkadaşlarının ABD'de 1305 hasta analizli yaptığı çalışmada 65 yaş ve altındaki yaşlarda mortalite %7 iken, 65 yaş üstü hastalarda bu oran %22 idi. Bu çalışmada yaş mortalite ile ilişkilendirilmiş. (87)

Xie ve arkadaşlarının yoğun bakım yatışı dışında hastaneye yatan covid 19 tanılı hastalarda yaptıkları retrospektif çalışmaya göre yaş ve mortalite oranı istatistiğinde ölüm oranları benzer olmakla birlikte, mortalite açısından kadın / erkek oranı bu çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (88) Bunun sebebinin yine popülasyondaki yaş, beslenme, genetik özellikler nedeniyle olabileceğini düşünmekle birlikte bu konuda daha detaylı çalışmalar yapılabilir.

Çalışmamızda mortalite ile sonuçlanan hastalardaki ek hastalık oranının, mortalite olmayan gruptan anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlenmiştir. (Tablo-7) Mandeep ve arkadaşlarının Asya, Avrupa ve Kuzey Amerika'daki 169 hastaneden gözlemsel bir veri tabanı kullanarak, 8910 Covid-19 hastasını dahil ederek yaptığı çalışmada, mortalite ile koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, kardiyak aritmi, hipertansiyon ve koah ile anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir.(89) Jorge Escobedo ve arkadaşlarının Meksika'da yaptığı bir çalışmada da obezite, hipertansiyon ve diyabet varlığı ile vaka ölüm oranı arttığı gösterilmiştir. Bunun yanı sıra pnömoni, obezite, immünsupresyon ve son dönem böbrek hastalığının varlığı mortalite için majör bağımsız risk faktörleri olarak ilişkilendirilmiş. (90) Çalışmamız bu anlamda literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur.

Tablo-7 de bahsettiğimiz gibi araştırmamızda mortalite ile sonuçlanan hasta grubundaki hastanede yatış süresinin, mortalite olmayan gruptakine göre daha kısa olduğu gözlemlenmiştir. Elanor m. Rees ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada covid-19 nedeniyle servis ve yoğun bakımda yatan hastalardan taburcu edilenlerin hastanede yatış süresinin mortalite ile seyredenlere göre anlamlı olarak daha uzun olduğu bulunmuştur. (91) Bu sonuçların pandemi döneminde yatak kapasitesi yönetimi ve gelecekteki talebin tahmin edilmesi, COVID-19'lu hastaların farklı seviyelerde hastane bakımına ne kadar süreyle ihtiyaç duyduğuna dair öngöründe bulunulması açısından önemli olduğu gözlemlenmiştir.

Araştırmamızda yoğun bakımda yatan hastaların mortalite oranı, serviste yatan hastaların mortalite oranına göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Yoğun bakımda yatan hastaların mortalite oranı % 89,3 iken serviste yatan hastaların %10,7'si mortalite ile sonuçlandığı görülmüştür. (Şekil-3) Pipetius Q. ve arkadaşlarının Amerika'da yaptığı bir retrospektif bir çalışmada Covid-19 nedeniyle yoğun bakıma kabul edilen hastaların serviste yatan hastalara göre mortalite oranının daha yüksek olduğunu gözlemlemiştir.(92)

Covid-19 ile hastaneye kabul edilen 43.128 hastayı içeren meta analiz çalışmasında yoğun bakım ölüm oranının %95 olduğu görülmüştür. Diğer coğrafi bölgelere kıyasla, ölüm oranının Orta Doğu'da daha yüksek ve Avustralya'da yapılan tek bir çalışmada daha düşük olduğu belirtilmiştir.(93) Birçok ülkeden rapor eksikliği ve güney yarım küreden rapor azlığı olması sebebiyle bölgesel farklılıkların küresel bir resmi sağlanamamıştır. Yoğun bakım hastaları için yoğun bakıma giriş kriterleri, kabul edilen hastaların altta yatan sağlık özellikleri ve kritik hastalığın ciddiyeti veya tedavilerin doğası veya yoğunluğu hakkında raporlama yapılmadan raporlamada kayda değer bir tutarlılık eksikliği olabileceği belirtilmiştir.

Laktat, dokulara yetersiz oksijen sunumu, dokuların oksijen ihtiyacının artması sonucu oluşur. Anormal olarak kabul edilen düzey 2 mmol/L üstündeki değerlerdir. Şok, nöbet, barsak iskemisi, karaciğer yetmezliği, malignite, aşırı egzersiz, beta agonist kullanımı ve bazı toksikolojik ajanlara (Siyanür, CO, Metformin, kokain vs) bağlı artabilir. Sepsis gibi dolaşım kusuruna neden olan durumlarda da aşikar hemodinamik bozukluktan önce plazma laktat konsantrasyonu yüksekliği görülür ve bu yükseklik kısa dönem olumsuz sonuçların artmış riskinin erken göstergesidir. Laktat klirensi, laktatın seri ölçümlerine dayalı hesaplanan laktatın azalma oranıdır. Laktat klirensi için alınan kontrol ölçümün en az 2 saat sonra yapılması önerilmektedir.

Nguyen ve ark. acil servise başvuran ve yoğun bakımda takip edilen sepsis ve septik şoklu hastalarda mortaliteyi öngörmeyle ilgili yaptıkları çalışmada, vücuttaki kompensatuar mekanizmalar nedeniyle vital bulgu takiplerinin düşük prognostik değere sahip olduğu ve seri laktat ölçümlerinden sonra hesaplanan yüksek laktat klirensinin yüksek sağkalım oranları ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Aynı çalışmada takiplerde laktat değerleri düşmeyen ve yüksek kalan hastalarda mortalite oranlarının yüksek olduğu görülmüştür.(64,94)

Araştırmamızda covid-19 hastalarında laktat ve laktat klirensinin mortaliteyle olan ilişkisini incelemeyi amaçlamıştık, görüyoruz ki mortalite olan grupta ilk ölçüm laktat değeri ve 24.saat laktat değeri mortalite olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Mortalite olan grupta laktat klirensi, mortalite olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. (tablo-8, şekil-2, şekil-4) Yoğun bakıma interne edilen covid-19 vakalarının da ilk ve 24. Saat laktat değerleri servise interne edilen hastalara göre yüksek, laktat klirensleri düşüktü. (Tablo-9) (Şekil-5)

G. Hernandez ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bahsedildiği üzere, laktatın tüm fizyolojik stres durumlarında hastalık şiddetinin bir belirteci olduğuna dair kanıtlar çok büyük. Sepsiste mortalitenin güçlü bir belirleyicisidir. Randomize olarak laktat seviyelerine ilişkin veriler prospektif olarak toplanan bu çalışmada hastaların yaklaşık üçte biri izole hiperlaktatemi nedeniyle randomize edildi ve izole hipotansiyon nedeniyle randomize edilen hastalarla karşılaştırıldı. Benzer yaş ve enfeksiyon kaynaklarına rağmen, izole hiperlaktatemisi olan hastaların 90 günlük mortalite riskinden 1,7 kat daha fazla risk vardı ve yoğun bakım ünitesinden ve hastaneden canlı olarak taburcu edilme olasılıkları daha düşük olduğu gözlenmiştir. (95) Ryoo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada septik şoktaki hastalarda laktat ve laktat klirensinin 28 günlük mortalite ile ilişkisi incelenmiştir. Çalışmada klirens hesabı için septik şokun tanınmasından sonraki ilk ve 6. saat plazma laktat seviyeleri ölçülmüştür. Araştırmacılar hayatta kalan hastalara göre mortalite ile sonuçlanan hasta grubundaki medyan 6 saatlik laktat seviyelerini istatistiksel olarak daha yüksek bulmuştur. ($p < 0.01$). Laktat klirensi ise mortalite ile sonuçlanan hastalarda, hayatta kalan gruba göre istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur. ($p < 0.01$). Buna ek olarak ROC eğrisi analizinde 6. saat laktat seviyelerinin EAA'sının 0.70, 0-6 saat laktat klirensi EAA'sının ise 0.65 olduğu gösterilerek her üç ölçümün de anlamlı olduğu bildirilmiştir.(96) Bizim çalışmamızın sonuçları da bu çalışmalar ile benzerlik göstermiştir. Ayrıca çalışmamızda ilk ölçüm laktat

değeri duyarlılığının en yüksek olduğu gözlenmiştir. Mayang L. ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada da dahil edilen 41 hastanın başlangıç laktat seviyeleri ve laktat klirensi prognostik değerde farklılık göstermemiş, ancak >2 mmol/L'lik başlangıç laktat seviyelerinin en yüksek duyarlılığa sahip olduğu görülmüştür.(97) Literatür taramamızda covid-19 hastalarında benzer bir değerlendirme yapılan çalışma gözlenmemiştir.

Çalışmamızda kadın ve erkekler arasında ilk ölçüm laktat, 24.saat laktat, ve laktat klirensi anlamlı ($p > 0.05$) olarak farklılık göstermemiştir. (Tablo-10) (Şekil-6) J. Rascon ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, egzersiz yoğunluğu sırasındaki kan laktat seviyelerinin kadın ve erkeklerdeki değerlerine bakılmış ve bir fark görülmemiştir. (98) Failla K. ve arkadaşlarının yaptığı, sepsis ve septik şoklu hastalardaki cinsiyet eşitsizliklerini inceleyen çalışmada serum laktat düzeylerinin cinsiyetler arası değişmediği görülmüştür. (99) Taha Şeyh ve ark'nın yoğun bakımdaki yatan hastalarda yaptığı bir çalışmada cinsiyet hiperlaktateminin kadınlarda (%39) erkeklere (%33) göre daha sık olduğu gözlenmiştir. (100)

Araştırmamızda ek hastalık bulunduran hasta grubunda ilk ve 24. Saat laktat değerlerinin, ek hastalığı olmayan hasta grubuna göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Ek hastalık olan ve olmayan hasta grupları arasında laktat klirensi anlamlı ($p > 0.05$) olarak farklılık göstermemiştir. (tablo-11), (şekil-7) Taha Şeyh ve ark'nın yaptığı çalışmada komorbiditelerle ilgili olarak, çalışma popülasyonunda hiperlaktateminin, halihazırda kalp sorunu veya inme geçirmiş hastalarda anlamlı derecede sık olduğu gözlenmiştir. Laktat klirensinin cinsiyet ve ek hastalık ile olan ilişkisine dair detaylı bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.

Tablo-12'de bahsettiğimiz üzere ilk ve 24. saat ölçülen kan laktat değerleri yüksek olan hastaların yaş ortalamalarının yüksek olduğu gözlenmiştir. Laktat değerleri yüksek olan hastaların hastanede yatış süresinin de daha uzun olduğu görülmüştür. M. Gülen ve ark.'nın yaptığı gis kanaması olan hastalarda laktat değerlerinin incelendiği bir çalışmada, kan laktat düzeyi ile hastanede kalış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olmadığı gözlemlenmiştir(101). M. Güzel ve ark.'nın yaptığı çalışmada CO zehirlenmesi olan hastalarda hastanede yatış süresinin öngörülmesinde kan laktat değerleri izlenmiştir. Bu çalışmada yüksek laktat düzeylerine sahip hastaların hastanede yatış süresinin uzun olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızdaki sonuçla benzerlik göstermektedir. Cheng H. ve ark'nın yaptığı çalışmada yaşlı ve yaşlı olmayan hastalar arasında serum laktat seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmediği görülmüştür. (102)

Çalışmamızda laktat klirensi ile hastaların hastanede kalış süresi ve ve hastaların yaşı arasında korelasyon bulunmamıştır.

Pan J. ve ark.'nın yaptığı sepsisli hastalardaki laktat klirensinin hesaplandığı bir çalışmada ölçülen erken laktat klirensine yönelik yapılan tedaviler sonrası hastanede kalış süresinin kısaldığı gözlenmiştir. (103) Bizim çalışmamızda 24. saatte bakılan laktat değerine göre hesaplanan laktat klirensi yeterli sürede müdahale edilmesine olanak sağlamamış olabilir. Bu konuda yeterli kapsamlı çalışma literatürde de gözlenmemiştir.

6.SONUÇ

Çalışmamızın asıl amacı covid-19 pandemisinden etkilenen ve hastanede interne edilen hastalarda laktat klirenslerini hesaplayarak mortalite ve hastanede yatış süresini tespit etmektir. Verilerimizle yaptığımız farklı istatistiksel analizler sonucunda bu parametrelerin mortaliteyi öngörmeye anlamlı olduğu ve serviste kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte kullandığımız bu kan değerleri inflamasyonla seyreden birçok hastalıkta da anlamlı ve yüksek olabilmektedir. Bu nedenle bu değerlerin Covid 19 nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda kullanabileceğimiz gibi başka inflamasyonla seyreden hastalıklarda da yüksek çıkabileceğini akılda bulundurmamız gerekir.

Bununla birlikte yaptığımız istatistiksel çalışmalarda mortalitede anlamlı olan laktat klirensi değerinin hastanede yatış süresi ile ilişkisinin bulunmadığını gözlemledik. Hastane başvuru anından sonraki yüksek ilk ve 24. saatteki laktat değerlerinin uzun yatış süresini göstermiş olmasına rağmen laktat klirensinin ilişkisinin görülmemesi, laktat klirensi için 6. ve 12. Saat laktat ölçümlerinin de gerekliliğini ortaya koyabilmektedir. Ne yazık ki çalışmaya dahil edilen hastaların sistemsel olarak 6. ve 12. saatlerde laktat değerleri bulunamamış ve klirens hesabı yapılamamıştır, bu durum çalışmamızın kısıtlılığı olarak gösterilebilir ve ileri çalışmalara ihtiyaç duyulabilir.

Covid 19 halen patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış, hangi mekanizmalarla vücutta hastalık yaptığı tam olarak bilinmeyen, tedavisi bir standarda kavuşturulamamış bir klinik tablodur. Bu sebeple kimlerde hastalığın ciddi ve mortal seyredeceği hususunda daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Biz de yaptığımız bu çalışma ile mortaliteyi erken öngörmeyi ve tedaviyi buna göre belirlemeyi amaçladık.

Pandemi koşulları sırasında hastalığın pik yaptığı dönemlerde hasta yoğunluğundan dolayı hasta verilerinin ve tedavilerin optimal yapılamadığı düşünüldüğünde uygun tedavi

şemalarının geliştirilmesi sonrasında bulduğumuz bu sonuçların farklılık gösterilebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.



KAYNAKLAR

1. C. Wang, P. W. Horby, F. G. Hayden, and G. F. Gao, "A novel coronavirus outbreak of global health concern," *Lancet*, vol. 395, no. 10223, pp. 470–473, Feb. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9.
2. A. L. Phelan, R. Katz, and L. O. Gostin, "The Novel Coronavirus Originating in Wuhan, China: Challenges for Global Health Governance," *JAMA*, vol. 323, no. 8, pp. 709–710, Feb. 2020, doi: 10.1001/JAMA.2020.1097.
3. A. E. Gorbalenya, "The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2," *Nat. Microbiol.*, vol. 5, no. 4, pp. 536–544, Apr. 2020, doi: 10.1038/s41564-020-0695-z.
4. "WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID19—11 March 2020." <https://www.who.int/directorgeneral/speeches/detail/who-director-general-sopening-remarks-at-themedia-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (accessed Jan. 02, 2021).
5. da Rosa Mesquita R, Francelino Silva Junior LC, Santos Santana FM, Farias de Oliveira T, Campos Alcântara R, Monteiro Arnozo G, Rodrigues da Silva Filho E, Galdino Dos Santos AG, Oliveira da Cunha EJ, Salgueiro de Aquino SH, Freire de Souza CD. Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. *Wien Klin Wochenschr.* 2021 Apr;133(7-8):377-382. doi: 10.1007/s00508-020-01760-4. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33242148; PMCID: PMC7689634
6. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):1–4
7. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. 2020;34:101623.
8. Dezman ZDW, Comer AC, Smith GS, Hu PF, Mackenzie CF, Scalea TM, et al. Repeat lactate level predict mortality better than rate of clearance. *Amj Emerg Med.* 2018 Nov; 36(11): 2005-2009
9. Madhav N, Oppenheim B, Gallivan M, et al. Pandemics: Risks, Impacts, and Mitigation. In: Jamison DT, Gelband H, Horton S, et al., editors. *Disease Control*

Priorities: Improving Health and Reducing Poverty. 3rd edition. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2017 Nov 27. Chapter 17.

10. Jones K E, Patel N G, Levy M A, Storeygard A, Balk D., and others. 2008. "Global Trends in Emerging Infectious Diseases." *Nature* 451 (7181): 990–93.
11. Ebru OĞURLU .Tarih Boyunca Pandemiler ve Uluslararası Sisteme Etkileri. *Turkish Studies* (2020)
12. Smith, R. D. (2006). "Responding to global infectious disease outbreaks, Lessons from SARS on the role of risk perception, communication and management". *Social Science and Medicine*. 63 (12). ss. 3113-3123. doi:10.1016/j.socscimed.2006.08.004
13. . Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, et al. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host Microbe*, 2020 Mar;27(3):325–8. doi: 10.1016/j.chom.2020.02.001
14. . Kumar S, Nyodu R, Maurya VK, Saxena SK. Morphology, Genome Organization, Replication, and Pathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. 2020;23-31. Published 2020 Apr 30. doi:10.1007/978-981-15-4814-7_3
15. Finlay BB, See RH, Brunham RC. Rapid response research to emerging infectious diseases: lessons from SARS. *Nat Rev Microbiol*. 2004;2(7):602–607. doi: 10.1038/nrmicro930
16. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol*. 2020;92(4):401-402. doi:10.1002/jmv.25678
17. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed*. 2020;91(1):157-160. Published 2020 Mar 19. doi:10.23750/abm.v91i1.9397
18. Ritchie, Hannah; Mathieu, Edouard; Rodés-Guirao, Lucas; Appel, Cameron; Giattino, Charlie; Ortiz-Ospina, Esteban; Hasell, Joe; Macdonald, Bobbie; Beltekian, Diana; Dattani, Saloni; Roser, Max (2020–2021). "Coronavirus Pandemic (COVID-19)". *Our World in Data*. Retrieved 16 January 2022

19. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Underlying Cause of Death 1999-2020 on CDC WONDER Online Database, released in 2021. Data are from the Multiple Cause of Death Files, 1999-2020, as compiled from data provided by the 57 vital statistics jurisdictions through the Vital Statistics Cooperative Program. Accessed at <http://wonder.cdc.gov/ucd-icd10.html> on Jan 16, 2022
20. . Zhou, P. Yang, X. L. Wang, X. G.Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., ... Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
21. Scientific Brief: SARS-CoV-2 Transmission. Updated May 7, 2021. Centers For Disease Control And Prevention
22. Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A, Anfinrud P. The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Jun 2 2020;117(22):11875-11877. doi:10.1073/pnas.2006874117
23. Liu Y, Ning Z, Chen Y, Guo M, Liu Y, Gali NK, et al. Aerodynamic characteristics and RNA concentration of SARS-CoV-2 aerosol in Wuhan hospitals during COVID-19 outbreak. *bioRxiv*. 2020.
24. Hamming I, Timens W., Bulthuis M.L., Lely A.T., Navis G., van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *Journal*. 2004;203:631–637
25. Li W., Moore M.J., Vasilieva N., Sui J., Wong S.K., Berne M.A., Somasundaran M., Sullivan J.L., Luzuriaga K., Greenough T.C., Choe H., Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Journal*. 2003;426:450–454.
26. Channappanavar R., Zhao J., Perlman S. T cell-mediated immune response to respiratory coronaviruses. *Journal*. 2014;59:118–128.
27. Jeffers S.A., Tusell S.M., Gillim-Ross L., Hemmila E.M., Achenbach J.E., Babcock G.J., Thomas W.D., Jr., Thackray L.B., Young M.D., Mason R.J., Ambrosino D.M., Wentworth D.E., Demartini J.C., Holmes K.V. CD209L (L-SIGN) is a receptor for severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Journal*. 2004;101:15748–15753

28. Zhou Y., Fu B., Zheng X., Wnag D., Zhao C., Qi Y., Sun R., Tian Z., Xu X., Wei H. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. *Journal*. 2020
29. Rashedi J, Mahdavi Poor B, Asgharzadeh V, et al. Risk Factors for COVID-19. *Infez Med*. 2020;28(4):469-474
30. Alimohamadi Y, Sepandi M, Taghdir M, Hosamirudsari H. Determine the most common clinical symptoms in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J Prev Med Hyg*. 2020;61(3):E304-E312. Published 2020 Oct 6. doi:10.15167/2421-4248/jpmh2020.61.3.1530.
31. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506
32. Shi H., Han X., Jiang N., Cao Y., Alwalid O., Gu J., Fan Y., Zheng C. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:425–434
33. Diamond M, Peniston HL, Sanghavi D, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome. [Updated 2021 Nov 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
34. Gibson PG, Qin L, Pua SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med J Aust*. 2020;213(2):54-56.e1. doi:10.5694/mja2.50674
35. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; 10.1001/jamainternmed.2020.0994
36. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med*. 2020;288(2):192-206. doi:10.1111/joim.13091
37. Gulhar R, Ashraf MA, Jialal I. Physiology, Acute Phase Reactants. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; April 30, 2021

38. . Hacimustafaoglu M. Acute Phase Reactants (Erythrocyte Sedimentation Rate, CRP). *J Pediatr Inf* 2017; 11: 53-55). DOI: 10.5578/ced.201701
39. Long VS, Ngiam JN, Chew N, et al. Haematological profile of COVID-19 patients from a centre in Singapore. *Hematology*. 2021;26(1):1007-1012. doi:10.1080/16078454.2021.2005311
40. Palladino M. Complete blood count alterations in COVID-19 patients: A narrative review. *Biochem Med (Zagreb)*. 2021;31(3):030501. doi:10.11613/BM.2021.030501
41. Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F, Abolghasemi H. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clin Chim Acta*. 2020;510:475-482. doi:10.1016/j.cca.2020.08.019
42. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032
43. Jurisic V., Radenkovic S., Konjevic G. The actual role of LDH as tumor marker, biochemical and clinical aspects. *Adv. Cancer Biomarkers Springer*. 2015:115–124.
44. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497–506
45. Yang W., Cao Q., Qin L., Wang X., Cheng Z., Pan A., Dai J., Sun Q., Zhao F., Qu J. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang. *J. Infect. China*. 2020
46. . Moman RN, Gupta N, Varacallo M. Physiology, Albumin. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; January 4, 2022*
47. Friedman AN, Fadem SZ. Reassessment of albumin as a nutritional marker in kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Feb;21(2):223-30.
48. Huang J, Cheng A, Kumar R, et al. Hypoalbuminemia predicts the outcome of COVID-19 independent of age and co-morbidity. *J Med Virol*. 2020;92(10):2152-2158. doi:10.1002/jmv.26003

49. Stark M, Kerndt CC, Sharma S. Troponin. [Updated 2021 May 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507805>
50. Akbar MR, Pranata R, Wibowo A, Lim MA, Sihite TA, Martha JW. The prognostic value of elevated creatine kinase to predict poor outcome in patients with COVID-19 - A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(2):529-534. doi:10.1016/j.dsx.2021.02.012
51. Michel L, Rassaf T, Totzeck M. Biomarkers for the detection of apparent and subclinical cancer therapy-related cardiotoxicity. *J Thorac Dis*. 2018 Dec;10(Suppl 35):S4282-S4295
52. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;34:101623
53. Michael D Davis, Brian K Walsh, Steve E Sittig and Ruben D Restrepo *Respiratory Care* October 2013, 58 (10) 1694-1703; DOI: <https://doi.org/10.4187/respcare.02786>
54. *Biomed Instrum Technol*. 2007 Jan-Feb;41(1):55-6. doi: 10.2345/0899-8205(2007)41[55:bga]2.0.co;2.PMID: 17330438
55. *Top Companion Anim Med*. 2016 Mar;31(1):27-34. doi: 10.1053/j.tcam.2016.05.001. Epub 2016 May 25.PMID: 27451046
56. [An introduction to blood gas analysis](#). Lynes D. *Nurs Times*. 2003 Mar 18-24;99(11):54-5.PMID: 12683052
57. Correlating arterial blood gas, acid–base and blood pressure abnormalities with outcomes in COVID-19 intensive care patients, Morne C Bezuidenhout, Owen J Wiese, Desiree Moodley, First Published November 20, 2020 Research Article Find in PubMed
58. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th edition. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2007: 291-309

59. Alfano, G., Fontana, F., Mori, G. *et al.* Acid base disorders in patients with COVID-19. *Int Urol Nephrol* **54**, 405–410 (2022).
60. Farmand, M. (2009). *Blood Gas Analysis and the Fundamentals of Acid-Base Balance*.
61. Vernon C, Le Tourneau JC. Lactic acidosis: recognition, kinetics and associated prognosis. *Crit Care Clinics*. 2010; 26(2):255-283
62. Zhang Z, Xu X. Lactate clearance is a useful biomarker for the prediction of all-cause mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2014; 42(9): 2118-2125
63. Altunbas E, Omercikoglu S, Akoglu H, Denizbasi A. Prognostic value of 2-hour lactate level and lactate clearance for 30-day mortality and comparison with trauma scores in multi-trauma patients. *Pak J. Med Sci*. 2018;34(3):676-681.
64. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32(8):1637-42.
65. Vincent JL, Silva AQ, Couto L Jr, Taccone FS. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review. *Critical Care*. 2016;20(1):257.
66. Kanne JP, Bai H, Bernheim A, et al. COVID-19 Imaging: What We Know Now and What Remains Unknown. *Radiology*. 2021;299(3):E262-E279.
doi:10.1148/radiol.2021204522
67. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. Yicheng Fang, Huangqi Zhang, Jicheng Xie, Minjie Lin, Lingjun Ying, Peipei Pang, and Wenbin Ji *Radiology* 2020 296:2, E115-E117
68. Sun Z, Zhang N, Li Y, Xu X. A systematic review of chest imaging findings in COVID-19. *Quant Imaging Med Surg*. 2020;10(5):1058-1079. doi:10.21037/qims-20-564
69. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):425-434. doi:10.1016/S1473-3099(20)30086-4

70. . Organization WH. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 2020March 11 [Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>]
71. Justiz Vaillant AA, Grella MJ. Vaccine (Vaccination) [Updated 2021 Oct 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532895/>
72. . COVID-19 vaccines. In: Drugs and Lactation Database (LactMed). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); December 20, 2021.
73. . <https://tr.wikipedia.org/wiki/Turkovac>
74. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med.* 2020;288(2):192-206. doi:10.1111/joim.13091
75. Krishnan A, Hamilton JP, Alqahtani SA, Woreta TA. COVID-19: An overview and a clinical update. *World J Clin Cases.* 2021;9(1):8-23. doi:10.12998/wjcc.v9.i1.8
76. . Promislow D.E.L. A geroscience perspective on COVID-19 mortality. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2020
77. Ullah W., Saeed R., Sarwar U., Patel R., Fischman D.L. COVID-19 complicated by acute pulmonary embolism and right-sided heart failure. *JACC Case Rep.* 2020
78. Azer SA. COVID-19: pathophysiology, diagnosis, complications and investigational therapeutics. *New Microbes New Infect.* 2020;37:100738. doi:10.1016/j.nmni.2020.100738
79. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol.* 2020;215:108427. doi:10.1016/j.clim.2020.108427
80. Ferner R.E., Aronson J.K. Chloroquine and hydroxychloroquine in COVID-19. *BMJ.* 2020;369:m1432.
81. Damle B., Vourvahis M., Wang E., Leaney J., Corrigan B. Clinical pharmacology perspectives on the antiviral activity of azithromycin and use in COVID-19. *Clin Pharmacol Ther.* 2020

82. . Furuta Y., Komeno T., Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2017;93:449–463.
83. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):855. Published 2021 Aug 21. doi:10.1186/s12879-021-06536-3
84. Joe W, Kumar A, Rajpal S, Mishra U, Subramanian SV. **Equal risk, unequal burden? Gender differentials in COVID-19 mortality in India.** *J Glob Health Sci.* 2020 Jun;2(1):e17.
85. Bwire, G.M. Coronavirus: Why Men are More Vulnerable to Covid-19 Than Women?. *SN Compr. Clin. Med.* **2**, 874–876 (2020)
86. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A, Javanbakht MH, Sarraf P, Djalali M. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male.* 2020;23(5):1416-1424. doi:10.1080/13685538.2020.1774748
87. Imam Z, Odish F, Gill I, et al. Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States. *J Intern Med.* 2020;288(4):469-476. doi:10.1111/joim.13119
88. Xie H, Zhao J, Lian N, Lin S, Xie Q, Zhuo H. Clinical characteristics of non-ICU hospitalized patients with coronavirus disease 2019 and liver injury: A retrospective study. *Liver Int.* 2020;40(6):1321-1326. doi:10.1111/liv.14449
89. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Jun 18;382(25):e102. doi: 10.1056/NEJMoa2007621. Epub 2020 May 1. Retraction in: *N Engl J Med.* 2020 Jun 4;: PMID: 32356626; PMCID: PMC7206931.
90. Peña JE, Rascón-Pacheco RA, Ascencio-Montiel IJ, González-Figueroa E, Fernández-Gárate JE, Medina-Gómez OS, Borja-Bustamante P, Santillán-Oropeza JA, Borja-Aburto VH. Hypertension, Diabetes and Obesity, Major Risk Factors for Death in Patients with COVID-19 in Mexico. *Arch Med Res.* 2021 May;52(4):443-449. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.12.002. Epub 2020 Dec 16. PMID: 33380361; PMCID: PMC7832055.

91. Rees EM, Nightingale ES, Jafari Y, Waterlow NR, Clifford S, B Pearson CA, Group CW, Jombart T, Procter SR, Knight GM. COVID-19 length of hospital stay: a systematic review and data synthesis. *BMC Med.* 2020 Sep 3;18(1):270. doi: 10.1186/s12916-020-01726-3. PMID: 32878619; PMCID: PMC7467845
92. Quah P, Li A, Phua J. Mortality rates of patients with COVID-19 in the intensive care unit: a systematic review of the emerging literature. *Crit Care.* 2020 Jun 4;24(1):285. doi: 10.1186/s13054-020-03006-1. PMID: 32498689; PMCID: PMC7271132.
93. Armstrong RA, Kane AD, Kursumovic E, Oglesby FC, Cook TM. Mortality in patients admitted to intensive care with COVID-19: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Anaesthesia.* 2021 Apr;76(4):537-548. doi: 10.1111/anae.15425. Epub 2021 Feb 1. PMID: 33525063; PMCID: PMC8013495.
94. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32(8):1637-42.
95. Hernandez G, Bellomo R, Bakker J. The ten pitfalls of lactate clearance in sepsis. *Intensive Care Med.* 2019 Jan;45(1):82-85. doi: 10.1007/s00134-018-5213-x. Epub 2018 May 12. PMID: 29754310; PMCID: PMC6334727.
96. Ryoo SM, Lee J, Lee YS, Lee JH, Lim KS, Huh JW, et al. Lactate Level Versus Lactate Clearance for Predicting Mortality in Patients With Septic Shock Defined by Sepsis-3. *Crit Care Med.* 2018;46(6):e489-e495.
97. Lestari MI, Sedono R; Zulkifli. Initial lactate levels versus lactate clearance for predicting mortality in sepsis: A prospective observational analytical study. *J Pak Med Assoc.* 2021 Feb;71(Suppl 2)(2):S25-S29. PMID: 33785937.
98. Rascon J, Trujillo E, Morales-Acuña F, Gurovich AN. Differences between Males and Females in Determining Exercise Intensity. *Int J Exerc Sci.* 2020 Sep 1;13(4):1305-1316. PMID: 33042374; PMCID: PMC7523896.
99. Failla KR, Connelly CD, Ecoff L, Macauley K, Bush R. Does Gender Matter in Septic Patient Outcomes? *J Nurs Scholarsh.* 2019 Jul;51(4):438-448. doi: 10.1111/jnu.12478. Epub 2019 Apr 2. PMID: 30938475.

100. Sheikh T, Shuja H, Bin Waqar SH. Frequency of Hyperlactatemia in Intensive Care Patients within Tertiary Care Hospital in Pakistan. *Cureus*. 2020 May 24;12(5):e8264. doi: 10.7759/cureus.8264. PMID: 32596081; PMCID: PMC7314370.

101. Gulen M, Satar S, Tas A, Avci A, Nazik H, Toptas Firat B. Lactate Level Predicts Mortality in Patients with Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gastroenterol Res Pract*. 2019;2019:5048078. Published 2019 Oct 24. doi:10.1155/2019/5048078

102. Cheng, Hsien-Hung MS^{a,b}; Chen, Fu-Cheng MS^a; Change, Meng-Wei MD^a; Kung, Chia-Te MS^a; Cheng, Chi-Yung MD^a; Tsai, Tsung-Cheng MS^a; Hsiao, Sheng-Yuan MD^a; Su, Chih-Min PhD^{a,b,*} Difference between elderly and non-elderly patients in using serum lactate level to predict mortality caused by sepsis in the emergency department, *Medicine*: March 2018

103. Pan J, Peng M, Liao C, Hu X, Wang A, Li X. Relative efficacy and safety of early lactate clearance-guided therapy resuscitation in patients with sepsis: A meta-analysis. *Medicine* 2019;98(8):e14453. doi:10.1097