

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



Salbutamol İlişkili Laktik Asidoz; Bir Acil Serviste Retrospektif Analiz

Dr. Özlem Bayrak
UZMANLIK TEZİ

NİSAN 2019

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



Salbutamol İlişkili Laktik Asidoz; Bir Acil Serviste Retrospektif Analiz

Dr. Özlem Bayrak
UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Ersin AKSAY

TEŞEKKÜRLER

Asistan olarak başladığım günden beri eğitimime katkısıyla, üzerimdeki emeği ile her zaman müteşekkir olduğum; tez dönemimde her türlü desteği ile yanımda olan, beraber çalışmaktan çok mutlu olduğum sevgili hocam Sn. Prof. Dr. Ersin Aksay'a;

Beraber çok çalışma fırsatı bulamasam da bu kısa dönemde duruşu ve zarafetiyle kendine hayran bırakan Dokuz Eylül Acil Tıp Ana Bilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Figen Coşkun'a;

Bir hekimin hem tıbbi hem sosyal anlamda ne kadar iyi olabileceğini bize gösteren ve bu neden ile hepimize örnek olan Sn. Prof. Dr. Sedat Yanturalı'ya;

Kişiliğiyle ve akademik duruşu ile beraber çalışmış olmaktan çok mutlu olduğum Sn. Prof. Dr. Gürkan Ersoy'a;

Ne zaman ihtiyaç duysam katkısı ve desteğiyle yanımda olan, hem bilgisi ile hem kişiliğiyle her zaman bende yeri çok ayrı olan Sn. Doç. Dr. Başak Bayram'a;

Tez dönemimde olsun asistanlık dönemimde olsun her zaman kapısını çaldığım, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, bana sadece bir hoca değil aynı zamanda 'Abla' olan Sn. Doç. Dr. Neşe Çolak Oray'a;

Her zaman bilimselliği, bilgisine hayranlık duymama sebep olan, beraber çalışmayı hep çok sevdiğim, ömür boyu rol model olarak alacağım Sn. Öğr. Gör. Dr. Rıdvan Atilla'ya;

Her zaman arkamda olduklarını bildiğimi annem, babam ve kardeşime; hayatımı çok daha anlamlı hale getiren sevgili nişanlım Dr. Tuncay Başakçı'ya ; tek bir fotoğrafı bile gülümsememe sebep olan ailemizin son ferdi Atlas'ıma;

Asistanlık dönemimin ilk gününden beri aynı sevinçleri aynı üzüntüleri beraber paylaştığımız, sevgili eş kıdemlerim; dert ve kader ortaklarım Dr. Şahin Kahraman, Dr. Erdem Sivas ve Dr. Nurullah Aksu'ya;

10 yıldan daha uzun süredir hayatımda olduğu için kendimi çok şanslı hissettiğim biricik arkadaşım, can dostum Dr. Şebnem Şakar'a;

Kıdemlisinden çömezine birlikte çalışmaktan çok keyif duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, ekip ruhunun her zaman önemli olduğu bir yer olan acil servisi çalışılabilir kılan hemşiresinden personeline, sekreterinden paramediğine tüm çalışanlara;

Sevgi ve saygılarımı sunar; çok teşekkür ederim.

1. İÇİNDEKİLER.....	i
2. TABLO/ŞEKİL/RESİM DİZİNİ.....	iii
3. KISALTMALAR.....	iv
4. ÖZET.....	vi
5. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
6. GENEL BİLGİLER.....	2
6.1. Laktat Üretimi.....	2
6.2. Laktat Tüketimi.....	2
6.3. Glukoneogenez ve Cori Siklusu.....	3
6.4. Laktatın Oksitlenmesi.....	3
6.5. Laktatın Lipid Membrandan Geçışı ve Monokarboksilat Taşıyıcılar.....	3
6.6. Mitokondrial L-Laktat Dehidrogenaz ve Mitokondrial Laktat Oksidasyon Kompleksi.....	3
6.7. Hüresel Ara Metabolizmanın Bölümlendirilmesi ve Laktatın Hücre İçi ve Hücre-Hücre Arası Geçiş Teorileri.....	4
6.8. Kritik Hastalıklardaki Laktat Patofizyolojisi.....	4
6.9. Kritik Hastalıklarda Laktat Tüketimi.....	5
6.10. Laktik Asidoz Tipleri.....	6
6.11. D-Laktik Asidoz.....	7
6.12. Anyon Açığı ve Laktik Asidoz.....	8
6.13. Kan Laktat Seviyesi ve Prognoz.....	9
6.14. Laktik Asidozun Tedavisi.....	9
7. GEREÇ VE YÖNTEM.....	12
7.1. Araştırmanın Tipi.....	12

7.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi.....	12
7.3. Dahil Etme Kriterleri.....	12
7.4. Dışlama Kriterleri.....	12
7.5. Verilerin Toplanması.....	12
7.6. İstatistiksel Analiz.....	13
8. BULGULAR.....	18
8.1. Alt grup analizleri.....	15
8.1.1. Metformin kullanımı ile laktat düzeyleri arasındaki ilişki.....	15
8.1.2. Ölçüm süreleri ile laktat düzeyleri arasındaki ilişki.....	15
8.1.3. Salbutamol dozu ile laktat ölçümleri arasındaki ilişki.....	16
8.1.4. Hiperkarbik ve hipoksik hastalardaki laktat ölçümleri arasındaki ilişki.....	17
8.1.5. 2 mmol/L ve daha fazla laktat artışı olan hastaların değerlendirilmesi..	19
9. TARTIŞMA.....	19
10. KISITLILIKLAR.....	24
11. SONUÇ.....	25
12. KAYNAKÇA.....	26
13. EKLER.....	31
13.1. Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurul Onayı.....	31
13.2. Çalışma Veri Formu.....	32

2. TABLO ve FİGÜR DİZİNİ

Tablo Dizini

Tablo 1. Hastaların 1. ve 2. arteriyel kan gazı parametrelerin ve bunların karşılaştırılması

Tablo 2. İki kan gazının alınması arasında geçen süre 2 saatin altında ve üzerinde olan hastalardaki arteriyel kan gazı değerleri ve bunların karşılaştırılması

Tablo 3. 25 mg üzerinde ve altında salbutamol uygulanan hastaların arteriyel kan gazı değerleri ve bunların karşılaştırılması

Tablo 4. Hiperkarbik ve hipoksik hastaların tedavi öncesi sonrası laktat düzey ortanca değerleri karşılaştırmaları

Tablo 5. Orijinal araştırmalar ile verilerimizin karşılaştırılması

Figür Dizini

Figür 1. Hastaların 1. ve 2. laktat düzeyleri

3. KISALTMALAR

AKG: Arteriyel Kan Gazı

ARDS: Akut Respiratuar Distress Sendromu

ATP: Adenozin Trifosfat

BE: Baz Açığı

COX: Siklooksijenaz

ÇAG: Çeyrekler Arası Genişlik

DKA: Diyabetik Ketoasidoz

DNA: Deoksiribonükleik Asit

HBYS: Hastane Bilgi Yönetim Sistemi

i.v.: İntravenöz

inh.: İnhaler

KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

LDH: Laktat Dehidrogenaz

MCT: Proton-bağlı Monokarboksilat Taşıyıcı

MELAS: Mitokondriyal Ensefalopati, Laktik Asidoz ve İnme Benzeri Episodlar

mg: Miligram

mLOC: Mitokondrial Laktat Oksidaz

MODS: Multiorgan Disfonksiyon Sendromu

NAD: Nikotinamid Adenin Dinükleotid

NFR: Nükleer Solunum Faktörü

NRTI: Nükleosid Ters Transkriptaz İnhibitörü

PCG1 α : Peroksizom Proliferatör Aktif Reseptör γ Koaktivatör 1 α

ROS: Reaktif Oksijen Türleri

TNF: Tümör Nekroz Faktörü

tRNA: Taşıyıcı Ribonükleik Asit



4. ÖZET

Giriş

Serum laktat seviyesinin hemorajik şok, sepsis, akut akciğer hasarı, akut karaciğer yetmezliği, MODS veya ARDS gibi durumlarda yükseldiği ve laktat yüksekliği ile prognoz arasında ilişki olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Salbutamol'un laktik asidoza yol açtığına yönelik olgu serileri ve az katılımlı klinik çalışmalar olmakla birlikte iyi dizayn edilmiş, çok sayıda hastanın yer aldığı klinik çalışmalar bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda, acil servise başvurup salbutamol tedavisi alan hastaların laktat düzeyinde bir değişiklik olup oluşmadığını ortaya koymayı amaçladık.

Materyal ve Metod

Çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Acil Servisine 30.10.2016-30.04.2017 tarihleri arasında başvurmuş, bu başvuru esnasında alınan ilk ve ikinci arteriyel kan gazı analizi ile serum laktat, pH, pCO₂, pO₂, HCO₃⁻, BE ve K⁺ düzeyi çalışılmış ve bu iki kan gazlarının alındığı süre içerisinde herhangi bir sebep ile inhale salbutamol tedavisi uygulanmış hastalar çalışmaya alındı. En az 2 arteriyel kan gazı örnekleme girişi yapılan ve hasta üzerine salbutamol etken maddeli ilaç istemi yapılan hastalar, HBYS üzerinden tespit edilerek değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya 396 hasta alındı. Hastaların 217'si (%54) erkek, yaş ortancası 75 (ÇAG 65-83) yılı. Her bir hasta için uygulanan salbutamol dozu ortanca değeri 15 mg (ÇAG 10-22.5) olarak bulundu. Ölçüm yapılan iki arteriyel kan gazı arasında geçen süre ortanca değeri ise 352 (ÇAG 167-776) dakika olarak bulundu. Hastaların salbutamol verilme nedenleri sırası ile; pnömoni (%46.2), KOAH alevlenme (%29.8), konjestif kalp yetmezliği (%10.9), hiperkalemi (%4.8), astım (%3) ve diğer nedenler (%5.3) olarak görüldü. Hastaların salbutamol tedavi öncesi laktat düzey ortanca değeri 1.8 mmol/L (1.2-2.7), tedavi sonrası ise 1.8 mmol/L (1.1-2.9) olarak bulundu. (p=0.96) Hastaların tedavi öncesi ve sonrası O₂ değerinde artış (61.7 mmHg, 70.9 mmHg, p<0.01), K⁺ değerinde azalma (4.1 mmol/L, 4.1 mmol/L, p<0.01) izlenmişti. 25 mg üzerinde salbutamol uygulanan (1.8 mmol/L, 1.8 mmol/L, p=0.78) ve 25 mg ve altında salbutamol uygulanan (1.7 mmol/L, 1.9 mmol/L, p=0.71) hastaların laktat değerleri arasında fark yoktu. Metformin kullanan (2.5 mmol/L, 2.0 mmol/L, p=0.02) hastalarda

salbutamol uygulama sonrası laktat değerinde azalma görüldü ancak kullanmayan hastaların (1.7 mmol/L, 1.8 mmol/L, $p=0.43$) hastaların laktat değerleri arasında fark yoktu. İki kan gazının alınması arasında geçen süre 2 saatin altında olan (1.7 mmol/L, 1.8 mmol/L, $p=0.65$) ve iki kan gazının alınması arasında geçen süre 2 saat ve üstünde olan (2.2 mmol/L, 2.4 mmol/L, $p=0.20$) hastaların laktat değerleri arasında fark yoktu.

Sonuç

Acil serviste başvuran ve herhangi bir nedenle inhaler salbutamol tedavisi uygulanan hastalarda, tedavi öncesi ve sonrası laktat değerleri arasında bir fark yoktur.

Anahtar kelimeler: Salbutamol, laktik asidoz, acil servis, laktik asit



4. SUMMARY

Salbutamol Induced Lactic Acidosis; A Retrospective Analysis of an Emergency Department

Introduction:

Many studies have shown that serum lactate levels are elevated in circumstances such as hemorrhagic shock, sepsis, acute lung injury, acute liver failure, MODS or ARDS, and there is a relationship between hyperlactatemia and prognosis. Although there are case series and low-participation clinical studies that salbutamol causes lactic acidosis, there are no well-designed clinical studies involving a large number of patients. In our study, we aimed to determine whether there is a change in the lactate level of the patients given salbutamol for treatment.

Materials and Method:

In our study, the patients who admitted to the Emergency Department of Dokuz Eylül University between 30.10.2016 and 30.04.2017 and the first and second arterial blood gas analysis and serum lactate, pH, pCO₂, pO₂, HCO₃⁻, BE and K⁺ levels were studied also who were given inhaled salbutamol treatment for any reason within the period blood gas analysis were done were included. Patients who underwent at least 2 arterial blood gas sampling and given a drug with salbutamol active substance were evaluated by means of HBYS.

Results:

396 patients were included in the study. Of the patients, 217 (54%) were male and the median age was 75 (IQR 65-83) years. The median value of salbutamol administered for each patient was 15 mg (CAG 10-22.5).

Conclusion:

There was no difference between lactate levels, before and after the treatment in the patients who were admitted to the emergency department and who were given inhaled salbutamol treatment for any reason. The median time between the two measured arterial blood gases was 352 (CAG 167-776) minutes. The causes of salbutamol administration were as follows; pneumonia (46.2%), COPD exacerbation (29.8%), congestive heart failure (10.9%), hyperkalemia (4.8%), asthma (3%) and other causes (5.3%). The median value of lactate level before treatment with salbutamol was 1.8 mmol / L (1.2-2.7) and after treatment

was 1.8 mmol / L (1.1-2.9). Before and after treatment, increase in O₂ value (61.7 mmHg, 70.9 mmHg, p <0.01) and decrease in K⁺ value (4.1 mmol / L, 4.1 mmol / L, p <0.01) were observed. There was no difference between the lactate levels and dose of salbutamol more than 25 mg (1.8 mmol / L, 1.8 mmol / L, p = 0.78) or 25 mg and less (1.7 mmol / L, 1.9 mmol / L, p = 0.71). Patients who used metformin (2.5 mmol / L, 2.0 mmol / L, p = 0.02) had a decrease in lactate levels after salbutamol administration, but no difference was found between the patients' lactate values (1.7 mmol / L, 1.8 mmol / L, p = 0.43) who didn't use metformin. When the time elapsed between the evaluation of two blood gases was less than 2 hours (1.7 mmol / L, 1.8 mmol / L, p = 0.65) and the time elapsed between two blood gases was 2 hours or more (2.2 mmol / L, 2.4 mmol / L, p = 0.20) no difference between the lactate values of the patients were seen.

Keywords: Salbutamol, lactic acidosis, emergency departments, lactic acid,

5. GİRİŞ ve AMAÇ

Laktat yüksekliği, anaerobik metabolizmanın aktive olduğu ve genellikle kritik hastalık süreçlerinde meydana gelir. Serum laktat seviyesinin hemorajik şok, sepsis, akut akciğer hasarı, akut karaciğer yetmezliği, MODS veya ARDS gibi durumlarda yükseldiği ve laktat yüksekliği ile prognoz arasında ilişki olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir.

Bronkospazm tedavisinde sık kullanılan salbutamolün inhaler yolla verilmesi durumda laktik asidoz geliştiği yönünde az sayıda hastanın katıldığı birkaç çalışma ve olgu serileri mevcuttur.⁽¹⁾ Bununla beraber solunum sıkıntısı ile başvuran bir hastada laktat düzeyi artışının salbutamol kullanımı yüzünden mi yoksa yardımcı solunum kaslarının yoğun aktivitesi veya hipoksi nedeniyle mi geliştiği tam olarak anlaşılamamıştır. Salbutamolün laktik asidoza yol açabileceği düşünce henüz iyi dizayn edilmiş, çok sayıda hastanın yer aldığı klinik çalışmalarla ispat edilmemiştir.

Bizim çalışmamızın amacı; acil servise başvurup salbutamol tedavisi alan hastalarda laktat düzeyinde bir artış gelişip gelişmediğini ortaya koymaktır. Salbutamol tedavisi almadan önce ve aldıktan sonra olmak üzere en az iki kez arteriyel kan gazı örneğinde laktat düzey ölçümü yapılan hastalarda (1) laktik yüksekliği gelişip gelişmediğini (birincil sonlanım); (2) salbutamol tedavisinin diğer kan gazı parametreleri üzerine etkisinin ve asidoz gelişip gelişmemeye etki gösterebilecek nedenleri (salbutamol dozu, iki ölçüm arasında geçen süre, metformin kullanımı gibi) belirlemeyi amaçladık. (ikincil sonlanım)

6. GENEL BİLGİLER

Klinik olarak, 2 mmol / L'nin üzerinde plazma laktat konsantrasyonu olarak tanımlanan hiperlaktatemi, kritik hastadaki en sık rastlanan metabolik değişikliklerden biridir.⁽²⁾ İki önemli paradigma bu ortamda hiperlaktateminin şu anki anlayışını belirlemiştir. Birincisi; laktat, doku hipoperfüzyonunun ve böylece oksijen açığının bir işaretidir. Bu fikri destekleyen kanıtlar, 1920'lerin başında “laktik asit ile oksijenin arzı ve kullanımı” arasındaki ilişkiyi gösteren bir dizi makale yayınlayan Hill, Long ve Lupton'un çalışmalarına kadar izlenebilir.⁽³⁾ İkinci konsept ise, hiperlaktateminin kötü bir işaret olduğudur. Bu, Weil'in çalışmasında ortaya çıkan verilere dayanır. Bu iki kavram; laktat anlayışını “kötü” bir molekül olma anlayışına ve doku hipoksi ve anaerobik metabolizma belirtisine indirgemıştır.⁽¹⁾

6.1. Laktat Üretimi

Dinlenme durumundaki bir metabolizmada günlük laktat üretimi 1290 ile 1500 mmol arasındadır.⁽⁴⁾ Vücuttaki birçok hücre, bu bazal laktat üretimine katkıda bulunmasına rağmen, normal koşullar sırasında en fazla katkıda bulunanlar iskelet kası (%17), cilt (%27), beyin (%18) ve eritrositlerdir (%23).⁽⁵⁾ Laktat, laktat dehidrojenaz enziminin (LDH) etkisiyle piruvatın indirgenmesinden üretilir.⁽⁶⁾ LDH, sitozolde bulunur.⁽⁷⁾ Laktat konsantrasyonları, piruvat ile; LDH tarafından yaklaşık 10: 1.13 oranında dengede tutulur.⁽⁸⁾ Bu durumdan laktat üretimi ile ilgili üç önemli sonuç çıkarılabilir. İlk olarak, glikolitik akışı arttıran herhangi bir durum, piruvat ve laktat üretimini artırır. İkinci olarak, laktat birikimi, glikolitik akışı arttırıcı uyarıların (sitokinler, epinefrin) bir sonucu olarak tamamen oksijenlenmiş dokuda (örneğin aerobik glikoliz) meydana gelebilir. Üçüncüsü, laktat oluşturmak için elektronların NADH'den piruvat'a aktarılması, NAD + 'ı geri dönüştürmek için etkili ve gerekli bir sitozolik mekanizmadır, çünkü bir elektron alıcısı olarak yeterli NAD⁺ olmadan, glikoliz meydana gelemez. Bu nedenle laktat üretiminin çok daha karmaşık olduğu ve hiperlaktateminin sadece doku oksijenlenmesinde bir sorun varlığının bir göstergesi olarak yorumlanmaması gerektiği açıktır.⁽⁹⁾

6.2. Laktat Tüketimi

Kritik hasta hastalarda, laktat klirensi yaklaşık 800 ile 1800 mL / dakika olarak bulunmuştur.⁽⁹⁾ Her ne kadar birçok organ laktat tüketimine yardım etse de ana olarak karaciğer günlük laktat üretiminin yaklaşık %53'ünü ve böbrekler %30'unu metabolize eder.⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽¹²⁾ Laktat iki ana mekanizma ile metabolize edilir. İlk olarak, laktat; karaciğer ve böbreğe özgü bir işlem olan glukoneogenezis ile glikozu yeniden oluşturmak için bir substrat olarak

kullanılabilir. İkincisi, dolaşımdaki laktatın en az %50'si, dinlenme koşullarında oksidasyon yoluyla alınır ve metabolize edilir.⁽¹³⁾

6.3. Glukoneogenez ve Cori Siklusu

Normal koşullar altında, kas tarafından dolaşım içine salınan laktatın en az yarısı karaciğer ve böbrek korteksi tarafından alınır ve Cori döngüsünde glikoza dönüştürülür.⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾ Glukoneogenez ile üretilen glikoz, beyin, eritrositler ve lökositler gibi glikoz kullanımına bağlı organlara yeterli şekilde ulaşılmasını sağlamak için dolaşımda serbest bırakılır. Glukoneogenez, karaciğer ve böbreğe (renal korteks) özgüdür, çünkü bunlar yalnızca, glikoz taşıyıcı zar proteinleri yoluyla dolaşım içine salınan serbest glukoz oluşumunu katalize eden enzim olan glikoz-6-fosfataz içerir. Böbrek, tüm glukoneogenezislerin yaklaşık %40'ına, toplam laktatın glikoza dönüşümünün %50'sine katkıda bulunur.⁽⁹⁾

6.4. Laktatın Oksitlenmesi

Dolaşımdaki laktatın en az %50'lik bir miktarı, birçok hücre tarafından alınır ve adenosin trifosfat (ATP) üretmek için Krebs çevrimi yoluyla oksidasyonla metabolize edilir.⁽¹⁴⁾ Bu süreç, insan iskelet kası üzerinde yoğun olarak çalışılmıştır; miyositlerin aynı anda laktat üretme, salma ve oksitleme yeteneğine sahip oldukları gösterilmiştir. Bu, laktatın gerçekten de değerli bir enerji substratı olduğuna ve fizyolojik duruma bağlı olarak organların ve dokuların enerji gereksinimlerini tamamlamak için laktata başvurduğuna dair kanıt sağlar.⁽¹⁵⁾

6.5. Laktatın Lipid Membrandan Geçişi ve Monokarboksilat Taşıyıcılar

Laktatın hücre zarı boyunca taşınması, proton-bağlı monokarboksilat taşıyıcıların (MCT'ler) ailesi tarafından kolaylaştırılır. MCT1 ve MCT4, iskelet kasında bulunan iki izoformdur. Yüksek glikolitik kas (beyaz) daha fazla MCT4 ihtiva ederken, yüksek oksidatif kas (kırmızı) daha fazla MCT1 ihtiva eder. Önemli olarak, laktatın taşınması, membranın her iki tarafındaki H⁺ konsantrasyonundaki bir artışla uyarılır, bu da laktat artışının, egzersiz kasından H⁺ uzaklaştırılmasına aracılık etmede belirgin bir rolü olduğunu gösterir.⁽⁹⁾

6.6. Mitokondrial L-Laktat Dehidrogenaz ve Mitokondrial Laktat Oksidasyon Kompleksi

Hashimoto ve arkadaşları; laktat anyonunun, reaktif oksijen türlerinin (ROS) miyositlerden salınmasına ve MCT1 ve COX'i kodlayan genlerin artışına neden olduğunu göstermiştir. Ayrıca, bu yazarlar, laktatın sinyal molekülü olarak artışına sebep olduğu COX ekspresyonunun, her ikisi de mitokondriyal biyogenezde rolü olan ve mitokondri rejenerasyonuna yol açan nükleer solunum faktörü 2 (NFR-2) ve peroksizom proliferatör aktif

reseptör γ koaktivatör-1 α (PGC1 α) ekspresyonunda ve DNA bağlanmasında artış ile korele olduğunu göstermiştir.⁽⁹⁾

6.7. Hücresel Ara Metabolizmanın Bölümlendirilmesi ve Laktatın Hücre İçi ve Hücre-Hücre Arası Geçiş Teorileri

Bu teoriler, hücrelerin ATP oluşumunu ve kullanımını bölümlere ayırabildiklerini ve bunun laktatın sitozolden mitokondri matrisine veya monokarboksilat taşıyıcılar vasıtasıyla hücre dışı boşluğa kontrollü bir şekilde yerleştirilmesiyle başarıldığını düşündürmektedir. Buna göre, çalışan kasın enerji ihtiyacı şu şekilde karşılanır: 1-sarkolemmal Na⁺-K⁺ ATP pompa aktivitesini desteklemek için glikolizden türetilmiş ATP (ve laktat) oluşumuna yol açan, myofiberlere yakın olan "glikolitik bölmede" glikolitik akışta bir artış; 2-mLOC veya mitokondriyal LDH tarafından piruvat haline dönüştürülen ve Krebs döngüsü yoluyla oksidasyon yoluyla ATP üretmek için kullanılan sitozolik laktatın (arttırılmış glikolitik akış tarafından üretilen veya dolaşımdan alınan), MCT1 tarafından mitokondriye taşınması ve; 3-oksidasyona bağımlı komşu miyositlerin enerji gereksinimlerini desteklemek için hücre dışı boşluğa sitosolik laktat geçişi. Ayrıca, bu veriler; egzersiz sırasında laktatın dolaşım için verimli bir şekilde salındığı ve karbon ve enerji kaynağı olarak diğer dokulara ve organlara, özellikle de kalp gibi yüksek ATP kullanımı olan dokulara dağıtıldığı fikrini desteklemektedir. Son olarak, bu veriler hiperlaktateminin sadece hücre içi ve hücre hücreleri ara metabolik kooperatif adaptasyonlarında strese cevap olarak önemli olabileceğini vurgulamakla kalmayıp aynı zamanda oksidatif kapasiteyi artırarak sinyal yollarını tetikleyebilen bir "psödohormon" olarak anahtar rollere sahip olduğunu altını çizer.⁽⁹⁾

6.8. Kritik Hastalıklardaki Laktat Patofizyolojisi

Kanda laktat artışı, sonuçta laktat üretimi ve kullanımını arasındaki dengesizliği yansıtır. Laktat üretimi çeşitli kritik hastalıklarda artar. Sepsis sırasında veya travma sonrası, iskelet kasi ana laktat üretiminde sorumlu organdır.⁽¹⁶⁾ Akut akciğer hasarı veya ARDS hastalarında, lökositler ve alveolar makrofajlardaki laktat üretimi önemli bir rol oynar.⁽¹⁴⁾ Multi organ disfonksiyon sendromu (MODS) veya akut karaciğer yetmezliği olan hastalarda artmış splanknik laktat üretimi ve salımı görülebilir.⁽¹⁷⁾ Ciddi yaralanma veya enfeksiyondaki laktat artışı, insülin aracılı olmayan glikoz taşınımındaki artış ile ilişkilidir. Bu sürece sitokinlerin aracılık etmesi olasıdır (örneğin tümör nekroz faktörü [TNF], interlökin-6). Artan glikoz alımı, glikolitik akışı arttırır, bu da laktat üretimini arttırır.⁽¹⁸⁾ George Brooks ve arkadaşları; laktatın tamamen oksijenlenmiş olan kasta da zorlayıcı egzersiz sırasında üretildiğini gösterdi. Diğer organlarda (miyokard, beyin, akciğer) laktat geçişinin varlığını destekleyen kanıtlar da

bildirilmiştir. Organ perfüzyonunda ciddi azalmalar meydana gelebilecek bir dolaşımşal şok sırasında (özellikle kardiyojenik veya hemorajik), ATP üretimi için telafi edici mekanizmalar yetersiz olabilir ve doku disoksisi oluşabilir. Bununla birlikte, bir dizi çalışma, önemli hemodinaminin etkilendiği durumlarda bile, ATP'nin aerobik üretiminin sürdürüldüğünü göstermiştir.⁽¹⁹⁾ De Backer ve arkadaşları mikrovasküler perfüzyonda farmakolojik olarak indüklenen iyileşmenin laktat seviyesindeki düşüşle orantılı olduğunu göstermiştir.⁽²⁰⁾ ATP'nin bozulmuş oksidatif üretimi ve artırılmış laktat üretimi, inflamatuvar mediyatörlerin mitokondriyal hasarının bir sonucu olarak da ortaya çıkabilir. Bu süreç en belirgin şekilde MODS hastalarında gösterilmiştir ve Fink tarafından sitopatik hipoksi olarak adlandırılmıştır.⁽¹⁵⁾ James ve arkadaşları hemodinamik olarak stabil olan travma ve sepsis hastalarında persistan hiperlaktateminin, iskelet kası içindeki epinefrin ile uyarılmış aerobik glikolizden kaynaklandığını ileri sürmüştür. Epinefrin konsantrasyonları sepsiste ve travma sonrası belirgin şekilde artmaktadır; bu da laktat üretiminin, enerjilerini glikolizden türeten Na⁺-K⁺ membran pompalarının aktivitesinde β-2-adrenerjik reseptör aracılı artışı sayesinde olduğu ileri sürülmüştür.⁽¹⁶⁾ Bir dizi çalışma, sistemik inflamasyon sırasında laktat üretiminin, inflamatuvar hücrelerden zengin organlarda daha belirgin olduğunu göstermiştir. Artan sitokin üretimi (örneğin TNF, granülosit makrofaj uyarıcı faktör) lökositleri ve makrofajları aktive eder; bu da peroksit ve süperoksit gibi reaktif oksijen radikallerinin (ROS) üretimini tetikler. Proinflamatuvar uyarılara karşı immün yanıt, büyük ölçüde, çevresel uyarılara sürekli maruz kalması nedeniyle akciğerde en aktif olarak görülür. Bu nedenle akut akciğer hasarı ve ARDS hastalarında aktive edilmiş lökositler ve alveolar makrofajlarla laktat üretimi gösterilmiştir. Bağırsak ve karaciğerdeki inflamatuvar hücreler laktat üretimini uyarıcı proinflamatuvar faktörlerle aktive edilebilir.⁽²¹⁾ Bununla birlikte, bu işlem genellikle etkin hepatik laktat metabolizmasından dolayı hiperlaktatemiye neden olmaz. Bununla birlikte, arttırılmış splanknik laktat üretimi, laktatın hepatik metabolizmasının bozulmuş olduğu durumlarda (yani, ciddi MODS veya akut karaciğer yetmezliği) veya laktat üretiminde belirgin bir şekilde artmış olan, mezenterik enfarktı olan hastalarda sistemik hiperlaktatemiye tetikleyebilir.⁽¹⁷⁾

6.9. Kritik Hastalıklarda Laktat Tüketimi

Hepatik ve renal glukoneogenez, sepsis sırasında belirgin şekilde artar ve bunun nedeni ağır travma veya enfeksiyona karşı immün yanıtta yer alan organlar veya dokular için substrat sağlanmasına yöneliktir. Bu yolun aktivitesi, kontregülatuar hormonlar (glukagon, epinefrin, kortizol) ve sitokinler (TNF) tarafından uyarılır. Hepatositler ayrıca oksidasyon ile laktatı metabolize edebilir. Kalp, özellikle hiperlaktatemi sırasında, oksidasyon için laktatı

kullanabilir. Laktat pozitif bir inotropik etkiye sahiptir ve miyokardial laktat eksikliği, kardiyovasküler performansın azalması ve endotoksik şokta erken ölüm ile ilişkilidir. Beyin ayrıca, özellikle artan metabolik ihtiyaç doğrultusunda ve hiperlaktatemi sırasında laktatı okside edebilir.⁽⁹⁾ Revely ve arkadaşları kritik hastalıklarda hiperlaktateminin, kullanımın azalmasından ziyade, artan laktat üretiminin bir sonucu olduğunu öne süren veriler sağlamıştır.⁽²²⁾ Ek olarak, laktat üretimindeki artış, hiperglisemi ve artmış glikoz döngüsü ile bağlantılıdır. Daha önceki görüşlerin aksine, laktat metabolik bir atık ürün olarak görülmemelidir; bunun yerine stres sırasında yararlı bir enerji substratı olarak işlev gören değerli bir metabolik ara madde olarak görülmelidir. Ek olarak, hiperlaktatemi, doku disoksisinin spesifik bir göstergesi olarak yorumlanmamalıdır, çünkü tamamen aerobik koşullar altında laktat üretilir.⁽⁹⁾

6.10. Laktik Asidoz Tipleri

Cohen ve Woods laktik asidozu altta yatan mekanizmaya, yani doku hipoksisinin varlığına veya yokluğuna bağlı olarak tip A ve tip B olarak sınıflandırmıştır.⁽²³⁾⁽²⁴⁾ İki laktik asidoz mekanizmasının bir arada var olabileceği yani hem A hem de B tiplerine dahil olabileceğinin belirtilmesi önemli olmakla birlikte, orijinal sınıflandırma, altta yatan mekanizmayı ve hiperlaktateminin nedenini belirlemek için yararlı bir yaklaşım sağlar.

Tip A laktik asidoz en yaygın gruptur ve genellikle sistemik veya lokal hipoperfüzyon, artmış glikoliz, kanın oksijen taşıma kapasitesinin azalması veya doku oksijen iletiminin azalması nedeniyle oluşan doku hipoksisine bağlıdır. Aşırı kas aktivitesinin dışındaki, diğer Tip A laktik asidoz nedenleri nadirdir. Oksijenin yetersiz dağılımı mitokondriyal metabolizmayı yavaşlatır ve piruvattan laktat üretiminin artmasına neden olur. Bir yan ürün olarak, NAD + yenilenir, böylece glikoliz devam edebilir.⁽²⁴⁾

Tip B laktik asidoz daha nadir görülür ve klasik olarak doku hipoksisine dair bir kanıt olmaksızın hiperlaktatemi olarak düşünülmüştür. Bununla birlikte, Tip B laktik asidozun birçok nedeni gizli hipoperfüzyon ile ilişkilidir.⁽²⁵⁾ Nükleosid ters transkriptaz inhibitörleri (NRTI'ler), toksik alkoller, salisilatlar, propofol ve siyanür gibi yaygın ilaçlar ve toksinler laktik asidoza yol açan oksidatif fosforilasyonu etkileyebilir. Metformin, mitokondriyal solunum zincirinin kompleks I'ini inhibe eder ve aynı zamanda hepatik glukoneogenezi baskılayarak hem laktat üretimini hızlandırır hem de laktat metabolizmasını azaltır. Kokain, epinefrin, inhale salbutamol ve terbutalin dahil olmak üzere β 2-agonistlerin, laktik asit seviyelerinin birikmesine neden olan aerobik glikolizi uyardığı iddia edilmektedir.⁽²⁶⁾

Bazı çoklu sistem hastalıkları da hiperlaktatemiye neden olabilir. Laktik asidoz; diyabetik ketoasidozda (DKA) yaygın bir bulgudur ve metformin kullanımı, eritrositlerde D-laktat üretimi ve artan anaerobik glikolize bağlı L-laktat üretimi nedeniyle çok faktörlü sebepleri olabilir.⁽²⁷⁾ Laktik asidoz, hematolojik maligniteler ve solid tümörler ile birlikte de tarif edilmiştir; öne sürülen mekanizmalar tümör hücrelerinin artan glikolitik aktivitesi (Warburg etkisi), tümör dokusu hipoksisi ve karaciğer metastazlarına bağlı olarak laktat klirensinin azalmasıdır. Laktik asidoz, feokromositoma veya adenalektomi sırasında intraoperatif bir komplikasyon olarak da görülebilmektedir. Bu durum, muhtemelen, piruvat seviyelerinin yükselmesi ve katekolamin ile indüklenen vazokonstriksiyona bağlı periferik doku iskemisi ile birlikte epinefrin kaynaklı glukoneogenezis nedeniyledir. Şiddetli karaciğer hastalığı da klirensin azalması nedeniyle laktik asit birikmesine neden olur. MELAS (mitokondriyal epilepsi, laktik asidoz ve inme benzeri epizotlar) ile ilişkili laktik asidoz, bozulmuş mitokondriyal enerji üretimi ile sonuçlanan mitokondriyal tRNA'yı kodlanan MT-TL1 genindeki bir mutasyona bağlıdır. Tiamin eksikliği de B tipi laktik asidozun bilinen bir nedenidir, çünkü tiamin piruvat dehidrojenaz ve aerobik glikoliz için önemli bir kofaktördür.⁽²⁸⁾ Tip A ve B laktik asidoz arasındaki ayrım sepsis ve septik şok durumlarında zor olabilir. Sepsis, arteriyel hipotansiyonun neden olduğu makrosirkülasyon disfonksiyonu ve dokularda azalmış oksijen ve besin ekstraksiyonu ile ilişkilidir. Bununla birlikte, sepsiste hiperlaktateminin neden olduğu doku hipoksisinin rolüne itiraz eden çalışmalarda, kritik hastalıklarda yüksek laktik asit seviyelerinin, piruvat dehidrojenaz aktivitesinde sınırlama ile birlikte glikoliz oranının artmasından kaynaklandığını gösterilmiştir.⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾ Gore ve arkadaşlarının septik hastalarda oksijen tüketiminin, glukoz ve piruvat üretimi ve oksidasyon oranlarının sağlıklı gönüllülere kıyasla daha yüksek olduğunu göstermiştir.⁽³¹⁾ Yazarlar, sepsis ile ilişkili hiperlaktateminin, doku hipoksisine bağlı olamayacağı, aksine belirgin şekilde artan piruvat üretim hızına ait bir sekel olduğu sonucuna varmıştır. Epinefrin konsantrasyonları hem düşük akışlı hem de normalden yüksek akışlı şok modellerinde yükselir. Şok durumlarında kastaki laktat salımının önemli bir kısmı, β 2-adrenoseptörlerin katekolamin uyarımı ile ortaya çıkar ve doku hipoksisine bağlı değildir. Herhangi bir hiperlaktatemi tanısı, tedaviyi yönlendirmek için altta yatan bir neden için arama yapılmasını gerektirir.⁽³²⁾

6.11. D-Laktik Asidoz

Nadir olan bu laktik asidoz tipi jejunoileal bypasslar, ince bağırsak rezeksiyonları veya diğer kısa barsak sendromu formlarında görülebilir. Bakteriler, sistemik olarak emilen glukoz ve karbonhidratın D-laktik aside metabolize edilmesinden sorumludurlar. Laktat dehidrojenaz etkili bir şekilde sadece L-laktatı metabolize edebilir; D-laktat ise insanlarda yavaş olarak

metabolize edilebilir. Kısa barsak veya diğer emilim bozukluğu olan, açıklanamayan geniş bir anyon açığı, asidoz ve nörolojik semptomları olan hastalarda akla gelmelidir. D-laktat renal tübüller tarafından çok iyi absorbe edilmediğinden, anyon açığı azdır. Hesaplanan idrar osmolalitesi ile ölçülen idrar osmolalitesi (idrar osmolal aralığı) arasında bir fark olması beklenir. Tedavi, sıvı resüsitasyonundan, basit şekerlerin kısıtlanmasından, gerektiğinde NaHCO₃ uygulamasından ve antibiyotiklerin (metronidazol gibi) akıllıca kullanılmasından oluşur. Sonucusu biraz dikkatli olmayı gerektirir çünkü antibiyotikler laktobasillerin aşırı çoğalmasına izin vererek durumu kötüleştirebilir.⁽²⁸⁾

6.12. Anyon Açığı ve Laktik Asidoz

2004'te Robergs, LDH tarafından katalizlenen reaksiyonun laktik asit değil laktat ürettiğini ve laktat üretiminin gerçekten H⁺ tükettiğini ve böylece hücre içi asidozu azalttığını göstererek geleneksel laktik asidoz kavramını çürütmüş ve yoğun egzersiz ve doku hipoksisine bağlı metabolik asidoza neden olduğu ileri sürülen laktik asidin rolünün tekrar sorgulanmasına neden olmuştur.⁽³³⁾

Ancak Stewart, daha sonra laktatın metabolik asidozdaki rolünü açıklayabilen asit-baz dengesi üzerine alternatif bir görüş sunmuştur. Bu modelde laktat güçlü bir iyondur ve birikmesi, su ve zayıf asitlerin ayrışmasında değişikliklere neden olan güçlü iyon farkını azaltır. Bu teori, hidrojen iyonunu arttıran tek faktör olmadığından dolayı; laktatın laktik asidozun bir nedeni olduğu rolünü açıklar.⁽³⁴⁾

Kandaki fizyolojik laktat konsantrasyonu genellikle 0,5 ila 1,8 mmol / L arasındadır.⁽⁴⁷⁾ Klinik bağlamda, doku düzeyinde aşırı üretim veya bozulmuş metabolizma nedeniyle laktik asidoz oluşabilir. Karaciğerin laktatı metabolize etme kapasitesinin yüksek olması nedeniyle, artan üretim nedeniyle artan laktik asit seviyeleri genellikle 1-2 saat sonra normale döner. Laktik asidoz bundan daha uzun sürerse, devam eden üretimi veya karaciğerin metabolize etme yeteneğinin azaldığını gösterir. Hiperlaktatemi, genellikle 2-5 mmol / L düzeyinde, ağır hiperlaktatemi ise > 5 mmol / L düzeyinde tanımlanır.⁽³⁵⁾

Laktik asidoz; genellikle H⁺ katyonlarının Cl⁻'da eşzamanlı bir artış olmadan, H⁺ katyonlarının tamponlanmasına sekonder bir tüketimli HCO₃⁻ kaybı nedeniyle, yüksek serum anyon açığı ile ilişkilidir. Anyon açığı, serum içindeki ölçülen katyonlar (Na⁺ ve K⁺) ve ölçülen anyonlardaki (Cl⁻ ve HCO₃⁻) farktır; "açık" hesaplamaya dahil edilmemiş ölçülmemiş anyonlardan kaynaklanmaktadır. Buna ek olarak, normal bir anyon açığı ile ya da bazı durumlarda, eşlik eden asit-baz dengesizliği olmadan artmış anyon açığı ile birlikte laktik

asidoz ortaya çıkabileceğini (örneğin laboratuvar hatası, volüm kaybına eşlik eden hiperalbuminemi, metabolik ve solunumsal alkaloz (fosfofruktokinaz aktivitesinin indüklenmesi nedeni ile), artan anyonik paraproteinler ve şiddetli hiperfosfatemi) bilmek önemlidir.⁽²⁶⁾ Hiperlaktatemi, normal bir serum pH'sında veya bir eş zamanlı solunum veya metabolik alkalozun yüksek laktik asit konsantrasyonlarının etkisini maskeleydiği karma bir asit-baz rahatsızlığının varlığından dolayı bir alkaloz ile de ortaya çıkabilir. Anyon açığındaki değişimin, bikarbonat iyon konsantrasyonundaki değişim ile karşılaştırılması, asit-baz dengesindeki bu durumun tanımlanmasında yararlı olabilir.⁽²³⁾

6.13. Kan Laktat Seviyesi ve Prognoz

Kan laktat seviyesinin ölçümü prognozu değerlendirmek için bir araç olarak kullanılabilir. Dolaşımsal şok durumunda olan hastalarda yapılan araştırmalar, laktatın tek bir zaman noktası ölçümünün mortaliteyi öngörmeye faydalı olduğunu göstermiştir. Weil ve Afifi, bu hastalarda hastalarda, kan laktat seviyesindeki 2 ile 8 mmol / L arasındaki bir artışın, tahmini sağkalım ihtimalinin %90'dan %10'a düşmesi ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır.⁽¹⁾ Bu ilişki farklı kritik hasta popülasyonlarında da gösterilmiştir.⁽³⁶⁾ Ek olarak, seri laktat ölçümlerinin de önemli prognostik bilgi sağladığı gösterilmiştir.⁽²³⁾ Kan laktat seviyelerinin ayrıca arteriyel kan basıncından daha iyi prognostik değeri olduğu gösterilmiştir . Birçok araştırmada, başvuru sırasında laktat seviyelerinin hafif artışında bile, sağkalımın azalmasıyla ilişki olduğu, bunun nedeni ne olursa olsun, hiperlaktateminin hassas bir prognostik belirteç olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, kan laktat konsantrasyonundaki yüksekliği; hastanın laktatı temizleyebilme yeteneğinden de etkilenir.⁽³⁷⁾ Normal karaciğer fonksiyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında, kronik karaciğer hastalığı olan hastaların benzer bir durumdan sonra daha yüksek düzeyde hiperlaktatemi göstermesi beklenir.⁽⁹⁾ Plazma laktat seviyelerinin zamanla azaltılmaması (başvurudan sonraki 2 ila 6 saat içinde), çoklu organ yetmezliği ve yüksek ölüm ihtimali ile ilişkilidir. Buna ek olarak, hemodinamik resüsitasyon sırasında kan laktat seviyesinde düşüş, iyi prognozun bir işaretidir.⁽³⁶⁾ Bu kanıtlara dayanarak, sepsis kılavuzlarının en son güncellemesinde 2C kanıt düzeyi ile laktat seviyesinin normalize edilmesini önermişlerdir.⁽³⁸⁾

6.14. Laktik Asidozun Tedavisi

Tip A laktik asidoz için tek etkili tedavi, doku oksijenasyonunun geliştirilmesi yoluyla asit üretiminin durdurulmasıdır. Uygun önlemler arasında şokun tedavisi, dolaşımdaki sıvı hacminin restorasyonu, kalp fonksiyonunun iyileştirilmesi veya artırılması, iskemik alanların rezeksiyonu ve sepsisin iyileştirilmesi sayılabilir. Sepsis, doku hipoksisine yol açan bir dizi dolaşım bozukluğuna neden olur.

NaHCO_3 ve Carbicarb NaHCO_3 tedavisi, Tip A laktik asidoz için çok düşük bir faydaya sahiptir. Bununla birlikte, bu tür bir tedavi zaman kazandırıcı olabilir. Carbicarb, NaHCO_3 'e benzer şekilde tampon yapan ancak net CO_2 üretimi yapmayan bir Na_2CO_3 ve NaHCO_3 karışımıdır. Ancak çalışmalar hayvan deneyleri ile sınırlıdır.

Dikloroasetat, laktik asidoz tedavisinde çok dikkat çeken bir başka tedavi seçeneğidir. Dikloroasetat, orta dereceli metabolizma yolları üzerinde çok sayıda etki gösterir. Periferik glukoz kullanımını uyarır ve glukoneogenezi inhibe eder, böylece hayvanlarda ve diabetes mellituslu insan deneklerde hiperglisemi azaltır. Dikloroasetat, lipogenezi ve kolesterol oluşumunu inhibe eder, bu sayede lipoprotein metabolizması kazanılmış veya kalıtsal bozuklukları olan hastalarda yapılan kısa süreli çalışmalarda dolaşımdaki lipit ve lipoprotein seviyelerini azalttığı gösterilmiştir. Fosfodehidrogenaz aktivitesini uyararak, laktat oksidasyonunu kolaylaştırır ve edinilmiş veya konjenital laktik asidoz formlarında morbiditeyi azaltır. Bununla birlikte, laktik asidoz hastalarında yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, dikloroasetatın faydası tam anlamıyla gösterilememiştir. Stacpoole ve arkadaşları dikloroasetat bileşimini şiddetli tip A laktik asidoz hastalarında inceledi. Yazarlar, dikloroasetatın tedavi edilen hastalarda laktat konsantrasyonlarını azalttığını, ancak sonuçlar üzerinde hiçbir olumlu etkisinin olmadığını gözlemlediler. Yazarlar, ciddi laktik asidoz hastalarının dikloroasetat tedavisinin, arteriyel kan laktat konsantrasyonlarında ve pH'da istatistiksel olarak anlamlı fakat klinik olarak önemli olmayan değişikliklere yol açtığı ve hemodinamik ya da sağkalım oranlarını değiştiremediği sonucuna varmıştır.

Hemofiltrasyon ve "renal replasman tedavileri" laktik asidoz tedavisi olarak önerilmiştir. Schetz, laktik asidozun böyle bir tedavinin endikasyonu olduğunu belirtti. Ancak kontrollü çalışmalar eksiktir. Hilton ve arkadaşları tarafınca yapılan bir çalışmada yazarlar, hücre içi hacim yükünü arttırmadan veya hipernatremiyi indüklemeyen laktik asidozu düzelttiklerini iddia etmişlerdir. Laktik asidozlu 200 hastanın 89'unda (%45), laktik asidoz, bikarbonat bazlı hemofiltrasyon tedavisi sırasında düzelmiştir. Ne mevcut asidozun ciddiyeti ne de arteriyel kan laktat konsantrasyonları o serideki sonuçları öngörememiştir. Yazarlar, akut böbrek yetmezliği ve laktik asidozu olan hastaların laktat bazlı idame sıvıları kullanılarak güvenli bir şekilde tedavi edilemeyeceğini ve bikarbonat bazlı hemofiltrasyon ile yönetilebileceğini öne sürmüşlerdir. Mariano ve arkadaşları fenformin ile indüklenen laktik asidoz tedavisinde sürekli renal replasman tedavisinin kullanılmasında başarılı olduklarını bildirmişlerdir. Levraut ve arkadaşları da sürekli renal replasman tedavisinin laktat klirensi üzerine etkilerini araştırdılar. Yazarlar, diyalizle sürekli venovenöz hemofiltrasyonun laktat

aşırı üretimini karşılayamadığı sonucuna vardılar. Veriler, laktik asidoz için yapılan bu tedavinin de muhtemelen faydalı olmadığını göstermektedir.

Tip B laktik asidoz, Tip A laktik asidoz ile aynı tedavi aciliyetine sahip değildir, çünkü bu durum ATP oluşumunda birincil bir problemle ilişkili değildir. Bu nedenle, hidrojen iyonlarının birikme hızı çok düşüktür. B tipi laktik asidozun önemli nedenlerinden biri etanol zehirlenmesidir. Etanol metabolizması NADH üretir ve piruvatın laktata dönüşmesine yol açar. Bu durum tedavi edilmeden bile hafif bir süreçtir. Ancak, tiamin eksikliği durumlarında durum farklı olabilir. Tiamin (B1 vitamini) fosfodihidrogenaz için bir kofaktördür. Tiamin olmadığında, glikoz anaerobik olarak oksitlenemez. En büyük tehlike laktik asidoz değil, ketoasitlerin oksidasyonu ile artık sağlanamayan ATP'yi üretmek için glikoliz hızlandırıldığında ortaya çıkan merkezi sinir sistemi hasarıdır. Bu durum (Wernicke-Korsakoff sendromu) tiamin desteği yapılarak iyileştirilebilir veya önlenir. İlaça ilişkili laktik asidoz oksidatif fosforilasyon veya glikojenezi engelleyen ilaçlardan kaynaklanabilir. Laktik asidoz şiddetli olabilese de, sağkalımları iyidir. Alınması gereken önlemler, fazla hidrojen iyonlarının NaHCO_3 ile nötrleştirilmesi, insülin ile hidrojen iyonu üretiminin yavaşlatılması (metformin kaynaklı laktik asidoz durumunda), laktat metabolizmasının hızlandırılması (belki dikloroasetat ile) ve ortadan kaldırılmasıdır.⁽³⁹⁾

7. GEREÇ ve YÖNTEM

7.1. Araştırmanın Tipi

Retrospektif, kesitsel çalışma

7.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Acil Servis'ine 30.10.2016-30.04.2017 tarihleri arasında başvurmuş, bu başvuru esnasında alınan ilk ve ikinci arteriyel kan gazı analizi ile serum laktat, pH, pCO₂, pO₂, HCO₃⁻, BE ve K⁺ düzeyi çalışılmış ve bu iki kan gazlarının alındığı süre içerisinde inhaler salbutamol tedavisi uygulanmış hastalar çalışmaya alındı. Ez az 2 arteriyel kan gazı örnekleme girişi yapılan ve hasta üzerine salbutamol etken maddeli ilaç istemi yapılan hastalar HBYS üzerinden tespit edildi. Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındıktan sonra başlandı (Ek-1).

7.3. Dahil etme kriterleri:

- (1) 18 yaş üstü hastalar
- (2) Acil servise başvurmuş, bu başvuru esnasında alınan ilk ve ikinci arteriyel kan gazı analizi ile serum laktat, pH, pCO₂, pO₂, HCO₃⁻, BE ve K⁺ düzeyi çalışılmış ve bu iki kan gazlarının alındığı süre içerisinde inhaler salbutamol tedavisi uygulanmış olan hastalar

7.4. Dışlama kriterleri:

- (1) Başka bir nedenden dolayı laktik asit yüksekliği ve kan gazı parametrelerinde değişime neden olacağı düşünülen hastalar (Kan transfüzyonu yapılan hastalar, NaHCO₃ veya vazopressör tedavi alan hastalar)

7.5. Verilerin toplanması

Çalışma veri formuna (Ek-2) sosyo-demografik veriler (cinsiyet, başvuru tarihi ve saati), ek hastalıklar, hastanenin Radiometer ABL90 cihazında çalışılmış ilk ve ikinci arteriyel kan gazındaki serum laktat, pH, pCO₂, pO₂, HCO₃⁻, BE ve K⁺ düzeyleri, bu kan gazları arasındaki geçen süre ve bu süre içerisinde hangi miktarda salbutamol dozu aldığı, salbutamol verilme nedeni kayıt edildi. Hastalara uygulanan salbutamol uygulama süresi, salbutamol dozu ve arteriyel kan gazı analizi ile ilişkili veriler HBYS üzerinden tarandı ve çalışmaya katılan iki araştırmacı tarafından veri toplama formuna kaydedildi.

7.6. İstatistiksel Analiz

Veri toplama formundaki veriler ‘‘Statistical Package for Social Sciences for Windows 23.0’’ (IBM® Corporation, Armonk, New York, United States) programına kaydedildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk/Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan değerler ortalama ve standart sapma, bunun dışındaki tüm değerler ortanca ve (çeyreklikler arası genişlik) olarak verildi.

Normal dağılıma uyan parametreler karşılaştırılırken paired-t testi; normal dağılıma uymayan parametreler için Wilcoxon testi uygulandı. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelendi ve $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

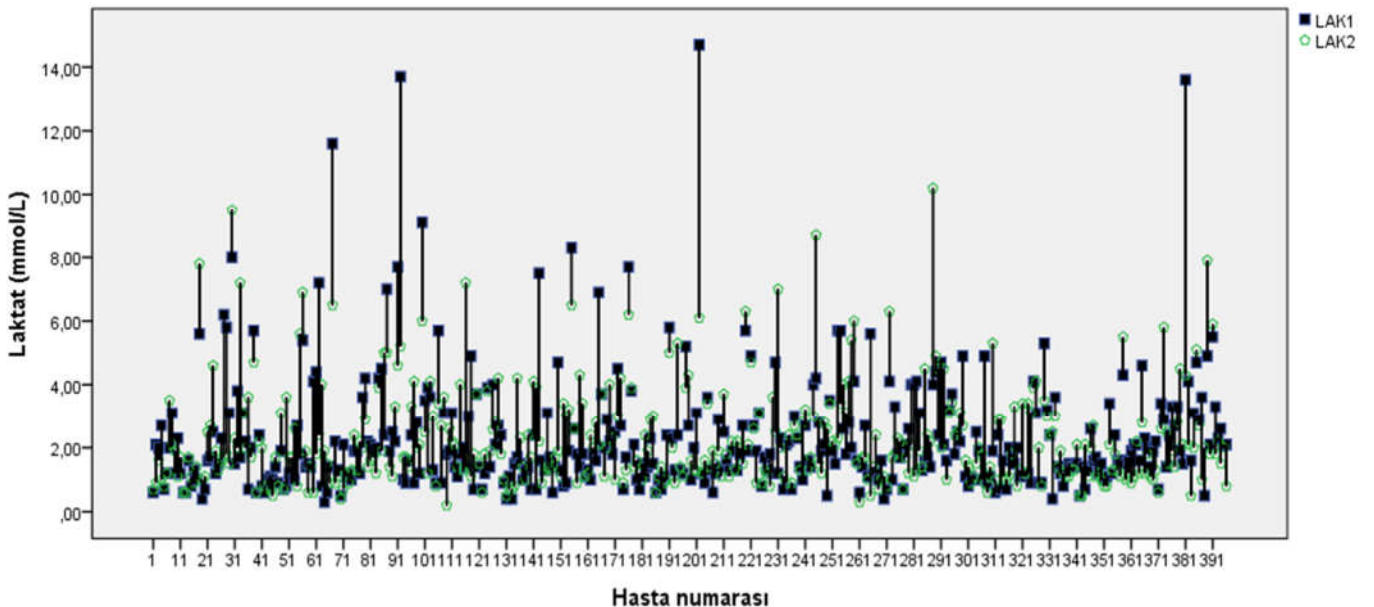


8. BULGULAR

Çalışma süresince 30.10.2016-30.04.2017 tarihleri arasında acil servise başvuran, salbutamol tedavisi uygulanan ve en az iki arteriyel kan gazı incelemesi yapılan 467 hasta tespit edildi. Bu hastaların 31'i salbutamol alım öncesi sistemde arteriyel kan gazı olmaması, 19'u salbutamol alım sonrası sistemde kan gazı olmaması, 12'si vazopressör alması, 7'si NaHCO₃ tedavisi alması, 2'si eritrosit süspansiyonu verilmesi nedeni ile çalışmadan dışlandı. Sonuç olarak çalışmaya 396 hasta alındı. Hastaların 217'si (%54) erkek, yaş ortancası 75 (ÇAG 65-83) yılıdır. Her bir hasta için uygulanan salbutamol dozu ortanca değeri 15 mg (ÇAG 10-22.5) olarak bulundu. Ölçüm yapılan iki arteriyel kan gazı arasında geçen süre ortanca değeri ise 352 (ÇAG 167-776) dakika olarak bulundu. Hastaların %55.1'inde KOAH, %46.5'inde hipertansiyon, %26.5'inde diyabet, %24'ünde kalp yetmezliği, %15.7'sinde malignite, %4.8'inde astım öyküsü mevcuttu. Hastaların salbutamol verilme nedenleri sırası ile; pnömoni (%46.2), KOAH alevlenme (%29.8), konjestif kalp yetmezliği (%10.9), hiperkalemi (%4.8), astım (%3) ve diğer nedenler (%5.3) olarak görüldü. Hastaların 1. ve 2. arteriyel kan gazı parametreleri ve bunların birbirleri ile karşılaştırılması Tablo 1'de gösterildi.

Olguların 1. ve 2. laktat düzeyleri karşılaştırıldığında 36 (%9.1) hastanın laktat düzeylerinde 2 mmol/L ve daha fazla artış olduğu, 332 (%83.8) hastada 2 mmol/L'den daha az değişiklik olduğu, 28 (%7.1) hastada ise laktat düzeylerinde 2 mmol/L ve daha fazla düşme olduğu görüldü. Hastaların 1. ve 2. laktat düzeyleri figür 1'de gösterilmiştir.

Figür 1. Hastaların 1. ve 2. laktat düzeyleri



Tablo 1. Hastaların 1. ve 2. arteriyel kan gazı parametrelerin ve bunların karşılaştırılması

	1. AKG	2. AKG	Δ	p
Laktat(mmol/L)	1.8 (1.2-2.7)	1.8 (1.1-2.9)	0.0	0.96
pH	7.40 (7.35-7.45)	7.40 (7.34-7.44)	0.0	0.14
pCO ₂ (mmHg)	39.0 (32.2-49.6)	39.5 (33.0-48.9)	+0.5	0.32
pO ₂ (mmHg)	61.7 (52.6-75.0)	70.9 (59.8-89.2)	+9.2	<0.001
HCO ₃ (mmol/L)	24.9 (22.3-27.3)	25.1 (21.8-27.7)	+0.2	0.59
BE(mmol/L)	0.9 (-2.5-3.9) 0.8 (\pm 5.75)*	0.6 (-2.7-4.2) 0.8 (\pm 5.78)*	-0.3	0.31
K(mmol/L)	4.1 (3.7-4.5)	4.1 (3.6-4.4)	0.0	<0.001

*2. AKG BE değeri ortalama ve standart sapma, bunun dışındaki tüm değerler ortanca ve (çeyreklikler arası genişlik) olarak verilmiştir. Değerler normal dağılıma uymadığı için Wilcoxon testi uygulanmıştır.

8.1. Alt grup analizleri

8.1.1. Metformin kullanımı ile laktat düzeyleri arasındaki ilişki

Metformin kullanan hastaların (%7.6) 1. arteriyel kan gazındaki laktat ortanca değeri 2.5 (1.9-3.3) mmol/L; 2. arteriyel kan gazındaki laktat ortanca değeri 2.0 (1.4-2.7) mmol/L (p=0.02); metformin kullanmayan hastaların (%92.4) ise 1. arteriyel kan gazındaki laktat ortanca değeri 1.7 (1.2-2.7) mmol/L; 2. arteriyel kan gazındaki laktat ortanca değeri ise 1.8 (1.1-2.9) mmol/L olarak bulundu. (p=0.43) Metformin kullanan hastaların başvuru laktat ortanca değeri, kullanmayan hastalara göre 0.8 mmol/L daha yüksekti (p=0.02)

8.1.2. Ölçüm süreleri ile laktat düzeyleri arasındaki ilişki

İki kan gazı analizi değerlendirme süresi 2 saatin altında olan 60 hastanın, kan gazı parametrelerinin karşılaştırılması tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. İki kan gazının alınması arasında geçen süre 2 saatin altında ve üzerinde olan hastalardaki arteriyel kan gazı değerleri ve bunların karşılaştırılması

Değerlendirme süresi 2 saatin altında olan hastalar (n=60)				
	1. AKG	2. AKG	Δ	p
Laktat (mmol/L)	2.2 (1.3-3.6)	2.4 (1.1-3.4)	+0.2	0.65
pH	7.36 (±0.1)*	7.37 (±0.9)*	+0.01	0.21
pCO₂ (mmHg)	49.0 (±18.0)*	47.6 (±16.3)*	-1.4	0.30
pO₂ (mmHg)	64.3(51.1-84.4)	76.1 (63.9-104.3)	+11.8	<0.001
HCO₃ (mmol/L)	24.7 (±5.1)*	25.3 (±5.0)*	+0.6	0.39
BE (mmol/L)	0.8 (±6.6)*	1.4 (±6.2)*	+0.6	0.25
K (mmol/L)	4.2 (3.8-4.8) 4.3 (±0.7)*	4.2 (3.7-4.7) 4.2 (±0.7)*	0.0	<0.001
Değerlendirme süresi 2 saat ve üzerinde olan hastalar (n=336)				
	1. AKG	2. AKG	Δ	p
Laktat (mmol/L)	1.7 (1.2-2.6)	1.8 (1.1-2.7)	+0.1	0.20
pH	7.41 (7.36-7.46)	7.41 (7.35-7.45)	0.0	0.78
pCO₂ (mmHg)	37.8 (32-47.7)	38.7 (32.8-47.5)	+0.9	0.29
pO₂ (mmHg)	61.2 (52.7-74.5)	69.9 (59.7-87.0)	+8.7	0.02
HCO₃ (mmol/L)	24.8 (22.4-27.3)	24.9 (21.8-27.5)	+0.1	0.49
BE (mmol/L)	0.65 (-2.3-3.8) 0.8 (±5.6)*	0.4 (-2.7-4.2) 0.6 (±5.7)*	-0.25	0.50
K (mmol/L)	4.1 (3.7-4.5)	4.1 (3.6-4.4)	0.0	0.23

*Normal dağılıma uyan değerler ortalama ve standart sapma, bunun dışındaki tüm değerler ortanca ve (çeyreklikler arası genişlik) olarak verilmiştir. Normal dağılıma uyan parametreler karşılaştırılırken paired-t testi; diğer parametreler normal dağılıma uymadığı için Wilcoxon testi uygulanmıştır.

8.1.3. Salbutamol dozu ile laktat ölçümleri arasındaki ilişki

1. ve 2. kan gazı analizi ölçüm aralığında, 25 mg üzerinde salbutamol uygulanan 240 hastanın, kan gazı parametrelerinin karşılaştırılması tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. 25 mg üzerinde ve altında salbutamol uygulanan hastaların arteriyel kan gazı değerlerinin karşılaştırılması

25 mg üzerindeki dozda salbutamol uygulanan hastalar (n=240)				
	1. AKG	2. AKG	Δ	p
Laktat (mmol/L)	1.8 (1.2-2.7)	1.8 (1.2-2.8)	0.0	0.78
pH	7.40 (7.35-7.45) 7.40 (±0.78)*	7.40 (7.35-7.44) 7.39 (±0.76)*	0.0	0.01
pCO₂ (mmHg)	38.8 (32.2-49.0)	39.1 (33.0-48.3)	+0.3	0.15
pO₂ (mmHg)	60.1 (51.2-72.2)	70.9 (60.5-84.9)	+10.8	<0.001
HCO₃ (mmol/L)	25.3 (22.7-27.2)	25.1 (21.7-27.4)	-0.2	0.06
BE (mmol/L)	1.1 (-2.0-3.6) 1 (±5.8)*	0.9 (-2.7-4.1) 0.6 (±5.7)*	-0.5	0.09
K (mmol/L)	4.2 (3.8-4.5)	4.1 (3.7-4.5)	-0.1	0.04
25 mg ve altındaki dozda salbutamol uygulanan hastalar (n=156)				
	1. AKG	2. AKG	Δ	p
Laktat (mmol/L)	1.7 (1.1-2.8)	1.9 (1.1-3.1)	+0.2	0.71
pH	7.40 (7.33-7.45)	7.41 (7.34-7.44)	+0.01	0.57
pCO₂ (mmHg)	39.4 (32.1-50.4)	39.9 (33.0-51.3)	+0.5	0.82
pO₂ (mmHg)	64.4 (54.2-78.2)	70.6 (58.6-96.2)	+6.2	0.01
HCO₃ (mmol/L)	26.7 (±4.6)*	25.1 (±4.8)*	-1.6	0.04
BE (mmol/L)	0.6 (±5.7)*	0.9 (±5.9)*	+0.3	0.41
K (mmol/L)	4.1 (3.7-4.5)	4.0 (3.6-4.4)	-0.1	0.04

*Normal dağılıma uyan değerler ortalama ve standart sapma, bunun dışındaki tüm değerler ortanca ve (çeyreklikler arası genişlik) olarak verilmiştir. Normal dağılıma uyan parametreler karşılaştırılırken paired T testi; diğer parametreler normal dağılıma uymadığı için Wilcoxon testi uygulanmıştır.

8.1.4. Hiperkarbik ve hipoksik hastalardaki laktat ölçümleri arasındaki ilişki

Hiperkarbik ve hipoksik hastaların tedavi öncesi sonrası laktat düzeyi ortanca değerleri tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Hiperkarbik ve hipoksik hastaların tedavi öncesi sonrası laktat düzeyi ortanca değerleri karşılaştırmaları

Başvuru pCO₂ değeri 50 mm Hg ve üzerindeki hastalar (n=95)				
	1. AKG	2. AKG	Δ	p
Laktat (mmol/L)	1.5 (1.0-2.5)	1.7 (1.0-2.5)	+0.2	0.73
Başvuru pO₂ değeri 60 mm Hg'nin altında olan hastalar (n=214)				
	1. AKG	2. AKG	Δ	p
Laktat (mmol/L)	1.7 (1.1-2.7)	1.8 (1.1-2.9)	+0.1	0.46

8.1.5. 2 mmol/L ve daha fazla laktat artışı olan hastaların değerlendirilmesi

36 hastada 1. ve 2. ölçümlerde laktat düzeyi 2 mmol/L ve daha fazla artmıştı. Bu hastaların %58.3'ünün KOAH alevlenmesi olduğu, ortalama salbutamol dozunun 17.5 mg (10-25) olduğu, iki ölçüm arasında geçen sürenin ortancasının 334 (228-622.8) dakika olduğu, %8.3 (n=3) kadarının metformin kullandığı, başvurusundaki ortalama PCO₂ değerinin 36.8 (34.1-43.9) mmHg olduğu ve ortalama PO₂ değerinin 64.6 (52.6-74) mmHg olduğu görüldü. Bu değerler laktat düzeyi 2 mmol/L'den daha az artış gösteren, değişmeyen ya da azalan hastalar ile kıyaslandığında istatistiksel fark saptanmadı (p>0.05).



9. TARTIŞMA

Biz çalışmamızda inhaler salbutamolün acil servis hastalarında laktik asidoza yol açıp açmadığını araştırdık. Çalışma verilerimiz, salbutamol uygulanan çeşitli hasta gruplarında salbutamol tedavisi sonrasında hastaların laktat düzeyinde artış olmadığını ortaya koymuştur.

Salbutamolün laktik asidoza yol açması birkaç faktörün bir araya gelmesi ile açıklanmaktadır. Bununla beraber salbutamol kullanan hastaların tümünde laktik asidoz gelişmemesi de salbutamolün laktik asidoz yaptığı tezinin tam olarak açıklanamadığını da göstermektedir. Salbutamol hiperadrenerjik bir durum oluşturarak, glikojenoliz ve glukoneogenezi artırır, daha fazla glikoz, glikoliz ve piruvat üretiminin artışına yol açar. Buna ek olarak, lipoliz ve serbest yağ asitlerinin artışı, piruvat dehidrojenaz enzimini inhibe ederek piruvatın Krebs döngüsüne girmesini önler. Bu piruvatın laktata redükte edilmesine neden olur. Ayrıca, steroidlerin eş zamanlı kullanımı β_2 reseptör duyarlılığını artırarak laktat üretimini arttırdığı gösterilmiştir.⁽⁴⁰⁾

1980 ile 2019 yılı arasında pubmed taramasında toplam 36 yayına ulaşıldı. Bu yayınların %50'si 2009-2019 yılları arasında yapılmıştı. Bu yayınların 30'u olgu sunumu, 5'i gözlemsel orijinal araştırma, 1'i ise randomize kontrollü klinik çalışmaydı. Bu yayınların %30.5'i pediatrik popülasyon üzerinde yapılmıştı. Çalışmaların %80.5'i astım atak, %2.7'si ARDS, %2.7'si pnömoni, %2.7'si KOAH alevlenme, %2.7'si tokoliz amacı ile, %2.7'si özkıyım amaçlı alım sonrası %5.4'ü sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılmıştı. Literatürde 1980 ile 2019 yılları arasında yapılmış çalışmaların değerlendirmesi tablo 5'te gösterilmiştir.

36 olgu sunumunun 14'ünde salbutamol kullanımı sonrasında laktat düzeyinde artış saptanmıştı. 15 olguda salbutamol tedavisi öncesi laktat ölçümü olmayıp tedavi sonrası veya sonrasında artmış laktat düzeyi belirtilmişti.

9.1. Orijinal araştırmalar ile verilerimizin karşılaştırılması

Literatürdeki salbutamol ile laktat düzeyini araştıran çalışmaların önemli bir bölümünde çalışmaya alınana hasta grubu astım atak nedeniyle β_2 -agonist kullanan hastalardı. Diğer çalışmalardan farklı olarak astım atağı dışında, salbutamolün tedavi amacı ile kullanıldığı KOAH, pnömoni KKY gibi hasta grupları da çalışmamıza alınmıştı. Acil servise başvuran hastaların %5.2'sinin başvuru nedeni nefes darlığıdır.⁽⁴¹⁾ Geniş katılımlı bir çalışmada dispne nedeniyle başvuran hastaların %24.9'u alt solunum yolu enfeksiyonları, %17.3'ü konjestif kalp yetmezliği, %15.8'i KOAH alevlenme, %10.5'i astım nedeniyledir.⁽⁴²⁾ Salbutamol; kısa etkili

β_2 adrenerjik reseptör olup, bronkodilatasyon yapması nedeni ile KOAH, astım ve bronkospazmın eşlik ettiği KKY hastalarında endikedir.⁽⁴³⁾ Bu nedenle acil servis pratiğinde nefes darlığı ile başvuran hastaların birçoğunda salbutamol kullanılmaktadır. Yine yapılan çalışmalarda $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPaz aktivitesini stimüle ederek serum potasyum seviyesini düşürdüğünden hiperkalemi tedavisinde kullanılabilceği gösterilmiştir.⁽⁴⁴⁾ Bizim çalışmamızda hastaların salbutamol verilme nedenleri sırası ile; pnömoni (%46.2), KOAH alevlenme (%29.8), konjestif kalp yetmezliği (%10.9), hiperkalemi (%4.8), astım (%3) ve diğer nedenler (%5.3) olarak görüldü. Sonuç olarak, diğer çalışmalar göre acil serviste herhangi bir nedenle salbutamol verilmiş tüm hastaları çalışmaya almamız, çalışma verilerinin acil servis hastaları üzerine genellenebilirliğini artırmaktadır.

Literatürdeki orijinal araştırmaların bazılarında salbutamol'ün intravenöz yolla verildiği dikkati çekmiştir. Tobin ve ark. tarafından 9 sağlıklı erişkin üzerinde yapılan çalışmada; deneklere 1 saat boyunca 20 $\mu\text{g}/\text{dak}$ dozunda intravenöz salbutamol verilmiş tedavi öncesi laktat seviyesi 1.1 ± 0.1 mmol/L, tedavi sonrası 2.3 ± 0.2 mmol/L ($p < 0.01$) olarak ölçülmüştür. Buna ek olarak pO_2 seviyesinde artış olduğu, pH ve pCO_2 'nin değişmediği, K^+ seviyesinde azalma olduğu, baz açığında negatifleşme olduğu bildirilmiştir.⁽⁴⁵⁾ Perrin ve ark. tarafından yapılan olgu sunumunda ve Gates ve ark. tarafından yapılan randomize kontrollü çalışmada salbutamolün intravenöz verildiği görülmüştür.⁽⁴⁶⁾⁽⁴⁷⁾ Bizim çalışmamızda salbutamol nebulizasyon ile uygulanmıştır. Bu çalışmalara benzer olarak serum K^+ seviyesinde düşme ve pO_2 seviyesinde yükselme tespit edilmesine rağmen, bizim çalışmamızda laktat seviyesinde değişiklik izlenmedi.

Birçok çalışmada metformin kullanan hastaların bazal laktat düzeylerinin, kullanmayanlara göre daha yüksek olmadığı gösterilmişse de, metformin kullanan hastaların laktik asidoza sebep olabilecek herhangi bir risk faktörü ortaya çıktığında serum laktat seviyelerinde artış olduğu ve metformin ilişkili laktik asidoza yatkınlıkları olduğu gösterilmiştir.⁽⁴⁸⁾⁽⁴⁹⁾ Bununla beraber literatürdeki yayınlar incelendiğinde salbutamolün laktik asidozla ilişkisini araştıran çalışmalarda metformin kullanan hastalar konusunda herhangi bir veri paylaşılmadığı görüldü. Bizim çalışmamızda bu nedenle metformin kullanan hastalar için bir subgrup analizi yaptık. Çalışmamızda metformin kullanan hastaların ilk kan gazında alınan laktat seviyesi metformin kullanmayan diğer hastalara göre daha yüksek bulundu. Bununla beraber metformin kullanan hastaların laktat seviyeleri salbutamol kullanımı sonrası azalmıştı.

Diğer çalışmalarda iki kan gazı arasındaki ölçüm süreleri 60 ile 10.080 dakika arasında değişmektedir. Bizim çalışmamızda iki kan gazı analizi arasında geçen süre ortalaması 352

dakikaydı. Bizim çalışmamızda olguların %27'sinde iki kan gazı ölçüm süresi arasında 12 saatten fazla süre vardı. Yine çalışmamızda hastaya uygulanan en son salbutamol dozu ile AKG ölçüm süresi arasındaki zaman farkı değerlendirmeye alınmadı. Bu nedenle son salbutamol tedavisinden birkaç saat sonra alınmış AKG parametrelerinde laktat değerinin düşebileceği öngörüldü. Bu nedenle iki ölçüm arasında 2 saatten az olan olgular ayrıca analiz edildi. Bu analizde de 2 saatten kısa sürede AKG analizi yapılan hastaların laktat düzeylerinde bir değişiklik olmadığını ortaya koyduk. Çalışmamızda ilk kan gazı ile ikinci alınan kan gazı arası süre 120 dakikadan az olan hastalar ile 120 dakikadan daha uzun olan hastalar karşılaştırılmış ve kontrol kan gazı 120 dakikadan daha az sürede alınan hastalarda serum K⁺ seviyesi anlamlı olarak azalmış olarak bulunmuşken; kontrol kan gazı 120 dakikadan daha uzun süre sonra alınan hastalarda K⁺ seviyesinin anlamlı olarak değişmediği bulunmuştur. Ngugi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hiperkalemisi olan hastalara verilen salbutamolün maksimum etkisi 1-2 saat kadar olarak belirtilmiştir.⁽⁴⁴⁾

Walsh ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir analizde verilen iv salbutamol miktarı arttıkça laktat seviyelerinin korele bir şekilde arttığı gösterilmiştir.⁽⁵⁰⁾ Zitek ve ark. tarafından 28 sağlıklı erişkin üzerinde yapılan çalışmada deneklere 1 saat içerisinde 10 mg inhale salbutamol verilmiş; serum laktat konsantrasyonlarında artış (1.8'den 2.7'ye) bulunmuştur.⁽⁵¹⁾ Salbutamolün yüksek dozlarda laktik asidoz yapıp yapmadığını anlayabilmek için bizim çalışmamızda 25 mg altı ve üstünde salbutamol almış hastaları ayrıca inceledik. Çalışmamızda 25 mg ve altındaki dozlarda inhale salbutamol uygulanan hastalarda pO₂ seviyesinde artış, HCO₃ ve K⁺ seviyelerinde düşüş bulunmuştur. Serum laktat konsantrasyonunda ise değişim gösterilememiştir. 25 mg üzerindeki dozlarda inhale salbutamol uygulanan hastalarda pO₂'de anlamlı olarak artış, serum K⁺ seviyesinde ve pH'da ise anlamlı olarak azalma görülmüştür. Sonuç olarak 25 mg'ın altında ve üstünde salbutamol uygulanan hastaların laktat değerinde bir artış olmadığını ortaya koyduk.

Bizim çalışmamızda salbutamol öncesi ve sonrasında ölçülen laktat düzeyleri arasında fark yoktu. Hiperkarbik veya hipoksik hastalara ait subgrup analizlerinde de herhangi bir fark gözlemlenmedi. Literatürdeki çalışmalarda tedavi öncesi hipoksik ya da hiperkarbik olan hastalarda laktik asidoz gelişimi ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır.

Tablo 5. Orijinal araştırmalar ile verilerimizin karşılaştırılması

Yazar, yıl	Popülasyon	Çalışmanın tipi	Hasta Sayısı	Salbutamol Dozu (mg)	Süre (saat)	Verilme Nedeni	Laktat (mmol/L)
Ramakrishna, 2019 ⁽⁵²⁾	Erişkin	Olgu sunumu	1	-	48	Pnömoni	Salbutamol öncesi laktat düzey ölçümü yok, tedavi sonrası 5.0 mmol/L ve daha sonrasında 5.6 mmol/L'ye çıkmış
Sharif, 2018 ⁽⁵³⁾	Erişkin	Olgu sunumu	1	35	29	Astım	Olgunun laktat değeri 2.4 mmol/L'den, 8.8 mmol/L'ye çıkmış
Hockstein, 2018 ⁽⁵⁴⁾	Erişkin	Olgu sunumu	1	25	2	Astım	Salbutamol öncesi laktat düzey ölçümü yok, tedavi sonrası 10.3 mmol/L
Ramazan-Yousif, 2016 ⁽⁵⁵⁾	Erişkin	Olgu Sunumu	1	-	-	Astım	Olgunun laktat değeri 2.1 mmol/L'den, 9.8 mmol/L'ye çıkmış
Reyes-Mondragon, 2016 ⁽⁵⁶⁾	Erişkin	Olgu Sunumu	1	32.5	-	Astım	Olgunun laktat değeri 2 mmol/L'den, 9 mmol/L'ye çıkmış
Isaac, 2016 ⁽⁵⁷⁾	Erişkin	Olgu Sunumu	1	-	6	Astım	Olgunun laktat değeri 5.6 mmol/L'den, 11.1 mmol/L'ye çıkmış
Saadia, 2015 ⁽⁵⁸⁾	Pediyatrik	Olgu Sunumu	1	22.5	5	Astım	Salbutamol öncesi laktat düzey ölçümü yok, tedavi sonrası 5.9 mmol/L
Perrin, 2014 ⁽⁴⁶⁾	Pediyatrik	Olgu Sunumu	1	i.v. 36 µcg/kg	34	Astım	Olgunun laktat değeri 3.1 mmol/L'den, 8.2 mmol/L'ye çıkmış
Moustafa, 2014 ⁽⁵⁹⁾	Erişkin	Olgu Sunumu	2	-*	12 -	Astım	Her iki olgunun da salbutamol öncesi laktat düzey ölçümü yok, tedavi sonrası düzeyleri sırasıyla 9.8 ve 12.9 mmol/L
Gates, 2013 ⁽⁴⁷⁾	Erişkin	Randomize kontrollü çalışma	326 (162)	i.v. 0.075 ml/kg	168	ARDS	Laktat düzey ölçümü yapılmamış ancak i.v. salbutamol grubunda laktik asidoz gelişme sıklığı 10/160=%6.2 iken plasebo grubunda 1/164=%0.6 olarak bulunmuş
Lau, 2013 ⁽⁶⁰⁾	Erişkin	Olgu Sunumu	1	-	6	KOAH	Olgunun laktat değeri 3.2 mmol/L'den, 5.5 mmol/L'ye çıkmış
Walsh, 2013 ⁽⁴⁰⁾	Pediyatrik	Retrospektif orijinal araştırma	75	i.v. 11.3 µcg/dk (median)	-	Astım	Doz arttıka laktat değerinde artış görölmüş p<0.02
Manara, 2012 ⁽⁶¹⁾	Pediyatrik	Olgu Sunumu	1	1.5**	-	Özkiyım	60 doz inhaler salmeterol alan hastanın başvurusundaki laktat düzeyi 8.3 mmol/L bulunmuş. İzlemede laktat düzeyi 1.2 mmol/L'ye gerilemiş
Dodda, 2012 ⁽¹⁴⁾	Erişkin	Olgu Sunumu	1	5	-	Astım	Olgunun laktat değeri 3 mmol/L'den, 6.8 mmol/L'ye çıkmış
Sturney, 2012 ⁽⁶²⁾	Erişkin	Olgu Sunumu	1	25	5	Astım	Salbutamol öncesi laktat düzey ölçümü yok, tedavi sonrası 6.2 mmol/L
Kovacevic, 2010 ⁽⁶³⁾	Pediyatrik	Olgu Sunumu	1	-	6	Astım	Olgunun laktat değeri 1.4 mmol/L'den, 11 mmol/L'ye çıkmış
Saxena, 2010 ⁽⁶⁴⁾	Pediyatrik	Olgu Sunumu	1	15 µcg/kg bolus 2 µcg/kg/dk i.v. infüzyon	3	Astım	Salbutamol öncesi laktat düzey ölçümü yok, tedavi sonrası 9.2 mmol/L
Gonzalez, 2009 ⁽⁶⁵⁾	Pediyatrik	Olgu Sunumu	-	-	-	Astım	-
Gomez, 2008 ⁽⁶⁶⁾	Pediyatrik	Olgu Sunumu	-	-	-	Astım	-

Creagh-Brown, 2008 ⁽⁶⁷⁾	Erişkin	Olgu Sunumu	1	25 mg inh 250 µg i.v.bolus	6	Astım	Olgunun laktat değeri 1.1 mmol/L'den, 14.2 mmol/L'ye çıkmış
Chaulier, 2007 ⁽⁶⁸⁾	Erişkin	Olgu Sunumu	1	20 mg inh* 0.8 mg/saat i.v.	8	Astım	Olgunun laktat değeri 1.7 mmol/L'den, 13 mmol/L'ye çıkmış
Koul, 2007 ⁽⁶⁹⁾	Pediyatrik	Olgu Sunumu	4	15-45	2-8	Astım	Her dört olgunun da salbutamol öncesi laktat düzey ölçümü yok, tedavi sonrası düzeyleri 5.2 ile 13 mmol/L arasında değişiyor
Tobin, 2006 ⁽⁷⁰⁾	Erişkin	Prospektif orijinal araştırma	9	20 µg/dk i.v.	1	Sağlıklı	Salbutamol tedavi öncesi laktat düzey ortalaması 1.1±0.1 mmol/L, salbutamol tedavi sonrası ise 2.3±0.2 mmol/L (p<0.01)
Rodrigo, 2005 ⁽⁷¹⁾	Erişkin	Prospektif orijinal araştırma	18	1200 µg i.v.	2	Astım	Salbutamol tedavi öncesi laktat düzey ortalaması 1.1 mmol/L, salbutamol tedavi sonrası ise 2.9 mmol/L (p<0.01)
Sobolev, 2004 ⁽⁷²⁾	Erişkin	Olgu Sunumu	1	-	6	Astım	Salbutamol tedavisi sırasında alınmış tek ölçüm 6.6 mmol/L
Du Thanh, 2004 ⁽⁷³⁾	Erişkin	Olgu Sunumu	1	-	10	Astım	Salbutamol öncesi laktat düzey ölçümü yok, tedavi sonrası 9 mmol/L
Girgis, 2004 ⁽⁷⁴⁾	Erişkin	Olgu Sunumu	1	250 µg 5µg/kg/dk i.v.	4	Astım	Olgunun laktat değeri 1.9 mmol/L'den, 11.4 mmol/L'ye çıkmış
Liem, 2003 ⁽⁷⁵⁾	Erişkin	Olgu Sunumu	1	-	-	Astım	Salbutamol öncesi laktat düzey ölçümü yok, tedavi sonrası 7.5 mmol/L
Stratakos, 2002 ⁽⁷⁶⁾	Erişkin	Olgu Sunumu	5	5	-	Astım	Her beş olgunun da salbutamol öncesi laktat düzey ölçümü yok, tedavi sonrası düzeyleri 3.2 ile 8 mmol/L arasında değişiyor
Prakash, 2002 ⁽⁷⁷⁾	Erişkin	Olgu Sunumu	2	-	8 14	Astım	Her iki olgunun da salbutamol öncesi laktat düzey ölçümü yok, tedavi sonrası düzeyleri sırasıyla 10 ve 3.6 mmol/L
Rabbat, 1998 ⁽⁷⁸⁾	Erişkin	Prospektif orijinal araştırma	29	15±3	24	Astım	Salbutamol tedavi öncesi laktat düzey ortalaması 3.1±0.38 mmol/L, salbutamol tedavi sonrası ise 7.72±0.46 mmol/L (p<0.01)
Maury, 1997 ⁽⁷⁹⁾	Erişkin	Olgu Sunumu	1	5 mg inh. 0.15µg/kg/ dk i.v.	4	Astım	Salbutamol öncesi laktat düzey ölçümü yok, tedavi sonrası 10 mmol/L
Gmehlin, 1994 ⁽⁸⁰⁾	Erişkin	Olgu Sunumu	1	-	18	Tokoliz	Salbutamol öncesi laktat düzey ölçümü yok, tedavi sonrası 8.6 mmol/L
Gay, 1992 ⁽⁸¹⁾	Pediyatrik	Olgu Sunumu	1	-	-	Astım	-
Assadi, 1989 ⁽⁸²⁾	Pediyatrik	Olgu Sunumu	1	-	-	Astım	-
Philips, 1980 ⁽⁸³⁾	Erişkin	Prospektif orijinal araştırma	4	0.4-2.9 µg/kg/dk i.v.	1.5	Sağlıklı	Salbutamol tedavi öncesi laktat düzey ortalaması 0.82 mmol/L, salbutamol tedavi sonrası ise 3.53 mmol/L (p<0.01)
Mevcut çalışma, 2019	Erişkin	Retrospektif orijinal araştırma	396	15	6	Pnömoni, KOA, KKY, hiperkalemi, astım	Salbutamol tedavi öncesi laktat düzey ortalaması 1.8 (1.2-2.7) mmol/L, salbutamol tedavi sonrası ise 1.8 (1.1-2.9) mmol/L (p=0.96)

10. KISITLILIKLAR

Çalışmamızda en az 2 arteriyel kan gazı analizi yapılmış olan hastalar alınmıştır. Bununla beraber ilk kan gazı ölçümü arteriyel olup sonraki ölçüm venöz örneklem üzerinden kan gazı analizi yapılmış hastalar olabilir. Bu hastaların çalışmaya alınmadığı dikkate alınmalıdır. Kan gazı analizindeki laktat düzey ölçümlerinin arteriyel veya venöz kan örnekleminden etkilenmediği bilinmekle beraber, PaO₂ ve PaCO₂ ölçümleri de dikkate alındığı için venöz kan örnekleminden çalışılan kan gazı analizleri değerlendirmeye alınmamıştır. Bununla beraber diğer çalışmalarda da benzer şekilde sadece arteriyel kan örneğinden çalışılan kan gazı analizleri dikkate alınmıştır. ⁽⁵⁰⁾⁽⁷⁷⁾

Çalışmamızda, ikinci arteriyel kan örneğinden çalışılan kan gazı analizinin ölçüm süresi ile uygulanan son salbutamol dozu arasında geçen süre değerlendirmeye alınmamıştır. Bu süre değerlendirme alınmadığı için salbutamol tedavisi bittikten hemen sonra oluşabilecek laktat yüksekliği gözden kaçırılmış olabilir. Son uygulanan salbutamol tedavisine bağlı oluşabilecek geçici laktat yüksekliği, sonradan alınmış örnekte düzelmiş olabilir. Bununla beraber subgrup analizlerinde iki ölçüm arasında 2 saatten az olan olgularda da laktat düzeyinde bir artış saptanmamıştır.

Çalışmamıza alınan hastalara salbutamol uygulama endikasyonları ve hasta grupları heterojendi. Örneğin sayısı az olmakla birlikte (tüm hastaların %4.8'i) sadece hiperkalemi tedavisi için salbutamol alan hastalarda çalışmamızda yer aldı. Literatürde salbutamol ile ilişkili laktik asidoz gelişip gelişmediğini ortaya koyan çalışmalarda genellikle astım veya KOAH gibi nedenlerle başvuran dispneik hastalar çalışmaya alınmıştır.

Ayrıca çalışmaya 18 yaş üstü bireyler alınmış olup, bu veriler pediatrik yaş grubu için genellenemez.

11. SONUÇ

Acil serviste başvuran ve herhangi bir nedenle inhaler salbutamol tedavisi uygulanan hastalarda, tedavi öncesi ve sonrası laktat değerleri arasında bir fark yoktur. Bizim yaptığımız çalışmanın verileri salbutamolün laktat yüksekliği oluşturduğu yönündeki genel kanıyı desteklememektedir, bu nedenle bu konu üzerinde yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.



12. KAYNAKÇA

1. Weil MH, Afifi AA. Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock). *Circulation* 1970 Jun;41(6):989–1001.
2. BA. M. Alterations in carbohydrate metabolism during stress: a review of the literature. *Am J Med.* 1995;98((1)):75–84.
3. Hill A V., Long CNH, Lupton H. Muscular Exercise, Lactic Acid and the Supply and Utilisation of Oxygen. *Proc R Soc B Biol Sci.* 1924 Dec 1;97(682):155–76.
4. Connor H, Woods HF. Quantitative aspects of L(+)-lactate metabolism in human beings. *Ciba Found Symp.* 1982;87:214–34.
5. Van Hall G. Lactate kinetics in human tissues at rest and during exercise. *Acta Physiol.* 2010 Aug;199(4):499–508.
6. Cohen RD, Simpson R. Lactate metabolism. *Anesthesiology.* 1975 Dec;43(6):661–73.
7. Van Hall G. Lactate as a fuel for mitochondrial respiration. *Acta Physiol Scand.* 2000 Apr;168(4):643–56.
8. Exton JH, Park CR. Control of gluconeogenesis in liver. 3. Effects of L-lactate, pyruvate, fructose, glucagon, epinephrine, and adenosine 3',5'-monophosphate on gluconeogenic intermediates in the perfused rat liver. *J Biol Chem.* 1969 Mar 25;244(6):1424–33.
9. Gomez H., Mizock B. (2009) Chapter 67 Hyperlactatemia and Lactic Acidosis. In: Ronco C, Bellomo R, Kellum JA (eds) *Critical care nephrology*, 2nd edn. Saunders, Philadelphia.
10. Joseph SE, Heaton N, Potter D, et al. Renal glucose production compensates for the liver during the anhepatic phase of liver transplantation. *Diabetes.* 2000 Mar;49(3):450–6.
11. Leal-Pinto E, Park HC, King F, et al. Metabolism of lactate by the intact functioning kidney of the dog. *Am J Physiol.* 1973 Jun;224(6):1463–7.
12. Mizock BA, Falk JL. Lactic acidosis in critical illness. *Crit Care Med.* 1992 Jan;20(1):80–93.
13. Cersosimo E, Garlick P, Ferretti J. Renal substrate metabolism and gluconeogenesis during hypoglycemia in humans. *Diabetes.* 2000 Jul;49(7):1186–93.
14. Iscra F, Gullo A, Biolo G. Bench-to-bedside review: lactate and the lung. *Crit Care.* 2002 Aug;6(4):327–9.
15. Fink MP. Bench-to-bedside review: Cytopathic hypoxia. *Crit Care.* 2002 Dec [cited 2019 Apr 1];6(6):491–9. Available from:
16. James JH, Luchette FA, McCarter FD, et al. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet.* 1999 Aug 7;354(9177):505–8.
17. Douzinas EE, Tsidemiadou PD, Pitaridis MT, et al. The regional production of cytokines and lactate in sepsis-related multiple organ failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 Jan;155(1):53–9.

18. Sakurai Y, Zhang XJ, Wolfe RR. TNF directly stimulates glucose uptake and leucine oxidation and inhibits FFA flux in conscious dogs. *Am J Physiol.* 1996 May;270(5 Pt 1):E864-72.
19. Brooks GA. Cell-cell and intracellular lactate shuttles. *J Physiol.* 2009 Dec 1;587(23):5591–600.
20. De Backer D, Creteur J, Dubois M-J, et al. The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med.* 2006 Feb;34(2):403–8.
21. Adeva-Andany M, López-Ojén M, Funcasta-Calderón R, et al. Comprehensive review on lactate metabolism in human health. *Mitochondrion.* 2014 Jul;17:76–100.
22. Revelly J-P, Tappy L, Martinez A, et al. Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. *Crit Care Med.* 2005 Oct;33(10):2235–40.
23. Bakker J. Blood lactate levels. *Curr Opin Crit Care* 1999;5:234–9.
24. Cohen RD, Woods HF. *The clinical presentation and classification of lactic acidosis.* Oxford, UK: Blackwell Scientific, 1976:1–200.
25. Fall PJ, Szerlip HM. Lactic acidosis: from sour milk to septic shock. *J Intensive Care Med.* 2005 Sep 29;20(5):255–71.
26. Kraut JA, Madias NE. Lactic Acidosis. *N Engl J Med.* 2014;371(24):2309–19.
27. Feenstra RA, Kiewiet MKP, Boerma EC, et al. Lactic acidosis in diabetic ketoacidosis. *BMJ Case Rep.* 2014 Mar 20;2014(mar20 1):bcr2014203594-bcr2014203594.
28. Seheult J, Fitzpatrick G, Boran G. Lactic acidosis: an update. *Clin Chem Lab Med* 2017 Jan 1;55(3):322–33.
29. Vary TC, Siegel JH. Effect of sepsis on activity of pyruvate dehydrogenase complex in skeletal muscle and liver. *Am J Physiol Metab.* 1989 Mar;256(3):E445–E445.
30. Wolfe RR, Jahoor F, Herndon DN, et al. Isotopic evaluation of the metabolism of pyruvate and related substrates in normal adult volunteers and severely burned children: effect of dichloroacetate and glucose infusion. *Surgery.* 1991 Jul;110(1):54–67.
31. Gore DC, Jahoor F, Hibbert JM, et al. Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability. *Ann Surg.* 1996 Jul;224(1):97–102.
32. Levy B, Desebbe O, Montemont C, et al. Increased aerobic glycolysis through beta2 stimulation is a common mechanism involved in lactate formation during shock states. *Shock.* 2008 Oct;30(4):417–21.
33. Robergs RA, Ghiasvand F, Parker D. Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. *Am J Physiol Integr Comp Physiol.* 2004 Sep;287(3):R502–16.
34. Morgan TJ. The Stewart approach--one clinician's perspective. *Clin Biochem Rev.* 2009 May;30(2):41–54.
35. Brinkman K. Editorial response: hyperlactatemia and hepatic steatosis as features of mitochondrial toxicity of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors. *Clin*

- Infect Dis. 2000 Jul 1;31(1):167–9.
36. Haas SA, Lange T, Saugel B, et al. Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2016 Feb 10;42(2):202–10.
 37. Jansen TC, van Bommel J, Mulder PG, et al. Prognostic value of blood lactate levels: does the clinical diagnosis at admission matter? *J Trauma.* 2009 Feb;66(2):377–85.
 38. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017 Mar 18;43(3):304–77.
 39. Luft FC. Lactic acidosis update for critical care clinicians. *J Am Soc Nephrol.* 2001 Feb;12 Suppl 17:S15-9.
 40. Dodda VR, Spiro P. Can Albuterol Be Blamed for Lactic Acidosis? *Respir Care.* 2012;2115–8.
 41. Kelly AM, Keijzers G, Klim S, et al. An Observational Study of Dyspnea in Emergency Departments: The Asia, Australia, and New Zealand Dyspnea in Emergency Departments Study (AANZDEM). Mark Courtney D, Mark Courtney D, editors. *Acad Emerg Med.* 2017 Mar 11;24(3):328–36.
 42. Laribi S, Keijzers G, van Meer O, et al. Epidemiology of patients presenting with dyspnea to emergency departments in Europe and the Asia-Pacific region. *Eur J Emerg Med.* 2018 Aug 30;1.
 43. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01001#fda-reference> "Erişim:17 Nisan, 2019"
 44. Ngugi NN, McLigeyo SO, Kayima JK. Treatment of hyperkalaemia by altering the transcellular gradient in patients with renal failure: effect of various therapeutic approaches. *East Afr Med J .* 1997 Aug;74(8):503–9.
 45. Tobin Ae, Pellizzer A-M, Santamaria Jd. Mechanisms by which systemic salbutamol increases ventilation. *Respirology.* 2006 Mar;11(2):182–7.
 46. Perrin C, Savy N, Lang M, Caron N, et al. Acidose lactique chez un nourrisson au cours d'une crise d'asthme grave. *Arch Pédiatrie.* 2014 Oct 1;21(10):1120–2.
 47. Lamb S, Hulme C, Gates S, et al. Beta-Agonist Lung injury Trial-2 (BALTI-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial and economic evaluation of intravenous infusion of salbutamol versus placebo in patients with acute respiratory distress syndrome. *Health Technol Assess (Rockv).* 2014;17(38).
 48. Lee EY, Hwang S, Lee Y, et al. Association between Metformin Use and Risk of Lactic Acidosis or Elevated Lactate Concentration in Type 2 Diabetes. *Yonsei Med J.* 2017;58(2):312.
 49. Van Berlo-Van de Laar IRF, Vermeij CG, Doorenbos CJ. Metformin associated lactic acidosis: incidence and clinical correlation with metformin serum concentration measurements. *J Clin Pharm Ther [Internet].* 2011 Jun;36(3):376–82.
 50. Walsh SA, Paget RI, Ramnarayan P. Salbutamol usage and lactic acidosis in acute severe asthma. *Pediatr Crit Care Med.* 2013 Jan 1;14(1):116–7.
 51. Zitek T, Cleveland N, Rahbar A, et al. Effect of Nebulized Albuterol on Serum Lactate

- and Potassium in Healthy Subjects. Heard K, editor. *Acad Emerg Med*. 2016 Jun;23(6):718–21.
52. Ramakrishna KN, Virk J, Gambhir HS. Albuterol-Induced Lactic Acidosis. *Am J Ther*. 2019 Jan ;1.
 53. Sharif Z, Al-Alawi M. Beware of beta! A case of salbutamol-induced lactic acidosis in severe asthma. *BMJ Case Rep* . 2018 Jun 17;bcr-2017-224090.
 54. Hockstein M, Diercks D. Significant Lactic Acidosis from Albuterol. *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2018 Apr 20;2(2):128–31.
 55. Ramazan-Yousif L, Albertsen S, Bergmann TK, et al. [Lactic acidosis in a 24-year-old woman with status asthmaticus]. *Ugeskr Laeger*. 2016 Dec 12;178(50).
 56. Reyes-Mondragon A, Delgado-García G, Pacheco-Cantú A, et al. Atrial fibrillation in an asthmatic patient with albuterol-induced lactic acidosis. *Pneumologia*.;65(3):150–1.
 57. Isaac BTJ, McLellan T, Samuel J, et al. Conundrum in an asthma exacerbation. *BMJ Case Rep*. 2016 May 10;2016.
 58. Saadia TA, George M, Lee H. Lactic acidosis and diastolic hypotension after intermittent albuterol nebulization in a pediatric patient. *Respir Med case reports*. 2015;16:89–91.
 59. Moustafa F, Garrouste C, Bertrand P-M, et al. Acidose lactique post B2-mimétiques inhalés : à propos de 2 cas. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2014 Jan 1;33(1):49–51.
 60. Lau E, Mazer J, Carino G. Inhaled β -agonist therapy and respiratory muscle fatigue as under-recognised causes of lactic acidosis. *BMJ Case Rep*. 2013 Oct 14 ;2013:bcr2013201015.
 61. Manara A, Hantson P, Vanpee D, et al. Lactic acidosis following intentional overdose by inhalation of salmeterol and fluticasone. *CJEM*. 2012 Nov];14(6):378–81.
 62. Sturney S, Suntharalingam J. Treating acute asthma--salbutamol may not always be the right answer. *Clin Med* 2012 Apr ;12(2):181–2.
 63. Kovacevic A, Schwahn B, Schuster A. Hyperlactic Acidosis as Metabolic Side-Effect of Albuterol and Theophylline in Acute Severe Asthma. *Klin Pädiatrie*. 2010 Jul 30;222(04):271–2.
 64. Saxena R, Marais G. Salbutamol: beware of the paradox! *Case Reports*. 2010 Sep 29;2010(sep23 1):bcr0120102665-bcr0120102665.
 65. González Jiménez D, Concha Torre A, Menéndez Cuervo S, et al. Acidosis láctica por salbutamol en un niño con crisis asmática grave. *An Pediatría*. 2009 Jul;71(1):82–3.
 66. Gómez Bustos MD, García Ron A, Ibarra de la Rosa I, et al. [Lactic acidosis induced by inhaling high doses of salbutamol]. *An Pediatr (Barc)*. 2008 Dec ;69(6):586–7.
 67. Creagh-Brown BC, Ball J. An under-recognized complication of treatment of acute severe asthma. *Am J Emerg Med*. 2008 May;26(4):514.e1-514.e3.
 68. Chaulier K, Chalumeau S, Ber C-E, et al. Acidose métabolique dans un contexte d'asthme aigu grave. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007 Apr;26(4):352–5.
 69. Koul PB, Minarik M, Totapally BR. Lactic acidosis in children with acute exacerbation

- of severe asthma. *Eur J Emerg Med*. 2007 Feb;14(1):56–8.
70. Tobin AE, Pellizzer A-M, Santamaria JD. Mechanisms by which systemic salbutamol increases ventilation. *Respirology*. 2006 Mar;11(2):182–7.
 71. Rodrigo GJ, Rodrigo C. Elevated plasma lactate level associated with high dose inhaled albuterol therapy in acute severe asthma. *Emerg Med J*. 2005;22(6):404–8.
 72. Sobolev I. A response to “A rare side-effect of intravenous salbutamol”, Girgis M and Milner Q, *Anaesthesia* 2004; 59: 196-7. *Anaesthesia*. 2004 Jul;59(7):730–730.
 73. Du-Thanh A, Groleron S, Le Quellec A. Acidose lactique sous β_2 mimétiques inhalés et asthme : à propos d’un cas et revue de la littérature. *La Rev Médecine Interne*. 2004 Jun;25(6):470–1.
 74. Girgis M, Milner Q. A rare side-effect of intravenous salbutamol. *Anaesthesia*. 2004 Feb;59(2):196–7.
 75. Liem EB, Mnookin SC, Mahla ME. Albuterol-induced lactic acidosis. *Anesthesiology*. 2003 Aug;99(2):505–6.
 76. Stratakos G, Kalomenidis J, Routsis C, et al. Transient lactic acidosis as a side effect of inhaled salbutamol. *Chest*. 2002 Jul;122(1):385–6.
 77. Prakash S, Mehta S. Lactic Acidosis in Asthma: Report of Two Cases and Review of the Literature. *Can Respir J*. 2002;9(3):203–8.
 78. Rabbat A, Laaban JP, Boussairi A, et al. Hyperlactatemia during acute severe asthma. *Intensive Care Med*. 1998 Apr ;24(4):304–12.
 79. Maury E, Ioos V, Lepecq B, et al. A paradoxical effect of bronchodilators. *Chest*. 1997 Jun;111(6):1766–7.
 80. Gmehlin U, Stenz R, Stoz F. [Metabolic acidosis in the 32nd week of pregnancy--uncontrolled diabetes in pregnancy, dehydration or sequela of tocolysis?]. *Zentralbl Gynakol*. 1994;116(12):706–10.
 81. Gay C, Guy C, Djemili S, et al. [Hyperlactacidemia in bronchodilator treatment with salbutamol and theophylline in a premature infant]. *Therapie*.;47(5):434–5.
 82. Assadi FK. Therapy of Acute Bronchospasm. *Clin Pediatr (Phila)*. 1989 Jun 2;28(6):258–60.
 83. Phillips PJ, Vedig AE, Jones PL, et al. Metabolic and cardiovascular side effects of the beta 2-adrenoceptor agonists salbutamol and rimiterol. *Br J Clin Pharmacol*. 1980 May;9(5):483–91.

13. EKLER

13.1. Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurul Onayı

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2019/01-06	Tarih:18.01.2019				
	Prof.Dr. Ersin Aksay'ın sorumlusu olduğu "Salbutamol İlişkili Laktik Asidoz, Bir Acil Serviste Retrospektif Analiz" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyî Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Can SEVİNÇ (Başkan)	Göğüs Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları A.D	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sadık Kıvanç METİN (Başkan Yardımcısı)	Kalp ve Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Arzu GENÇ	Nörolojik Fizyoterapi - Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Sermin ÖZKAL	Tıbbi Patoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Pınar TUNCEL	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Serkan YENER	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Nil Hocaoğlu AKSAY	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Tufan ÇANKAYA	Tıbbi Genetik	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Ayfer DAYI	Davranış Fizyolojisi	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Korcan DEMİR	Pediyatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Mahmut Cem ERGON	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç YÜKSEL	Biyostatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Av.Esra FIRTINA	Avukat	DEU Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	

13.2. Çalışma Veri Formu

