



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**METABOLİK ASİDOZLU KRİTİK HASTALARDA
LAKTAT, ANYON GAP, KLOR / SODYUM ORANI
ve P₅₀ PARAMETRELERİNİN MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ**

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr. Ahmet TEMİZYÜREK

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Tuğhan UTKU

İSTANBUL-2018



Bu tez Doç. Dr. Tuğhan UTKU denetiminde hazırlanmıştır.

ÖNSÖZ

*Uzmanlık eğitimim sürecinde uzun zaman birlikte çalışma şansı bulduğum, her konuda fikrine başvurup desteğini aldığım, tez çalışmamın başından sonuna kadar büyük bir sabır ve yaratıcılıkla her an yanımda olan sevgili abim ve hocam **Doç. Dr. Tuğhan Utku**'ya; kişiliğini ve doktor kimliğini örnek aldığım ve tezimin istatistik aşamasında ki katkılarından dolayı, saygıdeğer hocam **Prof. Dr. Yalın Dikmen**'e; uzmanlık eğitimim süresince gösterdiği yakın ilgi ve sağladığı imkanlar için saygıdeğer Anabilim Dalı Başkanı'mız **Prof. Dr. Fatis Altıntaş**'a; eğitimim boyunca emeklerini, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen çok kıymetli hocalarıma; bizlere abilik ve ablalık yapan çok değerli uzmanlarıma; birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım asistan arkadaşlarıma; tez çalışmamın veri toplama aşamasındaki katkılarından dolayı sevgili eşim **Dr. Şeyda Temizyürek**'e; her konuda desteklerini esirgemeyen kürsü çalışanlarımıza ve anestezi teknisyenlerimize; tez çalışmamın ortaya çıkmasında bana uygun ortamı sağladıkları için Sadi Sun Yoğun Bakım ünitesi akademik personellerine ve çalışanlarına teşekkür ederim*

Dr. Ahmet Temizyürek

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. ASİT BAZ DENGESİ VE ARTER KAN GAZLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	4
2.2. ASİT BAZ FİZYOLOJİSİ EVRİMİ	8
2.3. ASİT BAZ DENGESİ BOZUKLUKLARINA YAKLAŞIM	9
2.4. METABOLİK ASİDOZ	12
2.4.1. Anyon Açığı Yaklaşımı	12
2.4.2. Metabolik Asidoz Etiyoloji.....	15
2.4.2.1. Normal Anyon Açıklı Metabolik Asidozlar (Hiperkloremik)	16
2.4.2.1.1. Klor / Sodyum Oranı.....	18
2.4.2.2. Artmış Anyon Açıklı Metabolik Asidozlar	20
2.4.2.2.1. Delta oran ve Delta Açığı	20
2.4.2.2.2. Laktat ve Laktik Asidoz.....	22
2.5. KRİTİK HASTALARDA PROGNOZUN BELİRLENMESİ	25
2.5.1. APACHE II.....	25
2.6. TANI TESTLERİ	27
2.6.1. Tanı Testlerinde Temel Kavramlar.....	27
2.6.2. ROC Eğrisi (<i>Receiver operating characteristic curves</i>).....	28
2.6.2.1. Eğri Altında Kalan Alan (Area Under Curve -AUC).....	29
2.6.2. Kesim (<i>Cut-Off</i>) Değeri	29
3. MATERYAL METOD	30
4. İSTATİKTİKSEL ANALİZ	34

5. BULGULAR.....	35
5.1. Genel Bulgular	35
5.2. Asit Baz Bozuklukları.....	37
5.2.1. Metabolik Asidoz.....	40
5.2.1.1. Laktat	44
5.2.1.2. Hiperkloremi (Cl / Na > 0,79) ve Hipokloremi (Cl / Na < 0,75).....	46
5.2.1.3. Anyon Gap	49
5.3. Mortalite.....	50
6. TARTIŞMA VE SONUÇ	58
7. KAYNAKLAR	71



KISALTMALAR

Na	: Sodyum
K	: Potasyum
Ca	: Kalsiyum
H	: Hidrojen
Cl	: Klor
CO₂	: Karbondioksit
HCO₃	: Bikarbonat
APACHE II	: Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi skoru
AKG	: Arter kan gazı
AG	: Anyon gap
AG_(d)	: Düzeltilmiş anyon gap
HAGMA	: <i>High anion gap metabolic acidosis</i> - Yüksek Anyon Açıklı Metabolik Asidoz
NAGMA	: <i>Non-anion gap metabolic acidosis</i> – Normal Anyon Açıklı Metabolik Asidoz
YB	: Yoğun bakım
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi
BE	: Baz aşırılığı (eksiği-fazlası)
DPG	: Difosfogliserat
NH₃	: Amonyak
NH₄	: Amonyum
PO₄⁻³	: Fosfat
SO₄⁻²	: Sülfat
UMAs	: Ölçülemeyen anyonlar
ÜAG	: Üriner anyon gap
NAD	: Nikotiamid adenin dinükleotid
NaCl	: Sodyum klorür

- G6PD** : Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz
TCA : Trisiklik asit
AUC : Area under curve (eğri altında kalan alan)
HAGMA_(d) : Düzeltilmiş anyon gap ile saptanan HAGMA
NAGMA_(d) : Düzeltilmiş anyon gap ile saptanan NAGMA



TABLolar LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1: Normal arter kan gazı değerleri	5
Tablo 2: Asit baz bozukluklarında kompensatuar yanıtlar	10
Tablo 3: Metabolik asidoz nedenleri	16
Tablo 4: Klor / Sodyum oranının kanda yarattığı etki	19
Tablo 5: Asit baz dengesinde delta oran yaklaşımı	21
Tablo 6: Genel grup demografik verileri	36
Tablo 7: Tüm hastalarda arter kan gazı ve biyokimyasal parametrelerinin ortalama değerleri standard sapmaları minimum ve maximum değerleri	37
Tablo 8: Asit baz bozukluklarına göre hastaların genel dağılımı ve mortalite oranları (SMR: Standartlaştırılmış mortalite oranı)	39
Tablo 9: Metabolik asidozlu hasta grubunun demografik verileri.....	40
Tablo 10: Metabolik asidoz grubunda yoğun bakım yatış sonrası alınan ilk AKG ve biyokimyasal değerlerinin ortalamaları	41
Tablo 11: ANYON GAP (Delta oran) kullanılarak yapılan metabolik asidoz alt gruplaması.....	42
Tablo 12: DÜZELTİLMİŞ ANYON GAP (Düzeltilmiş delta oran, Delta oran _(d)) kullanılarak yapılan metabolik asidoz alt gruplaması.....	42
Tablo 13: HAGMA etyolojiye yönelik sınıflandırma.....	43
Tablo 14: Genel hasta grubunda hiperlaktateminin dağılımı.....	44
Tablo 15: Metabolik asidozun eşlik ettiği hiperlaktatemili olguların laktat değerlerine göre dağılımı	45
Tablo 16: Metabolik asidozun eşlik etmediği hiperlaktatemili olgularının laktat değerlerine göre dağılımı	45
Tablo 17: Metabolik asidozlu hastalarda 'Cl / Na > 0,79' kriterinin NAGMA (hiperkloremik metabolik asidoz) varlığını saptamadaki başarı oranları.	46

Tablo 18: Metabolik asidozlu hastalarda ‘Basit anyon gap _(düzeltilmemiş) ≤ 12’ kriterinin NAGMA _(d) (hiperkloremik metabolik asidoz) varlığını saptamadaki başarı oranları. .47	
Tablo 19: Cl / Na oranının düzeltilmiş anyon gap kullanılarak gruplandırılan metabolik asidoz olgularında HAGMA varlığını (Saf HAGMA ve MİKST grup HAGMA KOMPONENTİ) saptamadaki etkinliği 48	48
Tablo 20: Basit (Düzeltilmemiş) anyon gap parametresinin, düzeltilmiş anyon gap kullanılarak gruplandırılan metabolik asidoz olgularında HAGMA varlığını (Saf HAGMA ve MİKST grup HAGMA KOMPONENTİ) saptamadaki etkinliği..... 48	48
Tablo 21: Cl / Na oranına göre yapılan gruplandırmanın mortalite oranları 49	49
Tablo 22: Genel hasta grubunda yaşayan ve ölen hastalarda arter kan gazı ve biyokimyasal parametreler..... 51	51
Tablo 23: Metabolik asidoz grubunda yaşayan ve ölen hastalarda arter kan gazı ve biyokimyasal parametreler..... 52	52
Tablo 24: Genel hasta grubunda yaş, Apache II, pH, BE, laktat, Cl, Cl / Na, AG, AG _(d) parametrelerinin Roc eğrisinden elde edilen eğri altında kalan alan değerleri (ROC-AUC)..... 53	53
Tablo 25: Metabolik asidozlu hasta grubunda yaş, APACHE II, laktat, Cl, Cl / Na, AG, AG _(d) , ve P ₅₀ parametrelerinin Roc eğrisinden elde edilen eğri altında kalan alan değerleri (ROC-AUC)..... 54	54
Tablo 26: Metabolik asidozlu hastalarda, laktat parametresinin farklı cut-off noktalarında mortaliteyi öngörmedeki etkinliği 56	56
Tablo 27: Metabolik asidozlu hastalarda ,düzeltilmiş Anyon gap parametresinin farklı cut-off noktalarında mortaliteyi öngörmedeki etkinliği..... 56	56
Tablo 28: Metabolik asidozlu hastalarda, Cl / Na oranının farklı cut-off noktalarında mortaliteyi öngörmedeki etkinliği 57	57
Tablo 29: Metabolik asidozlu hastalarda, P ₅₀ parametresinin farklı cut-off noktalarında mortaliteyi öngörmedeki etkinliği 57	57

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1: Oksihemoglobin Dissosiyasyon Eğrisi.....	8
Şekil 2: Karaciğer ve kas dokusunda laktat metabolizması.....	22
Şekil 3: APACHE II skorum sistemi	27
Şekil 4: İdeal ve kötü performans göstergesi olan ROC eğrileri	29
Şekil 5: Çalışma hastalarının sayısal dağılımı	35
Şekil 6: Asit baz bozukluklarının sayısal dağılım grafiği.....	38
Şekil 7: Hiperlaktatemi vakalarının sayısal dağılımı.....	40
Şekil 8: Metabolik asidozlu hasta grubunda AG ve AG _(d) arasındaki korelasyon.....	50
Şekil 9: Genel hasta grubunda yaş, APACHE II, laktat, Cl, Cl / Na, AG, AG _(d) ve P ₅₀ parametrelerinin mortaliteyi öngörmedeki kullanılabilirliklerinin değerlendirilmesi	53
Şekil 10: Metabolik asidozlu hasta grubunda yaş, APACHE II, laktat, Cl, Cl / Na, AG, AG _(d) ve P ₅₀ parametrelerinin mortaliteyi öngörmedeki kullanılabilirliklerinin değerlendirilmesi	54

ÖZET

Çalışmamızda bir yıllık sürede yoğun bakıma yatan hastaların yatış sonrası alınan ilk AKG değerlendirmesinde asit baz bozukluklarının tanınması, metabolik asidoz olgularının alt gruplandırmasının yapılarak mortalite ile ilişkilerinin kıyaslanması ve alınan ilk AKG örneğindeki anyon gap, laktat, P_{50} ve Cl^- / Na^+ parametrelerinin mortaliteyi öngörmedeki etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Bir yıllık sürede yoğun bakıma yatan 964 olgudan çalışma kriterlerimize uyan 759 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Bu hastaların %80'inde (601 olgu) en az bir asit baz bozukluğu olduğu, en sık karşılaşılan asit baz bozukluğunun metabolik asidoz olduğu (%41), mortalitenin en yüksek grubun ise birden fazla asit baz bozukluğunun birlikte görüldüğü mikst grupta (%41) olduğu gözlemlendi.

Metabolik asidoz hasta gruplaması ' $BE < -2$ mmol/L' kriteri kullanılarak yapıldığında 420 hastada metabolik asidoz olduğu saptandı. Yoğun bakıma yatan genel ve metabolik asidoz hasta grubunda ortalama albumin değerlerinin (Genel grup: 3,14 g/dl, Metabolik asidoz grubu: 3,06 g/dl) hipalbuminemi sınırları içinde olduğu gözlemlendiğinden metabolik asidoz alt gruplaması anyon gap ve düzeltilmiş anyon gap ile ayrı ayrı yapılarak birbirleriyle kıyaslandı. Her iki sınıflamada da HAGMA'nın en sık görülen altgrup olduğu ve HAGMA varlığının genel gruptaki diğer hastalara kıyasla anlamlı olarak yüksek mortaliteye sahip olduğu ancak NAGMA ve MİKST metabolik asidoz varlığı ile yüksek mortalite arasında anlamlı ilişkinin olmadığı gözlemlendi.

Düzeltilmiş anyon gap'e göre yapılan altgruplama da saptanan HAGMA olgularının ' $Laktat > 2$ mmol/L' kriterini sağlayan hastaların laktik asidoz; sağlamayan hastaların non-laktik asidoz olarak gruplandırıldığında, laktik asidoz grubunun mortalite oranlarının (%61), non-laktik asidoz grubundan (%39) anlamlı olarak ($p < 0,05$) yüksek olduğu gözlemlendi. Metabolik asidozlu hasta grubunda ölen hastalarda yaş, yoğun bakım yatış süresi, mekanik ventilasyon uygulama süresi, PCO_2 , laktat, düzeltilmiş anyon gap,

P₅₀ değerleri yaşayan hastalara kıyasla yüksek saptanırlen ($p < 0,05$), albümin, BE ve pH daha düşük saptandı ($p < 0,05$).

Metabolik asidozlu hastalarda mortaliteyi öngörmek adına yapılan ROC eğrisi analizinde APACHE II skorunun (AUC: 0,842) yüksek kestirim gücüne sahip olduğu gözlenirken; yaş (AUC: 0,663), laktat (AUC: 0,640) ve düzeltilmiş anyon gap'in (AUC: 0,609) zayıf kestirim gücüne; Cl^- / Na^+ (AUC: 0,568) ve P₅₀ (AUC: 0,566) parametrelerinin ise çok zayıf kestirim gücüne sahip oldukları gözlendi.

Metabolik asidozlu hastalarda mortaliteyi öngörmek adına, Cl^- / Na^+ , P₅₀, düzeltilmiş anyon gap ve laktat parametrenin yatış sonrası yapılan ilk AKG değerlendirmesindeki tekli ölçümünden ziyade, belli süre dilimi içerisindeki minimum ve maximum değerleri, zaman içerisindeki değişim intervalleri, normal değerlerine döndürülüp döndürülemediği ve eğer dndrldyse normal değerlere dönüş süresi gibi detaylı analizlerinin ve daha fazla parametrenin kullanılarak farklı yöntem ve bakış açıları ile tekrarlanması için daha homojen hasta altgruplarında prospektif temelli çalışma yapma gereği olduğunu düşünmekteyiz.

ABSTRACT

In our study, it was aimed to diagnose the forms of acid base disorders, compare the mortality relationship with different forms of the acid base disorders, subgrouping of metabolic acidosis cases and to compare the mortality prediction efficacy of Anion gap, lactate, P_{50} and Cl^- / Na^+ parameters of the first arterial blood gas sample taken after admission to ICU.

In one year period, 964 patients admitted to the ICU. The files of 759 patients who met our criteria were reviewed retrospectively. In 601 cases at least one acid base disorder was existed (%80). The most frequent encountered acid-base disorder was metabolic acidosis (41%) and the highest mortality was in the mixed group (41%) in which more than one acid-base disorder was present. When the metabolic acidosis patient group was made using the criterion of 'BE <-2 mmol/L' 420 patients were determined to have metabolic acidosis. Metabolic acidosis group was observed to be within the hypoalbuminemia limits of the mean albumin values (general group: 3.14 g / dl, metabolic acidosis group: 3.06 g / dl), so the metabolic acidosis grouping was compared with each other by anion gap and corrected anion gap.

It was observed that HAGMA was the most frequent subgroup in both classifications and patients with HAGMA had a significantly higher mortality compared to the other patients in the general group but there was no significant relationship between NAGMA and MIXT metabolic acidosis and high mortality. HAGMA cases determined in the subgroup in accordance with the corrected anion gap, grouped as lactic acidosis in patients who meet the criterion 'Lactate > 2mmol / L'. Patients doesn't meet the criterion 'Lactate > 2 mmol / L are grouped as non-lactic acidosis. The mortality rates of the lactic acidosis group (%61) were significantly higher than the non-lactic acidosis group (39%) ($p < 0,05$).

In metabolic acidosis group; Comparison between survivors and non-survivors showed significant differences ($p < 0,05$) in age, ICU stay, duration of mechanical ventilation, PCO_2 , lactate, corrected anion gap, P_{50} , albumin, pH, BE. Non-survivors had higher values of age, ICU stay, duration of mechanical ventilation, PCO_2 , lactate, p_{50}

and corrected anion gap than survivors. Albumin, BE and pH was higher in survivors. However in metabolic acidosis group, except for the APACHE II (AUC: 0,842), the areas under the ROC curve for the mortality prediction was relatively small. We determined that age (AUC: 0,663), lactate (AUC: 0,640), and corrected anion gap (AUC: 0,609) had small ability do predict mortality, furthermore mortality prediction ability for Cl^- / Na^+ (AUC: 0,568) and P_{50} (AUC: 0,566) parameters were even smaller.

To predict mortality in patients with metabolic acidosis, we consider that the minimum and maximum values within a certain period of time; the change intervals over time; whether the parameters can be returned to their normal values and normalization time if returned should be studied instead of the single measurement of initial arterial blood gas evaluation after admission. We also consider that more prospective based studies should be done in more homogeneous patient subgroups by using more parameters and different methods.

1. GİRİŞ

Asit baz bozuklukları, kritik hastalarda Yoğun Bakım (YB) yatışı ve tedavisi sırasında yatış nedeni ve komorbiditesi olarak sık görülen sorunlardandır. Morbidite ve mortalite ile yüksek oranda ilişkili olduğu bildirilmektedir (1). Asit baz bozukluklarının doğasını anlamaya yarayan ve niteliğini tanımlamaya çalışan yöntemler, bu bozuklukların oluşmasını önlemede ve düzeltmede önemli rol oynarlar (2).

Fazla detaylandırılmamış bir yaklaşım olağan hastalarda yeterli olurken, kritik hastalarda bu olguların karmaşık ve karışık olmaları nedeniyle salt, basit ve geleneksel asit baz yaklaşımı yeterli olamamaktadır. Uygulanacak ileri bakış ile asit baz bozukluklarını alt gruplara ayırabilmek ve böylelikle planlanan tedavinin hedefe yönelik ve etkin olmasını sağlayabilmektedir.

Asit baz bozukluklarının; hastalığın şiddeti, hastalığın klinik sonuçları, morbidite, uzamış YB yatışı ve mortalite ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (3).

Asit baz bozukluklarının en sık görülen tipi metabolik asidozdur. Metabolik asidozun değerlendirilmesinde ve tedavisinin yönlendirilmesinde anyon açığı (AG – Anyon Gap) kavramı önemli yer tutar. Özellikle kritik hastalarda çok sık saptanan hipoalbuminemi ve albuminin yüksek elektriksel kapasitesi nedeniyle, AG değerlerinin güncel albumin seviyelerine göre düzeltilmeleri sonucu elde edilecek düzeltilmiş AG değerleri (AG_d), isabetli değerlendirme yapılabilmesi için gerekli şartlardan biridir (4).

Laktik asidoz artmış anyon açıklığı olan (HAGMA, high anion gap metabolic acidosis) metabolik asidoz nedeni olup; plazma laktat konsantrasyonu 4-5 mmol/L'yi (Normal aralık: 0.5-1.5 mmol/L) aştığında oluşur. Laktat birikimi, artmış üretim ya da azalmış atılım (metabolizma) nedeniyle olmaktadır. Tedavi sırasında akıldan çıkması gereken en önemli konu laktik asidozun altta yatan problemin yansıması olduğudur (5). Laktik asidozun prognozu oldukça kötüdür. Laktik asidozda erken tanı ve tedavi ciddi morbidite ve mortaliteyi önler. Serum laktat düzeyindeki artışlar mortalite yüzdesini

arttırmaktadır ve laktat düzeyi 10 mmol/L'ye ulaştığında yaşam şansı yok denecek kadar azdır. Özellikle son yıllarda literatürde dikkat çekilen durumlardan biri metabolik asidoz olmaksızın karşılaşılan hiperlaktatemi durumudur. Hackbee ve ark. (6) 1960'lı yıllarda yaptıkları sınıflamada da altı çizildiği gibi laktat yüksekliğinin tek nedeni hipoperfüzyon olmayıp; doğumsal metabolizma bozuklukları (MELAS vb), metabolizma bozuklukları (G6PD ve piruvat karboksilaz eksikliği), vitamin eksiklikleri (B1 vitamin eksikliği) gibi birçok koşulda karşılaşılabilecek bir durumdur (6).

Metabolik asidoz alt gruplaması yapıldıktan sonra karşımıza çıkabilecek bir diğer grup ise AG değerinin normal aralıkta olduğu 'Normal Anyon Gap metabolik asidoz'dur. Normal Anyon Gap Metabolik Asidozun (NAGMA, normal anion gap metabolic acidosis) ise en önemli nedenlerinden biri 'hiperkloremi' dir. NAGMA'nın, hiperkloremik metabolik asidoz olup olmadığını tespit etmek için bakılacak en önemli parametrelerden bir tanesi serum klor düzeyidir. Serum klor düzeyi ve sodyum değerleri, ve bu değerlerin birbiri ile ilişkisi de fizyokimyasal asit baz değerlendirmesinde önemli bir etken olarak kabul edilir. Bu nedenle klor/sodyum oranı, metabolik asidozda ayırıcı tanı yapmak amacıyla sıklıkla kullanılır. Metabolik asidozlu bir hastada eğer Cl^- / Na^+ oranı 0.79 un üzerindeyse bu kandaki asitleştirici etkinin klor yüksekliğine bağlı olduğunu gösteren güçlü bir göstergedir.

Bu retrospektif çalışma kapsamına 1 haziran 2015 - 1 haziran 2016 tarihleri arasında herhangi bir nedenle yoğun bakım ünitesine yatış yapan tüm yaş grubundaki hastalar alındı. Çalışmada, yoğun bakım yatışı sürecinde alınan ilk AKG sonucuna ve biyokimyasal değerlerine (albümin) ulaşamayan, bir nedenle YBÜ'nde süreci kesilen (başka bir YBÜ, Hastaneye transfer vb.) ve APACHEII değeri hesaplanamamış (24 saatten kısa süre YBÜ yatışı mevcut olan postop hastalar veya 24 saatini doldurmadan ex olan) hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların kimlik bilgileri (isim, soyisim, protokol no), cinsiyeti, yaşı, YB yatış tanısı, APACHE II skoru, prediktif mortalite oranı, yoğun bakım yatış süresi, mekanik ventilatör uygulama süresi, ilk AKG parametreleri, yatış anındaki asit baz bozukluğu ve tipi ile albümin değeri kaydedildi. Bu değerlerin ve bu değerlerden türetilmiş bazı parametrelerin (düzeltilmiş anyon gap, delta oran, Cl^- / Na^+ oranı) kullanılması ile asit

baz bozukluklarının tanılanması, bu bozuklukların görülme sıklıklarının saptanması, metabolik asidozun alt tiplerinin AG ve AG_(d) e göre sınıflandırıldığında birbirleri ile olan ilişkisinin belirlenmesi ve alt grupların yoğun bakım yatış süresi, mekanik ventilasyon uygulama süresi, öngörülen mortalite oranları ve standardlaştırılmış mortalite oranları açısından kıyaslamalarının yapılması hedeflendi.

Cl⁻ / Na⁺ oranı, laktat, P₅₀ ve anyon gap parametrelerinin metabolik asidozlu kritik hastalarda mortaliteyi öngörmedeki başarılarının belirlenmesi ve birbirleri ile kıyaslanması amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. ASİT BAZ DENGESİ VE ARTER KAN GAZLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Asit baz dengesi, vücut sıvılarında hidrojen iyonu (H⁺) konsantrasyonunun dengesidir. Vücut sıvılarında çok az miktarda H⁺ iyonu bulunmasına rağmen; konsantrasyonundaki çok küçük değişiklikler bile enzimatik reaksiyonları ve fizyolojik olayları etkiler. Sağlıklı insanda kanda 36-40 nanomol/L hidrojen iyonu bulunur. Bu kadar düşük konsantrasyonu daha iyi tanımlamak amacı ile pH kavramı gündeme gelmiştir.

pH Kavramı: Bir solüsyondaki hidrojen iyonu konsantrasyonunun negatif logaritmasıdır. pH 7,40 düzeyi hidrojen iyonu konsantrasyonunun yaklaşık 40 nmol/L (40X 10⁻⁹ mol/L) olduğunu gösterir ve bu fizyolojik pH dır. Geleneksel değerlendirme yöntemi olan Henderson Hasselbach yaklaşımına göre; pH ile HCO₃ ve PaCO₂ değerleri arasında matematiksel bir ilişki vardır ve asit baz bozukluğu bunların bir veya ikisinin değişimi ile oluşur.

Henderson- Hasselbach denklemine göre;

$$\text{pH}=\text{pK}+\log \text{HCO}_3 / \text{H}_2\text{CO}_3$$

$$\text{pH}=6.1+\log \text{HCO}_3 / 0.03 \times \text{PaCO}_2$$

$$\text{pH} = \text{Sabit Değer} \times (\text{HCO}_3) / \text{PaCO}_2$$

Vücutta bütün metabolik olaylar dar pH sınırları içinde gerçekleşir. Bu sınırlardan sapmalar olduğunda, enzim aktivitelerinde, elektrolit dengesinde, başta solunum, kardiyak ve santral sinir sistemi olmak üzere organ sistemlerinde ve ilaçların farmakolojisinde önemli değişiklikler oluşur.

Normal arter kanında pH 7.35 ile 7.45 arasında değişir. Ven kanında ise pH

0.03-0.05 daha düşüktür. Asidoz ve alkaloz asit baz dengesinde doku düzeyindeki bozuklukları ifade eder.

•**Asidemi:** Arteriyel kanda pH < 7.35

•**Alkalemi:** Arteriyel kanda pH > 7.45 olarak tanımlanmaktadır.

Yaşam sınırları ise 6.8 - 7.8 değerleri arasında ya da 16-160 nmol/L hidrojen iyon konsantrasyonunda idame ettirilir.

Mevcut asit baz bozukluğunun tanısı arter kan gazı değerlendirilmesi ile yapılmaktadır. Arter kan gazı (AKG) hastaların metabolik ve solunumsal durumu hakkında güvenilir bilgi veren en önemli laboratuvar yöntemlerinden biridir. Arter kan gazı incelemesi kan gazı ölçüm cihazları kullanılarak yapılır. Bu cihazlar ile pH, parsiyel karbondioksit basıncı (PCO₂), parsiyel oksijen basıncı (PO₂) hassas elektrotlar kullanılarak ölçülürken; bikarbonat (HCO₃⁻), oksijen saturasyonu (SO₂), anyon gap (AG) ve baz açığı (BE) hesaplanarak verilir. Normal AKG değerleri Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1: Normal arter kan gazı değerleri

Parametre	Normal değer
pH	7.35-7.45
PaCO ₂	35-45 mmHg
PaO ₂	80-100 mmHg
SaO ₂	%95-97
HCO ₃ ⁻ (standart, aktüel)	22-26 mmol/L
BE	±2 mmol/L
AG	12 mEq/L

Parsiyel arter karbondioksit basıncı (PaCO₂): Alveoler ventilasyonun göstergesidir, asit baz dengesinin solunumsal komponentini değerlendirmede kullanılır.

Parsiyel arter oksijen basıncı (PaO₂): Arter kanındaki oksijenin parsiyel

basıncıdır. Oksijenizasyonun değerlendirilmesinde kullanılır

Arter kanındaki PaO_2 'nin azalmasına hipoksemi denir. Hipoksemi sonucu doku oksijenlenmesinin azalmasına ise hipoksi denir. Yaşlanma ile birlikte PaO_2 değeri bir miktar düşer ancak yine de $PaO_2 \geq 60$ mmHg ve $SaO_2 \geq \%90$ 'dır (7), (8). Hastanın oda ve deniz seviyesinde soluk aldığı düşünüldüğünde yaşa göre PaO_2 değeri aşağıdaki formülle hesaplanabilir.

$$PaO_2 = 104.2 - (0.27 \times \text{Yaş}) \text{ ya da kabaca: } 100 - (\text{yaş} / 3)$$

-Oksijenasyonu değerlendirmek için PaO_2

-Ventilasyonu değerlendirmek için $PaCO_2$

-Gaz alışverişini değerlendirmek için P (A-a) O_2 gradienti incelenir.

Arter oksijen saturasyonu (SaO₂): Oksijen doygunluğu da denir. Oksijen doygunluğuna ulaşmış (Oksijenle bağlı, oksihemoglobin) hemoglobinlerin toplam hemoglobine oranıdır. Normal değeri %95-100 dür.

Alveol ve arter arasındaki oksijen farkı [p(A-a)O₂]: Alveol ve arterin kısmi oksijen basınçları arasındaki fark olup, akciğerlerin gaz alışverişi fonksiyonu hakkında genel bilgi verir. Pratik olarak $p(A-a)O_2 = [150 - (1.25 \times PaCO_2)] - PaO_2$ formülüyle hesaplanabilir. p(A-a)O₂'nin normal bir genç erişkinde oda havasında 5-15 mmHg arasında olduğu kabul edilir ve 20 mmHg üzeri, pulmoner yetmezliği göstermekle birlikte; yaşla artar ancak hiçbir zaman oda havasında 30 mmHg'ı geçmez (%100 O₂ altında ise 25-65 mmHg normal değeridir) . Hipoksemide yüksek p(A-a)O₂ varlığı intrapulmoner şant varlığını gösterir (1) (2).

Baz fazlalığı (BE): Metabolik sistemdeki defekt sonucu oluşan kandaki fazla asit ya da bazı gösterir. Standart bikarbonat koşullarında (37 °C'de ve 40 mmHg pCO₂'de) 1 litre kan ya da plazma örneğinin pH'sını 7.40'a getirmek için gerekli olan asit veya baz miktarını verir. Metabolik durumun göstergesidir. Eğer BE < -2 mmol/L ise metabolik asidoz, BE > +2 mmol/L ise metabolik alkalozdur(9, 10). AKG da direk

olarak ölçülen bir parametre olmayıp, hesaplanarak elde edilen bir parametredir.

$$\text{Base excess} = 0.93 \times (\text{HCO}_3^- - 24.4 + 14.8) \times (\text{pH} - 7.4)$$

Standart bikarbonat: Solunumsal nedenli HCO_3^- değişikliklerini elimine etmek için standart koşullarda (37 °C sıcaklık ve 40 mmHg PCO_2 altında) kanda bulunması gereken HCO_3^- konsantrasyonudur. Standart HCO_3^- yalnızca metabolik değişikliklere bağlıdır. Normalde 22-26 mmol/L'dir.

Standart $\text{HCO}_3^- > 26$ mmol/L ise metabolik alkaloz; standart $\text{HCO}_3^- < 22$ mmol/L ise metabolik asidoza işaret eder.

Aktüel bikarbonat: Plazma örneğinde o anda varolan HCO_3^- değeridir. Normalde standart HCO_3^- 'ya eşittir ve 22-26 mmol/L'dir. Vücutta asit-baz dengesinin hem solunumsal hem de metabolik komponenti ile ilişkilidir. Standart HCO_3^- ile aktüel HCO_3^- arasındaki ilişki solunumsal asidoz ve alkalozu gösterir (1).

$$\text{Standart } \text{HCO}_3^- < \text{aktüel } \text{HCO}_3^- : \text{Solunumsal asidoz}$$

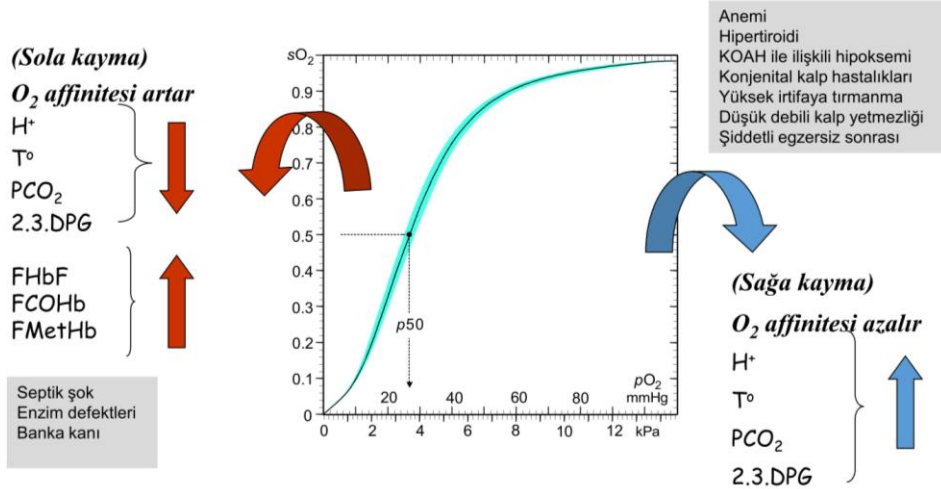
$$\text{Standart } \text{HCO}_3^- > \text{aktüel } \text{HCO}_3^- : \text{Solunumsal alkaloz}$$

$$\text{Standart } \text{HCO}_3^- = \text{aktüel } \text{HCO}_3^- < \text{normal değer: Dekompanse metabolik asidoz}$$

$$\text{Standart } \text{HCO}_3^- = \text{aktüel } \text{HCO}_3^- > \text{normal değer: Dekompanse metabolik alkaloz}$$

P₅₀ Değeri: Hemoglobinin %50 sinin saturasyonu için gerekli olan oksijen basıncı, P₅₀ olarak adlandırılır ve normal koşullarda 26.6 (24-28) mmHg dır. Yüksek P₅₀ değeri oksihemoglobin disosiyasyon eğrisinin sağa kaydığını gösterir. Oksihemoglobin disosiyasyon eğrisi asidoz, hiperkapni, hipertermi, anemi, 2,3 DPG düzeyinde artma olduğunda sağa kayar. Alkaloz, hipotermi, hipokapni, 2,3 DPG düzeyinde azalma, metHb ve HbF varlığında ise oksihemoglobin disosiyasyon eğrisinde sola kayma gözlenir (10).

OKSİHEMOGLOBİN DISSOSİYASYON EĞRİSİ



Şekil 1: Oksihemoglobin Dissosiyasyon Eğrisi

2.2. ASİT BAZ FİZYOLOJİSİ EVRİMİ

1880 yılında Arrhenius “asit madde, suda eridiğinde H⁺ iyon konsantrasyonunda artışa neden olan maddedir” demiştir.

1900 yılında Naunyn Arrhenius tanımına ilave olarak, Farady’nin önceden yapmış olduğu önermeyi katarak; Cl⁻ gibi anyonların baz oluşturduğunu ve Na⁺ gibi kationların ise asit oluşturduğunu , asit baz durumunun sadece H⁺ konsantrasyonu tarafından belirlenmediğini bazı elektrolitlerin miktarlarının da önemli olduğunu; 1923 yılında ise Bronsted & Lowry birbirlerinden habersiz olarak bazların proton alıcısı , asitlerin ise proton vericisi olduğunu söylemişlerdir.

1950 de pratikte sadece Bronsted & Lowry tanımı kullanılır olmuştur ve bunun sonucu olarak da tüm dikkatler pH’nın birincil belirleyicilerinin PaCO₂ ve HCO₃⁻ olmasını doğurmuştur.

1950-1960 yıllarında Schwartz and Relman (USA) ile Danes Astrop ve Siggaard-Andersen (EU) arasında “Büyük Trans-Atlantik Asit Baz Tartışması” olarak bilinen bir tartışma yaşanmıştır. Buna göre; Astrop & Siggaard asit baz bozukluklarında BE kavramının kullanılması gerektiğini savunmuş olup, Scwartz & Relman ise ancak

normal kompensasyon süreci ile ilgili kurallar değerlendirilerek etkin tanıya gidilebileceğini savunmuştur.

Günümüzde ise bu tartışma hala devam etmekte olup bir grup metabolik asit baz bozukluğunun tanısını Handerson Hasselbach denklemi referans alınarak ' HCO_3^- ' değeri ile koyarken, diğer bir grup ise bu tanıyı 'BE' değerine bakarak koymaktadır.

2.3. ASİT BAZ DENGESİ BOZUKLUKLARINA YAKLAŞIM

Anamnezi ve fizik muayene bulguları bilinmeyen bir hastada, sadece arter kan gazı yorumlanarak asit baz bozukluğu ile ilgili bir tanı koymaya çalışmak bizi yanlış tanımlara yöneltebilir. Anamnez ve fizik muayene sonrasında değerlendirilen arter kan gazı örneğinde şüphelenilen asit baz bozukluğunun tanısı eş zamanlı alınan AKG örneklerinden elde edilen laboratuvar değerleri ile pekiştirilip, ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Asidoz saptanan hastada BUN, serum kreatinin, glukoz, serum laktat, keton ve salisilat düzeylerinin, ozmolaritenin belirlenmesi ayırıcı tanıya yardımcı olur. İdrar analizi de asit baz bozukluğu ayırıcı tanısında önemli bir tetkiktir (ketonüri, glukozüri).

Asit baz bozukluklarının tanısını yapabilmek için kompanzasyon mekanizmalarının da iyi bilinmesi gerekmektedir. Kan pH'sının normal sınırlarda tutulması için Henderson-Hasselbalch denklemine göre pH da değişim olmaması için $\text{HCO}_3^- / \text{PaCO}_2$ oranı dar sınırlar içinde sabit olmalıdır. Kompansasyon mekanizmaları bu amaçla çalışır. Örneğin; metabolik asidozda HCO_3^- azaldığında PaCO_2 'nin de azalması gerekir. Bu nedenle metabolik asidozda karbondioksit atılımı solunumsal olarak artar. Basit asit baz dengesi bozukluklarında pH'yı normal aralığa getirmek için ortaya çıkan bu kompanzatuvar yanıtlar Tablo 2'de görülmektedir (3) (4).

Tablo 2: Asit baz bozukluklarında kompensatuar yanıtlar

Asit-baz dengesi bozukluğu	Kompensatuar yanıt değerleri
Metabolik asidoz	HCO ₃ de 1 mmol/L'lik azalma PaCO ₂ de 1.0-1.3 mmHg'lik azalma yapar
Metabolik alkaloz	HCO ₃ ⁻ 'daki her 1 mmol/L'lik artış için PaCO ₂ 0.6-0.7 mmHg artar
Solunumsal asidoz (akut)	Her 10 mmHg PaCO ₂ artışı için HCO ₃ ⁻ 1 mmol/L artar, pH 0.08 azalır
Solunumsal asidoz (kronik)	Her 10 mmHg PaCO ₂ artışı için HCO ₃ ⁻ 3-4 mmol/L artar, pH 0.03 azalır
Solunumsal alkaloz (akut)	Her 10 mmHg PaCO ₂ azalışı için HCO ₃ ⁻ 2 mmol/L azalır, pH 0.08 artar
Solunumsal alkaloz (kronik)	Her 10 mmHg PaCO ₂ azalışı için HCO ₃ ⁻ 5 mmol/L azalır, pH 0.03 artar

Bu kompensasyon değerlerinin iyi bilinmesi, basit ve mikst asit baz dengesi bozukluklarının ayırımında son derece önemlidir (11).

Basit asit baz dengesi bozukluğunda meydana gelen kompensasyon düzeyi, beklenen kompensasyon aralığının dışındaysa (beklenen değerden daha fazla veya daha az) mikst asit baz dengesi bozukluğu mevcut olabilir. Basit asit baz bozukluğunda kompensasyon mekanizmaları ile pH tam normale getirilemez. Patolojik PaCO₂ ve HCO₃⁻ düzeyi varlığında normal pH var ise yine mikst asit baz dengesi bozukluğunun varlığı akla gelmelidir. Örneğin; AKG'da normal pH ve yüksek PaCO₂ (>45 mmHg) olan hastada mikst metabolik alkaloz ve solunumsal asidoz düşünmemiz gerekir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığına (KOA) bağlı kronik solunumsal asidozu bulunan bir hastada sık kusma bu tabloya neden olabilir. Yine AKG'da normal pH ile birlikte düşük PaCO₂ (<35 mmHg) düzeyi mikst metabolik asidoz ve solunumsal alkalozu bize düşündürülebilir. Bu tip mikst asit baz bozukluğuna klinikte sık rastlanır. Kardiyorenal sendrom, sepsis, septik şokun erken dönemi, salisilat toksisitesi nedenler arasında

sayılabilir. Hatta AKG'da normal pH ve normal PaCO₂ değeri olabilir. Genellikle patoloji olmadığı düşünülebilir ama mikst metabolik alkaloz ve metabolik asidoz bu tabloya neden olabilir (Örneğin; diyabetik ketoasidoz ve kusma, diyare ve kusma birlikteliğinde olduğu gibi). Tanı klinik tablo ve anyon açığı hesaplanması ile konulabilir (12).

Hastada klinik veya laboratuvar bulguları ile, herhangi şekilde asit baz bozukluğundan şüphelenilirse; tanısal yaklaşım için aşağıdaki basamaklar sırası ile izlenmelidir;

1. AKG yorumlanmalıdır. Öncelikle pH değerine bakarak asidemi-alkalemi durumu tanımlanmalıdır (pH < 7,35; Asidemi, pH >7,45; Alkalemi).

2. BE, HCO₃⁻ veya PCO₂ değişikliğinin pH'da gözlenen değişikliğe yol açıp açmayacağı yorumlanarak, asit baz denge bozukluğunun metabolik mi yoksa solunumsal mı olduğu belirlenir.

3. Şüphelenilen asit baz bozukluğunda meydana gelen kompensasyon düzeyleri irdelenerek BE, HCO₃⁻ ve CO₂ değerlerinde ortaya çıkan değişiklikler normal kompensasyon sınırları içerisindeyse basit asit baz bozukluğu, beklenen kompanzasyon mekanizmalarının dışında ise mikst asit baz bozukluğundan şüphelenilmelidir. Eğer mikst asit baz bozukluğundan şüpheleniliyorsa hastanın anamnez, ve laboratuvar değerleri ile birlikte hangi bozukluğun ön planda olduğu tespit edilmelidir.

4. Metabolik asidoz saptanan hastalarda delta oran kullanılarak alt gruplaması yapılmalı; anamnez, klinik ve laboratuvar değerleri ile ayırıcı tanısı yapılarak metabolik asidoz etyolojisi tespit edilmeye çalışılmalıdır.

Metabolik asidoz alt gruplaması ve etyolojiye yönelik ayırıcı tanı oldukça önemlidir. Bikarbonat kaybının ön planda olduğu normal anyon açıklı metabolik asidozlarda (NAGMA) tedavide NaHCO₃⁻ replasmanı gündeme gelebilirken, metabolize edilemeyen organik asitlerin arttığı yükek anyon açıklı metabolik asidozda

(HAGMA) tedavi nedene yöneliktir hatta NaHCO_3^- tedavisinin bu hasta grubunda mortaliteyi ve morbiditeyi artırdığına ilişkin çalışmalar vardır(13).

2.4. METABOLİK ASİDOZ

Primer olarak plazma HCO_3^- konsantrasyonunda ve pH'da azalma ile karakterizedir. Kompansatuvar olarak hiperventilasyon sonucu PCO_2 azalmıştır. Ekstrasellüler bikarbonat-karbonik asit sistemi ve intrasellüler mekanizmalarla H^+ yükü akut olarak tamponlanır. Ancak, bu mekanizmalar asidozu düzeltmek için yeterince güçlü değildir. Asidemi santral sinir sisteminde solunum merkezini uyarır ve alveoler hiperventilasyon sonucu CO_2 atılır. Metabolik asidoza maksimal solunumsal yanıt 12-24 saatte ortaya çıkar. Arter pH'sı 7.1'in altına indiğinde dakika ventilasyonu 30 L'ye kadar artabilir. Sıklığı ve derinliği artmış bu ventilasyon tipi 'Kusmaull solunumu' olarak adlandırılır ve metabolik asidoz için tipiktir.

Metabolik asidoza yanıt olarak H^+ böbrekler tarafından atılır (NH_4^+ ve H_2PO_4^- olarak), HCO_3^- ise geri emilir. Hız sınırlayıcı reaksiyon olan CO_2 ve H_2O ' dan H_2CO_3 sentezi karbonik anhidraz tarafından katalize edilir. Bu şekilde, karbonik anhidraz inhibitörleri renal H^+ atılımını önleyerek metabolik asidoza yol açabilir. H^+ atılımı, HPO_4^- veya NH_3 (amonyak) ile tamponlanma gerektirir; en büyük rolü amonyum (NH_4) oynar. Bu tamponlama titre edilebilen asidite olarak adlandırılır. Böbrekler artmış H^+ yüküne hücresel NH_3 yapımının ve bu şekilde NH_4^+ atılımının artırılması ile yanıt verir(14).

Emmet ve Narins 1975 yılında metabolik asidoz değerlendirmesi ve alt gruplandırılmasına yönelik anyon açığı (AG) yöntemini geliştirmiştir (15).

2.4.1. Anyon Açığı Yaklaşımı

Plazma elektriksel olarak nötraldir. Normal koşullarda kanda bulunan anyonların toplamı ile katyonların toplamı arasında bir denge bulunur.

Na^+ + ölçülmeyen katyonlar = Cl^- + HCO_3^- + ölçülmeyen anyonlar

Anyon açığı (AG)_(basit) = Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)

Anyon açığı (Anion Gap - AG), plazmadaki ölçülmeyen anyonlar ile ölçülmeyen katyonlar arasındaki farktır. Başka bir deyişle de ölçülen serum katyonları (pozitif yüklü partiküller) ile anyonları (negatif yüklü partiküller) arasındaki farkı ifade eder.

Günlük pratikte ölçülen katyonlar sodyum ve potasyum, anyonlar ise klor ve bikarbonattır. Ölçülmeyen katyonlar Ca^{++} ve Mg^{++} , ölçülmeyen anyonlar ise albümin, diğer proteinler, PO_4^{-3} (fosfat), SO_4^{-2} (sülfat) ve organik asitlerdir. Anyon açığının yaklaşık değeri 12 mmol/L dir.

Anyon açığı (AG)_(geleneksel) = (Na^+ + K^+) - (HCO_3^- + Cl^-)

12 ± 4 mmol/L normal olarak kabul edilir

Anyon açığı (AG)_(modern) = (Na^+ + K) - (HCO_3^- + Cl^- + Laktat)

14 ± 4 mmol/L normal olarak kabul edilir

Asit yükü var olduğunda HCO_3^- bikarbonat asidi nötralize etmeye çalışır ve sonuç olarak düşer. Bikarbonattaki düşüş hesap edilen anyon açığını artırır. Anyon açığının artması genellikle düzeltilen asit nedeniyle HCO_3^- konsantrasyonunun azaldığını gösterir(16).

Anyon gap hesaplamasına; serumda birçok anyon ve katyon ölçülmediğinden, bu dengenin korunup korunmadığı ve özellikle de karşılaşılan asidoz tablolarının anyon açığını artırıcı türden olup olmadığını ayırt etmek için gerek duyulur böylece metabolik asidozun non-volatil asit (laktik asit, ketoasitler, ürik asit vb.) birikimine mi yoksa bikarbonat kaybına mı bağlı olduğu hakkında bir fikir sahibi olunabilir.

Metabolik asidozu olan hastada anyon açığı artarsa, , bu tabloda asidozun nedeni ölçülmeyen güçlü anyonlardır (UMAs). Eğer metabolik asidoz tablosundaki bir

hastada anyon açığı artmamış ise, asidozun nedeni ölçülebilir anyonların (hiperkloremi veya eğer kullanılmış ise laktat) artışıdır

Laktik asidoz ve ketoasidoz, anyon gap'in en belirgin şekilde arttığı metabolik asidoz tablolarıdır. Bu tablolarda anyon gap 30 mEq/L üzerine çıkabilir. Beta hidroksibütirat ve asetoasetat artışına neden olan ketoasidoz diyabete, alkol kullanımına veya açlığa bağlı olarak; laktik asit artışına sebep olan laktik asidoz ise şoka, aşırı müsküler egzersize, ciddi hemorajilere, anemiye ve karbonmonoksit zehirlenmesine bağlı olarak gelişebilir. Fosfat, negatif yüklü amino asitler ve sülfat artışının görüldüğü üremi tablosunda da anyon gap artar. Anyon gap'i artıran diğer nedenler etilen glikol (antifreeze), aspirin, paraldehit, metanol gibi maddelere bağlı zehirlenmelerdir. Plazma protein konsantrasyonunun artışına neden olan ileri derecede dehidratasyon da anyon gap artışına yol açar. Rabdomiyolizis ve nonketotik hiperglisemik koma da anyon gap artışına neden olan diğer durumlar arasında sayılabilir.

İshale bağlı hiperkloremik asidozda, gastrointestinal HCO_3^- kaybı da olacağı için asidoza rağmen anyon gap normal bulunur. Bazı formdaki renal tübüler asidozlarda da anyon gap normal olabilir.

Çeşitli dilüsyonel durumlarda (sıvı yüklenmesi), hiperviskoziteye neden olan hastalıklarda, pozitif yüklü proteinlerin artışına neden olan bazı tip paraproteinemilerde, hipoalbuminemilerde, ölçülmeyen katyon konsantrasyonlarında (Mg^{2+} , Ca^{2+}) belirgin artma olduğunda (multipl myelom) anyon gap düşük bulunur.

Anyon açığı yaklaşımı asit baz dengesizliğini değerlendirmede kullanışlı bir yöntem olmasına rağmen, metabolik bozukluğu tüm boyutları ile göstermede çoğu zaman yetersiz kalmaktadır(17). Kritik hastaların bir çoğu hipoalbuminik ve hipofosfatemiktir (18) (15). Serum albümininin 4,2 g/dL nin altında olduğu düzeyde; her 1 g/dL albumin azalması ile anyon açığında yaklaşık 2,5 mEq/L azalma olur. Moviat ve ark. (19) ve Badr ve ark. (21) yoğun bakım hastalarında normal albümin değerlerine göre düzeltilmiş anyon açığı parametresinin kullanılmasının kompleks asit baz bozukluklarını tespit etmede daha doğru sonuçlara ulaştığını göstermişlerdir.

Bu nedenle albümin düzeyi düşük olan hastalarda, AG normal plazma albümin düzeyine göre düzeltilmeli ve hesaplamalarda düzeltilmiş anyon gap kullanılmalıdır.

$$\underline{AG_{Düzeltilmiş}} = AG_{ölçülen} + 2.5 \times (4.2 - \text{hasta serum albümin değeri g/dL})$$

Anyon Gap; ölçülmeyen katyonlarda artma, hiperkalsemi, hipermagnesemi, hiperpotasemide azalır. Serum K > 6 mEq/L ise AG yaklaşık 2 mEq/L azalır. Nefrotik sendrom gibi hipoalbuminemiye yol açan patolojiler, lityum veya katyonik immünglobülinler (IgG myelom) gibi anormal katyonların artışı, sodyum ve klorür konsantrasyonlarının düşük ölçülmesine yol açan hiperviskozite ve aşırı hiperlipidemide de AG azalır.

Hiren J.ve ark.(20) anyon gap düzeyi arttıkça buna paralel mortalite ve morbiditenin de arttığını saptamışlardır.

2.4.2. Metabolik Asidoz Etiyoloji

Metabolik asidoz laktik asit, ürik asit ve ketoasit gibi endojen asit yapımının artması, asitlerin renal atılımının azalması ve HCO_3^- kaybı olmak üzere üç mekanizma aracılığıyla gelişir.

Metabolik asidoz etiyojisine yönelik araştırma yapılırken öncelikle anyon açığı hesaplanıp metabolik asidoz alt gruplaması yapılmalıdır.

Metabolik asidozlar klinik olarak anyon açığında artışa neden olanlar ve olmayanlar şeklinde ikiye ayrılır. Kritik hasta gruplarında metabolik asidoz alt gruplarının sıklıkla iç içe geçmiş mikst formlarına rastlanır. Bu mortalite ile yakın ilişkili tablonun tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi için etiyojinin belirlenmesi gerekir. HAGMA grubunda tedavi seçeneği genellikle nedene yönelik iken NAGMA gruplarında HCO_3^- kaybı ön planda olduğundan $NaHCO_3^-$ replasmanı tedavide ön plana çıkmaktadır. Laktik asidoz veya ketoasidoz gibi metabolize edilebilen organik asitlerin birikimine bağlı artmış anyon açıklı metabolik asidozlu hastalarda alkali tedavisinin inefektif olmasının yanında mortaliteyi ve morbiditeyi artırdığına ilişkin tartışmalar vardır (13)

Tablo 3: Metabolik asidoz nedenleri

ARTMIŞ ANYON AÇIKLI METABOLİK ASİDOZ	NORMAL ANYON AÇIKLI METABOLİK ASİDOZ
<p><u>KETOASİDOZ</u> (<i>Diyabet, açlık, alkol, doğumsal metabolizma hastalıkları</i>)</p> <p><u>LAKTİK ASİDOZ</u> (<i>Anemi, hemoraji, konjestif kalp yetmezliği, sepsis, şok tablosu, karbon monoksit zehirlenmes</i>).</p> <p><u>ANORMAL ASİT BİRİKİMİ</u> (<i>Metanol, etilen glukol, dietilen glukol, propilen glukol, salisilat, paraldehit</i>)</p> <p><u>ÜREMİ</u> (<i>Akut böbrek hasarı, Kronik böbrek yetmezliği</i>)</p> <p><u>NADİR NEDENLER</u> (<i>Dehidratasyon, sodyum tuzları, penisilin >50x10⁶ ü/gün, Karbenesilin >30g/gün</i>)</p>	<p><u>HİPERKALEMİ/NORMOKALEMİ</u></p> <ul style="list-style-type: none">-HCL veya prekürsörleri alımı-Katyonik aminoasit alımı-Adrenal yetmezlik (<i>primer veya sekonder</i>)-Hiporeninematik hipoaldosteronizm-Hiperkalemik distal RTA-Psödoaldosteronizm tip 1-Psödoaldosteronizm tip 2 (<i>Gordon sendromu</i>)-İlaçlar (<i>spirinolakton, prostaglandin inhibitörleri, triamteren, amiloride, trimethoprim, pentamidin, siklosporin</i>) <p><u>HIPOKALEMİ</u></p> <ul style="list-style-type: none">-GİS'den HCO₃ kaybı (<i>Diyare, İntestinal, pankreatik veya bilier fistül</i>)-İdrardan HCO₃ kaybı (<i>Karbonik anhidraz inhibitörleri, Proksimal RTA, Distal RTA</i>)

2.4.2.1. Normal Anyon Açıklı Metabolik Asidozlar (Hiperkloremik)

Normal anyon açıklı metabolik asidoz HCO₃⁻ kaybı veya H⁺'in atılamaması sonucu gelişir. HCO₃⁻ kaybı gastrointestinal sistemden veya böbreklerden kaynaklanabilir. Midenin distalinde intestinal sıvıların aşırı kaybına yol açan durumlar normal anyon açıklı metabolik asidoza neden olabilir. Gastrointestinal kaynaklı olguların % 95'inden diyare sorumludur. Daha az sıklıkla görülen nedenler arasında HCO₃⁻ den zengin intestinal, bilier veya pankreatik sıvıların kaybına yol açan tüp drenajı, ileostomi veya fistüller sayılabilir. Üreterosigmoidostomi de klor geri emilimi için değişimin HCO₃⁻ kaybına neden olması sonucu hiperkloremik bir asidoza yol açabilir.

Renal HCO_3^- kaybı veya distal NH_4^+ atılımının bozulması ise proksimal tip renal tübüler asidoz, klasik distal tip renal tübüler asidoz, yaygın distal tübüler defekt veya karbonik anhidraz inhibitörlerine (asetozolamid) bağlı olarak gelişebilir.

Normal anyon açıklı metabolik asidozun diğer nedenleri arasında erken evre böbrek yetmezliği, hiperparatiroidizm, spironolakton analogu ilaç kullanımı, ve HCl dışı inorganik asitlerin alımı sayılabilir.

Hiperkloremik metabolik asidoza (NAGMA) tanısız yaklaşımda üriner asidifikasyonun değerlendirilmesi (ÜAG) esastır.

$$\text{Üriner anyon açığı (ÜAG)} = [\text{üriner } \text{Na}^+ + \text{üriner } \text{K}^+] - \text{üriner } \text{Cl}^-]$$

ÜAG; renal ve gastrointestinal nedenlerin ayırımına yardımcı olur. Normalde bu değer 0 ile -50 arasındadır. Normal şartlarda idrarda mevcut katyonların önemli bir kısmı ölçülemeyen NH_4^+ olduğundan normalde klor miktarı $\text{Na}^+ + \text{K}^+$ toplamını aşar. Ancak NH_4^+ sekresyonunun yani üriner asidifikasyonun bozulduğu tip I ve tip IV RTA'da bu iki katyonun toplamı klorür düzeyini aşacak ve pozitif değer ortaya çıkacaktır.

UAG pozitif ise; distal asidifikasyon bozukluğunu (yeterli amonyum atılamadığını)

UAG negatif ise; gastrointestinal bikarbonat kaybını düşündürür

Normal anyon gap metabolik asidozun, hiperkloremik metabolik asidoz olup olmadığını tespit etmek için bakılacak en önemli parametrelerden bir tanesi de serum klor düzeyidir. Serum klor ve sodyum düzeyi ve bu değerlerin birbiri ile ilişkisi de fizyokimyasal asid baz değerlendirmesinde önemli bir etken olarak kabul edilir. Bu nedenle klor / sodyum oranı, NAGMA da ayırıcı tanı yapmak amacıyla sıklıkla kullanılır. Metabolik asidozlu hastada eğer $\text{Cl}^- / \text{Na}^+$ oranı 0.79 un üzerindeyse bu kandaki asitleştirici etkinin klor yüksekliğine bağlı olduğunu gösteren güçlü bir göstergedir(21).

2.4.2.1.1. Klor / Sodyum Oranı

Cl^- / Na^+ oranı (normal aralık 0,75-0,79) hiperkloreminin asid baz bozukluğunda ki rolünü belirlememizde fayda sağlar. Yüksek Cl^- / Na^+ oranı ($> 0,79$) plazmada asitleştirici etki yaratır. Metabolik asidozlu hastalarda Cl^- / Na^+ oranının yüksek olması durumunda asidozun nedeni yada nedenlerinden biri hiperkloremi olabilir (21).

Azalmış Cl^- / Na^+ oranı ise artmış anyon açıklı metabolik asidoz karşında Cl^- / Na^+ oranının azaldığını gösterir, bunun nedeni plazma anyon ve katyonlarının dengede olmasıdır yani ölçülemeyen anyonlarda (laktat, ketoasid, ürik asit) artış olması durumunda serum albumini ve kloru elektronötralityi korumak için azalır. Laktik asidoz ve ketoasidoz gibi organik asidlerin arttığı durumlar klinik olarak karşımıza düşük Cl^- / Na^+ oranı ve hipoalbuminemiyle çıkar. Metabolik alkaloz durumunda ise Cl^- / Na^+ oranı genellikle düşüktür bunun nedeni artmış bikarbonat konsantrasyonunda klor elektronötralityi korumak için azalır benzer durum furosemid kullanan hastalar için de geçerlidir. Bu hastalarda klor kaybı sodyum kaybına göre daha fazladır ve sonuçta serum Cl^- / Na^+ oranı ve buda metabolik alkalozu neden olur(21).

Durward ve ark. plazamda ölçülemeyen anyonların ve laktatın artması durumunda elektronötralityi korumak için hipokloremi oluştuğunu, bu oluşan hipokloreminin laktat ve ölçülemeyen anyon artışını öngörmek açısından anyon gap'e alternatif basit bir yöntem olduğunu ve bu rölatif hipokloremi durumunda direk serum klor miktarında anlamlı bir azalma saptanmazken Cl^- / Na^+ oranındaki azalmanın anlamlı olduğunu dolayısıyla klor parametresinin kandaki asitleştirici etkisinin tespitinde ham klor ölçümü yerine, Cl^- / Na^+ oranının kullanımının daha uygun olacağını tespit etmişlerdir(22).

Cl^- / Na^+ oranı artışı renal nedenlerle, gastrointestinal nedenlerle yada eksojen klor alımı (iyatrojenik) nedeniyle gerçekleşebilir. Metabolik asidoz durumunda böbreklerden beklenen normal yanıt klor atılımını artırmasıdır. Eğer klor atılımı

beklendiği gibi artmaz ise bu durumda metabolik asidozun nedenlerinden en az bir tanesinin böbrek fonksiyon bozukluğuna bağlı gelişen hiperkloremidir denebilir.

Cl^- / Na^+ oranının artışının extrarenal nedenlerinden bitanesi de katyonların alt gastrointestinal alandan klora oranla daha yüksek miktarda kaybıdır. Barsak lümenine salgılanan sıvıdaki sodyum miktarı klor miktarına göre çok daha fazladır. Bu sıvının yüksek miktarlarda kaybı sonrasında özellikle bu kayıp Cl^- / Na^+ oranı eşit olan % 0,09 izotonik sodyum klorür gibi sıvılarla yerine koyulmaya çalışılırsa bu durum Cl^- / Na^+ oranında ciddi bir yükselmeye ve metabolik asidoza neden olacaktır. Bu durumdan kaçınmak için gastrointestinal kayıpları %0,09 izotonik sodyum klorür yerine Cl^- / Na^+ oranı, normal serum fizyolojik sınırlarına çok daha yakın olan laktatlı ringer ile yerine koymak uygun seçeneklerden bir tanesidir. İzotonik (%0,09) NaCl eşit miktarlarda klor ve sodyum içerir (154 meq/L) halbuki plazmadaki sodyum konsantrasyonu klor konsantrasyonundan 35-45 meq/L daha fazladır. izotonik (%0,09) NaCl serum klor düzeyini sodyum düzeyine oranla daha fazla artıracak ve hiperkloremiye neden olacaktır(23).

Hiperkloreminin ($Cl^- / Na^+ > 0,79$) en sık nedeni klordan zengin intravenöz sıvı ve parenteral nutrisyon ürünlerinin kullanılmasıdır (iyatrojenik). Bu nedenle hastaların idame sıvıları ve parenteral nutrisyon ürünlerinin anyon içerikleri hastaların asid baz durumlarına göre dikkatlice ayarlanmalıdır (23). Farklı klor / sodyum oranları ve kanda yarattığı etkiler tablo 4 te gösterilmiştir.

Tablo 4: Klor / Sodyum oranının kanda yarattığı etki

<i>Cl/Na</i>	<i>Etki</i>	<i>Yorum</i>
>0.79	Asitleştirici etki	Hiperkloremik metabolik asidoz
<0.79	Alkalileştirici etki	Hipokloremi
0.75-0.79	Karışık etki	Hafif hiperkloremik metabolik asidoz

2.4.2.2. Artmış Anyon Açıklı Metabolik Asidozlar

Artmış anyon açıklı metabolik asidoz eksojen asitlerin ilavesi veya bikarbonat ile tam olarak nötralize edilemeyen endojen asitlerin oluşumu anlamı taşır. Artmış anyon açıklı metabolik asidozun ayırıcı tanısında aşağıdaki basamaklar izlenmelidir (24).

1) İlaç alımı veya toksine maruziyete yönelik ayrıntılı anamnez alınmalı ve eş zamanlı solunumsal alkaloz olup olmadığı değerlendirilmelidir (salisilat intoksikasyonu),

2) Diyabet varlığı belirlenmelidir (diyabetik ketoasidoz),

3) Hidroksibütirat düzeyi ölçülmelidir (alkolik ketoasidoz),

4) Üremik asidoz olasılığı açısından üre ve kreatinin düzeyleri tayin edilmelidir,

5) Etilen glikol için idrarda okzalit kristalleri araştırılmalıdır

6) Hipotansiyon, şok, kalp yetmezliği, lösemi, kanser, ilaç veya toksik madde alımı gibi laktat düzeyini artırabilen çeşitli klinik durumlar akla getirilmelidir

Artmış AA'lı metabolik asidozun varlığında ikinci bir metabolik asit baz dengesi bozukluğunu ortaya çıkarmak için "delta oran" hesaplanır. Delta oranı hesaplamak için öncelikle delta AG ve delta HCO_3^- hesaplanmalıdır. Delta oranda; AA'daki artış, HCO_3^- daki azalmayla kıyaslanır.

2.4.2.2.1. Delta oran ve Delta Açığı

$$\text{Delta oran } (\Delta\text{AG}/\Delta\text{HCO}_3^-) = (\text{Hesaplanan AG} - 12) / (24 - \text{hasta } \text{HCO}_3^-)$$

Kural olarak; artmış anyon açıklıklı metabolik asidozda; anyon açığındaki artışın (Delta Anyon gap) HCO_3^- düzeyindeki azalmaya (delta HCO_3^-) eşit olması beklenir, yani $\text{Delta } \text{HCO}_3^- / \text{Delta AG} = 1/1$ olmalıdır. Eğer AG normal veya değişmemiş iken, HCO_3^- değeri düşer ve delta oran 0,4 den küçük olur ise hiperkloremik metabolik asidozun varlığından söz edilir. Delta oran 0,4 ile 0,8 arasında ise yüksek ve normal

anyon açıklıklı metabolik asidozun beraberliği vardır. Delta oran eğer 1 ve 2 arasında ise metabolik asidoz nedeni olarak ölçülemeyen anyonlar (UMAs) söz konusudur. Eğer delta oranı 2 den büyük ise mikst asit baz bozukluğunun varlığı söz konusudur.

Tablo 5: Asid baz dengesinde delta oran yaklaşımı

DELTA ORAN	DEĞERLENDİRME
<0.4	Hiperkloremik normal anyon gap'li metabolik asidoz (NAGMA)
0.4-0.8	Komnine yüksek anyon gap'li (HAGMA) ve normal anyon gap'li (NAGMA) metabolik asidoz <1 asidoz genellikle böbrek yetmezliğine bağlıdır)
0.8-1	Yüksek anyon gap'li metabolik asidoz (HAGMA)
1-2	Saf yüksek anyon gap'li metabolik asidoz (HAGMA) (Laktik asidozda oran yaklaşık 1.6 iken , DKA'da oran 1 e daha yakındır)
>2	Yüksek anyon gap'li metdabolik asidoz (HAGMA) (Önceden HCO ₃ ⁻ yüksekliğine neden olan; metabolik alkaloz yada kompanse solunumsal asidoz varlığı)

$$\text{Delta açığı} = (\text{Hesaplanan anyon açığı} - 12) - (24 - \text{ölçülen HCO}_3^-)$$

Delta açığı için beklenen normal değer 0 ± 6 'dır.

Negatif bir delta açığı (-6 veya daha az) HCO₃⁻ kaybının daha fazla olduğu anlamına gelir ve çeşitli mikst bozukluklara bağlı olabilir. En fazla sıklıkla artmış anyon açıklı ve normal anyon açıklı metabolik asidoz birlikteliğinde (ciddi diyarede, bikarbonat kaybına bağlı normal AG metabolik asidozun yanısıra; hipovolemi ve azalmış doku perfüzyonuna bağlı artmış AG metabolik asidoz birlikteliği) negatif delta açığı olabilir. (25).

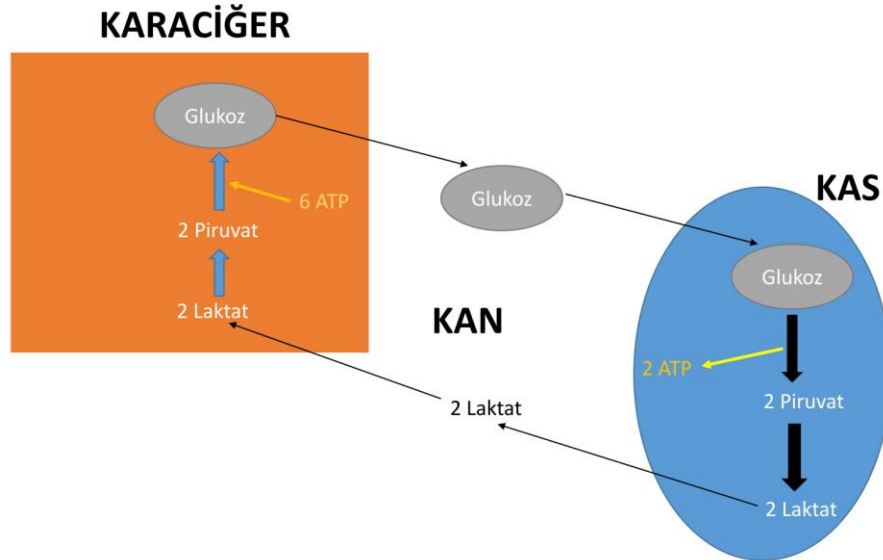
Pozitif bir delta açığı (+6 veya daha büyük) hemen daima artmış anyon açıklı metabolik asidoz ile birlikte primer metabolik alkaloz varlığını düşündürür. Ör; akut

peritonite bağılı şiddetli kusmanın (metabolik alkaloz) eşlik ettiği sepsis tablosu ve laktik asidoz (metabolik asidoz); yoğun diüretik kullanımı (metabolik alkaloz) ve eşlik eden böbrek yetmezliği (metabolik asidoz) bu duruma yol açabilen klinik örneklerdir.

2.4.2.2.2. Laktat ve Laktik Asidoz

Laktat; anaerobik solunumun bir yan ürün olup; karaciğer ve böbrek yardımıyla kandan temizlenir. Günlük laktat üretimi 1400 mmol'dür ve tüm dokulardan anaerobik solunum sonucu oluşan pirüvatın ürünüdür (Piruvat, oksijen varlığında piruvat dehidrogenaz ile asetil coA ya dönüşüp krebs siklusuna girer ve enerji kaynağı olarak kullanılır; oksijen yokluğunda ise laktat dehidrogenaz ile laktata dönüşür). Laktatın tekrar piruvata dönüşmesi NAD^+ gerektirir ve karaciğerde olur (26).

Karaciğer laktat klirensi için primer organ olup; normal şartlarda saatte 100 mmol laktatı kandan temizler. Oluşan laktatın %20-40 kadarı böbrekler tarafından metabolize edilerek temizlenir. Hipoksi dönemlerinde laktat enerji sağlamak amacıyla glukozla dönüşmektedir(8).



Şekil 2: Karaciğer ve kas dokusunda laktat metabolizması

Laktik asidoz artmış anyon açıklı metabolik asidoz (HAGMA) nedeni olup; plazma laktat konsantrasyonu 4-5 milimol/Litre (mmol/L) (Normal aralık: 0.5-1.5 mmol/L) aştığında oluşur. Laktat birikimi, artmış üretim ya da azalmış atılım ve metabolizma nedeniyle olmaktadır. Tedavi sırasında akıldan çıkmaması gereken en önemli olay laktik asidozun altta yatan problemin yansıması olduğudur (5).

Laktik asidozun prognozu oldukça kötüdür. Laktik asidozda erken tanı ve tedavi ciddi morbidite ve mortaliteyi önler. Serum laktat düzeyindeki artışlar mortalite yüzdesini arttırmaktadır ve laktat düzeyi 10 mmol/L ulaştığında yaşam şansı yok denecek kadar azdır (5).

En önemli sorun, azalan kan pH ile miyokard depresyonu ve oluşabilecek fatal kardiyak aritmilerdir. pH 7.2'nin altında bu etki daha da kendini göstermektedir (8).

Azalmış intrasellüler pH, miyokardiyal kontraktileti bozmaktadır (26).

Sürekli laktik asit infüzyonu ile yapılan in vivo köpek modellerinde; pH 7.1'in altındayken; laktik asidin sol ventrikül üzerine direkt negatif inotrop etkisi olduğu gösterilmiştir (8).

Özellikle son yıllarda literatürde dikkat çekilen durumlardan biri metabolik asidoz olmaksızın karşılaşılan hiperlaktatemi durumudur. Hackbee ve ark.(27) 1960 yıllarda yaptıkları sınıflamada da altı çizildiği gibi laktat yüksekliğinin tek nedeni hipoperfüzyon olmayıp; doğumsal metabolizma bozuklukları (MELAS vb), metabolizma bozuklukları (G6PD ve pirüvat karboksilaz eksikliği), vitamin eksiklikleri (B1 vitamin eksikliği), aerobik glikolizin arttığı hipermetabolik durumlar, gibi birçok koşulda karşılaşılabilecek bir durumdur(27).

Tiamin eksikliğinde, karbonmonoksit intoksikasyonunda, malignitelerde, ilaç kullanımında ve perfüzyon bozukluğu olmadan da laktat düzeyi yüksek saptanabilir(8).

Laktik asidoz 3 şekilde meydana gelir;

1. Glikolizisin artması
2. Laktik asit metabolizmasının azalması (Anormal TCA siklusu)
3. Her ikisi halinde

Laktik asidoz iki bölümde incelenir.

1.Hiperlaktatemi: Serum laktat seviyeleri belirgin yüksek, pH normaldir. Bu dengesizlik laktik asidin aşırı üretiminden oluşur. TCA siklusu sağlamsa oluşan H⁺ iyonları hızla metabolize edilir, asidoz oluşmaksızın laktat düzeyi yükselir.

2.Laktik asidoz: Laktat seviyeleri yüksek, pH düşüktür

TipA Laktik asidoz (doku hipoperfüzyonu ile birlikte): anemi, hemoraji, konjestif kalp yetmezliği , sepsis, şok tablosu , karbon monoksit zehirlenmesi.

Tip B Laktik asidoz (doku hipoperfüzyonu bulunmayanlar)

B1: Çeşitli hastalıklarla birlikte olanlar (DM, karaciğer hastalıkları, malign hastalıklar, grand mal epilepsi, feokromasitoma, tiamin eksikliği, üremi)

B2: ilaç, toksin ve metabolitlere bağlı olanlar (alkol, biguanidler, INH, salisilat, asetaminofen, parenteral nutrisyonda, fruktoz, sorbitol veya xylitol kullanımı, zidovudin kullanımı, renal replasman tedavisinde kullanılan solüsyonlara bağlı)

B3: Herediter hastalıklarla birlikte olanlar (tip 1 glikojen depo hastalığı , diğer piruvat oksidasyon veya glukoneogenez enzim defektleri)

B4: Diğer nedenler

Laktik asidozun prognozu oldukça kötüdür. Serum laktat düzeyi 5 mmol/L olanlarda mortalite %75 olup; laktat düzeyi 10 mmol/L ulaştığında yaşam şansı yok denecek kadar azdır. Laktik asidoza sahip 126 hastada yapılan bir çalışmada median sağ kalım süresi 38.5 saat olarak belirlenmiş olup 30 günlük yaşam süresi %17'dir (28).

Tedavi altta yatan nedene yönelik olmalıdır. Nedenin düzeltilmesi ile kandaki laktat HCO_3^- a dönüşür. Bikarbonat replasmanı yapılması halinde, verilen HCO_3^- vücut sıvılarında ve periferik dokularda H^+ ile birleşerek CO_2 yapımının artmasına ve intrasellüler asidozun ağırlaşmasına yol açabilir. Bu nedenle alkali replasmanı sadece şiddetli asidozlu olgulara ($\text{pH} < 7.1$) yapılmalıdır (29). Laktik asidoz veya ketoasidoz gibi metabolize edilebilen organik asitlerin birikimine bağlı artmış anyon açıklı asidozlu hastalarda alkali tedavisinin inefektif olmasının yanında mortaliteyi ve morbiditeyi artırdığına ilişkin tartışmalar vardır (13).

2.5. KRİTİK HASTALARDA PROGNOZUN BELİRLENMESİ

Yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalar çok farklı koşullarda olabildiğinden bu hastalar ve ünitelerin mortalite ve morbidite yönünden karşılaştırılması, sonuçların değerlendirilmesi ve hastaların prognozunun değerlendirilmesi çok önemli ancak ölçüde de güç bir konudur. Bu güçlüğü aşmak için çeşitli skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Yoğun bakım skorlama sistemleri; hastalıktan iyileşmeyi tahmin etmek, hastalığın ciddiyetini ve organ disfonksiyonunun derecesini belirlemek, uygulanan tedavileri değerlendirmek, klinik araştırmalara katılacak hastaları standardize etmek ve yoğun bakım ünitelerinin performansını karşılaştırmak için yaygın olarak kullanılmaktadır(30).

2.5.1. APACHE II

'*Acute physiology and chronic health evaluation II*' (APACHE II) skorlama sistemi karmaşık olan APACHE sisteminden düzenlenerek, klinik olarak daha basit ve kullanışlı hale getirilmiştir. Knaus ve arkadaşları tarafından yapılandırıldığı 1985 yılından beri en yaygın kullanılan skorlama sistemidir (31) . APACHE II; akut fizyoloji skoru, yaş ve kronik sağlık değerlendirmesi olmak üzere üç bölümden oluşur. Bu üç bölümden alınan puanlar toplanır ve operasyon geçirip geçirmeyeceğine göre hastane mortalitesi belirlenir. Bu sistem çok sayıda fizyolojik değişkenin yanı sıra hastanın yaşı ve yoğun bakıma yatış tanısının bilinmesine de gereksinim göstermektedir. APACHE II'de yapılan fizyolojik ölçümlerin sayısı, sonucu etkilemeyecek şekilde

34'ten 12'ye azaltılmıştır. APACHE'de yer alan laktik asit düzeyi, enerji için cilt testi ve serum osmolaritesi gibi fizyolojik ölçümler çıkarılmış, kan üre nitrojeni(BUN) yerine serum kreatinin; serum bikarbonatı yerine ise arteryel pH kullanılmıştır. Serum albumin ve glukoz düzeyi, santral venöz basınç, idrar debisi gibi değişkenlerin tedavideki değişikliklerden daha çok etkilendiklerinden, sonucu belirlemede daha az önemli oldukları kabul edilmiştir. APACHE II'de, bazı fizyolojik değişkenlerin eşik değerleri ve puanlarının ağırlığı da değiştirilmiştir. GKS daha ağırlıklı puana sahip olmuştur (32).

Renal disfonksiyonun kötü prognozu gösterdiği düşünüldüğünden, tüm akut renal yetmezlik durumlarında serum kreatinin değerinin aldığı puan ikiye katlanmıştır. APACHE sisteminde değerlendirmeye katılan alveolo-arteryel oksijen basınç gradiyenti, hesaplamak için kullanılan denklem inspire edilen oksijen (FiO_2) düzeyine bağımlı olduğundan, FiO_2 'nin 0.5'ten düşük olduğu durumlarda arteryel parsiyel oksijen basıncının (PaO_2) değerlendirildiği bir sistem geliştirilmiştir. APACHE II'de kaydedilen değerler, hastanın yoğun bakımdaki ilk 24 saatinde normalden en çok sapma gösteren değerlerdir.

Kronolojik yaş, fizyolojik rezervdeki azalmayı yansıttığı için, akut hastalık durumunda hastalık ciddiyetinden bağımsız olarak mortalite riskini belirleyen önemli bir etken olduğundan ağırlıklı puan olarak eklenmiştir. Ciddi organ sistem bozukluğu yada immün supresyon öyküsü olanlarda, opere edilmemiş ya da acil cerrahi yatışlara 5 puan verilirken, elektif yatışlara 2 puan verilmiştir.

Toplam akut fizyoloji skoru, yaş ve kronik sağlık durumu puanlarının birlikte oluşturduğu APACHE II, yoğun bakıma yatışın ilk 24 saatinde değerlendirilir ve en yüksek puan 71'dir. Toplam skor 25 olduğunda tahmini mortalite %25 iken, skor 35'in üzerinde olduğunda bu %80'in üzerine çıkar. Bireysel sonuçların değerlendirilmesinden çok hasta gruplarının karşılaştırılmasında tercih edilir.

APACHE II skora sisteminin yetersizlikleri de vardır. Yaşlı hastalar gereğinden yüksek puan alabilmekte ve akut fizyoloji skorun da hemodinamik destek

tedavisi için ilaç kullanımı ve mekanik ventilasyon için düzenlenmiş ölçümler bulunmamaktadır.

Fizyolojik değişkenler	Yüksek değerler				Düşük değerler				Puan
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	
Isı (rektal °C)	≥ 41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤ 29.9
Ortalama arter basıncı (mmHg)	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69	40-54	≤ 49
Kalp hızı (atım/dakika)	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39
Solumun hızı (/dakika) (spontan/mekanik)	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5
Oksijenasyon									
FiO ₂ ≥ 0.5 ise alveolar arterial gradient DO ₂	≥ 500	350-499	200-349		< 200				
FiO ₂ < 0.5 ise PaO ₂					> 70	61-70		55-60	< 55
Arteriyel pH (tercih)	≥ 7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	< 7.15
Venöz HCO ₃ (mEq/L)	≥ 52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	< 15
Sodyum (mEq/L)	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 110
Potasyum (mEq/L)	≥ 7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		< 2.5
Serum kreatinin (mg/dL)	≥ 3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		< 0.6		
Akut renal yetmezlik ⇒ x 2									
Hematokrit (%)	≥ 60		50-50.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		< 20
Lökosit (/mm ³ x 1000)	≥ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		< 1
Glasgow koma skoru (GKS)									
Puan= 15-Gerçek GKS									
A. Toplam akut fizyoloji skoru (yukarıdaki 12 puanlamanın toplamı)									
B. Yaş puanı (yıl): < 44= 0 puan, 45-54= 2 puan, 55-64= 3 puan, 65-74= 5 puan, ≥ 75= 6 puan									
C. Kronik sağlık puanları: Geçmişte ciddi organ sistem yetmezliği ya da immünsüpresyon varsa*									
a) Opere edilmemiş ya da acil opere edilmiş hasta= 5 puan, b) Elektif postoperatif hasta= 2 puan									
Toplam APACHE II Skoru= A + B + C									

* Hepatik: Biyopsiyle kanıtlanmış siroz, portal hipertansiyon, buna bağlı gastrointestinal sistem kanamaları, karaciğer yetmezliği, ensefalopati, koma, Kardiyovasküler: İstirahatte arjina ve kardiyak semptomlar, Solunumsal: Aktiviteyi kısıtlayıcı kronik restriktif, obstrüktif hastalık, kronik hipoksi, hiperkapni, sekonder polistemi, ciddi pulmoner hipertansiyon, mekanik ventilasyon, Renal: Kronik hemodiyaliz, periton diyalizi, İmmünsüpresyon: İmmünsüpresör, kemoterapi, radyoterapi, yüksek doz steroid alımı (lösemi, lenfoma AIDS gibi hastalıklarda).

Şekil 3: APACHE II skorlama sistemi

2.6. TANI TESTLERİ

Koruyucu tıp veya klinik çalışmalarda bireylerin sağlam olup olmadıklarını belirlemek veya hastalıklarının nasıl sonuçlanacağını öngörmek amacı ile kullanılan laboratuvar tekniklerine, klinik gözlemlere veya özgün gereç ölçümlerine bağlı olarak karara erişilen değerlendirme kurgularına "Tanı Testleri" denir. Tanı testlerinin değerlendirilebilmesi ve birbirleriyle kıyaslanabilmesi için tanı testlerinde temel kavramların bilinmesi gerekir (33).

2.6.1. Tanı Testlerinde Temel Kavramlar

DUYARLILIK (Sensitivity): Testin, gerçek hastalar içinden hastaları ayırma yeteneğidir.

ÖZGÜLLÜK (Specificity) testin, gerçek sağlamlar içinden sağlamları ayırma yeteneğidir.

POZİTİF PREDİKTİF DEĞERİ (PPD): Tanı testi hasta yargısı verdiğiinde, gerçekten hasta olma olasılığıdır.

NEGATİF PREDİKTİF DEĞERİ (NPD): Tanı Testi sağlam dediğinde gerçekten sağlam olma olasılığıdır.

DOĞRULUK (Accuracy): Gerçekte testin hasta ve sağlam olarak toplam doğru tanı oranına "doğruluk" denir

2.6.2. ROC Eğrisi (*Receiver operating characteristic curves*)

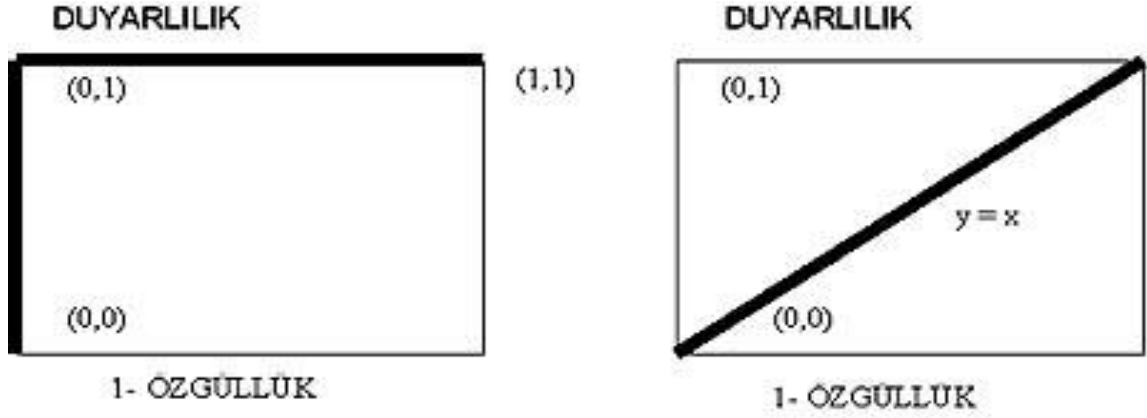
Tanı Testi performanslarının değerlendirilmesi ve kıyaslanması için en yaygın kullanıma sahip olan yöntem ROC eğrisidir. Klinik çalışmalarda sürekli sayıların kullanıldığı ölçümlerde olguları ayırma (hasta / sağlam), çözümlmeyi karmaşık hale getirir ve hata olasılığını yükseltir. Sonuçta, klinik şartlara bağlı olarak tanı testinin optimum etki noktası değişmektedir. Bu çerçevede seçilen farklı eşik değerleri için bulunan farklı duyarlılık-özgüllük karakterlerine bağlı olarak ara seçenekler belirlenerek, ROC eğrileri (*Receiver operating characteristic curves*) oluşturulmuştur.

ROC eğrisi yöntemi;

- 1) Testin ayırt etme gücünün belirlenmesine,
- 2) Çeşitli testlerin etkinliklerinin kıyaslanmasına,
- 3) En Uygun pozitiflik eşliğinin belirlenmesine,
- 4) Testlerin doğruluğunu analiz etmeye, olanak sağlar.

ROC eğrisinin oluşturulacağı koordinat sisteminin ordinatında tanı testinin gerçek pozitif değeri (duyarlılık), apsisinde ise yanlış pozitif değeri (1-özgüllük) yer alır. Tanı testi ne kadar iyi ise eğri o kadar yukarıya (yüksek duyarlılık bölgesi) ve sola (düşük yanlış pozitif oranı bölgesi) doğru kayar. Yanlış değerlere sahip olmayan ideal bir testte ROC eğrisi (0,0)-(0,1)-(1,1) noktalarını birleştirmektedir. Buna karşın ROC çizimi $y=x$ fonksiyonuna yaklaştıkça başarısız bir test ortaya çıkar. Çünkü bu testte

yanlış değerlerin oranı en yükselmektedir. Bu fonksiyonun altındaki ROC eğrisine sahip test başarısızdır.(33)



Şekil 4: İdeal ve kötü performans göstergesi olan ROC eğrileri

2.6.2.1. Eğri Altında Kalan Alan (Area Under Curve -AUC)

ROC eğrileri ayırt ediciliği göstermekle beraber, farklı testlerin performans açısından karşılaştırılmasında, eğri altında kalan alana (AUC) gereksinim olur. AUC değeri bir tanı testinin doğruluğunu gösteren bir ölçümdür. O halde tanı testine ilişkin performans değerlendirmeleri için eğri altındaki alanın belirlenmesi gerekir

2.6.2. Kesim (Cut-Off) Değeri

ROC eğrileri tanısal testlerde pozitif ve negatif test sonuçları arasında ayırım için en iyi eşik veya "cut-off" değerini belirlemek için bir analiz olduğu söylenebilir. ROC eğrisi en yüksek doğruluk veren kesim (cut-off) noktasını belirler . Bir kesim değeri çok düşük alındığında, çok yüksek bir duyarlılık sağlar. Bunun anlamı; tanı testinin hiçbir hastalığı atlamamasıdır. Çünkü duyarlılık hastalığı hemen teşhis etmesi demektir. Ancak, bu durumda belirleyicilik ihmal edilmiş olur. Bunun anlamı ise; çok fazla yanlış pozitif sonuçların elde edilmesi demek olur. Çok yüksek kesim değerinin alınması ise; duyarlılığın ihmal edildiği, yüksek belirleyiciliğin sağlanması durumu olarak belirtilebilir.

3. MATERYAL METOD

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan retrospektif olarak yapılması planlanan çalışmamıza alınan izin sonrası (326857 sayılı, 07/09/2016 tarih), bir yıl süre boyunca İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Yoğun Bakım Bilim Dalı'na bağlı hizmet veren 16 yatak kapasiteli Sadi Sun Yoğun Bakım Ünitesine kabul edilen hastaların verileri, hasta arşiv dosyalarında bulunan bilgilerden kaydedildi.

Belirtilen süre içerisinde yoğun bakıma yatırılan 964 hastanın dosyası incelendi. Yoğun bakım yatırıldı sonrasında alınan ilk AKG orijinal çıktısının bulunamadığı olgular (hasta izlem formlarında olmasına rağmen) ve 24 saatten kısa yatış öyküsü olan veya veri eksikliği nedeniyle hastalık şiddeti (APACHE II) skorunun hesaplanamadığı olgular çalışma kapsamı dışında tutuldular.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, yoğun bakım yatış tanısı, yoğun bakım kalış süresi (saat) , yoğun bakımdan çıkış durumu (ölü veya sağ), yoğun bakım mekanik ventilatörde kalış süresi (saat olarak) ve 48 saat üzerinde mekanik ventilasyon uygulanıp uygulanmadığı (evet ya da hayır), APACHE II skoru, yoğun bakıma alındıktan sonraki ilk arter kan gazı ve albümin değeri hasta arşiv dosyasından ve bilgisayar kayıt ortamından geriye dönük olarak araştırıldı ve kaydedildi. Arter kan gazı ve biyokimyasal parametrelerin hastanemiz laboratuvarında analiz edilmeleri koşulu sorgulandı.

Hastalar, arter kan gazlarındaki pH, BE, ve PaCO₂ değerleri kullanılarak metabolik asidoz / alkaloz ve solunumsal asidoz / alkaloz açısından sınıflandırıldı. Çalışmanın ana grubu olan metabolik asidozun tanınması amacıyla, pratikte ünitemizde hasta değerlendirme amacıyla da kullanılan, BE < -2 mmol/L koşulu arandı. BE < -2 mmol/L: metabolik asidoz ; pH <7,35+ PaCO₂ > 45mmHg: solunumsal asidoz ; pH > 7,35+ PaCO₂ < 35mmHg: solunumsal alkaloz ; BE > 2mmol/L: metabolik alkaloz.

Asit baz bozuklukları değerlendirilmesi sırasında kompensasyon süreçleri irdelenmeden primer sorunlara eşlik eden sekonder sorunlarda primer sorun gibi değerlendirildi ve birden fazla primer arter kan gazı sorun kriterlerine uyan hastalar mikst asit baz bozukluğu olarak kaydedildi. Bu sınıflandırma sırasında hiçbir primer arter kan gazı sorun kriterine sahip olmayan hastalar normal olarak tanılandı ve bu tanılanan 6 grubun (metabolik asidoz, metabolik alkaloz, solunumsal asidoz, solunumsal alkaloz, mikst ve normal) görülme sıklıkları ve mortalite ile ilişkilerin ki farklılıklar karşılaştırıldı.

Metabolik asidoz tanısı alan hastaların anyon açığı (AG – *Anion Gap*) değerleri ve HCO_3^- değerlerinin normal değerlerden sapmaları hesap edilerek yapılan oranlama ile oran farkları (delta oran) hesap edildi. Bunun için; Delta HCO_3 (24 - ölçülen HCO_3), delta AG (ölçülen AG - 12) ve delta oran (Delta AG / Delta HCO_3) formülleri kullanıldı. Buna göre Delta oran < 0,4 koşulunda normal anyon açıklı metabolik asidoz (NAGMA: *Normal anion gap metabolic acidosis*), Delta oran 0,4-0,8 arası koşulunda mikst metabolik asidoz (HAGMA ve NAGMA'nın birlikte görüldüğü grup) ve Delta oran > 0,8 koşulunda ise yüksek anyon açıklı metabolik asidoz (HAGMA: *High anion gap metabolic acidosis*) olarak adlandırıldı.

Metabolik asidozlu tüm hastalarda bu alt grup tanımları yapılırken aynı zamanda hastaların normal albümin değerine göre düzeltilmiş anyon gap değeri ($\text{AG}_{(d)}$) ' $\text{AG} + (2,5 \times (4,2 - \text{albümin değeri g/dL}))$ ' formülü kullanılarak hesaplandı ve $\text{AG}_{(d)}$ değerlerine göre düzeltilmiş delta oran tekrar hesaplandı ve düzeltilmiş delta oran kullanılarak yeni bir metabolik asidoz sınıflaması daha yapıldı. Değer aralıkları aşağıda gösterildiği şekli ile kabul edildi;

Delta oran	< 0,4	NAGMA
Delta oran	0,4-0,8	MİKST
Delta oran	> 0,8	HAGMA

Metabolik asidoz alt sınıflaması anyon gap ve düzeltilmiş anyon gap'e göre ayrı ayrı yapıldıktan sonra bu iki grup arasındaki korelasyon tespit edilmeye çalışıldı. Metabolik asidozun hiperkloremiye bağlı olup olmadığının ayırıcı tanısını yapmak amacıyla Cl^- / Na^+ oranı her hasta için ayrı ayrı hesaplanarak kaydedildi. Buna göre değer aralıkları aşağıda gösterildiği şekli ile kabul edildi ;

Cl / Na oranı	> 0.79	HİPERKLOREMİ
Cl / Na oranı	0,75-0,79	HAFİF HİPERKLOREMİ
Cl / Na oranı	< 0,75	HİPOKLOREMİ

Genel grupta laktat > 2 mmol/L saptanması durumu hiperlaktatemi olarak değerlendirilirken, laktat yüksekliği olan grupta metabolik asidozun da eşlik ettiği hastalar laktik asidoz olarak değerlendirildi. Laktat yüksekliğinin olduğu grup, metabolik asidoz eşlik edip etmediğine göre 2 gruba ayrılıp grupların yoğun bakım yatış süresi, mekanik ventilasyon uygulanma süresi, ve mortalite ile ilişkilerindeki farklılıklar karşılaştırıldı.

Metabolik asidozun eşlik ettiği hiperlaktatemili olgular; laktat > medyan değer , ve laktat > 5 , laktat > 7 ve laktat > 10 mmol/L kriterini sağlayan hastalar olarak 4 kez ayrı ayrı filtrelenerek yeni gruplar oluşturuldu ve mortalite açısından karşılaştırılarak laktat için kritik sınır değer tespit edilmeye çalışıldı.

Yüksek anyon gap metabolik asidozun laktik asidoz nedeni olup olmadığının ayırıcı tanısını yapmak amacıyla laktat değeri irdelendi ve ' HAGMA + laktat > 2 mmol/L ' şartlarını sağlayan hastalar HAGMA'nın laktik asidoz alt sınıfı olarak kaydedilirken, 'HAGMA+ laktat ≤ 2 mmol/L' şartlarını sağlayan hastaların tamamı HAGMA'nın 'diğer nedenler' alt sınıfı olarak kaydedildi.

Delta oran ve Delta oran_(d) e göre ayrı ayrı gruplandırılan metabolik asidozun olgularının (HAGMA, NAGMA, MİXT) görülme sıklıkları , meknik ventilasyon uygulanma süreleri, yoğun bakım yatış süreleri ve mortalite ile ilişkilerindeki farklılıklar karşılaştırıldı.

Çalışmaya dahil edilen genel gruptaki ve metabolik asidoz grubundaki hastaların ilk kan gazları ve biyokimyasal parametreleri incelendiğinde, ölen hasta grubu ve sağ kalan hasta grubu arasında bu değerlerde anlamlı farklılık olup olmadığı araştırıldı.

Genel ve metabolik asidoz hasta gruplarında asit baz bozukluğu tanılması ve sınıflaması için kullanılan bazı parametrelerin mortaliteyi öngörmek adına tanı aracı olarak kullanılmaları ve olası ise en uygun pozitiflik sınır(cut off) değerinin tespiti ve çeşitli cut off değerlerinde bu parametrelerin mortaliteyi öngörmedeki spesifite ve sensitivitelelerini belirleyebilmek için roc curve analizi yapıldı. Metabolik asidoz saptanan hasta grubundaki hastaların laktat, P₅₀, Cl⁻ / Na⁺ ve düzeltilmiş anyon gap parametreleri için ayrı ayrı koordinat noktalarını içeren roc curve eğrisi çizdirilip eğri üzerindeki sol üst köşeye en yakın noktayı veren değer en uygun pozitiflik sınır değeri olarak kaydedildi.

Laktat, klor, klor / sodyum oranı ve P₅₀ parametrelerinin medyan değerleri, her parametresi için ayrı ayrı olmak üzere farklı kritik eşik değerleri ve en uygun pozitiflik sınır değeri kesim (*cut-off*) noktası kabul edildi. Bu kesim (*cut-off*) noktalarında mortaliteyi öngörmedeki özgüllükleri (specifity), duyarlılıkları (sensitivity), pozitif prediktif değerleri, negatif prediktif değerleri ve doğrulukları (*accuracy*) belirlenerek mortaliteyi öngörmedeki kullanılabilirlikleri karşılaştırıldı.

4. İSTATİKTİKSEL ANALİZ

Hastaların yaş, cinsiyet, APACHE II skoru, yatış anındaki ilk AKG değerlendirilmesine göre metabolik durumu, tahmini mortalite ve mortalite oranlarının dağılımları ve ortalamaları belirlendi.

Hesaplanan tüm formüllere ve gruplara göre verilerin dağılım analizi yapıldı. Metabolik asidoz tespit edilen kritik hastalarda laktat, anyon gap ve Cl/Na oranının mortalite ile olan ilişkisi ve birbirlerine göre mortaliteyi ve morbiditeyi öngörmeye anlamlı bir fark oluşturup oluşturmadıkları karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz, çalışmaya doğrudan katılmayan, bağımsız bir İstatistik Uzmanı (K.Ç) tarafından yapıldı.

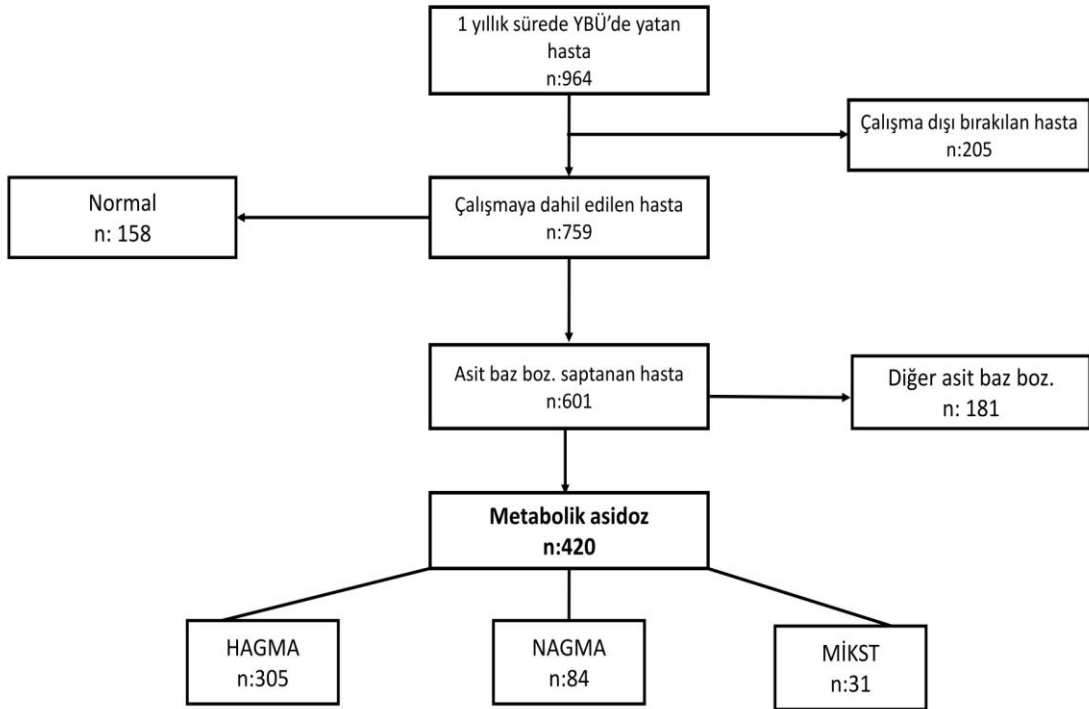
Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 21.0 İstatistik paket programı (*Deneme sürümü*) kullanıldı. Kategorik parametrelerin verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi ve Fisher Exact test kullanıldı. Parametrelerin gruplar arası ve grup içi karşılaştırmalarında t testi kullanıldı. İki niceliksel verinin karşılaştırılmasında Pearson Korelasyon Analizi kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında ikiden fazla grup durumunda, parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Tek yönlü (One way) Anova testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Bonferroni testi kullanıldı.

Tanı testlerinde en uygun pozitiflik kestirim değeri (*cut-off*) noktasını belirlemek için ROC eğrisi (*Roc Curve*) analizi kullanıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında, $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

5. BULGULAR

5.1. Genel Bulgular

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sadi Sun yoğun bakım ünitesine bir yıllık periyotta yatan hastaların tamamının çalışmaya dahil edilmesi planlandı. Bu bir yıllık periyotta yoğun bakıma yatan 964 hastanın dosyaları tarandı. Otuzbir hasta ilk AKG sonucuna ulaşılamaması nedeniyle, 174 hasta ise APACHE II skorunun hesaplanamamış olması nedeniyle (24 saati doldurmadan ex / taburcu olan yada veri eksikliği nedeniyle hesaplanamamış olan hastalar) çalışma dışı bırakıldı.



(**HAGMA**: High anion gap metabolik asidozis, *yüksek anyon gapli metabolik asidoz*; **NAGMA**: Normal anion gap metabolic acidosis, *normal anyon gapli metabolik asidoz*; **MİKST**: *HAGMA ve NAGMA'nın birlikte görüldüğü grup*)

Şekil 5: Çalışma hastalarının sayısal dağılımı

Çalışma kriterlerine uyan 759 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Bu olguların demografik verileri tablo 6 da yer almaktadır.

Çalışmaya dahil edilen 759 hastanın 601'inde çeşitli asit baz bozukları saptanmış olup bunların 420 sinde metabolik asidoz tespit edildi.

Metabolik asidoz alt gruplaması anyon gap değerleri kullanılarak yapıldığında ; 305 olguda HAGMA , 84 olguda NAGMA ve 31 olguda MİKST metabolik asidoz saptandı.

Tablo 6: Genel grup demografik verileri

SAYI	YAŞ	KADIN/ERKEK		APACHE II	ÖNGÖRÜLEN MORTALİTE (%)	MORTALİTE %		SMR	YBÜ YATIŞ SÜRESİ (saat)	MV UYGULANMA SÜRESİ (saat)
		%	SAYI			KADIN/ERKEK	GENEL			
759	55±20	47/53	354/405	21,01±8,44	40,30±25,63	27,40/27,41	27,41	0,68	122,65±186,72	70,45±153,99

Çalışma kriterlerine uyan 759 hastanın demografik verilerinin ortalaması Tablo 6 da yer almaktadır. Yoğun bakıma yatan 759 hastanın ortalama yaşı 55(±20) olup ,yoğun bakım mortalitesi 27,41 olarak saptanmıştır. (Tablo 6)

Tüm hastaların yoğun bakım yatışı sonrasında alınmış olan ilk arter kan gazı ve biyokimyasal parametrelerinin genel ortalamaları Tablo 7 de yer almaktadır.

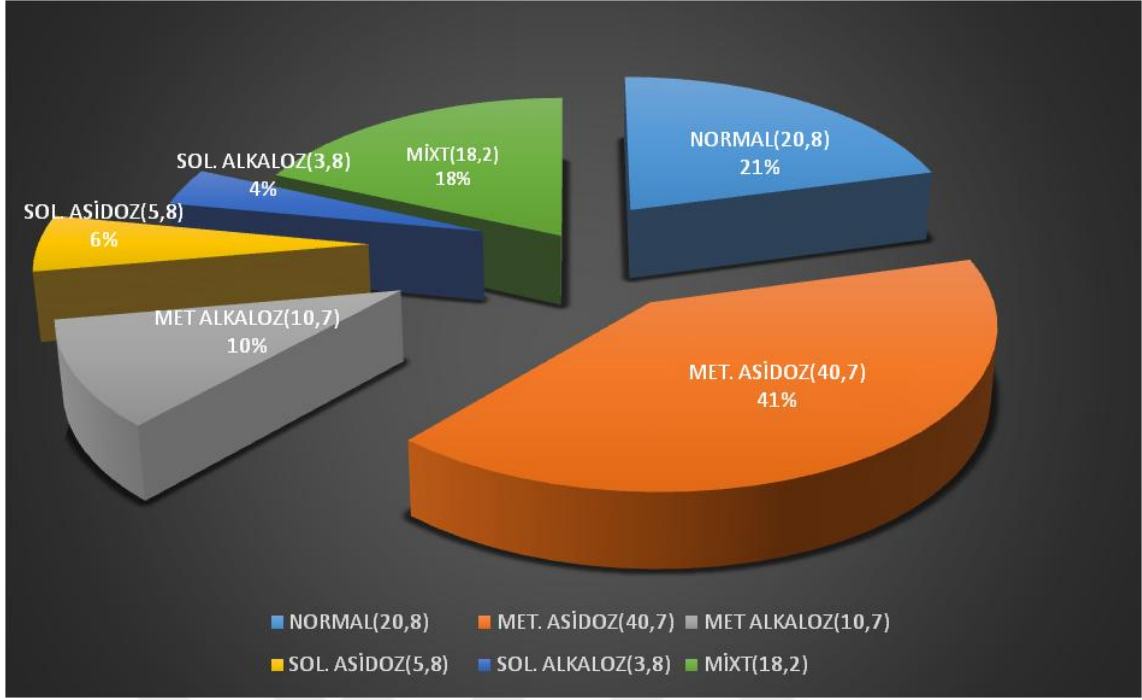
Tablo 7: Tüm hastalarda arter kan gazı ve biyokimyasal parametrelerinin ortalama değerleri standard sapmaları minimum ve maximum değerleri

	Ortalama	Standard sapma	Minimum	Maximum
Ph	7,36	0,10	6,81	7,60
PO₂	126,10	64,64	26,00	581,00
PCO₂	40,00	11,40	9,60	98,22
SO₂	95,55	7,80	16,60	100,00
BE	-2,94	5,61	-24,00	19,50
HCO₃	21,85	4,62	6,60	41,82
LAKTAT	3,02	2,82	0,20	21,09
GLUKOZ	167,95	66,79	32,60	624,00
Na	139,24	5,15	119,00	169,00
K	3,66	0,75	1,29	6,62
Cl	102,51	6,36	77,00	135,00
p50	30,13	6,29	20,30	82,70
AG	18,34	6,34	-26,70	67,00
AG(d)*	20,98	6,37	-22,70	65,75
ALBUMİN	3,14	0,76	0,60	5,40
Cl / Na	0,737	0,04	0,50	1,13

*: Albumin ile düzeltilmiş anyon gap

5.2. Asit Baz Bozuklukları

Tüm hastalarda asit baz bozukluklarının sayısal dağılımı Şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil 6: Asit baz bozukluklarının sayısal dağılım grafiği

Hastaların yoğun bakıma yatışları sonrasında alınan ilk AKG değerlendirilmesi sonucunda ortaya çıkan asit baz bozukluklarının sayısal dağılımı incelendiğinde en sık görülen asit baz bozukluğunun metabolik asidoz olduğu gözlenmektedir (%40,7).

Çalışmamızın da ana konusu olan metabolik asidoz; 309 hastada (%40,7) tek sorun, 111 hastada (%14,6) çoklu sorun, toplamda ise 420 olgu (%55,3) olarak saptandı.

Asit baz bozukluklarının cinsiyet, yaş, APACHE II, yoğun bakım yatış süresi, mekanik ventilasyon uygulama süresi, mortalite, prediktif (öngörülen) mortalite ve standardize mortalite oranlarıyla olan ilişkileri Tablo 8 de gösterilmiştir.

Tablo 8: Asit baz bozukluklarına göre hastaların genel dağılımı ve mortalite oranları (SMR: Standartlaştırılmış mortalite oranı)

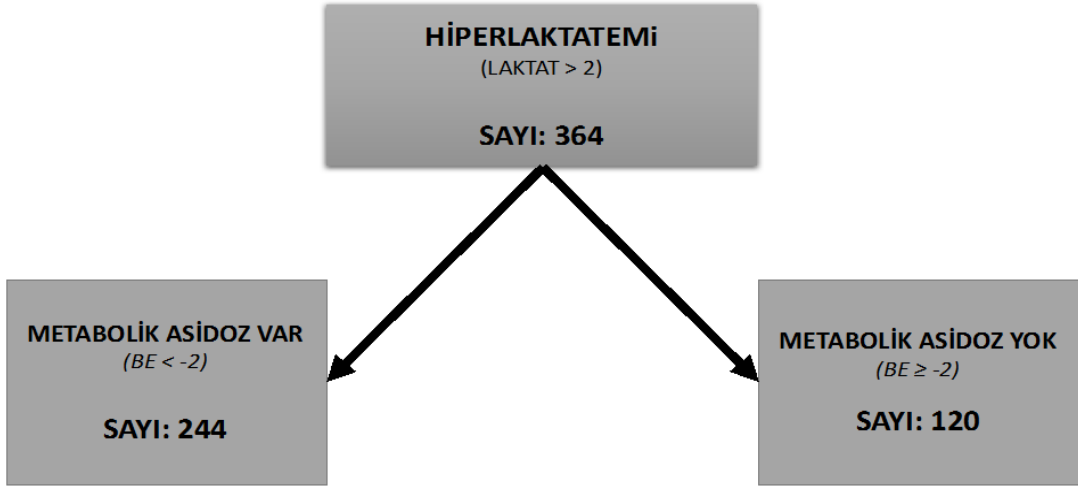
	Sayı	%	Mortalite		Kadın		Erkek		Yaş	YBÜ yatış süresi (ort)	MV uygulama süresi (ort)	APACHE II	Öngörülen mortalite %	SMR
			Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%						
NORMAL	158	20,77	14	8,86	68	43,00	90	57,00	56,0	64,56	27,79	16,86	28,12	0,32
MET. ASİDOZ	309	40,73	88	28,47	142	46,00	167	54,00	53,9	112,71	64,39	21,96	42,99	0,66
MET. ALKALOZ	81	10,72	30	37,03	39	48,10	42	51,90	66,1	192,04	112,00	22,04	42,99	0,86
SOL. ASİDOZ	44	5,78	14	31,81	21	47,70	23	52,30	56,6	153,70	114,47	19,77	37,12	0,85
SOL. ALKALOZ	29	3,81	4	17,24	18	62,10	11	37,90	64,8	164,13	94,72	18,82	34,90	0,49
MİXT	138	18,19	58	41,31	66	47,80	72	52,20	55,5	152,05	89,31	23,88	48,37	0,85

Asit baz bozukluklarının mortalite oranları incelendiğinde en yüksek mortalite oranının birden fazla asit baz bozukluğunun birlikte görüldüğü mikst grupta (%41,31) olduğu, takip eden mortalite oranı en yüksek ikinci grubun ise metabolik alkaloz (%37,03) grubu olduğu saptandı.

Mikst grup (138 olgu) içerisindeki en sık karşılaşılan birlikteliğin 75 olgu ile ‘metabolik asidoz + solunumsal asidoz’ birlikteliği olduğu ve bu birlikteliğin %48 mortalite ile sonuçlandığı (36 olgu), bunu takip eden ikinci sık birlikteliğin ise 36 olguda tespit edilen ‘metabolik asidoz + solunumsal alkaloz’ birliktelinin ise %36 mortalite (13 olgu) ile seyrettiği saptandı.

Çalışmamız ana konusu olan metabolik asidoz (%40,73) en sık karşılaşılan asit baz bozukluğu olarak tespit edildi ve mortalite oranı %28,47 olarak saptandı.

Genel grupta 364 (%48) olguda hiperlaktatemi (laktat > 2) saptandı. Bunlardan 120 (%33) olgudaki laktat yüksekliği asitleştirici etki yaratmazken, 244 (%67) olguda metabolik asidoz (laktik asidoz) saptandı. (Şekil 7)



Şekil 7: Hiperlaktatemi vakalarının sayısal dağılımı

5.2.1. Metabolik Asidoz

Çalışmamız da metabolik asidoz tanı kriteri olarak referans değer olan ‘BE < -2 mmol/L’ kriteri kullanıldı. Bu kritere uyan 420 olgunun demografik verileri Tablo 9 da gösterilmiştir.

Tablo 9: Metabolik asidozlu hasta grubunun demografik verileri

SAYI	YAŞ(yıl)	KADIN/ERKEK		APACHE II	ÖNGÖRÜLEN MORTALİTE (%)	MORTALİTE			SMR	YBÜ YATIŞ SÜRESİ (SAAT)	MV UYGULANMA SÜRESİ (SAAT)
		SAYI	%			SAYI	(%)	p*			
420	54,5±20	197/223	47/53	22,52±9,12	44,62±25,71	137	32,62	0,000	0,73	122,51±186,12	70,01±154,41

*: Genel grup metabolik asidozu olmayan hastalara kıyasla

Genel grupta metabolik asidozu olan hastalarla olmayan hastalar arasında mortalite açısından anlamlı fark saptanırken ($p < 0,05$), yoğun bakım yatış süresi ve mekanik ventilasyon uygulama süresi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Metabolik asidozlu hastalarının yoğun bakıma kabul edildikten sonra alınan ilk arter kan gazı değerleri, biyokimyasal parametleri ve mortalite oranları Tablo 10 da gösterilmiştir.

Tablo 10: Metabolik asidoz grubunda yoğun bakım yatış sonrası alınan ilk AKG ve biyokimyasal değerlerinin ortalamaları

	ORTALAMA	STANDARD SAPMA	MİNİMUM	MAXİMUM
YAŞ	54,46	20,51	1,00	91,00
APACHEII	22,53	9,15	1,00	51,00
PRED. MORTALİTE	44,56	25,02	3,32	98,07
YBÜ YATIŞ(saat)	122,46	185,96	1,00	1968,00
MV UYGULANMA(saat)	69,99	154,40	0,00	1824,00
pH	7,32	0,11	6,81	7,53
PO ₂	129,54	67,31	26,00	527,60
PCO ₂	37,58	11,86	9,60	98,00
SO ₂	94,91	9,30	16,60	100,00
GLUKOZ	172,55	73,61	35,00	624,00
Na	138,97	5,13	119,00	169,00
K	3,81	0,81	1,29	6,62
Cl	103,94	6,18	77,00	135,00
Cl / Na	0,749	0,05	0,50	1,13
LAKTAT	3,79	3,42	0,20	21,09
P ₅₀	31,06	6,51	20,40	75,60
HCO ₃	18,90	3,43	6,60	30,10
BE	-6,57	4,30	-24,00	-2,10
AG	19,99	6,74	-26,70	67,00
AG _(d) *	22,85	6,69	-22,70	65,75
DELTA ORAN	1,95	3,00	-37,00	16,52
DELTA ORAN _(d) **	2,60	4,57	-73,00	18,52
ALBÜMİN	3,06	0,74	1,00	5,20

* :Albumin ile düzeltilmiş anyon gap , ** : Albumin ile düzeltilmiş anyon gap kullanılarak hesaplanan düzeltilmiş delta oran . (MV: mekanik ventilasyon , Pred. mortalite: prediktif mortalite)

Metabolik asidoz tanısı alan hastalar, AG ve HCO₃⁻ değerleri temel alınarak hesaplanan delta oran kullanılarak 3 gruba ayrıldığında ortaya çıkan değerler TABLO 11 de, AG_(d) (hipoalbuminemi durumunda normal albümin düzeyine göre düzeltilmiş anyon gap) ve HCO₃⁻ değerleri temel alınarak hesaplanan düzeltilmiş delta oran (delta oran_(d)) kullanılarak 3 gruba ayrıldığında ortaya çıkan değerler TABLO 12 da gösterilmiştir.

Tablo 11: ANYON GAP (Delta oran) kullanılarak yapılan metabolik asidoz alt gruplaması

(**HAGMA**: High anion gap metabolic acidosis, *yüksek anyon gapli metabolik asidoz*; **NAGMA**: Normal anion gap metabolic acidosis, *normal anyon gapli metabolik asidoz*; **MİKST**: **HAGMA** ve **NAGMA** 'nın birlikte görüldüğü grup)

ANYON GAP	SAYI	%	MORTALİTE			APACHEII	ÖNGÖRÜLEN MORTALİTE	SMR	YBÜ YATIŞ		MV UYGULANMA	
			SAYI	%	p				ORTALAMA	p	ORTALAMA	p
HAGMA	305	72,62	99	32,45	*	22,70±7,49	44,80±25,68	0,72	105,68±157,23	*	60,90±124,65	*
					<0,05					<0,05		>0,05
NAGMA	84	20,00	25	29,76	**	20,67±7,65	40,07±25,46	0,74	166,91±203,17	**	87,01±172,48	**
					>0,05					<0,05		>0,05
MİKST	31	7,38	13	41,93	***	25,87±9,24	53,92±26,21	0,79	167,03±353,85	***	112,35±338,08	***
					>0,05					>0,05		>0,05

* : Genel hasta grubunda **HAGMA** saptanmayan olgular ile kıyaslandığında ; ** : Genel hasta grubunda **NAGMA** saptanmayan olgular ile kıyaslandığında ; *** Genel hasta grubunda **MİKST** metabolik asidoz saptanmayan olgular ile kıyaslandığında .

Metabolik asidoz alt gruplaması delta oran kullanılarak yapıldığında **HAGMA** en sık görülen grup olarak saptandı(%73). **HAGMA** grubunda mortalite oranı genel hasta grubunda **HAGMA** saptanmayan olgulara kıyasla yüksek saptanırken ($p<0,05$), **NAGMA** ve **MİKST** grubuyla, sırasıyla genel grup non-**NAGMA** ve genel grup non-**MİKST** olgular arasında mortalite açısından anlamlı fark saptanmadı. Üç grupta da mekanik ventilasyon uygulanma süresinde genel hasta grubuna kıyasla anlamlı fark saptanmazken ($p>0,05$), genel hasta grubuna kıyasla yoğun bakım yatış süresi **HAGMA** grubunda düşük, **NAGMA** grubunda yüksek saptandı ($p<0,05$).

Tablo 12: DÜZELTİLMİŞ ANYON GAP (Düzeltilmiş delta oran, Delta oran_(d)) kullanılarak yapılan metabolik asidoz alt gruplaması

(**HAGMA**: High anion gap metabolic acidosis, *yüksek anyon gapli metabolik asidoz*; **NAGMA**: Normal anion gap metabolic acidosis, *normal anyon gapli metabolik asidoz*; **MİKST**: **HAGMA** ve **NAGMA** 'nın birlikte görüldüğü grup)

ANYON GAP (Düzeltilmiş)	SAYI	%	MORTALİTE			APACHEII	ÖNGÖRÜLEN MORTALİTE	SMR	YBÜ YATIŞ		MV UYGULANMA	
			SAYI	YÜZDE	p				ORTALAMA	p	ORTALAMA	p
HAGMA	352	83,81	118	33,52	*	22,86±9,27	45,30±25,36	0,74	113,74±182,22	*	67,61±152,21	*
					<0,05					<0,05		>0,05
NAGMA	24	5,71	6	25,00	**	21,25±7,63	41,19±25,43	0,61	186,54±202,91	**	116,99±172,74	**
					>0,05					>0,05		>0,05
MİKST	44	10,48	13	29,53	***	20,56±6,71	39,51±18,12	0,75	157,27±208,40	***	61,97±144,34	***
					>0,05					>0,05		>0,05

* : Genel hasta grubunda **HAGMA** saptanmayan olgular ile kıyaslandığında ; ** : Genel hasta grubunda **NAGMA** saptanmayan olgular ile kıyaslandığında ; *** : Genel hasta grubunda **MİKST** metabolik asidoz saptanmayan olgular ile kıyaslandığında .

Delta oran_(d) kullanılarak yapılan grupta da HAGMA en sık görülen grup olarak saptandı. Genel grupta HAGMA saptanmayan hastalara kıyasla HAGMA grubunda mortalite anlamlı olarak yüksek, yoğun bakım yatış süresi anlamlı olarak düşük saptandı (p<0,05). NAGMA ve MIXT gruplarıyla genel grup hastaları arasında mortalite, yoğun bakım yatış süresi ve mekanik ventilasyon uygulanma süresi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı(p>0,05).

Metabolik asidoz alt gruplaması ve etyolojiye yönelik sınıflamanın metabolik asidozda uygulanacak tedavi yönteminin belirlenmesi açısından çok önemli olduğunu, yoğun bakımda yatan kritik hastalarda hipoalbumineminin çok sık karşılaşılan sorunlardan olduğunu ve Anyon gap'in bu sınıflamayı yapmada yetersiz olduğunu göz önünde bulundurarak; çalışmamızda metabolik asidoz alt gruplama ve HAGMA grubunda etyolojiye yönelik sınıflamayı (laktik asidoz ve non-laktik asidoz) normal albümin düzeyine göre düzeltilmiş anyon gap (AG_(d)) kullanılarak yapılan gruptaki rakamları esas alarak yaptık.

Metabolik asidoz alt gruplaması yapıldıktan sonra, etyolojiye yönelik sınıflandırma yapılarak HAGMA grupları 'laktat > 2 mmol/L' kriterini sağlayan hastalar; laktik asidoz, 'laktat > 2 mmol/L' kriterini sağlamayan hastalar; non-laktik asidoz olacak şekilde iki farklı gruba ayrılarak mortalite, yatış süresi ve mekanik ventilasyon uygulama süresi açısından birbirleriyle karşılaştırıldı. (Tablo 13)

Tablo 13: HAGMA etyolojiye yönelik sınıflandırma

	SAYI	%	MORTALİTE			APACHE II	ÖNGÖRÜLEN MORTALİTE	SMR	YBÜ YATIŞ		MV UYGULAMA		
			SAYI	%	p				p	SAAT	p	SAAT	
HAGMA	Laktik asidoz	215	61,07	85	39,53	*	23,83±9,83	48,07±26,41	0,84	*	102,82±140,99	*	56,88±108,20
	non-Laktik asidoz	137	38,92	33	24,12	<0,05	21,34±8,12	41,08±23,26	0,58	>0,05	130,87±233,08	>0,05	84,46±209,98

* : HAGMA grubu içindeki laktik asidoz ve non-laktik asidoz olguları kıyaslandığında.

HAGMA grubu etyolojiye yönelik sınıflandırma sonrasında, laktik asidoz grubunda mortalite oranı non-laktik asidoz grubundan anlamlı olarak yüksek bulunurken, iki grup arasında yoğun bakım yatış süresi ve mekanik ventilasyon uygulama süresi açısından anlamlı fark tespit edilmedi. Laktik asidoz grubunun

mortalite oranları genel grup hastalarından anlamlı olarak yüksek bulunurken ($p<0,05$), non-laktik metabolik asidoz grubunun mortalite oranları ile genel grup hastalarının mortalite oranları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

5.2.1.1. Laktat

Genel hasta grubunda ki 364 hiperlaktatemi olgusunun 120' sinde hiperlaktatemi olmasına rağmen metabolik asidoz tespit edilmezken 244 olduga hiperlaktatemiye metabolik asidoz eşlik ettiği saptandı.

Genel hasta grubunda ortalama laktat değeri 3,02 mmol/L iken metabolik asidozlu hasta grubunda 3,79 mmol/L; median laktat değeri ise genel hasta grubunda 2 mmol/L iken, metabolik asidoz hasta grubunda 2,5 mmol/L saptandı.

Genel hasta grubunda hiperlaktatemili olguların tamamının ve metabolik asidoz eşlik edip etmediğine göre yapılan alt gruplandırmanın sayısal, yoğun bakım yatış süresi mekanik ventilasyon uygulanma süresi ve mortalite açısından karşılaştırılması Tablo 14 de gösterilmiştir

Tablo 14: Genel hasta grubunda hiperlaktateminin dağılımı

	SAYI	%	MORTALİTE			APACHE II	ÖNGÖRÜLEN MORTALİTE %	STANDARDİZE MORTALİTE ORANI	YBÜ YATIŞ(SAAT)	MV UYGULANMA
			SAYI	%	p					
LAKTAT > 2 (HİPERLAKTATEMİ)	364	47,96	122	33,51	*	22,29	43,94	0,76	110,59±151,23	60,09±103,44
LAKTAT > 2 + BE ≥ -2	120	15,81	28	23,33	**	19,55	36,32	0,64	113,09±169,66	55,96±99,01
LAKTAT > 2 + BE < -2	244	32,15	94	38,52	***	23,63	47,21	0,82	109,14±142,86	61,67±112,26

* : Genel hasta grubunda laktat yüksekliği olmayan olgular ile kıyaslandığında ; ** : Genel hasta grubunda 'Laktat > 2 + BE ≥ -2' kriterini sağlamayan olgular ile kıyaslandığında ; *** :Genel hasta grubunda ' LAKTAT > 2 + BE < -2 ' kriterini sağlamayan hastalar ile kıyaslandığında

Metabolik asidozun eşlik ettiği hiperlaktatemili olgular, metabolik asidozlu hastalardaki medyan laktat değeri (2.5 mmol/L) ve farklı kritik laktat değerleri (5, 7 ve

10 mmol/L) sınır kabul edilerek yeniden gruplandırıldı. Bu gruplandırmanın sayısal değerleri ve mortalite ile ilişkileri Tablo 15 de gösterilmiştir.

Tablo 15: Metabolik asidozun eşlik ettiği hiperlaktatemili olguların laktat değerlerine göre dağılımı

METABOLİK ASİDOZ VAR	SAYI	MORTALİTE		ÖNGÖRÜLEN MORTALİTE %	STANDARDİZE MORTALİTE ORANI
		SAYI	%		
LAKTAT > 2,5*	205	80	39,02	49	0,79
LAKTAT > 5	104	56	53,84	57	0,94
LAKTAT >7	61	40	65,57	67	0,98
LAKTAT > 10	29	19	65,51	71	0,92

* : Metabolik asidozlu hastalarda medyan laktat değeri.

Metabolik asidozun eşlik etmediği hiperlaktatemili olgular, hiperlaktatemi eşik değeri 4 mmol/L olarak kabul yeniden edilip gruplandırıldığında grupların sayısal değerleri ve mortalite oranları Tablo 16 da gösterilmiştir.

Tablo 16: Metabolik asidozun eşlik etmediği hiperlaktatemili olgularının laktat değerlerine göre dağılımı

METABOLİK ASİDOZ YOK	SAYI	MORTALİTE		ÖNGÖRÜLEN MORTALİTE %	STANDARDİZE MORTALİTE ORANI
		SAYI	%		
Laktat 2-4	93	17	18,27	33,72	0,54
Laktat > 4	27	11	40,74	46,51	0,88

Metabolik asidozun eşlik etmediği hiperlaktatemili 120 olguda, laktat > 4 mmol/L kriterini sağlayan hastaların mortalite oranının ; Laktat ≤ 4 mmol/L olan hastalara kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi (p<0,05).

5.2.1.2. Hiperkloremi (Cl / Na > 0,79) ve Hipokloremi (Cl / Na < 0,75)

Asit baz bozukluklarının değerlendirilmesinde hiperkloreminin asitleştirici rolünü tespit etmek amacıyla serum klor düzeyini kullanmak yerine, Stewart yaklaşımının da önermiş olduğu gibi sodyum değerleri ile ilişkisine ve bunun bir uygulaması olarak da klor / sodyum oranına bakmak daha uygundur. Serum ‘Klor / Sodyum oranı > 0,79’ kriterine uyan metabolik asidozlu hastalarda hiperkloreminin asidozun nedeni yada nedenlerinden biri olabileceği akılda tutulmalıdır.

Çalışmamızda Cl^- / Na^+ oranı ortalaması metabolik asidoz grubunda 0,749 saptanırken, genel hasta grubunda 0,737, medyan değer ise her iki grupta da 0,735 olarak saptandı. Genel hasta grubunda ‘ Cl^- / Na^+ oranı > 0,79’ kriterine uyan 78 olgunun 64’ünde(%82) metabolik asidoz saptandı. Cl^- / Na^+ oranı > 0,79 olan 78 olgudaki mortalite oranı %29 olarak saptandı.

Çalışmamızda metabolik asidozlu hasta grubunda düzeltilmiş anyon gap kullanılarak yapılan alt gruplamadaki rakamlar esas alındığında ($HAGMA_{(d)}$: 352, $NAGMA_{(d)}$: 24, $MİKST_{(d)}$: 44) tek başına ($SAF\ NAGMA_{(d)}$) ve $HAGMA_{(d)}$ ile birlikte ($MİKST$) olmak üzere toplam 68 hasta da $NAGMA$ yani hiperkloremik metabolik asidoz saptandı.

Metabolik asidozlu hasta grubunda ‘Basit anyon gap_(düzeltilmemiş) ≤ 12 ’ kriterinin ve ‘ $Cl^- / Na^+ > 0,79$ ’ kriterinin hiperkloremik metabolik asidoz ($NAGMA$) varlığını saptamadaki başarı oranları Tablo 17 ve 18 de gösterilmiştir.

Tablo 17: Metabolik asidozlu hastalarda ‘Cl / Na > 0,79’ kriterinin NAGMA (hiperkloremik metabolik asidoz) varlığını saptamadaki başarı oranları.

	NAGMA VAR*	NAGMA YOK*	TOPLAM
Cl/Na > 0,79	54	10	64
Cl/Na \leq 0,79	14	342	356

* : Delta oran $\leq 0,8$ olan hastalarda $NAGMA$ ’nın tek başına yada $HAGMA$ ile birlikte varlığı kabul edildi.

Metabolik asidozlu hastalarda ‘Cl⁻ / Na⁺ > 0,79’ kriterinin NAGMA varlığını saptamadaki sensitivitesi: %79,4 , spesifitesi: %97,15, pozitif prediktif değeri: %84,4, negatif prediktif değeri: % 96,1, doğruluğu: %94,3 olarak saptandı.

Tablo 18: Metabolik asidozlu hastalarda ‘Basit anyon gap_(düzeltilmemiş) ≤ 12’ kriterinin NAGMA_(d) (hiperkloremik metabolik asidoz) varlığını saptamadaki başarı oranları.

	NAGMA VAR*	NAGMA YOK*	TOPLAM
AG ≤ 12	41	4	45
AG > 12	23	342	375

* : NAGMA varlığı Düzeltilmiş Anyon Gap ve HCO₃⁻ değerlerinin normal değerlerden sapmalarının birbirleriyle oranlanması sonucu elde edilen delta oran kullanılarak saptandı. Delta oran ≤ 0,8 olan hastalarda NAGMA’ nın tek başına yada HAGMA ile birlikte varlığı kabul edildi.

Metabolik asidozlu hastalarda ‘Basit anyon gap_(düzeltilmemiş) ≤ 12’ kriterinin NAGMA_(d) (düzeltilmiş anyon gap e göre yapılan sınıflamadaki NAGMA) varlığını saptamada ki sensitivitesi: % 64,1 , spesifitesi: % 98,8 , pozitif prediktif değeri : % 91,1, negatif prediktif değeri: %91,1 ,doğruluk : % 91,2 olarak saptandı.

Plazmada ölçülemeyen anyonların artışına bağlı gelişen Anyon açığı artmış metabolik asidoz (HAGMA) olgularının toplam sayısını elde etmek için düzeltilmiş anyon gap kullanılarak yapılan metabolik asidoz alt gruplamasındaki rakamlar esas alındığında ; 396 olguda, tek başına yada mikst grubun komponenti olarak HAGMA_(d) (Düzeltilmiş anyon gap kullanılarak yapılan metabolik asidoz alt gruplamasındaki HAGMA) saptandı. [352 saf HAGMA_(d) + 44 MİKST_(d) (HAGMA+ NAGMA)].

Metabolik asidoz tespit edilen 420 hastada ‘Cl⁻ / Na⁺ < 0,75’ ve ‘Anyon gap > 12’ kriterlerinin Düzeltilmiş anyon gap ile tespit edilen anyon açığı artmış metabolik asidozlu hastaları saptamadaki başarıları ve tanı testi olarak kullanılabilirliklerinin birbirleri ile ve düzeltilmiş anyon gap ile kıyaslaması Tablo 19 ve 20 de gösterilmiştir.

Tablo 19: Cl / Na oranının düzeltilmiş anyon gap kullanılarak gruplandırılan metabolik asidoz olgularında HAGMA varlığını (Saf HAGMA ve MİKST grup HAGMA KOMPONENTİ) saptamadaki etkinliği

	HAGMA VAR*	HAGMA YOK*	TOPLAM
Cl/Na < 0,75	233	3	236
Cl/Na ≥ 0,75	163	21	184

*. Delta oran ≥ 0,4 olan hastalarda HAGMA' nın tek başına yada NAGMA ile birlikte varlığı kabul edildi.

‘Cl/Na <0,75’ kriterinin plazmada ölçülemeyen anyonların artışına bağlı metabolik asidoz varlığını (HAGMA + MİKST_{HAGMA KOMPONENTİ}) saptamadaki sensitivitesi: %58,9, spesifitesi : % 87,5, pozitif prediktif değeri: %98,7, negatif prediktif değeri: %11,4 , doğruluk: :%60,7 saptandı

Tablo 20: Basit (Düzeltilmemiş) anyon gap parametresinin, düzeltilmiş anyon gap kullanılarak gruplandırılan metabolik asidoz olgularında HAGMA varlığını (Saf HAGMA ve MİKST grup HAGMA KOMPONENTİ) saptamadaki etkinliği

	HAGMA VAR*	HAGMA YOK*	TOPLAM
AG > 12	373	0	373
AG ≤ 12	23	24	47

* HAGMA varlığı düzeltilmiş anyon gap ve HCO₃⁻ değerlerinin normal değerlerden sapmalarının birbirleriyle oranlanması sonucu elde edilen delta oran kullanılarak saptandı. Delta oran ≥ 0,4 olan hastalarda HAGMA' nın tek başına yada NAGMA ile birlikte varlığı kabul edildi.

‘Basit (Düzeltilmemiş) Anyon gap > 12’ kriterinin plazmada ölçülemeyen anyonların artışına bağlı metabolik asidoz varlığını (HAGMA_(d) + MİKST_(d)) saptamadaki sensitivitesi: %94,2 ,spesifitesi : % 100 ,pozitif prediktif değeri: 100 , negatif prediktif değeri: %51,1 , doğruluk: 94,5 saptandı.

Genel hasta grubunda ‘Cl/Na oranı > 0,79’ kriterini sağlayan hastalar ile sağlamayan hastalar arasında mortalite açısından istatitksel olarak anlamlı fark saptanmadı.(p > 0.05)

Genel hasta grubunda ölen ve sağ kalan hastalar arasında Cl / Na değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken (p < 0,05), metabolik asidoz grubunda fark saptanmadı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar Cl⁻ / Na⁺ oranlarına göre gruplandırıldığında bu grupların sayısal değerleri ve mortalite oranları tablo 21 de gösterilmiştir.

Tablo 21: Cl / Na oranına göre yapılan grupların mortalite oranları

Cl/Na	SAYI	ÖLÜ/SAĞ	MORTALİTE		PREDİKTİF	SMR
			%	P	MORTALİTE	
<0,75	494	120/374	24,29	> 0,05*	39,02	0,62
0,75-079	187	65/122	34,75	< 0,05**	44,53	0,78
>0,79	78	23/55	29,48	> 0,05***	40,12	0,74

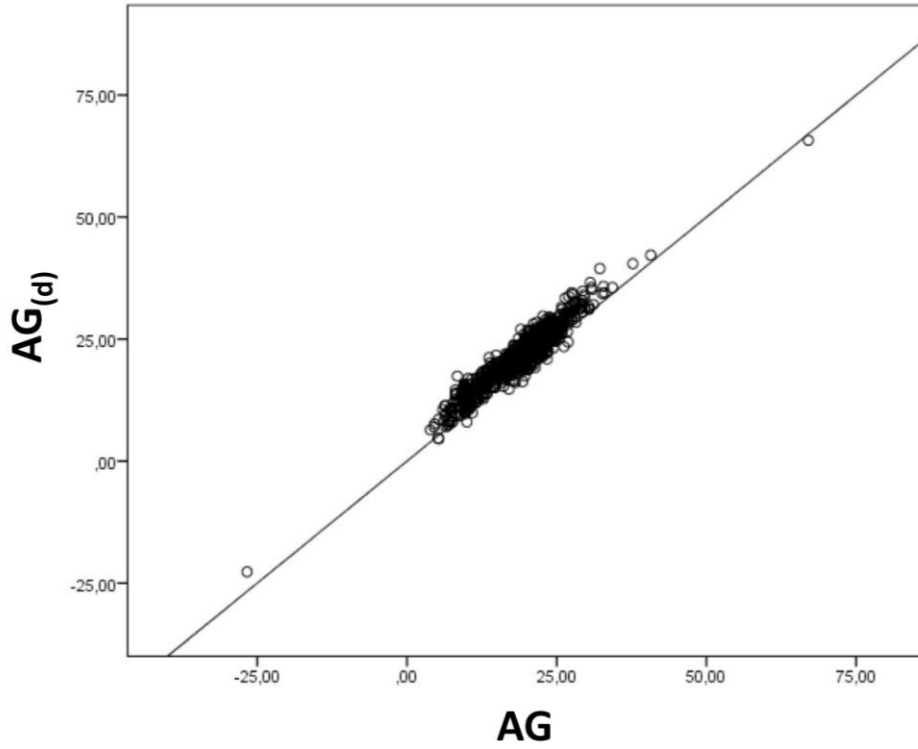
* : Genel hasta grubunda Cl/Na < 0,75 olmayan olgularla kıyaslandığında ; ** : Genel hasta grubunda Cl/Na 0,75-0,79 arasında olmayan olgularla kıyaslandığında ; ***: Genel hasta grubunda Cl/Na > 0,79 olmayan olgularla kıyaslandığında.

5.2.1.3. Anyon Gap

Genel hasta grubunda anyon gap ortalaması 18,34 (±6,34) mmol/L, normal albümin düzeyine göre düzeltilmiş anyon gap ortalaması (AG_(d)) 20,98 (±6,37) mmol/L saptandı. Her iki hasta grubunda da anyon gap düzeylerinin normal sınırların üzerinde olduğu dikkat çekmektedir.

Genel hasta grubunda ölen ve yaşayan hastalar arasında AG düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmazken (p > 0,05), AG_(d) ölen hastalarda (22,31 ± 7,43) yaşayan hastalara kıyasla (20,48 ± 5,85) daha yüksek saptandı ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (p < 0,05).

Metabolik asidozun alt grup gruplamasında kullanılan AG ve AG_(d) arasındaki korelasyon irdelendiğinde; AG ile AG_(d) arasında pozitif anlamlı yüksek düzeyde korelasyon saptandı (%96). (Şekil 8)



Şekil 8: Metabolik asidozlu hasta grubunda AG ve AG_(d) arasındaki korelasyon

5.3. Mortalite

Değerlendirilmeye alınan genel grubun (n:759) mortalite oranı: % 27,41 , ortalama APACHE II skoru : 21,01 ($\pm 8,44$) , prediktif mortalite oranı %40,32 $\pm 25,63$, standardize mortalite oranı ise 0,68 olarak saptandı. (Tablo 6)

Metabolik asidoz saptanan hastalarda (n:420) ise mortalite oranı %32,60, APACHE II skoru 22,5 ($\pm 9,12$), prediktif mortalite oranı %44,6 ($\pm 25,02$) , standardize mortalite oranı ise 0,48 olarak saptandı. (Tablo 9)

Genel grupta metabolik asidoz saptanan hastalarla saptanmayan hastalar arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ($p < 0,05$), mekanik ventilasyon uygulama ve yoğun bakım yatış süresi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Genel hasta grubunda ölen ve sağ kalan hastalar arasında *yaş*, *APACHE II skoru*, *yoğun bakım yatış süresi*, *mekanik ventilasyon uygulama süresi*, *pH*, *pO₂*, *pCO₂*, *SO₂*, *Cl / Na⁺*, *laktat*, *HCO₃⁻*, *BE*, *AG_(d)* ve *albümin* parametrelerinde anlamlı fark saptandı (P<0,05). (Tablo 22)

Tablo 22: Genel hasta grubunda yaşayan ve ölen hastalarda arter kan gazı ve biyokimyasal parametreler

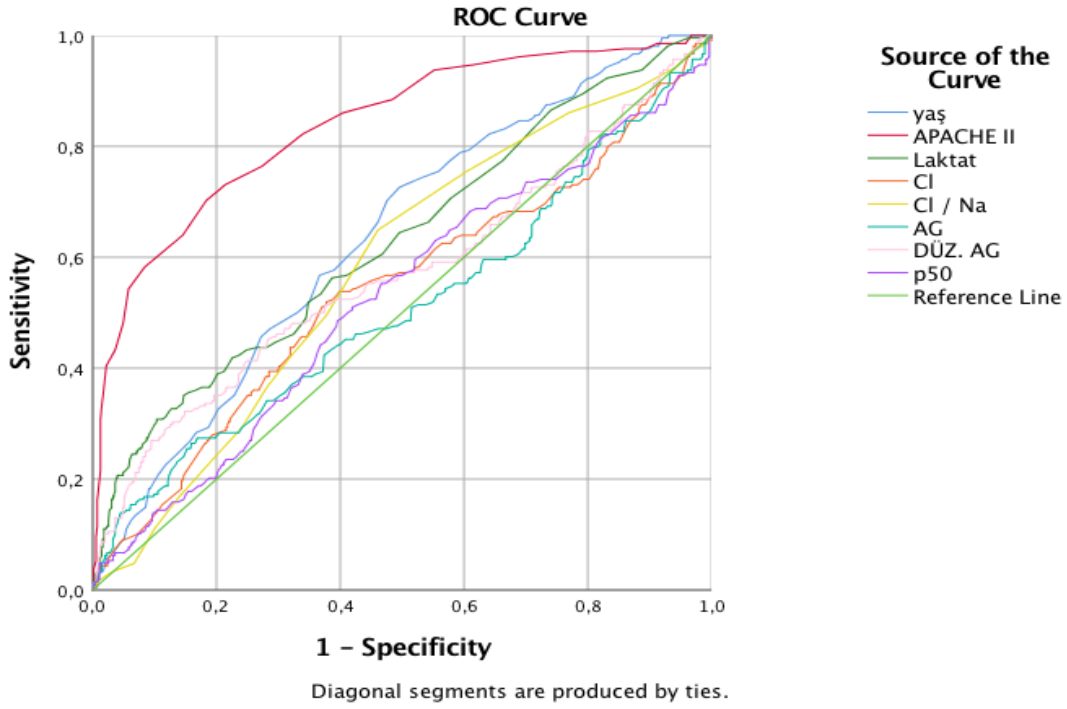
	YAŞAYAN		ÖLEN		P
	ORT.	SS	ORT	SS	
YAŞ	53,98	20,82	63,23	16,41	0,000
APACHE II	18,19	6,41	28,47	8,62	0,000
YBÜ YATIŞ SÜRESİ (saat)	90,39	141,50	208,10	251,00	0,000
MV UYGULAMA (saat)	32,38	101,81	171,28	212,62	0,000
Ph	7,37	0,08	7,31	0,13	0,000
PO₂	130,00	60,34	115,77	74,03	0,007
PCO₂	39,44	9,70	41,48	14,93	0,028
SO₂	96,21	7,08	93,81	9,23	0,001
GLUKOZ	170,18	59,71	162,03	82,55	0,134
Na	139,28	4,16	139,14	7,16	0,737
K	3,60	0,65	3,82	0,96	0,000
Cl	102,24	5,96	103,20	7,26	0,065
Cl / Na	0,73	0,04	0,74	0,04	0,027
LAKTAT	2,57	2,20	4,20	3,80	0,000
P₅₀	29,90	5,85	30,73	7,33	0,108
HCO₃	22,25	3,87	20,80	6,07	0,000
BE	2,33	4,60	-4,52	7,44	0,000
AG	18,19	5,87	18,72	7,45	0,302
AG_(d)	20,48	5,85	22,31	7,43	0,000
ALBUMİN	3,28	0,74	2,76	0,68	0,000

Metabolik asidoz grubunda ise ölen ve sağ kalan hastalar arasında genel gruptan farklı olarak; *p50*, *Na* ve *glukoz* değerlerinde de anlamlı fark saptanırken ($p<0,05$) , *pO₂* ve *Cl/Na* parametrelerinde metabolik asidoz grubunda anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). (Tablo 23)

Tablo 23: Metabolik asidoz grubunda yaşayan ve ölen hastalarda arter kan gazı ve biyokimyasal parametreler

	YAŞAYAN		ÖLEN		P
	ORT.	SS	ORT	SS	
YAŞ	50,72	21,13	62,11	16,84	0,000
APACHEII	18,94	6,82	29,86	8,92	0,000
YBÜ YATIŞ SÜRESİ (saat)	90,44	117,81	187,88	266,22	0,000
MV UYGULAMA (saat)	28,34	72,31	155,08	226,53	0,000
pH	7,34	0,08	7,27	0,13	0,042
PO₂	134,21	60,81	119,97	78,31	0,216
PCO₂	37,08	9,71	38,60	15,33	0,009
SO₂	95,73	8,78	93,22	10,11	0,014
GLUKOZ	177,80	67,06	161,78	84,70	0,045
Na	139,31	4,04	138,25	6,78	0,045
K	3,70	0,69	4,01	0,96	0,000
Cl	103,97	5,67	103,87	7,14	0,872
Cl / Na	0,74	0,04	0,75	0,04	0,259
LAKTAT	3,15	2,72	5,10	4,23	0,000
p50	30,47	5,53	32,26	8,04	0,008
HCO₃	19,56	2,84	17,55	4,07	0,000
BE	-5,60	3,38	-8,55	5,20	0,000
AG	19,54	6,34	20,88	7,41	0,055
AG_(d)	22,02	6,28	24,53	7,18	0,000
DELTA ORAN	2,24	2,49	1,34	3,76	0,004
DELTA ORAN_(d)	3,01	2,73	1,75	6,89	0,008
ALBUMİN	3,20	0,72	2,74	0,68	0,000

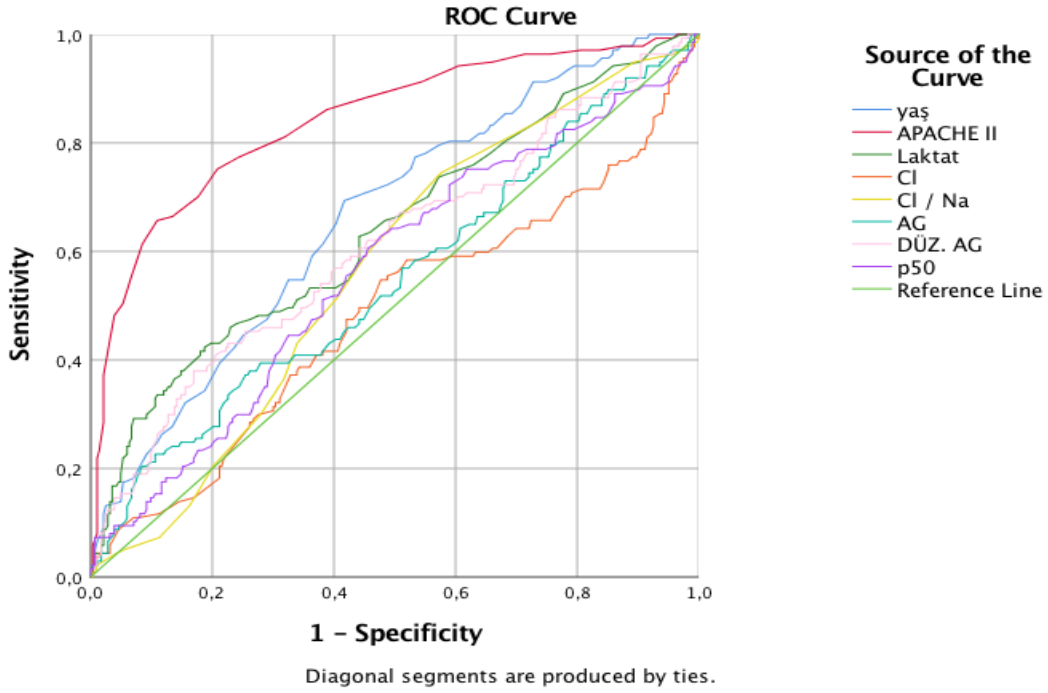
Genel ve metabolik asidoz hasta gruplarında asit baz bozukluğu tanılması ve sınıflaması için kullanılan bazı parametrelerin mortaliteyi öngörebilmek adına tanı aracı olarak kullanılmaları ve olası ise en uygun pozitiflik sınır(cut off) değerinin tespiti için ve çeşitli cut off değerlerinde bu parametrelerin mortaliteyi öngörmedeki spesifite ve sensitivitelelerini belirleyebilmek adına yapılan analizde yaş, APACHE II, laktat, AG_(d), AG, P₅₀, klor ve klor / sodyum parametreleri için çizdirilen ROC eğrileri (şekil 9 ve 10) ve eğri üzerinden hesap edilen eğri altında kalan alanlar (AUC, area under curve) tablo 24 ve tablo 25 de gösterilmiştir.



Şekil 9: Genel hasta grubunda yaş, APACHE II, laktat, Cl, Cl / Na, AG, AG_(d) ve P₅₀ parametrelerinin mortaliteyi öngörmedeki kullanılabilirliklerinin değerlendirilmesi

Tablo 24: Genel hasta grubunda yaş, Apache II, pH, BE, laktat, Cl, Cl / Na, AG, AG_(d) parametrelerinin Roc eğrisinden elde edilen eğri altında kalan alan değerleri (ROC-AUC)

<i>DEĞİŞKEN</i>	<i>EĞRİ ALTINDA KALAN ALAN</i>	<i>STANDARD HATA</i>	<i>P</i>	<i>%95 GÜVEN ARALIĞI</i>	
				<i>ALT LİMİT</i>	<i>ÜST LİMİT</i>
<i>APACHE II</i>	0,837	0,017	0,000	0,804	0,871
<i>YAŞ</i>	0,635	0,022	0,000	0,592	0,678
<i>LAKTAT</i>	0,628	0,023	0,000	0,583	0,674
<i>Cl / Na</i>	0,581	0,023	0,001	0,537	0,626
<i>AG_(d)</i>	0,571	0,025	0,003	0,522	0,620
<i>Cl</i>	0,540	0,025	0,087	0,492	0,589
<i>P₅₀</i>	0,527	0,024	0,251	0,480	0,574
<i>AG</i>	0,510	0,025	0,667	0,461	0,559



Şekil 10: Metabolik asidozlu hasta grubunda yaş, APACHE II, laktat, Cl, Cl / Na, AG, AG_(d) ve P₅₀ parametrelerinin mortaliteyi öngörmedeki kullanılabilirliklerinin değerlendirilmesi

Tablo 25: Metabolik asidozlu hasta grubunda yaş, APACHE II, laktat, Cl, Cl / Na, AG, AG_(d) ve P₅₀ parametrelerinin Roc eğrisinden elde edilen eğri altında kalan alan değerleri (ROC-AUC)

DEĞİŞKEN	EĞRİ ALTINDA KALAN ALAN	STANDARD HATA	P	%95 GÜVEN ARALIĞI	
				ALT LİMİT	ÜST LİMİT
APACHE II	0,842	0,021	0,000	0,800	0,884
YAŞ	0,663	0,028	0,000	0,609	0,717
LAKTAT	0,640	0,030	0,000	0,582	0,698
AG _(d)	0,609	0,030	0,000	0,550	0,669
Cl / Na	0,568	0,029	0,024	0,511	0,624
P ₅₀	0,566	0,030	0,029	0,507	0,625
AG	0,548	0,031	0,108	0,488	0,609
Cl	0,484	0,032	0,595	0,422	0,546

Bu değerlendirme sonrasında her iki hasta grubunda da mortaliteyi öğörmek adına en güçlü kestirim gücüne sahip olan parametrenin APACHE II skoru olduğu ve APACHE II skora sistemine eğri altına kalan alanının (genel hasta grubunda AUC:0,837; metabolik asidoz grubunda AUC:0,842) ideal değerlere yakın olduğu saptandı. Genel hasta grubunda yaş (AUC:0,635) ve laktat değerinin (AUC:0,628) mortaliteyi öğörmek adına zayıf kestirim gücüne, Cl/Na (AUC:0,581) ve AG_(d)' in (AUC:0,571) ise çok zayıf kestirim gücüne sahip olup ideal değerlerden uzak oldukları saptandı. Cl, AG ve p50 parametrelerinin 0,5 değeri güven sınırlarının dışında kaldığı için ölen ve yaşıyan hasta gruplarını ayırma başarısında istatistiksel olarak anlamlı bir tanı değeri saptanmadı ($p > 0,05$).

Metabolik asidoz grubunda ise yaş (AUC:0,663) ve laktata (AUC:0,640) ek olarak AG_(d)'in de (AUC:0,609) mortaliteyi öğörmek adına zayıf kestirim gücüne sahip olduğu gözlemlendi.

Cl⁻ / Na⁺ oranının ise genel hasta grubunda olduğu gibi metabolik asidozlu hasta grubunda da mortaliteyi öğörmek adına çok zayıf kestirim gücüne (AUC:0,568) sahip olduğu saptandı.

Genel hasta grubunda ölen ve yaşıyan hasta gruplarını ayırma başarısında istatistiksel olarak anlamlı tanı değeri saptanmayan P₅₀ değerininin metabolik asidozlu hasta grubunda mortaliteyi öğörmek adına çok zayıf kestirim gücüne (AUC:0,566) sahip olduğu gözlemlendi.

Metabolik asidozlu hastalarda laktat, AG_(d), P₅₀ ve Cl⁻ / Na⁺ parametrelerinin herbiri için farklı koordinat noktaları içeren 4 farklı ROC eğrisi çizdirildi. ROC eğrisi üzerinden sol üst köşeye en yakın noktayı veren değer tespit edilerek en uygun pozitiflik sınır değeri olarak kaydedildi. Bu dört parametrenin metabolik asidoz hasta grubundaki medyan değerleri, en uygun pozitiflik sınır değeri (*cut-off*) ve her parametre için ayrı belirlenen kritik eşik değerleri kesim (*cut-off*) noktası kabul edildiğinde mortaliteyi öğörmedeki duyarlılıkları, özgülükleri, doğrulukları, pozitif ve negatif prediktif

değerleri hesaplanarak farklı kesim (*cut-off*) değerlerinde mortaliteyi öngörmedeki etkinlikleri kıyaslandı.

Laktat, P₅₀, Cl/Na ve AG_(d) parametrelerinin median değerleri (Laktat:2,5 mmol/L, P₅₀:28,1 mmHg, Cl⁻ / Na⁺: 0,735 , AG_(d): 21,4 mmol/L), çeşitli kritik eşik değerleri ve en uygun pozitiflik sınır değerleri kesim (*cut-off*) noktası olarak alındığında, bu parametrelerin metabolik asidozlu kritik hastalarda mortaliteyi öngörmedeki başarı etkinliklerinin karşılaştırılması Tablo 26, 27, 28, 29 da gösterilmiştir.

Tablo 26: Metabolik asidozlu hastalarda, laktat parametresinin farklı cut-off noktalarında mortaliteyi öngörmedeki etkinliği

<i>CUT-OFF</i>	SENSİTİVİTE (DUYARLILIK)	SPESİFİTE (ÖZGÜLLÜK)	POZİTİF PREDİKTİF DEĞER	NEGATİF PREDİKTİF DEĞER	DOĞRULUK (ACCURANCY)
2,35**	63,5	54,06	40,09	75,36	57,14
2,5*	58,39	55,33	39,02	73,48	56,66
5	40,87	83,03	53,84	74,36	80,71
7	29,19	92,57	65,67	72,98	71,93
10	13,86	96,46	65,57	69,82	69,52

(* : En uygun pozitiflik sınır (*cut-off*) değeri ; ** : metabolik asidozlu hastalarda laktat medyan değeri,)

Tablo 27: Metabolik asidozlu hastalarda ,düzeltilmiş Anyon gap parametresinin farklı cut-off noktalarında mortaliteyi öngörmedeki etkinliği

<i>CUT-OFF</i>	SENSİTİVİTE (DUYARLILIK)	SPESİFİTE (ÖZGÜLLÜK)	POZİTİF PREDİKTİF DEĞER	NEGATİF PREDİKTİF DEĞER	DOĞRULUK (ACCURANCY)
21,4*	67,15	41,69	36,53	73,75	50,71
23,5**	58,37	57,95	40,20	74,20	58,09
30	18,97	92,6	53,31	70,24	73,57

(* : metabolik asidozlu hastalarda anyon gap medyan değeri ; ** : En uygun pozitiflik sınır (*cut-off*) değeri)

Tablo 28: Metabolik asidozlu hastalarda, Cl / Na oranının farklı cut-off noktalarında mortaliteyi öngörmedeki etkinliği

<i>CUT-OFF</i>	SENSİTİVİTE (DUYARLILIK)	SPESİFİTE (ÖZGÜLLÜK)	POZİTİF PREDİKTİF DEĞER	NEGATİF PREDİKTİF DEĞER	DOĞRULUK (ACCURACY)
0,735*	60,32	55,49	39,67	74,83	86,90
0,790	13,21	84,07	28,15	66,57	60,71

(* : metabolik asidozlu hastalarda Cl/Na medyan değeri ve En uygun pozitiflik sınır değeri)

Tablo 29: Metabolik asidozlu hastalarda, P₅₀ parametresinin farklı cut-off noktalarında mortaliteyi öngörmedeki etkinliği

<i>CUT-OFF</i>	SENSİTİVİTE (DUYARLILIK)	SPESİFİTE (ÖZGÜLLÜK)	POZİTİF PREDİKTİF DEĞER	NEGATİF PREDİKTİF DEĞER	DOĞRULUK (ACCURACY)
26	83,95	17,66	33,04	69,44	39,28
28,1*	71,26	40,98	37,21	75,32	51,19
30**	56,52	57,62	38,94	73,58	56,42

(* : metabolik asidozlu hastalarda P₅₀ medyan değeri , ** : En uygun pozitiflik sınır (cut-off) değeri)

6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmaya alınan genel hasta grubu değerlendirildiğinde hastaların ortalama yaşının 55 (± 20) olduğu kadın/erkek oranının ise %46,6 / %53,4 olarak dağılım gösterdiği saptandı. Ortalama APACHE II skorunun 21,01 ($\pm 8,44$) olduğu, APACHE II skoruna göre öngörülen mortalite oranının %40,30 ($\pm 25,63$) olduğu saptandı. Gerçekleşen mortalite oranının ise %27,41 olduğu görüldü ve bu oran öngörülen mortalite ile kıyaslandığında standardize mortalite oranının 0,68 olduğu saptandı. Bu değerler yoğun bakıma yatan hastaların orta-yüksek yaş ve yüksek mortalite beklentisi olan hasta grubu olduğu ancak bu hastalarda mortalitenin beklenenden daha az gerçekleştiği yani yoğun bakım uygulaması açısından iyi bir performans işaret etmektedir.

Yoğun bakım mortalitesi Boniatti ve ark.'nın(34) yaptığı çalışmada %25,1, Gunnerson ve ark.'nın(35) yaptığı çalışmada %14,1 saptanmıştır. Özay ve ark.'nın(36) 2007-2010 yılları arasında yoğun bakım yatışı olan 2011 hastanın dahil edildiği çalışmada yoğun bakım mortalitesi %39 olarak bulunmuştur. Yoğun bakımların mortalite oranlarında ki bu farklılıkların nedeninin merkezler arasındaki yatan hasta profillerinin, yoğun bakıma kabul edilme ve taburculuk kriterlerinin, fiziki, donanımsal ve yoğun bakım uygulamalarındaki başarı oranlarının farklılıklarından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Yoğun bakıma yatan hastalar cinsiyet açısından değerlendirildiğinde erkeklerin kadınlara oranla yoğun bakıma yatışlarının daha fazla olduğu ancak aralarında mortalite açısından bir fark olmadığı saptandı. Erkek hastaların kadın hastalara oranla yoğun bakım yatışının daha fazla olduğu ancak mortalite açısından cinsiyetin bir fark yaratmadığı benzer çalışmalarda da saptanmıştır. (37)

Yoğun bakıma yatan hastaların ortalama yoğun bakım yatış süresi (ort:122,65 saat, ölen hastalarda: 208,10 saat, sağ kalan hastalarda:90,89 saat) ve mekanik ventilatör

desteği uygulanma süresi sırasıyla (ort:70,45 saat; ölen hastalarda:171,28 saat; sağ kalan hastalarda: 32,38 saat) saptanmış olup ölen ve sağ kalan hastalar arasında yoğun bakım yatış ve mekanik ventilasyon uygulanma süresi açısından anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$) (ölen hastalar ort. ybü yatış: 90,4 saat, sağ kalan hastalar ort ybü yatış: 208,1 saat). Benzer bulgular PA Vaan Beest ve ark.'nın(32) ve S-W Lee ve ark.'nın(38) yaptığı çalışmalarda da saptanmıştır .

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların arter kan gazı parametrelerinin ortalama değerleri inceleniğinde elde edilen ortalama değerler; pH: 7,36, PO₂: 126,10 PCO₂: 40,00, SO₂: 95,55, BE: -2,94, HCO₃: 21,85, Laktat: 3,02, Na:139,24, K:3,66, Cl: 102,51, AG: 18,35, Albumin: 3,14, AG_(d): 20,99 olarak saptanmıştır. Bu ortalama değerler, tek bir hastanın AKG'ı gibi değerlendirildiğinde metabolik asidoz varlığı dikkat çekmektedir.

Yoğun bakıma yatan hastaların yatış sonrası alınan ilk AKG'ları incelendiğinde; 759 hastanın 158'inde (%20,77) normal AKG değerleriyle karşılaştırırken, 601'inde (%79,33) tek ve çoklu asit baz bozukluğuna rastlanmıştır. Köse ve ark.(39) acil servise başvuran hastaların AKG'larından yaptığı bir çalışmada acil servise başvuran kritik hastaların %71'inde çeşitli asit baz bozukluklarına rastlandığını saptamışlardır ve bu çalışmada bizim çalışmamızla benzer rakamlar dikkati çekmektedir.

En sık karşılaşılan asit baz bozukluğunun 309 olguda %40,71 tekli sorun olarak, 111 (14,63) olguda kombine asit baz bozukluğunun komponenti olarak toplamda 420 olguda (%55,34) karşımıza çıkan metabolik asidoz , bunu takip eden ikinci sık grubun ise birden fazla bozukluğun birlikte bulunduğu mikst grup (%18,2) olduğu saptandı. Razavi ve ark.(40) batın cerrahisi yapılan hastaların ameliyat sonrası yoğun bakım takipleri sırasında en sık rastlanan asit baz bozukluğunun (% 65,7) metabolik asidoz olduğunu saptanmışlardır. Çalışmamız ile uyumun altında benzer hasta grubuna hizmet veriyor olmanın yattığını düşünmekteyiz.

En az bir Asit baz bozukluğu saptanan hastaların mortalite oranları, mekanik ventilasyon uygulama süreleri ve yoğun bakım yatış süreleri , asit baz bozukluğu

saptanmayan hastalarla (normal grup) kıyaslandığında; en az bir asit baz bozukluğu saptanan hastaların mortalitesinin, mekanik ventilasyon uygulanma süresinin ve yoğun bakım yatış süresinin daha yüksek olduğu dikkat çekmektedir ($p < 0,05$).

Ortalama yoğun bakım yatış süresinin en yüksek olduğu grubun metabolik alkaloz grubu (192,04 saat), mekanik ventilasyon uygulanma süresinin en yüksek olduğu grubun ise solunumsal asidozlu hasta grubu (114,47 saat) olduğu saptandı.

Asit baz bozuklukları arasında ise en yüksek mortalitenin birden fazla asit baz bozukluğunun birlikte görüldüğü mikst grupta (%41,31) olduğu saptandı. Mikst grup (138 olgu) kombinasyonları irdelendiğinde ise en sık birlikteliğin metabolik asidoz ve solunumsal asidoz birlikteliği olduğu (75 olgu), ve mortalite oranının bu birliktelikte %48 ile (36 olgu) diğer tüm primer ve kombine asit baz bozukluklarına kıyasla daha yüksek mortalite oranına sahip olduğu saptandı. Doğu Hindistanda Rath ve ark.(41) yaptığı çalışmada da mikst asit baz bozukluklarında mortalitenin, tekli asit baz bozuklarından daha yüksek olduğu (%44) ve ‘metabolik asidoz + solunumsal asidoz’ birlikteliğinin en sık görülen ve mortalite oranı en yüksek (%68,4) kombinasyon olduğu saptanmıştır. Köse ve ark.(39) acil serviste yaptıkları çalışmada mortalitenin en yüksek olduğu asit baz bozukluğunun , ‘metabolik asidoz + solunumsal asidoz’ kombinasyonunda ortaya çıktığını(%3) saptamışlardır. Çalışmamızda bu oranın % 48 olmasının nedeninin yoğun bakıma kabul edilen hastalarla acil servise kabul edilen hastaların hastalık ciddiyeti arasındaki farklılıktan doğduğunu düşünmekteyiz.

Metabolik asidoz tanılması birçok farklı çalışmada farklı yöntemle yapılmıştır(34, 35, 42). İbişoğlu ve ark.(43) metabolik asidoz tanılama yöntemlerini karşılaştırdıkları çalışmada; farklı tanılama yöntemleriyle metabolik asidoz sıklığının ve mortalite oranlarının değiştiğini ancak elde edilen metabolik asidoz tanılarının kendi aralarında uyum sergilediklerini ve bu uyumun ‘BE < -2 mmol/L kriteri’ ile pH ve HCO₃⁻ verilerinin birlikte kullanıldığı yöntemlerde en yüksek düzeyde olduğunu saptamışlardır. Biz çalışmamızda metabolik asidoz gruplamasını metabolik asidoz tanılması için referans değer olarak kabul edilen ve mortalite ile anlamlı ilişkisi olduğu

bildirilen (35, 43, 44) 'BE < -2 mmol/L' kriterine göre yaptığımızda 420 hastada (%55,34) metabolik asidoz saptadık. Genel ve metabolik asidoz hasta gruplarında ortalama albümin değerlerinin hipoalbuminemi sınırları içerisinde olduğu saptandı (Tablo 2,4) . Bu nedenle metabolik asidoz alt gruplaması AG ve normal albümin düzeyine göre düzeltilen anyon gap ($AG_{(d)}$) değerlerinin, Delta HCO_3^- değerine oranlanmasıyla elde edilen delta oran ve düzeltilmiş delta oran (Delta oran_(d)) kullanılarak ayrı ayrı yapıldığında ; HAGMA, NAGMA ve MİXT gruplarının her iki sınıflamadaki görülme sıklıkları, mortalite oranları, yoğun bakım yatış süreleri ve mekanik ventilatör uygulama süreleri arasındaki farklılıklar saptandı.

HAGMA her iki sınıflamada da en sık karşılaşılan metabolik asidoz alt grubu olarak tespit edildi (HAGMA: %72,62, HAGMA_(d) :%83,80). Alt gruplama delta orana ve düzeltilmiş delta orana (Delta oran_(d)) göre yapıldığında,her iki gruplamada da HAGMA saptanan hastalarla saptanmayan hastalar arasında mortalite açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanırken($p<0,05$) , NAGMA ve MİKST grupları ile genel grup içerisindeki NAGMA ve MİKST saptanmayan hastalar arasında mortlite açısından açıdan anlamlı fark saptanmadı($p<0,05$) . Metabolik asidoz alt gruplandırması delta oran ve düzeltilmiş delta oran kullanılarak yapıldığında her iki gruplamada da hiçbir alt grupta (HAGMA, NAGMA, MİKST) mekanik ventilatör uygulanma süresinde genel gruptaki diğer hastalara (HAGMA için; HAGMA saptanmayan , NAGMA için; NAGMA saptanmayan , MİKST için; MİKST saptanmayan) kıyasla anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Yoğun bakım yatış süresi hem delta oran ve hemde düzeltilmiş delta oran (Delta oran_(d)) kullanılarak yapılan gruplamalarda HAGMA grubunda, genel hasta grubunda HAGMA saptanmayan hastalara oranla düşük saptanırken; delta orana göre yapılan gruplandırmada NAGMA grubunda, NAGMA saptanmayan hastalara kıyasla yüksek saptandı ($p<0,05$). HAGMA grubundaki düşük yoğun bakım yatış sürelerinin yüksek mortalite oranlarına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Rath S. ve ark.(41) metabolik asidozlu hastalarda mortalite oranının %37 olduğunu, % 78 ile HAGMA grubunun en sık görülen grup olduğunu ve mortalite

oranının en yüksek HAGMA grubunda (%42) olduğunu saptamışlardır, aynı çalışmada HAGMA'lu hastaların etyolojik incelemesinde %46 oranında laktik asidoz saptanmış ve metabolik asidozun en sık nedeninin laktik asidoz olduğu kanısına varılmıştır.

Çalışmamızda metabolik asidozlu hasta grubunun mortalite oranı %32,6 olarak saptanmış olup, mortalite açısından metabolik asidozu olmayan hasta grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p < 0,05$) saptanmıştır.

Durward ve ark. mortalite ile yakından ilişkili olan laktik asidozun tespitinde, düzeltilmemiş (basit) anyon gap ile yapılan alt gruplamada ki HAGMA ile laktik asidoz tespiti arasındaki ilişkinin zayıf; düzeltilmiş anyon gap ile yapılan gruplamada HAGMA ile laktik asidoz arasındaki ilişkinin çok daha kuvvetli olduğunu saptamışlardır (19). Bizim çalışmamızda da metabolik asidoz hastalarında 'laktat > 2 mmol/L' kriterini sağlayan 244 hastanın $AG_{(d)}$ ile yapılan sınıflama da (215 HAGMA-Laktik asidoz), düzeltilmemiş (basit) anyon gap e göre yapılan sınıflamaya (192 HAGMA-laktik asidoz) oranla daha kuvvetli ilişki saptandı.

Metabolik asidoz HAGMA grubunda etyolojiye yönelik sınıflamayı düzeltilmiş anyon gap değerleri esas alarak yapıldığında, $HAGMA_{(d)}$ grubunda 215 vakada laktik asidoz saptandı. Mortalite açısından $HAGMA_{(d)}$ grubu içerisindeki laktik asidozu olan hastalarla, $HAGMA_{(d)}$ grubundaki non-laktik metabolik asidoz saptanan hastalar arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilirken ($p < 0,05$), mekanik ventilasyon uygulama süresi ve yoğun bakım yatış süresi açısından anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0,05$).

HAGMA grubundaki yüksek mortalitenin (%33,52) nedeni metabolik asidoz etyolojisine yönelik ayrıntılı inceleme yapıldığında, laktik asidoz grubunun sahip olduğu yüksek mortaliteyle (%39,5) ilişkili olduğu ve non-laktik HAGMA varlığının genek hasta grubundaki diğer hastalarla arasında mortalite açısından anlamlı fark olmadığı ($p > 0,05$) gözlemlendi. HAGMA grubundaki yüksek mortalite oranlarının laktik asidoz nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz. Laktik asidozdaki yüksek mortalite oranları ise laktik asidozun genel olarak doku hipoperfüzyonunun ön planda olduğu sepsis, ağır

hiposemik bozukluklar, ciddi travmalar ve ağır hemorajiler gibi mortalitesi yüksek hadiseler sekonder gelişmesi olarak açıklanabilir. NAGMA_(d) grubundaki mortalite oranlarının genel grup mortalitesinden bile düşük olmasının nedeni ise NAGMA'nın (hiperkloremik metabolik asidoz) en sık nedeninin iyatrojenik Cl^- / Na^+ oranı yüksek sıvıların kullanımını olduğu ve bu tablonun laktik asidoz ve HAGMA grubundaki diğer etyolojilere kıyasla mortalitesinin düşük, tedavisinin göreceli daha kolay olması olarak açıklanabilir.

Hiperkloreminin asitleştirici etkisinin olduğu ve Klor / Na oranının bu asitleştirici etkinin tespitinde doğrudan klor değerinin ölçümünden daha etkin olduğu literatürde belirtilmiştir (22).

Çalışmamızda $Cl^- / Na^+ > 0,79$ kriterine uyan 78 olgunun 64 ünde metabolik asidoz tespit edildi. Moviat ve ark.nın'(19) yaptığı çalışmada $Cl^- / Na^+ > 0.79$ kriterine uyan olguların %80 inde metabolik asidoza raslandığı belirtilmiştir ve bu bulgular bizim çalışmamızdaki bulgularla örtüşmektedir.

Durward ve ark.(22) metabolik asidozlu hastaları standard bikarbonat değerlerini kullanarak alt grupladıkları çalışmada ölçülemeyen anyonların artışına bağlı gelişen metabolik asidoz olgularını (laktik asidoz, ketoasidoz) Stewart'ın fizikokimyasal değerlendirmesini esas alarak yapmış ($UMA > 3mEq/L$), $Cl^- / Na^+ < 0,75$ kriterinin ölçülemeyen anyonların (laktik asidoz, ketoasidoz) artışına bağlı gelişen metabolik asidoz tespitinde, düzeltilmiş anyon gap (sensitivite:%89, spesifite:%88, pozitif prediktif değer :%88, negatif prediktif değer: %89) kadar olmasa da anyon gap (sensitivite:%62, spesifite:%93, pozitif prediktif değer: %90, negatif prediktif değer :%70) ile hemen hemen eşit tanı gücüne sahip olduğunu, ' $Cl^- / Na^+ < 0,75$ ' kriterinin ölçülemeyen anyonların artışına bağlı gelişen metabolik asidoz (HAGMA) tespitinde yüksek spesifiteye (%93) ve pozitif prediktif değere (%90) ancak düşük sensitiviteye (%62) ve negatif prediktif değere (%60) sahip olduğunu ortaya koymuşlardır. Düzeltilmiş anyon gap ve HCO_3^- değerlerinin normal değerlerden sapmalarının oranlanmasıyla elde edilen Delta oran_(d) kullanılarak metabolik asidoz alt gruplamasının

yapıldığı değerler esas alındığında, 396 HAGMA_(d) olgusunun (352 olgu saf HAGMA + 44 olgu MİKST_{HAGMA KOMPONENTİ}) yalnızca %58,9'unda (233 olgu) Cl/Na < 0,75 olarak saptanırken, metabolik asidozlu hasta grubunda 'Cl⁻ / Na⁺ < 0,75' kriterine uyan 266 olgusunun 263 tanesinde (%98,7) HAGMA varlığı saptandı. Metabolik asidozlu hastalarla, 'AG_(basit) > 12' kriterinin HAGMA_(d) olgularını tespit etmede ki etkinliğinin yüksek olduğu gözlemlendi. (spesifite: %100 , sensitivite: %94,2 , pozitif prediktif değer: 100 , negatif prediktif değeri: %51,1 , doğruluk: 94,5).

Metabolik asidozlu hastalarda, düzeltilmiş anyon gap'e göre yapılan sınıflamadaki hiperkloremik metabolik asidoz (NAGMA) varlığını saptamada 'Cl⁻ / Na⁺ > 0,79' kriterinin (sensitivitesi: %79,4, Spesifitesi: %97,15, pozitif prediktif değeri: %84,4, negatif prediktif değeri: % 96,1, doğruluk:%94,3) , 'Basit anyon gap_(düzeltilmemiş) ≤ 12' kriteriyle (sensitivitesi: % 64,1, spesifitesi: % 98,8 , pozitif prediktif değeri : % 91,1, negatif prediktif değeri: %91,1 ,doğruluk : % 91,2) çok benzer başarı oranına sahip olduğu saptandı.

Elde edilen verilere dayanarak metabolik asidoz tespit edilen hastalarda 'Cl/Na < 0,75' kriterinin ölçülemeyen anyonların artışına bağlı metabolik asidoz (HAGMA_(d)) varlığını tespit etmek için kullanılabilir bir yöntem olabileceğini (sensitivite: %58,9 ,spesifite : % 87,5 ,pozitif prediktif değer: %98,7 , negatif prediktif değeri: %11,4 , doğruluk: :%60) ancak düşük spesifite ve düşük negatif prediktif değer nedeniyle düzeltilmemiş anyon gap'e alternatif bir parametre olamayacağını ; 'Cl⁻ / Na⁺ > 0,79' kriterinin ise hiperkloremik metabolik asidoz (NAGMA_(d)) tespitinde düzeltilmemiş anyon gap kadar başarılı olabileceğini düşünmemize rağmen ; metabolik asidoz alt gruplamasının literatürde de sıkça belirtildiği gibi düzeltilmiş Anyon gap' e göre yapılmasının Cl⁻ / Na⁺ oranından ve düzeltilmemiş anyon gap parametresinden daha doğru sonuçlar doğuracağını (17, 19, 34, 45-47) ancak düzeltilmiş anyon gap ile Cl⁻ / Na⁺ oranının birlikte iç içe geçmiş kullanımına yönelik çalışmalarla ve sonrasında yapılabilecek modifikasyonlarla metabolik asidoz hastalarında daha doğru alt gruplama

ve etyolojiye yönelik daha doğru tespitler yapılabileceğini dolayısıyla da tedaviye yönelik yanlış uygulamaların minimize edilebileceğini düşünmekteyiz .

Genel grup hastaları, Cl^- / Na^+ oranına göre 3 gruba ayrıldığında ' $Cl^- / Na^+ < 0,75$ ' ve ' $Cl^- / Na^+ > 0,79$ ' kriterlerini sağlayan hastaların hastaların mortalite oranları genel grup mortalitesine yakın saptanırken, Cl^- / Na^+ oranı 0,75-0,79 olan hastalarla genel gruptaki diğer hastalar arasında mortalite açısından anlamlı fark ($p < 0,05$) saptandı. Mortalitesi en yüksek olan grubun, normokloremi alt grubu olması, Cl/Na oranının mortalite ile yakın ilişkisinin bulunmadığı şeklinde yorumlanabilir. Kyle j. ve ark.'nın(35) hiperkloremik metabolik asidozlu hastaların mortalite oranlarının metabolik asidozu bile olmayan hastalarla aynı olduğunu gösterdikleri çalışmayla çalışmamızın benzerliği dikkat çekmektedir.

Hiperlaktatemi tespit edilen 364 hasta genel gruptaki diğer hastalarla kıyaslandığında hiperlaktatemi varlığıyla yüksek mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) ilişki saptandı. Hiperlaktatemili olguların 244'ünde laktat yüksekliğine metabolik asidoz eşlik ederken 120 olguda hiperlaktatemiye metabolik asidozun eşlik etmediği saptandı.

Metabolik asidozun eşlik etmediği hiperlaktatemi ($laktat > 2 \text{ mmol/L}$) olgularının mortalite açısından genel hasta grubundaki diğer hastalarla arasında anlamlı fark saptanmazken ($p > 0,05$), metabolik asidozun eşlik ettiği hiperlaktatemili olgularda ($laktat > 2 \text{ mmol/L}$) mortalite oranı genel gruptaki diğer hastalara kıyasla yüksek bulundu ve istatistiksel olarak bu farkın anlamlı olduğu ($p < 0,05$) saptandı. Lee ve ark'nın(38) laktik asidozun yüksek mortalite oranlarıyla seyrettiğini ancak metabolik asidozun eşlik etmediği hiperlaktatemili hastaların mortalitesinin genel grup mortalitesiyle hemen hemen aynı olduğunu belirttiği çalışmanın sonuçları ile çalışmamızın sonuçları arasındaki benzerlik dikkat çekmektedir.

Litaratürde (37, 48) mortaliteyi öngörmek adına kullanılması daha uygun olduğu belirtilen laktat eşik değeri 4 mmol/L 'ye yükseltildiğinde, metabolik asidoz eşlik etmeyen ve $laktat > 4 \text{ mmol/L}$ kriterini sağlayan 27 hastada mortalite oranının %41;

laktat 2-4 mmol/L arası olan 93 hastada ise mortalite oranının %18 olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Laktat eşik değeri 4 mmol/L kabul edildiğinde metabolik asidoz tespit edilen hiperlaktatemili 132 hastadının mortalite oranı ise %48 saptandı. Laktat eşik değeri kaç kabul edilirse edilsin, asidoz eşlik eden hiperlaktatemili olgularda mortalitenin belirgin olarak daha yüksek olması dikkat çekmektedir. Bu verilere dayanarak laktatın tek başına mortalite açısından anlamlı olmasına rağmen BE ile birlikte değerlendirilmesinin mortaliteyi öngörmek açısından daha yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

Metabolik asidozun eşlik ettiği hiperlaktatemili olgularda laktat düzeyleri arttıkça mortalite oranlarının da arttığı ve laktat düzeyi 7 mmol/L'nin üzerine çıktığında mortalite oranının %66, standardize mortalite oranının ise 0,98 olduğu saptandı. Laktat eşik değeri 7 mmol/L'ye çıkana kadar mortalite oranlarının laktat düzeyiyle doğru orantılı olarak arttığını ancak Laktat > 7 mmol/L olan hastalar ile laktat > 10 mmol/L olan hastaların mortalite oranlarının benzer olduğunu saptadık. Bu verilerden laktat 7 mmol/L üzerine çıkana kadar artan laktat düzeylerinin mortalite artışı ile birlikte olacağını ancak mortalitenin bu kritik değerden sonra (7 mmol/L) artmaya devam etmeyip plato çizeceği çıkarımında bulunulabilir.

Metabolik asidozun eşlik etmediği laktat yüksekliğinde mortaliteyi öngörmek adına kabul edilmesi gereken kritik laktat eşik değerinin, laktik asidozlu hastalardan daha yüksek olması gerektiğini ve laktat düzeylerinin mortaliteyi öngörmek adına kullanımından daha doğru sonuç elde etmek için metabolik asidoz varlığı yada yokluğu ile birlikte değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda genel grup hastalarının yoğun bakıma yatış sonrası alınan ilk AKG'ları incelendiğinde ölen hastalarda Cl^- / Na^+ , laktat, $AG_{(d)}$, yaş ve PCO_2 parametreleri yaşayanlardan daha yüksek ($p<0,05$); pH, BE, SO_2 ve HCO_3^- parametreleri ise yaşayanlardan daha düşük saptandı ($p<0,05$). Metabolik asidozlu hasta grubunda ise genel gruba ek olarak P_{50} değeri de ölen hastalarda yüksek saptanırken ($p<0,05$), Cl^- / Na^+ oranında metabolik asidozlu hasta grubunda ölen ve sağ

kalan hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). APACHE II skoru, mekanik ventilasyon uygulama süresi ve yoğun bakım yatış süresi hem genel hasta grubunda hem metabolik asidozlu hasta grubunda ölen hastalarda yaşayanlardan yüksek saptandı ($p < 0,05$).

Metabolik asidozlu ölen hastalarda sağ kalan hastalara kıyasla daha yüksek PCO_2 değeri ve daha derin metabolik asidoz olması, bunlara bağlı olarak oksihemoglobin disosiyasyon eğrisindeki sağa kaymanın daha belirgin olması dikkat çekmektedir. Kompansatuar mekanizmalar irdelendiğinde; ölen hastalarda PCO_2 düzeylerinin, beklenen değerden sapmasının (yüksek saptanmasının) yaşayan hasta grubuna kıyasla daha aşıkır olması ölen hastalarda asidozun mikst (metabolik + solunumsal) etki ile oluşmuş olabileceğini düşündürmektedir.

Yaş, APACHE II, laktat, Cl^- , Cl^- / Na^+ , AG, $AG_{(d)}$, ve P_{50} değerlerinin mortaliteyi öngörmek açısından kullanılabilirliklerinin kıyaslandığı değerlendirme sonrasında her iki hasta grubunda da mortaliteyi öngörmek adına en güçlü kestirim gücüne sahip olan parametrenin APACHE II skoru olduğu, APACHE II skora testinin eğri altına kalan alanının (AUC) ideal değerlere yakın (genel hasta grubunda AUC:0,837; metabolik asidoz grubunda AUC:0,842) olduğu saptandı. Genel hasta grubunda yaş (AUC:0,635) ve laktat parametrelerinin (AUC:0,628) mortaliteyi öngörmek adına zayıf kestirim gücüne sahip oldukları, Cl^- / Na^+ (AUC:0,581) ve düzeltilmiş anyon gap'in (AUC:0,571) ise çok zayıf kestirim gücüne sahip olup, ideal değerlerden uzak oldukları saptandı. Klor, düzeltilmemiş (basit) anyon gap ve P_{50} parametrelerinin 0,5 değeri, güven sınırlarının dışında kaldığı için genel hasta grubunda ölen ve yaşayan hastaları ayırma başarısında istatistiksel olarak anlamlı bir tanı değeri saptanmadı ($p > 0,05$).

Metabolik asidoz grubunda ise yaş (AUC:0,663) ve laktata (AUC:0,640) ek olarak $AG_{(d)}$ 'in de (AUC:0,609) mortaliteyi öngörmek adına zayıf kestirim gücüne sahip olduğu gözlemlendi.

Cl^- / Na^+ oranının genel hasta grubunda olduğu gibi, metabolik asidozlu hasta grubunda da (AUC:0,568) en uygun pozitiflik sınır (*cut-off*) değerinde ($Cl^- / Na^+ > 0,735$) bile mortaliteyi öngörmek adına çok zayıf kestirim gücüne sahip olduğu gözlemlendi (spesifite: % 55,49, sensitivite: % 60,32).

Genel hasta grubunda ölen ve yaşayan hasta gruplarını ayırma başarısında istatistiksel olarak anlamlı tanı değeri saptanmayan P_{50} değerininin, metabolik asidozlu hasta grubunda mortaliteyi öngörmek adına çok zayıf kestirim gücüne (AUC:0,566) sahip olduğu gözlemlendi. En uygun pozitiflik sınır değeri 30 saptandı ve ' $P_{50} > 30$ ' kriterinin mortaliteyi öngörmedeki sensitivitesi %56,52, spesifitesi ise %57,62 olarak saptandı.

Hiren J. ve ark.(20) anyon gap düzeyi arttıkça buna paralel mortalite ve morbiditenin de arttığını hatta AG düzeylerine göre grupladıkları hastalardan AG düzeyi 30 mmol/L'nin üzerinde olan hasta grubunun en yüksek mortaliteye sahip grup olduğunu; başka bir çalışmada Jens ve ark.(49) genel yoğun bakım hastalarında düzeltilmiş anyon gap parametresinin mortaliteyi öngörmede zayıf kestirim gücüne (AUC: 0,67) sahip olduğunu saptamışlardır. Biz çalışmamızda metabolik asidozlu hasta grubunda düzeltilmiş anyon gap parametresinin mortaliteyi öngörmek adına zayıf kestirim gücüne (AUC:0,61) sahip olduğunu en uygun pozitiflik sınır değerinin 23,5 mmol/L olduğunu ve ' $AG_{(d)} > 23,5$ mmol/L' kriterinin yaşayacak ve ölecek hastaları öngörmedeki etkinliğinin (spesifite:57,95; sensitivite:58,37) düşük olduğunu ancak düzeltilmiş anyon gap değerleri arttıkça mortalite oranlarının da arttığını gözlemledik. Metabolik asidozlu hasta grubunda düzeltilmiş AG medyan değeri 21,4 saptandı. ' $AG_{(d)} > 21,4$ mmol/L' kriterini sağlayan hastalarda mortalite %36,53 iken, $AG_{(d)} > 30$ mmol/L olan hastalarda mortalite %53,31 saptandı.

Laktat ve BE mortalitenin öngörülmesi açısından bağımsız belirleyiciler olarak bildirilmiştir (50, 51). Bu iki parametrenin tek tek kullanımı yerine birlikte değerlendirilmesi durumunda mortalite ile daha yüksek ilişki bildirilmiştir (52). Şöyle ki; her hiperlaktateminin asidoz yaratmadığı, metabolik asidozun eşlik ettiği

hiperlaktateminin (laktik asidoz) hastane mortalitesini arttırdığını ancak metabolik asidozun eşlik etmediği hiperlaktatemili olgularda mortalitenin laktik asidoz olgularından daha düşük olduğu hatta genel grup hastalarının mortalite oranlarına yakın olduğu gösterilmiştir ve mortaliteyi öngörmek açısından laktat değerlerine bakmak yerine laktik asidozun varlığı tespit etmenin daha faydalı olacağı önerilmiştir (37, 38). Biz çalışmamız da hiperlaktatemi sınır değerini 2 mmol/L olarak kabul ettiğimizde; metabolik asidozun eşlik etmediği hiperlaktatemili olguların mortalitesinin genel hasta grubuyla yakın olduğunu ancak laktik asidoz saptanan hastaların mortalitesinin laktik asidoz saptanmayan genel ve metabolik asidoz hasta gruplarından anlamlı olarak yüksek olduğunu saptadık ($p < 0,05$).

Çalışmamızda metabolik asidozlu hasta grubunda laktat median değerini 2,5 mmol/L; laktat değerlerinden mortaliteyi öngörmek adına çizdirdiğimiz ROC eğrisinde (AUC:0,640) en uygun pozitiflik sınır noktasını 2,35 mmol/L olarak belirledik. En uygun pozitiflik sınır değerinde (Laktat > 2,35 mmol/L) bile laktat parametresinin metabolik asidozlu hastalarda ölen ve yaşayan hastaları öngörmedeki ve birbirinden ayırt etmedeki başarısının (sensitivite: %63, spesifite: %54, pozitif prediktif değer: %40, negatif prediktif değer: %75, doğruluk: %57) düşük olduğunu saptadık.

Sonuç olarak; Yoğun bakıma yatan kritik hastalarda asit baz bozukluklarının sık karşılaşılan bir problem olduğunu, primer bozukluk olabileceği gibi birden fazla asit baz bozukluğunun iç içe geçmiş formlarının birlikte görülebileceğini, prognoz ve tedavi açısından farklılıkları göz önünde bulundurarak; asit baz bozukluğu olan hastalarda farklı tanılama yöntemlerinin ve kompensatuar mekanizmaların ayrıntılı irdelenmesinin önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Yoğun bakıma yatışı yapılan hem genel hasta grubunda hemde metabolik asidozlu hasta grubunda ortalama albümin düzeylerinin düşük olduğu dikkat çekmektedir. Bu nedenle yoğun bakımlarda metabolik asidoz alt gruplamasının albümin ile düzeltilmiş anyon gap düzeylerine göre yapılmasının daha doğru sonuçlar vereceğini düşünmekteyiz.

Metabolik asidozu olan hastaların mortalite oranlarının metabolik asidozu olmayan hastalardan anlamlı olarak yüksek olduğunu , bu yüksek mortalitenin özellikle de HAGMA alt grubunda daha aşikar olduğunu gözlemledik. HAGMA alt grubunda laktik asidoz saptanan hastalarda mortalite genel grup hastalarından anlamlı olarak yüksek iken; HAGMA-non-laktik asidoz ve hiperkloremik metabolik asidozlu (NAGMA) hasta gruplarında mortalitenin genel grup hastalarıyla benzer mortalite oranlarına sahip olduğu görüldü. Bu verilere dayanarak metabolik asidozlu hastalarda mortalite açısından erken dönemde öngörüle bulunabilmek için, metabolik asidoz varlığının tespiti kadar metabolik asidoza neden olan durumun tespitinin önemli olduğunu ve bu nedenle da metabolik asidoz alt gruplamasının ve etyolojiye yönelik çalışmaların çok dikkatli ve ayrıntılı yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Yoğun bakımda yatan ve yoğun bakıma kabulleri sonrasında yapılan ilk AKG değerlendirilmesinde metabolik asidoz tespit edilen hastalardaki ilk laktat, $AG_{(d)}$ (düzeltilmiş anyon gap), P_{50} parametrelerinin ve Cl^- / Na^+ oranının mortaliteyi öngörmeye kullanılabılır yöntemler olduğunu ancak yeterli derecede başarılı sonuçlar veremeyeceklerini düşünmekteyiz.

Metabolik asidozlu hastalarda mortaliteyi öngörmek adına bu 4 parametrenin yatış sonrası yapılan ilk AKG değerlendirmesindeki tekli ölçümünden ziyade, belli süre dilimi içerisinde ki minimum ve maximum değerleri, zaman içerisindeki değişim intervalleri, normal değerlerine döndürülüp döndürülemediği ve eğer döndürüldüyse normal değerlere dönüş süresi gibi detaylı analizlerinin ve daha fazla parametrenin kullanılarak farklı yöntem ve bakış açıları ile tekrarlanması için daha homojen hasta alt gruplarında prospektif temelli çalışma yapma gereği olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Gunnerson KJ, Kellum JA. Acid–base and electrolyte analysis in critically ill patients: are we ready for the new millennium? *Current Opinion In Critical Care*. 2003;9(6):468-73.
2. Sirker A, Rhodes A, Grounds R, Bennett E. Acid– base physiology: the ‘traditional’and the ‘modern’approaches. *Anaesthesia*. 2002;57(4):348-56.
3. Gauthier PM, Szerlip HM. Metabolic acidosis in the intensive care unit. *Critical Care Clinics*. 2002;18(2):289-308.
4. Figge J, Jabor A, Kazda A, Fencel V. Anion gap and hypoalbuminemia. *Critical care medicine*. 1998;26(11):1807-10.
5. YENEREL MN. Hematolojide Metabolik Aciller-II. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences*. 2006;2(20):9-15.
6. Gardner SL, Carter BS, Enzman-Hines MI, Hernandez JA. *Merenstein & Gardner's handbook of neonatal intensive care: Elsevier Health Sciences; 2015*.
7. Börekçi Ş, Umut S. Arter kan gazı analizi, alma tekniği ve yorumlaması. *Türk Toraks Dergisi*. 2011;12(1):5-9.
8. Numanoğlu N. *Solunum sistemi ve hastalıkları: ANTIP; 1997*.
9. Day J, Pandit JJ. *Analysis of blood gases and acid–base balance. Surgery (Oxford)*. 2011;29(3):107-11.
10. Marik PE. *Handbook of evidence-based critical care: Springer Science & Business Media; 2010*.
11. Acican T. Arter kan gazlari. *Yogun Bakim Dergisi*. 2003;3:160-75.
12. Grogono AW. *Acid-base tutorial. Tulane University Departamento of Anesthesiology, falta año y ciudad. 2010*.

13. Narins RG, Cohen JJ. Bicarbonate therapy for organic acidosis: the case for its continued use. *Annals of Internal Medicine*. 1987;106(4):615-8.
14. Ayers P, Warrington L. Diagnosis and treatment of simple acid-base disorders. *Nutrition in Clinical Practice*. 2008;23(2):122-7.
15. Emmett M, Narins RG. Clinical use of the anion gap. *Medicine*. 1977;56(1):38-54.
16. Rachoin JS, Weisberg LS, McFadden CB. Treatment of lactic acidosis: appropriate confusion. *Journal of Hospital Medicine*. 2010;5(4).
17. Fencel V, Jabor A, Kazda A, Figge J. Diagnosis of metabolic acid–base disturbances in critically ill patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;162(6):2246-51.
18. Wilkes NJ, Woolf R, Mutch M, Mallett SV, Peachey T, Stephens R, et al. The effects of balanced versus saline-based hetastarch and crystalloid solutions on acid-base and electrolyte status and gastric mucosal perfusion in elderly surgical patients. *Anesthesia & Analgesia*. 2001;93(4):811-6.
19. Moviat M, Van Haren F, Van Der Hoeven J. Conventional or physicochemical approach in intensive care unit patients with metabolic acidosis. *Critical Care*. 2003;7(3):R41.
20. Mehta HJ, Bhanusheli G, Nietert PJ, Pastis NJ. The association between initial anion gap and outcomes in medical intensive care unit patients. *Journal of Critical Care*. 2012.
21. Badr A, Nightingale P. An alternative approach to acid–base abnormalities in critically ill patients. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. 2007;7(4):107-11.
22. Durward A, Skellett S, Mayer A, Taylor D, Tibby S, Murdoch I. The value of the chloride: sodium ratio in differentiating the aetiology of metabolic acidosis. *Intensive care medicine*. 2001;27(5):828-35.

23. Smith-Erichsen N, Kofstad J, Ingvaldsen B. Acid-base disturbances in intensive-care patients. *Tidsskrift for den Norske Laegeforening: Tidsskrift for Praktisk Medicin, ny Raekke*. 2010;130(15):1471-4.
24. Kraut JA, Madias NE. Serum anion gap: its uses and limitations in clinical medicine. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;2(1):162-74.
25. Kellum JA. Disorders of acid-base balance. *Critical Care Medicine*. 2007;35(11):2630-6.
26. Fall PJ, Szerlip HM. Lactic acidosis: from sour milk to septic shock. *Journal of intensive care medicine*. 2005;20(5):255-71.
27. Garrod AE, Harris H. *Inborn errors of metabolism*: Oxford University Press; 1963.
28. Stacpoole PW, Wright EC, Baumgartner TG, Bersin RM, Buchalter S, Curry SH, et al. Natural history and course of acquired lactic acidosis in adults. *The American Journal of Medicine*. 1994;97(1):47-54.
29. Forsythe SM, Schmidt GA. Sodium bicarbonate for the treatment of lactic acidosis. *CHEST Journal*. 2000;117(1):260-7.
30. Bouch DC, Thompson JP. Severity scoring systems in the critically ill. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. 2008;8(5):181-5.
31. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical Care Medicine*. 1985;13(10):818-29.
32. Teres D, Brown RB, Lemeshow S. Predicting mortality of intensive care unit patients. The importance of coma. *Critical Care Medicine*. 1982;10(2):86-95.
33. Dirican A. Evaluation of the diagnostic test's performance and their comparisons. *Cerrahpaşa J Med*. 2001;32(1):25-30.
34. Boniatti MM, Cardoso PRC, Castilho RK, Vieira SRR. Acid-base disorders evaluation in critically ill patients: we can improve our diagnostic ability. *Intensive care medicine*. 2009;35(8):1377.

35. Gunnerson KJ, Saul M, He S, Kellum JA. Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Critical Care*. 2006;10(1):R22.
36. Özay HY, Bombacı E, Çobanoğlu Ercan G, Çolakoğlu S. Yoğun Bakım Ünitesine Tekrar Yatış Yapılan Olguların Geriye Dönük Analizi; Nedenleri, Sonuçları ve Mortaliteyi Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi. *Journal of the Turkish Society of Intensive Care/Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi*. 2012;10(3).
37. Van Beest PA, Brander L, Jansen SP, Rommes JH, Kuiper MA, Spronk PE. Cumulative lactate and hospital mortality in ICU patients. *Annals of Intensive Care*. 2013;3(1):6.
38. Lee S, Hong Y, Park D, Choi S, Moon S, Park J, et al. Lactic acidosis not hyperlactatemia as a predictor of inhospital mortality in septic emergency patients. *Emergency Medicine Journal*. 2008;25(10):659-65.
39. Köse A, Armagan E, Öner N, Köksal Ö, Mert DK, Özdemir F, et al. Acid-base disorders in the emergency department: incidence, etiologies and outcomes. *Journal of Academic Emergency Medicine*. 2014;13(1):4.
40. Razavi M. Incidence of Postoperative Acid-Base Disturbances in Abdominal Surgery. *Patient Safety and Quality Improvement Journal*. 2014;2(2):82-5.
41. Rath S, Singh SC, Sahu P, Das S. Etiology and clinco-biochemical profile of patients admitted to medicine ICU or ward with metabolic acisis in Eastern India.
42. Mallat J, Barrailler S, Lemyze M, Pepy F, Gasan G, Tronchon L, et al. Use of sodium-chloride difference and corrected anion gap as surrogates of Stewart variables in critically ill patients. *PloS One*. 2013;8(2):e56635.
43. İbişoğlu LS, Utku T. Yoğun bakım yatışında metabolik asidozun tanımı ve varlığının mortaliteye etkisinin retrospektif olarak araştırılması [Tıpta uzmanlık]. Sadi Sun Yoğun bakım Ünitesi: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi; 2017.

44. Cusack R, Rhodes A, Lochhead P, Jordan B, Perry S, Ball J, et al. The strong ion gap does not have prognostic value in critically ill patients in a mixed medical/surgical adult ICU. *Intensive care medicine*. 2002;28(7):864-9.
45. Dubin A, Meneses MM, Masevicius FD, Moseinco MC, Kutscherauer DO, Ventrice E, et al. Comparison of three different methods of evaluation of metabolic acid-base disorders. *Critical care medicine*. 2007;35(5):1264-70.
46. Zampieri FG, Park M, Ranzani OT, Maciel AT, Souza HPd, Neto C, et al. Anion gap corrected for albumin, phosphate and lactate is a good predictor of strong ion gap in critically ill patients: a nested cohort study. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2013;25(3):205-11.
47. Martin M, Murray J, Berne T, Demetriades D, Belzberg H. Diagnosis of acid-base derangements and mortality prediction in the trauma intensive care unit: the physiochemical approach. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2005;58(2):238-43.
48. Aduen J, Bernstein WK, Khastgir T, Miller J, Kerzner R, Bhatiani A, et al. The use and clinical importance of a substrate-specific electrode for rapid determination of blood lactate concentrations. *Jama*. 1994;272(21):1678-85.
49. Rocktaeschel J, Morimatsu H, Uchino S, Bellomo R. Unmeasured anions in critically ill patients: can they predict mortality? *Critical Care Medicine*. 2003;31(8):2131-6.
50. Davis JW, Kaups KL, Parks SN. Effect of alcohol on the utility of base deficit in trauma. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 1997;43(3):507-10.
51. Dunne JR, Tracy JK, Scalea TM, Napolitano LM. Lactate and base deficit in trauma: does alcohol or drug use impair their predictive accuracy? *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2005;58(5):959-66.
52. Smith I, Kumar P, Molloy S, Rhodes A, Newman P, Grounds R, et al. Base excess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care. *Intensive Care Medicine*. 2001;27(1):74-83.