

STABİL KOAH OLGULARINDA PLAZMA LAKTAT DÜZEYİ

LACTATE LEVEL IN STABLE COPD PATIENTS

Aylin PIHTILI¹, Konul MAMMADOVA¹, Esen KIYAN¹

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL

Cite this article as: Pihtılı A, Mammadova K, Kıyan E. Lactate Level in Stable COPD Patients. Med J SDU 2021; 28(3): 427-432.

Öz

Amaç

Morbidite ve mortalitesi yüksek olan KOAH'da, prognostik belirteçlerin saptanması önemlidir. Plazma laktat düzeyi, doku oksijen ihtiyacını gösteren ve kolay ulaşılabilen bir tetkiktir. Çalışmamızın amacı; stabil KOAH olgularında plazma laktat düzeyi ile GOLD KOAH kategorisi, FEV1, ataklar ve hipoksemi arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Gereç ve Yöntem

Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran stabil dönemdeki KOAH olguları retrospektif olarak değerlendirildi. Demografik özellikler, arter kan gazı analizleri, yıllık atak sayıları, GOLD KOAH kategorisine göre; A,B,C,D sınıfları, spirometrik parametreler, evde uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) ve non-invaziv mekanik ventilasyon (NİMV) kullanıp kullanmadıkları kaydedildi.

Bulgular

Toplam 103 stabil KOAH olgusu (E/K: 90/13, ortalama yaş: 66.8±8.0/yıl) çalışmaya dahil edildi. Olguların FEV1:%45.7±20.2, FVC:%63.5±22.2, PaO2:66.3±15.0mmHg, PaCO2:43.9±8.3mmHg, laktat: 1.5±0.6 mmol/L idi. On iki olgu(%11.7) A, 16 olgu (%15.5) B, 25 olgu (%24.3) C, 50 olgu (%48.5) D grubunda idi. Olguların %47.6'sı (n=49) USOT, %37.3'ü (n=28) NİMV kullanmakta idi. D kategorisindeki olgularda laktat düzeyi A, B, C sınıflarına göre belirgin yüksekti (p<0.001). USOT kullananlarda kullananlara göre; laktat düzeyi ve PaCO2 belirgin yüksekti (sırasıyla 1.7±0.7 vs. 1.3±0.5, p<0.001, 47.9±9.4 vs. 40.2±4.8, p<0.001). Laktat düzeyi ile FEV1 (%) ara-

sında negatif korelasyon mevcuttu (r=-0.32, p=0.001). Laktat düzeyi, yıllık atak sayısı ≥2 olanlar ve KOAH atak nedeniyle hastane yatışı olanlarda anlamlı olarak yüksekti (1.6±0.6 vs 1.2±0.5, p=0.002). Ağır şiddetteki KOAH'ı öngörmede plazma laktat düzeyinin 1.45mmol/L'nin üzerinde olmasının spesifitesi %68, sensitivitesi %64 olarak saptandı.

Sonuç

Plazma laktat düzeyi, KOAH kategorisi D olan ve USOT kullanan olgularda yüksek saptanmıştır. Plazma laktat düzeyinin KOAH'da prognostik önemini olup olmadığının saptanması için konuyla ilgili prospektif çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: GOLD; KOAH; laktat düzeyi

Abstract

Objective

Lactate level is an indicator of tissue oxygenation. It might be valuable for COPD patients to have a prognostic marker. Thus, we aimed to evaluate the relationship between lactate level and COPD classification, FEV1 level, exacerbations, hypoxemia in stable COPD patients.

Materials and Methods

In this retrospective study, demographics, arterial blood gas analysis, exacerbation history, GOLD classification, pulmonary function tests, long-term oxygen therapy (LTOT) and non-invasive mechanical ventilation (NIMV) usage in stable COPD patients were recorded.

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: draylin02@yahoo.com

Müracaat tarihi/Application Date: 07.11.2020 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 20.12.2020

ORCID IDs of the authors: A.P: 0000-0001-8846-048X; K.M: 0000-0003-3682-8435;

E.K: 0000-0003-0023-6568

Results

Totally 103 patients (M / F: 90/13, mean age: 66.8 ± 8.0years) were included. Mean FEV1:45±20%, FVC: 63±22%, PaO2:66±15mmHg, PaCO2:43±8mmHg, lactate level: 1.5±0.6mmol/L. The groups of the patients according to GOLD COPD classification were as follows;; 11.7%, 15.5%, 24.3%, 48.5% in A,B,C,D, respectively. Of patients 47.6% were using LTOT and 37.3% were using NIMV. Lactate level of the patients in category D was significantly higher than the patients in A, B, C categories (p<0.001). Lactate level and PaCO2was significantly higher in patients who used LTOT (1.7±0.7 vs. 1.3±0.5 p<0.001, 47.9±9.4 vs. 40.2±4.8 p<0.001, respectively). There was a negative

correlation between lactate level and FEV1 (r=-0.32, p=0.001). Lactate level was significantly higher in patients who had moderate or severe exacerbation history (≥2 or ≥1 hospitalization) (p=0.002). Lactate level above 1.45mmol/L showed 68% specificity and 64% sensitivity for predicting severe COPD.

Conclusion

Lactate level is increased in patients with GOLD category D and LTOT usage. Prospective studies are required to determine whether lactate level has prognostic significance in COPD.

Keywords: GOLD; COPD; lactate level

Giriş

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), ilerleyici hava yolu obstrüksiyonu ile karakterize, tüm dünyada önemli mortalite ve morbidite nedeni olan bir hastalıktır. Dünyada en sık görülen ölüm nedenleri içinde dördüncü sırada yer almaktadır ve üçüncü sıraya yükselmesi beklenmektedir (1,2). KOAH ekonomik ve sosyal yük açısından da öncelikli bir toplum sağlığı sorunudur. Çünkü KOAH yüksek oranlardaki hastane yatışı ve acil servis başvurusundan sorumlu bir hastalıktır. Bu nedenle prognostik faktörlerin saptanması takip ve tedavinin yönlendirilmesine katkı sağlayacaktır.

Plazma laktat seviyesi arter kan gazı (AKG) örneğinde ölçülen, kolay ve hızlı ulaşılabilen bir tetkik olup, doku oksijen ihtiyacının ağırlığını gösteren bir belirteçtir. Normal kan basıncı varlığında bile doku hipoperfüzyonunu yansıtır (3). İstirahat halindeki laktat değeri, düşük oksidatif kapasite belirteçlerinden biridir. Oksidatif kapasite azaldığında, glikoliz yolağı devreye girdiğinden laktat seviyesi artmaktadır (4,5). Önceki çalışmalar yüksek laktat seviyesinin kalp yetmezliği, sepsis, travma, pulmoner emboli ve kardiyovasküler nedenli mortalite riskini arttırdığını göstermiştir (6-10). Sepsis, travma, masif pulmoner emboli, kardiyak cerrahi gibi akut kritik durumlarda, vazodilatasyon, endotel aktivasyonu, mediyatör salımı ile doku hipoksisi ve multiorgan disfonksiyonu gelişir ve tüm bunların sonucunda ölüm riski artar (11). Laktat karaciğerden metabolize edilir ve plazma laktat konsantrasyonundaki minimal artışın (>1.5mEq/L) bile mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (12). KOAH'da laktat düzeyi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır ve genellikle laktat düzeyi efor yaparken ya da atak döneminde değerlendirilmiştir (13-16). Bu çalışmalarda olgular sadece FEV1 düzeyini dikkate alan eski KOAH evreleme sistemine göre sınıflandırılmıştır. Çalışmamız

da, istirahatte stabil KOAH olgularında plazma laktat düzeyi ile GOLD KOAH kategorisi, FEV1 düzeyi, yıllık atak sayısı ve hipoksemi arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Kesitsel olarak dizayn edilen çalışmaya Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne 1 Haziran 2019- 31 Aralık 2019 tarihleri arasında başvuran stabil dönemdeki KOAH olguları dahil edildi. Olgulardan verilerine ulaşılmayanlar, spirometri kooperasyonu olmayanlar, ciddi karaciğer ve böbrek yetersizliği olanlar, kronik iskelet kas sistemi hastalığı olanlar, herhangi bir solid organ kanseri tanısı olanlar, poliklinik başvurusu sırasında akut enfeksiyon (solunumsal, ürogenital ve gastrointestinal) semptomları olanlar, herhangi bir nedenle hipotansiyon öyküsü olanlar, metformin ve salisilat kullananlar ve KOAH dışında kronik akciğer hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. GOLD klavuzuna göre KOAH ile uyumlu olmayan olgular çalışmadan dışlandı (2). İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (onay numarası:2020/1442). Demografik özellikler, AKG analizleri, yıllık atak sayıları, hastane yatışları, spirometrik parametreler, evde uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) ve non-invaziv mekanik ventilasyon (NİMV) kullanıp kullanmadıklarına dair bilgiler retrospektif olarak kaydedildi. Olguların mMRC (modified Medical Research Council) dispne ile KOAH değerlendirme anketi skorları poliklinik kartlarından öğrenildi. Polikliniğimizde rutin olarak AKG beş dakikalık istirahat sonrası oturur pozisyonda alınır ve analiz edilir (Radiometer ABL 5, Copenhagen, Denmark cihazı). Bu retrospektif çalışmadaki AKG verileri, beş dakikalık istirahat sonrası alınan AKG analizlerine aittir. Hipoksemi; parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO2) <60mmHg, hiperkapni ise parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı (PaCO2)>45 mmHg olarak kabul edildi. Spirometri Avrupa Solunum Derneği

Klavuzu'na uyularak yapıldı (17). Kliniğimizde spirometri ZAN 74N cihazı kullanılarak yapılmaktadır. Bu retrospektif çalışmada da tüm olguların spirometrisi bu cihazla yapılmıştır Solunum fonksiyon parametreleri olarak zorlu vital kapasite (FVC), zorlu ekspiratuvar 1. saniye volümü (FEV1) ve FEV1/FVC oranı kaydedildi. Olgular, GOLD KOAH kategorisine göre; A, B, C, D sınıfları olarak gruplara ayrıldı, grupların bulguları karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 21.0 paket programı (AIMS, İstanbul, Türkiye) kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi. İki grup arasındaki istatistiksel karşılaştırmada Student t-testi ve Mann-WhitneyU testi kullanıldı. Normal dağılımlı ikiden fazla grup karşılaştırılmasında ANOVA, normal dağılımlı olmayan grupların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kategorik değişkenler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Korelasyon analizi Spearman testi kullanılarak yapıldı. Ağır KOAH varlığını öngören plazma laktat eşik değerinin belirlenmesi ROC analizi ile yapıldı. Tüm istatistiksel veriler için $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamıza 103 KOAH olgusu (kadın/erkek: 13/90, ortalama yaş: 66.8 ± 8.0 /yıl) dahil edildi. Olguların demografik, spirometrik ve AKG bulguları Tablo 1'de gösterilmiştir. Olguların %17.5'i (n=18) aktif sigara içicisi, %76.7'si (n=79) sigarayı bırakmış, %5.8'i (n=6) hiç sigara içmemiş kişilerdi. GOLD KOAH kategorisine göre olguların, %11.7'si (n=12) A, %15.5'i (n=16) B, %24.3'ü (n=25) C, %48.5'i (n=50) D grubunda idi. GOLD KOAH kategori sınıflarına göre A,B,C,D gruplarının karşılaştırması Tablo 2'de gösterilmiştir. D kategorisindeki olgularda laktat düzeyi (1.8 ± 0.6 mmol/L) A, B ve C sınıflarına göre belirgin yüksekti ($p < 0.001$). USOT kullananlarda kullanmayanlara göre; PaCO₂ ve laktat düzeyi belirgin yüksekti (sırasıyla 47.9 ± 9.4 vs. 40.2 ± 4.8 $p < 0.001$, 1.7 ± 0.7 vs. 1.3 ± 0.5 $p = 0.001$). USOT kullanan ve kullanmayanların özellikleri Tablo 3'de gösterilmiştir. İstirahatte hipoksemik olmamasına rağmen eforla ve/veya nokturnal desatürasyon nedeniyle USOT kullanan 8 olgu vardı. Laktat düzeyi ile FEV1 (%) arasında negatif korelasyon mevcuttu ($r = -0.32$, $p = 0.001$). Laktat düzeyi ile anlamlı korelasyon gösteren parametreler Tablo 4'de gösterilmiştir. NİMV kullanan ve kullanmayanlar arasında laktat düzeyi

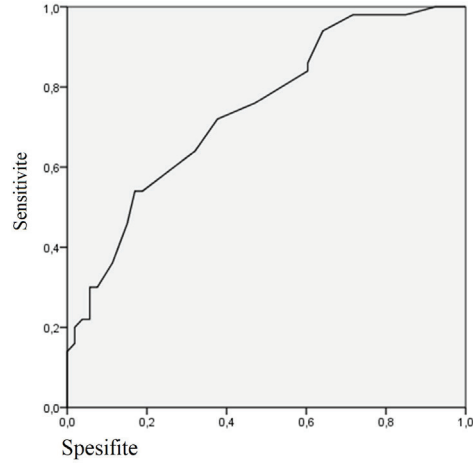
Tablo 1 Hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri

Parametreler	Ortalama, \pm std
Kadın/erkek (n)	13/90
Yaş (yıl)	66.8 ± 8.0
FVC (%)	63.5 ± 22.2
FEV ₁ (%)	45.7 ± 20.2
PaO ₂ (mmHg)	66.3 ± 15.0
PaCO ₂ (mmHg)	43.9 ± 8.3
Laktat (mmol/L)	1.5 ± 0.6
Yıllık atak sayısı (yıl)	2.0 ± 1.1
Yıllık hastane yatışı (yıl)	1.1 ± 0.9
KOAH değerlendirme anketi skoru (puan)	14.5 ± 7.6
Sigara (paket-yıl)	44.3 ± 28.3
USOT (%)	47.6
NİMV (%)	27.2
PaO ₂ < 60 mmHg (%)	39.8
PaCO ₂ > 45 mmHg (%)	35.9

açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Laktat düzeyi, yıllık atak sayısı ≥ 2 olanlar ve KOAH atak nedeniyle hastane yatışı olanlarda anlamlı olarak yüksekti (1.6 ± 0.6 vs 1.2 ± 0.5 , $p=0.002$). Plazma laktat düzeyinin 1.45 mmol/L 'nin üzerinde olmasının, ağır şiddeteki KOAH'ı öngörmeye spesifitesi %68, sensitivitesi %64 olarak saptandı (pozitif prediktif değer: %65.3, negatif prediktif değer: %66.7, eğri altında kalan alan: 0.74) (Şekil 1).

Şekil 1

Ağır KOAH varlığını öngören plazma laktat eşik değerinin ROC eğrisi ile gösterilmesi



Tablo 2

GOLD KOAH kategori sınıflarına göre A,B,C,D gruplarının karşılaştırması

	Kategori A	Kategori B	Kategori C	Kategori D	p değeri
Kadın/erkek (n)	0/12	1/15	6/19	6/44	0.9
Yaş (yıl)	70.4 \pm 6.5	64.3 \pm 9.1	68.8 \pm 7.2	65.7 \pm 7.9	0.1
FVC (%)	88.3 \pm 16.7	80.3 \pm 18.1	63.6 \pm 19.0	52.1 \pm 17.8	<0.001
FEV ₁ (%)	72.8 \pm 24.4	61.6 \pm 16.1	48.2 \pm 13.5	32.9 \pm 10.5	<0.001
PaO ₂ (mmHg)	80.6 \pm 11.6	75.4 \pm 10.8	77.3 \pm 8.2	54.5 \pm 9.5	<0.001
PaCO ₂ (mmHg)	39.9 \pm 5.2	40.9 \pm 5.2	40.2 \pm 5.2	47.7 \pm 9.4	<0.001
Laktat (mmol/L)	1.17 \pm 0.5	1.24 \pm 0.6	1.31 \pm 0.4	1.8 \pm 0.6	<0.001*

* Anlamlılık D grubu ile A,B ve C grupları arasında ayrı ayrı mevcuttur

Tablo 3

Uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) kullanan ve kullanmayan olguların karşılaştırılması

	USOT (+)	USOT (-)	p değeri
Yaş (yıl)	65.1 \pm 7.7	68.2 \pm 8.0	0.06
Cinsiyet (K/E)	5/44	8/46	0.6
Sigara (paket-yıl)	44.1 \pm 30.1	43.5 \pm 27.6	0.9
Yıllık atak sayısı (yıl)	2.7 \pm 0.8	1.4 \pm 1.1	<0.001
Yıllık hastane yatışı (yıl)	1.6 \pm 0.9	0.7 \pm 0.7	<0.001
KOAH değerlendirme anketi skoru (puan)	20.2 \pm 5.0	9.4 \pm 5.6	<0.001
FEV ₁ (%)	33.2 \pm 10.7	57.0 \pm 20.1	<0.001
FVC (%)	52.6 \pm 17.4	73.3 \pm 21.7	<0.001
Laktat (mmol/L)	1.7 \pm 0.7	1.3 \pm 0.5	0.001
PaO ₂ (mmHg)	53.7 \pm 8.8	77.8 \pm 9.1	<0.001
PaCO ₂ >45mmHg	47.9 \pm 9.4	40.2 \pm 4.8	<0.001

Tablo 4

Laktat düzeyi ile anlamlı korelasyon gösteren parametreler

	FEV ₁ (%)	FVC (%)	PaO ₂ (mmHg)
Korelasyon katsayısı	-0.32	-0.29	-0.32
p değeri	0.001	0.003	0.001
N	103	103	103

Tartışma

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada plazma laktat düzeyi, GOLD KOAH kategorisi D olan ve USOT kullanan olgularda artmıştır.

Anaerobik şartlarda, oksidatif fosforilasyon mümkün olmadığından anaerobik glikoliz gerçekleşir. Anaerobik glikoliz, sistemik oksijen taşınması ve oksijen tüketimi arasında dengesizliğe neden olmaktadır. Doku hipoksemisinin belirteci olan laktat, adenozin trifosfat (ATP) glikoliz yolu ile piruvatın laktik asite dönüşümü sırasında üretilir. Bu nedenle, laktat üretimi hipoksemi ve hipoperfüzyon durumunda artmaktadır (7). Çalışmamızda hipoksemisinin diğer gruplara göre daha sık izlendiği D kategorisinde ve ciddi hipoksemi nedeni ile USOT kullanan olgularda laktat daha yüksek saptanmıştır.

Literatüde KOAH 'da laktat düzeyinin değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışma vardır. Brasil Santos ve ark.'nin çalışmasında, egzersiz sonrası 91 KOAH olgusunun laktat düzeyinin arttığı ve istirahatte obstrüksiyon derecesi ile laktat düzeyi arasında korelasyon olmadığı belirtilmiştir (14). Aksine çalışmamızda laktat düzeyi ile FEV1 arasında negatif korelasyon mevcuttu ve KOAH kategorisi D olan hastalarda laktat düzeyi diğer sınıflara göre belirgin artmıştı. Başka bir çalışmada ise 12 dakikalık yürüme testi sonrası, plazma laktat düzeyi 0.5 mmol/l ve üzerinde yükselen KOAH olgularına pulmoner rehabilitasyon önerilmektedir (15). KOAH'lılarda egzersize bağlı pulmoner hipertansiyonun (PH) izlendiği başka bir çalışmada PH izlenen KOAH olgularında laktat düzeyi diğerlerine göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Yine aynı çalışmada, istirahatte PH olmayan, egzersiz sonrası PH saptanan ve hemodinamisi normal olan KOAH olgularında da laktat düzeyi yüksek izlenmiştir (16). Benzer şekilde sepsiste hemodinamik bozukluk gelişmeden önce plazma laktat konsantrasyonu yükseldiği gösterilmiştir (6). Bu durum, plazma laktat düzeyinin hemodinamisi normal ancak komplikasyon gelişme riski olan hastaların tanımlanmasında iyi bir prognostik belirteç olduğu şek-

linde yorumlanmıştır. Biz KOAH hastalarında plazma laktat düzeyinin, hastalığın seyri için önemli bir takip kriteri olabileceğini düşünüyoruz. Başka bir çalışmada acil servise başvuran KOAH olgularında başvuru anında ve altıncı saatte laktat düzeyi ile laktat klirensi çalışılmıştır (13). Acil Servis Birimi'nden evine taburcu edilen ve hastaneye yatırılan olguların kan laktat düzeyleri (başlangıç ve altıncı saat) benzer iken laktat klirensi hastaneye yatırılan grupta düşük bulunmuştur. Akut durumlarda plazma laktat seviyesinin yükselmesi altıncı saatten sonra başlar ve yüksek plazma düzeyinin en iyi hangi zaman aralığında saptanacağı net olarak bilinmemektedir (7). Bu nedenle laktat düzeyi ve mortalite ile ilgili çalışmalar, tek bir plazma laktat düzeyi ölçümü yerine seri laktat düzeyi ve laktat klirensinin ölçümünü önermektedir (11). Plazma laktat düzeyi yüksekliğinin, hemodinamisi normal olan postoperatif dönem hastalarında mortalite için prognostik olduğu belirtilmiştir (11). Bu nedenle plazma laktat düzeyinin KOAH'da, stabil dönemde de prognostik açıdan önemli olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamız KOAH'da laktat düzeyi ile ilgili önceki çalışmalara göre daha fazla hasta popülasyonuna sahiptir. Diğer bir güçlü yanı da, GOLD KOAH kategorisi A, B, C, D ile plazma laktat düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır.

Çalışmamızın limitasyonu ise retrospektif olması, laktat düzeyinin bir kez bakılmış olması ve klinisyenin laktat düzeyine kör olmamasıdır. Ancak bu retrospektif bir çalışmadır ve hastalar değerlendirildiği zaman bu çalışma henüz tasarlanmamıştı. Diğer kısıtlı tarafı ise hastalarımızda hiperlaktatemiye neden olabilecek tiamin eksikliğinin değerlendirilmemiş olmasıdır. Ayrıca KOAH'da kullanılan ana ilaçlar arasında yer alan beta2-agonistler de laktat düzeyinde artışa neden olabilirler ve bizim tüm olgularımız aynı dozda inhale beta2-agonist kullanmakta idi.

Sonuç olarak ağır KOAH olgularında ve hipoksemik KOAH olgularında plazma laktat düzeyi artmaktadır. Plazma laktat düzeyinin KOAH için prognostik bir

öneminin olup olmadığının anlaşılması için daha geniş hasta popülasyonunu içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Konuyla ilgili yapılacak prospektif çalışmalarda seri plazma laktat düzeyi ve laktat kliren-sinin değerlendirilmesi faydalı olacaktır.

Çıkar Çatışması

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

1. Neumeier A, Keith R. Clinical Guideline Highlights for the Hospitalist: The GOLD and NICE Guidelines for the Management of COPD. *J Hosp Med.* 2020;15(4):240-41.
2. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2020. Available from: <http://www.goldcopd.org/>
3. Jansen TC, van Bommel J, Bakker J. Blood lactate monitoring in critically ill patients: a systematic health technology assessment. *Crit Care Med.* 2009;37(10):2827-39
4. Crawford SO, Ambrose MS, Hoogeveen RC, Brancati FL, Ballantyne CM, Young JH. Association of lactate with blood pressure before and after rapid weight loss. *Am J Hypertens.* 2008;21(12):1337-42.
5. Zagari F, Jordan M, Stettler M, Zagari F, Jordan M, Stettler M, Broly H, Wurm FM. Lactate metabolism shift in CHO cell culture: the role of mitochondrial oxidative activity. *N Biotechnol.* 2013;30(2):238-45.
6. Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, Birkhahn R, Otero R, Osborn TM, et al. A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis. *Crit Care Med.* 2009;37(1):96-104
7. Vincent JL, Quintairo ESilva A, Couto Jr L, Taccone FS. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care* 2016;20(1):257.
8. Zhang Z, Xu X. Lactate clearance is a useful biomarker for the prediction of all-cause mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2014;42(9):2118-25.
9. Haas SA, Lange T, Saugel B, Petzoldt M, Fuhrmann V, Metschke M, et al. Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2016;42(2):202-10
10. Galić K, Pravdić D, Prskalo Z, Kukulj S, Starčević B, Vukojević M. Prognostic value of lactates in relation to gas analysis and acid-base status in patients with pulmonary embolism. *Croat Med J.* 2018;59(4):149-55.
11. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32(8):1637-42
12. Nichol AD, Egi M, Pettila V, Bellomo R, French C, Hart G, et al. Relative hyperlactatemia and hospital mortality in critically ill patients: a retrospective multi-centre study. *Crit Care* 2010;14(1):25.
13. Durmuş U, Doğan NÖ, Pekdemir M, Yılmaz S, Yaka E, Karadaş A, et al. The value of lactate clearance in admission decisions of patients with acute exacerbation of COPD. *Am J Emerg Med.* 2018 ;36(6):972-76
14. Brasil Santos D, de Assis Viegas CA. Correlation of levels of obstruction in COPD with lactate and six-minute walk test. *Rev Port Pneumol.* 2009;15(1):11-25.
15. Tanaka Y, Hino M, Morikawa T, Takeuchi K, Mizuno K, Kudoh S. Arterial blood lactate is a useful guide to when rehabilitation should be instigated in COPD. *Respirology.* 2008;13(4):564-8.
16. Skjørten I, Hilde JM, Melsom MN, Hisdal J, Hansteen V, Steine K, et al. Exercise capacity in COPD patients with exercise-induced pulmonary hypertension. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:3599-610.
17. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yemault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party standardization of lung function tests, European community for steel and coal. Official statement of the European respiratory society. *Eur Respir J Suppl.* 1993;16:5-40