

İNTOKSİKASYONLARDA SERUM LAKTAT DÜZEYLERİ VE TEDAVİNİN ETKİNLİĞİNİN BELİRLENMESİNDE LAKTAT KLİRENLERİNİN KULLANILMASI

BLOOD LACTATE LEVELS IN INTOXICATIONS AND THE USAGE OF LACTATE CLEARANCES TO DETERMINE THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT

Dr. Emine AKINCI*
Dr. Ekrem Taha SERT*
Dr. Ramazan KÖYLÜ*

* Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Acil Tıp Kliniği

Yazışma Adresi/Correspondence

Dr. Emine AKINCI
Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Acil Tıp Kliniği, Konya
e-posta: emineakinci@yahoo.com

* Bu çalışma 7.th EUSEM (European Congress on Emergency Medicine) 3-6 Ekim, 2012 Antalya, Türkiye'de sözel sunum olarak sunulmuştur.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, ilaç zehirlenmelerinde, başvuru anındaki laktat düzeylerinin ölçülmesi ve 6 ve 24. Saatlerde alınan laktat düzeylerine göre hesaplanan laktat klirens hızına bakılarak, tedaviyi değerlendirilmesidir.

Materyal ve Metod: Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servis'e Kasım 2011- Şubat 2012 tarihleri arası ilaç zehirlenmesi nedeniyle başvuran ve toksikoloji yoğun bakımda çalışmaya katılmayı kabul eden erişkin hastalar (yaş>16) çalışmaya dâhil edildi. Hastalar aldıkları ilaçlara göre Parasetamol, organofosfatlar, selektif serotonin reseptör inhibitörleri (SSRI), non steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve diğer olmak üzere 5 gruba ayrıldı. Kan gazındaki geliş laktatı (laktat 1) 6. saatteki laktat (laktat 2) ve 24. Saatteki laktat (laktat 3) sonuçlarından laktat klirensi hesaplandı.

Bulgular: Çalışmaya 80 hasta dâhil edilmiştir. Hastaların %68,8'i kadın, %31,3'ü erkektir. Aldıkları ilaçlara bakıldığında en sık alınan ilaçlar NSAİİ, ikinci sıklıkla Parasetamol'dür. Hastaların başvuru anında geliş ortalama laktatı 1,34 mmol'dü. 6. Saatteki laktat klirens hızı %19, 24. Saatteki laktat klirensi ise %29'du. Tüm ilaç gruplarında laktat düzeyine bakıldığında, Parasetamol grubunda diğer ilaç gruplarına göre 6. saat laktat düzeyi anlamlı olarak daha fazla azalma göstermiştir (p<0,01). Yine Parasetamol grubunda, diğer ilaç gruplarına göre 24. Saatte bakılan laktat klirensi de anlamlı olarak daha fazla artış göstermiştir (p<0,05).

Sonuç: Uygun ve yeterli sıvı tedavisi ile özellikle parasetamol intoksikasyonlarında laktat klirens hızı artırılarak, kan laktat düzeyi azaltılabilir.

Anahtar kelimeler: İlaç intoksikasyonu, laktat, laktat klirensi

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to measure the lactate levels at the beginning and at the 6th and 24th hours of drug poisonings with the clearance rate of lactate and to determine the availability of the use of these parameters for the assessment of drug poisoning treatment.

Materials and Methods: Patients over 16 years, who were treated in the Emergency Department, Critical Care Unit of Konya Training and Research Hospital for drug intoxications between November 2011 and February 2012 and who agreed to participate in the study were selected. Patients were divided into five groups, according to their drugs takes such as paracetamol, organophosphates, selective serotonin receptor inhibitors (SSRIs), non steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and others. Lactate clearances were calculated by determining the lactate levels at the admission (lactate 1) and on the 6th (lactate, 2) and 24th hours.

Results: 80 patients were included in the study. 68.8% of the patients were female, 31.3% were male. The most commonly used drugs used in intoxications were; NSAIDs and paracetamol, respectively. The mean lactate level was 1.34mmol/l. The rate of lactate clearance was 19% on the 6th hour and 29% on the 24th hour. In the paracetamol group, there was a significant decrease on the 6th hour, compared to other drug groups (p <0.01) and in the paracetamol group, the clearance of lactate was significantly increased on the 24th hour, as well (p <0.05).

Conclusion: Especially for paracetamol intoxication, the rate of lactate clearance can be increased and blood lactate levels can be reduced by appropriate and adequate fluid therapy

Key words: Drug intoxication, lactate, lactate clearance

GİRİŞ

Zehirler deriden temasla, göz mukozasından ve gastrointestinal yoldan absorpsiyonla, inhalasyonla, enjeksiyonla ya da başka yollarla toksik belirtilere yol açan bazen de yaşamı tehdit eden maddelerdir¹. Zehirlenmelerin tedavisi multidisipliner yaklaşım gerektiren önemli bir konudur. Zehirlenme şüphesiyle başvuran her hasta klinik durumu stabil görünse bile potansiyel olarak hayati tehlikede kabul edilip tedavisi ona göre planlanmalıdır. Doku laktatın progresif kötüleşen hücre etkilerine eşlik eden önemli bir özellik olduğu bulunmuştur². İlaç zehirlenmelerinde alınan ilaçlara bağlı olarak laktat yükselmesi saptanabilir^{3,4}. Bu çalışmanın amacı, başvuru anındaki laktat düzeylerinin ölçülmesi ve 6. ve 24. saatlerde alınan laktat düzeylerine göre hesaplanan laktat klirens hızına bakılarak ilaç zehirlenmelerinde tedaviyi değerlendirmektir.

MATERYAL VE METOD

Acil Servis'imizde biri 3. Basamak Acil Kritik Yoğun Bakım, diğeri sadece zehirlenme olgularının tetkik ve tedavi edildiği 2. Basamak Toksikoloji Yoğun Bakım olmak üzere 2 adet yoğun bakım mevcut olup, hastalar acil tıp uzmanlarınca değerlendirilmekte ve takip edilmektedir. Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servis'e Kasım 2011- Şubat 2012 tarihleri arası ilaç zehirlenmesi nedeniyle başvuran ve toksikoloji yoğun bakımda çalışmaya katılmayı kabul eden erişkin hastalar (yaş>16) çalışmaya dâhil edildi. Çalışma süresince, hastaların en fazla aldıkları ilaçlara göre, ilaç grupları belirlendi. Parasetamol, organofosfatlar, selektif serotonin reseptör inhibitörleri(SSRI), non steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve başka ilaç alanlar da diğer olmak üzere hastalar 5 gruba ayrıldı. Hastaların fizik muayene ve dekontaminasyon işlemleri yapıldıktan sonra venöz kan gazları alındı. Sıvı replasmanı sadece %0,9 serum fizyolojik ile yapıldı. Hastalara aldıkları ilaç ve vücut ağırlıklarına göre ortalama 2-3cc/kg/saat'ten %0,9 Serum fizyolojik ile sıvı replasmanı yapıldı. Çoklu ilaç alanlar, onam veremeyenler, tedavide %0,9 Serum fizyolojik dışında sıvı replasman yapılan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Olgular cinsiyet, yaş, medeni durumları, eşlik eden hastalıkları, maruz kaldıkları veya aldıkları ilaçlar, laktat düzeyleri açısından değerlendirildi.

Kan gazındaki geliş laktatı (laktat 1), 6. saatteki laktat (laktat 2) ve 24. Saatteki laktat (laktat 3) sonuç-

larından, (Geliş laktat – 6.saat laktat) /geliş laktat (%) formülü ile laktat klirensi hesaplandı.

Laktat> 1,7 mmol/lit ve üzeri pozitif kabul edildi.

İstatistiksel Analiz SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma, ortanca (çeyrekler arası genişlik) veya ortanca (minimum-maksimum) olarak, nominal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ile, ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testi ile incelendi. Kruskal Wallis test istatistiği sonucunun önemli bulunması halinde, farka neden olan durumları tespit etmek amacıyla, Conover'in parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare ya da Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testiyle değerlendirildi. Gruplar içerisinde takip zamanları arasında laktat ve laktat klirensi düzeylerinde anlamlı değişim olup olmadığı Wilcoxon İşaret testiyle araştırıldı. p<0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ancak, olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni Düzeltmesi yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 80 hasta dâhil edilmiştir. Hastaların %68,8'i kadın, %31,3'ü erkektir. Aldıkları ilaçlara bakıldığında; en sık alınan ilaçların NSAİİler, ikinci sıklıkla da parasetamol olduğu görüldü. Hastaların başvuru anında geliş laktatı ortalama 1,34 mmol'dü. 25 hastanın başvuru anında, 16 hastanın 6. Saatte, 1 hastanın 24. saatteki laktat düzeyleri 1,7mmol/lit'nin üzerindeydi. 6. Saatteki laktat klirens hızı %19, 24. Saatteki laktat klirensi ise %29'du. (Tablo 1) İlaç grupları arasında yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (p=0,064 ve p=0,055).

0.saate göre 6.saatte ve 24. saatte laktat düzeyinde meydana gelen değişim Bonferroni Düzeltmesi'ne göre gruplar arasında benzer bulundu (p>0,017, p>0,017). 6.saate göre 24.saatte laktat düzeyinde meydana gelen değişim ise gruplar arasında farklılık göstermekteydi (p=0,009). Parasetamol grubuna

göre diğer ilaç gruplarında laktat düzeyi anlamlı olarak daha fazla azalma göstermişti ($p<0,01$).

0.saatte laktat düzeyinin 1.7 mmol/lit düzeyinden büyük olma oranları Bonferroni Düzeltmesi'ne göre gruplar arasında benzerken ($p>0,017$), 6.saatte ise gruplar arasında farklılık göstermekteydi ($p=0,002$).

6.saate göre 24.saatte laktat klirensinde meydana gelen değişim, gruplar arasında farklılık göstermekteydi ($p=0,017$). Parasetamol grubuna göre, diğer ilaç gruplarında laktat klirensi de anlamlı olarak daha fazla artış göstermişti ($p<0,05$). (Tablo2,3)

TARTIŞMA

Laktat üretiminin kaynağı; eritrositler, perivenöz hepatositler, iskelet kası hücreleri ve cilttir. Bazal üretilen miktar ise 0,8 mmol/kg/saattir (300 mmol/ gün). Karaciğer laktatın %70'ni temizler. Laktat düzeyi perfüzyon ve oksijenizasyon yeterliliğinin, mikrosirkulatuar fonksiyon bozukluğunun global bir göstergesi olarak kullanılmaktadır⁵. Hiperlaktatemi (> 5 mmol/L) Tip A (doku hipoksisi kaynaklı) ve Tip B (doku hipoksisinin rolü yok) olarak ikiye ayrılmaktadır. Laktat üretiminde artış (Artmış glikoliz metabolizma bozuklukları), hepatik laktat klirensinin azalması, sepsis, kronik hastalıklar, ekstrahepatik metabolizmanın azalması, renal atılımın azalması, hiperlaktatemiye neden olabilir⁶.

Doku laktatının progresif kötüleşen hücre etkilerine eşlik eden önemli bir özellik olduğu bulunmuştur. Yoğun bakım hastalarında laktat üretimi ve yıkımı odaklı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların bazılarında persistant laktat yüksekliğinin artmış mortalite oranlarına eşlik ettiği gösterilmiştir^{7,8}. Tek bir laktat değerinden çok, laktat konsantrasyonlarının trendi önemlidir. Özellikle laktat trendi sonuç için güçlü bir belirleyicidir ve "Lactime" (laktat klirens zamanı), sonuçla yakından ilgilidir. Örneğin sepsiste hedefe yönelik erken tedavi konseptinde ilk 6 saatte bakılan laktat klirensinde %20 azalma sağlanmasının tedaviye cevabı değerlendirilmede bir gösterge olarak kullanılmaktadır⁹. Zehirlenmelerde laktat düzeyi ile ilgili literatürde fazla bilgi bulunmamaktadır. Özellikle karbonmonoksit (CO) zehirlenmeleri, alkollerle zehirlenmeler ve özellikle metformin zehirlenmelerinde laktik asidoz geliştiği bilinmektedir. CO zehirlenmeleri ile ilgili çalışmalarda doku hipoksisinin bir göstergesi olan laktat artışı ile klinik bulguların ağırlığı arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Be-

naissa ve ark.'nın¹⁰ çalışmasında nörolojik bulgu gelişen CO zehirlenmesi olgularında laktat düzeyi anlamlı yükseklik saptanmış, ancak bu artışın hafif düzeyde olması nedeniyle klinik önemi tartışmalı bulunmuşlardır¹⁰. Sokal ve ark.¹¹ ise ağır CO zehirlenmelerinde, laktat düzeyinin hafif zehirlenmelere göre belirgin yüksek saptandığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda, hastaların geliş laktatı 1,34 mmol/dü. %31 hastanın başvuru anında, %20 hastanın 6. Saatte, %1,3 hastanın 24. saatteki laktat düzeyleri 1,7mmol/lit'nin üzerindeydi. 6. Saatteki laktat klirens hızı %19, 24. Saatteki laktat klirens hızı ise %29'du. Parasetamol grubunda diğer ilaç gruplarına göre 6. saat laktat düzeyinde anlamlı olarak daha fazla azalma görülmüştür. ($p<0,01$). Yine parasetamol grubunda, diğer ilaç gruplarına göre 24. Saatte bakılan laktat klirensinde anlamlı olarak daha fazla artış görülmüştür ($p<0,05$).

Parasetamol (asetaminofen) dünyanın birçok bölgelerinde suisit amaçlı çok miktarlarda alınan en sık ilaçlardan biridir ve Birleşik Krallık ve ABD'de akut karaciğer yetmezliğinin en sık nedenidir¹². Parasetamol zehirlenmesinde iki farklı senaryo laktik asidoza neden olabilir¹³. İlk olarak; aşırı miktarda parasetamol alan hastalarda, hastalığın akut döneminde laktik asidoz görülebilir. Bu dönemde, laktik asidoz genellikle koma ile ilişkilidir. Hayvanlarla oluşturulan deneysel modellerde, perfüze karaciğer biyopsi ve hücre kültürlerinde, parasetamolün toksik metaboliti olan N-asetil-p-benzo-kinon imin'in, mitokondriyal solunum zincirindeki elektron transferini inhibe ettiği ve bu nedenle aerobik solunum inhibe ettiğini gösterilmiştir. Bu durum yalnızca çok yüksek parasetamol konsantrasyonlarında oluşur ve birkaç saatte hücresel hasar gelir. Laktik asidozla ilgili ikinci senaryo ise; karaciğer yetmezliği geliştikten sonra ortaya çıkar. Bu hastalarda ise öncelikle hepatik klirens azalmaya bağlı laktat yükselir, ancak çok hastalarında da doku hipoperfüzyonundan dolayı oluşan periferik anaerobik solunum da bir katkısı olabilir¹⁴⁻¹⁶. Anoop ve ark.¹⁷ çalışmasında parasetamol hepatotoksitesisi olan hastalarda resüstasyon sonrası arteriyel laktat konsantrasyonu mortalitenin güçlü bir belirleyicisi olduğu gösterilmişlerdir. Bu nedenle özellikle bilinç bozukluğu olan veya karaciğer yetmezliği olan ciddi parasetamol zehirlenmelerinde laktat takibi yapılmasını önermişlerdir.

Çalışmamızda parasetamol dışındaki diğer ilaç gruplarında anlamlı laktat yüksekliği tespit etmedik. Bu durum ilaçların masif dozda alınmaması veya herhangi bir komplikasyon gelişmemesine bağlı olabilir. Çalışmamızda sadece standart sıvı elektrolit tedavisi ile parasetamol grubunda laktat klirensinde artma saptadık.

Kısıtlamalar

Çalışmamızdaki hasta sayısı azdır ve ilaç grupları fazladır. Parasetamol grubunda laktat klirensinin daha fazla olmasının sebebi, bu hastalara verilen antidot tedavisinden kaynaklanıyor olabilir. 150 mg/kg üzerinde parasetamol alan hastalara N-asetil sistein

rutin olarak verilmektedir. Biz sadece yaptığımız sıvı tedavisini değerlendirmek istedik ve antidot tedavisini kriterlerimizde kullanmadık. Tek ilaç üzerinde, özellikle parasetamol alan hastalarda, daha fazla hasta sayısı ile bu çalışma tekrarlanabilir.

SONUÇ

İlaç zehirlenmelerinde alınan ilaçlara ve gelişebilecek komplikasyonlara bağlı olarak laktat yükselmesi saptanabilir. Uygun ve yeterli sıvı tedavisi ile özellikle parasetamol intoksikasyonlarında laktat klirens hızı artırılarak, kan laktat düzeyi azaltılabilir.

Tablo 1. Tüm Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

Değişkenler	n=80		
Yaş	23,6±10,9		
Cinsiyet			
<i>Kadın</i>	55 (%68,8)		
<i>Erkek</i>	25 (%31,3)		
Alınan İlaçlar		Yaş	Cinsiyet K/E
<i>Parasetamol</i>	18 (%22,5)	19,7±6,3	12/6
<i>SSRI</i>	17 (%21,3)	26,1±14,3	12/5
<i>NSAI</i>	19 (%23,8)	21,4±7,7	15/4
<i>Organofosfat</i>	15 (%18,8)	29,5±14,0	3/9
<i>Diğer</i>	11 (%13,8)	21,6±7,1	10/1
Geliş Laktat (mmol/lt)	1,34 (0,76)		
Geliş Laktat >1.7 mmol/lt	25 (%31,3)		
6.Saat Laktat (mmol/lt)	1,10 (0,66)		
6.Saat Laktat >1.7 mmol/lt	16 (%20,0)		
24.Saat Laktat (mmol/lt)	1,00 (0,42)		
24.Saat Laktat >1.7 mmol/lt	1 (%1,3)		
6.Saat Laktat Klirensi	0,19 (0,50)		
24.Saat Laktat Klirensi	0,29 (0,45)		
Yatış Süresi (gün)	2 (1-6)		

Tablo 2. Takip Zamanları İçerisinde İlaç Gruplarına Göre Laktat ve Laktat Klirensi Düzeyleri

Verilen İlaç	0.Saat	6.Saat	24.Saat	Çoklu Karşılaştırmalar		
				0.Saat-6.Saat ^a	0.Saat-24.Saat ^a	6.Saat-24.Saat ^{a,b}
Laktat						
<i>Parasetamol</i>	1,29 (0,98)	0,73 (0,35)	0,97 (0,42)	p=0,002	p=0,011	p=0,144
<i>SSRI</i>	1,22 (0,88)	1,29 (0,71)	1,01 (0,27)	p=0,981	p=0,021	p=0,023
<i>NSAII</i>	1,36 (0,62)	1,15 (0,66)	0,99 (0,41)	p=0,198	p=0,004	p=0,039
<i>Organofosfat</i>	1,62 (0,91)	1,73 (1,44)	1,21 (0,37)	p=0,211	p=0,003	p=0,031
<i>Diğer</i>	1,34 (1,10)	1,27 (0,70)	0,80 (0,25)	p=0,062	p=0,013	p=0,028
Laktat Klirensi						
<i>Parasetamol</i>	-	0,41 (0,33)	0,34 (0,57)	-	-	p=0,184
<i>SSRI</i>	-	-0,05 (0,49)	0,22 (0,49)	-	-	p=0,026
<i>NSAII</i>	-	0,14 (0,65)	0,26 (0,51)	-	-	p=0,025
<i>Organofosfat</i>	-	0,76 (0,44)	0,29 (0,27)	-	-	p=0,061
<i>Diğer</i>	-	0,21 (0,40)	0,51 (0,50)	-	-	p=0,093

Veriler medyan (çeyrekler arası genişlik) olarak gösterildi. a= İlaç grupları içerisinde izlem zamanları arasında laktat yönünden yapılan karşılaştırmalar, Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,003$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, b= İlaç grupları içerisinde izlem zamanları arasında laktat klirensi yönünden yapılan karşılaştırmalar, Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,010$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 3. Takip Zamanlarına Göre Laktat ve Laktat Klirensi Düzeylerindeki Değişim Gruplarına Göre Dağılımı

Değişkenler	Parasetamol	SSRI	NSAII	Organofosfat	Diğer	p-değeri
Laktat						
<i>6.Saat – 0.Saat</i>	-0,47 (0,73)	0,06 (0,76)	-0,15 (0,82)	-0,09 (0,85)	-0,26 (0,55)	0,047 ^A
<i>24.Saat – 0.Saat</i>	-0,41 (0,75)	-0,27 (0,77)	-0,40 (0,81)	-0,48 (0,36)	-0,69 (1,24)	0,596 ^A
<i>24.Saat – 6.Saat</i>	0,08 (0,48) ^C	-0,30 (0,71) ^D	-0,11 (0,52) ^D	-0,52 (0,83) ^D	-0,37 (0,71) ^D	0,009 ^A
Laktat >1.7 mmol/lt						
<i>0.Saat</i>	6 (%33,3)	5 (%29,4)	4 (%21,1)	6 (%40,0)	4 (%36,4)	0,800 ^A
<i>6.Saat</i>	0 (%0) ^E	4 (%23,5) ^{EF}	3 (%15,8) ^{EF}	8 (%53,3) ^F	1 (%9,1) ^{EF}	0,002 ^A
<i>24.Saat</i>	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%6,7)	0 (%0)	-
Laktat Klirensi						
<i>24.Saat – 6.Saat</i>	-0,04 (0,34) ^G	0,27 (0,57) ^H	0,06 (0,45) ^H	0,16 (0,32) ^H	0,18 (0,50) ^H	0,017 ^B

A=Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,017$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

B= $p<0,05$ için sonuç istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

C= Parasetamol grubu ile diğer ilaç grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,01$).

D= Diğer ilaç gruplarının birbirleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,01$).

E= Parasetamol grubu ile SSRI, NSAII ve diğer ilaç grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yok ($p>0,017$), Organofosfat grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

F= Organofosfat grubu ile SSRI, NSAII ve diğer ilaç grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yok ($p>0,017$) Parasetamol grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

G= Parasetamol grubu ile diğer ilaç grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

H= Diğer ilaç gruplarının birbirleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

KAYNAKLAR

1. T.C Sağlık Bakanlığı. Birinci Basamağa Yönelik Zehirlenmeler Tanı ve Tedavi Rehberi; SB, RSHMB, Hifzıssıhha Mektebi Müdürlüğü, Yayın No:712, Ankara: Yücel Ofset Matbaacılık; Ekim 2007.
2. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock *Crit Care Med* 2004; 32:1637-4.
3. Protti A, Fortunato F, Monti M, Vecchio S, Gatti S, Comi GP, De Giuseppe R, Gattinoni L. Metformin overdose, but not lactic acidosis per se, inhibits oxygen consumption in pigs. *Crit Care*. 2012;16:R75 (<http://ccforum.com/content/16/3/R75>).
4. Head JM. Ethylene glycol ingestion masked by concomitant ethanol intoxication. *BMJ Case Reports* 2012; doi:10.1136/bcr.12.2011.5326.
5. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12:315-21.
6. Sargın G, Yavaşoğlu İ, Kadıkoylu G, Bolaman Z. Laktik Asidoz: Olgular üzerinden kısa bir gözden geçirme. *Yoğun Bakım Derg* 2011; 3: 63-6.
7. Cinel I. Sepsiste patogenezi. Türkiye klinikleri. *J Surg Med Sci* 2006; 2:8-20.
8. Esen F. Sepsis patofizyolojisine yeni bakış. Türkiye Klinikleri. *J Surg Med Sci* 2006; 2:21-23.
9. Wang H, Yang H, Tracey KJ. Extracellular role of HMGB1 in inflammation and sepsis. *J Intern Med* 2004; 255:320-31.
10. Benaissa ML, Mégarbane B, Borron SW, Baud FJ. Is elevated plasma lactate a useful marker in the evaluation of pure carbon monoxide poisoning? *Intensive Care Med*. 2003;29:1372-5.
11. Sokal JA, Kralkowska E. The relationship between exposure duration, carboxyhemoglobin, blood glucose, pyruvate and lactate and the severity of intoxication in 39 cases of acute carbon monoxide poisoning in man. *Arch Toxicol*. 1985;57:196-9.
12. Sheen CL, Dillon JF, Bateman DN, Simpson KJ, Macdonald TM. Paracetamol toxicity: epidemiology, prevention and costs to the health-care system. *QJM* 2002; 95: 609–19.
13. Roth B, Woo O, Blanc P. Early metabolic acidosis and coma after acetaminophen ingestion. *Ann Emerg Med* 1999; 33: 452–6.
14. Mendoza CD, Heard K, Dart RC. Coma, metabolic acidosis and normal liver function in a child with a large serum acetaminophen level. *Ann Emerg Med* 2006; 48: 637.
15. Bernal W, Donaldson N, Wyncoll D, Wendon J. Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study. *Lancet* 2002; 359:558–63.
16. Macquillan GC, Seyam MS, Nightingale P, Neuberger JM, Murphy N. Blood lactate but not serum phosphate levels can predict patient outcome in fulminant hepatic failure. *Liver Transpl* 2005;11:1073–9.
17. Anoop D Shah, David M Wood, Paul I Dargan. Understanding lactic acidosis in paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Br J Clin Pharmacol*. 2011; 71: 20–28.