

비 순환기계 중환자의 예후 인자로서의 Troponin-I, Lactate, C-reactive protein의 유용성

경상대학교 의과대학 내과학교실

조유지, 함현석, 김휘종, 김호철, 이종덕, 황영실

Usefulness of Troponin-I, Lactate, C-reactive protein as a Prognostic Markers in Critically Ill Non-cardiac Patients

Yu Ji Cho MD, Hyeon Seok Ham MD, Kim Hwi Jong MD, Ho Cheol Kim MD, Jong Deok Lee MD, Young Sil Hwang MD.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Gyeongsang National University, Jinju, Korea

Background : The severity scoring system is useful for predicting the outcome of critically ill patients. However, the system is quite complicated and cost-ineffective. Simple serologic markers have been proposed to predict the outcome, which include troponin-I, lactate and C-reactive protein(CRP). The aim of this study was to evaluate the prognostic values of troponin-I, lactate and CRP in critically ill non-cardiac patients.

Methods : From September 2003 to June 2004, 139 patients(Age: 63.3±14.7, M:F = 88:51), who were admitted to the MICU with non-cardiac critical illness at Gyeongsang National University Hospital, were enrolled in this study. This study evaluated the severity of the illness and the multi-organ failure score (Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation II, Simplified Acute Physiologic Score II and Sequential Organ Failure Assessment) and measured the troponin-I, lactate and CRP within 24 hours after admission in the MICU. Each value in the survivors and non-survivors was compared at the 10th and 30th day after ICU admission. The mortality rate was compared at 10th and 30th day in normal and abnormal group. In addition, the correlations between each value and the severity score were assessed.

Results : There were significantly higher troponin-I and CRP levels, not lactate, in the non-survivors than in the survivors at 10th day(1.018±2.58ng/ml, 98.48±69.24mg/L vs. 4.208±10.23ng/ml, 137.69 ±70.18 mg/L) (p<0.05). There were significantly higher troponin-I, lactate and CRP levels in the non-survivors than in the survivors on the 30th day (0.99±2.66ng/ml, 8.02±9.54ng/dl, 96.87±68.83mg/L vs. 3.36±8.74ng/ml, 15.42±20.57ng/dl, 131.28±71.23mg/L) (p<0.05). The mortality rate was significantly higher in the abnormal group of troponin-I, lactate and CRP than in the normal group of troponin-I, lactate and CRP at 10th day(28.1%, 31.6%, 18.9% vs. 11.0%, 15.8 %, 0%) and 30th day(38.6%, 47.4%, 25.8% vs. 15.9%, 21.7%, 14.3%) (p<0.05). Troponin-I and lactate were significantly correlated with the SAPS II score($r^2 = 0.254, 0.365, p<0.05$).

Conclusion : Measuring the troponin-I, lactate and CRP levels upon admission may be useful for predicting the outcome of critically ill non-cardiac patients. (*Tuberc Respir Dis 2005; 58: 562-569*)

Key words : Troponin-I, Lactate, CRP, Prognostic marker, Critically ill non-cardiac patients

서 론

중환자실에 입원하는 환자는 병태생리학적으로 매우 불안정한 상태에 있다^{1,2}. 따라서 환자의 실시간 병

태 생리 상태를 파악하고 고 위험군을 찾아내어 이를 개별 환자의 치료에 적용하기 위해서는 각 환자의 중증도를 평가하는 것이 필요하다¹. 현재 중환자에게 많이 이용되는 있는 중증도 평가 체계에는 APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), SAPS (Simplified Acute Physiologic Score) 등이 있는데 이들 지표는 중환자의 예후를 예측하는데 도움이 되는 것으로 알려져 있으나^{2,3} 측정해야 할 값이 많아 복잡하며 입원 초기에 매일 혈액 검사를 시행해야 하므로 인적, 경제적 부담이 따르게 된다.

Address for correspondence : **Kim Ho Cheol, M.D.**

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Gyeongsang National University. 92 Chilam Dong, Jinju, 660-751, Korea

Phone : 055-750-8068 Fax : 055-750-8618

E-mail : hockim@nongae.gsnu.ac.kr

Received : Mar. 21. 2005

Accepted : May. 4. 2005

따라서 최근에 이러한 평가 체계를 대신할 수 있는 보다 간편한 여러 가지 생화학적 예후 예측 인자들이 제시되고 있다. 먼저 troponin-I는 심근 손상의 특이적인 검사 지표로 급성 관상 동맥 증후군과 같은 순환기계 질환뿐만 아니라 패혈증이나 폐색전증, 만성폐쇄성 폐질환 등과 같은 상황에서도 증가를 보이는 것으로 보고된 바 있으며 급성 관상동맥 증후군 환자에서는 예후와 관련이 있는 것으로 알려져 있다^{6,7}. Lactate는 말초 조직에 산소가 부족하여 혐기성 해당 작용이 일어날 때 생성되는 물질로 패혈증과 같은 중환자에서 증가를 보이는 것으로 보고된 바 있으며⁸ 최근 Kobayashi 등^{9,10}은 전신성 염증반응 증후군 환자에서 중환자실 입원 후 연속적으로 lactate 수치를 측정하였을 때 조기에 감소하는 군이 생존율이 더 높았다고 보고하였다. 또한 CRP (C-reactive protein)는 감염 및 전신적인 염증반응이 일어날 때 증가되는 급성기 단백질의 하나로 2003년 Lobo 등¹¹은 중환자실 입원 환자의 높은 CRP수치는 사망률 및 장기 부전과 관련 있다는 보고를 하였다.

이에 연구자 등은 급성 관상동맥 증후군과 같은 순환기계 질환이 아닌 비순환기계 중환자에서 troponin-I, lactate, CRP등이 예후 인자로서 유용성이 있는지를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2003년 9월부터 2004년 6월까지 경상대학교 병원 내과계 중환자실에 비순환기계 질환으로 입원하였던 152명을 대상으로 하였고 이중 나이가 16세 미만이거나 중환자실 재원 기간이 24 시간 미만인 경우, 입원 기간 중 흉통을 호소하였던 경우, 입원 후 심전도 소견에서 J-point로부터 1mm 이상의 ST 분절의 상승 또는 하강을 보였던 경우, 원인이 분명하지 않은 폐부종이 있었던 경우, 급성 심실성 부정맥이 발생하였던 경우, 케톤산 혈증이 있었던 13명은 대상에서 제외하

여 총 139명의 환자가 포함되었다.

2. 연구 방법

대상이 된 환자는 중환자실 입원 1병일째에 APACHE II, SAPS II, SOFA (Sequential organ failure assessment) 점수 체계를 이용하여 질환의 중증도와 장기 부전의 정도를 평가하였다. 중환자실 입원 24시간 이내에 환자의 정맥혈을 채취하여 troponin-I, lactate, CRP 수치를 다음과 같은 방법으로 측정하였다. 먼저, troponin-I는 검체를 원심 분리시킨 후 anti-troponin-I antibody가 들어있는 시약과 반응시켜 결합하는 양을 조사하는 two-site sandwich immunoassay (ADVIA Centaur, Bayer, Germany)를 이용하였고, lactate는 유산 산화효소(lactate oxidase)에 의해 lactate가 피루브산염(pyruvate)으로 분해될 때 함께 생성되는 H₂O₂가 다시 H₂O로 분해되는 과정 중 만들어지는 색소원의 강도가 분해되기 전의 lactate농도와 비례하는 점을 이용하여 고안한 효소 비색법으로 측정하였으며(COBAS INTEGRA, Roche, Germany), 혈장을 채취한 후 즉시 냉장 보관 후 36시간 이내에 측정하였다. 또한 CRP측정에는 particle-enhanced immunonephelometry법을 이용하였다(BNII Nephelometer, Dade Behring, Germany).

그리고 중환자실 재원 10일째와 30일째에 생존한 군과 비생존한 군을 조사하여 각 군의 임상적 특성과 중증도 점수, 입원 당시 측정하였던 troponin-I, lactate, CRP 수치를 서로 비교하였고 troponin-I, lactate, CRP치가 정상이었던 군과 증가하였던 군의 재원 10일째와 30일째의 사망률을 서로 비교하였다. 또한 troponin-I, lactate, CRP 수치와 중증도 평가 체계인 SAPS II (Simplified Acute Physiologic Score II) 점수와의 상관 관계를 조사하였다. 연구 중 생존자는 중환자실에 입원할 당시 진단되었던 질환에서 회복되어 퇴원 하였거나 일반 병실로 전실된 경우로 정의하였고 비 생존자는 중환자실 입원 중에 사망하였거나 소생 가능성이 희박하여 무망 퇴원(hopeless discharge)한 경우

로 정의하였다.

3. 자료의 분석

본 연구에서 산출된 자료는 SPSS 10.00 version을 이용하였다. 생존군과 비 생존군간의 연속 변수의 비교는 비모수 검정(Mann-Whitney analysis)으로, 이산 변수는 Chi-square test를 이용하여 비교하였다. 모든 결과치는 평균 ± 표준편차로 나타내었고 각 예후 인자와 중증도 체계와의 상관 관계는 Pearsons 상관계수를 구하여 알아보았다. p값이 0.05미만인 경우 통계적인 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 양상

대상이 된 환자는 총 139명으로 평균 나이는 63.3 ±

14.7세였으며 남자는 88명, 여자는 31명이었다. 재원 10일째 사망자는 25명, 30일째는 35명으로 사망률은 각각 18.1%, 25.2%였다. 재원 10일째와 30일째 모두 두 군간에 나이와 성별은 유의한 차이가 없었으나 APACHE II, SAPS II, SOFA 점수는 비생존군이 생존군에 비해 유의하게 높았다(p<0.05) (Table 1).

2. 재원 10일 및 30일째 생존군과 비생존군의 입원 당시 측정된 troponin-I, lactate, CRP 수치와의 비교

재원 10일째 생존군에서 입원 당시 측정된 troponin-I, lactate, CRP는 각각 1.018±2.58ng/ml, 8.28±9.56ng/dl, 98.48±69.24mg/L이었고 비생존군은 각각 4.208±10.23ng/ml, 17.19±23.50ng/dl, 137.69±70.18 mg/L로 troponin-I와 CRP는 비생존군이 생존군에 비해 유의하게 높았다(p<0.05) (Fig. 1). 재원 30일째 생존군에서 입원 당시 측정된 troponin-I, lactate, CRP는 각각 0.99±2.66ng/ml, 8.02±9.54ng/dl, 96.87±68.83 mg/L

Table 1. Baseline characteristics of the survivors and non-survivors in the 30th day after admission to the ICU

	Survivors(N=104)	Non-survivors(N=35)
Age(years)	64.12 ± 14.90	60.03 ± 14.12
Sex (M:F)	65 : 39	23 : 12
APACHE II [†]	15.69 ± 5.24	22.80 ± 7.59 *
SAPS II [‡]	34.18 ± 11.20	52.86 ± 17.90 *
SOFA [§]	5.51 ± 3.09	11.09 ± 5.01*
Albumin(g/dl)	3.06 ± 0.62	2.53 ± 0.71*
Total bilirubin (mg/dl)	1.38 ± 1.97	2.16 ± 2.40
ICU stay (days)	14.84 ± 25.08	9.43 ± 8.34
Diagnosis at ICU admission		
	Pneumonia 40 (38.5%)	Pneumonia 13 (37.1%)
	Drug intoxication 25 (24.0%)	Septic shock 6 (17.1%)
	COPD exacerbation 13 (12.5%)	COPD exacerbation 6 (17.1%)
	Septic shock 4 (3.8%)	ARF 3 (8.6%)
	Bronchial asthma 3 (2.9%)	Drug intoxication 2 (5.7%)
	Pulmonary tuberculosis 2 (1.9%)	Pulmonary tuberculosis 1 (2.9%)
	ARDS [¶] 1 (1.0%)	ARDS 1 (2.9%)
	ARF ^{**} 1 (1.0%)	Acute pancreatitis 1 (2.9%)
	etc 15 (14.4%)	etc 1 (2.9%)

* P< 0.005 compared with survivors

Definition of abbreviations: [†] Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation [‡] Simplified Acute Physiologic Score [§] Sequential Organ Failure Assessment ^{||} Intensive care unit [¶] Acute respiratory distress syndrome ^{**} Acute renal failure

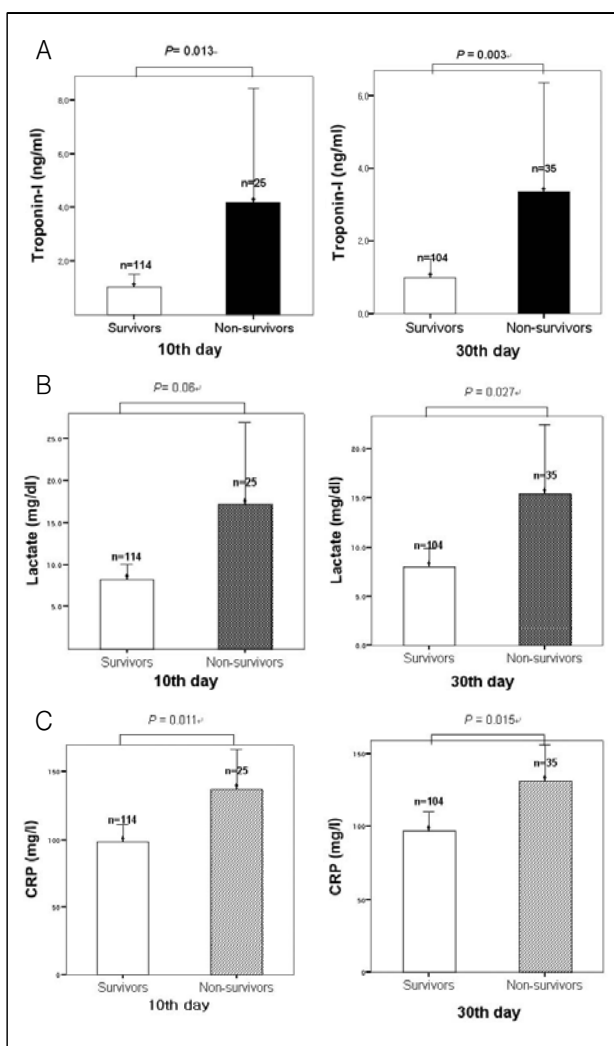


Figure 1. Comparison of the troponin-I(A), lactate(B) and CRP(C) levels, which were measured within 24 hours after admission, between the survivors and non-survivors at 10th and 30th day

이었고 비생존군은 각각 3.36±8.74ng/ml, 15.42±20.57 ng/dl, 131.28±71.23mg/L로 troponin-I, lactate, CRP 모두 비 생존군이 생존군에 비해 유의하게 높았다 (p<0.05) (Fig. 1).

3. 입원 당시 Troponin-I, lactate, CRP 정상군과 증가군의 재원 10일째, 30일째 사망률

입원 당시 Troponin-I, lactate, CRP의 수치가 정상 이었던 군은 각각 82명(53.9%), 120명(78.9%), 7명 (4.6%)이었고 증가하였던 군은 각각 57명, 19명, 132

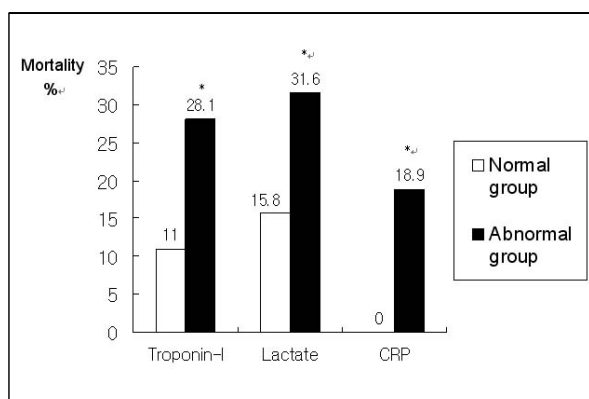


Figure 2. Comparison of the mortality rate at 10th day between the normal and abnormal groups of troponin-I, lactate and CRP, which were measured within 24 hours after admission (Definition of abnormal group were troponin-I >0.02ng/ml, lactate >19.8mg/dl and CRP >5mg/l)

* P<0.05 compared with normal group

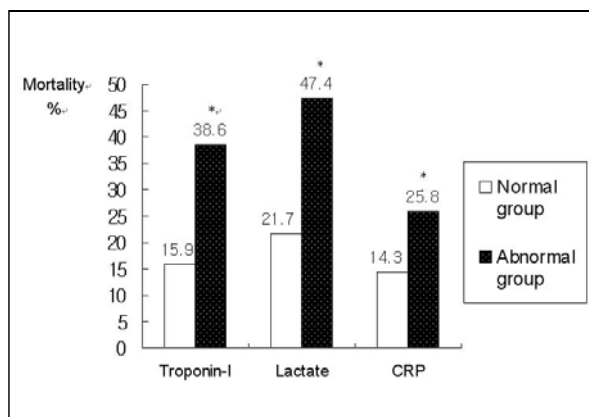


Figure 3. Comparison of the mortality rate on the 30th day between the normal group and abnormal group of troponin-I, lactate and CRP, which were measured within 24 hours after admission (Definition of abnormal group were troponin-I >0.02ng/ml, lactate >19.8mg/dl and CRP >5mg/l)

* P<0.05 compared with normal group

명이었다. Troponin-I, lactate, CRP의 수치가 정상이 었던 군의 재원 10일째 사망률은 각각 11.0%, 15.8 %, 0%이었고 증가된 군의 사망률은 28.1%, 31.6%, 18.9% 로 증가된 군의 사망률이 정상군의 사망률에 비해 유 의하게 높았다(p<0.05) (Fig. 2). 또한 Troponin-I, la ctate, CRP의 수치가 증가된 군의 재원 30일째 사망률 은 38.6%, 47.4%, 25.8%로 정상이었던 군의 사망률 15.9%, 21.7%, 14.3%에 비해 유의하게 높았다(p<0.05) (Fig. 3).

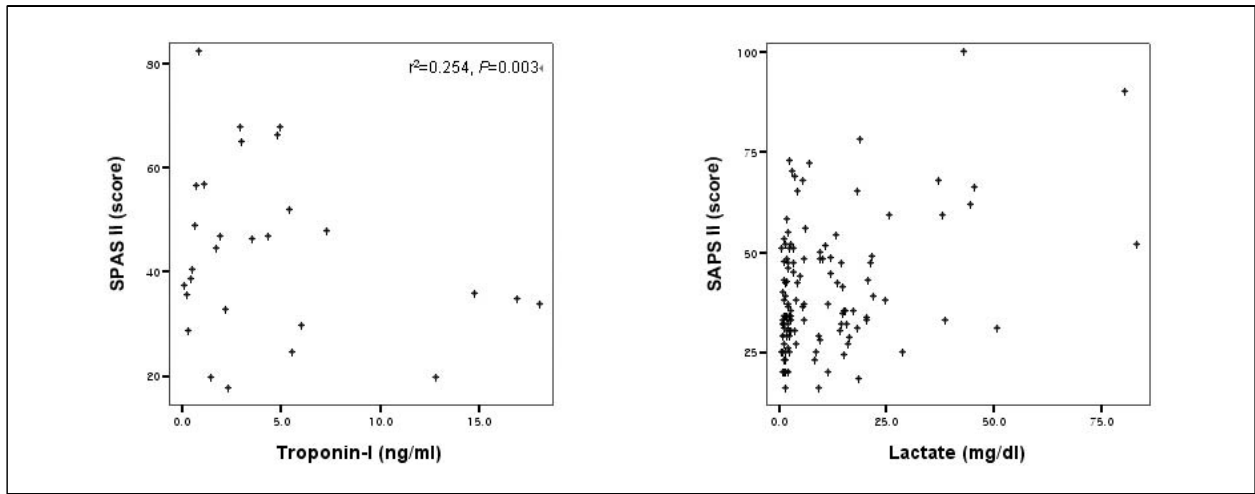


Figure 4. Correlations between the troponin-I, lactate and SAPS II score, which were measured within 24 hours after admission

4. 입원 당시 Troponin-I, Lactate, CRP와 중증도 평가 체계인 SAPS II와의 상관 관계

Troponin-I 와 lactate는 중증도 평가 체계인 SAPS II와 통계학적으로 유의한 양의 상관관계(각각 $r^2 = 0.254$, $r^2 = 0.365$, $p < 0.05$)가 있는 것으로 나타났으나 (Fig. 4) CRP는 유의한 상관 관계가 없었다($r^2 = 0.091$, $p > 0.05$).

고 찰

본 연구 결과에서는 입원 당시 troponin-I가 증가된 군이 정상인 군에 비해 재원기간 중 사망률이 높은 것으로 조사되었다. 또한 troponin-I가 증가된 군을 그 수치에 따라 0.3-2ng/ml, 2-4ng/ml, 4-10 mg/dl, 10-20ng/ml, >20ng/ml으로 구분하여 각 군의 재원 10 일째의 사망률을 구하였을 때 각각 8.3%, 12.3%, 21.1%, 40%, 40%로 나타나 troponin-I 수치가 증가할수록 사망률도 유의한 증가를 보였다. 또한 중환자의 예후를 예측하는데 도움이 되는 것으로 알려져 있는 중증도 평가 체계인 SAPS II와도 양의 상관관계가 있는 것으로 조사되어 troponin-I 수치를 통해 질환의 중증도와 예후의 예측이 가능하리라 판단할 수 있다. 그러나 중환자의 예후에는 많은 요인들이 영향을 주기 때문에

troponin-I가 중환자실 사망의 독립적인 위험 인자임을 설명하기 위해서는 좀더 체계적으로 고안된 연구가 필요하리라 생각된다.

순환기계 질환이 없는 중환자에서 troponin-I가 상승하는 기전에 대해서는 몇 가지 연구 결과가 발표된 바 있다. Ammann 등²¹⁸은 급성 관상동맥 질환이 없었던 폐혈증 등의 중환자 58명 중 55%에 해당하는 환자에서 troponin-I와 troponin-T가 양성이었음을 보고 하면서 troponin이 검출된 환자에서 혈중 TNF- α 와 interleukin-6가 증가되어 있어 이러한 물질들이 troponin-I의 상승과 관련 있을 것이라고 주장하였다. Fernandez⁴¹⁴은 폐혈증 환자에서 troponin-I를 측정 한 후 심 초음파를 통해 좌심실 구출 용적을 구하여 비교 해 보았을 때 troponin-I가 상승된 환자 군에서 의미 있게 낮았다고 보고하였다. 즉, 급성 관상 동맥 증후군에서 troponin-I 가 상승하는 기전을 설명하듯이 관상 동맥의 폐쇄나 혈류 감소로 인한 심근의 허혈이 아닌 폐혈증으로 인한 저혈압 및 심폐기능의 장애, 여러 가지 화학 매개 물질들의 작용으로 인한 심근의 염증이 보다 더 중요한 역할을 할 것이라는 것이다.

중환자에서 고 유산혈증(hyperlactatemia)이 일어나는 기전에 대해서는 아직 정확히 알려져 있지 않으나 유산(lactate)의 합성이 증가되는 것과 대사가 저해 되는 것 두 가지 측면에서 생각해 볼 수 있다¹⁵. Backer

등은^{16,17} 급성 호흡 곤란 증후군 등과 같은 급성 폐 손상 시에 폐에서의 유산의 생성이 증가하며 증가된 유산의 농도는 폐 손상의 정도와 비례한다고 보고하였다¹⁸. 또한 유산은 주로 간에서 되므로 간 기능 장애는 유산 분해에 장애를 초래하여 고유산혈증을 유발할 수 있다¹⁹. 본 연구에서도 유산이 증가되어 있던 환자 19명 중 68%에 해당하는 13명의 환자에서 총 빌리루빈이 증가되어 있어 간 기능의 장애가 있었음을 시사하였다. 본 연구의 대상이 된 환자 중에는 수액 요법으로 Ringer lactate solution을 투여 받은 환자도 있었으나 Didwania등²⁰은 이러한 수액 요법은 혈중 유산을 상승시키는 데는 별다른 영향을 미치는 것으로 보고한 바 있다.

본 연구에서 CRP는 대상 환자의 94%에서 상승되어 있었으며 CRP가 정상이었던 환자 7명은 재원 10일째까지 모두 생존하여 있었고 재원 30일째에 1명만이 사망하였다. 또한 CRP 수치의 증가를 보이면서 재원 기간 중 사망한 환자 34명을 살펴보면 전신성 염증 반응 증후군(SIRS, Systemic Inflammatory Response Syndrome)에 해당하는 환자는 1명, 패혈증은 5명, 중증 패혈증이나 패혈증 속에 해당하는 환자는 각각 9명과 19명으로 중증의 패혈증과 패혈증 속 환자의 비율이 많았음을 알 수 있었다¹³. CRP가 급성 염증과 감염의 지표가 되고 중환자실의 가장 흔한 사망 원인이 중증의 패혈증과 패혈증 속 임을 고려할 때 염증의 정도와 감염의 유무가 예후와 관련이 있음을 유추해 볼 수 있다.

본 연구의 제한점으로는 입원 당시의 한 시점에서만 검체를 채취하여 조사하였다는 점을 들 수 있다. 서두에도 언급하였듯이 Kobayashi등⁹은 전신성 염증 반응 증후군에 해당하는 중환자에서 입원 당시와 입원 후 4병일째까지 매일 lactate 수치를 측정하여 감소 여부를 조사하여 입원 당시에는 생존군과 비생존군간에 유의한 차이가 없었으나 생존군에서 입원 후 더 급격히 lactate가 감소하였다는 결과를 보고한 바 있다. 한 시점에서의 수치뿐만 아니라 환자의 상태에 따라 변하는 혈액검사의 연속적 변화 추이를 조사하는 것이 더 의미가 있을 것이라 생각된다.

연구자 등은 다양한 비 순환기계 질환으로 중환자

실에 입원한 환자에서 troponin-I, lactate, CRP가 상승해 있음을 확인하였고 이들과 중환자실에서의 사망률의 관계를 알아봄으로써 제시한 인자들이 중환자의 예후를 예측하는 데 도움이 될 것이라는 결론을 얻었다. 또한 troponin-I와 lactate는 중증도 평가 체계인 SAPS II와도 유의한 상관 관계가 있어 이를 대신할 수 있을 것이라 사료되며 신속한 진단과 치료가 요구되는 중환자에서 고위험군을 찾아내어 각 환자에게 필요한 개별적인 치료 방침을 세우는데 도움이 되리라 생각된다.

요 약

배 경 :

중환자에서 질환의 중증도 평가체계는 예후를 평가하는데 유용한 것으로 알려져 있다. 하지만 이들은 다소 복잡하고 비용-효과 면이 있어 보다 손쉽게 예후를 예측할 수 있는 troponin-I, lactate, CRP 등과 같은 생화적 지표에 대한 연구가 진행되어 왔다. 본 연구는 비 순환기계 중환자에서 troponin-I, lactate, CRP 수치가 예후 인자로서 유용한지를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법 :

2003년 9월부터 2004년 6월까지 경상대학교 병원 내과계 중환자실에 비 순환기계 질환으로 입원한 환자 139명(63.3±14.7세, 남:여=88:31)을 대상으로 하였다. 중환자실 입원 24시간내 APACHE II, SAPS II와 SOFA 점수를 이용해 질환의 중증도와 다장기부전의 정도를 평가하였고 troponin-I, lactate, CRP 수치를 측정하였다. 중환자 입원 후 재원 10일째와 30일째 생존군과 비 생존군의 troponin-I, lactate, CRP 수치를 서로 비교하였고 troponin-I, lactate, CRP 수치가 정상인 군과 비정상인 군간의 재원 10일째 및 30일째 사망률을 비교하였다. 또한 각 지표와 중증도 평가 체계인 SAPS II와 SOFA 점수와의 상관 관계를 조사하였다.

결 과 :

재원 10일째 비생존군의 입원 당시 측정된 troponin-I와 CRP 수치는 각각 4.208±10.23ng/ml, 137.69 ±70.18 mg/L로 생존군의 1.018±2.58ng/ml, 98.48±69.24mg/L

에 비해 유의하게 높았다($p < 0.05$). 재원 30일째 비생존군의 입원 당시 측정된 troponin-I, lactate, CRP 수치는 각각 $3.36 \pm 8.74 \text{ ng/ml}$, $15.42 \pm 20.57 \text{ ng/dl}$, $131.28 \pm 71.23 \text{ mg/L}$ 로 생존군의 $0.99 \pm 2.66 \text{ ng/ml}$, $8.02 \pm 9.54 \text{ ng/dl}$, $96.87 \pm 68.83 \text{ mg/L}$ 에 비해 유의하게 높았다($p < 0.05$). 입원 당시 측정된 troponin-I, lactate, CRP 수치가 비정상인 군의 재원 10일 사망률은 각각 28.1%, 31.6%, 18.9%로 정상군의 사망률 11.0%, 15.8%, 0%에 비해 유의하게 높았다($p < 0.05$). 입원 당시 측정된 troponin-I, lactate, CRP 수치가 비정상인 군의 재원 30일 사망률은 각각 38.6%, 47.4%, 25.8%로 정상군의 사망률 15.9%, 21.7%, 14.3%에 비해 유의하게 높았다($p < 0.05$). 입원 당시 측정된 troponin-I와 lactate는 SAPS II 점수와 유의한 상관관계가 있었다($r^2 = 0.254$, $r^2 = 0.365$, $p < 0.05$).

결론 :

입원 당시에 측정된 troponin-I, lactate, CRP 수치는 비순환기계 중환자의 예후를 예측하는 데 도움이 될 것으로 생각된다.

참고 문헌

1. Kasper DL, Braunwald E, Anthony S, Stephen F, Hauser L. Harrison's principle of internal medicine. 16th ed. McGraw-Hill; 2004. p. 1581-2.
2. Kim MO, Jun SM, Park EJ, Sohn JW, Yang SC, Yoon HJ, et al. Prognostic value of the seventh day APACHE III score in medical intensive care unit. *Tuberc Respir Dis* 2001;50:236-44.
3. Lim CH, Lee JK, Lee SS, Koh YS, Kim WS, Kim DS, et al. The prognostic value of the first day and daily updated scores of the APACHE III system in sepsis. *Tuberc Respir Dis* 1995;42:871-7.
4. Fernandez CJ Jr, Akamine N, Knobel E. Cardiac troponin: a new serum marker of myocardial injury in sepsis. *Intensive Care Med* 1999;25:1165-8.
5. Gunnewiek JM, van der Hoeven JG. Cardiac troponin elevation among critically ill patients. *Curr Opin Crit Care* 2004;10:342-6.
6. Antman EM, Tansajevic MJ, Thompson B, Schactman M, Maccabe CH, Cannon CP, et al. Cardiac-specific troponin-I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:1342-9.

7. Spies C, Haude V, Fitzer R, Schroder K, Overbeck M, Runkel N, et al. Serum cardiac troponin T as a prognostic marker in early sepsis. *Chest* 1998;113:1055-63.
8. Douzinas EE, Tsidemiadou PD, Pitaridis MT, Andrianakis I, Bobota-Chiloraki A, Katsouyanni K, et al. The regional production of cytokines and lactate in sepsis-related multi organ failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:53-9.
9. Kobayashi S, Gando S, Morimoto Y, Nanzaki S, Kemmotsu O. Serial measurement of arterial lactate concentration as a prognostic indicator in relation to the incidence of disseminated intravascular coagulation in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Surg Today* 2001;31:853-9.
10. Bakker J, Gris P, Coffemils M, Kahn RJ, Vincent JL. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg* 1996;171:221-6.
11. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Melot C, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 2003;123:2043-9.
12. Ammann P, Maggiorini M, Bertel O, Haenseler E, Joller-Jemelka HI, Oscheslin E, et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2004-9.
13. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, fein AM, Knaus WA, et al. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101:1644-55.
14. ver Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN, Garbar C, Huyghens LP, Gorus FK. Cardiac troponin I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem* 2000;46:650-7.
15. Gore DC, Jahoor F, Hibbert JM, DeMaria EJ. Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability. *Ann Surg* 1996;224:97-102.
16. de Backer D, Creteur J, Zhang H, Norrengerg M, Vincent JL. Lactate production by the lungs in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1099-104.
17. Brown SD, Clark C, Gutierrez G. Pulmonary lactate release in patients with sepsis and the adult respiratory distress syndrome. *J Crit Care* 1996;11:2-8.
18. Kellum IA, Kramer DJ, Lee K, Mankad S, Bellomo R, Pinsky MR. Release of lactate by the lung in acute lung injury. *Chest* 1997;111:1301-5.
19. Levraut J, Ciebiera JP, Chave S, Rabary O, Jambou

- P, Carles M, et al. *Mild hyperlactatemia in stable septic patients is due to impaired lactate clearance rather than overproduction. Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1021-6.
20. Didwania A, Miller J, Kassel D, Jackson EV Jr, Chernow B. *Effect of intravenous lactate Ringer's solution infusion on the circulating lactate concentration: part 3. results of prospective, randomized, double-blind placebo-controlled trial. Crit Care Med* 1997;25:1851-4.
21. Kumar A, Thota V, Dee L, Olson J, Uretz E, Parrillo JE. *Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. J Exp Med* 1996;183:949-58.
-