



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

*25.
Yıl*

Hiperlaktatemi

Dr. Murat MURATOĞLU

28.04.2019

Laktat metabolizması



Laktat, laktat dehidrogenaz enziminin (LDH) etkisiyle piruvatın indirgenmesinden üretilir. LDH, sitozolde eksprese edilir ve çeşitli dokuya özgü dağılımlara sahip çeşitli izoformlarda bulunur



Bazal laktat üretim hızı günlük 1200-1500 mmol arasında değişmektedir (0.77-1.0 mmol/kg/saat)



Vücuttaki birçok hücrede bu üretim gerçekleşse de, normal şartlarda üretime en fazla katkıda bulunanlar iskelet kası (% 17), cilt (% 27), beyin (% 18) ve eritrositlerdir (% 23)

Laktat metabolizması

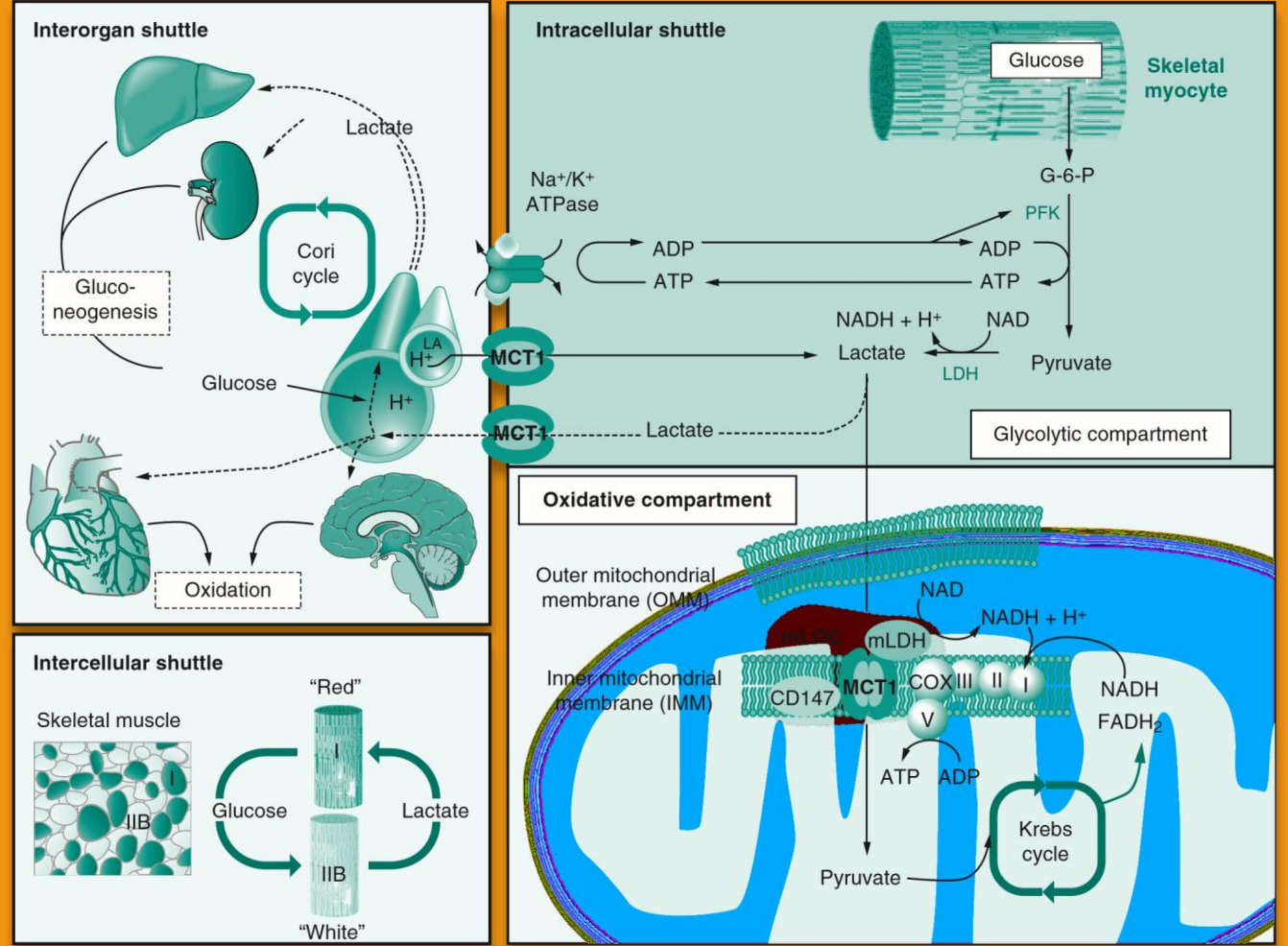
- Laktat konsantrasyonu yaklaşık 10:1 oranında piruvat ile dengede tutulur ve bu denge LDH tarafından sağlanır



- *Glikolizi arttıran her koşulda piruvat ve laktat üretimi artacaktır*
- *Laktat birikimi, glikolizi arttıran uyarıların(sitokinler, epinefrin) bir sonucu olarak tamamen oksijenlenmiş dokularda(aerobik glikoliz) dahi oluşabilir*
- *Elektronların NADH'den piruvat'a(laktat oluşturmak üzere) aktarılması, NAD + 'ı geri dönüştürmek için gerekli bir sitozolik mekanizmadır*
- *Yeterli NAD + olmadan(elektron alıcısı olarak) glikoliz gerçekleşemez*
- *Laktat üretimi yaygın olarak görülenden çok daha karmaşıktır ve hiperlaktatemiye sadece doku hipoksisinin varlığının bir göstergesi olarak yorumlamak doğru olmayacaktır*

Laktat metabolizması

- Laktat esas olarak karaciğer(%53) ve böbrekler(%30) tarafından metabolize edilir
- İki ana mekanizma laktat metabolizmasında rol alır:
 - Laktat, karaciğer ve böbreklerde glukoneogenezisi gerçekleştirmek için bir substrat olarak kullanılabilir
 - En az %50'si ise istirahatte oksidasyon yoluyla metabolize edilir
- Oksidasyon, glukoneogenezisten farklı olarak sadece karaciğer ve böbreklerde değil, beyin, kalp, iskelet kası dahil olmak üzere birçok organda gerçekleşebilir

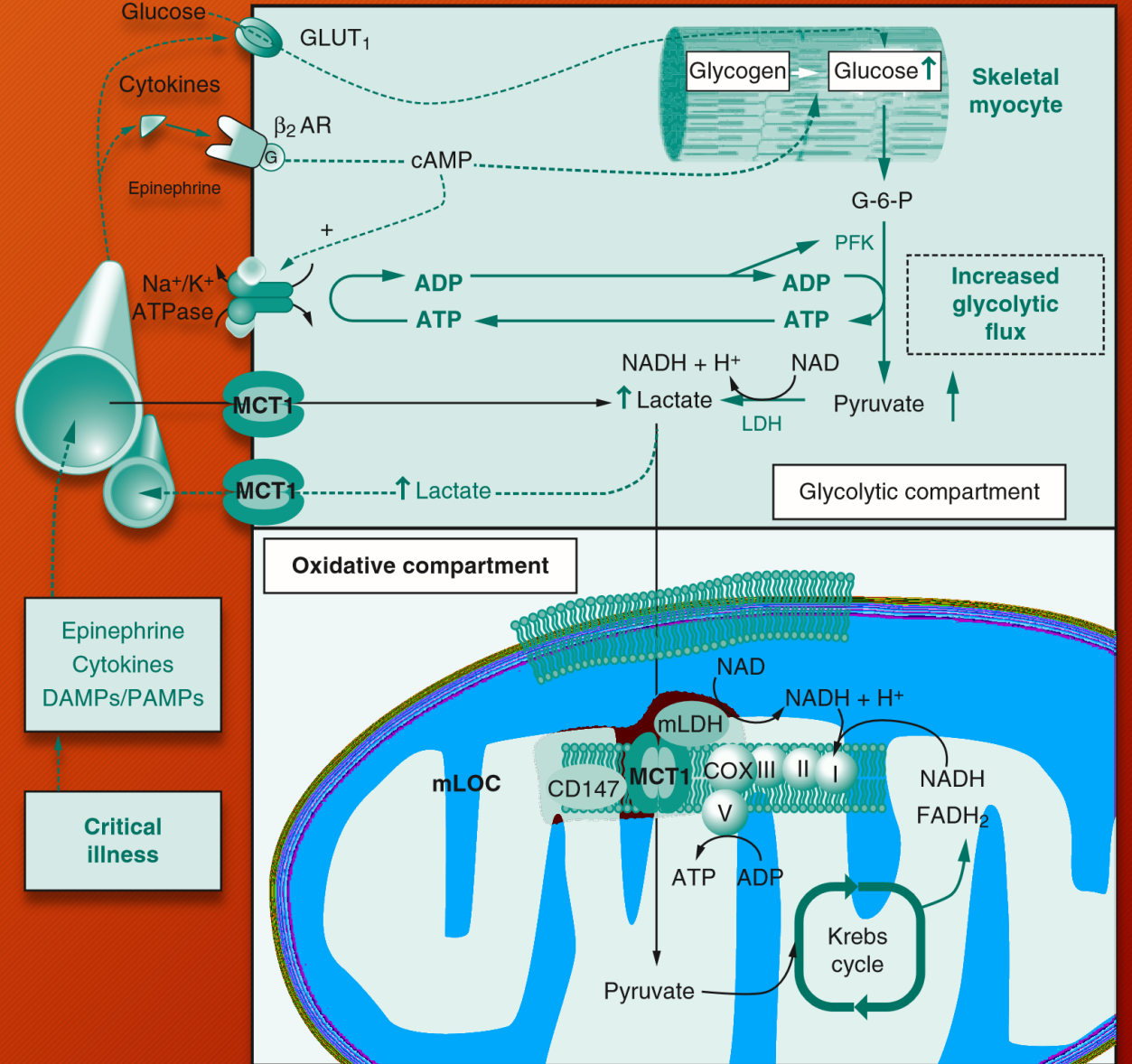


Hiperlaktatemi patofizyolojisi

- Anormal olarak kabul edilen düzey 2 mmol/L ve üzerindeki değerlerdir. Laktatın 4 mmol/L üzerinde olması ise yüksek riskli hastalar için belirlenmiş bir değerdir
- Laktat üretimi çeşitli hastalıklarda artar. Hasarın niteliğine bağlı olarak da kaynak organ değişmektedir
- Travma hastalarında, sepsis ve septik şokta esas kaynak iskelet kasıyken, akut akciğer hasarında veya ARDS hastalarında ana kaynak makrofajlar ve lökositlerdir
- MODS ve Akut Karaciğer Yetmezliği durumlarında splanknik laktat üretimi artmıştır
- Ağır travma ve enfeksiyon durumlarında glukoz uptake'inin ve transportunun artışıyla beraber glikoliz artar ve laktat üretimi artar(TNF alfa ve IL-6 gibi sitokinlerin uyarısıyla)

Hiperlaktatemi patofizyolojisi

- Dolaşımın bozulduğu durumlarda(kardiyojenik/hemorajik şok) organ perfüzyonunun bozulmasıyla beraber ATP üretimi azalır ve dokularda hipoksi gelişir
- Azalmış ATP ve artmış laktat üretimi, enflamatuvar mediatörlerin oluşturduğu mitokondriyal hasar sonucu da gelişebilir ve bu süreç en belirgin şekilde MODS hastalarında gösterilmiştir ve **sitopatik hipoksi** olarak adlandırılmıştır
- Epinefrin konsantrasyonları sepsiste ve travma sonrası belirgin şekilde artmaktadır; bu da laktat üretimini, Na/K membran pompalarının aktivitesinde artış (Beta-2 adrenerjik reseptör aracılı) sayesinde uyandırır



Hiperlaktatemi ve laktik asidoz

Klasik Cohen ve Woods'un laktik asidozun tip A (hipoperfüzyonun klinik belirtileri ile birlikte) veya tip B (hipoperfüzyonun klinik belirtileri olmadan) olarak sınıflandırılmasının klinik kullanımı pratik değildir, çünkü her ikisinin aynı anda eşlik ettiği birçok klinik durum mevcuttur

Hiperlaktatemi veya laktik asidoz doku hipoksisinin kesin bir göstergesi olmamakla beraber normal serum laktat seviyelerinde dahi hipoperfüzyon görülebilir

Her ne kadar şiddetli hiperlaktatemi (serum laktat >10 mmol/L) genel olarak asidemiye eşlik etse de, daha az şiddetli hiperlaktatemde laktat ve pH arasındaki korelasyon tartışılır

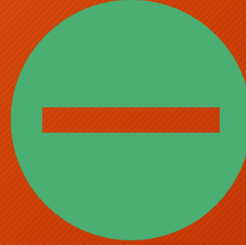
Oksidatif metabolizmanın korunduğu durumlarda yeniden üretilen ATP'nin H⁺ iyonunu kullanması veya hücre içi Cl iyonun şifti ile hiperlaktatemiye rağmen asidoz gelişmeyebilir

Yanıklar, travma ve sepsis gibi hipermetabolik stresin eşlik ettiği kritik hastalıklarda orta derecede (serum laktat 2-5 mmol/L) hiperlaktatemi görülebilir ve bu durumlarda asidemi henüz gelişmemiş olabilir

Kan laktat seviyeleri ve prognoz



Yapılan araştırmalara göre, şOK tablosunda gelen hastalarda (hastaneye/acil servise başvuru anında) bakılan kan laktat seviyeleri mortaliteyi tahmin etmede faydalı bulunmuştır



Weil ve Afifi'nin yaptığı bir araştırmada, dolaşım şoku olan hastalarda kan laktat seviyelerinin 2'den 8 mmol/l'ye yükselmesi, tahmini sağkalım oranının %90'dan %10'a düşmesiyle ilişkili bulunmuştur



Seri kan laktat ölçümünün, nedeninden bağımsız olarak, hastalıkların prognozunu belirlemede kan basıncı ölçümüne göre daha faydalı olduğu gösterilmiştir. Bu da laktatın 'sensitive' bir prognostik faktör olmasını sağlamıştır

Kan laktat seviyeleri ve prognoz



Dolaşım şokuna bağlı gelişen laktik asidozlu hastalarda, hemorajik şok(volüm replasmanı ile beraber hipoperfüzyonun ortadan kalkması sebebiyle) kardiyojenik veya septik şoka göre daha iyi bir prognoza sahiptir



Plazma laktat seviyelerinin zamanla 'azaltılamaması' (başvurudan sonraki 2 ila 6 saat içinde), çoklu organ yetmezliği olasılığı ve yüksek mortalite olasılığı ile ilişkilidir



Metabolik asidozun çeşitli nedenleri arasında en kötü prognoza sahip olanı **LAKTİK ASİDOZ**'dur !!!

Hiperlaktatemi nedenleri

Astım:

- Solunum kaslarında artmış laktat üretimi
- Pik hiperlaktatemi hastalığının iyileşme döneminde izlenir(tedavide kullanılan Beta 2 agonistlerin glikolitik influx'ı arttırması ile beraber)

Akut KC yetmezliği:

- Kupffer hücreleri ve Akciğerden laktat üretiminde artış izlenir
- Hepatositler tarafından bozulmuş laktat klirensi
- Glikolizin artmasıyla beraber hepatik laktat üretiminde artış izlenir
- Kronik KC hastalığı olan hastalarda laktat üretimi artmazsa hiperlaktatemi görülmesi olağan değildir ve hiperlaktatemi bu hasta popülasyonunda prognostik öneme sahiptir

Hiperlaktatemi nedenleri

Malignensi: Neoplastik hücrelerde sitokin aracılı glikolizin uyarılması

Tiamin eksikliği:

- PDH(Piruvat dehidrogenaz) 'in kofaktörü olan **Tiamin Pirofosfat**'ın eksikliği Krebs döngüsündeki piruvatın oksidatif fosforilasyonunu bozar, bu da glikolizi uyarır ve laktat üretimi artar
- Kritik hastalarda oral alım bozukluğuna sekonder veya idrar/GI kaybına bağlı hızla(günler içinde) gelişebilir

Hiperlaktatemi nedenleri

Kardiyopulmoner Bypass

- Hiperglisemi, epinefrin, norepinefrin veya dobutamin infüzyonu bu hastalarda hiperlaktatemi ile ilişkilendirilmiştir
- Bu hasta grubunda hipoperfüzyon bulguları olmadan hiperlaktatemi ortaya çıktığı gösterilmiştir
- KP - Bypass sonrası lokal Akciğer üretiminin hiperlaktatemiye önemli bir katkıda bulunduğu saptanmıştır
- Kanın ekstrakorporeal dolaşıma maruz kalmasıyla beraber sitokin aracılı laktat üretimi ve inflamasyona sekonder laktat artışı saptanmıştır

Hiperlaktatemi nedenleri

Ciddi hipofosfatemî :

- Hücre içi ATP'nin tükenmesi ve azalmış 2,3-difosfoglisarik asit
- Bikarbonatın tübüler reabsorbsiyonunda bozulmaya sekonder non-Anion Gap Asidoz

Konjenital

- PDH (Piruvat dehidrogenaz) kompleksini kodlayan genlerdeki mutasyonlar
- Gelişme bozukluğu ve sıklıkla nörolojik semptomlar
- Hipoksi veya sepsis ortadan kalkmasına rağmen kas güçsüzlüğü varsa veya hasta mekanik ventilatörden ayrılamıyorsa mitokondriyal nedenler akla gelmelidir

Hiperlaktatemi nedenleri

D- Laktik asidoz:

- Kısa barsak sendromu(KBS) olan hastalarda
- Karbohidratlar sindirilemeden kolona ulaşır
- Kolon florasına bağlı olarak da D-Laktat üretiminde artış olur
- Rezeksiyona sekonder(KBS) veya pankreas yetmezliği olan hastalarda
- Sıklıkla nörolojik semptomlarla beraberdir(ataksi, konfüzyon, konuşma bozukluğu) ve yüksek miktarda karbohidrat alımından sonra izlenir

Hipoglisemi:

- Hipoglisemi, sempatik sinir sisteminin potent bir uyarandır
- Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile beraber artan **epinefrin** glikolitik akımı artırır ve laktat üretimi artar

Hiperlaktatemi nedenleri

Metformin !!!

- Metformin mitokondriyal elektron taşıma zincirinin **Kompleks 1**'ine bağlanabilir
- Glukoneogenezisi bloke ederek laktatın glukoza dönüşümünü engellediği gösterilmiştir
- Yapılan çalışmaların birinde, metformin kullanan ve kan laktat seviyesi $>5\text{mmol/l}$ 'nin üzerinde olan hastalarda %30'luk bir mortalite oranı saptanmıştır
- Yıllık yaklaşık 100.000 hastadan 4.3'ünde görülmektedir
- Metformin plazma konsantrasyonları, plazma laktat seviyeleri, pH ve kreatinin ile korelidir



Hiperlaktatemi nedenleri

Etanol !!!

- Karaciğerde, ETC'yi(elektron transport zinciri) potansiyel olarak inhibe edebilen **asetaldehite** metabolize edilir
- Bununla birlikte, tiamin eksikliği veya salisilat varlığı gibi başka nedenler mevcut değilse, genellikle hiperlaktatemi ile ilişkili değildir
- Tedavi → Wernicke-Korsakoff sendromundan kaçın → folik asit ve tiamin replasmanı !!!

Hiperlaktatemi nedenleri

Metanol :

- Metanol hepatik alkol dehidrogenaz ile formaldehite metabolize edilir ve sonra sitokrom P450 sistemi tarafından formik aside hızla okside edilir
- Formik asit, oksidatif fosforilasyonun güçlü bir inhibitörüdür

Beta 2 adrenerjik agonistler:

- Na-K ATPaz stimülasyonu
- İlk olarak tokolitik tedavi gören kadınlarda(terbutalin) ve astım tedavisi gören hastalarda gösterilmiştir

Salisilat: Oksidatif fosforilasyonun ve Krebs döngüsünün bozulmasıyla hiperlaktatemiye neden olur

CO zehirlenmesi:

- Karboksihemoglobinemi, dokulara oksijen taşınımını değiştirir ve oksihemoglobin eğrisinin sola kaymasına neden olarak doku hipoksisine neden olur
- Bununla birlikte karbon monoksit elektron taşıma zincirindeki sitokromlara bağlanır, oksidatif fosforilasyona zarar verir ve ROS(Reaktif Oksijen Substratları) üretimine katkıda bulunur
- En sık erkeklerde görülür, kış aylarında ve genellikle ısıtma veya pişirme araçlarına bağlı gelişir
- CO seviyeleri genellikle semptomların şiddetiyle ilişkili değildir
- Dünya çapında kasıtsız zehirlenmelerin önde gelen nedenidir

Hiperlaktatemi nedenleri

Epilepsi/Nöbet

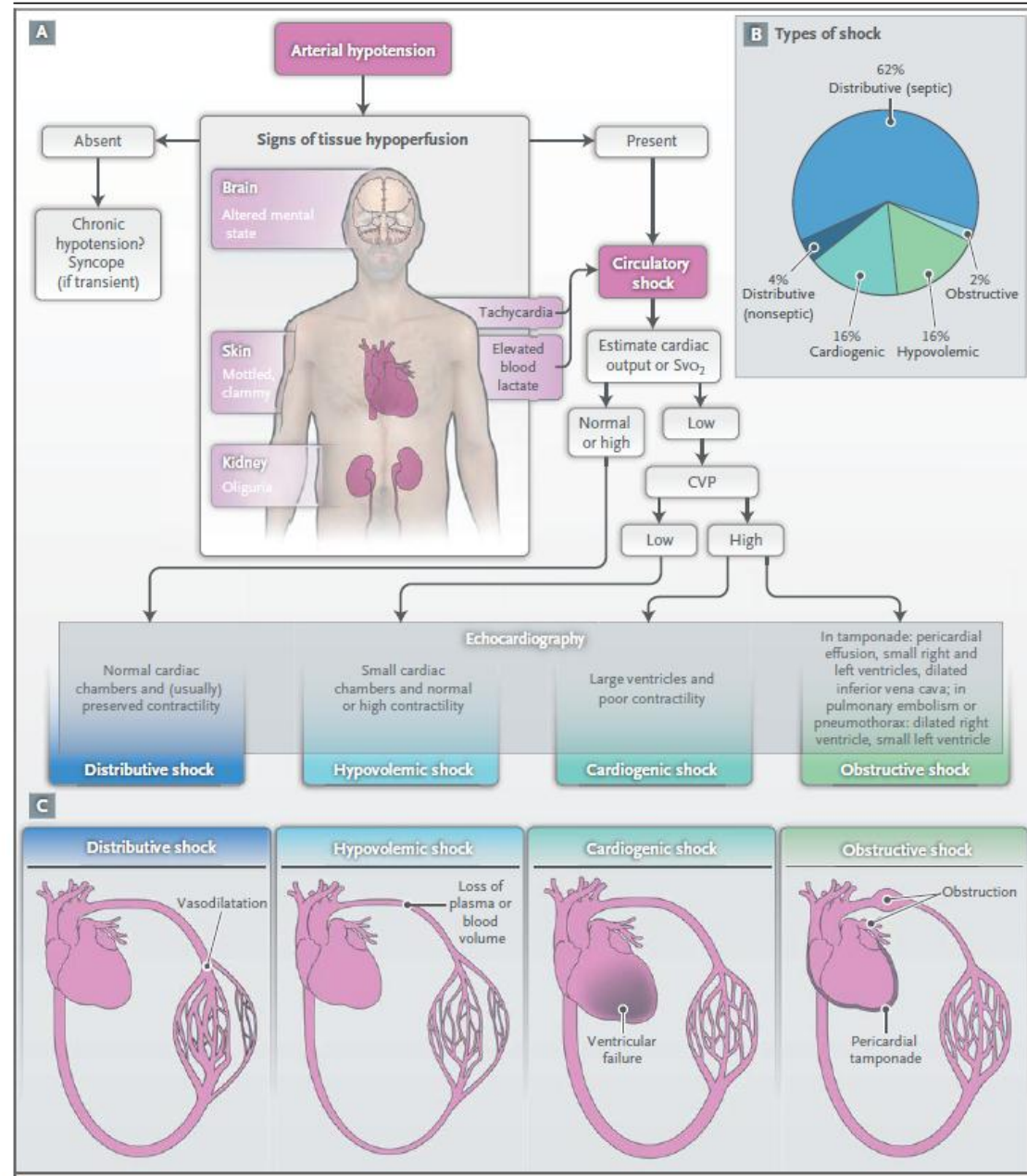
- Dokuların oksijen ihtiyacının artmasına bağlı olarak laktat yüksekliği gelişir
- Bu durumda yükselen laktat seviyesi geçicidir ve nöbet durduktan sonra laktat üretimi kesilir
- Laktat hızla temizlenir

Aşırı Kas Aktivitesi

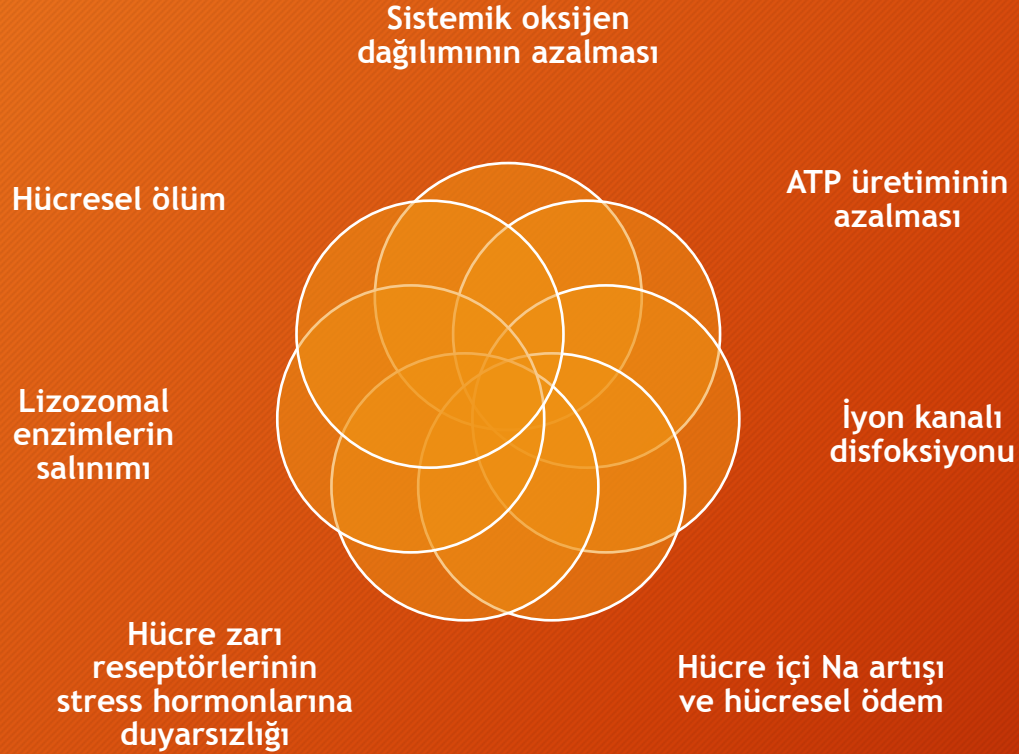
- Ağır egzersizlerde anaerobik metabolizma arttığı için laktat seviyeleri de yükselir
- Siegel ve ark.nın yaptığı çalışmada maraton koşucularının %95'inde laktat seviyelerinin yükseldiği ve 1,1-11,2 mmol/L arasında olduğu gösterilmiştir

Hiperlaktatemi nedenleri

ŞOK !!!



Şok - Patofizyoloji

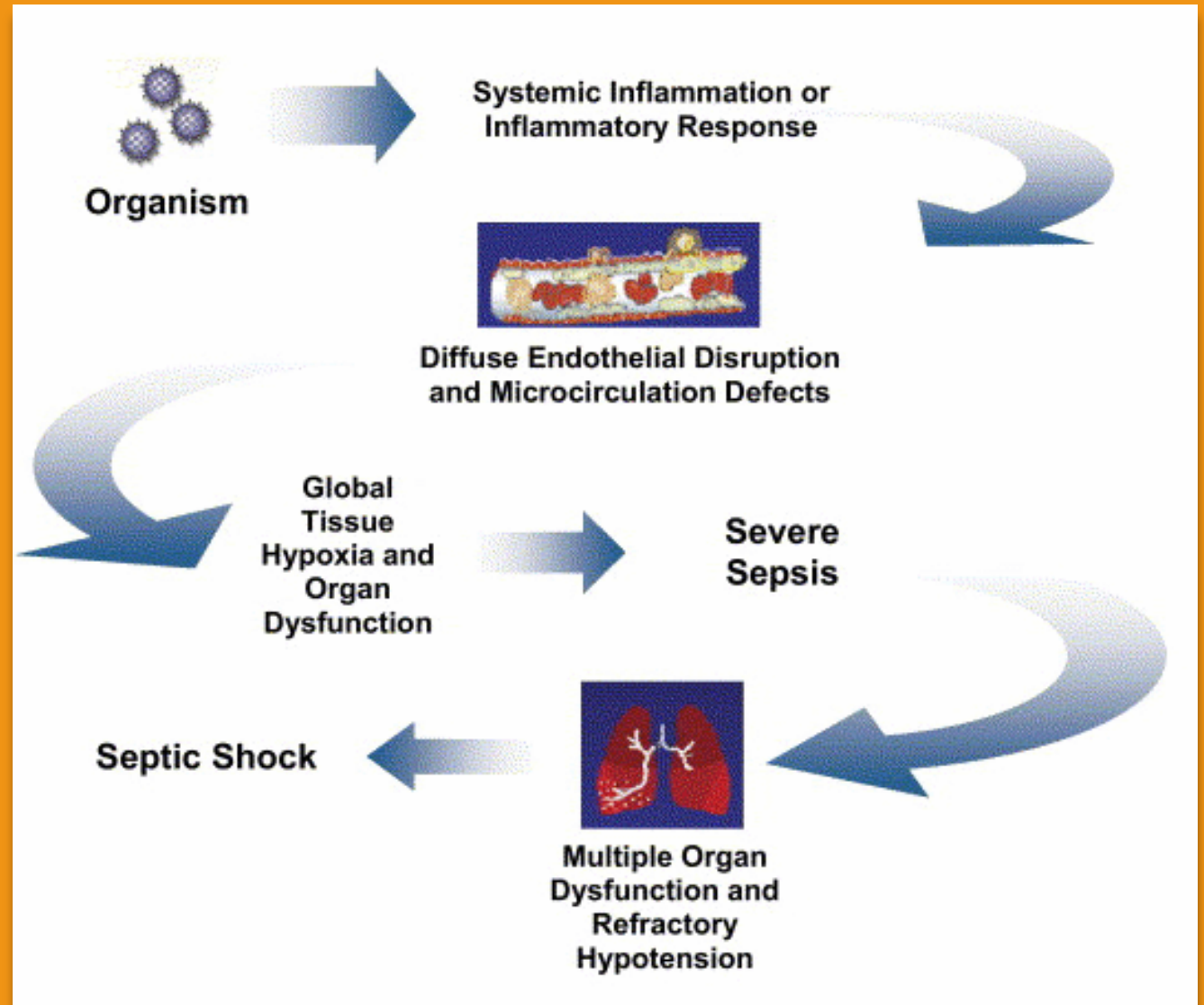


- Hemokonsantrasyon
- Hiperkalemi
- Hiponatremi
- Prerenal azotemia
- Hipo-hiperglisemi
- LAKTİK ASİDOZ

Şok - Tanı:

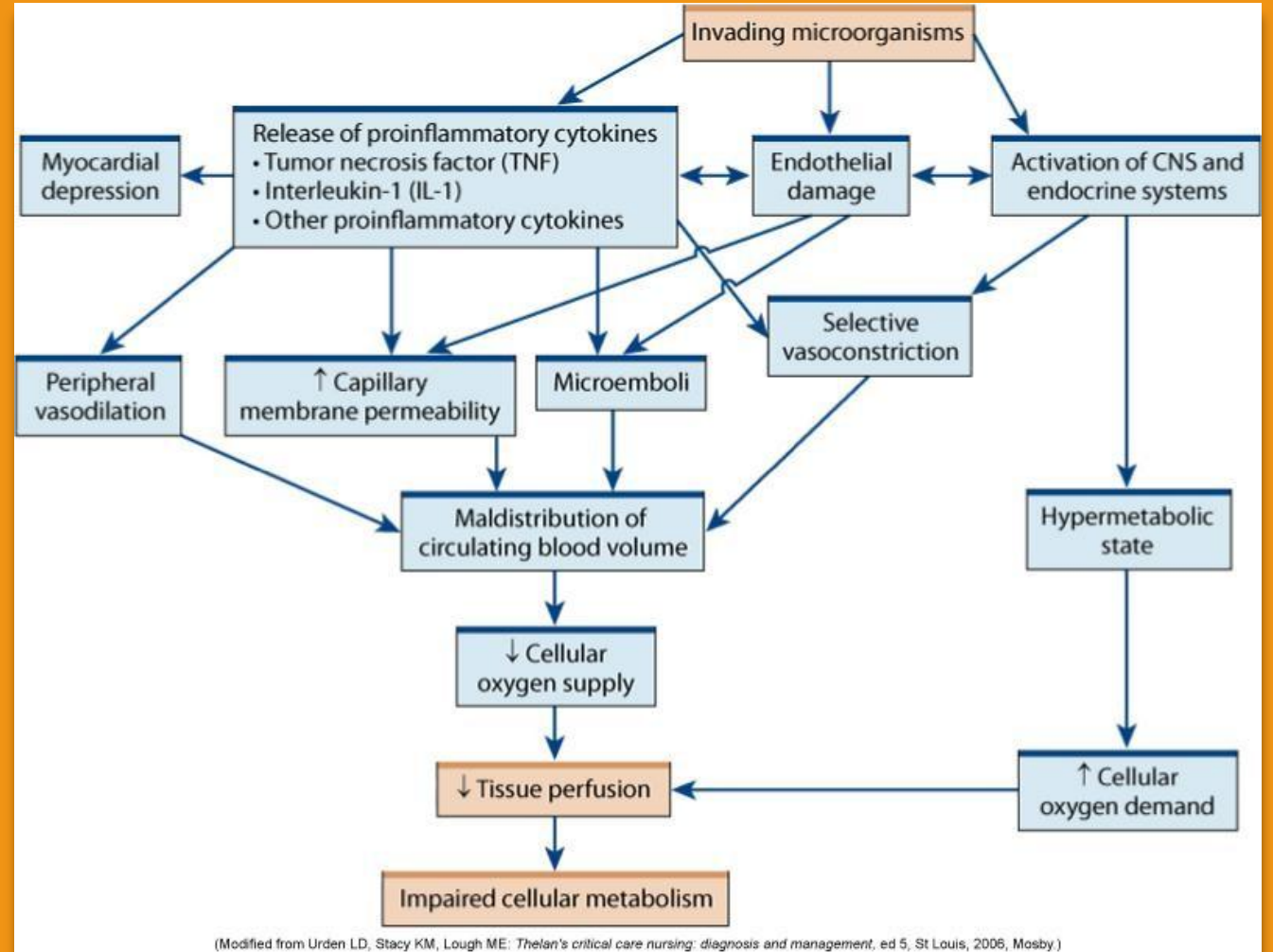
- Şok tanısı klinik, hemodinamik ve biyokimyasal bulgulara dayanır;
 1. Sistemik arteriyel hipotansiyon (sistolik <90 mmHg, MAP <65 mmHg) ve beraberinde
 2. Doku hipoperfüzyonunun klinik bulguları;
 - a) Deri- soğuk, nemli cilt, vazokonstriksiyon ve siyanoz
 - b) Renal- idrar çıkışı < 0.5 ml/kg/saat
 - c) Nörolojik- bozulmuş mental durum; disoryantasyon, konfüzyon
 3. **HİPERLAKTATEMİ (>2 mmol/L) VE ANORMAL DOKU OKSİJENASYONU**

Distribütif Şok - Septik Şok



Distribütif Şok - Septik Şok

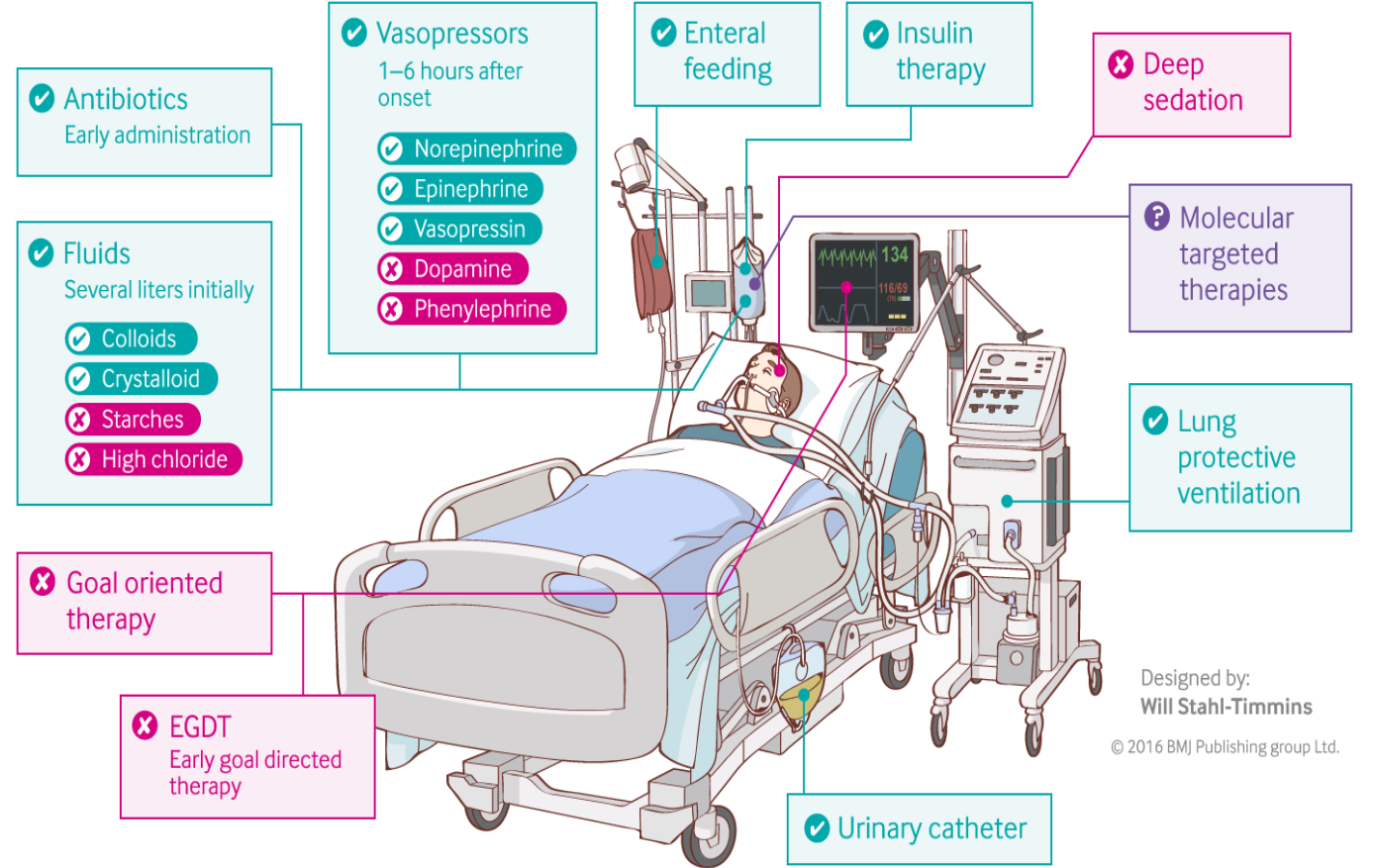
- **Sepsis** : Enfeksiyona uygunsuz konak yanıtının neden olduğu hayatı tehdit edici organ yetmezliği
- **Septik şok**: Sepsisin dolaşım yetmezliği ve hücresel/metabolik bozukluk ile seyreden, yüksek mortalite riski ile birliktelik gösteren alt grubu
- **Pnömoni**
- **Üriner sistem enfeksiyonları**
- Kan ve kateter ilişkili dolaşım sistemi enfeksiyonları
- İntra-abdominal enfeksiyonlar
- Yumuşak doku enfeksiyonları
- En sık etken Gram negatif mikroorganizmalar



Distribütif Şok - Septik Şok

- Sepsiste Sağkalım Kampanyası Uygulaması 2018:
 - İlk 1 Saatte Yap !!!
1. LAKTAT SEVİYESİNİ ÖLÇ
 2. Kültür al
 3. Geniş spektrumlu antibiyotik başla
 4. Hipotansiyon ve/veya Laktat > 2 mmol ise sıvı resüsitasyonu yap (30ml/kg)
 5. Sıvı ile kan basıncı düzelmezse vazopressör başla (MAP > 65mmHg)

Treating sepsis: the latest evidence



Şok - Hiperlaktatemi

- Birçok çalışma, septik şokta laktat/piruvat oranının yükseldiğini göstermiştir, ki laktat yüksekliğinin sebebi olarak doku hipoksisi düşünülmektedir
- İskelet kası ve akciğer dokusunun sepsis sırasında laktat ürettiği gösterilmiştir
- Shapiro ve ark. yaptığı bir çalışmada enfeksiyonla başvuran hastalarda >4 mmol/L laktat seviyesi %28,4 mortalite ile ilişkili bulunmuştur
- Yine aynı çalışmada laktat klirensinin seri ölçümlerle değerlendirilmesi morbidite ve mortalite açısından yardımcı olduğu gösterilmiştir
- Jansen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise kan laktat düzeyi > 4 mmol/L olan şoktaki hastalarda 2 saatlik tedavi süreci içinde laktat düzeyinde en az %20 azalma olması, azalmış hastane içi mortalite ile ilişkili bulunmuştur

Şok - Hiperlaktatemi

Kardiyojenik şok

- Kardiyojenik şokta laktat kullanımı tam olarak değerlendirilememiştir
- Kardiyak cerrahi sonrasında şoka giren hastalarda laktat seviyesi yüksek bulunmuştur
- Artan doku laktat üretimi ve azalmış laktat klirensine sekonder

Pulmoner tromboemboli

- Vanni ve ark.nın yaptığı çalışmada acil servise semptomatik PTE ile başvuran 270 hastada hiperlaktateminin (>2 mmol/L) hemodinamik durum ve sağ ventrikül disfonksiyonundan bağımsız olarak mortalitede artış ile ilişkili olduğu saptanmıştır

Kardiyak Arrest - Hiperlaktatemi

- Arrest sırasındaki kan akışının olmamasından kaynaklanan iskeminin yanı sıra iskemi-reperfüzyon hasarından kaynaklanan inflamasyon, laktat yüksekliğinin ilk nedenidir
- Arrest sonrasındaki dönemde ise laktat yüksekliği sebepleri, sistemik inflamatuvar cevap ve devam eden doku hipoksisi, kardiyojenik şok, asıl arrest nedeninin düzeltilmemesi, mitokondriyal hasar ve mitokondriyal disfonksiyondur
- Post-arrest hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmada başlangıç laktat seviyeleriyle mortalite ilişkisine bakılmış ve başlangıç laktat seviyesi:
 - <5 mmol/L - %39 mortalite
 - >10 mmol/L - % 92 mortalite ile ilişkili bulunmuştur



Hiperlaktatemi

1. HİPOPERFÜZYONA DAYALI VAKALAR:

- Şok
- Kardiyak arrest sonrası
- Lokal iskemi(Mezenter iskemisi, Bakteriyel Peritonit, Akut Pankreatit, Travma hastalarında Kompartman Sendromu)
- Bu durumlarda laktat yüksekliği prognozda ve mortalitede oldukça önemlidir
- Etkilenen dokularda perfüzyonun arttırılması hedeflenir

Hiperlaktatemi

2. HİPOPERFÜZYONLA İLİŞKİLİ OLMAYAN VAKALAR:

- İlaç etkileri
- Epilepsi
- Malignite
- Tiamin eksikliği

Tedavi:

- Ajanların uzaklaştırılması
- Metabolizma açığının düzeltilmesi (DKA, Tiamin Eks)
- Altta yatan organ disfonksiyonunu düzeltmek

Hiperlaktatemi: Özet

- Yüksek laktat, şok dahil olmak üzere bir çok sebepten kaynaklanabilir: sepsis, kardiyak arrest, travma, nöbet, iskemi, diyabetik ketoasidoz, tiamin eksikliği, malignite, karaciğer fonksiyon bozukluğu, genetik bozukluklar, toksinler ve ilaçlar
- Hem yüksek laktatın hem de azalmış laktat klirensinin sepsis, travma ve kardiyak arrest gibi durumlarda mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur
- Yüksek laktatlı hastaya yaklaşırken çok faktörlü bir etyoloji olasılığı düşünülmelidir
- Teşhis ve tedavi hızlı ve sistematik bir yaklaşım gerektirir
- Laktat, birçok kısıtlamaya rağmen yatak başı yararlı bilgiler sağlayabilen, kolay ölçülebilen bir laboratuvar parametresidir

Kaynakça:

- Cohen RD, Woods HF. Clinical and Biochemical Aspects of Lactic Acidosis. Oxford: Blackwell Scientific Publications Ltd, 1976
- Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Annals of emergency medicine*. May; 2005 45(5):524-528
- Chiolerio RL, Revelly JP, Leverve X, et al. Effects of cardiogenic shock on lactate and glucose metabolism after heart surgery. *Crit Care Med*. Dec; 2000 28(12):3784-3791
- Vanni S, Viviani G, Bajoni M, et al. Prognostic value of plasma lactate levels among patients with acute pulmonary embolism: the thrombo-embolism lactate outcome study. *Annals emergency medicine*. Mar; 2013 61(3):330-333
- Cocchi MN, Miller J, Hunziker S, et al. The association of lactate and vasopressor need for mortality prediction in survivors of cardiac arrest. *Minerva Anesthesiol*. May 11, 2011
- Lipka K, Bulow HH. Lactic acidosis following convulsions. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. May; 2003 47(5):616-618
- Siegel AJ, Januzzi J, Sluss P, et al. Cardiac biomarkers, electrolytes, and other analytes in collapsed marathon runners: implications for the evaluation of runners following competition. *American journal of clinical pathology*. Jun; 2008 129(6):948-951
- Lange H, Jackel R. Usefulness of plasma lactate concentration in the diagnosis of acute abdominal disease. *Eur J Surg*. Jun-Jul; 1994 160(6-7):381-384
- Kosir R, Moore FA, Selby JH, et al. Acute lower extremity compartment syndrome (ALECS) screening protocol in critically ill trauma patients. *J Trauma*. Aug; 2007 63(2):268-275
- Van Hall G. Lactate as a fuel for mitochondrial respiration. *Acta Physiol Scand*. 2000;168(4):643-656. doi:10.1046/j.1365201x.2000.00716.x.
- James JH, Luchette FA, McCarter FD, et al. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet*. 1999;354(9177):505-508. doi:10.1016/S0140-6736(98)91132-1
- Brooks GA. Lactate shuttles in Nature. *Biochem Soc Trans*. 2002;30(2):258-264. doi:10.1042/bst0300258
- Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care*. 2006;12(4):315-321. doi:10.1097/01.ccx.0000235208.77450.15
- Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R. Stress hyperlactataemia: present understanding and controversy. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(4):339-347. doi:10.1016/S2213-8587(13)70154-2.

T e ş e k k ü r l e r