

DİABETES MELLİTUS'UN AKUT METABOLİK KOMPLİKASYONLARI - III: LAKTİK ASİDOZ

Birsal KAVAKLI¹, Mehmet SARGIN², Mahmut GÜMÜŞ³

Laktik asidoz bir sendromdur. Bir çok hastalıkta laktat birikimine bağlı olarak laktik asidoz ortaya çıkar. Yüksek anyon açığı olan asidozun en sık sebebidir. Belirgin asidozu olan ağır bir diabetik hastada keton cisimleri saptanamazsa, veya düşük seviyede saptanırsa, özellikle üremi gibi diğer asidoz sebebi yoksa, laktik asidoz akla gelmeli ve plazma laktat düzeyi ölçülmelidir.

LAKTİK ASİT METABOLİZMASI

Laktat ve hidrojen iyonları anaerobik glikolizis'in ürünleridir.



Normal istirahat durumunda, beyin, kalp kası, iskelet kası, eritrositler ve deride glikoliz oranı en yüksektir. Periferik dokularda glukoz, piruvattan öteye geçemez, laktata yıkılır ve dolaşıma verilir. Eritrositler ve renal medullada mitokondriler olmadığı için piruvat okside edilemez, laktata dönüşür. Kas ve diğer dokularda açlık durumunda piruvatı Asetil CoA'ya dönüştüren piruvat dehidrogenaz aktivitesi azaldığı için piruvat, yine laktata çevrilip dolaşıma salınır. Laktat/piruvat oranı normal koşullarda 10/1 dir. Oluşan laktat, kas, karaciğer ve böbreğe gelir. Kast TCA siklusu ile CO₂ ve H₂O'ya, karaciğer ve böbrekte ise Cori siklusu ile glukozla dönüştürülür. Normal koşullarda karaciğer, 15-20 mmol kadar laktik asiti metabolize ederek plazma düzeyinin 1 mMol'un altında kalmasını sağlar.¹ Anaerobik koşullarda piruvattan LDH enzimi aracılığı ile laktat oluşur. PH bu noktada çok belirleyicidir. Düşük pH' da karaciğer kendisi de laktat üretmeye başlar.

Laktik asidoz:

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

Laktik asidoz iki bölümde incelenir.

1. Hiperlaktemi: 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 düşüktür².

Tip A Laktik Asidoz (doku hipoperfüzyonu ile birlikte)
Anemi,
Hemoraji,
Konjestif kalp yetmezliği,
Grand mall epilepsi,
Feokromasitoma,
Karbon monoksit zehirlenmesi.

Tip B Laktik Asidoz (doku hipoperfüzyonu bulunmayanlar)

B₁: Çeşitli hastalıklarla birlikte olanlar (DM, karaciğer hastalıkları, malign hastalıklar, sepsis, feokromasitoma, tiamin yetmezliği, üremi)

B₂: İlaç, toksin ve metabolitlere bağlı olanlar (alkol, biguanidler, INH, salisilat, asetaminofen, parenteral nutrisyonda fruktoz, sorbitol veya xylitol kullanımı, zidovudin)

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

B₄: Diğer nedenler (hipoglisemi)

DM'da herhangi bir laktik asidoz riski %10'un altındadır ve genellikle sepsis, KKY veya dehidratasyona bağlı doku hipoksisi nedeniyledir. Ayrıca DM'lu hastalar Tip A LA için de risk altındadırlar:

Makrovasküler hastalıklar

Mikrovasküler hastalıklar

Eritrosit 2,3 DPG düzeylerinin düşük olması artmış vizkozite vardır.

Tip B Laktik Asidoz için risk faktörü Biguanidlerdir. Metformin, Fenformine göre 10 kez daha az risk taşır. Sıklıkla bu ilaçlarla birlikte hepatik, renal veya kardiak bozukluk varsa veya riski artıran başka ilaç kullanımı varsa LA görülür. Ferformin kullananlarda LA riski %66 'dır. Mitokondrial inhibe edilmesine bağlı olduğu speküle edilmektedir.

LAKTİK ASİDOZ TANISI

Tanı kriterleri: Kan laktat düzeyi >5 mEq/L

pH<7.35 ise laktik asidoz vardır. Belirgin şok ve asidemi durumlarında laktat seviyesinin ölçülmesi gereksizdir. Ancak hipoperfüzyonun klinik bulguları olmaksızın açıklanamayan anyon açıklı asidoz varsa laktat seviyesi ölçülmelidir. Serum Laktat düzeyi, normalde <2 mEq/L'dir. 2-5 mEq/L arası gray zone'dur.

Klinik bulgular; her hangi bir ciddi metabolik asidozdan farksızdır. Kussmaul solunumu, değişik derecelerde şuur bulanıklığı veya kaybı, kusma, nonspesifik karın ağrısı vardır³.

TEDAVİ

Alta yatan hastalığın ve predispozan faktörlerin düzeltilmesi ana ilkedir. Mortalitesi yüksektir (>%30). (Generalize epileptik konvülsiyonlardan sonra oluşan LA, benign seyirlidir, hiçbir tedavi gerektirmeden kendiliğinden düzeler.) Bu nedenle gray zonda yakalanıp tedavi edilmesi çok önemlidir. Bunun dışında tedavi ampirik, destekleyici olabilir ve çoğunlukla başarısızdır⁴. Tedavi sebebe yönelik olmalıdır. Bunun yanında solunum ve dolaşım desteği sağlanmalıdır.

Alkali tedavisi: En tartışmalı olan ve en sık kullanılan alkali tedavisi sodyum bikarbonattır. Asidemi çok ağırsa (pH<7) kullanılmalıdır, çok yüksek miktarlar gerekir. Tamponlayıcı ajan olarak verilir. pH>7.2, serum bikarbonat>12 mEq/L oluncaya kadar devam edilmelidir⁵.

Doz: Toplam vücut ağırlığının %40'ına dağılan bikarbonat boşluğu vardır. Yani 70 kg'lık bir kişide bikarbonat dağılım alanı, 70 x .0.40= 28L'dir. O halde, bir hastanın bikarbonat düzeyini 5 mEq/L artırmak istersek 5 X 28= 140 mEq bikarbonat vermeliyiz. Bikarbonat, 0.5 N serum fizyolojik içinde (NA yüklenmesi yapmamak için) verilmeli ve cilt altına kaçırılmamalıdır (tromboz ve nekroz tehlikesi). Hesaplanan bikarbonat, 30-60 dakikada %0.45 SF içinde verilmelidir. Ayrıca hipokalemiyi önlemek için serum K⁺'u > 6 mEq/L olduğu durumlar hariç her 100 mEq bikarbonat için ilave olarak 20 mEq K⁺ eklenmelidir⁶.

Bikarbonat tedavisinin yan etkileri:

1. Elektrolit bozuklukları (hipokalemi, hipokalsemi)
2. Paradoksal serebrospinal sıvı asidozu
3. Hipernatremi, hiperosmolarite ve volüm yüklenmesi riski vardır. Hemodializ ve ultrafiltrasyon gerekir.

4. Eritrositlerde oksihemoglobin eğrisini sola

kaydırır.

5. Son hayvan çalışmalarında ve insanlarda miyokard fonksiyonlarını önemli derecede bozduğu vurgulanmakta. Bikarbonat verilmesi fazla miktarda CO₂ oluşumuna yol açar. CO₂'in süratle miyosit içine girip intraselüler pH düşürdüğü ve miyokard fonksiyonlarını bozduğu vurgulanıyor.

6. Son olarak bazı hayvan çalışmalarında, bikarbonatın sağ kalımı kötü etkilediği gösterilmiş.

7. 30-60 dakika boyunca devamlı infüzyonla verilmelidir. Bolus dozlar, geçici ciddi sistemik vasküler rezistans ve kan basıncı düşmesine sebep olmaktadır⁷.

Carbicarb: sodyum bikarbonat ve sodyum karbonatın birebir karışımıdır. CO₂ jener etmediği için miyokard fonksiyonlarını bozmaz. Kardiak output'u korur. Diğer LA'larda pH'yi yükselttiği gösterilmiş, ancak Diabetik LA' da etkinlik ve güvenilirliğini gösteren çalışma yoktur. Son çalışmalar, *Dikloroasetat* (DCA)'in LA tedavisinde yararlı olduğunu göstermiştir. Tip A ve B laktik asidozda laktik asidin hem oluşumu, hem de utilizasyonunda olumlu etkileri vardır.

Etki mekanizması:

1. Piruvat dehidrogenazı aktive eder.
2. Piruvatın oksidasyonunu artırır.
3. Aerobik laktat kullanımını artırır. Muhtemelen ATP içeriğini artırarak miyokard üzerine pozitif inotrop etki gösterir, kardiak outputu artırır. Periferik vazodilatasyon yapar. Hayvan deneyleri ve insanlarda DCA'in laktat seviyesini belirgin düşürürken pH ve bikarbonat düzeylerini yükselttiği gösterilmiştir. Sağkalımı artırmış. Bikarbonata cevap vermeyen hastaların DCA' a cevap verdiği gözlenmiştir.

THAM (2 amino-2 hidroksimetil-1,3-propandiol) Deneme aşamasında olan sentetik bir tampon sistemidir.

KAYNAKLAR

1. Buchalter SE, Grain Mr, Kreisberg R. Regulation of lactate metabolism in vivo. *Diabetes Met. Rev* 5: 379-371, 1989.
2. Madias NE: Lactic acidosis. *Kidney Int* 29: 752-774, 1986.
3. Kreisberg RA. Lactic acidosis: An update. *J Intensive Care Med*, 2:76 - 84, 1987.
4. Kreisberg RA. Pathogenesis and management of lactic acidosis. *Annu Rev Med*, 35:181-193, 1984.
5. Mizoock BA. Controversies in lactic acidosis: Implications in critically ill patients. *JAMA*, 258: 497-501, 1987.
6. Narins RG, Cohen JJ. Bicarbonate therapy of organic acidosis: The case for its continued use. *Ann Intern Med*, 106: 615-618, 1987.
7. Stacpoole PW. Lactic acidosis: The case against bicarbonate therapy. *Ann Intern Med*, 105: 276-279, 1986.