

KANSERLİ HASTALARDA SERUM LAKTİK ASİT SEVİYESİ İLE PROGNOZUN İLİŞKİSİ

Dr. Ferhat TÜRKMEN x
Dr. VEDAT AKIN xx
Dr. Arif YILMAZ xxx
Dr. M.C. APAYDIN xxxx

ÖZET :

Hiçbir tedaviyi kabul etmeyen 30 çeşitli organ kanserli hasta, ölümlerine kadar takip edilerek ayda iki defa kan laktik asit seviyeleri ölçülmüş ve hastanın yaşam süresi ile ilişkisi araştırılmıştır. Hastalarda kan laktik asit seviyelerinin progressiv olarak arttığı görülmüştür. Kan laktik asit seviyelerinin artışı ile hastanın genel durumunun bozulması, prognozun kötüleşmesi arasında paralellik görülmüştür. hastanın prognozunun tayininde bir kriter olarak kullanılabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Kan Laktik Asit Seviyesi, Kanser, Prognoz ilişkisi

GİRİŞ :

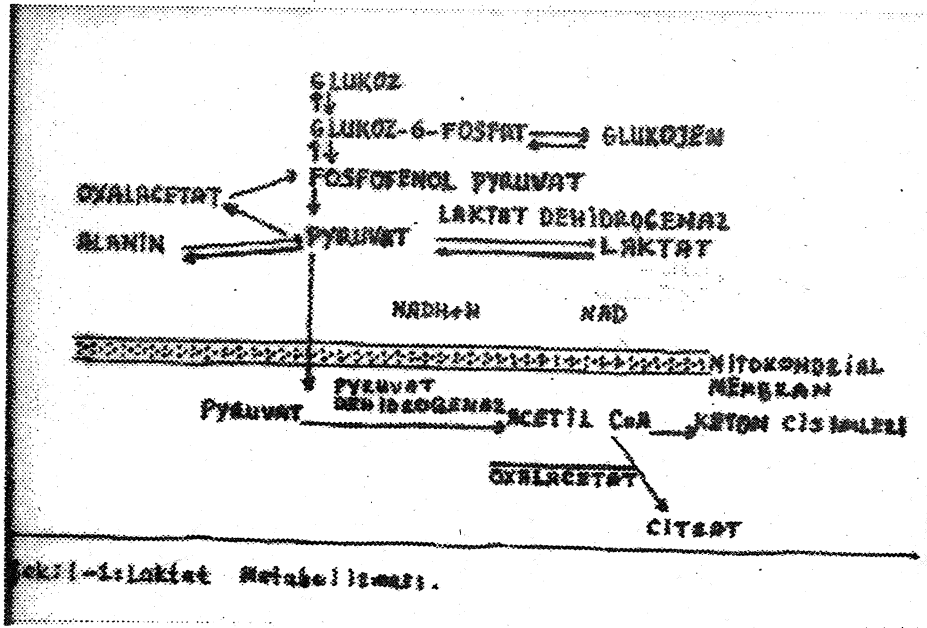
Laktik asidoz sendromu, bozulmuş hücresel solunumdan kaynaklanan, organik asit birikmesi ile kendini gösteren klinik bir durumdur (1). Laktik asit aneorobik glikolizisin bir neticesi olarak; adalede, eritrositlerde ve diğer dokularda meydana gelir (1). Yani laktik asit kantitatif ve kalitatif olarak glikolizisin önemli bir yan ürünüdür (2). Laktat+NAD LDH Piruvat+NADH denkleminde de açıkça anlaşılabileceği gibi, laktik asit dehidrogenaz enzimin yardımı ile nikotin adenin dinükleotidin kullanımı laktik asiti okside eder (1). Hücresel solunum, pyruvat ve NADH'nin mitokondrial oksidasyonunu yapar ve su ile CO₂ meydana gelir (1). Laktik asidoz bozulan hücresel solunum sebebiyle meydana geldiğinden, laktatın pyruvata oranı (L/P), NAD/NAD oranında olduğu gibi, yükselir. Laktik asidozis olmadanda kanda laktat seviyesinin yüksek olduğu durumlar olabilir (1-2).

x : İç Hastalıkları Uzmanı.

xx : Biyokimya Uzmanı.

xxx : Doç. Dr. Atatürk Üniversitesi Tıp Fak. İç Hast. ABD. Öğr. Ü.

xxxx: Prof. Dr. Atatürk Üniversitesi Tıp Fak. İç Hast. ABD. Öğr. Ü.



Glikolizisin anaerobik olarak metabolize edilmesi pyruvatu artırır, anoksik durumlarda pyruvat metabolize edilmediği için kanda laktik asit artar (3). Laktik asidozis tablosu, en genel olarak dokuya oksijenin götürülmesinin muntazam olmadığı durumlarda görülür (1). Mesela; şok, sepsisemi, derin hipoksilerde olduğu gibi. Yine, fenformin, izoniazid toksisitesinde de dokunun oksijen kullanımını bozulmuştur. Diabetes mellitus'da, lösemi de, debil hastalarda idiyopatik spontan laktik asidozis görülebilir ki bu hemen hemen kesin öldürücüdür (1). Laktik asidozis, durumları kritik olan hastalarda sık görülür ve birçok hastalığın öldürücü bir neticesi olur (4). Kanserli hastalarda da laktik asidozis görülür ve çoğu kere hastanın klinik gidişinin bir göstergesidir (4).

Biz; bu çalışmamızda, herhangi bir tedavi görmeyen kanserli hastalarda hastanın sürveyi ile kan laktik asit seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştırmak istedik.

MATERYAL VE METOD:

Histopatolojik olarak kanser tanısı alan ve herhangi bir tedaviye razı olmayan çeşitli organlarında da metastazi olan rastgele 30 hastanın yaşadıkları sürece ayda iki defa kan laktik asit seviyeleri takip edildi. Bu hastalarda kan laktik asit seviyeleri Behringer firmasının hazırlanmış bulunduğu kitlerle (Monotest-Lactate, Cat No: 149993) laktat fully enzymatic metoduna göre tayin edildi. Hastalarımızın takibe alındıkları zaman kan laktik asit seviyesi yüksek olsun, normal olsun, hiçbirinde laktik asidozis tablosu yoktu.

BULGULAR :

Hastalarımızın 22 tanesi (% 73.3) erkek, 7 tanesi (% 26.66) kadındı. Yaşları 45-75 arasında değişmekte idi. Kanseri lokalizasyonları ise şöyle idi: 5 hasta (% 16.67 akciğer kanseri, 8 hasta (% 26.66) özofagus kanseri, 2 hasta (% 6.66) kardial kanseri, 6 hasta (% 20.00) antral kanser, 1 hasta (% 3.33) prostat kanseri, 3 hasta (% 10.00) hepatoma, 5 hastada (% 16.66) mide korpus kanseri vardı.

Tablo- 1: Hastaların kanser lokalizasyonlarının dağılımı.

<u>Kanser lokalizasyonu</u>	<u>Erkek</u>	<u>Kadın</u>	<u>Toplam</u>
Akciğer kanseri	5	—	5
Özofagus "	3	5	8
Kardia "	2	—	2
Antral kanser	5	1	6
Prostat kanseri	1	—	1
Hepatoma	3	—	3
Mide korpus kan.	3	2	5
	22	8	30

Bu hastaların bize müracaat tarihleri ile vefat tarihleri arasında geçen süreler ay olarak tablo-2 de gösterilmiştir. Bu hastaların bir kısmı, bize müracaatından bir süre önce tanı almışlardı. Bir kısmına ise biz tanı koyduk ve yapılacak tedaviyi (uygun olan) kabul etmemeleri üzerine takibe alındılar.

Tablo-2: Hastaların yaş, cins dağılımı ve takip süreleri ile ilk ve son laktik asit değerleri

Sıra No	Adı Soyadı	Yaş	Cinsi	Takip (x) Süresi	Laktik asit değerleri	
					İlk ölçülen	Son ölçülen
1	YG	55	E	8	14.3 % mg	28.0 % mg
2	AK	62	E	3	26.4 "	34.0 "
3	RT	68	E	10	19.5 "	28.9 "
4	GY	57	K	11	19.2 "	30.0 "
5	ŞT	64	E	15	14.2 "	33.8 "
6	KH	50	E	1	16.3 "	18.5 "
7	MHÇ	68	E	6	25.6 "	34.0 "
8	ZD	63	E	5	18.5 "	24.8 "
9	MD	70	E	3	27.7 "	37.4 "
10	LA	56	E	1	18.8 "	25.0 "
11	VÇ	65	E	6	23.8 "	39.0 "
12	HK	70	E	4	40.9 "	41.0 "
13	HB	75	K	4	35.8 "	40.1 "
14	PK	50	E	11	23.4 "	41.0 "
15	HT	50	E	10	12.8 "	35.0 "
16	ZG	60	K	1	26.8 "	39.0 "
17	MNS	60	E	7	23.0 "	33.0 "
18	AA	70	E	7	15.0 "	35.0 "
19	ZB	60	K	12	23.0 "	29.3 "
20	SY	60	E	5	27.2 "	33.0 "
21	NT	58	K	14	15.3 "	24.1 "
22	HK	59	E	4	18.8 "	39.0 "
23	GŞ	65	E	5	18.8 "	37.0 "
24	AD	65	E	4	15.3 "	38.0 "
25	SD	63	E	12	8.3 "	40.0 "
26	ŞT	60	K	5	16.8 "	40.1 "
27	SD	45	K	12	20.9 "	40.1 "
28	HA	58	E	5	28.8 "	40.1 "
29	İA	65	E	6	26.8 "	40.1 "
30	MS	66	E	4	29.0 "	38.0 "

x: Takip süresi hastanın vefatına kadar ay olarak yazılmıştır.

TARTIŞMA :

Birçok durumlarda laktik asidozisin meydana geldiği bilinmektedir (2-20). Kanserli olgularda da çeşitli sebeplerden dolayı laktik asidozis gelişir (1,21-25). Laktik asidozis, kanserli hastalarda, her neyin neticesi olarak meydana gelirse gelsin; kanserli hastanın kan laktat seviyesi ile klinik seyir arasında hassas bir ilişki vardır ve hastanın dokularının gitikçe beslenemez duruma geldiğinin göstergesidir (4).

Bizde çalışmamızda kanserli hastaların yaşam süreleri ile kan kan laktik

asit seviyesi yükselmesi arasında yakın bir ilişki olduğunun ve laktik asit seviyesinin yükselmesi ile hastanın durumunun kötüleştiğini, hastanın ölümünün yaklaştığını tesbit ettik. Yani takibe alınan bu kanserli hastaların kan laktik asit değerlerinin lineer bir şekilde yükselmesi ile klinik seyir arasında yakın bir ilişki olduğunu gördük.

Gombs ve arkadaşları kan laktat seviyesi artması ile beyin hücrelerinin fonksiyonlarının bozulduğunu (14), Ferguson ve arkadaşları (27) ise kan laktat seviyelerinin yükselmesi ile solunum adalelerinde bir yorgunluk oluştuğunu ve böylece solunum yetersizliği meydana geldiğini göstermişlerdir. neticede solunum durmaktadır. Hücrelerin solunumunun bozulması asidozu gittikçe artırmakta bu ise hayatı tehdit etmektedir (26). Yine, Relman (18), Peretz (7), Schweizer (26) göstermişlerdir ki kandaki laktat düzeyleri ne kadar yüksekse, hastanın hayatta kalma şansı da o kadar azalmaktadır. Kandaki laktat düzeyi prognozun bir göstergesi gibi kullanılabilir demişlerdir. Biz de çalışmamızda gördük ki kanserli hastalarda bir laktik asidoz zamanla geliyor, hastaların kan laktik asit seviyesindeki lineer artışla prognoz arasında çok yakın bir ilişkinin varlığı dikkati çekmektedir.

Tablo-2 den de görüleceği gibi bazı hastaların ilk ölçülen kan laktik asit değerleri normalden yüksek olmasına rağmen hastaların o andaki tablolarında asidoz tablosu görülmemesi nasıl izah edilebilir diye bir soru akla gelebilir. Bu durumda hastaların kompanzasyon mekanizmalarının iyi olduğunu, hastaların asidoz tablosuna girmelerini önlediğini düşünebiliriz.

Biz çalışmamızda asidoz tablosu olsun veya olmasın kan laktik asit değeri ile hastanın yaşam süresi arasında bir ilişkinin olup olmadığını araştırmak istedik. Nasıl oluyor da kanserli hastalarda laktik asit yükselmesi geliyor:

1- Kanserlin karaciğere metastazı ile karaciğer fonksiyonları bozulmakta, karaciğerin laktat metabolize etmesi yeteneği bozulmaktadır. Yani geri planda belirsiz bir karaciğer yetersizliği gelişmiş olabilir. A.L.A Fields (4) ve arkadaşlarının görüşleri de bu yöndedir.

2- Kanserli hastalarda enfeksiyonlar sık gelişmektedir (1). Enfeksiyonlar neticesi ve laktik asidozis gelişmektedir (3,16).

3- Kanserli hastalarda toksik ve anoreksik nedenlerden dolayı kilo kaybı, adale erimesi, organlarda küçülme ve cilt altı yağ dokusu erimesi ile yatağa bağımlı kalması veya gelişen anemi ile oksijenin dokulara naklinin yeterli olmaması, bazen solunum güçsüzlüğü, akciğerlerde dolaşımın zayıf olması, düşük arteriyel oksijen muhteviyatı nedeni ile terminal dönemlerinde yeterli doku perfüzyonu olmamaktadır. Bunun neticesinde kandaki laktat seviyesi artacaktır (1-3,6,8,14, 21,25,27).

4- Hücrenin oksijen kullanımının bozulması, ortamadaki laktik asitin artması ile hücrelerin membran özellikleri bozulmaktadır (28). Dolayısıyla sonuç hücreler için tam bir kaos olmaktadır. İhtiyaçlarını düzenli alamazlar, artıklarını düzenli uzaklaştıramazlar ve hücreler vücut için farklı hale gelmektedirler.

5- Kanserin damarları tutması, damarın perfüze ettiği dokular için yeterli beslenememe sebebi olacaktır (1,17,21,25).

Asidozun gelişmesinden sonra ölümü çabuklaştıran sebeplerden bir tanesi, asidozun eritrositlerdeki 2,3 DPG'ı azalmaya doğru götürmesi sonucu doku oksijenlenmesi bozulur ve durum daha da kötüleşir (1). Yine, asidoz kalpde atriumların kontraktilitesini azaltır, dolaşımın zayıflaması gelişir. Ekzersiz toleransı azalır, glikoz kullanımı engellenir (29-32).

Acaba kan laktat düzeyinin ölçülmesi prognoz hakkında ne derecede fikir vermektedir? Kan laktat düzeylerinin, perfüzyonun yetersizliğinin söz konusu olduğu klinik durumlarda prognoz hakkında bilgi sağladığı ve hiperlaktemi ne kadar şiddetliyse, doku hipoksisinin de o kadar ağır olduğu kesindir. Bu nedenle, septik, kardiojenik ve hemorajik şoklarda akciğer embolisi gibi doku perfüzyonunun normalin altına indiği klinik durumlarda kandaki en yüksek laktat konsantrasyonu, hastanın hayatta kalma şansı ile ilgili geçerli bilgi verdiği gösterilmiştir (7,18,32,35). Glikojen depoları normal olan hastalarda şok karşısında kandaki laktat artışı daha fazla olmaktadır (3). Bu durumlarda klinik tablonun arka planındaki bozukluğu (mesela metaztazi da) düşünmek gerekir. Çünkü bunlarda kanda laktat artışı daha çok olmaktadır (36-38). Bizde inceleme-mizde yayılmış kanserli olgularda bunu gördük. Herne kadar hastalar bazal durumlarını idame ettirebilirlerse de, herhangi bir istikrar bozucu durum veya şok gelişmesi laktat düzeyini yükseltir, bu da hastanın durumunu kötüleştirir (39). Bu grup hastalarda laktat artışı ile prognoz arasında sıkı bir ilişki bulunmuştur.

Perret (36,37) ve arkadaşları, kan laktat düzeyi yükseldiği arka planda bir karaciğer hastalığı bulunan olgulardaki doku hipoksisini doğrulayan bir parametre olmaktadır, buna karşılık en yüksek laktat düzeyinin prognoz hakkında bir fikir verdiği şeklindeki iddiayı doğrulaması gerekmektedir demektedirler.

Tedavi sırasında laktatın kandan gitgide temizlenme yeteneği; prognozu, en yüksek laktat konsantrasyonuna oranla daha iyi bildirdiği sonucunu savunanların fikrine bizde katılmaktayız (33,38,40,42). Fakat terminal safhadaki kanserli hasta; toksik sebeplerden anoreksiktir, yatalaktır, hareketsizdir, dolaşım zayıflamış, boşaltım azalmıştır.

SONUÇ :

Kanserli hastalarda kan laktat düzeyinin ölçülmesinin prognoz hakkında bir fikir verip vermediğini araştırdığımız çalışmamızda; 30 kanserli hastanın kan laktat seviyeleri ölümüne kadar ayda iki defa ölçülmüş ve kan laktat seviyelerinin progressiv olarak yükseldiği görülmüştür. Hastaların kliniklerinin kötüleşmesi ile kan laktat düzeyleri arasında doğru oranlı bir ilişki olduğu kanaatına varılmıştır.

SUMMARY:

SERUM LACTIC ACID LEVELS AND PROGNOSIS RELATIONSHIP IN PATIENTS WITH CANCER

The lactic acid levels in blood were investigated at 30 patients with cancer. It is parallel to survey. Lactic acid levels of patients with cancer were measured twice in a month since their death. It was increased as progressive. Lactic acid levels can be thought as a critical pattern for the prognosis of patients with cancer.

Key Words: Lactic acid, Cancer, prognosis relationship.

KAYNAKLAR :

- 1- Anoreoli, TE. Disorders of fluid volume, electrolyte, and acid-base balance Cecil Textbook of Medicine, 18th Edition, Volume 1 Philadelphia W.B. Saunders Company, p: 552-54, 1098. 1988
- 2- Alberti, KGMM, Natrass, M.: Lactic acidosis, Lancet , 1972, 2: 25-29,
- 3- Halperin, ML. Fields, ALA.: Lactic acidosis-emphasis on the carbon precursors and buffering of the acid load. Am J Med Sci 1985; 289: 154-159.
- 4- Fields, ALA, Wolman, S.L., Halperin, ML., Chronic lactic acidosis in a patient with cancer: Therapy and metabolic consequences, Cancer 1981; 47: 2026-2029.
- 5-Cohen, RD., Iles, RA., Lactic acidosis: Diagnosis and treatment. Clin Endocrinol Metab 1980; 9: 513-527.
- 6- Luft, D., Deichsel, G., Schmulling, R-M, et al: Definition of clinically relevant lactic acidosis in patients with internal diseases. Am J pathol 1983; 80: 484-489.
- 7- Peretz, DI., Scott, HM., Duft, J., et al: The significance of lactic acidemia in the shock syndrome. Ann N Y Acad Sci 1965; 119: 1133-1141.
- 8- Naguchi, K., et al: Alleviation of myocardial dysfunction and abnormal lactate metabolism during coronary stenosis in dogs by ICI 118, 551. Eur J Pharmacol 1989 Sep 22; 168 (3): 315-28.
- 9- Sullivan, MJ., et al: The anaerobic threshold in chronic heart failure relation to blood lactate, ventilatory basis reproducibility, and response to exercise training. Circulation, 1990 Jan; 81 (1 Suppl 2): 1147-58.
- 10- Sahlin, K., : Lactate formation and tissue hypoxia (Letter). J Appl Physiol. 1989. Dec; 67 (6): 2640.

- 11- O Toole, ML., et al: Lactate, oxygen uptake, and cycling performance in triathletes. *Int Sports Med*, 1989. Dec; 10 (6): 413-8.
- 12- Prentica, A., et al: Changes in plasma and whole blood lactate in response to arterial occlusion. *Intensive Care Med*, 1990; 16 (1): 28-32.
- 13- Jonsson, PA., et al: Evidence for lactate production by human adipose tissue in vivo. *Diabetologia*. 1990 apr; 33 (4): 253-6.
- 14- Combs, DJ., et al: Relationship between plasma glucose, brain lactate and intracellular pH during cerebral ischemia in gerbils. *Stroke* 1990. Jun: 21 (6): 936-42.
- 15- De Laurier, GA., et al: Increased peritoneal fluid lactic acid values and progressive bowel strangulation in dogs. *Am J Surg* 1989. Jul: 158 (1): 32-5.
- 16- Rosenberg, JC., Rush, BF. Blood Lactic acid levels in irreversible hemorrhagic and lethal endotoxic shock. *Jurg Gynecol Obstet*. 1968; 126: 1247-1250.
- 17- Kargıcı, H., Yıldırım, M., Ünalı, S., İlhan, N., Erhan, ÖL. Akkuş, MA: Periton sıvısı ve kanda laktik asit düzeyleri ile bazı enzimlerin strangüasyon ileusu tanısındaki yeri. *Türkiye klinikleri gastroenteropatoloji dergisi*. 1991, 2: 4, 274-278.
- 18- Relman, AS.; Lactic asidosis. In Brenner PM, Stein JH (Eds): *Acid-base and potassium homeostasis*. New York Churchill Livingstone. 1978. pp: 65-100.
- 19- Cohen-Solal A.: Determination of the ventilatory threshold during the exercise test in patient with cardiac insufficiency. Retention of the lactate thresholds. *Am Rev Respir Dis*, 1990, Feb; 83 (2). 255-60.
- 20- Kreisberg, RA.: Lactate homeostasis and lactic acidosis. *Ann intern Med* 1980; 92; 227-237.
- 21- Rickles, FR., Edward, RL.: Activation of blood coagulation in cancer: Trauseau's Syndrome revisited. *Blood* 1983, 63: 14.
- 22- Torti, FM., Diechmann, B. Beutler, B., et al: A macrophages factor inhibits adipocyte gene expression, An in vivo model of cohexia, *Science*, 1985, 229: 867.
- 23- Theslogides, A.; Anorexins, asthenins, and cachectic in cancer. *Am J Med*. 1986, 81: 696.
- 24- Antman, KH, Skarin, AT., Mayor, RJ; et al.: Mikroangiopathic hemolytic anemia and cancer: A review. *Medicine*, 1979, 58: 377.

- 25- Akkuş, İ., Türkmen, F., Yeğin, MM.; 2,3-Difosfoglisarat (2,3-DPG) ve klinik önemi. Türkiye klinikleri tıp bilimleri dergisi. 1989, 8: 5, 363-366.
- 26- Schweizer, D.; Howland, WS.; Prognostic significance of high lactate levels. *anesth Analg*, 1968, 47: 383-388.
- 27- Ferguson, GT., Irvin CG., Cherniack, RM.; Relationship of diaphragm glycogen, lactate, and function to respiratory failure. *Am Rev Respir Dis*. 1990; 141: 926-932.
- 28- Walz, W., Wuttke, W.A.; Resistance of astrocyte electrical membran properties to acidosis changes in the presence of lactate. *Brain Res*, 1989 Dec 11: 504 (1): 82-6.
- 29- Jurkowi tz, M., Scott, KM., Altschuld, RA., et al: Ion transport by heart mitochondria: Retention and loss of energy coupling in aged heart mitochondria. *Arch Biochem Biophys*. 1974; 165: 98-113.
- 30- Finch, CA., Collnick, PD. LHiastala, MP., et al: Lactic asidosis as a result of Iron deficiency. *J Clin Invest*, 1979; 64: 129-137.
- 31- Mochiznki, S., Kobayaski, K., Heely, SR: Effect of D-lactate on glyceraldehyde-3-P dehydrogenase in heart muscle. *recent Adv Stud Cardiac Struct Metab* 1978; 12-175-182.
- 32- Weil, MH., Afifi, A.A; Experimental and clinical studies of lactate and pyruvate as indicators of the severity of acut circulatory failure (Shock) *Circulation* 1970;41: 989-1001.
- 33- Cloutier, CT., Lowery, BD., Carcy, LC; Acid-base disturbances in hemorrhagic shook. *Arch Surg* 1969; 98: 551-557.
- 34- Blair, E.; Acid-base balance in bacteriemic shock. *Arch Intern Med* 1971: 127: 731-739.
- 35- Park, R., Arieff, AI: Lactic acidosis. *Adv Intern Med* 1980; 25: 33-68.
- 36- Perret, C., Enrico, JF.: Lactate in acut circulatory failure in Bossart, H., Perret, C., (eds): Lactate in acut conditions. New York, S Karger, AG., 1979, pp: 69-82.
- 37- Perret, C., Enrico, JF: Lactic acid in shock and liver failure, in Moret, PR., Weber, J (eds): Lactate: Physiologic, methodologic and pathologic approach. New York, Springer-verlog NY Inc, 1980 pp: 153-162.
- 38- Cowan, BN. Burns, HJG., Boyle, P., et al: The relative prognostic value of lactate and Haemodynamic measurment in early shock. *Anesthosia* 1984; 39: 750-755.

- 40- Burns, HJ., Cowan, BN, Ledingham, IM.: Metabolic acidosis in the critically-ill, in Porter, R., Lawrenson, G (eds): Metabolic Acidosis, London, Pitman Books Ltd, 1982, pp: 293-306.
- 41- Vincent, JL, Dufoye, P., Berre J., et al: Serial lactate determinations during circulatory shock. Crit Care Med 1983; 11: 449-451.
- 42- Falk , JL., Rockow, EC., Leavy, J., et al: Delayed lactate clearance in patients surviving circulatory shock. Acute Care 1985; 11: 212-215.