

BAZI HİPOKSİK KOŞULLARDA PLAZMA VE
BEYİN OMURİLİK SIVISINDA LAKTAT DÜZEYLERİ

GÜNER, G., YENİCE, S., DİRİK, E., TANELİ, E.

ÖZET: Laktat organizmanın anaerobik metabolizmasının son ürünü olup, glikoliz sırasında piruvat'tan laktat dehidrogenaz enziminin etkisiyle oluşmaktadır. Bu çalışma, hipoksik koşullarda plazma ve beyin omurilik sıvısında laktat konsantrasyon değişikliklerini incelemek üzere gerçekleştirilmiştir. Plazma ve beyin-omurilik sıvısı örnekleri, çeşitli patolojiler dolayısıyla konvülsiyon durumundaki çocuklardan alınmıştır. Laktat düzeyleri Bergmeyer'in laktat dehidrogenaz kullanılan enzimatik-UV-yöntemi ile saptanarak sonuçlar mg/dl olarak verilmiştir. Bulgular, istatistiksel olarak Student t-testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Hipoksik koşullarda alınmış örneklerde plazma ve beyin omurilik sıvı laktat düzeyleri, normal örneklerle göre, anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (plazma için $p < 0.05$; beyin omurilik sıvısı için $p < 0.01$). Bu yüksek laktat düzeyi bulguları, genel yada lokal bir hipoksiye bağlı olabileceği gibi, daha başka olasılıklar da düşünülmelidir: laktat dahil olmak üzere, bazı intrasellüler komponentlerin extrasellüler kompartmana serbestleşmesi, laktat dehidrogenaz'ın fonksiyon eksikliği veya, normal metabolik yolların bozulması gibi.

ABSTRACT: Gül GÜNER, Sedef YENİCE, Eray DİRİK, Nevbahar TANELİ, Departments of Biochemistry and Pediatrics, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, İzmir. Lactate Levels in Plasma and Cerebrospinal Fluid under Hypoxic Conditions.

Lactate is the end-product of the anaerobic metabolism, being formed from pyruvate with the catalysis of lactate dehydrogenase. This study was undertaken to investigate the alteration in the lactate concentrations of plasma and cerebrospinal fluid in hypoxic conditions. Plasma and cerebrospinal fluid samples were obtained from children in a state of convulsion due to various pathologies.

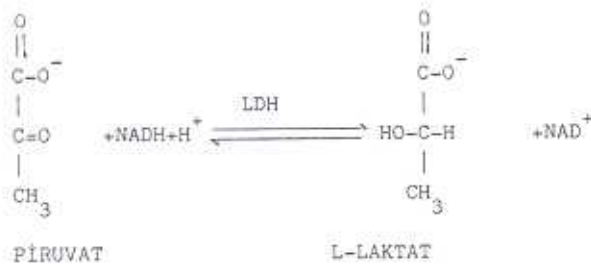
*VIII. Ulusal Biokimya Kongresinde bildiri olarak sunulmuştur, İzmir.
Doç.Dr.Gül GÜNER, Araş.Gör.Sedef YENİCE, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biokimya Anabilim Dalı.

Prof.Dr.Nevbahar TANELİ, Uzm.Dr.Eray DİRİK, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı.

Lactate levels were determined using the enzymatic UV method of Bergmeyer, employing lactate dehydrogenase, and the results given in mg/dl. The data were analysed statistically using the Student t-test. Lactate levels were found to be significantly elevated ($p < 0.05$ for the plasma and $p < 0.01$ for the cerebrospinal fluid) in the samples obtained from subjects under hypoxic conditions as compared with normal samples. These findings of elevated lactate may be due to generalized or localized hypoxia. However, other possibilities must be considered, such as release into the extracellular space of intracellular components, including lactate, lactate dehydrogenase dysfunction, or simply, derangement of the normal metabolic pathways.

Anahtar sözcükler: Laktat, Konvülsiyon, Beyin-omurilik sıvısı.
Key words: Lactate, Convulsion, Cerebro-spinal fluid.

GİRİŞ: Laktat, organizmanın anaerobik metabolizmasının son ürünü olup glikoliz sırasında piruvat'tan, laktat dehidrogenaz (EC 1.1.1.2.7 LDH) enziminin etkisi ile oluşmaktadır. Bu oksidoredüksiyon reaksiyonunda kofaktör olarak NAD (nikotinamid adenin nükleotid) rol oynamaktadır (20):



Bu reaksiyon tersinir olup, vücutta L-Laktat'ın katıldığı tek reaksiyondur; diğer bir deyişle L-Laktat biosentezi ya da kullanımının söz konusu olduğu tek reaksiyondur.

Kütlelerin etkileşim kanununa göre, bu reaksiyonun denge sabitesi (K_{eq}) şu şekilde yazılır:

$$K_{eq} = \frac{[\text{Laktat}] \times [\text{NAD}^+]}{[\text{Piruvat}] \times [\text{NADH}_2]}$$

$$[\text{Laktat}] = K_{eq} [\text{Piruvat}] \times \frac{[\text{NADH}_2]}{[\text{NAD}]}$$

Görüldüğü gibi laktik asit konsantrasyonu hem piruvat konsantrasyonuna, hem de oksidasyon durumuna bağlıdır. NADH_2 ve NAD^+ arasındaki oranı, NADH_2 'den NAD^+ 'yi rejenere eden elektron transport zinciri ile belirlenir. Şüphesiz bu olayda ortamdaki O_2 'nin rolü büyüktür (20).

OLIVA, kanda laktat düzeyinin artışı içi pH'nın durumuna bakmaksızın, "hiperlaktatemi" terimini kullanmış, kan laktat konsantrasyonun 2.0 mmol/L'den fazla olduğu ve de aynı anda pH'nın 7.37'den düşük bulunduğu koşullarda da "laktik asidoz" ya da "laktik asidemi" terimlerini tercih etmiştir (20).

Kanda laktat düzeyi saptanmasının önemini açığa çıkarmayı amaçlayan çalışmalar, bu konuda giderek bir bilgi birikimi oluşturmaktadır. Laktat ayrıca idrarda (7), asit sıvısında (14), sinovial sıvıda (8), vitreöz hümrde (19), plevra sıvısında (17), beyin omurilik sıvısında (1,6,11,12) çok sayıda patolojinin ayrılması ve klinik değerlendirilmesi için araştırılmaktadır.

Beyin-omurilik sıvısının analizinin, nöroloji ve nöroçirürjideki giderek artan önemi, son yıllardaki nörokimyasal gelişmelerin bir sonucudur. Kanda laktat düzeyi arttığında, paralel olarak BOS'ta laktat'ın arttığı gösterilmiştir (21). Plazmada, şiddetli kafa travmasını takiben, laktat konsantrasyon değişikliğinin iskeni/hipoksi derecesi hakkında bilgi vermediği, ventriküler likörde ise, laktat düzeyinin, prognoz yönünden önem taşıdığı bazı araştırmacılar tarafından vurgulanmıştır.

Konvülsiyon, bilinç, motor aktivite, davranışlar, duyuvar veya otonomik fonksiyonlardaki istem dışı değişiklikler sonucu meydana gelir. Konvülsiyon sırasında beyinde depolanmış olan glukoz ve glikojen miktarı süratle düşmektedir (22).

Bu çalışma, çocuklarda çeşitli durumlarda oluşan konvülsiyonun, plazma ve beyin-omurilik sıvısında laktat konsantrasyonunu ne derece etkilediğini araştırmak üzere gerçekleştirilmiştir.

MATERYAL METOD:Bu çalışmada olgularımızı, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde, 1987 Şubat-Ağustos döneminde takip edilmiş olan hastalar oluşturmıştır. Plazma örnekleri konvülsiyon anında, BOS örnekleri hemen akabinde lomber ponksiyon ile alınmıştır.

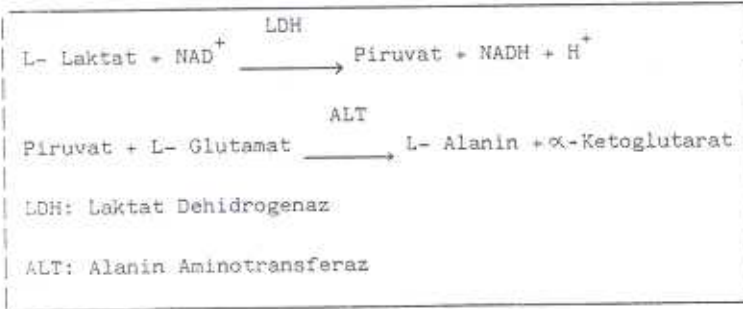
Normal plazma örnekleri sağlıklı çocuklardan alınmıştır. Ponksiyon endikasyonu başka nedenle konulmuş olup tetkik sonucu normal olarak değerlendirilen olgular kontrol BOS örneklerimizin kaynağını oluşturmuştur.

Olgularımızı etiyojik yönden şu şekilde gruplandırabiliriz :

ETİYOLOJİ		OLGU SAYISI	
		B.O.S.	PLAZMA
Febril Konvülsiyon		5	4
MENENJİT	Pürülan	1	-
	Tüberküloz	3	2
	Aseptik	3	1
Epilepsi		2	1
TOPLAM		14	8
NORMAL		9	10

Plazma örnekleri, 2 ml. kan, 80 µlt fluorür/EDTA çözeltisi ile iyice karıştırıldıktan sonra 5 dakika 3000 devir/dk.da santrifüj yolu ile süpernatant olarak elde edilmiştir. Beyin-omurilik sıvısı örnekleri, lumbar ponksiyon yolu ile elde edilmiştir.

Örneklerde laktat düzeyleri, BERGMAYER'in enzimatik UV-yöntemi ile saptanmıştır (13). Yöntemin prensibi şudur:



Oluşan NADH (İndirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid) 340 nm'de ölçülmüş; sonuçlar µdl olarak verilmiştir.

Bulgular, istatistiksel olarak Student t-testi kullanılarak değerlendirilmiş, p değeri < 0.05 olan farklılıklar anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR : Plazmada da laktat düzeylerine ait elde edilen bulgular, Tablo 1'de gösterilmiştir. Konvülsiyon grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0.05$). Konvülsiyon anında alınmış plazma örneklerinde laktat düzeyleri 20.7 ± 7.5 mg/dl, kontrol grubundaki plazma örneklerinde ise 14.9 ± 5.4 olarak saptanmıştır (Tablo 1). Gerek konvülsiyon grubunda, gerekse kontrol grubunda BOS laktat düzeyleri, Tablo 2'de gösterilmiştir. Konvülsiyonlu olguların BOS değerleri 20.6 ± 7.0 mg/dl, normal olgularda ise 16.2 ± 8.2 mg/dl olarak bulunmuştur. Bu değerler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde, iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0.01$) (Tablo 2).

Tablo 1: Konvülsiyonlu olgular ile normal olgularda plazma laktat düzeyleri. Sonuçlar, mg/dl olarak verilmiştir.

KONVÜLSİYON			KONTROL	
OLGU n=8	TANI	Laktat mg/dl	OLGU n=9	Laktat mg/dl
1 M.B	Aseptik Menenjit	14.0	1 A.B	23.1
2 G.B	Epilepsi	21.4	2 A.B	21.8
3 E.G	Febril Konvülsiyon	11.9	3 C.K	9.7
4 T.T	Febril Konvülsiyon	30.8	4 O.T	6.6
5 S.G	Febril Konvülsiyon	16.8	5 A.Y	8.2
6 G.S	Febril Konvülsiyon	18.6	6 R.A	17.9
7 C.G	Tüberküloz Menenjit	19.4	7 H.Y	18.6
8 A.S	Tüberküloz Menenjit	32.6	8 G.A	13.6
			9 B.H	11.9
ORTALAMA		: $20.7 \pm 7.5^*$	ORTALAMA	14.6 ± 5.4

*: Kontrol grubu ile kıyaslandığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0.05$).

Tablo 2: Konvülsiyonlu olgular ile normal olgularda BOS laktat düzeyleri. Sonuçlar mg/dl olarak verilmiştir.

KONVÜLSİYON			KONTROL	
OLGU n=14	TANI	LAKTAT mg/dl	OLGU n=9	LAKTAT mg/dl
1 H.B	Aseptik Menenjit	24.5	1 Ü.G	28.4
2 E.G	Tüberküloz Menenjit	26.1	2 T.A	12.1
3 T.A	Febril Konvülsiyon	13.6	3 B.G	16.8
4 G.D	Epilepsi	25.5	4 A.T	18.4
5 O.D	Febril Konvülsiyon	16.1	5 A.A	12.1
6 S.F	Febril Konvülsiyon	17.1	6 S.B	8.2
7 M.Ç	Aseptik Menenjit	18.4	7 S.G	16.1
8 Y.Ü	Aseptik Menenjit	24.5	8 A.Z	16.4
9 M.U	Pürölan Menenjit	26.2	9 C.E	17.5
10 S.D	Epilepsi	15.3		
11 S.A	Febril Konvülsiyon	27.8		
12 V.M	Febril Konvülsiyon	16.3		
13 F.Y	Tüberküloz Menenjit	28.7		
14 E.K	Tüberküloz Menenjit	8.2		
ORTALAMA		$20.6 \pm 7.0^*$	ORTALAMA	16.2 ± 8.2

*: Kontrol grubu ile kıyaslandığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0.01$).

TARTIŞMA :Beyin, metabolizmasında enerji kaynağı olarak glukoz kullanan bir organdır. Kafa içi basıncının artması ve/veya beyin kan akımının azalması, oluşan hipoksi dolayısı ile, beyin glukoz kullanımını aerobik metabolizmadan, anaerobik metabolizmaya kaydırmaktadır. Dolayısı ile laktat düzeyinde bir yükselme beklenmektedir. Nitekim, beyin-omurilik sıvısındaki laktat düzeyi, hipokapni, intrakranyal tümoral kitle, subdural sıvı koleksiyonu, beyin dokusunda kanama, serebrovasküler olay, beyin ödemi, viral enfeksiyonlar, dejeneratif hastalıklar, pürülan ve tüberküloz menenjitte yükselmektedir (23).

Çalışmamızda, konvülsiyonlu olguların gerek plazma, gerekse beyin-omurilik sıvısı laktat düzeyleri, kontrol grubuna oranla, istiksel yönden anlamlı olarak artmış bulunmuştur: Plazma laktat düzeyleri, 14.6 ± 5.4 mg/dl olan kontrol grubuna karşın, konvülsiyonlu grupta 20.7 ± 7.5 mg/dl olarak kaydedilmiştir. Beyin-omurilik sıvısı laktat düzeyleri ise 20.6 ± 7.0 mg/dl (konvülsiyonlu grupta), 16.2 ± 8.2 mg/dl'de (kontrol grubunda) olarak bulunmuştur. Bu bulgular istatistiksel yönden anlamlı artışları göstermiştir. Çalışmamızda konvülsiyonun etiyolojisine yönelik bir alt gruplandırma yapılmak suretiyle istatistiksel bir değerlendirilmeye olgu sayısının da yeterli olmadığı düşünülerek gidilmemiştir. Ancak, burada üzerinde durulması gereken önemli bir nokta, olguların tümünde plazma örneklerinin konvülsiyon anında, BOS örneklerinin ise konvülsiyonun hemen akabinde alınmış olmasıdır. Dolayısı ile, olguların tümünde ortak özellik, konvülsiyona bağlı hipoksidir. Bu durumda, olguların tümünü birlikte değerlendirmenin, sakıncalı olmadığı kanısındayız. Nitekim bazı araştırmacılar, gerek pürülan ve gerekse tüberküloz menenjitte BOS laktat düzeyindeki artışın, bu hastalıklara özgü olarak değerlendirilmesinin yerinde olacağını vurgulamışlardır. Bakteriyel menenjitte beyin-omurilik sıvısının laktat düzeyindeki yükselmenin, diğer intrakranyal olayların da göz önünde tutularak değerlendirilmesi gerektiği, diğer taraftan pürülan ve tüberküloz menenjitte görülen BOS laktat düzeyi artışının da kafa içi basınç artması ve beyin kan akımının azalmasına bağlı olarak ele alınması önerilmektedir (23).

Bulgularımızda dikkati çeken diğer bir nokta, özellikle pürülan ve tüberküloz menenjitte literatürde yayınlanmış laktat değerlerine oranla daha düşük değerler bulunmuş olmamızdır. NELSON ve ark., menenjitli çocuklarda yaptıkları bir çalışmada, bakteriyel menenjit olgularının BOS laktat düzeyinin, tümünde 2.5 mmol/L ($=22.5$ mg/dl)'nin üzerinde olduğunu gözlemlemişlerdir (12). Diğer taraftan, HORNIG ve ark., bir olgu dışında, bakteriyel etyolojiye sahip menenjitlerde, BOS laktat düzeyinin 3.8 mmol/L (29.7 mg/dl)'nin üzerinde olduğunu bildirmişlerdir (9). Çalışmamızda, örneklerimizin konvülsiyon anında, diğer bir deyişle menenjit patolojisinin başlangıç evrelerinden biri olarak kabul edilebilecek bir dönemde alınmış olması, laktatın henüz patolojinin seyirinde maksimum değerine ulaşmamış olduğunu düşündürmekte ve literatür

bulgularına göre nispeten düşük değerleri açıklamaktadır. Nitekim, konvülsiyon anında alınmamış olduğundan bu çalışmaya dahil etmediğimiz bazı menenjit olgularının BOS laktat düzeyleri, 123 mg/dl (pürülan menenjitte), 179 mg/dl (meningokok menenjitte) olarak bulunmuştur. Bu da, ortalama 20 mg/dl dolaylarında bulduğumuz BOS laktat değerlerinin, yõteme bağlı beklenmeyen düşük sonuç olamayacağını kanıtlamaktadır.

Laktat miktar belirtiminde, elektro-enzimatik mikro yöntem (4), laktat analizörü (5,16), formazan renk reaksiyonu oluşturan kolorimetrik yöntemler (9) son zamanlarda ortaya atılmış ise de biz çalışmamızda, gerek güvenilirliği, gerek hızlı sonuç vermesi, gerekse laboratuvar teçhizatının uygunluğu yönleri ile BERGMAYER'ın klasik enzimatik UV yöntemini tercih ettik.

Kontrol grubu için bulduğumuz BOS laktat düzeyleri, KALIN ve ark.dan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bir uyum içerisinde olduğu görülmektedir (10). Çalışmamızda elde ettiğimiz 15.2 ± 8.2 mg/dl'lik BOS laktat düzeyine karşılık, KALIN ve ark. 1.63 ± 0.34 mmol/l elde etmişlerdir ki, bu da 14.7 ± 3.3 mg/dl'ye eşdeğerdır. Diğer bazı araştırmacılar da 14.4 mg/dl dolaylarında BOS laktat düzeyleri elde etmişlerdir (1,15,18).

Çalışmamızda elde ettiğimiz yüksek laktat düzeyi bulguları, genel ya da lokal bir hipoksiye bağlı olabileceği gibi, daha başka olasılıklar da düşünölmelidir: Laktat dahil olmak üzere, bazı intrasellöler komponentlerin ekstrasellöler kompartmana serbestleşmesi, laktat dehidrogenaz'ın fonksiyon eksikliği veya normal metabolik yolların bozulması gibi.

Sonuç olarak, şunu belirtelimiz: etyolojisi ne olursa olsun, konvülsiyon anında laktat, plazma ve BOS'ta artmaktadır. Çalışmalarımız, hipoksik koşullarda laktat artışının mekanizmasını aydınlatmak yönünde sürecektir.

KAYNAKLAR

1. Alan, S.M. et al.: Prognostic evaluation of CSF lactic acid in cases of meningitis. *J. Indian Med. Assoc.* 1984; 82 (8): 269-71.
2. Brooks, B.R. Adams, R.D.: Cerebrospinal fluid acid-base and lactate changes after seizures in unanesthetized man. *Neurology*, 1975; 25: 935-42.
3. Suttery, J.E. Chamberlain, B.R. Milner, C.R. Pannal, P.R.: Colorimetric measurement of plasma lactate. *Am. J. Clin. Pathol.* 1985; 84 (3): 363-65.

4. Clark, L.C. et al.: Rapid electroenzymatic measurement of lactate in microsamples of spinal fluid. *Clin. Biochem.* 1984; 17 (5): 288-91.
5. De Salles, A.A.F. Kontos, H.A. Becker, D.P. et al.: Prognostic significance of ventricular CSF lactic acidosis in severe head injury. *J. Neurosurgery*, 1986; 65: 615-24.
6. Donald, P.R. Malan, C.: CSF lactate and lactate dehydrogenase levels as diagnostic aids in tuberculous meningitis. *S. Afr. Med. J.* 1985; 67 (1): 19-20.
7. Dunger, D.B. et al.: An evaluation of urine lactate for detection of inborn errors of metabolism. *J. Inherited Metab. Dis.* 1984; 7 (Suppl.2): 111-2.
8. Gobelst, C. et al.: Synovial fluid lactate levels in septic and non-septic arthritides. *Ann. Rheum. Dis.* 1984; 43 (5): 742-5.
9. Hornig, C.R. Dorndorf, W.: Significance of measurement of lactate, lysozyme and phosphohexose isomerase in CSF for differential diagnosis of meningitis. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 1985; 53 (11): 410-4.
10. Kalin, E.M. Tweed, W.A. Lee, J. Mackeen, W.L.: Cerebrospinal fluid acid-base and electrolyte changes resulting from cerebral anoxia in man. *The New England Journal of Medicine*, 1975; 293: 1013-6.
11. Maide E., Horvatits, E.: Cerebrospinal fluid alterations in bacterial meningitis. *Eur. Neurol.* 1986; 25 (2): 110-6.
12. Nelson, N. EEG-OLOFSSON, O. Larsson, L. Ohman, S.: The diagnostic and predictive value of CSF lactate in children with meningitis. *Acta Paediatr. Scand.* 1986; 75 (1): 52-7.
13. Noll, F.: L-(+)-Lactate. Determination with LDH, GPT and NAD. Bergmeyer, ed. *Methods of Enzymatic Analysis*, 2nd ed. Verlag Chemie Weinheim and Academic Press, Inc., New York and London, 1974; pp:1475ff.
14. Obrador, A.A. et al.: Lactic acid in the ascitic fluid of patients with liver cirrhosis. *Med. Clin. (barc).* 1984; 83 (3): 97-100.
15. Posner, J.B. Swanson, A.G. Plum, F.: Acid-base balance in cerebrospinal fluid. *Arch. Neurol.* 1965; 12: 479-96.
16. Rabow, L. De Salles, A.A.F. Becker, D.P. et al.: CSF brain creatine kinase levels of lactic acidosis in severe head injury. *J. Neurosurgery*, 1986; 65: 625-29.

- 17.Riley, T.V.: Lactic acid levels in pleural fluid from patients with bacterial pleuritis. *J.Clin. Microbiol.* 1985; 21 (2): 280-1.
- 18.Sambröok, M.A. Huthinson, E.C. Aber, G.M.: Metabolic studies in subarachnoid haemorrhage and strokes. I. Serial changes in acid-base values in blood and cerebrospinal fluid. *Brain*, 1973; 95: 171-190.
- 19.Sturner, W.Q. et al.: Lactic acid concentration in vitreous humor; their use in asphyxial deaths in children. *J. Forensic Sci.* 1983; 28 (1): 222-30.
- 20.Swaiman, K.F. Wright, F.S.: *The practice of Pediatric Neurology*, 2 nd ed., Vol.1, The C.V. Mosby company, St.Louis, toronto, London, 1982; 313-314.
- 21.Wortis, S.B. Marsh, F.: Lactic acid content of the blood and of the cerebrospinal fluid. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 1936; 35: 717-722.
- 22.Wright, F.S.: Seizure disorders. In *The Practice of pediatric Neurology*, 2nd ed. Vol. 2, The C.V. Mosby Company, St. Louis, Toronto, London, 1982; 1029-1031.
- 23.Yalez, K.: Tüberküloz, Katkı, Başasistanlık bülteni, Hacettepe Pediatri bilim dalı, 1980; 9:65.