

Majör Abdominal Cerrahi Geçirmiş Kritik Hastada Hiperlaktateminin Nadir Bir Nedeni: Tiamin Eksikliği

A Rare Reason for Hyperlactatemia in a Critical Patient after a Major Abdominal Surgery: Thiamine Deficiency

Fatma Yıldırım¹, Mücahit Ünal², Harun Karabacak², Zafer Ergül²

¹Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi, Ankara, Türkiye

²Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

Yazar Katkıları: Fikir - FY, M.Ü., H.K., Z.E.; Tasarım - FY, M.Ü., H.K., Z.E.; Denetleme - FY, M.Ü., H.K., Z.E.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - FY, M.Ü.; Literatür Taraması - FY; Yazıyı Yazan - FY, M.Ü.; Eleştirel İnceleme - FY, M.Ü., H.K., Z.E.

Author Contributions: Concept - FY, M.Ü., H.K., Z.E.; Design - FY, M.Ü., H.K., Z.E.; Supervision - FY, M.Ü., H.K., Z.E.; Data Collection and/or Processing - FY, M.Ü.; Literature Search - FY; Writing Manuscript - FY, M.Ü.; Critical Review - FY, M.Ü., H.K., Z.E.

Cite this article as:

Yıldırım F, Ünal M, Karabacak H, et al. A Rare Reason for Hyperlactatemia in a Major Abdominal Surgical Critical Patient: Thiamine Deficiency. *Yoğun Bakım Derg* 2017; 8: 54-6.

Öz

Tip B laktik asidoz, tip A (hipoksik) laktik asidozdan ayırt edilmesi gereken, yeterince tanınmayan bir klinik durumdur. 56 yaşında kadın hastaya kolon kanseri ve karaciğer metastazı nedeni ile sağ hemikolektomi, ileokolik anastomoz ve karaciğer metastazektomi yapıldı. Ameliyattan iki gün sonra ateş, hipotansiyon ve taşikardi bulguları ile genel cerrahi yoğun bakım ünitesine kabul edildi. Bilinci açıldı. Giriş laboratuvar testlerinde nötrofil sayısı $3 \times 10^9/\mu\text{L}$ idi. Kan gazında pH: 7,35, PaCO₂: 44,8 mmHg, HCO₃⁻: 22,1 mEq/L baz açığı: -3,3 mmol/L ve laktat: 4,3 mmol/L idi. Böbrek fonksiyon testleri normal düzeyde, karaciğer enzimler orta seviyede yükselmişti (AST: 647 U/L ALT: 153 U/L). Yara yeri kültüründe üreyen *Escherichia coli* için Piperasilin tazobaktam başlandı. Hastaya izotonik sodyum klorür çözeltisi ile uygun sıvı tedavisi septik şok için uygun antibiyoterapi ve kan basıncını düzenlemek için inotrop destek sağlandı. Uygun kan basıncı ve doku perfüzyonu sağlanmasına rağmen hastanın laktat seviyesi 23 mmol/L ye kadar yükseldi. Anastomoz kaçağı şüphesi ile abdomen bilgisayarlı tomografi anjiyografi çekildi. Perforasyon ve iskemi lehine bulguya rastlanmadı. Hastanın laktat yüksekliğinin hipoksemiden kaynaklanmadığı düşünülerek Vit B1 (Tiamin) kan düzeyi gönderildi. Laktik asit yüksekliğine asidoz eşlik etmediğinden tiamin replasmanı yapılmakta acele edilmedi. Tiamin seviyesi 10 µg/L (25-75 µg/L) ölçüldü. 100 mg/gün intravenöz tiamin başlandı. 3 gün içerisinde hastanın laktat seviyesi 2,5 mmol/L'ye sonrasında 72 saatte 1,9 mmol/L'ye geriledi. Hastanın anamnezi derinleştirildiğinde oral alımının kötü olduğu ve son iki gündür total parenteral nutrisyon (TPN) bağımlı olduğu öğrenildi. Hastanın TPN'sinde ek olarak vitaminler yoktu. Muhtemelen başvurudan itibaren hastanın tiamin düzeyinin düşük olduğu düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Tiamin eksikliği, hiperlaktatemi, kolon kanserini, hemikolektomi
Geliş Tarihi: 16.04.2017 **Kabul Tarihi:** 13.12.2017

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastanın ailesinden alınmıştır.
Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.
Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.
Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Abstract

Type B lactic acidosis is an under-recognized clinical entity that must be distinguished from type A (hypoxic) lactic acidosis. A 56-year-old female with a history of colon carcinoma with liver metastasis underwent right hemicolectomy, ileocolic anastomosis, and liver metastasectomy. Two days later, she presented to the general surgical intensive care unit with fever, hypotension, and tachycardia. Arterial blood gas analysis revealed a pH of 7.35, a PaCO₂ of 44.8 mm Hg, an HCO₃⁻ level of 22.1 mEq/L, a base deficit of -3.3 mmol/L, and a lactate level of 4.3 mEq/L. Liver functions were moderately elevated (AST: 647 U/L, ALT: 153 U/L) on admission. Wound culture revealed the presence of *Escherichia coli*, and piperacillin-tazobactam was prescribed. She received adequate fluid resuscitation with normal saline, antibiotics for treating septic shock, and norepinephrine for maintaining appropriate blood pressure. Despite achieving blood pressure appropriate for her age and improved tissue perfusion, the patient's lactate level increased to 23 mEq/L. Abdominal computed tomography with angiography showing vascular structures was concerned for possible anastomosis leakage, given the rise in lactate levels with concern for intra-abdominal pathology. There were no signs of perforation and ischemia. Because of a high suspicion that the patient's hyperlactatemia was not due to tissue hypoxia, we used the patient's blood sample to measure the vitamin B1 (thiamine) level. We did not immediately perform thiamine replacement because hyperlactatemia did not accompany acidosis. Her thiamine level was 10 µg/L (range, 25-75 µg/L). Then, 100 mg/day of intravenous thiamine was administered. Within 3 days, her lactate level fell to 2.5 mmol/L; within 24 h, it fell to 1.9 mmol/L. Additional history revealed that she had been taking very little nutrition by mouth before admission and that she was primarily dependent on total parenteral nutrition (TPN). There were no vitamins in her TPN; thus, she was likely to be thiamine deficient during her initial presentation.

Keywords: Thiamine deficiency, hyperlactatemia, colon carcinoma, hemicolectomy
Received: 16.04.2017 **Accepted:** 13.12.2017

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients' parents who participated in this study.
Peer-review: Externally peer-reviewed.
Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.
Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Giriş

Laktat; anaerobik solunumun bir yan ürün olup; karaciğer ve böbrek yardımıyla kandan temizlenir. Günlük laktat üretimi 1400 mmol'dür ve tüm dokulardan anaerobik solunum sonucu oluşan pirüvatın ürünüdür.

Karaciğer laktat klirensi için primer organ olup; normal şartlarda saatte 100 mmol laktatı kandan temizler. Oluşan laktatın %20-40 kadarı böbrekler tarafından metabolize edilerek temizlenir. Laktik asidoz artmış anyon açıklığı olan metabolik asidoz nedeni olup; plazma laktat konsantrasyonu 4-5 milimol/Litre (mmol/L) (Normal aralık: 0,5-1,5 mmol/L) aşığında

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Fatma Yıldırım, e.posta: ftagassi@hotmail.com
DOI: 10.5152/dcyogunbakim.2017.1461

©Telif Hakkı 2017 Türk Dahili ve Cerrahi Bilimler Yoğun Bakım Derneği - Makale metnine www.dcyogunbakim.org web sayfasından ulaşılabilir.
©Copyright 2017 by Turkish Society of Medical and Surgical Intensive Care Medicine - Available online at www.dcyogunbakim.org

oluşur. Hipoksi dönemlerinde laktat enerji sağlamak amacıyla glukozu dönüştürmektedir. Laktik asidoz tip A ve tip B olarak iki gruba ayrılır. Tip A daha sık görülmekte olup doku perfüzyonu bozuk hastalarda, hipoksi varken veya yokken oluşabilir. Tip B laktik asidoz ise bazı ilaç, kimyasal, toksik bileşenlere veya laktat birikimine sebep olabilen genetik bozukluklara bağlı oluşur. Tip B laktik asidozda sistemik hipoperfüzyon yoktur. Bu formda hücrel metabolizma düzeyinde bozulma görülmektedir (1).

Bu olguda kolon kanseri nedeniyle opere edilen bir hastada sepsis ve tiyamin eksikliği nedeni ile ortaya çıkan Tip B laktik asidoz (hiperlaktatemi) sunuldu.

Olgu Sunumu

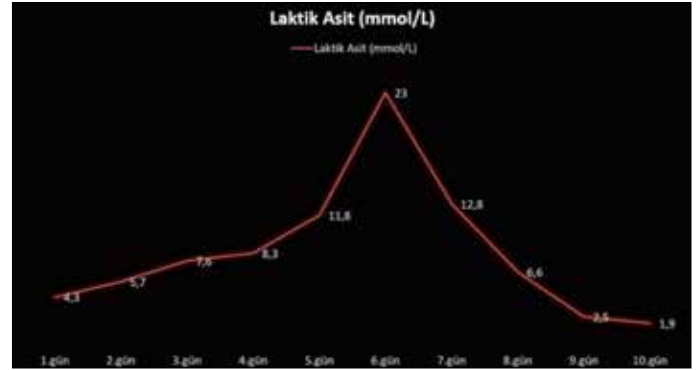
Elli altı yaşında kadın hastaya kolon kanseri ve karaciğer metastazı nedeni ile sağ hemikolektomi, ileokolik anastomoz ve karaciğer metastazektomi yapıldı. Ameliyattan iki gün sonra hasta ateş, hipotansiyon ve taşikardi bulguları ile genel cerrahi yoğun bakım ünitesine kabul edildi. Hastanın bilinci açık, oriyente ve koopere idi. Vital bulguları nabız:115 atım/dk, solunum sayısı: 24/dk, tansiyon arteryal: 70/40 mmHg, SpO₂:%88 (oda havasında idi). Giriş laboratuvar testlerinde nötrofil sayısı 3X10³/μL, Hg:8,5 gr/dl idi. Kan gazında pH: 7,35, mmHg, PaO₂: 55,0 mmHg, PaCO₂: 44,8 HCO₃⁻:22,1 mEq/L baz açığı:-3,3 mmol/L ve laktat seviyesi 4,3 mmol/L idi. Böbrek fonksiyon testleri normal düzeyde, karaciğer enzimler orta seviyede yükselmişti (AST: 647 U/L ALT: 153 U/L). Hastaya sağ internal juguler venden santral kateter takıldı. Santral venöz basıncı (CVP) 3 mmHg ölçüldü. CVP 8-10 mmHg olacak şekilde izotonik sodyum klorür ile uygun sıvı tedavisi uygulandı. Santral venöz oksijen saturasyonu (ScvO₂) %60 idi. Hematokriti %28 (0,28 L) olması üzerine 1 ünite eritrosit süspansiyonu replasmanı yapıldı. Sıvı replasmanına rağmen CVP 8 mmHg olmasına rağmen ortalama arter basıncı 65 mmHg'nin altında olması üzerine noradrenalin ile inotrop tedavi başlandı. Tüm kültürleri alınan hastaya ampirik olarak piperasilin-tazobaktam tedavisi başlandı. Hastanın 2 saat sonraki vitalleri nabız:95 atım/dk, solunum sayısı: 20/dk, tansiyon ateryal: 90/60 mmHg, SpO₂:%90 (oda havasında idi). Yara yeri kültüründe üreyen E.coli ampirik verilen antibiyotiğe duyarlıydı. Hastaya uygun sepsis yönetimi yapılarak ortalama kan basıncı 65 mmHg üzerine çıkılması ve doku perfüzyonu sağlanmasına rağmen hastanın laktat seviyesi 23 mmol/L'ye kadar yükseldi. Anastomoz kaçacağı şüphesi ile abdomen bilgisayarlı tomografi anjiyografi çekildi. Perforasyon ve iskemi lehine bulguya rastlanmadı. Hastanın laktat yüksekliğinin hipoksemiden kaynaklanmadığı düşünüldü. Son 1 haftadır oral alımı bozulan ve son iki gündür total parenteral nutrisyon (TPN) desteği alan hastadan tiyamin çalışılmak üzere dış merkeze kan örneği gönderildi. Laktik asit yüksekliğine asidoz eşlik etmediğinden tiyamin replasmanı yapılmakta acele edilmedi. Hastanın tiyamin düzeyi 10 μg/L (Normal: 25-75 μg/L) ölçüldü. Hastaya 100 mg/gün intravenöz tiyamin desteği başlandı. 3 gün içerisinde hastanın laktat seviyesi 2,5 mmol/L'ye sonrasında 72 saatte 1,9 mmol/L'ye geriledi (Resim 1). Genel durumu düzelen, inotrop desteği almayan hasta genel cerrahi kliniğine devredildi.

Olguya ait klinik ve laboratuvar verilerinin bilimsel amaçlı yazılan bu olgu sunumunda kullanılması için hastanın eşinden yazılı onam alınmıştır.

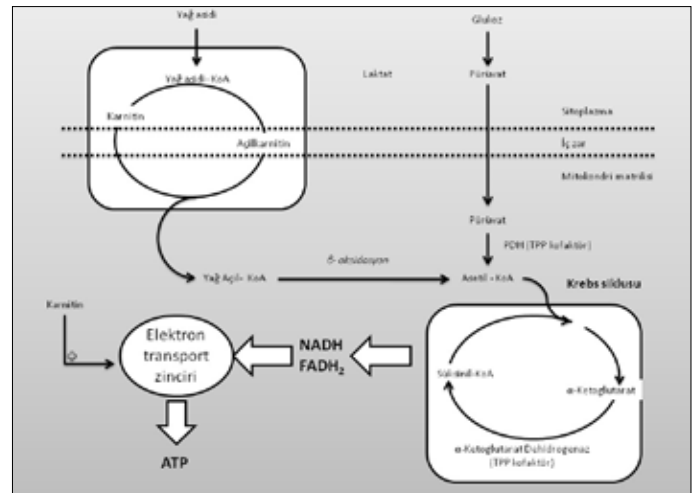
Tartışma

Bu olguda amacımız cerrahi yoğun bakımdaki majör abdominal cerrahi yapılan kritik hastalarda hiperlaktateminin doku hipoksisi dışında başka nedenler ile de ortaya çıkabileceğini vurgulamaktır. Eğer hastanın kliniği ve laboratuvar bulguları doku hipoksemisini düşündürmüyorsa buna rağmen hiperlaktatemi sebat ediyorsa Tip B laktik asidoza

sebeplenecek nedenler araştırılmalıdır. Altta yatan hastalıklar (renal yetmezlik, malignite gibi) ilaçlar, toksinler ve metabolik bozukluklar gibi Tip B laktik asidozun birçok nedeni vardır (1). Bizim hastamızın oral alımı son derece azalmıştı ve son 2 gündür total parenteral nutrisyon (TPN) alan bir hastaydı. TPN içerisinde multivitaminler bulunmamaktadır. Tiyamin olmadan hastamız hücrel düzeyde (mitokondrilerde) piruvatı asetil-KoA ya dönüştürememiştir (Resim 2). Hastamızın kanda tiyamin düzeyinin düşük olduğu tespit edildiğinde hızlıca tiyamin replasmanı yapıldı. Mitokondriyal mekanizma desteklendi. Bu şekilde oral alamayan ya da oral alımı çok az olan TPN bağımlı 13 hastada 1990'ların sonuna doğru tiyamin eksikliğine bağlı laktik asidoz geliştiği bildirilmiştir. Bu hastalar tiyamin replasmanına dramatik yanıt vermişler ve nörolojik durumları düzelmiştir (2). Bizim hastamızda altta yatan malignitesi hiperlaktatemiye katkıda bulunmuş olabilir. Birçok kanser türünde Tip B laktik asidozun tiyamin düzeylerinden bağımsız olarak sıklıkla görüldüğü ve sıklıkla lösemi ve lenfoma olgularında görüldüğü belirtilmektedir (3). Bu durumdaki patofizyoloji net olarak bilinmemektedir. Birçok mekanizma öne sürülmektedir. Bazı çalışmalarda hızlı büyüyen tümör hücrelerinin tiyamin kullandığı ve bunun rölatif tiyamin eksikliğine yol açtığı belirtilmektedir. Bazı tümör hücrelerinde heksokinaz gibi glikolitik enzimlerin aşırı ekspresyonu hızlı çoğalmaya katkıda bulunmaktadır (4). Solid tümörlerde neoplastik tümör yatağı normal dokuya göre göreceli olarak hipoksiktir ve tümör hücreleri genellikle anaerobik metabolizma yaparlar. Bu durum laktat birikimine neden olabilir (5, 6). Bizim hastamızın başlangıç-



Resim 1. Tiyamin replasmanının hastanın laktat düzeyi üzerine etkisi.



Resim 2. Piruvatın aerobik ve anaerobik metabolizması. Karnitin ve tiyamin ve metabolizmada kofaktör olarak rol almaktadır.

ATP: adenozin trifosfat; FADH₂: flavin adenin dinukleotit'in redukte formu; NADH: nikotinamid adenin dinukleotid; TPP: tiyamin pirofosfat

Tablo 1. Laktik Asidoz Nedenleri

I. Laktat Üretiminde Artış	
1. Piruvat Üretiminde Artış	<ul style="list-style-type: none"> Glikoneogenez ya da glikolizdeki enzim defektleri Solunumsal alkaloz (Salisilat intoksikasyonu) Feokromasitoma Beta-agonistler Sepsis
2. Piruvatın temizlenmesinde azalma	
2a. Piruvat dehidrogenaz ya da piruvat karboksilaz aktivitesinde azalma	<ul style="list-style-type: none"> Konjenital Diabetes mellitus, Reye Sendromu
2b. Piruvatın laktata dönüşümündeki redoks durumundaki değişiklikler	
2bl. Metabolik hızın artması	<ul style="list-style-type: none"> Grand mal nöbet Ağır egzersiz Hipotermik titreme Ciddi astım atak
2blI. Oksijen dağılımında azalma	<ul style="list-style-type: none"> Şok Kardiyak arrest Akut pulmoner ödem Karbonmonoksit zehirlenmesi Ağır hipoksemi ($PaO_2 < 25-30$ mmHg) Feokromasitoma
2blII. Oksijen kullanımında azalma	<ul style="list-style-type: none"> Siyanid intoksikasyonu (oksidatif metabolizmanın azalması) Zidovudin ya da sitavudin gibi ilacın indüklediği mitokondriyal disfonksiyon Sepsis
II. Laktik asidoz	
1. Primer laktat kullanımında azalma	<ul style="list-style-type: none"> Hipoperfüzyon ve belirgin asidemi Alkolizm Karaciğer hastalığı
2. Mekanizmanın belirsiz olduğu durumlar	<ul style="list-style-type: none"> Malignite Diabetes mellitus (doku hipoksemisi olmadan metformin kullanımı) Kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS) Hipoglisemi İdiyopatik

taki prezentasyonu septik şok olduğu için laktik asidoza hem tip A hem de tip B asidozun katkısı olmuş olabilir. Sepsis direkt olarak doku perfüzyonunu düşürmekte ve doku oksijenizasyonunu bozmaktadır. Aynı zamanda laktat temizlenmesini de azaltmaktadır (7). Hastamızın başlangıçta çok derin bir asidozu yoktu. pH: 7,30'du. Laktat yüksekliğine rağmen hastanın derin asidozu olmaması hiperlaktatemi yapan diğer nedenleri araştırmamıza katkıda bulundu. Tip B laktik asidozda primer problem adenozin trifosfat üretiminde değildir. Bu nedenle hidrojen iyon birikimi Tip A laktik asidozdaki gibi hızlı değildir. Bu nedenle Tip A laktik asidozdaki gibi pH ciddi şekilde düşmez. Tip B laktik asidoz klinik şüphe duyulduğu takdirde tanı konulabilecek bir durumdur (8). Bizim hastamızda septik şok yönetimi antibiyotik, sıvı resüstasyonu ve inotrop desteği ile agresif şekilde yapıldıktan sonra hastanın perfüzyonu iyiydi. Cildi sıcak, bilinci açıktı. Uç organ perfüzyonu göstergelerine baktığımızda idrar çıkımı iyi (>50 cc/sa) ve enfeksiyöz parametrelerinde gerileme mevcuttu. Sadece vazopressör desteği kesilmesine rağmen laktatı yükseltti. Bu nedenle hiperlaktatemi yapabilecek diğer nedenler araştırıldı.

Yoğun bakımdan yönetilen kritik hastalarda laktik asidozun en sık nedeni doku hipoksisi ve hipoperfüzyon olası da persistan laktat yüksekliğinin tiamin eksikliği gibi birçok farklı nedeni olabilir (Tablo 1) (9). Potansiyel nedensel faktörler hasta başında araştırılmalıdır.

Sonuç

Yoğun bakımdaki kritik hastalarda laktik asidozun en sık nedeni doku hipoksemisidir, genellikle bu durum sepsis, çoklu organ yetmezliği ve maligniteye bağlı görülür. Uygun klinik durumlarda Tip A laktik asidoz; Tip B laktik asidozun nedenlerinden ayrılmalıdır. Yoğun bakım klinisyenleri daha çok hipoksik laktik asidoza aşınadır ve laktat yüksekliği tespit edildiğinde ilk olarak doku hipoperfüzyonunu ya da hipoksemi düzeltmek hedeflenir. Bu durum Tip B laktik asidozun tanınmasında gecikmeye sebep olabilir.

Kaynaklar

- Haas SA, Lange T, Saugel B, et al. Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients. *Intensive Care Med* 2016; 42: 202-10. [\[CrossRef\]](#)
- From the Centers for Disease Control and Prevention. Lactic acidosis traced to thiamine deficiency related to nationwide shortage of multivitamins for total parenteral nutrition—United States, 1997. *JAMA*. 1997; 278: 109-11. [\[CrossRef\]](#)
- Friedenberg AS, Brandoff DE, Schiffman FJ. Type B lactic acidosis as a severe metabolic complication in lymphoma and leukemia: a case series from a single institution and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86: 225-32. [\[CrossRef\]](#)
- Gruttadauria S, Marino IR, Vitale CH, et al. Correlation between peri-operative serum lactate levels and outcome in pancreatic resection for pancreatic cancer, preliminary report. *J Exp Clin Cancer Res* 2002; 21: 539-45.
- Zastre JA, Sweet RL, Hanberry BS, et al. Linking vitamin B1 with cancer cell metabolism. *Cancer Metab* 2013; 1: 16. [\[CrossRef\]](#)
- de Groot R, Sprenger RA, Imholz AL, et al. Type B lactic acidosis in solid malignancies. *Neth J Med* 2011; 69: 120-3.
- Ganesh K, Sharma RN, Varghese J, et al. Profile of metabolic acidosis in patients with sepsis in an Intensive Care Unit setting. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2016; 6: 178-81. [\[CrossRef\]](#)
- Kraut JA, Madias NE. Lactic Acidosis: Current Treatments and Future Directions. *Am J Kidney Dis*. 2016; 68: 473-82. [\[CrossRef\]](#)
- Da Silva YS, Horvat CM, Dezfulian C. Thiamin Deficiency as a Cause of Persistent Hyperlactatemia in a Parenteral Nutrition-Dependent Patient. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015; 39: 604-6. [\[CrossRef\]](#)