

Dijagnostički i terapijski pristup bolesniku s laktacidozom

Blagec, Paola

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:181040>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-04-02**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Paola Blagec

Dijagnostički i terapijski pristup bolesniku s laktacidozom

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za intenzivnu medicinu Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Luke Bielena, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

POPIS KRATICA

ADP - adenzin difosfat

ATP - adenzin trifosfat

Ca²⁺ - kalcijev ion

Cl⁻ - kloridni ion

CO₂ – ugljikov dioksid

CoA - koenzim A

H⁺ - vodikov ion

H₂O - voda

HCO₃⁻ - hidrogenkarbonatni ion

K⁺ - kalijev ion

LDH - laktat – dehidrogenaza

Na⁺ - natrijev ion

NAD⁺ - oksidirani nikotinamid adenin dinukleotid

NADH - reducirani nikotinamid adenin dinukleotid

NHE1 - inhibitor natrij/vodik izmjenjivača

O₂ - kisik

Pi - fosfatni ion

ScvO₂ - saturacija miješane venske krvi uzete iz centralnog venskog katetera

SmvO₂ - saturacija miješane venske krvi uzete iz plućnog arterijskog katetera

THAM - trometamin

SADRŽAJ:

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD.....	1
2. ACIDOBAZNI STATUS – VAŽNOST I MEHANIZMI ODRŽAVANJA.....	1
2.1. Homeostaza.....	1
2.2. Acidobazni status i važnost njegova održavanja.....	1
2.3. Mehanizmi održavanja acidobazne ravnoteže	2
3. METABOLIČKA ACIDOZA – UZROCI, VRSTE I POSLJEDICE U ORGANIZMU	3
3.1. Poremećaji acidobazne ravnoteže.....	3
3.2. Mehanizmi nastanka metaboličke acidoze	3
3.3. Podjele i uzroci metaboličke acidoze	4
3.4. Štetni učinci metaboličke acidoze	5
4. LAKTAT I LAKTACIDOZA – FIZIOLOŠKE I PATOFIZIOLOŠKE ZNAČAJKE	6
4.1. Metabolizam laktata	6
4.2. Fiziološka uloga laktata	6
4.3. Hiperlaktatemija	7
4.4. Laktacidoza ili acidoza povezana s laktatom.....	7
4.5. Uloga laktata u laktacidozi.....	8
5. ETIOLOGIJA I KLINIČKA PREZENTACIJA LAKTACIDOZE	9
5.1. Uzroci	9
5.2. Klinička prezentacija.....	10
6. DIJAGNOSTIČKI PRISTUP BOLESNIKU S LAKTACIDOZOM	11
6.1. Plinska analiza krvi.....	11
6.2. Određivanje anionskog procijepa.....	12
6.3. Mjerenje laktata u krvi.....	13
6.4. Analiza venske krvi umjesto arterijske.....	13
6.5. Određivanje vrste laktacidoze	14
7. TERAPIJSKI PRISTUP BOLESNIKU S LAKTACIDOZOM	15
7.1. Potporno liječenje	15
7.2. Specifično liječenje.....	17
7.3. Primjena bikarbonata u liječenju.....	17
7.4. Potencijalno nove metode liječenja	18
7.5. Liječenje D(-) laktacidoze.....	19
8. VOĐENJE TERAPIJE I PROGNOZA	19

8.1. Praćenje koncentracije laktata i drugih parametara	19
8.2. Prognoza	20
9. ZAKLJUČAK	20
10. ZAHVALE.....	21
11. LITERATURA	22
12. ŽIVOTOPIS	33

SAŽETAK

Naslov: Dijagnostički i terapijski pristup bolesniku s laktacidozom

Autor: Paola Blagec

Laktacidoza spada u skupinu metaboličkih acidoza, a javlja se prilikom povećane koncentracije laktata i vodikovih iona u organizmu. Laktat je kiralna molekula koja postoji kao L(+) laktat i D(-) laktat. Pretjerano nakupljanje bilo kojeg od izomera dovodi do nastanka laktacidoze. Kod ljudi se najčešće razvija L-laktacidoza i uglavnom je rezultat neadekvatne tkivne perfuzije i/ili oksigenacije. Uz tkivnu hipoksiju postoje i drugi patofiziološki mehanizmi koji mogu dovesti do razvoja laktacidoze, poput stimulacije aerobne glikolize kateholaminima ili poremećaja provođenja oksidativne fosforilacije. Uzimajući u obzir patofiziološke mehanizme, raznovrsna etiologija laktacidoze podijeljena je u dvije skupine. Prvu skupinu čini laktacidoza tipa A, gdje postoje znakovi koji upućuju na tkivnu hipoksiju, a drugu laktacidoza tipa B, gdje znakova tkivne hipoksije nema. Nerijetko su bolesnici s laktacidozom životno ugroženi, te im je potrebna intenzivna skrb. Klinička slika laktacidoze je nespecifična te ovisi o etiologiji. Unatoč tome, loše opće stanje bolesnika, određeni podaci iz anamneze, te znakovi cirkulacijskog šoka, mogu nagovijestiti kako se radi o bolesniku s laktacidozom. Za postavljenje točne dijagnoze potreban je sistematičan pristup bolesniku, što uključuje detaljnu anamnezu, fizikalni pregled i pretrage poput plinske analize arterijske krvi te mjerenja koncentracije laktata u krvi. Uz navedeno neophodno je i aktivno tragati za primarnim uzrokom. Bolesnik s dijagnosticiranom laktacidozom zahtijeva promptno liječenje, a osnovu terapijskog pristupa čini hemodinamska stabilizacija i adekvatna oksigenacija. Nakon otkrivenog primarnog uzroka laktacidoze, bitno je započeti i sa specifičnim liječenjem. Razumijevanje patofizioloških zbivanja u laktacidozi rezultiralo je i novim lijekovima i idejama o liječenju bolesnika, ali njihovu korist tek je potrebno dokazati.

Ključne riječi: laktacidoza, laktat, vodikovi ioni, šok, dijagnostika, terapija

SUMMARY

Title: Diagnostic and therapeutic approach to a patient with lactic acidosis

Author: Paola Blagec

Lactic acidosis is a part of the metabolic acidosis group, appearing in cases of increased concentration of lactates and hydrogen ions in an organism. Lactate is a chiral molecule with two forms – L (+) and D (-) lactate. Accumulation of any of the isomers leads to lactic acidosis. In humans, L-lactic acidosis is more common and is a result of inadequate tissue perfusion and/or inadequate tissue oxygenation. Apart from tissue hypoxia, there are other pathophysiological mechanisms that may cause lactic acidosis, such as aerobic glycolysis of catecholamines or oxidative phosphorylation conduction disturbance. Considering the pathophysiological mechanisms, the diverse etiology of lactic acidosis is divided into two groups. The first group is type A lactic acidosis, where there is tissue hypoxia, and the second is type B lactic acidosis, where there are no signs of tissue hypoxia. Patients with lactic acidosis are often vitally endangered and need intensive care. The clinical picture of lactic acidosis is nonspecific and depends on the etiology. Nevertheless, the patient's general bad impression, history, and signs pointing to circulatory shock may raise suspicion of lactic acidosis. Further systematic analysis is required for accurate diagnosis – detailed patient history, clinical examination, arterial blood gas analysis and blood lactate levels. Apart from all of the above, an active search for the primary cause is also essential. Patient with diagnosed lactic acidosis requires prompt treatment, based on hemodynamic stabilization and adequate oxygenation. After discovering the primary cause, the specific treatment of the cause is also necessary. The understanding of lactic acidosis' pathophysiology resulted in new medications and ideas of treatment. However, their benefit remains to be proven.

Key words: lactic acidosis, lactate, hydrogen ions, shock, diagnosis, therapy

1. UVOD

Laktacidoza je rezultat povećanog nakupljanja laktata i vodikovih iona u organizmu, što može biti posljedica povećanog stvaranja i/ili smanjenog uklanjanja laktata i vodikovih iona. Najčešće se javlja u stanjima koja dovode do tkivne hipoksije, iako postoje i drugi mehanizmi odgovorni za njezin nastanak. Laktacidoza može ozbiljno narušiti homeostazu organizma, ponekad u toj mjeri da bolesnici mogu biti životno ugroženi, te zbog nje zahtijevaju intenzivan nadzor i liječenje. U uvodnom dijelu ovog diplomskog rada bit će predstavljeni etiopatogeneza i klinička slika laktacidoze, a u drugom dijelu će se na to nadovezati dijagnostički i terapijski pristup bolesniku s laktacidozom.

2. ACIDOBAZNI STATUS – VAŽNOST I MEHANIZMI ODRŽAVANJA

2.1. Homeostaza

Homeostaza je zdravo stanje organizma koje se održava stalnim prilagođavanjem biokemijskih i fizioloških puteva (1). Prijeko je potrebna za život, jer se svi procesi u organizmu odvijaju unutar uskih granica fizikalno-kemijskih parametara. Kako bi se očuvala homeostaza, potrebno je zadržati anorganske ione, hranjive tvari, parcijalne tlakove kisika i ugljikovog dioksida, volumen i osmolarnost krvi te krvni tlak unutar fizioloških granica (2). U slučaju narušavanja homeostaze javlja se bolest te se pokreću mnogobrojni mehanizmi koji kompenziraju narušeno fiziološko stanje, a sve u svrhu održavanja vitalnih funkcija (1).

2.2. Acidobazni status i važnost njegova održavanja

Kao što je već navedeno, za održavanje stabilne unutarnje okoline organizma bitno je održavati koncentracije anorganskih iona (2). U tu skupinu spadaju i vodikovi ioni (H^+), jer promjene njihove koncentracije mijenjaju gotovo sve stanične i tjelesne funkcije (3). Normalna koncentracija H^+ u izvanstaničnoj tekućini kreće se unutar uskih granica od 36 do 44 nmol/L (4). Koncentracija H^+ često se, zbog jednostavnosti, izražava logaritamskom skalom, a kao mjerna jedinica koristi se pH vrijednost (eng. *potential of hydrogen*) koja označava kiselost odnosno lužnatost otopine (3). pH izvanstanične tekućine normalno se kreće između 7,36 i 7,44. Vrijednost pH citoplazmatske tekućine je između 6,9 i 7,2, dok su pojedini dijelovi stanica iznimno kiseli (lizosomi imaju pH 4,5), a drugi lužnati (mitohondriji imaju pH 8,0) (5). Razlog su nižeg pH u citoplazmi, nego u izvanstaničnoj tekućini, kiseli produkti staničnog metabolizma (3).

Normalne vrijednosti pH omogućavaju adekvatnu funkciju proteina. Proteini su složene makromolekule koje sudjeluju u mnogobrojnim procesima u organizmu (6). Dovoljno je spomenuti kako su dio citoskeleta stanice, ionskih kanala, različitih receptora, hemoglobina, protutijela i enzima. Svaka od tih skupina molekula ima svoje raznovrsne uloge, ali svima je zajedničko da za ispravno funkcioniranje moraju biti u odgovarajućoj konfiguraciji (7). Pravilnu prostornu organizaciju omogućavaju im naboji na krajevima proteina. Kada se pH promijeni izvan fiziološkog raspona, ti se naboji mijenjaju i funkcija proteina se narušava (7). Nadalje, vidljivo je kako promjene koncentracije H^+ dovode do poremećaja prometa iona kalija i klorida (4). H^+ reguliraju i provođenje impulsa u središnjem živčanom sustavu, kontraktilnost miokarda, tonus krvnih žila, isporuku kisika u tkivima, aktivnost osteoblasta i osteoklasta, lučenje hormona (posebice aldosterona, endotelina, kortizola, somatomedina) te imunološki odgovor organizma (8). Koncentraciju H^+ potrebno je stoga održavati na niskoj razini, unutar uskih intervala.

2.3. Mehanizmi održavanja acidobazne ravnoteže

Ljudski je organizam dinamična sredina te se koncentracija H^+ stalno mijenja. U normalnim se uvjetima H^+ u organizam svakodnevno unose, ali i stvaraju različitim metaboličkim procesima. U istoj se mjeri i uklanjaju, što rezultira koncentracijom H^+ koja se održava unutar homeostatskih vrijednosti. Različita stanja mogu dovesti do promjena u organizmu te izazvati poremećaj acidobazne ravnoteže, bilo u smjeru smanjenja ili u smjeru povećanja koncentracije H^+ . Kako do toga ne bi došlo ili kako bi se promjene smanjile na najmanju moguću razinu, organizmu su potrebni određeni kompenzatorni mehanizmi. Tri su glavna obrambena sustava koja se razlikuju po načinu i brzini djelovanja (3). Prvu liniju obrane čine kemijski acidobazni puferski sustavi tjelesnih tekućina. Riječ je o kemijskim tvarima koje ne dodaju, niti uklanjaju H^+ iz organizma, nego ih vežu na sebe ili otpuštaju do ponovne uspostave ravnoteže, a reagiraju nekoliko sekundi nakon promjene koncentracije H^+ (3). Navedeno mogu izvesti jer puferski sustav čine otopine slabih kiselina (ili baza) i njihovih konjugiranih baza (ili kiselina) (4). Najvažniji puferski sustavi su hidrogenkarbonatni, fosfatni i proteinski (3). Hidrogenkarbonatni je izvanstanični, a preostala dva su unutarstanični puferski sustavi. Sljedeću liniju obrane čini dišni sustav, koji alveolarnom ventilacijom uklanja ugljikov dioksid (CO_2) iz izvanstanične tekućine i tako smanjuje koncentraciju H^+ , a za postizanje učinka potrebno je nekoliko minuta (3). Kad je koncentracija H^+ visoka, zbog djelovanja puferskog sustava, dolazi do vezanja H^+ za hidrogenkarbonatni ion (HCO_3^-) i stvaranja ugljične kiseline, a ugljična kiselina se uz pomoć enzima karboanhidraze razlaže na CO_2 i H_2O , te se povećava

koncentracija CO_2 (3). Stvoreni CO_2 se krvlju dovodi u plućnu cirkulaciju, preko alveolarne respiracijske membrane difundira u alveole i ventilacijom alveola odlazi u okolinu. Za promjenu veličine ventilacije, koja je praktički trenutna, odgovorni su kemoreceptori koji se nalaze u produženoj moždini i osjetljivi su na promjene pH (9). Ukoliko je pH vrijednost niska kemoreceptori potiču alveolarnu ventilaciju, a u slučaju povećane pH vrijednosti smanjuje se veličina alveolarne ventilacije (3). Posljednju liniju obrane čine bubrezi koji počinju djelovati unutar nekoliko sati i uklanjaju višak kiseline ili baze, stvarajući kiselu ili lužnatu mokraću. U slučaju teške respiratorne acidoze za potpunu bubrežnu kompenzaciju potrebno je i nekoliko dana (3). Postoje tri složena mehanizma pomoću kojih bubrezi upravljaju koncentracijama H^+ i HCO_3^- , te posljedično reguliraju pH organizma (3). Prvi mehanizam je reapsorpcija filtriranog HCO_3^- , zatim sekrecija H^+ i na kraju stvaranje novog HCO_3^- (3). Mnogobrojni čimbenici utječu na bubrežni i reguliraju koliko će se H^+ ukloniti. Najveći utjecaj imaju promjene parcijalnog tlaka CO_2 i koncentracija H^+ u izvanstaničnoj tekućini (3). Ako su vrijednosti parcijalnog tlaka CO_2 ili koncentracije H^+ povećane, doći će do povećanog izlučivanja H^+ bubrežima. Ostali čimbenici uključuju aldosteron, angiotenzin II, volumen izvanstanične tekućine i koncentraciju kalijevih iona u izvanstaničnoj tekućini, gdje prva dva čimbenika prilikom visokih koncentracija, a druga dva pri sniženim vrijednostima dovode do pojačanog izlučivanja H^+ (3).

3. METABOLIČKA ACIDOZA – UZROCI, VRSTE I POSLJEDICE U ORGANIZMU

3.1. Poremećaji acidobazne ravnoteže

Acidobazni poremećaji mogu se javiti zbog povećanog nastanka ili gubitka H^+ ili HCO_3^- (4). Koncentraciju H^+ višu od 44 nmol/L nazivamo acidoza, a manju od 36 nmol/L nazivamo alkalozu (4). Acidobazni poremećaji uobičajeno se klasificiraju na probleme koji uključuju metaboličke ili respiratorne procese, gdje se metabolički prvenstveno usmjeravaju na promjenu koncentracije HCO_3^- , a respiratorni na promjene parcijalnog tlaka CO_2 (10). Treba imati na umu kako je ljudski organizam kompleksan, da često postoji više problema istovremeno te da se poremećaji mogu međusobno preklapati. Tada se govori o mješovitim poremećajima acidobazne ravnoteže (4). S obzirom na temu ovog rada u nastavku će naglasak biti na metaboličkoj acidozi.

3.2. Mehanizmi nastanka metaboličke acidoze

Metabolička acidoza može nastati kao posljedica tri osnovna procesa, koji se mogu međusobno kombinirati. Prvi patofiziološki mehanizam označava adicijske acidoze koje nastaju zbog

povećanog stvaranja ili unosa kiselina, primjerice pri povećanom anaerobnom metabolizmu (4). S druge strane, retencijske acidoze nastaju zadržavanjem kiselina u organizmu, a primjer je acidoza koja se razvija prilikom kroničnog bubrežnog zatajenja (4). Posljednje su tzv. subtracijske acidoze koje nastaju zbog povećanog gubitka HCO_3^- , a mogu se javiti prilikom intenzivnijih proljeva (4).

3.3. Podjele i uzroci metaboličke acidoze

Metabolička se acidoza, s obzirom na trajanje, može podijeliti na akutnu i kroničnu (11). Akutna traje nekoliko minuta do sati i česta je kod životno ugroženih bolesnika (11, 12). S obzirom na mehanizam nastanka, akutna metabolička acidoza je najčešće rezultat povećanog stvaranja kiselina (11). Kronični oblik traje nekoliko tjedana do godina, a posljedica je gubitka HCO_3^- i/ili smanjenog izlučivanja H^+ bubrezima zbog primarne bubrežne bolesti (11). Metabolička se acidoza može podijeliti i prema izračunatom anionskom procijepu (11). Podjela na temelju anionskog procijepa uključuje skupinu metaboličkih acidoza s povećanim anionskim procijepom i one s normalnim anionskim procijepom (10). Anionski procijep razlika je između koncentracije mjerenih kationa i koncentracije mjerenih aniona. Računa se prema formuli: $[\text{Na}^+] - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-])$ (3). Normalna vrijednost anionskog procijepa je uobičajeno između 8 i 12 mmol/L, ali pojedini laboratoriji mogu imati naveden drugačiji referentni raspon (3, 10). Povećanje vrijednosti anionskog procijepa javlja se zbog nagomilavanja endogenih ili egzogenih kiselina koje disociraju na H^+ i pripadajuće anione (3). H^+ se puferiraju bikarbonatima koje zamjenjuju novonastali anioni pa vrijednost anionskog procijepa raste (11). Uzroci metaboličke acidoze podijeljeni prema anionskom procijepu navedeni su u tablici 1.

Tablica 1 – Uzroci metaboličke acidoze

Prema: Hamilton PK, Morgan NA, Connolly GM, Maxwell AP. Understanding Acid-Base Disorders. Ulster Med J. 2017. Str. 153. i Kraut JA, Madias NE. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. Nat Rev Nephrol. 2010. Str 278.

Normalan anionski procijep	Povećan anionski procijep
Renalna tubularna acidoza	Zatajenje bubrega
Proljev	Dijabetička ketoacidoza
Hipoaldosteronizam	Laktacidoza
Blokatori mineralokortikoidnih receptora	Otrovanje metanolom
	Otrovanje paracetamolom

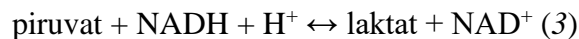
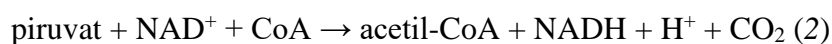
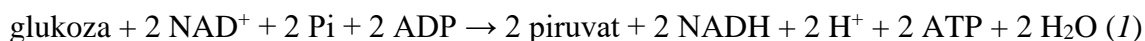
3.4. Štetni učinci metaboličke acidoze

Pri sniženim vrijednostima pH mnogobrojni organski sustavi pokazuju otklon od normalne funkcije (4). Vrijednost pH ispod 7,2 rezultira promjenama različitih organskih sustava koje su klinički značajne (13). Promjene kardiovaskularnog sustava očituju se smanjenim srčanim minutnim volumenom, povećanom sklonošću ventrikularnim aritmijama i hipotenzijom (11). Smanjeni srčani minutni volumen posljedica je natjecanja H^+ s Ca^{2+} na troponinu C, jer nevezanje Ca^{2+} na fiziološko mjesto rezultira smanjenom kontraktilnosti miokarda, što za posljedicu ima smanjen srčani minuti volumen (13). Sklonost aritmijama javlja se zbog hiperkalemije, a promjene koncentracije kalijevih iona (K^+) nastaju zbog poremećaja u prometu K^+ (4). Naime, K^+ preko stanične membrane odlaze u izvanstaničnu tekućinu, a H^+ istovremeno ulaze u stanicu (14). Prosječan porast izvanstanične koncentracije K^+ iznosi 0,6 mmol/L za smanjenje pH od 0,1 (14). Smanjen periferni vaskularni otpor uslijed vazodilatacije arteriola odgovoran je za pad tlaka (15). Smanjenje srčanog minutnog volumena i pad tlaka rezultiraju povećanim lučenjem kateholamina koji djelujući preko alfa i beta receptora povećavaju tonus krvnih žila i frekvenciju te kontraktilnost miokarda. S padom pH ispod 7,2 učinkovitost navedene kompenzacije se smanjuje (16). *In vitro* je pokazano kako pri nižim pH vrijednostima dolazi do smanjenja aktivacije β -adrenergičkih receptora (16). Iz navedenog proizlazi kako kod teške acidoze postoji oslabljen odgovor na učinke kateholamina, što je važno imati na umu pri liječenju takvih bolesnika noradrenalinom (11). Poremećaj živčanog sustava prezentira se promjenom stanja svijesti, od blage pospanosti preko sopora sve do kome (11). Navedeno se češće i brže odvija u respiratornoj acidozi, a razlog tome je nesmetan prijelaz CO_2 kroz barijeru krv-mozak (17). Pad pH ispod 7,1 dovodi do smanjenja aktivnosti neurona u metaboličkoj i respiratornoj acidozi (17). Imunološka funkcija organizma oštećena je zbog povećane proizvodnje interleukina od strane makrofaga i smanjene aktivnosti limfocita (18). Stvaranje interleukina rezultira pojačavanjem upalnog procesa, a smanjena aktivnost limfocita slabljenjem imunološkog odgovora (18). Ugroženo je i stanično stvaranje molekula ATP-a jer je aktivnost fosfofruktokinaze, koja je glavni enzim glikolize, ovisna o vrijednostima pH (19). Ukoliko dođe do povećanja koncentracije H^+ inhibira se aktivnost fosfofruktokinaze i time se smanjuje proizvodnja ATP-a (19). Na kraju, metabolička acidoza može stimulirati staničnu apoptozu (20).

4. LAKTAT I LAKTACIDOZA – FIZIOLOŠKE I PATOFIZIOLOŠKE ZNAČAJKE

4.1. Metabolizam laktata

Laktat je anion koji postoji u dvije konfiguracije, a to su L(+) i D(-) (21). L(+) laktat je oblik koji nastaje redukcijom piruvata, a D(-) laktat u organizmu potječe iz metaboličkih procesa crijevnih bakterija (21). S obzirom na to da je L(+) laktat dominantan oblik u ljudskom organizmu, u daljnjem tekstu govori se o L(+) obliku laktata osim ako to nije drugačije naglašeno. Laktat je krajnji produkt glikolize, procesa koji se odvija u citosolu svake stanice, služi za proizvodnju ATP-a, a započinje fosforilacijom glukoze i dovodi do proizvodnje piruvata (22). Stvoreni piruvat može se oksidirati pomoću piruvat dehidrogenaze (čiji je esencijalni kofaktor tiamin) u acetil-CoA i kao takav ući u ciklus limunske kiseline (22). U takvom procesu kao krajnji produkt, uz molekule ATP-a, stvaraju se i CO₂ i H₂O. Međutim, može doći i do redukcije piruvata, uz pomoć laktat dehidrogenaze, te nastanka laktata (22). Navedeni biokemijski procesi prikazani su jednadžbama 1, 2 i 3:



Pri normalnim uvjetima stvaranje laktata zbiva se rjeđe od stvaranja acetil-CoA, a razlog je veći broj stvorenih molekula ATP-a ukoliko dolazi do oksidacije piruvata (22). Dnevna proizvodnja laktata, uobičajeno, iznosi oko 1500 mmol-a, a proizvodi se najviše u poprečno-prugastom mišićju i koži (23). Nadalje, uklanja se procesom glukoneogeneze, koji rezultira stvaranjem glukoze uz utrošak ATP-a, ili ciklusom limunske kiseline i oksidativnom fosforilacijom uz produkciju ATP-a (22). U uklanjanju laktata najviše sudjeluje jetra, zatim bubrezi, a u manjoj mjeri srce i druga tkiva (22). Stvoreni laktat može pomoću prijenosnog sustava ući u mitohondrij, prijeći u susjedne stanice ili otići u cirkulaciju i dospjeti do glavnih organa eliminacije (21).

4.2. Fiziološka uloga laktata

Laktat se dugi niz godina smatrao metaboličkim otpadom, završnim produktom glikolize bez uloge u organizmu (24). Danas su opisane mnoge fiziološke funkcije laktata, a neke od njih su transmembranski prijenos H⁺ (25), regulacija lipolize (26), protuupalno djelovanje (27),

stimulacija dugotrajnog pamćenja (28), poboljšano cijeljenje rana (29) i održavanje redoks stanja stanice (30). Također, laktat je i gorivo koje se izmjenjuje među tkivima (30).

4.3. Hiperlaktatemija

Normalna koncentracija laktata u arterijskoj krvi manja je od 2 mmol/L, a rezultat je ravnoteže između stvaranja i uklanjanja laktata (22). Ako se koncentracija laktata kreće između 2 i 4 mmol/L govorimo o hiperlaktatemiji (31). Hiperlaktatemija će se javiti kada produkcija i uklanjanje laktata više nisu u ravnoteži. U većini slučajeva istovremeno dolazi do povećanja produkcije i smanjenja uklanjanja laktata (31). Smanjeno provođenje oksidativne fosforilacije dovodi do povećanja anaerobnog metabolizma u stanici, sve u svrhu osiguravanja ATP-a za stanično preživljenje (30). Piruvat se reducira u laktat, što omogućava daljnje provođenje glikolize te dovodi do nakupljanja laktata. Povećana koncentracija laktata može biti posljedica i snažne stimulacije aerobne glikolize (30). Stimulacija aerobne glikolize viđa se prilikom staničnog stresa i omogućava brzu proizvodnju velike količine ATP-a (30). Čimbenici koji potiču ubrzanje aerobne glikolize su kateholamini, stimulacijom β_2 – receptora (32), zatim citokini, povećanjem unosa glukoze u stanicu (33), i metabolička alkalozna pojačanjem aktivnosti fosfofruktokinaze (34). Smanjeno uklanjanje laktata može se javiti zbog inhibicije piruvat dehidrogenaze (35), smanjenog dopremanja laktata do organa eliminacije (22) ili pretvorbe organa eliminacije u tkiva koja produciraju laktat (34).

4.4. Laktacidoza ili acidoza povezana s laktatom

Laktacidoza je definirana plazmatskom koncentracijom laktata iznad 4 mmol/L (31). Prijašnja definicija laktacidoze uključivala je i pH vrijednost ispod 7,35 te koncentraciju HCO_3^- ispod 20 mmol/L (36). Međutim, odsutnost acidoze i snižene serumske koncentracije HCO_3^- ne mogu sa sigurnošću isključiti laktacidozu (37). Naime, laktacidoza može biti praćena i drugim poremećajima acidobazne ravnoteže, što rezultira različitim vrijednostima pH (31). Primjerice, uz laktacidozu može biti prisutna i metabolička alkalozna (npr. zbog primjene diuretika Henleove petlje) što može rezultirati normalnim ili čak povišenim vrijednostima pH. Isto se događa ukoliko je uz laktacidozu razvijena respiratorna alkalozna (npr. pri hiperventilaciji u febrilitetu ili agitaciji). S druge strane, laktacidoza uz respiratornu acidozu (npr. zbog bolesti pluća) može rezultirati iznimno niskim vrijednostima pH.

Također, ne postoji snažna veza između koncentracije laktata i otklona pH (30). Vidljivo je kako postoji korelacija između dvije vrijednosti tek pri koncentraciji laktata višoj od 5 mmol/L (30). Točan mehanizam koji povezuje povećanu proizvodnju laktata i H^+ nije poznat (38).

Prema jednoj od teorija se H^+ , nastali hidrolizom ATP-a, ne mogu iskoristiti za dobivanje energije u procesu oksidativne fosforilacije zbog njenog smanjenog provođenja, što rezultira porastom koncentracije H^+ (39). Prema drugoj pojačano stvaranje laktata, koji je anion, može dovesti do poremećaja elektroneutralnosti stanice, zbog čega dolazi do pojačane disocijacije H_2O i stvaranja H^+ (40).

Zbog toga što u organizmu ne nastaje mliječna kiselina i zbog slabe povezanosti laktata i H^+ , Bakker i sur. (30) navode kako bi ispravniji naziv poremećaja koncentracije laktata i H^+ bio acidoza povezana s laktatom. No, laktacidoza je duboko ukorijenjen naziv u području medicine i učestalo se koristi.

4.5. Uloga laktata u laktacidozi

Hiperlaktatemija je često udružena s acidozom, za koju je poznato kako ima negativan učinak na kardiovaskularni sustav, neurološki sustav, imunološki sustav i metabolizam stanice (13-20). Zbog prisutnosti acidoze teško je dokazati kakvi su učinci povišene koncentracije laktata (37). Rezultati određenih *in vitro* istraživanja pokazuju kako laktat može negativno djelovati na funkciju miokarda i smanjiti njegovu kontraktilnost, ali navedeno nije dokazano u ljudi (41). S druge strane, iskorištavanje laktata u procesima glukoneogeneze i oksidativne fosforilacije potencijalno dovodi do trošenja H^+ i proizvodnje bikarbonata (31). Takva pretvorba laktata označavala bi njegovu aktivnu ulogu u uklanjanju H^+ . Potrebna su dodatna istraživanja kako bi se razjasnila uloga laktata u organizmu tijekom laktacidoze.

Unatoč tome što se ne zna točna uloga laktata u organizmu tijekom laktacidoze, brojna istraživanja pokazala su iznimnu korisnost mjerenja koncentracije laktata u kliničkom radu (41-43). Povišene koncentracije laktata upućuju na dijagnozu laktacidoze i usmjeravaju daljnju dijagnostičku obradu (37). Nadalje, utvrđeno je kako je laktat neovisan prognostički pokazatelj ishoda u sepsi i drugim kliničkim entitetima, te kako je viša koncentracija laktata udružena s lošijim ishodom (41). Uvidjela se i važnost praćenja dinamike laktata u procjeni ishoda bolesti, u smislu lošijeg ishoda kod protrahirano povišenog laktata (42). Osim korištenja prilikom procjene zbivanja u organizmu i ishoda bolesti, promjene koncentracije laktata se mogu iskoristiti za vođenje liječenja (44). Jansen i sur. (44) navode kako pad koncentracije laktata za 20% svaka dva sata označava bolje preživljenje, te ukoliko to nije postignuto trebalo bi revidirati terapijski pristup. Neka istraživanja pokazuju kako za procjenu ishoda bolesti nije dovoljno korištenje samo koncentracije laktata, već da je uvijek potrebno mjeriti i arterijski pH

(45). U svakom slučaju laktat je prediktor ishoda bolesti, ali i korisno sredstvo prilikom postavljanja dijagnoze i vođenja terapije.

5. ETIOLOGIJA I KLINIČKA PREZENTACIJA LAKTACIDOZE

5.1. Uzroci

S kliničkog stajališta uzroci laktacidoze mogu se podijeliti na laktacidozu tipa A i tipa B (46). Laktacidoza tipa A nastaje uslijed tkivne hipoksije, koja je posljedica neadekvatne tkivne perfuzije, smanjene saturacije hemoglobina kisikom i/ili smanjene koncentracije hemoglobina (37). Mehanizmi u podlozi laktacidoze tipa A su pojačana anaerobna glikoliza, koja se javlja zbog nedostatnosti oksidativne fosforilacije, i smanjeno uklanjanje laktata organima eliminacije (37). Kod laktacidoze tipa B nema znakova tkivne hipoksije, a mehanizmi nastanka mogu biti poremećena oksidativna fosforilacija, pojačana stimulacija aerobne glikolize ili inhibicija piruvat dehidrogenaze (37). Međutim, laktacidoza može biti istovremeno hipoksičnog i nehipoksičnog podrijetla pa u tom slučaju govorimo o preklapanju tipa A i tipa B (31). Navedeno se događa primjerice u teškoj sepsi/septičkom šoku. Pojedini uzroci laktacidoze s obzirom na (ne)prisutnost tkivne hipoksije prikazani su u tablici 2.

Tablica 2 – Podjela uzroka laktacidoze

Prema: Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. N Engl J Med. 2014. Str. 2312.

Laktacidoza tipa A	Laktacidoza tipa B
Septički šok	Maligni tumori
Hipovolemijski šok	Akutna zatajenje jetre
Kardiogeni šok	Intoksikacija metforminom
Teška anemija	Intoksikacija etanolom
Trovanje ugljičnim monoksidom	Jatrogena inhibicija oksidativne fosforilacije (linezolid, inhibitori nukleozidne reverzne transkriptaze, propofol...)
Generalizirane konvulzije	Deficit tiamina
Intenzivan mišićni rad	Trovanje cijanidom
	Regionalna ishemija

Laktacidoza kod bolesnika u šoku nastaje zbog smanjene dopreme kisika tkivima, pojačane stimulacije aerobne glikolize kateholaminima, te zbog smanjenog klirensa laktata (37). U slučaju teške anemije ili otrovanja ugljičnim monoksidom dolazi do razvoja laktacidoze zbog anaerobnog metabolizma uslijed hipoksemije (37). Kod bolesnika s generaliziranim konvulzijama ili pri intenzivnom mišićnom radu laktacidoza je rezultat anaerobne glikolize koja nastaje zbog toga što je potreba skeletnih mišića za kisikom veća od dopreme kisika (37). Kod različitih malignih bolesti nisu u potpunosti jasni mehanizmi nastanka laktacidoze. Kao mogući mehanizmi navode se povećanje anaerobnog metabolizma u tumorskim stanicama (Warburgov efekt) i smanjeno uklanjanje laktata zbog zauzetosti jetrenog parenhima metastazama (37). Pri akutnom zatajenju jetre laktacidoza se javlja iz dva razloga (48). Naime, jetra bolesnika s fulminantnim hepatitisom smanjeno uklanja i istovremeno pojačano stvara laktat. Primjena određenih lijekova (metformina, linezolida, inhibitora nukleozidne reverzne transkriptaze) i otrovanje cijanidom mogu rezultirati laktacidozom zbog ometanja provođenja oksidativne fosforilacije (37). Manjak tiamina onemogućava normalnu aktivnost piruvat dehidrogenaze i oksidaciju piruvata, što znači da se piruvat reducira u laktat te dolazi do razvoja laktacidoze (49). Etiologija laktacidoze je uistinu raznolika, a od svih uzroka najčešći je septički šok (50).

D(-) laktacidoza može nastati kod osoba sa sindromom kratkog crijeva nakon konzumacije veće količine ugljikohidrata (51). Unesene ugljikohidrate crijevne bakterije metaboliziraju u D(-) laktat, koji odlazi u cirkulaciju bolesnika. D(-) laktat se u ljudskom organizmu usporeno metabolizira budući da nije supstrat za laktat-dehidrogenazu (51). Također, D(-) laktacidoza može se javiti u bolesnika s dijabetičkom ketoacidozom (52). Povećanje koncentracije D(-) laktata tijekom dijabetičke ketoacidoze rezultat je metabolizma acetona i dihidroksiaceton fosfata.

5.2. Klinička prezentacija

Ne postoje određeni simptomi ili znakovi koji bi bili patognomonični za laktacidozu. Klinička slika bolesnika s laktacidozom najviše ovisi o uzroku koji je do nje doveo (53). Laktacidoza je uobičajeno prisutna kod životno ugroženih bolesnika i najčešće je posljedica neadekvatne perfuzije tkiva uslijed šoka (41). S obzirom na navedeno, klinička manifestacija ovisi o stadiju šoka u kojem se organizam nalazi, a u nekim segmentima razlikuje se u pojedinim vrstama šoka (54). Hipovolemijski šok je u početnom stadiju praćen nepromijenjenim ili malo sniženim krvnim tlakom, umjerenom tahikardijom, oligurijom, te blijedom i hladnom kožom (54). Kasnije dolazi do hipotenzije, značajne tahikardije, poremećaja srčanog ritma, anurije, koža

postaje ljepljiva i sivo-cijanotična, a stanje svijesti je poremećeno (54). Uz opisano javlja se i obrazac ubrzanog i dubokog disanja koji se naziva Kussmaulovim disanjem (53). Takav oblik hiperventilacije odgovor je pluća na nastalu metaboličku acidozu (4). Kliničko očitovanje kardiogenog i hipovolemijskog šoka je slično, ali kardiogeni šok često prate ortopneja, periferni edemi i proširene jugularne vene (55). Klinička slika septičnog šoka je, također, slična kliničkoj slici hipovolemijskog šoka, uz razliku da se u sepsi javlja povišena ili snižena tjelesna temperatura, te je koža u ranim stadijima hiperemična i topla zbog izražene vazodilatacije (56). Ostali klinički uzroci laktacidoze rijetko se susreću i svaka ima posebnosti kliničke slike (31).

Simptomi bolesnika s D(-) laktacidozom su specifični, a stanje je poznato pod nazivom D-laktatna encefalopatija (51). Dolazi do razvoja neuroloških simptoma koji tipično uključuju promjene stanja svijesti, nerazgovijetan govor i ataksiju, a bolesnici često djeluju kao da su alkoholizirani (51).

6. DIJAGNOSTIČKI PRISTUP BOLESNIKU S LAKTACIDOZOM

Prilikom postavljanja dijagnoze potreban je sistematski pristup, a utvrđivanje ispravne dijagnoze osnovni je preduvjet za pravilno liječenje. Svakom bolesniku koji zatraži medicinsku pomoć, prvo je potrebno uzeti detaljnu auto i/ili heteroanamnezu i napraviti detaljan klinički pregled. Nakon toga, s obzirom na moguće diferencijalne dijagnoze treba pristupiti daljnjim pretragama koje će pomoći u postavljanju točne dijagnoze. Inicijalno se određuju vitalni parametri, radi se elektrokardiogram i osnovne laboratorijske pretrage iz venske krvi. Osnovne laboratorijske pretrage najčešće podrazumijevaju kompletnu krvnu sliku, koncentraciju Na⁺, K⁺, bilirubina, LDH te razinu kreatinina i ureje. Dobiveni rezultati usmjeravaju daljnji dijagnostički postupak.

6.1. Plinska analiza krvi

Ukoliko klinička slika i osnovna dijagnostička obrada (vitalni znakovi, elektrokardiogram, rezultati osnovnih laboratorijskih pretraga) ukazuju kako se radi o bolesniku teže poremećenog općeg stanja, potrebno je učiniti plinsku analizu arterijske krvi. Svakako treba učiniti plinsku analizu ukoliko su prisutni klinički znakovi šoka ili bolesnik hiperventilira. Plinska analiza krvi je dijagnostičko sredstvo kojim se procjenjuje acidobazni status i parcijalni tlakovi plinova u krvi (57). Navedeni test se izvodi iz krvi koja može biti arterijska, venska, miješana venska ili kapilarna (57). Uobičajeno je uzimanje krvi iz arterije. Arterijsku krv je moguće dobiti punkcijom jedne od arterija ili uzimanjem krvi iz već postavljenog arterijskog katetera (57). Punkcija se najčešće vrši iz radijalne arterije, a u slučaju nemogućnosti uzimanja uzorka, mogu

se koristiti i druga mjesta kao što su brahijalna ili femoralna arterija (57). Sam postupak može za pacijenta biti neugodniji od uzimanja venske krvi. Dobiveni uzorak potrebno je što prije analizirati (57). U praksi dobiveni se uzorak odmah odnosi u aparat koji se nalazi u hitnom prijemu ili u jedinici intenzivnog liječenja. Uređaj za plinsku analizu krvi izravno mjeri pH vrijednost, te parcijalne tlakove O_2 i CO_2 (57). Koncentraciju HCO_3^- , višak baza i zasićenost krvi kisikom uređaj neizravno mjeri (izračunava) (57). Dobivene rezultate potrebno je sustavno analizirati, jer će odrediti daljnje dijagnostičke i terapijske postupke. Jednostavnu metodu analize rezultata opisao je Romanski (58). Prvo je potrebno utvrditi je li pH vrijednost normalna ili postoji otklon prema acidozi/alkalozi. Zatim se procjenjuju respiratorna i metabolička komponenta acidobaznog statusa, što uključuje parcijalni tlak CO_2 i koncentraciju HCO_3^- . Uzimajući u obzir navedena tri parametra može se utvrditi koji je primarni poremećaj acidobazne ravnoteže, postoji li očekivani kompenzatorni odgovor i radi li se o jednostavnom ili složenom poremećaju acidobaznog statusa. Naposljetku, važan dio informacija dobivenih iz nalaza plinske analize (kod većine današnjih modernih analizatora) su parcijalni tlak kisika, saturacija hemoglobina kisikom i koncentracija laktata. U slučaju laktacidoze očekuje se snižen pH i smanjena koncentracija HCO_3^- (36). Parcijalni je tlak CO_2 najčešće snižen zbog kompenzatorne hiperventilacije. Bitno je ponovno istaknuti kako laktacidoza ne mora biti jedini poremećaj kod bolesnika, te da ne mora uvijek rezultirati sniženom vrijednosti pH i HCO_3^- (31). Navedenu tvrdnju može potvrditi i jedno istraživanje, koje je pokazalo kako u 20% bolesnika s laktacidozom nije došlo do otklona vrijednosti pH i koncentracije HCO_3^- od normale (59). To navodi na zaključak kako nije moguće isključiti laktacidozu kod bolesnika s normalnim vrijednostima pH i HCO_3^- , zatim kako je potrebna zasebna analiza svih komponenata acidobaznog statusa te kako se pri kliničkoj interpretaciji nalaza plinske analize mora obratiti pozornost na koncentraciju laktata.

6.2. Određivanje anionskog procijepa

Anionski procijep se dobiva pomoću ranije spomenute formule. Uz anionski procijep osmišljen je i korigirani anionski procijep koji još u jednadžbu uključuje razliku između normalne i izmjerene koncentracije albumina, te bi trebao biti točniji pokazatelj koncentracije nemjerenih aniona (60). Unatoč takvom razmišljanju rezultati istraživanja nisu pokazali razlike između vrijednosti dobivenih računanjem nekorigiranog i korigiranog anionskog procijepa (61, 62). Laktacidoza spada u skupinu metaboličkih acidoza s povećanim anionskim procijepom, jer dolazi do povećanog stvaranja i/ili smanjene eliminacije anorganskog aniona koji nije Cl^- (11). No, Iberti i sur. (63) su u svom istraživanju pokazali kako 57% bolesnika koji su sudjelovali u

istraživanju i imali dijagnozu laktacidoze, nisu imali i povećan anionski procijep. Postotak nije malen pa je logično zaključiti kako normalan anionski procijep ne može isključiti dijagnozu laktacidoze, te da određivanje anionskog procijepa nije dovoljno osjetljivo niti specifično za otkrivanje laktacidoze.

6.3. Mjerenje laktata u krvi

Kraut i Madias (11) ističu kako je moguće otkriti više od 90% uzroka metaboličke acidoze, ako se uz ranije spomenute testove izmjeri još i razina ketona, laktata i salicilata u krvi, razina ketona u urinu i osmolalnost seruma. Od navedenih pretraga, mjerenje razine laktata u krvi je nužno za postavljanje dijagnoze laktacidoze, jer koncentracija laktata veća od 4 mmol/L označava kako je došlo do razvoja laktacidoze (31). Laktat se može mjeriti u arterijskoj, venskoj, miješanoj venskoj i kapilarnoj krvi, no referenta metoda za određivanje povišene koncentracije laktata je korištenje arterijske krvi (64).

U slučaju sumnje na D(-) laktacidozu potrebna je posebna pretraga koja će pokazati koncentraciju D(-) laktata u krvi (51). Potrebno je napomenuti kako se u rutinskom laboratorijskom radu mjeri isključivo razina L(+) laktata, dok se D(-) laktat može mjeriti samo u visokospecijaliziranim laboratorijima koji nisu dostupni u većini zdravstvenih ustanova.

6.4. Analiza venske krvi umjesto arterijske

Zbog neugodnosti i mogućih komplikacija prilikom uzorkovanja arterijske krvi provedena su istraživanja koja su uspoređivala vrijednosti pH, parcijalnog tlaka CO₂ i O₂, koncentracije HCO₃⁻ i laktata iz arterijske i venske krvi (65, 66). Svrha istraživanja je bila pokazati jesu li vrijednosti navedenih parametara slične, te može li se venska krv koristiti umjesto arterijske. Dobiveni rezultati pokazali su lošu povezanost između vrijednosti parcijalnog tlaka CO₂ i O₂, što je očekivano i u skladu s fiziologijom čovjeka, i doveli do zaključka da ove vrijednosti iz venske krvi nisu pouzdan pokazatelj hiperkapnije ili hipoksemije (65, 66). Uvidjelo se kako su vrijednosti pH i koncentracije HCO₃⁻ slične u venskoj i arterijskoj krvi, te da se metabolička acidoza i alkalozna mogu pouzdano dijagnosticirati iz venske krvi (65, 66). Na kraju, utvrdilo se kako normalne vrijednosti laktata u venskoj krvi isključuju hiperlaktatemiju (65, 66). Koncentracija laktata u venskoj krvi nešto je veća nego u arterijskoj, no razlika za potrebe kliničkog rada nije značajna te se obje vrste uzorka mogu koristiti u dijagnostici i kliničkoj procjeni pacijenta.

6.5. Određivanje vrste laktacidoze

Nakon utvrđivanja povišene vrijednosti laktata, nužno je odrediti uzrok koji je do navedenog doveo. Prije svega, potrebno je utvrditi radi li se o bolesniku s laktacidozom tipa A ili B. Ranije je spomenuto kako se laktacidoza tipa A javlja zbog tkivne hipoksije, te da kod laktacidoze tipa B nema znakova tkivne hipoksije (37). Iz navedenog proizlazi kako je potrebno dokazati, tj. isključiti tkivnu hipoksiju. Do tkivne hipoksije najčešće dolazi uslijed tkivne hipoperfuzije, a rjeđe zbog snižene saturacije hemoglobina kisikom i/ili teške anemije. Znakovi tkivne hipoperfuzije uključuju tahikardiju, blijede i hladne ekstremitete, produljeno kapilarno punjenje, oliguriju, konfuziju, povećanu koncentraciju laktata i saturaciju miješane venske krvi ispod 65% (67). Najvažniji parametri koji pokazuju postojanje neadekvatne tkivne opskrbe kisikom su saturacija miješane venske krvi ($SmvO_2$) i njezin surogat - saturacija miješane venske krvi uzete iz centralnog venskog katetera ($ScvO_2$) (68). Vrijednosti saturacije miješane venske krvi dobivaju se iz venske krvi plućne arterije i odraz su ekstrakcije kisika iz svih tkiva. Budući da navedeno podrazumijeva kateterizaciju desnog srca, u kliničkom se radu uzorak miješane venske krvi češće uzima iz centralnog venskog katetera. Navedeno predstavlja surogat marker $SmvO_2$, jer su vrijednosti saturacije miješane venske krvi uzorkovane iz centralnog venskog katetera odraz ekstrakcije kisika s hemoglobina samo u glavi, vratu i gornjim ekstremitetima, a ne iz tkiva čitavog organizma (68). Normalne vrijednosti $SmvO_2$ više su od 75% (69). Vrijednosti između 50 i 75% ukazuju na to da postoji smanjena doprema kisika u tkiva ili, rjeđe, povećana potreba tkiva za kisikom, ali da tkiva još uvijek dobivaju količinu kisika koja im omogućava provođenje metaboličkih procesa (69). Nadalje, vrijednosti između 30 i 50% iniciraju kako tkivo postaje hipoksično, a vrijednosti manje od 30% sa sigurnošću pokazuju kako je bolesnik u šoku (69). S obzirom na način uzimanja uzorka, u kliničkoj praksi češće se prakticira uzimanje uzorka venske krvi iz gornje šuplje vene, jer je jednostavnije i jeftinije (70). Rezultati dobiveni mjerenjem $SmvO_2$ i $ScvO_2$ nisu potpuno jednaki (68). Kada su vrijednosti u normalnom intervalu, vrijednost $ScvO_2$ je 2 do 3% niža od vrijednosti $SmvO_2$ (68). S druge strane, ako se razvila tkivna hipoksija vrijednosti $ScvO_2$ su 7% više od vrijednosti $SmvO_2$ (68). Navedeno treba imati na umu prilikom interpretacije rezultata dobivenih uzorkovanjem venske krvi iz gornje šuplje vene, a posljedica je centralizacije krvotoka u šoku.

Ako je dokazana tkivna hipoksija, znači kako se radi o bolesniku s laktacidozom tipa A. Ukoliko je sa sigurnošću isključena tkivna hipoksija, znači kako se radi o laktacidozi tipa B.

Kada je utvrđeno radi li se o laktacidozi tipa A ili B, onda se temeljem anamneze, statusa i drugih specifičnih pretraga pokušava utvrditi primarni uzrok laktacidoze.

7. TERAPIJSKI PRISTUP BOLESNIKU S LAKTACIDOZOM

Liječenje bolesnika s laktacidozom ovisi o uzroku laktacidoze (71). U većini slučajeva laktacidoza je posljedica neadekvatne tkivne perfuzije pa se liječenje preventivno odnosi na uspostavu primjerene isporuke kisika tkivima različitim modalitetima liječenja, najčešće u jedinici intenzivnog liječenja (50, 71). Naravno, postoje i drugi terapijski postupci koji upotpunjuju liječenje bolesnika s laktacidozom.

7.1. Potporno liječenje

Rana i adekvatna hemodinamska potpora je nužna kod bolesnika s laktacidozom tipa A kako ne bi došlo do daljnjeg oštećenja organa i njihovog zatajenja (72). Kako bi se postigla zadovoljavajuća oksigenacija tkiva potrebno je osigurati adekvatan protok krvi kroz tkiva, srčani minutni volumen, parcijalni tlak O₂ te koncentraciju hemoglobina okvirno iznad 70 g/L (37). Weil i Shubin (73) su opisali metode liječenja, koje će dovesti do oporavka maloprije navedenih čimbenika, uz pomoć „VIP“ mnemotehnike. „V“ označava ventilaciju, točnije primjenu kisika i postizanje normalne saturacije hemoglobina kisikom. „I“ označava intravensko davanje infuzije, točnije liječenje tekućinama. „P“ označava pumpu i stoji za primjenu vazoaktivnih i inotropnih lijekova. Ukoliko je prisutna značajna dispneja, hipoksemija ili acidemija, postoji indikacija za intubaciju i invazivnu mehaničku ventilaciju (72). Invazivna mehanička ventilacija doprema potrebnu količinu kisika, prevenira hiperkapniju i smanjuje potrebu respiratorne muskulature za kisikom (72). Hipovolemija zahtjeva nadoknadu tekućine. Prije intravenskog davanja tekućine potrebno je definirati četiri elementa (74). Prvo, potrebno je odrediti kojom će se vrstom tekućine vršiti nadoknada, zatim kojom brzinom će se nadoknada vršiti, koliko se tekućine treba nadoknaditi i na kraju kad se nadoknada mora prekinuti (74). Kristaloidne i koloidne otopine mogući su izbor tekućina u liječenju jer obnavljaju intravaskularni volumen (37). Ne postoji suglasnost o superiornosti kristaloidnih ili koloidnih otopina u liječenju bolesnika s laktacidozom (71). U jednom istraživanju pokazano je kako nema statistički značajne razlike između bolesnika liječenih kristaloidnim (korištena je fiziološka otopina) i koloidnim (korištena je 4% otopina albumina) otopinama na odjelima intenzivne njege (75). S druge strane, zaključak jedne meta-analize je kako su bolesnici sa sepsom koji su bili liječeni koloidnim otopinama imali bolje preživljenje od skupine bolesnika liječenih kristaloidnim otopinama (76). Vincent i sur. (72) u svom

preglednom radu zagovaraju korištenje kristaloidnih otopina u cirkulacijskom šoku, jer su dostupnije i dobro se podnose. Zbog nedovoljno dokaza o superiornosti jedne vrste otopina, odabir ponajviše ovisi o osobnom iskustvu kliničara koji liječi bolesnika. Unatoč neslaganju oko odabira vrste otopina, postoji suglasnost kako se prilikom liječenja koloidima trebaju koristiti otopine albumina (37, 71). Naime, nekoliko je istraživanja pokazalo kako se hidroksietilen škrob, koji je također pripadnik skupine koloidnih otopina, ne bi trebao koristiti kao tekućina u liječenju životno ugroženih bolesnika jer postoji rizik od razvoja akutnog bubrežnog zatajenja i krvarenja (77, 78). Odabranu otopinu potrebno je davati brzo, a uobičajeno je intravensko davanje 300-500 mL tekućine kroz 20 do 30 minuta (72). Prekid terapije potreban je u slučaju razvoja hipervolemije (72). Adekvatan srednji arterijski tlak, smanjenje frekvencije otkucaja srca i povećanje lučenja urina razlozi su za usporavanje nadoknade tekućine i ponovnu procjenu volumnog statusa bolesnika (72). Nužno je praćenje i središnjeg venskog tlaka jer povišene vrijednosti upućuju na opterećenje tekućinom, te može doći do razvoja plućnog edema (79). Adekvatna nadoknada tekućine može samostalno dovesti do značajnog poboljšanja tkivne perfuzije i smanjenja koncentracije laktata (80). Uz intravensko davanje infuzije često je potrebno započeti i liječenje vazopresorima i/ili inotropnim lijekovima (71). Vazopresori su skupina lijekova koja dovodi do povećanja perifernog vaskularnog otpora i porasta srednjeg arterijskog tlaka, uslijed čega se povećava protok krvi kroz tkiva (81). S druge strane, inotropni lijekovi dovode do povećanja kontraktilnosti miokarda što za posljedicu ima povećanje udarnog volumena i srčanog minutnog volumena (81). Vazoaktivni lijek prvog izbora je noradrenalin (71). Noradrenalin se smatra boljim izborom od dopamina, a superiornost noradrenalina u odnosi na dopamin je pokazana i u kliničkim istraživanjima (82, 83). Naime, rezultati istraživanja su pokazali veći mortalitet u skupini bolesnika liječenih dopaminom (82, 83). Drugu liniju liječenja vazopresorima čini adrenalin (71). Razlog zašto je adrenalin na drugom mjestu su učestalije nuspojave poput aritmija, smanjenog protoka kroz splanhični krvotok i povećana produkcija laktata zbog snažne stimulacije β_2 – receptora (84). Za razliku od noradrenalina koji primarno djeluje stimulacijom α -receptora i time povećava periferni otpor na razini arteriola, adrenalin u većoj mjeri stimulira β_1 - receptore pa povećava kontraktilnost miokarda (81). S obzirom na navedeno, noradrenalin i adrenalin se mogu kombinirati u liječenju bolesnika sa septičkim šokom i laktacidozom. Ako se daju inotropni lijekovi, dobutamin je prvi izbor (71). Potrebno je ponovno napomenuti kako značajna acidoza smanjuje odgovor organizma na kateholamine što zahtjeva primjenu većih doza (37). No, potreban je i oprez jer veće količine kateholamina

mogu dovesti do povećane produkcije laktata, pretjerane vazokonstrikcije (prvenstveno akralno), aritmija i drugih nuspojava (30).

7.2. Specifično liječenje

Neizostavan segment terapije laktacidoze, uz potporno liječenje, čini liječenje primarnog uzroka, onog koji je doveo do laktacidoze (37). Ako je s vitalnim znakovima sve u redu, ili su se oni uz terapiju stabilizirali, promišlja se temeljem anamneze, statusa i odgovarajućih pretraga o specifičnim mjerama liječenja, ovisno o etiologiji laktacidoze. Iz navedenog proizlazi kako je takvo liječenje moguće nakon što se ustanovi točan uzrok laktacidoze. Ukoliko se radi o bolesniku u sepsi potrebna je kontrola primarnog fokusa infekcije i pravovremena primjena odgovarajućeg antibiotika (85). Ako je bolesnik u hipovolemijskom šoku prioritet je zaustavljanje gubitka tekućine, npr. zaustavljanje aktivnog krvarenja ili adekvatno zbrinjavanje osoba s opeklinama (37). Bolesnik s kardiogenim šokom zahtjeva specifičnu terapiju ovisno o uzroku (86). Ako je uzrok laktacidoze teška anemija liječenje prije svega zahtjeva transfuziju koncentrata eritrocita, a onda i druge modalitete liječenja, ovisno o primarnom uzroku anemije (37). Liječenje bolesnika sa znakovima otrovanja ugljičnim monoksidom temelji se na primjeni 100%-tnog kisika (87). Ako se laktacidoza javila u sklopu maligne bolesti kirurško uklanjanje tumorske mase i/ili ciljana kemoradioterapija dovode do oporavka (88). Akutno zatajenje jetre liječi se odgovarajućim potpornim terapijskim postupcima, a ukoliko oni nisu dovoljni bolesniku se transplantira jetra (89). Ukoliko je utvrđen nedostatak tiamina potrebna je njegova intravenska nadoknada (90). U slučajevima kada je laktacidoza posljedica primjene lijekova ili toksina nužno je prekinuti primjenu istog, te ukoliko je moguće smanjiti apsorpciju i ubrzati eliminaciju (37).

7.3. Primjena bikarbonata u liječenju

Kontroverzan dio liječenja bolesnika s laktacidozom čini primjena bikarbonata (37). Ranije su spomenuti različiti negativni učinci acidoze na organizam pa se liječenje tvarima koje bi potencijalno neutralizirale višak H^+ ne čini kao loša zamisao. No, provedena istraživanja donose različite rezultate liječenja bikarbonatima (91-93). Jedno istraživanje je pokazalo kako liječenje bikarbonatima nije dovelo do boljeg oporavka bolesnika s laktacidozom (91). Sljedeće istraživanje je pokazalo kako postoji statistički značajno veća smrtnost u skupini bolesnika liječenoj bikarbonatima (92). S druge strane, rezultati istraživanja Jibera i sur. (93) pokazuju kako terapija bikarbonatima, u bolesnika čija je vrijednost pH bila 7,2 ili niža, te su razvili i akutno bubrežno zatajenje, može dovesti do većeg preživljenja (93). Nadalje, prilikom primjene bikarbonata mogu se javiti određene nuspojave (94). Prvo, može doći do povećanja

parcijalnog tlaka CO₂ (94). Mehanizam odgovoran za povećanje parcijalnog tlaka CO₂ je metabolizam HCO₃⁻ nakon vezanja H⁺. Spajanjem HCO₃⁻ i H⁺ nastaje ugljična kiselina, a njenom disocijacijom nastaju H₂O i CO₂ (3). Ukoliko uklanjanje CO₂ nije adekvatno (u stanjima hipoventilacije), doći će do porasta parcijalnog tlaka CO₂ i paradoksalne intracelularne acidoze (94). Nadalje, može doći do povećanog stvaranja laktata, a razlog tome je povećanje aktivnosti fosfofruktokinaze pri povišenim vrijednostima pH (19). Posljednje, unosom bikarbonata i smanjenjem koncentracije H⁺ dolazi do naglog smanjenja udjela ioniziranog Ca²⁺ što nepovoljno utječe na kontraktilnost miokarda (94). Također, venska primjena natrijevog bikarbonata može dovesti i do intravaskularne hipervolemije, hipernatremije, hipokalemije i hipofosfatemije. Mogući neželjeni učinci liječenja bikarbonatima rezultirali su stvaranjem novih lijekova s manje nuspojava (94). Kao alternativa bikarbonatima navode se trometamin (THAM) i carbicarb (37). Trometamin je inertan amino alkohol koji se ponaša kao pufer (95). Jedno kliničko istraživanje je uspoređivalo primjenu bikarbonata i THAM-a kod pacijenata s metaboličkom acidozom (96). Rezultati istraživanja pokazali su kako bikarbonati i THAM imaju sličan alkalinizirajući učinak, ali da THAM ne dovodi do značajnog povećanja parcijalnog tlaka CO₂. Unatoč tome što primjena THAM-a ne povećava parcijalni tlak CO₂, ona može dovesti do nekih drugih neželjenih učinaka (95). Naime, THAM u visokim dozama može inducirati respiratornu depresiju i hipoglikemiju, a može dovesti i do hiperkalemije (95). S druge strane, Carbicarb je spoj natrijevog karbonata i natrijevog bikarbonata, a djeluje kao pufer (97). Istraživanje Rhee i sur. (98) pokazalo je superiornost liječenja Carbicarbom u odnosu na liječenje bikarbonatima kod bolesnika s laktacidozom. Carbicarb u navedenom istraživanju nije doveo do porasta koncentracije laktata i parcijalnog tlaka CO₂ (98). Problem liječenja Carbicarbom moguća je pojava metaboličke alkaloze (97). Važeće smjernice preporučaju primjenu bikarbonata ukoliko je pH ispod 7,1 (94). Konačan zaključak o (ne)učinkovitosti i (ne)štetnosti terapije bikarbonatima i njegovim alternativama nije moguće donijeti, već su potrebna daljnja istraživanja.

7.4. Potencijalno nove metode liječenja

Više istraživanja pokazalo je kako su dugotrajne promjene mikrocirkulacije, koje se javljaju u septičnom šoku, rizičan čimbenik za zatajenja organa (99, 100). S obzirom da je septički šok najčešći uzrok laktacidoze, liječenje mikrocirkulacijskih promjena moglo bi popraviti ishod bolesti (37). Dobutamin, nitroglicerol i acetilkolin navode se kao lijekovi koji potencijalno mogu poboljšati mikrovaskularnu perzufiju, te dovesti do boljeg ishoda (99, 100). Poželjna su

daljnja istraživanja koja će pokazati korist ovakvog terapijskog pristupa i razjasniti koji su lijekovi najbolji kod takvog pristupa.

Razmatraju se i neki potpuno novi lijekovi koji bi se mogli koristiti u bolesnika s laktacidozom. Primjer je inhibitor Na^+/H^+ izmjenjivača (NHE1) (37). Na^+/H^+ izmjenjivač je aktivan tijekom laktacidoze i smatra se kako aktivnost tog transportera ima negativan učinak na funkciju srca zbog povećanja koncentracije Na^+ i Ca^{2+} u miocitima (101). Wu i sur. (102) su u istraživanju na svinjama, kojima je bila izazvana metabolička acidoza, pokušali utvrditi postoji li korist od primjene inhibitora NHE1. Istraživanje je pokazalo kako primjena NHE1 inhibitora dovodi do značajnog poboljšanja srčanog minutnog volumena i dovođenja kisika tkivima, te do smanjenja plazmatskih vrijednosti nekih citokina, jetrenih enzima i uree. Daljnja istraživanja na životinjama, a kasnije i na ljudima nužna su kako bi se pokazala korist terapije NHE1 inhibitorima.

7.5. Liječenje D(-) laktacidoze

Liječenje D(-) laktacidoze uključuje prehranu s niskim udjelom ugljikohidrata, te peroralnu primjenu antibiotika s ciljem smanjenja količine crijevnih bakterija koje proizvode D(-) laktat (aminoglikozidi, metronidazol ili vankomicin) (103).

8. VOĐENJE TERAPIJE I PROGNOZA

8.1. Praćenje koncentracije laktata i drugih parametara

Koncentracija laktata može biti koristan parametar u vođenju liječenja bolesnika s laktacidozom (44). Jedno kliničko istraživanje je pokazalo kako smanjenje koncentracije laktata za 20% svaka dva sata, unutar prvih osam sati liječenja, znači bolji ishod i preživljenje bolesnika (44). S obzirom na rezultate istraživanja Jansen i sur. (44) naglasili su kako je mjerenje koncentracije laktata svaka dva sata korisno prilikom liječenja jer ukoliko se vrijednosti koncentracije laktata ne spuštaju potrebno je revidirati terapiju bolesnika. Osim mjerenja koncentracije laktata, od iznimne je važnosti pratiti i hemodinamske parametre, pokazatelje oksigenacije, te acidobazni status bolesnika (37). Hemodinamski parametri uključuju srednji arterijski tlak, frekvenciju srca, središnji venski tlak i količinu izmokrenog urina (37). Cilj liječenja je postići srednji arterijski tlak od barem 65 mmHg, frekvenciju srca ispod 100 otkucaja u minuti, središnji venski tlak od 8 do 12 mmHg, te lučenje mokraće od 0,5 mL/kg/h (37). Mjere koje pokazuju adekvatnost oksigenacije tkiva kisikom su ScvO_2 i koncentracija laktata (37). Cilj je postići saturaciju arterijske krvi višu od 92% i ScvO_2 70% (37). S obzirom na gore navedene negativne učinke acidoze na tjelesne sustave, cilj je postići pH iznad 7,2 (37).

8.2. Prognoza

Foucher i Tubben (53) tvrde kako bolesnici u šoku s vrijednostima pH ispod 7,2 i prisutnom hiperlaktatemijom imaju smrtnost od 50%. U jednom retrospektivnom istraživanju uspoređivan je ishod bolesti kod osoba s laktacidozom i onih s metaboličkom acidozom bez povećane koncentracije laktata (12). Prosječne vrijednosti laktata u skupini bolesnika s laktacidozom bile su 5,7 mmol/L. Ukupni mortalitet u skupini bolesnika s laktacidozom iznosio je 56% i bio je viši od mortaliteta u skupini bolesnika bez povećane koncentracije laktata (39%) i u skupini s hiperkloremijskom acidozom (29%) (12). Provedena istraživanja navode na zaključak kako visoke koncentracije laktata znače loš ishod za bolesnika.

9. ZAKLJUČAK

Bolesnik lošeg općeg stanja sa sumnjom na laktacidozu zahtjeva žurnu obradu, prije svega analizu koncentracije laktata, te potom i intenzivno liječenje. Sama vrijednost koncentracije laktata, a pogotovo njena dinamika, ima prognostičku vrijednost. S obzirom da bolesnici s teškom laktacidozom imaju visok mortalitet, najbolji pristup bolesniku je sprečavanje razvoja laktacidoze pravovremenim prepoznavanjem i specifičnim liječenjem stanja koje do nje dovode. Navedeno predstavlja značajan dijagnostički kao i terapijski izazov. Ukoliko dođe do razvoja laktacidoze održavanje cirkulacije i ventilacije čini, uz specifične mjere etiološkog liječenja, osnovu potporne terapije. Ostale metode liječenja poput unosa bikarbonata u svrhu izravnog ispravljanja acidoze, korištenja lijekova koji omogućavaju oporavak mikrocirkulacije ili blokada Na^+/H^+ izmjenjivača potencijalno su korisne u liječenju. Prema važećim smjernicama ne preporuča se rutinska primjena bikarbonata, a lijekovi za oporavak mikrocirkulacije i blokade Na^+/H^+ izmjenjivača su trenutno u fazi istraživanja. Također, bolje razumijevanje patofizioloških mehanizama i zbivanja u organizmu prilikom laktacidoze mogu pomoći u razvoju nekih novih ideja o liječenju bolesnika s laktacidozom. Na kraju, medicina se mijenja iznimnom brzinom pa postoji opravdana nada kako će jednog dana rezultati liječenja bolesnika s laktacidozom biti bolji, a smrtnost manja.

10. ZAHVALE

Velika hvala mojoj obitelji, mami Kseniji, tati Dariju i bratu Vitu, jer ste uvijek vjerovali u mene, a pogotovo kad ja nisam. Hvala vam na svemu što ste mi pružili tijekom mog studija, bez vas sigurno ne bi uspjela. Hvala mom dečku Berislavu na podršci, savjetima i neograničenom strpljenju u svim situacijama, a posebno prilikom pisanja diplomskog rada. I hvala mom mentoru doc. dr. sc. Luki Bielenu. Hvala Vam na svim preporukama, utrošenom vremenu i strpljenju tijekom pisanja ovog rada.

11. LITERATURA

1. Gamulin S, Kovač Z, Jelavić N, Ivanović D, Gjurašin M, Lutkić A. Zdravlje i Bolest. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. Patofiziologija: Knjiga prva. 7.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. Str. 15-54.
2. Modell H, Cliff W, Michael J, McFarland J, Wenderoth MP, Wright A. A physiologist's view of homeostasis. *Adv Physiol Educ.* 2015 Dec;39(4):259-66. doi: 10.1152/advan.00107.2015.
3. Guyton AC, Hall JE. Acidobazna regulacija. Urednici hrvatskog izdanja: Andreis I, Kukolja Taradi S, Taradi M. Medicinska fiziologija. 13.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2017. Str. 409-427.
4. Popović Z, Kovač Z. Poremećaji acido-bazne ravnoteže. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. Patofiziologija: Knjiga prva. 7.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. Str. 322-348.
5. Asokan A, Cho MJ. Exploitation of intracellular pH gradients in the cellular delivery of macromolecules. *J Pharm Sci.* 2002 Apr;91(4):903-13. doi: 10.1002/jps.10095.
6. Kennelly PJ, Rodwell VW. Proteini: određivanje primarne strukture. Urednici hrvatskog izdanja: Lovrić J, Sertić J. Harperova ilustrirana biokemija. 28.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. Str. 21-30.
7. Hopkins E, Sanvictores T, Sharma S. Physiology, Acid Base Balance. [Updated 2020 Sep 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507807/> (pristupljeno 5.5.2021.)
8. Quade BN, Parker MD, Occhipinti R. The therapeutic importance of acid-base balance. *Biochem Pharmacol.* 2021 Jan;183:114278. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114278. Epub 2020 Oct 9.
9. Ruffin VA, Salameh AI, Boron WF, Parker MD. Intracellular pH regulation by acid-base transporters in mammalian neurons. *Front Physiol.* 2014 Feb 13;5:43. doi: 10.3389/fphys.2014.00043.

10. Hamilton PK, Morgan NA, Connolly GM, Maxwell AP. Understanding Acid-Base Disorders. *Ulster Med J.* 2017 Sep;86(3):161-166. Epub 2017 Sep 12. PMID: 29581626; PMCID: PMC5849971.
11. Kraut JA, Madias NE. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Nat Rev Nephrol.* 2010 May;6(5):274-85. doi: 10.1038/nrneph.2010.33. Epub 2010 Mar 23.
12. Gunnerson KJ, Saul M, He S, Kellum JA. Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Crit Care.* 2006 Feb;10(1):R22. doi: 10.1186/cc3987.
13. Mitchell JH, Wildenthal K, Johnson RL Jr. The effects of acid-base disturbances on cardiovascular and pulmonary function. *Kidney Int.* 1972 May;1(5):375-89. doi: 10.1038/ki.1972.48.
14. Adrogue HJ, Madias NE. Changes in plasma potassium concentration during acute acid-base disturbances. *Am J Med.* 1981 Sep;71(3):456-67. doi: 10.1016/0002-9343(81)90182-0.
15. Kellum JA, Song M, Venkataraman R. Effects of hyperchloremic acidosis on arterial pressure and circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest.* 2004 Jan;125(1):243-8. doi: 10.1378/chest.125.1.243.
16. Davies AO. Rapid desensitization and uncoupling of human beta-adrenergic receptors in an in vitro model of lactic acidosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984 Sep;59(3):398-405. doi: 10.1210/jcem-59-3-398.
17. Bianchetti MG, Bettinelli A. Differential Diagnosis and Management of Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders. Urednici: Geary DF, Schaefer F. *Comprehensive Pediatric Nephrology.* Mosby: Elsevier; 2008. Str. 395-431.
18. Kellum JA, Song M, Li J. Science review: extracellular acidosis and the immune response: clinical and physiologic implications. *Crit Care.* 2004 Oct;8(5):331-6. doi: 10.1186/cc2900. Epub 2004 Jun 16.
19. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. Section 16.2, The Glycolytic Pathway Is Tightly Controlled. U: W H Freeman. *Biochemistry.* 5th edition. New York; 2002. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22395/> (pristupljeno 10.5.20210)

20. Kubasiak LA, Hernandez OM, Bishopric NH, Webster KA. Hypoxia and acidosis activate cardiac myocyte death through the Bcl-2 family protein BNIP3. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Oct 1;99(20):12825-30. doi: 10.1073/pnas.202474099. Epub 2002 Sep 11.
21. Ferguson BS, Rogatzki MJ, Goodwin ML, Kane DA, Rightmire Z, Gladden LB. Lactate metabolism: historical context, prior misinterpretations, and current understanding. *Eur J Appl Physiol*. 2018 Apr;118(4):691-728. doi: 10.1007/s00421-017-3795-6. Epub 2018 Jan 10.
22. Okorie ON, Dellinger P. Lactate: biomarker and potential therapeutic target. *Crit Care Clin*. 2011 Apr;27(2):299-326. doi: 10.1016/j.ccc.2010.12.013.
23. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care*. 2006 Aug;12(4):315-21. doi: 10.1097/01.ccx.0000235208.77450.15.
24. Wasserman K. The anaerobic threshold measurement to evaluate exercise performance. *Am Rev Respir Dis*. 1984 Feb;129(2 Pt 2):S35-40. doi: 10.1164/arrd.1984.129.2P2.S35.
25. Halestrap AP. The monocarboxylate transporter family--Structure and functional characterization. *IUBMB Life*. 2012 Jan;64(1):1-9. doi: 10.1002/iub.573. Epub 2011 Nov 30.
26. Sun S, Li H, Chen J, Qian Q. Lactic Acid: No Longer an Inert and End-Product of Glycolysis. *Physiology (Bethesda)*. 2017 Nov;32(6):453-463. doi: 10.1152/physiol.00016.2017.
27. Hoque R, Farooq A, Ghani A, Gorelick F, Mehal WZ. Lactate reduces liver and pancreatic injury in Toll-like receptor- and inflammasome-mediated inflammation via GPR81-mediated suppression of innate immunity. *Gastroenterology*. 2014 Jun;146(7):1763-74. doi: 10.1053/j.gastro.2014.03.014. Epub 2014 Mar 20.
28. Barros LF. Metabolic signaling by lactate in the brain. *Trends Neurosci*. 2013 Jul;36(7):396-404. doi: 10.1016/j.tins.2013.04.002. Epub 2013 Apr 30.
29. Porporato PE, Payen VL, De Saedeleer CJ, Pr at V, Thissen JP, Feron O, Sonveaux P. Lactate stimulates angiogenesis and accelerates the healing of superficial and ischemic

- wounds in mice. *Angiogenesis*. 2012 Dec;15(4):581-92. doi: 10.1007/s10456-012-9282-0. Epub 2012 Jun 3.
30. Bakker J, Nijsten MW, Jansen TC. Clinical use of lactate monitoring in critically ill patients. *Ann Intensive Care*. 2013 May 10;3(1):12. doi: 10.1186/2110-5820-3-12.
31. Up to Date database: Causes of lactic acidosis. Topic 2370 Version 16.0 Dostupno na: www.uptodate.com (pristupljeno 5.5.2021.)
32. Levy B, Desebbe O, Montemont C, Gibot S. Increased aerobic glycolysis through beta2 stimulation is a common mechanism involved in lactate formation during shock states. *Shock*. 2008 Oct;30(4):417-21. doi: 10.1097/SHK.0b013e318167378f.
33. Taylor DJ, Faragher EB, Evanson JM. Inflammatory cytokines stimulate glucose uptake and glycolysis but reduce glucose oxidation in human dermal fibroblasts in vitro. *Circ Shock*. 1992 Jun;37(2):105-10. PMID: 1511500.
34. Madias NE. Lactic acidosis. *Kidney Int*. 1986 Mar;29(3):752-74. doi: 10.1038/ki.1986.62.
35. Bender DA. Glikoliza i oksidacija piruvata. Urednici hrvatskog izdanja: Lovrić J, Sertić J. Harperova ilustrirana biokemija. 28.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. Str. 149-155.
36. Fall PJ, Szerlip HM. Lactic acidosis: from sour milk to septic shock. *J Intensive Care Med*. 2005 Sep-Oct;20(5):255-71. doi: 10.1177/0885066605278644.
37. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med*. 2014 Dec 11;371(24):2309-19. doi: 10.1056/NEJMr1309483.
38. Hall MM, Rajasekaran S, Thomsen TW, Peterson AR. Lactate: Friend or Foe. *PM R*. 2016 Mar;8(3 Suppl):S8-S15. doi: 10.1016/j.pmrj.2015.10.018.
39. Robergs RA, Ghiasvand F, Parker D. Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004 Sep;287(3):R502-16. doi: 10.1152/ajpregu.00114.2004.
40. Lindinger MI, Kowalchuk JM, Heigenhauser GJ. Applying physicochemical principles to skeletal muscle acid-base status. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005 Sep;289(3):R891-4; author reply R904-910. doi: 10.1152/ajpregu.00225.2005.

41. Khosravani H, Shahpori R, Stelfox HT, Kirkpatrick AW, Laupland KB. Occurrence and adverse effect on outcome of hyperlactatemia in the critically ill. *Crit Care*. 2009;13(3):R90. doi: 10.1186/cc7918. Epub 2009 Jun 12.
42. Patki VK, Antin JV, Khare SH. Persistent Hyperlactatemia as the Predictor of Poor Outcome in Critically Ill Children: A Single-Center, Prospective, Observational Cohort Study. *J Pediatr Intensive Care*. 2017 Sep;6(3):152-158. doi: 10.1055/s-0036-1593886. Epub 2016 Nov 10.
43. Kruse O, Grunnet N, Barfod C. Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2011 Dec 28;19:74. doi: 10.1186/1757-7241-19-74.
44. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP i sur; LACTATE study group. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Sep 15;182(6):752-61. doi: 10.1164/rccm.200912-1918OC. Epub 2010 May 12.
45. Lee SW, Hong YS, Park DW, Choi SH, Moon SW, Park JS i sur. Lactic acidosis not hyperlactatemia as a predictor of in hospital mortality in septic emergency patients. *Emerg Med J*. 2008 Oct;25(10):659-65. doi: 10.1136/emj.2007.055558.
46. Cohen RD, Woods HF, Krebs HA. Clinical and biochemical aspects of lactic acidosis. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1976 Nov. Str 294-295.
47. Stacpoole PW. Lactic acidosis and other mitochondrial disorders. *Metabolism*. 1997 Mar;46(3):306-21. doi: 10.1016/s0026-0495(97)90259-6.
48. Murphy ND, Kodakat SK, Wendon JA, Jooste CA, Muiesan P, Rela M, Heaton ND. Liver and intestinal lactate metabolism in patients with acute hepatic failure undergoing liver transplantation. *Crit Care Med*. 2001 Nov;29(11):2111-8. doi: 10.1097/00003246-200111000-00011.
49. Lerner RK, Pessach I, Rubinstein M, Paret G. Lactic Acidosis as Presenting Symptom of Thiamine Deficiency in Children with Hematologic Malignancy. *J Pediatr Intensive Care*. 2017 Jun;6(2):132-135. doi: 10.1055/s-0036-1587325. Epub 2016 Aug 8.

50. Jung B, Rimmele T, Le Goff C, Chanques G, Corne P, Jonquet O, Muller L i sur. Severe metabolic or mixed acidemia on intensive care unit admission: incidence, prognosis and administration of buffer therapy. A prospective, multiple-center study. *Crit Care*. 2011;15(5):R238. doi: 10.1186/cc10487. Epub 2011 Oct 13.
51. Petersen C. D-lactic acidosis. *Nutr Clin Pract*. 2005 Dec;20(6):634-45. doi: 10.1177/0115426505020006634.
52. Lu J, Zello GA, Randell E, Adeli K, Krahn J, Meng QH. Closing the anion gap: contribution of D-lactate to diabetic ketoacidosis. *Clin Chim Acta*. 2011 Jan 30;412(3-4):286-91. doi: 10.1016/j.cca.2010.10.020. Epub 2010 Oct 29.
53. Foucher CD, Tubben RE. Lactic Acidosis. [Updated 2020 Nov 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470202/> (pristupljeno 22.5.2021.)
54. Kovač Z. Krvotočni urušaj. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. Patofiziologija: Knjiga prva. 7.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. Str. 605-618.
55. Vahdatpour C, Collins D, Goldberg S. Cardiogenic Shock. *J Am Heart Assoc*. 2019 Apr 16;8(8):e011991. doi: 10.1161/JAHA.119.011991.
56. Kislitsina ON, Rich JD, Wilcox JE, Pham DT, Churyla A, Vorovich EB i sur. Shock - Classification and Pathophysiological Principles of Therapeutics. *Curr Cardiol Rev*. 2019;15(2):102-113. doi: 10.2174/1573403X15666181212125024.
57. Castro D, Patil SM, Keenaghan M. Arterial Blood Gas. [Updated 2021 Jan 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536919/> (pristupljeno 25.5..2021.)
58. Romanski SO. Interpreting ABGs in four easy steps (continuing education credit). *Nursing*. 1986 Sep;16(9):58-64. PMID: 3638536.
59. Tuhay G, Pein MC, Masevicius FD, Kutscherauer DO, Dubin A. Severe hyperlactatemia with normal base excess: a quantitative analysis using conventional and Stewart approaches. *Crit Care*. 2008;12(3):R66. doi: 10.1186/cc6896. Epub 2008 May 8.
60. Figge J, Jabor A, Kazda A, Fencel V. Anion gap and hypoalbuminemia. *Crit Care Med*. 1998 Nov;26(11):1807-10. doi: 10.1097/00003246-199811000-00019.

61. Chawla LS, Jagasia D, Abell LM, Seneff MG, Egan M, Danino N, Nguyen A, Ally M, Kimmel PL, Junker C. Anion gap, anion gap corrected for albumin, and base deficit fail to accurately diagnose clinically significant hyperlactatemia in critically ill patients. *J Intensive Care Med.* 2008 Mar-Apr;23(2):122-7. doi: 10.1177/0885066607312985.
62. Dinh CH, Ng R, Grandinetti A, Joffe A, Chow DC. Correcting the anion gap for hypoalbuminaemia does not improve detection of hyperlactataemia. *Emerg Med J.* 2006 Aug;23(8):627-9. doi: 10.1136/emj.2005.031898.
63. Iberti TJ, Leibowitz AB, Papadakos PJ, Fischer EP. Low sensitivity of the anion gap as a screen to detect hyperlactatemia in critically ill patients. *Crit Care Med.* 1990 Mar;18(3):275-7. doi: 10.1097/00003246-199003000-00005.
64. Jung B, Martinez M, Claessens YE, Darmon M, Klouche K, Lautrette A i sur; Société de Réanimation de Langue Française (SRLF); Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU). Diagnosis and management of metabolic acidosis: guidelines from a French expert panel. *Ann Intensive Care.* 2019 Aug 15;9(1):92. doi: 10.1186/s13613-019-0563-2.
65. Schütz N, Roth D, Schwameis M, Röggl M, Domanovits H. Can Venous Blood Gas Be Used as an Alternative to Arterial Blood Gas in Intubated Patients at Admission to the Emergency Department? A Retrospective Study. *Open Access Emerg Med.* 2019 Dec 23;11:305-312. doi: 10.2147/OAEM.S228420.
66. Bloom BM, Grundlingh J, Bestwick JP, Harris T. The role of venous blood gas in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Emerg Med.* 2014 Apr;21(2):81-8. doi: 10.1097/MEJ.0b013e32836437cf.
67. Shah AH, Puri R, Kalra A. Management of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: A review. *Clin Cardiol.* 2019 Apr;42(4):484-493. doi: 10.1002/clc.23168. Epub 2019 Mar 27.
68. Chetana Shanmukhappa S, Lokeshwaran S. Venous Oxygen Saturation. [Updated 2020 Nov 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564395/> (pristupljeno 26.5.2021.)
69. Bloos F, Reinhart K. Venous oximetry. *Intensive Care Med.* 2005 Jul;31(7):911-3. doi: 10.1007/s00134-005-2670-9. Epub 2005 Jun 4.

70. Clermont G, Kong L, Weissfeld LA, Lave JR, Rubenfeld GD, Roberts MS, Connors AF Jr, Bernard GR, Thompson BT, Wheeler AP, Angus DC; NHLBI ARDS Clinical Trials Network. The effect of pulmonary artery catheter use on costs and long-term outcomes of acute lung injury. *PLoS One*. 2011;6(7):e22512. doi: 10.1371/journal.pone.0022512. Epub 2011 Jul 21.
71. Reddy AJ, Lam SW, Bauer SR, Guzman JA. Lactic acidosis: Clinical implications and management strategies. *Cleve Clin J Med*. 2015 Sep;82(9):615-24. doi: 10.3949/ccjm.82a.14098.
72. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med*. 2013 Oct 31;369(18):1726-34. doi: 10.1056/NEJMra1208943.
73. Weil MH, Shubin H. The "VIP" approach to the bedside management of shock. *JAMA*. 1969 Jan 13;207(2):337-40. PMID: 5818156.
74. Vincent JL, Weil MH. Fluid challenge revisited. *Crit Care Med*. 2006 May;34(5):1333-7. doi: 10.1097/01.CCM.0000214677.76535.A5.
75. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R; SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2004 May 27;350(22):2247-56. doi: 10.1056/NEJMoa040232.
76. Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, Finfer S. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2011 Feb;39(2):386-91. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181ffe217.
77. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D i sur; CHEST Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med*. 2012 Nov 15;367(20):1901-11. doi: 10.1056/NEJMoa1209759. Epub 2012 Oct 17.
78. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A i sur; 6S Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2012 Jul 12;367(2):124-34. doi: 10.1056/NEJMoa1204242. Epub 2012 Jun 27.

79. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM i sur; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013 Feb;41(2):580-637. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af.
80. Vincent JL, Dufaye P, Berré J, Leeman M, Degaute JP, Kahn RJ. Serial lactate determinations during circulatory shock. *Crit Care Med.* 1983 Jun;11(6):449-51. doi: 10.1097/00003246-198306000-00012.
81. Biaggioni I, Robertson D. Agonisti adrenergičkih receptora i simpatomimetici. Urednici hrvatskog izdanja: Trkulja V, Klarica M, Šalković-Petrišić M. *Temeljna i klinička farmakologija.* 11.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. Str. 127-147.
82. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C i sur; SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med.* 2010 Mar 4;362(9):779-89. doi: 10.1056/NEJMoa0907118.
83. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent JL. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis*. *Crit Care Med.* 2012 Mar;40(3):725-30. doi: 10.1097/CCM.0b013e31823778ee.
84. Levy B, Perez P, Perny J, Thivilier C, Gerard A. Comparison of norepinephrine-dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and organ function variables in cardiogenic shock. A prospective, randomized pilot study. *Crit Care Med.* 2011 Mar;39(3):450-5. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181ffe0eb.
85. Evans T. Diagnosis and management of sepsis. *Clin Med (Lond).* 2018 Mar;18(2):146-149. doi: 10.7861/clinmedicine.18-2-146.
86. Shah AH, Puri R, Kalra A. Management of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: A review. *Clin Cardiol.* 2019 Apr;42(4):484-493. doi: 10.1002/clc.23168. Epub 2019 Mar 27.
87. Rose JJ, Wang L, Xu Q, McTiernan CF, Shiva S, Tejero J, Gladwin MT. Carbon Monoxide Poisoning: Pathogenesis, Management, and Future Directions of Therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Mar 1;195(5):596-606. doi: 10.1164/rccm.201606-1275CI. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Aug 1;196 (3):398-399.

88. Held-Warmkessel J, Dell DD. Lactic acidosis in patients with cancer. *Clin J Oncol Nurs*. 2014 Oct;18(5):592-4. doi: 10.1188/14.CJON.592-594.
89. European Association for the Study of the Liver. Clinical practice guidelines panel, Wendon, J; Panel members, Cordoba J, Dhawan A, Larsen FS, Manns M, Samuel D, Simpson KJ, Yaron I; EASL Governing Board representative, Bernardi M. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol*. 2017 May;66(5):1047-1081. doi: 10.1016/j.jhep.2016.12.003.
90. Attaluri P, Castillo A, Edriss H, Nugent K. Thiamine Deficiency: An Important Consideration in Critically Ill Patients. *Am J Med Sci*. 2018 Oct;356(4):382-390. doi: 10.1016/j.amjms.2018.06.015. Epub 2018 Jun 21.
91. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, Russell JA. Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med*. 1990 Apr 1;112(7):492-8. doi: 10.7326/0003-4819-112-7-492.
92. Kim HJ, Son YK, An WS. Effect of sodium bicarbonate administration on mortality in patients with lactic acidosis: a retrospective analysis. *PLoS One*. 2013 Jun 5;8(6):e65283. doi: 10.1371/journal.pone.0065283.
93. Jaber S, Paugam C, Futier E, Lefrant JY, Lasocki S, Lescot T i sur; BICAR-ICU Study Group. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2018 Jul 7;392(10141):31-40. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31080-8. Epub 2018 Jun 14.
94. Up to Date database: Bicarbonate therapy in lactic acidosis. Topic 2294 Version 18.0 Dostupno na: www.uptodate.com (pristupljeno 27.5.2021.)
95. Nahas GG, Sutin KM, Fermon C, Streat S, Wiklund L, Wahlander S i sur. Guidelines for the treatment of acidaemia with THAM. *Drugs*. 1998 Feb;55(2):191-224. doi: 10.2165/00003495-199855020-00003.
96. Hoste EA, Colpaert K, Vanholder RC, Lameire NH, De Waele JJ, Blot SI, Colardyn FA. Sodium bicarbonate versus THAM in ICU patients with mild metabolic acidosis. *J Nephrol*. 2005 May-Jun;18(3):303-7. PMID: 16013019.

97. Bersin RM, Arieff AI. Improved hemodynamic function during hypoxia with Carbicarb, a new agent for the management of acidosis. *Circulation*. 1988 Jan;77(1):227-33. doi: 10.1161/01.cir.77.1.227.
98. Rhee KH, Toro LO, McDonald GG, Nunnally RL, Levin DL. Carbicarb, sodium bicarbonate, and sodium chloride in hypoxic lactic acidosis. Effect on arterial blood gases, lactate concentrations, hemodynamic variables, and myocardial intracellular pH. *Chest*. 1993 Sep;104(3):913-8. doi: 10.1378/chest.104.3.913.
99. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2004 Sep;32(9):1825-31. doi: 10.1097/01.ccm.0000138558.16257.3f.
100. De Backer D, Donadello K, Sakr Y, Ospina-Tascon G, Salgado D, Scolletta S, Vincent JL. Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. *Crit Care Med*. 2013 Mar;41(3):791-9. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182742e8b.
101. Wu D, Kraut JA. Role of NHE1 in the cellular dysfunction of acute metabolic acidosis. *Am J Nephrol*. 2014;40(1):36-42. doi: 10.1159/000364783. Epub 2014 Jul 2.
102. Wu D, Kraut JA, Abraham WM. Sabiporide improves cardiovascular function, decreases the inflammatory response and reduces mortality in acute metabolic acidosis in pigs. *PLoS One*. 2013;8(1):e53932. doi: 10.1371/journal.pone.0053932. Epub 2013 Jan 10.
103. Up to Date database: D-lactic acidosis. Topic 2303 Version 20.0 Dostupno na: www.uptodate.com (pristupljeno 1.6.2021.)

12. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 11.9.1996. u Zagrebu.

Osnovu školu započinjem školske godine 2003./2004., a završavam 2010./2011. u osnovnoj školi „Josip Račić“ u Zagrebu. Kroz sve razrede osnovne škole bila sam odličan učenik. U istom periodu pohađam i završavam osnovnu školu za klasični balet „Silvije Hercigonje“. 2011. godine upisujem Petu gimnaziju u Zagrebu, koju također završavam sa odličnim uspjehom. Nakon završene srednje škole 2015. upisujem se na Medicinski fakultet u Zagrebu.

Tijekom akademske godine 2018./2019. bila sam demonstrator na katedri za Patofiziologiju.

2019. godine sudjelujem, kao volonter, u projektu „Bolnica za medvjediće“.