



# ASİT-BAZ DENGESİ BOZUKLUKLARI

Yrd.Doç.Dr. Filiz BAKAR ATEŞ

# Asit-Baz Regülasyonu

- ✦ Metabolik proseslerde sürekli olarak “asit” ve daha az miktarda “baz” üretilir.
- ✦  $[H^+]$ 
  - Reaktiftir
  - Yüksek konsantrasyonlarda negatif yüklü proteinlere bağlanırlar, proteinlerin yük, konfigürasyon ve fonksiyonlarını değiştirirler
- ✦ Hücresel fonksiyonların korunması için, kan  $[H^+]$  konsantrasyonunun dar sınırlar içinde tutulması gerekir

37 - 43 nmol/L (pH 7.43 to 7.37,  $pH = -\log [H^+]$ ) ideal değer 40 nmol/L (pH = 7.40).
- ✦ Bu mekanizmadaki bozukluklar ciddi klinik sonuçlar doğurmaktadır.
- ✦ Asit-Baz dengesi; **sıvı metabolizması ve elektrolit dengesi** ile yakından ilişkilidir.

# Asit-Baz Fizyolojisi

- ✦ Organizmadaki asit kaynağı çoğunlukla “**karbohidrat ve lipid**” metabolizması
- ✦ Kh ve lipid metabolizması ile günde 15.000 – 20.000 mmol CO<sub>2</sub>
- ✦ CO<sub>2</sub> kendi başına asit değildir;



- ✦ H<sup>+</sup> eritrositlerde Hb ile bağlanır, alveollere taşınır, CO<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub>O'ya dönüşür ve H<sub>2</sub>O böbrekler ile atılırken, CO<sub>2</sub> solunum yolu ile uzaklaştırılır.
- ✦ Düşük miktarda organik asitlerin kaynağı:
  - Glukoz ve yağ asitlerinin laktik asit ve ketoasitlere metabolizması
  - Kükürtlü aminoasitlerin (sistein, metionin) sülfürik asite metabolize olması
  - Katyonik aminoasitlerin (arjinin, lizin) metabolizması
  - Diyetle gelen fosfatın hidrolizi

! Bu fikse ve metabolik asitler ekshale edilerek uzaklaştırılmaz, böbrekler tarafından nötralize edilirler

# Asit-Baz Fizyolojisi

✦ Bazların çoğunun kaynağı

1. Aniyonik aminoasitlerin (glutamat, aspartat) metabolizması
2.  $\text{HCO}_3^-$ - üreten laktat, sitrat gibi organik anyonların tüketimi ve oksidasyonu



# Asit-Baz Dengesi

- ✦ Asit-Baz dengesi; kimyasal tamponlar, renal ve pulmoner sistemler ile korunur.

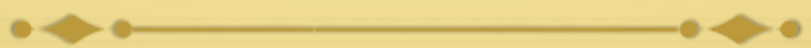
# Asit-Baz Dengesi

- ✦ Asit-Baz dengesi; kimyasal tamponlar, renal ve pulmoner sistemler ile korunur.
- ✦ **Kimyasal Tamponlar:** pH değişikliklerine karşı koyan solusyonlar.
- ✦ Intrasellüler ve ekstrasellüler tamponlar
- ✦ Kemikler asit kaybında önemli bir tampon rolü üstlenir

# Asit-Baz Dengesi

- ✦ Tampon: Zayıf asit ve konjuge bazı
- ✦ Tampon sistemi, pH değişikliklerini kendi pK<sub>a</sub> değerine en yakın değerlerde minimize etmeye çalışır.
- ✦ pH ve tampon sistem bileşenlerinin konsantrasyonu arasındaki ilişki: Henderson Hasselbach Eşitliği

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{A}_{\text{weak}}^-]}{[\text{HA}_{\text{weak}}]}$$

- 
- ✦  $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$  tampon sistemi, En önemli ekstrasellüler tampon



- ✦ İlgili Henderson Hasselbach eşitliği

$$\text{pH} = 6.1 + \log\left(\frac{[\text{HCO}_3^-]}{[0.03 \times \text{PCO}_2]}\right)$$



## ✦ Diğer fizyolojik tampon sistemleri

- ✦ Intraselüler organik ve inorganik fosfatlar ve proteinler; örneğin: Eritrositlerde Hb
- ✦ Kemikler: Asit yüklemesi sonrası önemli bir tampon mekanizması
- ✦ Kemiklerden,  $\text{NaHCO}_3$  ve  $\text{Ca}(\text{HCO}_3)_2$  salınımı
- ✦ Uzun süreli asidemi: Kemik demineralizasyonu ve osteoporoz

# Pulmoner Regülasyon

- ✦ CO<sub>2</sub> konsantrasyonu, tidal volüm ve respiratuvar hız (ventilasyon/dk) ile regüle edilebilmektedir.
- ✦ pH'daki bir azalma, arteriyal kemoreseptörleri uyarır ve tidal volüm/respiratuvar hız artışına neden olur. CO<sub>2</sub> ekshale edilir ve kan pH'sı yükselir.
- ✦ Ani gerçekleşen kimyasal tamponlamanın aksine, pulmoner regülasyon dk-saatler arasında gerçekleşir.
- ✦ Etki kapasitesi %50-75, pH'yı tümüyle normalize edemez.

# Renal Regülasyon

- ✦ Böbrekler, atılan ya da reabsorbe edilen  $\text{HCO}_3$  miktarını ayarlayarak pH'yı düzenler.
- ✦ Reabsorbe edilen  $\text{HCO}_3$  miktarı, atılan serbest  $\text{H}^+$  miktarına eşittir.
- ✦ Renal regülasyon mekanizması saatler-günler alır.

✦ Asit, proksimal ve distal tübüllere ekskrete olur ve üriner tamponlar ile birleşir:

-Fosfat tamponu ( $\text{HPO}_4$ )<sup>-2</sup>

-Kreatinin

-Ürik asit,

Amonyak... şeklinde vücut dışına atılır.

✦ Amonyak tamponu bunlar içinde en önemlisi: Çok küçük asidik değişikliklere yanıt verir

✦ Asit sekresyonunun temel determinanı arter pH'sıdır; ancak, ekskresyon  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  ve aldosteron düzeylerinden de etkilenir.

✦ Intraseküler  $\text{K}^+$  konsantrasyonu ve  $\text{H}^+$  sekresyonu resiprokal ilişkili:  $\text{K}^+$  azalması artmış  $\text{H}^+$  sekresyonu ve metabolik alkaloz gelişimine neden olur.

# Asit-Baz Bozuklukları

- ✦ Arter pH'sı, parsiyal CO<sub>2</sub> basıncı, serum HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> konsantrasyonundaki patolojik değişiklikler
- ✦ Asidemi serum pH < 7.35.
- ✦ Alkalemi serum pH > 7.45.
- ✦ Asidoz: Asit akümülyasyonu / alkali kaybına neden olan patolojik prosesler
- ✦ Alkaloz: Alkali akümülyasyonu / asit kaybına neden olan patolojik prosesler
- ✦ Aktüel pH değışiklikleri, fizyolojik kompensasyon derecesine bağılıdır.



# Sınıflandırma

- ✦ Primer asit-baz bozukluğu; pH'daki primer değişikliğin nedenine bağlı olarak (serum  $\text{HCO}_3^-$  /  $\text{PCO}_2$ ) “metabolik / respiratuvar” olarak adlandırılır.

# Semptomlar

- ✦ Kompanse edilebilir / orta dereceli asit-baz dengesi bozuklukları düşük semptomlu
- ✦ Ciddi, kompanse edilememiş bozukluklar: kardiyovasküler, respiratuvar, nörolojik ve metabolik sonuçlar

# TEŞHİS

- ✦ Arteriyal kan gazı
- ✦ Serum elektrolitleri

Arteriyal kan gazı direkt olarak arteriyal pH ve  $PCO_2$ 'yi ölçer.

Arteriyal kandaki  $HCO_3^-$  düzeyleri, Henderson Hasselbach eşitliği ile hesaplanır. Asit baz denge bozukluğu, en kesin olarak arteriyal pH ve  $PCO_2$  ölçümü ile değerlendirilir.

Dolaşım yetmezliği / kardiyopulmoner resusitasyon sırasında venöz kanda yapılan ölçümler, doku düzeyinde daha kesin sonuçlar verir ve bikarbonat uygulaması ve ventilasyonun yeterliliği konusunda daha yararlı veri oluşturur.

# TEŞHİS

- ✦ **Kompleks (mixed) asit-baz bozuklukları:** Birden fazla **primer nedenin** olduğu durumlar
  - Öncelikle asit-baz bozukluğuna neden olan değişiklik ve kompensasyon araştırılır ( $\text{PCO}_2$  ve  $\text{HCO}_3^-$ )
  - Bulunamazsa, ikinci bir primer nedenden şüphe edilir. Karışıklık, bazen klinik koşullardan olabilir (kronik akciğer hastalığı, renal yetmezlik, ilaç toksisitesi)
- ✦ **Anyon açığı (Anion Gap)** hesaplanır

# ANYON AÇIĞI (ANION GAP)

- ✦  $Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$
- ✦ Elektronötrallite, pozitif ve negatif yüklerin eşit olmasını gerektirir. “Gap” terimi, laboratuvarlarda rutin biyokimya testleri sırasında ölçülemeyen belirli katyon (+) ve anyon (-) ların ifadesidir.
- ✦  $Na^+ + \text{Ölçülemeyen katyonlar (UC)} = Cl^- + HCO_3^- + \text{ölçülemeyen anyonlar (UA)}$
- ✦ Anyon açığı:  $Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-) = UA - UC$
- ✦ Ölçülemeyen anyonlar: Fosfat ( $PO_4^{3-}$ ), sülfat ( $SO_4^{2-}$ ) ve çeşitli negatif yüklü proteinler ve bazı organik asitler: 20-24 mEq/L
- ✦ Ölçülemeyen ekstrasellüler katyonlar: Potasyum ( $K^+$ ), Kalsiyum ( $Ca^{++}$ ) ve Magnezyum ( $Mg^{++}$ ): 11 mEq/L
- ✦ Anyon açığı:  $23 - 12 = 12$  mEq/L

**!!! Anyon açığı, UC / UA'daki artış ve azalmalardan etkilenir.**



# ANYON AÇIĞI (ANION GAP)

- ✦ **Artmış Anyon Açığı:** Çoğunlukla negatif yüklü asitlerin (ketonlar, laktat, sülfatlar ile metanol, etilen glikol ve salisilat metabolitleri)  $\text{HCO}_3^-$ 'ü tüketmesi sonucu oluşan **metabolik asidoz** neden olur.

Bunun dışında, hiperalbuminemi ve üremi (artmış anyonlar); hipokalsemi ve hipomagnezemi (azalmış katyonlar) da neden olur.

- ✦ **Azalmış Anyon Açığı: Metabolik asidoz ile ilgisi yok**

Hipoalbuminemi (azalmış anyonlar), hiperkalsemi, hipermagnezemi, lityum intoksikasyonu, myelom sırasında görülen hipergamaglobulinemi (artmış katyonlar) ya da halojenür ( $\text{Br}^-$ ,  $\text{I}^-$ ) intoksikasyonu.

Albumin düzeyindeki her 1 g/dL azalma, anyon açığında 2.5 mEq/L düşüğe neden olur.

# ANYON AÇIĞI (ANION GAP)

- ✦ **Negatif anyon açığı**, ciddi hipernatremi, hiperlipidemi ve bromür intoksikasyonu durumlarında nadir olarak laboratuvar artifaktı olarak da oluşabilir.
- ✦ **Delta gap: Hastanın anyon açığı ile normal anyon açığı arasındaki fark**

**HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> ekivalanı olarak kabul edilir; çünkü, anyon açığındaki her ünite artış için HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> düzeyi 1 ünite düşmelidir. Bu nedenle, ölçülen HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> değerine delta gap eklenirse, sonuç normal HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> aralığında olmalıdır. Artış; metabolik alkalozu gösterir.**

# ÖZET

- ✦ Asidoz/Alkaloz; asit/alkali akümülyasyonuna neden olan fizyolojik prosesleri kapsar ve kan pH'sı normal/anormal olabilir.
- ✦ Asidemi / Alkalemi anormal asidik (pH < 7.35) / anormal bazik (pH > 7.45) serum pH'sı
- ✦ Asit-baz dengesi bozuklukları, primer pH değışikliği nedeni serum HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> düzeyi ise “metabolik”, PCO<sub>2</sub> ise “respiratuvar” (ventilasyonda artış/azalma)
- ✦ PCO<sub>2</sub> respiratuvar komponent, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> metabolik komponent
- ✦ Tüm asit-baz bozuklukları pH'yı normalize eden kompensasyon ile sonuçlanır. Metabolik asit-baz bozukluğunda respiratuvar kompensasyon (PCO<sub>2</sub> değışir), respiratuvar asit-baz bozukluğunda metabolik kompensasyon (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> değışir).

# ÖZET

- ✦ Aynı andan birden fazla primer asit-baz bozukluğu gelişebilir. Her bir bozukluğu tanımlamak ve yerini saptamak önemlidir.
- ✦ Asit-baz bozukluğunun ilk değerlendirmesi arteriyal kan gazı, serum elektrolitlerinin ölçümü ve anyon açığının hesaplanması ile yapılır.



# Metabolik Asidoz

- ✦ Primer azalma  $\text{HCO}_3^-$  konsantrasyonu ve kompensatuvar olarak  $\text{PCO}_2$  azalması
- ✦ pH belirgin derecede düşük, ya da normale yakın
- ✦ 2 tiptir: Yüksek anyon açığı / Normal Anyon açığı



# Etiyoloji

- ✦ Artmış asit üretimi ya da asit alımı
- ✦ Azalmış asit ekskresyonu
- ✦ GI /renal  $\text{HCO}_3^-$  kaybı
- ✦ Asidemi (arteriyal pH < 7.35)

# Yüksek Anyon Gap Asidozis

- ✦ En yaygın nedenleri:
- ✦ Ketoasidozis
- ✦ Laktik asidozis
- ✦ Renal yetmezlik
- ✦ Toksik madde tüketimi
- ✦ Ketoasidozis, tip 1 diyabetin yaygın komplikasyonu, aynı zamanda kronik alkolizm, açlık durumlarında da görülebilir. Bu durumda, serbest yağ asitleri karaciğerde ketoasitlere dönüştürülür. Ketoasidoz konjenital izovalerik ve metilmalonik asideminin nadir etkilerindedir.

# Normal anyon gap asidozis

✦ En yaygın nedenleri:

-GI /renal  $\text{HCO}_3^-$  kaybı

-Bozulmuş renal asit ekskresyonu

✦ Hiperkloremik asidoz olarak da adlandırılır; çünkü, böbrekler  $\text{HCO}_3^-$  yerine  $\text{Cl}^-$  reabsorbe eder.

✦ The renal tubular acidoses either impair  $\text{H}^+$  secretion (types 1 and 4) or  $\text{HCO}_3^-$  absorption (type 2). Impaired acid excretion and a normal anion gap also occur in early renal failure, tubulointerstitial renal disease, and when carbonic anhydrase inhibitors (eg, acetazolamide) are taken.

# Semptomlar

- ✦ Orta dereceli asidemi asemptomatiktir.
- ✦ Şiddetli asidemi ( $\text{pH} < 7.10$ ) , bulantı, kusma, kırgınlık görülür. Semptomlar, asidozun hızlı gelişmesi durumunda yüksek pH'larda da görülebilir.
- ✦ En karakteristik belirti hiperpne (uzun, derin soluklar).
- ✦ Şiddetli akut asidemi, hipotansiyon ve şok ile eşlik eden kardiyak disfonksiyon, ventriküler aritmi ve koma gelişir.
- ✦ Kronik asidemide, kemik demineralizasyon bozuklukları (rickets, osteomalazi, osteopeni)

# Diagnoz

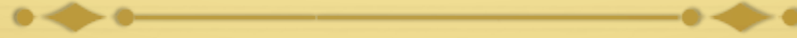
- ✦ Arterial kan gazı ve serum elektrolitleri
- ✦ Anyon açığı ve delta gap
- ✦ Kompensatuvar değişikliklerin hesaplanması için Winters formülü
- ✦ Nedenin araştırılması
- ✦ Metabolik asidozun nedeninin araştırılması anyon açığı ile başlar



# Tedavi

- ✦ Neden tedavi edilir
- ✦ Dikkatli bir şekilde sodyum bikarbonat ( $\text{NaHCO}_3$ ) verilir
- ✦ Renal yetmezlik durumunda hemodiyaliz gerekebilir.
- ✦ Şiddetli metabolik asidozda ( $\text{pH} < 7.10$ ),  $\text{HCO}_3^-$  IV uygulanır.

# LAKTİK ASİDOZ



- ✦ Artmış kan laktatının neden olduğu yüksek anyon açığı-metabolik asidoz.
- ✦ Laktatın aşırı üretimi / azalmış laktat metabolizması / her ikisi
- ✦ Laktat, glukoz ve aa metabolizmasının normal ürünü.

# Semptomlar

- ✦ Altında yatan nedene bağlı semptom gelişir (septik şok, toksik madde alımı, vb)

# Diagnoz

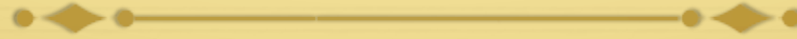
- ✦ Arteriyal kan gazı ve serum elektrolitleri
- ✦ Anyon açığı ve delta gap
- ✦ Kan laktat düzeyi
- ✦ Teşhis için kan pH <7.35 ve laktat > 5-6 mmol/L.

# Tedavi

- ✦ Nedenin tedavisi
- ✦  $\text{HCO}_3^-$ , yüksek anyon gap'li asidozda oldukça tehlikelidir.  $\text{pH} < 7.00 - 7.10$  arasında verilebilir.
- ✦ D-laktik asidozda, IV sıvılarla tedavi, karbohidratve oral antibiyotiklerin (metronidazol vb)



# Metabolik Alkaloz



# Etiyoloji

✦  $\text{HCO}_3^-$ - akümülasyonu

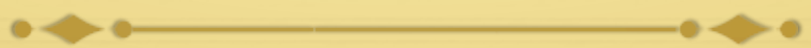
✦ Nedenleri:

-Asit kaybı

-Alkali uygulaması

-H iyonunun intrasellüler kayması (örn; hipokalemi)

- $\text{HCO}_3^-$  retansiyonu

- 
- ✦ Metabolik alkaloz gelişiminde;
  - ✦ Klorür sorumlu: Klorürün kaybı ya da aşırı sekresyonu (IV NaCl içeren sıvı uygulaması yapılır)
  - ✦ Klorür sorumsuz: NaCl içeren sıvılar ile düzeltilemez, ciddi Mg/K eksikliği ya da aşırı mineralokortikoid söz konusu
  - ✦ Yüksek doz diüretik kullanan hastalarda hipokalemi gelişimine bağlı olarak her iki form birlikte görülebilir.

# Semptomlar

✦ Altında yatan bozukluğa bağlı semptomlar:

-Şiddetli alkalemi, iyonize kalsiyumun proteine bağlanmasını artırır ve hipokalsemi, sonrasında

-baş ağrısı, letarji, nöromusküler eksitabilite, delirium, tetani, felç

✦ Alkalemi ayrıca, anjinal semptom ve aritmi sınırını düşürmekte,

✦ Devam eden hipokalsemi güçsüzlük oluşturur.

# Diagnoz

- ✦ Arteriyal kan gazı ve serum elektrolitleri
- ✦ Nedenin teşhisi (klinik)
- ✦ Üriner  $\text{Cl}^-$  ve  $\text{K}^+$  ölçümü
- ✦ Renal fonksiyon normal ise, üriner  $\text{Cl}^-$  ve  $\text{K}^+$  kons. Ölçülür.
- ✦ Üriner  $\text{Cl}^- < 20 \text{ mEq/L}$ : anlamlı renal  $\text{Cl}^-$  reabsorpsiyonu ( $\text{Cl}^-$ -sorumlu neden)
- ✦ Üriner  $\text{Cl}^- > 20 \text{ mEq/L}$  :  $\text{Cl}^-$ -sorumuz form.



# Tedavi

- ✦ Neden tedavi edilir.
- ✦ IV % 0.9 tuz solusyonu (Cl-sorumlu metabolik alkaloz için)
- ✦ Hipovolemi ve hipokalemi düzeltilir.

# Respiratuvar Asidoz

- ✦ Respirasyon hızı / volümündeki azalmaya (hipoventilasyon) bağlı olarak CO<sub>2</sub> akümülyasyonu (hiperkapne)
- ✦ SSS'nin respirasyon fonksiyonunun bozulması
- ✦ Nörümösküler transmisyonun bozulmasına neden olan koşullar ve müsküler güçsüzlüğe neden olan koşullar
- ✦ Obstrüktif, restriktif ve parenkimal pulmoner bozukluklar
- ✦ Hipoventilasyon ile eşlik eden hipoksi
- ✦ Respiratuvar asidoz, akut ya da kronik olabilir. ayrımı, metabolik kompensasyonun derecesine bağlıdır: CO<sub>2</sub> başlangıçta etkisiz şekilde tamponlanır, 3-5 gün içinde böbrekler HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> reabsorbsiyonunu anlamlı derecede artırır.

# Semptomlar

- ✦ Semptom ve belirtiler  $PCO_2$  artışının derecesine bağlıdır.
- ✦  $CO_2$ , kan-beyin bariyerini hızla geçer. Semptomlar, SSS'deki yüksek  $CO_2$  kons. nun sonucudur. Hipoksemi eşlik eder.
- ✦ Akut respirtuvar asidoz, baş ağrısı, konfüzyon, anksiyete, stupor ( $CO_2$  narkozu).
- ✦ Yavaş gelişen, stabil respiratuvar asidoz iyi tolere edilebilir; fakat, hastalar hafıza kaybı, uyku bozuklukları, gün içinde aşırı uyuma isteği, kişilik değişiklikleri yaşayabilir.

# Diyagnoz

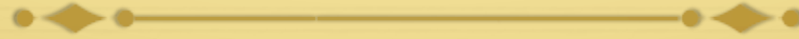
- ✦ Arteriyal kan gazı ve serum elektrolitleri
- ✦ Klinik olarak nedenin saptanması

# Tedavi

- ✦ Yeterli ventilasyon
- ✦ Sodyum bikarbonat ( $\text{NaHCO}_3$ ) daima kontrendike (SSS'deki paradoksis asidoz gelişme potansiyeli nedeni ile)
- ✦ İstisna olarak, ciddi bronkospazm durumunda,  $\text{HCO}_3^-$  kullanımını, bronşiyal düz kasların beta agonistlere yanıtını geliştirir.



# Respiratuvar Alkaloz



# Etiyoloji

- ✦ Respirasyon hızı / volümündeki artışa bağılı olarak PCO<sub>2</sub> azalması
- ✦ Ventilasyon artışı, sıklıkla hipoksi, metabolik asidoz ve ateş gibi metabolik durumlara yanıt olarak oluşur
- ✦ Ağrı, anksiyete ve SSS bozuklukları da fizyolojik ihtiyaç olmaksızın respirasyonu artırabilir.

# Patofizyoloji

- ✦ Respiratuvar alkaloz, akut ya da kronik olabilir
- ✦ Ayrımı, metabolik kompensasyonun derecesine bağlıdır
- ✦ Aşırı  $\text{HCO}_3^-$  ekstrasellüler  $\text{H}^+$  iyonu ile dakikalar içinde tamponlanır; ancak, daha anlamlı bir kompensasyon böbreklerden  $\text{H}^+$  atılımının azalması ile 2-3 gün içinde gerçekleşir.

# Semptomlar

- ✦ Hafif baş ağrısı, konfüzyon, periferel ve sirkumoral parestezi, kramplar ve senkop
- ✦ Serebral kan akışı ve pH'daki değişikliğin temel mekanizma olduğu düşünölmektedir.
- ✦ Sıkılıkla tek belirti, takipne ya da hiperpne
- ✦ Azalmış kan iyonize  $Ca^{++}$  düzeyleri nedeniyle carpopedal spazm gelişir.
- ✦ Kronik respiratuvar alkaloz, genellikle asemptomatiktir ve tipik belirtileri yoktur

# Diyagnoz

- ✦ Arteriyal kan gazı ve serum elektrolitleri
- ✦ Hipoksi mevcut ise, nedeni dikkatle takip edilmeli



# Tedavi

- ✦ Altta yatan bozukluğun tedavisi
- ✦ Respiratuvar alkaloz, yaşamı tehdit etmez, bu nedenle pH'yı düşürmek için girişimde bulunmaya gerek yoktur.
- ✦ Bir kese kağıdından CO<sub>2</sub> solumak en yaygın yoldur; ancak, SSS bozukluğu olan hastalarda tehlikeli olabilir.