



AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİLDE ABY-KBY NEDENİYLE BİKARBONAT
ALAN HASTALARIN TANI VE TAKİBİNDE
MİTOKONDRIYAL ENZİMLERİN HÜCRESEL
ASİDOZU BELİRLEMEDEKİ ETKİSİNİ
ARAŞTIRMAK VE ANLIK KAN GAZI İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. DUYGU EGE

DANIŞMAN

Doç. Dr. Ali DUMAN

AYDIN-2020

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİLDE ABY-KBY NEDENİYLE BİKARBONAT
ALAN HASTALARIN TANI VE TAKİBİNDE
MİTOKONDRIYAL ENZİMLERİN HÜCRESEL
ASİDOZU BELİRLEMEDEKİ ETKİSİNİ
ARAŞTIRMAK VE ANLIK KAN GAZI İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. DUYGU EGE

DANIŞMAN

Doç. Dr. Ali DUMAN

AYDIN-2020

Bu araştırma Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TPF-17042 proje sayı ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Acil Tıp Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince bana emek veren ve tüm dünyada resüsitasyon denildiğinde akan suların durduğunu görmemi sağlayan başta tez danışmanım sayın Doç. Dr. Ali DUMAN olmak üzere birer aile büyüğü olarak gördüğüm değerli hocalarım Prof. Dr. Ayhan AKÖZ'e, Doç. Dr. Mücahit AVCİL'e, Doç. Dr. Kenan Ahmet TÜRKDOĞAN'a, Doç. Dr. Mücahit KAPÇI'ya, Dr. Öğr. Üyesi Yunus Emre ÖZLÜER'e, Dr. Öğr. Üyesi Selçuk Eren ÇANAKÇI'ya, Sayın Dr. Bekir DAĞLI'ya;

Sonuna 14.'sü olarak eklendiğim listedeki tüm kıdemlilerime;

Tez dönemi beni destekleyen Dr. Talha TATLI ve Dr. Kezban ŞEKER YAŞAR'a;

Ekip olarak çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan, hemşire, paramedik ve acil tıp teknisyeni arkadaşlarıma;

Bizim ve hastaların güvenlik çemberinin en sağlam destekçisi ve acil yoğun bakım ünitesi sorumlu hemşiresi Sayın Selime TURGUTOĞLU'na;

Hayatımın her anında desteğini yanımda bildiğim canım anne ve babama;

En içten teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Duygu EGE

Aydın, 2020

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
KISALTMALAR DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Böbreğin Yapısı	2
2.2 Tampon Sistemler ve Bikarbonat Fizyolojisi	4
2.2.1 Plazma Proteinleri	6
2.2.2 Hemoglobin	7
2.2.3 Bikarbonat Sistemi	7
2.2.4 Fosfat Sistemi	9
2.3 Metabolizma Ürünlerinin H ⁺ Akıbeti	10
2.3.1 Vücuttaki Hidrojen İyon Üretimi ve Düzenlenmesi	10
2.3.2 Böbreklerin H ⁺ Rolü	12
2.4 Hücre İçi pH	15
2.5 Acil Serviste Bikarbonat Endikasyonları ve Uygulama Şekli	17
2.5.1 Metabolik Asidoz	17
2.5.2 Hiperkalemi	17
2.5.3 Resüsitasyon	18
2.5.4 Lokal anestetik	18
2.5.5 Rabdomiyoliz	18
2.5.6 İntoksikasyonlar	19
2.5.7 Diyabetik Ketoasidoz (DKA)	21

2.6 Bikarbonat Tedavisinin Yan Etkileri	21
2.7 Hücre Enerji Metabolizması	22
2.7.1 6-fosfofruktokinaz	23
2.7.2 gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenaz	24
2.7.3 L-laktat	25
2.7.4 piruvat dehidrogenaz	25
2.8 Böbrek Ultrasonografisi	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1 Materyal	30
3.2 Hasta Seçimi ve Örneklerin Toplanması	30
3.3 6-FFK, G3PD ve PDG enzimleri	31
3.3.1 6-PFK (6-Fosfofruktokinaz)	31
3.3.2 G-3PD (Gliseraldehid 3-Fosfat Dehidrogenaz)	31
3.3.3 PDG (Piruvat Dehidrogenaz)	31
3.4 L-laktat ve kan gazı analizi	32
3.4.1. L-laktat	32
3.4.2 Kan gazı analizi	32
3.5 Bikarbonat tedavisi uygulanması	32
3.6 Verilerin işlenmesi	32
3.7 İstatistik	33
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ	50
ÖZET	51
SUMMARY	53
KAYNAKLAR	55

TABLolar DİZİNİ

Tablo I: Vücuttaki ana tampon sistemleri.....	6
Tablo II: Vücut ağırlığı 70 kg olan bir insan için net asit dengesi	15
Tablo III: Böbrek boyutlarını küçültmeden KBY yapan hastalıklar	29
Tablo IV: Çalışmaya alınma ve dışlama kriterleri.....	30
Tablo V: cinsiyet, tanı, anyon gap durumu ve klinik sonlanım sayı ve yüzdeleri.....	34
Tablo VI: yaş, geliş GKS, toplam yatış süresi, yoğun bakım yatış sürelerinin dağılımları	34
Tablo VII: Hastalara verilen sodyum bikarbonat miktarı (mmol) dağılımı	35
Tablo VIII: bikarbonat tedavisi öncesi ve tedavi sonrası 30. dakikada hastaların kan asidoz şiddeti.....	35
Tablo IX: Hastaların geliş GKS değerlerinin sayı ve % dağılımı	36
Tablo X: pre ve post GKS, pH, CO ₂ , HCO ₃ , laktat, PFK ve G3PD değerleri ortalama dağılımı	36
Tablo XI: Ex ve taburcu olguların pre ve post GKS, pH, CO ₂ , HCO ₃ , laktat, PFK ve G3PD değerleri ortalama dağılımı.....	37
Tablo XII: Olguların klinik sonlanımlarına göre pre ve post klinik değişkenleri ortalama dağılımı.....	38
Tablo XIII: ABY ve KBY tanıli olguların pre ve post laktat, PFK ve G3PD değerleri dağılımı	39
Tablo XIV: Olguların etiyolojik tanılarına göre pre ve post klinik değişkenleri ortalama dağılımı	39
Tablo XV: NonAG MA ve AG MA olguların pre-post laktat, PFK ve G3PD değerleri dağılımı	40
Tablo XVI: Olguların metabolik asidoz çeşitlerine göre pre ve post klinik değişkenleri dağılımı	40
Tablo XVII: PFK ve G3PD değişim oranları ile diğer klinik verilerin korelasyonu	41
Tablo XVIII: G3PD enzimi ile metabolik asidoz cinsi ve klinik sonlanım korelasyonu	41
Tablo XIX: Olguların klinik sonlanımları, tanıları ve anyon gaplerine göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası asidoz şiddetleri frekans dağılımı	42

Tablo XX: Olguların etiyolojik tanılarına göre tedavi öncesi ve sonrası asidoz şiddeti dağılımı	43
Tablo XXI: Olguların toplam hastane yatış süresi, YB yatış süresi ve verilen bikarbonat miktarları dağılımı	43
Tablo XXII: Olguların metabolik asidoz çeşitlerine göre tedavi öncesi ve sonrası asidoz şiddeti oranları.....	44
Tablo XXIII: Olguların metabolik asidoz çeşitlerine göre toplam hastane yatış süresi, YB yatış süresi ve verilen bikarbonat miktarları dağılımı.....	44
Tablo XXIV: Klinik sonlanıma göre tedavi öncesi ve sonrası asidoz şiddeti oranları.....	45
Tablo XXV: Klinik sonlanım ile toplam hastane yatış süresi, YB yatış süresi ve verilen bikarbonat miktarları dağılımı	45

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Böbreğin koronal kesitindeki makroskopik görüntüsü	3
Şekil 2: Nefronun yapısı (solda), böbrek kanlanması ve kapiller ağı (sağda).....	4
Şekil 3: Bikarbonat tampon sistemi titrasyon eğrisi	8
Şekil 4: Fosfat tampon sistemi titrasyon eğrisi.....	9
Şekil 5: Kan pH'ını düzenleyen sistemler.....	11
Şekil 6: Bikarbonatın geri emilimi	13
Şekil 7: Bikarbonat rejenerasyonu.....	13
Şekil 8: Bikarbonatın rejenerasyonu ve renal asit ekskresyonu	14
Şekil 9: Hücre içi pH düzenlenmesinde rol oynayan iyon transport sistemleri.....	16
Şekil 10: Hücre içi glukoz enerji basamakları.....	27
Şekil 11: Normal böbrek longitudinal kesiti, USG görüntüsü.....	29

KISALTMALAR DİZİNİ

IV	intravenöz
SSS	santral sinir sistemi
PFK-1	fosfofruktokinaz-1
G3PD	gliseraldehid-3 fosfat dehidrogenaz
PDG	piruvat dehidrogenaz
H ₂ CO ₃	karbonik asit
NaHCO ₃	sodyum bikarbonat tuzu
ATP	adenozin trifosfat
ADP	adenozin difosfat
AMP	adenozin monofosfat
Hb	hemoglobin
AS	acil servis
ABY	akut böbrek yetmezliği
KBY	kronik böbrek yetmezliği
K _m	Michaelis Menten sabiti
TCA	trisiklik antidepresanlar

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Metabolik asidoz oluşması ve beraberinde tampon sistemlerin tükenmesi; hastaların kan pH değerlerinin tampon sistemlerinin koruma mekanizmasından çıkarak daha da düşmesine bunun sonucu olarak da klinik olarak gördüğümüz kardiyak, nörolojik ve hemodinamik anstabiliteye neden olmaktadır. (1)

Hastaların tamponlama kapasitesinin üzerinde H^+ oluşumu giderek aerob metabolizmanın anaeroba kaymasına neden olarak laktat oluşumunu daha da arttırır ve laktat klirensi bozularak kanda laktik asidoz komponenti eklenir.

Asidozun bu etkilerinden hastaları korumak ve belki de tampon kaybına neden olan döngüyü kırmak için çoğu klinisyen alkali tedavilere başvurur. Bu alkali tedavilerden de en önemlisi intravenöz (iv) bikarbonat tedavisidir. Bu tedavinin volüm yükü gibi yan etkileri mevcuttur. Diğer önemli yan etkilerinden birisi de yetersiz ventilasyon kapasitesi olan hastalarda hızlı bikarbonat verilmesi karbondioksit (CO_2) retansiyonuna ve dolayısıyla CO_2 'nin hücre içine diffüze olarak santral sinir sistemi (SSS) depresyonuna ve diğer hücrelerde de hücre içi asidozun daha da artarak en önemli hücre içi metabolik işlev olan glikolizin bozulmasına neden olduğu, bazı hücrelerde apoptozu tetiklediği birçok deneysel modelle gösterilmiştir. (2,3). Bir diğer önemli yan etkisi ise tüm vücudu metabolik asidoza sürükleyen sebep ile beraber artmış katabolizmanın su götürmez karşılığı olan dokuların artmış oksijen ihtiyacına rağmen; kan pH'nın düzeltilmesiyle oksijen disosiyasyon eğrisinin sağa kayması ile dokulara oksijen sunumunun azalmasıdır. (1,2,3) Bu yan etkilere karşılık hastaların klinik durumunun iyi yönetilerek “yeterli solunum desteği, damar yatağının volüm kontrolü ile dokulardaki yavaş akım durumunun düzeltilmesi ve iyonize Ca^{+2} 'un düzeltilmesi” hedefleri gözetilerek uygulanan bikarbonat tedavisi ile hastalara yarar sağlanabilir. (3) Bu klinik uygulamanın net yarar ya da net zarar durumunu monitorize etmek klinisyenlerin tedavilerini yönlendirmesinde katkısı olacaktır.

Biz bu nedenle acil serviste bikarbonat tedavisi endikasyonu konulan hastalardan tedavi öncesi ve tedavi sonrası rutin alınan kan gazı ile eş zamanlı alınan serum örneğini karşılaştırarak hücre içi asidozdan etkilenen iki glikoliz enzim aktivitesinin [fosfofruktokinaz-1 (PFK-1), Gliseraldehid-3-fosfat dehidrogenaz (G3PD)]; aerob yolaktaki mitokondriyal enzim olan piruvat dehidrogenaz (PDG) aktivitesinin ve aerob yola devam edemeyip anaerob son ürün olan L-laktatın bikarbonat tedavisi sonrası serum kan gazı ile korele olup olmadığını ve hücre içi asidozun artması ile bu markırların etkilenme düzeylerini bulmayı hedefliyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Böbreğin Yapısı

Böbrekler retroperitoneal bölgede, lomber vertebraların her iki yanında m. psoas major'e paralel olarak yerleşmiştir. Topografik olarak T12-L3 vertebra hizasındadır ancak sol böbrek, sağ böbreğin karaciğer komşuluğundan dolayı 1-2 cm daha superiordadır. Yetişkinlerde normal böbreğin boyu 12 cm, eni 6 cm ve kalınlığı 3 cm dolaylarındadır. Böbreğin ağırlığı 130-170 gr kadardır.

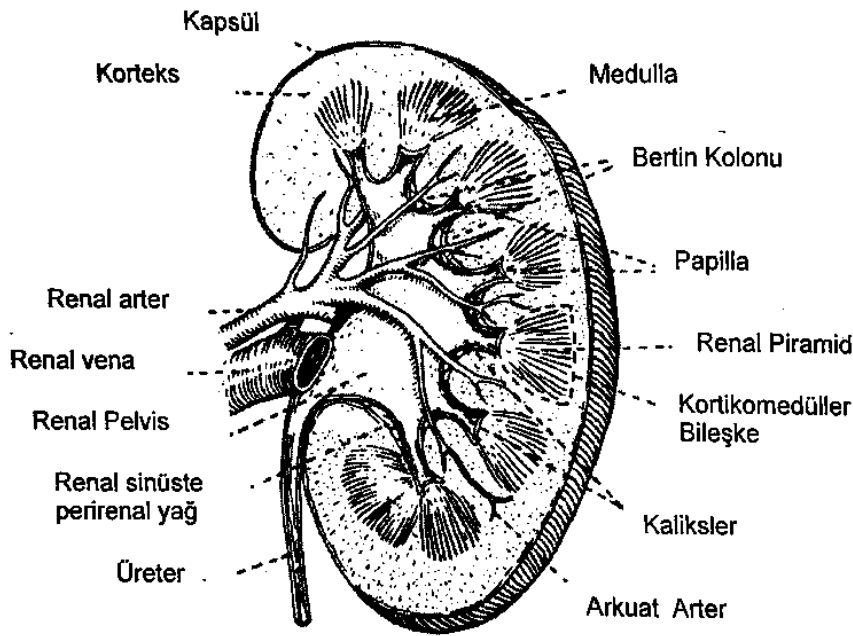
Böbrek parankimi 4 kat bağ doku ile çevrilidir. Dıştan içe paranefrik yağ dokusu, Gerota fasyası, perinefrik yağ dokusu ve en içte ince fibröz bir zar olan böbrek kapsülü çevreler. Parankimin koronal kesitinde korteks, medulla ve toplayıcı sistem olarak 3 bölüm gözlenir. Korteks, parankimin en dış kısmındaki pembe kahverengi görünümde 1 cm kalınlığındaki kısımdır. Kortekste glomerüller, proksimal ve distal tübüller ve Henle kulplarının bir kısmı yer almaktadır. Medulla böbrek parankiminin iç kısmını oluşturur. Medulla; uzunluğu 1,5 cm tabanı 0,5 cm'lik 12-18 adet piramitten oluşur. Bu piramitlerin tabanı kortekse otururken, tepesi ise papilla adı ile minör kalikse doğru çıkıntı yaparak kollektör kanal deliklerinden idrarı toplayıcı sisteme boşaltır. Medullada kollektör borular, Henle kulpları ve Vasa rektalar bulunmaktadır.

Toplayıcı sistem, parankimde oluşturulan idrarın toplandığı kısım olup, kaliksler ve pelvisden meydana gelir. Kaliksler papillaları içine alan tübüler yapılardır. Bir minör kalikse 2-3 papilla drene olur, 2-4 minör kaliks birleşerek majör kaliks oluşur. Çoğunlukla 3 (bazen de 4) majör kaliks de birleşerek 10-11 ml hacmindeki pelvis renalis oluşturur. Pelvis renalisteki idrar, böbreğin medial kısmındaki konkav şekilli hilusdan üretere dökülür. Böbreğin hilusunda ürerter dışında a renalis, v renalis ve otonom sinir sisteminden gelen afferent lifler bulunmaktadır. Bu sinirlerin hemen tamamı post ganglionik sempatik sinirlerdir. Böbreğe afferent ve efferent arteriollerle bağlanır ve en zengin innervasyona sahip olan bölge, jukstaglomerüler aparatustur. Pelvis ve hilus, böbreğin renal sinüs adı verilen boşluğuna oturmuştur.

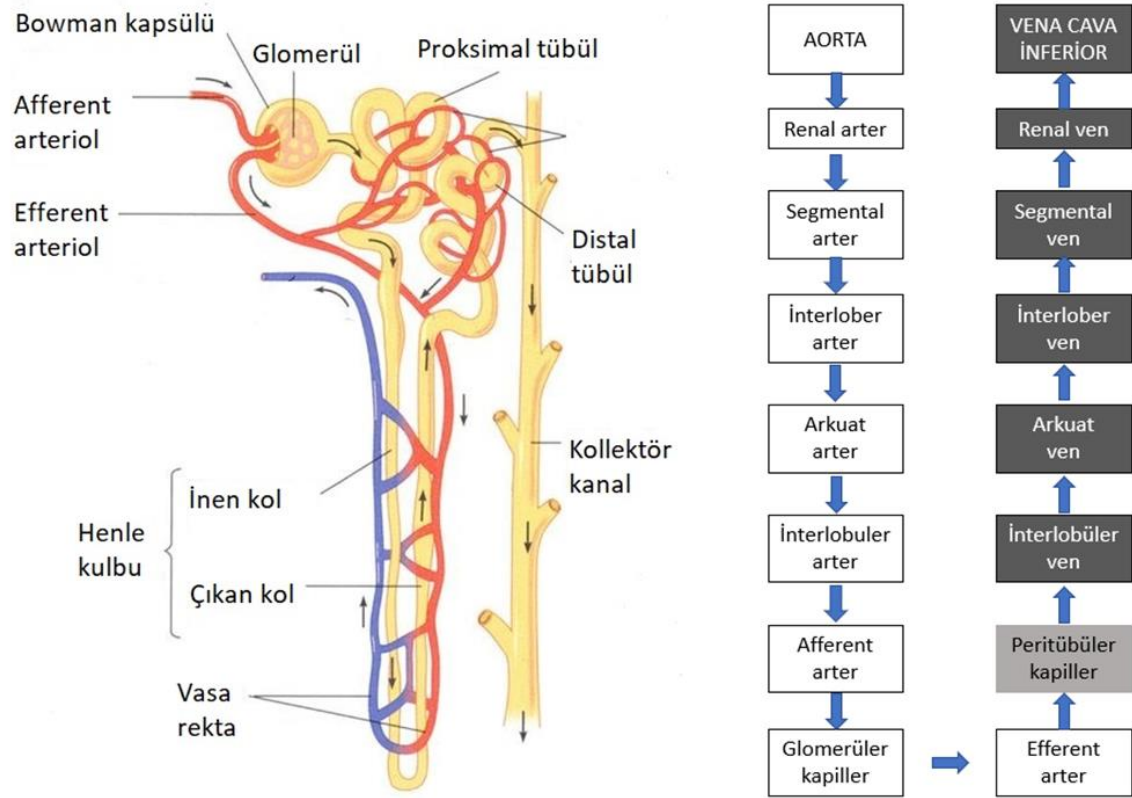
Böbrekler aortun 2.zonundan laterale doğru ayrılmış olan a renalis ile kanlanır. A renalis hilusdan böbreğin iç kısmına doğru ilerledikçe, majör ve minör kaliksleri takip edecek şekilde segmentlere dallanır. Segmenter arterler Bertin kolonlarında böbrek parankimine girince interlober arter adını alarak piramitlerin tabanını çevreleyerek arkuat arterlere dönüşür

ve kortekse doğru dik olarak interlobular arteriollere dönüşürler. Bunlardan da afferent arterioller oluşarak glomerül kapiller yumağına ulaşırlar. Glomerüler kapiller yumak efferent arteriol olarak uzaklaşır peritübüler kapiller ağı oluşturarak interlobuler venalara, oradan arkuat venalara, sonra sırasıyla interlobar, segmenter ve renal venalara dönüşürler. Her iki vena renalis böbreğin hilusundan çıkarak vena cava inferiora dökülür.

Böbreğe gelen kanın %75'i kortekse %25'i medullaya gider, bu kanın ancak %1'i papillaya ulaşabilmektedir. Glomerüllere getiren ve götüren damarların arteriol karakterde olması glomerül içi hidrostatik basıncın ve böbrek kan akımının sistemik kan basıncından oldukça az etkilenmesine yol açar. Efferent arteriolun kontraksiyonu ve dilatasyonu ile glomerül kapillerleri içindeki basıncı hızla ve kolayca değiştirebilmektedir. Bu nedenle sistolik kan basıncı 80 ile 180 mmHg arasında değişse bile otoregülasyon ile böbrek kan akımı aynı düzeyde tutulur. (4)



Şekil 1: Böbreğin koronal kesitindeki makroskopik görüntüsü



Şekil 2: Nefronun yapısı (solda), böbrek kanlanması ve kapiller ağı (sağda)

2.2 Tampon Sistemler ve Bikarbonat Fizyolojisi

Hidrojen iyonu (H^+) dengesinin düzenlenmesi birçok yönden vücutta diğer iyonlar için olan düzenlemelere benzer. Hem hücre dışı hem de hücre içi sıvılarda normal H^+ konsantrasyonunun korunması için gerekli olan; kan, hücreler ve akciğerlerin de katıldığı çok sayıda asit – baz tampon mekanizmaları vardır. Bu tampon mekanizmaları sayesinde kan H^+ konsantrasyonu $0,00004 \text{ mEq/L}$ düzeyindeki kesin sınırlar içinde tutulur.

Arter kanında pH 7,35-7,45 seviyesindedir ve bu değer altı asidoz, üstü ise alkaloz olarak adlandırılır. Bir insanın birkaç saat kadar yaşayabileceği en düşük pH değeri yaklaşık 6,8 ve en yüksek sınır ise yaklaşık 8,0 dır.

Hücrelerin metabolizma sonucu asit, özellikle karbonik asit (H_2CO_3) üretmeleri nedeniyle hücre içi pH genellikle plazma pH değerinden düşüktür. Hücre tipine bağlı olarak hücre içi sıvı pH değerinin 6,0 ile 7,4 arasında değiştiği tahmin edilmektedir. Dokulardaki hipoksi ve dokulara yetersiz kan akımı asit birikimine neden olur ve hücre içi pH 1 düşürebilir.

Vücut sıvılarında asidoz ve alkalozu önlemek için H^+ konsantrasyonunu üç temel sistem düzenler: 1) vücut sıvılarının kimyasal asit – baz tampon sistemleri, 2) solunum merkezi

ve 3) böbrekler. Tampon sistemler vücuttan H^+ atmaz veya vücuda H^+ eklemmez; fakat denge yeniden kuruluncaya kadar onları bağlı tutar. Yani pH değişimine neden olacak asit ve baz ürünler saniyeler içerisinde tamponlarla tepkimelere girerek pH değişimi minimize edilir. Solunum sistemi CO_2 'nin haliyle de H_2CO_3 'ün uzaklaştırılması için dakikalar içerisinde devreye girer. Böbrekler ise saatlerden günlere kadar uzayan yavaş fakat bir o kadar emin bir sistemle devreye girerek vücutta fazlalaşan asit ya da baz yükünü idrarla elimine eder.

Her gün yaklaşık 80 mEq H^+ alınır ya da metabolizma sonucu üretilirken, vücut sıvılarının H^+ konsantrasyonu normalde sadece 0,00004 mEq/L'dir. Eğer tamponlama sistemleri olmasaydı, günlük alınan ve üretilen asit, vücut H^+ konsantrasyonunda çok büyük değişikliklere neden olacaktı. Bu tampon sistemlerine bikarbonat tampon sistemi, fosfat tampon sistemi ve proteinlerin tampon özellikleri örnek olarak verilebilir. (5)

Henderson- Hasselbalch eşitliği

Asitler bünyesindeki H^+ iyonunu serbest bırakabilen bileşiklerdir. Suyu bir asit eklendiğinde (HA) geri dönüşümlü bir reaksiyon meydana gelir. A- bir tür baz olmuştur ve buna konjuge bazı denir. (6)



Denge halindeyken bu reaksiyonun iki tarafa kayma hızı eşittir. Kütlelerin etkileşme yasasına göre bir reaksiyon dengedeysen reaksiyonun iki tarafındaki ürünlerinin derişimlerinin çarpımlarının oranı sabittir.

$$K_A = [H^+] [A^-] / [HA] \quad (\text{eşitlik 2.2})$$

Eğer bu eşitlik H^+ için pH ($[H^+]$ 'nın negatif logaritmasıdır) değerinde çözülürse Henderson – Hasselbalch eşitliği olarak ifade edilir:

$$pH = pK_A + \log [A^-] / [HA] \quad (\text{eşitlik 2.3})$$

Denge sabiti olan K'nın sadece iyonlar arası kuvvetlerin ihmal edildiği sonsuz seyreltilmiş çözeltilerde kullanılabildiğine dikkat etmek gerekir. Bu nedenle vücut sıvılarında hesap yaparken görünür iyonizasyon sabiti olan (K')'nü kullanmak daha uygundur. (7)

İzohidrik prensibine göre ortak bir çözeltideki tüm tamponlar aynı H^+ konsantrasyonu ile dengededir. Yani vücut sıvılarındaki her bir tampon sistemi ayrı ayrı ele alınıp eşitlikleri tartışılrsa da H^+ tüm sistem reaksiyonlarındaki konsantrasyonu korunmaya çalışılan ortak iyonudur.

$$H^+ = K_1 \times [HA_1] / [A_1] = K_2 \times [HA_2] / [A_2] = K_3 \times [HA_3] / [A_3] \quad (\text{eşitlik 2.4})$$

Bu nedenle hücre dışı sıvıda H^+ konsantrasyonunda bir değişiklik olduğunda tüm tampon sistemlerinin dengesi değişir. (5)

Tampon sistemler

Tampon sistemlerin hücre içi ve dışındaki reaksiyonları tablo I’de gösterildiği gibi özetlenmiştir. Bir tamponun etkinliği, bir asit veya baz eklendiğinde pH değişikliklerini ne kadar iyi azalttığı, o tamponun konsantrasyonuna ve pK_a 'sına bağlıdır. İyi bir tamponun özelliği yüksek konsantrasyonlarda bulunması ve istenen pH değerine yakın bir pK_a değerine sahip olması olarak ifade edilebilir.

Tablo I: Vücuttaki ana tampon sistemleri

Tampon	Reaksiyon
Hücre dışı sıvı	
Bikarbonat/ CO_2	$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$
İnorganik fosfat	$H_2PO_4^- \rightleftharpoons H^+ + HPO_4^{2-}$
Plazma proteinleri	$HPr \rightleftharpoons H^+ + Pr^-$
Hücre içi sıvı	
Hücre proteinleri (Hb)	$HHb \rightleftharpoons H^+ + Hb^-$
Organik fosfatlar	$RHPO_4^- \rightleftharpoons H^+ + RPO_4^{2-}$
Bikarbonat/ CO_2	$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$
Kemik	
Mineral fosfatlar	$H_2PO_4^- \rightleftharpoons H^+ + HPO_4^{2-}$
Mineral karbonatlar	$HCO_3^- \rightleftharpoons H^+ + CO_3^{2-}$

2.2.1 Plazma Proteinleri

Hem serbest karboksil hem de serbest amino gruplarının ayrışması nedeniyle etkin tamponlardır.



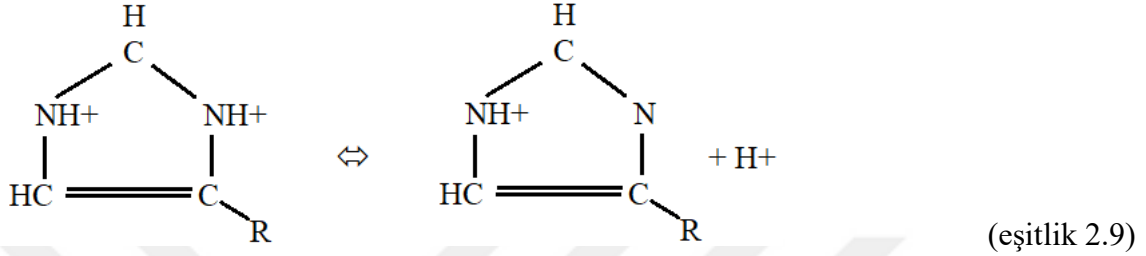
$$pH = pK'RCOOH + \log[RCOO^-] / [RCOOH] \quad (\text{eşitlik 2.6})$$



$$pH = pK'RNH_3 + \log[RNH_2] / [RNH_3] \quad (\text{eşitlik 2.8})$$

2.2.2 Hemoglobin

Diğer kan proteinlerinden daha özgün bir tampon olmasının sebebi; pH 7,0 – 7,7 arasındayken hemoglobinin (Hb) serbest amino ve karboksil grupları tamponlamaya çok az katkıda bulunurlar, bunun yerine içindeki histidin kalıntısı olan imidazol grupları tamponlamaya katılırlar. Bir hemoglobin molekülü 38 adet histidin kalıntısı içerir. Bu şekilde hemoglobin kandaki diğer proteinlerden 6 kat daha fazla tampon kapasitesine sahiptir. (7)



2.2.3 Bikarbonat Sistemi

Bikarbonat vücutta iki şekilde bulunur: birincisi zayıf asit olan karbonik asit (H_2CO_3), ikincisi sodyum bikarbonat tuzu (NaHCO_3). H_2CO_3 akciğerlerde, eritrositlerde ve böbreklerde bulunan karbonik anhidraz enzimi ile oluşturulur.



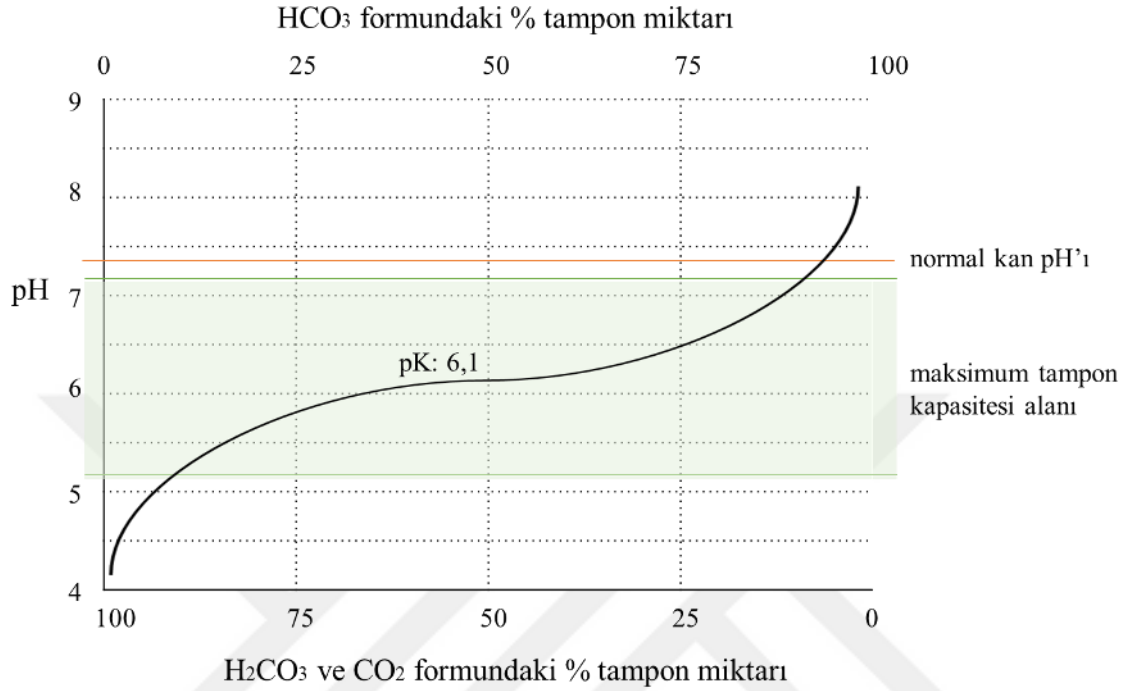
Bu reaksiyon normalde oldukça yavaştır ve karbonik anhidraz enzimi bu reaksiyonun hızını ileri derecede artırarak saniyede $10^4 - 10^6$ reaksiyon hızına ulaştırır. Sisteme asit eklendiğinde yani eşitliği sağ tarafında artış olduğunda reaksiyon sola doğru kaymaya başlar. Ortamdaki H^+ iyonları HCO_3^- tarafından tamponlanarak H_2CO_3 oluşur ve hızlıca CO_2 ve H_2O olarak ayrışır. Artan CO_2 derişimi solunum merkezini uyarır ve akciğerlerden ventilasyon ile atılır. Bu hızlı ayrışma nedeniyle vücuttaki H_2CO_3 miktarı çok az olduğu için doğru bir şekilde ölçülmesi güçtür.

$$\text{pH} = \text{pK}' + \log[\text{HCO}_3^-] / [\text{H}_2\text{CO}_3] \quad (\text{eşitlik 2.11})$$

Kanda eriyen CO_2 miktarı ayrışmamış H_2CO_3 'ten 400 kat fazla olduğu için ve bu eriyen CO_2 miktarı kan gazında ölçülebilen PCO_2 değerinin 0,03 katı olduğu için eşitlik 2.11 şeklinde hesaplanması güç olan değer, eşitlik 2.12 şeklinde yeniden ifade edilmiştir.

$$\text{pH} = 6,1 + \log[\text{HCO}_3^-] / [\text{PCO}_2 \times 0,03] \quad (\text{eşitlik 2.12})$$

Bu sistemin pK' değeri halen daha kan pH 'sından düşüktür fakat bu sistem vücuttaki en etkin tampon sistemlerinden birisidir, çünkü çözünmüş CO_2 miktarı solunum yoluyla düzenlenirken plazma HCO_3 miktarı da böbrekler tarafından düzenlenir. (5,7)



Şekil 3: Bikarbonat tampon sistemi titrasyon eğrisi

Asit-baz-dengesinde bu tampon sistemi için bir titrasyon eğrisi çizmek mümkündür (şekil 3). Bu grafikte, dikey eksen kanın pH 'ını gösterir. Yatay eksen, tamponun bileşimini gösterir: grafiğin sol tarafında, tamponun çoğu karbonik asit veya karbon dioksit formunda ve grafiğin sağ tarafında, tamponun çoğu bikarbonat iyonu formundadır. Asit eklendikçe pH azalır ve tamponun daha büyük H_2CO_3 ve CO_2 konsantrasyonuna doğru kayar. Tersine, baz eklendikçe, pH artar ve tampon daha büyük HCO_3^- konsantrasyonuna doğru kayar. (6) Bu şekle göre eşitlik 2.10'un sağ ve solundaki maddelerin derişimleri oranı aynı olduğunda sistem pH 'ı eşitlik 2.12'de olduğu gibi 6,1 olarak ölçülür. Tampon sistemler pK 'nın her iki tarafına doğru 1,0'luk bir pH birimi kadar daha iyi tamponlama yapabilirler. Yani bu eğrinin maksimum tampon kapasite alanının pH 5,1 – 7,1 arası olduğu görülmektedir. Bu değerlerin dışında eşitlik bir tarafa doğru (sağa ya da sola) fazla kaydığında tamponlama özellikleri azalır ve eşitlik %100'e yakın oranda bir tarafa yaslandığında tampon gücü %0'a yaklaşır. Bu sistemin pK 'sı 6,1 olmasına rağmen bikarbonat tampon sisteminin en önemli hücre dışı tampon sistemi

olmasının nedeni; karbonik anhidraz enzimi ve bu maddelerin derişimlerinin akciğer ve böbrekler tarafından multisistemik olarak düzenlenmesidir. (5)

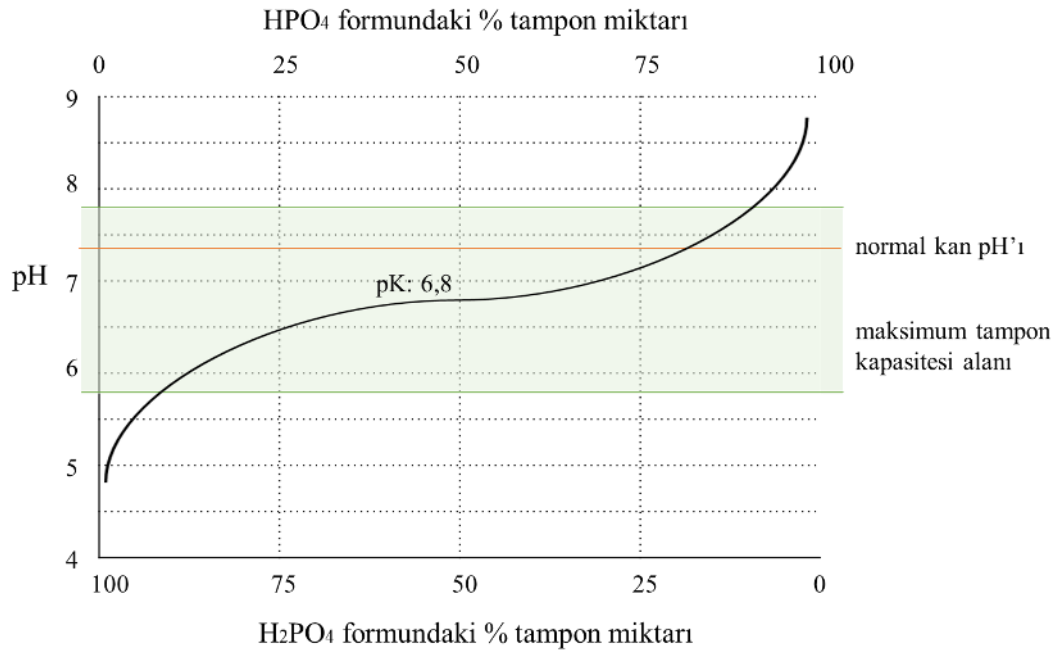
2.2.4 Fosfat Sistemi

Bu sistemin pK'sı 6,8 olmasına rağmen hücre dışındaki konsantrasyonu bikarbonat sisteminin konsantrasyonunun %8'i kadar olduğu için sıvının tamponlanmasında önemli bir rolü yoktur. (Şekil 4)



$$\text{pH} = 6,8 + \log[\text{HPO}_4^{2-}] / [\text{H}_2\text{PO}_4^-] \quad (\text{eşitlik 2.14})$$

Bununla birlikte, fosfat iki nedenden dolayı önemli bir hücre içi tampondur. İlk olarak, hücreler adenosin trifosfat (ATP), adenosin difosfat (ADP) ve kreatin fosfat gibi organik bileşiklerde büyük miktarlarda fosfat içerir. Bu bileşikler esas olarak enerji metabolizmasında işlev görmelerine rağmen, pH tamponları olarak da işlev görürler. İkincisi, hücre içi pH genellikle hücre dışı sıvının pH'ından daha düşüktür ve fosfatın pKa'sına daha yakındır. (Örneğin iskelet kasının sitozolünün pH değeri 6.9'dur.) Bu nedenle fosfat, bu ortamda 7.4'lük bir pH değerine göre daha etkilidir. Kemik, tamponlamaya da yardımcı olan büyük fosfat tuz depolarına sahiptir. (6)



Şekil 4: Fosfat tampon sistemi titrasyon eğrisi

Bu sistemin böbrek tübüllerinde de önemli bir rolü vardır. Suyun böbrek tübüllerinde fosfatlara oranla daha fazla geri emilmesi nedeniyle fosfatların her iki hali de tübülde konsantre halde bulunurlar. İdrar pH'sının da 4,5 – 8,0 arasında olması fosfat sistemini böbrek tübüllerinde iyi bir tampon haline getirmektedir. (5)

Tampon sistemlerini özetle kana kuvvetli bir asit eklendiği zaman tampon reaksiyonları sağa veya sola doğru kaymaya başlar, bunun sonucu olarak tampon anyonlarının (Hb^- , Prot^- , HCO_3^-) kan düzeyleri düşer. Eklenen asitin anyonları Na^+ katyonları ile tuzlar oluşturarak böbrek tübülleri içine süzülür. Tübüllerde Na^+ ve H^+ yer değiştirir ve bu esnada Na^+ yanında HCO_3^- de geri emilir. Bu sayede katyonlar (Na^+) korunmuş, asit yükünden kurtulmuş (H^+) ve tampon anyon stoğu (HCO_3^-) normale dönmüş olur. (7)

2.3 Metabolizma Ürünlerinin H^+ Akıbeti

2.3.1 Vücuttaki Hidrojen İyon Üretimi ve Düzenlenmesi

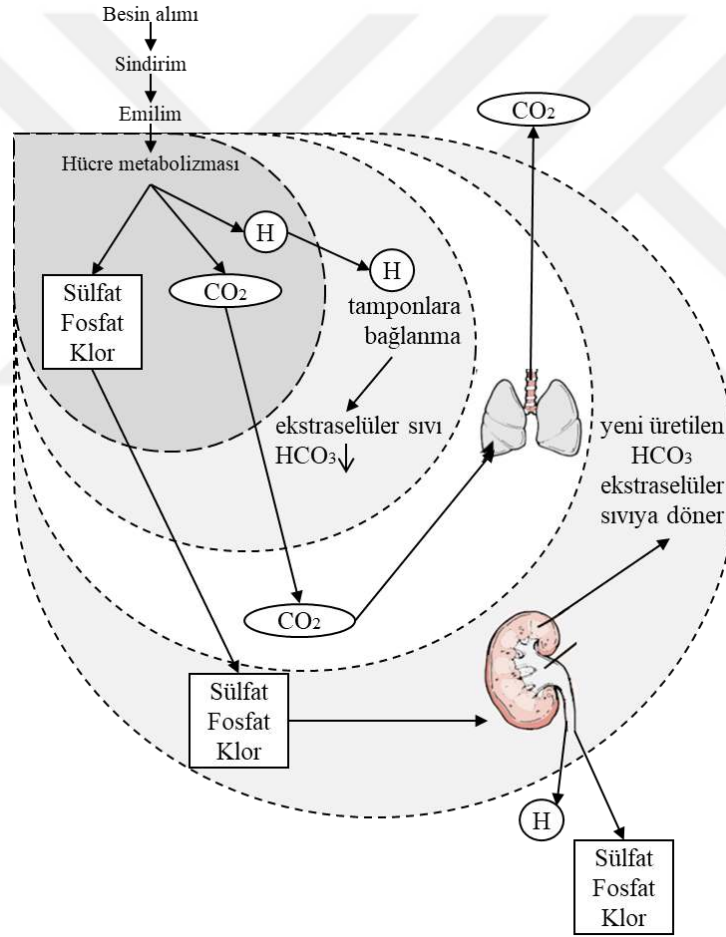
Asitler vücutta sürekli olarak üretilir ve hücre dışı ve hücre içi sıvıların normal pH'ını tehdit eder. Fizyolojik olarak, asitler iki gruba ayrılır: (1) karbonik asit (volatil) ve (2) diğer tüm asitler (karbonik olmayan, nonvolatil). Bu gruplar arasındaki ayrım, H_2CO_3 'ün vücutta akciğerler yoluyla terk edebilen uçucu gaz olan CO_2 ile dengede olmasıdır. Bu nedenle, arteriyel kandaki H_2CO_3 konsantrasyonu, solunum aktivitesi ile ayarlanır. Aksine, vücuttaki karbonik olmayan asitler solunumdan doğrudan etkilenmez. Karbonik asitler vücutta tamponlanır ve böbrekler tarafından atılır.

Normal bir yetişkin metabolizmadan günde yaklaşık 300 L CO_2 üretir. Dokulardan gelen CO_2 , kapiller kana girer ve burada eşitlik 2.10 reaksiyonuna girer. Bu noktada CO_2 'den oluşan H_2CO_3 'ün vücutta birikmesine izin verilirse kan pH'ı hızla ölümcül seviyelere düşecektir. Neyse ki, metabolik CO_2 'den üretilen H_2CO_3 sadece CO_2 'nin kan yoluyla taşınmasında geçici olarak oluşur ve normalde birikmez. Bunun yerine, pulmoner kapillerde karbonik anhidraz enzimi ile CO_2 'ye ve suya dönüştürülür ve CO_2 ekshalasyon yoluyla atılır. CO_2 üretildiği kadar hızlı atıldığı sürece, arteriyel kandaki CO_2 , H_2CO_3 konsantrasyonları ve pH değişmez. (Şekil 5)

Normalde, karbonhidratlar ve yağlar tamamen CO_2 ve suya oksitlenir. Karbonhidratlar ve yağlar tam olarak oksitlenmezse, uçucu olmayan asitler üretilir. Karbonhidratların eksik oksidasyonu dokular aşırı egzersiz, hemorajik veya kardiyojenik şok

sırasında yeterli oksijen almadığında ortaya çıkar. Bu gibi durumlarda, glikoz metabolizması, laktat ve H^+ 'e ayrışan ve kan pH'ını düşüren laktik asit (pK_a 3.9) verir. Eksik yağ asidi oksidasyonu, kontrolsüz diyabet, açlık ve alkolizmde meydana gelir ve keton asitleri (asetoasetik ve -hidroksibutirik asitler pK_a 4,0 – 5,0 civarı) üretilir. Kan pH'ında çoğunlukla anyonlarına ve H^+ 'e ayrılırlar, bu da kanı daha asidik hale getirir.

Diyet proteinlerinin metabolizması önemli bir H^+ kaynağıdır. (Şekil 5) Proteinlerin ve amino asitlerin oksidasyonu, H_2SO_4 , HCl ve H_3PO_4 gibi güçlü asitler üretir. Sülfür içeren amino asitlerin (metiyonin, sistein, sistin) oksidasyonu H_2SO_4 üretir ve katyonik amino asitlerin (arginin, lizin ve bazı histidin kalıntıları) oksidasyonu HCl üretir. H_3PO_4 , nükleik asitlerdeki fosfor içeren proteinlerin ve fosforların oksidasyonu ile üretilir.



Şekil 5: Kan pH'ını düzenleyen sistemler

Hem et hem de sebze içeren bir diyet, büyük ölçüde protein oksidasyonundan net asit üretimi ile sonuçlanır. Asit tüketen metabolik reaksiyonlar bir dereceye kadar H^+ üretimini dengeler. Yiyecekler ayrıca sitrat, laktat ve asetat gibi bazik anyonlar içerir. Bunlar CO_2 ve suya

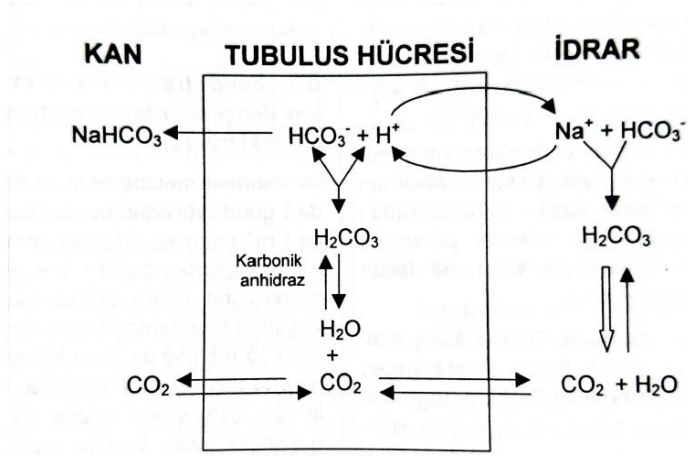
oksitlendiğinde, H^+ iyonları tüketilir (ya da aynı miktarda HCO_3^- üretilir). Asit oluşturu ve asit tüketen metabolik reaksiyonların dengesi, karışık bir diyet yiyen yetişkin bir insanda net yaklaşık 1 mEq H^+ / kg vücut ağırlığı / gün üretimi ile sonuçlanır. Vejetaryenler olan kişiler genellikle vejetaryen olmayanlara göre daha az diyetel asit yüküne ve daha fazla alkaline idrar pH'ına sahiptir, çünkü çoğu meyve ve sebze HCO_3^- 'e metabolize olan çok miktarda organik anyon içerir. Vücut genellikle bu oluşan nonvolatil net asit yükünü böbrekler tarafından atmalıdır. (6) Çünkü vücudun total tamponlama kapasitesi 15 mEq/kg'dır ve böbrekler bu asit yükünü elimine etmezse, 10 ile 20 gün içinde ortaya çıkan nonvolatil asitler tüm tamponları bitirebilecek miktara ulaşır. (4)

2.3.2 Böbreklerin H^+ Rolü

Böbreklerin asit – baz dengesini sağlamadaki fonksiyonu iki mekanizma ile gerçekleşir.

2.3.2.1 Bikarbonat Geri Emilimi

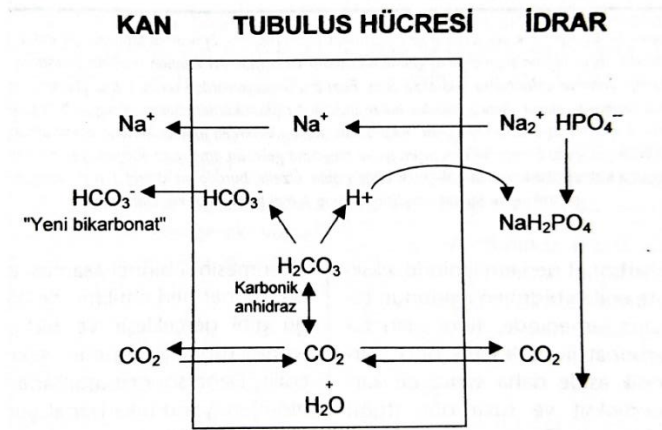
Kan HCO_3^- düzeyi 22 – 26 mEq/L'dir ve günde 4750 mEq $NaHCO_3$ glomerüler filtrata süzülür. Bu miktarın %99,95'i geri emilerek günlük idrarda 2 mEq HCO_3^- atılmaktadır. Geri emilim işleminin %90'ı proksimal kıvrımlı tübülde sağlanır. Bu reabsorbsiyon tübül lümenal plazma membranı boyunca doğrudan gerçekleşmez. H^+ , tübül lümenine esas olarak lümenal membrandaki Na^+ / H^+ değiştirici yoluyla salgılanır. Filtrelenmiş HCO_3^- ile birleşerek H_2CO_3 oluşturur. Proksimal tübülün lümen membranındaki karbonik anhidraz, H_2CO_3 'ün CO_2 'ye dehidrasyonunu ve lümen içindeki suyun katalizlenmesini sağlar. CO_2 tekrar hücreye diffüze olur. Hücrenin içinde, CO_2 'nin (hücre içi CA tarafından katalize edilen) hidrasyonu, anında H^+ ve HCO_3^- 'e dönüşen H_2CO_3 'i verir. H^+ lümenine salgılanır ve HCO_3^- iyonu tübüleri çevreleyen kana geçer. Proksimal tübül hücrelerinde, bu hareket hücrenin iç negatif membran potansiyeli ve aynı anda üç HCO_3^- ve bir Na^+ taşıyan bazolateral membrandaki elektrojenik co-transporter ile sağlanır. (Şekil 6) Bu olay net H^+ atılımı veya herhangi bir "yeni" HCO_3^- oluşumu ile sonuçlanmaz. Salgılanan H^+ , dolaylı olarak yeniden emilen filtrelenmiş HCO_3^- ile birleştiği için atılmış sayılmaz. Bu nedenle de kanı alkaline etmez, ancak bikarbonat kaybını önleyerek asidoz gelişmesinin önüne geçer. (4,6)



Şekil 6: Bikarbonatın geri emilimi

2.3.2.2 Bikarbonatın Rejenerasyonu ve Renal Asit Ekskresyonu.

Böbrekler bikarbonatın geri emilimi yanında, yeni bikarbonat oluşturarak kana ekleyebilir. Bu işlemin 1/3'ü fosfat tuzlarının kullanılması ile, 2/3'ü de amonyum ekskresyonu şeklindedir. Tübülüs hücresi tarafından H^+ sekrete edilip sisteme HCO_3^- kazandırıldığı için kan alkalize olur.

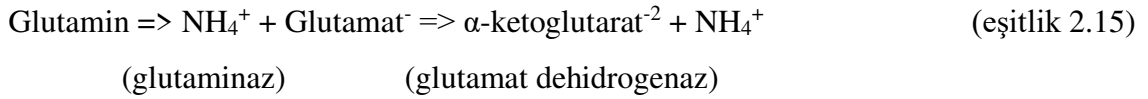


Şekil 7: Bikarbonat rejenerasyonu

Glomeruler filtrata geçen non-bikarbonat tamponlar ile tubulus hücresinden sekrete edilen hidrojen iyonlarının birleşmesi. Tübül hücresi içinde H_2CO_3 'ten H^+ ve HCO_3^- üretilir. Salgılanan H^+ , bikarbonat yerine glomeruler filtrata geçmiş bulunan fosfat tuzları veya bir organik anyon ile reaksiyona girer, eşlik eden Na^+ iyonlarından birinin yerini alır ve asit

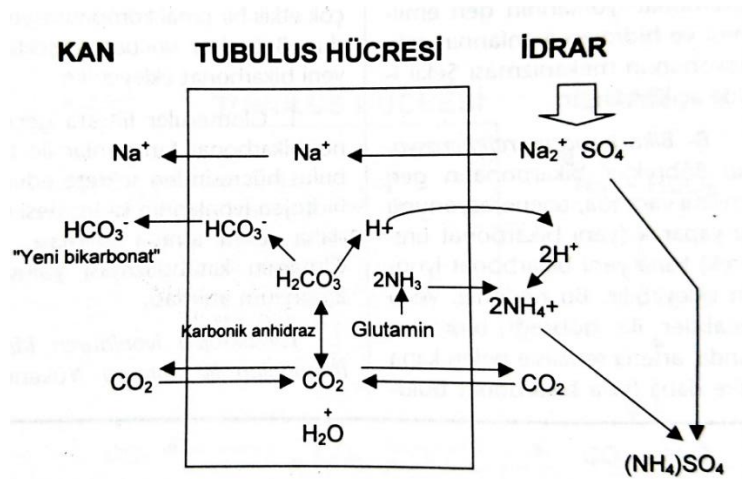
fosfat (H_2PO_4^-) oluşturmak için temel fosfat formu (HPO_4^{2-}) ile birleşir. Hücrede üretilen yeni HCO_3^- , Na^+ ile kana geçer. Titre edilebilen asit olarak idrarla atılan her bir mEq H^+ için, kana bir mEq yeni HCO_3^- eklenir. Bu işlem H^+ 'i idrara atar, hücre dışı sıvıya HCO_3^- kazandırır ve kan pH'ını normalize eder. (Şekil 7) (4,6)

Glutamin katabolizması ve amonyum NH_4^+ ekskresyonu. (Şekil 8) Amonyanın (hem NH_3 hem de NH_4^+ 'ü toplu olarak içeren bir terim) büyük miktarı glutaminin deamidasyonu ve deaminasyonu ile proksimal tübül hücrelerinde sentezlenir (eşitlik 2.15) (4,6)



NH_4^+ için pKa yüksek olduğundan (9.0), idrardaki amonyanın çoğu NH_4^+ olarak bulunur. NH_3 olarak bulunan amonyak tübüler idrara direk diffüze olur. NH_4^+ , Na^+ / H^+ co-transporter üzerindeki H^+ yerine geçer. Lümeninde, NH_3 salgılanan NH_4^+ 'ü oluşturmak için salgılanan H^+ ile birleşir. NH_4^+ olarak atılan her bir mEq H^+ için, kana bir mEq yeni HCO_3^- eklenir. Tübül hücresindeki CO_2 'nin hidrasyonu, daha önce tarif edildiği gibi H^+ ve HCO_3^- üretir. $\alpha\text{-ketoglutarat}^{2-}$, hücre içinde CO_2 ve suya metabolize edildiğinde ya da glukoza dönüştürüldüğünde iki H^+ tüketilir. Na^+ , yeni HCO_3^- ile kana geri döner. (6)

Vücuda aşırı asit eklenirse, iki nedenden dolayı idrar amonyak atılımı artar. İlk olarak, daha asidik bir idrar, idrarda daha fazla amonyak (NH_4^+ olarak) yakalar. İkincisi, glutamin kaynaklı renal amonyak sentezi birkaç gün içinde artar. Bu hayat kurtarıcı düzenleme ile şiddetli metabolik asidozda 10 kata kadar arttırarak büyük miktardaki H^+ yükünü uzaklaştırmasına ve sisteme daha fazla yeni HCO_3^- eklemesine izin verir. (6)



Şekil 8: Bikarbonatın rejenerasyonu ve renal asit ekskresyonu

Kararlı asit – baz dengesinde, böbrekler tarafından net asit atılımı, diğer asit veya baz kayıplarının (örn. gastrointestinal kayıplar) küçük ve ihmal edilebileceğini varsayarak, metabolizma veya diğer işlemlerle vücuda net H^+ eklenme hızına eşittir. (Tablo II)

Tablo II: Vücut ağırlığı 70 kg olan bir insan için net asit dengesi

Metabolizmada oluşan nonvolatil asit	-70 mEq/gün
Glomerüler filtrasyonla süzülen HCO_3^-	-4750 mEq/gün
Bikarbonat reabsorpsiyonu	+4748 mEq/gün
Üriner titre edilebilir asit atılımı	+24 mEq/gün
İdrar amonyak atılımı	+48 mEq/gün
SİSTEMDEKİ NET ASİT BAZ DENGESİ	0

Tubular transport sistemi tekrar gözden geçirilecek olursa vücut için değerli olan maddelerin çok büyük bir bölümünün tubuluslardan geri emildiği, buna karşılık günlük metabolizma sonucunda ortaya çıkan kreatinin, ürik asit, fenoller, alifatik ve aromatik aminler gibi protein metabolizması artıklarının ya hiç emilmediği veya az miktarda geri emildiği dikkati çeker. Böylece, kanda toplandığı zaman toksik olabilen bu maddelerin önemli kısmı idrarla atılır; vücut toksik maddelerden temizlenmiş olur.

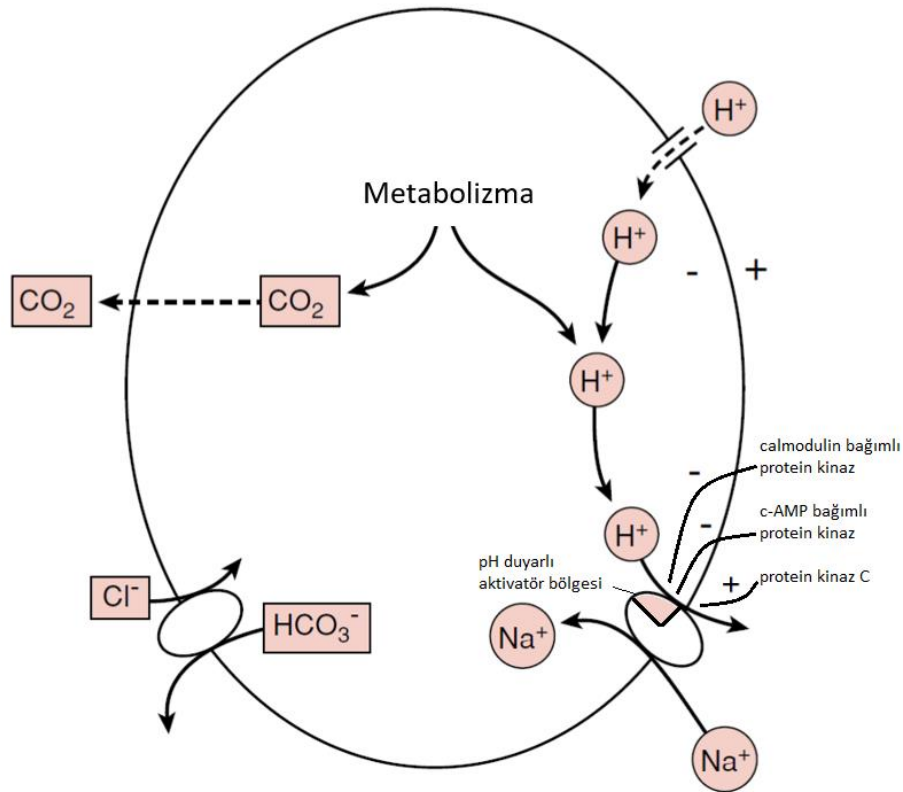
2.4 Hücre İçi pH

Hücre, metabolizma sonucu H^+ üretimi ve hücre dışı ortamdan H^+ akışı (asit negatif plazma membran potansiyeli tarafından tercih edilir) ile asitleştirilir. Örneğin iskelet kası hücrelerinde Nernst denkleminde göre hesapladığımızda hücre dışı pH 7.4 iken sitozolik pH 5.9 olmalıdır; bununla birlikte gerçek ölçümler, 6.9'luk bir pH'ı gösterir. Yani H^+ iyonları sadece pasif olarak plazma membranlarından geçiyor olsaydı, hücre içi pH çoğu vücut hücresinde görülenlerden daha düşük olurdu. Buna karşılık hücreler metabolizmasını sürdürebilmek için hücre içi pH'ını genellikle sabit tutmaya uğraşır: H^+ iyonları plazma zarı boyunca dengede değildir ve hücre H^+ iyonunu ekstrüde etmek için aktif mekanizmalar kullanmaktadır. (8)

Hücreler tipik olarak asidik metabolik son ürünler ve H^+ 'nin elektriksel gradient boyunca hücreye difüze olma eğilimi ile tehdit edilir (Şekil 9). H^+ , hemen hemen tüm vücut hücrelerinde bulunan Na^+ / H^+ değiştiriciler tarafından ekstrüde edilir. Farklı doku dağılımlarına

sahip bu değiştiricilerin (NHE1, NHE2 vb. Olarak adlandırılan) beş farklı izoformu tanımlanmıştır. Bu taşıyıcılar bir H^+ 'yi bir Na^+ ile değiştirir ve bu nedenle elektriksel olarak nötr bir şekilde işlev görür. H^+ 'nin aktif ekstrüzyonu hücre içi pH'ı dar sınırlar içinde tutar. (6)

Na^+ / H^+ taşıyıcısının aktivitesi, hücre içi pH ve çeşitli hormonlar ve büyüme faktörleri ile düzenlenir. Hücre içi H^+ konsantrasyonundaki bir artış, taşıyıcıyı uyarır. H ayrıca, taşıyıcının sitoplazmik tarafındaki bir aktivatör bölgesini protonlaştırarak taşıyıcıyı uyarır, bu da taşıyıcıyı hücre içi asidoz tehdidi ile başa çıkmada daha etkili hale getirir. Hem substrat hem de kimyasal olarak aktive eder. Birçok hormon ve büyüme faktörü, hücre içi ikinci haberciler aracılığıyla, Na^+ / H^+ değiştiricisini uyarın veya inhibe eden çeşitli protein kinazları aktive eder. Bu şekilde, hücre aktivitesinde değişikliklere yol açabilecek hücre içi pH'da değişiklikler üretir.



şekil 9: Hücre içi pH düzenlenmesinde rol oynayan iyon transport sistemleri

H^+ ekstrüzyonunun yanı sıra, hücre pH değişikliği ile başka mekanizmalarla da başa çıkabilir. Bazı hücrelerde, plazma membranlarında çeşitli HCO_3^- taşıma sistemleri ( rn. Na^+ 'ya bağımlı ve Na^+ 'dan bağımsız Cl^- / HCO_3^- değiştiricileri) bulunabilir. Bu değiştiriciler, hücre içi pH'daki değişikliklerle aktive edilir. Hücreler, H^+ 'yi bağlayabilen veya serbest bırakabilen büyük protein ve organik fosfat tamponları depolarına sahiptir. Hücrelerdeki çeşitli kimyasal reaksiyonlar da H^+ 'yi kullanabilir veya serbest bırakabilir. Ek olarak, çeşitli hücre organelleri

H⁺ konsantrasyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynar. Örneğin, endozomlar ve lizozomlardaki H⁺-ATPaz, H⁺'yi sitozolden bu organellerin içine pompalar. Özetle, iyon taşınması, tamponlama mekanizmaları ve metabolik reaksiyonların tümü, nispeten kararlı bir hücre içi pH sağlar. (8,9)

2.5 Acil Serviste Bikarbonat Endikasyonları ve Uygulama Şekli

2.5.1 Metabolik Asidoz

Acil serviste (AS) bikarbonat tedavisi başlanması halen daha tartışmalıdır. Bikarbonat tedavisinin ana amacı hastanın miyokard stabilitesini korumak ve bikarbonat metabolizması ile etkilenen elektrolit imbalansını düzeltmektir. Bu nedenle hastanın primer nedeninin tedavisi hemodinaminin düzeltilme aciliyetinden daha uzun sürecekse ya da akut asidemi ağır düzeydeyse (pH <7,10) ve hastanın bikarbonat açığı mevcutsa iv yolla bikarbonat tedavisi başlanmalıdır. Bu dönemde hemodinamin anstabilitenin ortadan kaldırılması için amaç hastanın klinik durumunun elverdiği yavaşlıkta replasman yapılarak pH'ın 7,20 seviyesine çekilmesidir. Bikarbonat tedavisi verilmesi planlanırsa hiperozmolar değil izoozmolar olarak verilmesi gerekmektedir. Bu nedenle hazırlanacak 75 ml %8,4 sodyum bikarbonat + 500 ml %5 dextroz çözeltisi hemen hemen izoozmolar bir çözelti olacaktır. Yine normal anyon açıklı metabolik asidozu olan akut böbrek yetmezliği (ABY) hastalarında destek tedavisinin beklenen düzelmeyi sağlamadığı durumlarda hastaların bikarbonat açığı hesaplanarak günlük olarak replase edilmelidir; çünkü böbrek ve karaciğerin kayıp bikarbonatı yeniden üretmesi birkaç günü bulacaktır. Bu replasmanlar hesaplanıp uygulanırken hastalarda iyatrojenik metabolik alkalozu sebep olarak sekonder mortalite ve morbiditeyi arttırmamaya özen gösterilmelidir. (1,10)

2.5.2 Hiperkalemi

Hiperkalemi, kardiyak aritmilere ve ölüme yol açabilecek potansiyel olarak hayatı tehdit eden bir elektrolit bozukluğudur. Böbrek replasman tedavisinin hiperkalemi tedavisinde etkili olduğu bilinmektedir, ancak diyalizi önlemek veya diyaliz yapılana kadar hiperkalemi komplikasyonlarından kaçınmak için güvenli ve etkili farmakolojik müdahalelere ihtiyaç vardır.

Bu tedavilerin esas yapı taşları arasında inhaler salbutamol ve intravenöz insülin-dekstrozu uygulamaları yer almaktadır. (11). Bunun dışında hiperkalemi ile birlikte metabolik asidoz söz konusu ise bu durumda hiperkaleminin etkisi daha da tehlikeli bir hal alarak miyokard ve diğer hücrelerde Na-K ATPaz pompaları inhibe olarak apoptoz süreci başlaması nedeniyle diğer tedavilerle kombinasyon halinde sodyum bikarbonatın etkindir. (1,12)

2.5.3 Resüsitasyon

Kardiyak arrest sırasında sodyum bikarbonat kullanımı, şiddetli asidozun miyokard kontraktilesini azaltması nedeniyle geçmişte varsayımsal asidoz tedavisi için savunulmuş olsa da defibrilasyon başarısını arttırmadığı görülmüştür (1). Hiperkalemi veya sıklık antidepresan doz aşımı ya da sodyum kanalı blokajı (kokain toksisitesi) ile sonuçlanan diğer ajanlara bağlı kardiyak arrest durumunda önerilmektedir. Bunun dışındaki hastalarda sodyum bikarbonatın kullanılması nörolojik sağkalım oranını iyileştirmemektedir. (13) Yine 2015 AHA Erişkin ileri yaşam desteği kılavuzu, kalp durmasında rutin kullanım için önermemektedir. (14) Endikasyon halinde, doz 1 ila 1.5 mEq / kg IV bolus, ardından gerektiğinde her 10 ila 15 dakikada bir 0.75 mEq / kg'dır. Sodyum bikarbonat infüzyonuna sekonder gelişen CO₂ retansiyonu oluşmaması için ventilasyon hızının artırılması önerilir. (1)

Sodyum bikarbonatın gebelik kategorisi C'dir.

2.5.4 Lokal anestetik

Sodyum bikarbonatın lokal anesteziye eklenmesi, enjeksiyon ağrısını azaltır ve doku pH'ını yükselterek etki başlangıcını bir miktar hızlandırır. Lidokain 9 mL%1'lik, 1 mL sodyum bikarbonat %8,4 (1 mEq / mL) ilave edilerek tamponlanabilir. Bupivakain için %0,24'lük 29 mL'lik bupivakaine %8,4 1 mL sodyum bikarbonat (1 mEq / mL) ilave edilerek tamponlanabilir. (15)

2.5.5 Rabdomiyoliz

Rabdomiyolize bağlı ABY, miyogloblin ve diğer kas yıkım ürünlerinin salınması ile iskelet kası yaralanması ve hücre lizisinden kaynaklanır. Miyogloblin, glomerulus tarafından serbestçe süzülür ve özellikle hipovolemi ve asidoz durumunda tübüler epitel hücrelerine doğrudan toksik etki gösterir. Nedenleri arasında travma, yanıklar, kompartman sendromu ve ilaçlar (örn. Kokain, ekstazi ve statinler) bulunurken, yönetiminde hacim değerlendirmesi ve

agresif sıvı resüsitasyonu ve idrarın alkalinizasyonu ile yakın monitörizasyon bulunur. Miyoglobinin böbreklerde çökmesi ve hiperkalemi gelişimini azaltmak için minimum gereken idrar pH > 6,5 olmalıdır. (16). Temel prensip, sıvı uygulaması ile tercihen kas hasarından sonraki ilk 6 saat içinde, 300 mL / saat erişkinlerde idrar çıkışını koruyacak şekilde başlatılmalıdır. Bununla birlikte, ABY geliştikten sonra iyatrojenik sıvı aşırı yüklenmesi riski nedeniyle dikkat edilmeli, oligürik dönem başladığında zorlu diürez yerine renal replasman tedavilerine geçiş düşünülmelidir. (17)

2.5.6 İntoksikasyonlar

TCA, antipsikotikler, metanol/etilen glikol, kokain/amfetamin, salisilat, beta blokerler ve kinin intoksikasyonlarında bikarbonat tedavisinin yeri vardır.

2.5.6.1 Trisiklik Antidepresanlar (TCA)

Sodyum bikarbonat, kardiyak iletim anormalliklerini, ventriküler aritmileri veya IV sıvıya dirençli hipotansiyonu tedavi etmek için kullanılır. Hemodinamik kollaps neden olan bu durumlarda kan pH'ını 7,50 ila 7,55 arasına çekinceye kadar tekrarlayan dozlarda 1-2 mEq/kg iv sodyum bikarbonat infüzyonu önerilmektedir. Bu noktanın ötesindeki ilave alkalizasyon, oksijen ekstraksiyonu ve serum elektrolitlerine zararlı olabilir. Tekrarlanan bolusların bir alternatifi olarak, sürekli sodyum bikarbonat infüzyonları su içinde 1 L %5 dekstroza ilave edilen 150 mEq olarak 2-3 mL/kg/saat hızında iv olarak uygulanabilir. Beraberinde serum potasyum düzeyinin takibi ve replasmanı gerekebilir. Yine TCA intoksikasyonlarında sıvıya yanıt vermeyen dirençli hipotansiyon durumunda QRS süresi kaç olursa olsun iv sodyum bikarbonat tedavisi uygulanmalıdır. Hipotansiyon, sıvılara ve sodyum bikarbonat tedavisine yanıt vermediğinde ancak o zaman vazopressörler kullanılmalıdır. Asemptomatik QRS süresi 100 ms den uzun olan hastalarda bikarbonat tedavisinin yararı hala tartışmalıdır. (18)

2.5.6.2 Antipsikotik İlaçlar

QRS süresi 120 ms'yi geçmiş olan hastalara sodyum bikarbonat, 1 – 2 mEq / kg IV bolus, ardından aralıklı boluslar veya sürekli infüzyon ile tedavi edilmelidir. Lidokain, ventriküler ritimler için kabul edilebilir bir alternatif veya ikinci basamak ajandır. Bu hastalara sınıf Ia (örn., Kinidin, prokainamid), Ic (örn., Propafenon), III (örn., Amiodaron) ve IV antiaritmik kullanmaktan kaçınmak gerekmektedir. (18)

2.5.6.3 Betabloker İlaçlar

Sodyum kanal antagonize eden maddelerin intoksikasyonunda (örneğin, propranolol), ventriküler depolarizasyonu engellenerek aritmilere neden olabilir. Bu nedenle QRS süresi 120 ms'den uzun olduğunda, sodyum bikarbonatın uygulanması önerilir. Önerilen doz, 2 – 3 mEq/kg 2 dakikada iv bolustur. QRS aralığını <120 milisaniyede tutmak için tekrarlayan boluslar veya infüzyon maisi hazırlanması düşünülebilir. (18)

2.5.6.4 Kokain ve Amfetamin

Kokain toksisitesi saptanan bir hastada geniş kompleksli taşikardi sodyum kanal blokajına bağlıdır ve tedavi olarak sodyum bikarbonat, 1-2 mEq/kg IV bolus ve ardından aralıklı boluslar veya bir infüzyon maisi ile uygulanır. Serum pH değerini 7,55 üzerine alkalileştirmemek gerekir. Standart dozlarda lidokain, geniş kompleks taşikardinin refrakter vakalarında kullanılabilir; QT 500 ms 'yi geçtiğinde ya da torsades de pointes'te 2 gr magnezyum uygulanır. (18)

2.5.6.5 Salisilatlar

İdrar salisilat klirensi, idrar akış hızı ile doğru orantılıdır, ancak daha da önemlisi, idrar pH'sı ile logaritmik olarak orantılıdır. (19) İdrar alkalinizasyonu, salisilat eliminasyonunun güçlendirilmesi için zorlu diürezden daha etkilidir. Üriner alkalinizasyon, orta derecede şiddetli salisilat zehirlenmesi olan hastalar için birinci basamak tedavi olarak düşünülmelidir. Serum pH'ı için 7,50 hedeflenmeli ve hipokalemi meydana gelmemesine dikkat edilmelidir. Serum potasyum 4.0 ila 4.5 mEq / L aralığında tutulmalıdır. (18)

2.5.6.6 Metanol / Etilen Glikol

Asidozun düzeltilmesi, metanol ile zehirlenen hastalarda sağkalımı iyileştirebilir çünkü asidoz toksisite etkilerini kötüleştirir; asidozun düzeltilmesiyle görsel ve diğer sistemik semptomlarda hızlı iyileşme bildirilmiştir. Ek olarak, alkalileştirme, proksimal renal tübüllerde yeniden emilimini azaltarak formik asit klirensini arttırmaya yardımcı olabilir. (18) Bununla birlikte, eğer hasta metabolik blokaj ve hemodiyaliz ile tedavi edilirse, alkalileştirmenin yararları denk olabilir. Etilen glikol zehirlenmelerinde pH<7,20 için; metanol zehirlenmesinde ise pH 7,30'un altı değerlerde bikarbonat tedavisi başlanması önerilmektedir. (20)

2.5.6.7 Kinin

Kinin intoksikasyonunda pH değerini 7,55'e getirmek üzere bikarbonat tedavisi uygulanması hemodinamik anstabiliteyi önlemektedir. (18)

2.5.7 Diyabetik Ketoasidoz (DKA)

DKA hastaları çoğunlukla insülin glukoz dengesi sağlanarak ve bikarbonat tedavisi gerekmeden iyileşirler. Saatler sürmesine rağmen, insülin infüzyonu ile ketoasit üretiminin yavaşlaması ve ketoasitlerin okside olarak bikarbonat iyonlarının oluşması sağlanır. Eğer bu tedavi sırasında beyin ve böbrekler beklenenden daha az ketoasidi okside ederse bikarbonattaki bu düzelme miktarı da azalabilir. (21)

Ciddi asidozlu hastalar klinik bozulma için daha yüksek risk altında olabilir, bu nedenle pH <6.9 olan yetişkinlere 200 mL / saatte 20 mEq KCl ile 400 mL su içinde 100 mEq sodyum bikarbonat verilebilir. Venöz pH > 7.0 olana kadar tekrarlanabilir fakat potasyum seviyesini 2 saatte bir kontrol etmek gerekmektedir. Agresif tedaviye rağmen asidozda düzelme olmuyorsa ileri araştırmalar yapılmalıdır. (22)

2.6 Bikarbonat Tedavisinin Yan Etkileri

Bikarbonatın vücuttaki karmaşık metabolizması ve multisistemik etkileri nedeniyle hedeflenen etkiler dışında yan etkiler meydana gelebilir.

1. Bikarbonat tedavisi, hücre içi asidozun paradoksal kötüleşmesine neden olabilen, özellikle de SSS'e kolayca difüze olan önemli miktarlarda CO₂ üretilmesine yol açar. Ani bir CO₂ artışı, zaten maksimum dakika ventilasyonunda olan bir hastanın ventilasyon kapasitesini aşabilir, böylece ani ve kötüleşen solunumsal asidozu tetikleyebilir. (1,3,23)

2. Bikarbonat ile başarılı bir tedaviden sonra, “overload” alkalozu ortaya çıkabilir. (1,23)

3. Bikarbonat tedavisi bir hiperosmolar bir sıvıdır ve ciddi sodyum yüküne neden olur. %5'lik 500 mL dekstrozu içinde 75 mililitre %8,4 sodyum bikarbonat, infüzyon için neredeyse izotonik bir çözelti üretir. İçerdiği sodyum yükü ve osmolar durumu nedeniyle bikarbonat klinik durumun izin verdiği kadar yavaş verilmelidir. (1)

4. Sodyum bikarbonatın sağladığı pH'taki yükselme oksihemoglobin ayrılma eğrisinin sola kaymasına neden olur ve zaten metabolik asidoza neden olan dengenin katabolik yönde kayması ile artan dokuların artmış oksijen ihtiyacı karşılanamaz. Doku oksijenizasyonunun sağlanamaması laktat artışı ve hücre apoptozu ile sonuçlanır. (1,10)

5. Sodyum bikarbonatın hipertonic solüsyonunun hızlı püshlenmesi ile ani hipotansiyon gelişebilir. (23)

6. Ca^{+2} ve K^{+} 'nın kan etkinlik derecelerini azalttığı için hipokalsemi ve hipokalemi durumunda verilen sodyum bikarbonat tedavisi kardiyak anstabiliteye neden olabilir. (23) Miyokard fonksiyonu iyonize Ca^{+2} seviyesinden oldukça etkilenir; iyonize Ca^{+2} düzeyinin asidoz durumunda artması asidozun miyokard üzerindeki depreşe edici etkisini bir miktar kompanse eder. Kan Ca^{+2} düzeyi düşük olan hastalarda sodyum bikarbonat uygulamasına karşılık asidozun düzeltilmesiyle beklenen miyokardiyal kontraktilitede beklenen düzelme olmasını engelleyebilir. Ca^{+2} ve $NaHCO_3$ birlikte verildiği sıvıda çökelektir. (3)

2.7 Hücre Enerji Metabolizması

Glikoliz, tüm hücrelerin sitozolünde gerçekleşen ve glukozun piruvata kadar yıkımı ile sonuçlanan ATP ve diğer metabolik yollar için ara ürünler sağlayan metabolik bir yoldur. Bir molekül glikozda oluşan 2 molekül piruvatın mitokondrisi olan ve yeterli oksijen sağlanan hücrelerde TCA siklusuna yönlendirilmesine aerobik glikoliz; mitokondrisi olmayan ya da yeterli oksijen ihtiyacı karşılanmayan hücrelerde oluşan piruvatın son ürün olarak laktata dönüşmesine ise anaerobik glikoliz denir. (24)

1. Glukozun hücre içine alınması kolaylaştırılmış diffüzyonla ve sodyum-glukoz taşıyıcı sistemi olarak iki yolla gerçekleşir. Hücre içine alınan glukoz hekzokinaz enzimi ile fosfatlanarak glukoz-6-fosfat (glukoz-6P) haline dönüşür. Böylece glukozun üçboyutlu yapısı değiştiği için ve bu yapıya spesifik taşıyıcılar olmadığı için hücre dışına çıkamaz. Buna metabolik tuzak denmektedir. Bu reaksiyonu düzenleyen iki izoenzim vardır; glukokinaz ve hekzokinaz. (25)

Hekzokinaz birçok dokuda bulunur ve glukoz için düşük K_m 'e sahiptir (0,1mM) bu nedenle kan glukozu düşük olsa dahi ATP üretimi için glukozu fosforilleyerek glukoz-6P'a dönüştürür. Bununla beraber glukoz için V_{max} 'ı düşüktür ve bu nedenle büyük miktarlarda

glukozu fosforilleyemez ve ürünü olan glukoz-6P tarafından inhibe edilir. Bu nedenle heksokinaz, glukoz-6P'nin süratle kullanıldığı durumlarda daha aktiftir.

Glukokinaz, karaciğer ve pankreasın adacık hücrelerinde bulunur. Glukokinaz, glukoz için yüksek K_m 'e (yaklaşık 6mM) ve yüksek V_{max} 'a sahiptir. Bu nedenle beslenme sonrası portal vende glukoz düzeylerinin yüksek olduğu durumda aktiftir ve sonuçta karaciğer portal kandan glukozu etkili bir şekilde çeker. Glukokinaz, yüksek insülin düzeyleri tarafından indüklenir ve heksokinazın aksine ürünü olan glukoz-6P tarafından fizyolojik konsantrasyonlarda inhibe edilmez. (26)

2. Glukoz-6P izomerizasyonu: glukoz-6p'nin Fruktoz-6-fosfata (früktöz-6P) reversibl olarak izomerizasyonu fosfoglukoz izomeraz ile katalizlenir.

2.7.1 6-fosfofruktokinaz

3. Fruktöz-6P'nin fosforilasyonu: reaksiyonu fosfofruktokinaz-1 (PFK-1) enzimi katalizler. Bu reaksiyon glikolizde hız kısıtlayıcı basamaktır. PFK-1 enzim aktivitesi kas ve karaciğer dokularında farklı olarak düzenlense de özetle yüksek ATP ve sitrat düzeyleri ile allosterik olarak inhibe edilirken, yüksek AMP ve Fruktöz-2,6-bifosfat (F2,6biP) konsantrasyonu ile allosterik olarak aktive edilir. Kas dokusundaki en önemli düzenleyici mekanizma enerji dengesidir. Egzersiz esnasında ATP düzeyleri düşerken AMP düzeyleri yükselir. Glikoliz daha aktif gelmiş olan PFK-1 tarafından arttırılır ve ihtiyaç olan ATP sentez hızı artar. ATP yükselince (birikince) hücrenin ATP'ye ihtiyacı kalmaz ve glikoliz inhibe olur. Yüksek sitrat düzeyleri yine yeterli miktardaki substratın krebs döngüsüne girdiğini göstererek glikolizi inhibe eder. Karaciğerde ise PFK-1'in en güçlü aktivatörü F2,6biP'dir. F2,6biP'in glikoliz ve glukoneogenez üzerine zıt etkileri vardır. F2,6biP, PFK-2 enzimi tarafından oluşturulur. PFK-2 enzimi kinaz / fosfataz görevleri olan bifonksiyonel bir enzim olup açlıkta ve toklukta farklı yönde çalışır. Beslenme sonrasında artmış insülin / glukagon oranı bu enzimi defosforile ederek PFK-2 kimliğiyle früktöz6-P'den F2,6biP oluşturur; açlıkta ve DM (diyabetes mellitus)'ta ise artmış glukagon / insülin oranı bu enzimi fosforilleyerek kinaz formuna çevirir ve früktöz-bifosfataz-2 olarak F2,6biP'ı Fruktöz-6P'a dönüştürür. İnsülin PFK-2 aktivitesini arttırarak F2,6biP düzeyini arttırır ve dolaylı yoldan PFK-1'i aktive ederek glikoliz hızını arttırır. (24,26)

4. F1,6biP nin ayrılması: Aldolaz A'nın kataliziyle dihidroksi aseton fosfat ve gliseraldehit-3-fosfat (GA3P) meydana gelir. Bu reaksiyon reversibldir ve regülasyonu yoktur. Bu iki ürün trioz fosfat izomeraz ile birbirine dönüşebilir. Daha çok glikoliz yönüne işleyeceğinden, GA3P daha çok oluşur. Böylece glikolizin hazırlık aşaması tamamlanır.

2.7.2 gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenaz

5. GA3P'ın oksidasyonu: GA3P'nin gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenaz (G3PD) enzimi ile 1,3-bifosfoglisera (1,3BPG) dönüşmesi glikolizdeki ilk oksidasyon-redüksiyon reaksiyonudur. İyodoasetat ve arsenat ile inhibe olur. (25)

6. 1,3BPG ve ADP'den ATP oluşumu: 1,3-BPG ın yüksek enerjili fosfat grubu, fosfoglisera kinazın katalizlediği bir reaksiyon ile ADP'den ATP sentezlenmesinde kullanılır. Bu enzime Mg kofaktörlük eder. Sonuçta 3-fosfoglisera oluşur. Eritrositlerde bu substrat düzeyinde fosforilasyon reaksiyonundan kaçan 1,3-BPG molekülleri bifosfoglisera mutaz ile 2,3-bifosfoglisera (2,3BPG) çevrilebilir. Hemoglobin yapısına giren 2,3 BPG, hemoglobinin oksijene afinitesini azaltır. 2,3-BPG, fosfataz enzimi ile defosforile olarak inorganik fosfat ve 3-fosfoglisera çevrilir. Bu kaçış yolunda ATP oluşmaz. (24-26)

7. 3-fosfoglisera'nın fosfat grubunun 3. karbondan 2. karbona fosfoglisera mutaz tarafından kaydırılması reaksiyonu reversibldir ve bu enzime Mg kofaktörlük eder.

8. 2-fosfoglisera'nın dehidratasyonu: 2-fosfoglisera'nın enolaz tarafından dehidratasyonu enerjinin 2-fosfoglisera molekülü içinde tekrar dağılımını sağlayarak yüksek enerjili enolfosfatı içeren fosfoenolpiruvat (PEP) oluşumu ile sonuçlanır. Bu reaksiyon ürünün yüksek-enerjili yapısına rağmen reversibldir.

9. Piruvat oluşumu: piruvat kinaz (PK) aktivasyonu AMP, F-1,6biP ve insülin tarafından; inhibisyonu ise ATP, asetilcoA ve alanin tarafından ve glukagon düzeylerinin yüksek olduğu açlık esnasında fosforillenerek gerçekleştirilir. PK'ın inhibisyonu glukoneogenezi uyarır. PK, beslenme durumunda aktifleşir. İnsülin, fosfatazları uyatarak PK'ı defosforile eder ve onu aktifleştirir. Bu enzime Mg ve K kofaktörlük eder. Uyarılan PK ile PEP'ten 2 ATP ve piruvat oluşur. (26)

2.7.3 L-laktat

10.A Piruvatın akıbeti

Laktata dönüşüm: piruvat sitozolde NADH tarafından indirgenerek laktat dehidrogenaz (LDH) enzimi ile laktata dönüşür ve NAD^+ glikoliz basamaklarına geri döner. LDH reaksiyonu reversibldir. (25)

Laktat dokular (örn. eritrosit veya egzersiz halindeki kas) tarafından salınır ve glukoneogenez için karaciğerde kullanılır veya kalp ve böbrek gibi dokularda piruvata çevrilerek enerji için okside olur. Laktik asidoz; acil ATP kaynağı olarak anaerobik glikoliz sonucu, plazmada laktat konsantrasyonunun artması anlamına gelir. Bunun dışında piruvat metabolizmasının tiamin eksikliği gibi metabolik nedenlerle inhibisyonu da laktik asidoza yol açar. Yine arsenik ve civa iyonları lipoik asidin -SH grubuyla reaksiyona girerek piruvat dehidrogenazı inhibe eder. Sonuçta piruvat birikerek lethal olabilen laktik asidoza yol açabilir.

2.7.4 piruvat dehidrogenaz

AsetilCoA'ya dönüşüm: piruvat mitokondrinin iç membranındaki piruvat translokaz ile mitokondri matriksine taşınır mitokondride lokalize bir multienzim sistemi olan piruvat dehidrogenaz (PDG) tarafından oksidatif dekarboksilasyon ile asetilCoA'ya çevrilerek Krebs döngüsüne girer. Bu enzim kompleksinin 3 altbirimden oluşur: piruvat dekarboksilaz, dihidrolipoil transasetilaz, dihidrolipoil dehidrogenaz. Enzim aktivitesinin tam olmasını sağlayan 5 organik kofaktörü vardır: Tiamin pirofosfat (TPP), lipoik asit, CoA, FAD ve NAD.

Piruvat, enzim kompleksinin piruvat dekarboksilaz komponenti tarafından dekarboksile edilir ve enzime bağlı tiamin pirofosfatın tiazol halkasının hidroksietil türevi oluşur. Daha sonra dihidrolipoil transasetilazın prostetik grubu olan okside lipoamidle reaksiyona girer ve asetil lipoamid oluşur. Bu da coenzimA ile reaksiyona girer ve asetil coa ve redükte lipomid oluşur. Reaksiyon döngüsü dihidrolipoil dehidrogenaz varlığında bir FAD içeren flavoprotein tarafından redükte lipoamidin tekrar okside edilmesi ile son bulur. En sonunda redükte flavoprotein, NAD^+ tarafından okside edilir. (24-26)

PDG, fosforillenmiş (inaktif) veya defosforile (aktif) durumda bulunur. Multienzim kompleksi ile ilişkili bir kinaz, piruvat dekarboksilaz subunitini fosforilleyerek PDG kompleksini inhibe eder. PDG reaksiyonunun ürünleri asetilCoA ve NADH, kinazı aktive eder ve substratlar CoA-SH ve NAD^+ , kinazı inaktive eder. Kinaz ayrıca ADP tarafından da inaktive edilir. Bir fosfataz, PDG kompleksini defosforiller ve aktive eder. Substrat konsantrasyonu

fazla ise, PDG aktiftir ve piruvat asetilCoA'ya çevrilir. Ürün konsantrasyonu fazla ise PDG inaktiftir.

Oksaloasetata dönüşüm: piruvat karaciğer ve beyin gibi dokularda bulunan fakat kasta bulunmayan piruvat karboksilaz enzimi tarafından oksaloasetata (OA) çevrilir. Bu reaksiyon TCA döngüsünün ara maddelerini besler.

Alanine dönüşüm: piruvat, alanin aminoasitini oluşturmak üzere transamine olur.

10.B sitoplazmik NAD^+ 'ın mitokondriye transportu:

Glikolizde sitozolde üretilen NADH, mitokondri membranını doğrudan geçemez. Bu nedenle elektronlar elektron transport zincirine Gliserol-3P veya malat-aspartat mekiği olmak üzere 2 şant sistemi ile geçebilirler. Mitokondri matriksinde her mol NADH, oksidatif fosforilasyon yoluyla yaklaşık 3 mol ATP üretir. (25)

Sitoplazmadaki glikoliz basamakları sonunda 1 mol glukoz 2 mol piruvata çevrilir, işlemde 2 mol ATP tüketilirken 4 mol ATP üretilir. Sonuçta net 2 mol ATP kazanılır. Ayrıca 2 mol sitozolik NADH elde edilir. Glikolizle üretilen NADH, piruvatın laktata dönüşümünde kullanılırsa, glukozun laktata dönüşümünde elde edilen net kazanç 2 mol ATP'dir. Eğer bu NADH aerobik basamaklara devam edip 1 mol glukozun CO_2 ve H_2O 'ya okside olması için mitokodriye geçerse gliserol-3P mekiği kullanılırsa toplamda 36 mol ATP, malat-aspartat mekiği kullanılırsa toplamda 38 mol ATP üretilir. (24-26) Şekil 10'da tüm glikoliz basamaklarının şematik görünümü mevcuttur.

2.8 Böbrek Ultrasonografisi

Böbreklerin ultrasonografik olarak incelenmesi için erişkinlerde 3,5 – 5 MHz, çocuklarda ise 5 – 8 MHz probaların kullanılması uygundur. Elektif şartlardaki böbrek değerlendirmesi sırasında hasta lateral dekübit veya prone pozisyondayken inceleme yapılır. Acil yatak başı böbrek ultrasonografisinde ise hasta supin pozisyondayken, probun açısı ve hasta üzerindeki lokalizasyonu değiştirilerek inceleme yapılır. (28)

Böbrekler logitudinal ve transvers (aksiyal) planlarda incelenerek değerlendirilir. Sağ böbreğin görüntülenmesi için karaciğer akustik pencere olarak kullanılır. Sol böbrek için gerektiğinde mide sıvı ile doldurulabilir. Böbrek üst ve alt polleri için transduser kraniyale veya kaudale doğru açılarak değerlendirilir. (29)

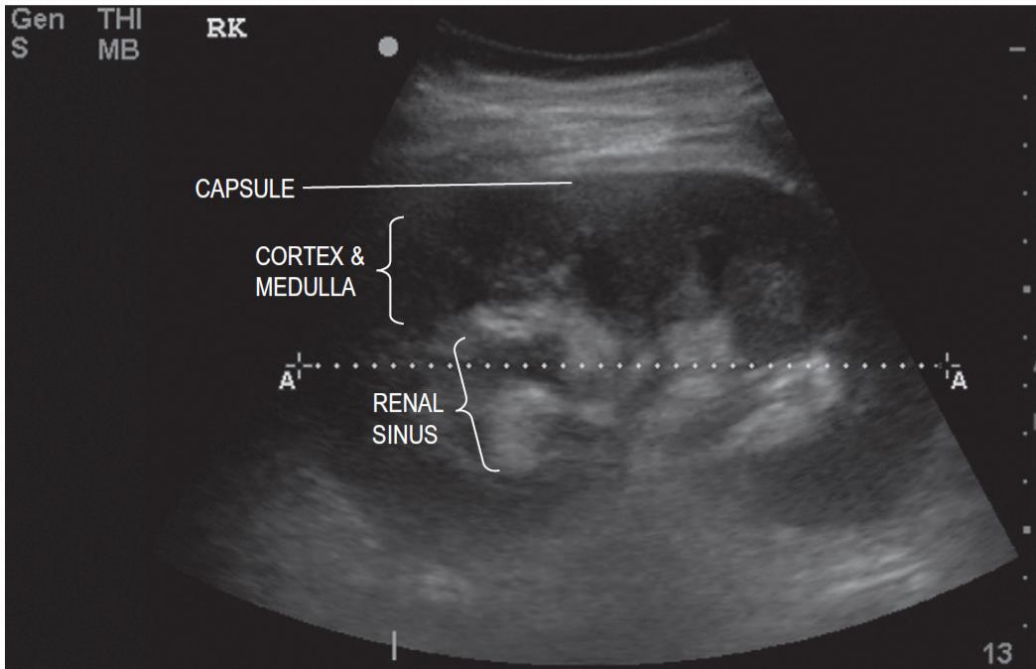
Böbreklerin boyutları yaklaşık 8 – 12 cm uzunlukta, 5 cm genişlikte ve 2,5 cm kalınlıkta olup ekosu; karaciğer ve dalak ekoları ile karşılaştırılır. Sağ böbrek ekojenitesi, karaciğere eşit veya hafif az olup, sol böbrek ekojenitesi de dalak ekosuna göre belirgin azdır. Parankimdeki piramitler, koni şeklinde ve kortekse göre hipoekoik olarak görülmekle beraber her zaman bu ayrım izlenemeyebilir. Sinüs; böbreklerin santralinde yer alır. Yağ ve fibroz dokudan oluşup, ekojenite açısından hiperekoiktir. (Şekil 11) Yüzeyi düzgündür, vasküler yapılar ve toplayıcı sistem ise aneokiktir. (28,29)

Acil serviste yapılan yatak başı böbrek ultrasonografisi ile; hastalarda hidronefroz, basit ya da hemorajik kist, tümoral kitleler, piyelonefrit ya da renal abse gibi böbreğin enfeksiyöz hastalıkları, böbrek taşları, travmatik böbrek yaralanmaları hakkında bilgi edinilebilir. Parankim kalınlığı ve ekojenite derecelendirmesi ölçülerek parankimal hastalık hakkında bilgi edinilebilir.

Renal parankim ekojenitesi karaciğerden düşük ise normal görünüm (grade 0), karaciğerin ekojenitesi ile eşit ise grade I, yüksekse grade II ve renal sinüsünkine eşit ise grade III olarak değerlendirilir. Kronik böbrek yetmezliği (KBY) sürecinin belirtileri olarak erken evrede renal ekojenite artışı ve renal genişleme, geç dönemde ise parankim kaybını gösteren ile parankim kalınlığının azalması sayılabilir. Akut böbrek yetmezliğinde ise böbrek parankiminde hasar görülmez. (2) Tablo III'te böbrek boyutlarını küçültmeden KBY yapan hastalıklar sıralanmıştır.

Tablo III: Böbrek boyutlarını küçültmeden KBY yapan hastalıklar

Diyabet
Multiple miyeloma
Amiloidoz
Polikistik böbrek hastalığı
Skleroderma
Postobstrüktif renal yetmezlik



Şekil 11: Normal böbrek longitudinal kesiti, USG görüntüsü.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı'na bağlı Acil Tıp Kliniği'nde prospektif olarak TPF-17042 BAP proje numarasıyla yürütülmüştür.

3.1 Materyal

Deneylerde Nüve (NF 200) santrifüj cihazı, Nüve (DF 490) -86 derece derin dondurucu, Infors AG Switzerland Microtec shakerplate (WA 11016) karıştırıcı, Radiometer ABL90 FLEX kan gazı analizörü, Diagnostic Automation/Cortez Diagnostics Inc. (DAR 800) mikroyok okuyucu cihaz kullanılmıştır.

Glycerol-3-Phosphate Dehydrogenase (G3PD) Assay Kit (Colorimetric) (ABCAM ab174095), 6-Phosphofructokinase Activity Assay Kit (Colorimetric) (ABCAM ab155898), Pyruvate dehydrogenase (PDG) Enzyme Activity Microplate Assay Kit (ABCAM ab109902), L-Lactate Assay Kit (Colorimetric/Fluorometric) (ABCAM ab65330) kitleri kullanılmıştır.

3.2 Hasta Seçimi ve Örneklerin Toplanması

Çalışmaya 01.12.2017 – 01.12.2019 tarihleri arasında Acil Tıp Kliniği'nde metabolik asidoz saptanan hastalardan, yapılan değerlendirmede müdahale hekimleri tarafından bikarbonat tedavisi endikasyonu konulan hastalar dahil edilmiştir. Bilinci açık olan hastaların kendisinden, bilinci kapalı olan hastaların ise yakınlarından çalışmaya katılımları ile ilgili bilgilendirilmiş gönüllü onam formu doldurtularak yazılı onamları alınmıştır. Hastaların çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri tablo 4'te sunulmuştur.

Tablo IV: Çalışmaya alınma ve dışlama kriterleri

ALINMA KRİTERLERİ	DIŞLAMA KRİTERLERİ
18 yaş ve üzeri hastalar	Gebelik
ABY ya da KBY tanısı ile bikarbonat tedavisi başlanan hastalar	Kronik alkolizm öyküsü olması
	Laktik asidoz – ketoasidoz komponentinin olması
	Malignite öyküsü olması

Bikarbonat tedavisinin öncesinde ve tedavi uygulamasından 30 dakika sonrasında kan örnekleri alınıp biyokimya tüpünde 5000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek elde edilen serumlar kapaklı eppendorf tüplerine aktarıldıktan sonra, tüm örnekler toplanıncaya kadar -85°C’de derin dondurucuda muhafaza edildi. Yine eş zamanlı olarak alınan kan gazı ve L-laktat tetkiki örnek alındığı anda çalışıldı.

3.3 6-FFK, G3PD ve PDG enzimleri

Örneklerin tümü oda sıcaklığında çözülüp birlikte çalışılmıştır.

3.3.1 6-PFK (6-Fosfofruktokinaz)

6-PFK enziminin aktivitesi ticari kit yoluyla bakılmıştır (Katalog No: ab 155898, abcam, 1 Kendall Square, Suite B2304, Cambridge, MA 02139-1517, USA). Örnekler kit içinden çıkan 96 kuyucuklu plak içine kondu ve üzerine kit içinden çıkan reaktifler ile hazırlanan reaksiyon karışımından konmuş olup, önerilen inkübasyon süresinden sonra 20 ve 30 dk sonra mikropalak okuyucuda (DAR 800) 450 nm’de absorbansları ölçülmüş ve hazırlanan standart örnekler yardımıyla sonuçlar cihazdan otomatik olarak hesaplanmıştır. Sonuçlar nmol olarak verilmiştir.

3.3.2 G-3PD (Gliseraldehid 3-Fosfat Dehidrogenaz)

G3-PD enziminin aktivitesi ticari kit yoluyla bakılmıştır (Katalog No: ab 204732, abcam, 1 Kendall Square, Suite B2304, Cambridge, MA 02139-1517, USA). Örnekler kit içinden çıkan 96 kuyucuklu plak içine kondu ve üzerine kit içinden çıkan reaktifler ile hazırlanan reaksiyon karışımından konmuş olup, önerilen inkübasyon süresinden sonra 20 ve 30 dk sonra mikropalak okuyucuda (DAR 800) 450 nm’de absorbansları ölçülmüş ve hazırlanan standart örnekler yardımıyla sonuçlar cihazdan otomatik olarak hesaplanmıştır. Sonuçlar nmol olarak verilmiştir.

3.3.3 PDG (Piruvat Dehidrogenaz)

PDG enziminin aktivitesi ticari kit yoluyla bakılmıştır (Katalog No: ab109902, abcam, 1 Kendall Square, Suite B2304, Cambridge, MA 02139-1517, USA). Örnekler kit içinden çıkan 96 kuyucuklu plak içine kondu ve üzerine kit içinden çıkan reaktifler ile

hazırlanan reaksiyon karışımından konmuş olup, önerilen inkübasyon süresinden sonra 20 dk sonra mikropalak okuyucuda (DAR 800) 450 nm’de absorbansları ölçülmüştür. Mikropalalara hazırlanan pozitif test ve standart curve kuyucuklarının ölçümleri beklenen değerler vermesine rağmen, toplanan hasta serumlarını çeşitli derişimlerde tekrarlanan ölçümlere rağmen sonuç alınamamıştır.

3.4 L-laktat ve kan gazı analizi

Hastaların kan örnekleri alındıktan hemen sonra çalışılmıştır.

3.4.1. L-laktat

L-laktat enziminin aktivitesi ticari kit yoluyla bakılmıştır (Katalog No: ab 65330, abcam, 1 Kendall Square, Suite B2304, Cambridge, MA 02139-1517, USA). Örnekler kit içinden çıkan 96 kuyucuklu plak içine kondu ve üzerine kit içinden çıkan reaktifler ile hazırlanan reaksiyon karışımından konmuş olup, önerilen inkübasyon süresi sonrasında 20 ve 30 dk sonra mikropalak okuyucuda (DAR 800) 570 nm’de absorbansları ölçülmüş ve hazırlanan standart örnekler yardımıyla sonuçlar cihazdan otomatik olarak hesaplanmıştır. Sonuçlar mEq/L olarak verilmiştir.

3.4.2 Kan gazı analizi

Hastanın kan gazı enjektörüne alınan kan örneği, acil servis içerisinde bulunan Radiometer ABL90 FLEX kan gazı analizörü ile çalışılmıştır.

3.5 Bikarbonat tedavisi uygulanması

Hastalara uygulanan bikarbonat tedavisi rejimine, hastanın müdavi hekimi tarafından klinik ciddiyeti ve bikarbonat açığı göz önünde bulundurularak karar verilmiş olup, hastaya uygulanan bikarbonat miktarı olgu rapor formuna işlenmiştir.

3.6 Verilerin işlenmesi

Hasta verilerinin standart bir şekilde toplanabilmesi amacıyla olgu rapor formu oluşturulmuş, bu formun ilk kısmına hastaların yaş, cinsiyet, hastalık zemininin ABY ya da KBY olduğu, uygulanan bikarbonat tedavisi miktarı, hastanede yatış süresi ve yoğun bakım

yatış süresi ile taburculuk hali kaydedilmiştir. Ardından hastaların başvuru anındaki sodyum, klor, kreatinin değerleri kaydedilmiştir. Son olarak da hastaların bikarbonat tedavisi öncesinde ve sonrasındaki pH, bikarbonat, parsiyel karbondioksit basıncı, laktat, baz açığı, G3PD ve PFK-1 değerleri kaydedilmiştir.

3.7 İstatistik

Araştırma verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statics Version 24 programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Tedavi öncesine göre tedavi sonrası değişimleri Wilcoxon Signed Ranks analizi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler nonparametrik özellikte olduğundan, sürekli verilerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann Whitney U istatistiksel analizi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Pearson ve Spearman's rho korelasyon analizleri ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin 0,05'ten küçük saptanması koşulu aranmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya 01.12.2017 – 01.12.2019 tarihleri arasında Acil Tıp Kliniği'nde metabolik asidoz saptanan hastalardan, yapılan değerlendirmede müdavi hekimleri tarafından bikarbonat tedavisi endikasyonu konulan, yaşları 23 ile 89 arasında değişen 19'u (%61,3) erkek, 12'si (%38,7) kadın toplam 31 hasta dahil edilmiştir. Hastaların cinsiyet, tanı, metabolik asidoz çeşidini belirten anyon gap durumu ve sonlanımının sayı ve yüzdeleri tablo V'de; yaş, geliş GKS, yoğun bakım yatış süreleri, hastanede toplam yatış sürelerinin ortalama, ortanca, standart sapmaları ve minimum maksimum değerleri ise tablo VI'da sunulmuştur.

Tablo V: cinsiyet, tanı, anyon gap durumu ve klinik sonlanım sayı ve yüzdeleri

		N	%
Cinsiyet	Kadın	12	38,7
	Erkek	19	61,3
	Total	31	100,0
Tanı	ABY	18	58,1
	KBY	13	41,9
	Total	31	100,0
Anyon Gap	AG+	11	35,5
	AG-	20	64,5
	Total	31	100,0
Sonlanım	Taburcu	13	41,9
	Exitus	18	58,1
	Total	31	100,0

Tablo VI: yaş, geliş GKS, toplam yatış süresi, yoğun bakım yatış sürelerinin dağılımları

	N	Min	Max	Mean	Median	SD
Yaş	31	23	89	69,74	71,00	15,275
Toplam yatış süresi (gün)	31	2	77	14,52	9,00	16,980
Yoğun bakım yatış süresi (gün)	31	0	67	7,03	2,00	15,039
Tedavi öncesi GKS	31	3	15	11,55	15,00	5,284

Hastaların müdavi hekimi tarafından hesaplanarak uygulanan sodyum bikarbonat miktarının mmol cinsinden ortalama, ortanca, minimum, maksimum ve standart sapma değerleri tablo VII’de sunulmuştur.

Tablo VII: Hastalara verilen sodyum bikarbonat miktarı (mmol) dağılımı

	N	Min	Max	Mean	Median	SD
NaHCO ₃ (mmol)	31	20	100	54,84	50,00	23,505

Hastaların sodyum bikarbonat tedavisi öncesi ve tedavinin 30. dakikasındaki alınan kan gazı tetkikindeki pH değerine göre hastaların asidoz şiddeti ciddi, orta, hafif ve normal olarak gruplandırılmış ve bu grupların karşılığı olan pH değeri ile gruplardaki hasta sayı ve yüzde oranları tablo VIII’de, geliş GKS sayı ve yüzdeleri tablo IX’da sunulmuştur.

Tablo VIII: bikarbonat tedavisi öncesi ve tedavi sonrası 30. dakikada hastaların kan asidoz şiddeti

		pH değeri	N	%	Kümülatif %
Asidoz şiddeti (0. dk)	Ciddi	<7,20	13	41,9	41,9
	Orta	7,20 – 7,299	12	38,7	80,6
	Hafif	7,30 – 7,349	4	12,9	93,5
	Normal	7,35 – 7,45	2	6,5	100,0
	Total		31	100,0	
Asidoz şiddeti (30. dk)	Ciddi	<7,20	5	16,1	16,1
	Orta	7,20 – 7,299	10	32,3	48,4
	Hafif	7,30 – 7,349	10	32,3	80,6
	Normal	7,35 – 7,45	6	19,4	100,0
	Total		31	100,0	

Tablo IX: Hastaların geliş GKS değerlerinin sayı ve % dağılımı

Pre GKS	n	%	Kümülatif %
3	8	25,8	25,8
8	1	3,2	29,0
13	1	3,2	32,3
14	2	6,5	38,7
15	19	61,3	100,0
Total	31	100,0	

Tüm olguların pre ve post GKS, pH, CO₂, HCO₃, laktat, PFK ve G3PD değerleri ortalama dağılımı incelendiğinde; CO₂, laktat ve G3PD değerlerindeki pre-post değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte (p>0,05), pH, HCO₃ ve PFK değerlerindeki pre-post değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p<0,05) (tablo X)

Tablo X: pre ve post GKS, pH, CO₂, HCO₃, laktat, PFK ve G3PD değerleri ortalama dağılımı

	Ort.±SS	Z	p
Pre pH	7,22±0,1	-4,125	0,000
Post pH	7,28±0,1		
Pre CO ₂	34,29±8,84	-0,324	0,746
Post CO ₂	35,73±11		
Pre HCO ₃	14,49±3,35	-4,783	0,000
Post HCO ₃	16,9±3,33		
Pre Laktat	3,19±4,62	-0,012	0,990
Post Laktat	3,26±4,92		
Pre PFK	16,72±1,87	-2,376	0,018
Post PFK	15,94±2,11		
Pre G3PD	17,3±9,23	-1,176	0,240
Post G3PD	16,34±9,59		
Pre GKS	11,55±5,28	0,000	1,000
Post GKS	11,42±5,19		

Ex ve taburcu olguların pre ve post pH, CO₂, HCO₃, laktat, PFK ve G3PD değerleri ortalama dağılımı incelendiğinde taburcu olgularda pH değerlerindeki pre-post değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmakla birlikte (p=0,000), ex olan olguların pre-post pH değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (p<0,05) (Tablo XI)

Tablo XI: Ex ve taburcu olguların pre ve post GKS, pH, CO₂, HCO₃, laktat, PFK ve G3PD değerleri ortalama dağılımı

	Exitus			Taburcu		
	Ort.±SS	Z	p	Ort.±SS	Z	p
Pre pH	7,19±0,07	-1,813	0,070	7,24±0,11	-3,629	0,000
Post pH	7,23±0,1			7,32±0,08		
Pre CO ₂	35,36±9,86	-1,153	0,249	33,52±8,24	-0,802	0,423
Post CO ₂	40,35±13,83			32,4±7,12		
Pre HCO ₃	13,85±3,11	-3,180	0,001	14,96±3,52	-3,623	0,000
Post HCO ₃	16,17±3,16			17,43±3,43		
Pre Laktat	4,5±5,24	-0,709	0,478	2,24±4	-0,598	0,550
Post Laktat	4,55±5,41			2,33±4,45		
Pre PFK	17,12±2,1	-1,647	0,099	16,42±1,68	-1,677	0,094
Post PFK	16,53±2,7			15,52±1,5		
Pre G3PD	21,48±12,92	-0,245	0,807	14,29±3,11	-1,894	0,058
Post G3PD	21,53±12,79			12,59±3,36		
Pre GKS	7,54±5,98	0,000	1,000	14,44±1,68	0,000	1,000
Post GKS	7,23±5,54			14,44±1,68		

Olguların klinik sonuçlarına göre pre ve post klinik değişkenleri ortalama dağılımı incelendiğinde; ex olguların post pH değerleri, taburcu olguların post pH değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmakla birlikte ($p<0,05$), ex olguların pre laktat ve G3PD, post G3PD değerleri; taburcu olguların pre laktat ve G3PD, post G3PD değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. ($p<0,05$) (Tablo XII)

Tablo XII: Olguların klinik sonuçlarına göre pre ve post klinik değişkenleri ortalama dağılımı

	Exitus		Taburcu		Z	p
	Ort.±SS	Median (Min.-Max.)	Ort.±SS	Median (Min.-Max.)		
Pre pH	7,19±0,07	7,18 (7,08-7,31)	7,24±0,11	7,25 (7,05-7,44)	-1,343	0,179
Post pH	7,23±0,1	7,21 (7,07-7,4)	7,32±0,08	7,32 (7,13-7,45)	-2,185	0,029
pH dğsm oranı	0,58±1,05	0,14 (-1,12-2,51)	1,07±0,67	1,11 (0-2,67)	-1,702	0,089
Pre CO ₂	35,36±9,86	33,4 (17,8-50,3)	33,52±8,24	34,05 (14,9-46)	-0,300	0,764
Post CO ₂	40,35±13,83	37,3 (23-69)	32,4±7,12	32,6 (13,9-43)	-1,601	0,109
CO ₂ değişim oranı	17,06±36,45	8,55 (-20,69-97,97)	-0,3±22,74	0 (-43,5-60,82)	-1,361	0,173
Tedavi öncesi kan HCO ₃	13,85±3,11	13,3 (10,5-20,9)	14,96±3,52	15,7 (8,9-21)	-1,161	0,246
Tedavi sonrası kan HCO ₃	16,17±3,16	15,3 (12,7-23,4)	17,43±3,43	17,8 (11-23,8)	-1,402	0,161
HCO ₃ değişim	18,43±17,12	15,93 (0,52-55,64)	18,15±12,36	14,18 (0-49,58)	-0,400	0,689
Pre Laktat	4,5±5,24	1,8 (0,4-16)	2,24±4	1,15 (0,7-18)	-2,188	0,029
Post Laktat	4,55±5,41	1,6 (0,3-17)	2,33±4,45	1,15 (0,6-20)	-1,865	0,062
Laktat değişimi	-1,08±30,29	-6,67 (-30,26-89,66)	14,74±61,77	2,28 (-80,56-154,55)	-0,982	0,326
Pre PFK	17,12±2,1	16,69 (14,69-22,71)	16,42±1,68	15,71 (13,89-19,52)	-0,921	0,357
Post PFK	16,53±2,7	15,85 (12,64-22,71)	15,52±1,5	15,16 (13,43-18,8)	-1,201	0,230
PFK değişim oranı	-3,34±11,98	-3,45 (-24,28-27,21)	-4,88±10,39	-3,03 (-27,54-11,53)	-0,120	0,904
Delta PFK	-0,6±1,98	-0,65 (-4,05-4,39)	-0,9±1,88	-0,51 (-5,26-1,8)	-0,280	0,779
Pre G3PD	21,48±12,92	19,74 (7,97-61,11)	14,29±3,11	14,05 (9,15-20,62)	-2,462	0,014
Post G3PD	21,53±12,79	17,97 (8,17-52,78)	12,59±3,36	11,75 (7,87-19,83)	-2,762	0,006
G3PD değişim oranı	5,49±36,72	3,07 (-63,03-62,86)	-7,76±35,86	-17,18 (-48,95-107,18)	-1,401	0,161
Delta GPD	0,05±8,15	0,39 (-13,92-15,98)	-3,04±9,03	-2,4 (-33,71-9,8)	-0,821	0,412
Pre GKS	7,54±5,98	3,00 (3-15)	14,44±1,68	15,00 (8-15)	-3,345	0,01
Post GKS	7,23±5,54	3,00 (3-15)	14,44±1,68	15,00 (8-15)	-3,347	0,01

ABY ve KBY tanılı olguların pre ve post laktat, PFK ve G3PD değerleri ortalama dağılımı incelendiğinde; KBY tanılı olgularda PFK değerlerindeki pre-post değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0,05$) (Tablo XIII)

Tablo XIII: ABY ve KBY tanılı olguların pre ve post laktat, PFK ve G3PD değerleri dağılımı

	ABY			KBY		
	Ort.±SS	Z	p	Ort.±SS	Z	p
Pre Laktat	3,66±4,63	-0,675	0,500	2,53±4,7	-0,758	0,449
Post Laktat	3,56±4,74			2,84±5,33		
Pre PFK	16,78±2,05	-1,396	0,163	16,63±1,67	-2,132	0,033
Post PFK	16,25±2,4			15,52±1,63		
Pre G3PD	19,44±11,28	-0,414	0,679	14,34±4,05	-1,433	0,152
Post G3PD	18,83±11,75			12,9±3,48		

Olguların etiyolojik tanılarına göre pre ve post klinik değişkenleri ortalama dağılımı incelendiğinde; ABY tanılı olguların pre laktat değerleri, KBY tanılı olguların pre laktat değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. ($p<0,05$) (Tablo XIV)

Tablo XIV: Olguların etiyolojik tanılarına göre pre ve post klinik değişkenleri ortalama dağılımı

	ABY		KBY		Z	p
	Ort.±SS	Median (Min.-Max.)	Ort.±SS	Median (Min.-Max.)		
Pre Laktat	3,66±4,63	1,4 (0,9-16)	2,53±4,7	0,9 (0,4-18)	-2,027	0,043
Post Laktat	3,56±4,74	1,5 (0,7-17)	2,84±5,33	0,9 (0,3-20)	-1,825	0,068
Laktat değişimi	7,76±55,77	-6,07 (-80,56-154,55)	8,58±45,55	0 (-60-100)	-0,261	0,794
Pre PFK	16,78±2,05	16,21 (14,69-22,71)	16,63±1,67	16,22 (13,89-19,11)	-0,040	0,968
Post PFK	16,25±2,4	15,8 (12,64-22,71)	15,52±1,63	15,17 (13,66-18,8)	-0,961	0,337
PFK değişim oranı	-2,76±11,92	-2,65 (-24,28-27,21)	-6,26±9,43	-5,57 (-27,54-6,78)	-0,961	0,337
Delta PFK	-0,53±2,02	-0,42 (-4,05-4,39)	-1,12±1,73	-0,85 (-5,26-1,07)	-0,761	0,447
Pre G3PD	19,44±11,28	16,06 (10,81-61,11)	14,34±4,05	14,15 (7,97-20,62)	-1,722	0,085
Post G3PD	18,83±11,75	15,13 (8,17-52,78)	12,9±3,48	12,19 (7,87-18,95)	-1,561	0,118
G3PD değişim oranı	-1,16±33,97	-2,68 (-63,03-62,86)	-3,65±40,52	-14,25 (-48,95-107,18)	-0,681	0,496
Delta GPD	-2,44±10,67	-0,25 (-33,71-15,98)	-0,78±5	-1,47 (-7,55-9,8)	-0,140	0,889

NonAG MA ve AG MA olguların pre ve post laktat, PFK ve G3PD değerleri ortalama dağılımı incelendiğinde; NonAG MA olgularda PFK değerlerindeki pre-post değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0,05$) (Tablo XV)

Tablo XV: NonAG MA ve AG MA olguların pre-post laktat, PFK ve G3PD değerleri dağılımı

	NonAG MA			AG MA		
	Ort.±SS	Z	p	Ort.±SS	Z	p
Pre Laktat	1,42±1,04	-0,338	0,735	6,4±6,66	-0,134	0,894
Post Laktat	1,47±1,14			6,52±7,21		
Pre PFK	16,75±2,05	-2,616	0,009	16,65±1,58	-0,445	0,657
Post PFK	15,53±2,21			16,69±1,78		
Pre G3PD	16,57±11,13	-1,867	0,062	18,63±4,2	-0,445	0,657
Post G3PD	14,44±9,72			19,79±8,72		

Olguların metabolik asidoz çeşitlerine göre pre ve post klinik değişkenleri ortalama dağılımı incelendiğinde; non AG MA olguların pre ve post laktat, post PFK, pre ve post G3PD değerleri; AG MA olguların pre ve post laktat, post PFK, pre ve post G3PD değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. ($p<0,05$) (Tablo XVI)

Tablo XVI: Olguların metabolik asidoz çeşitlerine göre pre ve post klinik değişkenleri dağılımı

	NonAG MA		AG MA		Z	p
	Ort.±SS	Median (Min.-Max.)	Ort.±SS	Median (Min.-Max.)		
Pre Laktat	1,42±1,04	1,15 (0,4-4,8)	6,4±6,66	2,9 (0,7-18)	-3,084	0,002
Post Laktat	1,47±1,14	1,2 (0,3-5,5)	6,52±7,21	2,6 (0,8-20)	-2,606	0,009
Laktat değişimi	12,38±57,34	0 (-80,56-154,55)	0,34±37,77	-6,25 (-60-89,66)	-0,351	0,725
Pre PFK	16,75±2,05	15,92 (14,69-22,71)	16,65±1,58	16,27 (13,89-18,88)	-0,268	0,788
Post PFK	15,53±2,21	15,16 (12,64-22,71)	16,69±1,78	16,41 (14,28-20,54)	-2,003	0,045
PFK değişim oranı	-6,9±10,29	-5,78 (-27,54-11,53)	0,62±10,78	-0,17 (-16,4-27,21)	-1,734	0,083
Delta PFK	-1,22±1,84	-0,89 (-5,26-1,8)	0,03±1,81	-0,03 (-2,98-4,39)	-1,610	0,107
Pre G3PD	16,57±11,13	13,8 (7,97-61,11)	18,63±4,2	18,17 (14,15-25,81)	-2,292	0,022
Post G3PD	14,44±9,72	11,45 (7,87-52,78)	19,79±8,72	16,6 (12,97-41,4)	-2,766	0,006
G3PD değişim oranı	-6,81±37,83	-13,95 (-63,03-107,18)	6,18±33,14	8,31 (-37,6-62,86)	-1,239	0,215
Delta GPD	-3,34±9,08	-2,4 (-33,71-9,8)	1,16±7,38	1,27 (-9,71-15,98)	-1,197	0,231

PFK ve G3PD değişim oranları ile klinik sonlanım, asidoz çeşidi ve şiddeti, hastane ve YB yatış süresi, verilen bikarbonat miktarı ile pH, CO₂, HCO₃ ve laktat değişim oranları korelasyon analizi sonuçları incelendiğinde; G3PD değişim oranları ile tedavi sonrası asidoz şiddeti arasında pozitif yönde, orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu (p<0,05). PFK ve G3PD değişim oranları ile diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı. (p>0,05) (Tablo XVII)

Tablo XVII: PFK ve G3PD değişim oranları ile diğer klinik verilerin korelasyonu

	PFK değişim oranı		G3PD değişim oranı	
	r	p	r	p
G3PD değişim oranı	0,307	0,093	1,000	
Klinik sonlanım	0,022	0,907	-0,256	0,165
Metabolik asidoz çeşidi	0,317	0,083	0,226	0,221
Tedavi öncesi asidoz şiddeti	-0,095	0,610	-0,193	0,297
Tedavi sonrası asidoz şiddeti	0,029	0,878	-0,483	0,006
Toplam hastane yatışı	-0,176	0,343	-0,065	0,726
Yoğun bakım ünitesi yatışı	-0,003	0,987	0,005	0,980
Verilen bikarbonat miktarı	-0,016	0,934	0,209	0,260
pH değişim oranı	-0,016	0,933	-0,298	0,104
CO ₂ değişim oranı	-0,078	0,678	0,254	0,167
HCO ₃ değişim oranı	-0,067	0,720	-0,026	0,890
Laktat değişimi	0,036	0,847	-0,060	0,748

Hastaların metabolik asidoz cinsi ile klinik sonlanımı arasındaki korelasyona ve G3PD enzimi değeri faktörü ile korelasyonlarına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu. (p<0,05) (Tablo XVIII)

Tablo XVIII: G3PD enzimi ile metabolik asidoz cinsi ve klinik sonlanım korelasyonu

		Klinik sonlanım			
		Korelasyon	Sig 2	Sig 1	df
Metabolik asidoz cinsi	Faktör yok	-0,463	0,009	0,004	31
	Pre G3PD	-0,459	0,011	0,005	28
	Post G3PD	-0,395	0,031	0,015	28

Olguların klinik sonlanım, etiyolojik tanıları ve metabolik asidoz çeşitlerine göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası asidoz şiddetleri frekans dağılımı incelendiğinde; tüm klinik durumlarda, tedavi öncesine göre tedavi sonrası asidoz şiddeti değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0,05$) (Tablo XIX)

Tablo XIX: Olguların klinik sonlanımları, tanıları ve anyon gaplerine göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası asidoz şiddetleri frekans dağılımı

	Tedavi öncesi asidoz şiddeti	Tedavi sonrası asidoz şiddeti				Total	p
		Ciddi	Orta	Hafif	Normal		
Tüm olgular	Ciddi	5	5	3	-	13	0,000
	Orta	-	5	5	2	12	
	Hafif	-	-	2	2	4	
	Normal	-	-	-	2	2	
	Total	5	10	10	6	31	
Klinik sonlanım							
Exitus	Ciddi	4	1	2	-	7	0,038
	Orta	-	4	1	-	5	
	Hafif	-	-	-	1	1	
	Normal	-	-	-	-	-	
	Total	4	5	3	1	13	
Taburcu	Ciddi	1	4	1	-	6	0,001
	Orta	-	1	4	2	7	
	Hafif	-	-	2	1	3	
	Normal	-	-	-	2	2	
	Total	1	5	7	5	18	
Etyolojik tanısı							
ABY	Ciddi	4	1	2	-	7	0,009
	Orta	-	3	3	1	7	
	Hafif	-	-	1	1	2	
	Normal	-	-	-	2	2	
	Total	4	4	6	4	18	
KBY	Ciddi	1	4	1	-	6	0,005
	Orta	-	2	2	1	5	
	Hafif	-	-	1	1	2	
	Normal	-	-	-	-	-	
	Total	1	6	4	2	13	
Metabolik asidoz çeşidi							
NonAG MA	Ciddi	1	3	2	-	6	0,001
	Orta	-	3	5	2	10	
	Hafif	-	-	2	-	2	
	Normal	-	-	-	2	2	
	Total	1	6	9	4	20	
AG MA	Ciddi	4	2	1	-	7	0,034
	Orta	-	2	-	-	2	
	Hafif	-	-	-	2	2	
	Normal	-	-	-	-	-	
	Total	4	4	1	2	11	

Olguların ABY ya da KBY tanılarına göre tedavi öncesi ve sonrası asidoz şiddeti oranları ile toplam hastane yatış süresi, YB yatış süresi ve verilen bikarbonat miktarları dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ($p>0,05$) (Tablo XX ve XXI)

Tablo XX: Olguların etiyolojik tanılarına göre tedavi öncesi ve sonrası asidoz şiddeti dağılımı

		ABY		KBY		X^2	p
		n	%	n	%		
Tedavi öncesi asidoz şiddeti	Ciddi	7	38,9	6	46,2	0,595	0,440
	Orta	7	38,9	5	38,5		
	Hafif	2	11,1	2	15,4		
	Normal	2	11,1	-	-		
Tedavi sonrası asidoz şiddeti	Ciddi	4	22,2	1	7,7	0,002	0,962
	Orta	4	22,2	6	46,2		
	Hafif	6	33,3	4	30,8		
	Normal	4	22,2	2	15,4		

Tablo XXI: Olguların toplam hastane yatış süresi, YB yatış süresi ve verilen bikarbonat miktarları dağılımı

	ABY		KBY		Z	p
	Ort.±SS	Median (Min.-Max.)	Ort.±SS	Median (Min.-Max.)		
Toplam hastane yatışı	12,22±17,33	5,5 (2-77)	17,69±16,64	14 (2-53)	-1,324	0,185
Yoğun bakım ünitesi yatışı	8,17±15,84	3 (0-67)	5,46±14,33	0 (0-52)	-1,666	0,096
Verilen bikarbonat miktarı	55±25,5	50 (20-100)	54,62±21,45	50 (20-100)	-0,062	0,951

Olguların metabolik asidoz çeşitlerine göre tedavi öncesi ve sonrası asidoz şiddeti oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. ($p>0,05$) (Tablo XXII)

Tablo XXII: Olguların metabolik asidoz çeşitlerine göre tedavi öncesi ve sonrası asidoz şiddeti oranları

		NonAG MA		AG MA		X^2	p
		n	%	n	%		
Tedavi öncesi asidoz şiddeti	Ciddi	6	30,0	7	63,6	1,818	0,178
	Orta	10	50,0	2	18,2		
	Hafif	2	10,0	2	18,2		
	Normal	2	10,0	-	-		
Tedavi sonrası asidoz şiddeti	Ciddi	1	5,0	4	36,4	3,607	0,058
	Orta	6	30,0	4	36,4		
	Hafif	9	45,0	1	9,1		
	Normal	4	20,0	2	18,2		

Olguların metabolik asidoz çeşitlerine göre toplam hastane yatış süresi, yoğun bakım yatış süresi ve verilen bikarbonat miktarları dağılımı incelendiğinde; nonAG MA olgularının yoğun bakım yatış süreleri, AG MA olgularının yoğun bakım sürelerinden istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. ($p=0,008$) (Tablo XXIII)

Tablo XXIII: Olguların metabolik asidoz çeşitlerine göre toplam hastane yatış süresi, YB yatış süresi ve verilen bikarbonat miktarları dağılımı

	NonAG MA		AG MA		Z	p
	Ort.±SS	Median (Min.-Max.)	Ort.±SS	Median (Min.-Max.)		
Toplam hastane yatışı	13,75±14,62	8,5 (2-53)	15,91±21,34	9 (2-77)	-0,145	0,885
Yoğun bakım ünitesi yatışı	4,5±12,01	0 (0-52)	11,64±19,2	4 (0-67)	-2,664	0,008
Verilen bikarbonat miktarı	50±21,03	50 (20-100)	63,64±26,18	50 (30-100)	-1,123	0,261

Olguların klinik sonlanım ile tedavi öncesi asidoz şiddeti oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamakla birlikte ($p>0,05$); klinik sonlanım ile tedavi sonrası asidoz şiddeti oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. ($p=0,025$) (Tablo XXIV)

Tablo XXIV: Klinik sonlanıma göre tedavi öncesi ve sonrası asidoz şiddeti oranları

		Exitus		Taburcu		X ²	p
		n	%	n	%		
Tedavi öncesi asidoz şiddeti	Ciddi	7	53,8	6	33,3	2,503	0,114
	Orta	5	38,5	7	38,9		
	Hafif	1	7,7	3	16,7		
	Normal	-	-	2	11,1		
Tedavi sonrası asidoz şiddeti	Ciddi	4	30,8	1	5,6	5,031	0,025
	Orta	5	38,5	5	27,8		
	Hafif	3	23,1	7	38,9		
	Normal	1	7,7	5	27,8		

Ex olanların toplam hastane yatış süreleri ile taburcu olanların toplam hastane yatış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamakla birlikte ($p>0,05$); ex olanların yoğun bakım yatış süreleri, taburcu olanların yoğun bakım sürelerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,000$). Yine ex olanlara verilen bikarbonat miktarları ile taburcu olanlara verilen bikarbonat miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ($p>0,05$) (Tablo XXV)

Tablo XXV: Klinik sonlanım ile toplam hastane yatış süresi, YB yatış süresi ve verilen bikarbonat miktarları dağılımı

	Exitus		Taburcu		Z	p
	Ort.±SS	Median (Min.-Max.)	Ort.±SS	Median (Min.-Max.)		
Toplam hastane yatışı	17,15±22,73	6 (2-77)	12,61±11,62	12 (2-50)	-0,020	0,984
Yoğun bakım ünitesi yatışı	15,31±20,68	6 (2-67)	1,06±2,67	0 (0-11)	-4,333	0,000
Verilen bikarbonat miktarı	58,46±27,94	50 (20-100)	52,22±20,16	50 (20-100)	-0,391	0,696

5. TARTIŞMA

Metabolik asidoz oluşması ve beraberinde tampon sistemlerin tükenmesi; hastaların kan pH değerlerinin tampon sistemlerinin koruma mekanizmasından çıkarak daha da düşmesine bunun sonucu olarak da klinik olarak gördüğümüz kardiyak, nörolojik ve hemodinamik anstabiliteye neden olmaktadır. (1) Bu noktada altta yatan sebebi ortadan kaldırıncaya kadar kritik durumu yönetmek için birçok klinisyen iv alkali tedavisi amaçlı sodyum bikarbonat tedavisini tercih etmektedir.

Metabolik asidoz sebeplerinden en önemlisi olan böbrek yetmezliği dünya çapında oldukça yaygındır. KBY dünya nüfusunun %16'sını etkilemektedir. (29) ABY ise hastane başvurularının %5-20'siyle ilişkilidir. (30) Böbrek yetmezliği hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ve gelişmemiş ülkelerde yüksek mortaliteye sahiptir. Acil servisler sıklıkla akut böbrek hasarı gelişen ve kronik böbrek hastalığından komplikasyon gelişen hastalar için ilk bakım merkezidir. Bu hastaların uygun yönetimi hayat kurtarıcı olabilir. Biz de çalışmamızda acil servise başvurduğu anda metabolik asidoz saptanan ve beraberinde ABY ya da KBY olduğunu saptadığımız yaşları 23 ile 89 arasında değişen 19'u (%61,3) erkek toplam 31 hastanın iv bikarbonat tedavisi öncesi ve tedavi sonrasındaki 30.dakikadaki verilerini inceledik. Bu hastaların 18'i (%58,1) ABY ve 13'ü (%41,9) KBY tanısı almıştır. Yine hastaların metabolik asidoz açısından anyon gap durumuna baktığımızda 11'i (%35,5) artmış anyon açıklı metabolik asidoza sahiptir. Uchino et al, ABY için hastane mortalite oranı %40-50 olarak; hemodiyaliz tedavisi gerektiren ABY'si olan yoğun bakım hastalarında ise mortalite oranını %50'nin üzerinde olarak belirtmişlerdir. (31) Bizim çalışmamızdaki ex olan hastalarımızın sayısı 18 olup mortalite oranımız %58,1 dir. Hastalarımızın toplam hastane yatış süresi ortalama 15 gün (SD:16,98) olup yoğun bakım yatış süresi ise ortalama 7 gündür (SD:15,04).

Kraut et al, pH 7,35 – 7,20 arasında iken kompensatuar yanıt olarak katekolamin yanıtına sekonder kardiyak outputta geçici bir artış olduğunu ve hemoglobin oksijen disosiyasyon eğrisinin sağa kaymasına sekonder dokulara artmış oksijen sunumunun arttığını buna karşın pH 7,20'nin altına indiğinde kardiyak outputun da düşmeye başladığını, hücresel düzeyde PFK üzerinden glikolizin inhibe olduğunu K kanallarının inhibe olduğunu ve hücrenin apoptoza sürüklendiğini belirtmiştir. (3) Biz de hastalarımızı buna göre asidoz şiddeti açısından 4 gruba ayırarak değerlendirdiğimizde 13 hasta (%41,9) ciddi, 12 hasta (%38,7) orta, 4 hasta (%12,9) hafif asidozda olup; 2 hastanın pH değeri normal sınırlarda

olup kan HCO_3 düzeyi <21 mEq'dır ve bütün hastalar ABY ya da KBY kriterlerine uymaktadır. Bu hastalara müdavi hekimlerinin klinik durumunun ciddiyetini ve bikarbonat açığını değerlendirerek ortancası 50 mEq (min:20 mEq max:100 mEq) olmak üzere sodyum bikarbonat tedavisi uyguladık. Hastaların ihtiyacı olan bikarbonatın hesaplanması ile ilgili her yandaş endikasyon (örn EKG bulgusu, hiperkalemi eşlik etmesi, anyon gap durumu ile vücuttan bikarbonat kaybı, vb) nedeniyle müdavi hekimi standart bir formül ile kısıtlamadık. Bu nedenle hastalara verilen bikarbonat miktarı ile hastaların hücresel metabolik etkilenme düzeylerinin birbirine benzer olabileceğini düşünmekle birlikte bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tüm olgulara uygulanan bikarbonat tedavisi ile pH değeri ortalama 7,22'den ($\text{SD}\pm 0,1$) 7,28'e ($\text{SD}\pm 0,1$) yükselmiş ve kan HCO_3 değeri ortalama 14,49 mEq'dan ($\text{SD}\pm 3,35$) 16,9 mEq'a ($\text{SD}\pm 3,33$) yükselmiştir. Bununla beraber hastaların ortalama parsiyel CO_2 düzeylerindeki 34,29 mmHg'den ($\text{SD}\pm 8,84$) 35,73 mmHg'ye ($\text{SD}\pm 11$) olan değişiklik anlamlı bulunmamıştır. Yeterli pulmoner ventilasyonun sağlandığı hastalarda (mekanik ventilatör ayarı yapılarak ya da spontan soluyan hastalarda klinik durumu ile henüz kapasitesinin en üst sınırına ulaşmamış ise bu mümkündür), CO_2 retansiyonu gelişmesi kaçınılmaz bir sonuç değildir. (3) Bizim de hastalarımızdan 8'inin (%25,8) GKS değeri 8 olup bu hastalar mekanik ventilatör ile solutulmuştur. Rehm et al. yaptığı 24 hastalık bir çalışmada non AG MA sahip hastalara sodyum bikarbonat tedavisi vermiş ve anlamlı CO_2 yükselmesinin olmadığını belirtmişlerdir. (32) Bizim de çalışmamızdaki hiçbir alt grupta CO_2 değişimi anlamlı bulunmamıştır.

Halperin et al. yaptığı çalışmada asidozun glikoliz enzimlerine olan etkisini incelemiş ve PFK aktivitesinin düştüğünü belirtmiştir. (33) Bizim çalışmamızdaki tüm olguların pre ve post PFK değerleri karşılaştırıldığında enzim aktivitesinde 16,72 nmol'den ($\text{SD}\pm 1,87$) 15,94 nmol'e ($\text{SD}\pm 2,11$) düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup; ex ve taburcluğa göre oluşturulan incelemesinde ex olan hastaların pre PFK değerleri ile taburcu olanların pre PFK değerleri, ex ile taburcuların post PFK değerleri ve ex ile taburcuların PFK değişim oranları ayrı ayrı karşılaştırıldığında bu değişimin klinik sonlanımına bi etkisi saptanmamıştır. ABY ya da KBY ayrımı açısından PFK aktivitesinin etkilenmesine bakıldığında net bir sonuca ulaşılamamıştır. Fakat anyon gap durumuna bakıldığında hem non AGMA grubun PFK değerinin ortalama 16,75 nmol'den ($\text{SD}\pm 2,05$) ortalama 15,53 nmol'e ($\text{SD}\pm 2,21$) anlamlı düşüşüne karşılık AGMA grubunun PFK değerinin ortalama 16,65 nmol'den ($\text{SD}\pm 1,58$) ortalama 16,69 nmol'e ($\text{SD}\pm 1,78$) değişmiş olması; hem de non

AGMA grubunun pre PFK değerleri ile AGMA grubunun pre PFK değerleri arasında anlamlı farklılık olmamasına karşılık bu iki grubun PFK değerlerinde anlamlı değişiklik olması non AGMA grubunda bikarbonat tedavisinin PFK aktivitesini düşürdüğünü göstermektedir. Literatüre bakıldığında bu konu ile ilgili çalışma bulunamamış olup, bu görüşü desteklemek amaçlı başka çalışmalar düzenlenebilir. PFK aktivitesindeki değişim ile klinik sonlanım, asidoz çeşidi ve şiddeti, hastane ve yoğun bakım yatış süresi, pH, CO₂, HCO₃ ve laktat değişim oranları arasında herhangi bir korelasyon saptanamamış olup bu durum PFK ölçümünü acil serviste kritik hastada hücre içi asidozu öngörmek için uygun bir markır olmaktan çıkarmaktadır.

Halperin et al. çalışmasında G3PD aktivitesinin pH değişiminden etkilenen ikinci bir basamak olabileceğini belirtmiştir. (33) Bizim çalışmamızdaki tüm olguların pre ve post G3PD değerleri karşılaştırıldığında enzim aktivitesinde 17,3 nmol'den (SD±9,23) 16,34 nmol'e (SD±9,59) olan düşüşü istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte ex olan hastaların pre ve post G3PD değerleri taburcu olan hastaların pre ve post G3PD değerlerine göre anlamlı miktarda yüksek ölçülmüştür. (pre ve post G3PD değerleri için p değeri sırasıyla 0,014 ve 0,006) Enzim aktivitesinin düşük ölçülmesini beklerken yüksek olarak hesaplanması G3PD enziminin 2 yönlü bi reaksiyonu katalizlemesiyle veya kofaktörlerinin kritik hastalarda pH'tan bağımsız başka değişkenlerle tetiklemesi ile alakalı olabilir. Bu durumda geliş G3PD aktivitesinin bikarbonat tedavisinden etkilenmediği ve değişim oranının çalışmadaki klinik sonlanım, asidoz çeşidi ve şiddeti, hastane ve yoğun bakım yatış süresi, pH, CO₂, HCO₃ ve laktat değişim oranları arasında herhangi bir korelasyon olmadığı fakat değeri yüksek olan hastaların metabolik olarak daha kritik durumda olduğunu çıkarabiliriz. G3PD aktivitesi hücre içi asidoz monitorizasyonunda klinikte kullanılmak için uygun bir markır olmasa da prognozu öngörmede kullanılan bir markır olarak araştırılabileceğini düşünmekteyiz.

ABY ya da KBY ayrımı açısından G3PD aktivitesinde bir ayırıcı özellik bulunamamıştır. Fakat anyon gap durumuna bakıldığında yine her iki grup için pre-post G3PD aktivitesi değişmemiş olup; AGMA hastaların pre ve post G3PD değerleri nonAGMA hastalarının pre ve post G3PD değerlerinden anlamlı miktarda yüksek saptanmıştır. (p değeri pre ve post değerler için sırasıyla 0,022 ve 0,006). Pre ve post G3PD değeri faktöryelinde metabolik asidoz cinsi ile klinik sonlanım korelasyonu istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. (p değeri pre ve post G3PD değerleri için sırasıyla 0,009 ve 0,011) Bu da G3PD değeri yüksek olan hastaların prognozunun kötü olabileceğini destekler niteliktedir.

Piruvat dehidrogenaz enzimi mitokondriyal bir enzimdir. Kanda mitokondri taşıyan hücresel elemanların yaklaşık oranı %3,32-%6,41 arasında değişmektedir. (34) santrifüj sonrasında elde edilen seruma çıkan mitokondriyal enzim miktarının ölçülebilecek düzeyde olması ciddi apopitoz göstergesi olabilir. Bu nedenle PDG enzimi ölçümünü acil serviste kritik hastada hücre içi asidozu öngörmek için uygun bir markır değildir.

Sodyum bikarbonat tedavisi öncesi ve sonrası laktat değerleri incelendiğinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Glikoliz reaksiyonlarının anaerob son ürünü olan laktattaki anlamlı değişimin olmaması laktat takibini hücre içi asidoz monitorizasyonu için kullanamayız. Ex olan hastaların ortalama pre laktat değerlerinin 4,5 mEq (SD±5,24) taburcu olanların pre laktat 2,24 mEq (SD±4) değerlerine göre anlamlı miktarda yüksek olması literatürdeki birçok laktat çalışmasını desteklemektedir.

pH değerlerinin klinik sonlanıma göre bakıldığında pre-post değişimleri ex olanlarda anlamlı olmayıp ($p=0,07$), taburcu olanlarda anlamlı değişim sağlandığı ($p=0,000$) tespit edilmiştir. Yine ex ve taburcu olanların pre pH değerleri arasında anlamlı bir fark yok iken ($p=0,179$) post pH değerlerinin arasında anlamlı fark saptanmıştır. ($p=0,029$) Ex olanlara verilen ortalama bikarbonat miktarı 58,46mmol (SD±27,94) ve taburcu olanlara verilen ortalama bikarbonat miktarı 52,22 mmol (SD±20,16) olup bu miktarlar arasında anlamlı bir farklılık yoktur. ($p>0,05$) Bu nedenle kritik hastada bikarbonat tedavisinin neden olabileceği yan etkilere karşılık hastaların klinik durumunun iyi yönetilerek ve “yeterli solunum desteği, volüm kontrolü ve iyonize Ca^{+2} ’un düzeltilmesi” hedefleri gözetilerek hastalara yarar sağlanabileceğini düşünmekteyiz. 13 ciddi asidozu olan hastanın asidoz şiddeti uygulanan bikarbonat tedavisi ile 5’i ciddi asidozda kalırken, 5’i orta derecede asidoza ve 3’ü de hafif şiddette asidoza yükselmiştir. Asidoz derecesi ciddi derecede kalan 5 hastanın 4’ü orta ve hafif dereceye geçen 8 hastanın ise 3’ü ex olmuştur. Yine gelişinde orta derecede asidoz saptanan 12 hastanın tedavi sonrasında 5’i orta derecede kalırken 5’i hafif derecede asidoza 2’si de normal değerlerde pH aralığına geçmiştir. Bu gruba baktığımızda da pH değeri değişmeden orta derecede kalan 5 hastanın 4’ü, hafif ve normal aralığa geçen 7 hastanın ise 1’i ex olmuştur. Bu durum da kritik hastaların uygun bütüncül yönetimiyle birlikte bikarbonat tedavisi ile pH değerini bir üst şiddet derecesine taşımayı hedeflemek uygun yaklaşım olabilir.

6. SONUÇ

1. PFK, G3PD, PDG ve laktat hücre içi pH monitörizasyonu için acil serviste kullanılabilecek uygun markırlar değildir.
2. Bikarbonat tedavisi ile PFK enzim aktivitesi anlamlı olarak düşmekle birlikte bu durum hastaların klinik sonlanımını etkilememektedir.
3. G3PD değerleri prognozu öngörmeye kullanılan bir markır olabilir, bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.
4. Yeterli ventilasyon kapasitesi olan hastalar ve mekanik ventilatör ayarı uygun şekilde yapılan hastalarda bikarbonat tedavisine karşılık CO₂ retansiyonu gelişmesi beklenmemektedir.
5. Bikarbonat tedavisinde uygulanacak miktarın, “yeterli solunum desteği, volüm kontrolü ve iyonize Ca⁺²’un düzeltilmesi” gözetilmek koşuluyla; hastaların asidoz şiddetini bir üst dereceye taşımayı hedefleyerek hesaplanması uygun yaklaşım olabilir. Bu konuda destekleyici veya karşıt çalışmalar yapılması önerilir.
6. Bikarbonat tedavisinin net yarar ya da net zarar durumunu monitorize etmek klinisyenlerin tedavilerini yönlendirmesinde katkısı olacağı için bu konu klinik çalışmalarla araştırılması gerekmektedir.

ÖZET

Metabolik asidoz oluşması ve beraberinde tampon sistemlerin tükenmesi; hastaların kan pH değerlerinin tampon sistemlerinin koruma mekanizmasından çıkarak daha da düşmesine bunun sonucu olarak da klinik olarak gördüğümüz kardiyak, nörolojik ve hemodinamik anstabiliteye neden olmaktadır. Asidozun bu etkilerinden hastaları korumak ve belki de tampon kaybına neden olan döngüyü kırmak için çoğu klinisyen alkali tedavilere başvurur. Bu alkali tedavilerden de en önemlisi iv bikarbonat tedavisidir. Bu tedavinin türlü yan etkileri mevcut olmakla birlikte etkilere karşılık hastaların klinik durumunun iyi yönetilerek uygulanan bikarbonat tedavisi ile hastalara yarar sağlanabilir. Bikarbonat tedavisinin neden olduğu net yarar ya da net zarar durumunu monitorize etmek klinisyenlerin tedavilerini yönlendirmesinde katkısı olacaktır. Bu nedenle acil serviste bikarbonat tedavisi endikasyonu konulan hastalardan tedavi öncesi ve tedavi sonrası alınan serum örneğinde L-laktat, fosfofruktokinaz-1, Gliseraldehid-3-fosfat dehidrogenaz ve piruvat dehidrogenazın aktivitesinin serum kan gazı değerleri ile korele olup olmadığını ve hücre içi asidozun artması ile bu markırların etkilenme düzeylerini bulmayı hedefliyoruz.

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı'na bağlı Acil Tıp Kliniği'nde prospektif olarak yürütülen çalışmaya 01.12.2017 – 01.12.2019 tarihleri arasında 31 hasta dahil edilmiş, kan pH değerine göre ciddi, orta, hafif şiddette ve normal olarak değerlendirilen hastalara ortalama 50 mmol (min-max: 20-100) olmak üzere iv bikarbonat tedavisi uygulanmıştır.

Tüm olgulara uygulanan bikarbonat tedavisi ile pH değeri ortalama 7,22'den (SD±0,1) 7,28'e (SD±0,1) yükselmiş ve kan HCO_3 değeri ortalama 14,49 mEq'dan (SD±3,35) 16,9 mEq'a (SD±3,33) yükselmiştir. Bununla beraber hastaların ortalama parsiyel CO_2 düzeylerindeki 34,29 mmHg'den (SD±8,84) 35,73 mmHg'ye (SD±11) olan değişiklik anlamlı bulunmamıştır. Tüm olguların pre ve post PFK değerleri karşılaştırıldığında enzim aktivitesinde 16,72 nmol'den (SD±1,87) 15,94 nmol'e (SD±2,11) düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup klinik sonlanımına bi etkisi saptanmamıştır. Tüm olguların pre ve post G3PD değerleri karşılaştırıldığında enzim aktivitesinde 17,3 nmol'den (SD±9,23) 16,34 nmol'e (SD±9,59) olan düşüşü istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte ex olan hastaların pre ve post G3PD

değerleri taburcu olan hastaların pre ve post G3PD değerlerine göre anlamlı miktarda yüksek ölçülmüştür. (pre ve post G3PD değerleri için p değeri sırasıyla 0,014 ve 0,006) Bu nedenle G3PD aktivitesi hücre içi asidoz monitorizasyonunda klinikte kullanılmak için uygun bir markır olmasa da prognozu öngörmede kullanılan bir markır olabilir. Bikarbonat tedavisinde uygulanacak miktarın, “yeterli solunum desteği, volüm kontrolü ve iyonize Ca^{+2} ’un düzeltilmesi” gözetilmek koşuluyla; hastaların asidoz şiddetini bir üst dereceye taşımayı hedefleyerek hesaplanması uygun yaklaşım olabilir.

Anahtar kelimeler: Glikoliz, Metabolik asidoz, Acil servis, piruvat dehidrogenaz, fosfofrutokinaz, gliseraldehid-3-fosfat dehidrogenaz

SUMMARY

Metabolic acidosis and the depletion of buffer systems causes cardiac, neurological and hemodynamic instability. Most clinicians resort to alkaline treatments to protect patients from these effects of acidosis and perhaps break the cycle that causes loss of tampon. The most important of these alkaline treatments is iv bicarbonate treatment. This treatment has various side effects. Despite these side effects, patients can benefit from bicarbonate treatment by managing their clinical condition well. This clinical practice will help clinicians direct their treatment to monitor the net benefit or net loss status. With this reason, we aim to find out whether L-lactate, phosphofructokinase-1, Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase and pyruvate dehydrogenase activity are correlated with serum blood gas values in the serum sample taken before and after treatment from patients who have been indicated for bicarbonate treatment in the emergency department, and the level of effectiveness of these markers by increasing intracellular acidosis.

31 patients were included in the prospective study conducted in the Emergency Medicine Clinic of Aydın Adnan Menderes University Hospital between 01.12.2017-01.12.2019, and patients evaluated as serious, moderate, mild and normal according to the blood pH value. IV bicarbonate treatment was applied, with a median of 50 mmol (min-max: 20-100).

The pH value increased from 7.22 (SD $\pm$ 0.1) to 7.28 (SD $\pm$ 0.1) with bicarbonate treatment applied to the cases. Blood HCO₃ value increased from an average of 14.49 mEq (SD $\pm$ 3.35) to 16.9 mEq (SD $\pm$ 3.33). However, the change in mean partial CO₂ levels of patients from 34.29 mmHg (SD $\pm$ 8.84) to 35.73 mmHg (SD $\pm$ 11) was not significant. When the pre and post PFK values of all cases were compared, the decrease in enzyme activity from 16.72 nmol (SD $\pm$ 1.87) to 15.94 nmol (SD $\pm$ 2.11) was found statistically significant and no effect on clinical outcome was detected. When the pre and post G3PD values of all cases were compared, the decrease in enzyme activity from 17.3 nmol (SD $\pm$ 9.23) to 16.34 nmol (SD $\pm$ 9.59) was not statistically significant. Pre and post G3PD values of patients with Ex were significantly higher than the pre and post G3PD values of patients discharged. (p value for pre and post G3PD values 0.014 and 0.006 respectively) Therefore, although G3PD activity is not a suitable marker for clinical use in intracellular acidosis monitoring, it may be a marker used

to predict the prognosis. It may be an appropriate approach to calculate the amount to be applied in bicarbonate treatment, with the aim of taking the acidity severity of patients to a higher degree, provided that the rules of "adequate respiratory support, volume control and correction of ionized Ca^{+2} " are observed.

Keywords: Glycolysis, Metabolic acidosis, Emergency department, pyruvate dehydrogenase, phosphofructokinase, glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase



KAYNAKLAR

1. TINTINALLI, J. E. (2020). Resuscitation. *Tintinalli's Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide* içinde, (s. 53-142). Mc Graw Hill
2. ARINSOY, T. GÜNGÖR, Ö. KOÇYİĞİT, İ. Böbrek fizyopatolojisi, Türk Nefroloji Derneği, 2017.
3. Kraut, J.A., & Madias, N.E. (2012). Treatment of acute metabolic acidosis: a pathophysiologic approach. *Nature Reviews Nephrology*, 8, 589-601.
4. M. Ş. SEVER Üriner Sistem. (2007). KAYSI, A. *İç Hastalıkları (Semiyojoloji)* içinde. (s. 501-730). İstanbul: Alfa Yayınları.
5. GUYTON, A. C. (2006). Regulation of Acid-Base Balance. A. C. GUYTON *Textbook of Medical Physiology* içinde, (s. 383-401). Philadelphia: Elsevier.
6. TANNER, G. A. (2003). Acid-Base Balance. G. A. TANNER *Medical physiology* içinde, (s. 426-47). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
7. GANONG, W. F. (2001). Regulation of Extracellular Fluid Composition & Volume Chapter 39. *Review of medical physiology* içinde. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill.
8. KEMPSON, S. A. (2003). The Plasma Membrane Transport and the Resting Membrane Potential. G. A. TANNER *Medical physiology* içinde, (s. 19-36). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
9. ROOS, A., BORON, W. F. Intracellular pH. *Physiological reviews* 1981; 61: 296-434.
10. ARINSOY, T. GÜNGÖR, Ö. KOÇYİĞİT, İ. Böbrek fizyopatolojisi, Türk Nefroloji Derneği, 2017.
11. Batterink J, Cessford TA, Taylor RAI. Pharmacological interventions for the acute management of hyperkalaemia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 10. Art. No.: CD010344.
12. Kraut, J.A., & Madias, N.E. (2012). Treatment of acute metabolic acidosis: a pathophysiologic approach. *Nature Reviews Nephrology*, 8, 589-601.
13. Ahn, S., Kim, Y., Sohn, C., Seo, D., Lim, K., Donnino, M., & Kim, W. (2018). Sodium bicarbonate on severe metabolic acidosis during prolonged cardiopulmonary resuscitation: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. *Journal Of Thoracic Disease*, 10(4), 2295-2302
14. Part 7: Adult Advanced Cardiovascular Life Support AHA2015

15. TINTINALLI, J. E. (2020). Local and Regional Anesthesia. *Tintinalli's Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide* içinde, (s. 236-47). Mc Graw Hill
16. Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR. Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine*. 2005 Nov;84(6):377-385.
17. TINTINALLI, J. E. (2020). Rhabdomyolysis. *Tintinalli's Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide* içinde, (s. 570-3). Mc Graw Hill
18. TINTINALLI, J. E. (2020). Toxicology. *Tintinalli's Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide* içinde, (s. 1187-329). Mc Graw Hill
19. Stolbach, A.I., Hoffman, R.S. and Nelson, L.S. (2008), Mechanical Ventilation Was Associated with Acidemia in a Case Series of Salicylate-poisoned Patients. *Academic Emergency Medicine*, 15: 866-869.
20. Donald G. Barceloux, G. Randall Bond, Edward P. Krenzelok, Hannah Cooper & J. Allister Vale (2002) American Academy of Clinical Toxicology Practice Guidelines on the Treatment of Methanol Poisoning, *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 40:4, 415-446
21. Kamel, Kamel S. Halperin, Mitchell L. Acid–Base Problems in Diabetic Ketoacidosis. *New England Journal of Medicine* 2015; 372(6):546-54
22. TINTINALLI, J. E. (2020). Diabetic Ketoacidosis. *Tintinalli's Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide* içinde, (s. 1433-40). Mc Graw Hill
23. Mohammed Al-Jaghbeer, John A. Kellum, Acid–base disturbances in intensive care patients: etiology, pathophysiology and treatment, *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2015; 30(7): 1104–11
24. GUYTON, A. C. (2006). Metabolism of Carbohydrates and Formation of Adenosine Triphosphate. *Textbook of Medical Physiology* içinde, (s. 829-39). Philadelphia: Elsevier.
25. GANONG, W. F. (2001). Energy Balance, Metabolism, & Nutrition Chapter 17. *Review of medical physiology* içinde. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill.
26. HARVEY R. A. (2011). Intermediary Metabolism. *Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry* içinde, (s.69-172). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
27. OYAR, O. ÜNLÜER, E. Acil Serviste Ultrasonografi. İzmir, Meta Yayın, 2010, 111-37.
28. BOWRA, J. Emergency Ultrasound Made Easy. 2nd edition, Elsevier, 2011, 86-97.

29. Global Facts: About Kidney Disease [Internet]. The National Kidney Foundation. 2015 <https://www.kidney.org/kidneydisease/global-facts-about-kidney-disease>
30. SUSANTĪTAPHONG P, CRUZ DN, CERDA J, ABULFARAJ M, ALQAHTANĪ F, KOULOURLDĪS I, et al. World incidence of AKI: a meta-analysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2013; 8(9):1482–93
31. UCHĪNO S, KELLUM JA, BELLOMO R, DOĪG GS, MORĪMATSU H, MORGERA S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. JAMA. 2005 Aug 17. 294(7):813-8
32. REHM M, FĪNSTERER U. Treating Intraoperative Hyperchloremic Acidosis with Sodium Bicarbonate or Tris-Hydroxymethyl Aminomethane: A Randomized Prospective Study. Anesth Analg 2003; 96:1201–8
33. HALPERIN M, CONNORS H, RELMAN A, KARNOVSKY M. Factors That Control the Effect of pH on Glycolysis in Leukocytes. The journal of biologic chemistry 1969; 244(2): 364-90
34. GUYTON, A. C. (2006). Blood Cells, Immunity, and Blood Clotting. *Textbook of Medical Physiology* içinde, (s. 419-68). Philadelphia: Elsevier.