

## Zuur-Base Stoornissen

Water dissocieert in waterstof- en hydroxylionen ( $\text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{H}^+ + \text{OH}^-$ ). In normale omstandigheden is de relatieve verhouding van  $[\text{H}^+]$  en  $[\text{OH}^-]$  constant; veranderingen (zuur-base stoornissen) zijn meestal het gevolg van een belangrijk klinisch probleem. In puur water is  $[\text{H}^+] = [\text{OH}^-]$ .

Zuur-base stoornissen kunnen op verschillende manieren geanalyseerd worden.

- De kwantitatieve benadering volgens Stewart is gebaseerd op drie onafhankelijke variabelen die de dissociatie van water, en dus de pH, bepalen: het sterke ionen verschil, de  $\text{PaCO}_2$  en de totale concentratie van niet-volatiele zwakke zuren. De Stewart methode is de meest accurate manier om zuur-base afwijkingen te verklaren en kwantitatief te interpreteren, maar is eerder complex voor een snelle klinische toepassing.
- De traditionele beschrijvende Henderson-Hasselbalch methode, gebaseerd op de verhouding tussen  $[\text{HCO}_3^-]$  en  $\text{PaCO}_2$ , volstaat dikwijls niet om het mechanisme van meer complexe zuur-base stoornissen te verklaren. Desondanks blijft het een nuttige manier om zuur-base afwijkingen snel te interpreteren en te classificeren. In die zin voldoet de Henderson-Hasselbalch methode dan ook aan de doelstellingen van deze les en is het de methode die hier gebruikt wordt om zuur-base stoornissen te analyseren.

### Definities

#### pH

$\text{pH} = -\log [\text{H}^+]$ .

De normale arteriële  $[\text{H}^+] = 40 \times 10^{-9} \text{ mol/L}$  ( $35 - 45 \times 10^{-9} \text{ mol/L}$ )  $\rightarrow \text{pH} = -\log (40 \times 10^{-9}) = 7.40$  (7.35- 7.45).

#### Zuur en base

Een zuur is een  $\text{H}^+$  donor:  $\text{HA} \leftrightarrow \text{H}^+ + \text{A}^-$ . Een sterk zuur resulteert snel en irreversibel in een stijging van  $[\text{H}^+]$ .

Een base is een  $\text{H}^+$  acceptor:  $\text{BH}^+ \leftrightarrow \text{H}^+ + \text{B}$ . Een sterke base bindt  $\text{H}^+$  snel en irreversibel.

De effecten van een zwak zuur of een zwakke base op  $[\text{H}^+]$  zijn reversibel.

#### Chemische buffer

Een buffer is een stof die in een oplossing veranderingen van  $[\text{H}^+]$ , en dus pH, minimaliseert door waterstofionen op te nemen of af te geven.

Een chemische buffer is meestal een zwak zuur met zijn geconjugeerde base. De base is een  $\text{H}^+$  acceptor, het zwakke zuur kan  $\text{H}^+$  vrijgeven; de reactie is vlot reversibel.

Een buffer is het meest efficiënt wanneer zijn dissociatie constante  $\text{pK}_a$  gelijk is aan de pH.

#### Acidemie en alkalemie, acidose en alkalose

Acidemie: serum  $\text{pH} < 7.35$ .

Alkalemie: serum  $\text{pH} > 7.45$ .

Acidemie en alkalemie verwijzen naar het netto resultaat van een zuur-base stoornis of van een combinatie van zuur-base stoornissen, maar ze verwijzen niet naar het onderliggende mechanisme.

Acidose refereert naar de primaire pathofysiologische processen en hun compensatoire mechanismen die resulteren in een accumulatie van zuren of een verlies van basen, waardoor de pH daalt.

Alkalose refereert naar de primaire pathofysiologische processen en hun compensatoire mechanismen die resulteren in een accumulatie van basen of een verlies van zuren, waardoor de pH stijgt.

Metabole acidose of alkalose wijst op een primaire verandering van het serum  $[\text{HCO}_3^-]$ .

Respiratoire acidose of alkalose wijst op een primaire verandering van de  $\text{PCO}_2$ .

#### Base excess

Base excess (BE) is de hoeveelheid van een sterk zuur ( $\text{BE} < 0$ ) of een sterk base ( $\text{BE} > 0$ ) die nodig is om 1 liter bloed in vitro blootgesteld aan een  $\text{PCO}_2 = 40 \text{ mmHg}$  tot een  $\text{pH} = 7.4$  te brengen.

Bij een bloedgas analyse wordt het BE berekend aan de hand van een algoritme gebaseerd op plasma pH, bloed  $\text{PCO}_2$ , en hemoglobine concentratie.

Het BE verwijst naar de niet-respiratoire, dus metabole, component van een zuur-base stoornis. Een  $\text{BE} < 0$  en een  $\text{BE} > 0$  suggereren respectievelijk een metabole acidose en metabole alkalose.

### Anion gap

De anion gap (AG) =  $[Na^+] + [K^+] - [Cl^-] - [HCO_3^-]$ .

Volgens het principe van elektrische neutraliteit in een open vochtcompartiment wijst een AG op de aanwezigheid van ongemeten ionen: AG = ongemeten anionen – ongemeten kationen.

De normale AG is ongeveer 12 (8 – 13) mEq/L.

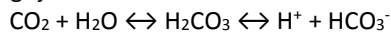
### Regulatie van het zuur-base evenwicht

Het lichaam beschikt over uitgebreide homeostatische mechanismen om de extracellulaire  $[H^+]$  binnen nauwe grenzen te houden: chemische buffering, en pulmonale en renale regulatie.

#### *Chemische buffering*

Intra- en extracellulaire chemische buffersystemen reageren snel op stoornissen in het zuur-base evenwicht.

De belangrijkste extracellulaire buffer is de bicarbonaat/koolstofdioxide buffer.



De Henderson-Hasselbalch vergelijking voor de bicarbonaat buffer:

$$pH = 6.4 + \log \left( \frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]} \right)$$

In deze vergelijking kan  $[H_2CO_3]$  vervangen worden door de  $pCO_2$ , mits aanpassing van de dissociatieconstante:

$$pH = 6.1 + \log \left( \frac{[HCO_3^-]}{0.03 \times pCO_2} \right)$$

Het enzyme koolzuuranhydrase (in endothelium, rode bloedcellen en nieren) versnelt in belangrijke mate de omzetting van water en koolstofdioxide tot koolzuur. De dissociatie constante van de bicarbonaat buffer verschilt vrij veel van de normale arteriële pH, maar toch is het een belangrijke buffer omwille van zijn hoge concentratie in het extracellulair vocht, en door de bijkomende renale controle van  $[HCO_3^-]$  en de pulmonale controle van  $PCO_2$ .

Intracellulaire buffer systemen zijn de hemoglobine buffer in de rode bloedcellen, en de proteïne en fosfaat buffer systemen. De hemoglobine buffer is het tweede belangrijkste buffer systeem. Het zorgt ervoor dat een groot gedeelte van het extrapulmonale koolzuurgas naar de longen getransporteerd wordt als plasma bicarbonaat dat in de longen weer omgezet wordt tot koolzuurgas en zo geëlimineerd wordt.

Wanneer de extracellulaire bicarbonaat buffer volledig verbruikt is, wordt het bot een belangrijke buffer. Langdurige acidemie kan zo bijdragen tot demineralisatie van het bot en osteoporose.

#### *Pulmonale regulatie*

De pulmonale regulatie van de  $PaCO_2$  gebeurt door aanpassing van het adem minuutvolume. De pulmonale regulatie gebeurt trager dan de buffering door de bicarbonaatbuffer en er wordt nooit een volledige compensatie bereikt.

Centrale chemoreceptoren detecteren een daling van de pH in het cerebrospinaal vocht, de ademhaling wordt gestimuleerd, en  $CO_2$  wordt geëlimineerd. Het adem minuutvolume neemt toe met 1 – 4 L/min voor elke stijging van de  $PaCO_2$  met 1 mmHg. Voor een  $PaCO_2$  van 40 tot 50 mmHg is de verhouding tussen de  $PaCO_2$  en het minuutvolume ongeveer lineair.

Perifere chemoreceptoren zijn gevoelig voor veranderingen in  $PaCO_2$ , pH, en arteriële perfusiedruk, maar vooral voor veranderingen in  $PaO_2$ . Ze communiceren met de centrale respiratoire centra via de glosso-faryngeale zenuwen.

#### *Renale regulatie*

De nieren kunnen het zuur-base evenwicht beïnvloeden door aanpassing van de reabsorptie van  $HCO_3^-$  en van de excretie van  $H^+$ . Renale buffering gebeurt laattijdiger dan chemische buffering: 12 tot 24 u nadat de zuur-base afwijkingen optreden, met een maximaal effect na enkele dagen.

Renale buffering bij acidose gebeurt via 3 mechanismen:

- Reabsorptie van gefiltreerd  $HCO_3^-$ , hoofdzakelijk in de proximale tubuli (80 – 90 %), waar de protonpomp gekoppeld is aan de reabsorptie van natriumionen.
- Excretie van titreerbare zuren:  $H^+$  combineert in de renale tubuli met  $HPO_4^{2-}$  tot  $H_2PO_4^-$  dat in de urine wordt uitgescheiden.
- Ammonia ( $NH_3$ ) vormt met  $H^+$  het ammonium ion ( $NH_4^+$ ) dat in de urine uitgescheiden wordt.

De urinaire buffers hebben een vrij constante concentratie, maar geraken uitgeput bij ernstige acidose. Dan wordt de ammoniabuffer belangrijk omdat tubuluscellen bij acidose meer ammonia kunnen produceren (door deaminatie van glutamine).

Bij alkalose kunnen de nieren grote hoeveelheden bicarbonaat uitscheiden.

### **Zuur-base stoornissen en aandachtspunten bij anesthesie**

#### *Acidemie en anesthesie*

Bij ernstige acidemie kan het aangewezen zijn om de ingreep uit te stellen en eerst de onderliggende oorzaak te behandelen. Houd er wel rekening mee dat onmiddellijke heekunde kan vereist zijn voor de oorzakelijke behandeling van acidemie.

Mogelijke perioperatieve problemen bij acidemie:

- Hemodynamische instabiliteit en gedaalde respons op vasopressoren en inotropica.
- Ritmestoornissen.
- Hyperkaliëmie.
- Hyperglycemie.
- Respiratoir falen.

#### *Alkalemie en anesthesie*

Mogelijke perioperatieve problemen bij alkalemie:

- Coronaire vasospasme en myocardiale ischemie.
- Hypokaliëmie en een verlaagde drempel voor ritmestoornissen.
- Hypocalcemie.
- Cerebrale vasoconstrictie en verminderde cerebrale perfusie.
- Respiratoire depressie.

### **Enkelvoudige zuur-base stoornissen**

Afwijking	pH	Primaire verandering	Compensatoire reactie
Metabole acidose	< 7.35	↓ [HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ]	↓ PCO <sub>2</sub> (1.2 mmHg per 1 mEq/L ↓ [HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ])
Metabole alkalose	> 7.45	↑ [HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ]	↑ PCO <sub>2</sub> (0.7 mmHg per 1 mEq/L ↑ [HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ])
Respiratoire acidose	< 7.35	↑ PCO <sub>2</sub>	↑ [HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ] (Acuut: 1 mEq per 10 mmHg ↑ PCO <sub>2</sub> ) (Chronisch: 4 mEq per 10 mmHg ↑ PCO <sub>2</sub> )
Respiratoire alkalose	> 7.45	↓ PCO <sub>2</sub>	↓ [HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ] (Acuut: 2 mEq per 10 mmHg ↓ PCO <sub>2</sub> ) (Chronisch: 5 mEq per 10 mmHg ↓ PCO <sub>2</sub> )

### **Metabole acidose**

#### *Oorzaken van metabole acidose*

Er wordt onderscheid gemaakt tussen metabole acidose met hoge AG en metabole acidose met normale AG.

Een hoge AG metabole acidose wijst op een verhoogde concentratie van niet-volatiele zuren. Mogelijke oorzaken zijn onder andere:

- Verminderde excretie van endogene niet-volatiele zuren (bijvoorbeeld bij nierfalen).
- Verhoogde productie/vrijzetting van endogene niet-volatiele zuren: ketoacidose (diabetes mellitus, alcoholisme, ondervoeding, langdurig vasten), lactaatacidose met weefselhypoxie (hypoperfusie, sepsis, epilepsie), lactaatacidose zonder weefselhypoxie (leverdysfunctie, ethanol, maligniteiten, metformine), rhabdomyolyse.
- Ingestie van exogene niet-volatiele zuren of van stoffen die gemetaboliseerd worden tot niet-volatiele zuren: ethanol, methanol, ethyleenglycol, paraldehyde, salicylaten.

Een normale AG metabole acidose wordt veroorzaakt door een gedaalde renale reabsorptie van HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> of door verhoogde HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> verliezen. Enkele van de meest voorkomende oorzaken zijn:

- Abnormaal gastrointestinaal HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> verlies: diarree, gastrointestinale fistels, ureterosigmoïdostomie, biliare drainage
- Renaal HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> verlies: vroege nierinsufficiëntie, acetazolamide.
- Intraveneuze toediening van grote hoeveelheden NaCl 0.9 %.
- Bijnierinsufficiëntie.

### *Behandeling van metabole acidose*

De behandeling van metabole acidose is in de eerste plaats oorzakelijk.

Een behandeling met  $\text{NaHCO}_3$  is slechts aangewezen in welbepaalde omstandigheden, want deze therapie heeft potentieel belangrijke nadelen.

Behandeling met  $\text{NaHCO}_3$ :

- Bij zeer ernstige metabole acidose met  $\text{pH} < 7.1$  (zonder een component van respiratoire acidose) of bij metabole acidose met geassocieerde problemen zoals bijvoorbeeld chronische nierinsufficiëntie, levensbedreigende hyperkaliëmie of salicylaatintoxicatie.
- Bij ARDS met permissieve hypercapnie kan  $\text{NaHCO}_3$  toegediend worden vanaf een  $\text{pH}$  van 7.2.

Dosis  $\text{NaHCO}_3$ :

- Doel: correctie tot een  $\text{pH}$  van 7.2.
- Berekening van het  $[\text{HCO}_3^-]$  tekort =  $0.7 \times \text{lichaamsgewicht (in kg)} \times (24 - [\text{HCO}_3^-]_{\text{serum}})$

Nevenwerkingen van  $\text{NaHCO}_3$  zijn o.a.: hypernatriëmie en hyperosmolariteit, volumeoverbelasting,  $\text{CO}_2$  productie met intracellulaire acidose en acidose in het cerebrospinaal vocht, negatief inotrop effect, hypokaliëmie, toename van de affiniteit van hemoglobine voor zuurstof, verhoogde lactaatproductie.

### **Metabole alkalose**

De respiratoire compensatie van metabole alkalose blijft in vele gevallen beperkt. Metabole alkalose gaat zeer dikwijls gepaard met hypokaliëmie, hypofosfatemie en hypochloremie.

#### *Oorzaken van metabole alkalose*

Metabole alkalose wordt veroorzaakt door een verlies van zuren, door alkali toediening, door shifting van  $\text{H}^+$  naar intracellulair of door  $\text{HCO}_3^-$  retentie. Er wordt onderscheid gemaakt tussen chloorgevoelige en chloorresistente metabole alkalose.

Chloorgevoelige metabole alkalose ( $[\text{Cl}^-]_{\text{urine}} < 10 - 20 \text{ mEq/L}$ ) is meestal gerelateerd aan volumedepletie, overdreven verlies van  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Na}^+$  en  $\text{HCO}_3^-$  reabsorptie, en  $\text{H}^+$  en  $\text{K}^+$  excretie. De meest voorkomende oorzaken zijn gastrointestinale verliezen (braken, chloordiarree, fistels, velleus adenoma), diuretica-toediening, posthypercapnische alkalose, toediening van een hoge dosis penicilline. Chloorgevoelige metabole alkalose kan gecorrigeerd worden door toediening van  $\text{NaCl}$ .

Chloorresistente metabole alkalose ( $[\text{Cl}^-]_{\text{urine}} > 20 \text{ mEq/L}$ ) kan niet gecorrigeerd worden door  $\text{NaCl}$  toediening. Typische oorzaken zijn o.a. primair of secundair hyperaldosteronisme, hypokaliëmie, Cushing, massieve transfusie (citraat), hypercalcemie.

#### *Behandeling van metabole alkalose*

De behandeling is in de eerste plaats causaal.

Bij chloorgevoelige metabole alkalose kan een  $\text{Cl}^-$  bevattend infuus aangewezen zijn ( $\text{NaCl}$  +/-  $\text{KCl}$ ).

Bij nood aan een diureticum is acetazolamide het keuzeproduct.

Slechts zelden is er een indicatie voor arginine  $\text{HCl}$  of  $\text{NH}_4\text{Cl}$ .

### **Respiratoire acidose**

De acute compensatoire reactie bij respiratoire acidose is beperkt. Na 24 u neemt de renale compensatie toe. Respiratoire acidose kan gepaard gaan met hypoxemie.

#### *Oorzaken van respiratoire acidose*

Respiratoire acidose ontstaat wanneer het ademminuutvolume onvoldoende is om de  $\text{CO}_2$  te elimineren.

Alveolaire hypoventilatie door een daling van de ademhalingsfrequentie en/of het getijdvolume als gevolg van o.a. depressie van het centraal zenuwstelsel, neuromusculaire pathologie, thoracale of pulmonale pathologie, bovenste luchtwegobstructie, mechanische hypoventilatie bij een beademde patiënt.

Een verhoogde  $\text{CO}_2$  productie (met onvoldoende stijging van het ademminuutvolume), onder andere door glucose overbelasting, sepsis, bicarbonaattoediening, shivering, maligne hyperthermie, thyreotoxische storm, status epilepticus.

#### *Behandeling van respiratoire acidose*

De behandeling is zo mogelijk causaal.

Bij ernstige progressieve respiratoire acidose, carbonarcose of uitputting is beademing aangewezen. Te snelle correctie van chronische hypercapnie moet vermeden worden (risico op plotse stijging van de pH in het cerebrospinaal vocht met epilepsie tot gevolg).

Bij patiënten met acute respiratoire acidose op een vooraf bestaand chronisch obstructief longlijden wordt geen normale PCO<sub>2</sub> nagestreefd, maar een herstel tot de vooraf bestaande PCO<sub>2</sub>.

### **Respiratoire alkalose**

#### *Oorzaken van respiratoire alkalose*

Respiratoire alkalose ontstaat wanneer het ademminuutvolume hoger is dan nodig om de CO<sub>2</sub> te elimineren. Hyperventilatie (stijging van de ademhalingsfrequentie en/of het getijdevolume) kan onder andere veroorzaakt worden door angst, pijn, sepsis, koorts, hyperthyroidie, hypoxie, pathologie van het centraal zenuwstelsel, hyperventilatiesyndroom, bepaalde medicatie, mechanische hyperventilatie bij beademde patiënt.

#### *Behandeling van respiratoire alkalose*

De behandeling is causaal.

### **De praktische aanpak van zuur-base stoornissen**

Correleer steeds laboresultaten met anamnestiche en klinische gegevens.

1. Bepaal op basis van de pH of er een acidemie (pH < 7.35) of een alkalemie (pH > 7.45) aanwezig is.
2. Is de primaire oorzaak van de zuur-base stoornis respiratoir of metabool?
  - a. Bij een metabole oorzaak kijken pH en [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] in dezelfde richting af van de normale waarden.
  - b. Bij een respiratoire oorzaak kijken pH en PCO<sub>2</sub> in tegenovergestelde richting af van de normale waarden.
3. Is er een compensatoir respons? Is het compensatoir respons adequaat en volledig (zie tabel "Enkelvoudige zuur-base stoornissen")?
4. Betreft het een enkelvoudige of complexe zuur-base stoornis?
  - a. Bij een duidelijk uitgesproken enkelvoudige zuur-base stoornis wijken primaire en compensatoire veranderingen (↓ of ↑) van PCO<sub>2</sub> en [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] steeds in dezelfde richting af van het normale.
  - b. Als de PCO<sub>2</sub> en [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] in tegengestelde richting van het normale afwijken is er zeker een complexe zuur-base stoornis aanwezig.
  - c. Een compensatoir respons dat in belangrijke mate afwijkt van de verwachte waarde kan wijzen op:
    - Een complexe zuur-base stoornis (ook al is de richting van de afwijkingen compatibel met een enkelvoudige zuur-base stoornis).
    - Een overgangsfase tussen een acute en een chronische respiratoire zuur-base stoornis (de gemeten waarde ligt tussen de berekende compensatoire waarden voor een acute en chronische respiratoire acidose of alkalose).
5. Bij een primair respiratoir proces: bepaal of het acuut of chronisch is.
6. Bij vermoeden van een metabole acidose: bereken de anion gap (AG = [Na<sup>+</sup>] - [Cl<sup>-</sup>] - [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>]). Een sterk gestegen AG (> 20 mEq/L) wijst meestal op een metabole acidose.  
Bij een hoge AG metabole acidose: bereken de delta ratio.
7. Correleer je besluiten met de klinische context en identificeer de oorzaak (oorzaken) van de zuur-base stoornis(sen).