



ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ  
ΓΙΑ ΤΑ ΥΓΡΑ, ΤΟΥΣ ΗΛΕΚΤΡΟΛΥΤΕΣ  
ΚΑΙ ΤΗΝ ΟΞΕΟΒΑΣΙΚΗ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑ



**Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο**

# Υγρών, Ηλεκτρολυτών & Οξεοβασικής Ισορροπίας

**11<sup>ο</sup> Σεμινάριο**

**Διαταραχές Οξεοβασικής Ισορροπίας**

Σε συνεργασία με:  
Νεφρολογικό Τμήμα  
Γενικού Νοσοκομείου Κομοτηνής  
«Σισμανόγλειο»

Υπό την αιγίδα:

Υπουργείου Υγείας



4<sup>η</sup> Υγειονομικής Περιφέρειας  
Μακεδονίας και Θράκης



Ελληνικής Νεφρολογικής Εταιρείας

**22-23** Σεπτεμβρίου 2017

Αμφιθέατρο Ιδρύματος "Παπανικολάου"

**Κομοτηνή**

**Βιβλίο Πρακτικών**

Νέο Σύστημα ΑΠΚ **Homechoice Claria**

## Σχεδιασμένο με στόχο να αλλάξει ριζικά τον κόσμο της ΠΚ.



### Νέα Χαρακτηριστικά

- Αμφίδρομη επικοινωνία: εξ αποστάσεως αλλαγή των προγραμμάτων της συσκευής
- Εξ αποστάσεως αναβαθμίσεις του λογισμικού και τεχνική υποστήριξη
- 200% μεγαλύτερη οθόνη για βελτιωμένη ορατότητα συγκριτικά με τον αρχικό κυκλοποιητή ΑΠΚ **Homechoice**

### Το σύστημα ΑΠΚ Homechoice Claria που διαθέτει πλέον την πλατφόρμα συνδεσιμότητας Sharesource.

Σήμερα, οι περισσότεροι από τους ασθενείς σας που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση μπορούν να επωφεληθούν από την κατ' οίκον θεραπεία. Η αμφίδρομη συνδεσιμότητα σας παρέχει τη δυνατότητα όχι μόνο να ελέγχετε τα προγράμματα της συσκευής, αλλά και να τα ρυθμίζετε εξ αποστάσεως, γεγονός που διευκολύνει την προδραστική λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Με άλλα λόγια, αφορά στο εγχείρημα της Baxter να μεταφέρει το ιατρείο σας στους ασθενείς σας.



Baxter, Homechoice, Homechoice Claria and Sharesource είναι εμπορικά σήματα της of Baxter International Inc.

### **BAXTER (Hellas) Ε.Π.Ε.**

Μαρίνου Αντύπα 47 & Ανάφης, Τ.Κ. 141 21 Ν. Ηράκλειο, Αττική  
Τηλ.: 210 28 80 000, Fax: 210 99 68 890  
[www.baxter.gr](http://www.baxter.gr)

## **ΒΙΒΛΙΟ ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ**

**Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο  
Υγρών, Ηλεκτρολυτών και Οξεοβασικής Ισορροπίας  
22 & 23 Σεπτεμβρίου 2017  
Αμφιθέατρο Ιδρύματος «Παπανικολάου»,  
Κομοτηνή**

**11<sup>ο</sup> Σεμινάριο: Διαταραχές Οξεοβασικής Ισορροπίας**

### **Οργάνωση**

Ινστιτούτο Μελέτης και Ενημέρωσης  
για τα Υγρά, τους Ηλεκτρολύτες και την Οξεοβασική Ισορροπία

### **Σε συνεργασία με:**

Νεφρολογικό Τμήμα  
Γενικού Νοσοκομείου Κομοτηνής «Σισμανόγλειο»

### **Υπό την αιγίδα:**

Υπουργείου Υγείας  
4<sup>ης</sup> Υγειονομικής Περιφέρειας Μακεδονίας και Θράκης  
Ελληνικής Νεφρολογικής Εταιρείας

**Επιμέλεια έκδοσης: Κωνσταντίνος Μαυροματίδης**



Copyright

**Κωνσταντίνος Μαυροματίδης**

Ηλεκτρονική σελιδοποίηση - Εκτύπωση: AltaVista, 2310 283949

Απαγορεύεται η αναδημοσίευση και γενικά η αναπαραγωγή στο σύνολο ή κατά τμήμα του παρόντος έργου, με οποιοδήποτε μέσο ή τρόπο, σύμφωνα με το Ν. 2387/1920, τα Ν.Δ. 3565/56, το Ν. 100/75 και τους λοιπούς κανόνες διεθνούς δικαίου, χωρίς την άδεια του συγγραφέα

Χαιρετισμός Οργανωτικής Επιτροπής .....	9
Οργάνωση Σεμιναρίου .....	10
Ομιλητές / Προεδρεία / Σχολιαστές .....	11
<b>Στρογγυλό τραπέζι I: Εισαγωγικές γνώσεις στην οξεοβασική ισορροπία</b>	
<b>Προεδρείο: Φ. Παπουλίδου - Χ. Κασίνας</b>	
Φυσιολογία της οξεοβασικής ισορροπίας - Ποια είναι η σημασία της για την κυτταρική λειτουργία; .....	18
<b>Σ. Μιχαήλ</b>	
Ποια είναι η λειτουργία των ρυθμιστικών διαλυμάτων στον οργανισμό και ποια η συμβολή τους στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας; .....	83
<b>Ε. Φράγκου</b>	
Ποια είναι η απάντηση του νεφρού σε ένα φορτίο οξέος ή βάσης; .....	101
<b>Ε. Κασιμάτης</b>	
Ποια είναι η σημασία του πνεύμονα ως αντιρροπιστικού οργάνου στην οξεοβασική ισορροπία; .....	115
<b>Δ. Λαγονίδης</b>	
<b>Σχόλια - Παραδείγματα: Π. Πασαδάκης</b>	

Στρογγυλό τραπέζι II: Επιπτώσεις της οξέωσης και αλκάλωσης

Προεδρείο: Χ. Συργάνης - Δ. Παπαδοπούλου

Επιπτώσεις της οξέωσης στην καρδιά και τον εγκέφαλο ..... 136

**Γ. Κουτρούμπας**

Επιπτώσεις της οξέωσης στους μύες, τα νεύρα και το έντερο ..... 149

**Χ. Πλέρος**

Επιπτώσεις της αλκάλωσης στην καρδιά και τον εγκέφαλο ..... 165

**Κ. Αδαμίδης**

Επιπτώσεις της αλκάλωσης στους μύες, τα νεύρα και το έντερο ..... 182

**Μ. Τσιάτσιου**

Σχόλια - Παραδείγματα: Ν. Παπαγαλάνης

Στρογγυλό τραπέζι III: Αναπνευστικές οξεοβασικές διαταραχές

Προεδρείο: Ν. Αφεντάκης - Σ. Κατσούδας

Παθοφυσιολογία και σημειολογία της αναπνευστικής οξέωσης ..... 210

**Δ. Μπαχαράκη**

Διάγνωση και αντιμετώπιση της αναπνευστικής οξέωσης ..... 223

**Κ. Κατωπόδης**

Παθοφυσιολογία και σημειολογία της αναπνευστικής αλκάλωσης ..... 242

**Γ. Τουλκερίδης**

Διάγνωση και αντιμετώπιση της αναπνευστικής αλκάλωσης ..... 263

**Κ. Κανταρτζή**

Σχόλια - Παραδείγματα: Γ. Μπαλτόπουλος

Στρογγυλό τραπέζι IV: Οξεοβασικές διαταραχές σε διάφορους ασθενείς

Προεδρείο: Ι. Στεφανίδης - Α. Παπαγιάννη

Οξεοβασικές διαταραχές στον ασθενή κατά  
και μετά την αναισθησία ..... 282

**Ε. Μουλούδη**

Οξεοβασικές διαταραχές στον υπερτασικό ασθενή ..... 297

**Ε. Καλογιαννίδου**

Διαφορική διάγνωση της υπερχλωραιμικής μεταβολικής οξέωσης ..... 326

**Μ. Σονικιάν**

Οξεοβασικές διαταραχές στο παιδί ..... 360

**Ν. Καπλάνης**

Σχόλια - Παραδείγματα: Σ. Παναγούτσος

Στρογγυλό τραπέζι V: Διάφορα θέματα οξεοβασικών  
διαταραχών I

Προεδρείο: Κ. Σιαμόπουλος - Β. Λιακόπουλος

Οξείες οξεοβασικές διαταραχές ..... 412

**Ε. Ντουούση**

Γαλακτική οξέωση ..... 435

**Ε. Γιαννάτος**

Χρήση των διπτανθρακικών σε διαβητική κετοξέωση  
και γαλακτική οξέωση ..... 436

**Π. Κρίκη**

Παθογένεια, συνέπειες και θεραπεία της  
μεταβολικής οξέωσης της ΧΝΝ ..... 459

**Χ. Δημητριάδης**

Σχόλια - Παραδείγματα: Γ. Φιλντίσης

Στρογγυλό τραπέζι VI: Διάφορα θέματα οξεοβασικών  
διαταραχών II

Προεδρείο: Κ. Σόμπολος - Α. Σιούλης

Διάγνωση και αντιμετώπιση της μεταβολικής αλκάλωσης ..... 478

**Μ. Καλιεντζίδου**

Οξεοβασικές διαταραχές σε μεταμοσχευμένους ασθενείς ..... 494

**Γ. Μυσερλής**

Μικτές οξεοβασικές διαταραχές. Τι θεωρείται μικτή διαταραχή  
και πως αντιμετωπίζεται; ..... 495

**Σ. Ρουμελιώτης**

Θεραπεία των οξεοβασικών διαταραχών ..... 509

**Σ. Κατσούδας**

Σχόλια - Παραδείγματα: Μ. Θεοδωρίδης

Κλινικό φροντιστήριο: Φυσιολογία της οξεοβασικής  
ισορροπίας - Ερμηνεία αερίων αίματος ..... 526

Εισηγητής: Κ. Μαυροματίδης



Αγαπητοί συνάδελφοι,

Με ιδιαίτερη χαρά σας καλωσορίζουμε στο **Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Υγρών, Ηλεκτρολυτών και Οξεοβασικής Ισορροπίας** που θα διεξαχθεί στις **22 & 23 Σεπτεμβρίου 2017** στην Κομοτηνή.

Το 11<sup>ο</sup> σεμινάριο έχει ως θέμα τις **Διαταραχές Οξεοβασικής Ισορροπίας** και οργανώνεται από το **Ινστιτούτο Μελέτης και Ενημέρωσης για τα Υγρά, τους Ηλεκτρολύτες και την Οξεοβασική Ισορροπία** σε συνεργασία με το **Νεφρολογικό Τμήμα του Γενικού Νοσοκομείου Κομοτηνής «Σισμανόγλειο»**.

Το επιστημονικό πρόγραμμα περιλαμβάνει **έξι θεματικά στρογγυλά τραπέζια** όπου θα αναλυθούν σε βάθος θέματα σημαντικά, τα οποία θα συνδυαστούν με την παρουσίαση των σύγχρονων ερευνητικών, διαγνωστικών και θεραπευτικών εξελίξεων με την κλινική εφαρμογή τους, ενώ την **Παρασκευή, 22 Σεπτεμβρίου 2017 και ώρα 09:00-14:00** θα προηγηθεί το Κλινικό Φροντιστήριο με θέμα **«Φυσιολογία της οξεοβασικής ισορροπίας - Ερμηνεία αερίων αίματος»** για την καλύτερη ενημέρωση των νεαρότερων συναδέλφων.

Ευχαριστούμε για την παρουσία και την ενεργό συμμετοχή σας στο 11<sup>ο</sup> Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Υγρών, Ηλεκτρολυτών και Οξεοβασικής Ισορροπίας.

Με εκτίμηση

Εκ μέρους της οργανωτικής επιτροπής

**Κωνσταντίνος Μαυροματίδης**

Νεφρολόγος

Συντονιστής Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος,

Γενικό Νοσοκομείο «Σισμανόγλειο», Κομοτηνή

## Οργάνωση

---

Ινστιτούτο Μελέτης και Ενημέρωσης για τα υγρά,  
τους Ηλεκτρολύτες και την Οξεοβασική Ισορροπία

### **Σε συνεργασία με:**

Νεφρολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Κομοτηνής  
«Σισμανόγλειο»

### **Υπό την αιγίδα:**

Υπουργείου Παιδείας  
4<sup>ης</sup> Υγειονομικής Περιφέρειας Μακεδονίας και Θράκης  
Ελληνικής Νεφρολογικής Εταιρείας

## Οργανωτική Επιτροπή:

---

**Πρόεδρος:** Μαυροματίδης Κωνσταντίνος

**Μέλη:** Γεωργουλίδου Αναστασία  
Ρωμανίδου Γιούλια  
Μπακαλούδης Αθανάσιος  
Καλογιαννίδου Ειρήνη  
Παρόγλου Ιωάννης  
Σίμογλου Λάμπρος  
Οσμάν Ναζλή  
Αριστεινίδου Μαρίνα  
Βαλασίδου Αποστολία  
Αχμέτ Χαντάν

- ΑΔΑΜΙΔΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ** *Νεφρολόγος, Μονάδα Χρόνιας Αιμοκάθαρσης «Βιονεφρος», Αθήνα*
- ΑΦΕΝΤΑΚΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ** *Νεφρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ Νεφρολογικής Κλινικής, Γενικό Νοσοκομείο «Γ. Γεννηματάς», Αθήνα*
- ΓΙΑΝΝΑΤΟΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ** *Νεφρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ Μονάδας Τεχνητού Νεφρού, Γενικό Νοσοκομείο Κεφαλονιάς, Κεφαλονιά*
- ΔΗΜΗΤΡΙΑΔΗΣ ΧΡΥΣΟΣΤΟΜΟΣ** *Νεφρολόγος, Επιμελητής Α΄ Πανεπιστημιακής Νεφρολογικής Κλινικής ΑΠΘ, Γενικό Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη*
- ΓΕΟΔΩΡΙΔΗΣ ΜΑΡΙΟΣ** *Νεφρολόγος, Επιμελητής Α΄ Πανεπιστημιακής Νεφρολογικής Κλινικής, Γενικό Νοσοκομείο Έβρου, Αλεξανδρούπολη*
- ΚΑΛΙΕΝΤΖΙΔΟΥ ΜΑΡΙΑ** *Νεφρολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ Νεφρολογικής Κλινικής, Γενικό Νοσοκομείο Καβάλας, Καβάλα*
- ΚΑΛΟΓΙΑΝΝΙΔΟΥ ΕΙΡΗΝΗ** *Νεφρολόγος, Κομοτηνή*
- ΚΑΝΤΑΡΤΖΗ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΑ** *Επίκουρη Καθηγήτρια Νεφρολογίας, Πανεπιστημιακή Νεφρολογική Κλινική ΔΠΘ, Γενικό Νοσοκομείο Έβρου, Αλεξανδρούπολη*

**ΚΑΠΛΑΝΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ**

*Νεφρολόγος, Μονάδα Χρόνιας  
Αιμοκάθαρσης «Θεραπευτική»,  
Θεσσαλονίκη*

**ΚΑΣΙΜΑΤΗΣ ΕΥΣΤΡΑΤΙΟΣ**

*Νεφρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ,  
Νεφρολογική Κλινική ΑΠΘ, Γενικό  
Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο»,  
Θεσσαλονίκη*

**ΚΑΤΣΙΝΑΣ ΧΡΗΣΤΟΣ**

*Νεφρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ,  
Μονάδα Τεχνητού Νεφρού, Γενικό  
Νοσοκομείο «Μποδοσάκειο»,  
Πτολεμαΐδα*

**ΚΑΤΣΟΥΔΑΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝ**

*Νεφρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ  
Πανεπιστημιακής Νεφρολογικής  
Κλινικής, Γενικό Νοσοκομείο  
«Αττικόν», Αθήνα*

**ΚΑΤΩΠΟΔΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ**

*Νεφρολόγος, Συντονιστής Διευθυντής  
Μονάδας Τεχνητού Νεφρού, Γενικό  
Νοσοκομείο Άρτας, Άρτα*

**ΚΟΥΤΡΟΥΜΠΑΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ**

*Νεφρολόγος, Επιμελητής Α'  
Νεφρολογικού Τμήματος, Γενικό  
Νοσοκομείο «Αχιλλοπούλειο», Βόλος*

**ΚΡΙΚΗ ΠΕΛΑΓΙΑ**

*Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Α'  
Πανεπιστημιακής Νεφρολογικής  
Κλινικής, Γενικό Νοσοκομείο Έβρου,  
Αλεξανδρούπολη*

**ΛΑΓΟΝΙΔΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ**

*Πνευμονολόγος - Εντατικολόγος,  
Συντονιστής Διευθυντής Μονάδας  
Εντατικής Θεραπείας, Γενικό  
Νοσοκομείο Γιαννιτσών, Γιαννιτσά*

**ΛΙΑΚΟΠΟΥΛΟΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ**

*Επίκουρος Καθηγητής Νεφρολογίας  
Τμήματος Νεφρολογίας και  
Υπέρτασης Α΄ Παθολογικής Κλινικής,  
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο  
«ΑΧΕΠΑ», Τμήμα Ιατρικής ΑΠΘ,  
Θεσσαλονίκη*

**ΜΑΥΡΟΜΑΤΙΔΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ**

*Νεφρολόγος, Συντονιστής Διευθυντής  
Νεφρολογικού Τμήματος, Γενικό  
Νοσοκομείο «Σισμανόγλειο», Κομοτηνή*

**ΜΙΧΑΗΛ ΣΠΥΡΙΔΩΝ**

*Νεφρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ  
Νεφρολογικού Τμήματος, Γενικό  
Νοσοκομείο «Λαϊκό», Αθήνα*

**ΜΟΥΛΟΥΔΗ ΕΛΕΝΗ**

*Αναισθησιολόγος - Εντατικολόγος,  
Διευθύντρια ΕΣΥ Μονάδας Εντατικής  
Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο  
«Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη*

**ΜΠΑΛΤΟΠΟΥΛΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ**

*Ομότιμος καθηγητής Εντατικολογίας  
- Πνευμονολογίας Εθνικού &  
Καποδιστριακού Πανεπιστημίου  
Αθηνών και Συντονιστής ΜΕΘ ΙΑΣΩ  
Ελλάδας- Global Σύμβουλος Fzen  
Malta*

**ΜΠΑΧΑΡΑΚΗ ΔΗΜΗΤΡΑ**

*Νεφρολόγος, Διευθύντρια  
ΕΣΥ Νεφρολογικής Κλινικής,  
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο  
«Αττικόν», Αθήνα*

**ΜΥΣΕΡΛΗΣ ΓΡΗΓΟΡΙΟΣ**

*Νεφρολόγος, Διευθυντής  
ΕΣΥ Χειρουργικής Κλινικής  
Μεταμοσχεύσεων ΑΠΘ, Γενικό  
Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο»,  
Θεσσαλονίκη*

**ΝΤΟΥΝΟΥΣΗ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ**

*Νεφρολόγος, Επίκουρος Καθηγήτρια  
Νεφρολογίας, Διευθύντρια  
Νεφρολογικής Κλινικής, Τμήμα  
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων,  
Ιωάννινα*

**ΠΑΝΑΓΟΥΤΣΟΣ ΣΤΥΛΙΑΝΟΣ**

*Καθηγητής Νεφρολογίας,  
Πανεπιστημιακή Νεφρολογική Κλινική  
ΔΠΘ, Γενικό Νοσοκομείο Έβρου,  
Αλεξανδρούπολη*

**ΠΑΠΑΓΑΛΑΝΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ**

*Νεφρολόγος, τ. Συντονιστής  
Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος,  
Γενικό Νοσοκομείο «Κοργιαλένιο  
-Μπενάκειο», Αθήνα*

**ΠΑΠΑΓΙΑΝΝΗ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ**

*Καθηγήτρια Νεφρολογίας,  
Νεφρολογική Κλινική ΑΠΘ, Γενικό  
Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο»,  
Θεσσαλονίκη, Πρόεδρος Ε.Ν.Ε*

**ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ ΔΩΡΟΘΕΑ**

*Νεφρολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ  
Νεφρολογικής Κλινικής, Γενικό  
Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου»,  
Θεσσαλονίκη*

**ΠΑΠΟΥΛΙΔΟΥ ΦΑΝΗ**

*Νεφρολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ  
Νεφρολογικής Κλινικής, Γενικό  
Νοσοκομείο Καβάλας, Καβάλα*

**ΠΑΣΑΔΑΚΗΣ ΠΛΟΥΜΗΣ**

*Καθηγητής Νεφρολογίας, Τμήμα  
Ιατρικής ΔΠΘ, Διευθυντής  
Πανεπιστημιακής Νεφρολογικής  
Κλινικής, Γενικό Νοσοκομείο Έβρου,  
Κοσμήτορας Σχολής Επιστημών  
Υγείας ΔΠΘ, Αλεξανδρούπολη*

**ΠΛΕΡΟΣ ΧΡΗΣΤΟΣ**

*Νεφρολόγος, Επιμελητής Β΄  
Νεφρολογικού Τμήματος, Γενικό  
Νοσοκομείο Χανίων, Χανιά*

**ΡΟΥΜΕΛΙΩΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΟΣ**

*Νεφρολόγος, Επιστημονικός  
Συνεργάτης Α΄ Παθολογικής Κλινικής,  
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο  
Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ, «Αχίλλειον»  
Νεφρολογικό Κέντρο Θεσσαλονίκης,  
Θεσσαλονίκη*

**ΣΙΑΜΟΠΟΥΛΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ** *Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας  
- Νεφρολογίας Τμήματος Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα*

**ΣΙΟΥΛΗΣ ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ**

*Νεφρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ  
Πανεπιστημιακής Παθολογικής  
Κλινικής ΑΠΘ, Γενικό Νοσοκομείο  
«ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη*

**ΣΟΜΠΟΛΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ**

*Νεφρολόγος, τ. Συντονιστής  
Διευθυντής Νεφρολογικού  
Τμήματος, Γενικό Νοσοκομείο «Γ.  
Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη*

**ΣΟΝΙΚΙΑΝ ΜΑΚΡΩ**

*Νεφρολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ  
Νεφρολογικής Κλινικής, Γενικό  
Νοσοκομείο «Σισμανόγλειο», Αθήνα*

**ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ**

*Καθηγητής Παθολογίας -  
Νεφρολογίας, Διευθυντής  
Πανεπιστημιακής Νεφρολογικής  
Κλινικής, Γενικό Νοσοκομείο  
Λάρισας, Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Λάρισα*

**ΣΥΡΓΚΑΝΗΣ ΧΡΗΣΤΟΣ**

*Νεφρολόγος, Συντονιστής Διευθυντής  
Νεφρολογικού Τμήματος, Γενικό  
Νοσοκομείο «Αχιλλοπούλειο», Βόλος*

**ΤΟΥΛΚΕΡΙΔΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ**

*Νεφρολόγος, Γενικό Νοσοκομείο  
Λάρνακας, Κύπρος*

**ΤΣΙΑΤΣΙΟΥ ΜΑΡΙΑ**

*Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Β' Γενικού  
Νοσοκομείου Πολυγύρου, Χαλκιδική*

**ΦΙΛΑΝΤΙΣΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ**

*Καθηγητής Εντατικολογίας &  
Υπερβαρικής Ιατρικής Κλινικής  
Εντατικής Νοσηλείας Τμήματος  
Νοσηλευτικής, Εθνικό &  
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο  
Αθηνών, Διευθυντής Πανεπιστημιακής  
ΜΕΘ, Γενικό Ογκολογικό Νοσοκομείο  
Κηφισιάς «Οι Άγιοι Ανάργυροι»,  
Αθήνα*

**ΦΡΑΓΚΟΥ ΕΛΕΝΗ**

*Νεφρολόγος, Ίδρυμα Ιατροβιολογικών  
Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών και  
Γενικό Νοσοκομείο Λευκωσίας,  
Κύπρος*



**Στρογγυλό τραπέζι I: Εισαγωγικές γνώσεις στην  
οξεοβασική ισορροπία**

**Προεδρείο: Φ. Παπουλίδου - Χ. Κασίνας**

Φυσιολογία της οξεοβασικής ισορροπίας - Ποια είναι η σημασία της για  
την κυτταρική λειτουργία;

**Σ. Μιχαήλ**

Ποια είναι η λειτουργία των ρυθμιστικών διαλυμάτων στον οργανισμό και  
ποια η συμβολή τους στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας;

**Ε. Φράγκου**

Ποια είναι η απάντηση του νεφρού σε ένα φορτίο οξέος ή βάσης;

**Ε. Κασιμάτης**

Ποια είναι η σημασία του πνεύμονα ως αντιρροπιστικού οργάνου στην  
οξεοβασική ισορροπία;

**Δ. Λαγονίδης**

**Σχόλια - Παραδείγματα: Π. Πασαδάκης**

# Φυσιολογία της οξεοβασικής ισορροπίας. Επίδραση του pH στις κυτταρικές λειτουργίες

*Σπύρος Μιχαήλ,*

Νεφρολόγος, Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος

Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Λαϊκό»

## Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Ρυθμιστικά συστήματα (buffers)
3. Το ενδοκυττάριο pH (pH<sub>c</sub>)
  - 3.1. Το κυτταροπλασματικό pH (pH<sub>c</sub>)
  - 3.2. Το pH των ενδοκυττάρων οργανιδίων
    - 3.2.1. Μιτοχόνδρια
    - 3.2.2. Όξινα ενδοκυττάρια οργανίδια
    - 3.2.3. Πυρήνες
4. Επίδραση των μεταβολών του εξωκυττάρου pH (pH<sub>o</sub>) στο κυτταροπλασματικό pH (pH<sub>c</sub>)
  - 4.1. Μεταβολική οξέωση
  - 4.2. Μεταβολική αλκάλωση
  - 4.3. Αναπνευστική οξέωση
  - 4.4. Αναπνευστική αλκάλωση
  - 4.5. Ποσοτικές συσχετίσεις
5. Πηγές ιόντων υδρογόνου
6. Ρύθμιση του εξωκυττάρου pH
  - 6.1. Εξουδετέρωση των μη πτητικών οξέων
    - 6.1.1. Πρώτη γραμμή άμυνας - Ταχεία φυσικοχημική εξουδετέρωση
    - 6.1.2. Δεύτερη γραμμή άμυνας - Ταχεία αναπνευστική συμμετοχή
    - 6.1.3. Τρίτη γραμμή άμυνας - Νεφρική συμμετοχή
7. Εξουδετέρωση του πτητικού «οξέος» CO<sub>2</sub>
  - 7.1. Μεταφορά CO<sub>2</sub> στο αίμα
  - 7.2. Η αιμοσφαιρίνη ως ρυθμιστικό σύστημα
8. Νεφρική συμμετοχή στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας
  - 8.1. Επαναρρόφηση των διηθούμενων διττανθρακικών
    - 8.1.1. Ρύθμιση της επαναρρόφησης των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια
      - 8.1.1.1. Διηθούμενο φορτίο HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>
      - 8.1.1.2. Συγκέντρωση H<sup>+</sup> στο σωληναριακό υγρό
      - 8.1.1.3. Συγκέντρωση των H<sup>+</sup> στα κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων
      - 8.1.1.4. Διέγερση της επαναρρόφησης Na<sup>+</sup>
    - 8.1.2. Νεφρικός ουδός επαναρρόφησης HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>
  - 8.2. Αναπλήρωση των αποθηκών HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>

- 8.2.1. Αποβολή τιτλοποιήσιμης οξύτητας (Τ.Α.)
- 8.2.2. Αμμωνιογένεση και αποβολή  $\text{NH}_4^+$
- 8.2.3. Η σημασία του pH των ούρων στη νεφρική αποβολή  $\text{H}^+$
- 9. Νεφρική ανταπόκριση στις μεταβολικές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας
  - 9.1. Μεταβολική οξέωση
  - 9.2. Μεταβολική αλκάλωση
  - 9.3. Παράγοντες που μεταβάλλουν τη νεφρική αποβολή οξέος
- 10. Νεφρική ανταπόκριση στις αναπνευστικές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας
  - 10.1. Αναπνευστική οξέωση - Υπερκαπνία
  - 10.2. Αναπνευστική αλκάλωση - Υποκαπνία
  - 10.3. Ποσοτική θεώρηση της νεφρικής αντιρρόπησης στις αναπνευστικές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας
  - 10.4. Διαφορές στη νεφρική ανταπόκριση μεταξύ χρόνιας μεταβολικής και αναπνευστικής οξέωσης
- 11. Αναπνευστική αντιρρόπηση στη μεταβολική οξέωση και αλκάλωση
- 12. Μηχανισμοί διατήρησης της σταθερότητας του pHκ
  - 12.1. Ενδοκυττάρια ρυθμιστικά συστήματα
  - 12.2. Παραγωγή και κατανάλωση οξέων διαμέσου του μεταβολισμού
  - 12.3. Ενεργητική διαμεμβρανική μεταφορά οξέων και βάσεων
    - 12.3.1. Αντιμεταφορείς κατιόντων- $\text{H}^+$
    - 12.3.2. Μεταφορείς  $\text{HCO}_3^-$
    - 12.3.3.  $\text{H}^+$ -ATPάσες (αντλίες πρωτονίων)
    - 12.3.4. Συμμεταφορείς  $\text{Na}^+$ -οργανικών ανιόντων
    - 12.3.5. Αντιμεταφορείς  $\text{Cl}^-$ -οργανικών ανιόντων
- 13. Ρύθμιση του pHκ
- 14. Επίδραση των μεταβολών του pH στις κυτταρικές λειτουργίες
  - 14.1. Κυτταρικός μεταβολισμός
  - 14.2. Ανοσοποιητικό σύστημα
  - 14.3. Αρτηριακό τοίχωμα
  - 14.4. Μυϊκή συστολή
  - 14.5. Διακυτταρική σύνδεση
  - 14.6. Σύνθεση DNA και κυτταρική ανάπτυξη
  - 14.7. Αγωγιμότητα μεταφορέων ιόντων των κυτταρικών μεμβρανών
  - 14.8. Κυτταροσκελετός
  - 14.9. Ενδοκυττάριοι φορείς μηνυμάτων
  - 14.10. Άλλες επιδράσεις του pHκ στις κυτταρικές λειτουργίες
- 15. Συμπεράσματα
- 16. Βιβλιογραφία

## Κύρια σημεία

- Το πρόβλημα της ρύθμισης της οξεοβασικής ισορροπίας στα θηλαστικά συνίσταται στην άμυνα της φυσιολογικής αλκαλικότητας του εσωτερικού περιβάλλοντος του οργανισμού ενάντια στη σταθερή προσθήκη (παραγωγή) οξέων

- Τα προστιθέμενα οξέα είναι το πτητικό CO<sub>2</sub> ως τελικό προϊόν του αερόβιου μεταβολισμού και μία σειρά ανόργανων και οργανικών μη πτητικών οξέων, ως αποτέλεσμα του καταβολισμού των πρωτεϊνών, των φωσφορολιπιδίων, των υδατανθράκων και των λιπών

- Οι υπεύθυνοι μηχανισμοί για την διατήρηση σταθερού του pH του πλάσματος σε ένα στενό αλκαλικό εύρος (7,38-7,42) είναι η ταχεία φυσικοχημική εξουδετέρωση των μη πτητικών οξέων από τα ρυθμιστικά συστήματα του οργανισμού, η ταχεία αναπνευστική συμμετοχή με την οποία αποβάλλεται το παραγόμενο CO<sub>2</sub> και η βραδεία νεφρική συμμετοχή, που συνίσταται στην επαναρρόφηση όλων των διηθούμενων διπτανθρακικών και στην αναπλήρωση αυτών που καταναλώνονται κατά τη διάρκεια της φυσικοχημικής εξουδετέρωσης

- Η απέκκριση H<sup>+</sup> και η αμμωνιογένεση στα επιθηλιακά κύτταρα των ουροφόρων σωληναρίων είναι οι μηχανισμοί δια των οποίων οι νεφροί επιτελούν τις δύο αυτές λειτουργίες

- Το pH του κυτταροπλάσματος διατηρείται σαφώς χαμηλότερα (περίπου 7) από το εξωκυττάριο pH. Πολλά ενδοκυττάρια οργανίδια (μιτοχόνδρια, ενδοσωμάτια, λυσοσώματα, αποθηκευτικά κοκκία) διατηρούν επίπεδα pH διαφορετικά από αυτά του κυτταροπλάσματος

- Η διατήρηση σταθερού του ενδοκυττάρου pH είναι θεμελιώδους σημασίας, επειδή οι μεταβολές του επιδρούν σε πληθώρα κυτταρικών λειτουργιών

- Η κύρια πηγή φόρτισης του κυττάρου με H<sup>+</sup> είναι ο κυτταρικός μεταβολισμός. Η συμμετοχή της παθητικής εισόδου στο κύτταρο H<sup>+</sup> από το εξωκυττάριο περιβάλλον και η διαρροή H<sup>+</sup> από το εσωτερικό των όξινων ενδοκυττάρων οργανιδίων προς το κυτταρόπλασμα είναι μικρή

- Η συμμετοχή των ενδοκυττάρων ρυθμιστικών συστημάτων στη διατήρηση της σταθερότητας του ενδοκυττάρου pH δεν είναι σημαντική εξαιτίας της πεπερασμένης εξουδετερωτικής τους ισχύος. Η συμβολή τους έγκειται στην άμβλυνηση των μεγάλων μεταβολών του ενδοκυττάρου pH σε καταστάσεις οξείας φόρτισης του κυττάρου με οξέα ή αλκάλια

- Η ρύθμιση και διατήρηση της σταθερότητας του ενδοκυττάρου pH επιτελείται διαμέσου μεταφορέων ιόντων που εδράζονται στις κυτταρικές μεμβράνες

Το ενδοκυττάριο pH επηρεάζει καθοριστικά το σύνολο σχεδόν των βιολογικών διεργασιών του εσωτερικού περιβάλλοντος των κυττάρων

## 1. Εισαγωγή

Η συγκέντρωση των ελεύθερων υδρογονοϊόντων στο πλάσμα είναι φυσιολογικά 0,000035-0,000045 mEq/L ή 35-40 nEq/L, δηλαδή περίπου το 1 εκατομμυριοστό της συγκέντρωσης των Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> και HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Εξαιτίας

αυτής της χαμηλής συγκέντρωσης, για την περιγραφή της οξεοβασικής κατάστασης, στην κλινική πράξη χρησιμοποιείται το pH, που είναι ο αρνητικός δεκαδικός λογάριθμος της  $[H^+]$  ( $pH = -\log[H^+]$ )<sup>(1)</sup>. Το pH του πλάσματος διατηρείται φυσιολογικά μέσα στο στενό αλκαλικό εύρος των 7,38-7,42 παρά την τεράστια ποσότητα οξέων που καθημερινά παράγεται στον οργανισμό. Οι πρωτεΐνες έχουν ένα «ιδεώδες σχήμα», το οποίο διατηρεί τη δομική τους ακεραιότητα και τις επιτρέπει να επιτελούν τις σημαντικές τους λειτουργίες, όπως τη διατήρηση των ενεργειακών αποθεμάτων (ATP) των κυττάρων μέσω των διαφόρων ενζύμων, τη μεταφορά ουσιών διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών, την διακυτταρική ή ενδοκυττάρια μεταβίβαση μηνυμάτων, την μυϊκή συστολή κ.ά. Τα  $H^+$  έχουν αυξημένη χημική συγγένεια με την ιστιδίνη των πρωτεϊνών στο pH του κυττάρου. Η αύξηση της συγκέντρωσης των  $H^+$  αυξάνει τη σύνδεσή τους με την ιστιδίνη, με αποτέλεσμα τη μεταβολή του μορίου, του σχήματος και της λειτουργίας των πρωτεϊνών<sup>(2)</sup>. Συνεπώς είναι απαραίτητη η παρουσία ενός συστήματος μηχανισμών που να διατηρεί τη συγκέντρωση των  $H^+$  πολύ χαμηλή. Η φυσικοχημική εξουδετέρωση διαμέσου των ρυθμιστικών συστημάτων (buffers), η αναπνευστική και η νεφρική συμμετοχή συγκροτούν τους μηχανισμούς του συστήματος αυτού.

Το ενδοκυττάριο pH (pHe) επηρεάζει καθοριστικά το σύνολο σχεδόν των βιολογικών διεργασιών του εσωτερικού περιβάλλοντος των κυττάρων. Το φορτίο και η δομή πολλών μακρομορίων εξαρτάται από τα υδρογονοϊόντα, τα οποία χρησιμοποιούνται επίσης ως μεταφορείς ενέργειας από τα ευκαρυωτικά κύτταρα. Ζωτικές λειτουργίες των τελευταίων, όπως ο μεταβολισμός, το δυναμικό των μεμβρανών, ο πολυμερισμός του κυτταροσκελετού και η μυϊκή συστολή επηρεάζονται άμεσα από τις μεταβολές του pHe, οι οποίες συχνά αποτελούν αντίδραση των κυττάρων στην επίδραση εξωτερικών παραγόντων, όπως αυξητικών και νευρομεταβιβαστών<sup>(3)</sup>. Επιπρόσθετα σε πολλά ενδοκυττάρια οργανίδια το pH διαφέρει από εκείνο του κυτταροπλάσματος, γεγονός μεγάλης σημασίας για τη λειτουργία τους. Τελικά, ποσοτικά το σύνολο των ευαίσθητων στο pH βιολογικών διεργασιών του εξωκυττάρου διαμερίσματος είναι ασύγκριτα μικρότερο από εκείνο του ενδοκυττάρου περιβάλλοντος. Συνεπώς η ομαλή λειτουργία του κυττάρου εξαρτάται από την εγκατάσταση και την αυστηρή διατήρηση του pH σε πάρα πολύ στενό εύρος τιμών. Για το σκοπό αυτό απαιτούνται μηχανισμοί ευαίσθητοι στις μεταβολές του pH που να ανταποκρίνονται στις αποκλίσεις

από το φυσιολογικό με τη μεταφορά, παραγωγή ή κατανάλωση πρωτονίων. Τελικά η ομοιοστασία του pH επιτυγχάνεται διαμέσου μιας ισορροπίας λεπτά και πολύπλοκα συντονισμένης μεταξύ διεργασιών, που εισάγουν και αυτών που εξάγουν πρωτόνια από το κύτταρο και αυτό λαμβάνει χώρα όχι μόνο στο κυτταρόπλασμα, αλλά και στα ενδοκυττάρια οργάνδια.

## 2. Ρυθμιστικά συστήματα (buffers)

Τα χημικά συστήματα, τα οποία προλαμβάνουν (εμποδίζουν) σοβαρές μεταβολές του pH καλούνται ρυθμιστικά συστήματα (buffers). Κάθε ρυθμιστικό σύστημα αποτελείται από δύο συστατικά αναφερόμενα μαζί ως ρυθμιστικό ζεύγος. Το ένα μέλος του ζεύγους είναι οξύ (δυναμικός δότης  $H^+$ ) και το άλλο βάση (δυναμικός δέκτης  $H^+$ ).

Ρυθμιστικό ζεύγος	Υποδοχέας $H^+$	Δότης $H^+$	Αντίδραση	pK
Διπτανθρακικά	$HCO_3^-$	$H_2CO_3$	$HCO_3^- + H^+ \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow CO_2 + H_2O$	6,1
Φωσφορικά	$HPO_4^{2-}$	$H_2PO_4^-$	$HPO_4^{2-} + H^+ \leftrightarrow H_2PO_4^-$	6,8
Αμμωνία	$NH_3$	$NH_4^+$	$NH_3 + H^+ \leftrightarrow NH_4^+$	9,2
Πρωτεΐνες	Πρωτεΐνη	Πρωτεΐνη	$P + H^+ \leftrightarrow PH^+$	Εξαρτάται από τα αμινοξέα της πρωτεΐνης

**Πίνακας 1:** Φυσιολογικά ρυθμιστικά συστήματα

Στον πίνακα 1 φαίνονται τέσσερα ρυθμιστικά συστήματα. Όλα τα αυτά πλην της αμμωνίας, της οποίας η ρυθμιστική λειτουργία επιτελείται στο νεφρό, βρίσκονται μέσα και έξω από τα κύτταρα συμμετέχοντας στην ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια ρύθμιση του pH<sup>(4)</sup>. Κάθε ρυθμιστικό σύστημα βρίσκεται σε ισορροπία, γεγονός που σημαίνει ότι υπάρχει συνεχής προσαρμογή στην αναλογία μεταξύ οξέος και βάσεως του ζεύγους, ανάλογα με το pH του περιβάλλοντος. Εάν το pH του διαλύματος, όπου βρίσκεται το σύστημα μειωθεί (το διάλυμα γίνει περισσότερο όξινο), η βάση θα προσλάβει  $H^+$ , η αναλογία του οξέος προς τη βάση θα αυξηθεί και το pH θα επιστρέψει προς το φυσιολογικό. Και αντίστροφα, εάν το pH του διαλύματος αυξηθεί (αυτό γίνεται περισσότερο αλκαλικό), το οξύ του συστήματος θα αποδώσει  $H^+$ , η σχέση του οξέος προς τη βάση του συστήματος θα μειωθεί και το pH του διαλύματος θα μειωθεί προς το φυσιολογικό. Κάθε ρυθμιστικό σύστημα

έχει ένα σημείο ισορροπίας ή σταθερά ιονισμού ( $pK'$ ), που ορίζεται ως το  $pH$ , κατά το οποίο η αναλογία των μελών του ζεύγους ισούται με 1, δηλαδή το ζεύγος αποτελείται κατά 50% από οξύ και κατά 50% από βάση. Όσο πλησιέστερα προς το  $pH$  του διαλύματος είναι η  $pK'$  του ρυθμιστικού, τόσο ισχυρότερη είναι η εξουδετερωτική του ισχύς<sup>(4)</sup>. Έτσι, από φυσικοχημική άποψη, στο  $pH$  του πλάσματος, το ρυθμιστικό σύστημα των φωσφορικών με  $pK'=6,8$  είναι ισχυρότερο από εκείνο των διπτανθρακικών με  $pK'=6,1$ . Στην πραγματικότητα όμως συνεισφέρει πολύ λιγότερο στην εξουδετέρωση ενός οξέος λόγω πολύ χαμηλότερης συγκέντρωσης στο πλάσμα.

Ορισμένες πρωτεΐνες μεταφέρουν μεγάλο αριθμό αρνητικών μορίων και έτσι μπορούν, στο φυσιολογικό  $pH$ , να συνδέσουν εύκολα  $H^+$ . Η αιμοσφαιρίνη είναι μία τέτοια πρωτεΐνη και ο ρόλος της είναι καθοριστικός στη μεταφορά οξέος ( $CO_2$ , το οποίο έχει μετατραπεί σε  $H^+$  και  $HCO_3^-$ ) από τους περιφερικούς ιστούς στους πνεύμονες, όπου η αντίδραση αντιστρέφεται και το  $CO_2$  αποβάλλεται<sup>(4)</sup>.

### 3. Το ενδοκυττάριο $pH$ ( $pH_e$ )

Το  $pH_e$  είναι χαμηλότερο του εξωκυττάρου  $pH$  ( $pH_o$ ), αλλά υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ του  $pH$  του κυτταροπλάσματος ( $pH_k$ ) και του  $pH$  των διαφόρων ενδοκυττάρων οργανιδίων.

#### 3.1. Το κυτταροπλασματικό $pH$ ( $pH_k$ )

Σύγχρονες τεχνικές μέτρησης του  $pH$  έχουν δείξει ότι το  $pH_k$  στην πλειονότητα των κυττάρων είναι υψηλότερο από το αναμενόμενο, με βάση την ηλεκτροχημική διαφορά εκατέρωθεν των κυτταρικών μεμβρανών. Σε θερμοκρασία  $22^\circ C$  η διαφορά μεταξύ  $pH_k$  και εξωκυττάρου  $pH$  ( $pH_o$ ) δίδεται από την εξίσωση του Nerst,  $V_m = (0,0585V) \times (pH_k - pH_o)$ , όπου  $V_m$  είναι η διαφορά δυναμικού<sup>(5)</sup>. Έτσι, εάν τα  $H^+$  βρίσκονται σε ισορροπία, τότε το  $pH_k$  θα έπρεπε να είναι 1 μονάδα χαμηλότερο από το  $pH_o$  για κάθε  $-58,5$  mV του δυναμικού της μεμβράνης. Με  $pH_o$  ίσο με 7,4 και  $V_m$  ίσο με  $-60$  mV (αρνητικό ενδοκυττάριο) και θεωρώντας ότι τα  $H^+$  κατανέμονται παθητικά δια των κυτταρικών μεμβρανών (δηλαδή είναι σε ισορροπία), το  $pH_k$  θα έπρεπε σύμφωνα με την εξίσωση του Nerst να είναι 6,4, τιμή που αντιστοιχεί σε  $[H^+]$  πολύ υψηλή, με σημαντικές δυσμενείς συνέπειες για τις

κυτταρικές λειτουργίες. Στο σκελετικό μυ της σπονδυλικής στήλης λ.χ. η  $V_m$  είναι περίπου  $-90$  mV και το  $pH_k=7,1^{(6)}$ . Σύμφωνα με την εξίσωση του Nerst και επειδή το  $pH_o$  είναι 7,4 το  $pH_k$  ισορροπίας υπολογίζεται ίσο με 5,9, δηλαδή πολύ χαμηλότερο από το πραγματικό. Και αντίστροφα, για να είναι σε ισορροπία τα  $H^+$  διαμέσου της μεμβράνης, θα έπρεπε το  $V_m$  να είναι  $-18$  mV. Επειδή όμως στην πραγματικότητα το  $V_m$  ( $-90$  mV) είναι αρνητικότερο, τα  $H^+$  μετακινούνται προς το εσωτερικό του αρνητικά φορτισμένου κυττάρου, ωθούμενα από μία ηλεκτροχημική διαφορά  $90-18$  ή  $72$  mV. Έτσι εάν η μεμβράνη ήταν διαπερατή στα  $H^+$ , η είσοδός τους στα κύτταρα θα αντιπροσώπευε ένα χρόνιο ενδοκυττάριο όξινο φορτίο, που θα έτεινε να μειώσει το  $pH_k^{(5)}$ . Παρά το γεγονός όμως ότι η διαπερατότητα των περισσότερων βιολογικών μεμβρανών στα  $H^+$  είναι πολύ υψηλή ( $10^{-3}$  cm/sec) η πραγματική ροή είναι πολύ βραδεία λόγω της χαμηλής συγκέντρωσης των ελεύθερων  $H^+$ . Έχει υπολογιστεί ότι η παθητική ροή  $H^+$  στη μυική ίνα του βατράχου προκαλεί μείωση του  $pH_k$  μόνο κατά 0,02 μονάδες ανά ώρα, η οποία όμως δεν παύει να αντιπροσωπεύει μία συνεχή φόρτιση του κυττάρου με οξύ<sup>(7)</sup>. Τα παραπάνω προϋποθέτουν την αποδοχή παθητικής μετακίνησης των  $H^+$  διαμέσου μη ειδικών οδών. Όπως όμως περιγράφηκε αρχικά σε νευρώνες σαλιγκαριών και στη συνέχεια σε πολλά κύτταρα διαφορετικών ιστών (επιθήλια, συνδετικός ιστός, σκελετικοί μύες, λεμφοκύτταρα, μακροφάγα, πολυμορφοπύρρηνα, μικρογλοιοκύτταρα), υπάρχουν φορείς  $H^+$  που ενεργοποιούνται από το δυναμικό, αλλά αναστέλλονται από τον  $Zn^{2+}$ <sup>(8,9)</sup>. Αυτά τα κανάλια είναι κλειστά σε φυσιολογικά επίπεδα  $V_m$ , όταν η ηλεκτροχημική διαφορά ευνοεί την παθητική είσοδο  $H^+$  στο κύτταρο. Όμως η έντονη εκπόλωση όχι μόνο αναστρέφει τη διαφορά  $H^+$  ευνοώντας την έξοδο των  $H^+$  από το κύτταρο, αλλά επίσης ανοίγει τα κανάλια<sup>(10)</sup>. Έτσι, εάν το κύτταρο βρίσκεται σε κατάσταση έντονης εκπόλωσης, η λειτουργία των καναλιών αυτών είναι μία οδός εξόδου  $H^+$  από τα κύτταρα<sup>(11)</sup>, δηλαδή αλκαλοποίησης του κυττάρου. Αυτοί οι μεταφορείς αναστέλλονται από δισθενή ιόντα ( $Zn^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$ ), εμφανίζουν χαμηλή αγωγιμότητα, πτωχή εκλεκτικότητα στα  $H^+$  και μεγάλη εξάρτηση από τη θερμοκρασία, ιδιότητες σπάνιες για μεταφορέα ιόντων. Άλλες επιδράσεις των καναλιών αυτών είναι η συμμετοχή τους στη ρύθμιση της δραστηριότητας της NADPH οξειδάσης κατά τη διάρκεια της φαγοκυττάρωσης, η διευκόλυνση της απελευθέρωσης ισταμίνης από τα βασεόφιλα, η ενεργοποίηση του σπέρματος, η ρύθμιση του pH στα επιθήλια των αεραγωγών και η συμμετοχή στη ρύθμιση του



pH σε κύτταρα που υφίστανται παρατεταμένη εκπόλωση<sup>(3)</sup>. Συμπερασματικά το pH των περισσότερων κυττάρων κυμαίνεται μεταξύ 6,8 και 7,2 και είναι σαφώς αλκαλικότερο από την υπολογιζόμενη τιμή με βάση την ηλεκτροχημική διαφορά  $H^+$ .

### **3.2. Το pH των ενδοκυττάρων οργανιδίων**

Το pH των ενδοκυττάρων οργανιδίων διαφέρει από εκείνο του κυτταροπλάσματος και ρυθμίζεται ανεξάρτητα. Σ' αυτά τα οργανίδια περιλαμβάνονται τα μιτοχόνδρια, τα όξινα ενδοκυττάρια οργανίδια και οι πυρήνες.

#### **3.2.1. Μιτοχόνδρια**

Όπως είναι γνωστό η παραγωγή ATP αποτελεί μία από τις σημαντικότερες λειτουργίες των μιτοχονδρίων, επιτελείται διαμέσου της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων στην εσωτερική πλευρά της μεμβράνης των μιτοχονδρίων και περιλαμβάνει μία ενζυμική σειρά δοτών και δεκτών ηλεκτρονίων. Ο κάθε δότης αποδίδει ηλεκτρόνια σε περισσότερο ηλεκτραρνητικό δέκτη, που με τη σειρά του τα μεταφέρει σε άλλο δέκτη πιο ηλεκτραρνητικό. Η διαδικασία συνεχίζεται μέχρι τα ηλεκτρόνια να αποδοθούν στο  $O_2$ , τον πλέον ηλεκτραρνητικό δέκτη. Η μεταφορά αυτή απελευθερώνει ενέργεια που χρησιμοποιείται για τη δημιουργία διαφοράς συγκέντρωσης πρωτονίων διαμέσου της μιτοχονδριακής μεμβράνης<sup>(12)</sup>. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η έξοδος  $H^+$  από το εσωτερικό των μιτοχονδρίων στο κυτταρόπλασμα, που καθιστά τα τελευταία αλκαλικότερα σε σχέση με αυτό περίπου κατά 0,3-0,5 μονάδες του pH. Έτσι το ενδομιτοχονδριακό pH μπορεί να είναι μεταξύ 7,5 και 8. Επιπρόσθετα αυτή η διαφορά στο pH διατηρείται παρά τη σημαντική προσθήκη οξέων, γεγονός που δείχνει ότι τα μιτοχόνδρια ρυθμίζουν το εσωτερικό τους pH ανεξάρτητα από το pHκ.

#### **3.2.2. Όξινα ενδοκυττάρια οργανίδια**

Τα οργανίδια αυτά συμμετέχουν, είτε στην ενδοκύτωση, είτε σε εκκριτικές λειτουργίες. Στην πρώτη κατηγορία περιλαμβάνονται επικαλυμμένοι πυρήνες, ενδοσωμάτια και λυσοσώματα και στη δεύτερη η συσκευή Golgi και αποθηκευτικά κοκκία για αμίνες και πεπτίδια. Το pH όλων αυτών των

οργανιδίων δεν είναι απόλυτα γνωστό, αλλά φαίνεται ότι στα λυσοσώματα κυμαίνεται μεταξύ 4,5 και 5, στα ενδοσωμάτια και τα εκκριτικά κοκκία μεταξύ 5 και 5,7 και στη συσκευή Golgi μεταξύ 5,9 και 6,4<sup>(3)</sup>. Θεωρείται ότι το όξινο περιβάλλον των οργανιδίων αυτών είναι απαραίτητο για τη λειτουργία τους. Η βιοχημική αποδόμηση μακρομορίων είναι η βασική λειτουργία των λυσοσωμάτων και επιτελείται διαμέσου μεγάλου αριθμού πρωτεολυτικών ενζύμων, των οποίων το ιδανικό pH δραστηριότητας είναι 5. Συνεπώς το όξινο pH των λυσοσωμάτων ευνοεί τη λειτουργικότητα των ενζύμων αυτών. Τα εκκριτικά κοκκία και μέρος της συσκευής Golgi συσσωρεύουν μακρομόρια για να τα εκκρίνουν και συχνά επεξεργάζονται ή τροποποιούν τα μόρια αυτά. Το όξινο pH σ' αυτά τα κοκκία μπορεί να είναι κρίσιμο και για τις δύο αυτές λειτουργίες. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η μεγάλη διαφορά συγκέντρωσης  $H^+$  με το κυτταρόπλασμα χρησιμοποιείται για συσσώρευση αμινών στα κοκκία που εκκρίνουν αμίνες. Αυτή η συσσώρευση μπορεί να μεσολαβείται από αντιμεταφορείς  $H^+$ -αμινών<sup>(3)</sup>. Συμπερασματικά φαίνεται ότι η λειτουργία όλων αυτών των οργανιδίων εξαρτάται από τη διατήρηση χαμηλού εσωτερικού pH.

### 3.2.3. Πυρήνες

Οι πυρήνες διαχωρίζονται από το κυτταρόπλασμα με ένα σύστημα διπλής μεμβράνης, που φέρει μεγάλους πόρους, διαμέσου των οποίων μεγάλα μακρομόρια διέρχονται εύκολα και επιτυγχάνεται ισορροπία μεταξύ του πυρήνα και του κυτταροπλάσματος. Εξ αυτού του γεγονότος εθεωρείτο ότι το pH του πυρήνα δεν θα διέφερε σημαντικά από εκείνο του κυτταροπλάσματος. Σύγχρονες όμως τεχνικές μέτρησης του pH έχουν δείξει ότι το pH του πυρήνα είναι 0,1 - 0,5 μονάδες υψηλότερο από το pHκ. Αυτή επιτυγχάνεται διαμέσου  $Na^+$ - $H^+$ -αντιμεταφορέων που περιέχονται στους πυρήνες και υποδηλώνει ενεργητική ρύθμιση του pH, διαμέσου των πυρηνικών μεμβρανών<sup>(13)</sup>.

## 4. Επίδραση των μεταβολών του εξωκυττάριου pH (pH<sub>o</sub>) στο κυτταροπλασματικό pH (pH<sub>κ</sub>)

Είναι απόλυτα τεκμηριωμένο ότι μεταβολές στο pH<sub>o</sub> μπορεί να επιδρούν στο pH<sub>κ</sub>, ενώ και το αντίστροφο είναι αληθές<sup>(14,15)</sup>. Αυτές οι αλληλεπιδρά-

σεις μεταξύ εξω- και ενδοκυττάριου μεταβολισμού των οξέων και βάσεων μεσολαβούνται από αλλαγές στη μεταφορά οξέων και βάσεων διαμέσου των μεμβρανών, στην οποία περιλαμβάνονται η μη ιονική διάχυση οξέων και βάσεων, η παθητική ροή φορτισμένων οξέων και βάσεων και η μετακίνηση οξέων και βάσεων διαμέσου των διαφόρων μεταφορέων.

#### **4.1. Μεταβολική οξέωση**

Οξεία εξωκυττάρια οξινοποίηση, προκαλούμενη από μείωση της  $[\text{HCO}_3^-]$  με σταθερά την  $\text{PCO}_2$  αναστέλλει τους μηχανισμούς απομάκρυνσης των οξέων από το κύτταρο, ενώ ταυτόχρονα διεγείρει τους μηχανισμούς φόρτισης του κυττάρου με οξέα. Αυτές οι κινητικές μεταβολές παράγονται από μεταβολές σε παραμέτρους που καθορίζουν το ρυθμό ή την πυκνότητα των μεταφορέων. Το καθαρό αποτέλεσμα είναι η σταδιακή, αλλά εμμένουσα πτώση του pHκ. Ο ρυθμός πτώσης του pHκ εξαρτάται από την εξουδερωτική ισχύ των ενδοκυττάριων ρυθμιστικών συστημάτων (I) και την εξάρτηση του pHκ από τους ρυθμούς απομάκρυνσης (PA) και εισόδου οξέων (PE) από και προς το κύτταρο αντίστοιχα. Η πραγματική τιμή του νέου σταθερού pHκ θα είναι φυσικά ανεξάρτητη από την I<sup>(16)</sup>.

#### **4.2. Μεταβολική αλκάλωση**

Οξεία εξωκυττάρια αλκαλοποίηση προκαλούμενη από αύξηση της  $[\text{HCO}_3^-]$  με σταθερά τη  $\text{PCO}_2$  επιδρά επί μακρόν στην απομάκρυνση και φόρτιση των κυττάρων με οξύ και στο pHκ, σε αντίθετη κατεύθυνση αυτών που προκαλούνται στη μεταβολική οξέωση. Η μεταβολική αλκάλωση προκαλεί σταδιακή, αλλά εμμένουσα αύξηση στο pHκ<sup>(17)</sup>.

#### **4.3. Αναπνευστική οξέωση**

Οξεία εξωκυττάρια οξινοποίηση προκαλούμενη από αύξηση της  $\text{PCO}_2$  αναμένεται να μεταβάλει το pHκ διαμέσου άμεσων και χρόνιων μηχανισμών. Η οξεία επίδραση της αναπνευστικής οξέωσης προκαλείται από την είσοδο  $\text{CO}_2$ , που οδηγεί σε ταχεία μείωση του pHκ. Αυτό παριστά οξεία ενδοκυττάρια φόρτιση με οξύ, από την οποία το κύτταρο θα μπορούσε εξ ολοκλήρου να αποφορτιστεί, εάν οι μηχανισμοί που εισάγουν και εξαγάγουν

H<sup>+</sup> από το κύτταρο δεν επηρεάζονταν σημαντικά από την ταυτόχρονη πτώση του pH<sub>o</sub>. Η αναμενόμενη χρόνια επίδραση της αναπνευστικής οξέωσης, ποιοτικά είναι όμοια με εκείνη της μεταβολικής, δηλαδή αναστολή του PA και διέγερση του PE. Αυτές οι χρόνιες επιδράσεις τείνουν να μειώσουν το pH<sub>k</sub><sup>(6)</sup>. Μετά από οξεία πτώση του pH<sub>k</sub>, στην αναπνευστική οξέωση είναι δυνατό να παρατηρηθούν:

- βραδύτερη αλλά εμμένουσα μείωση του pH<sub>k</sub> (χρόνια επίδραση),
- σταθεροποίηση του pH<sub>k</sub> ή
- αποκατάσταση του pH<sub>k</sub> μερική ή πλήρη, ακόμη και αύξησή του σε επίπεδα υψηλότερα του φυσιολογικού.
- Ποια από τις τρεις αυτές καταστάσεις θα παρατηρηθεί, θα εξαρτηθεί από την συσχέτιση μεταξύ PA και PE.

#### **4.4. Αναπνευστική αλκάλωση**

Στην αναπνευστική αλκάλωση οι μεταβολές του pH<sub>k</sub> και των εμπλεκόμενων μηχανισμών είναι αντίθετες από εκείνες που παρατηρούνται στην αναπνευστική οξέωση. Η αναμενόμενη χρονική μεταβολή του pH<sub>k</sub> μετά την οξεία αρχική αύξησή του θα μπορούσε να είναι:

- περαιτέρω βραδύτερη αύξηση σε μία νέα σταθερή κατάσταση,
- καμία μεταβολή ή
- μείωση<sup>(16,17)</sup>.

#### **4.5. Ποσοτικές συσχετίσεις**

Η επίδραση των μεταβολών του pH<sub>o</sub> στο pH<sub>k</sub> ποικίλλει μεταξύ των διαφόρων τύπων κυττάρων. Απουσία CO<sub>2</sub> το pH<sub>k</sub> των σκελετικών μυών του βατράχου επηρεάζεται ελάχιστα από τις μεταβολές του pH<sub>o</sub>. Όταν το τελευταίο μεταβάλλεται κατά μία μονάδα, η μεταβολή του pH<sub>k</sub> είναι μικρότερη του 0,1<sup>(18)</sup>. Αντίθετα, στα κύτταρα των καρωτιδικών σωματίων, η μεταβολή του pH<sub>o</sub> κατά 1 μονάδα μεταβάλλει το pH<sub>k</sub> κατά 0,85, ενώ τα μυϊκά κύτταρα των θηλαστικών εμφανίζουν μία ενδιάμεση ευαισθησία, καθώς το pH<sub>k</sub> μεταβάλλεται κατά 0,7. Παρουσία CO<sub>2</sub> επίσης εμφανίζονται εκσεσημασμένες διαφορές στην ευαισθησία του pH<sub>k</sub> στις μεταβολές του pH<sub>o</sub>. Στα λεία και γραμμωτά μυϊκά κύτταρα, στις ίνες του Purkinjet της καρδιάς και στα ουδετερόφιλα των θηλαστικών, όταν το pH<sub>o</sub> μεταβάλλεται κατά μία μονάδα

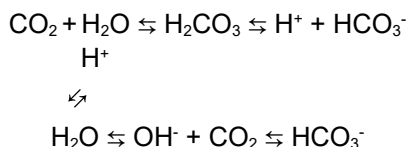
το pH μεταβάλλεται κατά 0,3-0,4, ενώ στα κύτταρα των καρωτιδικών σωματίων η μεταβολή κυμαίνεται μεταξύ 0,6-0,8 ανεξάρτητα εάν η μεταβολή του pH συμβαίνει υπό σταθερή  $PCO_2$  ή σταθερή  $[HCO_3^-]$ <sup>(19)</sup>. Αυτή η υψηλή ευαισθησία είναι σχεδόν όμοια με εκείνη των ερυθροκυττάρων, στα οποία η κατανομή των  $H^+$  καθορίζεται από την καθαρή συγκέντρωση των φορτίων των ιόντων εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης που αδυνατούν να διέλθουν μέσω αυτής (ισορροπία Donnan), φαινόμενο ασύνηθες σε άλλα κύτταρα.

## 5. Πηγές ιόντων υδρογόνου

Όπως αναφέρθηκε στην εισαγωγή, το pH των σωματικών υγρών διατηρείται αλκαλικό σε στενό εύρος, παρά το γεγονός ότι καθημερινά παράγονται στον οργανισμό και προστίθενται σ' αυτόν μεγάλες ποσότητες οξέων από δύο μείζονες πηγές:

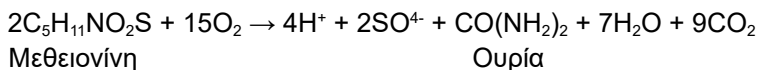
- το πτητικό οξύ  $H_2CO_3$  παράγεται από το  $CO_2$ , το τελικό προϊόν του αερόβιου μεταβολισμού και
- διάφορα μη πτητικά οξέα παράγονται κυρίως από το μεταβολισμό των τροφών.

Περίπου 13.000-20.000 mmoles  $CO_2$  παράγονται καθημερινά ως αποτέλεσμα του αερόβιου μεταβολισμού. Το  $CO_2$  δεν είναι οξύ, αλλά αποδίδει  $H^+$  σύμφωνα με τις αντιδράσεις:



Οποιαδήποτε από τις δύο αντιδράσεις λάβει χώρα τα τελικά προϊόντα είναι  $H^+$  και  $HCO_3^-$ . Επειδή, όταν οι αντιδράσεις αυτές κινούνται προς τ' αριστερά το σχηματιζόμενο  $CO_2$  αποβάλλεται ταχύτατα από τους πνεύμονες, το  $H_2CO_3$  αναφέρεται ως πτητικό οξύ.

Περίπου 60-70 mmoles ανόργανων και οργανικών οξέων δεν προέρχονται από το  $CO_2$ . Τοθειικό οξύ παράγεται από τον μεταβολισμό των πρωτεϊνών κατά τη μετατροπή του θείου των αμινοξέων κυστεΐνη, κυστίνη και μεθειονίνη, σύμφωνα με την αντίδραση:



Ο μεταβολισμός των φωσφορολιπιδίων αποδίδει φωσφορικό οξύ, ενώ διάφορα οργανικά οξέα παράγονται από τον ατελή μεταβολισμό των υδατανθράκων και των λιπών. Επειδή τα οξέα αυτά δεν είναι πτητικά, όπως το  $\text{CO}_2$  ή δεν είναι σε ισορροπία με πτητικό στοιχείο, είναι γνωστά ως μη πτητικά οξέα<sup>(1)</sup>.

Η μεγαλύτερη ποσότητα ιόντων υδρογόνου (90%) που παράγεται καθημερινά επαναχρησιμοποιείται σε διάφορες μεταβολικές αντιδράσεις, ενώ μόλις το 10% αποτελεί το ημερήσιο φορτίο οξέων του οργανισμού που πρέπει να αποβληθεί<sup>(20)</sup>. Τελικά από τον οργανισμό αποβάλλονται με τα κόπρανα 20-40 mEq αλκάλων ημερησίως.

Σε ορισμένες φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις, η παραγωγή των μη πτητικών οξέων μπορεί να αυξάνει μέχρι και 10 φορές. Παραδείγματα αποτελούν η παραγωγή γαλακτικού οξέος κατά τη διάρκεια μυικής άσκησης και καταστάσεων ιστικής ισχαιμίας και η παραγωγή του ακετοξικού και 3-υδροξυβουτυρικού οξέος κατά τη διάρκεια διαβητικής κετοξέωσης.

Έτσι το πρόβλημα της ισορροπίας των  $\text{H}^+$  στα περισσότερα θηλαστικά (και στον άνθρωπο) είναι η άμυνα της φυσιολογικής αλκαλικότητας του οργανισμού ενάντια στη σταθερή έφοδο των οξέων. Ο οργανισμός για την επίτευξη του στόχου αυτού διαθέτει τρεις γραμμές άμυνας, τη φυσικοχημική εξουδετέρωση, την αναπνευστική και τη νεφρική συμμετοχή.

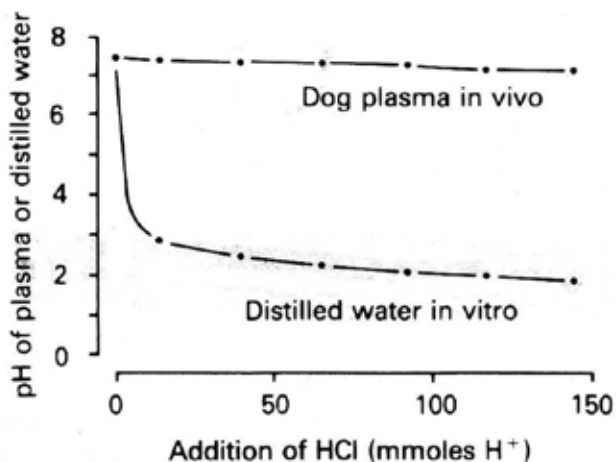
## 6. Ρύθμιση του εξωκυττάρου pH

Η φυσικοχημική εξουδετέρωση των μη πτητικών οξέων, η αναπνευστική συμμετοχή, η νεφρική συμμετοχή και η μεταφορά του  $\text{CO}_2$  από τους ιστούς, όπου παράγεται, στους πνεύμονες, δια των οπoίων και αποβάλλεται, αποτελούν τους μηχανισμούς ρύθμισης του pHo.

### 6.1. Εξουδετέρωση των μη πτητικών οξέων

Στην εικόνα 1 φαίνεται η μεταβολή στο pH του αρτηριακού πλάσματος ενός σκύλου, όταν 156 ml κανονικού διαλύματος  $\text{HCl}$  εγχέονται ενδοφλέβια, συγκριτικά με την πτώση του pH, όταν η ίδια ποσότητα οξέος προστίθεται σταδιακά σε 11,4 L αποσταγμένου ύδατος<sup>(21)</sup>. Ο όγκος του απεσταγμένου

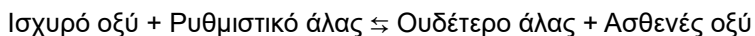
ύδατος είναι περίπου ίσος με τον όγκο των υγρών του σκύλου. Στο ζώο το pH έπεσε από 7,44 στο 7,14, μία κατάσταση βαριάς οξέωσης, αλλά συμβατής με τη ζωή. Αντίθετα, η προσθήκη ελάχιστων mmoles  $H^+$  στο μη διαθέτον ρυθμιστικά συστήματα απεσταγμένο ύδωρ προκάλεσε άμεσα πτώση του pH σε επίπεδα ασύμβατα με τη ζωή για το σκύλο με τελική τιμή 1,84.



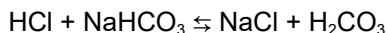
**Εικόνα 1:** Αποτελεσματική εξουδετέρωση του HCl σε ένα σκύλο συγκριτικά με την αδυναμία εξουδετέρωσης όταν η ίδια ποσότητα οξέος προστίθεται σε αποσταγμένο ύδωρ

### 6.1.1. Πρώτη γραμμή άμυνας - Ταχεία φυσικοχημική εξουδετέρωση

Το πρωτότυπο της φυσικοχημικής εξουδετέρωσης είναι η αντίδραση:



Εάν το HCl εξουδετερώνεται από το σύστημα των διπτανθρακικών, η αντίδραση είναι:



Καθώς η φυσικοχημική εξουδετέρωση μειώνει την ποσότητα του ρυθμιστικού άλατος και αυξάνει εκείνη του ασθενούς οξέος, αυτός ο τύπος της αντίδρασης περιορίζει (ελαχιστοποιεί) μόνο, αλλά δεν αποτρέπει την πτώση του pH. Αυτό φαίνεται με απλούς υπολογισμούς, όταν εφαρμοστεί η εξίσωση Henderson - Hasselbalch στο σύστημα των διπτανθρακικών:

$$\text{pH} = \text{pK}' + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]} \quad (1)$$

Η  $\text{pK}'$ , δηλαδή η σταθερά ιονισμού του συστήματος στην εξίσωση (1) είναι 3,5. Το  $\text{H}_2\text{CO}_3$  βρίσκεται σε ισορροπία με το  $\text{CO}_2$  στη θερμοκρασία και στην ιοντική συγκέντρωση των υγρών του οργανισμού και εφόσον η καρβονική ανυδράση είναι παρούσα, υπάρχουν περίπου 400 μόρια διαλυμένου  $\text{CO}_2$  για κάθε μόριο  $\text{H}_2\text{CO}_3$ . Ως εκ τούτου ένας περισσότερο φυσιολογικά κατανοητός τύπος της εξίσωσης (1) είναι:

$$\text{pH} = \text{pK}' + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{\text{Διαλυμένο } \text{CO}_2 + \text{H}_2 + \text{CO}_3} \quad (2)$$

Σ' αυτή την εξίσωση η  $\text{pK}'$  ισούται με 6,1 επειδή ο παρονομαστής έχει αυξηθεί κατά 400 φορές<sup>(1)</sup>. Η συγκέντρωση του διαλυμένου  $\text{CO}_2$  στο πλάσμα είναι ανάλογη της μερικής πίεσης του  $\text{CO}_2$  ( $\text{PCO}_2$ ), η οποία μπορεί σχετικά εύκολα να προσδιοριστεί. Ο συντελεστής μετατροπής της  $\text{PCO}_2$  (mmHg), σε θερμοκρασία 37°, σε συγκέντρωση διαλυμένου  $\text{CO}_2$  (mmol/L) είναι 0,03. Έτσι, αν αγνοηθούν τα ελάχιστα ποσά  $\text{H}_2\text{CO}_3$  του παρονομαστή της εξίσωσης (2), η τελευταία μπορεί να ξαναγραφεί σε ένα πιο χρήσιμο φυσιολογικά και κλινικά τύπο:

$$\text{pH} = 6.1 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{0.03 \times \text{PCO}_2} \quad (3)$$

Εάν αντικατασταθεί το  $\text{HCO}_3^-$  και η  $\text{PCO}_2$  με τις φυσιολογικές τιμές αυτών του αρτηριακού πλάσματος σε κατάσταση οξεοβασικής ισορροπίας, θα προκύψουν οι σχέσεις:

$$\begin{aligned} \text{pH} &= 6,1 + \log (24\text{mmol/L} / 0,03 \times 40 \text{ mmHg}), \\ \text{pH} &= 6,1 + \log (24\text{mmol/L} / 1,2 \text{ mmol/L}), \\ \text{pH} &= 6,1 + \log 20, \\ \text{pH} &= 7,40 \end{aligned} \quad (4)$$

Εάν 12 mmoles HCl προστεθούν σε κάθε λίτρο εξωκυττάριου υγρού και εάν θεωρηθεί ότι όλη η ποσότητα του οξέος εξουδετερώνεται μόνο από το σύστημα των διπτανθρακικών, τότε η φυσικοχημική εξουδετέρωση θα μείωνε τον αριθμητή και θα αύξανε τον παρονομαστή κατά 12 mmol/L,



σύμφωνα με την αντίδραση:



Εάν αυτή η αντίδραση συνέβαινε σ' ένα «κλειστό σύστημα», όπου δε θα ήταν δυνατή η απομάκρυνση του παραχθέντος  $\text{CO}_2$ , το pH θα μειώνονταν στα μη συμβατά με τη ζωή επίπεδα των 6,06 σύμφωνα με τις εξισώσεις:

$$\text{pH} = 6,1 + \log (12 \text{ mmol/L} / 1,2 + 12 \text{ mmol/L}),$$

$$\text{pH} = 6,1 + \log (12 \text{ mmol/L} / 13,2 \text{ mmol/L}),$$

$$\text{pH} = 6,06$$

Αυτή η καταστροφική συνέπεια εμποδίζεται από τη δεύτερη γραμμή άμυνας, η οποία λαμβάνει χώρα μέσα σε sec έως min της ώρας μετά τη χορήγηση του  $\text{HCl}$ <sup>(21)</sup>.

#### 6.1.2. Δεύτερη γραμμή άμυνας - Ταχεία αναπνευστική συμμετοχή

Όλο το παραγόμενο  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , όπως φαίνεται στην αντίδραση 5 μετατρέπεται σε  $\text{CO}_2$  και  $\text{H}_2\text{O}$  και το  $\text{CO}_2$  αποβάλλεται από τους πνεύμονες. Εάν όλο το παραχθέν κατά τη φυσικοχημική εξουδετέρωση  $\text{CO}_2$  αποβληθεί, ο παρονομαστής της εξίσωσης θα γίνει 1,2 mmol/L και το pH θα διατηρηθεί σε τιμές συμβατές με τη ζωή:

$$\text{pH} = 6,1 + \log (12 \text{ mmol/L} / 1,2 \text{ mmol/L}),$$

$$\text{pH} = 6,1 + \log 10,$$

$$\text{pH} = 7,10$$

Η αναπνευστική αντιρρόπηση όμως συνεχίζεται περαιτέρω. Ως αποτέλεσμα του χαμηλού pH του αρτηριακού αίματος, το αναπνευστικό κέντρο διεγείρεται με συνέπεια ταχύπνοια, αύξηση του κυψελιδικού αερισμού και της αποβολής  $\text{CO}_2$  και μείωση της αρτηριακής  $\text{PCO}_2$ . Το pH επιστρέφει, όχι όμως απόλυτα, προς τις φυσιολογικές τιμές:

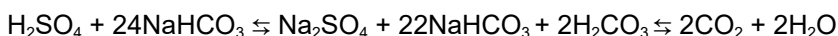
$$\text{pH} = 6,1 + \log (12 \text{ mmol/L} / 0,03 \times 23 \text{ mmHg}),$$

$$\text{pH} = 6,1 + \log (12 \text{ mmol/L} / 0,69 \text{ mmol/L}),$$

$$\text{pH} = 7,34$$

### 6.1.3. Τρίτη γραμμή άμυνας - Νεφρική συμμετοχή

Παρά το γεγονός ότι η αναπνευστική αντιρρόπηση έχει επαναφέρει το pH σε σχεδόν φυσιολογικές τιμές, οι αποθήκες του σημαντικότερου ρυθμιστικού συστήματος του εξωκυττάριου υγρού έχουν σχεδόν εξαντληθεί, όπως φαίνεται από τη μείωση της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$  από τα 24 στα 12 mmol/L. Επιπλέον κάποια από τα προστιθέντα  $\text{H}^+$  παραμένουν ακόμη στον οργανισμό ως ασθενές οξύ. Αυτές οι διαταραχές διορθώνονται από τους νεφρούς, οι οποίοι αποβάλλουν  $\text{H}^+$  και αναπληρώνουν ταυτόχρονα τα καταναλωθέντα κατά τη φυσικοχημική εξουδετέρωση των  $\text{HCO}_3^-$ . Η διαδικασία αυτή είναι πολύ βραδύτερη σε σχέση με τις δύο πρώτες γραμμές άμυνας και χρειάζεται ημέρες για να ολοκληρωθεί<sup>(2)</sup>. Το παραπάνω παράδειγμα συμβαίνει σε πειραματικές μόνο συνθήκες ή κατά τη διάρκεια παθολογικών καταστάσεων. Παρά ταύτα όμως αυτοί είναι οι μηχανισμοί διαμέσου των οποίων εξουδετερώνεται το ημερήσιο φορτίο των μη πτητικών οξέων, τα οποία όπως προαναφέρθηκε είναι περίπου 60-70 mmoles. Η προσθήκη 12 mmol/L HCl σε κάθε λίτρο εξωκυττάριου υγρού ενός φυσιολογικού ατόμου σωματικού βάρους 70 kg και όγκου εξωκυττάριου υγρού 14 L θα προσέθετε συνολικά 168 mmol οξέος (12 mmol/L x 14 L). Συνεπώς το ημερήσιο φορτίο των μη πτητικών οξέων είναι περίπου το 1/3 της ποσότητας αυτής (48 mmol) και απελευθερώνεται σχετικά αργά σε μία περίοδο 24 ωρών παρά εντός 1-2 ωρών, όπως στο παραπάνω παράδειγμα. Εάν το 1/3 της ποσότητας αυτής των 48 mmol παράγεται μετά από κάθε γεύμα, η ποσότητα του οξέος που θα προσθέτονταν στα 14 L εξωκυττάριου υγρού θα ήταν 16 mmoles, δηλαδή περίπου 1 mmol/L. Επειδή το θειικό οξύ είναι το μείζον μη πτητικό οξύ, η ποσοτική αντίδραση θα είχε ως εξής:



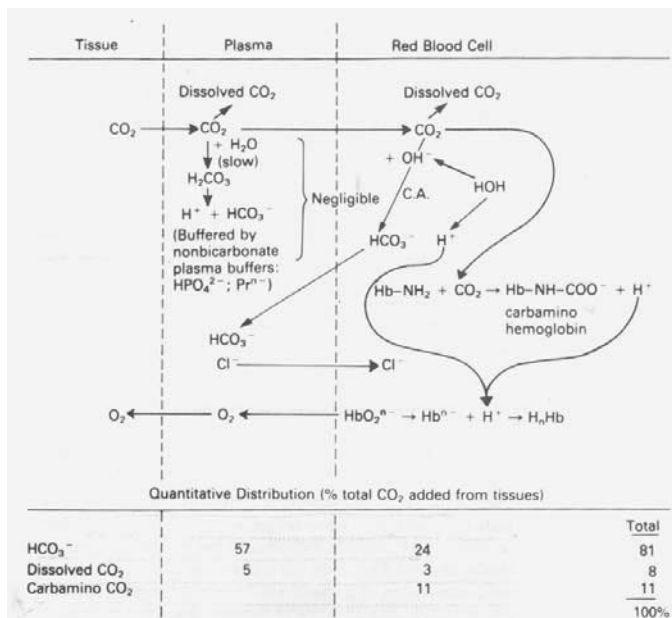
Παρά την εμφανή πτώση της συγκέντρωσης  $\text{HCO}_3^-$  ακόμη και μ' αυτή τη μικρή προσθήκη οξέος, το pH στην πραγματικότητα δεν μεταβάλλεται. Αυτό συμβαίνει επειδή σε ένα φυσιολογικό άτομο σε σταθερή κατάσταση, οι μηχανισμοί της φυσικοχημικής εξουδετέρωσης και της αναπνευστικής αντιρρόπησης συμπληρώνονται από τη νεφρική απέκκριση  $\text{H}^+$  και την επαναρρόφηση των  $\text{HCO}_3^-$ .

## 7. Εξουδετέρωση του πτητικού «οξέος» CO<sub>2</sub>

Όπως αναφέρθηκε, 13.000-20.000 mmoles CO<sub>2</sub> παράγονται ημερησίως ως αποτέλεσμα των μεταβολικών διεργασιών και αυτό το CO<sub>2</sub> μπορεί να παράγει H<sup>+</sup> και συνεπώς να διαταράξει την οξεοβασική ισορροπία. Αυτό όμως δεν συμβαίνει επειδή όλο το παραγόμενο CO<sub>2</sub> αποβάλλεται από τους πνεύμονες. Πριν όμως συμβεί αυτό, η άμυνα της αλκαλικότητας απειλείται, καθώς το CO<sub>2</sub> μεταφέρεται στο αίμα από τα κύτταρα, όπου παράγεται, προς τους πνεύμονες, όπου αποβάλλεται. Η δραστικά αποτελεσματική εξουδετέρωση στο αίμα αντανακλάται από το γεγονός της ελάχιστης διαφοράς στο pH (0,04) μεταξύ φλεβικού αίματος που μεταφέρει το CO<sub>2</sub> στους πνεύμονες και αρτηριακού που απάγει αυτό από τους πνεύμονες.

### 7.1. Μεταφορά CO<sub>2</sub> στο αίμα

Η PCO<sub>2</sub> στο πλάσμα των τριχοειδών των ιστών είναι 40 mmHg. Επειδή η PCO<sub>2</sub> είναι υψηλότερη στα κύτταρα των ιστών, όπου παράγεται, το αέριο διαχέεται από τα κύτταρα στα τριχοειδή. Στην **εικόνα 2** φαίνεται η αλληλουχία των γεγονότων που λαμβάνει χώρα<sup>(1)</sup>.



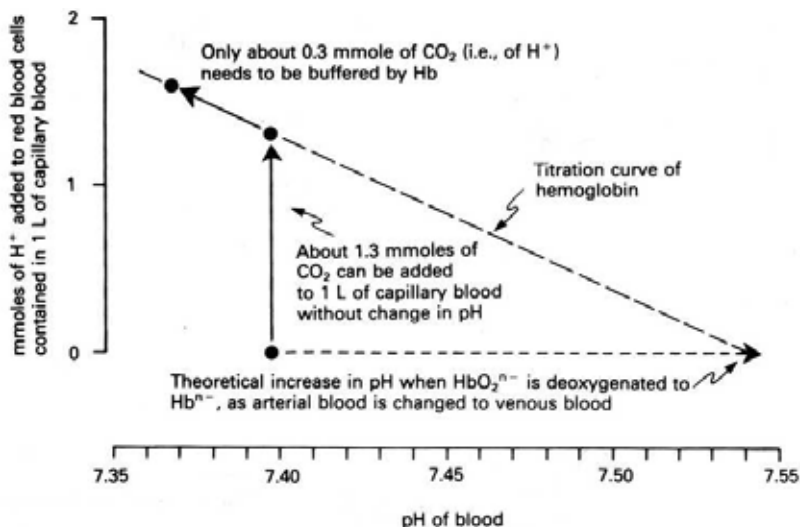
**Εικόνα 2:** Μεταφορά του CO<sub>2</sub> και εξουδετέρωση των H<sup>+</sup> στο αίμα

Οι περισσότερες κυτταρικές μεμβράνες, μεταξύ των οποίων και αυτή των ερυθροκυττάρων, είναι ελεύθερα διαπερατές στο  $\text{CO}_2$ . Έτσι το  $\text{CO}_2$  διαχέεται όχι μόνο στο πλάσμα, άλλα και στα ερυθροκύτταρα. Επειδή τα τελευταία είναι πλούσια σε καρβονική ανυδράση, σε αντίθεση με το πλάσμα όπου αυτή είναι απύσχα, το  $\text{CO}_2$  μετατρέπεται πάρα πολύ ταχύτερα μέσα σ' αυτά τα κύτταρα παρά στο πλάσμα. Στην πραγματικότητα η μετατροπή είναι ασήμαντη στο πλάσμα και οι μικρές ποσότητες  $\text{H}^+$  που σχηματίζονται από την αντίδραση αυτή εξουδετερώνονται από τα μη διπτανθρακικά ρυθμιστικά ανιόντα στο πλάσμα, τις πρωτεΐνες και τα φωσφορικά. Η ταχεία σύνδεση του  $\text{CO}_2$  με το  $\text{OH}^-$  μέσα στα ερυθροκύτταρα αποδίδει  $\text{HCO}_3^-$ . Τα περισσότερα από τα νεοσχηματισθέντα  $\text{HCO}_3^-$  διαχέονται στο πλάσμα σε ανταλλαγή με  $\text{Cl}^-$ . Μ' αυτό τον τρόπο το μεγαλύτερο μέρος του  $\text{CO}_2$  που υπάρχει στα φλεβικά τριχοειδή μεταφέρεται στους πνεύμονες ως  $\text{HCO}_3^-$ . Ένα μέρος του  $\text{CO}_2$  συνδέεται με την αιμοσφαιρίνη για να σχηματίσει καρβαμιδική αιμοσφαιρίνη και ένα ακόμη μικρότερο ποσό μεταφέρεται ως διαλυμένο  $\text{CO}_2$  μέσα στα ερυθροκύτταρα. Τα  $\text{H}^+$  που σχηματίζονται από τη διάσπαση του  $\text{H}_2\text{O}$  εξουδετερώνονται κυρίως από την αιμοσφαιρίνη. Το ίδιο συμβαίνει με  $\text{H}^+$  που απελευθερώνονται κατά τη διάρκεια του σχηματισμού της καρβαμιδικής αιμοσφαιρίνης<sup>(22)</sup>.

Σ' ένα φυσιολογικό και σε ηρεμία ευρισκόμενο άτομο κάθε λίτρο φλεβικού αίματος, καθώς κινείται προς τους πνεύμονες μεταφέρει περίπου 1,68 mmoles επιπλέον  $\text{CO}_2$  προς αποβολή. Περίπου το 81% από αυτό μεταφέρεται ως  $\text{HCO}_3^-$ , το πλείστο του οποίου μεταφέρεται στο πλάσμα, παρά το γεγονός ότι παράγεται εξ ολοκλήρου στα ερυθροκύτταρα. Το υπόλοιπο διαιρείται σε διαλυμένο  $\text{CO}_2$  και καρβαμιδικό  $\text{CO}_2$ . Από αυτό το περισσότερο από το πρώτο μεταφέρεται στο πλάσμα, ενώ πρακτικά όλο το συνδεδεμένο με την αιμοσφαιρίνη  $\text{CO}_2$  βρίσκεται στα ερυθροκύτταρα.

## 7.2. Η αιμοσφαιρίνη ως ρυθμιστικό σύστημα

Καθώς το  $\text{CO}_2$  προστίθεται στο φλεβικό αίμα, το pH μειώνεται από το 7,4 του αρτηριακού στο 7,37 στο φλεβικό, ενώ θα έπρεπε να πέσει περίπου στο 7,32. Οι υπεύθυνοι μηχανισμοί γι' αυτό φαίνονται στην **εικόνα 3**.



**Εικόνα 3:** Η ειδική ιδιότητα της αιμοσφαιρίνης ως ρυθμιστικού

Η  $pK'$  της οξυαιμοσφαιρίνης ( $HbO_2^{n-}$ ) είναι χαμηλότερη από εκείνη της μη συνδεδεμένης με  $O_2$  αιμοσφαιρίνης ( $Hb^{n-}$ ). Δηλαδή η  $Hb^{n-}$  είναι λιγότερο όξινη από την  $HbO_2^{n-}$ . Καθώς το αίμα εισέρχεται στο αρτηριακό άκρο των ιστικών τριχοειδών αποδίδει  $O_2$  στα κύτταρα. Η επακόλουθη μείωση της  $HbO_2^{n-}$  σε  $Hb^{n-}$  θα μπορούσε να προκαλέσει σημαντική αύξηση στο pH, εάν ταυτόχρονα  $CO_2$  και συνεπώς τα  $H^+$  δεν προσετίθεντο στο σύστημα. Το τελικό αποτέλεσμα της μεταβολής της  $pK'$  της αιμοσφαιρίνης είναι ότι περίπου 1,3 mmoles  $CO_2$  μπορεί να προστεθούν σε κάθε λίτρο φλεβικού αίματος, καθώς αυτό ρέει διαμέσου των τριχοειδών των ιστών, χωρίς να μεταβάλλεται το pH του. Περίπου 98% του  $CO_2$  που προστίθεται σε κάθε λίτρο φλεβικού αίματος ή περίπου 1,6 mmoles μετατρέπεται σε  $H^+$ . Επειδή 1,3 mmoles θα μπορούσαν να προστεθούν χωρίς μεταβολή στο pH, περίπου 0,3 mmoles μόνο απαιτούνται να εξουδετερωθούν από την  $Hb^{n-}$  και έτσι η πτώση στο pH του φλεβικού αίματος ελαχιστοποιείται<sup>(23)</sup>.

## 8. Νεφρική συμμετοχή στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας

Η σταθερότητα, κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, του pH του πλάσματος εξαρτάται από την διατήρηση φυσιολογικού του λόγου μεταξύ του

ασθενούς οξέος και της συνοδού βάσεως για καθένα από τα ρυθμιστικά συστήματα. Σύμφωνα με την ισουδρική αρχή:

$$pH = pK'1 + \log\left(\frac{[HCO_3^-]}{[CO_2]}\right) = pK'2 + \log\left(\frac{[HPO_4^{2-}]}{[H_2PO_4^-]}\right) = pK'3 + \log\left(\frac{[Prot^n^-]}{[H_nProt]}\right)$$

Αυτοί οι λόγοι (σχέση οξέος προς βάση) μπορούν να προσδιοριστούν επακριβώς για όλα τα ρυθμιστικά συστήματα του πλάσματος, μόνο από τη γνώση του ρυθμιστικού συστήματος των διπτανθρακικών στο πλάσμα. Επίσης το τελευταίο αντανάκλα το λόγο όλων των ρυθμιστικών συστημάτων του διάμεσου διαμερίσματος, με μία ασήμαντη διόρθωση για την καλούμενη Gibbs-Donnan επίδραση, η οποία προκαλεί μία μικρή ανισότιμη κατανομή των ηλεκτρολυτών εκατέρωθεν των ημιδιαπερατών μεμβρανών<sup>(1)</sup>. Επίσης, σε σταθερή κατάσταση των περισσότερων διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας οποιαδήποτε μεταβολή στο σύστημα των διπτανθρακικών του πλάσματος θα συνοδεύεται από ποιοτικά όμοιες μεταβολές των ενδοκυττάρων ρυθμιστικών συστημάτων. Έτσι η ρύθμιση του λόγου της συγκέντρωσης των  $HCO_3^-$  προς αυτή της  $PCO_2$  στο πλάσμα, τείνει να ρυθμίζει το λόγο όλων των άλλων ρυθμιστικών συστημάτων<sup>(1)</sup>.

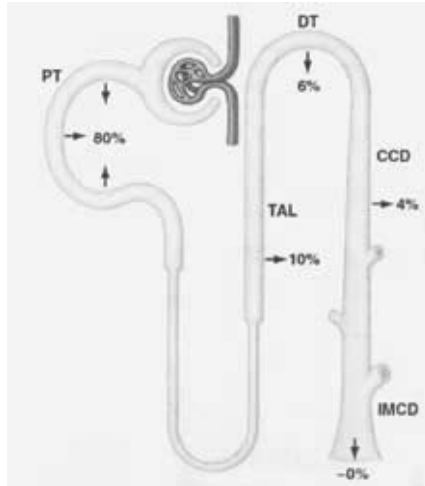
Το ασθενές οξύ του συστήματος των διπτανθρακικών στο πλάσμα ρυθμίζεται ως  $PCO_2$  διάμεσου της αναπνοής. Η συνοδός βάση  $HCO_3^-$  διηθείται ελεύθερα στο σπείραμα και εάν απεκκρίνονταν στα ούρα, ο οργανισμός θα εξαντλούνταν από το σημαντικότερο ρυθμιστικό του διάλυμα. Αυτό εμποδίζεται με την σχεδόν πλήρη επαναρρόφηση των διηθούμενων  $HCO_3^-$  από τα νεφρικά σωληνάκια. Επίσης τα  $HCO_3^-$  καταναλώνονται συνεχώς κατά την εξουδετέρωση των μη πτητικών οξέων. Οι νεφροί ανασυνθέτουν «νέα» διπτανθρακικά, τα οποία μεταφέρονται στο πλάσμα για την αναπλήρωση των καταναλισκόμενων  $HCO_3^-$ . Αυτή η τελευταία διαδικασία συμπληρώνεται με την αποβολή ισοδύναμων ποσοτήτων  $H^+$  στα ούρα.

Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων οι νεφροί επιτελούν αυτές τις λειτουργίες είναι η απέκκριση  $H^+$  από τα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων και η αμμωνιογένεση και η αποβολή  $NH_4^+$  στα ούρα.

### **8.1. Επαναρρόφηση των διηθούμενων διπτανθρακικών**

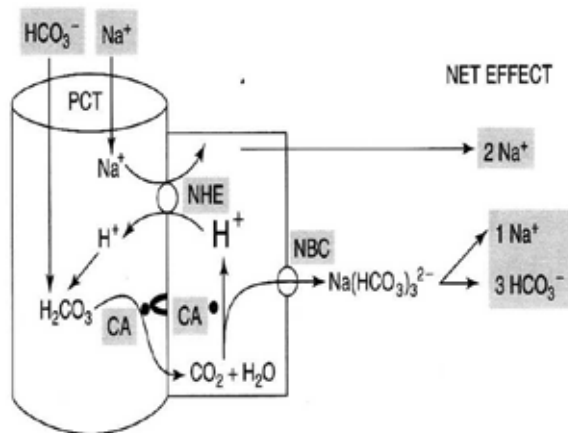
Με ρυθμό σπειραματικής διήθησης 180 L/24ωρο και συγκέντρωσης  $HCO_3^-$  στο πλάσμα 24 mEq/L, διηθούνται περισσότερα από 4.300

mEq/24ωρο διττανθρακικών. Περίπου 80% από το διηθούμενο φορτίο επαναρροφάται στα εγγύς εσπειραμένα, 16% στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle και τα άπω εσπειραμένα σωληνάκια και το υπόλοιπο 4% στα αθροιστικά σωληνάκια (**Εικ. 4**). Πρακτικά στα ούρα δεν αποβάλλονται διττανθρακικά<sup>(4)</sup>.



**Εικόνα 4:** Τμηματική επαναρρόφηση των διττανθρακικών

Οι κυτταρικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων τα  $H^+$  και  $HCO_3^-$  μεταφέρονται διαμέσου της αυλικής και της πλευρικής σωληνιακής μεμβράνης φαίνονται στην **εικόνα 5**.



**Εικόνα 5:** Επαναρρόφηση διττανθρακικών στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο

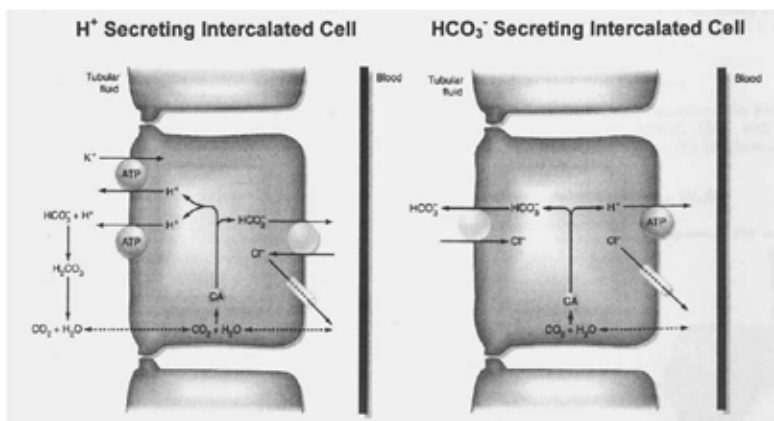
Η έκκριση των  $H^+$  διαμέσου της αυλικής σωληναριακής μεμβράνης συμβαίνει με δύο μηχανισμούς. Ο κύριος είναι ένας αντιμεταφορέας  $Na^+-H^+$  ( $NHE3$ ), ο οποίος θεωρείται ότι ευθύνεται για την επαναρρόφηση των  $2/3$  των  $HCO_3^-$  στα εγγύς σωληνάκια. Ο μηχανισμός αυτός δεν απαιτεί κατανάλωση ενέργειας και επιτελείται μέσω της παθητικής μεταφοράς του  $Na^+$ , που συμβαίνει λόγω της διαφοράς στη συγκέντρωση του  $Na^+$  μεταξύ σωληναριακού και ενδοκυττάρου υγρού. Ο δεύτερος μηχανισμός, που είναι υπεύθυνος για την επαναρρόφηση του υπόλοιπου  $1/3$  των  $HCO_3^-$  περιλαμβάνει ενεργητική απέκκριση  $H^+$  μέσω της  $H^+-ATPάσης$ <sup>(24)</sup>. Η σειρά των γεγονότων έχει ως ακολούθως. Μέσα στο ενδοκυττάριο υγρό η διάσπαση του  $H_2O$  αποδίδει  $H^+$  τα οποία μεταφέρονται στο σωληναριακό υγρό και  $OH^-$ . Τα  $H^+$  στο σωληναριακό υγρό συνδέονται με τα  $HCO_3^-$  του διηθούμενου  $NaHCO_3$  και σχηματίζουν το ασθενές  $H_2CO_3$ , το οποίο υπό την επίδραση της καρβονικής ανυδράσης διασπάται σε  $H_2O$  και  $CO_2$ , το οποίο διαχέεται μέσα στα κύτταρα. Εκεί και υπό την επίδραση μιας άλλης καρβονικής ανυδράσης συνδέεται με τα  $OH^-$  με αποτέλεσμα το σχηματισμό  $HCO_3^-$ . Η έξοδος του  $HCO_3^-$  από τα κύτταρα μέσω της πλευρικής σωληναριακής μεμβράνης λαμβάνει χώρα πρωτίστως μέσω ενός  $3HCO_3^- - Na^+$ -συμμεταφορέα. Επίσης υπάρχουν ενδείξεις ότι μία ποσότητα  $HCO_3^-$  εξέρχεται του κυττάρου σε ανταλλαγή με  $Cl^-$ <sup>(25)</sup>.

Οι κυτταρικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων τα  $HCO_3^-$  επαναρροφώνται στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle και το άπω εσπειραμένο σωληνάριο είναι όμοιοι με εκείνους του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου, με τη διαφορά ότι ορισμένοι ισότυποι των μεταφορέων είναι διαφορετικοί. Έτσι η έξοδος των  $HCO_3^-$  από τα κύτταρα του παχέος ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle επιτελείται μέσω του ηλεκτρικά ουδέτερου  $HCO_3^- - Na^+$ -συμμεταφορέα ( $NBCn1$ ). Επιπρόσθετα ορισμένα  $HCO_3^-$  εξέρχονται του κυττάρου σε ανταλλαγή με  $Cl^-$  [anion exchanger 2 ( $AE-2$ )] και κάποια μέσω ενός ανταλλαγέα ανιόντων-2 ( $AE-2$ )- $K^+$ -συμμεταφορέα. Τελικά ο αντιμεταφορέας  $Na^+-H^+$  στη σωληναριακή μεμβράνη του άπω εσπειραμένου σωληναρίου μπορεί να είναι του ισότυπου  $NHE 2$ <sup>(26)</sup>.

Στα αθροιστικά σωληνάκια τα εμβόλιμα κύτταρα είναι υπεύθυνα για τη μεταφορά του  $H^+$  και των  $HCO_3^-$  (**Εικ. 6**). Τα εκκρίνοντα οξύ εμβόλιμα κύτταρα έχουν  $H^+-ATPάση$  και  $H^+-K^+-ATPάση$  που εντοπίζονται στη σωληναριακή μεμβράνη<sup>(27)</sup> και τα  $HCO_3^-$  εξέρχονται του κυττάρου διαμέσου της πλευρικής μεμβράνης σε ανταλλαγή με  $Cl^-$  ( $AE-1$ ). Η επαναρρόφηση των



$\text{HCO}_3^-$  δεν είναι μηχανισμός αύξησης των  $\text{HCO}_3^-$  του πλάσματος, αλλά διάσωσης αυτών που διηθούνται.



**Εικόνα 6:** Κυτταρικοί μηχανισμοί απέκκρισης  $\text{H}^+$  και  $\text{HCO}_3^-$  στα αθροιστικά σωληνάρια

### 8.1.1. Ρύθμιση της επαναρρόφησης των $\text{HCO}_3^-$ στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια

Οι ρυθμιστικοί παράγοντες της επαναρρόφησης των  $\text{HCO}_3^-$  στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια περιλαμβάνουν το διηθούμενο φορτίο των  $\text{HCO}_3^-$ , τη συγκέντρωση των  $\text{H}^+$  στο σωληναριακό υγρό, την ενδοκυττάρια συγκέντρωση των  $\text{H}^+$ , ερεθίσματα για την επαναρρόφηση  $\text{Na}^+$  και πρωτίστως την αγγειοτενσίνη-II.

#### 8.1.1.1. Διηθούμενο φορτίο $\text{HCO}_3^-$

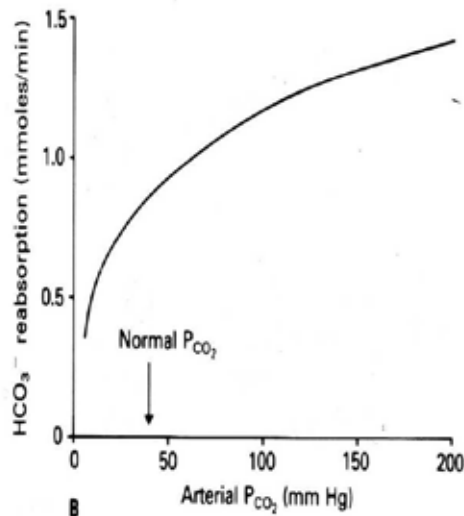
Εάν υποθεθεί ότι το διηθούμενο φορτίο των  $\text{HCO}_3^-$  είναι 4.500 mmol/24ωρο, από αυτά το 90% δηλαδή περίπου 4.000 mmol/24ωρο θα επαναρροφηθούν στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια. Σε κατάσταση μεταβολικής οξέωσης με  $\text{HCO}_3^-$  πλάσματος ίσα με 10 mmol/L, το ημερήσιο διηθούμενο φορτίο  $\text{HCO}_3^-$  θα μειωθεί στα 1.800 mmol. Παρά το γεγονός ότι η απέκκριση  $\text{H}^+$  θα αυξηθεί από τα σωληναριακά κύτταρα, λόγω της υψηλής συγκέντρωσης  $\text{H}^+$  ενδοκυττάρια, η επαναρρόφηση των  $\text{HCO}_3^-$  θα μειωθεί πάνω από 50%, επειδή δεν υπάρχει ποσοτικά υποδοχέας για να συνδεθεί με τα  $\text{H}^{+(2)}$ .

### 8.1.1.2. Συγκέντρωση $H^+$ στο σωληναριακό υγρό

Υψηλότερη συγκέντρωση  $H^+$  στο σωληναριακό υγρό των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων αναστέλλει την έκκριση ιόντων  $H^+$  στη μεταβολική οξέωση. Το ίδιο συμβαίνει κατά τη χορήγηση ακεταζολαμίδης, η οποία αναστέλλει την καρβονική ανυδράση, με αποτέλεσμα τη μείωση της έκκρισης  $H^+$  που οφείλεται στην αύξηση της συγκέντρωσης του  $H_2CO_3$  και συνεπώς και της συγκέντρωσης των  $H^+$ . Έτσι μειώνεται η επαναρρόφηση των  $HCO_3^-$ <sup>(2)</sup>.

### 8.1.1.3. Συγκέντρωση των $H^+$ στα κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων

Η αύξηση της  $[H^+]$  στα κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων διεγείρει την έκκριση  $H^+$  για δύο λόγους. Πρώτον η υψηλότερη συγκέντρωση  $H^+$  μπορεί να προκαλέσει αύξηση της έκκρισης  $H^+$  μέσω του NHE-3 και δεύτερον και μεγαλύτερης σημασίας η σύνδεση του  $H^+$  σε μία τροποποιηθείσα θέση στον NHE-3 ενεργοποιεί αυτόν τον ανταλλάγέα κατιόντων<sup>(2)</sup>. Αυτή η ενεργοποίηση δεν είναι σημαντική κατά τη διάρκεια μεταβολικής οξέωσης, μπορεί όμως να εξηγήσει την αύξηση των  $HCO_3^-$  του πλάσματος κατά τη διάρκεια υποκαλιαιμίας ή χρόνιας αναπνευστικής οξέωσης (**Εικ. 7**).



**Εικόνα 7:** Μεταβολές στο ρυθμό επαναρρόφησης  $HCO_3^-$  κατά τη διάρκεια μεταβολών της αρτηριακής  $PCO_2$  σε σκύλο

#### 8.1.1.4. Διέγερση της επαναρρόφησης $\text{Na}^+$

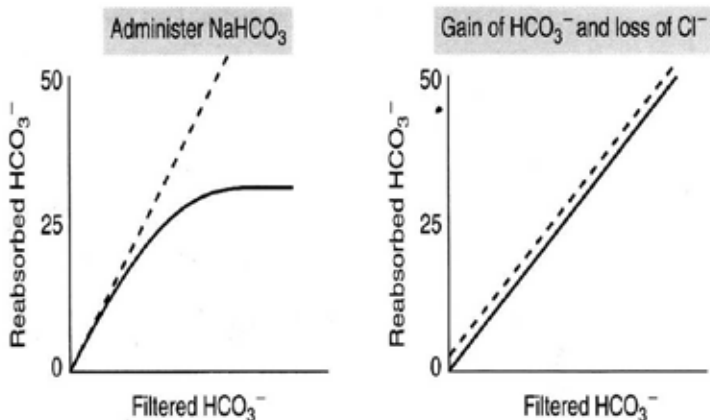
Ο σημαντικότερος παράγοντας στη ρύθμιση της επαναρρόφησης  $\text{HCO}_3^-$  στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια είναι η αγγειοτενσίνη-II<sup>(2)</sup>. Η συστολή του δραστικού όγκου κυκλοφορίας προκαλεί αύξηση του ρυθμού επαναρρόφησης  $\text{Na}^+$  και της απέκκρισης  $\text{H}^+$  λόγω των υψηλότερων συγκεντρώσεων της αγγειοτενσίνης-II. Αντίθετα η χορήγηση  $\text{NaHCO}_3$  αναστέλλει την επαναρρόφηση  $\text{HCO}_3^-$  στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια. Μέρος του μηχανισμού περιλαμβάνει την πτώση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης των  $\text{H}^+$ , η οποία μειώνει την έκκριση των  $\text{H}^+$  διαμέσου του NHE-3, παρά το γεγονός της αύξησης του αριθμού των υποδοχέων των  $\text{H}^+$  στο σωληναριακό υγρό (αυξημένα  $\text{HCO}_3^-$ ). Επιπρόσθετα η χορήγηση  $\text{Na}^+$  διαστέλλει τον δραστικό όγκο κυκλοφορίας, μειώνοντας τη συγκέντρωση της αγγειοτενσίνης-II, που προκαλεί μείωση της επαναρρόφησης  $\text{HCO}_3^-$  στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια. Το γεγονός αυτό φαίνεται ότι ακυρώνει την άμεση επίδραση του αυξημένου διηθούμενου φορτίου  $\text{HCO}_3^-$  στη διέγερση της επαναρρόφησης  $\text{HCO}_3^-$ . Η αγγειοτενσίνη-II δρα δια της ενεργοποίησης της πρωτεϊνικής κινάσης C, η οποία προκαλεί φωσφορυλίωση των NHE-3 και επίσης διεγείρει την έκκριση αλδοστερόνης.

Παράγοντες, μικρής σημασίας όμως, που αυξάνουν την επαναρρόφηση  $\text{HCO}_3^-$  στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια διαμέσου διέγερσης του NHE-3 είναι επίσης η υπερασβεστιαμία και οι χαμηλές συγκεντρώσεις της παραθορμόνης.

#### 8.1.2. Νεφρικός ουδός επαναρρόφησης $\text{HCO}_3^-$

Πειραματικά έχει διαπιστωθεί ότι υπάρχει ένα ανώτατο επίπεδο συγκέντρωσης  $\text{HCO}_3^-$  στο πλάσμα, μέχρι το οποίο όλα τα διηθούμενα  $\text{HCO}_3^-$  επαναρροφώνται πλήρως και πέραν αυτού του επιπέδου δεν συμβαίνει επιπλέον επαναρρόφηση  $\text{HCO}_3^-$ , με αποτέλεσμα την διαφυγή τους στα ούρα. Το επίπεδο αυτό της  $\text{HCO}_3^-$  στο πλάσμα καλείται ουδός επαναρρόφησης  $\text{HCO}_3^-$ . Το ερώτημα όμως είναι υπό ποιες συνθήκες έγιναν τα πειράματα αυτά. Η διαπίστωση του ουδού αυτού επαναρρόφησης  $\text{HCO}_3^-$  συνέβη μόνο όταν σε πειραματόζωα ή στον άνθρωπο χορηγήθηκε ένα φορτίο  $\text{NaHCO}_3$ . Αυτό όμως διαστέλλει τον δραστικό όγκο κυκλοφορίας, που οφείλεται στο χορηγούμενο  $\text{Na}^+$ , με αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων της αγγειοτενσίνης-II και της

επαναρρόφησης των  $\text{NaHCO}_3$ . Επιπρόσθετα η χορήγηση αλκάλων μειώνει την ενδοκυττάρια συγκέντρωση των  $\text{H}^+$  στα κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων και συνεπώς μειώνει τον διεγέρτη του  $\text{NHE-3}$ . Στην πραγματικότητα δεν υπάρχει ουδός επαναρρόφησης  $\text{HCO}_3^-$ , όταν η συγκέντρωση  $\text{HCO}_3^-$  στο πλάσμα αυξάνει χωρίς διαστολή του όγκου (**Εικ. 8**).

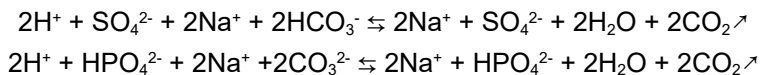


**Εικόνα 8:** Ουδός επαναρρόφησης  $\text{HCO}_3^-$  στο πλάσμα με διαστολή του δραστηκού αρτηριακού όγκου αίματος (αριστερή) και μετά από αύξηση της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$  στο πλάσμα με συστολή του δραστηκού όγκου κυκλοφορίας ως επί υποχλωραιμίας (δεξιά)

Όπως φαίνεται στην εικόνα κατά την αύξηση της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$  στο πλάσμα χωρίς διαστολή του όγκου κυκλοφορίας (λ.χ. όταν υπάρχει έλλειμμα  $\text{Cl}^-$ ) σχεδόν όλα τα διηθούμενα  $\text{HCO}_3^-$  επαναρροφώνται στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια και δεν αποβάλλονται  $\text{HCO}_3^-$  στα ούρα, παρά την υψηλή συγκέντρωσή τους στο πλάσμα. Συνεπώς ουδός επαναρρόφησης  $\text{HCO}_3^-$  στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια υπάρχει μόνο όταν συνυπάρχει διαστολή του δραστηκού όγκου κυκλοφορίας<sup>(2)</sup>.

## 8.2. Αναπλήρωση των αποθηκών $\text{HCO}_3^-$

Όπως προαναφέρθηκε, στον οργανισμό υπάρχει σταθερή προσθήκη μη πτητικών οξέων, που είναι το θειικό οξύ από τον καταβολισμό των πρωτεϊνών, το φωσφορικό οξύ από τον καταβολισμό των φωσφορολιπιδίων και διάφορα οργανικά οξέα. Αυτά τα οξέα εξουδετερώνονται από το ρυθμιστικό σύστημα των  $\text{HCO}_3^-$  σύμφωνα με τις αντιδράσεις:



Το  $\text{CO}_2$  αποβάλλεται από τους πνεύμονες και τα ουδέτερα άλατα  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  και  $\text{NaHPO}_4$  διηθούνται στο σπείραμα. Εάν αυτά τα ουδέτερα άλατα αποβάλλονταν στα ούρα, η συγκέντρωση των διπτανθρακικών στο πλάσμα συνεχώς θα μειώνονταν και ο οργανισμός θα εξαντλούνταν από το σημαντικότερο εξωκυττάριο ρυθμιστικό του σύστημα, που χρησιμοποιεί για την εξουδετέρωση των μη πτητικών οξέων. Οι νεφροί αποτρέπουν αυτή τη συνέπεια μέσω δύο μηχανισμών:

- της αποβολής τιτλοποιήσιμης οξύτητας (Τ.Α.) και
- της αμμωνιογένεσης και αποβολής  $\text{NH}_4^+$ .

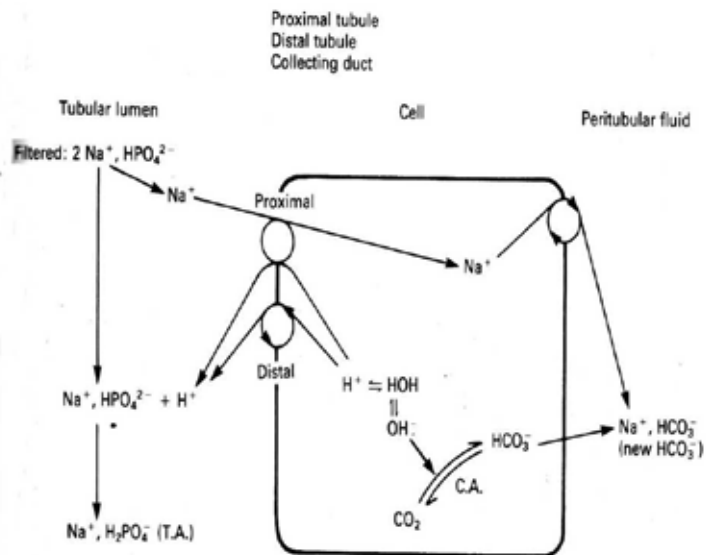
Και με τους δύο μηχανισμούς συντίθενται νέα  $\text{HCO}_3^-$  στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων, τα οποία επαναρροφούνται στο περισωληναριακό αίμα μαζί με  $\text{Na}^+$  αποκαθιστούν τα συνεχώς καταναλισκόμενα  $\text{HCO}_3^-$  κατά την εξουδετέρωση των μη πτητικών οξέων<sup>(1)</sup>.

### 8.2.1. Αποβολή τιτλοποιήσιμης οξύτητας (Τ.Α.)

Η επαναρρόφηση των  $\text{HCO}_3^-$  προκαλεί μείωση της συγκέντρωσής τους στο σωληναριακό υγρό και έτσι τα εκκρινόμενα  $\text{H}^+$  συνδέονται με άλλα ρυθμιστικά συστήματα που διηθούνται. Ως μέρος αυτής της διαδικασίας το ουδέτερο άλας  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  μετατρέπεται στο όξινο  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ . Η ποσότητα της ισχυρής βάσεως που απαιτείται για να επαναφέρει το pH των όξινων ούρων στο pH του διηθήματος (7,40) είναι ίση με την ποσότητα του τιτλοποιήσιμου οξέος που αποβλήθηκε στα ούρα. Άλλα διηθούμενα ρυθμιστικά, όπως η κρεατινίνη και τα οργανικά ανιόντα κιτρικό, ακετοξικό και 3-υδροξυβουτυρικό επίσης τιτλοποιούνται, αλλά φυσιολογικά συμβάλλουν ελάχιστα, λόγω της χαμηλής συγκέντρωσης και της χαμηλής  $\text{pK}'$ .

Η διάσπαση του  $\text{H}_2\text{O}$  ενδοκυττάρια παράγει τα εκκρινόμενα  $\text{H}^+$ . Το  $\text{OH}^-$  συνδέεται με το ενδοκυττάριο  $\text{CO}_2$  υπό την κατάλυση της καρβονικής ανυδράσης για να σχηματίσει νέο  $\text{HCO}_3^-$  το οποίο προστίθεται στο περισωληναριακό υγρό και το αίμα. Μέσα στο σωληναριακό αυλό τα εκκρινόμενα  $\text{H}^+$  συνδέονται με το διηθούμενο ουδέτερο φωσφορικό άλας και σχηματίζουν όξινο φωσφορικό άλας, το οποίο αποβάλλεται ως Τ.Α. στα ούρα. Το δεύτερο διηθούμενο  $\text{Na}^+$ , που απελευθερώνεται

σ' αυτή την αντίδραση επαναρροφάται για να συνδεθεί με το ήδη σχηματισθέν νέο  $\text{HCO}_3^-$  (Εικ. 9). Αυτές οι αντιδράσεις λαμβάνουν χώρα σε όλα τα μείζονα τμήματα των νεφρικών σωληναρίων, με τελικό αποτέλεσμα την αναπλήρωση του αίματος με ένα  $\text{HCO}_3^-$  για κάθε  $\text{HCO}_3^-$  που καταναλώθηκε κατά τη φυσικοχημική εξουδετέρωση των  $\text{H}^{+(25)}$ .



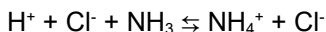
Εικόνα 9: Μηχανισμοί παραγωγής T.A. και σχηματισμού «νέων»  $\text{HCO}_3^-$

Οι παράγοντες που επιδρούν στο ρυθμό αποβολής T.A., είναι η διαθεσιμότητα των ρυθμιστικών συστημάτων στο σωληναριακό υγρό και η  $\text{pK}'$  τους<sup>(1)</sup>. Όσο μεγαλύτερη είναι η συγκέντρωση των διηθουμένων ρυθμιστικών, τόσο περισσότερα  $\text{H}^+$  μπορούν να προσλάβουν. Ένα ρυθμιστικό σύστημα ασκεί τη μέγιστη δράση του σε  $\text{pH}$  με τιμή  $\pm 1$  της  $\text{pK}'$  του. Συνεπώς στο σπειραματικό διήθημα με  $\text{pH}=7,40$ , το φωσφορικό με  $\text{pK}'=6,8$  μπορεί να προσλάβει αρχικά πολύ περισσότερο  $\text{H}^+$  ανά μονάδα πτώσης του  $\text{pH}$  από ένα άλλο ρυθμιστικό με χαμηλότερη  $\text{pK}'$ .

### 8.2.2. Αμμωνιογένεση και αποβολή $\text{NH}_4^+$

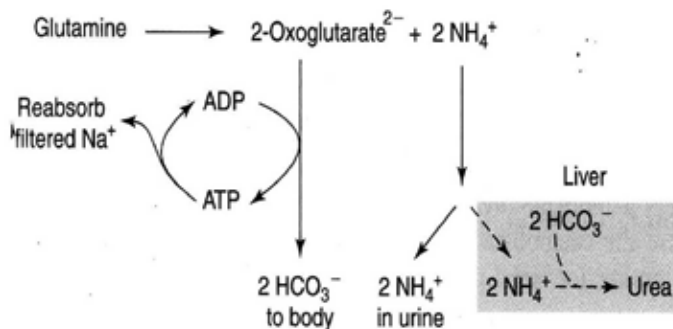
Εάν ο σχηματισμός T.A. ήταν ο μόνος μηχανισμός αποβολής  $\text{H}^+$ , η ποσότητά τους θα μπορούσε να περιοριστεί από την συγκέντρωση των φωσφορικών και σε μικρότερο βαθμό από εκείνη των άλλων ρυθμιστικών που

διηθούνται. Η παρατήρηση ότι κατά τη διάρκεια οξέωσης υπάρχει αύξηση όχι μόνο της Τ.Α. αλλά και του  $\text{NH}_4^+$  στα ούρα, οδήγησε στην υπόθεση ότι η  $\text{NH}_3$  θα μπορούσε να είναι ένας επιπρόσθετος δέκτης  $\text{H}^+$  σύμφωνα με την αντίδραση:



Πρέπει να σημειωθεί ότι τα  $\text{H}^+$  ενσωματώνονται στο ουδέτερο άλας  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , έτσι ώστε αυτή η αντίδραση να ικανοποιεί την απαίτηση αποβολής των  $\text{H}^+$  χωρίς περαιτέρω μείωση του pH των ούρων. Μ' άλλα λόγια τα ουδέτερα άλατα του  $\text{NH}_4^+$  δεν είναι Τ.Α.<sup>(1)</sup>.

Το  $\text{NH}_4^+$  παράγεται στα επιθηλιακά κύτταρα των εγγύς εσπειρωμένων σωληναρίων από το αμινοξύ γλουταμίνη. Η βιοσύνθεση του  $\text{NH}_4^+$  περιλαμβάνει τρία στάδια, την πρόσληψη της γλουταμίνης και την είσοδό της στα μιτοχόνδρια των κυττάρων των εγγύς εσπειρωμένων σωληναρίων, την υδρόλυσή της από την γλουταμινάση προς σχηματισμό γλουταμικού και τη μετατροπή του τελευταίου στο ανιόν 2-οξυγλουταρικό<sup>(2)</sup>. Τα τελικά προϊόντα είναι δύο μόρια  $\text{NH}_4^+$  και δύο  $\text{HCO}_3^-$  (**Εικ. 10**). Το  $\text{NH}_4^+$  εκκρίνεται στα ούρα και το  $\text{HCO}_3^-$  που είναι ένα νέο  $\text{HCO}_3^-$  επιστρέφει στο αίμα, όπου αναπληρώνει το  $\text{HCO}_3^-$  που καταναλώνεται στη φυσικοχημική εξουδετέρωση των  $\text{H}^+$ . Στην **Εικόνα 10** φαίνεται τι θα συμβεί εάν το  $\text{NH}_4^+$  δεν αποβληθεί στα ούρα και επιστρέφει στο αίμα.



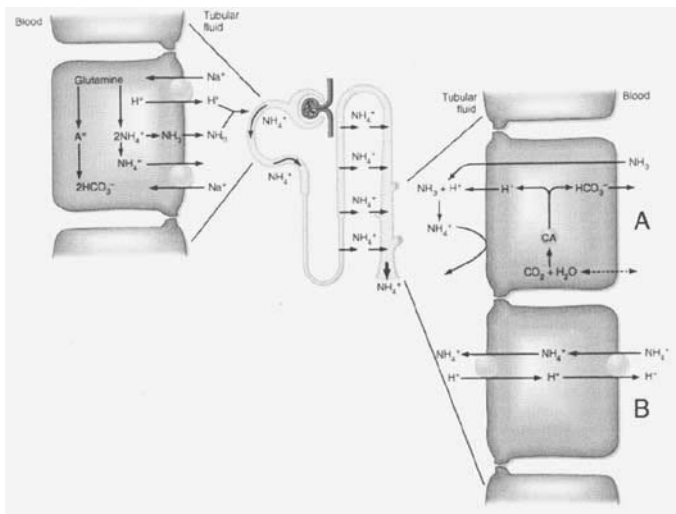
**Εικόνα 10:** Μετατροπή της γλουταμίνης σε  $\text{NH}_4^+$  και  $\text{HCO}_3^-$

Ειδικότερα φαίνεται ότι εάν το  $\text{NH}_4^+$  δεν αποβληθεί στα ούρα, μετατρέπεται στο ήπαρ σε ουρία και κατά τη διάρκεια αυτής της μετατροπής παράγονται  $\text{H}^+$ , τα οποία εξουδετερώνονται από τα  $\text{HCO}_3^-$  και αυτό ακυρώνει

τη νεφρική σύνθεση νέων  $\text{HCO}_3^-$ . Έτσι, τα παραγόμενα  $\text{NH}_4^+$  από το νεφρό πρέπει να αποβάλλονται στα ούρα και όχι να επιστρέφουν στο αίμα. Για κάθε mEq  $\text{NH}_4^+$  εκκρινόμενου στα ούρα ένα mEq νέου  $\text{HCO}_3^-$  επιστρέφει στο αίμα. Με αυτό το μηχανισμό αποβάλλονται τα 2/3 περίπου του συνολικού ποσού οξέος των ούρων.

Λεπτομερής απεικόνιση του νεφρικού χειρισμού του  $\text{NH}_4^+$  φαίνεται στην **εικόνα 11**. Η γλουταμίνη μεταβολίζεται στα κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων. Για κάθε μόριο μεταβολιζόμενης γλουταμίνης παράγονται 2 μόρια  $\text{NH}_4^+$  και 2 μόρια  $\text{HCO}_3^-$ . Τα  $\text{HCO}_3^-$  επιστρέφουν στο αίμα ως νέα  $\text{HCO}_3^-$  και το  $\text{NH}_4^+$  απεκκρίνεται στο σωληναριακό υγρό, κυρίως μέσω του NHE-3, αντικαθιστώντας  $\text{H}^+$  στο μεταφορέα. Επιπρόσθετα κάποια ποσότητα  $\text{NH}_4^+$  μπορεί να εισέρχεται στο σωληναριακό υγρό ως  $\text{NH}_3$  όπου και προσλαμβάνει  $\text{H}^+$ .

Στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle επανααρροφώνται σημαντικές ποσότητες  $\text{NH}_4^+$  διαμέσου διαφόρων οδών, μία από τις οποίες είναι η αντικατάσταση του  $\text{K}^+$  από  $\text{NH}_4^+$  στο συμμεταφορέα  $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$  (NKCC2) της σωληναριακής μεμβράνης και δίοδο του  $\text{NH}_4^+$  δια της παρακυτταρικής οδού<sup>(28)</sup>. Μεταφορά του  $\text{NH}_4^+$  εκτός του κυττάρου μέσω της πλευρικής μεμβράνης μπορεί να συμβεί μέσω των καναλιών  $\text{K}^+$ . Το επαναρροφούμενο  $\text{NH}_4^+$  συσσωρεύεται στο διάμεσο υγρό του νεφρικού μυελού.



**Εικόνα 11:** Νεφρική διαχείριση του  $\text{NH}_4^+$ . Απέκκριση  $\text{NH}_4^+$  από τα αθροιστικά σωληνάκια. A: μη ιονική διάχυση και παγίδευση της  $\text{NH}_3$ . B: απέκκριση  $\text{NH}_4^+$  μέσω της Rh γλυκοπρωτεΐνης



Η μεταφορά του  $\text{NH}_4^+$  στα αθροιστικά σωληνάκια φαίνεται ότι γίνεται από Rh γλυκοπρωτεΐνες, λειτουργικά όμοιες με εκείνες που υπάρχουν στους μύκητες, στα φυτά και τα βακτηρίδια. Μέχρι τώρα στα θηλαστικά έχουν βρεθεί τρεις Rh γλυκοπρωτεΐνες. Η RhAG βρίσκεται στα ερυθροκύτταρα, ενώ η RhBG και RhCG στους νεφρούς, αλλά και σε άλλα όργανα όπου μεταφέρεται  $\text{NH}_4^+$ , όπως στο ήπαρ και στο πεπτικό σύστημα. Η RhBG έχει βρεθεί στα άπω τμήματα του νεφρώνα από τα άπω εσπειραμένα σωληνάκια μέχρι τα εν τω βάθει μυελικά αθροιστικά σωληνάκια. Η έκφρασή της στα εμβόλιμα κύτταρα είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τα βασικά. Η κατανομή της RhCG κατά μήκος του νεφρώνα είναι όμοια με εκείνη της RhBG και είναι παρούσα και στην αυλική και την πλευρική πλευρά της μεμβράνης. Η χρόνια οξέωση αυξάνει την έκφραση της RhCG στα αθροιστικά σωληνάκια του έξω και έσω μυελού και τη μετακίνηση του μεταφορέα από την ενδοκυττάρια δεξαμενή στην αυλική πλευρά της μεμβράνης<sup>(25)</sup>.

Υπάρχει επίσης ένδειξη για την παρουσία και  $\text{NH}_4^+-\text{H}^+$  αντιμεταφορέα. Επειδή για την έκκριση  $\text{NH}_4^+$  απαιτείται οξינוποίηση των ούρων, η λειτουργία των  $\text{NH}_4^+-\text{H}^+$  αντιμεταφορέων και στις δύο πλευρές της μεμβράνης των κυττάρων των αθροιστικών σωληναρίων (**Εικ. 11B**), θα εξηγούσε την από το pH εξαρτώμενη απέκκριση.

Η εξάρτηση από το pH της απέκκρισης  $\text{NH}_4^+$  έχει παραδοσιακά εξηγηθεί από τη διαδικασία της μη ιονικής διάχυσης της  $\text{NH}_3$  με παγίδευση του  $\text{NH}_4^+$  στο σωληναριακό υγρό (**Εικ. 11A**). Μένει να προσδιοριστεί η ποσότητα του  $\text{NH}_4^+$  που εκκρίνεται με καθένα από αυτούς του μηχανισμούς.

### 8.2.3. Η σημασία του pH των ούρων στη νεφρική αποβολή $\text{H}^+$

Το pH του σωληναριακού υγρού μειώνεται προοδευτικά μέχρι τα χαμηλότερα επίπεδα του στα μυελώδη αθροιστικά σωληνάκια. Το ελάχιστο pH ούρων που μπορεί να επιτευχθεί στον άνθρωπο είναι 4,5-5,0, το οποίο και παριστά τη μέγιστη διαφορά  $[\text{H}^+]$  μεταξύ πλάσματος και σωληναριακού υγρού (1/1.000). Η αδυναμία περαιτέρω μείωσης του pH των ούρων μπορεί να αντανakλά το όριο της ισχύος των διαφόρων μεταφορέων ( $\text{H}^+$ -ATPάση αντλιών) ή την αδιαπερατότητα του σωληναριακού επιθηλίου, η οποία απαιτείται για να εμποδίσει την παθητική προς τα πίσω ροή (back flux) των εκκρινόμενων  $\text{H}^+$  από το σωληναριακό υγρό προς τα κύτταρα<sup>(29)</sup>.

Η ικανότητα μείωσης του pH των ούρων είναι σημαντική, επειδή ο σχη-

ματισμός T.A. και  $\text{NH}_4^+$  εξαρτώνται από το pH. Καθώς τα ούρα γίνονται περισσότερο όξινα, ο σχηματισμός T.A. και  $\text{NH}_4^+$  αυξάνεται. Εάν το ελάχιστο pH των ούρων ήταν υψηλότερο, λ.χ. 5,5-6,0, η αποβολή T.A. και  $\text{NH}_4^+$  θα μειώνονταν με συνέπεια την αδυναμία αποβολής του ημερήσιου φορτίου  $\text{H}^+$ . Αυτός φαίνεται ότι είναι ο μηχανισμός της οξυαιμίας στην άπω σωληναριακή οξέωση.

Η εξάρτηση από το pH της οξινότητας και του σχηματισμού  $\text{NH}_4^+$  σημαίνει επίσης ότι αυτές οι διεργασίες συμβαίνουν καθ' όλο το μήκος του νεφρώνα, καθώς το σωληναριακό υγρό γίνεται πιο όξινο. Βάσει της ισουδρικής αρχής, όλα τα ρυθμιστικά συστήματα σε ένα κοινό διάλυμα πρέπει να βρίσκεται σε ισορροπία:

$$\text{pH} = 6,1 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{0,03 \text{ PCO}_2} = 6,8 + \log \frac{[\text{HPO}_4^{2-}]}{[\text{H}_2\text{PO}_4^-]} = 9,0 + \log \frac{[\text{NH}_3]}{[\text{NH}_4^+]}$$

Έτσι, ένα εκκρινόμενο  $\text{H}^+$  θα εξουδετερώνεται από το σύστημα με τη μεγαλύτερη συγκέντρωση και/ή με ρΚ' πλησιέστερη προς το pH του σωληναριακού υγρού<sup>(30)</sup>.

Στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο το πλείστο των εκκρινόμενων ιόντων  $\text{H}^+$  χρησιμοποιείται για την επαναρόφηση των  $\text{HCO}_3^-$  εξαιτίας της υψηλής συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$  και της δυνατότητας ελαχιστοποίησης της πτώσης του pH με τη δράση της καρβονικής ανυδράσης. Σ' αυτό το τμήμα επίσης των σωληναρίων εκκρίνεται το πλείστον του  $\text{NH}_4^+$  στο σωληναριακό υγρό και τιτλοποιείται το μισό από το διαθέσιμο  $\text{HPO}_4^{2-}$ .

Αντίθετα, τα περισσότερα από τα εκκρινόμενα ιόντα  $\text{H}^+$  στα μυελώδη αθροιστικά σωληνάκια, όπου το pH του υγρού είναι πολύ χαμηλό συνδέονται με τη  $\text{NH}_3$ , επειδή όλα σχεδόν τα  $\text{HCO}_3^-$  έχουν επαναροφηθεί και το περισσότερο από το  $\text{HPO}_4^{2-}$  έχει ήδη τιτλοποιηθεί<sup>(29)</sup>.

## 9. Νεφρική ανταπόκριση στις μεταβολικές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας

Η μεταβολή της αποβολής οξέος (RNAE) αποτελεί την αντίδραση των νεφρών στις συστηματικές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας. Έτσι, στην οξέωση η αποβολή RNAE αυξάνεται, ενώ στην αλκάλωση μειώνεται. Το μεγαλύτερο μέρος της κατανόησης των προσαρμοστικών μηχανισμών

των νεφρών στις οξεοβασικές διαταραχές προέρχονται από τη χρήση πειραματικών μοντέλων με οξέωση.

### 9.1. Μεταβολική οξέωση

Στην οξέωση αυξάνεται η αποβολή  $\text{RNAE}$ . Αυτή η αντίδραση περιλαμβάνει την πλήρη εξάλειψη των  $\text{HCO}_3^-$  από τα ούρα και την αύξηση της αποβολής  $\text{T.A.}$  και  $\text{NH}_4^+$ . Τα κλειδιά αυτής της διεργασίας είναι η διέγερση της μεταφοράς  $\text{H}^+$  και  $\text{HCO}_3^-$  κατά μήκος του νεφρώνα, η αύξηση της αμμιονιογένεσης και της διαθεσιμότητας των ρυθμιστικών συστημάτων των ούρων (λ.χ. του φωσφορικού).

Η οξέωση μειώνει άμεσα το ενδοκυττάριο  $\text{pH}$  των νεφρικών σωληναριακών κυττάρων. Η ενδοκυττάρια οξέωση έχει δείχτει ότι διεγείρει τη δραστηκότητα του  $\text{NHE3}$ , αλλάζει την κινητική του μεταφορέα λόγω μεταβολής της διακυτταρικής διαφοράς στη συγκέντρωση  $\text{H}^+$  και προκαλεί εισαγωγή με εξωκύτωση των μεταφορέων μέσα στις κυτταρικές μεμβράνες από τις ενδοκυττάρια αποθήκες (λ.χ.  $\text{H}^+$ -ATPάση,  $\text{NHE3}$ ). Δεν είναι βέβαιο εάν αυτές οι επιδράσεις της ενδοκυττάριας οξέωσης προκαλούνται μόνο μέσω του  $\text{pH}$  ή είναι δευτερογενείς, οφειλόμενες σε ενεργοποίηση ενδοκυττάρων ρυθμιστικών μηχανισμών ή καναλιών<sup>(25)</sup>. Όμως είναι σήμερα γνωστό ότι άλλοι παράγοντες μεσολαβούν επίσης στη νεφρική απάντηση στην οξέωση. Για παράδειγμα η ενδοθηλίνη-1 ( $\text{ET-1}$ ) και τα γλυκοκορτικοειδή συμμετέχουν στη διέγερση της μεταφοράς  $\text{H}^+$  και  $\text{HCO}_3^-$  κατά τη διάρκεια οξέωσης.

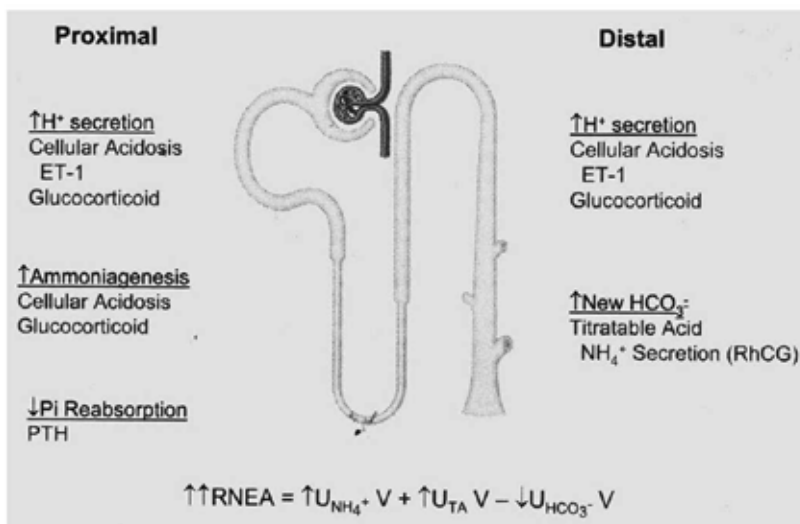
Η  $\text{ET-1}$  παράγεται στα κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων κατά τη διάρκεια οξέωσης και δρα διαμέσου του  $\text{ET}_B$  υποδοχέα, προκαλώντας φωσφορυλίωση των  $\text{NHE3}$  και  $\text{NBCe1}$ , γεγονός που οδηγεί σε εισαγωγή των υποδοχέων αυτών, του πρώτου στην αυλική και του δεύτερου στην πλευρική σωληναριακή μεμβράνη.

Η κορτιζόλη αυξάνει τον αριθμό των  $\text{NHE3}$  και  $\text{NBCe1}$  στα κύτταρα των εγγύς σωληναρίων, αυξάνοντας τα επίπεδα του  $\text{mRNA}$  και τη μετάφραση. Λιγότερα είναι γνωστά για τη δράση της  $\text{ET-1}$  και της κορτιζόλης στη μεταφορά  $\text{H}^+$  και  $\text{HCO}_3^-$  στον άπω νεφρώνα, αλλά φαίνεται ότι διαδραματίζουν ρόλο στη διέγερση των μεταφορέων σ' αυτά τα τμήματα<sup>(25)</sup>.

Η οξέωση διεγείρει επίσης την έκκριση της παραθορμόνης ( $\text{PTH}$ ), η οποία μειώνει την επαναρρόφηση των φωσφορικών στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια<sup>(31,32)</sup>. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη προσφορά φω-

σφορικών στον άπω νεφρώνα, όπου χρησιμεύουν ως ρυθμιστικό και έτσι αυξάνουν την ικανότητα των νεφρών να αποβάλλουν Τ.Α.

Η αμμωνιογένεση στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια αυξάνεται κατά τη διάρκεια οξέωσης. Αυτό εν μέρει οφείλεται στην ενδοκυττάρια οξέωση και τη δράση της κορτιζόλης. Όπως προαναφέρθηκε, η οξέωση αυξάνει την έκφραση της RhCG στα αθροιστικά σωληνάρια, ευνοώντας την έκκριση και τελικά την αποβολή  $\text{NH}_4^+$ . Στην **εικόνα 12** φαίνεται συνολικά η ανταπόκριση των νεφρών στην οξέωση<sup>(25)</sup>. Η μεταφορά  $\text{H}^+$  και  $\text{HCO}_3^-$  αυξάνεται κατά μήκος του νεφρώνα. Αυτό οφείλεται στη μείωση του ενδοκυττάριου pH και τη δράση της ET-1 και της κορτιζόλης. Η αμμωνιογένεση και η έκκριση  $\text{NH}_4^+$  από τα αθροιστικά σωληνάρια επίσης διεγείρεται. Τελικά η επαναρρόφηση των φωσφορικών στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια μειώνεται επιτρέποντας αύξηση της αποβολής Τ.Α. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η αύξηση της αποβολής οξέος.



**Εικόνα 12:** Ανταπόκριση των νεφρών στην οξέωση

## 9.2. Μεταβολική αλκάλωση

Η νεφρική απάντηση στην αλκάλωση έχει μελετηθεί λιγότερο. Η αποβολή οξέος μειώνεται ως αποτέλεσμα αυξημένης αποβολής  $\text{HCO}_3^-$  και μειωμένης αποβολής Τ.Α. και  $\text{NH}_4^+$ . Φαίνεται ότι στην αλκάλωση μειώνεται η δράση των παραγόντων που διεγείρουν τη μεταφορά  $\text{H}^+$  και  $\text{HCO}_3^-$  και την

αμμωνιογένεση.

Η προστατευτική αποβολή  $\text{HCO}_3^-$  στα ούρα είναι άκρως αποτελεσματική. Η χορήγηση 1.000 mEq  $\text{HCO}_3^-$  την ημέρα σε φυσιολογικά άτομα προκαλεί ελάχιστη αύξηση στη συγκέντρωση  $\text{HCO}_3^-$  του πλάσματος, καθώς όλη σχεδόν η περίσσεια των  $\text{HCO}_3^-$  αποβάλλεται στα ούρα<sup>(29)</sup>. Έτσι, για να διατηρηθεί η μεταβολική αλκάλωση απαιτείται διαταραχή στους μηχανισμούς αποβολής  $\text{HCO}_3^-$ , που συνήθως περιλαμβάνει τη μείωση του δραστικού όγκου κυκλοφορίας και την υποχλωραιμία.

### 9.3. Παράγοντες που μεταβάλλουν τη νεφρική αποβολή οξέος

Διάφοροι παράγοντες μπορεί να μεταβάλλουν τη νεφρική αποβολή οξέος χωρίς όμως η δράση τους να συμβάλλει στη διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας, αλλά μάλλον να προκαλεί την ανάπτυξη οξεοβασικών διαταραχών.

Όπως είναι γνωστό η μεταφορά  $\text{H}^+$  και  $\text{HCO}_3^-$  συνδέεται άμεσα με τη μεταφορά  $\text{Na}^+$  και έτσι παράγοντες που μεταβάλλουν την τελευταία μπορεί να δρουν δευτεροπαθώς στη νεφρική αποβολή οξέος. Η μείωση του δραστικού όγκου κυκλοφορίας ενεργοποιεί το σύστημα ρενίνης - αγγιοτενσίνης - αλδοστερόνης. Η AT-II προκαλεί αύξηση της επαναρρόφησης  $\text{HCO}_3^-$  στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια. Επιπρόσθετα, η αλδοστερόνη διεγείρει την έκκριση  $\text{H}^+$  στα εμβόλιμα κύτταρα και έτσι αυξάνει την ανασύνθεση  $\text{HCO}_3^-$ , διαμέσου της τιτλοποίησης των ρυθμιστικών των ούρων και της αποβολής  $\text{NH}_4^+$ . Το αντίθετο συμβαίνει όταν υπάρχει διαστολή του δραστικού όγκου κυκλοφορίας<sup>(2)</sup>.

Η υποκαλιαιμία διεγείρει την επαναρρόφηση  $\text{HCO}_3^-$  και την αμμωνιογένεση στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια, ενώ το αντίθετο προκαλεί η υπερκαλιαιμία. Οι εμπλεκόμενοι μηχανισμοί δεν είναι γνωστοί, αλλά μπορεί να συνδέονται με τις μεταβολές του ενδοκυττάρου pH<sup>(33)</sup>. Η υποκαλιαιμία επίσης αυξάνει την έκφραση της  $\text{H}^+-\text{K}^+-\text{ATPάση}$  στα εμβόλιμα κύτταρα και έτσι διεγείρει την έκκριση  $\text{H}^+$ <sup>(34)</sup>.

## 10. Νεφρική ανταπόκριση στις αναπνευστικές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας

Οι αναπνευστικές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας εκλύουν

δευτερογενείς μεταβολές στη συγκέντρωση των  $\text{HCO}_3^-$  του πλάσματος, οι οποίες είναι προς την ίδια κατεύθυνση και ανάλογες των πρωτοπαθών μεταβολών της  $\text{PCO}_2$ . Αυτές οι δευτερογενείς μεταβολές στη συγκέντρωση  $\text{HCO}_3^-$  του πλάσματος έχουν μελετηθεί ποσοτικά σε πειραματόζωα και στον άνθρωπο και τείνουν να ελαχιστοποιήσουν την επίδραση των πρωτοπαθών μεταβολών της  $\text{PCO}_2$  στο pH του πλάσματος. Η οξεία υπερκαπνία ή υποκαπνία προκαλεί μικρές μεταβολές στη συγκέντρωση  $\text{HCO}_3^-$  του πλάσματος που προέρχονται σχεδόν αποκλειστικά από πιλοποίηση μη διττανθρακικών ρυθμιστικών συστημάτων. Κατά τη διάρκεια χρόνιας υπερκαπνίας ή υποκαπνίας οι μεταβολές της συγκέντρωσης  $\text{HCO}_3^-$  του πλάσματος είναι πολύ μεγαλύτερες και αντανakλούν προσαρμογή των νεφρικών οξινοποιητικών μηχανισμών.

### **10.1. Αναπνευστική οξέωση - Υπερκαπνία**

Μικρή αύξηση της συγκέντρωσης  $\text{HCO}_3^-$  του πλάσματος παρατηρείται άμεσα μετά την έναρξη της υπερκαπνίας, καθώς τα παραγόμενα  $\text{H}^+$  από τη διάσπαση του  $\text{H}_2\text{CO}_3$  εξουδετερώνονται από μη διττανθρακικά ρυθμιστικά. Αυτή η προσαρμογή ολοκληρώνεται μέσα σε 5-10 min της ώρας και ακολουθείται από μία περίοδο λίγων ωρών, κατά τη διάρκεια της οποίας δεν παρατηρούνται μεταβολές στην οξεοβασική ισορροπία. Παρά το γεγονός ότι η αύξηση της συγκέντρωσης  $\text{HCO}_3^-$  στο πλάσμα κατά τη διάρκεια οξείας υπερκαπνίας προέρχεται αποκλειστικά από τη φυσικοχημική εξουδετέρωση, υπάρχουν ενδείξεις νεφρικής προσαρμογής, ακόμη και σ' αυτή την πρώιμη περίοδο της διαταραχής. Πράγματι, έχει παρατηρηθεί πτώση του pH των ούρων, μικρή αύξηση στην αποβολή  $\text{NH}_4^+$  και της T.A. στα ούρα, καθώς και αύξηση του ρυθμού επαναρρόφησης  $\text{HCO}_3^-$  στα εγγύς εσπειράσματα σωληνάρια<sup>(35)</sup>.

Εάν η υπερκαπνία επιμένει, η συγκέντρωση  $\text{HCO}_3^-$  του πλάσματος αυξάνει περαιτέρω. Αυτή προκαλείται από τη νεφρική προσαρμογή των μηχανισμών οξινοποίησης, η οποία έχει ως αποτέλεσμα αύξηση της έκκρισης  $\text{H}^+$  από τα νεφρικά σωληνάρια. Ως συνέπεια η αποβολή οξέος, κυρίως ως  $\text{NH}_4^+$ , υπερέχει της ενδογενούς παραγωγής του, προκαλώντας αρνητικό ισοζύγιο  $\text{H}^+$  και ανασύνθεση «νέων»  $\text{HCO}_3^-$  που προστίθενται στα σωματικά υγρά. Η διατήρηση της συγκέντρωσης των τελευταίων στο πλάσμα εξασφαλίζεται από την αύξηση της επαναρρόφησης  $\text{HCO}_3^-$ , η οποία

αντανακλά την προκαλούμενη από την υπερκαπνία αύξηση του ρυθμού απέκκρισης  $H^+$ <sup>(36)</sup>. Πειραματικά έχει δείχτει ότι απαιτούνται 3-5 ημέρες από την έναρξη της αύξησης της  $PCO_2$  για να εγκατασταθεί μία νέα κατάσταση οξεοβασικής ισορροπίας<sup>(37)</sup>.

Πειραματικές μελέτες με μικροπαρακεντήσεις έχουν δείξει συμμετοχή των μηχανισμών οξινποίησης σ' ολόκληρο το νεφρώνα. Στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια έχει παρατηρηθεί μόνο ήπια αύξηση της επαναρρόφησης  $HCO_3^-$  στην οξεία υπερκαπνία, σε αντίθεση με την σημαντική αύξηση κατά τη χρόνια φάση της διαταραχής<sup>(38)</sup>. Η συνολική επαναρρόφηση  $CO_2$  παραμένει αμετάβλητη στα φλοιώδη αθροιστικά σωληνάκια κατά τη διάρκεια των 3-6 πρώτων ωρών της υπερκαπνίας, αλλά αυξάνεται σημαντικά σε πειραματόζωα που εκτέθηκαν σε υπερκαπνία για 24 ώρες<sup>(39)</sup>. Άλλες όμως μελέτες σε ποντικούς έχουν δείξει διέγερση της οξινποίησης στα φλοιώδη και μυελώδη αθροιστικά σωληνάκια μέσα σε 20 min της ώρας από την έναρξη της υπερκαπνίας<sup>(40)</sup> με παράλληλη διέγερση του ρυθμού ανταλλαγής μέσω του  $Na^+-H^+$  αντιμεταφορέα (NHE-3) της αυλικής μεμβράνης και της μεταφοράς διαμέσου του  $Na^+-HCO_3^-$ -συμμεταφορέα της πλευρικής μεμβράνης στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια<sup>(41)</sup>. Η διέγερση του  $Na^+-H^+$  αντιμεταφορέα όμως δεν έχει διαπιστωθεί σ' όλες τις μελέτες<sup>(42)</sup>. Επιπρόσθετα αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η οξεία και χρόνια υπερκαπνία προκαλεί εισαγωγή με εξωκύτωση των κοκκίων που περιέχουν  $H^+$ -ATPάση στην αυλική μεμβράνη στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια και στο α-εμβόλιμα κύτταρα των φλοιωδών και μυελικών αθροιστικών σωληναρίων. Στη χρόνια υπερκαπνία έχει δείχτει αυξημένη δραστηριότητα της  $H^+$ -ATPάση καθ' όλο το μήκος του νεφρώνα και της  $H^+-K^+$ -ATPάση στα φλοιώδη και μυελώδη αθροιστικά σωληνάκια<sup>(43)</sup>. Επίσης, έχει παρατηρηθεί αύξηση της έκφρασης του mRNA που κωδικοποιεί τον  $Cl^-HCO_3^-$  αντιμεταφορέα στα α-εμβόλιμα κύτταρα του νεφρικού φλοιού και μυελού<sup>(44)</sup>.

Μέχρι τώρα δεν έχει διευκρινιστεί ποιο ερέθισμα πυροδοτεί αυτή τη νεφρική αντίδραση στην υπερκαπνία, αλλά οι τρέχουσες ενδείξεις ευνοούν την αύξηση της  $PCO_2$  παρά τη μείωση του pH.

## **10.2. Αναπνευστική αλκάλωση - Υποκαπνία**

Η αλκαλική τιτλοποίηση των μη διττανθρακικών ρυθμιστικών στην υποκαπνία προκαλεί άμεση μείωση της συγκέντρωσης  $HCO_3^-$  του πλάσματος,

η οποία ολοκληρώνεται σε 5-10 min της ώρας από την έναρξη της υποκαπνίας, χωρίς αξιοσημείωτη μεταβολή στην οξεοβασική ισορροπία για τις επόμενες 2-3 ώρες, όπως έχει παρατηρηθεί σε άτομα υπό εκούσιο υπεραερισμό ή σε ασθενείς υπό νάρκωση και ελεγχόμενο υπεραερισμό<sup>(45)</sup>.

Η παράταση της υποκαπνίας οδηγεί σε περαιτέρω πτώση της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$  του πλάσματος, που προκαλείται από τη μείωση της σωληναριακής απέκκρισης  $\text{H}^+$ , που έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της αποβολής  $\text{NH}_4^+$  και την αύξηση της αποβολής  $\text{HCO}_3^-$  στα ούρα. Τελικά αυτές οι μεταβολές καταλήγουν σε θετικό ισοζύγιο  $\text{H}^+$  και μείωση των σωματικών αποθηκών των  $\text{HCO}_3^-$ . Η διατήρηση της μειωμένης συγκέντρωσης  $\text{HCO}_3^-$  στο πλάσμα διασφαλίζεται από τον μειωμένο ρυθμό επαναρρόφησης των  $\text{HCO}_3^-$ <sup>(46)</sup>. Για την ολοκλήρωση της νεφρικής αντιρρόπησης στη χρόνια υποκαπνία απαιτείται διάστημα 2-3 24ώρων.

Μελέτες σε πειραματόζωα με χρόνια υποκαπνία έδειξαν μείωση της δραστηριότητας του αντιμεταφορέα  $\text{Na}^+\text{-HCO}_3^-$  στην αυλική και του συμμεταφορέα  $\text{Na}^+\text{-3HCO}_3^-$  στην πλευρική μεμβράνη των κυττάρων των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων και ενδοκύττωση των  $\text{H}^+\text{-ATP}$ ασών από την αυλική μεμβράνη των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων και των τύπου α-εμβόλιμων κυττάρων των φλοιωδών και μυελωδών αθροιστικών σωληναρίων. Η δραστηριότητα της  $\text{H}^+\text{-ATP}$ άσης κατά μήκος όλου του νεφρώνα και αυτή της  $\text{H}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ άσης στα φλοιώδη και μυελώδη αθροιστικά σωληνάκια μειώνεται μετά 6 ώρες από την έναρξη της υποκαπνίας<sup>(43)</sup>. Η κατασταλτική δράση της υποκαπνίας στις δύο αυτές αντλίες φαίνεται ότι είναι ανεξάρτητη από το κάλιο και την αλδοστερόνη.

Παρά το γεγονός ότι το υπεύθυνο εκλυτικό ερέθισμα για τη νεφρική προσαρμογή στην αναπνευστική αλκάλωση δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί, οι υπάρχουσες ενδείξεις συνηγορούν υπέρ της κατ' ευθείαν επίδρασης της χαμηλής  $\text{PCO}_2$  παρά την επίδραση των μεταβολών του ενδοκυττάρου  $\text{pH}$ <sup>(47)</sup>.

### **10.3. Ποσοτική θεώρηση της νεφρικής αντιρρόπησης στις αναπνευστικές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας**

Πειραματικά δεδομένα, στη χρόνια υπερκαπνία και μετά από πλήρη αντιρρόπηση, δείχνουν προβλέψιμη γραμμική συσχέτιση μεταξύ της  $\text{PCO}_2$  και των επιπέδων όπου η  $[\text{HCO}_3^-]$  του πλάσματος και η  $[\text{H}^+]$  του αίματος



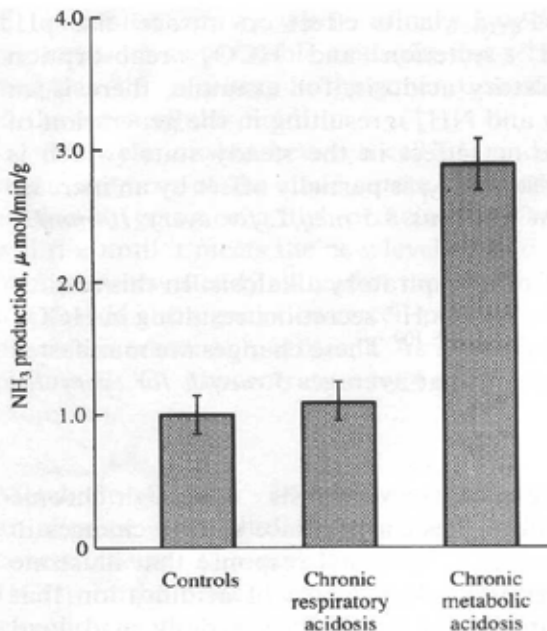
σταθεροποιούνται. Στο εύρος της  $PCO_2$ , μεταξύ 40 και 90 mmHg, τιμές που συνήθως παρατηρούνται στην καθημερινή κλινική πράξη, αυτή η γραμμική συσχέτιση μεταξύ συγκέντρωσης  $HCO_3^-$  πλάσματος και  $PCO_2$  αντικατοπτρίζεται από μία ευθεία γραμμή με μέση  $\Delta HCO_3^-/\Delta PCO_2$  κλίση 0,3 mEq/L ανά mmHg. Η αντιστοιχούσα συσχέτιση μεταξύ  $[H^+]$  αίματος και  $PCO_2$  είναι εντυπωσιακά γραμμική. Η  $[H^+]$  του αίματος αυξάνεται κατά 0,32 nEq/L ανά mmHg χρόνιας αύξησης της  $PCO_2$ <sup>(36-38)</sup>. Παρατηρήσεις σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και σταθερή χρόνια υπερκαπνία φαίνεται ότι επιβεβαιώνουν την παρουσία μιας προβλεπόμενης αντίδρασης, όταν δεν υπάρχουν επιπλεγμένες διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας. Αυτές οι παρατηρήσεις επιτρέπουν εκτίμηση μιας μέσης  $\Delta HCO_3^-/PCO_2$  κλίσης ίσης με 0,35 mEq ανά mmHg μέχρι μιας τιμής  $PCO_2$  ίσης με 70 mmHg, πέραν της οποίας η  $\Delta HCO_3^-/\Delta PCO_2$  κλίση φαίνεται να επιπεδώνεται<sup>(36,38-40)</sup>. Πρέπει να σημειωθεί ότι δεν υπάρχουν δεδομένα σε ανθρώπους σχετικά με την επίδραση προϋπάρχουσας μεταβολικής οξέωσης ή αλκάλωσης στη  $\Delta HCO_3^-/\Delta PCO_2$  κλίση επιπροστιθέμενης χρόνιας υπερκαπνίας. Σε σκύλους, προϋπάρχουσες μεταβολικές διαταραχές μεταβάλλουν σημαντικά τη  $\Delta HCO_3^-/\Delta PCO_2$  κλίση<sup>(36)</sup>.

Όπως στη χρόνια υπερκαπνία, έτσι και στη χρόνια υποκαπνία υπάρχει υψηλού βαθμού προβλεπόμενη συσχέτιση μεταξύ του βαθμού της χρόνιας υποκαπνίας και του επιπέδου στο οποίο τα  $HCO_3^-$  στο πλάσμα σταθεροποιούνται στη νέα σταθερή κατάσταση. Σε σκύλους κάθε mmHg χρόνιας μείωσης της  $PCO_2$  συνοδεύεται με μείωση των  $HCO_3^-$  περίπου 0,4-0,5 mEq/L<sup>(40)</sup>. Μελέτες σε υγιείς εθελοντές που εκτέθηκαν σε υποβαρική υποξία για 6 ημέρες και σε ασθενείς υπό νάρκωση, που υποβλήθηκαν σε ελεγχόμενο υπεραερισμό για 7-11 ημέρες έδειξαν μέση  $\Delta HCO_3^-/PCO_2$  κλίση 0,4 mEq/L ανά mmHg<sup>(37)</sup>. Παρά την ομοιότητα στο μέγεθος της δευτεροπαθούς αντιρρόπησης των  $HCO_3^-$  του πλάσματος στη χρόνια υποκαπνία μεταξύ ανθρώπων και σκύλων, η τελική επίδραση στη  $[H^+]$  του αίματος είναι ανόμοια. Ενώ στο σκύλο η  $[H^+]$  μειώνεται μόνο κατά 0,17 mEq/L ανά mmHg χρόνιας μείωσης της  $PCO_2$ , η ανάλογη μείωση στον άνθρωπο είναι περίπου 0,4 mEq/L<sup>(41)</sup>. Ο κύριος λόγος γι' αυτή τη διαφορά είναι η υψηλότερη βασική τιμή της συγκέντρωσης  $HCO_3^-$  στον άνθρωπο. Όπως στη χρόνια αναπνευστική οξέωση, έτσι και στη χρόνια αναπνευστική αλκάλωση δεν υπάρχουν δεδομένα στον άνθρωπο αναφορικά με την επίδραση προϋπάρχουσας μεταβολικής οξέωσης ή αλκάλωσης στη  $\Delta HCO_3^-/\Delta PCO_2$  κλίση.

#### 10.4. Διαφορές στη νεφρική ανταπόκριση μεταξύ χρόνιας μεταβολικής και αναπνευστικής οξέωσης

Η χρόνια μεταβολική και η χρόνια αναπνευστική οξέωση προκαλούν όμοιες μεταβολές στο εξωκυττάριο pH, αλλά υπάρχουν μείζονες διαφορές στη νεφρική αντίδραση, που δείχνουν το ρόλο του ενδοκυττάρου pH στο βαθμό της οξινοποίησης που λαμβάνει χώρα<sup>(48)</sup>. Στη χρόνια μεταβολική οξέωση το ημερήσιο φορτίο οξέος θα πρέπει να είναι αυξημένο για να διατηρείται η οξυαιμία. Συνεπώς η ημερήσια αποβολή T.A. και  $\text{NH}_4^+$  είναι σταθερά πάνω από το φυσιολογικό.

Όμοια νεφρική αντίδραση παρατηρείται αρχικά στην αναπνευστική οξέωση, καθώς νέα  $\text{HCO}_3^-$  πρέπει να παραχθούν για να προκαλέσουν την αντιρροπιστική αύξηση στη συγκέντρωση των  $\text{HCO}_3^-$  του πλάσματος<sup>(49)</sup>. Στη νέα κατάσταση ισορροπίας το pH θα έχει μερικώς διορθωθεί, αλλά η ημερήσια προσθήκη μη πτητικών οξέων θα παραμένει σταθερή. Συνεπώς δεν υπάρχει ανάγκη αυξημένης αποβολής  $\text{NH}_4^+$ , που επιστρέφει στα φυσιολογικά επίπεδα (**Εικ. 13**).



**Εικόνα 13:** Παραγωγή  $\text{NH}_4^+$  σε φυσιολογικά πειραματόζωα και σε συνθήκες χρόνιας αναπνευστικής και μεταβολικής οξέωσης

Συμπερασματικά η νεφρική αποβολή T.A. και  $\text{NH}_4^+$  αυξάνεται στη χρόνια μεταβολική, αλλά όχι στη χρόνια αναπνευστική οξέωση. Αυτό το παράδοξο φαινόμενο φαίνεται να εξηγείται από τις διαφορές στο pH των κυττάρων των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων. Και οι δύο διαταραχές προκαλούν όμοιες μεταβολές στην πλευρική σωληναριακή μεμβράνη, μειώνοντας το ενδοκυττάριο pH, εξαιτίας αυξημένης εξόδου  $\text{HCO}_3^-$  στη μεταβολική οξέωση και λόγω εισόδου  $\text{CO}_2$  στην αναπνευστική οξέωση<sup>(50)</sup>. Η αντίδραση όμως είναι τελείως διαφορετική στην αυλική πλευρά της μεμβράνης. Η συγκέντρωση των  $\text{HCO}_3^-$  του πλάσματος είναι μειωμένη στη μεταβολική οξέωση, με αποτέλεσμα λιγότερα  $\text{HCO}_3^-$  να επαναρροφώνται στα εσπειραμένα σωληνάκια μέσω της αντλίας  $\text{Na}^+-\text{H}^+$ . Αντίθετα τα  $\text{HCO}_3^-$  του πλάσματος και το διηθούμενο φορτίο των  $\text{HCO}_3^-$  είναι αυξημένο στη χρόνια αναπνευστική οξέωση. Αυτή η αύξηση της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$  στο σωληναριακό υγρό επιτρέπει να επαναρροφώνται περισσότερα  $\text{HCO}_3^-$ . Είναι σημαντικό ότι η εγγύς οξινοποίηση περιορίζεται από την διακυτταρική διαφορά  $\text{Na}^+$ , που είναι η κινητήρια δύναμη της λειτουργίας του  $\text{Na}^+-\text{H}^+$  αντιμεταφορέα. Όταν υπάρχει περισσότερο ρυθμιστικό, η έκκριση  $\text{H}^+$  μπορεί να αυξηθεί χωρίς σημαντική μείωση του pH του σωληναριακού υγρού<sup>(51)</sup>. Το τελικό αποτέλεσμα είναι ότι αυτή η αύξηση στην απέκκριση  $\text{H}^+$  στα κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων επιστρέφει το pH των κυττάρων προς το φυσιολογικό στη χρόνια αναπνευστική οξέωση. Έτσι, δεν υπάρχει ερέθισμα για αύξηση της έκκρισης  $\text{NH}_4^+$ , σε αντίθεση με την χρόνια μεταβολική οξέωση, όπου το ενδοκυττάριο pH είναι σταθερά χαμηλό. Όμοιοι παράγοντες μπορεί να εξηγούν γιατί η έκφραση του mRNA για τον  $\text{Na}^+-\text{H}^+$  αντιμεταφορέα είναι αυξημένη στη μεταβολική οξέωση, αλλά όχι στη χρόνια αναπνευστική οξέωση.

Φαίνεται πιθανό ότι η άπω οξινοποίηση δεν διαφέρει μεταξύ αυτών των οξεοβασικών διαταραχών, επειδή το αποτέλεσμα της αυξημένης επαναρρόφησης  $\text{HCO}_3^-$  περιορίζεται πρωταρχικά στα εγγύς σωληνάκια. Όμως η χρόνια αναπνευστική οξέωση δεν προκαλεί σημαντική αύξηση στην αποβολή οξέος, επειδή σχεδόν όλο το  $\text{NH}_4^+$  παράγεται στα κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων<sup>(52)</sup>. Έτσι, η μη αύξηση της εγγύς παραγωγής  $\text{NH}_4^+$  περιορίζει το βαθμό με τον οποίο η έκκριση  $\text{H}^+$  μπορεί να αυξήσει την αποβολή οξέος<sup>(53)</sup>.

## 11. Αναπνευστική αντιρρόπηση στη μεταβολική οξέωση και αλκάλωση

Τα κύρια φυσιολογικά ερεθίσματα για την αναπνοή είναι η αύξηση της  $PCO_2$  και η μείωση της  $PO_2$ . Οι ευαίσθητοι στο  $CO_2$  χημειούποδοχοί βρίσκονται στο αναπνευστικό κέντρο στο εγκεφαλικό στέλεχος, ενώ οι ευαίσθητοι στο  $O_2$  χημειούποδοχοί βρίσκονται περιφερικά στα καρωτιδικά σωματίδια. Φαίνεται ότι το αναπνευστικό κέντρο ανταποκρίνεται στις προκαλούμενες από το  $CO_2$  μεταβολές στο pH του διαμέσου υγρού του εγκεφάλου<sup>(29)</sup>. Ο κυψελιδικός αερισμός επηρεάζεται επίσης από τις μεταβολικές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας. Στη μεταβολική οξέωση και καθώς το pH μειώνεται από το 7,40 στο 7,00, ο κυψελιδικός αερισμός μπορεί να αυξηθεί από τη φυσιολογική τιμή των 5 L/min στο 30 L/min. Αυτή η μεταβολή προκαλείται αρχικά μέσω των περιφερικών υποδοχέων στα καρωτιδικά σωματίδια, που είναι ευαίσθητοι στις μεταβολές του pH. Η επακολουθούσα όμως πτώση της  $PCO_2$  προκαλεί οξεία αύξηση στο pH του εγκεφαλονωτιαίου υγρού και του διαμέσου υγρού του εγκεφάλου, επειδή το  $CO_2$ , αλλά όχι τα  $HCO_3^-$ , ταχέως διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, με αποτέλεσμα καταστολή του αναπνευστικού κέντρου και περιορισμό της αναπνευστικής αντιρρόπησης. Εάν όμως η οξυαιμία επιμένει για ώρες ή ημέρες, το εγκεφαλικό pH μειώνεται ως αποτέλεσμα ιονικής διάχυσης ή σχηματισμού νέου εγκεφαλονωτιαίου υγρού που αντανάκλα τη μεταβολή στο συστηματικό pH. Αυτή η εγκεφαλική προσαρμογή επιτρέπει ώστε το μέγιστο του υπεραερισμού να επιτυγχάνεται σε 12 - 24 ώρες<sup>(54)</sup>. Η αύξηση του αερισμού στη μεταβολική οξέωση είναι μία κατάλληλη αντιρροπιστική αντίδραση, επειδή προκαλεί μείωση στη  $PCO_2$  και συνεπώς επαναφορά του εξωκυττάρου pH προς το φυσιολογικό. Αντίθετα, στη μεταβολική αλκάλωση, ο υποαερισμός αυξάνει την  $PCO_2$  με συνέπεια μείωση προς το φυσιολογικό του εξωκυττάρου pH<sup>(55)</sup>.

Παρά την αποτελεσματικότητα της αναπνευστικής αντιρρόπησης, το pH προστατεύεται μόνο για μερικές ημέρες, επειδή η αρχική ωφέλιμη μεταβολή της  $PCO_2$  μεταβάλλει τη νεφρική επαναρρόφηση των  $HCO_3^-$ . Στη μεταβολική οξέωση η αντιρροπιστική μείωση της  $PCO_2$  μειώνει την επαναρρόφηση  $HCO_3^-$  και συνεπώς και τη συγκέντρωση  $HCO_3^-$  του πλάσματος. Το τελικό αποτέλεσμα είναι ότι μετά από ορισμένες ημέρες το εξωκυτταρικό pH είναι το ίδιο ως να μην είχε συμβεί αναπνευστική αντιρρόπηση, επειδή η μείωση

της  $\text{PCO}_2$  εξισορροπείται από περαιτέρω μείωση στη συγκέντρωση  $\text{HCO}_3^-$  του πλάσματος<sup>(56)</sup>.

Παρόμοια φαινόμενα παρατηρούνται και στη χρόνια μεταβολική αλκάλωση, όπου ο αντιρροπιστικός υποαερισμός αυξάνει την  $\text{PCO}_2$ , η οποία προκαλεί αύξηση της νεφρικής απέκκρισης  $\text{H}^+$  και συνεπώς της  $\text{HCO}_3^-$  του πλάσματος<sup>(57)</sup>.

Αυτές οι παρατηρήσεις δείχνουν τη σημασία της σταθερής κατάστασης. Σ' ένα ασθενή με χρόνια μεταβολική οξέωση που παράγει 100 mEq την ημέρα επιπλέον οξύ, θα υπάρξει σε σταθερή κατάσταση μόνο όταν η ημερήσια αποβολή οξέος αυξηθεί κατά 100 mEq, η οποία είναι πιθανά αποτέλεσμα της μείωσης του ενδοκυττάριου pH. Έτσι, ανεξάρτητα εάν είχε συμβεί ή όχι αναπνευστική αντιρρόπηση, το απαιτούμενο επίπεδο ενδοκυττάριος οξέωσης ώστε να αυξηθεί κατά 100 mEq, η ημερήσια αποβολή οξέος θα ήταν ίδια<sup>(50)</sup>.

## 12. Μηχανισμοί διατήρησης της σταθερότητας του pHκ

Οι κυτταρικές μεμβράνες εμφανίζουν αυξημένη διαπερατότητα στην παθητική μεταφορά ιόντων. Δεδομένου ότι η ηλεκτροχημική διαφορά  $\text{H}^+$  εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης ευνοεί την είσοδο  $\text{H}^+$  από το εξωκυττάριο στο ενδοκυττάριο διαμέρισμα, αυτό θα μπορούσε να αποτελεί παράγοντα συνεχούς οξינוποίησης του κυτταροπλάσματος. Για λόγους όμως, που ήδη έχουν εκτεθεί (χαμηλή αγωγιμότητα  $\text{H}^+$ , πολύ χαμηλή  $[\text{H}^+]$ , εκπόλωση κυττάρων), η συμβολή του παράγοντα αυτού στον καθορισμό των επιπέδων του pHκ είναι ασήμαντη. Το ενδοκυττάριο υγρό περιέχει επίσης ρυθμιστικά συστήματα (κυρίως φωσφορικά και πρωτεΐνες) που συμμετέχουν στην εξουδετέρωση οξέων και βάσεων και συνεπώς μπορεί να συμβάλλουν στη διατήρηση σταθερού του pHκ. Όπως όμως θα εκτεθεί στη συνέχεια η συμμετοχή και του παράγοντα αυτού είναι πολύ μικρή. Ο κύριος μηχανισμός διατήρησης και ρύθμισης του pHκ είναι η ενεργητική μεταφορά οξέων και βάσεων διαμέσου αντλιών μεταφοράς και συμμεταφοράς ιόντων, οι οποίες εδράζονται στην κυτταρική μεμβράνη. Το τελικό ενδοκυττάριο φορτίο  $\text{H}^+$  είναι αποτέλεσμα της ισορροπίας μεταξύ της παραγωγής και κατανάλωσης οξέων από τον μεταβολισμό και την ενεργητική απομάκρυνσή τους από τα κύτταρα.

### 12.1. Ενδοκυττάρια ρυθμιστικά συστήματα

Η ολική εξουδετερωτική ισχύς ( $I_{\text{ολ}}$ ) των ενδοκυττάρων ρυθμιστικών συστημάτων συνίσταται από το άθροισμα της ισχύος των διαφόρων ασθενών οξέων και βάσεων, που περιλαμβάνουν τα φωσφορικά και τις πλευρικές αλυσούς των αμινοξέων ( $I_{\text{οβ}}$ ) και από αυτή των  $\text{HCO}_3^-$  ( $I_{\text{HCO}_3^-}$ ). Η τιμή της σταθεράς ιονισμού των πλείστων ασθενών οξέων και βάσεων του κυττάρου απέχει σημαντικά (προς τα επάνω ή προς τα κάτω) από το φυσιολογικό pHκ. Συνεπώς η  $I_{\text{οβ}}$  στο pHκ (10-20 mM σε pH 7,2) είναι χαμηλή, που μπορεί όμως να αυξηθεί σε ακραίες καταστάσεις (40 mM σε pH 6,4)<sup>(13)</sup>. Αυτή η εμφανώς ατελής δράση ενισχύεται από το δεύτερο συστατικό της  $I_{\text{ολ}}$ . Τα κύτταρα των θηλαστικών εκτίθενται συνεχώς στο  $\text{CO}_2$ , το οποίο δεν φέρει φορτίο και ταχύτητα διέρχεται διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών<sup>(58)</sup> και η σύνδεσή του με  $\text{H}_2\text{O}$  αποδίδει τελικά  $\text{HCO}_3^-$ , ένα ισχυρό ρυθμιστικό. Στην επικρατούσα  $\text{PCO}_2$  (37 mmHg) η  $I_{\text{HCO}_3^-}$  συνεισφέρει 27 mM στην  $I_{\text{ολ}}$  σε pH 7,1. Η  $I_{\text{ολ}}$  ( $I_{\text{οβ}} + I_{\text{HCO}_3^-}$ ) μειώνει τις μεταβολές του pHκ σε οξείες καταστάσεις φόρτισης του κυττάρου με  $\text{H}^+$ , αλλά είναι ανεπαρκής στην αντιρρόπηση διαρκούς φορτίου. Επί απουσίας άλλων ρυθμιστικών μηχανισμών, η συνεχής παραγωγή διαμέσου του μεταβολισμού οξέων μαζί με την σύγχρονη μεταφορά ιόντων ( $\text{H}^+$ ,  $\text{OH}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ) ταχέως καταναλώνουν τα ρυθμιστικά, που είναι πεπερασμένα. Συνεπώς άλλοι μηχανισμοί απαιτούνται για τη μακροχρόνια εξασφάλιση της ομοιοστασίας του pHκ.

### 12.2. Παραγωγή και κατανάλωση οξέων διαμέσου του μεταβολισμού

Οι μεταβολικές αντιδράσεις διαμέσου των οποίων παράγονται  $\text{H}^+$ , είναι η παραγωγή  $\text{CO}_2$ , η γλυκόλυση (με την παραγωγή γαλακτικού και πυρουβικού), ο σχηματισμός φωσφορικής κρεατίνης, η υδρόλυση του ATP, η λιπόλυση, η υδρόλυση των τριγλυκεριδίων, η παραγωγή υπεροξειδίων και οι αντιδράσεις της οδού παράκαμψης της μονοφωσφορικής εξόζης. Όταν οι παραπάνω αντιδράσεις οδεύουν προς αντίθετη κατεύθυνση λαμβάνει χώρα κατανάλωση  $\text{H}^+$  και τα κύτταρα αλκαλοποιούνται<sup>(6,59)</sup>. Όταν τα κύτταρα είναι σε σταθερή κατάσταση αυτές οι αντιδράσεις εξισορροπούνται και τα επίπεδα των κυτταρικών μεταβολιτών (ATP, φωσφορική κρεατίνη,  $\text{CO}_2$ , γαλακτικό) διατηρούνται σταθερά, με συνέπεια το pHκ να μη μεταβάλλεται. Σε αρκετές όμως, συνήθως παροδικές καταστάσεις, αυτές οι αντιδράσεις

μπορεί να καταλήξουν σε συσσώρευση αυτών των μεταβολιτών και να προκαλέσουν σημαντικές μεταβολές του pHκ. Για παράδειγμα κατά τη διάρκεια περιόδου ιστικής ισχαιμίας παρατηρείται συσσώρευση γαλακτικού και CO<sub>2</sub> και ταυτόχρονη υδρόλυση του ATP, που έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση του pHκ. Από την άλλη μεριά, η υδρόλυση της φωσφορικής κρεατίνης κατά τη διάρκεια ισχαιμίας καταναλώνει H<sup>+</sup> και αμβλύνει την οξινοποίηση του κυττάρου<sup>(3)</sup>. Άλλο ένα παράδειγμα επίδρασης του μεταβολισμού στο pHκ είναι η αρχική οξινοποίηση που παρατηρείται κατά την ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων με διάφορους εστέρες. Η τελευταία διεγείρει την παραγωγή υπεροξειδίων διαμέσου της ενεργοποίησης της παράκαμψης της οδού της μονοφωσφορικής εξόζης, με συνέπεια αυξημένη παραγωγή H<sup>+</sup><sup>(60)</sup>. Όσο αφορά τα ενδοκυττάρια οργανίδια, όπως τα μιτοχόνδρια και τα λυσοσώματα, δεν ασκούν επίδραση στο pHκ, όταν βρίσκονται σε σταθερή κατάσταση. Κατά τη διάρκεια όμως παθολογικών καταστάσεων όπου τα μιτοχόνδρια ή τα όξινα ενδοκυττάρια οργανίδια υφίστανται διαρροές του εσωτερικού τους περιεχομένου προς το κυτταρόπλασμα ή τα μιτοχόνδρια, προσλαμβάνουν Ca<sup>2+</sup> με ανταλλαγή H<sup>+</sup>, μπορεί το pHκ να μεταβάλλεται. Κάτω όμως από φυσιολογικές καταστάσεις αυτά τα οργανίδια ελάχιστα συμβάλλουν στη διατήρηση σταθερού του pHκ, ιδιαίτερα λόγω του μικρού όγκου τους<sup>(6)</sup>.

### **12.3. Ενεργητική διαμεμβρανική μεταφορά οξέων και βάσεων**

Η ενεργητική μεταφορά οξέων και βάσεων διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών διενεργείται από εξειδικευμένα πρωτεϊνικά μόρια των μεμβρανών, που μπορούν να ταξινομηθούν σε πέντε ομάδες:

- αντιμεταφορείς κατιόντων-H<sup>+</sup>,
- μεταφορείς HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> ή CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>,
- αντλίες πρωτονίων (H<sup>+</sup>-ΑΤΡάσες),
- συμμεταφορείς ανιονικών βάσεων και Na<sup>+</sup> και
- αντιμεταφορείς ανιονικών βάσεων-Cl<sup>-</sup>.

#### **12.3.1. Αντιμεταφορείς κατιόντων-H<sup>+</sup>**

Ο σημαντικότερος και ο πλέον μελετηθείς αντιμεταφορέας κατιόντων -H<sup>+</sup> είναι ο Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> (NHE). Διεγείρεται από τη μείωση του pHκ (ενδοκυττάρια οξινοποίηση) και ανταποκρίνεται εξαγοντας ένα H<sup>+</sup> από το κύτταρο για ένα

$\text{Na}^+$ , που εισάγει<sup>(1)</sup> (στοιχειομετρικά 1:1, που σημαίνει ότι είναι ηλεκτροουδέτερος, δηλαδή δεν μεταφέρει καθαρό ηλεκτρικό φορτίο). Σήμερα είναι γνωστές οκτώ τουλάχιστον ισομορφές του NHE στα θηλαστικά, που διαφέρουν ως προς το μοριακό βάρος και την κατανομή στα διάφορα κύτταρα. Η βασική δομή όλων των ισομορφών είναι όμοια και περιλαμβάνει δύο μείζονες περιοχές (domains), μία διαμεμβρανική και μία κυτταροπλασματική. Στην πραγματικότητα πρόκειται για γλυκοπρωτεΐνες<sup>(3,5,6)</sup>. Η κυτταροπλασματική περιοχή (C-terminal με 300 αμινοξέα) φέρει διαθέσιμες θέσεις φωσφορυλίωσης της σερίνης και θεωρείται ότι εμπλέκεται στη ρύθμιση του NHE, ενώ η διαμεμβρανική περιοχή είναι υπεύθυνη για την αντιμεταφορά  $\text{Na}^+$  και  $\text{H}^{+(61)}$ . Έχει διαπιστωθεί ότι πολλοί παράγοντες ενεργοποιούν τον NHE, όπως ορμόνες, νευρομεταβιβαστές, αυξητικοί παράγοντες καθώς και εξωκυτάρια ουσία. Οι περισσότεροι από αυτούς ενεργοποιούν τον NHE με φωσφορυλίωση θέσεων στο C-terminal άκρο ή διαμέσου σύνδεσης μιας ρυθμιστικής πρωτεΐνης με τον μεταφορέα ή του συμπλέγματος  $\text{Ca}^{2+}$ -καλμοδουλίνη σε μία αυτοανασταλτική περιοχή (domain) στον μεταφορέα. Η ενεργοποίηση συχνά συνοδεύεται από αύξηση της χημικής συγγένειας των εσωτερικών θέσεων σύνδεσης του NHE με το  $\text{H}^+$  ή με αλληλεπίδραση του μεταφορέα με τον κυτταροσκελετό ή σχετίζεται με μείωση του όγκου του κυττάρου<sup>(62,63, 64)</sup>. Η οξινοποίηση του κυττάρου αυξάνει δραματικά την ενεργοποίηση του NHE. Πολλές οδοί ενεργοποίησης του NHE εξαρτώνται από το ερέθισμα, όπως η αύξηση του ενδοκυττάρου  $\text{Ca}^{2+}$  και η αύξηση της δραστηριότητας της πρωτεϊνικής κινάσης C, που προκαλούνται από τον αυξητικό παράγοντα<sup>(61)</sup>. Η επίδραση της μείωσης του όγκου των κυττάρων φαίνεται ότι εξαρτάται από το ATP και το GTP<sup>(1)</sup>.

Ο άλλος μείζων αντιμεταφορέας κατιόντων- $\text{H}^+$  είναι ο  $\text{K}^+$ - $\text{H}^+$  αντιμεταφορέας, ο οποίος εναλλάσσει ενδοκυττάριο  $\text{K}^+$  με εξωκυττάριο  $\text{H}^+$  και προκαλεί ενδοκυττάρια οξινοποίηση. Έχει βρεθεί σε εμπύρνηνα ερυθρά αιμοσφαίρια και ενεργοποιείται κατά τη διάρκεια ρύθμισης του όγκου του κυττάρου καθώς επίσης σε επιθηλιακά μελάχροα κύτταρα του αμφιβληστροειδούς, όπου ρυθμίζει το pHκ σε καταστάσεις φόρτισης με αλκάλεια<sup>(3,5)</sup>.

### 12.3.2. Μεταφορείς $\text{HCO}_3^-$

Αποτελούν μία ομάδα πρωτεϊνών, που λειτουργούν ως μεταφορείς  $\text{HCO}_3^-$  (ή συγγενών μορίων, όπως  $\text{CO}_3^{2-}$ ) και διακρίνονται σε τρεις μείζονες τύπους:



- $\text{Cl}^-$ - $\text{HCO}_3^-$ -αντιμεταφορείς (ΑΕ),
- $(\text{Na}^++\text{HCO}_3^-)$ - $\text{Cl}^-$  αντιμεταφορείς (NDCBE) και
- $\text{Na}^++\text{HCO}_3^-$ -συμμεταφορείς (NBC)<sup>(1)</sup>.

Ο ΑΕ έχει μελετηθεί περισσότερο στα ερυθροκύτταρα, είναι ηλεκτροουδέτερος και ανταλλάσσει ένα ενδοκυττάριο  $\text{HCO}_3^-$  με ένα εξωκυττάριο  $\text{Cl}^-$  (στοιχειομετρική σχέση 1:1) αν και διάφορα άλλα ιόντα, όπως το  $\text{SO}_4^{2-}$  μπορεί να μεταφέρονται σε ειδικές καταστάσεις. Ο αντιμεταφορέας αυτός έχει αρκετές ισομορφές<sup>(65)</sup>. Ο ΑΕ1 εμφανίζει ευρεία κατανομή, έχει το μικρότερο μοριακό βάρος και έχει μελετηθεί κυρίως στα ερυθροκύτταρα. Ο ΑΕ2 εμφανίζει την ευρύτερη κατανομή, αλλά επικρατεί στο χοριοειδές πλέγμα και στον γαστρεντερικό σωλήνα. Ενεργοποιείται κατά τη διάρκεια αλκαλοποίησης του κυττάρου και εξάγει ένα  $\text{HCO}_3^-$  από το κύτταρο εισάγοντας ένα  $\text{Cl}^-$  από το εξωκυττάριο διαμέρισμα αποκαθιστώντας το  $\text{pH}$ <sup>(66)</sup>. Επίσης μπορεί να συμβάλλει στη ρύθμιση του ενδοκυττάρου  $\text{Cl}^-$ . Η λειτουργία του ΑΕ3 δεν έχει ακόμη πλήρως διευκρινιστεί και εμφανίζει πολύ περιορισμένη κατανομή στην καρδιά και το κεντρικό νευρικό σύστημα<sup>(67)</sup>.

Ο  $(\text{Na}^++\text{HCO}_3^-)$ - $\text{Cl}^-$ -αντιμεταφορέας είχε περιγραφεί αρχικά ως ένα σύστημα μεταφοράς ρυθμιστικό του  $\text{pH}$ , σε παρασκευάσματα νεύρων και μυών ασπινδύλων, αλλά αργότερα βρέθηκε σε ευρύ φάσμα κυττάρων. Είναι ηλεκτροουδέτερος και αλκαλοποιεί τα κύτταρα σε καταστάσεις φόρτισης με οξύ με την εξουδετέρωση στο κυτταρόπλασμα δύο ισοδύναμων οξέων, γεγονός που θα μπορούσε να επιτευχθεί με:

- την εισαγωγή στο κύτταρο δύο  $\text{HCO}_3^-$ ,
- την εισαγωγή ενός  $\text{HCO}_3^-$  με ταυτόχρονη εξαγωγή ενός  $\text{H}^+$  και
- την εισαγωγή ενός  $\text{NaCO}_3$ <sup>(3,5,6,68)</sup>.

Στα κεφαλόποδα έχει διαπιστωθεί ότι εναλλάσσει  $\text{HCO}_3^-$  με  $\text{Cl}^-$ , ενώ στις μυϊκές ίνες αρθροπόδων υπάρχει άλλη παραλλαγή, που δείχνει ότι αυτός ο μεταφορέας έχει τουλάχιστον δύο ισομορφές.

Ο  $\text{Na}^+$ - $\text{HCO}_3^-$ -συμμεταφορέας (NBC) ταυτοποιήθηκε αρχικά στα νεφρικά επιθηλιακά κύτταρα και στη συνέχεια σε πολλά άλλα κύτταρα. Μεταφέρει ένα  $\text{Na}^+$  με ένα, δύο ή τρία  $\text{HCO}_3^-$  αναλόγως του κυττάρου, όπου βρίσκεται. Στα επιθηλιακά κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων συμμετέχει στην επαναρρόφηση των  $\text{HCO}_3^-$  εξάγοντας στο διάμεσο χώρο τα σχηματιζόμενα μέσα στα κύτταρα  $\text{HCO}_3^-$  διαμέσου της πλευρικής μεμβράνης. Σε άλλα κύτταρα εισάγει  $\text{HCO}_3^-$  και συμμετέχει στη ρύθμιση του  $\text{pH}$  σε καταστάσεις φόρτισης των κυττάρων με οξύ. Ο νεφρικός NBC έχει υποτεθεί ότι μεταφέρει ένα  $\text{Na}^+$  με ένα  $\text{HCO}_3^-$  και ένα  $\text{CO}_3^{2-}$ <sup>(65,69)</sup>.

### 12.3.3. H<sup>+</sup>-ΑΤΡάσες (αντλίες πρωτονίων)

Στα επιθηλιακά κύτταρα των εγγύς και άπω νεφρικών σωληναρίων, στα μακροφάγα, στα ουδετερόφιλα, στους οστεοβλάστες, σε νεοπλασματικά κύτταρα, σε βλεννώδη κύτταρα του εντέρου και στις μεμβράνες ενδοκυττάρων οργανιδίων έχει βρεθεί μία κενοτοπιώδους τύπου ηλεκτρογενής αντλία H<sup>+</sup> (V αντλία), που συντίθεται από δύο βασικά τμήματα, V1 και V2<sup>(3,5,6)</sup>. Το V1 που περιλαμβάνει πέντε διαφορετικές υποομάδες συμμετέχει στη μεταφορά H<sup>+</sup> διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης. Το V2 τμήμα, που περιλαμβάνει οκτώ τουλάχιστον υποομάδες, συμμετέχει στην υδρόλυση του ATP και περιέχει τις θέσεις σύνδεσης με καταλυτικά νουκλεοτίδια. Ανοσοϊστολογικές μελέτες με τη χρήση αντισωμάτων στοχευμένων κατά διαφόρων υποομάδων της αντλίας H<sup>+</sup> έχουν αναδείξει έκφραση της αντλίας σε όλο το νεφρώνα και στις δύο πλευρές της σωληναριακής μεμβράνης. Στα φλοιώδη αθροιστικά σωληνάρια η αντλία H<sup>+</sup> εντοπίζεται στην αυλική μεμβράνη των α-εμβόλιμων κυττάρων, που εκκρίνουν H<sup>+</sup> και στην πλευρική μεμβράνη των β-εμβόλιμων κυττάρων, που εκκρίνουν HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Επίσης κενοτοπιώδεις αντλίες H<sup>+</sup> βρίσκονται στην αυλική μεμβράνη των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων. Η μεταφορά H<sup>+</sup> από αυτή την αντλία δεν συνδυάζεται με κίνηση άλλου ιόντος που θα ισορροπούσε το ηλεκτρικό φορτίο, δηλαδή η αντλία είναι ηλεκτρογενής. Επειδή λειτουργεί διαμέσου της υδρόλυσης του ATP, που προσφέρει σημαντικές ποσότητες ενέργειας, είναι ικανή να εγκαταστήσει μεγάλη διαφορά συγκέντρωσης H<sup>+</sup> εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης. Για παράδειγμα, εάν το δυναμικό διαμέσου της μεμβράνης ήταν μηδέν, η αντλία H<sup>+</sup> θα μπορούσε να εγκαταστήσει διαφορά τριών μονάδων του pH. Ταυτόχρονα όμως εμφανίζει, συγκριτικά με άλλους μεταφορείς H<sup>+</sup>, χαμηλούς ρυθμούς μεταφοράς. Έτσι η αντλία εκφράζεται σε επιθήλια που χρειάζονται έναν μεταφορέα υψηλής κλίσης H<sup>+</sup>, αλλά χαμηλής δραστηριότητας (high gradient/low capacity). Η αντλία H<sup>+</sup> συμμετέχει στη ρύθμιση του pH<sub>κ</sub> σε πολλά κύτταρα, όπως μακροφάγα, ουδετερόφιλα, οστεοκλάστες και νεφρικά, νευρογλοιακά και επιθηλιακά κύτταρα του κερατοειδούς<sup>(70,71)</sup>.

### 12.3.4. Συμμεταφορείς Na<sup>+</sup>-οργανικών ανιόντων

Τα επιθηλιακά κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων διαφό-

ρων οργανισμών εκφράζουν συµµεταφορείς  $\text{Na}^+$ -οργανικών ανιόντων που µεσολαβούν στην εισαγωγή στο κύτταρο ενός  $\text{Na}^+$  μαζί µε τη συνοδό βάση ενός ασθενούς οργανικού οξέος (όπως το γαλακτικό και το οξικό), η οποία µέσα στο κύτταρο συνδέεται µε  $\text{H}^+$ , προκαλώντας αλκαλοποίηση του pHκ. Αυτά τα συστήµατα µεταφοράς αποτελούν ουσιαστικά τµήµατα µηχανισµών µεταφοράς οργανικών µορίων και θα πρέπει να θεωρείται ότι µάλλον επιδρούν στο pHκ παρά ότι το ρυθµίζουν<sup>(3,5,6)</sup>.

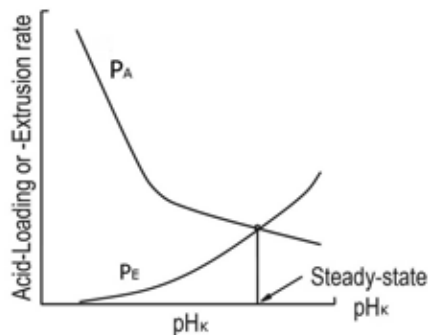
### 12.3.5. Αντιµεταφορείς $\text{Cl}^-$ -οργανικών ανιόντων

Αυτά τα συστήµατα έχουν περιγραφεί στα επιθηλιακά κύτταρα των εγγύς εσπειραµένων σωληναρίων και µεταφέρουν οργανικά ανιόντα σε ανταλλαγή µε ανιόντα, όπως  $\text{Cl}^-$  και  $\text{OH}^-$ . Ως µέρος του µηχανισµού επαναρρόφησης του  $\text{NaCl}$  στην αυλική µεµβράνη του εγγύς σωληναρίου ο µεταφορέας της εισάγει ένα  $\text{Cl}^-$  στο κύτταρο και εξάγει ένα ανιόν του φορµικού οξέος<sup>(72)</sup>. Αυτή η διαδικασία προκαλεί µάλλον οξινοποίηση του κυττάρου. Άλλοι τέτοιοι µεταφορείς όµως εµπλέκονται στη µετακίνηση και άλλων οργανικών ανιόντων, όπως ουρικού και οξαλικού και προκαλούν αλκαλοποίηση του κυττάρου.

## 13. Ρύθµιση του pHκ

Είναι προφανές ότι το pHκ παραµένει σταθερό, όσο ο ρυθµός απομάκρυνσης των οξέων από το κύτταρο (PA) είναι ίσος µε το ρυθµό εισόδου οξέων (PE). Το pHκ αυξάνεται, εάν ο PA υπερέχει του PE και µειώνεται εάν ο PE υπερέχει του PA. Ο ρυθµός µεταβολής του pHκ είναι ανάλογος της διαφοράς µεταξύ PA και PE, του λόγου της επιφάνειας προς τον όγκο του κυττάρου ( $\lambda$ ) και αντιστρόφως ανάλογος της εξουδετερωτικής ισχύος των ενδοκυττάρων ρυθµιστικών (I) σύµφωνα µε την εξίσωση:  $d\text{pH}_\kappa/dt = \lambda I (\text{PA} - \text{PE})$ <sup>(5)</sup>. Εάν  $\text{PA} = \text{PE}$ , τότε  $d\text{pH}_\kappa/dt = 0$  και το κύτταρο είναι σε σταθερή κατάσταση. Εάν  $\text{PA} > \text{PE}$ , το pHκ θα αυξηθεί επειδή το  $d\text{pH}_\kappa/dt$  θα είναι µεγαλύτερο του µηδενός και ο ρυθµός της αλκαλοποίησης θα αυξάνει ανάλογα µε το µέγεθος της διαφοράς PA και PE. Εάν ο PA και PE είναι άνισοι, τότε ο ρυθµός µεταβολής του pHκ πρέπει να είναι ανάλογος προς το  $\lambda$ . Έτσι οι παροδικές µεταβολές του pHκ τείνουν να είναι ταχύτερες στα µικρότερα κύτταρα. Τελικά ο ρυθµός µεταβολής του pHκ πρέπει να επηρεάζεται από την I. Εάν η τελευταία ήταν άπειρη, τότε το pHκ θα ήταν σταθερό ανεξάρτητο από

τους  $P_A$  και  $P_E$ . Αντίθετα εάν η  $I$  προσεγγίζει το μηδέν, τότε ακόμη και μικρή διαφορά μεταξύ  $P_A$  και  $P_E$  θα προκαλούσε ταχύτατη μεταβολή στο  $pH_k$ . Η ενδοκυττάρια εξουδετέρωση είναι σημαντική για τα κύτταρα, επειδή μειώνει το μέγεθος της μεταβολής του  $pH_k$  που προκαλείται από οξεία φόρτιση με οξέα ή αλκάλια. Επειδή όμως η εξουδετερωτική ισχύς των ενδοκυττάρων ρυθμιστικών είναι πεπερασμένη, η ενδοκυττάρια εξουδετέρωση δεν μπορεί να επαναφέρει τα  $pH_k$  στα φυσιολογικά. Σύμφωνα με την προηγούμενη εξίσωση, η  $I$  επιδρά μόνο στο ρυθμό ανάκτησης του  $pH_k$  μετά από οξεία φόρτιση του κυττάρου με οξύ. Συνεπώς η  $I$  δεν συμμετέχει στη διατήρηση σταθερού του  $pH_k$ , παρά μόνο αποτρέπει μεγάλες διακυμάνσεις. Σε οξεία φόρτιση του κυττάρου με οξύ (εισαγωγή  $H^+$  ή ενός ασθενούς οξέος που θα προκαλέσει ενδοκυττάρια παραγωγή  $H^+$ ), το μεγαλύτερο φορτίο των  $H^+$  θα εξουδετερωθεί από τα ενδοκυττάρια ρυθμιστικά συστήματα και η μικρή ποσότητα των μη εξουδετερωθέντων  $H^+$  θα είναι υπεύθυνη για την πτώση του  $pH_k$ . Το τελευταίο μπορεί να επανέλθει στα φυσιολογικά μόνο όταν ολόκληρη η ποσότητα των  $H^+$  (ελεύθερα και εξουδετερωθέντα  $H^+$ ) απομακρυνθούν από το κύτταρο. Κατά τη διάρκεια της επαναφοράς του  $pH_k$  οι μεταφορείς απομακρύνουν τα ελεύθερα  $H^+$  και τα ρυθμιστικά συστήματα μερικώς αναπληρούν τα απομακρυνόμενα  $H^+$  από το κύτταρο. Έτσι, σε αυτή τη φάση τα προστεθέντα  $H^+$  κινούνται από τα ρυθμιστικά συστήματα προς το κυτταρόπλασμα, απ' όπου οι μεταφορείς τα εξάγουν από το κύτταρο. Εάν δεν υπάρχει ουσιαστική διαταραχή στις λειτουργικές ιδιότητες των μεταφορέων, το  $pH_k$  θα επανέλθει ακριβώς στην αρχική τιμή. Έτσι, απ' εαυτών, η οξεία φόρτιση των κυττάρων με οξύ ή αλκάλι προκαλεί μόνο παροδικές μεταβολές στο  $pH_k$ .



**Εικόνα 14:** Εξάρτηση του κυτταροπλασματικού  $pH$  ( $pH_k$ ) από τους ρυθμούς απομάκρυνσης οξέος από το κύτταρο ( $P_A$ ) και φόρτισης του κυττάρου με οξύ ( $P_E$ )

Στην εικόνα 14 φαίνεται η εξάρτηση του pHκ από το PA και το PE<sup>(6)</sup>. Εάν τροποποιηθεί η εξάρτηση του pHκ από το PA με τέτοιο τρόπο, ώστε η τομή των καμπυλών των PA και PE να μετατοπιστεί, αυτό θα είχε ως αποτέλεσμα μεταβολή του pHκ. Πρέπει να σημειωθεί ότι ενώ η μεταβολή στη PA ή και στη PE καμπύλη απαιτείται για αλλαγή του σταθερού pHκ, οι καμπύλες των PA και PE μπορεί να μετακινηθούν χωρίς να επέλθει αλλαγή στο σταθερό pHκ. Για παράδειγμα, εάν υπάρξουν αντισταθμιζόμενες μεταβολές και στις δύο καμπύλες, τότε είναι πιθανό το pHκ να παραμείνει σταθερό, παρά το γεγονός το η PA και PE έχουν τροποποιηθεί.

## 14. Επίδραση των μεταβολών του pH στις κυτταρικές λειτουργίες

Παρά το γεγονός ότι η ποσότητα των ελεύθερων υδρογονοϊόντων στο κυτταρόπλασμα είναι εξαιρετικά μικρή συγκρινόμενη με εκείνη άλλων κυτταρικών συστατικών, οι μεταβολές στο pHκ μπορεί να έχουν σημαντικές επιδράσεις, ιδιαίτερα στο φορτίο και στην τρισδιάστατη δομή των πρωτεϊνών που περιέχουν ηλεκτρικά φορτία και συνεπώς και στις λειτουργίες τους.

### 14.1. Κυτταρικός μεταβολισμός

Οι πρωτεΐνες φέρουν στο μόριό τους πολλές αρνητικά φορτισμένες ρίζες και έχουν μία «ιδεώδη» τρισδιάστατη δομή που τους επιτρέπει να επιτελούν τις σημαντικές τους λειτουργίες. Τα H<sup>+</sup> εμφανίζουν υψηλή χημική συγγένεια με το αμινοξύ ιστιδίνη των πρωτεϊνών στο φυσιολογικό pHκ και η αύξηση της [H<sup>+</sup>] αυξάνει τη σύνδεση αυτών με την ιστιδίνη, με αποτέλεσμα μεταβολή του ηλεκτρικού φορτίου, του σχήματος και της λειτουργίας των πρωτεϊνών<sup>(2)</sup>. Αυτού του είδους οι επιδράσεις έχουν αποδειχτεί σε δύο ένζυμα κεντρικής σημασίας για το μεταβολισμό. Το γλυκολυτικό ένζυμο φωσφοφρουκτοκινάση, που μετατρέπει τη φωσφορική φρουκτόζη σε 1,6 διφωσφορική φρουκτόζη, εμφανίζει μεγάλη ευαισθησία σ' ένα εύρος pH 6,5-7,5 και η δραστηκότητά της μειώνεται παράλληλα με τη μείωση του pHκ<sup>(73)</sup>. Ομοίως η μετατροπή της φωσφορυλάσης (που καταλύει τον μεταβολισμό του γλυκαγόνου από μη δραστική σε δραστική μορφή) αναστέλλεται από τη μείωση του pHκ<sup>(3)</sup>. Η εξάρτηση της δραστηκότητας ενός ενζύμου από το pH συχνά επηρεάζεται από τη συγκέντρωση και άλλων παραγόντων όπως λ.χ. του υποστρώματος της δράσης του, αλλά γενικά η αντίδραση των με-

ταβολικών ενζύμων στη μείωση του pH είναι η μείωση της δραστικότητάς τους. Αυτό υποδηλώνει ότι η μείωση του pH θα μπορούσε να εμποδίσει την ανάπτυξη ή να θέσει το κύτταρο σε καταστάσεις αδράνειας, όπως έχει παρατηρηθεί σε πολλά κύτταρα.

#### **14.2. Ανοσοποιητικό σύστημα**

Έρευνες στα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα σε συνθήκες χαμηλού pH έχουν δείξει αναστολή της χημειοταξίας, της αναπνευστικής δραστικότητας και της αντιβακτηριδιακής αποτελεσματικότητας. Επίσης υπάρχουν ήδη πειραματικές ενδείξεις επηρεασμένης κυτταροτοξικότητας και πολλαπλασιασμού των λεμφοκυττάρων σε όξινο pH. Πολλές κλινικές καταστάσεις οξέωσης συνοδεύονται από ανοσοανεπάρκεια. Οι μελέτες στη συμπεριφορά των μακροφάγων και των εωσινόφιλων κατά τη διάρκεια μεταβολών του pH είναι λίγες και αντιφατικές. Μικρός αριθμός μελετών έχει δείξει ενεργοποίηση των πρωτεϊνών του συμπληρώματος και της εναλλακτικής οδού, μαζί με αυξημένη σύνδεση αντισωμάτων σε χαμηλό pH<sup>(74)</sup>.

#### **14.3. Αρτηριακό τοίχωμα**

Πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι το pH των λείων μυικών και ενδοθηλιακών κυττάρων του αρτηριακού τοιχώματος ρυθμίζει τη λειτουργία των αρτηριών. Οξεία ενδοκυττάρια οξέωση προκαλεί συστολή των λείων μυικών κυττάρων, οφειλόμενη σε αύξηση της ενδοκυττάριας  $[Ca^{2+}]$ . Κατά τη διάρκεια παρατεταμένης ενδοκυττάριας οξέωσης έχει παρατηρηθεί αναστολή της αγγειοσυσπαστικής και αγγειοδιασταλτικής λειτουργίας. Η σχέση μεταξύ παρατεταμένων μεταβολών του pH και ανάπτυξης αγγειακής δυσλειτουργίας περιλαμβάνει μεταβολές στην ενδοκυττάρια ενζυμική δραστηριότητα, που μεσολαβούνται από τις μεταβολές του pH. Τα προαναφερθέντα υποδηλώνουν ότι οι μεταβολές του pH μπορεί να συνιστούν παράγοντα αρτηριακής δυσλειτουργίας και διαταραχής στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης<sup>(75)</sup>.

#### **14.4. Μυική συστολή**

Είναι γνωστό ότι η μείωση του pH επιδρά στην ικανότητα των μυικών κυττάρων να παραγουν τάση. Αυτό είναι εμφανές κυρίως στον καρδιακό

μου, αλλά και οι σκελετικοί μύες εμφανίζουν μειωμένη συσταλτικότητα σε όξινο pHκ. Ως πιθανοί μηχανισμοί έχουν αναφερθεί μεταβολές σε επιφανειακά κανάλια ιόντων, με συνέπεια μείωση της κυτταρικής διεγερσιμότητας, παρακώλυση της απελευθέρωσης  $\text{Ca}^{2+}$  από το σαρκοπλασματικό δίκτυο διαμέσου καναλιών μεταφοράς  $\text{Ca}^{2+}$ , ανταγωνισμό των  $\text{H}^+$  με  $\text{Ca}^{2+}$  στη σύνδεση με την τροπονίνη, αναστολή της ATPασης των μυικών ινιδίων και μείωση της ικανότητας των κυττάρων να παράγουν ATP<sup>(3)</sup>. Η επίδραση του pH στη μυική συστολή θα μπορούσε να είναι έμμεση. Κατά τη διάρκεια έντονης μυικής δραστηριότητας συσσωρεύεται ανόργανος φωσφόρος στα κύτταρα, από τον οποίο σε χαμηλό pH αυξάνεται η σύνθεση  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ , που αναστέλλει την επανάκτηση μυικής ισχύος κατά τη διάρκεια μυικού κάματου<sup>(76)</sup>.

#### **14.5. Διακυτταρική σύνδεση**

Η κυτταρική διασυνδεση διαμέσου των χασματικών συνδέσεων (gap junctions) επηρεάζεται από το pH, η μείωση του οποίου προκαλεί αποσύνδεση αυτής της διακυτταρικής επικοινωνίας, αλλά φαίνεται ότι ο άμεσος υπεύθυνος είναι οι μεταβολές στην ενδοκυττάρια  $[\text{Ca}^{2+}]$ . Η ρύθμιση της αγωγιμότητας των συνδέσεων αυτών μπορεί να διαφέρει από κύτταρο σε κύτταρο, αλλά ακόμη και σε κύτταρα όπου το  $\text{Ca}^{2+}$  είναι ο πρωταρχικός ρυθμιστής, οι μεταβολές στο pHκ πιθανά να επιδρούν στην αγωγιμότητά τους<sup>(7)</sup>. Πολλοί άλλοι παράγοντες θα μπορούσαν να επιδράσουν στην αγωγιμότητα των χασματικών συνδέσεων. Μεταξύ αυτών έχουν αναφερθεί το διαχασματικό δυναμικό, η φωσφορυλίωση, μερικά αναισθητικά, το κυκλικό AMP, το χαμηλό ATP και το αραχιδονικό οξύ. Αυτοί οι παράγοντες συμπεριλαμβανομένων του  $\text{Ca}^{2+}$  και των  $\text{H}^+$  πιθανά να δρουν συνεργικά<sup>(77)</sup>.

#### **14.6. Σύνθεση DNA και κυτταρική ανάπτυξη**

Είναι γνωστό ότι η ενεργοποίηση του κυττάρου συνοδεύεται από αύξηση του pHκ. Η γονιμοποίηση των ωών των θαλάσσιων αχινών συνοδεύεται από ενδοκυττάρια αλκαλοποίηση. Έκτοτε πολλοί άλλοι παράγοντες που διεγείρουν τη σύνθεση του DNA και την κυτταρική ανάπτυξη, όπως ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας, η ινσουλίνη, η θρομβίνη, η βαζοπρεσσίνη και ο αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγοντας, έχουν παρόμοια επίδραση στο pHκ<sup>(4)</sup>. Σε

όλες τις περιπτώσεις η αλκαλοποίηση είναι αποτέλεσμα ενεργοποίησης της αντλίας  $\text{Na}^+-\text{H}^+$ . Σε ινοβλάστες που έχουν υποστεί μετάλλαξη και στερούνται αυτής της αντλίας, η σύνθεση του DNA αυξάνει με τεχνητή αύξηση του pH, γεγονός που υποδηλώνει ότι η αύξηση της pH είναι μέρος μιας πρώιμης οδού που σηματοδοτεί την κυτταρική ανάπτυξη. Σε πολλά ωοκύτταρα η γονιμοποίηση προκαλεί αύξηση του pH από 6,8 στο 7,2, με επακόλουθο αυξημένους ρυθμούς σύνθεσης του DNA και των πρωτεϊνών και μεταβολές στο σχήμα με κατάληξη την κυτταρική διαίρεση<sup>(78)</sup>. Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι δεν υπάρχει ομοφωνία για την σημαντικότητα της συμμετοχής της αλκαλοποίησης στη σύνθεση του DNA και την κυτταρική ανάπτυξη.

#### **14.7. Αγωγιμότητα μεταφορέων ιόντων των κυτταρικών μεμβρανών**

Η διεγερσιμότητα των νευρικών και μυικών κυττάρων καθώς και τα δυναμικά ηρεμίας όλων των κυττάρων εξαρτώνται από την αγωγιμότητα των καναλιών μεταφοράς  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  και  $\text{Cl}^-$ . Η μεταβολή των ηλεκτρικών φορτίων των πρωτεϊνών αυτών των μεταφορέων που επηρεάζονται από τις μεταβολές του pH, επιδρά στην αγωγιμότητα αυτών των καναλιών<sup>(7)</sup> ιδιαίτερα των μεταφορέων  $\text{K}^+$ <sup>(77)</sup>.

#### **14.8. Κυτταροσκελετός**

Ο σχηματισμός γέλης από ινίδια ακτίνης συντελείται διαμέσου πρωτεϊνών που συνδέονται με την ακτίνη, λειτουργία εξαρτώμενη από το pH, μεταβολές του οποίου επιδρούν στο σχήμα και την κινητικότητα των κυττάρων του κυτταροσκελετού<sup>(79)</sup>. Επίσης μεταβολές στο pH μπορούν να επηρεάζουν τον πολυμερισμό στοιχείων του σκελετού, όπως η τομπουλίνη. Πρέπει όμως να τονιστεί ότι οι καταστάσεις που προκαλούν μεταβολή του pH συχνά συνοδεύονται από μεταβολές της ενδοκυττάριας  $[\text{Ca}^{2+}]$  και από φωσφορυλίωση του κυτταροσκελετού, με συνέπεια να μην είναι πάντοτε σαφές ποια είναι η πρωταρχική αιτία των επιδράσεων στον κυτταροσκελετό<sup>(77)</sup>.

#### **14.9. Ενδοκυττάριοι φορείς μηνυμάτων**

Το  $\text{Ca}^{2+}$  και το cAMP διαδραματίζουν σημαντικότατο ρόλο στην ενδοκυτ-



τάρια μεταφορά μηνυμάτων, τα δε επίπεδά τους επηρεάζονται από μεταβολές του pHκ. Αύξηση της  $[Ca^{2+}]$  στο κυτταρόπλασμα ενεργοποιεί τον αντιμεταφορέα  $Ca^{2+}-H^+$  στα μιτοχόνδρια, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση  $H^+$  στο εσωτερικό των μιτοχονδρίων και αύξηση της  $[Ca^{2+}]$  στο κυτταρόπλασμα. Η σημαντικότερη όπως αλληλεπίδραση μεταξύ  $Ca^{2+}$  και  $H^+$  είναι η συμμετοχή και των δύο ιόντων σε κοινά ρυθμιστικά συστήματα. Έτσι ανάλογα με τη χημική συγγένεια η αύξηση της  $[H^+]$  μπορεί να αυξήσει την ενδοκυττάρια  $[Ca^{2+}]$ , αντικαθιστώντας αυτή σε ενδοκυττάρια ρυθμιστικά συστήματα<sup>(80)</sup>. Οι μεταβολές του pHκ επιδρούν στο ενδοκυττάριο  $Ca^{2+}$  επηρεάζοντας τη σύνδεσή του με την καλμοδουλίνη, όπως επίσης του συμπλέγματος  $Ca^{2+}$ -καλμοδουλίνης με άλλες πρωτεΐνες<sup>(80)</sup>. Μία άλλη οδός μεταφοράς ενδοκυττάρων μηνυμάτων, που περιλαμβάνει τη cAMP μπορεί να επηρεάζεται από τις μεταβολές του pHκ, εξαιτίας της εξάρτησης της δράσης της αδενυλικυκλάσης που συνθέτει cAMP, από το pH και τις κυκλικής νουκλεοτιδικής φωσφοδιεστεράσης που υδρολύει το cAMP<sup>(81)</sup>.

#### **14.10. Άλλες επιδράσεις του pHκ στις κυτταρικές λειτουργίες**

Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι μεταβολές του pH μπορεί να επιδρούν στην ρύθμιση του όγκου των κυττάρων, στη μετακίνηση  $H^+$  στα μιτοχόνδρια, στην ενδοκυττωση και εξωκύττωση διαφόρων μακρομορίων, στην κινητικότητα των κυττάρων, στην έκφραση διαφόρων γονιδίων<sup>(78,82)</sup> καθώς και στην ανάπτυξη αντοχής των κυττάρων σε διάφορα κυτταροστατικά φάρμακα (multiple drug resistance)<sup>(77)</sup>.

### **15. Συμπεράσματα**

Η διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας επιτυγχάνεται μέσω της φυσικοχημικής εξουδετέρωσης των μη πτητικών οξέων από τα ρυθμιστικά συστήματα, της αποβολής του παραγόμενου  $CO_2$  από τους πνεύμονες και της νεφρικής αποβολής οξέων σε ποσότητες ισοδύναμες με το ημερήσιο προστιθέμενο φορτίο. Κύριο μηχανισμός στη τελευταία αυτή διαδικασία αποτελεί η δυνατότητα των κυττάρων των νεφρικών σωληναρίων να μεταφέρουν  $H^+$  και  $HCO_3^-$ , που τελικά καταλήγει στην επαναρρόφηση όλων των διηθούμενων  $HCO_3^-$ , την αποβολή T.A., την οξινοποίηση των ούρων, την αποβολή  $NH_4^+$  και το σχηματισμό «νέων»  $HCO_3^-$  που μεταφέρονται

στο αίμα για να αναπληρώσουν τα καταναλισκόμενα κατά τη φυσικοχημική εξουδετέρωση των μη πτητικών οξέων  $\text{HCO}_3^-$ .

Το pHκ είναι σαφώς αλκαλικότερο (στα περισσότερα κύτταρα περίπου 7,0) σχετικά με το pHκ ισορροπίας, όπως αυτή υπολογίζεται με βάση την υπόθεση ότι τα  $\text{H}^+$  είναι σε ισορροπία διαμέσου της μεμβράνης. Το γεγονός αυτό προκαλεί παθητική μετακίνηση  $\text{H}^+$  προς το εσωτερικό του κυττάρου με επακόλουθο πτώση του pHκ. Επιπρόσθετα τα κύτταρα έχουν να αντιμετωπίσουν ένα συνεχές φορτίο οξέων, που προέρχεται από την παραγωγή  $\text{H}^+$  διαμέσου του μεταβολισμού και της διαφυγής  $\text{H}^+$  από τα όξινα ενδοκυττάρια οργανίδια. Τα ενδοκυττάρια ρυθμιστικά συστήματα λόγω της πεπερασμένης  $I_{\text{ολ}}$  συμμετέχουν κυρίως στην άμβλυση μεγάλων διακυμάνσεων του pHκ σε οξείες καταστάσεις φόρτισης του κυττάρου με οξέα ή αλκάλια και όχι στη ρύθμιση και διατήρηση σταθερού του pHκ. Ο βασικός μηχανισμός ρύθμισης και διατήρησης της σταθερότητας του pHκ είναι η δραστηκότητα των διαφόρων μεταφορέων ιόντων, που εδράζονται στην κυτταρική μεμβράνη. Πολλοί μεταφορείς που ρυθμίζουν το pH μεταφέρουν ένα δραστικό ωσμωτικό ιόν, όπως  $\text{Na}^+$  ή  $\text{Cl}^-$  σε ανταλλαγή με ένα εξουδετερούμενο και συνεπώς ωσμωτικά ασήμαντο ιόν, όπως  $\text{H}^+$  ή  $\text{HCO}_3^-$  με αποτέλεσμα να προκαλείται καθαρή κίνηση διαλυτών μορίων προς ή από τα κύτταρα, με συνοδό κίνηση ύδατος, που θα μεταβάλλει τον όγκο του κυττάρου. Έτσι πολλοί μεταφορείς εκτός από τη ρύθμιση του pHκ μεσολαβούν και στη ρύθμιση του όγκου του κυττάρου. Το pH πολλών ενδοκυττάριων οργανιδίων διαφέρει από το pHκ. Το pH στο εσωτερικό των μιτοχονδρίων είναι 7,5, περίπου 0,5 μονάδες περισσότερο αλκαλικό από τα pHκ, διαφορά θεμελιώδης για την μείζονα λειτουργία των μιτοχονδρίων, δηλαδή την παραγωγή ATP. Αρκετά ενδοκυττάρια οργανίδια (ενδοσωμάτια, λυσοσώματα, αποθηκευτικά κοκκία) διατηρούν pH μεταξύ 5 και 6. Αυτό το όξινο pH είναι απόλυτα απαραίτητο για τις διάφορες λειτουργίες τους. Οι μεταβολές του pHκ επιδρούν σε πληθώρα κυτταρικών λειτουργιών, όπως ο μεταβολισμός, ο πολυμερισμός στοιχείων του κυτταροσκελετού, η συστολή των μυικών κυττάρων, η κυτταρική ανάπτυξη, ο πολλαπλασιασμός και η ρύθμιση του όγκου του κυττάρου. Συνεπώς η διατήρηση της σταθερότητας του pHκ είναι θεμελιώδους σημασίας για το κύτταρο και έτσι δεν είναι παράδοξο ότι έχουν διαμορφωθεί λεπτοί και πολύπλοκοι κυτταρικοί μηχανισμοί για τη ρύθμισή του.

## 16. Βιβλιογραφία

1. Valtin H, Gennari J. Acid - base balance in health. In: Heinz Valtin and F. John Gennari (Eds), Acid - Base Disorders. Boston, Massachusetts, Little, Brown and Company 1987, p.p. 1-36.
2. Halperin M, Kamel K, and Goldstein M. Principles of acid - bases physiology. In: Halperin M, Kamel M, Goldstein M (eds) Fluid, Electrolyte, and Acid - Base Physiology. Philadelphia, Saunders, 2010, p.p. 3-38.
3. Putnam V R. Intracellular pH regulation. In: N.Sperelakis (Eds) Cell Physiology Source Book (Fourth Edition). Boston, London, Academic Press 2012, p.p 303-321.
4. Yucha C. Renal regulation of acid - base balance. Nephrol Nurs J 2004, 31: 201-206.
5. Bevensee M, Boron W. Control of intracellular pH In: Alpern A, Caplan M, Moe O, (Eds). The Kidney, Physiology and Pathophysiology (5<sup>th</sup> Edition) London, Academic Press 2013, p.p. 1773-1836.
6. Roos A, Boron WE. Intracellular pH. *Physiol Rev* 1981; 61: 296-434.
7. DeCoursey TE, Chenvey VV. Voltage activated hydrogen ion currents. *J Membr Biol* 1994; 141-145.
8. DeCoursey TE. Voltage-gated proton channels and other proton transfer pathways. *Physiol Rev* 2003; 83: 475-479.
9. Ramsey IS, Moran MM, Chong J, et al. A voltage gated proton-selective channel lacking the pore domain. *Nature* 2006; 440: 1213-1216.
10. Thomas RC, Meech RW. Hydrogen ion currents and intracellular pH in depolarized voltage-clamped snail neurons. *Nature* 1982; 299: 826-828.
11. Capaso M, DeCoursey TE, Dyer MJ. pH regulation and beyond: unanticipated functions for the voltage-gated proton channel, HVCN1. *Trends Cell Biol* 2011; 21: 20-28.
12. Garlid KD, Sun X, Pancek P, et al. Mitochondrial cation transport systems. *Methods Enzymol* 1995; 260: 331-348.
13. Casey J, Cristein S, Orlowski J. Sensors and regulators of intracellular pH. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2010; 11: 50-61.
14. Reuss L, Constantin JL. Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> exchange at the apical membrane of *Necturus gallbladder* I. *Gen Physiol* 1984; 83: 801-818.

15. Thomas RC. Changes in the surface pH of voltage-clamped snail neurons apparently caused by H<sup>+</sup> fluxes through a channel. *J Physiol* 1988; 313-322.
16. Aickin CC, Thomas RC. Microelectrode measurement of the intracellular pH and buffering power of mouse soleus muscle fibres. *J Physiol* 1977; 267: 791-810.
17. Heisler N. Intracellular pH of isolated rat diaphragm muscle with metabolic and respiratory changes of extracellular pH. *Respir Physiol* 1975; 23: 243-55.
18. Putman RW, Roos A. Aspects of pH regulation in frog skeletal muscle. *Curr Top Membr Transp* 1986, 26: 35-56.
19. Wilding TJ, Cheng B, Roos A. pH regulation in adult carotid body glomus cells. Importance of extracellular pH, sodium and potassium. *J Gen Physiol* 1992; 100: 593-608.
20. Μαυροματίδης Κ. Πηγές υδρογονοϊόντων. In: Κ. Μαυροματίδης (ed) Διαταραχές Οξεοβασικής Ισορροπίας Θεσσαλονίκη, University Studio Press, 1995; p.p. 30-31.
21. Pits R.F. Mechanisms for stabilizing the alkaline reserves of the body. *Harvey Lect* 1953; 48: 172-209.
22. Kilmartin JV, Rossi-Bernardi L. Interaction of hemoglobin with hydrogen ions, carbon dioxide and organic phosphates. *Physiol Rev* 1973; 58: 836-890.
23. Bidani A, Crandall E, and Foster R. Analysis of postcapillary pH changes in blood in vivo after gas exchange. *J Appl Physiol Resp, Envir Exercs Physiol* 1978; 44: 770-781.
24. Skelton L, Boron W, Zhou Y. Acid-base transport by the renal proximal tubule. *J Nephrol* 2010; 23: 4-18.
25. Koeppen B. The kidney and acid-base regulation. *Anv Physiol Educ* 2009; 33: 275-281.
26. Carraco-Lacroix L, Malnic G. Acid-base transport by the renal distal nephron. *J Nephrol* 2010; 23: 19-27.
27. Cupasso G. A crucial nephron segment in acid-base and electrolyte transport: the connecting tubule. *Kidney Int* 2006; 70: 1674-1676.
28. Weiner ID, Hamm LL. Molecular mechanisms of renal ammonium transport. *Annu Rev Physiol* 2007; 69: 317-340.
29. Rose B, Post Th. Regulation of acid-Base balance. In: Rose B,

Post Th (eds). *Clinical Physiology of Acid-Base And Electrolyte Disorders*. New York, McGraw-Hill 2001, p.p. 325-71.

30. Buerket J, Martin D, Trigg D. Segmental analysis of the renal tubule in buffer production and net acid formation. *Am J Physiol* 1983; 244: 442-459.

31. Sasaki S, Marumo F. Mechanisms of inhibition of proximal acidification by RTH. *Am J Physiol* 1991; 260: 833-838.

32. Fan L, Wiederkehr MR, Collazo R, et al. Dual mechanisms of regulation of  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchanger NHE-3 by parathyroid hormone in rat kidney. *J Biol Chem* 1999; 274: 11289-11295.

33. Jaeger P, Karlmark B, Giebisch G. Ammonia transport in rat cortical tubule. Relationship to potassium metabolism. *Am J Physiol* 1983; 245: 593-600.

34. Elam-Ong S, Kurtzman NA, Sabotini S. Regulation of collecting tubule adenosine triphosphatases by aldosterone and potassium. *J Clin Invest* 1993; 91: 2385-2392.

35. Madias NE. Renal acidification responses to respiratory acid-base disorders. *J Nephrol* 2010; 23: 85-91.

36. Madias NE, Adrogué HJ. Cross-talk between two organs: how the kidney responds to disruption of acid-base balance by the lung. *Nephron Physiol* 2003; 93: 61-66.

37. Adrogué HJ, Madias NE. Respiratory acidosis. In: Gennari EJ, Adrogué HJ, Calla JH, Madias NE (eds). *Acid-base disorders and their treatment*. Roca Ratan, Taylor and Francis 2005; 597-639.

38. Cogan MG. Chronic hypercapnia stimulates proximal bicarbonate reabsorption in the rat. *J Clin Invest* 1984; 74: 1942-1942.

39. Laski ME, Kurtzman NA. Collecting tubule adaptation to respiratory acidosis induced in vivo. *Am J Physiol* 1990; 258: 15-20.

40. McKinney TW, Davidson KK. Effects of respiratory acidosis on  $\text{HCO}_3^-$  transport by rabbit collecting tubules. *Am J Physiol* 1988; 255: 656-665.

41. Ruiz OS, Arruda JA, Talor Z.  $\text{Na-HCO}_3$  cotransport and  $\text{Na-H}$  antiporter in chronic respiratory acidosis and alkalosis. *Am J Physiol* 1989; 256: 414-420.

42. Ziedel ML, Seifter JL. Regulation of  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchange in renal microvillus vesicles in chronic hypercapnia. *Kidney Int* 1988; 34: 60-66.

43. Elam-Ong S, Laski ME, Kurtzman NA, et al. Effect of respiratory

acidosis and respiratory alkalosis on renal transport enzymes. *Am J Physiol* 1994; 267: 390-399.

44. Teixeira Da Silva JC Jr, Perrone RD, Johns CA, Madias NE. Rat kidney band 3 mRNA modulation in chronic respiratory acidosis. *Am J Physiol* 1991; 260: 204-209.

45. Arbus GS, Hebert LA, Levesque PR, et al. Characterization and Clinical application of the "significance band" for acute respiratory alkalosis. *N Engl J Med* 1969; 280: 117-123.

46. Kraft R, Beeler I, Hentner D, et al. Chronic respiratory alkalosis: the effect of sustained hyperventilation on renal regulation of acid-base equilibrium. *N Engl J Med* 1991; 324: 1394-1401.

47. Clark DD, Chang BS, Gorella SG, et al. Secondary hypocapnia fails to protect "whole body" intracellular pH during chronic HCl-acidosis in the dog. *Kidney Int* 1983; 23: 336-341.

48. Trivedi B, Tannen RL. Effect of respiratory acidosis on intracellular pH of the proximal tubule. *Am J Physiol* 1986; 250: 1039-1045.

49. Sasaki S, Berry CA, Rector FC Jr. Effect of luminal and peritubular concentration and  $\text{PCO}_2$  on  $\text{HCO}_3^-$  reabsorption in rabbit proximal convoluted tubules perfused in vitro. *J Clin Invest* 1982; 70: 639-649.

50. Krapf R, Berry CA, Alpern RS, et al. Regulation of cell pH by ambient bicarbonate, carbon dioxide tension and pH in rabbit proximal convoluted tubule. *J Clin Invest* 1988; 81: 381-389.

51. Cogan MG, Alpern RJ. Regulation of proximal bicarbonate reabsorption. *Am J Physiol* 1984; 247: 387-395.

52. Good DW, Burg MB. Ammonia production by individual segments of the rat nephron. *J Clin Invest* 1984; 73: 602-610.

53. Rodriguez - Nichols F, Laughrey E, et al. The response of renal  $\text{NH}_3$  production to chronic respiratory acidosis. *Am J Physiol* 1984; 247: 896-903.

54. Pierce NF, Fedson DS, Brigham KL, et al. The ventilator response to acute base deficit in humans. The time course during development and correction of metabolic acidosis. *Ann Intern Med* 1970; 72: 633-640.

55. Javaheri S, Kazemi H. Metabolic alkalosis and hypoventilation in humans. *Am Resp Dis* 1987; 136: 1011-1016.

56. Madias NE, Schwartz WB, Cohen JJ. The maladaptive renal response to secondary hypercapnia during chronic HCl acidosis in the dog.

J Clin Invest 1977; 60: 1393-1397.

57. Madias NE, Adroque HH, Cohen JJ. Maladaptive response to secondary hypercapnia in chronic metabolic alkalosis. Am J Physiol 1980; 238: 283-289.

58. Missner A, Kügle P, Saporov SM, et al. Carbene dioxide transport through membranes. Chem 2008; 283: 25340-24347.

59. Gevers N. Generation of protons by metabolic processes in heart cells. J Molec Cell Cardiol 1977; 9: 867-874.

60. Henderson M, Chappelt JB, Jones WTG. Internal pH changes associated with the activity of NADPH oxidase of human neutrophils. Biochem J 1988; 251: 563-567.

61. Malo ME, Li L, Fiegel L. Mitogen activated protein kinase-dependent activation of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger is mediated through phosphorylation of amino acids Ser 770 and Ser 771. J Biol Chem 2007; 282: 6292-6299.

62. Noël J, Ponyssegur J. Hormonal regulation, pharmacology and membrane sorting of vertebrate Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger isoform. Am J Physiol 1995; 268: 283-296.

63. Sardet C, Counillon L, Franchi A, et al. Growth factors induce phosphorylation of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> antiporter, a glucoprotein of 110 KD. Science 1990; 247: 723-726.

64. Olkhova E, Hunte C, Screpanti E, et al. Multiconformation continuous electrostatics analysis of the NhaANa<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> antiporter in Escherichia Coli with functional implication. Proc Natl Acad Sci 2006; 103: 2629-2634.

65. Cordat E, Casey JR. Bicarbonate transport in cell physiology and disease. Biochem J 2009; 417: 423-439.

66. Humphreys BD, Jiang L, Chernova MN, et al. Functional characterization and regulation by pH of murine AE2 anion exchanger expressed in Xenopus oocytes. Am J Physiol Cell Physiol 1994, 267: 1295-1307.

67. Sterling D, Casey JR. Transport activity of AE3 chloride/bicarbonate anion-exchange proteins and their regulation by intracellular pH. Bioch 1999; 344: 221-229.

68. Lowe AG, Lambert A. Chloride-bicarbonate exchange and related transport processes. Bioch Biophys Acta 1983; 694: 353-374.

69. Soleimani M, Aronson PS. Ionic mechanism of Na<sup>+</sup>-HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> cotransport in rabbit renal basolateral membrane vesicles. J Biol Chem 1989; 264: 18302-18308.

70. Forgac M. Vacuolar ATPases: rotary pumps in physiology and pathophysiology. *Nature Rev Mol Cell Biol* 2007; 8: 917-929.

71. Brawn D, Paunescu TG, Briton S, et al. Regulation of the V-ATPase in kidney epithelial and vesicle trafficking. *J Exp Biol* 2009; 212: 1762-1772.

72. Karniski LP, Aronson PS. Chloride/formate exchange with formic acid recycling: a mechanism of active chloride transport across epithelial membranes. *Proc Natl Acad Sci* 1985; 82: 6362-6365

73. Trivedi B, Donforth WH. Effect of pH on the kinetics of frog muscle phosphofructokinase. *J Biol Chem* 1966; 241: 4110-4111.

74. Lardner A. The effect of extracellular pH on immune function. *J Leukoc Biol* 2001; 69(4): 522-530.

75. Bodkjer E, Aalkjaer C. Intracellular pH in the resistance vasculature: regulation and function Implications. *J Vas Res* 2012; 49: 479-496.

76. Nosek TM, Fender KY, Godt RE. It is diprotonated inorganic phosphate that depresses force in skinned skeletal muscle fibers. *Science* 1987; 236: 191-193.

77. Putnam RW, Roos A. Intracellular pH *Comprehensive Physiology* 2011; 389-440.

78. Busa WB, Nuccitelli R. Metabolic regulation of intracellular pH. *Am J Physiol* 1984; 246: 409-438.

79. Enmonds BT, Murray J, Condeelis J. pH regulation of the F-actin binding properties of Dictyostelium elongation factor 1a. *J Biol Chem* 1995; 270: 15222-15230.

80. Gunter TE, Gunter KK, Sheu SS, et al. Mitochondrial calcium transport: physiological and pathological relevance. *Am J Physiol* 1994; 267: 313-339.

81. Moreno-Sanchez R. Inhibition of oxidative phosphorylation by a  $Ca^{++}$  induced diminution of the adenine nucleotide translocator. *Biochim Biophys Acta*, 1983; 724: 278-285.

82. Champerlin ME, Stronge K. Anisotonic cell volume regulation: a comparative view. *Am J Physiol* 1989; 257: 159-173.



## Ερωτήσεις

**1. Το pH των ούρων αντανακλά την ποσότητα των  $H^+$  που αποβάλλονται ως:**

- α) T.A.;
- β)  $NH_4^+$ ;
- γ) Ελεύθερα  $H^+$ ;
- δ)  $HCO_3^-$ , T.A. και  $NH_4^+$ ;
- ε) Ουδέτερα άλατα;

**2. Γιατί για τη νεφρική αποβολή  $H^+$  δεν αρκεί ο σχηματισμός και η αποβολή T.A.;**

- α) Η πτώση του pH του σωληναριακού υγρού θα ανέστειλε την τιτλοποίηση των διηθουμένων ρυθμιστικών;
- β) Η πτώση του pH του σωληναριακού υγρού θα μείωνε τη συγκέντρωση των διηθουμένων ρυθμιστικών;
- γ) Η πτώση του pH των ούρων θα ανέστειλε την έκκριση  $H^+$  από τα σωληναριακά κύτταρα;
- δ) Η πτώση του pH των ούρων θα προκαλούσε κατακρήμνιση διαλυτών ουσιών (λ.χ. ουρικού οξέος);
- ε) Θα μειωνόταν ο ρυθμός επαναρρόφησης  $HCO_3^-$ ;

**3. Στην εγγύς σωληναριακή οξέωση η οξινοποίηση των ούρων:**

- α) Δεν επηρεάζεται;
- β) Επηρεάζεται γιατί αποβάλλονται στα ούρα  $HCO_3^-$ ;
- γ) Επηρεάζεται γιατί μειώνεται η αποβολή με τα ούρα T.A.;
- δ) Εξαρτάται από τη βαρύτητα της οξέωσης;
- ε) Εξαρτάται από τη διατροφή;

**4. Η διατήρηση σταθερού του κυτταροπλασματικού pH εξαρτάται από:**

- α) Την εξουδετερωτική ισχύ των ενδοκυττάρων ρυθμιστικών συστημάτων;
- β) Τη νεφρική λειτουργία;
- γ) Την παθητική διάχυση των πρωτονίων διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών
- δ) Τη δραστικότητα των μεταφορέων ιόντων διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών;

ε) Τη σχέση μεταξύ επιφάνειας και όγκου του κυττάρου;

**5. Πώς ένας μεταφορέας ιόντων μπορεί εκτός από τη ρύθμιση του ενδοκυττάρου pH, να συμμετέχει και στη ρύθμιση του όγκου του κυττάρου;**

α) Όταν μεταφέρει μόνο  $H^+$  από το ενδοκυττάριο διαμέρισμα;

β) Όταν ανταλλάσσει  $H^+$  με  $HCO_3^-$ ;

γ) Όταν ανταλλάσσει  $Na^+$  ή  $Cl^-$  με  $H^+$  ή  $HCO_3^-$ ;

δ) Όταν εισάγει στο κύτταρο οργανικά ανιόντα;

ε) Όταν εδράζεται μόνο στο κεντρικό νευρικό σύστημα;

**6. Η σε ώσεις ενδοφλέβιας χορήγησης διττανθρακικών σε ασθενή με βαριά γαλακτική οξέωση:**

α) Μειώνει τα επίπεδα του γαλακτικού στο πλάσμα;

β) Αυξάνει το pH όλων των υγρών του σώματος;

γ) Μειώνει την  $PCO_2$ ;

δ) Αυξάνει την ενδοκράνια πίεση και τη  $[H^+]$  ενδοκυττάρια και μειώνει τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου;

ε) Βελτιώνει την αιμοδυναμική κατάσταση των ασθενών;

### Απαντήσεις

1. γ

2. γ

3. α

4. δ

5. γ

6. δ

# Ποια είναι η λειτουργία των ρυθμιστικών διαλυμάτων στον οργανισμό και ποιά η συμβολή τους στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας

**Ελένη Φράγκου,**  
Νεφρολόγος, Γεν. Νοσ. Λευκωσίας  
και Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών

## Περιεχόμενα

1. Σκοπός
2. Εισαγωγή
3. Ρυθμιστικά διαλύματα στον οργανισμό
  - 3.1. Ρυθμιστικό σύστημα  $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$
  - 3.2. Ρυθμιστικό σύστημα  $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$
  - 3.3. Ρυθμιστικό σύστημα πρωτεϊνών
  - 3.4. Ρυθμιστικό σύστημα των ερυθρών αιμοσφαιρίων
  - 3.5. Ρυθμιστικό σύστημα των οστών
4. Ρυθμιστικά διαλύματα στις οξεοβασικές διαταραχές (ΟΒΔ)
  - 4.1. Απάντηση ρυθμιστικών συστημάτων στο χώρο
  - 4.2. Απάντηση ρυθμιστικών συστημάτων στο χρόνο
  - 4.3. Απάντηση ρυθμιστικών συστημάτων σε αναπνευστικές ΟΒΔ
  - 4.4. Απάντηση ρυθμιστικών συστημάτων σε μεταβολικές ΟΒΔ
5. Συμπεράσματα
6. Βιβλιογραφία

## Κύρια σημεία

- Ο πρώτος και άμεσος μηχανισμός άμυνας έναντι των αλλαγών του συστηματικού pH είναι τα ρυθμιστικά συστήματα
- Τα ρυθμιστικά συστήματα είναι ασθενή οξέα ή βάσεις με τα συζυγή τους άλατα που προσλαμβάνουν ή απελευθερώνουν  $\text{H}^+$ , περιορίζοντας τις μεταβολές της συγκέντρωσης των ελεύθερων  $\text{H}^+$
- Σύμφωνα με την ισοϋδρική αρχή, όλα τα ρυθμιστικά διαλύματα ενός οργανισμού βρίσκονται σε ισορροπία μεταξύ τους
- Κυριότερο εξωκυττάριο ρυθμιστικό διάλυμα είναι το σύστημα  $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$
- Κυριότερα ενδοκυττάρια ρυθμιστικά διαλύματα είναι των πρωτεϊνών, της αιμοσφαιρίνης και των  $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$
- Τα ρυθμιστικά διαλύματα απαντούν διαφορετικά στο χρόνο και στο χώρο

## 1. Σκοπός

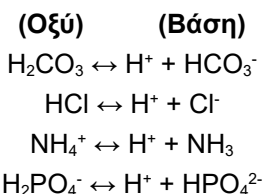
Φυσιολογικά, η συγκέντρωση των  $H^+$  στον εξωκυττάριο χώρο είναι περίπου 40 nmol/L, δηλαδή ένα εκατομμύριο μικρότερη απ' ό,τι η συγκέντρωση του  $Na^+$ ,  $K^+$  και  $HCO_3^-$ . Η ρύθμιση της συγκέντρωσης των  $H^+$  σε χαμηλά επίπεδα είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική κυτταρική λειτουργία, αφού κάθε αλλαγή στην ενδοκυττάρια συγκέντρωση των  $H^+$  οδηγεί σε πρόσληψη ή αποβολή  $H^+$  από τις πρωτεΐνες, με αποτέλεσμα την τροποποίηση του φορτίου, της μοριακής δομής και της λειτουργίας τους<sup>(1-3)</sup>. Η διατήρηση της συγκέντρωσης των  $H^+$  στα φυσιολογικά επίπεδα επιτυγχάνεται με:

- την χημική εξισορρόπηση από τα ρυθμιστικά διαλύματα,
- τη ρύθμιση της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα ( $PaCO_2$ ) με την αναπνοή και
- τη ρύθμιση της συγκέντρωσης των διττανθρακικών ( $HCO_3^-$ ) με τη νεφρική αποβολή  $H^+$ .

Σκοπός του κεφαλαίου είναι η περιγραφή της λειτουργίας των ρυθμιστικών διαλυμάτων στον οργανισμό και της συμβολής τους στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας (OBI).

## 2. Εισαγωγή

Βάσει του ορισμού κατά Bronsted-Lawry, οξύ είναι η ουσία η οποία αποδίδει ιόντα  $H^+$  και βάση αυτή που προσλαμβάνει ιόντα  $H^+$ <sup>(4,5)</sup>.

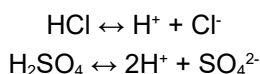


Η ιδιότητα αυτή είναι ανεξάρτητη του φορτίου της ουσίας και έτσι, σύμφωνα με το νόμο χημικής ισορροπίας ή δράσης των μαζών (law of mass action), η ταχύτητα μιας αντίδρασης είναι ανάλογη του γινομένου των συγκεντρώσεων των αντιδρώντων, με τη σταθερά ιοντισμού ή διάστασης ( $K_a$ ) να καθορίζει τον ιοντισμό του κάθε μορίου. Δηλαδή,

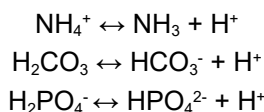
$$K_a = \frac{[H^+] \times [A^-]}{[HA]}$$

όπου HA = οξύ και A<sup>-</sup> = βάση

Άρα, σε φυσιολογικό pH, τα ισχυρά οξέα είναι σχεδόν πλήρως ιοντισμένα και χαρακτηρίζονται από υψηλή K<sub>a</sub>, ενώ τα ασθενή οξέα είναι μερικώς ιοντισμένα και χαρακτηρίζονται από χαμηλή K<sub>a</sub>. Η pK<sub>a</sub>, που είναι σταθερά σε συγκεκριμένη θερμοκρασία και πίεση, είναι το pH στο οποίο ένα οξύ ή μία βάση είναι κατά 50% ιοντισμένο. Παραδείγματα ισχυρών οξέων είναι:



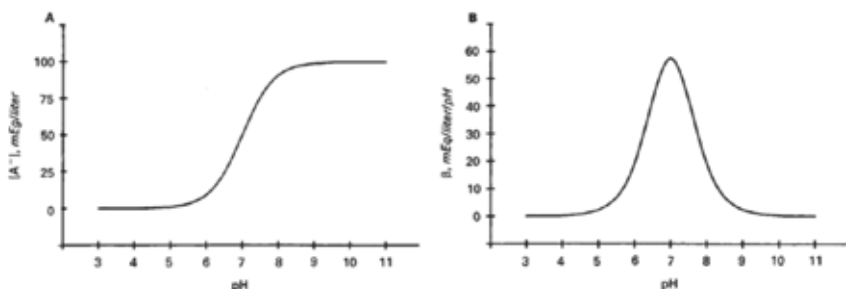
Παραδείγματα ασθενών οξέων στον οργανισμό είναι:



Στον οργανισμό, τα οξέα διακρίνονται σε *πτητικά ή ανθρακικά* και *μη πτητικά ή μη ανθρακικά*, βάσει του διαφορετικού ρυθμού παραγωγής και της διαφορετικής οδού απομάκρυνσής τους. Ο μεταβολισμός υδατανθράκων και λιπών οδηγεί στην παραγωγή 15.000 mmol CO<sub>2</sub> ημερησίως. Παρά το ότι το CO<sub>2</sub> δεν είναι οξύ, η σύνδεσή του με το H<sub>2</sub>O οδηγεί στο σχηματισμό H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, το οποίο θα συσσωρεύεται εάν το CO<sub>2</sub> δεν αποβάλλονταν με την αναπνοή. Αντίστοιχα, ο μεταβολισμός των πρωτεϊνών οδηγεί στην παραγωγή 50-100 mEq H<sup>+</sup> ημερησίως, τα οποία θα αθροίζονταν εάν δεν απεκκρίνονταν από τους νεφρούς<sup>(3,6)</sup>. Ο *πρώτος και άμεσος μηχανισμός άμυνας* έναντι των μεταβολών του συστηματικού pH είναι τα *ρυθμιστικά συστήματα, δηλαδή τα διαλύματα τα οποία αντιστέκονται στις μεταβολές του pH σε προσθήκη οξέος ή βάσης. Τα ρυθμιστικά συστήματα είναι ασθενή οξέα ή βάσεις με τα συζυγή τους άλατα που προσλαμβάνουν ή απελευθερώνουν H<sup>+</sup>, μειώνοντας τις μεταβολές της συγκέντρωσης των ελεύθερων H<sup>+</sup>*. Επί απουσίας των ρυθμιστικών διαλυμάτων, η προσθήκη μεγάλης ποσότητας οξέος στον οργανισμό, όπως αυτή του καθημερινού κυτταρικού μεταβολισμού, θα οδηγούσε σε αύξηση της συγκέντρωσης των H<sup>+</sup> στον οργανισμό και σε θάνατο.

### 3. Ρυθμιστικά διαλύματα στον οργανισμό

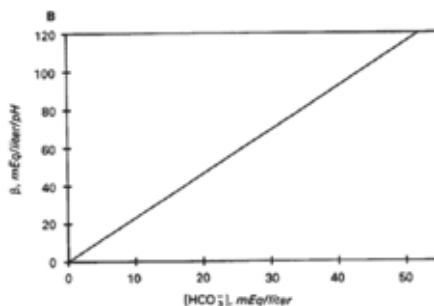
Σ' ένα «κλειστό σύστημα» το οποίο περιέχει οξύ (HA) και βάση ( $A^-$ ), η ολική συγκέντρωση του οξέος και της αντίστοιχης βάσης του είναι σταθερή. Η προσθήκη  $OH^-$  στο σύστημα αυτό τιτλοποιεί όλα τα ανιόντα προς την κατεύθυνση της βάσης, ενώ η προσθήκη  $H^+$  τιτλοποιεί τη βάση προς την κατεύθυνση του οξέος. Το σύστημα των ρυθμιστικών διαλυμάτων στον οργανισμό αποτελείται κυρίως από ασθενή οξέα και τα συζυγή αλκαλικά άλατά τους. Εάν στο «κλειστό σύστημα» το οξύ είναι ρυθμιστικό, τότε η σχέση της συγκέντρωσης της βάσης με το pH είναι σιγμοειδής, υποδεικνύοντας ότι σε χαμηλό pH η ολική ποσότητα του ρυθμιστικού διαλύματος είναι σε μη ιοντισμένη μορφή (HA), ενώ σε υψηλό pH το ρυθμιστικό διάλυμα είναι στην ιοντισμένη του μορφή ( $A^-$ ). Η κλίση της σιγμοειδούς καμπύλης καθορίζει την ισχύ του ρυθμιστικού διαλύματος (B), δηλαδή την ικανότητά του να διατηρεί το pH σταθερό μετά από προσθήκη  $H^+$  ή  $OH^-$ . Στη μέγιστη κλίση της σιγμοειδούς καμπύλης, το ρυθμιστικό διάλυμα βρίσκεται σε μέγιστη ισχύ και το pH ισούται με την pKa. Η ισχύς μειώνεται όσο το pH απομακρύνεται από την pKa του ρυθμιστικού συστήματος<sup>(7-10)</sup>. Η απόδοση του ρυθμιστικού διαλύματος είναι βέλτιστη σε τιμή pKa 1,0 μονάδας από το pH (**Εικ. 1**).



**Εικόνα 1:** Ρυθμιστικό διάλυμα (HA) σε «κλειστό σύστημα». Από *Kidney Int* 1989; 36: 747-752

Ο οργανισμός, όμως, δεν αποτελεί «κλειστό», αλλά βιολογικό σύστημα που συμπεριφέρεται ως «ανοικτό σύστημα», στο οποίο ενώ η αρχική συγκέντρωση του διαλυμένου οξέος είναι σταθερή, η ολική συγκέντρωση του οξέος τροποποιείται, αφού η συγκέντρωση της βάσης είναι ανάλογη της προσθήκης  $H^+$  ή  $OH^-$  (**Εικ. 2**). Στο «ανοικτό σύστημα», η καμπύλη τιτλοποίησης είναι μη γραμμική και η ισχύς του ρυθμιστικού συστήματος (B) είναι

προοδευτικά αυξανόμενη και ανάλογη της συγκέντρωσης της αντίστοιχης βάσης που δημιουργείται<sup>(7-10)</sup>.



**Εικόνα 2:** Ρυθμιστικό διάλυμα σε «ανοικτό σύστημα». Όπου  $\text{HCO}_3^-$  = βάση. Από *Kidney Int* 1989; 36: 747-752

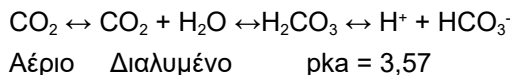
Τα ρυθμιστικά διαλύματα στον οργανισμό είναι *εξωκυττάρια και ενδοκυττάρια*. Κυριότερο εξωκυττάριο ρυθμιστικό διάλυμα είναι το σύστημα  $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$ . Τα ενδοκυττάρια ρυθμιστικά διαλύματα δρουν με:

- φυσικοχημική ρύθμιση,
- μεταβολική ρύθμιση και
- ρύθμιση μέσω οργανιλίων.

Ενδοκυττάρια, ισχυρότερη ισχύ εμφανίζει η φυσικοχημική ρύθμιση, εξαιτίας της αυξημένης συγκέντρωσης πρωτεϊνών και φωσφορικών και εξαιτίας ύπαρξης  $pK_a$  παρόμοιας με το ενδοκυττάριο pH. Η μεταβολική ρύθμιση αντιστοιχεί στην τροποποίηση των ενζυμικών ενδοκυττάρων οδών, ανάλογα με τις μεταβολές του pH, ενώ η ρύθμιση μέσω οργανιλίων αντιστοιχεί στην κινητοποίηση ή διαμερισματοποίηση των  $\text{H}^+$  από και προς τα κυτταρικά οργανίλια. Θα πρέπει να τονιστεί ότι, σύμφωνα με την *ισοδρική αρχή*, όλα τα ρυθμιστικά διαλύματα ενός οργανισμού βρίσκονται σε ισορροπία μεταξύ τους και έτσι η μελέτη ενός ρυθμιστικού συστήματος αντικατοπτρίζει τη λειτουργία και των υπολοίπων.

### 3.1. Ρυθμιστικό σύστημα $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$

Το ρυθμιστικό σύστημα  $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$  απαντάται, τόσο στον ενδοκυττάριο, όσο και στον εξωκυττάριο χώρο. Αποτελεί το κυριότερο ρυθμιστικό διάλυμα του εξωκυττάρου χώρου, λειτουργεί σε «ανοικτό σύστημα» και περιγράφεται από τη χημική αντίδραση:



Στο αρτηριακό αίμα, η μερική πίεση του CO<sub>2</sub> (διαλυμένο) βρίσκεται σε ισορροπία με τη μερική πίεση του CO<sub>2</sub> στις κυψελίδες (αέριο), η οποία φυσιολογικά είναι 40 mmHg. Κάθε αύξηση του CO<sub>2</sub>, το οποίο από μόνο του δεν αποτελεί οξύ, μειώνει το pH του διαλύματος, αφού οδηγεί την αντίδραση προς τη δημιουργία H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Ακολούθως, η διάσταση του H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> σε H<sup>+</sup> και HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> καθορίζεται, σύμφωνα με το νόμο χημικής ισορροπίας, από την ka όπου:

$$k_a = \frac{[\text{H}^+] \times [\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]} \quad \text{και } pka = 6,1$$

Παρά το ότι η pka της αντίδρασης απέχει περισσότερο από 1 μονάδα pH από το φυσιολογικό pH του εξωκυττάριου χώρου (7,4-6,1=1,3), το ρυθμιστικό σύστημα είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικό, εξαιτίας της ρύθμισης της PaCO<sub>2</sub> από την αναπνοή. Έτσι, η περίσσεια ιόντων H<sup>+</sup> στον οργανισμό θα δεσμευτεί στα εξωκυττάρια HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> και η αντίδραση χημικής ισορροπίας θα μετακινηθεί προς τ' αριστερά, δημιουργώντας H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> και ακολούθως CO<sub>2</sub>. Η αύξηση του διαλυμένου CO<sub>2</sub> στο πλάσμα θα αποφευχθεί, αφού *το αέριο CO<sub>2</sub> θα αποβληθεί με την αναπνοή*, γεγονός που αυξάνει την αποτελεσματικότητα του ρυθμιστικού συστήματος. Ταυτόχρονα, η ικανότητα του HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>/CO<sub>2</sub> να λειτουργεί ως ρυθμιστικό σύστημα εξαρτάται και από τις *εφεδρείες του πλάσματος σε HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>*, οι οποίες καθορίζονται από την *αναγέννησή τους από τους νεφρούς*. Η ανεξάρτητη ρύθμιση της PaCO<sub>2</sub> από την αναπνοή και της συγκέντρωσης των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> από τους νεφρούς κάνει το ρυθμιστικό σύστημα HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>/CO<sub>2</sub> αποτελεσματικό και ανεξάρτητο του pH<sup>(11-13)</sup>.

Η δυνατότητα αυξομείωσης της PaCO<sub>2</sub> με την αναπνοή οφείλεται σε χημειοϋποδοχείς, οι οποίοι είναι ευαίσθητοι στις μεταβολές της εξωκυττάριας συγκέντρωσης των H<sup>+</sup>. Έτσι, η αύξηση της συγκέντρωσης των H<sup>+</sup> μετά από προσθήκη HCl στον εξωκυττάριο χώρο θα γίνει αντιληπτή από τους χημειοϋποδοχείς, οι οποίοι θα αυξήσουν τη συχνότητα και το βάθος της αναπνοής. Η φυσιολογική αυτή αντιρρόπηση θα μειώσει την PaCO<sub>2</sub> και άρα το pH προς το φυσιολογικό.

Παρομοίως, η προσθήκη H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> στον εξωκυττάριο χώρο από τον μετα-



βολισμό των αμινοξέων μεθειονίνη και κυστεΐνη θα ρυθμιστεί ως εξής:

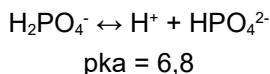


όπου, και πάλι το  $\text{CO}_2$  θα αποβληθεί με την αναπνοή<sup>(14,15)</sup>.

Τα αντίστροφα συμβαίνουν σε κάθε κατάσταση μείωσης της εξωκυττάριας συγκέντρωσης των  $\text{H}^+$ . Η δράση του *συστήματος*  $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$  στο νεφρό είναι ιδιαίτερα σημαντική, όμως δεν ανήκει στο σκοπό του συγκεκριμένου κεφαλαίου.

### 3.2. Ρυθμιστικό σύστημα $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$

Το ρυθμιστικό σύστημα  $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$  υπάρχει, τόσο στον ενδοκυττάριο, όσο και στον εξωκυττάριο χώρο. Λειτουργεί ως ρυθμιστικό διάλυμα σε «κλειστό σύστημα» και περιγράφεται από τη χημική αντίδραση:



Η περίσσεια ιόντων  $\text{H}^+$ , μετά από προσθήκη  $\text{HCl}$  στο διάλυμα, θα δεσμευτεί από τα  $\text{HPO}_4^{2-}$ , μετακινώντας την αντίδραση προς τ' αριστερά. Για παράδειγμα, σύμφωνα με το νόμο χημικής ισορροπίας, 1 L διαλύματος με 10 mmol  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  και 10 mmol  $\text{HPO}_4^{2-}$  θα έχει συγκέντρωση ιόντων  $\text{H}^+$ :

$$[\text{H}^+] = \text{ka} \times \frac{[\text{H}_2\text{PO}_4^-]}{[\text{HPO}_4^{2-}]}$$

$$[\text{H}^+] = 160 \times 10/10$$

$$[\text{H}^+] = 160 \text{ nmol/L,}$$

που αντιστοιχούν σε  $\text{pH}=6,8$ .

Εάν προστεθούν 2 mmol  $\text{HCl}$  στο διάλυμα, τότε η περίσσεια των ιόντων  $\text{H}^+$  θα δεσμευτεί από το  $\text{HPO}_4^{2-}$ , με αποτέλεσμα τη μείωση της συγκέντρωσής τους στα 8 mmol/L και την αύξηση της συγκέντρωσης των  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  στα 12 mmol/L. Έτσι, η νέα συγκέντρωση ιόντων  $\text{H}^+$  θα είναι

$$[H^+] = k_a \times \frac{[H_2PO_4^-]}{[HPO_4^{2-}]}$$

$$[H^+] = 160 \times 12/18$$

$$[H^+] = 240 \text{ nmol/L,}$$

που αντιστοιχούν σε pH=6,62

Διαπιστώνεται ότι, παρά την προσθήκη τεράστιας συγκέντρωσης HCl στο διάλυμα, η αύξηση της συγκέντρωσης των  $H^+$  ήταν μικρή, αφού περισσότερο από το 99,99% της περίσσειας ιόντων  $H^+$  ρυθμίστηκαν από τα  $HPO_4^{2-}$ . Επί απουσίας του ρυθμιστικού διαλύματος, η συγκέντρωση των  $H^+$  θα παρέμενε στα 2 mmol/L και το pH θα ήταν 2,7.

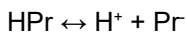
Η συγκέντρωση των φωσφορικών ιόντων στον εξωκυττάριο χώρο είναι μικρή και έτσι ο ρόλος τους ως ρυθμιστικού συστήματος του εξωκυτταρίου χώρου είναι μικρός. Το ρυθμιστικό σύστημα  $H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$  είναι ιδιαίτερα σημαντικό στο σωληναριακό αυλό, επειδή η ρυθμιστική του ικανότητα πολλαπλασιάζεται εξαιτίας της:

- συμπύκνωσης των φωσφορικών ιόντων και
- ύπαρξης του σ' ένα pH ούρων που είναι κοντά στην  $pK_a$  του ρυθμιστικού συστήματος.

Η δράση του συστήματος  $H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$  στο νεφρό (τιτλοποιήσιμη οξύτητα) είναι ιδιαίτερα σημαντική, όμως δεν αποτελεί αυτό στόχο της συγκεκριμένης εισήγησης.

### 3.3. Ρυθμιστικό σύστημα πρωτεϊνών

Το ρυθμιστικό σύστημα των πρωτεϊνών περιλαμβάνει τις ενδοκυττάριας και εξωκυττάριας πρωτεΐνες. Το σύστημα περιγράφεται από τη χημική αντίδραση:



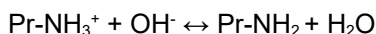
(όπου  $pK_a = pK_a$  των αμινοξέων της πρωτεΐνης που μπορούν να ιοντιστούν).

Είναι το αφθονότερο ρυθμιστικό σύστημα στον οργανισμό, εξαιτίας της μεγάλης συγκέντρωσης των πρωτεϊνών, τόσο στον εξωκυττάριο, όσο και στον ενδοκυττάριο χώρο. Παράλληλα, οι πρωτεΐνες έχουν  $pK_a$  περίπου 7,4, δηλαδή ίση με το pH του οργανισμού. Διαθέτουν καρβοξυλικές ομάδες

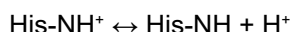
( $-\text{COO}^-$ ), οι οποίες όπως τα οξικά ανιόντα ( $\text{CH}_3\text{COO}^-$ ) δρουν ως δέκτες  $\text{H}^+$  και αμινικές ( $-\text{NH}_3^+$ ), οι οποίες όπως το αμμώνιο ( $\text{NH}_4^+$ ) δρουν ως δότες  $\text{H}^+$ . Έτσι, σε προσθήκη οξέος στο υδατικό διάλυμα των πρωτεϊνών, η χημική αντίδραση έχει ως εξής:



ενώ, σε προσθήκη βάσης, η χημική αντίδραση έχει ως εξής:



Από τα αμινοξέα, μεγαλύτερη ικανότητα ιοντισμού έχει η ιστιδίνη (His), η οποία φέρει ένα ετεροκυκλικό δακτύλιο ιμιδαζολίου στην πλευρική της άλυσσο, ο οποίος έχει  $pK_a$  περίπου 6. Στον οργανισμό<sup>(15)</sup>,

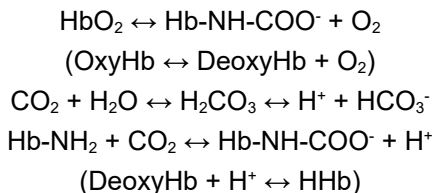


### **3.4. Ρυθμιστικό σύστημα των ερυθρών αιμοσφαιρίων**

Το ρυθμιστικό σύστημα των ερυθρών αιμοσφαιρίων αποτελείται από τον συνδυασμό του συστήματος των  $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$ , των  $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$ , των ενδοκυττάρων πρωτεϊνών και της αιμοσφαιρίνης. Η αιμοσφαιρίνη αποτελεί το κυριότερο μη ανθρακικό ρυθμιστικό διάλυμα του αίματος, εξαιτίας της ύπαρξης πολλών καταλοίπων ιστιδίνης στο μόριό της. Είναι δραστική ως ρυθμιστικό σύστημα σε  $\text{pH}=5,7-7,7$ .

Η οξυαιμοσφαιρίνη ( $\text{HbO}_2$ ) αποτελεί ισχυρό οξύ που αποδίδει  $\text{H}^+$  από τους δακτυλίους ιμιδαζόλης. Η δεοξυαιμοσφαιρίνη είναι λιγότερο όξινη και οι αμινομάδες της δρουν ως βάσεις που προσλαμβάνουν  $\text{H}^+$ . Στους ιστούς, η οξυαιμοσφαιρίνη ( $\text{HbO}_2$ ) δίσταται σε δεοξυαιμοσφαιρίνη, αποδίδοντας  $\text{O}_2$ . Όπως προαναφέρθηκε, το  $\text{CO}_2$  που παράγεται στα κύτταρα δημιουργεί  $\text{H}_2\text{CO}_3$  που δίσταται σε  $\text{H}^+$  και  $\text{HCO}_3^-$ . Η δεοξυαιμοσφαιρίνη λειτουργεί ως ανιόν και προσλαμβάνει  $\text{H}^+$  δημιουργώντας την αναχθείσα Hb (HHb). Σε αύξηση του μεταβολικού ρυθμού των ιστών, αυξάνεται η παραγωγή  $\text{CO}_2$ , η οποία, με τη σειρά της μειώνει το  $\text{pH}$  των ιστών, οδηγώντας σε διάσπαση του  $\text{O}_2$  από την αιμοσφαιρίνη. Αντίθετα, η δέσμευση του  $\text{O}_2$  στην αιμοσφαιρίνη προκαλεί απελευθέρωση  $\text{H}^+$ , τα οποία δεσμεύονται στα  $\text{HCO}_3^-$ ,

δημιουργώντας τελικά  $\text{CO}_2$ . Ο συνδυασμός των χημικών αντιδράσεων δεν επιτρέπει τη μεταβολή του συστημικού pH. Αυτά περιγράφονται με τις χημικές αντιδράσεις:



### 3.5. Ρυθμιστικό σύστημα των οστών

Τα οστά αποτελούν σημαντική πηγή ρυθμιστικών διαλυμάτων, κυρίως σε περιπτώσεις παρατεταμένης μεταβολικής οξέωσης. Τα οστεοκύτταρα βρίσκονται μέσα στη θεμέλια ουσία, η οποία είναι οργανική και ανόργανη. Η οργανική θεμέλια ουσία αποτελείται από κολλαγόνο και άλλες πρωτεΐνες, ενώ η ανόργανη αποτελείται κυρίως από κρυστάλλους υδροξυαπατίτη  $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ . Οι κρύσταλλοι, που περιέχουν ανθρακικά άλατα ( $\text{CO}_3^-$ ), περιβάλλονται από το κέλυφος ενυδάτωσης του οστού (hydration shell), το οποίο αποτελείται από υδατικό διάλυμα  $\text{HCO}_3^-$ . Το ανθρακικό ανιόν ( $\text{CO}_3^-$ ) του κρυστάλλου μπορεί να αντικατασταθεί με φωσφορικά ιόντα ή  $\text{OH}^-$ . Αν και ιδιαίτερα μικροί, οι κρύσταλλοι του υδροξυαπατίτη αποτελούν τα 2/3 του ολικού όγκου των οστών και έχουν ιδιαίτερα μεγάλη επιφάνεια. Έτσι, τα οστά αποτελούν τη σημαντικότερη δεξαμενή  $\text{CO}_2$  στον οργανισμό, αφού περιέχουν 5 mmol  $\text{CO}_2$  στη μορφή των  $\text{HCO}_3^-$  και  $\text{CO}_3^-$  από το σύνολο των 6 mmol  $\text{CO}_2$  του οργανισμού.

Τα οστά δρουν ως ρυθμιστικό σύστημα με:

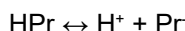
- ανταλλαγή ιόντων με φυσικοχημική αποδόμηση των κρυστάλλων και
- διάλυση των οστικών κρυστάλλων.

Ένα φορτίο οξέος οδηγεί σε εξουδετέρωση ποσοστού της περίσσειας από τα οστά μέσω:

- ανταλλαγής του επιφανειακού  $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$  και
- διάλυσης των οστικών κρυστάλλων, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση ρυθμιστικών διαλυμάτων, όπως αρχικά  $\text{NaHCO}_3$  και  $\text{KHCO}_3$  και τελικά  $\text{CaCO}_3$  και  $\text{CaHPO}_4$  στο εξωκυττάριο υγρό.

Την αντίδραση αυτή προκαλεί συνήθως η μείωση της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$  στο πλάσμα, αφού η αναπνευστική οξέωση προκαλεί σημαντικά μικρότερη διάλυση οστού. Σημαντικό ρόλο στα φαινόμενα αυτά διαδραματίζουν η μειωμένη οστεοβλαστική και η αυξημένη οστεοκλαστική δραστηριότητα, γεγονότα που αποδεικνύονται από την απουσία απάντησης των νεκρών οστών στο ερέθισμα της οξέωσης. Στη συμπεριφορά των οστών ως ρυθμιστικό σύστημα, ρόλο διαδραματίζει και η παραθορμόνη, της οποίας η φυσιολογική σημασία στο φαινόμενο παραμένει αδιευκρίνιστη<sup>(16-25)</sup>.

Ο ρόλος των οστών είναι σημαντικός και σε περιπτώσεις φόρτισης του οργανισμού με βάσεις, κατά την οποία παρατηρείται αυξημένη εναπόθεση  $\text{H}_2\text{CO}_3$  στα οστά. Η επακόλουθη μείωση της συγκέντρωσης των  $\text{H}^+$  μετακινεί τη χημική αντίδραση:



στα δεξιά, αυξάνοντας την απελευθέρωση  $\text{H}^+$  από τις πρωτεΐνες, διορθώνοντας το συστηματικό pH.

## 4. Ρυθμιστικά διαλύματα στις οξεοβασικές διαταραχές (ΟΒΔ)

### 4.1. Απάντηση ρυθμιστικών συστημάτων στο χώρο

Στις μεταβολές του pH, ο εξωκυττάριος και ενδοκυττάριος χώρος επικοινωνούν με δύο διεργασίες:

- μετακίνηση  $\text{CO}_2$  κατά μήκος της κυτταρικής μεμβράνης και
- ανταλλαγή πρωτονίων-κατιόντων.

Το  $\text{CO}_2$  είναι λιποδιαλυτό, διαπερνά την κυτταρική μεμβράνη και δεν προκαλεί οξεοβασικές μεταβολές στα δύο διαμερίσματα. Η ισχύς του εξωκυττάριου ρυθμιστικού συστήματος  $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$  στη ρύθμιση του  $\text{H}_2\text{CO}_3$  είναι περιορισμένη, έτσι ώστε οι αναπνευστικές ΟΒΔ να ρυθμίζονται ενδοκυττάρια από τα άλλα ρυθμιστικά συστήματα. Συγκεκριμένα, η αναπνευστική οξέωση ρυθμίζεται κατά 99% ενδοκυττάρια και η αναπνευστική αλκάλωση κατά 97%.

Η ανταλλαγή πρωτονίων-κατιόντων κατά μήκος της κυτταρικής μεμβράνης είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της ηλεκτρικής ισορροπίας. Έτσι, σε φόρτιση του εξωκυττάριου χώρου με οξύ, η μετακίνηση των  $\text{H}^+$  στον ενδο-

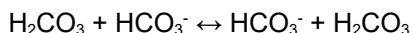
κυττάριο χώρο συνοδεύεται από ανταλλαγή τους με  $\text{Na}^+$  ή  $\text{K}^+$ . Στη συνέχεια, τα  $\text{H}^+$  που μετακινήθηκαν ενδοκυττάρια ρυθμίζονται από τα ενδοκυττάρια ρυθμιστικά συστήματα των πρωτεϊνών και των  $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$ . Πειράματα έδειξαν ότι, στη μεταβολική οξέωση τα εξωκυττάρια ρυθμιστικά συστήματα συμμετέχουν κατά 43% και τα ενδοκυττάρια κατά 57%. Αντίστοιχα, στη μεταβολική αλκάλωση, τα ενδοκυττάρια ρυθμιστικά συστήματα συμμετέχουν κατά 32%, με την ανταλλαγή πρωτονίων-κατιόντων να διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο<sup>(35)</sup>.

#### **4.2. Απάντηση ρυθμιστικών συστημάτων στο χρόνο**

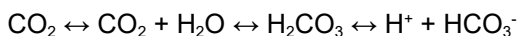
Η ρύθμιση από τα ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια ρυθμιστικά συστήματα ακολουθεί χαρακτηριστική πορεία στο χρόνο, η οποία εξαρτάται από την ταχύτητα μετακίνησης των χορηγούμενων  $\text{H}^+$  στα διαμερίσματα. Η ρύθμιση από τα  $\text{HCO}_3^-$  γίνεται άμεσα. Η διάχυση των  $\text{H}^+$  στο διάμεσο χώρο για τη ρύθμισή τους από τα διάμεσα  $\text{HCO}_3^-$  διαρκεί 15 min. Η είσοδος των  $\text{H}^+$  στα κύτταρα γίνεται πιο αργά, με τη ρύθμιση από τα ενδοκυττάρια ρυθμιστικά συστήματα να ολοκληρώνεται μετά από 2-4 ώρες<sup>(35)</sup>.

#### **4.3. Απάντηση ρυθμιστικών συστημάτων σε αναπνευστικές ΟΒΔ**

Στις αναπνευστικές ΟΒΔ, τα ρυθμιστικά συστήματα που απαντούν είναι τα ενδοκυττάρια, αφού τα εξωκυττάρια  $\text{HCO}_3^-$  δεν είναι αποτελεσματικά ως ρυθμιστικό σύστημα στο  $\text{H}_2\text{CO}_3$ . Αυτό διαπιστώνεται από τη χημική αντίδραση:



Σε αύξηση της  $\text{PaCO}_2$ , η επακόλουθη αύξηση των  $\text{H}^+$  αρχικά περιορίζεται, εξαιτίας της αύξησης της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$  στο πλάσμα αφού,

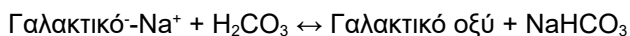


Τα ιόντα  $\text{H}^+$  που δημιουργήθηκαν μετακινούνται ενδοκυττάρια (τόσο στα οστά, όσο και στα ερυθρά αιμοσφαίρια) με ανταλλαγή με τα ενδοκυττάρια

$\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$ . Ταυτόχρονα,  $\text{HCO}_3^-$  απελευθερώνονται από τα ερυθρά αιμοσφαίρια σε ανταλλαγή με το εξωκυττάριο  $\text{Cl}^-$ . Στα ερυθρά αιμοσφαίρια, το  $\text{CO}_2$  διαχέεται ενδοκυττάρια, όπου με τη δράση της καρβονικής ανυδράσης, δεσμεύεται στο  $\text{H}_2\text{O}$ , δημιουργώντας  $\text{H}_2\text{CO}_3$  (όπως παραπάνω), το οποίο ρυθμίζεται από την αιμοσφαιρίνη ως εξής:



Στον εξωκυττάριο χώρο, τα  $\text{H}^+$  δεσμεύονται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος και το γαλακτικό ως εξής:



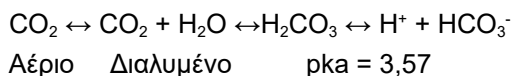
όπου, στη συνέχεια, το γαλακτικό οξύ μεταβολίζεται ενδοκυττάρια σε  $\text{CO}_2$  και  $\text{H}_2\text{O}$  ή σε γλυκόζη μέσω γλυκονεογένεσης. Στην αναπνευστική οξέωση, η αύξηση της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$  στο πλάσμα από το ρυθμιστικό σύστημα  $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$  δεν είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικό στη διατήρηση του pH σε σταθερά επίπεδα. Τον σημαντικότερο ρόλο στην περίπτωση αυτή διαδραματίζει η αύξηση της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$  στο πλάσμα που προκαλείται από τη νεφρική απέκκριση  $\text{H}^+$ . Η διαδικασία αυτή ολοκληρώνεται σε 4-5 μέρες.

Σε οξεία αναπνευστική οξέωση, η αύξηση της  $\text{PaCO}_2$  κατά 10 mmHg οδηγεί σε αύξηση της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$  μόνο κατά 1 mmol/L. Σε χρόνια αναπνευστική οξέωση, όπου η νεφρική απάντηση έχει ολοκληρωθεί, η αύξηση της  $\text{PaCO}_2$  κατά 10 mmHg θα οδηγήσει σε αύξηση της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$  κατά 3,5 mmol/L<sup>(36,37)</sup>.

Τα αντίστροφα συμβαίνουν σε μείωση της  $\text{PaCO}_2$ .

#### **4.4. Απάντηση ρυθμιστικών συστημάτων σε μεταβολικές ΟΒΔ**

Σε φόρτιση του οργανισμού με οξύ, όπως σε περιπτώσεις μεταβολικής οξέωσης, τα εξωκυττάρια ρυθμιστικά συστήματα (και κυρίως το σύστημα  $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$ ) απαντούν άμεσα:



Η περίσσεια ιόντων  $H^+$  στον οργανισμό θα δεσμευτεί στα εξωκυτάρια  $HCO_3^-$  και η αντίδραση χημικής ισορροπίας θα μετακινηθεί προς τ' αριστερά, δημιουργώντας  $H_2CO_3$  και ακολούθως  $CO_2$ . Σε μερικά min ή λίγες ώρες, το αέριο  $CO_2$  θα αποβληθεί με την αναπνοή, η οποία αυξάνεται σε βάθος και συχνότητα, με αποτέλεσμα να αποφεύγεται η αύξηση του διαλυτού  $CO_2$  στο πλάσμα. Τα ενδοκυτάρια ρυθμιστικά συστήματα απαντούν 2-4 ώρες αργότερα. Τα ιόντα  $H^+$  εισέρχονται στα ερυθρά αιμοσφαίρια συνοδευόμενα από ιόντα  $Cl^-$ , ώστε να διατηρείται η ηλεκτρική ισορροπία. Στα οστά, τα ιόντα  $H^+$  εισέρχονται ενδοκυτάρια με ανταλλαγή  $Na^+$  και  $K^+$  και ακολούθως  $Ca^{2+}$ . Η μετακίνηση του  $Na^+$  στον εξωκυτταρικό χώρο δεν έχει κάποιο ιδιαίτερο αποτέλεσμα, εξαιτίας της μεγάλης συγκέντρωσης του  $Na^+$ , όμως η μετακίνηση του  $K^+$  μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή υπερκαλιαιμία. Τέλος, τις επόμενες ώρες ή ημέρες, ο νεφρός απαντά με απέκκριση της περίσσειας των ιόντων  $H^+$ <sup>(36,37)</sup>.

Τα αντίστροφα συμβαίνουν σε αύξηση της συγκέντρωσης των  $HCO_3^-$ .

## 5. Συμπεράσματα

Η δράση των ρυθμιστικών συστημάτων είναι η πρώτη γραμμή άμυνας έναντι των μεταβολών του pH. Η ακριβής κατανόηση του μηχανισμού δράσης τους είναι απαραίτητη για τη μελέτη των ΟΒΔ.

## 6. Βιβλιογραφία

1. Relman AS. Metabolic consequences of acid-base disorders. *Kidney Int* 1972; 1: 347-359.
2. Ganapathy V, Leibach FH. Protons and regulation of biological functions. *Kidney Int Suppl* 1991; 33: S4-S10.
3. Kurtz I, Maher T, Hulter HN, et al. Effect of diet on plasma acid-base composition in normal humans. *Kidney Int* 1983; 24: 670-680.
4. Relman AS. What are acids and bases? *Am J Med* 1954; 17: 435-437.
5. Madias NE, Cohen JJ. Acid-base chemistry and buffering. In: *Acid/base*, Cohen JJ, Kassirer JP (Ed), Little, Brown, Boston, 1982.
6. Lennon EJ, Lemann J Jr, Litzow JR. The effects of diet and stool composition on the net external acid balance of normal subjects. *J Clin*



Invest 1966; 45: 1601-1607.

7. Hood I, Campbell EJ. Sounding boards. Is pK OK? N Engl J Med 1982; 306: 864-866.

8. Kruse JA, Hukku P, Carlson RW. Relationship between the apparent dissociation constant of blood carbonic acid and severity of illness. J Lab Clin Med 1989; 114: 568-574.

9. Gennari FJ, Cohen JJ, Kassirer JP. Measurement of acid-base status. In: Acid/base, Cohen JJ, Kassirer JP (Ed), Little, Brown, Boston, 1982.

10. Pitts RF. Physiology of the kidney and body fluids. Year Book, Chicago 1974; Chap 11.

11. Hills AG. pH and the Henderson-Hasselbalch equation. Am J Med 1973; 55: 131-133.

12. Malnic G, Giebisch G. Symposium on acid-base homeostasis. Mechanism of renal hydrogen ion secretion. Kidney Int 1972; 1: 280-296.

13. Gennari FJ, Cohen JJ, Kassirer JP. Measurement of acid-base status. In: Acid/base, Cohen JJ, Kassirer JP (Ed), Little, Brown, Boston, 1982.

14. Fernandez PC, Cohen RM, Feldman GM. The concept of bicarbonate distribution space: the crucial role of body buffers. Kidney Int 1989; 36: 747-752.

15. Lennon EJ, Lemann J Jr, Litzow JR. The effects of diet and stool composition on the net external acid balance of normal subjects. J Clin Invest 1966; 45: 1601-1607.

16. Madias, NE, Cohen, JJ. Acid-base chemistry and buffering. In: Acid/base, Cohen JJ, Kassirer JP (Ed), Little, Brown, Boston, 1982.

17. Lemann J Jr, Lennon EJ. Role of diet, gastrointestinal tract and bone in acid-base homeostasis. Kidney Int 1972; 1: 275-279.

18. Lemann J Jr, Litzow JR, Lennon EJ. The effects of chronic acid loads in normal man: further evidence for the participation of bone mineral in the defense against chronic metabolic acidosis. J Clin Invest 1966; 45: 1608-1614.

19. Bettice JA. Skeletal carbon dioxide stores during metabolic acidosis. Am J Physiol 1984; 247: F326-F330.

20. Green J, Kleeman CR. Role of bone in regulation of systemic acid-base balance. Kidney Int 1991; 39: 9-26.

21. Chabala JM, Levi-Setti R, Bushinsky DA. Alteration in surface ion composition of cultured bone during metabolic, but not respiratory, acidosis. *Am J Physiol* 1991; 261: F76-F84.
22. Krieger NS, Sessler NE, Bushinsky DA. Acidosis inhibits osteoblastic and stimulates osteoclastic activity in vitro. *Am J Physiol* 1992; 262: F442-F448.
23. Burnell JM. Changes in bone sodium and carbonate in metabolic acidosis and alkalosis in the dog. *J Clin Invest* 1971; 50: 327-331.
24. Litzow JR, Lemann J Jr, Lennon EJ. The effect of treatment of acidosis on calcium balance in patients with chronic azotemic renal disease. *J Clin Invest* 1967; 46: 280-286.
25. Lemann J, Litzow JR, Lennon EJ. Studies of the mechanism by which chronic metabolic acidosis augments urinary calcium excretion in man. *J Clin Invest* 1967; 46: 1318-1328.
26. Arruda JA, Alla V, Rubinstein H, et al. Parathyroid hormone and extrarenal acid buffering. *Am J Physiol* 1980; 239: F533-F538.
27. Bleich HL, Moore MJ, Lemann J Jr, et al. Urinary calcium excretion in human beings. *N Engl J Med* 1979; 301: 535-541.
28. Lau K, Wolf C, Nussbaum P, et al. Differing effects of acid versus neutral phosphate therapy of hypercalciuria. *Kidney Int* 1979; 16: 736-742.
29. Kok DJ, Iestra JA, Doorenbos CJ, Papapoulos SE. The effects of dietary excesses in animal protein and in sodium on the composition and the crystallization kinetics of calcium oxalate monohydrate in urines of healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 861-867.
30. Breslau NA, Brinkley L, Hill KD, Pak CY. Relationship of animal protein-rich diet to kidney stone formation and calcium metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 140-146.
31. Parks JH, Coe FL. A urinary calcium-citrate index for the evaluation of nephrolithiasis. *Kidney Int* 1986; 30: 85-90.
32. Coe FL. Uric acid and calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int* 1983; 24: 392-403.
33. Bushinsky DA. The contribution of acidosis to renal osteodystrophy. *Kidney Int* 1995; 47: 1816-1832.
34. Bailey JL, Wang X, England BK, Price SR, Ding X, Mitch WE. The acidosis of chronic renal failure activates muscle proteolysis in rats by augmenting transcription of genes encoding proteins of the ATP-dependent

ubiquitin-proteasome pathway. J Clin Invest 1996; 97(6): 1447-1453.

35. Graham KA, Reaich D, Channon SM, et al. Correction of acidosis in CAPD decreases whole body protein degradation. Kidney Int 1996; 49: 1396-1400.

36. Schwartz WB, Orning KJ, Porter R. The internal distribution of hydrogen ions with varying degrees of metabolic acidosis. J Clin Invest 1957; 36: 373-382.

37. Adrogue HJ, Madias NE. Changes in plasma potassium concentration during acute acid-base disturbances. Am J Med 1981; 71: 456-467.

## Ερωτήσεις

### 1. Ο άμεσος μηχανισμός άμυνας έναντι των μεταβολών του συστηματικού pH είναι:

- α) Η χημική εξισορρόπηση από τα ρυθμιστικά διαλύματα;
- β) Η ρύθμιση της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα ( $PaCO_2$ ) με την αναπνοή;
- γ) Η ρύθμιση της συγκέντρωσης των διττανθρακικών ( $HCO_3^-$ ) με τη νεφρική αποβολή  $H^+$ ;
- δ) Τα α+β;
- ε) Τα α+γ;

### 2. Τα ρυθμιστικά συστήματα είναι:

- α) Ισχυρά οξέα με ισχυρές βάσεις;
- β) Ισχυρά οξέα με ασθενείς βάσεις;
- γ) Ασθενή οξέα ή βάσεις με τα συζυγή τους άλατα;
- δ) Ασθενή οξέα με ισχυρές βάσεις;
- ε) Άλατα;

### 3. Το κυριότερο εξωκυττάριο ρυθμιστικό σύστημα είναι:

- α) Το ρυθμιστικό σύστημα  $HCO_3^-/CO_2$ ;
- β) Το ρυθμιστικό σύστημα  $H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$ ;
- γ) Το ρυθμιστικό σύστημα των οστών;
- δ) Το ρυθμιστικό σύστημα των πρωτεϊνών;
- ε) Όλα τα παραπάνω;

**4. Η αύξηση της  $P_{aCO_2}$  εξισορροπείται από:**

- α) Το εξωκυττάριο ρυθμιστικό σύστημα  $HCO_3^-/CO_2$ ;
- β) Τη μετακίνηση των  $H^+$  ενδοκυττάρια;
- γ) Την απελευθέρωση  $HCO_3^-$  από τα ερυθρά;
- δ) Τη δέσμευση του  $CO_2$  ερυθρά;
- ε) Τα β+γ+δ;

**5. Η φόρτιση του οργανισμού με οξύ εξισορροπείται από:**

- α) Τη δέσμευση των  $H^+$  στα εξωκυττάρια  $HCO_3^-$ ;
- β) Την αποβολή του  $CO_2$  με την αναπνοή;
- γ) Την είσοδο των  $H^+$  στα ερυθρά αιμοσφαίρια;
- δ) Την είσοδο των  $H^+$  στα οστά;
- ε) Όλα τα παραπάνω;

**Απαντήσεις**

- 1. α
- 2. γ
- 3. α
- 4. ε
- 5. ε

## Ποια είναι η απάντηση του νεφρού σε ένα φορτίο οξέος ή βάσης;

**Ευστράτιος Κασιμάτης,**  
Νεφρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ Νεφρολογικής Κλινικής Α.Π.Θ.  
Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο» Θεσσαλονίκης

### Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Σωληναριακή επαναρρόφηση των διττανθρακικών
  - 2.1. Επαναρρόφηση των διττανθρακικών σε σταθερή κατάσταση
  - 2.2. Επαναρρόφηση των διττανθρακικών μετά από ένα φορτίο οξέος
  - 2.3. Επαναρρόφηση των διττανθρακικών μετά ένα φορτίο βάσης
3. Νεφρική αναγέννηση - Δημιουργία νέων διττανθρακικών
  - 3.1. Αμμωνιογένεση
    - 3.1.1. Αμμωνιογένεση και αποβολή  $\text{NH}_4^+$  στα ούρα
    - 3.1.2. Αμμωνιογένεση μετά από ένα φορτίο οξέος ή βάσης
  - 3.2. Τιτλοποιήσιμη οξύτητα
    - 3.2.1. Τιτλοποιήσιμη οξύτητα μετά από ένα φορτίο οξέος ή βάσης
4. Νεφρική αποβολή των οργανικών ανιόντων
  - 4.1. Αποβολή των οργανικών ανιόντων σε σταθερή κατάσταση
  - 4.2 Αποβολή των οργανικών ανιόντων μετά από ένα φορτίο οξέος ή βάσης
5. Βιβλιογραφία

### Κύρια σημεία

- Ο νεφρός είναι το όργανο το οποίο ρυθμίζοντας τη συγκέντρωση των διττανθρακικών στον εξωκυττάριο χώρο, αποσκοπεί στην ελαχιστοποίηση των διακυμάνσεων του pH που μπορεί να προκύψουν μετά από ένα φορτίο οξέος ή βάσης. Επειδή η ρύθμιση αυτή προϋποθέτει την ενεργοποίηση μεταβολικών οδών και την επαγωγή ειδικών μεταφορέων, η απάντηση του νεφρού δεν μπορεί να είναι ακαριαία, αλλά απαιτεί χρόνο ωρών για να εκδηλωθεί ως και λίγων ημερών για να ολοκληρωθεί

- Ο νεφρός μπορεί να ρυθμίσει, σε διάφορα επίπεδα, τη σωληναριακή επαναρρόφηση των διττανθρακικών και επομένως την ποσότητά τους που θα επιτρέψει να αποβληθεί στα ούρα. Μολονότι αυτό μπορεί να είναι αποτελεσματικό σ' ένα φορτίο βάσης δεν επαρκεί για τη διαχείριση όξινου φορτίου, όπου είναι απαραίτητη η δημιουργία νέων διττανθρακικών. Το ρόλο αυτό επιτελεί η νεφρική αποβολή οξέος, κυρίως ως αποβολή πρωτονίων με τη μορφή του αμμωνίου

- Η νεφρική διαχείριση των λοιπών οργανικών ανιόντων και κυρίως των κιτρικών συμπεριλαμβάνεται στους σχετικούς ομοιοστατικούς μηχανισμούς

## 1. Εισαγωγή

Η ρύθμιση της οξύτητας των σωματικών υγρών, στα πλαίσια των ομοιοστατικών μηχανισμών που συμβάλλουν στην οξεοβασική ισορροπία, είναι πρωταρχικής σημασίας για τη διατήρηση φυσιολογικής κυτταρικής λειτουργίας. Οι νεφροί συνεργάζονται με τους πνεύμονες, έτσι ώστε το pH του αίματος να κυμαίνεται σ' ένα περιορισμένο εύρος φυσιολογικών τιμών και κάθε διαταραχή που τείνει να το εκτρέψει προς το όξινο ή το αλκαλικό φάσμα, ακολουθείται από μία κατάλληλη αντιρροπιστική μεταβολή. Οι νεφροί ανταποκρίνονται στο ρόλο αυτό με τη ρύθμιση της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$ , που αποτελούν το μεταβολικό σκέλος του ρυθμιστικού συστήματος  $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$ , το οποίο είναι το σημαντικότερο στον οργανισμό. Οι μηχανισμοί ρύθμισης παρεμβαίνουν, τόσο στην επαναρρόφηση των διηθούμενων  $\text{HCO}_3^-$ , όσο και στη δυνατότητα δημιουργίας νέων  $\text{HCO}_3^-$ , που μπορεί να αντικαταστήσουν όσα καταναλώθηκαν στην εξουδετέρωση μη πτητικών οξέων, από διαιτητική πρόσληψη ή άλλες παθολογικές καταστάσεις.

## 2. Σωληναριακή επαναρρόφηση των διττανθρακικών

### 2.1. Επαναρρόφηση των διττανθρακικών σε σταθερή κατάσταση

Σε φυσιολογική νεφρική λειτουργία, οι νεφροί παράγουν ημερησίως 160-180 λίτρα υπερδιηθήματος. Με τη  $[\text{HCO}_3^-]$  στα 25 mmol/L υπερδιηθήματος, στην αρχή του εγγύς σωληναρίου, η συνολική ημερήσια διήθηση των  $\text{HCO}_3^-$  υπερβαίνει τα 4.000 mmol. Το σύνολο των διηθούμενων  $\text{HCO}_3^-$  επαναρροφάται από το νεφρικό σωληνάριο και το 70-80% της επαναρρόφησης αυτής συμβαίνει στα εγγύς. Η υπόλοιπη ποσότητα επαναρροφάται σε περιφερικότερα τμήματα του νεφρικού σωληναρίου, ενώ στα τελικά ούρα αποβάλλεται μία μικρή μόνο ποσότητα  $\text{HCO}_3^-$  που αντιστοιχεί στο pH των ούρων<sup>(1)</sup>.

Η επαναρρόφηση των  $\text{HCO}_3^-$  στο εγγύς σωληνάριο γίνεται έμμεσα και στηρίζεται στη δράση της αυλικής καρβονικής ανυδράσης IV, η οποία με τα διηθούμενα  $\text{HCO}_3^-$  και  $\text{H}^+$  που εκκρίνονται από τα σωληναριακά κύτταρα, καταλύει την παραγωγή  $\text{CO}_2$  και  $\text{H}_2\text{O}$ . Το  $\text{CO}_2$  διαχέεται στο εσωτερικό των σωληναριακών κυττάρων και με τη δράση της κυτταροπλασματικής καρβονικής ανυδράσης II οδηγεί στην επανεμφάνιση ισόποσων  $\text{HCO}_3^-$  εν-

δοκυτάρια, μαζί με τα αντίστοιχα  $H^+$  που, όπως αναφέρθηκε, εκκρίνονται στο σωληναριακό αυλό. Τα  $HCO_3^-$  επανέρχονται στο διάμεσο χώρο και στη συνέχεια στη συστηματική κυκλοφορία μέσω συμμεταφοράς τους με  $Na^+$  από την βασικοπλάγια επιφάνεια των εγγύς σωληναριακών κυττάρων. Ο συμμεταφορέας αυτός (NBCe1a) μεταφέρει έξω από τα κύτταρα 3  $HCO_3^-$  για κάθε ένα  $Na^+$ , βασιζόμενος στη διατήρηση αρνητικού ηλεκτρικού φορτίου στο εσωτερικό των κυττάρων<sup>(2)</sup>. Η έκκριση των  $H^+$  στον αυλό των εγγύς σωληναρίων γίνεται κυρίως μέσω αντιμεταφοράς τους με  $Na^+$ , με τον αντιμεταφορέα NHE3, ενώ ίσως συμμετέχει και ο NHE8, που έχει σημαντικό ρόλο στη νεογνική ηλικία. Δευτερευόντως τα  $H^+$  μπορεί να εκκρίνονται ενεργητικά μέσω  $H^+$ -ATPάσης, ανάλογης εκείνης των εμβόλιμων κυττάρων των άπω σωληναρίων<sup>(3)</sup>.

Στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle επαναρροφάται ποσοστό 15% των διηθούμενων  $HCO_3^-$ , κυρίως μέσω αντιμεταφοράς τους με  $Na^+$ . Στο άπω σωληνάριο ο κύριος μηχανισμός επαναρρόφησης των  $HCO_3^-$  που απέμειναν είναι μέσω έκκρισης  $H^+$  από τα α-εμβόλιμα κύτταρα. Αυτή επιτυγχάνεται κυρίως με τη δράση της  $H^+$ -ATPάσης, ενώ σε περιπτώσεις υποκαλιαιμίας συμβάλλει και η δράση της  $H^+$ - $K^+$ -ATPάσης. Τα αντίστοιχα  $HCO_3^-$  εξέρχονται από τη βασικοπλάγια επιφάνεια των κυττάρων μέσω αντιμεταφοράς τους με  $Cl^-$ , με τον αντιμεταφορέα AE1<sup>(1)</sup>. Στο άπω όμως σωληνάριο απουσιάζει η αυλική καρβονική ανυδράση IV και έτσι η δυνατότητα επαναρρόφησης των  $HCO_3^-$  είναι περιορισμένη σε σχέση με το εγγύς. Συνεπώς, σε περίπτωση που δεν υπάρχει η αναμενόμενη επαναρρόφησή τους στο εγγύς σωληνάριο, όπως για παράδειγμα στην εγγύς νεφροσωληναριακή οξέωση, το άπω σωληνάριο αδυνατεί να επαναρροφήσει το σύνολο της αυξημένης ροής των  $HCO_3^-$ , με αποτέλεσμα την απώλειά τους στα ούρα και την εμφάνιση μεταβολικής οξέωσης.

Οι κύριοι μηχανισμοί ρύθμισης της σωληναριακής επαναρρόφησης των  $HCO_3^-$  αφορούν τον NHE3 στα εγγύς σωληνάρια. Επειδή ο αντιμεταφορέας αυτός είναι υπεύθυνος για την επαναρρόφηση σημαντικής ποσότητας  $Na^+$  στα εγγύς σωληνάρια, στη ρύθμισή του παρεμβαίνουν, πέρα από ομοιοστατικούς μηχανισμούς της οξεοβασικής ισορροπίας, αντίστοιχοι μηχανισμοί που αφορούν τη νατριούρηση και τη διατήρηση του δραστικού όγκου κυκλοφορίας. Σημαντικότερη ως προς την παράμετρο αυτή είναι η αγγειοτενσίνη-II, η οποία διεγείρει τη δράση του NHE3 και την επαναρρόφηση των  $HCO_3^-$ . Ως προς την ορμονική ρύθμιση του NHE3 αξιοσημείωτη

είναι και η δράση της παραθορμόνης, η οποία διεγείρει τη διπτανθρακουρία, δρώντας ανασταλτικά στον NHE3. Στο άπω σωληνάριο, η δράση της  $H^+$ -ΑΤΡάσης υποβοηθείται από την ύπαρξη αρνητικού ηλεκτρικού φορτίου ενδοαυλικά. Αυτό δημιουργείται όταν το  $Na^+$  επανααρροφάται από τους επιθηλιακούς διαύλους ENaC και η δράση αυτή διεγείρεται από την αλδοστερόνη, που ενισχύει έτσι και την άπω οξινοποίηση.

## 2.2. Επαναρρόφηση των διπτανθρακικών μετά από ένα φορτίο οξέος

Φορτίο οξέος μπορεί να προστεθεί στον οργανισμό με τη συνήθη δίαιτα, σε φυσιολογική όμως νεφρική λειτουργία δεν επηρεάζεται η συγκέντρωση των  $HCO_3^-$ , ούτε αναπτύσσεται οξέωση. Σε παθολογικές καταστάσεις το φορτίο οξέος μπορεί να είναι σημαντικό, με επηρεασμό των βασικών παραμέτρων της οξεοβασικής ισορροπίας στο αίμα. Η σημαντική απώλεια βάσεων σε παθολογικές καταστάσεις ισοδυναμεί με προσθήκη φορτίου οξέος (Πίν. 1).

Παθογένεια	Κλινικές περιπτώσεις
$\uparrow PaCO_2$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αναπνευστική οξέωση</li> </ul>
Εξωγενής πρόσληψη οξέων	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Δηλητηρίαση από σαλικυλικά</li> <li>• Μεθανόλη - Αιθυλενογλυκόλη</li> </ul>
Παθολογική ενδογενής παραγωγή οξέων	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Γαλακτική οξέωση</li> <li>• Διαβητική κετοξέωση</li> </ul>
Απώλεια βάσεων	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Διάρροιες</li> <li>• Εγγύς νεφροσωληναριακή οξέωση</li> </ul>

**Πίνακας 1:** Φορτία οξέων

Η κατανόηση των μηχανισμών με τους οποίους τα επιθηλιακά σωληναριακά κύτταρα ανιχνεύουν τις μεταβολές της οξύτητας, τόσο του διαμέσου εξωκυττάριου υγρού, όσο και των ούρων στο σωληναριακό αυλό, είναι ακόμη ατελής. Φαίνεται ωστόσο ότι δεν υπάρχει ένας κυρίαρχος αισθητήρας οξύτητας, αλλά μάλλον ένα δίκτυο πολλών αλληλοσυμπληρούμενων σχετικών μηχανισμών σε κυτταρικό επίπεδο. Σε σχέση με τον αντιμεταφορέα NHE3, η ρύθμιση του οποίου όπως αναφέρθηκε έχει κεντρικό ρόλο



στην εγγύς επαναρρόφηση των  $\text{HCO}_3^-$ , είναι προφανές ότι η ενδοκυττάρια οξέωση θα αυξήσει τα διαθέσιμα  $\text{H}^+$  προς αντικατάσταση του  $\text{Na}^+$ . Υπάρχουν όμως δεδομένα που δείχνουν ότι σε περιπτώσεις οξέωσης αυξάνεται και ο αριθμός των  $\text{NHE3}$  στην αυλική μεμβράνη. Στα εγγύς σωληνάκια, η ενδοκυττάρια πτώση του pH ενεργοποιεί τη δράση της  $\text{Pyk2}$ , που είναι μία κινάση τυροσίνης ανεξάρτητη υποδοχέα. Αυτή ενεργοποιεί τον υποδοχέα της ενδοθηλίνης-1 ( $\text{ET1}$ ) και στη συνέχεια τον αντίστοιχο  $\text{ETB}$ , που οδηγεί σε αναδιοργάνωση του κυτταροσκελετού και αυξημένη συγκέντρωση του  $\text{NHE3}^{(4)}$ . Μελέτες ως προς τη ροή των επαναρροφούμενων διπτανθρακικών ( $\text{JHCO}_3^-$ ), έδειξαν ότι αυτή εξαρτάται από την  $\text{PaCO}_2$  στη βασικοπλάγια επιφάνεια των κυττάρων του εγγύς σωληναρίου. Σε επίπεδο μοριακών μηχανισμών σχετικό ρόλο φαίνεται να παίζουν η κινάση τυροσίνης υποδοχέα  $\text{ErbB1/2}$  και ο αυλικός υποδοχέας της αγγειοτενσίνης- $\text{I}^{(4)}$ .

Η ρύθμιση της  $\text{H}^+$ -ATPάσης, που αφορά περισσότερο τα άπω σωληνάκια, στηρίζεται στην ιδιότητα της ανακύκλωσης της αντλίας αυτής από την κυτταρική μεμβράνη. Η ενδοκυττάρια αύξηση του c-AMP, σταθεροποιεί την παρουσία της  $\text{H}^+$ -ATPάσης στην αυλική μεμβράνη. Με αύξηση του c-AMP έχει συσχετιστεί ο  $\text{GPR4}$ , που είναι ένας υποδοχέας συζευγμένος με G πρωτεΐνη. Σ' αυτόν έχει αποδοθεί η διαπίστωση μεταβολών του pH σ' ένα φάσμα τιμών που παρατηρείται στο διάμεσο υγρό του νεφρικού φλοιού και έξω μυελού<sup>(5)</sup>. Τα επίπεδα του c-AMP, ανεξάρτητα υποδοχέα, μπορεί να αυξηθούν από τη δράση της διαλυτής αδενυλκυκλάσης (sAC). Έχει δειχτεί ότι τα ενδοκυττάρια  $\text{HCO}_3^-$ , παρουσία ασβεστίου, κινητοποιούν την sAC και αντίστοιχη κινητοποίηση μπορεί να προκύψει ως αποτέλεσμα της αυξημένης  $\text{PaCO}_2$  στη βασικοπλάγια επιφάνεια, σε αναπνευστική οξέωση, καθώς και σε αυξημένη μεταφορά  $\text{HCO}_3^-$  από τον σωληναριακό αυλό σε εγγύς νεφροσωληναριακή οξέωση<sup>(6)</sup>.

Στις περιπτώσεις μεταβολικής οξέωσης, τα  $\text{HCO}_3^-$  καταναλώνονται στον εξωκυττάριο χώρο και η συγκέντρωσή τους στο αίμα και επομένως και στο σπειραματικό υπερδιήθημα ελαττώνεται. Επομένως ακόμη και σε πλήρη επαναρρόφησή τους, η συνολική τους ποσότητα δεν επαρκεί για να αναπληρώσει όσα καταναλώθηκαν και απαιτείται η δημιουργία νέων  $\text{HCO}_3^-$ .

### **2.3. Επαναρρόφηση των διπτανθρακικών μετά ένα φορτίο βάσης**

Φορτίο βάσης μπορεί να προστεθεί στον οργανισμό με δίαιτα πλού-

σια σε φρούτα και λαχανικά, σε φυσιολογική όμως νεφρική λειτουργία δεν επηρεάζεται η συγκέντρωση των  $\text{HCO}_3^-$ , ούτε αναπτύσσεται αλκάλωση. Η σημαντική απώλεια οξέων σε παθολογικές καταστάσεις ισοδυναμεί με προσθήκη φορτίου βάσης (Πίν. 2).

Παθογένεια	Κλινικές περιπτώσεις
$\downarrow \text{PCO}_2$	• Αναπνευστική αλκάλωση
Εξωγενής πρόσληψη βάσεων	• Χορήγηση $\text{NaHCO}_3$
Απώλεια οξέων	• Έμετοι • Υπεραλδοστερονισμός

**Πίνακας 2:** Φορτία βάσης

Η αποτελεσματική επαναρρόφηση του συνόλου των διηθούμενων  $\text{HCO}_3^-$ , θεωρητικά θα καθιστούσε ευχερή τη νεφρική αποβολή ενός μέρους από αυτά, ώστε σε περίπτωση αλκάλωσης να μειωθεί η συγκέντρωση των  $\text{HCO}_3^-$  και να επανέλθει το pH του αίματος σε φυσιολογικές τιμές. Πράγματι, η επίδραση των βασικών παραμέτρων της οξεοβασικής ισορροπίας στους προαναφερθέντες μηχανισμούς ρύθμισης της επαναρρόφησης των  $\text{HCO}_3^-$  θα αρκούσε για την άμεση απέκκριση ενός φορτίου βάσης, σε φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ακόμη και στην περίπτωση της αναπνευστικής αλκάλωσης, η οξεία υποκαπνία συνοδεύεται από παροδική διπτανθρακουρία πολύ πριν ολοκληρωθεί, σε διάστημα 2-3 ημερών, η πλήρης νεφρική αντιρρόπηση με την ελάττωση της αναγέννησης των  $\text{HCO}_3^-$ <sup>(7)</sup>. Για το λόγο αυτό, από άποψη παθοφυσιολογίας, η έμφαση δεν δίνεται τόσο στη φύση του αλκαλικού φορτίου, όσο στους συνοδούς μηχανισμούς που συντηρούν την αλκάλωση, ανεξάρτητα από την αιτία που την πυροδότησε. Οι μηχανισμοί αυτοί σχετίζονται κυρίως με τη ρύθμιση του εξωκυττάριου όγκου και ιδίως του δραστικού όγκου κυκλοφορίας, καθώς επίσης και με την επίδραση του  $\text{K}^+$  στην ενδοκυττάρια οξύτητα. Έτσι η υπογκαιμία και η υποκαλιαίμια συνιστούν αποφασιστικούς παράγοντες συντήρησης της αλκάλωσης, που πρέπει να αντιμετωπίζονται για να επέρχεται η επιδιωκόμενη διπτανθρακουρία.

Πέρα από τη ρύθμιση της επαναρρόφησης των  $\text{HCO}_3^-$ , ο νεφρός είναι εξοπλισμένος και με μηχανισμό έκκρισης  $\text{HCO}_3^-$  που θα μπορούσε να ενεργοποιηθεί σε φορτίο βάσης. Συγκεκριμένα, στο άπω σωληνάριο τα β-εμβόλιμα κύτταρα έχουν, αντίθετα από τα αντίστοιχα τύπου α-, την  $\text{H}^+$ -

ΑΤΡάση προσανατολισμένη στη βασικοπλάγια επιφάνειά τους, ενώ στην αυλική τους πλευρά έχουν τον αντιμεταφορέα  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  που ονομάζεται πενδρίνη<sup>(8)</sup>. Η λειτουργία της πενδρίνης συσχετίζεται με την άπω επαναρόφηση του  $\text{NaCl}$  και τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Προϋπόθεση για την άπω έκκριση των  $\text{HCO}_3^-$  αποτελεί η παρουσία  $\text{Cl}^-$  στον άπω σωληναριακό αυλό, ώστε να επιτυγχάνεται η αντιμεταφορά τους. Για το λόγο αυτό η υποχλωραιμία και η συνοδός απουσία του  $\text{Cl}^-$  από τα ούρα συνιστούν αιτίες επιμονής της αλκάλωσης και πρέπει να αντιμετωπίζονται θεραπευτικά. Στην έκκριση των  $\text{HCO}_3^-$ , σε επίπεδο μοριακών μηχανισμών, σχετικό ρόλο φαίνεται να παίζει ο υποδοχέας που σχετίζεται με τον υποδοχέα ινσουλίνης (InsR)-RR. Στους νεφρούς ο υποδοχέας αυτός εκφράζεται αποκλειστικά στη βασικοπλάγια επιφάνεια των β-εμβόλιμων κυττάρων και ενεργοποιείται σε αλκαλικό εξωκυττάριο pH<sup>(9)</sup>.

### 3. Νεφρική αναγέννηση - Δημιουργία νέων διττανθρακικών

Σε μία Δυτικού τύπου δίαιτα, πλούσια σε ζωικά λευκώματα, ο μεταβολισμός των φωσφορικών και θειικών ενώσεων των τροφών οδηγεί στην παραγωγή 50-70 mmol  $\text{H}^+$ , τα οποία εξουδετερώνονται από αντίστοιχη ποσότητα  $\text{HCO}_3^-$ . Οι νεφροί σε καθημερινή βάση, αναγεννούν την ποσότητα αυτή των  $\text{HCO}_3^-$  που έχει καταναλωθεί, εκκρίνοντας αντίστοιχη ποσότητα οξέος στα ούρα. Επειδή η ικανότητα των ούρων να αποβάλλουν ελεύθερα  $\text{H}^+$  είναι περιορισμένη, η απέκκριση αυτή των οξέων επιτυγχάνεται με δύο τρόπους. Ο σημαντικότερος, όσο αφορά τη δυνατότητα προσαρμογής, συνίσταται στην παραγωγή και απέκκριση ιόντων αμμωνίου ( $\text{NH}_4^+$ ), ενώ ο δεύτερος στην απομάκρυνση τιτλοποιήσιμων οξέων, όπου τα  $\text{H}^+$  απομακρύνονται με άλλα, εκτός του  $\text{NH}_4^+$  ρυθμιστικά διαλύματα, με κυριότερο αυτό του φωσφόρου.

#### 3.1. Αμμωνιογένεση

##### 3.1.1. Αμμωνιογένεση και αποβολή $\text{NH}_4^+$ στα ούρα

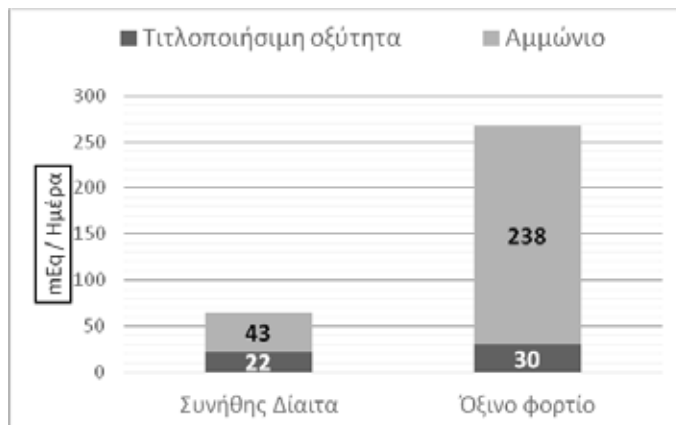
Η νεφρική παραγωγή και αποβολή  $\text{NH}_4^+$ , σε σταθερές συνθήκες, συμβάλλει στη δημιουργία νέων  $\text{HCO}_3^-$  κατά το ήμισυ ως και τα δύο τρίτα του συνόλου αυτών. Το  $\text{NH}_4^+$  παράγεται στα κύτταρα των εγγύς σωληναρίων

κατά τον μεταβολισμό της γλουταμίνης με σύγχρονη παραγωγή  $\text{HCO}_3^-$ . Παρότι το 20% της γλουταμίνης του πλάσματος διηθείται και επαναρροφάται στα εγγύς σωληνάκια, μέσω του συμμεταφορέα των ουδέτερων αμινοξέων BAT1, το μεγαλύτερο μέρος της δεν μεταβολίζεται, αλλά μεταφέρεται έξω από τα επιθηλιακά κύτταρα, μέσω του αντιμεταφορέα των ουδέτερων αμινοξέων LAT2, στη βασικοπλάγια επιφάνεια. Για τον μεταβολισμό της γλουταμίνης απαιτείται η μεταφορά της στα μιτοχόνδρια και η ενεργοποίηση μιας σειράς ενζύμων με πρώτη τη γλουταμινάση. Φαίνεται ότι ένα τουλάχιστον από τα δύο αυτά απαραίτητα βήματα αποτελεί αντικείμενο ρύθμισης, έτσι ώστε να αναστέλλεται υπό φυσιολογικές συνθήκες οξεοβασικής ισορροπίας<sup>(10)</sup>. Οι διαταραχές στη συγκέντρωση του  $\text{K}^+$  επηρεάζουν το μεταβολισμό της γλουταμίνης, πιθανότατα μέσω μεταβολών της ενδοκυττάριας οξύτητας, έτσι ώστε η υποκαλιαιμία να διεγείρει και η υπερκαλιαιμία να αναστέλλει αντίστοιχα την αμμωνιογένεση.

Το παραγόμενο  $\text{NH}_4^+$  εξέρχεται στον αυλό των εγγύς σωληναρίων μέσω του NHE3, στη θέση του  $\text{H}^+$ . Στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης επαναρροφάται μέσω του συμμεταφορέα NKCC2, στη θέση του  $\text{K}^+$  και ένα μέρος του επανακυκλοφορεί, αυξάνοντας έτσι τη συγκέντρωσή του στο νεφρικό μυελό. Το  $\text{NH}_4^+$  και η  $\text{NH}_3$  μεταφέρονται από το διάμεσο χώρο, μέσω των Rh πρωτεϊνών BG και CG στα άπω σωληναρικά κύτταρα και τελικά στο σωληναριακό αυλό, όπου και η  $\text{NH}_3$  προσλαμβάνουσα τα εκκρινόμενα  $\text{H}^+$  αποβάλλεται και αυτή ως  $\text{NH}_4^+$ . Αν το  $\text{NH}_4^+$  δεν αποβληθεί στα ούρα, μεταφέρεται στο φλεβικό δίκτυο και μεταβολίζεται στο ήπαρ σε ουρία, καταναλώνοντας τα  $\text{HCO}_3^-$  που δημιουργήθηκαν κατά την παραγωγή του. Επομένως μόνο η απέκκριση στα ούρα των παραγόμενων στα εγγύς σωληνάκια  $\text{NH}_4^+$  εξασφαλίζει τη νεφρική αναγέννηση των  $\text{HCO}_3^-$ .

### 3.1.2. Αμμωνιογένεση μετά από ένα φορτίο οξέος ή βάσης

Η ικανότητα του νεφρικού σωληναρίου να αυξάνει, μετά από ένα φορτίο οξέος, την παραγωγή και απέκκριση  $\text{NH}_4^+$  είναι πολύ μεγαλύτερη από την αντίστοιχη δυνατότητα αύξησης της τιτλοποιήσιμης οξύτητας. Έτσι, ενώ η ημερήσια αποβολή  $\text{NH}_4^+$ , που συνοδεύει τα θειικά ανιόντα σε συνθήκες οξεοβασικής ισορροπίας και τυπικής δίαιτας, κυμαίνεται περί τα 40 mEq, σε οξέωση μπορεί να ξεπεράσει και τα 200 mEq ημερησίως (**Εικ. 1**).



**Εικόνα 1:** Η σχετική συνεισφορά της τιτλοποιήσιμης οξύτητας και του  $\text{NH}_4^+$  στην καθαρή νεφρική αποβολή οξέων (το όξινο φορτίο είναι διαιτητική πρόσληψη  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ). (Προσαρμογή από τη βιβλιογραφική αναφορά 1)

Η οξεία εμφάνιση οξέωσης προκαλεί μέσα σε ελάχιστες ώρες αύξηση της διαθεσιμότητας σε γλουταμίνη, καθώς τα επίπεδά της στο αίμα διπλασιάζονται ως αποτέλεσμα αυξημένης απελευθέρωσής της από τους μύες. Η νεφρική πρόσληψη της γλουταμίνης αυξάνεται σε ποσοστό μεγαλύτερο του ενός τρίτου της κυκλοφορούσας ποσότητάς της, υπερβαίνοντας κατά πολύ το ποσοστό του 20% που διηθείται υπό φυσιολογικές συνθήκες. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει είσοδο της γλουταμίνης και από την βασικοπλάγια επιφάνεια των εγγύς σωληναριακών κυττάρων, πιθανότατα μέσω αναστροφής της ροής της από τον αντιμεταφορέα LAT2. Μέσα στα επιθηλιακά κύτταρα, ο μεταβολισμός της γλουταμίνης επιταχύνεται με αποτέλεσμα την αμμωνιογένεση και την γλυκονογένεση. Η εξαρτώμενη από το pH ενεργοποίηση της αφυδρογονάσης του α-κετογλουταρικού συμβάλλει στην άρση της αναστολής ενεργοποίησης της σειράς των ενζύμων, που είναι απαραίτητα για το μεταβολισμό της γλουταμίνης, ενώ παράλληλα ενεργοποιείται και η είσοδος της στα μιτοχόνδρια<sup>(10)</sup>. Η ενεργοποίηση αρκετών από τα σχετικά ένζυμα γίνεται μέσω σταθεροποίησης των αντίστοιχων mRNAs<sup>(4)</sup> και η αύξηση των επιπέδων τους απαιτεί 4-7 ημέρες για να ολοκληρωθεί. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, σε περιπτώσεις οξέωσης αυξάνεται η δραστηριότητα και στη συνέχεια και ο αριθμός των NHE3 στην αυλική επιφάνεια των εγγύς σωληναριακών κυττάρων. Επειδή στις περιπτώσεις αυτές η δυνατότητα έμμεσης επαναρρόφησης των  $\text{HCO}_3^-$  υπερβαίνει την ποσότητα αυτών που είναι διαθέσιμα στο σωληνάριο, η σχετική διέγερση του NHE3 φαίνεται

να αποσκοπεί στην αποτελεσματική έκκριση του παραγόμενου  $\text{NH}_4^+$  στο σωληναριακό αυλό, στη θέση του  $\text{H}^+$ .

Η προσθήκη φορτίου οξέος αυξάνει όχι μόνο τη δημιουργία, αλλά και την τελική απέκκριση του  $\text{NH}_4^+$  στα ούρα, που εξασφαλίζει στον οργανισμό τα νέα  $\text{HCO}_3^-$ . Μέσω των μηχανισμών της άπω οξινοποίησης που έχουν αναφερθεί, στη μεταβολική οξέωση το εκκρινόμενο στα ούρα  $\text{NH}_4^+$  υπερβαίνει το 70% του παραγόμενου στα εγγύς σωληνάκια, όταν το αντίστοιχο ποσοστό σε σταθερή κατάσταση υπερβαίνει μόλις το 50%. Η προσαρμογή αυτή συμβαίνει άμεσα και δεν εξελίσσεται περαιτέρω με την χρονιότητα της οξέωσης<sup>(11)</sup>.

Σε προσθήκη φορτίου βάσης ο οργανισμός δεν έχει ανάγκη επιπλέον  $\text{HCO}_3^-$  αλλά αντίθετα αποσκοπεί στην αποβολή της περίσσειάς τους. Επομένως δεν υπάρχει λόγος ενεργοποίησης των μοριακών μηχανισμών μεταβολισμού της γλουταμίνης στα εγγύς σωληναριακά κύτταρα, εκτός αν συνυπάρχει υποκαλιαιμία, η οποία ανεξάρτητα της οξύτητας στον εξωκυττάριο χώρο, διεγείρει την αμμωνιογένεση. Σε οξεία μεταβολική αλκάλωση, το ποσοστό του  $\text{NH}_4^+$  που αποβάλλεται στα ούρα υποχωρεί σε τιμές μικρότερες του 20% του συνολικά παραγόμενου<sup>(11)</sup>.

### 3.2. Τιτλοποιήσιμη οξύτητα

Η νεφρική απέκκριση τιτλοποιήσιμων οξέων, σε σταθερές συνθήκες, συμβάλλει στη δημιουργία νέων  $\text{HCO}_3^-$  κατά το ένα τρίτο ως και το ήμισυ του συνόλου αυτών. Με τον όρο τιτλοποιήσιμο οξύ ουσιαστικά γίνεται αναφορά στο φωσφορικό και συγκεκριμένα στο ρυθμιστικό διάλυμα  $\text{HPO}_4^{2-}/\text{H}_2\text{PO}_4^-$ , το οποίο παίζει τον κύριο ρόλο του δέκτη των εκκρινόμενων  $\text{H}^+$  στα εγγύς σωληνάκια. Ο φωσφόρος επανααρροφάται στα εγγύς σωληνάκια με συμμεταφορά με  $\text{Na}^+$ , κυρίως μέσω του συμμεταφορέα  $\text{NaPi-2a}$ , όπου  $3\text{Na}^+$  μεταφέρονται μαζί με ένα μόριο  $\text{HPO}_4^{2-}$ . Επομένως η μετατροπή του διηθούμενου  $\text{HPO}_4^{2-}$  σε  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  μειώνει τη σωληναριακή επανααρρόφησή του και συμβάλλει στη νεφρική αποβολή του τιτλοποιήσιμου οξέος<sup>(12)</sup>.

#### 3.2.1. Τιτλοποιήσιμη οξύτητα μετά από ένα φορτίο οξέος ή βάσης

Οι διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας επιδρούν σε σημαντικό βαθμό στη σωληναριακή επανααρρόφηση του φωσφόρου. Οι ειδικόι συμ-

μεταφορείς του φωσφόρου είναι ευαίσθητοι σε μεταβολές του pH, με αποτέλεσμα η οξέωση μετά από ένα φορτίο οξέος να αυξάνει την έκκριση του φωσφόρου στα ούρα, ενώ η αλκάλωση μετά από ένα φορτίο βάσης να την ελαττώνει. Ένα φορτίο οξέος προκαλεί επίσης απελευθέρωση φωσφόρου από τα οστά και η ελαττωμένη σωληναριακή επαναρρόφηση συμβάλλει στην απομάκρυνση αυτού του φορτίου φωσφόρου<sup>(13)</sup>. Ανεξάρτητα από την ποσότητα του αποβαλλόμενου φωσφορικού οξέος, το ιοντικό του φορτίο καθορίζεται από το pH των ούρων.

#### **4. Νεφρική αποβολή των οργανικών ανιόντων**

##### **4.1. Αποβολή των οργανικών ανιόντων σε σταθερή κατάσταση**

Τα οργανικά ανιόντα που προσλαμβάνονται με την τροφή αποτελούν βάσεις και συμπεριλαμβάνονται στην αλκαλική παρακαταθήκη. Αυτές δεν απεκκρίνονται στα ούρα ως  $\text{HCO}_3^-$  αλλά ως οργανικά ανιόντα, έτσι ώστε να αποφεύγεται η αλκαλοποίηση των ούρων και η δημιουργία λίθων φωσφορικού ασβεστίου. Το σημαντικότερο σε ποσότητα οργανικό ανιόν είναι το κιτρικό που δεσμεύει το ασβέστιο σε διαλυτή μορφή, αποτρέποντας τη δημιουργία λίθων ασβεστίου. Τα κιτρικά ανιόντα διηθούνται και επαναρροφώνται στα εγγύς σωληνάκια, μέσω του συμμεταφορέα  $\text{Na}^+$ -δικαρβοξυλικών ανιόντων (NaDC-1). Τα επαναρροφούμενα κιτρικά μεταβολίζονται στα εγγύς επιθηλιακά κύτταρα καταναλώνοντας 2-3  $\text{H}^+$ , έτσι ώστε κάθε mEq κιτρικού που αποβάλλεται στα ούρα ισοδυναμεί με απώλεια 2-3  $\text{HCO}_3^-$ . Η έκκριση  $\text{H}^+$  στον εγγύς σωληναριακό αυλό μετατρέπει το τρισθενές κιτρικό ανιόν σε δισθενές, που είναι και η προτιμώμενη μορφή για την επαναρρόφησή του μέσω του NaDC-1. Η αγγειοτενσίνη-II διεγείρει τη δράση του NaDC-1 και την επαναρρόφηση των κιτρικών<sup>(10)</sup>.

##### **4.2. Αποβολή των οργανικών ανιόντων μετά από ένα φορτίο οξέος ή βάσης**

Ένα φορτίο οξέος αυξάνει τη σωληναριακή επαναρρόφηση των οργανικών ανιόντων, ελαττώνοντας την απέκκρισή τους στα ούρα. Αναφορικά με τα κιτρικά ανιόντα, για τα οποία υπάρχουν τα περισσότερα δεδομένα, η επαναρρόφησή τους γίνεται αποκλειστικά στα εγγύς σωληνάκια και η ρύθ-

μιση αφορά τον μεταφορέα NaDC-1. Στην οξέωση έχει διαπιστωθεί αυξημένη δραστηριότητα του NaDC-1 που είναι ανεξάρτητη από το ιοντικό φορτίο των κιτρικών στα σωληνάκια. Ενδιαφέρον είναι ότι η διέγερση του NaDC-1 σχετίστηκε με την ενεργοποίηση των υποδοχέων Β της ενδοθελίνης<sup>(14)</sup>, που αποτελεί και το τελικό βήμα για τη διέγερση του NHE3, σε περίπτωση πτώσης του ενδοκυττάριου pH. Η δραστηριότητα των ενζύμων που είναι απαραίτητα για τον καταβολισμό των κιτρικών αυξάνεται επίσης σε οξέωση, συντηρώντας την αυξημένη σωληναριακή επαναρρόφησή τους. Αυτό αφορά, τόσο την κυτταροπλασματική μεταβολική, όσο και την εναλλακτική οδό, που περιλαμβάνει την είσοδο των κιτρικών στα μιτοχόνδρια και στον κύκλο του κιτρικού οξέος<sup>(10)</sup>. Και οι δύο μεταβολικές οδοί αποδίδουν στον οργανισμό  $\text{HCO}_3^-$ , που είναι απαραίτητα μετά από φορτίο οξέος.

Μετά από φορτίο βάσης οι παραπάνω μηχανισμοί αναστέλλονται και τα διηθούμενα κιτρικά απεκκρίνονται στα ούρα. Θα πρέπει όμως να σημειωθεί ότι η αγγειοτενσίνη-II αυξάνει τη δράση του NaDC-1, ανεξάρτητα από τις παραμέτρους της οξεοβασικής ισορροπίας και ο μηχανισμός αυτός μπορεί να συμβάλλει στην επιμονή της μεταβολικής αλκάλωσης σε περιπτώσεις υπογκαιμίας.

## 5. Βιβλιογραφία

1. Hamm LL, Nakhoul N, Hering-Smith KS. Acid-base homeostasis. Clin J Am Soc Nephrol 2015; 10(12): 2232-2242.
2. Parker MD, Boron WF. The divergence, actions, roles, and relatives of sodium-coupled bicarbonate transporters. Physiol Rev 2013; 93(2): 803-959.
3. Li HC, Du Z, Barone S, Ruberg I, et al. Proximal tubule specific knockout of the  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchanger NHE3: Effects on bicarbonate absorption and ammonium excretion. J Mol Med 2013; 91: 951-963.
4. Brown D, Wagner CA. Molecular mechanisms of acid-base sensing by the kidney. J Am Soc Nephrol 2012; 23: 774-780.
5. Sun X, Yang LV, Tiegs BC, et al. Deletion of the pH sensor GPR4 decreases renal acid excretion. J Am Soc Nephrol 2010; 21: 1745-1755.
6. Pastor-Soler N, Beaulieu V, Litvin TN, et al. Bicarbonate-regulated adenylyl cyclase (sAC) is a sensor that regulates pH dependent V-ATPase recycling. J Biol Chem 2003; 278: 49523-49529.



7. Madias NE, Adrogué HJ. Cross-talk between two organs: how the kidney responds to disruption of acid-base balance by the lung. *Nephron Physiol* 2003; 93(3): 61-66.
8. Wall SM, Lazo-Fernandez Y. The role of pendrin in renal physiology. *Annu Rev Physiol* 2015; 77: 363-378.
9. Deyev IE, Sohet F, Vassilenko KP, et al. Insulin receptor-related receptor as an extracellular alkali sensor. *Cell Metab* 2011; 13: 679-689.
10. Curthoys NP, Moe OW. Proximal tubule function and response to acidosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 1627-1638.
11. Weiner ID, Verlander JW. Ammonia transporters and their role in acid-base balance. *Physiol Rev* 2017; 97(2): 465-494.
12. Viki LV, Baber J, Murder H, Forster IC. Phosphate transporters: a tale of two solute carrier families. *Am J physiol Renal Physiol* 2007; 293(3): F643-F654.
13. Lemann J Jr, Bushinsky DA, Hamm LL. Bone buffering of acid and base in humans. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285: F811-F832.
14. Liu L, Zacchia M, Tian X, et al. Acid regulation of NaDC-1 requires a functional endothelin B receptor. *Kidney Int* 2010; 78: 895-904.

## Ερωτήσεις

**1. Σε περίπτωση σημαντικού φορτίου οξέος, ο αποτελεσματικότερος μηχανισμός με τον οποίο οι νεφροί προσπαθούν να διατηρήσουν σταθερή τη συγκέντρωση των  $\text{HCO}_3^-$  είναι:**

- α) Η πλήρης επαναρρόφηση των διηθούμενων  $\text{HCO}_3^-$ ;
- β) Η πλήρης επαναρρόφηση των διηθούμενων κιτρικών;
- γ) Η αύξηση της παραγωγής και απέκκρισης  $\text{NH}_4^+$ ;
- δ) Η αύξηση της αποβαλλόμενης τιτλοποιήσιμης οξύτητας;

**2. Σε περίπτωση σημαντικού φορτίου βάσης, ο αποτελεσματικότερος μηχανισμός με τον οποίο ο νεφρός προσπαθεί να διατηρήσει σταθερή τη συγκέντρωση των  $\text{HCO}_3^-$  είναι:**

- α) Η ελάττωση της επαναρρόφηση των διηθούμενων  $\text{HCO}_3^-$ ;
- β) Η ελάττωση της επαναρρόφηση των διηθούμενων κιτρικών;
- γ) Η ελάττωση της παραγωγής και απέκκρισης  $\text{NH}_4^+$ ;
- δ) Η ελάττωση της αποβαλλόμενης τιτλοποιήσιμης οξύτητας;

**3. Η αμμωνιογένεση συμβάλει στη δημιουργία νέων διττανθρακικών, όταν το παραγόμενο  $\text{NH}_4^+$ :**

- α) Εκκρίνεται στο σωληναριακό αυλό;
- β) Επαναρροφάται και επανακυκλοφορεί στο νεφρικό μυελό;
- γ) Αποβάλλεται στα τελικά ούρα;
- δ) Μεταβολίζεται στο ήπαρ σε ουρία;

**4. Η απάντηση του νεφρού σε όξινο φορτίο περιλαμβάνει ομοιοστατικούς μηχανισμούς που αναφέρονται αποκλειστικά στο εγγύς σωληνάριο εκτός από:**

- α) Την παραγωγή  $\text{NH}_4^+$  από αυξημένο μεταβολισμό γλουταμίνης;
- β) Την επαναρρόφηση των διηθούμενων  $\text{HCO}_3^-$ ;
- γ) Την επαναρρόφηση των διηθούμενων κιτρικών;
- δ) Την τιτλοποίηση των φωσφορικών στα ούρα;

**5. Η νεφρική αποβολή του συνήθους αλκαλικού φορτίου των τροφών με τη μορφή οργανικών ανιόντων και όχι  $\text{HCO}_3^-$ , προστατεύει τον οργανισμό από:**

- α) Απώλεια νατρίου λόγω αυξημένων αποβολών  $\text{NaHCO}_3$ ;
- β) Απώλεια καλίου λόγω αυξημένων αποβολών  $\text{KHCO}_3$ ;
- γ) Αυξημένη επαναρρόφηση φωσφόρου;
- δ) Εμφάνιση νεφρολιθίασης;

**Απαντήσεις**

- 1. γ
- 2. α
- 3. γ
- 4. β
- 5. δ

# Ποια η σημασία του πνεύμονα ως αντιρροπιστικού οργάνου στην οξεοβασική ισορροπία

**Δημήτριος Λαγονίδης,**

Πνευμονολόγος-Εντατικολόγος

Συντονιστής Δ/ντής ΜΕΘ, Γεν. Νοσοκομείου Γιαννιτσών

## Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Συμβολή της αναπνευστικής αντλίας στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας
3. Μεταφορά του CO<sub>2</sub>
  - 3.1. Συμμετοχή του διοξειδίου του άνθρακα στην οξεοβασική ισορροπία
4. Συμμετοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος στην αναπνευστική ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας
  - 4.1. Αναπνευστικό κέντρο
  - 4.2. Χημειούποδοχείς
  - 4.3. Τασεούποδοχείς
5. Αναπνευστικές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας
  - 5.1. Αναπνευστική οξέωση
    - 5.1.1. Επίδραση της αναπνευστικής οξέωσης στην αναπνευστική ώση (respiratory drive)
  - 5.2. Αναπνευστική αλκάλωση
    - 5.2.1. Επίδραση της αναπνευστικής αλκάλωσης στην αναπνευστική ώση (respiratory drive)
6. Συμπεράσματα
7. Βιβλιογραφία

## Κύρια σημεία

- Το αναπνευστικό σύστημα ρυθμίζει την οξεοβασική ισορροπία γρήγορα και αποτελεσματικά, προσαρμόζοντας τον κυψελιδικό αερισμό στις ανάγκες παραγωγής του διοξειδίου του άνθρακα (CO<sub>2</sub>), με σκοπό την διατήρηση του μέσα στα φυσιολογικά όρια

- Η ρύθμιση αυτή στηρίζεται σ' ένα αξιοθαύμαστο κλειστό σερβομηχανισμό αρνητικής ανατροφοδότησης, κύρια στοιχεία του οποίου είναι ο κεντρικός επεξεργαστής στο αναπνευστικό κέντρο (προμήκης μυελός), οι χημειούποδοχείς (κεντρικοί και περιφερικοί) και η αναπνευστική αντλία (εγκεφαλικά ημισφαίρια, εγκεφαλικό στέλεχος, νωτιαίος μυελός, φρενικό και μεσοπλεύρια νεύρα, αναπνευστικοί μύες)

- Οι κεντρικοί χημειούποδοχείς στον προμήκη μυελό διεγείρονται από τις μεταβολές της PaCO<sub>2</sub> και του pH (συγκέντρωση H<sup>+</sup>) στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό

- Οι περιφερικοί χημειούποδοχείς, στα καρωτιδικά και αορτικά σωματίδια, είναι ευαίσθητοι κατά κύριο λόγο στην ελάττωση της  $PaO_2$ , για τιμές κάτω από 50-55 mmHg και κατά δεύτερο στην αύξηση της  $PaCO_2$  και στην ελάττωση του pH

- Από τους ιστούς στους πνεύμονες το  $CO_2$  μεταφέρεται κατά το μεγαλύτερο μέρος του μέσα στα ερυθρά αιμοσφαίρια (95% υπό τη μορφή  $HCO_3^-$ , 5% υπό τη μορφή καρβαμυλαιμοσφαιρίνης). Επίσης το φαινόμενο Haldane παίζει ρόλο στη μεταφορά του  $CO_2$

- Για την κατανόηση της αναπνευστικής ρύθμισης της οξεοβασικής ισορροπίας απαιτείται η γνώση της εξίσωσης του κυψελιδικού αερισμού και εκείνης των Henderson-Hasselbach

- Είναι σημαντικό για τον κλινικό γιατρό να γνωρίζει όχι μόνο την παθοφυσιολογία της οξείας και χρόνιας αναπνευστικής οξέωσης και αλκάλωσης, αλλά και τους τρόπους με τους οποίους οι μεταβολές αυτές επιδρούν στην αναπνευστική ώση

## 1. Εισαγωγή

Είναι γνωστό ότι η εξουδετέρωση των οξέων ή των βάσεων που προστίθενται στον οργανισμό γίνεται με τρεις τρόπους:

- με τα ρυθμιστικά διαλύματα που αρχίζουν τη δράση τους μέσα σε κλάσματα του sec,
- με το αναπνευστικό σύστημα που αναλαμβάνει στα επόμενα 1-3 min και
- με τους νεφρούς που αποτελούν τον ισχυρότερο ρυθμιστή, αλλά που χρειάζονται ορισμένες ημέρες για να ολοκληρώσουν τη δράση τους.

Το αναπνευστικό σύστημα συμμετέχει στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας με την απομάκρυνση των πτητικών οξέων, δηλαδή του  $CO_2$  από τον οργανισμό, τροποποιώντας τον κατά λεπτό αερισμό. Το  $CO_2$  είναι το άχρηστο προϊόν του μεταβολισμού και επειδή η παραγωγή του είναι ταχεία και συνεχής, κάθε διαταραχή στην απομάκρυνσή του, επιφέρει ταχείες μεταβολές στο pH του οργανισμού. Γενικά, η αναπνευστική ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας, αποτελεί ένα αποτελεσματικό και γρήγορο μέσο, ανεξάρτητα από την συνολική ποσότητα των υδρογονοϊόντων ( $H^+$ ) που υπάρχουν στον οργανισμό.

## 2. Συμβολή της αναπνευστικής αντλίας στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας

Η αναπνευστική λειτουργία είναι υπεύθυνη για την διατήρηση της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα ( $PaCO_2$ ) μέσα στα φυσιολογικά όρια και αυτό επιτυγχάνεται προσαρμόζοντας τον κατά λεπτό αερισμό στο ρυθμό παραγωγής του  $CO_2$ . Τα κύρια στοιχεία στα οποία

στηρίζεται η αναπνευστική λειτουργία είναι:

- η αναπνευστική αντλία, αποστολή της οποίας είναι κατά την εισπνοή η δημιουργία βαθμιδωσης πίεσης ικανής για την ροή αέρα προς το τραχειοβρογχικό δένδρο και τις κυψελίδες και
- τα φορτία, τα οποία αντιτίθενται στην προηγούμενη δράση (**Εικ. 1**).

Όταν γίνεται αναφορά σε αναπνευστική αντλία εννοείται ένα κύκλωμα που περιλαμβάνει τα εγκεφαλικά ημισφαίρια, το εγκεφαλικό στέλεχος, το νωτιαίο μυελό, το φρενικό και τα μεσοπλεύρια νεύρα, καθώς και τους αναπνευστικούς μύες. Η σύσπαση των εισπνευστικών μυών ελαττώνει την ενδοϋπεζωκοτική πίεση, με αποτέλεσμα την διάταση των πνευμόνων. Επίσης κατά την εισπνοή το διάφραγμα, που είναι ο κυριότερος εισπνευστικός μυς, μετατοπίζεται προς τα κάτω, με αποτέλεσμα την αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης. Η ελάττωση της ενδοθωρακικής πίεσης κατά την εισπνοή είναι αρκετή για να υπερνικηθούν οι αντίθετες δυνάμεις-φορτία, που είναι οι αντιστάσεις των αεραγωγών και οι ελαστικές δυνάμεις επαναφοράς του θωρακικού κλωβού και των πνευμόνων. Τελικά οι ανάγκες για τροποποίηση του αερισμού, δηλαδή της αναπνευστικής συχνότητας και του αναπνεόμενου όγκου, έχουν ως αποτέλεσμα την διαφοροποίηση και των αντίστοιχων φορτίων.

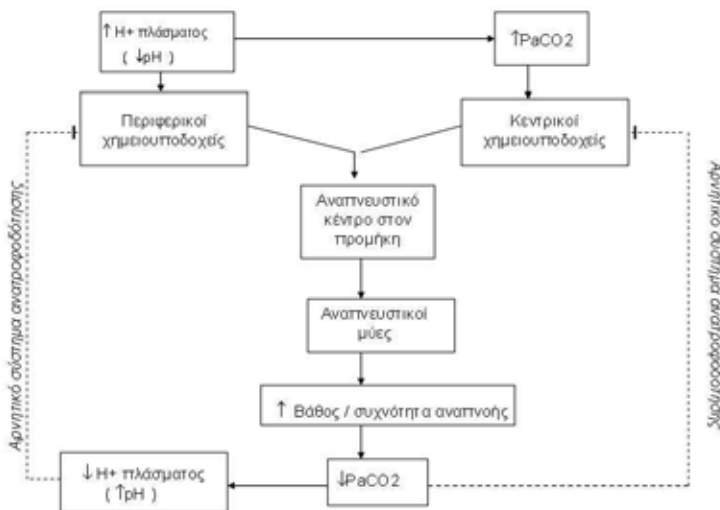
	<b>Αντλία</b>	<b>Φορτίο</b>
<b>Ελεγκτικά όργανα</b>	-Εγκεφαλικά ημισφαίρια	-Αναπνευστικές ανάγκες (παραγωγή CO <sub>2</sub> , κατανάλωση O <sub>2</sub> )
	-Εγκεφαλικό στέλεχος	
	-Νωτιαίος μυελός	
		-Αντιστάσεις αεραγωγών
<b>Εκτελεστικά όργανα</b>	-Φρενικό - Μεσοπλεύρια νεύρα	
		-Ελαστικές δυνάμεις επαναφοράς πνευμόνων
	-Αναπνευστικοί μύες	-Ελαστικές δυνάμεις επαναφοράς του θωρακικού κλωβού

**Εικόνα 1:** Τα κύρια μέρη του αναπνευστικού συστήματος. Κύριο έργο της αναπνευστικής αντλίας είναι η διατήρηση της PaCO<sub>2</sub> μέσα στα φυσιολογικά όρια. Αυτό επιτυγχάνεται με την προσαρμογή του κυψελιδικού αερισμού στις αναπνευστικές ανάγκες, λαμβάνοντας πάντοτε υπόψη τα φορτία που αντιτίθενται στη λειτουργία της αναπνευστικής αντλίας

Η πρωταρχική αναπνευστική αιτία, που οδηγεί σε διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας, είναι η μεταβολή της  $\text{PaCO}_2$  στα υγρά του οργανισμού. Η αναπνευστική ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας στηρίζεται σ' ένα πρότυπο σερβομηχανισμό ελέγχου. Τα συστατικά του είναι:

- μία μεταβλητή παράμετρος ( $\text{PaCO}_2$ ), η οποία παρακολουθείται συνεχώς από εξειδικευμένους αισθητήρες (περιφερικοί και κεντρικοί χημειούποδοχείς),
- ένας κεντρικός επεξεργαστής (αναπνευστικό κέντρο στον προμήκη) που ερμηνεύει τις πληροφορίες που δέχεται από αισθητήρες/ελεγκτικά όργανα και
- ένας μηχανισμός με εκτελεστικά όργανα, που μπορεί να διαφοροποιήσει την ελεγχόμενη παράμετρο.

Μ' αυτό το σύστημα ελέγχου είναι δυνατή σε κάθε στιγμή η διατήρηση της μεταβλητής παραμέτρου ( $\text{PaCO}_2$ ) σε ορισμένη σταθερή τιμή. Για να γίνει όμως αυτό πρέπει να υπάρχει ένας αρνητικός αυτοτροφοδοτικός μηχανισμός και τα συστατικά του συστήματος να βρίσκονται σε κλειστό κύκλωμα (**Εικ. 2**).



**Εικόνα 2:** Απλοποιημένη σχηματική παράσταση της αναπνευστικής ρύθμισης της οξεοβασικής ισορροπίας

### 3. Μεταφορά του $\text{CO}_2$

Το  $\text{CO}_2$  θεωρείται άχρηστο προϊόν, που παράγεται από τον μεταβολισμό των θρεπτικών ουσιών στα κύτταρα του οργανισμού. Από εκεί μετα-

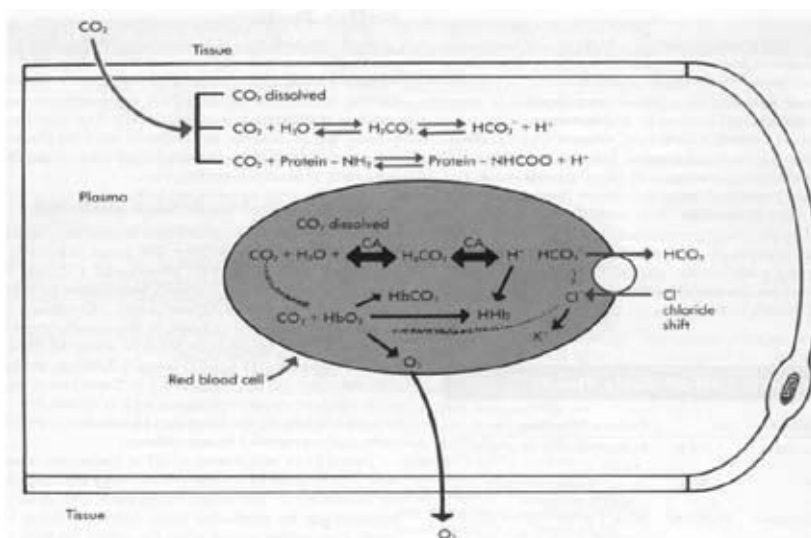
φέρεται με τη βοήθεια του αίματος και αποβάλλεται με τους πνεύμονες. Η μεγαλύτερη ποσότητά του εισέρχεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια, όπου συνδέεται με ύδωρ και παράγεται ανθρακικό οξύ, σύμφωνα με την παρακάτω αντίδραση, η οποία καταλύεται από την καρβονική ανυδράση.



Κατόπιν το ανθρακικό οξύ διασπάται σε  $\text{H}^+$  και  $\text{HCO}_3^-$  σύμφωνα με την αντίδραση:



Τα  $\text{H}^+$  συνδέονται με την αιμοσφαιρίνη (Hb) και σχηματίζουν την αναχθείσα Hb, η οποία αποτελεί τον μεταφορέα μέρους του  $\text{CO}_2$  (καρβαμυλαιοσφαιρίνη,  $\text{HbCO}_2$ ). Αντίθετα τα  $\text{HCO}_3^-$  διαχέονται διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων προς το πλάσμα, όπου συνδέονται με  $\text{Na}^+$  και σχηματίζουν  $\text{NaHCO}_3$ . Για να διατηρηθεί όμως η ηλεκτρική ουδετερότητα μέσα στα ερυθροκύτταρα, ιόντα  $\text{Cl}^-$  μετακινούνται από το πλάσμα στον κυτταρικό χώρο, όπου συνδέονται με  $\text{K}^+$  και σχηματίζουν  $\text{KCl}$  (Εικ. 3).



**Εικόνα 3:** Μεταφορά του  $\text{CO}_2$  και  $\text{O}_2$  μεταξύ των ιστών και των ερυθροκυττάρων (red blood cell=ερυθροκύτταρο, dissolved  $\text{CO}_2$ =διαλυμένο  $\text{CO}_2$ , CA=καρβονική ανυδράση,  $\text{HbCO}_2$ =καρβαμυλαιοσφαιρίνη,  $\text{NHCOO}$ =καρβαμιδικές ενώσεις)

Στους πνεύμονες οι παραπάνω αντιδράσεις έχουν αντίστροφη πορεία. Η αναχθείσα Hb αποδίδει ιόντα  $H^+$  και συνδέεται με  $O_2$ , το οποίο κατόπιν διαχέεται από τις κυψελίδες στο αίμα. Το  $CO_2$  διαχέεται από το φλεβικό αίμα προς τις κυψελίδες λόγω διαφοράς συγκέντρωσής του. Όσο ελαττώνεται η συγκέντρωσή του στο φλεβικό αίμα, τόσο περισσότερα  $H^+$  αποδίδονται από την Hb, τα οποία μαζί με τα  $HCO_3^-$  που υπάρχουν μέσα στα ερυθροκύτταρα σχηματίζουν  $H_2CO_3$ , που με τη σειρά του διασπάται σε  $CO_2$  και  $H_2O$ . Παράλληλα μέσα στις κυψελίδες και οι καρβαμδικές ενώσεις αποδίδουν  $CO_2$  που διαχέεται στον ατμοσφαιρικό αέρα. Τελικά η ποσότητα του  $CO_2$  είναι μικρή και τόση, ώστε η μερική πίεσή του από 46 mmHg στο φλεβικό αίμα, να ελαττώνεται στο 40 mmHg στο αρτηριακό αίμα.

Συμπερασματικά, το  $CO_2$  από τα σημεία παραγωγής του μεταφέρεται μέσω του φλεβικού αίματος στους πνεύμονες, με σκοπό να αποβληθεί στον ατμοσφαιρικό αέρα, με τέσσερις διαφορετικούς τρόπους:

- το μεγαλύτερο μέρος του (95%) μεταφέρεται με τα ερυθρά αιμοσφαίρια,
- ένα μικρό μέρος του (5%) είναι διαλυμένο στο πλάσμα,
- μέσα στα ερυθροκύτταρα το μεγαλύτερο μέρος του μεταφέρεται ως  $HCO_3^-$ , ενώ
- μόνο ένα μικρό μέρος του (5%) είναι συνδεδεμένο με την αναχθείσα Hb ως καρβαμυλαιοσφαιρίνη ( $HbCO_2$ ).

Παρ' όλα αυτά η μορφή του  $CO_2$  που μεταφέρεται ως  $HCO_3^-$  συμμετέχει μόνο κατά 60% στην ανταλλαγή των αερίων στους ιστούς και στους πνεύμονες, ενώ εκείνη ως καρβαμυλαιοσφαιρίνη συμβάλλει κατά 30%. Αυτό οφείλεται στη μεγαλύτερη συγγένεια του  $CO_2$  με την αναχθείσα Hb παρά με την καρβαμυλαιοσφαιρίνη. Αντίθετα η απόδοση των  $H^+$  από την Hb στα πνευμονικά τριχοειδή διευκολύνει την αποδέσμευση του  $CO_2$  και τη σύνδεσή της με το  $O_2$ . Τέλος η μορφή του  $CO_2$  που βρίσκεται διαλυμένο συμβάλλει μόνο κατά 10% στη μεταφορά του.

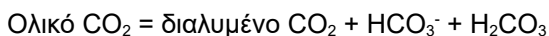
Επίσης στη μεταφορά του  $CO_2$  πρέπει να ληφθεί υπόψη και το φαινόμενο Haldane. Στις περιπτώσεις εκείνες που χορηγείται συμπληρωματικό  $O_2$ , το περισσότερο από αυτό βρίσκεται διαλυμένο στο πλάσμα, με αποτέλεσμα να απελευθερώνεται μικρότερη ποσότητά του από την Hb. Αυτό έχει ως συνέπεια, μικρότερη ποσότητα ελεύθερης Hb να είναι διαθέσιμη για τη μεταφορά του  $CO_2$  από τους ιστούς στους πνεύμονες, με αποτέλεσμα την κατακράτησή του στον οργανισμό και τελικά την υπερκαπνία.



### 3.1. Συμμετοχή του διοξειδίου του άνθρακα στην οξεοβασική ισορροπία

Το CO<sub>2</sub> παράγεται κυρίως από τον μεταβολισμό των υδατανθράκων και θεωρείται παραπροϊόν του μεταβολισμού. Έχει υπολογιστεί ότι στους ενήλικες παράγονται καθημερινά 15.000 mEq CO<sub>2</sub> και περίπου 50 mEq μη πτητικών οξέων (ανάλογα με τις διαιτητικές συνήθειες), τα οποία ρυθμίζονται από τους νεφρούς και το έντερο.

Το ολικό CO<sub>2</sub> περιλαμβάνει το διαλυμένο στο πλάσμα, αυτό που προέρχεται από τις ρίζες των διπτανθρακικών (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) και αυτό που προέρχεται από το ανθρακικό οξύ (H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>). Ισχύει επομένως η σχέση:



Σε φυσιολογικές συνθήκες τα 19/20 του ολικού CO<sub>2</sub> προέρχονται από τα HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, γι' αυτό και ο προσδιορισμός του ολικού CO<sub>2</sub> στο πλάσμα σε ορισμένα εργαστήρια δίνει κατά προσέγγιση την τιμή των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Επίσης το διαλυμένο στο αίμα CO<sub>2</sub> και το H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> θεωρούνται μία οντότητα, αφού το ένα μεταπίπτει στο άλλο πάρα πολύ γρήγορα. Γνωρίζοντας ότι η φυσιολογική τιμή της PaCO<sub>2</sub> είναι 40 mmHg και των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> στο αίμα 24 mEq/L, είναι εύκολο με βάση την παραπάνω εξίσωση να υπολογιστεί το ολικό CO<sub>2</sub>, δηλαδή: 24+40x0,03=25,2. Τέλος πρέπει να τονιστεί ότι στο ολικό CO<sub>2</sub> δεν περιλαμβάνεται αυτό που βρίσκεται μέσα στα ερυθρά αιμοσφαίρια υπό τη μορφή της καρβαμυλαιμοσφαιρίνης.

Βασικά για την κατανόηση της αναπνευστικής ρύθμισης της οξεοβασικής ισορροπίας απαιτείται η γνώση των παρακάτω δύο εξισώσεων. Η πρώτη συνδέει την PaCO<sub>2</sub> με τον κυψελιδικό αερισμό:

$$\text{PaCO}_2 = \kappa \cdot \text{VCO}_2/\text{V}_A$$

(όπου VCO<sub>2</sub> η παραγωγή του CO<sub>2</sub> στη μονάδα του χρόνου και V<sub>A</sub> ο κυψελιδικός αερισμός)

Από την προηγούμενη εξίσωση εξάγεται ότι η PaCO<sub>2</sub> αυξάνεται, όσο αυξάνεται η παραγωγή CO<sub>2</sub>, όπως σε υπερπυρεξία, στην άσκηση και σε υπερκαταβολικές καταστάσεις (σήψη, εγκαύματα), καθώς και στην υπερ-

βολική θρέψη με ολική παρεντερική διατροφή.

Επίσης σε αύξηση του κυψελιδικού αερισμού (υπεραερισμός) παρατηρείται ελάττωση της  $\text{PaCO}_2$ , ενώ αντίθετα σε ελάττωσή του (υποαερισμός) αύξηση της  $\text{PaCO}_2$ .

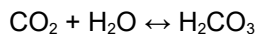
Η δεύτερη, γνωστή ως η εξίσωση των Henderson-Hasselbach, συσχετίζει τη  $\text{PaCO}_2$  με το pH:

$$\text{pH} = \text{pk} + \log \text{HCO}_3^- / 0,03 \times \text{PaCO}_2$$

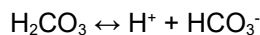
Με βάση τη σχέση αυτή εξάγεται ότι η ελάττωση της  $\text{PaCO}_2$  (υποκαπνία) επιφέρει αύξηση του pH, δηλαδή αναπνευστική αλκάλωση, ενώ η αύξηση της  $\text{PaCO}_2$  (υπερκαπνία) επιφέρει ελάττωση το pH, δηλαδή αναπνευστική οξέωση.

Επιπρόσθετα, έχει καταδειχτεί ότι σε περίπτωση διπλασιασμού του φυσιολογικού κυψελιδικού αερισμού, το pH του εξωκυττάριου υγρού αυξάνεται κατά 0,23, δηλαδή γίνεται 7,63, ενώ σε ελάττωσή του στο  $\frac{1}{4}$  του φυσιολογικού αερισμού ελαττώνεται κατά 0,40, δηλαδή γίνεται 7,00. Έτσι εύκολα μπορεί να γίνει αντιληπτό το μέγεθος των μεταβολών του pH των υγρών του οργανισμού, αφού είναι γνωστό ότι ο κυψελιδικός αερισμός μπορεί να μειωθεί στο μηδέν ή να πολλαπλασιαστεί μέχρι και 15 φορές πάνω από το φυσιολογικό.

Το  $\text{CO}_2$  συμπεριφέρεται ως οξύ διότι γρήγορα συνδέεται με το ύδωρ και σχηματίζει ανθρακικό οξύ, σύμφωνα με την εξίσωση:



Κατόπιν το ανθρακικό οξύ διασπάται σε  $\text{H}^+$  και  $\text{HCO}_3^-$  σύμφωνα με την αντίδραση:



Έχει επίσης υπολογιστεί ότι για αύξηση ή ελάττωση της  $\text{PaCO}_2$  κατά 5 mmHg προκαλείται περίπου αύξηση ή ελάττωση των  $\text{HCO}_3^-$  κατά 1 mmHg.

Το παραγόμενο  $\text{CO}_2$  μπορεί να θεωρείται παραπροϊόν του μεταβολισμού και άρα τοξικό, έχει όμως και χρήσιμες ιδιότητες διότι:

- αποτελεί πηγή των  $\text{HCO}_3^-$  που χρησιμοποιούνται για την εξουδετέ-

- ρωση των οξέων και
- αποτελεί το κυριότερο ερέθισμα του κέντρου της αναπνοής στον προμήκη, με σκοπό τη ρύθμιση της αναπνοής και επομένως τη διατήρηση της τιμής του  $\text{CO}_2$  σε φυσιολογικά επίπεδα.

#### **4. Συμμετοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος στην αναπνευστική ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας**

Το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) είναι υπεύθυνο για τη συνολική συγκέντρωση του  $\text{CO}_2$  στον οργανισμό και αυτό επιτυγχάνεται με τη ρύθμιση όχι μόνο της εκούσιας, αλλά και της ακούσιας αναπνοής. Η εκούσια αναπνοή και ο υπεραερισμός που παρατηρείται σε καταστάσεις άγχους, αλλά και σε βλάβες του ΚΝΣ, καθορίζεται από ανώτερα φλοιικά κέντρα. Αντίθετα, η ακούσια αναπνοή ελέγχεται από κέντρα στο εγκεφαλικό στέλεχος και στηρίζεται σε κεντρομόλες ώσεις, που προέρχονται από τους κεντρικούς και περιφερικούς υποδοχείς, οι οποίοι με τη σειρά τους διεγείρονται από τις μεταβολές στη συγκέντρωση των  $\text{H}^+$ , της  $\text{PaCO}_2$  και της  $\text{PaO}_2$  του αίματος και του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ).

Ο μηχανισμός που ρυθμίζει τον κυψελιδικό αερισμό και άρα την αποβολή του  $\text{CO}_2$  στηρίζεται στην αρμονική λειτουργία ενός κυκλώματος που περιλαμβάνει:

- το αναπνευστικό κέντρο στον προμήκη,
- τους κεντρικούς χημειούποδοχείς στον προμήκη,
- τους περιφερικούς χημειούποδοχείς στα καρωτιδικά και στα αορτικά σωματίδια και
- τους τασεούποδοχείς στο πνευμονικό παρέγχυμα και στις αεροφόρους οδούς.

##### **4.1. Αναπνευστικό κέντρο**

Βρίσκεται στο προμήκη μυελό (medulla oblongata) και αποτελείται από εξειδικευμένους νευρώνες, που εντοπίζονται στη ραχιαία και κοιλιακή περιοχή του. Το κέντρο αυτό είναι υπεύθυνο για τον βασικό τύπο της αναπνοής και το επιτυγχάνει μετά την επεξεργασία ερεθισμάτων που δέχεται από υψηλότερα αναπνευστικά κέντρα, αλλά και από τους κεντρικούς και περιφερικούς χημειούποδοχείς.

Πρωταρχικός σκοπός της αυτόματης ρύθμισης του κυψελιδικού αερισμού είναι η διατήρηση σε όσο το δυνατό φυσιολογικά επίπεδα, τόσο της  $\text{PaCO}_2$ , όσο και του pH, κάτω από ποικίλες συνθήκες λειτουργίας του οργανισμού. Βασικό ρόλο στη ρύθμιση αυτή παίζει το αναπνευστικό κέντρο που βρίσκεται στον προμήκη. Το κέντρο αυτό αφού δεχτεί και επεξεργαστεί τα ερεθίσματα-πληροφορίες, υπό τη μορφή κεντρομόλων ώσεων, από τους χημειούποδοχείς και τους τασεούποδοχείς, αποστέλλει φυγόκεντρες ώσεις-εντολές προς τους εισπνευστικούς και εκπνευστικούς μύες, με αποτέλεσμα την αύξηση ή μείωση του κυψελιδικού αερισμού.

#### 4.2. Χημειούποδοχείς

Οι *κεντρικοί χημειούποδοχείς* βρίσκονται στη πλάγια-κοιλιακή περιοχή του προμήκη, σε διαφορετική περιοχή, αλλά πολύ κοντά στο αναπνευστικό κέντρο και διεγείρονται από μεταβολές της  $\text{PaCO}_2$  και του pH του ENY και του διάμεσου υγρού του προμήκη. Οι υποδοχείς αυτοί είναι εξαιρετικά ευαίσθητοι στις μεταβολές των  $\text{H}^+$  και της  $\text{PaCO}_2$ , ενώ είναι λιγότερο ευαίσθητοι στις μεταβολές της  $\text{PaO}_2$ . Αξίζει όμως να τονιστεί ότι η ευαισθησία αυτή ελαττώνεται με την πρόοδο της ηλικίας.

Η ελάττωση του pH (οξέωση) του ENY διεγείρει το αναπνευστικό κέντρο και οδηγεί σε αύξηση του κυψελιδικού αερισμού, ενώ αντίθετα η αύξηση του pH (αλκάλωση) του ENY επιφέρει ελάττωση του κυψελιδικού αερισμού (**Εικ. 2**). Το αναπνευστικό κέντρο και τα καρωτιδικά σωματίδια είναι σε κάθε στιγμή ευαίσθητα στις μεταβολές της  $\text{PaCO}_2$  και του pH του εξωκυττάριου χώρου. Όταν ελαττωθεί το pH, εξαιτίας ελάττωσης της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$ , το αναπνευστικό κέντρο διεγείρεται, αποβάλλεται μεγαλύτερη ποσότητα  $\text{CO}_2$ , με αποτέλεσμα να μειώνεται και η συγκέντρωσή τους. Η μεταβολή αυτή επαναφέρει τον λόγο  $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$  στην εξίσωση Henderson-Hasselbach στα φυσιολογικά επίπεδα 20/1, με τελικό αποτέλεσμα την επαναφορά του pH στα φυσιολογικά όρια. Αντίθετα όταν το pH του εξωκυττάριου χώρου αυξηθεί λόγω ελάττωσης των  $\text{H}^+$ , η αναπνευστική συχνότητα ελαττώνεται και η  $\text{PaCO}_2$  και τα  $\text{HCO}_3^-$  του αίματος αυξάνονται.

Είναι όμως δυνατό να διαπιστωθεί οξέωση του ENY και επομένως αύξηση του κυψελιδικού αερισμού χωρίς οξυαιμία, δηλαδή χωρίς ελάττωση του pH του αρτηριακού αίματος στις περιπτώσεις που:

- γίνεται ταχεία διόρθωση της οξυαιμίας με εξωγενή χορήγηση διπτανθρακικών,

- λαμβάνει χώρα απότομη κάθοδος από μεγάλο υψόμετρο και
- μετά από αποσύνδεση του ασθενούς από τον αναπνευστήρα, με την προϋπόθεση ότι ήταν σε συνθήκες αυξημένου αερισμού κατά τη διάρκεια της μηχανικής υποστήριξής του.

Με βάση τα προηγούμενα είναι δυνατό να δοθεί ερμηνεία για τον αυξημένο κυψελιδικό αερισμό που παρατηρείται σε ορισμένους ασθενείς με αυτόματη αναπνοή.

Οι *περιφερικοί χημειούποδοχοί* βρίσκονται σε στρατηγικές θέσεις, στα καρωτιδικά και αορτικά σωματίδια, αμέσως μετά την έξοδο του αρτηριακού αίματος από την καρδιά. Από αυτούς οι καρωτιδικοί χημειούποδοχοί παίζουν τον σπουδαιότερο ρόλο στη διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας του οργανισμού. Οι υποδοχοί αυτοί είναι ευαίσθητοι κατά κύριο λόγο στην ελάττωση της  $\text{PaO}_2$ , για τιμές κάτω από 50-55 mmHg και κατά δεύτερο στην αύξηση της  $\text{PaCO}_2$  και στην ελάττωση του pH. Η ευαισθησία των καρωτιδικών χημειούποδοχών στην υποξία και στην υπερκαπνία υπερβαίνει την αθροιστική δράση καθενός ερεθίσματος ξεχωριστά. Αυτό σημαίνει ότι η υποξία, για παράδειγμα, κάνει τους χημειούποδοχοί περισσότερο ευαίσθητους στην υπερκαπνία και αντίστροφα. Επιπρόσθετα, η συγκέντρωση των  $\text{H}^+$  αυξάνει την ευαισθησία τους στην υπερκαπνία, όπως επίσης και η ξαφνική μεταβολή της  $\text{PaCO}_2$ . Η ελάττωση αυτή της  $\text{PaO}_2$  διεγείρει αρχικά τους κεντρικούς χημειούποδοχοί και κατόπιν αποστέλλονται διαμέσου των ινών του γλωσσοφαρυγγικού νεύρου (IX συζυγία) ώσεις στον προμήκη, με σκοπό την αύξηση του κυψελιδικού αερισμού (**Εικ. 2**).

Αξίζει να σημειωθεί, ότι η διακοπή της επικοινωνίας μεταξύ του προμήκους και των αορτικών ή καρωτιδικών σωματίων επιφέρει μη περαιτέρω αύξηση του κυψελιδικού αερισμού που προκλήθηκε από την υποξαιμία, όχι όμως και εκείνου που προκλήθηκε από υπερκαπνία και οξέωση. Η διαφοροποίηση αυτή οφείλεται στην ιδιαίτερη θέση που κατέχουν οι χημειούποδοχοί, που αντιλαμβάνονται τις μεταβολές της  $\text{PaCO}_2$  και του pH, στην πλάγια ραχιαία επιφάνεια του προμήκη.

Σε φυσιολογικά άτομα ακόμη και η μικρή αύξηση της  $\text{PaCO}_2$  πάνω από τη φυσιολογική τιμή των 40 mmHg προκαλεί αύξηση του κυψελιδικού αερισμού. Συγκεκριμένα έχει μετρηθεί, ότι για αύξηση της  $\text{PaCO}_2$  κατά 1 mmHg αυξάνεται ο αερισμός κατά 1-4 L/min. Αντίθετα η υποξαιμία δεν διεγείρει το κέντρο της αναπνοής παρά μόνο όταν η τιμή της  $\text{PaO}_2$  ελαττωθεί κάτω από 50-55 mmHg. Στην περίπτωση αυτή παρατηρείται αναπνευστική αλκάλωση λόγω υπεραερισμού.

Επίσης η ευαισθησία του αναπνευστικού κέντρου στις μεταβολές του pH των υγρών καταδεικνύεται από το γεγονός, ότι όταν το pH ελαττώνεται κατά 0,10 διπλασιάζεται ο κατά λεπτό αερισμός, ενώ όταν αυξάνεται κατά 0,10 ελαττώνεται στο μισό. Σε περίπτωση μεταβολικής οξέωσης ο κατά λεπτό αερισμός μπορεί να αυξηθεί από 5 σε 30 L/min, με αποτέλεσμα την ελάττωση της  $\text{PaCO}_2$  και την αύξηση του pH.

Πρέπει να σημειωθεί όμως, ότι σε περίπτωση οξεοβασικής διαταραχής που οφείλεται σε εξωπνευμονικά αίτια, η αντιρροπιστική προσπάθεια του αναπνευστικού είναι ατελής, επειδή δεν μπορεί να επαναφέρει το pH στη φυσιολογική τιμή 7,40. Έτσι στις περισσότερες μορφές οξείας σοβαρής μεταβολικής οξέωσης (κετοξέωση, γαλακτική οξέωση, εξωγενής λήψη οξέων), η υποκαπνία που προκαλείται ταχέως από τον υπεραερισμό, παρέχει άμεση και αποτελεσματική προστασία των διαφόρων οργάνων έναντι της οξείας ελάττωσης του pH.

#### **4.3. Τασεοϋποδοχείς**

Οι υποδοχείς αυτοί διεγείρονται από μηχανικά ερεθίσματα και περιλαμβάνουν:

- τους υποδοχείς βήχα που βρίσκονται στο επιθήλιο της τραχείας και των μεγάλων βρόγχων,
- τους υποδοχείς τάσης που βρίσκονται στις λείες μυϊκές ίνες των βρογχιολίων και διεγείρονται από την διάταση των πνευμόνων κατά την εισπνοή και
- τους παρατριχοειδικούς υποδοχείς που βρίσκονται στο διάμεσο πνευμονικό ιστό ανάμεσα από τις κυψελίδες, τα τριχοειδή και τα λεμφαγγεία και ερεθίζονται από τη διάταση του χώρου αυτού (συσσώρευση υγρού, ίνωση) με αποτέλεσμα να επιφέρουν ταχύπνοια.

### **5. Αναπνευστικές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας**

#### **5.1. Αναπνευστική οξέωση**

Η επίδραση της οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας στο pH του ENY και στο ενδοκυττάριο pH των εγκεφαλικών κυττάρων είναι άμεση, εξαιτίας της ικανότητας του  $\text{CO}_2$  να διέρχεται πολύ γρήγορα τον αιματο-εγκεφαλικό

φραγμό. Παρ' όλα αυτά η αρχική οξέωση που παρατηρείται λόγω αύξησης της  $\text{PaCO}_2$  αντιρροπείται πολύ πιο γρήγορα στο ΚΝΣ παρά στην περιφέρεια. Μέσα σε 24 ώρες από την έναρξη εμμένουσας υπερκαπνίας, το pH του ΕΝΥ επανέρχεται στο φυσιολογικό επίπεδο, με αύξηση των  $\text{HCO}_3^-$ , ενώ το pH του αρτηριακού αίματος παραμένει ακόμη οξεωτικό. Επίσης το ενδοκυττάριο pH των εγκεφαλικών κυττάρων επανέρχεται στο φυσιολογικό, ακόμη πιο γρήγορα και από το pH του ΕΝΥ. Τόσο το pH του ΕΝΥ, όσο και εκείνο των εγκεφαλικών κυττάρων, επανέρχονται σε φυσιολογικές τιμές σημαντικά πιο νωρίς σε σύγκριση με το pH των υπολοίπων οργάνων.

Ο πρωταρχικός μηχανισμός με τον οποίο ο εγκέφαλος και το ΕΝΥ αντιρροπούν την οξεία υπερκαπνία είναι η αύξηση της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$ . Αυτό γίνεται με δύο τρόπους (θεωρία του διπλού μηχανισμού). Σύμφωνα με τον πρώτο παρατηρείται αύξηση της δραστηριότητας της *καρβονικής ανυδράσης* στα κύτταρα του χοριοειδούς πλέγματος, με αποτέλεσμα την υπερπαραγωγή  $\text{HCO}_3^-$  που μεταφέρονται κατόπιν στο ΕΝΥ. Αυτή είναι η αιτία που η χορήγηση ακεταζολαμίδης αναστέλλει τη σύνθεση  $\text{HCO}_3^-$  στο ΕΝΥ κατά την οξεία υπερκαπνία.

Σύμφωνα με το δεύτερο μηχανισμό, τα  $\text{HCO}_3^-$  διαχέονται από το πλάσμα προς το ΕΝΥ, λόγω της ηλεκτροχημικής βαθμίδωσης που υπάρχει μεταξύ ΕΝΥ και αίματος στα τριχοειδή. Επίσης είναι πιθανό να ενοχοποιούνται και άλλοι μηχανισμοί, όπως είναι η ελαττωμένη παραγωγή γαλακτικού οξέος με την παράλληλη αύξηση της εγκεφαλικής ροής, εξαιτίας της αγγειοδιαστολής που επιφέρει η υπερκαπνία. Τα  $\text{HCO}_3^-$  που συσσωρεύονται στον ενδοκυττάριο χώρο απελευθερώνονται στον εξωκυττάριο σε ανταλλαγή με  $\text{Cl}^-$ . Κατά την οξεία αναπνευστική οξέωση παρατηρείται αυξημένη παραγωγή  $\text{NH}_3$ , διαμέσου της οδού γλουταμίνης/α-κετογλουταρικού, η οποία εξουδετερώνει τα  $\text{H}^+$  με τη παραγωγή  $\text{NH}_4^+$ . Εκτός από τον μεταβολισμό της γλυκόζης, οι άλλες αντιδράσεις αποκαρβοξυλίωσης, καθώς και η μετατροπή του γλουταμικού οξέος σε γ-αμινοβουτυρικό, συντελούν στην επιπλέον παραγωγή μικρών ποσοτήτων  $\text{CO}_2$ .

Η επιτρεπόμενη υπερκαπνία είναι μία τεχνική που εφαρμόζεται στη ΜΕΘ για να περιοριστεί η βλάβη του πνεύμονα από τον μηχανικό αερισμό. Έχει αποδειχτεί, ότι περιορίζοντας τον αναπνεόμενο όγκο και τις ενδοπνευμονικές πιέσεις, η βλάβη του πνεύμονα περιορίζεται σημαντικά, με κόστος βέβαια την αύξηση της  $\text{PaCO}_2$ . Αυτή η τεχνική βρέθηκε ότι σχετίζεται με αυξημένη επιβίωση σε ασθενείς με σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας.

ας των ενηλίκων (ARDS). Πρέπει να σημειωθεί όμως ότι η επιτρεπόμενη υπερκαπνία αντενδείκνυται σε ασθενείς με βλάβες του ΚΝΣ, λόγω της αύξησης που προκαλεί στην ενδοκρανιακή πίεση.

Η χρόνια υπερκαπνία παρατηρείται συνήθως σε ασθενείς με χρόνιες παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν συνήθως ελαττωμένη απάντηση του αναπνευστικού στην αύξηση της  $\text{PaCO}_2$ , στην ελάττωση της  $\text{PaO}_2$  και στην αύξηση των  $\text{H}^+$ . Με την πάροδο του χρόνου βέβαια γίνεται αντιρρόπηση από τους νεφρούς, η οποία περιλαμβάνει την αποβολή οξέος υπό τη μορφή χλωριούχου αμμωνίου, καθώς και την παραγωγή και επαναρρόφηση  $\text{HCO}_3^-$ , με αποτέλεσμα την επαναφορά του pH του οργανισμού προς τα φυσιολογικά όρια. Μ' αυτή την αντιρρόπηση επιτυγχάνεται η φυσιολογική ισορροπία των  $\text{HCO}_3^-$  μεταξύ ENY και πλάσματος, αλλά με τα  $\text{HCO}_3^-$  του ENY να υπολείπονται κατά πολύ μικρό ποσοστό.

#### **5.1.1. Επίδραση της αναπνευστικής οξέωσης στην αναπνευστική ώση (respiratory drive)**

Κατά την οξεία αναπνευστική οξέωση, τόσο οι κεντρικοί, όσο και οι περιφερικοί χημειούποδοχείς λειτουργούν σε συνεργασία, ανταποκρινόμενοι στην αύξηση της συγκέντρωσης των  $\text{H}^+$ , με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση του κυψελιδικού αερισμού.

Με τη ταχεία αποκατάσταση του pH στο ENY σε φυσιολογικά όρια, το ερέθισμα για αερισμό εξαρτάται πλέον αποκλειστικά από τους περιφερικούς χημειούποδοχείς, οι οποίοι διατηρούν σταθερά αυξημένο τον αερισμό, μέχρις ότου ολοκληρωθεί η νεφρική αντιρρόπηση, διαδικασία που συνήθως διαρκεί 3-5 24ωρα.

Σε ορισμένους ασθενείς με χρόνια υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια, όπως η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), η σοβαρή κυφωσκολίωση και το σύνδρομο απνοιών στον ύπνο, η χορήγηση συμπληρωματικού  $\text{O}_2$  προκαλεί αύξηση της  $\text{PaCO}_2$ . Σε ασθενείς με ΧΑΠ και χρόνια υπερκαπνία, η επιδείνωση της υπερκαπνίας οφείλεται σε διαταραχές του λόγου αερισμού/αιμάτωσης και στο φαινόμενο Haldane και όχι στην καταστολή του αναπνευστικού και στον υποαερισμό. Διάφορες μελέτες στη 10ετία του '80 έδειξαν ότι στη συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών η αναπνευστική ώση στην υπερκαπνία διατηρείται και μάλιστα σε επίπεδα πάνω



από το φυσιολογικό. Αντίθετα, στη σοβαρή κυφωσκολίωση με υπερκαπνία και όχι νορμοκαπνία, η απάντηση στο εισπνεόμενο  $O_2$  είναι ελαττωμένη, φαινόμενο που οφείλεται στην αυξημένη συγκέντρωση  $HCO_3^-$  στο ENY ή σε διαταραχές στην κεντρική αναπνευστική ώση. Τέλος, σε αρρώστους με σύνδρομο απνοιών στον ύπνο η οξεία χορήγηση  $O_2$  μπορεί να οδηγήσει σε παρατεταμένες άπνοιες.

## 5.2. Αναπνευστική αλκάλωση

Και στην περίπτωση αυτή, το ΚΝΣ επηρεάζεται αμέσως από την ελάττωση της  $PaCO_2$  εξαιτίας της εύκολης διαπερατότητας του  $CO_2$  διαμέσου του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού.

Η οξεία υποκαπνία προκαλεί μία αρχική αύξηση στο pH τόσο του ENY, όσο και του ενδοκυττάριου χώρου του εγκεφάλου. Αυτή η αύξηση γρήγορα αντιρροπείται από την ελάττωση των  $HCO_3^-$  και την αύξηση του γαλακτικού, με αποτέλεσμα την επαναφορά του ενδοκυττάριου pH μέσα στα φυσιολογικά όρια. Η αύξηση του γαλακτικού στο ENY και στα εγκεφαλικά κύτταρα θεωρείται ότι οφείλεται στην ιστική υποξία, που είναι αποτέλεσμα της αγγειοσύσπασης των εγκεφαλικών αγγείων και της αυξημένης συγγένειας της Hb στο  $O_2$ . Η αλκάλωση προκαλεί επίσης μετατόπιση προς τ' αριστερά της καμπύλης διασπάσεως της οξυαιμοσφαιρίνης, λόγω αύξησης του 2,3-διφωσφογλυκερινικού οξέος (2,3-DPG) στα ερυθροκύτταρα, με αποτέλεσμα την ελάττωση μεταφοράς του  $O_2$  στα εγκεφαλικά κύτταρα και την έναρξη αναερόβιας γλυκόλυσης. Επιπλέον βρέθηκε ότι η αυξημένη δράση της φωσφοφρουκτοκινάσης-1 στα εγκεφαλικά κύτταρα, που προκαλείται από την αρχική αύξηση του κυτταρικού pH, συμβάλλει στην αυξημένη παραγωγή γαλακτικών.

Η χρόνια αναπνευστική αλκάλωση παρατηρείται σε ασθενείς με χρόνια προβλήματα, αν και η αντιρρόπηση στο ΚΝΣ αρχίζει μέσα σε λίγες ώρες. Η χρόνια αναπνευστική αλκάλωση όμως δεν φαίνεται να έχει ιδιαίτερη συμπτωματολογία.

Η νεφρική αντιρρόπηση για την εμμένουσα υποκαπνία ολοκληρώνεται σε 36-72 ώρες μέσω της ελάττωσης αποβολής  $H^+$  από τα νεφρικά σωληνάρια, η οποία οφείλεται σχεδόν ολοκληρωτικά στην ελαττωμένη αποβολή αμμωνίου και τιτλοποιήσιμης οξύτητας. Ο ουδός αποβολής των  $HCO_3^-$  ελαττώνεται με αποτέλεσμα να συμβαίνει σημαντική αποβολή τους από τα

ούρα. Αποτέλεσμα όλων αυτών είναι η ελάττωση της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$  στο αίμα και η επάνοδος του pH στις φυσιολογικές τιμές.

Οι συχνότερες πρωτοπαθείς βλάβες του ΚΝΣ που οδηγούν σε αυξημένο κυμελιδικό αερισμό είναι το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, οι λοιμώξεις, οι κακώσεις και οι όγκοι. Συνήθως παρατηρούνται δύο τύποι αναπνοής:

- ο κεντρικός υπεραερισμός (ρυθμικός, αλλά με αυξημένη συχνότητα και αυξημένο αναπνεόμενο όγκο) και
- η αναπνοή Cheyne-Stokes, που χαρακτηρίζεται από περιοδική εναλλαγή υπεραερισμού και άπνοιας.

Ο τύποι αυτοί εξαρτώνται περισσότερο από την εντόπιση της βλάβης και λιγότερο από την αιτιολογία της και έχουν βαρύτατη πρόγνωση.

Ο κεντρικός υπεραερισμός εμφανίζεται σε βλάβες στο μεσεγκέφαλο και δεν φαίνεται να σχετίζεται με μεταβολές στην  $\text{PaO}_2$  και στην  $\text{PaCO}_2$ , ενώ μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο γαλακτικό στο ΕΝΥ. Η αναπνοή Cheyne-Stokes παρατηρείται σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρες βλάβες στο φλοιό και στην ανώτερη μοίρα της γέφυρας και οφείλεται στην αυξημένη ευαισθησία του αναπνευστικού κέντρου στην  $\text{PaCO}_2$ .

Η αιφνίδια έκθεση σε μεγάλο υψόμετρο οδηγεί σε υπεραερισμό που οφείλεται σε υποξία. Η αντιρρόπηση διαρκεί λίγες ημέρες και χαρακτηρίζεται από την προοδευτική αύξηση του υπεραερισμού. Αποτέλεσμα είναι η σταθερή ελάττωση της  $\text{PaCO}_2$  και η αύξηση της  $\text{PaO}_2$ . Το αποτέλεσμα του υποξικού ερεθίσματος στους περιφερικούς χημειούποδοχείς αρχικά ρυθμίζεται από τις επιδράσεις της αλκάλωσης στο ΚΝΣ και στην περιφέρεια. Παρ' όλα αυτά καθώς τα  $\text{HCO}_3^-$  ελαττώνονται στο ΕΝΥ, η ελάττωση του κεντρικού ερεθίσματος για αερισμό ελαττώνεται. Επομένως η μεταβαλλόμενη ισορροπία μεταξύ υποξαιμίας, αλκάλωσης και pH στο ΕΝΥ στην προσπάθεια προσαρμογής στο μεγάλο υψόμετρο μπορεί να είναι υπεύθυνη για την σταδιακή αύξηση του υπεραερισμού που συμβαίνει με τη πάροδο του χρόνου. Μόλις επιτευχθεί η σταθερή κατάσταση, η αναπνευστική ώση καθορίζεται από τις επιδράσεις της υποξαιμίας και της αλκαλαιμίας πάνω στους περιφερικούς υποδοχείς.

### **5.2.1. Επίδραση της αναπνευστικής αλκάλωσης στην αναπνευστική ώση (respiratory drive)**

Εξαιτίας της πληθώρας των κλινικών καταστάσεων που οδηγούν σε

αναπνευστική αλκάλωση, οι ανταποκρίσεις των κεντρικών και περιφερικών χημειούποδοχέων ποικίλλουν. Η πρωτοπαθής διέγερση των κεντρικών χημειούποδοχέων αποτελεί συνηθισμένη αιτία αναπνευστικής αλκάλωσης, όπως παρατηρείται στις φλοιικές βλάβες, στη σήψη και στην κύηση. Σ' αυτές τις περιπτώσεις οι ώσεις από τους κεντρικούς και περιφερικούς χημειούποδοχείς αλληλο-ανतिकρούονται, με τις πρώτες να υπερισχύουν μέχρι την τελική απομάκρυνση της αρχικής αιτίας. Εν τούτοις στις περιπτώσεις εκείνες όπου η αρχική αιτία προέρχεται από την περιφέρεια, όπως είναι η υποξία, που οφείλεται σε πνευμονική νόσο ή η αναιμία, οι κεντρικοί και περιφερικοί χημειούποδοχείς αρχικά προσλαμβάνουν παρόμοια ερεθίσματα για να ελαττώσουν τον υπεραερισμό, με σκοπό να ανταποκριθούν στην αύξηση του pH στην περιφέρεια και στο ENY. Παρ' όλα ταύτα, το pH του ENY επανέρχεται πολύ γρήγορα στις φυσιολογικές τιμές, στο σημείο εκείνο που το ερέθισμα προέρχεται αποκλειστικά από τους περιφερικούς χημειούποδοχείς, οι οποίοι ενεργούν με σκοπό να ελαττώσουν τον υπεραερισμό μέχρι να ολοκληρωθεί η νεφρική αντιρρόπηση. Τελικά η υποκαπνία που παρατηρείται προέρχεται από την ισορροπία μεταξύ του αρχικού ερεθίσματος για υπεραερισμό και από τις αντιρροπιστικές ώσεις των χημειούποδοχέων.

## 6. Συμπεράσματα

Το αναπνευστικό σύστημα είναι υπεύθυνο για την διατήρηση της  $\text{PaCO}_2$  μέσα στα φυσιολογικά όρια και αυτό το επιτυγχάνει προσαρμόζοντας τον κυψελιδικό αερισμό στις ανάγκες παραγωγής του  $\text{CO}_2$ . Το  $\text{CO}_2$  είναι λιποδιαλυτή ουσία και διέρχεται πολύ γρήγορα διαμέσου όλων των κυτταρικών μεμβρανών, με αποτέλεσμα οι μεταβολές στη  $\text{PaCO}_2$  να επιφέρουν γρήγορες αλλαγές στη συγκέντρωση των  $\text{H}^+$ , και επομένως στο pH σ' όλα τα βιολογικά υγρά.

Η αναπνευστική ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας είναι αποτελεσματική και στηρίζεται σ' ένα αξιοθαύμαστο σύστημα αρνητικής ανατροφοδότησης, κύρια στοιχεία του οποίου είναι εκτός από την αναπνευστική αντλία και άλλα εξειδικευμένα κέντρα στον προμήκη, καθώς και οι κεντρικοί και περιφερικοί χημειούποδοχείς.

## 7. Βιβλιογραφία

1. Διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας. Κ. Μαυροματίδη, University studio press, Θεσσαλονίκη 1995.
2. Nephrology rounds. Acid-base disturbances and the central nervous system, January 2005, Nephrology division of Brigham and women s hospital, Boston, Massachusetts, [www.nephrologyrounds.org](http://www.nephrologyrounds.org).
3. Douglas IS, Schmidt GA, Hall JB. Acute on chronic respiratory failure. In: Schmidt GA, Hall JB, Wood LDH (eds): Principles of Critical Care, New York, Mc-Graw-Hill, 2005, p.p. 549.
4. Corbridge T, Wood LDH. Restrictive disease of the respiratory system and the abdominal compartment syndrome. In: Schmidt GA, Hall JB, Wood LDH (eds) Principles of Critical Care, New York, Mc-Graw-Hill, 2005, p.p. 587.
5. Adams RD, Victor M, Ropper A. Principles of nephrology, 6<sup>th</sup> edition, New-York, Mc-Graw-Hill, 1997: 16.
6. Calverley PMA. Control of breathing. In: Wouters EFM. (ed) Lung function testing, European Respiratory, Monograph 2005; 31: 45-56.
7. Hamm LL, Nakhoul N, Herring-Smith KS. Acid-base homeostasis. Clin J Am Soc Nephrol 2015; 10(12): 2232-2242.
8. Berend K, de Vries A, Gans R. Physiological approach to assessment of acid-base disturbances N Engl J Med 2014; 371: 1434-1445.

## Ερωτήσεις

### 1. Με ποιά σειρά αναλαμβάνουν καθήκοντα ρύθμισης της οξεοβασικής ισορροπίας τα εμπλεκόμενα συστήματα;

- α) Ρυθμιστικά διαλύματα-αναπνευστικό σύστημα-νεφροί;
- β) Αναπνευστικό σύστημα-ρυθμιστικά διαλύματα-νεφροί;
- γ) Νεφροί-αναπνευστικό σύστημα-ρυθμιστικά διαλύματα;
- δ) Νεφροί-ρυθμιστικά διαλύματα-αναπνευστικό σύστημα;

### 2. Το φαινόμενο Haldane:

- α) Παίζει ρόλο στη μεταφορά του  $CO_2$ ;
- β) Εμφανίζεται με τη χορήγηση συμπληρωματικού  $O_2$ ;
- γ) Οφείλεται στην ανταγωνιστική δράση του  $O_2$  και του  $CO_2$  στη δέσμευσή

τους από την Hb;

- δ) Έχει ως αποτέλεσμα την κατακράτηση  $CO_2$  και τελικά την υπερκαπνία;
- ε) Όλα τα παραπάνω;

### 3. Γιατί αντενδείκνυται η χορήγηση ακεταζολαμίδης στην οξεία υπερκαπνία;

- α) Αναστέλλει την καρβονική ανυδράση;
- β) Ο κύριος μηχανισμός της αντιρρόπησης εστιάζεται στην υπερπαραγωγή  $HCO_3^-$  στο ENY;
- γ) Το α και β;
- δ) Ούτε το α, ούτε το β;

### 4. Ποιός συνδυασμός είναι σωστός;

- α) Περιφερικοί χημειούποδοχείς, καρωτιδικά σωματίδια, περισσότερο ευαίσθητοι στις μεταβολές της  $PaCO_2$ ;
- β) Κεντρικοί χημειούποδοχείς, πλάγια και κοιλιακή περιοχή του προμήκους, περισσότερο ευαίσθητοι στις μεταβολές της  $PaCO_2$  και του pH;
- γ) Περιφερικοί χημειούποδοχείς, αορτικά σωματίδια, περισσότερο ευαίσθητοι στις μεταβολές της  $PaCO_2$ ;
- δ) Αναπνευστικό κέντρο, ραχιαία και κοιλιακή περιοχή του προμήκους, δεν αποτελεί τον κεντρικό επεξεργαστή στην αναπνευστική ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας;

### 5. Ποιά πρόταση δεν είναι σωστή;

- α) Οι περιφερικοί χημειούποδοχείς είναι ευαίσθητοι κατά κύριο λόγο στην ελάττωση της  $PaO_2$ , για τιμές κάτω από 50-55 mmHg;
- β) Η ευαισθησία των καρωτιδικών χημειούποδοχέων στην υποξία και στην υπερκαπνία υπερβαίνει την αθροιστική δράση καθενός ερεθίσματος ξεχωριστά. Αυτό σημαίνει ότι η υποξία κάνει τους χημειούποδοχείς περισσότερο ευαίσθητους στην υπερκαπνία και αντιστρόφως;
- γ) Σε φυσιολογικά άτομα ακόμη και μικρή αύξηση της  $PaCO_2$  πάνω από τη φυσιολογική τιμή των 40 mmHg προκαλεί αύξηση του κυψελδικού αερισμού. Συγκεκριμένα έχει μετρηθεί, ότι για αύξηση της  $PaCO_2$  κατά 1 mmHg αυξάνεται ο αερισμός κατά 1-4 L/min. Αντίθετα η υποξαιμία δεν διεγείρει το κέντρο της αναπνοής παρά μόνον όταν η τιμή της  $PaO_2$  ελαττωθεί κάτω από 50-55 mmHg;

δ) Οι χημειοϋποδοχείς είναι πιο ευαίσθητοι στο υποξαιμικό παρά στο υπερκαπνικό ερέθισμα;

### **Απαντήσεις**

1. α
2. ε
3. γ
4. β
5. δ

**Στρογγυλό τραπέζι II: Επιπτώσεις της οξέωσης  
και αλκάλωσης**

**Προεδρείο: Χ. Συργάνης - Δ. Παπαδοπούλου**

Επιπτώσεις της οξέωσης στην καρδιά και τον εγκέφαλο  
**Γ. Κουτρούμπας**

Επιπτώσεις της οξέωσης στους μύες, τα νεύρα και το έντερο  
**Χ. Πλέρος**

Επιπτώσεις της αλκάλωσης στην καρδιά και τον εγκέφαλο  
**Κ. Αδαμίδης**

Επιπτώσεις της αλκάλωσης στους μύες, τα νεύρα και το έντερο  
**Μ. Τσιάτσιου**

**Σχόλια - Παραδείγματα: Ν. Παπαγαλάνης**

## Επιπτώσεις της οξέωσης στην καρδιά και τον εγκέφαλο

*Γεώργιος Κουτρούμπας,  
Επιμελητής Α΄ Νεφρολογικού Τμήματος,  
Γ.Ν. Βόλου «Αχιλλοπούλειο»*

### Περιεχόμενα

1. Επίδραση στην καρδιά
  - 1.1. Ρύθμιση του ενδοκυττάριου pH της καρδιακής μυικής ίνας
  - 1.2. Επίδραση στη συσταλτικότητα της καρδιάς
  - 1.3. Άλλες επιδράσεις της οξέωσης στη μυική ίνα
  - 1.4. Επίδραση στις κατεχολαμίνες
  - 1.5. Άλλες επιδράσεις της οξυαιμίας
2. Επίδραση στον εγκέφαλο
  - 2.1. Ρύθμιση του pH των εγκεφαλικών κυττάρων
  - 2.2. Επίδραση της οξέωσης
3. Βιβλιογραφία

### Κύρια σημεία

- Η οξέωση προκαλεί στην καρδιά μείωση της δύναμης συστολής και ίσως την έναρξη κάποιας αρρυθμίας
- Οι δράσεις αυτές εξουδετερώνονται συνήθως από τη διέγερση του συμπαθητικού και την έκκριση κατεχολαμινών
- Η οξέωση επιδρά στην ευαισθησία της καρδιάς στην ινότροπη δράση των χορηγούμενων κατεχολαμινών
- Η βλάβη που προκαλεί η αναπνευστική κυρίως οξέωση στον εγκέφαλο είναι η δυσλειτουργία των GABAνεργικών νευρώνων
- Η οξεία αναπνευστική κυρίως οξέωση προκαλεί αγγειοδιαστολή των εγκεφαλικών αρτηριολίων και αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης

### 1. Επίδραση στην καρδιά

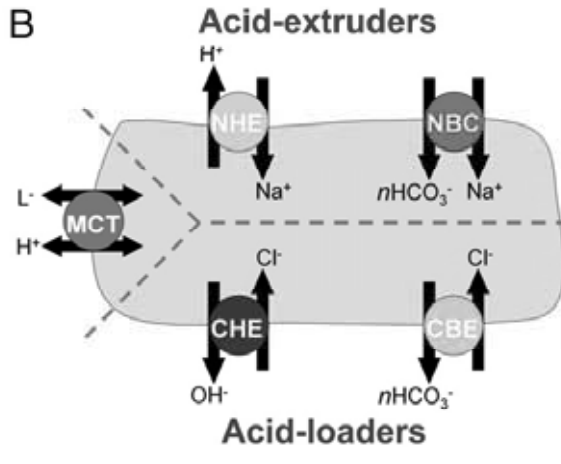
Το ενδοκυττάριο pH της καρδιακής μυικής ίνας επηρεάζεται, τόσο από την ενδοκυττάρια παραγωγή οξέος, όσο και από το συστηματικό pH<sup>(1)</sup>. Η ενδοκυττάρια παραγωγή περιλαμβάνει την παραγωγή CO<sub>2</sub> από τον αερόβιο μεταβολισμό, που μετατρέπεται σε H<sup>+</sup> μετά από ενυδάτωση και παραγωγή ανθρακικού οξέος, την παραγωγή γαλακτικού οξέος κατά τον αναερόβιο



μεταβολισμό και την παραγωγή κετονικών σωμάτων κατά τη διάσπαση των λιπών και αμινοξέων. Η μείωση του ενδοκυττάριου pH της καρδιακής μυϊκής ίνας κάτω από τα φυσιολογικά όρια  $\approx 7,2$  έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της συσταλτικότητας<sup>(2)</sup>, τη διαταραχή στην κίνηση του ενδοκυττάριου  $\text{Ca}^{2+(3,4)}$  και ίσως την ενεργοποίηση κάποιας αρρυθμίας<sup>(5)</sup>. Επίσης η ισχαιμία του μυοκαρδίου μπορεί να προκαλέσει ενδοκυττάρια οξέωση<sup>(6)</sup>.

### 1.1. Ρύθμιση του ενδοκυττάριου pH της καρδιακής μυϊκής ίνας

Η διατήρηση του ενδοκυττάριου  $\text{pH} \approx 7,2$  σ' ένα «αλκαλικό» περιβάλλον με  $\text{pH} \approx 7,4$ , προϋποθέτει την ανάπτυξη μηχανισμών ρύθμισης του pH. Αυτή η ρύθμιση γίνεται με τη βοήθεια μεταφορέων στη μεμβράνη του κυττάρου. Διαχωρίζονται σ' εκείνους που εξάγουν οξύτητα από το κύτταρο, που είναι ο αντιμεταφορέας  $\text{Na}^+-\text{H}^+$  NHE<sup>1(7)</sup> και ο συμμεταφορέας  $\text{Na}^+-\text{HCO}_3^-$  (NBC) που είναι τοποθετημένος έτσι ώστε να εισάγει τα ιόντα στο κύτταρο<sup>(8)</sup>. Αυτοί που εισάγουν οξύτητα στο κύτταρο είναι ο αντιμεταφορέας  $\text{Cl}^--\text{HCO}_3^-$  (CBE), γνωστός και ως AE και ο αντιμεταφορέας  $\text{Cl}^--\text{OH}^-$  (CHE)<sup>(9)</sup>. Ο συμμεταφορέας  $\text{H}^+$ -γαλακτικού MCT μπορεί να λειτουργεί αμφίδρομα, είτε εισάγοντας ή εξάγοντας οξύτητα<sup>(10)</sup>. Αυτοί οι μεταφορείς φαίνονται στην **εικόνα 1**.



**Εικόνα 1:** Οι μεταφορείς που συμμετέχουν στη ρύθμιση του ενδοκυττάριου pH της καρδιακής μυϊκής ίνας. Από Vaughan-Jones, et al, *J Mol Cell Cardiol* 2009;46(3):318-31

Ο συµµεταφορέας  $H^+$ -γαλακτικού· MCT φαίνεται να λειτουργεί περισσότερο ως µεταφορέας γαλακτικού και όχι ως µεταφορέας  $H^+$  και ρυθµιστής του ενδοκυττάριου pH<sup>(11)</sup>. Σε περίπτωση συστηµατικής οξέωσης φαίνεται να καταστέλλεται η λειτουργία των NHE και NBC και να διεγείρεται η λειτουργία των CBE και CHE. Μάλιστα σ' ένα πειραµατικό µοντέλο διαπιστώθηκε ότι η µείωση του εξωκυττάριου pH συνοδεύεται από 40% της µείωσης αυτής και στο ενδοκυττάριο pH<sup>(9)</sup>. Αντίθετα σε ενδοκυττάρια οξέωση µε φυσιολογικό εξωκυττάριο pH συµβαίνει το αντίθετο, δηλαδή διέγερση των NHE και NBC και αναστολή των CBE και CHE<sup>(1)</sup>. Τα ακριβώς αντίθετα συµβαίνουν σε περίπτωση ενδοκυττάριας ή εξωκυττάριας αλκάλωσης.

Η αίσθηση του pH όµως, που έχει βρεθεί µέχρι τώρα είναι ενδοκυττάρια και έχει βρεθεί για τους NHE1<sup>(12)</sup> και AE2<sup>(13)</sup>. Αυτό σηµαίνει ότι αυτοί τουλάχιστον οι δύο µεταφορείς ενεργοποιούνται κυρίως από διαφορές στο ενδοκυττάριο pH παρά στο εξωκυττάριο. Η ρύθµιση των δύο µεταφορέων που προκαλούν διαφορά δυναµικού κατά τη λειτουργία τους που είναι οι NBC και CBE µπορεί να επηρεάζεται επίσης από την ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς και το δυναµικό ηρεµίας και ενεργείας. Έτσι η έκκριση οξέος κατά τη διάρκεια λειτουργικής δραστηριότητας µπορεί να διευκολύνεται από τη διέγερση του NBC κατά την επαναπόλωση, που είναι η πιο χρονοβόρα διαδικασία και την αναστολή του CBE<sup>(14)</sup>.

## **1.2. Επίδραση στη συσταλτικότητα της καρδιάς**

Για πάνω από 100 έτη είναι γνωστό ότι η οξυαιµία οδηγεί σε µείωση της δύναµης συστολής του καρδιακού µυός<sup>(15)</sup>. Μάλιστα, η πρώτη περίοδος µε τη µείωση της δύναµης συστολής ακολουθείται από µία περίοδο διόρθωσης, όπου και η δύναµη συστολής µερικά τουλάχιστον επανακτάται<sup>(16)</sup>. Αυτό φαίνεται να οφείλεται κυρίως στη µείωση της ευαισθησίας των πρωτεϊνών των μυικών ινιδίων στο  $Ca^{2+}$ <sup>(17)</sup>, παρά στη µεταβολή της συγκέντρωσής του στο κυτταρόπλασμα, αφού διάφορες εργασίες το έχουν βρει αυξηµένο, µειωµένο ή χωρίς µεταβολή<sup>(18)</sup>. Η µείωση αυτή της ευαισθησίας πιθανά οφείλεται στον ανταγωνισµό µεταξύ των  $H^+$  και  $Ca^{2+}$  για τις πρωτεΐνες των μυικών ινιδίων που χρησιµοποιούνται ως ρυθµιστικό διάλυµα<sup>(18)</sup>. Η διόρθωση που ακολουθεί οφείλεται πιθανά<sup>(18)</sup>:

- στη µείωση του  $Ca^{2+}$  κατά τη διαστολή,
- στην αύξηση του εύρους της κίνησης του  $Ca^{2+}$  κατά τη συστολή και

- στην διόρθωση του χρόνου κίνησης του  $\text{Ca}^{2+}$ .

Αυτό που φαίνεται να επηρεάζει τη συσταλτικότητα είναι η μεταβολή του ενδοκυττάριου κυρίως pH παρά του εξωκυττάριου, ουσιαστικά δηλαδή η μεταβολή του εξωκυττάριου pH λειτουργεί μέσω της μείωσης του ενδοκυττάριου pH που προκαλεί<sup>(19)</sup>. Σε πειραματικά μοντέλα έχει βρεθεί, ότι μία μείωση του pH κατά 0,2 συνοδεύει μία μείωση της μυικής ίνας κατά 50%<sup>(19)</sup>.

Υπάρχει σημαντική διαφορά στην ταχύτητα και το εύρος της επίδρασης της οξυαιμίας στη μυική ίνα ανάλογα με το είδος της οξέωσης. Στην αναπνευστική οξέωση η επίδραση είναι σημαντικότερη<sup>(20)</sup>. Αυτό συμβαίνει επειδή το αυξημένο  $\text{CO}_2$  εισέρχεται ταχύτερα και ανεμπόδιστα στα μυικά κύτταρα, προκαλώντας ενδοκυττάρια οξέωση από τα  $\text{H}^+$ .

Τα περισσότερα από αυτά τα δεδομένα είναι πειραματικά, σε μεμονωμένες μυικές ίνες, τμήματα μυοκαρδίου ή απομονωμένα μυοκάρδια διαφόρων ζώων. Σε ένα ζωντανό άνθρωπο με φυσιολογικό μυοκάρδιο, ανέπαφους ενδοκρινείς αδένες και φυσιολογική συμπαθητική νεύρωση του μυοκαρδίου, πολλά από αυτά τα δεδομένα αμφισβητούνται. Έτσι έχει βρεθεί ότι μικρή μείωση του συστηματικού  $\text{pH} \approx 7,2$  (όπως συνήθως συμβαίνει) δεν έχει καμία επίδραση στη δύναμη συστολής και στην ανταπόκριση στις κατεχολαμίνες φυσιολογικών μυοκαρδίων<sup>(21)</sup>. Αντίθετα, σε μυοκάρδια ασθενών με τελικού σταδίου καρδιακή ανεπάρκεια, η ήπια οξυαιμία ( $\text{pH} \approx 7,2$ ) φάνηκε να μειώνει σημαντικά και το κλάσμα εξώθησης και την ανταπόκριση στις κατεχολαμίνες<sup>(22)</sup>.

### **1.3. Άλλες επιδράσεις της οξέωσης στη μυική ίνα**

Η επίδραση της οξέωσης στην ηλεκτροφυσιολογία της μυικής ίνας είναι επίσης δεδομένη. Η επίδρασή της στο δυναμικό ενεργείας είναι πολύ μικρότερη από εκείνη στη δύναμη συστολής. Σχεδόν φυσιολογικά δυναμικά παράγονται ακόμη και σε  $\text{pH} \approx 6$ , όπου σχεδόν δεν παρατηρείται συστολή<sup>(18)</sup>. Η επίδραση στην ηλεκτροφυσιολογία της μυικής ίνας ποικίλλει και μπορεί να αφορά παράταση, αλλά και συντόμευση του δυναμικού ενεργείας, όπως και πτώση στο πλατό ή και μικρή αποπόλωση του δυναμικού ηρεμίας<sup>(18)</sup>. Αυτή η μείωση στο δυναμικό ηρεμίας μπορεί να αντιπροσωπεύει τη μείωση του ST διαστήματος, που παρατηρείται στο ηλεκτροκαρδιογράφημα κατά τη διάρκεια ισχαιμίας<sup>(5)</sup>. Επίσης η μικρή αποπόλωση στο δυναμικό ηρεμίας μπορεί να οδηγήσει σε αρρυθμίες επανεισόδου<sup>(5)</sup>. Η περιοχική και

όχι συστηματική οξέωση μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της διασποράς των δυναμικών ενεργείας, οπότε μία ίνα που έχει επαναπολωθεί ερεθίζεται από διπλανή που βρίσκεται σε επαναπόλωση και δημιουργούνται έτσι αρρυθμίες<sup>(18)</sup>. Αρρυθμίες όμως μπορούν να δημιουργηθούν και λόγω επίδρασης της συστηματικής οξυαιμίας σε ίνες με διαφορετικό προφίλ μεταφορέων, λ.χ. μεταξύ της επικαρδιακής και υπενδοκαρδιακής μοίρας<sup>(23)</sup>.

#### 1.4. Επίδραση στις κατεχολαμίνες

Από πολύ παλιά έγιναν αντιληπτές οι διαφορές στα πειράματα που γίνονταν σε άθικτα πειραματόζωα και σε μεμονωμένες μυικές ίνες, τμήματα μυοκαρδίου ή απομονωμένα μυοκάρδια διαφόρων ζώων<sup>(24)</sup>. Οι διαφορές αυτές φαίνεται να οφείλονται στη διέγερση του συμπαθητικού και την έκκριση κατεχολαμινών. Πράγματι η οξυαιμία έχει συνδεθεί από πολύ παλιά με τις κατεχολαμίνες<sup>(24,25)</sup>. Σε άθικτα πειραματόζωα χωρίς τη χορήγηση β-αναστολέων, η γαλακτική οξέωση όταν ήταν ήπια και όχι άμεση, προκαλούσε αύξηση της δύναμης συστολής και δεν επηρέαζε τον καρδιακό ρυθμό. Μόνο όταν έφτανε σε ακραία για τη ζωή επίπεδα (pH=6,8) επηρέαζε το κλάσμα εξώθησης<sup>(25)</sup>. Η οξυαιμία οδηγεί σε αύξηση των κατεχολαμινών με πολλούς τρόπους:

- με τον ερεθισμό του καρωτιδικού σωματίου από τη δευτεροπαθή υπέρπνοια,
- με ερεθισμό των εγκεφαλικών κέντρων από την υπερκαπνία και
- με απευθείας δράση στις συμπαθητικές νευρικές απολήξεις και στο φλοιό των επινεφριδίων<sup>(24)</sup>.

Μία ακόμη επίδραση είναι η μείωση της ανταπόκρισης του μυοκαρδίου στη δράση των κατεχολαμινών από την οξυαιμία. Αυτή η παρατήρηση έχει γίνει αντικείμενο διχογνωμίας από παλιά<sup>(24)</sup>. Θεωρείται ότι η διέγερση από την οξυαιμία του ενδογενούς συμπαθητικού είναι τόσο μεγάλη, ώστε η περαιτέρω διέγερσή του ή η χορήγηση κατεχολαμινών ενδοφλεβίως έχει έτσι κι αλλιώς μικρή ανταπόκριση στο μυοκάρδιο, αφού και οι υποδοχείς είναι «κορεσμένοι»<sup>(24)</sup>. Αυτή η μείωση της ανταπόκρισης του μυοκαρδίου στη δράση των κατεχολαμινών από την οξυαιμία μπορεί να οφείλεται στη μείωση:

- του cAMP μέσω μείωσης της δραστηριότητας της αδενυλοκυκλάσης,
- του αριθμού των αδρενεργικών υποδοχέων,

- της συγγένειας με τους αγωνιστές τους,
- της ευαισθησίας των μυικών ινιδίων στο  $\text{Ca}^{2+}$  και
- της δραστηριότητας του καναλιού  $\text{Ca}^{2+}$  του σαρκοπλασματικού δικτύου<sup>(26)</sup>.

Οι κατεχολαμίνες που μπορεί να χορηγηθούν επηρεάζονται διαφορετικά από την οξέωση. Φαίνεται ότι περισσότερο μειώνεται η δράση της αδρεναλίνης, της νοραδρεναλίνης, της φενυλεφρίνης και λιγότερο η δράση της ισοπροτερελόνης<sup>(27)</sup>.

Η προσπάθεια όμως αύξησης της ινότροπης δράσης του μυοκαρδίου σε φάση οξυαιμίας είναι πολλές φορές ζωτικής σημασίας για τους ασθενείς. Ο στόχος των φαρμάκων που χορηγούνται είναι η αύξηση του ενδοκυττάριου cAMP και του  $\text{Ca}^{2+}$ , είτε διαμέσου διέγερσης των β-αδρενεργικών υποδοχέων, είτε μέσω μείωσης της αποδόμησης του cAMP με αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης<sup>(28)</sup>. Ένας άλλος στόχος είναι η αύξηση της ευαισθησίας των μυικών ινιδίων στο  $\text{Ca}^{2+}$ , όπως με τη χρήση της λεβοσιμεντάνης<sup>(29)</sup>.

### **1.5. Άλλες επιδράσεις της οξυαιμίας**

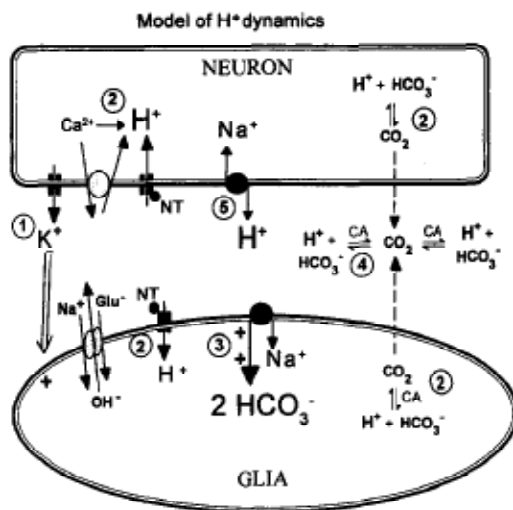
Οι επιδράσεις της οξυαιμίας, που αν και δεν αφορούν την καρδιά μπορεί να την επηρεάσουν, περιλαμβάνουν την περιφερική αγγειοδιαστολή των αρτηριολίων, τη σύσπαση των μεγάλων φλεβικών στελεχών και την αγγειοσύσπαση των πνευμονικών αρτηριών. Η οξυαιμία πολλές φορές συνοδεύεται και από ηλεκτρολυτικές διαταραχές, όπως πολύ συχνά από υπερκαλιαιμία που κι αυτή μπορεί να επηρεάσει το μυοκάρδιο.

## **2. Επίδραση στον εγκέφαλο**

Τα εγκεφαλικά κύτταρα είναι καλά προστατευμένα από τις συστηματικές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας. Έχουν γύρω τους ένα εξωκυττάριο υγρό, που αποτελεί ισχυρό ρυθμιστικό διάλυμα και είναι απομονωμένα από τις διαταραχές του αίματος με τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, που είναι αδιαπέραστος σε ιόντα όπως τα  $\text{H}^+$  και  $\text{HCO}_3^-$ . Το  $\text{CO}_2$  όμως ως αέριο μπορεί να διαχυθεί και να περάσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Γι αυτό και η επίδραση των οξεοβασικών διαταραχών που μελετήθηκαν είναι κυρίως η αναπνευστική οξέωση και αλκάλωση<sup>(30)</sup>.

## 2.1. Ρύθμιση του pH των εγκεφαλικών κυττάρων

Οι μεταφορείς που συμμετέχουν στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας<sup>(31)</sup> των εγκεφαλικών κυττάρων είναι ο αντιμεταφορέας  $\text{Na}^+\text{-H}^+$  (NHE) που βγάζει  $\text{H}^+$  από τα κύτταρα, ο αντιμεταφορέας  $\text{Cl}^-\text{-HCO}_3^-$  (AE) εξαρτώμενος και μη από το  $\text{Na}^+$  και ο ηλεκτρογενετικός συµμεταφορέας  $\text{Na}^+\text{-2HCO}_3^-$  (NBC) που συνήθως εισάγει  $\text{HCO}_3^-$  και βρίσκεται κυρίως στα νευρογλοιακά κύτταρα. Στα νευρογλοιακά κύτταρα βρίσκεται κυρίως και η καρβονική ανυδράση που υδρολύει το  $\text{CO}_2$  για την παραγωγή  $\text{HCO}_3^-$  και  $\text{H}^+$ . Επίσης υπάρχουν και μεταφορείς γαλακτικών σε συνδυασµό με διάφορα κατιόντα. Ίσως κάποιος ρόλος διαδραµατίζει και µία  $\text{H}^+\text{-ATPάση V-τύπου}$  που έχει βρεθεί σε αστροκύτταρα του ιππόκαµπου. Επίσης ο συµμεταφορέας  $\text{Na}^+\text{-γλυκόζης}$  µε παράλληλη έξοδο  $\text{OH}^-$ . Ορισµένοι ερευνητές υπονοούν και την ύπαρξη αντιμεταφορέα  $\text{Ca}^{2+}\text{-H}^+$ , αλλά δεν είναι σίγουρο κάτι τέτοιο. Αυτοί οι μεταφορείς φαίνονται στην **εικόνα 2**.



**Εικόνα 2:** Οι μεταφορείς που συμμετέχουν στη ρύθμιση του pH στον εγκέφαλο. Από Deitmer JW, Rose CR. *Prog Neurobiol* 1996; 48(2): 73-103

Κυρίως η ρύθμιση του pH στον εγκέφαλο φαίνεται ότι γίνεται από τα νευρογλοιακά κύτταρα<sup>(31)</sup>. Ρυθμίζουν το pH στον εξωκυττάριο χώρο. Από αυτά εξαρτάται και η εξωγενής ρύθμιση, αλλά και η ενδογενής, από την ενδοκυττάρια παραγωγή οξέος.

## 2.2. Επίδραση της οξέωσης

Η ενδοκυττάρια οξέωση των εγκεφαλικών κυττάρων κυρίως στα πλαίσι-  
σια ισχαιμίας έχει μελετηθεί αρκετά και φαίνεται ότι συντελεί στην εγκεφα-  
λική βλάβη<sup>(32)</sup>. Αντίθετα όμως η επίδραση της συστηματικής οξέωσης δεν  
έχει μελετηθεί αρκετά.

Τα συμπτώματα από τον εγκέφαλο που παρουσιάζουν οι ασθενείς με  
οξέωση όπως οι γνωστικές δυσλειτουργίες, άγχος, σπασμοί, ληθαργική  
κατάσταση, απώλεια αισθήσεων κ.ά, θα πρέπει να οφείλονται στην οξέω-  
ση, αλλά και στις υπόλοιπες διαταραχές που μπορεί να την προκαλούν ή  
να τη συνοδεύουν. Όμως τον μηχανισμό που προκαλούνται τα συμπτώ-  
ματα αυτά, αλλά και την εγκεφαλική δυσλειτουργία που προκαλείται δεν τα  
γνωρίζουμε με ακρίβεια<sup>(33)</sup>. Σχετικά πρόσφατα πιθανολογείται ότι η βλάβη  
που προκαλεί η οξέωση γίνεται διαμέσου βλάβης στους GABAνεργικούς  
νευρώνες του εγκεφαλικού φλοιού<sup>(34)</sup> και μάλιστα με τη μεταφορά της το-  
ξικότητας από τα αστροκύτταρα που περιβάλλουν τις συνάψεις τους<sup>(33)</sup>.  
Οι GABAνεργικοί νευρώνες ελέγχουν με συγκεκριμένες κωδικοποιήσεις τη  
λειτουργικότητα άλλων νευρώνων και τελικά τη διαμόρφωση της συμπε-  
ριφοράς και των γνωστικών λειτουργιών, όπως η μάθηση, η μνήμη κ.ά<sup>(34)</sup>.  
Επίσης έχει βρεθεί ότι η αναπνευστική οξέωση προκαλεί διαταραχή σε  
νευρώνες του υποθαλάμου που είναι υπεύθυνοι για τη θερμορρύθμιση<sup>(35)</sup>.

Μία όμως διαταραχή που προκαλεί η αναπνευστική οξέωση και είναι  
γνωστή από παλιά είναι το εγκεφαλικό οίδημα. Αναφέρεται μία αύξηση του  
ύδατος στον εγκέφαλο κατά 12,6%<sup>(36)</sup> μετά από υπερκαπνία, αλλά και υπο-  
ξία. Η συμμετοχή της υποξίας στη δημιουργία του εγκεφαλικού οιδήματος  
θα πρέπει να είναι σημαντική, αλλά πολύ συχνά σε ασθενείς, η υποξία  
συνοδεύει την υπερκαπνία και ίσως η οξέωση συνεισφέρει στην τελική εκ-  
δήλωση νευρολογικής βλάβης από την υποξία<sup>(37)</sup>.

Η υπερκαπνική αλλά και η νορμοκαπνική οξέωση συνοδεύονται από  
αγγειοδιαστολή των εγκεφαλικών αρτηριολίων και αύξηση της εγκεφαλι-  
κής αιματικής ροής<sup>(38,39)</sup>. Αυτό συμβαίνει μόνο στις οξείες μορφές. Αυτή η  
αγγειοδιαστολή γίνεται διαμέσου NO και καναλιών K<sup>+</sup> που εξαρτώνται από  
το ATP και καναλιών K<sup>+</sup> εξαρτώμενα από Ca<sup>2+</sup><sup>(39)</sup>. Αυτή η αγγειοδιαστολή  
φαίνεται να προκαλεί αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης.

Ορισμένες μορφές μεταβολικής οξέωσης συνδέονται με εγκεφαλική  
βλάβη που δεν προκαλείται όμως από την οξέωση. Κλασικό παράδειγ-

μα είναι η διαβητική κετοξέωση, όπου κυρίως σε παιδιά μπορεί να προκαλέσει σημαντική βλάβη. Ο συνδυασμός της υπογκαιμίας, της οξέωσης, της υπερωσμωτικότητας και της υπεργλυκαιμίας κατά τη φάση διόρθωσης μπορεί να προκαλέσει εγκεφαλικό οίδημα<sup>(40)</sup>. Ένα ακόμη παράδειγμα είναι η D-γαλακτική οξέωση με πρόκληση της εγκεφαλικής βλάβης από το D-γαλακτικό<sup>(41)</sup>. Η λήψη μεθανόλης μπορεί επίσης να προκαλέσει μεταβολική οξέωση και εγκεφαλική βλάβη<sup>(42,43)</sup>.

### 3. Βιβλιογραφία

1. Vaughan-Jones RD, Spitzer KW, Swietach P. Intracellular pH regulation in heart. *J Mol Cell Cardiol* 2009; 46(3): 318-331.
2. Bountra C, Vaughan-Jones RD. Effect of intracellular and extracellular pH on contraction in isolated, mammalian cardiac muscle. *J Physiol* 1989; 418: 163-87.
3. Allen DG, Orchard CH. The effects of changes of pH on intracellular calcium transients in mammalian cardiac muscle. *J Physiol* 1983; 335: 555-567.
4. Choi HS, Trafford AW, Orchard CH, Eisner DA. The effect of acidosis on systolic  $Ca^{2+}$  and sarcoplasmic reticulum calcium content in isolated rat ventricular myocytes. *J Physiol* 2000; 529(Pt 3): 661-668.
5. Orchard CH, Cingolani HE. Acidosis and arrhythmias in cardiac muscle. *Cardiovasc Res* 1994; 28(9): 1312-1319.
6. Garlick PB, Radda GK, Seeley PJ. Studies of acidosis in the ischaemic heart by phosphorus nuclear magnetic resonance. *Biochem J* 1979; 184(3): 547-554.
7. Vaughan-Jones RD, Villafuerte FC, Swietach P, Yamamoto T, Rossini A, Spitzer KW. pH-Regulated  $Na^{+}$  influx into the mammalian ventricular myocyte: the relative role of  $Na^{+}$ - $H^{+}$  exchange and  $Na^{+}$ - $HCO$  Co-transport. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17(Suppl 1): S134-S140.
8. Vaughan-Jones RD, Spitzer KW. Role of bicarbonate in the regulation of intracellular pH in the mammalian ventricular myocyte. *Biochem Cell Biol* 2002; 80(5): 579-596.
9. Sun B, Leem CH, Vaughan-Jones RD. Novel chloride-dependent acid loader in the guinea-pig ventricular myocyte: part of a dual acid-loading mechanism. *J Physiol* 1996; 495(Pt 1): 65-82.



10. Poole RC, Halestrap AP, Price SJ, Levi AJ. The kinetics of transport of lactate and pyruvate into isolated cardiac myocytes from guinea pig. Kinetic evidence for the presence of a carrier distinct from that in erythrocytes and hepatocytes. *Biochem J* 1989; 264(2): 409-418.
11. Juel C, Halestrap AP. Lactate transport in skeletal muscle - role and regulation of the monocarboxylate transporter. *J Physiol* 1999; 517(Pt 3): 633-642.
12. Fliiegel L, Dyck JR, Wang H, Fong C, Haworth RS. Cloning and analysis of the human myocardial Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger. *Mol Cell Biochem* 1993; 125(2): 137-143.
13. Stewart AK, Chernova MN, Kunes YZ, Alper SL. Regulation of AE2 anion exchanger by intracellular pH: critical regions of the NH(2)-terminal cytoplasmic domain. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 281(4): C1344-C1354.
14. Shcheynikov N, Wang Y, Park M, et al. Coupling modes and stoichiometry of Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> exchange by slc26a3 and slc26a6. *J Gen Physiol* 2006; 127(5): 511-524.
15. Gaskell WH. On the tonicity of the heart and blood Vessels. *J Physiol* 1880; 3(1): 48-92.
16. Harrison SM, Frampton JE, McCall E, Boyett MR, Orchard CH. Contraction and intracellular Ca<sup>2+</sup>, Na<sup>+</sup>, and H<sup>+</sup> during acidosis in rat ventricular myocytes. *Am J Physiol* 1992; 262(2 Pt 1): C348-C357.
17. Solaro RJ, el-Saleh SC, Kentish JC. Ca<sup>2+</sup>, pH and the regulation of cardiac myofilament force and ATPase activity. *Mol Cell Biochem* 1989; 89(2): 163-167.
18. Crampin EJ, Smith NP, Langham AE, Clayton RH, Orchard CH. Acidosis in models of cardiac ventricular myocytes. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci* 2006; 364(1842): 1171-1186.
19. Poole-Wilson PA. Regulation of intracellular pH in the myocardium; relevance to pathology. *Mol Cell Biochem* 1989; 89(2): 151-155.
20. Orchard CH, Kentish JC. Effects of changes of pH on the contractile function of cardiac muscle. *Am J Physiol* 1990; 258(6 Pt 1): C967-C981.
21. Schotola H, Sossalla S, Rajab TK, et al. Influence of mild metabolic acidosis on cardiac contractility and isoprenaline response in isolated ovine myocardium. *Artif Organs* 2011; 5(11): 1065-1074.

22. Schotola H, Toischer K, Popov AF, et al. Mild metabolic acidosis impairs the  $\beta$ -adrenergic response in isolated human failing myocardium. *Crit Care* 2012; 16(4): R153.

23. Antzelevitch C, Sicouri S, Litovsky SH, et al. Heterogeneity within the ventricular wall. Electrophysiology and pharmacology of epicardial, endocardial, and M cells. *Circ Res* 1991; 69(6): 1427-1449.

24. Mitchell JH, Wildenthal K, Johnson RL Jr. The effects of acid-base disturbances on cardiovascular and pulmonary function. *Kidney Int* 1972; 1(5): 375-389.

25. Wildenthal K, Mierzwiak DS, Myers RW, Mitchell JH. Effects of acute lactic acidosis on left ventricular performance. *Am J Physiol* 1968; 214(6): 1352-1359.

26. Hagiya K, Takahashi H, Isaka Y, Inomata S, Tanaka M. Influence of acidosis on cardiotoxic effects of colforsin and epinephrine: a dose-response study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013; 27(5): 925-932.

27. Kaplan JA, Guffin AV, Yin A. The effects of metabolic acidosis and alkalosis on the response to sympathomimetic drugs in dogs. *J Cardiothorac Anesth* 1988; 2(4): 481-487.

28. Tanaka M, Ishikawa T, Nishikawa T, Goto K, Sato S. Influence of acidosis on cardiotoxic effects of milrinone. *Anesthesiology* 1998; 88(3): 725-734.

29. Toller W, Wölkart G, Stranz C, Metzler H, Brunner F. Contractile action of levosimendan and epinephrine during acidosis. *Eur J Pharmacol* 2005; 507(1-3): 199-209.

30. Rehn Crona S. Brain acidosis. *Ann Emerg Med* 1985; 14(8): 770-776.

31. Deitmer JW, Rose CR. pH regulation and proton signalling by glial cells. *Prog Neurobiol* 1996; 48(2): 73-103.

32. Chu XP, Xiong ZG. Acid-sensing ion channels in pathological conditions. *Adv Exp Med Biol* 2013; 961: 419-431.

33. Huang L, Zhao S, Lu W, Guan S, Zhu Y, Wang JH. Acidosis-induced dysfunction of cortical GABAergic neurons through astrocyte-related excitotoxicity. *PLoS One* 2015; 10(10): e0140324.

34. Li F, Liu X, Su Z, Sun R. Acidosis leads to brain dysfunctions through impairing cortical GABAergic neurons. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 410(4): 775-779.

35. Wright CL, Boulant JA. Carbon dioxide and pH effects on temperature-sensitive and -insensitive hypothalamic neurons. *J Appl Physiol* (1985). 2007; 102(4): 1357-1366.
36. Bakay L, Lee JC. The effect of acute hypoxia and hypercapnia on the ultrastructure of the central nervous system. *Brain* 1968; 91(4): 697-706.
37. Paljärvi L, Söderfeldt B, Kalimo H, Olsson Y, Siesjö BK. The brain in extreme respiratory acidosis. A light- and electron-microscopic study in the rat. *Acta Neuropathol* 1982; 58(2): 87-94.
38. Horiuchi T, Dietrich HH, Hongo K, Goto T, Dacey RG Jr. Role of endothelial nitric oxide and smooth muscle potassium channels in cerebral arteriolar dilation in response to acidosis. *Stroke* 2002; 33(3): 844-849.
39. Lindauer U, Vogt J, Schuh-Hofer S, Dreier JP, Dirnagl U. Cerebrovascular vasodilation to extraluminal acidosis occurs via combined activation of ATP-sensitive and Ca<sup>2+</sup>-activated potassium channels. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003; 23(10): 1227-1238.
40. Levin DL. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9(3): 320-329.
41. HtYTE N, White L, Sandhu G, Jones J, Meisels I. An extreme and life-threatening case of recurrent D-lactate encephalopathy. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(4): 1432-1435.
42. Galvez-Ruiz A, Elkhamary SM, Asghar N, Bosley TM. Visual and neurologic sequelae of methanol poisoning in Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2015; 36(5): 568-574.
43. Singh A, Samson R, Girdhar A. Portrait of a methanol-intoxicated brain. *Am J Med* 2011; 124(2): 125-127.

## Ερωτήσεις

**1. Σε ασθενή με οξέωση πιο ινότροπο φάρμακο πρέπει να δώσουμε για να έχουμε καλύτερο αποτέλεσμα;**

α) Αδρεναλίνη;

β) Φαινυλεφρίνη;

γ) Νοραδρεναλίνη;

δ) Ισοπροτερελόνη;

**2. Ένας ασθενής με  $pH=7,15$ , με ελεύθερο ιστορικό θα παρουσιάζει οπωσδήποτε από την καρδιά:**

- α) Μείωση του κλάσματος εξώθησης της αριστεράς κοιλίας;
- β) Έντονη βραδυκαρδία;
- γ) Ανάπτυξη οξείας καρδιακής ανεπάρκειας;
- δ) Κανένα πρόβλημα από την καρδιά;

**3. Οι ασθενείς με οξυαιμία έχουν:**

- α) Συμπαθητικοτονία;
- β) Παρασυμπαθητικοτονία;
- γ) Αυξημένα επίπεδα ασβεστίου;
- δ) Μειωμένα επίπεδα ασβεστίου;

**4. Οι ασθενείς με υπερκαπνία έχουν:**

- α) Αγγειοδιαστολή εγκεφαλικών αρτηριολίων;
- β) Αγγειοσυστολή εγκεφαλικών αρτηριολίων, γι' αυτό έχουν και συμπτώματα από το ΚΝΣ;
- γ) Αλλοιώσεις στα βασικά γάγγλια;
- δ) Τίποτα από τα παραπάνω;

**5. Ασθενής με μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων και αυξημένο ωσμωτικό χάσμα με βαριά εγκεφαλική δυσλειτουργία μπορεί να έχει:**

- α) Μηνιγγίτιδα από *E. Coli K1*;
- β) Διαβητική κετοξέωση;
- γ) Δηλητηρίαση από μεθανόλη;
- δ) Τίποτα από τα παραπάνω;

**Απαντήσεις**

- 1. δ
- 2. δ
- 3. α
- 4. α
- 5. γ

# Επιπτώσεις της οξέωσης στους μύες, τα νεύρα και το έντερο

**Χρήστος Πλέρος,**

Νεφρολόγος, Επιμελητής Β', Νεφρολογικό Τμήμα Γ.Ν. Χανίων

## Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Επιπτώσεις της οξέωσης στους μύες
  - 2.1. Επιπτώσεις της οξέωσης στην ομοιόσταση του μυϊκού ιστού
  - 2.2. Επιπτώσεις της οξέωσης στη λειτουργία του μυϊκού ιστού
3. Επιπτώσεις της οξέωσης στα νεύρα
4. Επιπτώσεις της οξέωσης στο έντερο
5. Βιβλιογραφία

## Κύρια σημεία

- Η ευθεία συσχέτιση της  $[H^+]$  με συγκεκριμένο κλινικό αποτέλεσμα αποτελεί εξαιρετικά δύσκολο εγχείρημα
- Η χρόνια μεταβολική οξέωση αποτελεί καταβολικό ερέθισμα για τους μύες και αναστέλλει τη φυσιολογική σωματική ανάπτυξη των παιδιών
- Η αποτελεσματική διόρθωση της μεταβολικής οξέωσης της χρόνιας νεφρικής νόσου μειώνει πιθανότατα τη νοσηρότητα, χωρίς όμως να είναι γνωστές οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της
- Αδιευκρίνιστος παραμένει ο ρόλος της οξέωσης στο μυϊκό κάματο με πολλά αντικρουόμενα πειραματικά δεδομένα
- Η μεταβολική οξέωση σχετίζεται με γενικευμένη αγγειοδιαστολή, με πιθανή εξαίρεση τα πνευμονικά αγγεία
- Ιοντικοί διάλυοι στην επιφάνεια των αισθητικών νευρώνων αντιλαμβάνονται τις μεταβολές του pH και εκπολώνουν τα κύτταρα, δημιουργώντας την αντίληψη του πόνου
- Η οξινοποίηση του εξωκυττάριου περιβάλλοντος από τα καρκινικά κύτταρα ίσως αποτελεί βασικό μηχανισμό έκλυσης του ανθεκτικού πόνου που συνοδεύει τη νόσο
- Το έντερο συμμετέχει ενεργά στην αντιρρόπηση της μεταβολικής οξέωσης απορροφώντας buffers και εκκρίνοντας  $H^+$

## 1. Εισαγωγή

Η επίτευξη σταθερής συγκέντρωσης ιόντων υδρογόνου ( $[H^+]$ ), η οποία χάριν ευκολίας εκφράζεται μαθηματικά μέσω του μεγέθους που ονομάζουμε pH ( $pH = -\log[H^+]$ ), αποτελεί βασικό στόχο των ομοιοστατικών μηχανισμών

του ανθρώπινου οργανισμού. Πιθανές αποκλίσεις οδηγούν σε μεταβολές στη δομή και τη λειτουργία κυρίως των πρωτεϊνών, αλλά και άλλων ενδοκυττάρων συστατικών, με άμεσο αποτέλεσμα τη διαταραχή της φυσιολογικής κυτταρικής λειτουργίας. Τα ιόντα  $H^+$  παρουσιάζουν υψηλή συγγένεια για τα μόρια της ιστιδίνης και αύξηση της  $[H^+]$  οδηγεί σε αλλαγή του φορτίου, του σχήματος και της λειτουργικότητας των πρωτεϊνών με συστατικό το συγκεκριμένο αμινοξύ<sup>(1)</sup>. Οι μεταβολές της ενδοκυττάριας  $[H^+]$  εκφράζονται συνήθως ικανοποιητικά από το εξωκυττάριο pH, το οποίο είναι εύκολα μετρήσιμο στην καθημερινή κλινική πράξη και καθοδηγεί τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Η διατήρηση σταθερής  $[H^+]$  στον άνθρωπο επιτελείται κατά κύριο λόγο διαμέσου της φυσιολογικής λειτουργίας των πνευμόνων και των νεφρών. Αποτυχία επαρκούς εξουδετέρωσης του φορτίου  $H^+$  οδηγεί σε οξεοβασικές διαταραχές που χαρακτηρίζονται ως αναπνευστικές και μεταβολικές αντίστοιχα.

Η οξέωση, αναπνευστική ή μεταβολική, αποτελεί σχεδόν πάντοτε μία από τις πολλές βιοχημικές παραμέτρους μιας υποκείμενης παθοφυσιολογικής διαδικασίας και ως εκ τούτου είναι εξαιρετικά δύσκολη η ευθεία συσχέτιση της  $[H^+]$  με συγκεκριμένο κλινικό αποτέλεσμα. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν η γαλακτική οξέωση στα πλαίσια γενικευμένης ιστικής υποξίας και η μεταβολική οξέωση της χρόνιας νεφρικής νόσου, όπου οι μεταβολές του pH συνοδεύουν ένα πολύ ευρύ φάσμα κλινικών και βιοχημικών εκδηλώσεων. Αξίζει να αναφερθεί ότι και στην περίπτωση της D-γαλακτικής οξέωσης, όπου η αύξηση της  $[H^+]$  οφείλεται σε απορρόφηση D-γαλακτικού οξέος από το έντερο, οι κλινικές εκδηλώσεις φαίνεται να προκύπτουν ως αποτέλεσμα απορρόφησης άλλων τοξινών και όχι της προκύπτουσας μεταβολικής οξέωσης<sup>(2)</sup>. Η μελέτη της επίδρασης του όξινου pH στους διάφορους ιστούς in vivo καθίσταται κατά συνέπεια δυσχερής και έως τώρα τα περισσότερα δεδομένα προέρχονται από in vitro πειραματικά μοντέλα και από μελέτες σε πειραματόζωα. Αντικείμενο της εισήγησης αυτής αποτελεί η περιγραφή των επιπτώσεων της οξέωσης στο μυϊκό ιστό, στο περιφερικό νευρικό σύστημα και στο έντερο.

## **2. Επιπτώσεις της οξέωσης στους μύες**

### **2.1. Επιπτώσεις της οξέωσης στην ομοιόσταση του μυϊκού ιστού**

Σύμφωνα με κλινικές παρατηρήσεις, αρκετά είναι τα δεδομένα που υποδεικνύουν ένα σημαντικό ρόλο της μεταβολικής οξέωσης στην πρόκληση αρνητικού ισοζυγίου αζώτου, του στοιχείου που αντιπροσωπεύει την πρωτεϊνική σύσταση του οργανισμού. Οι σημαντικότερες in vivo παρατηρήσεις προς αυτή την κατεύθυνση προέρχονται από μελέτη των επιπτώσεων της θεραπείας με αλκάλια στην ομοιόσταση του μυϊκού ιστού. Διόρθωση της μεταβολικής οξέωσης μέσω αλκαλικών διαλυμάτων ομαλοποιεί την ανάπτυξη παιδιών με οικογενή ή ιδιοπαθή νεφροσωληναριακή οξέωση<sup>(3)</sup>. Η αποτελεσματική αντιμετώπιση της μεταβολικής οξέωσης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) υπό περιτοναϊκή κάθαρση, μέσω τροποποίησης των περιτοναϊκών διαλυμάτων ή με από του στόματος χορήγηση αλκάλων, σχετίζεται με βελτίωση της θρέψης και μείωση της νοσηρότητας. Ανεπαρκή είναι τα δεδομένα αναφορικά με τις μακροχρόνιες επιπτώσεις της χορήγησης αλκάλων σε ασθενείς με ΧΝΝ, δεδομένου του εμφανούς κινδύνου πρόκλησης υπερογκαιμίας, ως αποτέλεσμα του ηλεκτρολυτικού φορτίου των αλκαλικών ενώσεων<sup>(4,5)</sup>. Μία συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας το 2007 επεσήμανε την ανεπάρκεια δεδομένων για διεξαγωγή μετα-ανάλυσης και κατέληξε στο συμπέρασμα της έλλειψης επαρκών αποδεικτικών στοιχείων για να στηρίξουν ξεκάθαρα επίσημη σύσταση για διόρθωση της μεταβολικής οξέωσης με χορήγηση αλκάλων σε ασθενείς με ΧΝΝ<sup>(6)</sup>. Σε εξέλιξη βρίσκεται αυτή τη στιγμή μεγάλη τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη για τα πιθανά οφέλη χορήγησης αλκάλους σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου III και IV<sup>(7)</sup>.

Η μεταβολική οξέωση δρα ενισχυτικά στον καταβολισμό των πρωτεϊνών με τη διαμεσολάβηση των γλυκοκορτικοειδών, όπως φάνηκε από πειράματα σε αρουραίους με ή χωρίς αμφοτερόπλευρη επινεφριδεκτομή<sup>(8)</sup>. In vivo παρατηρήσεις σε πειραματόζωα, αλλά και στον άνθρωπο συσχετίζουν τη μεταβολική οξέωση με αναστολή της αναβολικής δραστηριότητας του μυϊκού κυττάρου<sup>(9,10,11)</sup>. Επιπλέον φαίνεται ότι σχετίζεται με την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη και συνεπαγόμενη απώλεια μυϊκής μάζας στους ασθενείς με ΧΝΝ. Είναι εξάλλου γνωστό ότι οι ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια εμφανίζουν ταχύτερο ρυθμό απώλειας μυϊκής μάζας, συγκριτικά με ασθενείς χωρίς σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) σε πληθυσμό ασθενών με ΧΝΝ τελικού σταδίου<sup>(12)</sup>. Η πτώση του εξωκυττάρου pH αναστέλλει τη δραστηριότητα του μεταφορέα της L-γλουταμίνης SNAT2, εξαντλεί τα αποθέματα αμινοξέων του μυϊκού κυττάρου και ενεργοποιεί την πρωτεολυτική

διαδικασία στο πρωτεάσωμα. Η αναστολή του SNAT2 μπλοκάρει το ένζυμο phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) και το μονοπάτι του mTOR, καθιστά το κύτταρο ανθεκτικό στην αναβολική δράση της ινσουλίνης και οδηγεί επιπλέον σε αναστολή της πρωτεϊνοσύνθεσης. Εκτός από τη μεταβολική οξέωση, ο μεταφορέας SNAT2 φαίνεται ότι αναστέλλεται και από τη συνολική επίδραση του ουραιμικού περιβάλλοντος και η έκφρασή του σε ασθενείς με ΧΝΝ έχει υπολογιστεί κατά 23% χαμηλότερα σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό, καθιστώντας τον πιθανό θεραπευτικό στόχο για την πρόληψη της ουραιμικής καχεξίας<sup>(13,14)</sup>.

Κομβικής σημασίας θεωρείται η ικανότητα ενός κυττάρου ή ιστού να προσαρμόζεται στις μεταβολές του εξωκυττάρου pH. Τα μυϊκά κύτταρα εμφανίζονται ανθεκτικότερα στην επίδραση των ιόντων H<sup>+</sup> συγκριτικά με κύτταρα του κεντρικού νευρικού συστήματος και του δέρματος. Αυτό πιθανότατα επιτυγχάνεται με τροποποίηση της δράσης των διαμεσολαβητών εισόδου και εξόδου οξέων από το κύτταρο, με στόχο την ελαχιστοποίηση της ενδοκυττάριας οξέωσης. Αξιοσημείωτη είναι η ετερογένεια που παρουσιάζουν κύτταρα του ίδιου ιστού ως προς την ευαισθησία απέναντι στο όξινο pH. Ενώ αρκετά εμφανίζονται πολύ ανθεκτικά, άλλα εισέρχονται σε φάση απόπτωσης ακόμη και με μικρές αυξήσεις της εξωκυττάριας [H<sup>+</sup>]. Για την ερμηνεία του φαινομένου έχει προταθεί η θεωρία των «αλτρουστικών» κυττάρων, σύμφωνα με την οποία οι ιστοί θυσιάζουν ορισμένα κύτταρα, επιβαρύνοντάς τα με το όξινο φορτίο, με σκοπό τη διάσωση του συνόλου. Βέβαια κάτι τέτοιο για να αποδειχτεί απαιτεί ακριβείς μετρήσεις του ενδοκυττάρου pH κύτταρο προς κύτταρο, κάτι μάλλον αδύνατο με τα υπάρχοντα μέσα<sup>(15)</sup>. Εκτός από τον μεταβολισμό των αμινοξέων και των πρωτεϊνών, η μεταβολική οξέωση επηρεάζει πλήθος άλλων βιοχημικών διεργασιών στο μυϊκό κύτταρο. Υγιείς εθελοντές με μεταβολική οξέωση μετά από λήψη NH<sub>4</sub>Cl παρουσιάζουν μειωμένη παραγωγή γαλακτικού οξέος κατά τη διάρκεια άσκησης, λόγω αναστολής της διαδικασίας της γλυκογονόλυσης και αποτελεσματικότερου συγχρονισμού της με τον κύκλο του Krebs. Το όξινο pH φαίνεται να επηρεάζει άμεσα τη δραστηριότητα βασικών ενζύμων, όπως η φωσφορυλάση του γλυκογόνου και η πυρουβική δεϋδρογενάση, με αποτέλεσμα την τροποποίηση του ενεργειακού προφίλ του μυϊκού κυττάρου<sup>(16)</sup>. Επιπλέον αυξάνει σε επίπεδο μεταγραφής τη δραστηριότητα της οξυγενάσης της αίμης, ενός ενζύμου σημαντικού για τη δραστηριότητα μεταξύ των λείων μυϊκών ινών<sup>(17)</sup>.



## 2.2. Επιπτώσεις της οξέωσης στη λειτουργία του μυϊκού ιστού

Η ικανότητα των μυϊκών ινών για σύσπαση και χάλαση αποτελεί τη βάση της λειτουργικής τους σημασίας. Η εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης μετά από κατάλληλο ερέθισμα μεταβάλλει την ιοντική ισορροπία στο κυτταρόπλασμα, εκπολώνει τη μεμβράνη του σαρκοπλασματικού δικτύου και οδηγεί σε απελευθέρωση ασβεστίου, με τελικό αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του μηχανισμού της μυϊκής συστολής. Η μείωση της αποτελεσματικότητας της μυϊκής σύσπασης ονομάζεται μυϊκός κάματος και είναι συνήθως, αλλά όχι αποκλειστικά, αποτέλεσμα έντονης, επαναλαμβανόμενης και παρατεταμένης ενεργοποίησης του συσταλτικού μηχανισμού των μυϊκών κυττάρων. Η παθοφυσιολογία του μυϊκού κάματος και ο ρόλος της μεταβολικής οξέωσης ως εμπλεκόμενου παράγοντα αποτελούν έως σήμερα αντικείμενο συνεχιζόμενης έρευνας.

Αδιαμφισβήτητα θεωρούνται ορισμένα συμπεράσματα σχετικά με την οξέωση και την αποτελεσματικότητα της μυϊκής σύσπασης:

- μυϊκές συσπάσεις υψηλής έντασης οδηγούν σε μεγάλη πτώση του pH σε τιμές της τάξης του 6,2-6,3,
- η οξέωση συντέπεια έντονης μυϊκής δραστηριότητας μπορεί να συσχετιστεί με το φαινόμενο του μυϊκού κάματος και
- η δυνατότητα του όξινου pH να προκαλεί μυϊκό κάματο διεγείρεται με τη συνδρομή άλλων παραγόντων, όπως η αυξημένη συγκέντρωση ανόργανου φωσφόρου και η ελαττωμένη ηλεκτροχημική κλίση του ασβεστίου<sup>(18)</sup>.

Πειράματα με τη χρήση μαγνητικής φασματοσκοπίας κατά τη διάρκεια ισομετρικής άσκησης υποδεικνύουν άμεση εξάρτηση της άρτιας μιτοχονδριακής λειτουργίας από το μετρούμενο μυϊκό pH, καθώς και σημαντική ετερογένεια ως προς τις συνέπειες της οξέωσης στις διάφορες μυϊκές ομάδες, με τους καμπήρες των δακτύλων λ.χ. να επηρεάζονται λειτουργικά πολύ περισσότερο σε σχέση με τους τετρακέφαλους<sup>(19,20,21)</sup>. Σύμφωνα με μία in vitro μελέτη από τους Michel και συν. η συσταλτική ικανότητα του διαφράγματος φαίνεται να επηρεάζεται αρνητικά από την αυξημένη συγκέντρωση CO<sub>2</sub> (αναπνευστική οξέωση;), αλλά όχι από τη μεταβολική οξέωση<sup>(22)</sup>.

Ωστόσο πολλοί είναι αυτοί που αμφισβητούν την ανασταλτική δράση της οξέωσης στην αποτελεσματικότητα της μυϊκής συστολής και το παραγόμενο έργο, προτάσσοντας αρκετά επιχειρήματα βάσει δεδομένων. Η

παράλληλη πτώση της μυικής δύναμης και του pH, εκτός του ότι δεν αποτελούν καθολικά αναπαραγόμενο εύρημα, δεν αποδεικνύει την αιτιολογική συσχέτιση των δύο μεγεθών. Επιπλέον πρέπει να τονιστεί ότι αρχικά μετά την παύση της μυικής συστολής και ενώ η μυική ισχύς ανακτάται σταδιακά, το ενδοκυττάριο pH φαίνεται πως συνεχίζει να μειώνεται. Βάσιμο επιχειρήματα αποτελεί το γεγονός ότι η συσχέτιση της οξέωσης και του μυικού κάματος προκύπτει κυρίως από *in vitro* μελέτες σε απομονωμένες μυικές ίνες. Αρκετά από αυτά τα πειράματα έχουν διεξαχθεί σε θερμοκρασίες χαμηλότερες από την *in vivo* πραγματικότητα, ενώ από τα δεδομένα προκύπτει ξεκάθαρα ότι ο βαθμός συσχέτισης της οξέωσης με τον μυικό κάματο ελαττώνεται, όσο αυξάνεται η θερμοκρασία. Πρέπει επίσης να τονιστεί ότι στις περισσότερες *in vivo* μελέτες του φαινομένου δεν υπάρχει καταγραφή της θερμοκρασίας στο μυικό διαμέρισμα, μιας σημαντικής μεταβλητής, δεδομένου ότι η μυική σύσπαση παράγει μηχανικό έργο εκλύοντας θερμότητα. Προβλήματα στην εξαγωγή αξιόπιστων δεδομένων από *in vitro* πειραματικά μοντέλα μυικής δραστηριότητας δημιουργεί και η αδυναμία πιστής αναπαραγωγής της σύστασης του εξωκυττάριου περιβάλλοντος<sup>(23)</sup>.

Από την εκτενή βιβλιογραφία στο συγκεκριμένο ζήτημα δεν λείπουν οι μελέτες που υποστηρίζουν ότι η οξέωση, όχι μόνο δεν καταστέλλει την αποτελεσματική μυική σύσπαση, αλλά μάλλον αποτελεί και απαραίτητη προϋπόθεση διατήρησής της. Η δυνατότητα της αδρεναλίνης να συντηρεί τη διεγερσιμότητα των μυικών ινών επάγεται από την αυξημένη  $[H^+]$ . Η εξωκυττάρια οξέωση ανταγωνίζεται την κατασταλτική δράση της αυξημένης εξωκυττάριας συγκέντρωσης  $K^+$  στη διεγερσιμότητα των μυικών κυττάρων συντηρώντας την ικανότητα του ιστού να συσπάται αποτελεσματικά<sup>(24,25)</sup>. *In vitro* δεδομένα προσδίδουν στην ενδοκυττάρια οξέωση την ικανότητα να αυξάνει τη διεγερσιμότητα των γραμμωτών μυικών ινών μέσω τροποποίησης της διαβατότητας των T σωληνίσκων για τα ιόντα  $Cl^-$ <sup>(26)</sup>.

Λιγότερο ξεκάθαρα είναι τα πράγματα για την επίδραση της οξέωσης στις λείες μυικές ίνες των αγγείων. *In vitro* δεδομένα υποστηρίζουν ότι η οξέωση εμποδίζει την αποτελεσματική ανταπόκριση σε αγγειοσυσπαστικά ερεθίσματα. Συγκεκριμένα αναστέλλει τη δράση του ATP στους P2X πουρινεργικούς υποδοχείς στο επίπεδο της νευρομυικής σύναψης, χωρίς να εμπλέκεται στο μηχανισμό δράσης της νοραδρεναλίνης, που είναι και ο κύριος νευροδιαβιβαστής<sup>(27)</sup>. Ίσως έτσι εξηγείται και η συσχέτιση της βαριάς μεταβολικής οξέωσης με τη γενικευμένη και δύσκολα αναστρέψιμη αγγειο-

διαστολή της σηπτικής καταπληξίας. Στα πνευμονικά αγγεία η κατάσταση ενδεχομένως να είναι τελείως διαφορετική. In vivo πείραμα σε υγιείς εθελοντές κατέγραψε μειωμένη ανταπόκριση στην αγγειοδιασταλτική δράση της αλμπουτερόλης σε περιβάλλον αναπνευστικής οξέωσης. Οι ερευνητές αναγνώρισαν βέβαια ότι τα αποτελέσματά τους δε μπορούσαν να γενικευτούν σε ασθενείς με αναπνευστικά νοσήματα, όπως άσθμα και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, όπου ακόμη και η διαβατότητα του επιθηλίου των αεραγωγών στους β-διεγέρτες είναι επηρεασμένη, καθώς και το γεγονός ότι το CO<sub>2</sub> και όχι απαραίτητα η [H<sup>+</sup>], αποτελεί πιθανό διαμεσολαβητή στη διαδικασία σύσπασης και χάλασης των λείων μυικών ινών<sup>(28)</sup>.

### 3. Επιπτώσεις της οξέωσης στα νεύρα

Τα περισσότερα δεδομένα για την επίδραση της οξέωσης στο περιφερικό νευρικό σύστημα σχετίζονται με την ενεργοποίηση των αισθητικών νευρώνων και την αίσθηση του πόνου. Οι Steen και συν. πρότειναν το 1992 τη θεωρία της ευαισθησίας των ελεύθερων νευρικών απολήξεων στις μεταβολές του pH. Η μελέτη τους στηρίχτηκε στην παρατήρηση ότι η φλεγμονή και η ισχαιμία, γνωστά και σημαντικά αίτια πόνου, συνοδεύονται από χαμηλές τιμές ιστικού pH. Διεξήγαγαν πειράματα με έκθεση του σαφηνούς νεύρου αρουραίων σε διαλύματα διαφορετικού pH και ταυτόχρονη μέτρηση ηλεκτρικών δυναμικών και παρατήρησαν σημαντική συσχέτιση του pH του εξωκυττάριου υγρού με το μέγεθος του εκλυόμενου δυναμικού<sup>(29)</sup>. Φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές (βραδυκινίνη, προσταγλανδίνες, σεροτονίνη, ισταμίνη) φαίνεται ότι δρουν συνεργικά με την πτώση του pH στη διέγερση των υποδοχέων του πόνου<sup>(30)</sup>. Η εφαρμογή tourniquet στο άνω άκρο ανθρώπων προκαλεί ισχαιμικό άλγος, του οποίου η ένταση σχετίζεται σχεδόν αναλογικά με το βαθμό της συνεπαγόμενης πτώσης του pH<sup>(31)</sup>.

Ο μηχανισμός με τον οποίο οι νευρώνες αισθάνονται τις μεταβολές του pH αποτελεί αντικείμενο συνεχιζόμενης έρευνας με πιθανότερους διαμεσολαβητές διάφορα ιοντικά κανάλια, όπως τα ASICs (Acid-Sensing Ion Channels), TRPA1 (Transient Receptor Potential Ankyrin type 1) και TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid type 1). Στους αρουραίους ο υπότυπος ASIC3 εκφράζεται αποκλειστικά στους αισθητικούς νευρώνες και είναι εξαιρετικά ευαίσθητος στις μεταβολές του pH, ειδικά όταν αυτές συνοδεύονται από αύξηση των γαλακτικών. Ειδικά για το δέρμα, την καρ-

διά και το έντερο υπάρχουν αρκετά *in vitro* πειραματικά δεδομένα για τη δι-αμεσολάβηση των παραπάνω υποδοχέων στην αντίληψη του πόνου από τα περιφερικά νεύρα<sup>(32,33,34,35)</sup>. Σχετικά πρόσφατα ανακαλύφθηκε ότι το δη-λητήριο του φιδιού «κοράλλι» του Τέξας ενεργοποιεί αρκετούς υπότυπους των υποδοχέων ASICs, προκαλώντας πολύ έντονο πόνο. Η συγκεκριμένη τοξίνη αποτελεί πολύ πιο δραστικό ερέθισμα για την ενεργοποίηση των ASICs, σε σχέση με το όξινο pH σε επίπεδο έντασης και διάρκειας<sup>(36)</sup>. Η ποικιλία των ερεθισμάτων που διεγείρουν τους παραπάνω ιοντικούς διαύλους καταδεικνύει τη σπουδαιότητά τους στην αντίληψη του πόνου. Ενδιαφέρον παρουσιάζει και το γεγονός ότι η οιστραδιόλη αυξάνει την ευαισθησία των ASICs στο όξινο pH, εξηγώντας πιθανά τη διαφορετική ανθεκτικότητα των δύο φύλων στον πόνο<sup>(37)</sup>. Σε μία πολύ πρόσφατη μελέτη ωστόσο, οι ανα-στολείς των παραπάνω υποδοχέων απέτυχαν να αποτρέψουν ή έστω να μειώσουν το αίσθημα του πόνου σε 15 υγιείς εθελοντές μετά από ενδοδερ-μική έγχυση όξινου διαλύματος. Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι το pH του διαλύματος που χρησιμοποιήθηκε ήταν 4,3, πολύ χαμηλότερο από ότι στην πλειονότητα των διαφόρων σχετικών μελετών στο συγκεκριμένο πεδίο<sup>(38)</sup>. Τα H<sup>+</sup> εκτός από την ιδιότητα να εκλύουν το αίσθημα του πόνου δρουν συνεργικά μαζί με άλλα προϊόντα του κυτταρικού μεταβολισμού, δημιουρ-γώντας το αίσθημα του μυϊκού κάματος. Η υποδόρια έγχυση πρωτονίων, γαλακτικών ανιόντων και ATP σε διάφορες συγκεντρώσεις παρουσίασε δο-σοεξαρτώμενη πρόκληση αισθήματος κάματος και πόνου σε υγιείς εθελο-ντές, ενώ απεναντίας η μεμονωμένη έγχυση κάθε ενός ξεχωριστά δεν είχε κανένα αποτέλεσμα<sup>(39)</sup>.

Η ενδοκυττάρια [H<sup>+</sup>] και η επίδρασή της στην ομαλή κυτταρική λειτουρ-γία των νευρικών κυττάρων έχει μελετηθεί κυρίως στο επίπεδο του κεντρι-κού νευρικού συστήματος, του οποίου τα κύτταρα παρουσιάζονται εξαι-ρητικά ευαίσθητα απέναντι στο όξινο pH, με μεγάλα ποσοστά εκφύλισης και απόπτωσης *in vitro*<sup>(15)</sup>. Σε ευθεία αντιπαραβολή μ' αυτό απαντάται η εντυπωσιακή ανθεκτικότητα των καρκινικών κυττάρων στην οξέωση. Τα καρκινικά κύτταρα προσπαθούν σε αρκετές περιπτώσεις να δημιουργή-σουν ένα όξινο εξωκυττάριο περιβάλλον γύρω τους και αυτός θεωρείται ότι είναι και ο βασικός μηχανισμός του ανθεκτικού πόνου που συνοδεύει τον καρκίνο ως νοσολογική οντότητα<sup>(40)</sup>. Η θεραπεία με αλκάλια ίσως μπορεί απαλύνει τον πόνο από βαριά πάσχοντες καρκινοπαθείς, όπως φάνηκε από δύο μελέτες με μικρό αριθμό συμμετεχόντων<sup>(41,42)</sup>.

#### 4. Επιπτώσεις της οξέωσης στο έντερο

Σε σύγκριση με τα παραπάνω συστήματα, το έντερο ως συστατικό του πεπτικού συστήματος παρουσιάζει την ιδιαιτερότητα του φυσιολογικού αποικισμού από μικρόβια. Θεωρείται επίσης ως μία μορφή «ανειδίκευτου εργάτη», λόγω της μη εκλεκτικότητας στη διαδικασία της απορρόφησης και της έκκρισης ουσιών σε σχέση με πιο πολύπλοκα φυσιολογικά συστήματα, όπως τα νεφρικά σωληνάκια και η λειτουργία τους. Χαρακτηριστική περίπτωση αποτελεί η D-γαλακτική οξέωση, όπου η απορρόφηση των προϊόντων του μεταβολισμού μικροβίων ευθύνεται για τη διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας και μία εντυπωσιακή κλινική εικόνα. Η πραγματική κατάσταση όμως δεν είναι ακριβώς έτσι, όπως θα φανεί στη συνέχεια, με το έντερο να λαμβάνει ενεργά μέρος στην ομοιοστατική διαδικασία και να ανθίσταται στις μεταβολές του pH.

Ο μεταβολισμός της γλουταμίνης, του ευρύτερα απαντώμενου αμινοξέος στον ανθρώπινο οργανισμό, επηρεάζεται άμεσα από το pH. Η μεταβολική οξέωση προκαλεί:

- κατακόρυφη αύξηση της αποδόμησης της γλουταμίνης στο νεφρό προς παραγωγή  $\text{HCO}_3^-$ ,
- αυξημένη απελευθέρωση γλουταμίνης από το ήπαρ και τους μύες στην κυκλοφορία και
- αύξηση της απορρόφησης γλουταμίνης από τον εντερικό σωλήνα.

Παρατηρείται ενίσχυση των μεταφορέων γλουταμίνης του εντερικού επιθηλιακού κυττάρου σε επίπεδο μεταγραφής με τη διαμεσολάβηση του μεταβολικού μονοπατιού της MAP (Mitogen-activated protein) κινάσης<sup>(43)</sup>. Η χρόνια μεταβολική οξέωση αυξάνει την απορρόφηση ασβεστίου και φωσφόρου από το έντερο. Η φυσιολογική σημασία του φαινομένου έγκειται στην ελαχιστοποίηση της οστεοπενίας που προκύπτει λόγω αυξημένης χρήσης του υδροξυαπατίτη ως buffer για την περίσσεια  $\text{H}^+$ . Αυξάνεται ο αριθμός των συμμεταφορέων νατρίου-φωσφόρου (NaPi-IIb) στη λαχνωτή επιφάνεια των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων, ενώ παρατηρείται και τροποποίηση της έκφρασης των πρωτεϊνών της οικογένειας της κλαουδίνης, βασικών συστατικών της διακυτταρικής «στενής» σύναψης που καθορίζει την παρακυτταρική διαπερατότητα και ως εκ τούτου το μεγαλύτερο ποσοστό της απορρόφησης του ασβεστίου<sup>(44,45)</sup>. Πλήθος γονιδίων των επιθηλιακών κυττάρων του εντέρου μεταβάλλουν την έκφρασή τους μετά από

έκθεση σε όξινο pH και τροποποιούν σημαντικές κυτταρικές διαδικασίες, όπως η κυτταρική προσκόλληση, ο πολλαπλασιασμός και η επιλογή των πρώτων υλών για παραγωγή ενέργειας<sup>(46)</sup>. Εκτός της έμμεσης απόκρισης του εντέρου στην οξέωση με την προμήθεια buffers προς κατανάλωση, το εντερικό επιθηλιακό κύτταρο αναλαμβάνει ενεργό ρόλο στην άμεση αποβολή πρωτονίων, αυξάνοντας τη δραστηριότητα του αντιμεταφορέα νατρίου-υδρογόνου NHE2 στην αυλική επιφάνεια<sup>(47)</sup>.

Εντυπωσιακή είναι η συντονισμένη προσαρμογή του νεφρού και του εντέρου στη διαχείριση των οξαλικών σε καταστάσεις χρόνιας μεταβολικής οξέωσης. Αρουραίοι με χρόνια μεταβολική οξέωση παρουσίασαν μειωμένη απέκκριση οξαλικών στα ούρα, με ταυτόχρονη διατήρηση σταθερής συγκέντρωσης οξαλικών στο αίμα. Αυτό επιτυγχάνεται διαμέσου αύξησης της αποβολής τους στα κόπρανα, με το έντερο να μετατρέπεται από όργανο απορρόφησης οξαλικών σε όργανο απέκκρισης. Η τελεολογική σημασία της παραπάνω διαδικασίας έγκειται πιθανότατα στην πρόληψη της νεφρολιθίασης από κρυστάλλους οξαλικού ασβεστίου<sup>(48)</sup>. Βέβαια πρέπει να τονιστεί ότι το εντερικό επιθηλιακό κύτταρο παρουσιάζει πειπερασμένες αντοχές σε όξινο περιβάλλον. Η παρατεταμένη οξέωση επηρεάζει τις αντιοξειδωτικές εφεδρείες του κυττάρου και ενεργοποιεί τον «καταρράκτη» της κυτταρικής απόπτωσης, με πιθανό διαμεσολαβητή το NO<sup>(49,50,51)</sup>.

Με δεδομένο το γεγονός ότι το ύδωρ αποτελεί το βασικό συστατικό του κυττάρου και προϋπόθεση ύπαρξης της ζωής, είναι λογικό τα στοιχεία που το αποτελούν ( $H^+$  και  $O_2$ ) να κυριαρχούν στη φυσιολογία του κυττάρου. Η αύξηση της  $[H^+]$  επηρεάζει, όπως φάνηκε παραπάνω, πληθώρα βιοχημικών διεργασιών σε διάφορους ιστούς και διαταράσσει σημαντικά τους ομοιοστατικούς μηχανισμούς του οργανισμού. Η μελέτη των διαταραχών αυτών in vivo αποτελεί ωστόσο δύσκολο εγχείρημα και χρειάζεται προσοχή στην ερμηνεία των πειραματικών δεδομένων, τα περισσότερα από τα οποία προέρχονται από in vitro μελέτες.

## 5. Βιβλιογραφία

1. Halperin ML, Kamel KS, Goldstein M. Fluid, electrolyte, and acid-base physiology. Saunders - Elsevier, Philadelphia, 2010; 3-6.
2. Halperin ML, Kamel KS. D-lactic acidosis: turning sugar into acids in the gastrointestinal tract. *Kidney Int* 1996; 49(1): 1-8.

3. McSherry E, Morris RC Jr. Attainment and maintenance of normal stature with alkali therapy in infants and children with classic renal tubular acidosis. *J Clin Invest* 1978; 61(2): 509-527.
4. Stein A, Moorhouse J, Iles-Smith H, et al. Role of an improvement in acid-base status and nutrition in CAPD patients. *Kidney Int* 1997; 52(4): 1089-1095.
5. Szeto CC, Wong TY, Chow KM, Leung CB, Li PK. Oral sodium bicarbonate for the treatment of metabolic acidosis in peritoneal dialysis patients: a randomized placebo-control trial. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(8): 2119-2126.
6. Roderick P, Willis NS, Blakeley S, Jones C, Tomson C. Correction of chronic metabolic acidosis for chronic kidney disease patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD001890.
7. NCT01640119, correction of metabolic acidosis in end stage renal disease. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01640119?term=NCT01640119&rank=1&view=record>.
8. May RC, Bailey JL, Mitch WE, Masud T, England BK. Glucocorticoids and acidosis stimulate protein and amino acid catabolism in vivo. *Kidney Int* 1996; 49(3): 679-683.
9. Caso G, Garlick BA, Casella GA, Sasvary D, Garlick PJ. Acute metabolic acidosis inhibits muscle protein synthesis in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287(1): E90-E96.
10. Sood S, Chen Y, McIntire K, Rabkin R. Acute acidosis attenuates leucine stimulated signal transduction and protein synthesis in rat skeletal muscle. *Am J Nephrol* 2014; 40(4): 362-370.
11. Kleger GR, Turgay M, Imoberdorf R, McNurlan MA, Garlick PJ, Ballmer PE. Acute metabolic acidosis decreases muscle protein synthesis but not albumin synthesis in humans. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(6): 1199-1207.
12. Garibotto G, Sofia A, Russo R, et al. Insulin sensitivity of muscle protein metabolism is altered in patients with chronic kidney disease and metabolic acidosis. *Kidney Int* 2015; 88(6): 1419-1426.
13. Evans K, Nasim Z, Brown J, et al. Acidosis-sensing glutamine pump SNAT2 determines amino acid levels and mammalian target of rapamycin signalling to protein synthesis in L6 muscle cells. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(5): 1426-1436.

14. Evans K, Nasim Z, Brown J, et al. Inhibition of SNAT2 by metabolic acidosis enhances proteolysis in skeletal muscle. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(11): 2119-2129.
15. Salameh AI, Ruffin VA, Boron WF. Effects of metabolic acidosis on intracellular pH responses in multiple cell types. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2014; 307(12): R1413-R1427.
16. Hollidge-Horvat MG, Parolin ML, Wong D, Jones NL, Heigenhauser GJ. Effect of induced metabolic acidosis on human skeletal muscle metabolism during exercise. *Am J Physiol* 1999; 277(4 Pt 1): E647-E658.
17. Christou H, Bailey N, Kluger MS, Mitsialis SA, Kourembanas S. Extracellular acidosis induces heme oxygenase-1 expression in vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288(6): H2647-H2652.
18. Fitts RH. The role of acidosis in fatigue: Pro perspective. *Med Sci Sports Exerc* 2016; 48(11): 2335-2338.
19. Layec G, Malucelli E, Le Fur Y, et al. Effects of exercise-induced intracellular acidosis on the phosphocreatine recovery kinetics: a <sup>31</sup>P MRS study in three muscle groups in humans. *NMR Biomed* 2013; 26(11): 1403-1411.
20. Van den Broek NM, De Feyter HM, de Graaf L, Nicolay K, Prompers JJ. Intersubject differences in the effect of acidosis on phosphocreatine recovery kinetics in muscle after exercise are due to differences in proton efflux rates. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 293(1): C228-C237.
21. Jubrias SA, Crowther GJ, Shankland EG, Gronka RK, Conley KE. Acidosis inhibits oxidative phosphorylation in contracting human skeletal muscle in vivo. *J Physiol* 2003; 553(Pt 2): 589-599.
22. Michelet P, Carreira S, Demoule A, et al. Effects of acute respiratory and metabolic acidosis on diaphragm muscle obtained from rats. *Anesthesiology* 2015; 122(4): 876-883.
23. Westerblad H. Acidosis is not a significant cause of skeletal muscle fatigue. *Med Sci Sports Exerc* 2016; 48(11): 2339-2342.
24. De Paoli FV, Overgaard K, Pedersen TH, Nielsen OB. Additive protective effects of the addition of lactic acid and adrenaline on excitability and force in isolated rat skeletal muscle depressed by elevated extracellular K<sup>+</sup>. *J Physiol* 2007; 581(Pt 2): 829-839.
25. Lindinger MI. Combating muscle fatigue: extracellular lactic acido-



sis and catecholamines. *J Physiol* 2007; 581(Pt 2): 419.

26. Pedersen TH, Nielsen OB, Lamb GD, Stephenson DG. Intracellular acidosis enhances the excitability of working muscle. *Science* 2004; 305(5687): 1144-1147.

27. Kluess HA, Buckwalter JB, Hamann JJ, Clifford PS. Acidosis attenuates P2X purinergic vasoconstriction in skeletal muscle arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288(1): H129-H132.

28. Cancado JE, Mendes ES, Arana J, et al. Effect of airway acidosis and alkalosis on airway vascular smooth muscle responsiveness to albuterol. *BMC Pharmacol Toxicol* 2015; 16: 9.

29. Steen KH, Reeh PW, Anton F, Handwerker HO. Protons selectively induce lasting excitation and sensitization to mechanical stimulation of nociceptors in rat skin, in vitro. *J Neurosci* 1992; 12(1): 86-95.

30. Steen KH, Steen AE, Kreysel HW, Reeh PW. Inflammatory mediators potentiate pain induced by experimental tissue acidosis. *Pain* 1996; 66(2-3): 163-170.

31. Issberner U, Reeh PW, Steen KH. Pain due to tissue acidosis: a mechanism for inflammatory and ischemic myalgia? *Neurosci Lett* 1996; 208(3): 191-194.

32. Immke DC, McCleskey EW. ASIC3: a lactic acid sensor for cardiac pain. *Scientific World J* 2001; 1: 510-512.

33. Benson CJ, Eckert SP, McCleskey EW. Acid-evoked currents in cardiac sensory neurons: A possible mediator of myocardial ischemic sensation. *Circ Res* 1999; 84(8): 921-928.

34. Ugawa S, Ueda T, Ishida Y, Nishigaki M, Shibata Y, Shimada S. Amiloride-blockable acid-sensing ion channels are leading acid sensors expressed in human nociceptors. *J Clin Invest* 2002; 110(8): 1185-1190.

35. Sugiura T, Bielefeldt K, Gebhart GF. Mouse colon sensory neurons detect extracellular acidosis via TRPV1. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 292(5): C1768-C1774.

36. Bohlen CJ, Chesler AT, Sharif-Naeini R, et al. A heteromeric Texas coral snake toxin targets acid-sensing ion channels to produce pain. *Nature* 2011; 479(7373): 410-414.

37. Qu ZW, Liu TT, Ren C, et al. 17 $\beta$ -Estradiol enhances ASIC activity in primary sensory neurons to produce sex difference in acidosis-induced Nociception. *Endocrinology* 2015; 156(12): 4660-4671.

38. Schwarz MG, Namer B, Reeh PW, Fischer MJM. TRPA1 and TRPV1 antagonists do not inhibit human acidosis-induced pain. *J Pain* 2017; 18(5): 526-534.

39. Pollak KA, Swenson JD, Vanhaitsma TA, et al. Exogenously applied muscle metabolites synergistically evoke sensations of muscle fatigue and pain in human subjects. *Exp Physiol* 2014; 99(2): 368-380.

40. Hoang BX, Shaw DG, Han B, Fang JY, Nimni M. Acidosis and formaldehyde secretion as a possible pathway of cancer pain and options for improved cancer pain control. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2015; 29(3): 276-280.

41. Hoang BX, Tran DM, Tran HQ, et al. Dimethyl sulfoxide and sodium bicarbonate in the treatment of refractory cancer pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2011; 25(1): 19-24.

42. Hoang BX, Le BT, Tran HD, et al. Dimethyl sulfoxide-sodium bicarbonate infusion for palliative care and pain relief in patients with metastatic prostate cancer. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2011; 25(4): 350-355.

43. Epler MJ, Souba WW, Meng Q, et al. Metabolic acidosis stimulates intestinal glutamine absorption. *J Gastrointest Surg* 2003; 7(8): 1045-1052.

44. Stauber A, Radanovic T, Stange G, Murer H, Wagner CA, Biber J. Regulation of intestinal phosphate transport. II. Metabolic acidosis stimulates Na<sup>+</sup>-dependent phosphate absorption and expression of the Na<sup>+</sup>-Pi cotransporter NaPi-IIb in small intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288(3): G501-G506.

45. Charoenphandhu N, Wongdee K, Tudpor K, Pandaranandaka J, Krishnamra N. Chronic metabolic acidosis upregulated claudin mRNA expression in the duodenal enterocytes of female rats. *Life Sci* 2007; 80(19): 1729-1737.

46. Wongdee K, Teerapornpantakit J, Riengrojpitak S, Krishnamra N, Charoenphandhu N. Gene expression profile of duodenal epithelial cells in response to chronic metabolic acidosis. *Mol Cell Biochem* 2009; 321(1-2): 173-188.

47. Muthusamy S, Cheng M, Jeong JJ, Kumar A, Dudeja PK, Malakooti J. Extracellular acidosis stimulates NHE2 expression through activation of transcription factor Egr-1 in the intestinal epithelial cells. *PLoS One* 2013; 8(12): e82023.

48. Whittamore JM, Hatch M. Chronic metabolic acidosis reduces urinary oxalate excretion and promotes intestinal oxalate secretion in the rat. *Urolithiasis* 2015; 43(6): 489-499.

49. Tosco M, Porta C, Sironi C, Laforenza U, Orsenigo MN. Acute and chronic acidosis influence on antioxidant equipment and transport proteins of rat jejunal enterocyte. *Cell Biol Int* 2011; 35(4): 345-353.

50. Baylor AE 3<sup>rd</sup>, Diebel LN, Liberati DM, Dulchavsky SA, Brown WJ, Diglio CA. The synergistic effects of hypoxia/reoxygenation or tissue acidosis and bacteria on intestinal epithelial cell apoptosis. *J Trauma* 2003; 55(2): 241-247; discussion 247-248.

51. Pedoto A, Nandi J, Oler A, Camporesi EM, Hakim TS, Levine RA. Role of nitric oxide in acidosis-induced intestinal injury in anesthetized rats. *J Lab Clin Med* 2001; 138(4): 270-276.

## Ερωτήσεις

### 1. Η μεταβολική οξέωση δρα καταβολικά με τη διαμεσολάβηση:

- α) Της κορτιζόλης;
- β) Της ρενίνης;
- γ) Της θυροξίνης;
- δ) Κανένα από τα παραπάνω;

### 2. Ο μυϊκός κάματος εκλύεται ως αποτέλεσμα αύξησης:

- α) Του γαλακτικού;
- β) Του φωσφόρου;
- γ) Των υδρογονοκατιόντων;
- δ) Όλων των παραπάνω;

### 3. Η εξωκυττάρια οξέωση προκαλεί άλγος δρώντας σε:

- α) Χολινεργικούς υποδοχείς;
- β) Μουσκαρινικούς υποδοχείς;
- γ) Ιοντικούς διαύλους;
- δ) Όλα τα παραπάνω;
- ε) Κανένα από τα παραπάνω;

**4. Στη μεταβολική οξέωση το εντερικό επιθηλιακό κύτταρο:**

- α) Απορροφά λιγότερο φωσφόρο;
- β) Απορροφά περισσότερο ασβέστιο;
- γ) Απορροφά περισσότερο ισιδίνη;
- δ) Μειώνει την έκφραση της κλαουδίνης;
- ε) Όλα τα παραπάνω;

**5. Στη D-γαλακτική οξέωση η κλινική εικόνα οφείλεται:**

- α) Στη μεταβολική οξέωση;
- β) Στα γαλακτικά ανιόντα;
- γ) Και στα δύο;
- δ) Σε κανένα από τα δύο;

**Απαντήσεις**

- 1. α
- 2. δ
- 3. γ
- 4. β
- 5. δ

# Επιπτώσεις της αλκάλωσης στην καρδιά και στον εγκέφαλο

**Κωνσταντίνος Αδαμίδης,**  
Νεφρολόγος, MΧΑ Bionephros

## Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
  - 1.1. Ορισμοί
  - 1.2. Μεταβολική αλκάλωση
  - 1.3 Αναπνευστική αλκάλωση
2. Σημασία του pH και αδυναμία αντιρρόπησης
3. Επιπτώσεις της μεταβολικής αλκάλωσης
  - 3.1. Επιπτώσεις της μεταβολικής αλκάλωσης στην καρδιά
  - 3.2. Επιπτώσεις της αναπνευστικής αλκάλωσης στην καρδιά
  - 3.3. Επιπτώσεις της αλκάλωσης στον εγκέφαλο
  - 3.4. Θνητότητα αλκαλαιμίας - Συμπεράσματα
4. Βιβλιογραφία

## Κύρια σημεία

- Στον οργανισμό η συγκέντρωση των  $H^+$  ρυθμίζεται αυστηρά προκειμένου το αρτηριακό pH να διατηρείται μεταξύ 7,35-7,45. Η αυστηρή αυτή ρύθμιση είναι απαραίτητη, καθώς οι περισσότερες κυτταρικές λειτουργίες επηρεάζονται από αυτό
- Η αλκαλαιμία αποτελεί συχνή διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας σε βαριά πάσχοντες και συνοδεύεται από υψηλή θνητότητα
- Η μεταβολική αλκάλωση συνοδεύεται συχνά από υποκαλιαιμία, η οποία μπορεί να προκαλέσει ποικίλες καρδιακές αρρυθμίες με χαρακτηριστικά ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα που είναι δυνητικά θανατηφόρες
- Στη μεταβολική αλκάλωση το κλάσμα του ιονισμένου ασβεστίου ελαττώνεται και μπορεί να προκαλέσει σοβαρές καρδιακές αρρυθμίες, με ιδιαίτερα ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα
- Η αναπνευστική αλκάλωση μπορεί να προκαλέσει, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υποκείμενη στεφανιαία νόσο, στηθάγχη εξαιτίας του αγγειόσπασμου και της ελάττωσης της αιμάτωσης
- Η λειτουργία του εγκεφάλου επηρεάζεται πολύ περισσότερο από την αναπνευστική αλκάλωση σε σχέση με τη μεταβολική αλκάλωση
- Η αλκάλωση προκαλεί αύξηση της διεγερσιμότητας των νευρικών κυττάρων, εξαιτίας της υπασβεστιαϊμίας που τη συνοδεύει
- Η αλκάλωση προκαλεί αγγειόσπασμο και υποξία στον εγκέφαλο

## 1. Εισαγωγή

### 1.1. Ορισμοί

Μεταβολές και διαταραχές του εξωκυττάριου pH μπορεί να προκύψουν ως αποτέλεσμα νεφρικών ή αναπνευστικών νόσων ή όταν ένα φορτίο οξέος ή βάσης υπερβαίνει την απεκκριτική ικανότητα του οργανισμού. Ως οξυαιμία χαρακτηρίζεται η ελάττωση του pH του αίματος (ή η αύξηση της συγκέντρωσης των  $H^+$ ), ενώ ως αλκαλαιμία η αύξηση του pH του αίματος (ή η ελάττωση της συγκέντρωσης των  $H^+$ ). Αντίθετα, οι όροι οξέωση και αλκάλωση αναφέρονται στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό και τη διαδικασία που οδηγεί στην ελάττωση ή την αύξηση του pH αντίστοιχα<sup>(1)</sup>.

### 1.2. Μεταβολική αλκάλωση

Η πρωτοπαθής μεταβολική αλκάλωση χαρακτηρίζεται από αύξηση του αρτηριακού pH (ελάττωση της συγκέντρωσης των  $H^+$ ), αύξηση της συγκέντρωσης των  $HCO_3^-$  στο πλάσμα και αντιρροπιστικό υποαερισμό. Αυτή μπορεί να προκύψει όταν κάποια διαταραχή οδηγεί, είτε σε «καθαρή» συσσώρευση βάσης ( $HCO_3^-$  ή κάποιου άλλου πρόδρομου μορίου που μεταβολίζεται στη συνέχεια σε  $HCO_3^-$ ) στον οργανισμό, είτε όταν παρατηρείται «καθαρή» απώλεια οξέος (Πίν. 1). Στη συνέχεια, η συνύπαρξη υποχλωραιμίας, υπογκαιμίας και υποκαλιαιμίας παρεμποδίζουν την απέκκριση της περίσσειας των  $HCO_3^-$  από τους νεφρούς και συμβάλλουν έτσι στη διατήρηση της οξεοβασικής διαταραχής<sup>(2,3)</sup>.

<p><b>Απώλεια <math>H^+</math></b></p> <p><b>Απώλειες από το γαστρεντερικό σύστημα</b> Από το ανώτερο πεπτικό (έμετοι, ρινογαστρικός σωλήνας) Διάρροια με απώλεια <math>Cl^-</math></p> <p><b>Απώλειες από τους νεφρούς</b> Διουρητικά (αγκύλης ή θειαζιδικά) Σύνδρομα περίσσειας αλατοκορτικοειδών - Υπεραλδοστερονισμός Μεθυπερκαπνική ΜΑ Υποχλωραιμία Χορήγηση υψηλών δόσεων πενικιλινών υψηλής περιεκτικότητας σε <math>Na^+</math></p> <p><b>Είσοδος <math>H^+</math> στα κύτταρα</b> Σοβαρή υποκαλιαιμία</p> <p><b>Κατακράτηση <math>HCO_3^-</math></b> Χορήγηση <math>NaHCO_3</math> Πολλαπλές μεταγγίσεις αίματος ή πλάσματος (κιτρικά) Σύνδρομο «γάλακτος-αλκάλωσης»</p> <p><b>Μεταβολική αλκάλωση από συστολή όγκου</b> Απώλειες μεγάλης ποσότητας ιδρώτα σε ασθενείς με κυστική ίνωση Διουρητικά (αγκύλης ή θειαζιδικά)</p>
--

**Πίνακας 1:** Σημαντικότερα αίτια μεταβολικής αλκάλωσης<sup>(4)</sup>

Η ανάπτυξη της μεταβολικής αλκάλωσης γίνεται αντιληπτή από τους χημειούποδοχείς του αναπνευστικού κέντρου, με αποτέλεσμα την ελάττωση του αερισμού και την αντίστοιχη αύξηση της  $\text{PaCO}_2$ . Με τον τρόπο αυτό αμβλύνεται η επίπτωση της μεταβολικής αλκάλωσης στο pH του εξωκυττάριου υγρού. Κατά μέσο όρο, η  $\text{PaCO}_2$  αυξάνεται 0,7 mmHg για κάθε αύξηση των  $\text{HCO}_3^-$  του πλάσματος κατά 1 mEq/L. Ο βαθμός και η αποτελεσματικότητα της αντιρρόπησης αυτής μπορεί να επηρεαστούν από τη συνύπαρξη αναπνευστικών νοσημάτων<sup>(5)</sup>.

### 1.3. Αναπνευστική αλκάλωση

Παρόμοια, η αναπνευστική αλκάλωση χαρακτηρίζεται από αύξηση του αρτηριακού pH, η οποία προκαλείται στο πλαίσιο υπεραερισμού και ελάττωσης της  $\text{PaCO}_2$  ενώ συνοδεύεται από αντιρροπιστική ελάττωση της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$  στο πλάσμα.

Η λειτουργία της αναπνοής καθορίζεται από δύο κατηγορίες χημειούποδοχών:

- τους κεντρικούς που εδράζουν στο στέλεχος και διεγείρονται από την αύξηση της  $\text{PaCO}_2$  και τη μεταβολική οξέωση, οι οποίες γίνονται αντιληπτές διαμέσου της ελάττωσης του εξωκυττάριου pH και
- τους περιφερικούς, οι οποίοι εδράζουν στα καρωτιδικά σωματίδια και στο αορτικό τόξο και οι οποίοι διεγείρονται κυρίως από την υποξαιμία.

Σε υπεραερισμό και αναπνευστική αλκάλωση μπορεί να οδηγήσουν όλες οι καταστάσεις που προκαλούν υποξαιμία και αναιμία, όπως επίσης ο πόνος, το άγχος καθώς και η απευθείας διέγερση του αναπνευστικού κέντρου (Πίν. 2)<sup>(6)</sup>.

#### Υποξαιμία

**Αναπνευστικά νοσήματα** (πνευμονία, διάμεση ίνωση, πνευμονική εμβολή, πνευμονικό οίδημα)

**Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια**

**Υπόταση ή σοβαρή αναιμία**

**Διαμονή σε μεγάλο υψόμετρο**

#### Αναπνευστικές νόσοι

##### Άμεση διέγερση του αναπνευστικού κέντρου

Πόνος, ψυχογενής υπεραερισμός

Ηπατική ανεπάρκεια

Σηψαιμία από Gram (-) μικροοργανισμούς

Δηλητηρίαση από σαλικυλικά

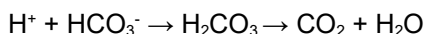
Εγκυμοσύνη

Νευρολογικά νοσήματα: εγκεφαλικά, γεφυρικοί όγκοι

#### Μηχανικός αερισμός

*Πίνακας 2: Σημαντικότερα αίτια αναπνευστικής αλκάλωσης*

Αμέσως μετά την εγκατάσταση της αναπνευστικής αλκάλωσης, ιόντα  $H^+$  μετακινούνται από το εσωτερικό των κυττάρων προς το εξωκυττάριο υγρό, όπου αντιδρούν με την περίσσεια των  $HCO_3^-$ , με αποτέλεσμα την ελάττωση της συγκέντρωσης των τελευταίων και την εξομάλυνση του pH, σύμφωνα με την παρακάτω αντίδραση:



Αυτά τα  $H^+$  προέρχονται από ενδοκυττάρια ρυθμιστικές ουσίες όπως οι πρωτεΐνες, η αιμοσφαιρίνη (Hb) και τα φωσφορικά. Στην παραπάνω οξεία φάση της αναπνευστικής αλκάλωσης, η αντιρρόπηση δεν είναι αρκετά αποτελεσματική και συνίσταται σε ελάττωση των  $HCO_3^-$  μόλις κατά 1-2 mEq/L για κάθε 10 mmHg ελάττωσης της  $PaCO_2$ . Αντίθετα, στην περίπτωση της χρόνιας υποκαπνίας προκαλείται επιπλέον ελάττωση στη νεφρική απέκκριση των  $H^+$  (διαμέσου αύξησης της νεφρικής απέκκρισης των  $HCO_3^-$  και ελάττωσης της απέκκρισης αμμωνίου), η οποία αρχίζει 2 ώρες από την έναρξη της διαταραχής και ολοκληρώνεται σε 2-3 24ωρα. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται ελάττωση των  $HCO_3^-$  κατά 4 mEq/L για κάθε 10 mmHg ελάττωσης της  $PaCO_2$ , με αποτέλεσμα τη μεγιστοποίηση της αντιρρόπησης<sup>(7,8)</sup>.

## 2. Σημασία του pH και αδυναμία αντιρρόπησης

Η οξεοβασική κατάσταση του οργανισμού ρυθμίζεται αυστηρά προκειμένου το αρτηριακό pH να διατηρείται μεταξύ 7,35 και 7,45. Το γεγονός αυτό επιβάλλει τη διατήρηση της συγκέντρωσης των  $H^+$  ( $[H^+]$ ) μέσα σε πολύ στενά όρια. Η φυσιολογική εξωκυττάρια  $[H^+]$  είναι περίπου 40 nEq/L ( $40 \times 10^{-6}$  mEq/L). Τα ιόντα  $H^+$  είναι μικρά και αντιδρούν πολύ εύκολα με τα αρνητικά φορτισμένα τμήματα διαφόρων μορίων. Πρακτικά, η κατάσταση ιονισμού όλων των ουσιών που έχουν όξινες ή βασικές ρίζες εξαρτάται από το pH. Ως εκ τούτου, η αυστηρή αυτή ρύθμιση της συγκέντρωσής τους είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική λειτουργία των κυττάρων, καθώς οι μεγάλες μεταβολές της  $[H^+]$  μπορούν να επηρεάσουν τα φορτία, τη μοριακή διαμόρφωση και κατ' επέκταση τη λειτουργία των πρωτεϊνών. Η δραστηριότητα χιλιάδων ενδοκυττάρια ενζύμων εξαρτάται από το pH. Η διαπερατότητα των κυτταρικών μεμβρανών, η περιεκτικότητα των ενδο-



κυττάρων οργανυλίων, καθώς και η μεταβολική κυτταρική δραστηριότητα γενικά επηρεάζεται από τις μεταβολές της συγκέντρωσης των  $H^+$ . Η συστατικότητα του μυοκαρδίου, αλλά και των άλλων μυών εξαρτάται σε πολύ μεγάλο βαθμό από τις μεταβολές του pH. Επίσης, στο αίμα η συγκέντρωση των  $H^+$  επιδρά στην κατανομή και την κατάσταση ιονισμού των ηλεκτρολυτών, όπως του  $K^+$  και του ασβεστίου αντίστοιχα, με αποτέλεσμα η μεταβολή της συγκέντρωσής του να προκαλεί σοβαρές ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Η αδυναμία αντιρρόπησης των παραπάνω διαταραχών (μεταβολικής και αναπνευστικής αλκάλωσης), οδηγεί στην αύξηση του pH και σε αλκαλαιμία, η οποία μπορεί να είναι ήπια ή σοβαρή με τις αντίστοιχες επιπτώσεις στον οργανισμό<sup>(9)</sup>.

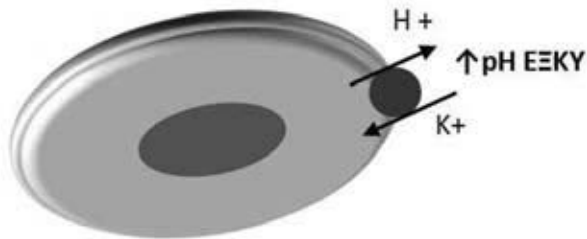
### 3. Επιπτώσεις της μεταβολικής αλκάλωσης

Η ήπια μεταβολική αλκάλωση μπορεί να είναι ασυμπτωματική ή να συνοδεύεται από συμπτώματα που σχετίζονται περισσότερο με την υποκαλιμία ή την υποκαλιαιμία (μυική αδυναμία, κράμπες και ορθοστατική υπόταση). Ωστόσο όμως, σε σοβαρότερες περιπτώσεις οι κλινικές εκδηλώσεις γίνονται εντονότερες και μπορεί να σχετίζονται με τις ηλεκτρολυτικές διαταραχές που συνοδεύουν την αλκάλωση, την ιστική υποξία ή να οφείλονται στην αλκαλαιμία καθαυτή. Μάλιστα φαίνεται σε ασθενείς με μετρίου βαθμού χρόνια νεφρική νόσο, ότι η επιμένουσα αυξημένη συγκέντρωση των  $HCO_3^-$  στο ορό (>26 mEq/L) συνοδεύεται από αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και θνητότητα<sup>(10)</sup>.

#### 3.1. Επιπτώσεις της μεταβολικής αλκάλωσης στην καρδιά

Η σοβαρή υποκαλιαιμία μπορεί να συνοδεύει τη μεταβολική αλκάλωση ή να αποτελεί το υποκείμενο αίτιό της, ως αποτέλεσμα της δευτεροπαθούς ή πρωτοπαθούς διέγερσης του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης αντίστοιχα. Η αύξηση της αλδοστερόνης που προκαλείται σε κάθε περίπτωση, οδηγεί σε αύξηση της απέκκρισης του  $K^+$  στον άπυ νεφρώνα (μεγαλύτερες απώλειες στον πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό). Επίσης η ελάττωση της εξωκυττάριας συγκέντρωσης των  $H^+$ , προκαλεί έξοδό τους από τα κύτταρα σε ανταλλαγή με  $K^+$ , προκειμένου να διατηρηθεί η ηλεκτρική ισορροπία<sup>(11)</sup>. Με τον τρόπο αυτό επιδεινώνεται η υπάρχουσα υποκαλιαιμία (**Εικ. 1**).

Υποκαλιαιμία μπορεί να παρατηρηθεί και στο πλαίσιο της αναπνευστικής αλκάλωσης (ελάττωση της συγκέντρωσης του  $K^+$  κατά 0,6 mEq/L για κάθε ελάττωση της  $PaCO_2$  κατά 10 mmHg). Ωστόσο, οι μεταβολικές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας συνοδεύονται από μεγαλύτερες μεταβολές στα επίπεδα του  $K^+$  του ορού.



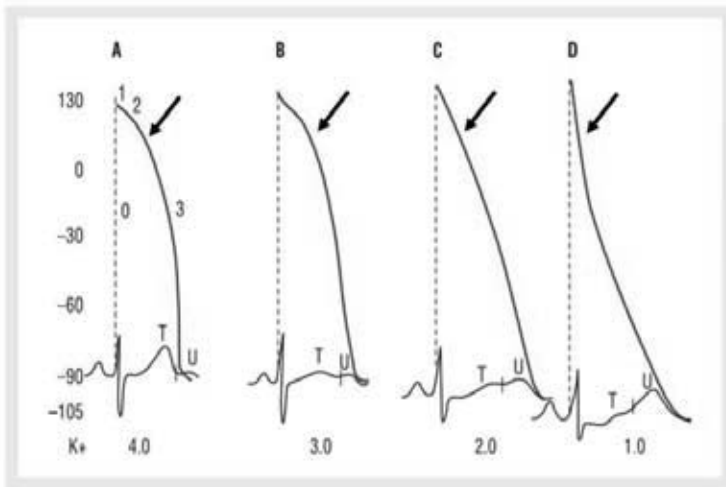
**Εικόνα 1:** Η αύξηση του pH του εξωκυττάριου υγρού (ΕΞΚΥ), προκαλεί έξοδο  $H^+$  που προέρχεται από τα ρυθμιστικά διαλύματα του ενδοκυττάριου χώρου, προκειμένου να εξομαλυνθεί εν μέρει η διαταραχή. Η έξοδος αυτή των  $H^+$  συνοδεύεται από ταυτόχρονη είσοδο  $K^+$  στο κύτταρο προκειμένου να διατηρηθεί η ηλεκτρική ουδετερότητα, με αποτέλεσμα την ελάττωση της συγκέντρωσης του  $K^+$  στο ΕΞΚΥ

Η σοβαρή υποκαλιαιμία μπορεί να προκαλέσει ποικίλες καρδιακές αρρυθμίες, όπως έκτακτες κοιλιακές και κοιλιακές συστολές, φλεβοκομβική βραδυκαρδία, παροξυσμική κοιλιακή ή κομβική ταχυκαρδία, κοιλιοκοιλιακό αποκλεισμό και σε σοβαρότερες περιπτώσεις κοιλιακή ταχυκαρδία και μαρμαρυγή. Ο μηχανισμός πρόκλησής τους δεν είναι απολύτως σαφής. Η υποκαλιαιμία αυξάνει τον αυτοματισμό των μυοκαρδιακών κυττάρων, ενώ παράλληλα προκαλεί καθυστέρηση στην επαναπόλωση των κοιλιών. Κατά τη διάρκεια της επαναπόλωσης, τα ιόντα  $K^+$  μετακινούνται από το εσωτερικό των κυττάρων προς τον εξωκυττάριο χώρο. Η ταχύτητα επαναπόλωσης εξαρτάται εν μέρει τουλάχιστον από την διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης των μυοκαρδιακών κυττάρων στα  $K^+$ , η οποία εξαρτάται από τη συγκέντρωση του  $K^+$  στο πλάσμα. Η υποκαλιαιμία ελαττώνει την διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης στα ιόντα  $K^+$  και επιβραδύνει την επαναπόλωση. Η καθυστέρηση της επαναπόλωσης των κοιλιών παρατείνει τη διάρκεια της ανερέθιστης περιόδου και προδιαθέτει σε αρρυθμίες επανεισόδου, καθώς παρεμποδίζεται η ορθόδρομη μετάδοση του ερεθίσματος προς τις κοιλίες<sup>(12)</sup>.

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που λαμβάνουν διουρητικά, καθώς και σε εκείνους με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια που λαμβάνουν επι-

πλέον β-διεγέρτες ή παράγωγα της ξανθίνης, οι εκδηλώσεις μπορεί να είναι σοβαρότερες. Επίσης η πιθανότητα πρόκλησης αρρυθμιών αυξάνεται σε μεγάλο βαθμό στους ασθενείς που λαμβάνουν δακτυλίτιδα, καθώς μπορεί να υπάρχουν εκδηλώσεις τοξικότητας σε χαμηλότερα επίπεδα δακτυλίτιδας στο αίμα.

Οι παραπάνω ηλεκτροφυσιολογικές επιπτώσεις απεικονίζονται στο ΗΚΓ/μα από τις χαρακτηριστικές ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις της υποκαλιαιμίας, οι οποίες αντανακλούν ουσιαστικά την καθυστερημένη επαναπόλωση των κοιλιών. Αρχικά προκαλείται κατάσπαση του τμήματος ST, ελάττωση του ύψους και διεύρυνση του επάρματος T, ενώ παρατηρείται αύξηση του κύματος U, το οποίο είναι περισσότερο ορατό στις αριστερές προκάρδιες απαγωγές. Σε σοβαρότερες περιπτώσεις, παρατηρείται αύξηση του ύψους και της διάρκειας του p, παράταση του διαστήματος PR και διεύρυνση του QRS (**Εικ. 1**)<sup>(12,13)</sup>.



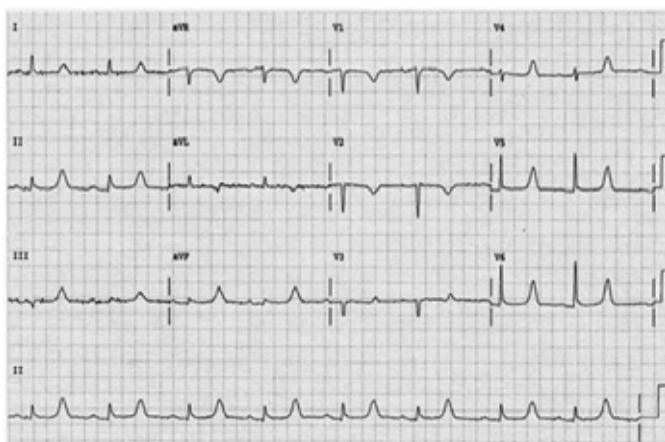
**Εικόνα 1:** ΗΚΓ σε υποκαλιαιμία. Καθώς ελαττώνεται η συγκέντρωση του  $K^+$ , παρατηρείται αρχικά ελάττωση του ύψους και διεύρυνση του επάρματος T, ενώ παράλληλα αυξάνει το ύψος του κύματος U. Στη συνέχεια, προκαλείται κατάσπαση του τμήματος ST, αύξηση του ύψους του επάρματος p και παράταση του διαστήματος PR καθώς και διεύρυνση του QRS. Παράλληλα διακρίνονται οι αλλαγές στο δυναμικό ενεργείας της μυοκαρδιακής ίνας (βέλη) (στον κάθετο άξονα φαίνονται οι τιμές του διαμεμβρανικού δυναμικού της μυοκαρδιακής ίνας σε mV, ενώ στον οριζόντιο άξονα αναγράφονται οι αντίστοιχες συγκεντρώσεις  $K^+$ ) (El-Sherif N, Turitto G, *Cardiol J* 2011)

Πέρα από την κατανομή των ηλεκτρολυτών, οι μεταβολές του pH μπορεί να επηρεάσουν και τη συγκέντρωση του ελεύθερου ιονισμένου κλάσματος του ασβεστίου (η οποία αποτελεί και τη δραστική του μορφή), καθώς επηρε-

άζουν τη δέσμευσή του από τα λευκώματα. Συγκεκριμένα, η οξέωση αυξάνει τη συγκέντρωση του ιονισμένου  $\text{Ca}^{2+}$ , εξαιτίας της ελάττωσης της δέσμευσής του από την αλβουμίνη, ενώ το αντίθετο συμβαίνει στην αλκάλωση<sup>(14)</sup>.

Έτσι η μεταβολική αλκάλωση, συνοδεύεται κατά κανόνα από ελαττωμένη συγκέντρωση ιονισμένου  $\text{Ca}^{2+}$  και υπασβεστιαϊμία. Το γεγονός αυτό μπορεί να επηρεάσει τον όγκο παλμού, να προκαλέσει υπόταση, ενώ η καθυστέρηση στην επαναπόλωση των μυοκαρδιακών ινών μπορεί να προκαλέσει κολποκοιλιακό αποκλεισμό και ανθεκτικές κοιλιακές αρρυθμίες<sup>(12)</sup>.

Στο ΗΚΓ είναι χαρακτηριστική η παράταση του τμήματος ST και του διαστήματος QT, το οποίο μπορεί να φτάσει τα 0,6 sec (φυσιολογική τιμή 0,44-0,46 sec). Επειδή αυτό που επηρεάζεται κυρίως είναι το τμήμα ST και όχι τόσο το ίδιο το T, η μέτρηση του QoT, που αντιστοιχεί στο διάστημα από την έναρξη του Q μέχρι την έναρξη του T, ενδεχομένως να αποτελεί πιο ευαίσθητο δείκτη (**Εικ. 2**)<sup>(15)</sup>.



**Εικόνα 2:** ΗΚΓ ασθενούς με υπασβεστιαϊμία. Διακρίνεται σαφής παράταση του QT διαστήματος ( $QT=0,60$  sec έναντι  $0,45$  sec). Είναι σωστότερο το διάστημα QT να διορθώνεται για την εκάστοτε καρδιακή συχνότητα. Διορθωμένο  $QTc=QT/\sqrt{RR}$ . ( $\sqrt{RR}$ : τετραγωνική ρίζα του διαστήματος RR)

Ωστόσο, η χρήση του διαστήματος QT ως οδηγού για την αναγνώριση της υπασβεστιαϊμίας δεν συστήνεται εξαιτίας της μεγάλης διακύμανσης της φυσιολογικής τιμής του<sup>(16)</sup>. Η χαμηλή συγκέντρωση του  $\text{Ca}^{2+}$  του ορού επηρεάζει επίσης την ανταπόκριση στη δακτυλίτιδα, γεγονός που θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, οι οποίοι λαμβάνουν διουρητικά που προκαλούν μεταβολική αλκάλωση και υπασβεστιαϊμία<sup>(17)</sup>.

### 3.2. Επιπτώσεις της αναπνευστικής αλκάλωσης στην καρδιά

Η αναπνευστική αλκάλωση προκαλεί και αυτή ποικίλες κοιλιακές και υπερκοιλιακές αρρυθμίες, ιδιαίτερα σε βαριά πάσχοντες, καθώς και σε ασθενείς με υποκείμενη καρδιακή νόσο. Σε σοβαρού βαθμού οξεία αναπνευστική αλκάλωση μπορεί να παρατηρηθεί ελάττωση της καρδιακής παροχής και της αρτηριακής πίεσης με αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων<sup>(18)</sup>. Ιδιαίτερα σε  $\text{PaCO}_2 < 25 \text{ mmHg}$ , ασθενείς με υποκείμενη στεφανιαία νόσο μπορεί να παρουσιάσουν στηθάγχη, συνοδευόμενη από ισχαιμικές αλλοιώσεις στο ΗΚΓ και εργαστηριακά ευρήματα που υποδηλώνουν μυοκαρδιακή βλάβη<sup>(19)</sup>. Επίσης φαίνεται ότι ο υπεραερισμός μπορεί να προκαλέσει σπασμό των στεφανιαίων αγγείων σε ασθενείς με ιστορικό στηθάγχης Prinzmetal, με αποτέλεσμα την εκδήλωση στηθάγχης και τις αντίστοιχες ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις (**Εικ. 3**)<sup>(20)</sup>.



**Εικόνα 3:** Ανάσπαση του ST σε ασθενή με υπεραερισμό. ΗΚΓ/μα, αρτηριακή πίεση, pH και  $\text{PaCO}_2$  πριν και μετά την πρόκληση υπεραερισμού. Είναι προφανής η ανάσπαση του ST μετά τον υπεραερισμό. Η ανάσπαση συνοδεύεται και από στηθαγχικό άλγος<sup>(20)</sup>

Ακόμη και σε ασθενείς χωρίς ενδείξεις στεφανιαίας νόσου, φαίνεται ότι ο υπεραερισμός και η αναπνευστική αλκάλωση μπορεί να προκαλέσουν ψευδώς θετικές κατασπάσεις του τμήματος ST κατά την κόπωση<sup>(21)</sup>. Αυτές οι εκδηλώσεις φαίνεται να σχετίζονται με τις διαταραχές στην εισροή και εκροή των ιόντων  $\text{Ca}^{2+}$  από το κύτταρο, που προκαλούνται στο πλαίσιο της οξεοβασικής διαταραχής. Υπό φυσιολογικές συνθήκες η συσταλτικότητα των λείων μυικών ινών των αγγείων εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την παρουσία ιόντων  $\text{Ca}^{2+}$ . Τα  $\text{H}^+$  ανταγωνίζονται τη δράση του  $\text{Ca}^{2+}$ . Έτσι, μπορεί να προκληθεί αγγειόσπασμος, είτε στο πλαίσιο αύξησης της συγκέντρωσης του  $\text{Ca}^{2+}$  (υπερασβεστιαμία), είτε στο πλαίσιο ελάττωσης των  $\text{H}^+$  (αλκάλωση)<sup>(22,23)</sup>.

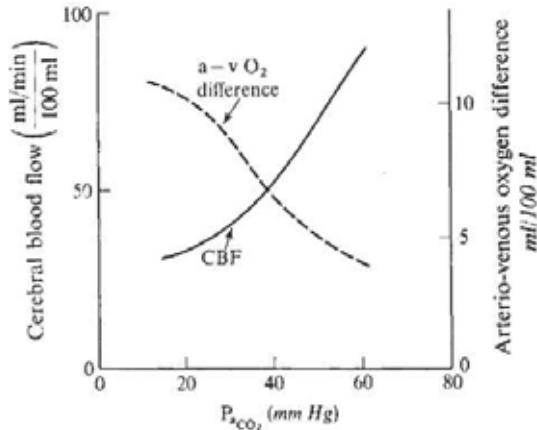
### 3.3. Επιπτώσεις της αλκάλωσης στον εγκέφαλο

Η επίδραση της αλκάλωσης στο νευρικό σύστημα συνίσταται κατά κύριο λόγο σε σημαντική αύξηση της διεγερσιμότητάς του. Οι εκδηλώσεις είναι εντονότερες στην αναπνευστική αλκάλωση σε σχέση με τη μεταβολική<sup>(24)</sup>. Η διαφορά αυτή οφείλεται πιθανά στο βαθμό της αλκάλωσης που προκαλείται στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Τα  $\text{HCO}_3^-$  είναι φορτισμένα και διέρχονται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό πολύ πιο δύσκολα σε σχέση με το λιποδιαλυτό  $\text{CO}_2$ , προκαλώντας έτσι μικρότερες μεταβολές στο pH του εγκεφαλονωτιαίου υγρού<sup>(10)</sup>. Μάλιστα, φαίνεται ότι οι σοβαρές νευρολογικές εκδηλώσεις που παρατηρούνται στη μεθυπερκαπνική αλκάλωση, πιθανά οφείλονται στην απότομη πτώση της  $\text{PaCO}_2$  και όχι στην επιμένουσα υψηλή συγκέντρωση των  $\text{HCO}_3^-$ <sup>(25,26)</sup>.

Η συμπτωματολογία περιλαμβάνει περιστασιακές αιμωδίες, παραισθησίες των άκρων, αυξημένα αντανακλαστικά, καρποποδικό σπασμό (σημείο Trousseau) και τετανία, που είναι δύσκολο να διακριθούν από τις εκδηλώσεις της υπασβεστιαμίας, η οποία ούτως ή άλλως συνοδεύει την αλκάλωση. Καθοριστικό ρόλο γι' αυτές τις εκδηλώσεις παίζει η αύξηση της μεμβρανικής διεγερσιμότητας των νευρικών κυττάρων που παρατηρείται στην αναπνευστική αλκάλωση<sup>(24)</sup>. Όπως προαναφέρθηκε, η αλκάλωση προκαλεί ελάττωση του ιονισμένου  $\text{Ca}^{2+}$  στον ορό. Η συγκέντρωση του  $\text{Ca}^{2+}$  στο ΕΞΚΥ επηρεάζει το επίπεδο του δυναμικού της μεμβράνης στο οποίο ενεργοποιούνται οι ταχείς δίαυλοι του  $\text{Na}^+$ . Έτσι στην αναπνευστική αλκάλωση, εξαιτίας της επακόλουθης υπασβεστιαμίας, οι δίαυλοι αυτοί ενεργοποιούνται πολύ πιο εύκολα, με αποτέλεσμα την εύκολη διέγερση ή

και αυτόματη ενίοτε εκπόλωση των νευρικών ινών, με τελική κατάληξη την συνεχή μυική σύσπαση και τετανία<sup>(27)</sup>.

Σε σοβαρότερες περιπτώσεις αναπνευστικής αλκάλωσης μπορεί να εκδηλωθεί ζάλη, κεφαλαλγία, διαταραχές του επιπέδου συνείδησης, συγκοπή και σπασμοί. Οι εκδηλώσεις αυτές οφείλονται στην ελάττωση της εγκεφαλικής αιμάτωσης εξαιτίας του αγγειόσπασμου (όπως προαναφέρθηκε) που προκαλεί η αναπνευστική αλκάλωση. Επίσης, η αλκαλαιμία προκαλεί μετατόπιση της καμπύλης αποδέσμευσης του  $O_2$  από την Hb προς τ' αριστερά (αύξηση της συγγένειας του  $O_2$  με την Hb). Έτσι μειώνεται η απόδοση του  $O_2$  προς τους ιστούς, με αποτέλεσμα την περαιτέρω επιδείνωση της υποξίας. Υπολογίζεται ότι η ελάττωση της  $PaCO_2 \leq 20$  mmHg προκαλεί μείωση της αιμάτωσης του εγκεφάλου κατά 40% περίπου (**Εικ. 4**)<sup>(25,28)</sup>.



**Εικόνα 4:** Εγκεφαλική ροή αίματος (CBF), αρτηριοφλεβική διαφορά  $O_2$  (a-v  $O_2$  difference) σε σχέση με την  $PaCO_2$ . Είναι προφανής η ελάττωση της CBF < 50% σε  $PaCO_2 < 20$  mmHg, με παράλληλη αύξηση της a-v  $O_2$  εξαιτίας της αδυναμίας απόδοσης του  $O_2$  στον εγκεφαλικό ιστό (τροποποιημένο από βιβλ. 28)

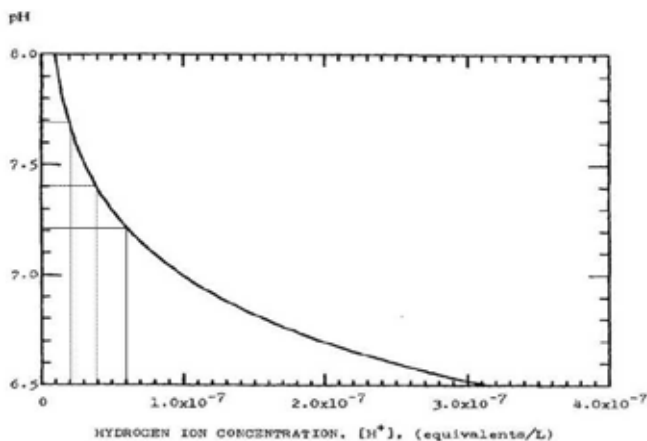
Οι παραπάνω εκδηλώσεις είναι εντονότερες στην περίπτωση της οξείας εγκατάστασης της αναπνευστικής αλκάλωσης. Υπάρχουν ενδείξεις ότι και η μεταβολική αλκάλωση μπορεί να επιτείνει την εγκεφαλική βλάβη και καθυστερεί την αποκατάσταση μετά από εγκεφαλική ισχαιμία<sup>(29,30,31)</sup>.

Σε κυτταρικό επίπεδο, η αλκάλωση και η υποξία αποτελούν μία μορφή μεταβολικού stress, με ιδιαίτερες επιπτώσεις στο μεταβολισμό του κυττάρου. Προκαλούν μεγάλη αύξηση στην παραγωγή του γαλακτικού, επηρεάζουν τον κύκλο του κιτρικού οξέος και παραβιάζουν τη λειτουργία των μιτοχονδρίων<sup>(32)</sup>.

### 3.4. Θνητότητα αλκαλαιμίας - Συμπεράσματα

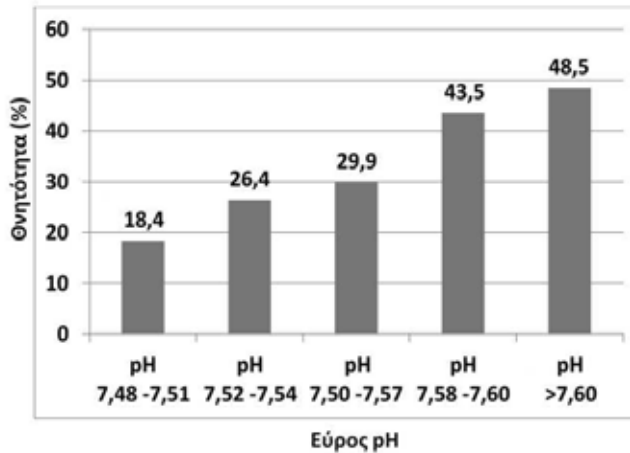
Η αλκαλαιμία στα πλαίσια της μεταβολικής ή αναπνευστικής αλκάλωσης αποτελεί μία διαταραχή που απαντάται συχνά, ιδιαίτερα σε βαριά πάσχοντες ασθενείς με αυξημένη συννοσηρότητα<sup>(33)</sup>. Η θνητότητά της φαίνεται να σχετίζεται με τις διαταραχές στην οξειδοαναγωγική κατάσταση του κυττάρου, γεγονός που συμβάλλει στην παραγωγή και συσσώρευση γαλακτικού. Προκαλεί αγγειοσύσπαση στα στεφανιαία αγγεία in vitro και in vivo. Η επίδραση αυτή, σε συνδυασμό με τις ηλεκτρολυτικές διαταραχές που τη συνοδεύουν, την καθιστούν εξαιρετικά αρρυθμιογόνο. Στον εγκέφαλο, ιδιαίτερα η αναπνευστική αλκάλωση έχει αγγειοσυσπαστική δράση, η οποία σε συνδυασμό με την αριστερά μετατόπιση της καμπύλης αποδέσμευσης του  $O_2$  από την Hb (δυσκολότερη αποδέσμευση του  $O_2$  προς τους ιστούς) επιδεινώνει την ιστική υποξία.

Η σοβαρότητα της αλκάλωσης γίνεται πιο κατανοητή από το παρακάτω διάγραμμα που παριστάνει τη μεταβολή του pH σε σχέση με την συγκέντρωση των  $H^+$  (Εικ. 5). Η σχέση μεταξύ pH και  $H^+$  είναι ως γνωστό λογαριθμική. Αυτό σημαίνει ότι στην αλκαλική περιοχή του pH, μικρές μεταβολές στη συγκέντρωση των  $H^+$  έχουν πολύ μεγάλο αντίκτυπο στις τιμές του pH και κατ' επέκταση στην κυτταρική λειτουργία.



**Εικόνα 5:** Μεταβολή του pH σε σχέση με τη συγκέντρωση των  $H^+$ . Αναπαράσταση της μεταβολής του pH (κάθετος άξονας) σε σχέση με τη εξωκυττάρια συγκέντρωση των  $H^+$  (οριζόντιος άξονας). Η ίδια μεταβολή στη συγκέντρωση των  $H^+$  προκαλεί πολύ μεγαλύτερη μεταβολή στο pH, όταν αυτή συντελείται στην «περιοχή» του αλκαλικού pH (>7,4)<sup>3</sup>





**Εικόνα 6:** Θνητότητα σε αλκαλαιμία. Θνητότητα της μεταβολικής αλκάλωσης σε 409 νοσηλευόμενους ασθενείς. Η αύξηση της θνητότητας είναι προφανής όσο αυξάνεται το pH

Όλα τα παραπάνω, καθιστούν την αλκάλωση και την αλκαλαιμία μία πολύ σοβαρή και δυνητικά θανατηφόρο διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας. Πιο συγκεκριμένα στους νοσηλευόμενους ασθενείς, φαίνεται ότι οι σοβαρότερες περιπτώσεις αλκαλαιμίας (υψηλότερο pH) συνοδεύονται από δυσμενέστερη πρόγνωση (**Εικ. 6**). Μάλιστα, η μικτή αναπνευστική και μεταβολική αλκάλωση συνοδεύεται από εξαιρετικά υψηλή θνητότητα<sup>(34)</sup>.

#### 4. Βιβλιογραφία

1. Rose BD. Introduction to simple and mixed acid-base disorders. In: Rose BD, Post TW, editors. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. 5<sup>th</sup> ed, New York, McGraw Hill, 2001; p.p. 535-550.
2. Galla JH. Metabolic alkalosis. J Am Soc Nephrol 2000; 11: 369-375.
3. Driscoll DF, Bistran BR, Jenkins RL, et al. Development of metabolic alkalosis after massive transfusion during orthotopic liver transplantation. Crit Care Med 1987; 15: 905-908.
4. Palmer BF, Alpern RJ. Metabolic alkalosis. J Am Soc Nephrol 1997; 8: 1462-1469.
5. Javaheri S, Kazemi H. Metabolic alkalosis and hypoventilation in humans. Am Rev Respir Dis 1987; 136: 1011-1016.

6. Rose BD. Respiratory alkalosis. In: Rose BD, Post TW, editors. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. 5<sup>th</sup> ed, New York, McGraw Hill, 2001; p.p. 673-681.
7. Gennari FJ, Goldstein MB, Schwartz WB. The nature of the renal adaptation to chronic hypocapnia. *J Clin Invest* 1972; 51: 1722-1730.
8. Gledhill N, Beirne GJ, Dempsey JA. Renal response to short-term hypocapnia in man. *Kidney Int* 1975; 8: 376-384.
9. Rose BD, Post TW. Acid-base physiology. In: Wonsciewicz M, McCullough K, Davis K, eds. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. USA, McGraw Hill 2001: 299-324.
10. Mitchell RA, Carman CT, Severinghaus JW, Richardson BW, Singer MM, Shnider S. Stability of cerebrospinal fluid pH in chronic acid-base disturbances in blood. *J Appl Physiol* 1965; 20: 443-452.
11. Tannen RL. Effect of potassium on renal acidification and acid-base homeostasis. *Semin Nephrol* 1987; 7: 263-273.
12. El-Sherif N, Turitto G. Electrolyte disorders and arrhythmogenesis. *Cardiol J* 2011; 18: 233-245.
13. Diercks DB1, Shumaik GM, Harrigan RA, Brady WJ, Chan TC. Electrocardiographic manifestations: electrolyte abnormalities. *J Emerg Med* 2004; 27: 153-160.
14. Oberleithner H, Greger R, Lang F. The effect of respiratory and metabolic acid-base changes on ionized calcium concentration: in vivo and in vitro experiments in man and rat. *Eur J Clin Invest* 1982; 12: 451-455.
15. Saikawa T, Tsumabuki S, Nakagawa M, et al. QT intervals as an index of high serum calcium in hypercalcemia. *Clin Cardiol* 1988; 11(2): 75-78.
16. Rumancik WM, Denlinger JK, Nahrwold ML, Falk RB Jr. The QT interval and serum ionized calcium. *JAMA* 1978; 240: 366-368.
17. Chopra D, Janson P, Sawin CT. Insensitivity to digoxin associated with hypocalcemia. *N Engl J Med* 1977; 296: 917-918.
18. Ayres SM, Grace WJ. Inappropriate ventilation and hypoxemia as causes of cardiac arrhythmias. The control of arrhythmias without antiarrhythmic drugs. *Am J Med* 1969; 46: 495-505.
19. Neill WA, Hattenhauer M. Impairment of myocardial O<sub>2</sub> supply due to hyperventilation. *Circulation* 1975; 52: 854-858.
20. Yasue H, Nagao M, Omote S, Takizawa A, Miwa K, Tanaka S. Cor-

onary arterial spasm and Prinzmetal's variant form of angina induced by hyperventilation and Tris-buffer infusion. *Circulation* 1978; 58(1): 56-62.

21. Jacobs WF, Battle WE, Ronan JA Jr. False-positive ST-T-wave changes secondary to hyperventilation and exercise. A cineangiographic correlation. *Ann Intern Med* 1974; 81: 479-482

22. Rinaldi GJ, Amado Cattaneo E, Cingolani HE. Interaction between calcium and hydrogen ions in canine coronary arteries. *J Mol Cell Cardiol* 1987; 19: 773-784.

23. Yasue H, Omote S, Takizawa A, Nagao M, Nosaka K, Nakajima H. Alkalosis-induced coronary vasoconstriction: effects of calcium, diltiazem, nitroglycerin, and propranolol. *Am Heart J* 1981; 102: 206-210.

24. Rice RL. Symptom patterns of the hyperventilation syndrome. *Am J Med* 1950; 8: 691-700.

25. Wasserman AJ, Patterson JL Jr. The cerebral vascular response to reduction in arterial carbon dioxide tension. *J Clin Invest* 1961; 40: 1297-1303.

26. Posner JB, Swanson AG, Plum F. Acid-base balance in cerebrospinal fluid. *Arch Neurol* 1965; 12: 479-496.

27. Hall JE. Membrane Potentials and Action Potentials. In: Hall JE, ed. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders, 2011. p.p. 57-70.

28. Mitchell JH, Wildenthal K, Johnson RL Jr. The effects of acid-base disturbances on cardiovascular and pulmonary function. *Kidney Int* 1972; 1: 375-389.

29. Hurn PD, Koehler RC, Traystman RJ. Alkalemia reduces recovery from global cerebral ischemia by NMDA receptor-mediated mechanism. *Am J Physiol* 1997; 272: H2557-H2562.

30. Rout MW, Lane DJ, Wollner L. Prognosis in acute cerebrovascular accidents in relation to respiratory pattern and blood gas tensions. *Br Med J* 1971; 3: 7-9.

31. Plum F. Hyperpnea, hyperventilation, and brain dysfunction. *Ann Intern Med* 1972; 76: 328.

32. Relman AS. Metabolic consequences of acid-base disorders. *Kidney Int* 1972; 1: 347-359.

33. Hodgkin JE, Soeprono FF, Chan DM. Incidence of metabolic alkalemia in hospitalized patients. *Crit Care Med* 1980; 8: 725-728.

34. Anderson LE, Henrich WL. Alkalemia-associated morbidity and mortality in medical and surgical patients. South Med J 1987; 80: 729-733.

## Ερωτήσεις

### 1. Η υποκαλιαιμία συνοδεύει συχνότερα:

- α) Την αναπνευστική αλκάλωση;
- β) Τη μεταβολική αλκάλωση;
- γ) Την αναπνευστική οξέωση;
- δ) Τη μεταβολική οξέωση;

### 2. Τετανία παρατηρείται συχνότερα σε:

- α) Αναπνευστική αλκάλωση;
- β) Υποκαλιαιμία;
- γ) Μεταβολική αλκάλωση;
- δ) Υπερασβεστιαϊμία;

### 3. Η μεταβολική αλκάλωση μπορεί να προκαλέσει:

- α) Αυξημένα αντανακλαστικά;
- β) Ευαισθησία στη δακτυλίτιδα;
- γ) Κοιλιακή μαρμαρυγή;
- δ) Όλα τα παραπάνω;

### 4. Η ελάττωση της PaCO<sub>2</sub> σε επίπεδα <20 mmHg προκαλεί στον εγκέφαλο:

- α) Ελάττωση της αιμάτωσής του κατά 50% περίπου και σπασμούς;
- β) Ελάττωση της αιμάτωσής του κατά 20% περίπου;
- γ) Εγκεφαλικό οίδημα;
- δ) Αύξηση της αιμάτωσής του κατά 20-40%;

**5. Για τη μεταβολική αλκάλωση ισχύουν όλα τα παρακάτω εκτός από ένα:**

- α) Συχνά οφείλεται σε φαρμακευτικές επιδράσεις;*
- β) Συνοδεύεται συχνά και από άλλες ηλεκτρολυτικές διαταραχές;*
- γ) Συνοδεύει συχνά την αναιμία;*
- δ) Συνοδεύεται από υψηλή θνητότητα;*

**Απαντήσεις**

- 1. β
- 2. α
- 3. δ
- 4. α
- 5. γ

# Επιπτώσεις της αλκάλωσης στους μύες, τα νεύρα και το έντερο

*Μαρία Τσιάτσιου,  
Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Β', Γεν. Νοσ. Χαλκιδικής*

## Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Αναπνευστική αλκάλωση
  - 2.1. Παθοφυσιολογία της αναπνευστικής αλκάλωσης - Αντιρροπιστικοί μηχανισμοί
  - 2.2. Επίδραση της αναπνευστικής αλκάλωσης στους ηλεκτρολύτες ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{PO}_4^{2-}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ )
  - 2.3. Αιτιολογία της αναπνευστικής αλκάλωσης
  - 2.4. Επιπτώσεις της αναπνευστικής αλκάλωσης
    - 2.4.1. Επίπτωση της αλκάλωσης στην επιβίωση
    - 2.4.2. Μηχανισμοί εμφάνισης των επιπτώσεων της αναπνευστικής αλκάλωσης
    - 2.4.3. Επιπτώσεις αναπνευστικής αλκάλωσης στους μύες, τα νεύρα και το έντερο
3. Μεταβολική αλκάλωση
  - 3.1. Παθοφυσιολογία μεταβολικής αλκάλωσης - Αντιρροπιστικοί μηχανισμοί
    - 3.1.1. Δημιουργία μεταβολικής αλκάλωσης
    - 3.1.2. Διατήρηση της μεταβολικής αλκάλωσης
  - 3.2. Επιπτώσεις της μεταβολικής αλκάλωσης στους μύες, τα νεύρα και το έντερο
    - 3.2.1. Επιπτώσεις της μεταβολικής αλκάλωσης που οφείλονται στην υπογκαιμία
    - 3.2.2. Επιπτώσεις της μεταβολικής αλκάλωσης που οφείλονται στην υποξαιμία
    - 3.2.3. Επιπτώσεις της μεταβολικής αλκάλωσης που οφείλονται στην υποκαλιαιμία
    - 3.2.4. Επιπτώσεις της μεταβολικής αλκάλωσης που οφείλονται στην υπασβεστιαίμια
    - 3.2.5. Επιπτώσεις της μεταβολικής αλκάλωσης που οφείλονται στην υπομαγνησισαιμία
    - 3.2.6. Επιπτώσεις της μεταβολικής αλκάλωσης που οφείλονται στην υποφωσφαταιμία
    - 3.2.7. Σύνδρομα Bartter και Gitelman
4. Βιβλιογραφία

## Κύρια σημεία

- Οι επιπτώσεις της αλκάλωσης στους μύες, τα νεύρα και το έντερο επισκιάζονται από τα χαρακτηριστικά της υποκείμενης υπεύθυνης νόσου, την ταχύτητα εγκατάστασης και τη διάρκεια της, αλλά και από την υπογκαιμία, την υποξαιμία και την ιστική υποξία που συνήθως συνυπάρχουν και τις ηλεκτρολυτικές διαταραχές που τη συνοδεύουν (υποκαλιαιμία, υπασβεστιαίμια, υπομαγνησισαιμία, υποφωσφαταιμία)
- Η αλκάλωση επιβαρύνει την πρόγνωση βαριά πασχόντων ασθενών
- Οι ασθενείς με αλκάλωση παρουσιάζουν αιμωδίες και παραισθήσεις, κυρίως στην περιστοματική περιοχή και τα άκρα, κράμπες, εκδηλώσεις τετανίας, καρποποδικό σπασμό, ναυτία, εμέτους δυσκοιλιότητα ή διάρροιες, παραλυτικό ειλεό.

## 1. Εισαγωγή

Ο όρος αλκάλωση περιλαμβάνει τις διαταραχές που τείνουν να ελαττώσουν τη συγκέντρωση των ιόντων υδρογόνου  $[H^+]$  στο εξωκυττάριο υγρό ή με άλλα λόγια να αυξήσουν το pH του αίματος και να εγκαταστήσουν τις περισσότερες φορές αλκαλαιμία. Καθώς η συγκέντρωση των  $H^+$  επηρεάζεται από τη μερική πίεση του  $CO_2$  ( $PCO_2$ ) και τη συγκέντρωση των διττανθρακικών ( $HCO_3^-$ ), πρωτοπαθής μείωση της  $PCO_2$  χαρακτηρίζεται ως αναπνευστική αλκάλωση, ενώ πρωτοπαθής αύξηση των  $HCO_3^-$  χαρακτηρίζεται ως μεταβολική αλκάλωση. Και στις δύο περιπτώσεις ο οργανισμός προσπαθεί να αντιροπήσει την αύξηση του pH και να διατηρήσει σταθερό το λόγο  $HCO_3^-/PCO_2$ , μειώνοντας τη νεφρική απέκκριση  $H^+$  με συνέπεια τη μείωση των  $HCO_3^-$  στην αναπνευστική αλκάλωση ή υποαερίζοντας με συνέπεια την αύξηση της  $PCO_2$  στη μεταβολική αλκάλωση<sup>(1)</sup>.

Οι επιπτώσεις της αλκάλωσης στους μύες, τα νεύρα και το έντερο δεν μπορούν να απομονωθούν και να αποδοθούν αποκλειστικά σ' αυτή. Επισκιάζονται από τα χαρακτηριστικά της υποκείμενης υπεύθυνης νόσου, την ταχύτητα εγκατάστασης και τη διάρκεια της, την υπογκαιμία, την υποξαιμία και την ιστική υποξία, που συνήθως συνυπάρχουν και τις ηλεκτρολυτικές διαταραχές που τη συνοδεύουν (υποκαλιαιμία, υπασβεστιαίμια, υπομαγνησισαιμία, υποφωσφαταιμία)<sup>(2)</sup>. Η ένταση επίσης των συμπτωμάτων διαφέρει κατά περίπτωση, όπως και μεταξύ των δύο τύπων αλκάλωσης, αναπνευστικής και μεταβολικής. Με προσανατολισμό στην περιγραφή των επιπτώσεων της αλκάλωσης, έχει σημασία η ανάλυση του τρόπου εγκατάστασής της, καθώς αυτός καθορίζει και την τελική κλινική εικόνα.

## 2. Αναπνευστική αλκάλωση

### 2.1. Παθοφυσιολογία της αναπνευστικής αλκάλωσης - Αντιρροπιστικοί μηχανισμοί

Στην αναπνευστική αλκάλωση η αύξηση του pH (ή η μείωση της συγκέντρωσης των  $H^+$ ) οφείλεται σε πρωτοπαθή μείωση της  $PCO_2 < 36$  mmHg, εξαιτίας αυξημένου κυψελιδικού αερισμού. Δευτεροπαθώς ελαττώνεται η συγκέντρωση των  $HCO_3^-$ , είτε άμεσα στην οξεία αναπνευστική αλκάλωση, είτε μέσα σε 2-3 24ωρα στη χρόνια αναπνευστική αλκάλωση. Δηλαδή, στην οξεία αναπνευστική αλκάλωση, μέσα σε 10 min,  $H^+$  από τα ενδοκυττάρια ρυθμιστικά διαλύματα (πρωτεΐνες, φωσφορικά, αιμοσφαιρίνη) εξέρχονται από τα κύτταρα και δεσμεύουν τα  $HCO_3^-$  με αποτέλεσμα τη μείωση της συγκέντρωσης των τελευταίων κατά 0,2 mEq/L, για κάθε μονάδα πτώσης της  $PCO_2$ , χωρίς βέβαια να γίνεται εφικτή η πλήρης επαναφορά του pH στα φυσιολογικά επίπεδα<sup>(3)</sup>. Σε επιμονή της υποκαπνίας (χρόνια αναπνευστική αλκάλωση) μειώνεται η νεφρική απέκκριση  $H^+$ , μέσω μείωσης της απέκκρισης αμμωνίου, οπότε και η αναγέννηση  $HCO_3^-$ . Αντίθετα αυξάνεται η απέκκριση  $HCO_3^-$ , με αποτέλεσμα τη μείωση της συγκέντρωσης των  $HCO_3^-$  στο αίμα κατά 0,4 mEq/L για κάθε μονάδα πτώσης της  $PCO_2$ <sup>(3)</sup>. Το pH πλησιάζει τώρα περισσότερο τα φυσιολογικά επίπεδα.

Τα  $\frac{2}{3}$  των απολεσθέντων  $HCO_3^-$  αντικαθίστανται από ανιόντα χλωρίου ( $Cl^-$ ), τα οποία επανααρροφώνται από τους νεφρούς με σκοπό τη διατήρηση της ηλεκτρικής ουδερότητας τους εξωκυττάρια χώρου. Το αποτέλεσμα είναι η υπερχλωραιμία. Τα υπόλοιπα μη μετρήσιμα ανιόντα προέρχονται για παράδειγμα από τις πρωτεΐνες που χρησιμοποιούνται ως ρυθμιστικά διαλύματα για την αντιρρόπηση της αναπνευστικής αλκάλωσης, με αποτέλεσμα μία μικρή αύξηση του χάσματος ανιόντων.

### 2.2. Επίδραση της αναπνευστικής αλκάλωσης στους ηλεκτρολύτες ( $Na^+$ , $K^+$ , $PO_4^{2-}$ , $Ca^{2+}$ )

Η νεφρική απέκκριση των  $HCO_3^-$  στη χρόνια αναπνευστική αλκάλωση συνοδεύεται από νεφρική απώλεια νατρίου ( $Na^+$ ) και μείωση του εξωκυττάρια όγκου υγρών.  $Na^+$  επίσης μετακινούνται και προς το εσωτερικό των κυττάρων.



Στην οξεία υποκαπνία μετακινούνται ιόντα καλίου ( $K^+$ ) και φωσφορικές ρίζες ( $PO_4^{2-}$ ) ενδοκυττάρια. Τα  $K^+$  ανταλλάσσονται με  $H^+$ , τα οποία εξέρχονται από τα κύτταρα με στόχο την εξουδετέρωση των  $HCO_3^-$ . Έτσι, για κάθε αύξηση του pH κατά 0,1 το  $K^+$  μειώνεται κατά 0,2 mEq/L. Η μετακίνηση των  $PO_4^{2-}$  ενδοκυττάρια οφείλεται πιθανά στην αύξηση της γλυκόλυσης, που προκαλείται από την ενδοκυττάρια αλκάλωση. Το αποτέλεσμα είναι η αύξηση της παραγωγής φωσφορυλιωμένων παραγώγων της γλυκόλυσης, όπως 6-φωσφορικά και φρουκτοζο-1,6-διφωσφορικά. Τα επίπεδα του φωσφόρου στον ορό μπορεί να μειωθούν σε επίπεδα 0,5-1,5 mg/dl, χωρίς να προκαλούνται συμπτώματα<sup>(1,2)</sup>.

Αντίθετα, η μείωση των επιπέδων του ιονισμένου ασβεστίου στον ορό ( $Ca^{2+}$ ) είναι υπεύθυνη για πολλά από τα συμπτώματα της τετανίας που παρατηρούνται, όπως αιμωδίες, σπασμός κ.ά. Σημειώνεται ότι δεν μειώνεται το ολικό ασβέστιο, αλλά αυξάνεται η σύνδεση του ιόντος με τη λευκωματίνη, με αποτέλεσμα να ελαττώνεται το ελεύθερο κλάσμα στην κυκλοφορία.

### **2.3. Αιτιολογία της αναπνευστικής αλκάλωσης**

Το ερέθισμα για υπεραερισμό προέρχεται από υποξία, υπερκαπνία ή μεταβολική οξέωση. Η υποξία ενεργοποιεί περιφερικούς χημειούποδοχείς στις καρωτίδες και το αορτικό τόξο<sup>(4)</sup>, ενώ η υπερκαπνία και η μεταβολική οξέωση, μέσω μείωσης του pH του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY), ενεργοποιεί κεντρικούς χημειούποδοχείς στο αναπνευστικό κέντρο στο εγκεφαλικό στέλεχος<sup>(1)</sup>.

Η υποξία, η οποία ευθύνεται για σημαντικό μέρος της σημειολογίας του ασθενούς με αναπνευστική αλκάλωση<sup>(2)</sup>, περιλαμβάνει και την κακή αιμάτωση των ιστών, εξαιτίας βαριάς υπότασης ή αναιμίας. Με επίπεδα  $PO_2 < 60$  mmHg, διαμέσου διέγερσης των περιφερικών υποδοχέων, προκαλείται υπεραερισμός, υποκαπνία και ήπια αύξηση του αρτηριακού και εγκεφαλικού pH. Η αύξηση του τελευταίου αναστέλλει το αναπνευστικό κέντρο, περιορίζοντας ως ένα βαθμό τον υπεραερισμό. Αν υπάρξει άρση της αλκαλαιμικής αναστολής του αναπνευστικού κέντρου, για παράδειγμα μέσω αντιρροπιστικής μεταβολικής οξέωσης ή υπερκαπνίας λόγω πνευμονικής νόσου, η απάντηση στην υποξία με υπεραερισμό είναι μεγαλύτερη<sup>(1)</sup>.

Σε πνευμονική νόσο, όπως πνευμονία, πνευμονική εμβολή, διάμεση πνευμονική ίνωση, η αναπνευστική αλκάλωση αποτελεί συχνό εύρημα.

Ενίοτε παρατηρείται και σε πνευμονικό οίδημα, αν και σ' αυτή την περίπτωση υπερτερεί σε συχνότητα η μεταβολική και αναπνευστική οξέωση. Ο υπεραερισμός σε πνευμονική νόσο οφείλεται εν μέρει στην υποξυγοναιμία. Καθώς η χορήγηση  $O_2$  και διόρθωση της υποξυγοναιμίας συχνά δεν περιορίζει τον υπεραερισμό, μέρος της ευθύνης έχει αποδοθεί σε τασεούποδοχείς των αεραγωγών, των πνευμόνων και του θωρακικού τοιχώματος. Ενεργοποίηση των υποδοχέων αυτών από πνευμονική νόσο διεγείρει το αναπνευστικό κέντρο μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου<sup>(1,5)</sup>.

Το αναπνευστικό κέντρο διεγείρεται άμεσα σε ποικιλία άλλων καταστάσεων, με αποτέλεσμα την αύξηση του αερισμού και την αναπνευστική αλκάλωση. Χαρακτηριστικές περιπτώσεις αποτελούν η πιθανή ενεργοποίησή του από φλοιικά κέντρα σε ψυχογενή υπεραερισμό, από αμίνες σε ηπατική ανεπάρκεια, από βακτηριδιακές τοξίνες σε Gram (-) σηψαιμία, από σαλικυλικά σε τοξικές δόσεις, από την προγεστερόνη στην κύηση και σε μικρότερο βαθμό στην ωχρινική φάση του καταμήνιου κύκλου<sup>(1)</sup>. Επίσης, μετά από ταχεία διόρθωση μεταβολικής οξέωσης με χορήγηση  $NaHCO_3$ , αυξάνεται η συγκέντρωση των  $HCO_3^-$  και το pH στον εξωκυττάριο χώρο, με αποτέλεσμα τη μείωση του υπεραερισμού και την αύξηση της  $PCO_2$ . Καθώς το  $CO_2$  και όχι τα  $HCO_3^-$ , διέρχονται ταχύτατα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, προκαλείται μία παράδοξη πτώση του pH στο ENY, η οποία με τη σειρά της συντηρεί τον υπεραερισμό<sup>(1)</sup>. Η μείωση του ενδοεγκεφαλικού pH από τοπική παραγωγή γαλακτικού οξέος ευθύνεται πιθανά για την αναπνευστική αλκάλωση που παρατηρείται σε όγκους της γέφυρας ή σε κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις<sup>(6)</sup>.

Αναπνευστική αλκάλωση όχι σπάνια επιπλέκει τον μηχανικό αερισμό, στην προσπάθεια διόρθωσης της υποξυγοναιμίας ή της υπερκαπνίας.

## **2.4. Επιπτώσεις της αναπνευστικής αλκάλωσης**

### **2.4.1. Επίπτωση της αλκάλωσης στην επιβίωση**

Ανάλογα λοιπόν με το ποια ή ποιες υποκείμενες νόσοι υπάρχουν ως αίτιο της αναπνευστικής αλκάλωσης, δημιουργείται μία κλινική εικόνα ποικίλης βαρύτητας. Η πρόγνωση εξαρτάται από τη σοβαρότητα της υποκείμενης νόσου (σήψη, καταπληξία, υποξαιμία, τοξικές καταστάσεις). Βέβαια, έχει παρατηρηθεί ότι όταν συνυπάρχει αναπνευστική αλκάλωση, η πρόγνωση

είναι χειρότερη<sup>(1)</sup>. Για παράδειγμα, σε αναδρομική διαστρωματική μελέτη 1.167 νοσηλευθέντων ασθενών με δηλητηρίαση, ανεξαρτήτως τοξικού παράγοντα, η πρωτοπαθής αναπνευστική αλκάλωση αποτέλεσε ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης κατά τη διάρκεια της νοσηλείας (OR, 5,479; 95% CI, 1,353-23,001;  $p=0,017$ ), τρίτον κατά σειρά σε ισχύ μετά την ανάγκη νοσηλείας σε μονάδα εντατικής θεραπείας (OR, 12,405; 95% CI, 7,178-21,440;  $p<0,001$ ) και τη βαριά μεταβολική οξέωση (OR, 6,016; 95% CI, 1,647-21,968;  $p=0,007$ )<sup>(7)</sup>. Σε άλλη μικρότερη μελέτη που αφορούσε 60 ασθενείς με δηλητηρίαση από παρακουάτ, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αιμοπροσρόφηση, επίπεδα  $PCO_2 < 35$  mmHg ήταν ανεξάρτητος παράγοντας θνητότητας 28 ημερών (HR=1,772; 95%CI=1,483-2,516,  $p=0,008$ )<sup>(8)</sup>. Σε 66 κίρρωτικούς ασθενείς με αναπνευστική αλκάλωση το pH είχε συσχέτιση με τη σοβαρότητα της νόσου ( $p<0,001$ ) και αντίστροφη συσχέτιση με τη μέση αρτηριακή πίεση ( $p<0,02$ )<sup>(9)</sup>. Αντίθετα, σε μεγάλη μελέτη 1.982 ασθενών με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια (registry Κορέας), η αλκάλωση ήταν η συχνότερη διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας κατά την είσοδο στο νοσοκομείο, 44% έναντι 19% της οξέωσης, χωρίς όμως αυτή, είτε αναπνευστική, είτε μεταβολική, να αποτελέσει προγνωστικό παράγοντα θνητότητας στους 12 μήνες παρακολούθησης<sup>(10)</sup>.

#### 2.4.2. Μηχανισμοί εμφάνισης των επιπτώσεων της αναπνευστικής αλκάλωσης

Η αλκάλωση μπορεί να επιδεινώσει την εγκεφαλική λειτουργία και να αυξήσει την ερεθισσιμότητα των κυτταρικών μεμβρανών. Στην οξεία αναπνευστική αλκάλωση παρατηρείται αγγειοσυσπασση με αποτέλεσμα τη μείωση της παροχής αίματος στον εγκέφαλο σε επίπεδα ως και 35-40%, αν η  $PCO_2$  μειωθεί κάτω από 20 mmHg<sup>(1)</sup>. Η επακόλουθη μείωση του εγκεφαλικού pH προκαλεί νευρολογική σημειολογία. Όταν παρέλθει το χρονικό διάστημα των 4-6 ωρών που χρειάζονται τα  $HCO_3^-$  για να περάσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, το pH του ENY αποκαθίσταται στα φυσιολογικά επίπεδα. Συνεπώς, οι νευρολογικές εκδηλώσεις παρατηρούνται κυρίως στην οξεία αναπνευστική αλκάλωση και όχι τόσο στη χρόνια, ούτε και στη μεταβολική αλκάλωση που θα εξεταστεί παρακάτω.

Επιπλέον, η αλκάλωση στρέφει την καμπύλη αποδέσμευσης του  $O_2$  από την οξυαιμοσφαιρίνη προς τ' αριστερά, αυξάνει δηλαδή τη συγγένεια

του O<sub>2</sub> με την αιμοσφαιρίνη, με αποτέλεσμα να μειώνεται η απελευθέρωση O<sub>2</sub> στους ιστούς. Η μικρότερη παροχή O<sub>2</sub> επιδεινώνει την εγκεφαλική υποξία, συμβάλλοντας στη νευρική σημειολογία.

Εκτός από την αγγειοσύσπαση που προκαλεί η υποκαπνία και την υποξία, πολλές από τις εκδηλώσεις της αλκάλωσης σχετίζονται με ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Η αλκάλωση αυξάνει την πρωτεϊνική σύνδεση του Ca<sup>2+</sup> και επηρεάζει την μετακίνηση των ιόντων Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> και H<sup>+</sup> διαμέσου των μεμβρανών, με αποτέλεσμα την υπασβεστιαμία, την υπονατρίαμία, και την υποκαλιαιμία. Η κάθε ηλεκτρολυτική διαταραχή έχει με τη σειρά της επίπτωση στους μύες, τα νεύρα και το έντερο, όπως θα περιγραφεί στη συνέχεια.

#### **2.4.3. Επιπτώσεις αναπνευστικής αλκάλωσης στους μύες, τα νεύρα και το έντερο**

Τα συμπτώματα των ασθενών με αναπνευστική αλκάλωση σχετίζονται με αυξημένη ερεθισμότητα του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος. Περιλαμβάνουν ευερεθιστότητα, αίσθημα κενού στο κεφάλι, ήπια κεφαλαλγία, ζάλη, σύγχυση, μεταβολή του επιπέδου συνείδησης, έκπτωση των πνευματικών λειτουργιών. Από το περιφερικό νευρικό σύστημα, οι ασθενείς έχουν αιμωδίες και παραισθήσεις κυρίως στην περιστοματική περιοχή και τα άκρα, κράμπες, εκδηλώσεις τετανίας, καρποποδικό σπασμό και λαρυγγόσπασμο. Τα σημεία Chvostek και Trousseau είναι θετικά. Παρουσιάζουν εφιδρώσεις, αίσθημα παλμών, εμβοές ώτων, αίσθημα έντονου φόβου, επιγαστρικό πόνο με ναυτία, εμέτους και διαρροϊκές κενώσεις. Η θόλωση της διάνοιας, η ναυτία και οι έμετοι οφείλονται εν μέρει στην αγγειοσύσπαση και τη μειωμένη αιμάτωση του εγκεφάλου. Είναι πρόδρομα σημεία που ακολουθούνται από κεφαλαλγία, ζάλη, κόπωση και αίσθημα παλμών<sup>(1)</sup>. Οι αναπνοές είναι συχνές και βαθιές. Σε μεγάλου βαθμού υποκαπνία παρατηρείται αγγειοσύσπαση στο δέρμα.

Ασθενείς με ψυχογενή υπεραερισμό παραπονούνται για κεφαλαλγία, λαχάνιασμα, προκάρδιο συσφυκτικό πόνο και άλλα σωματικά συμπτώματα που αποδίδονται στην ψυχική σφαίρα και όχι στην αλκαλαιμία.

Η μειωμένη ιστική αιμάτωση και υποξία ωθεί τον οργανισμό προς την αναερόβια γλυκόλυση, με αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή γαλακτικού οξέος.

### 3. Μεταβολική αλκάλωση

#### 3.1. Παθοφυσιολογία μεταβολικής αλκάλωσης - Αντιρροπιστικοί μηχανισμοί

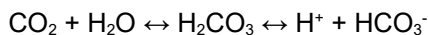
Η πρωτοπαθής μεταβολική αλκάλωση χαρακτηρίζεται από αύξηση του pH (ή μείωση της συγκέντρωσης  $H^+$ ) και αύξηση της συγκέντρωσης των  $HCO_3^-$ . Δευτεροπαθώς αυξάνεται και η  $PCO_2$  εξαιτίας αντιρροπιστικού υποαερισμού (0,7 mmHg για κάθε αύξηση των  $HCO_3^-$  κατά 1 mEq/L). Αυξημένη συγκέντρωση  $HCO_3^-$ , με μειωμένο όμως pH, επιτυγχάνεται και με τη νεφρική αντιρρόπηση στη χρόνια αναπνευστική οξέωση. Εντούτοις, συγκεντρώσεις  $HCO_3^- > 40$  mEq/L οφείλονται, τουλάχιστον εν μέρει, σε κάποιου βαθμού μεταβολική αλκάλωση, καθώς η νεφρική επαναρρόφηση  $HCO_3^-$  στη χρόνια υπερκαπνία δεν μπορεί να φτάσει αυτά τα επίπεδα<sup>(1)</sup>.

Η εγκατάσταση της μεταβολικής αλκάλωσης προϋποθέτει αίτια που αυξάνουν τη συγκέντρωση των  $HCO_3^-$  στο αίμα, αλλά και μηχανισμούς που τα διατηρούν αυξημένα, χωρίς να αφήνουν τη νεφρική απέκκριση της περισσείας των  $HCO_3^-$  να αποκαταστήσει την οξεοβασική ισορροπία.

##### 3.1.1. Δημιουργία μεταβολικής αλκάλωσης

Η δημιουργία λοιπόν της μεταβολικής αλκάλωσης οφείλεται σε απώλεια  $H^+$  ή μετακίνησή τους ενδοκυτάρια, χορήγηση  $HCO_3^-$  ή παραγόντων που μεταβολίζονται σ' αυτά και σε συρρίκνωση του εξωκυττάριου όγκου.

Οι συνηθέστερες οδοί απώλειας των  $H^+$  είναι, είτε από τον γαστρεντερικό σωλήνα (έμετοι, ρινογαστρική παροχέτευση), είτε στα ούρα (θεραπεία με διουρητικά). Τα ιόντα αυτά προέρχονται από την ενδοκυττάρια διάσταση του  $H_2CO_3$  σε  $H^+$  και  $HCO_3^-$ , σύμφωνα με την εξίσωση:



Για κάθε ένα  $H^+$  που χάνεται αναγεννιέται ένα  $HCO_3^-$  με αποτέλεσμα την αύξησή τους στον εξωκυττάριο χώρο. Η μετακίνηση  $H^+$  ενδοκυτάρια παρατηρείται σε υποκαλιαιμία, σε μία προσπάθεια αναπλήρωσης του ελλείμματος  $K^+$  στον εξωκυττάριο χώρο.  $K^+$  εξέρχεται από τα κύτταρα σε αντάλλαγμα με ίσο φορτίο  $H^+$  ή  $Na^+$ . Το αποτέλεσμα είναι η πρόκληση εξω-

κυττάριας αλκάλωσης και παράδοξης ενδοκυττάριας οξέωσης. Η αναπλήρωση του ελλείμματος  $K^+$  μπορεί να αναστρέψει τη μετακίνηση των  $H^+$  και να επαναφέρει το εξωκυττάριο pH.

Χορήγηση ή φόρτιση με  $HCO_3^-$ , είτε εξωγενής, είτε ενδογενής από απορρόφηση οστού για παράδειγμα, δεν μπορεί μόνη της να διατηρήσει υψηλό pH, αφού σε φυσιολογική νεφρική λειτουργία, όπως θα αναφερθεί παρακάτω, μπορεί να απεκκριθεί η περίσσεια βάσης. Παροδική λοιπόν μεταβολική αλκάλωση μπορεί να προκληθεί αμέσως μετά από ενδοφλέβια ή από του στόματος χορήγηση  $NaHCO_3$ , μετά από μαζική μετάγγιση αίματος ή πλάσματος συντηρημένο με κιτρικά ή μετά από επιτυχή διόρθωση κετοξέωσης ή γαλακτικής οξέωσης, οπότε τα αντίστοιχα οξέα μεταβολίζονται σε  $HCO_3^-$ . Επίσης, μετά από διόρθωση αναπνευστικής οξέωσης και μέχρι οι νεφροί να αποβάλλουν τα  $HCO_3^-$  που είχαν κατακρατήσει για να αντιρροπήσουν την οξέωση, παρατηρείται μεταβολική αλκάλωση<sup>(11)</sup>.

Η συρρίκνωση του εξωκυττάριου όγκου οδηγεί σε αλκάλωση, όταν τα υγρά που χάνονται είναι πλούσια σε  $Cl^-$  και φτωχά σε  $HCO_3^-$ . Σ' αυτή την περίπτωση, που συμβαίνει συχνά με τη χρήση διουρητικών, ο εξωκυττάριος χώρος συρρικνώνεται, ενώ η ποσότητα των  $HCO_3^-$  παραμένει σταθερή. Το αποτέλεσμα είναι η αύξηση της συγκέντρωσης των  $HCO_3^-$  στον εξωκυττάριο χώρο και αλκάλωση. Η αύξηση αυτή μετριάζεται με την τάση για εξουδετέρωση της περισσειας των  $HCO_3^-$  από ρυθμιστικά διαλύματα των κυττάρων και των οστών.

Οι ασθενείς με μεταβολική αλκάλωση είναι σχεδόν πάντοτε υποχλωραιμικοί, εξαιτίας απώλειας  $Cl^-$  μαζί με  $H^+$  στον γαστρεντερικό σωλήνα ή στα ούρα. Η ίδια η υποχλωραιμία φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της μεταβολικής αλκάλωσης, μέσω του περιορισμού της νεφρικής απέκκρισης  $HCO_3^-$ .

### 3.1.2. Διατήρηση της μεταβολικής αλκάλωσης

Σε φυσιολογικές καταστάσεις οι νεφροί έχουν την ικανότητα να απομακρύνουν στα ούρα τυχόν περίσσεια  $HCO_3^-$ . Για να διατηρηθεί λοιπόν ο οργανισμός σε μεταβολική αλκάλωση πρέπει να συνδράμει κάποιος μηχανισμός που θα εμποδίζει τη νεφρική απέκκριση των  $HCO_3^-$  ή αλλιώς, να ενισχύει την επαναρρόφησή τους. Η επαναρρόφηση των  $HCO_3^-$  λαμβάνει χώρα, στο μεγαλύτερο βαθμό (περίπου 90%), στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο

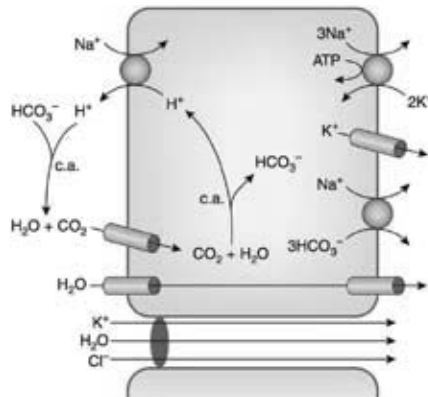
διαμέσου ανταλλαγής  $\text{Na}^+\text{-H}^+$ . Τα υπόλοιπα  $\text{HCO}_3^-$  επανααρροφώνται στην αγκύλη του Henle, πάλι μέσω ανταλλαγής  $\text{Na}^+\text{-H}^+$  και στο αθροιστικό σωληνάριο μέσω ενεργούς αντλίας  $\text{H}^+\text{-ATPάση}$  στην αυλική επιφάνεια. Είτε έκπτωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και κατά συνέπεια μείωση του διηθούμενου φορτίου  $\text{HCO}_3^-$ , είτε αύξηση της σωληναριακής επαναρρόφησης των  $\text{HCO}_3^-$  μπορεί να οδηγήσει σε διατήρηση της μεταβολικής αλκάλωσης. Πιθανότατα, η αύξηση της σωληναριακής επαναρρόφησης των  $\text{HCO}_3^-$  παίζει σημαντικότερο ρόλο, αφού η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, όπου υπάρχει εξ ορισμού έκπτωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, προδιαθέτει σε μεταβολική οξέωση και όχι αλκάλωση<sup>(1)</sup>.

Οι κύριοι παράγοντες που συμβάλουν στην αύξηση της επαναρρόφησης των  $\text{HCO}_3^-$  και στη διατήρηση της μεταβολικής αλκάλωσης είναι η υπογκαιμία, η υποχλωραιμία, ο υπεραλδοστερονισμός, η υποκαλιαιμία και η αυξημένη προσφορά  $\text{Na}^+$  στον άπω νεφρώνα.

Η μείωση του δραστικού όγκου κυκλοφορίας, η οποία συμπεριλαμβάνει και οιδηματικές καταστάσεις, όπως καρδιακή ανεπάρκεια ή ηπατική κίρρωση, προκαλεί ανάλογη με το μέγεθός της αύξηση της επαναρρόφησης των  $\text{HCO}_3^-$ <sup>(12-14)</sup>. Το ίδιο αποτέλεσμα προκαλείται και με δίαιτα πολύ φτωχή σε  $\text{Na}^+$ , ακόμη και σε ευβολαιμία<sup>(1)</sup>.

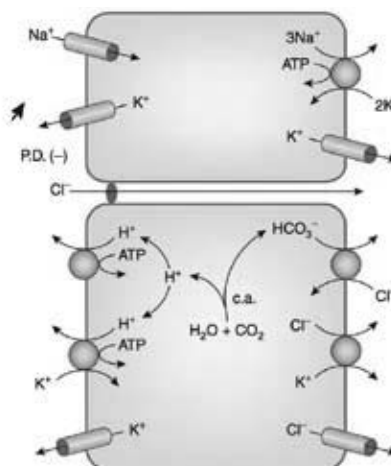
Με τη μείωση του δραστικού όγκου κυκλοφορίας, εκτός από την έκπτωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, η οποία έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του διηθούμενου φορτίου  $\text{HCO}_3^-$ , ενεργοποιείται το σύστημα ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Τα αυξημένα επίπεδα αγγειοτενσίνης και αλδοστερόνης, καθώς και η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος ενισχύουν τη σωληναριακή επαναρρόφηση  $\text{Na}^+$  και  $\text{HCO}_3^-$  και τη δημιουργία νέων  $\text{HCO}_3^-$ . Τόσο η επαναρρόφηση, όσο και η δημιουργία νέων  $\text{HCO}_3^-$  επιτυγχάνονται με τη σύγχρονη απέκκριση ιόντων  $\text{H}^+$  στο σωληναριακό αυλό. Η αγγειοτενσίνη-II και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα ενισχύει την ανταλλαγή  $\text{Na}^+\text{-H}^+\text{-ATPάση}$  στο εγγύς σωληνάριο, ενώ η αλδοστερόνη αυξάνει την απέκκριση  $\text{H}^+$  στον άπω νεφρώνα.

Στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο ενισχύεται η λειτουργία της  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάσης}$  στη βασική πλευρά των κυττάρων και του αντιμεταφορέα  $\text{Na}^+\text{-H}^+$  στην αυλική επιφάνεια των κυττάρων. Το αποτέλεσμα είναι η αύξηση της επαναρρόφησης  $\text{Na}^+$  και της έκκρισης  $\text{H}^+$ . Για κάθε  $\text{H}^+$  όμως που εκκρίνεται, προστίθεται στην κυκλοφορία ένα  $\text{HCO}_3^-$  μέσω του μεταφορέα  $\text{Na}^+\text{-3HCO}_3^-$  στη βασική πλευρά των κυττάρων (**Εικ. 1**).



**Εικόνα 1:** Μηχανισμοί επαναρρόφησης  $\text{HCO}_3^-$  στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο

Στον άπω νεφρώνα η αλδοστερόνη ενισχύει τη λειτουργία της  $\text{H}^+$ -ATPάσης στην αυλική επιφάνεια των α-εμβόλιμων κυττάρων, με αποτέλεσμα την έκκριση  $\text{H}^+$ , αλλά και την επαναρρόφηση  $\text{Na}^+$  από τους διαύλους  $\text{Na}^+$  στην αυλική επιφάνεια των θεμελίων κυττάρων. Το αποτέλεσμα της απορρόφησης των θετικά φορτισμένων ιόντων  $\text{Na}^+$  είναι η αύξηση της ηλεκτρικής δυναμικότητας του αυλού και κατά συνέπεια η διευκόλυνση της απέκκρισης  $\text{H}^+$ . Σημειώνεται ότι για τον ίδιο λόγο διευκολύνεται και η απέκκριση  $\text{K}^+$ . Όπως φαίνεται στην **εικόνα 2**, για κάθε  $\text{H}^+$  που εκκρίνεται προστίθεται στην κυκλοφορία ένα  $\text{HCO}_3^-$  μέσω του αντιμεταφορέα  $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ , που βρίσκεται στη βασική επιφάνεια των α-εμβόλιμων κυττάρων.



**Εικόνα 2:** Μηχανισμοί επαναρρόφησης  $\text{HCO}_3^-$  στα θεμέλια και α-εμβόλιμα κύτταρα του άπω νεφρώνα



Στα β-εμβόλιμα κύτταρα του άπρω νεφρώνα η  $H^+$ -ΑΤΡάση βρίσκεται στη βασική επιφάνεια, προσθέτοντας  $H^+$  στην κυκλοφορία, ενώ ο αντιμεταφορέας  $HCO_3^-Cl^-$  βρίσκεται στην αυλική επιφάνεια και εκκρίνει  $HCO_3^-$  σε ανταλλαγή με  $Cl^-$ . Η λειτουργία του ενισχύεται στη μεταβολική αλκάλωση.

Όταν παράλληλα με τη μείωση του δραστικού όγκου κυκλοφορίας συνυπάρχει και έλλειμμα  $Cl^-$ , όπως συμβαίνει χαρακτηριστικά σε εμέτους ή χρήση διουρητικών, η επαναρρόφηση  $HCO_3^-$  ενισχύεται και από την υποχλωραιμία. Στο βαθμό που η επαναρρόφηση  $Na^+$  δεν ακολουθείται από επαναρρόφηση  $Cl^-$ , η ηλεκτρική ουδετερότητα του αυλού είναι ακόμη μεγαλύτερη. Μ' αυτό τον τρόπο ενισχύεται η έκκριση  $H^+$ . Γενικά υπάρχουν αντικρουόμενες θέσεις σε σχέση με το ποια είναι σημαντικότερη αιτία της αλκάλωσης, η υποχλωραιμία ή η υπογκαιμία. Είναι δύσκολο να διαχωριστεί η συμμετοχή της κάθε μιας στη διατήρηση της μεταβολικής αλκάλωσης, αφού συνυπάρχουν στις περισσότερες κλινικές καταστάσεις. Για παράδειγμα, η συνεχής απώλεια γαστρικού υγρού, πλούσιου σε  $HCl$ , οδηγεί σε υπογκαιμία και σε υποχλωραιμία. Η χρήση θειαζιδών ή διουρητικών της αγκύλης αυξάνει τις απώλειες  $Na^+$ ,  $H^+$  και  $Cl^-$ , προκαλώντας, επίσης υπογκαιμία και υποχλωραιμία. Έχει παρατηρηθεί, βέβαια, ότι η αναπλήρωση του ελλείμματος όγκου με αλβουμίνη δεν περιορίζει την επαναρρόφηση  $HCO_3^-$  και δεν διορθώνει την αλκάλωση. Από την άλλη πλευρά η χορήγηση χλωριούχων αλάτων, πλην  $NaCl$ , δεν διορθώνει την υπογκαιμία, αλλά μπορεί να μειώσει την έκκριση  $H^+$  και την επαναρρόφηση  $HCO_3^-$ , με αποτέλεσμα τη διόρθωση της αλκάλωσης<sup>(15)</sup>. Σε κάθε περίπτωση και οι δύο καταστάσεις διορθώνονται με τη χορήγηση  $NaCl$ .

Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι για να προκληθεί και να διατηρηθεί αλκάλωση, η απώλεια όγκου αφορά υγρά πλούσια σε  $Cl^-$ . Όταν έχουμε όμως αιμορραγία, κατά την οποία χάνονται και  $Cl^-$  και  $HCO_3^-$  δεν προκαλείται μεταβολική αλκάλωση<sup>(1)</sup>.

Η υποκαλιαιμία αποτελεί ισχυρό ερέθισμα έκκρισης  $H^+$  και επαναρρόφησης  $HCO_3^-$  μέσω τουλάχιστον τριών μηχανισμών. Στην προσπάθεια του οργανισμού να διορθώσει το έλλειμμα  $K^+$  στον εξωκυττάριο χώρο, βγάζει  $K^+$  από τα κύτταρα σε ανταλλαγή με  $H^+$ . Η επακόλουθη ενδοκυττάρια οξέωση ευνοεί την έκκριση  $H^+$ . Η λειτουργία της  $H^+-K^+$ -ΑΤΡάσης στην αυλική επιφάνεια των α-εμβόλιμων κυττάρων του άπρω νεφρώνα (**Εικ. 2**) ενισχύεται σε υποκαλιαιμία. Το αποτέλεσμα είναι η επαναρρόφηση  $K^+$  και η απέκκριση  $H^+$ <sup>(16)</sup>. Φαίνεται λοιπόν ότι τα α-εμβόλιμα κύτταρα αποτελούν σημείο

δράσης πολλών αιτίων της μεταβολικής αλκάλωσης, αφού για παράδειγμα οι έμετοι, τα διουρητικά και ο πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός συνοδεύονται από υποκαλιαιμία και από αύξηση της παραγωγής αλδοστερόνης. Η μεν υποκαλιαιμία ενεργοποιεί την  $H^+-K^+-ATP$ άση, η δε αλδοστερόνη διεγείρει την  $H^+-ATP$ άση. Επίσης, σοβαρού βαθμού υποκαλιαιμία ( $K^+ < 2$  mEq/L) φαίνεται να μειώνει για άγνωστο λόγο την επαναρρόφηση  $Cl^-$  στον άπω νεφρώνα. Με τον τρόπο αυτό ενισχύεται η ηλεκτραρνητικότητα του αυλού, αφού δεν οφείλεται μόνο στην επαναρρόφηση  $Na^+$ , πράγμα που ευνοεί την έκκριση  $H^+$ .

Σε αντίθεση με τις προηγούμενες καταστάσεις, όπου η επαναρρόφηση  $HCO_3^-$  συντηρείται από την υπογκαιμία, στον πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό ο εξωκυττάριος όγκος είναι αυξημένος, η αρτηριακή πίεση είναι κανονική ή υψηλή και η νεφρική ροή αίματος είναι επίσης κανονική ή υψηλή. Κατά συνέπεια, η επαναρρόφηση  $HCO_3^-$  στο εγγύς σωληνάριο είναι επίσης κανονική ή και ελαττωμένη, ενώ η μεταβολική αλκάλωση συντηρείται από την αυξημένη προσφορά  $Na^+$  στον άπω νεφρώνα και τη δράση της αλδοστερόνης. Το αποτέλεσμα είναι η αυξημένη επαναρρόφηση  $Na^+$  στον άπω νεφρώνα, η οποία ευνοεί την έκκριση  $H^+$ , άρα και την επαναρρόφηση  $HCO_3^-$ . Εξαιτίας όμως του φαινομένου διαφυγής της αλδοστερόνης, η κατακράτηση  $Na^+$  είναι παροδική, γι' αυτό και περιορίζεται η υπερυδάτωση και το οίδημα. Η μεταβολική αλκάλωση όμως συνεχίζει να υφίσταται με την επίδραση κυρίως της υποκαλιαιμίας<sup>(17)</sup>.

### **3.2. Επιπτώσεις της μεταβολικής αλκάλωσης στους μύες, τα νεύρα και το έντερο**

Οι ασθενείς με μεταβολική αλκάλωση μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί ή παρουσιάζουν συμπτώματα που σχετίζονται με την υποκείμενη αιτία που την προκάλεσε και τις ηλεκτρολυτικές διαταραχές που τη συνοδεύουν. Είναι δύσκολο να απομονωθούν συμπτώματα και να αποδοθούν αποκλειστικά στην αλκάλωση. Οι κύριες παράμετροι που εμπλέκονται στην παθογένεια της μεταβολικής αλκάλωσης και ευθύνονται για τις επιπτώσεις της στους μύες, τα νεύρα και το έντερο είναι η υπογκαιμία, η υποξαιμία, η υποκαλιαιμία, η υπασβεστιαίμια, υπομαγνησισαιμία και η υποφωσφαταιμία.

### 3.2.1. Επιπτώσεις της μεταβολικής αλκάλωσης που οφείλονται στην υπογκαιμία

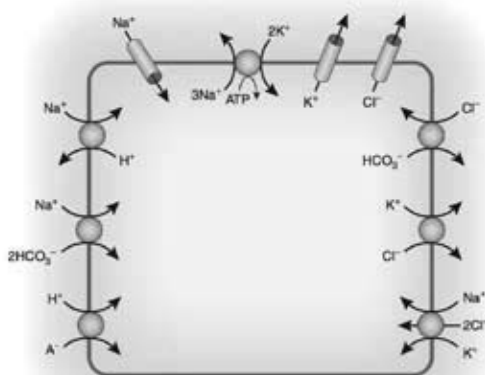
Η υπογκαιμία και η κατά συνέπεια μειωμένη ιστική αιμάτωση, ευθύνεται για αδυναμία, μυικές κράμπες, χαμηλή αρτηριακή πίεση και ορθοστατική υπόταση, ταχυκαρδία, ελαττωμένη σπαργή δέρματος και έντονο αίσθημα δίψας. Σε βαρύτερες καταστάσεις, η ισχαιμία των εγκεφαλικών, στεφανιαίων και μεσεντέριων αγγείων προκαλεί σύγχυση, λήθαργο, προκάρδιο ή κοιλιακό πόνο αντίστοιχα. Σε περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας ή ασκίτη, όπου είναι ελαττωμένος ο δραστικός όγκος κυκλοφορίας, η υπόταση και η αδυναμία συνοδεύονται από περιφερικό οίδημα ή ασκίτη.

### 3.2.2. Επιπτώσεις της μεταβολικής αλκάλωσης που οφείλονται στην υποξαιμία

Η αντιρροπιστική μείωση του κυψελιδικού αερισμού στη μεταβολική αλκάλωση έχει ως αποτέλεσμα, εκτός από την άνοδο της  $PCO_2$  και την πτώση της  $PO_2$ . Τα επίπεδα της  $PO_2$  μπορούν να μειωθούν μέχρι και 50 mmHg, χωρίς να αποτρέψουν τον υποαερισμό του αλκαλαιμικού ασθενή<sup>(1)</sup>. Η υποξία ενοχοποιείται για μη ειδικά συμπτώματα που προκαλούνται μέσω της αγγειοσυσπασσης και της μειωμένης αιμάτωσης του εγκεφάλου: θόλωση διάνοιας, ναυτία, έμετοι, κεφαλαλγία, ζάλη, κόπωση, αίσθημα παλμών, που μπορεί να κλιμακωθούν σε βαριά μεταβολική αλκάλωση έως την απώλεια συνείδησης, στηθάγχη ή κώμα.

### 3.2.3. Επιπτώσεις της μεταβολικής αλκάλωσης που οφείλονται στην υποκαλιαιμία

Η μεταβολική αλκάλωση συνοδεύεται πολύ συχνά από υποκαλιαιμία. Η μεγαλύτερη ποσότητα  $K^+$  του οργανισμού βρίσκεται μέσα στα κύτταρα των σκελετικών μυών. Στην **εικόνα 3** απεικονίζονται οι αντλίες και οι διάυλοι μεταφοράς ηλεκτρολυτών, που επηρεάζουν τη μετακίνηση του  $K^+$  εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης του μυϊκού κυττάρου, ανάλογα με την οξεοβασική κατάσταση.



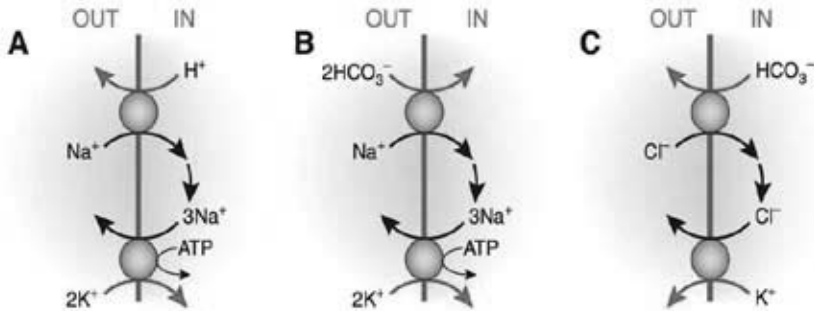
**Εικόνα 3:** Τρόποι μεταφοράς ηλεκτρολυτών που επηρεάζουν τη μετακίνηση του  $K^+$  στο εσωτερικό του μυϊκού κυττάρου<sup>(19)</sup>

Η μυϊκή συστολή πραγματοποιείται με την εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης. Αυτή επιτυγχάνεται με την είσοδο ιόντων  $Na^+$  στο κύτταρο δι-αμέσου διαύλων  $Na^+$  και ακολουθείται από έξοδο ιόντων  $K^+$  μέσω διαύλων  $K^+$  από αυτό, με στόχο την επαναπόλωσή της (**Εικ. 3**). Υπάρχουν επίσης και διάυλοι  $Cl^-$ , οι οποίοι συμβάλλουν στην επαναπόλωση της μεμβράνης και στη σταθεροποίηση του δυναμικού της. Οι συγκεντρώσεις  $Na^+$  και  $K^+$  επανέρχονται στα προ της εκπόλωσης επίπεδα, μέσω της δράσης της  $Na^+-K^+$ -ΑΤΡάσης (για κάθε έξοδο τριών  $Na^+$ , είσοδος δύο  $K^+$ ). Η τελική συγκέντρωση των ιόντων απορρέει από την ισορροπία μεταξύ της ενεργητικής μεταφοράς τους μέσω της  $Na^+-K^+$ -ΑΤΡάσης και της παθητικής μεταφοράς τους μέσω των αντίστοιχων διαύλων.

Τα μυϊκά κύτταρα όμως διαθέτουν επιπλέον αντλίες για τη ρύθμιση της οξεοβασικής τους ισορροπίας, η λειτουργία των οποίων επηρεάζει έμμεσα την ομοιόσταση των  $Na^+$  και  $K^+$ . Η σημαντικότερη αντλία είναι ο αντιμεταφορέας  $Na^+-H^+$  (**Εικ. 3**). Η λειτουργία του καθορίζεται από το ενδοκυττάριο pH και αναστέλλεται από την αλκάλωση. Παράλληλα έχουν μελετηθεί και άλλες αντλίες, όπως ο συμμεταφορέας  $Na^+-HCO_3^-$ , ο οποίος εισάγει τα ιόντα ενδοκυττάρια και συμμετέχει κι αυτός στη ρύθμιση του ενδοκυττάριαου pH και ο αντιμεταφορέας  $Cl^-HCO_3^-$ , ο οποίος εισάγει  $Cl^-$  και εξάγει  $HCO_3^-$  από το κύτταρο. Επίσης, έχουν ανιχνευθεί και δύο αντλίες που αφορούν άμεσα το  $K^+$ , ο συμμεταφορέας  $K^+-Cl^-$ , ο οποίος απομακρύνει τα ιόντα από το κύτταρο και ο συμμεταφορέας  $Na^+-K^+-2Cl^-$ , ο οποίος εισάγει τα ιόντα στο

κύτταρο (**Εικ. 3**)<sup>(18)</sup>.

Αναφέρθηκε παραπάνω ότι στην αλκάλωση υπάρχει αντιρροπιστικά είσοδος  $K^+$  ενδοκυττάρια και έξοδος  $H^+$ . Παρ' όλα αυτά, δεν φαίνεται να εκφράζεται αντλία ανταλλαγής ιόντων  $K^+$  και  $H^+$  στη μεμβράνη των μυϊκών κυττάρων. Όπως φαίνεται στην **εικόνα 4**, η ανταλλαγή αυτή λαμβάνει χώρα με έμμεσο τρόπο, με την παρεμβολή του  $Na^+$ .



**Εικόνα 4:** Μηχανισμοί ανταλλαγής  $K^+-H^+$  ή συμμεταφοράς  $K^+-HCO_3^-$  μέσω λειτουργικού ζευγαρώματος με τις αντλίες: A) αντιμεταφορέα  $Na^+-H^+$  και  $Na^+-K^+-ATP$ άση, B) συμμεταφορέα  $Na^+-HCO_3^-$  και  $Na^+-K^+-ATP$ άση, C) αντιμεταφορέα  $Cl^- - HCO_3^-$  και συμμεταφορέα  $K^+-Cl^-$

Τα  $H^+$ , χρησιμοποιώντας τον κύριο μηχανισμό εξόδου τους από το κύτταρο, ανταλλάσσονται με  $Na^+$ , τα οποία επανέρχονται από το κύτταρο μέσω της  $Na^+-K^+-ATP$ άσης. Η λειτουργία όμως της τελευταίας προϋποθέτει την είσοδο  $K^+$  στο κύτταρο (**Εικ. 4A**). Αν απομονωθεί η ανακύκλωση του  $Na^+$ , φαίνεται ότι το τελικό «κέρδος» είναι έξοδος  $H^+$  και είσοδος  $K^+$ . Η λειτουργία της  $Na^+-K^+-ATP$ άσης εξαρτάται από τη λειτουργία του αντιμεταφορέα  $Na^+-H^+$ , ο οποίος με τη σειρά του εξαρτάται από την οξεοβασική ισορροπία. Έτσι, σε αλκάλωση ενισχύεται ο αντιμεταφορέας για μετακίνηση  $H^+$  εξωκυττάρια και παράλληλα αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης  $Na^+$ . Η τελευταία ενεργοποιεί τη  $Na^+-K^+-ATP$ άση, με σκοπό την επαναφορά της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης  $Na^+$ , ενώ ταυτόχρονα προσλαμβάνει  $K^+$  στο κύτταρο. Το αποτέλεσμα είναι η πρόκληση υποκαλιαιμίας σε αλκάλωση.

Αντίστοιχα, η παράλληλη λειτουργία του συμμεταφορέα  $Na^+-HCO_3^-$  με τη  $Na^+-K^+-ATP$ άση, όπως φαίνεται στην **εικόνα 4B**, έχει ως καθαρό αποτέλεσμα σε μεταβολική αλκάλωση την είσοδο  $K^+$  και  $HCO_3^-$ , η οποία είναι ισοδύναμη με ανταλλαγή  $K^+$  και  $H^+$ . Η αύξηση της εξωκυττάριας συγκέντρωσης  $HCO_3^-$  σε μεταβολική αλκάλωση ενεργοποιεί τον συμμεταφορέα

$\text{Na}^+\text{-HCO}_3^-$ . Η μετακίνηση των δύο ιόντων οδηγεί σε αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης  $\text{Na}^+$  και στη συνέχεια ενίσχυση της λειτουργίας της  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάσης}$ , για απομάκρυνσή του και παράλληλη εισαγωγή  $\text{K}^+$  στο κύτταρο.

Οι αντλίες που φαίνονται στην **εικόνα 4C** επηρεάζονται αρνητικά σε περίπτωση μεταβολικής αλκάλωσης. Η αύξηση της εξωκυττάριας συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$  αναστέλλει τη λειτουργία του αντιμεταφορέα  $\text{Cl}^-\text{-HCO}_3^-$ , ώστε να εξέρχονται λιγότερα  $\text{HCO}_3^-$  από το κύτταρο, αλλά και να εισέρχονται λιγότερα  $\text{Cl}^-$ . Η μείωση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης  $\text{Cl}^-$  καταλήγει σε ατονία του συμμεταφορέα  $\text{K}^+\text{-Cl}^-$ , συνεπώς σε κατακράτηση περισσότερου  $\text{K}^+$  μέσα στο κύτταρο<sup>(18)</sup>.

Η επίδραση των αναπνευστικών διαταραχών στην ομοίωση του  $\text{K}^+$  είναι συνήθως πιο περιορισμένη σε σχέση μ' εκείνη των μεταβολικών διαταραχών<sup>(18)</sup>. Στην αναπνευστική αλκάλωση δεν υπάρχει αύξηση της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$ , όπως στη μεταβολική αλκάλωση. Αντίθετα, διαπιστώνεται μείωση  $\text{HCO}_3^-$ , που αντιστοιχεί στην αντιρρόπηση της μειωμένης  $\text{PCO}_2$ . Επομένως, δεν ενισχύεται ο μηχανισμός συμμεταφοράς  $\text{Na}^+\text{-HCO}_3^-$  στη μεμβράνη των μυικών κυττάρων, δεν αυξάνεται η ενδοκυττάρια συγκέντρωση  $\text{Na}^+$  και συνεπώς, δεν ενισχύεται η λειτουργία της  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάσης}$ , η οποία θα έβαζε  $\text{K}^+$  μέσα στο κύτταρο και θα προκαλούσε υποκαλιαιμία (**Εικ. 4B**). Επίσης, ενισχύεται ο αντιμεταφορέας  $\text{Cl}^-\text{-HCO}_3^-$  και κατ' επέκταση ο συμμεταφορέας  $\text{K}^+\text{-Cl}^-$ , με τελικό αποτέλεσμα την έξοδο  $\text{K}^+$  από το κύτταρο (**Εικ. 4C**). Βέβαια, το εξωκυττάριο pH είναι αλκαλικό, οπότε και στην αναπνευστική αλκάλωση η εξωκυττάρια συγκέντρωση των  $\text{H}^+$  είναι αυξημένη. Συνεπώς, η λειτουργία της βασικής αντλίας, του αντιμεταφορέα  $\text{Na}^+\text{-H}^+$  ενισχύεται και σε συνδυασμό με τη διέγερση της  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάσης}$ , προκύπτει μετακίνηση  $\text{K}^+$  προς το κύτταρο (**Εικ. 4A**) και το συνολικό αποτέλεσμα όλων των διαδικασιών είναι η υποκαλιαιμία.

Η αναπνευστική αλκάλωση έχει ηπιότερη επίδραση και στη νεφρική ομοίωση του  $\text{K}^+$  σε σχέση με τη μεταβολική αλκάλωση. Καθοριστικό ρόλο παίζει το γεγονός ότι η νεφρική αντιρρόπηση στην αναπνευστική αλκάλωση αποκαθιστά το pH πολύ πιο κοντά στα φυσιολογικά επίπεδα απ' ό,τι η αναπνευστική αντιρρόπηση στη μεταβολική αλκάλωση. Συνεπώς, η αλκαλαιμία είναι συνήθως ηπιότερη στις χρόνιες αναπνευστικές διαταραχές σε σχέση με τις μεταβολικές, που είναι και το ερέθισμα για την πρόκληση υποκαλιαιμίας. Επιπλέον, στην αναπνευστική αλκάλωση η συγκέντρω-

ση των  $\text{HCO}_3^-$  είναι ελαττωμένη. Αντίθετα, η αυξημένη συγκέντρωσή τους στη μεταβολική αλκάλωση προκαλεί αύξηση του αριθμού των διαύλων  $\text{Na}^+$  στη βασική επιφάνεια των θεμελίων κυττάρων του άπω νεφρώνα και κατ' επέκταση της επαναρρόφησης  $\text{Na}^+$  και απέκκρισης  $\text{K}^+$  με μηχανισμούς που προαναφέρθηκαν. Η αυξημένη συγκέντρωση  $\text{HCO}_3^-$  στον αυλό ως μη χλωριούχο ανιόν, ευνοεί συμπληρωματικά την απέκκριση  $\text{K}^+$ . Βέβαια, στη φάση διατήρησης της μεταβολικής αλκάλωσης, όπου υπάρχει συρρίκνωση του εξωκυττάρου χώρου, περιορίζεται η προσφορά  $\text{Na}^+$  και  $\text{HCO}_3^-$  στον άπω νεφρώνα, οπότε περιορίζεται και η απέκκριση  $\text{K}^+$ .

Η υποκαλιαιμία προκαλεί μυϊκή αδυναμία και παράλυση. Ο μηχανισμός είναι πολύπλοκος. Αρχικά, η υποκαλιαιμία αυξάνει την αναλογία της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης  $\text{K}^+$  προς την εξωκυττάρια, προκαλώντας υπερπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης. Δηλαδή, το εσωτερικό των κυττάρων είναι πιο αρνητικό σε κατάσταση ηρεμίας, σύμφωνα με την παρακάτω εξίσωση:

$$E_m = -61 \log \frac{r[\text{K}^+]_c + 0,01[\text{Na}^+]_c}{r[\text{K}^+]_c + 0,01[\text{Na}^+]_c}$$

(όπου  $E_m$  είναι το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης,  $r$  είναι η αναλογία 3:2 της αντλίας  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάσης}$ , 0,01 είναι η σχετική διαπερατότητα του  $\text{Na}^+$  προς το  $\text{K}^+$ ,  $c$  και  $e$  χαρακτηρίζουν τις ενδοκυττάριας και εξωκυττάριας συγκεντρώσεις αντίστοιχα)

Η μεγαλύτερη αρνητικοποίηση του ενδοκυττάρου χώρου αυξάνει το δυναμικό ηρεμίας. Θα περίμενε λοιπόν κανείς την κυτταρική μεμβράνη να είναι λιγότερο ευερέθιστη. Εντούτοις, η αρχική αυτή υπερπόλωση διαταράσσει την κατάσταση ηρεμίας των διαύλων  $\text{Na}^+$ . Η αυξημένη διαπερατότητα για το  $\text{Na}^+$  αυξάνει τη νευρομυϊκή διεγερσιμότητα, αφού μικρότερο πια ερέθισμα χρειάζεται για τη δημιουργία δυναμικού ενέργειας<sup>(1)</sup>. Κλινικά αυτό μεταφράζεται με μυϊκή αδυναμία και καρδιακές αρρυθμίες.

Η μυϊκή αδυναμία είναι εμφανής συνήθως σε συγκεντρώσεις  $\text{K}^+$  μικρότερες από 2,5 mEq/L. Σημαντικό ρόλο όμως παίζει παράλληλα και η συγκέντρωση του  $\text{Ca}^{2+}$ , η βαρύτητα της αλκάλωσης και η ταχύτητα με την οποία εγκαθίσταται η υποκαλιαιμία. Έτσι, η χρόνια υποκαλιαιμία είναι λιγότερο συμπτωματική, επειδή το έλλειμμα του εξωκυττάρου χώρου αναπληρώνεται μερικώς από την έξοδο  $\text{K}^+$  από τα κύτταρα. Με έλλειμμα  $\text{K}^+$  και στους δύο χώρους, εξωκυττάριο και ενδοκυττάριο, ελαχιστοποιείται η

διαφορά στην αναλογία των δύο συγκεντρώσεων, συνεπώς περιορίζεται και η μεταβολή του δυναμικού ηρεμίας (μικρότερη αρχική υπερπόλωση της μεμβράνης). Ο αντίκτυπος στην ερεθισιμότητα της μεμβράνης είναι λοιπόν μικρότερος. Αντίθετα, όταν υπάρχει οξεία είσοδος  $K^+$  στα κύτταρα, όπως στην περιοδική παράλυση, η αδυναμία και η παράλυση είναι εκσημασμένη, επειδή η αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσής του οδηγεί σε μεγαλύτερη αλλαγή στην αναλογία της με την εξωκυττάρια.

Η μυϊκή παράλυση της υποκαλιαιμίας εμφανίζεται αρχικά στα κάτω άκρα, με προσβολή κυρίως των τετρακέφαλων μυών. Σε σοβαρότερες περιπτώσεις προσβάλλονται και οι μύες του κορμού, των άνω άκρων και τελικά και οι αναπνευστικοί μύες. Η παράλυση των αναπνευστικών μυών μπορεί να οδηγήσει σε αναπνευστική ανεπάρκεια και θάνατο. Τα κρανιακά νεύρα σπάνια παραλύουν σε υποκαλιαιμία.

Συνοδά συμπτώματα περιλαμβάνουν κράμπες, τετανία, μυϊκή ευαισθησία και ατροφία. Επιπρόσθετα, προσβολή των λείων μυϊκών ινών του εντερικού σωλήνα μπορεί να προκαλέσει παραλυτικό ειλεό, μετεωρισμό, ανορεξία, ναυτία, εμέτους και δυσκοιλιότητα.

Σε σοβαρού βαθμού υποκαλιαιμία (επίπεδα  $K^+ < 2,5$  mEq/L), εκτός από μυϊκές κράμπες, μπορεί να προκληθεί ραβδομύλυση και μιοσφαιρινουρία. Ο μηχανισμός με τον οποίο η υποκαλιαιμία οδηγεί σε ραβδομύλυση σχετίζεται με τη ρύθμιση της ροής του αίματος στους σκελετικούς μύες. Κατά την έντονη άσκηση αυξάνεται φυσιολογικά η αιμάτωση των μυών, ώστε να καλυφθούν οι ενεργειακές ανάγκες. Μέρος αυτής της απάντησης οφείλεται στην απελευθέρωση  $K^+$  από τα μυϊκά κύτταρα. Η τοπική άνοδος των επιπέδων  $K^+$  προκαλεί αγγειοδιαστολή και συνεπώς αύξηση της αιματικής ροής. Όταν όμως υπάρχει έλλειμμα  $K^+$ , δεν μπορεί να επιτευχθεί ικανοποιητική άνοδος των επιπέδων του στους μύες που είναι σε λειτουργία και επομένως η αύξηση της αιμάτωσης τους είναι πολύ μικρότερη. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε κράμπες, ισχαιμική νέκρωση και ραβδομύλυση. Επίσης, εκτός από την υποάρδευση των μυών, η υποκαλιαιμία μπορεί να προκαλέσει και διαταραχή στο μεταβολισμό, με αποτέλεσμα μυϊκή δυσλειτουργία<sup>(1)</sup>.

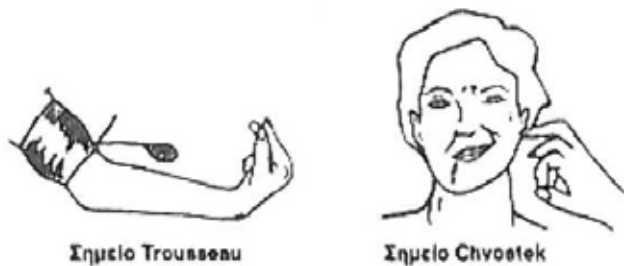
### **3.2.4. Επιπτώσεις της μεταβολικής αλκάλωσης που οφείλονται στην υπασβεστιαμία**



Η αλκάλωση προκαλεί αύξηση της σύνδεσης του  $\text{Ca}^{2+}$  με τη λευκωματίνη, με αποτέλεσμα τη μείωση του ελεύθερου κλάσματος  $\text{Ca}^{2+}$  στο αίμα. Αυτό συμβαίνει επειδή με τη μείωση των  $\text{H}^+$  στον εξωκυττάριο υγρό η λευκωματίνη γίνεται πιο ηλεκτραρνητική, οπότε ελκύει περισσότερα ελεύθερα ιόντα  $\text{Ca}^{2+}$ .

Οι επιπτώσεις της υπασβεστιαμίας εξαρτώνται από την ταχύτητα εγκατάστασής της, τη βαρύτητα και τη διάρκειά της. Οφείλονται στη μείωση του ουδού ερεθισιμότητας των νευρικών ινών, με αποτέλεσμα την αυξημένη διεγερσιμότητα του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος. Η συνεχής δραστηριότητα αφορά, τόσο τις αισθητικές, όσο και τις κινητικές νευρικές ίνες. Τα συμπτώματα αρχίζουν με αιμωδίες και παραισθήσεις, περισοματικά, στα ακροδάκτυλα και στα πόδια. Προσβάλλονται κυρίως οι εγγύς μύες, της λεκάνης και της ωμικής ζώνης, ενώ η σύσπαση των κοιλιακών μυών μπορεί να μιμηθεί εικόνα οξείας κοιλίας.

Σε βαρύτερη και εμμένουσα υπασβεστιαμία μπορεί να υπάρχει εικόνα τετανίας, όπου μία διέγερση καταλήγει σε παρατεταμένη μυική σύσπαση. Προειδοποιητικά σημεία μιας λανθάνουσας τετανίας είναι τα σημεία Chvostek και Trousseau (**Εικ. 5**). Το σημείο Chvostek είναι η σύσπαση των μυών του προσώπου μετά από πλήξη του προσωπικού νεύρου, δύο cm μπροστά από το λοβίο του αυτιού σύστοιχα. Το σημείο Trousseau είναι καρπικός σπασμός και χέρι μαιευτήρα μετά από 3λεπτη άσκηση πίεσης πάνω από τη συστολική στο βραχίονα με περιχειρίδα σφυγμομανομέτρου. Τα δύο σημεία δεν είναι πάντοτε θετικά σε υπασβεστιαμία, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις είναι και ψευδώς θετικά (25% για το Chvostek, 4% για το Trousseau)<sup>(2)</sup>.



**Εικόνα 5:** Κλινικά σημεία υπασβεστιαμίας: σημεία Trousseau και Chvostek

Η έκδηλη εμφάνιση τετανίας περιλαμβάνει καρποποδικό σπασμό, λαρυγγόσπασμο και εστιακούς ή γενικευμένους σπασμούς. Οι αντίχειρες είναι

σε προσαγωγή και στη συνέχεια ακολουθούν σπασμοί των μετακαρποφαλαγγικών αρθρώσεων, των καρπών και των κατ' αγκώνα αρθρώσεων. Οι παρατεταμένοι τονικοί σπασμοί μπορούν να πάρουν μορφή επιληπτικής κρίσης. Χαρακτηριστικά οι σπασμοί της υπασβεστιαϊμίας δεν έχουν αύρα, απώλεια συνείδησης και ούρων, όπως οι κλασικές επιληπτικές κρίσεις. Ορισμένες φορές παρατηρούνται εξωπυραμιδικές νευρολογικές εκδηλώσεις, όπως τρόμος, δυστονία, χορεία και χοραιοαθέτωση. Σε βρέφη με σοβαρή υπασβεστιαϊμία μπορεί να προκληθεί λαρυγγόσπασμος με συριγμό και υποξαιμία<sup>(2)</sup>.

Η τετανία δεν αποτελεί ειδική εκδήλωση της υπασβεστιαϊμίας και στην εμφάνισή της στους ασθενείς με μεταβολική αλκάλωση συμβάλλουν η υποκαλαιμία και η υπομαγνησιαιμία. Στη δε αναπνευστική αλκάλωση μπορεί να διαπιστωθεί τετανία χωρίς υπασβεστιαϊμία.

Όσο αφορά το έντερο, η υπασβεστιαϊμία σπάνια μπορεί να προκαλέσει σοβαρή διάρροια με τη μορφή της στεατόρροιας. Βελτιώνεται με την αποκατάσταση των επιπέδων  $Ca^{2+}$  στο αίμα. Επίσης, μπορεί να προκαλέσει διαταραχή της απορρόφησης της βιταμίνης  $B_{12}$ .

### **3.2.5. Επιπτώσεις της μεταβολικής αλκάλωσης που οφείλονται στην υπομαγνησιαιμία**

Οι εκδηλώσεις της υπομαγνησιαιμίας δεν μπορούν να διαχωριστούν εύκολα από εκείνες της υπασβεστιαϊμίας και της υποκαλαιμίας που συνήθως συνυπάρχουν. Από το νευρομυϊκό σύστημα παρατηρείται ευερεθιστότητα, που γίνεται αντιληπτή ως αιμωδίες, μυϊκή αδυναμία, δεσμιδώσεις των σκελετικών μυών, τρόμος, μυϊκές συσπάσεις, επώδυνες μυϊκές κράμπες, συχνά μυοκλονίες των βλεφάρων και σπανιότερα επεισόδια τυπικής τετανίας. Κατά τη φυσική εξέταση διαπιστώνεται αύξηση των τενοντίων ανακλαστικών, πιθανά θετικά σημεία Chvostek και Trousseau, συριγμός που οφείλεται σε λαρυγγόσπασμο και δυσφαγία. Έχουν επίσης αναφερθεί μυοκλονίες, εστιακές ή πολυεστιακές, οι οποίες μπορεί να γενικευθούν σε γενικευμένη επιληπτική κρίση σε βρέφη, παιδιά και ενήλικες<sup>(19,20)</sup>.

Εκτός από τη νευρομυϊκή ευερεθιστότητα έχουν παρατηρηθεί χοραιοαθετωσικές κινήσεις, αταξία, απάθεια, παραλήρημα και κώμα. Σπανίως, διαπιστώνεται κάθετος νυσταγμός, ο οποίος είναι χαρακτηριστικός της βαριάς υπομαγνησιαιμίας<sup>(19)</sup>.

Αν προσβληθούν οι αναπνευστικοί μύες, η μυική αδυναμία μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει προϋπάρχουσα αναπνευστική ανεπάρκεια.

### 3.2.6. Επιπτώσεις της μεταβολικής αλκάλωσης που οφείλονται στην υποφωσφαταιμία

Η οξεία μεταβολική αλκάλωση που επιτυγχάνεται με έγχυση  $\text{NaHCO}_3$  προκαλεί φωσφατουρία και υποφωσφαταιμία σε ανθρώπους, αλλά και σε πειραματόζωα, παραθυροειδεκτομηθέντα και μη, με μηχανισμό ανεξάρτητο από την παραθορμόνη, τον εξωκυττάριο όγκο υγρών και τα επίπεδα  $\text{Ca}^{2+}$ . Αντίθετα η χρόνια μεταβολική αλκάλωση αυξάνει την επαναρρόφηση των φωσφορικών. Σε σχέση με την αναπνευστική αλκάλωση που όπως αναφέρθηκε υπάρχει ταχεία ενδοκυττάρια μετακίνηση  $\text{PO}_4^{2-}$  και χρήση τους στη φωσφορυλίωση και το μεταβολισμό της γλυκόζης, στη μεταβολική αλκάλωση δεν επιταχύνεται σημαντικά η ενδοκυττάρια γλυκόλυση, οπότε δεν προκαλείται και σοβαρή υποφωσφαταιμία.

Οι επιπτώσεις της υποφωσφαταιμίας οφείλονται στην εξάντληση των ενδοκυττάρων αποθεμάτων φωσφόρου και αφορούν όλα τα κύτταρα. Εξαιτίας της αναμενόμενης πτώσης της συγκέντρωσης του 2,3-διφωσφορογλυκερικού οξέος (2,3-DPG), ισχυροποιείται η δέσμευση της αιμοσφαιρίνης με το  $\text{O}_2$ , με αποτέλεσμα τη μειωμένη απόδοση του τελευταίου στους ιστούς. Η έλλειψη φωσφόρου επίσης οδηγεί στην πτώση των επιπέδων της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP), με συνέπεια την έκπτωση όλων των κυτταρικών λειτουργιών που εξαρτώνται ενεργειακά από αυτή<sup>(21,22)</sup>.

Η εξάντληση των αποθεμάτων ATP μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολική εγκεφαλοπάθεια, με συμπτώματα που ποικίλλουν από ήπια ευερεθιστότητα και παραισθησίες μέχρι παραλήρημα, γενικευμένες συσπάσεις και κώμα. Η προσβολή των γραμμωτών μυών εκδηλώνεται ως εγγύς μυοπάθεια, ενώ των λείων μυικών ινών με δυσφαγία και ειλεό. Σημειώνεται ότι παραλυτικός ειλεός προκαλείται από δυσλειτουργία των μυών του εντερικού τοιχώματος, αλλά και των αγγείων που αιματώνουν το έντερο. Προσβολή των αναπνευστικών μυών και του διαφράγματος εκδηλώνεται με μυική αδυναμία και υποαερισμό ως και αναπνευστική ανεπάρκεια, ενώ για τον ίδιο λόγο ασθενείς σε μηχανικό αερισμό μπορεί να παρουσιάσουν αδυναμία αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα<sup>(2)</sup>.

Οξεία υποφωσφαταιμία, για παράδειγμα από οξεία μετακίνηση του φω-

σφόρου ενδοκυττάρια, σε έδαφος χρόνιας έλλειψης φωσφόρου μπορεί να προκαλέσει ραβδομύωση. Αυτό βέβαια έχει περιγραφεί σχεδόν αποκλειστικά σε αλκοολικούς και σε ασθενείς υπό παρεντερική διατροφή χωρίς συμπλήρωμα φωσφόρου<sup>(22)</sup>.

### 3.2.7. Σύνδρομο Bartter και Gitelman

Η επιλογή της περιγραφής των συνδρόμων Bartter και Gitelman γίνεται επειδή μεταξύ των βασικών κλινικών χαρακτηριστικών τους περιλαμβάνεται η μεταβολική αλκάλωση. Σε συνδυασμό με υποκαλιαιμία και δευτεροπαθή υπεραλδοστερονισμό έχουν χαρακτηριστική κλινική σημειολογία από το νευρομυϊκό σύστημα, αλλά και το έντερο.

Το σύνδρομο Bartter, εξαιτίας της διαταραχής της επαναρρόφησης  $\text{Na}^+$  στην αγκύλη του Henle, προσομοιάζει κλινικά με τη χρόνια χρήση διουρητικών της αγκύλης. Το σύνδρομο Gitelman μιμείται κλινικά τη δράση των θειαζιδικών διουρητικών στον άπω νεφρώνα. Τελικά η αναγκαστική απέκκριση  $\text{Na}^+$  οδηγεί και στα δύο σύνδρομα σε μείωση του εξωκυττάριου όγκου, η οποία μπορεί να είναι σοβαρού βαθμού και κατ' επέκταση να οδηγεί σε διέγερση του συστήματος ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης. Ο δευτεροπαθής υπεραλδοστερονισμός, σε συνδυασμό με την αυξημένη προσφορά  $\text{Na}^+$  στον άπω νεφρώνα, ευνοεί την απέκκριση  $\text{K}^+$  και  $\text{H}^+$ , προκαλώντας υποκαλιαιμία και μεταβολική αλκάλωση. Όλοι οι ασθενείς έχουν χαμηλή αρτηριακή πίεση. Παρουσιάζουν διαφορά στην απέκκριση του  $\text{Ca}^{2+}$ , αφού στο σύνδρομο Bartter είναι φυσιολογική ή υψηλή, ενώ στο σύνδρομο Gitelman είναι μειωμένη. Αυξημένη απέκκριση μαγνησίου και υπομαγνησαιμία παρατηρείται και στις δύο περιπτώσεις, αλλά χαρακτηρίζει κυρίως το σύνδρομο Gitelman.

Οι εκδηλώσεις από το νευρομυϊκό σύστημα περιλαμβάνουν σχεδόν πάντοτε μυϊκές κράμπες στα άνω και κάτω άκρα, οι οποίες μπορεί να είναι πολύ έντονες, μυϊκή αδυναμία, παραισθησίες. Αποδίδονται στην υποκαλιαιμία και στην υπομαγνησαιμία. Περιστασιακά παρατηρείται τετανία, καρποποδικός σπασμός, παράλυση, ενώ σπάνια περιγράφονται περιπτώσεις επιληπτικών σπασμών και ραβδομύωσης. Οι ασθενείς με εντονότερη απώλεια  $\text{Na}^+$  και χαμηλότερη αρτηριακή πίεση έχουν έντονη κόπωση και αδυναμία. Από το γαστρεντερικό σύστημα αναφέρονται έμετοι, δυσκοιλιότητα και παραλυτικός ειλεός<sup>(23,24)</sup>.

#### 4. Βιβλιογραφία

1. Rose BD, Post TW. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. 5<sup>th</sup> Edition. McGraw-Hill, New York 2001.
2. Μαυροματίδης Κ. Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας. 2<sup>η</sup> έκδοση. University Studio Press 2006.
3. Adroque HJ, Madias NE. Secondary responses to altered acid-base status: the rules of engagement. *JASN* 2010; 21: 920-923.
4. Guyton AC. Textbook of medical physiology, 8<sup>th</sup> edition, Philadelphia. Saunders 1991.
5. Kornbluth RS, Turino GM. Respiratory control in diffuse interstitial lung disease and diseases of the pulmonary vasculature. *Clin Chest Med* 1980; 1: 91-102.
6. Plum F. Mechanisms of central hyperventilation. *Ann Neur* 1982; 11: 636.
7. Hamdi H, Hassanian-Moghaddam H, Hamdi A, Zahed NS. Acid-base disturbances in acute poisoning and their association with survival. *J Crit Care* 2016; 35:84-89.
8. Jin K, Guo L, Shao M, Zhou S, Liu B. Intensity of hemoperfusion in acute paraquat-poisoned patients and analysis of prognosis. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2015; 27(4): 263-269. [article in chinese].
9. Henriksen JH, Bendtsen F, Moller S. Acid-base disturbance in patients with cirrhosis: relation to hemodynamic dysfunction. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27(8): 920-927.
10. Park JJ, Choi DJ, Yoon CH, et al. The prognostic value of arterial blood gas analysis in high-risk acute heart failure patients: an analysis of the Korean Heart Failure (KorHF) registry. *Eur J Heart Fail* 2015; 17(6): 601-611.
11. Galla JH. Metabolic alkalosis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 369-375.
12. Palmer BF, Alpern RJ. Metabolic alkalosis. *J Am Soc Nephrol* 1997; 1462-1469
13. Laski ME, Sabatini S. Metabolic alkalosis, bedside and bench. *Semin Nephrol* 2006; 26: 404-421.
14. Sabatini S, Kurtzman NA. The maintenance of metabolic alkalosis: factors with decrease bicarbonate excretion. *Kidney Int* 1984; 25: 357-361.
15. Luke RG, Galla JH. It is chloride depletion alkalosis, not contrac-

tion alkalosis. J Am Soc Nephrol 2012; 23: 204-207.

16. Ellison DH, Terker AS, Gamba G. Potassium and its discontents: new insight, new treatments. J Am Soc Nephrol 2016; 27: 981-989.

17. Sabatini S. The cellular basis of metabolic alkalosis. Kidney Int 1996; 49: 906-917.

18. Aronson PS, Giebisch G. Effects of pH on potassium: new explanation for old observations. J Am Soc Nephrol 2011; 22: 1981-1989.

19. Flink EB. Magnesium deficiency. Etiology and clinical spectrum. Acta Med Scand Suppl 1981; 647: 125-137.

20. Martin KJ, Gonzalez EA, Slatopolsky E. Clinical consequences and management of hypomagnesemia. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 2291-2295.

21. Weisinger JR, Bellorin-Font E. Magnesium and phosphorus. Lancet 1998; 352(9125): 391-396.

22. Knochel JP. Hypophosphatemia. West J Med 1981; 134(1): 15-26.

23. Seys E, Andrini O, Keck M, et al. Clinical and genetic spectrum of Bartter syndrome type 3. J Am Soc Nephrol 2017; 28: 1-13.

24. Blanchard A, Bonkenhauer D, Bolignano D, et al. Gitelman syndrome: consensus and guidance from a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) controversies conference. Kidney Int 2017; 91: 24-33.

## Ερωτήσεις

**1. Ποια ηλεκτρολυτική διαταραχή ευθύνεται κυρίως για την παράλυση ασθενούς με αλκάλωση;**

α) Υπονατριαιμία;

β) Υποκαλιαιμία;

γ) Υπερασβεστιαίμία;

δ) Υπερμαγνησισαιμία;

**2. Ποιες ηλεκτρολυτικές διαταραχές ευθύνονται κυρίως για τις κράμπες, τον καρποποδικό σπασμό και την τετανία ασθενούς με αλκάλωση;**

α) Υπερασβεστιαίμία και υπερμαγνησισαιμία;

β) Υπασβεστιαίμία και υπερκαλιαιμία;

γ) Υπερμαγνησισαιμία και υπερκαλιαιμία;

δ) Υπασβεσταιμία και υπομαγνησταιμία;

**3. Ο παραλυτικός ειλεός στην αναπνευστική αλκάλωση είναι χαρακτηριστική επίπτωση κυρίως της:**

- α) Υποκαλιαιμίας;
- β) Υπασβεσταιμίας;
- γ) Υπομαγνησταιμίας;
- δ) Υπογκαιμίας;

**4. Στην αλκάλωση το μυικό κύτταρο βγάζει  $H^+$  και βάζει  $K^+$ :**

- α) Άμεσα, μέσω αντλίας ανταλλαγής ιόντων  $K^+$  και  $H^+$  που βρίσκεται στη μεμβράνη του;
- β) Έμμεσα, μέσω της συζευγμένης λειτουργίας των αντλιών  $Na^+-H^+$  και  $Na^+-K^+-ATPάσης$ , που βρίσκονται στη μεμβράνη του;

**5. Η επίδραση της αλκάλωσης στην ομοιόσταση του καλίου είναι πιο έντονη στη:**

- α) Μεταβολική αλκάλωση;
- β) Αναπνευστική αλκάλωση;

**6. Σε ποιον τύπο αλκάλωσης μπορεί να παρατηρηθεί βαριά υποφωσφαταιμία;**

- α) Στη μεταβολική αλκάλωση;
- β) Στην αναπνευστική αλκάλωση;

#### Απαντήσεις

- 1. β
- 2. δ
- 3. α
- 4. β
- 5. α
- 6. β





**Στρογγυλό τραπέζι III: Αναπνευστικές οξεοβασικές διαταραχές**

**Προεδρείο: Ν. Αφεντάκης - Σ. Κατσούδας**

Παθοφυσιολογία και σημειολογία της αναπνευστικής οξέωσης  
**Δ. Μπαχαράκη**

Διάγνωση και αντιμετώπιση της αναπνευστικής οξέωσης  
**Κ. Κατωπόδης**

Παθοφυσιολογία και σημειολογία της αναπνευστικής αλκάλωσης  
**Γ. Τουλκερίδης**

Διάγνωση και αντιμετώπιση της αναπνευστικής αλκάλωσης  
**Κ. Κανταρτζή**

**Σχόλια - Παραδείγματα: Γ. Μπαλτόπουλος**

## Παθοφυσιολογία και σημειολογία της αναπνευστικής οξέωσης

**Δήμητρα Μπαχαράκη,**  
Νεφρολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ  
Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

### Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Ρύθμιση του αερισμού
3. Δημιουργία υπερκαπνίας
  - 3.1 Σχέση μεταξύ υπερκαπνίας και υποξαιμίας
  - 3.2. Ρύθμιση αερισμού στη χρόνια αναπνευστική οξέωση
  - 3.3. Οξεία αναπνευστική οξέωση
  - 3.4. Χρόνια αναπνευστική οξέωση
4. Συμπτώματα και σημεία αναπνευστικής οξέωσης
  - 4.1. Νευρολογικά
  - 4.2. Καρδιά - Αγγεία - Νεφροί
5. Βιβλιογραφία

### Κύρια σημεία

- Κλινικά οι διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας ορίζονται συνήθως από την επίδρασή τους στο ρυθμιστικό σύστημα των διπτανθρακικών, με βάση τις μεταβολές στις δύο βασικές μεταβλητές, τη μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα και τη συγκέντρωση διπτανθρακικών στο πλάσμα

- «Αναπνευστική οξέωση» ονομάζεται η διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας που χαρακτηρίζεται από μείωση του αρτηριακού pH και η οποία οφείλεται σε αύξηση της συγκέντρωσης του διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα

- Ορισμένοι ερευνητές κάνουν τη διάκριση σε αναπνευστικού τύπου (ventilator type) αναπνευστική οξέωση (αύξηση της αρτηριακής PaCO<sub>2</sub>)-στην οποία κλασικά αναφερόμαστε-και ιστικού τύπου (tissue type) (αύξηση της φλεβικής PvCO<sub>2</sub>). Αναπνευστικού τύπου: Ο αερισμός είναι ανεπαρκής στο να αποβάλλει όλο το CO<sub>2</sub> που παράγεται με τον φυσιολογικό μεταβολισμό από τον οργανισμό. Ιστικού τύπου: Η αιματική ροή στους σκελετικούς μύες δεν είναι όσο απαιτείται υψηλή, προκειμένου να απομακρύνει το CO<sub>2</sub> που παράγεται από τα κύτταρα. Συνηθέστερα αίτια η κακή καρδιακή παροχή ή/και η αυξημένη παραγωγή CO<sub>2</sub>

- Η αντιρρόπηση στην οξεία αναπνευστική οξέωση δεν είναι επαρκής. Αύξηση των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> κατά 1 mEq/L για κάθε 10 mmHg αύξησης της PaCO<sub>2</sub>. Έτσι ο ασθενής εμφανίζει νευρολογικά (υπερκαπνικό κώμα) και καρδιολογικά συμπτώματα (αρρυθμίες, πτώση καρδιακής παροχής και αρτηριακής πίεσης) και σε βαριές περιπτώσεις μπορεί απειλείται και η ζωή του

- Στη χρόνια υπερκαπνία, ο νεφρός αντιρροπεί μέσα σε 3-5 ημέρες, με αποτέλεσμα ο ασθενής να ανέχεται πολύ υψηλά επίπεδα PaCO<sub>2</sub>, εφόσον οξυγονώνεται

επαρκώς. Αύξηση  $\text{HCO}_3^-$  κατά 3,5 mEq/L για κάθε 10 mmHg αύξηση της  $\text{PaCO}_2$ . Τα νευρολογικά συμπτώματα είναι συνήθως ηπιότερα

- Το αναπνευστικό κέντρο διεγείρεται από την υπερκαπνία (>40 mmHg) και από την υποξαιμία (<50 mmHg). Στη χρόνια υπερκαπνία υπάρχει μειωμένη ευαισθησία του αναπνευστικού κέντρου στο  $\text{CO}_2$  και η υποξαιμία αναλαμβάνει ως κύριος διεγέρτης της αναπνοής. Αυτό έχει μεγάλη κλινική σημασία καθώς σε ασθενείς με χρόνια πνευμονική νόσο η ταχεία και υπερβολική διόρθωση της υποξαιμίας μπορεί να μειώσει περαιτέρω τον αερισμό και να επιδεινώσει την υπερκαπνία

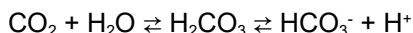
- Η υπερκαπνία συνοδεύεται από μείωση του αρτηριακού  $\text{O}_2$ . Στις περισσότερες περιπτώσεις η υποξαιμία εμφανίζεται νωρίτερα και προεξάρχει της υπερκαπνίας. Πρώτα απ' όλα λόγω της πολύ ταχύτερης διάχυσής του  $\text{CO}_2$  σε σχέση με το  $\text{O}_2$ . Και δευτερευόντως εξαιτίας του ότι καθώς αυξάνει ο ασθενής τον αερισμό, σε σχετικά υγιείς περιοχές του πνεύμονα, αποβάλλεται περισσότερο  $\text{CO}_2$ , αλλά δεν μπορεί να προσληφθεί περισσότερο  $\text{O}_2$ , καθώς ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης ήδη αγγίζει το 100%. Σε οξείες καταστάσεις σε ασθενείς με ενδογενή πνευμονική νόσο, η υπερκαπνία είναι σημείο προχωρημένης διαταραχής και σοβαρού βαθμού

- Τα συμπτώματα και σημεία εξαρτώνται από την οξεία ή μη εισβολή, αν πρόκειται για έξαρση χρόνιας πνευμονικής νόσου και τα επίπεδα  $\text{CO}_2$ . Η υπερκαπνία προκαλεί αγγειοδιαστολή συστηματική και της εγκεφαλικής αιματικής ροής (αυξημένη ενδοκράνια πίεση). Επίσης λόγω ελεύθερης διάχυσης του  $\text{CO}_2$  από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό προκαλείται μεγαλύτερη μείωση του pH του ENY (σε σχέση με τη μεταβολική οξέωση) και η νευρολογική σημειολογία είναι αναλογικά βαρύτερη. Στη σοβαρού βαθμού αναπνευστική οξέωση μπορεί να εμφανιστεί υπερκαπνικό κύμα και καταστολή του μυοκαρδίου

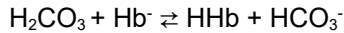
## 1. Εισαγωγή

Η συγκέντρωση των ιόντων υδρογόνου ( $\text{H}^+$ ) στα υγρά του οργανισμού πρέπει να διατηρείται σταθερή και μέσα σε πολύ στενά πλαίσια (16-160 nEq/L) για pH αίματος συμβατό με την ζωή (6,8-7,8) (όπου pH είναι ο αρνητικός δεκαδικός λογάριθμος της συγκέντρωσης των ιόντων  $\text{H}^+$ ).

Ο ενδογενής μεταβολισμός οδηγεί στην παραγωγή περίπου 15.000 mmol διοξειδίου του άνθρακα ( $\text{CO}_2$ ) το 24ωρο. Αν και το  $\text{CO}_2$  δεν είναι οξύ, συνδέεται με το ύδωρ ( $\text{H}_2\text{O}$ ) καθώς εισέρχεται στην κυκλοφορία και σχηματίζει ανθρακικό οξύ ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ). Το σύστημα ανθρακικού οξέος προς το διπτανθρακικό ανιόν ( $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{HCO}_3^-$ ) είναι το σπουδαιότερο ρυθμιστικό σύστημα του εξωκυττάριου χώρου. Το ανθρακικό οξύ βρίσκεται σε ισορροπία με το διαλυμένο  $\text{CO}_2$ , όπως φαίνεται στην παρακάτω εξίσωση:



Η προκύπτουσα αύξηση της συγκέντρωσης των  $H^+$  στη συνέχεια ελαχιστοποιείται από το ρυθμιστικό σύστημα της αιμοσφαιρίνης ( $Hb/HHb$ ) που βρίσκεται μέσα στα ερυθρά αιμοσφαίρια, όπως φαίνεται από την παρακάτω εξίσωση:



Το  $HCO_3^-$  που παράγεται βγαίνει από το ερυθροκύτταρο σε ανταλλαγή με το εξωκυττάριο χλώριο ( $Cl^-$ ). Το αποτέλεσμα είναι ότι το μεταβολικά παραγόμενο  $CO_2$  μεταφέρεται στην κυκλοφορία ως  $HCO_3^-$  με πολύ μικρή μεταβολή του pH. Οι παραπάνω διαδικασίες αντιστρέφονται στις πνευμονικές κυψελίδες. Καθώς οξυγονώνεται η HHb, απελευθερώνονται  $H^+$ . Αυτά στη συνέχεια αντιδρούν με  $HCO_3^-$  για να προκύψει αρχικά  $H_2CO_3$  και στη συνέχεια  $CO_2$ , το οποίο αποβάλλεται με την αναπνοή.

Το σύστημα  $Hb/HHb$  αποτελεί το σημαντικότερο ρυθμιστικό σύστημα στο περιβάλλον των ερυθρών αιμοσφαιρίων, στα οποία βρίσκεται σε μεγάλες συγκεντρώσεις. Το ρυθμιστικό σύστημα του  $H_2CO_3$  είναι από άποψη ποσότητας το πλέον διαθέσιμο και από άποψη λειτουργικότητας το πλέον ισχυρό, κυρίως επειδή είναι «ανοιχτό». Πραγματικά, το παραγόμενο στους ιστούς  $CO_2$  «ρέει» συνεχώς δια του αίματος προς τις κυψελίδες, απ' όπου εκπνέεται, βελτιώνοντας έτσι, ακόμη περισσότερο τη ρυθμιστική του αποτελεσματικότητα. Έτσι, για κάθε mmol  $HCO_3^-$  που χρησιμοποιείται ρυθμιστικά, παράγεται 1 mmol  $CO_2$ , το οποίο αποβάλλεται με τη αναπνοή και η  $PaCO_2$  διατηρείται σταθερή (~40 mmHg). Εάν, αντίθετα, το σύστημα ήταν κλειστό, για κάθε mmol μείωσης της βάσης ( $HCO_3^-$ ), θα προκαλούνταν ισοδύναμη αύξηση του  $CO_2$  (σε mmol), που θα εξουδετέρωνε τη ρυθμιστική δράση του ρυθμιστικού συστήματος. Έτσι, όταν το σύστημα καθίσταται «κλειστό», λ.χ. επί καρδιακής ανακοπής ή άπνοιας, επισυμβαίνει αύξηση των  $[H^+]$  και της  $PaCO_2$ , ως αποτέλεσμα παραγωγής οξέων<sup>(1,2)</sup>.

## 2. Ρύθμιση του αερισμού

Οι κύριοι φυσιολογικοί διεγέρτες της αναπνοής είναι η υποξαιμία και η υπερκαπνία. Το ερέθισμα  $CO_2$  διεγείρει κυρίως τις χημειοευαίσθητες περιοχές του αναπνευστικού κέντρου στον προμήκη μυελό, οι οποίες απαντούν σε μεταβολές προκαλούμενες από το  $CO_2$  και το pH του εγκεφαλικού

διαμέσου ιστού. Σε αντίθεση, η αρχική υποξαιμική διέγερση του αερισμού προέρχεται κυρίως από χημειούποδοχείς στα «καρωτιδικά σωματίδια», τα οποία εντοπίζονται κοντά στο διχασμό των καρωτίδων. Το CO<sub>2</sub> αποτελεί το κύριο ερέθισμα για την αναπνοή, η οποία αυξάνεται με ελάχιστη αύξηση της PaCO<sub>2</sub>. Για κάθε αύξηση της PaCO<sub>2</sub> κατά 1 mmHg, ο αερισμός σε φυσιολογικά άτομα αυξάνει 1-4 L/min. Σε αντίθεση η υποξαιμία δεν προάγει τον αερισμό μέχρι να πέσει η PaO<sub>2</sub> κάτω από 50-60 mmHg. Χαμηλότερα επίπεδα υποξαιμίας αυξάνουν αρχικά τον αερισμό. Η επακόλουθη όμως πτώση της PaCO<sub>2</sub> αυξάνει το εξωκυττάριο pH, το οποίο καταστέλλει την αναπνοή και αντισταθμίζει το υποξαιμικό ερέθισμα. Αν όμως η PaCO<sub>2</sub> διατηρείται σταθερή σε φυσιολογικά επίπεδα (ή είναι αυξημένη λόγω ενδογενούς πνευμονικής νόσου), ο περιορισμός της αναπνευστικής αλκάλωσης δεν ισχύει και ο αερισμός αρχίζει να αυξάνει από πολύ υψηλότερες τιμές PaO<sub>2</sub> (70-80 mmHg)<sup>(3)</sup>.

### 3. Δημιουργία υπερκαπνίας

Η συγκέντρωση PaCO<sub>2</sub> εξαρτάται από την αλληλεπίδραση δύο παραγόντων, τον ρυθμό παραγωγής του CO<sub>2</sub> (V<sub>CO2</sub>) και τον ρυθμό κυψελιδικού αερισμού (V<sub>A</sub>), όπως φαίνεται στην εξίσωση:

$$PaCO_2 = k \times V_{CO_2} / V_A, \text{ όπου } k \text{ σταθερά}$$

Στις περισσότερες περιπτώσεις οφείλεται σε μείωση του κυψελιδικού αερισμού (υποαερισμός). Πρόκειται για ασθενείς που δεν έχουν τη δυνατότητα να αναπνεύσουν (καταστολή αναπνευστικού κέντρου) ή αδυνατούν να το κάνουν σωστά (βλάβη σε αναπνευστική οδό, πνευμονικό παρέγχυμα, θωρακικό κλωβό, αναπνευστικούς μύες). Στην περίπτωση της ενδογενούς πνευμονικής νόσου, η υπερκαπνία οφείλεται κυρίως σε διαταραχή της σχέσης μεταξύ αερισμού και αιμάτωσης, όπου υπάρχουν περιοχές που υποαερίζονται, ενώ η παροχή αίματος είναι καλή. Σ' αυτές η υπερκαπνία είναι εν μέρει ωφέλιμη, καθώς επιτρέπει να αποβάλλεται το μεταβολικά παραγόμενο CO<sub>2</sub> σε χαμηλότερο κατά λεπτό αερισμό, μειώνοντας έτσι το έργο της αναπνοής και ανακουφίζοντας από το αίσθημα της δύσπνοιας.

Η υπερπαραγωγή CO<sub>2</sub> φυσιολογικά αντιρροπείται από αύξηση του κυψελιδικού αερισμού, ώστε να αποφεύγεται η υπερκαπνία<sup>(1,2)</sup>.

### 3.1. Σχέση μεταξύ υπερκαπνίας και υποξαιμίας

Η μεγαλύτερη απειλή για τη ζωή σε κατακράτηση CO<sub>2</sub>, σε ασθενείς που αναπνέουν αέρα δωματίου (FiO<sub>2</sub>=21%), είναι η σχετιζόμενη υποχρεωτική υποξαιμία, όπως υπαγορεύεται από την εξίσωση των κυψελιδικών αερίων:

$$PAO_2 = 150 - 1,25 \times PACO_2$$

(όπου PAO<sub>2</sub> είναι η μερική πίεση O<sub>2</sub> στις κυψελίδες, που ισούται με 100 mmHg, για τιμή PaCO<sub>2</sub>=40 mmHg)

Καθώς το CO<sub>2</sub> διαχέεται ταχύτατα μέσω των κυψελιδικών τριχοειδών (20 φορές περισσότερο από το O<sub>2</sub>), η PACO<sub>2</sub> και PaCO<sub>2</sub> πρακτικά εξισώνονται. Όλο όμως το κυψελιδικό O<sub>2</sub> δεν εισέρχεται στο αρτηριακό αίμα και έτσι προκύπτει μία κυψελιδο-αρτηριακή διαφορά O<sub>2</sub>. Αυτή είναι περίπου 5-10 mmHg για άτομα κάτω των 30 ετών και σταδιακά αυξάνει έως 15-20 με την πάροδο του χρόνου. Οφείλεται μάλλον σε πνευμονικές αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις και στην αιμάτωση περιοχών που υποαερίζονται. Η κλινική της σημασία έγκειται στο ότι η κυψελιδο-αρτηριακή διαφορά O<sub>2</sub> είναι πάντοτε αυξημένη σε υπερκαπνικούς ασθενείς με ενδοπαρεγχυματική πνευμονική νόσο. Αν βρεθεί φυσιολογική, τότε αποκλείεται η πνευμονική νόσος και υποκρύπτεται κάποια κεντρική διαταραχή κυψελιδικού υποαερισμού ή ανωμαλία στο θωρακικό κοίτους ή στους αναπνευστικούς μύες.

Στις περισσότερες περιπτώσεις η υποξαιμία εμφανίζεται νωρίτερα και είναι προεξάρχουσα της υπερκαπνίας. Αυτό οφείλεται σε δύο λόγους:

- στην πολύ ταχύτερη διάχυση του CO<sub>2</sub> σε σχέση με το O<sub>2</sub>, όπως αναφέρθηκε παραπάνω και
- στο ότι καθώς αυξάνει ο ασθενής τον αερισμό του, σε σχετικά υγιείς περιοχές του πνεύμονα, αποβάλλεται περισσότερο CO<sub>2</sub>, αλλά δεν μπορεί να προσληφθεί περισσότερο O<sub>2</sub>, καθώς ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης ήδη αγγίζει το 100%.

Επομένως σε ασθενείς με ενδοπαρεγχυματική πνευμονική νόσο, η υπερκαπνία αποτελεί σημείο προχωρημένης διαταραχής και σοβαρού βαθμού. Αν και ο υπεραερισμός που προκαλείται από την υποξαιμία συντελεί στην καθυστέρηση εμφάνισης της υπερκαπνίας (λ.χ. στην έναρξη της ασθματικής κρίσης), υπάρχει μεγάλη διαβάθμιση (έως και 16 φορές σε μέγεθος), πιθανότατα γενετικά καθορισμένη, στην ευαισθησία της υποξαι-

μικής διέγερσης. Τα άτομα με μικρότερη ευαισθησία στην υποξαιμία έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν αναπνευστική οξέωση όταν προκύψει το αίτιο, λ.χ. μία χρόνια βρογχίτιδα ή νοσογόνο παχυσαρκία<sup>(1,2)</sup>.

### 3.2. Ρύθμιση αερισμού στη χρόνια αναπνευστική οξέωση

α) Στη χρόνια υπερκαπνία ισχύουν δύο καταστάσεις. Το αναπνευστικό κέντρο γίνεται λιγότερο ευαίσθητο στο CO<sub>2</sub> και επομένως στο οξεωτικό ερέθισμα αερισμού. Από την εξίσωση:

$$[H^+] = 24 \times \frac{[PaCO_2]}{[HCO_3^-]}$$

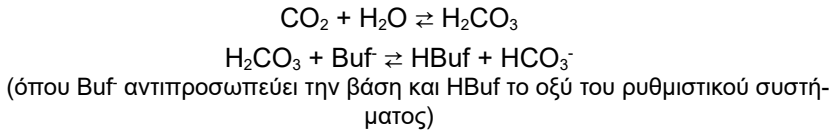
προκύπτει ότι μία δεδομένη αύξηση της PaCO<sub>2</sub> θα οδηγήσει σε μικρότερη αύξηση της αρτηριακής [H<sup>+</sup>] όταν η [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] στο πλάσμα είναι αυξημένη (λόγω νεφρικής αντιρρόπησης). Επομένως η νεφρική αντιρρόπηση έχει διπλή δράση. Αφενός προστατεύει το εξωκυττάριο pH, αλλά συγχρόνως μειώνει το ερέθισμα αερισμού, με αποτέλεσμα την επιδείνωση της υποξαιμίας και υπερκαπνίας. Επιπλέον η προκαλούμενη από τα διουρητικά μεταβολική αλκάλωση επιπλέον καταστέλλει τον αερισμό, αποδεικνύοντας ότι το ερέθισμα του pH παραμένει ακέραιο.

β) Ως αποτέλεσμα της μειωμένης ευαισθησίας στο CO<sub>2</sub>, η υποξαιμία αναλαμβάνει ως ο κύριος διεγέρτης της αναπνοής. Αυτό έχει μεγάλη κλινική σημασία καθώς τα επιθυμητά επίπεδα PaO<sub>2</sub> είναι άνω των 55 mmHg σε ασθενείς με χρόνια πνευμονική νόσο, αλλά η επίτευξη του στόχου αυτού πρέπει να γίνεται προσεκτικά, καθώς η ταχεία και υπερβολική διόρθωση της υποξαιμίας μπορεί να μειώσει περαιτέρω τον αερισμό και να επιδεινώσει την υπερκαπνία<sup>(3)</sup>.

### 3.3. Οξεία αναπνευστική οξέωση

Ο οργανισμός δεν είναι τόσο καλά προσαρμοσμένος στο χειρισμό της οξείας αύξησης της PaCO<sub>2</sub>, σε αντίθεση με την οξεία προσαρμογή στη μεταβολική οξέωση, καθώς το ρυθμιστικό σύστημα των διπτανθρακικών δεν μπορεί να λειτουργήσει. Η προσαρμογή ολοκληρώνεται μέσα σε 5-10 min από την έναρξη της υπερκαπνίας και προέρχεται αποκλειστικά από τα

άλλα ρυθμιστικά διαλύματα του οργανισμού. Δηλαδή την αιμοσφαιρίνη, τις ενδοκυττάρειες πρωτεΐνες, τα φωσφορικά και τις πρωτεΐνες του πλάσματος, με βάση τις παρακάτω εξισώσεις:



Ως μέσο όρο, το  $\text{HCO}_3^-$  αυξάνεται κατά 1 mEq/L για κάθε 10 mmHg αύξησης της  $\text{PaCO}_2$  (μέγιστη αντιρρόπηση 30). Ως αριθμητικό παράδειγμα η οξεία αύξηση της  $\text{PaCO}_2$  στα 80 mmHg συνοδεύεται από αύξηση των  $\text{HCO}_3^-$  κατά 4 mEq/L στα 28 mEq/L και το τελικό pH διαμορφώνεται στη δυνητικά επικίνδυνη τιμή των 7,17, σύμφωνα με την εξίσωση Henderson-Hasselbalch:

$$\text{pH} = 6,10 + \log[\text{HCO}_3^-] / 0,03 \text{ PCO}_2 = 6,10 + \log 28 / (0,03 \times 80) = 7,17$$

Αν δεν υπήρχε αυτή η προσαρμογή και η συγκέντρωση των  $\text{HCO}_3^-$  παρέμενε στα 24, το τελικό pH θα ήταν ελαφρά χαμηλότερο, στα 7,10. Περαιτέρω μείωση του pH σε απειλητικά για τη ζωή επίπεδα μπορεί να συμβεί αν προστεθεί και μεταβολική οξέωση, όπως λ.χ. σε οξύ πνευμονικό οίδημα και γαλακτική οξέωση, εξαιτίας βαριάς καρδιακής ανεπάρκειας με πολύ κακή καρδιακή παροχή<sup>(1,2,4)</sup>.

### 3.4. Χρόνια αναπνευστική οξέωση

Η προσαρμογή απαιτεί 3-5 ημέρες παρατείνουσας υπερκαπνίας για να ολοκληρωθεί. Προέρχεται από νεφρική αυτορρύθμιση των μηχανισμών οξινοποίησης στον εγγύς και άπω νεφρώνα, που έχουν ως αποτέλεσμα την:

- παροδική αύξηση της νεφρικής αποβολής οξέος, η οποία παράγει νέα διττανθρακικά μόρια και
- σταθερή αύξηση στο ρυθμό επαναρρόφησης των διττανθρακικών, η οποία συντηρεί την αυξημένη συγκέντρωση διττανθρακικών στο πλάσμα.

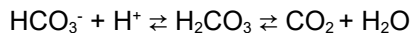


Φαίνεται το εγγύς και το άπω σωληνάριο να διαδραματίζουν ρόλο, χωρίς όμως να είναι ξεκάθαροι ακόμα οι μηχανισμοί<sup>(5,6)</sup>. Η νεφρική απάντηση στη χρόνια υπερκαπνία οδηγεί σε παροδική αύξηση της αποβολής  $\text{Cl}^-$  και δημιουργεί υποχλωραιμία. Αυτή αντιρροπεί την αύξηση των διττανθρακικών στο πλάσμα, με αποτέλεσμα το χάσμα ανιόντων να παραμένει σταθερό.

Ως μέσος όρος, το  $\text{HCO}_3^-$  αυξάνεται κατά 3,5 mEq/L για κάθε 10 mmHg αύξησης της  $\text{PaCO}_2$  (μέγιστη αντιρρόπηση 45 mmHg). Ως αριθμητικό παράδειγμα η χρόνια αύξηση της  $\text{PaCO}_2$  στα 80 mmHg συνοδεύεται από αύξηση των  $\text{HCO}_3^-$  κατά 14 mEq/L, δηλαδή έως και 38 mEq/L και το τελικό pH να μειώνεται ελάχιστα (δηλαδή στο 7,30, σε αντίθεση με το επικίνδυνο 7,17 που περιγράφηκε παραπάνω στην οξεία υπερκαπνία). Η επάρκεια της νεφρικής προσαρμογής έχει επιτρέψει σε ορισμένους ασθενείς να ανέχονται  $\text{PaCO}_2$  έως και 90-110 mmHg χωρίς πτώση του pH κάτω από 7,25 και χωρίς συμπτώματα, εφόσον παρέχεται επαρκής οξυγόνωση του αίματος<sup>(1,2)</sup>.

#### 4. Συμπτώματα και σημεία αναπνευστικής οξέωσης

Η υπερκαπνία επηρεάζει τα ζωτικά όργανα, εγκέφαλο και καρδιά, απ' όπου προέρχονται τα συμπτώματα και σημεία, σε ένταση ανάλογη με την οξεία ή μη εισβολή της διαταραχής. Από την άποψη της παθοφυσιολογίας κεντρικό ρόλο διαδραματίζει η οξυαιμία και επομένως η ικανότητα του ρυθμιστικού συστήματος των διττανθρακικών να απομακρύνει τα  $\text{H}^+$  που αθροίζονται. Για να λειτουργεί αποδοτικά το σύστημα πρέπει η  $\text{PaCO}_2$  να διατηρείται χαμηλή, ωθώντας την εξίσωση προς τα δεξιά, με απομάκρυνση του  $\text{CO}_2$  από τους πνεύμονες:



Τα μόνα κύτταρα στον οργανισμό που έχουν την ίδια  $\text{PaCO}_2$  με του αρτηριακού αίματος είναι τα ερυθρά αιμοσφαίρια του αρτηριακού αίματος. Η  $\text{PCO}_2$  των τριχοειδών του αίματος είναι υψηλότερη της  $\text{PaCO}_2$ , καθώς τα κύτταρα καταναλώνουν  $\text{O}_2$  και αποβάλλουν  $\text{CO}_2$ . Αυτή αντιπροσωπεύει την  $\text{PCO}_2$  στον ενδοκυττάριο και εξωκυττάριο χώρο και είναι ένας δείκτης εκτίμησης κατά πόσο το ρυθμιστικό σύστημα των διττανθρακικών λειτουργεί αποδοτικά, ώστε να μην προκύψει συσσώρευση  $\text{H}^+$  σε ζωτικά όργανα. Μετρείται κλινικά από τη βραχιόνιο και μηριαία φλέβα και σε ηρεμία είναι 6

mmHg υψηλότερη της  $\text{PaCO}_2$ . Αν βρεθεί πάνω από 10 mmHg υψηλότερη της  $\text{PaCO}_2$  πρέπει να διερευνείται κλινικά αν προκύπτει από χαμηλή παροχή αίματος (μυοκαρδιακό πρόβλημα, μείωση όγκου αίματος, μείωση δραστικού όγκου κυκλοφορίας) ή αυξημένη μεταβολική παραγωγή  $\text{CO}_2$  (λ.χ. εξαντλητική άσκηση, γενικευμένοι σπασμοί). Στην κλινική πράξη πρέπει να λαμβάνονται θεραπευτικά μέτρα -λ.χ. χορήγηση φυσιολογικού ορού σε υπογκαιμία- με στόχο τη μείωση της διαφοράς φλεβικής από την  $\text{PaCO}_2$  στα 10 mmHg.

Επομένως η  $\text{PaCO}_2$  αντιπροσωπεύει την χαμηλότερη δυνατή τιμή  $\text{PCO}_2$  στα τριχοειδή του αίματος. Έμμεσα και την  $\text{PCO}_2$  στα εγκεφαλικά κύτταρα, εφόσον δεν υπάρχει σοβαρή μείωση του δραστικού όγκου κυκλοφορίας, η οποία να υπερβαίνει τη δυνατότητα της τοπικής εγκεφαλικής αυτορρύθμισης. Ως απάντηση στην οξυαιμία το αναπνευστικό κέντρο διεγείρεται και η  $\text{PaCO}_2$  μειώνεται. Δεν επανέρχεται όμως πλήρως το pH των εγκεφαλικών κυττάρων, ειδάλλως δεν θα υπήρχε διαρκές ερέθισμα για αναπνοή<sup>(2)</sup>.

#### **4.1. Νευρολογικά**

Οι ασθενείς με οξεία και λιγότερο με χρόνια αναπνευστική οξέωση εμφανίζουν συμπτώματα από το ΚΝΣ, τα οποία οφείλονται σε αγγειοδιαστολή των εγκεφαλικών αγγείων, που έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της εγκεφαλικής αιματικής ροής, του εγκεφαλικού όγκου και της ενδοκράνιας πίεσης. Η αιμοδυναμική αυτή επίδραση είναι σ' ένα βαθμό ρυθμιστική απάντηση, με σκοπό να απομακρύνει την περίσσεια  $\text{CO}_2$  και να επαναφέρει το εγκεφαλικό pH. Μπορεί να εμφανιστούν πονοκέφαλος, διαταραχές όρασης και οίδημα οπτικής θηλής.

Τα συχνότερα συμπτώματα είναι άγχος, σύγχυση, δύσπνοια και απορρύθμιση στο χώρο και χρόνο. Παρατηρούνται επίσης συμπτώματα παροδικής ψύχωσης με ευφορία, παραισθήσεις, ψευδαισθήσεις ή και μανιακή συμπεριφορά. Σπάνια είναι δυνατό να παρατηρηθεί υπνηλία (νάρκωση από  $\text{CO}_2$ ) ή κώμα (υπερκαπνικό), συνήθως σε οξείες εξάρσεις υποκείμενης χρόνιας αναπνευστικής ανεπάρκειας, στους οποίους χορηγείται μεγάλη ποσότητα  $\text{O}_2$ .

Τα νευρολογικά συμπτώματα και η αύξηση της εγκεφαλικής αιματικής ροής σχετίζονται με αλλαγές του pH του ENY και όχι του αρτηριακού pH ή

της  $\text{PaCO}_2$ . Το  $\text{CO}_2$  ως λιποδιαλυτό μόριο διαπερνάει ταχύτατα τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό, σε αντίθεση με τα  $\text{HCO}_3^-$ . Επομένως η οξεία υπερκαπνία προκαλεί μεγαλύτερη μείωση στο pH του ENY σε σχέση με τη μεταβολική οξέωση και εξαιτίας αυτού τα νευρολογικά συμπτώματα είναι λιγότερο εμφανή στη μεταβολική. Επίσης τα νευρολογικά συμπτώματα είναι ηπιότερα και στη χρόνια υπερκαπνία, καθώς χάρη στη νεφρική αντιρρόπηση το αρτηριακό pH και τελικά και του ENY επιστρέφει προς το φυσιολογικό.

Οι ασθενείς με χρόνια υπερκαπνία συνήθως εμφανίζουν λίγα συμπτώματα (ζάλη, μειωμένη προσοχή, αμνησία, ευερεθιστότητα, σύγχυση, υπνηλία). Μπορεί να συνυπάρχουν κινητικές διαταραχές (τρόμος, μυοκλονίες, αστάθεια ή και σπασμοί). Τα τενόντια αντανακλαστικά είναι αυξημένα σε ήπια/μέτρια υπερκαπνία και μειωμένα σε ασθενείς με βαριά<sup>(4)</sup>.

#### **4.2. Καρδιά - Αγγεία - Νεφροί**

Η αναπνευστική οξέωση προκαλεί μείωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου, συστηματική αγγειοδιαστολή (και στην εγκεφαλική κυκλοφορία όπως ήδη αναφέρθηκε), αυξάνει τα επίπεδα των κατεχολαμινών (αρρυθμίες) και μειώνει την ανταπόκριση των υποδοχέων σ' αυτή. Σε ήπια προς μέτρια υπερκαπνία οι ασθενείς εμφανίζουν ζεστό δέρμα, εφίδρωση, αυξημένη καρδιακή παροχή, φυσιολογική ή αυξημένη αρτηριακή πίεση και αυξημένη εγκεφαλική αιματική ροή. Σε σοβαρή υπερκαπνία και σε συνδυασμό με σοβαρού βαθμού υποξαιμία, εμφανίζεται μείωση της καρδιακής παροχής και της αρτηριακής πίεσης.

Η ήπια προς μέτρια υπερκαπνία οδηγεί σε νεφρική αγγειοδιαστολή, ενώ η βαριά συνοδεύεται από αγγειοσύσπαση των νεφρικών αγγείων. Στη χρόνια υπερκαπνία παρατηρείται κατακράτηση ύδατος και άλατος, ιδιαίτερα στην «πνευμονική καρδιά». Η καρδιακή παροχή και ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης είναι συνήθως φυσιολογικά, οπότε πιθανολογούνται αιτιολογικά η άμεση επίδραση του  $\text{CO}_2$  στην κατακράτηση  $\text{Na}^+$ , αλλά και η ίδια η υποξαιμία<sup>(7)</sup>. Επιπρόσθετα διαδραματίζουν ρόλο η β-αδρενεργική διέγερση, η κινητοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και τα αυξημένα επίπεδα αντιδιουρητικής ορμόνης και κορτιζόλης.

Οι ασθενείς με χρόνια υπερκαπνία εμφανίζουν υποχλωραιμία που οφείλεται σε είσοδο  $\text{Cl}^-$  στα ερυθροκύτταρα και σε αυξημένη νεφρική αποβολή  $\text{Cl}^-$  κατά τη διάρκεια της νεφρικής αντιρρόπησης. Σ' αυτούς τους ασθενείς

η υποχλωραιμία εμποδίζει τη μείωση των  $\text{HCO}_3^-$  στα φυσιολογικά επίπεδα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, με αποτέλεσμα την εμφάνιση μεταβολικής αλκάλωσης (μεταϋπερκαπνική)<sup>(1,4)</sup>

## 5. Βιβλιογραφία

1. Rose BD. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders, 4<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill Inc, 1994; chapter 20.
2. Halperin ML, Kamel KS, Goldstein MB. Fluid, electrolyte and acid-base physiology, a problem-based approach. Saunders Elsevier, 2010; section 1.
3. Berger AJ, Mitchell RA, Severinghaus JW. Regulation of respiration. N Engl J Med 1997; 92: 138-194.
4. Ελισάφ Μ. Διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας και των ηλεκτρολυτών: από τη θεωρία στην κλινική πράξη, Γ. Παρισιάνος 2013: 59-63.
5. Madias NE, Adroge HJ. Cross-talk between two organs: How the kidney responds to disruption of acid-base balance by the lung. Nephron Physiol 2003; 93: 61-66.
6. De Seigneux S, Malte H, Dimke H, Frøkiær J, Nielsen S, Frische S. Renal compensation to chronic hypoxic hypercapnia: downregulation of pendrin and adaptation of the proximal tubule. Am J Physiol Renal Physiol 2007; 292: 1256-1266.
7. Πνευματικός Ι. Παπαϊωάννου Β. Προσαρμοστικοί μηχανισμοί στη χρόνια υποξία που προκαλεί η ΧΑΠ. Πνεύμων 2008, τεύχος 1: Ιανουάριος-Μάρτιος.

## Ερωτήσεις

### 1. Στην οξεία αναπνευστική οξέωση η προσαρμογή του οργανισμού γίνεται:

- α) Από το ρυθμιστικό σύστημα των διττανθρακικών, το οποίο αναλαμβάνει την εξουδετέρωση των  $\text{H}^+$  που δημιουργούνται από την κατακράτηση  $\text{CO}_2$ ;
- β) Από τα ρυθμιστικά συστήματα του οργανισμού εκτός των διττανθρακικών, όπως της αιμοσφαιρίνης;
- γ) Από το ρυθμιστικό σύστημα των διττανθρακικών και την οξινποίηση των

ούρων διαμέσου των νεφρών;

δ) Από τα ρυθμιστικά συστήματα του οργανισμού εκτός των διττανθρακικών, όπως της αιμοσφαιρίνης και την οξινοποίηση των ούρων διαμέσου των νεφρών;

## 2. Στη χρόνια αναπνευστική οξέωση γνωρίζουμε ότι:

α) Η αντιρρόπηση του οργανισμού μετά τις 3-5 ημέρες είναι επαρκής, οπότε όταν βρεθούμε τότε με τον ασθενή, τα επίπεδα  $\text{PaCO}_2$  μπορεί να είναι κλινικά ανεκτά, ακόμη και σε πολύ υψηλές τιμές;

β) Προέχει η ταχεία και άμεση διόρθωση των επιπέδων της  $\text{PaO}_2$  σε υψηλά επίπεδα;

γ) Αναμένεται ως αντιρρόπηση, η αύξηση των  $\text{HCO}_3^-$  κατά 1 mEq/L για κάθε 10 mmHg αύξηση της  $\text{PaCO}_2$ ;

**3. Ασθενής 58 ετών με γνωστή στεφανιαία νόσο, διαγνώστηκε ότι είχε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου σε αγροτικό ιατρείο και διακομίστηκε με το ΕΚΑΒ στο νοσοκομείο. Στο ΤΕΠ είχε επεισόδιο καρδιακής ανακοπής και διασωληνώθηκε. Η καρδιακή παροχή ήταν πολύ χαμηλή (υπερηχογράφημα καρδιάς) και το κλάσμα εξώθησης 25%. Τα αέρια του αρτηριακού αίματος είχαν ως εξής:  $\text{pH}=7,30$ ,  $\text{PaCO}_2=30$  mmHg,  $\text{HCO}_3^-=15$  mmol/L, L-lactate=10 mmol/L. Φλεβικό δείγμα από τη βραχιόνια φλέβα έδειξε:  $\text{pH}=7,10$ ,  $\text{PaCO}_2=60$  mmHg,  $\text{HCO}_3^-=18$  mmol/L, L-lactate=12 mmol/L. Τι έχει ο ασθενής από άποψη διαταραχών οξεοβασικής ισορροπίας;**

α) Αναπνευστική οξέωση λόγω της ανακοπής;

β) Γαλακτική οξέωση;

γ) Μεταβολική οξέωση και αναπνευστική οξέωση ιστικού τύπου, λόγω κακής καρδιακής παροχής;

**4. Ασθενής με γνωστή ΧΑΠ προσήλθε στο ΤΕΠ με δύσπνοια και πυρετό. Ο γιατρός από την ακρόαση και το ιστορικό πιθανολόγησε πνευμονία σε έδαφος ΧΑΠ και πριν πάρει αέρια αίματος του έβαλε μάσκα  $O_2$  υψηλής παροχής. Μέσα σε λίγα min ο ασθενής έχασε τις αισθήσεις του και κλήθηκε επειγόντως ο γιατρός και πάλι. Ποιο ήταν το πιθανότερο σενάριο;**

*α) Σηπτική καταπληξία;*

*β) Υπερκαπνικό κώμα, καταργήθηκε από την υψηλή παροχή οξυγόνου το αναπνευστικό κέντρο;*

*γ) Καρδιογενής καταπληξία;*

**5. Στο ΤΕΠ διακομίστηκαν ταυτόχρονα με το ΕΚΑΒ δύο ασθενείς. Ο πρώτος με εισρόφηση ξένου σώματος και ο δεύτερος με παρόξυνση γνωστής ΧΑΠ. Τα αέρια αρτηριακού αίματος είχαν ως εξής.**

**1<sup>ος</sup>:  $pH=7,20$ ,  $PaCO_2=70$  mmHg,  $HCO_3^-=27$  mmol/L,  $PaO_2=55$  mmHg.**

**2<sup>ος</sup>:  $pH=7,29$ ,  $PaCO_2=85$  mmHg,  $HCO_3^-=40$  mmol/L,  $PaO_2=55$  mmHg.**

**Ποιος ασθενής βρίσκονταν σε μεγαλύτερο κίνδυνο;**

*α) Και οι δύο εξίσου, επειδή η  $PaO_2$  είναι η ίδια;*

*β) Ο δεύτερος, επειδή έχει υψηλότερη  $PaCO_2$ ;*

*β) Ο πρώτος, επειδή είχε οξεία αναπνευστική οξέωση και δεν μπορούσε να αντιρροπήσει περαιτέρω, οπότε επείγε να αρθεί το αίτιο;*

### **Απαντήσεις**

1. β
2. α
3. γ
4. β
5. γ

# Διάγνωση και αντιμετώπιση της αναπνευστικής οξέωσης

**Κωνσταντίνος Π. Κατωπόδης,**  
Συντονιστής Διευθυντής,  
Νεφρολογικού Τμήματος Γ.Ν. Άρτας

## Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Διάγνωση
  - 2.1. Οξεία αναπνευστική οξέωση
  - 2.2. Χρόνια αναπνευστική οξέωση
3. Διαφορική διάγνωση
4. Θεραπεία
  - 4.1. Οξεία αναπνευστική οξέωση
  - 4.2. Χρόνια αναπνευστική οξέωση
5. Βιβλιογραφία

## Κύρια σημεία

- Χαρακτηρίζεται από αύξηση της  $PaCO_2$  ( $>44$  mmHg), μείωση του pH και από αντιρροπιστική αύξηση των διπτανθρακικών του πλάσματος ( $HCO_3^-$ )

- Η αναπνευστική οξέωση (AO) διακρίνεται σε οξεία και χρόνια. Στην οξεία AO υπάρχει μικρή αύξηση των  $HCO_3^-$  (1 mEq/L για αύξηση της  $PaCO_2$  κατά 10 mmHg), ενώ στη χρόνια παρατηρείται μεγαλύτερη αύξηση των  $HCO_3^-$  (3,5 mEq/L για αύξηση της  $PaCO_2$  κατά 10 mmHg)

- Στην AO λαμβάνονται υπόψη, τόσο κλινικά, όσο και στοιχεία από το ιστορικό του ασθενούς, ωστόσο η διάγνωση στηρίζεται σε εργαστηριακά ευρήματα μέτρησης των αερίων του αρτηριακού αίματος. Η παρουσία όξινου pH ( $<7,4$ ), σε συνδυασμό με υπερκαπνία ( $PaCO_2 > 40$  mmHg) θέτει τη διάγνωση της AO

- Στην οξεία AO η συγκέντρωση των  $HCO_3^-$  στο πλάσμα κυμαίνεται από 24-30 mEq/L. Μικρές επίσης μεταβολές παρατηρούνται στις συγκεντρώσεις του  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Cl^-$  και φωσφόρου ( $PO_4^{3-}$ ), ενώ το χάσμα των ανιόντων παραμένει μέσα στα φυσιολογικά όρια

- Στη χρόνια AO η συγκέντρωση των  $HCO_3^-$  στο πλάσμα είναι  $>30$  mEq/L, ενώ παρατηρείται υποχλωραιμία εξαιτίας της αύξησης των  $[HCO_3^-]$  και το χάσμα ανιόντων παραμένει μέσα στα φυσιολογικά όρια

- Στην υπερκαπνία, για τη διάγνωση, είναι χρήσιμος ο υπολογισμός της κυψελιδο-αρτηριακής κλίσης του οξυγόνου ( $O_2$ ) που διαχωρίζει εάν η υπερκαπνία οφείλεται σε ενδογενή πνευμονική νόσο ή σε εξωπνευμονικά αίτια. Αυξημένη τιμή υποδηλώνει ενδογενή πνευμονική νόσο, ενώ μία φυσιολογική τιμή αποκλείει ενδογενή πνευμονική νόσο και θέτει την υποψία κεντρικού τύπου υποαερισμού ή διαταραχή

του θωρακικού τοιχώματος και των θωρακικών μυών

- Ο πρωταρχικός στόχος της αντιμετώπισης της ΑΟ είναι η βελτίωση του αερισμού των κυψελίδων για την επαναφορά της  $\text{PaCO}_2$  κατά το δυνατό σε φυσιολογικά επίπεδα

- Στην οξεία ΑΟ η απόφραξη των αεραγωγών πρέπει να αναγνωρίζεται και να αντιμετωπίζεται άμεσα. Η συσσώρευση βρογχικών εκκρίσεων, υγρών ή βρογχόσπασμου απαιτούν άμεση αντιμετώπιση. Μηχανική υποστήριξη απαιτείται σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού υποξαιμία, προοδευτικά επιδεινούμενη υπερκαπνία και καταστολή του αναπνευστικού κέντρου. Εκτός της μηχανικής υποστήριξης για τη βελτίωση του κυψελιδικού αερισμού, τελευταία έχει δοκιμαστεί η απομάκρυνση του  $\text{CO}_2$  μέσω φλεβο-φλεβικής (VVHF-VVHDF) ή μέσω αρτηριο-φλεβικής (AVHF-AVHDF) εξωσωματικής κυκλοφορίας. Η χορήγηση των  $\text{HCO}_3^-$  δεν είναι ξεκάθαρη

- Στη χρόνια ΑΟ στόχος της θεραπείας είναι, η διατήρηση ικανοποιητικής οξυγόνωσης και η βελτίωση του κυψελιδικού αερισμού. Η νεφρική αντιρρόπηση της χρόνιας ΑΟ είναι αρκετά ικανοποιητική. Λοίμωξη του αναπνευστικού, συσσώρευση υγρών στο πνευμονικό παρέγχυμα και βρογχόσπασμος θα πρέπει να αντιμετωπίζονται. Διακοπή του καπνίσματος, απώλεια σωματικού βάρους και μείωση της πρόσληψης υδατανθράκων θα πρέπει να συνοδεύουν την θεραπευτική παρέμβαση. Η μεταβολική αλκάλωση που αναπτύσσεται εξαιτίας της θεραπείας (μηχανική υποστήριξη, διουρητικά) αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση  $\text{Cl}^-$  (χλωριούχο νάτριο ή αμμώνιο). Εναλλακτικά χορηγείται αργινίνη ή/και  $\text{HCl}$

## 1. Εισαγωγή

Η διατήρηση της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα ( $\text{PaCO}_2$ ), στα διάφορα υγρά του οργανισμού, επιτυγχάνεται με την ισορροπία μεταξύ, της παραγωγής στον οργανισμό και της αποβολής του από τους πνεύμονες. Το σύστημα αυτό της ισορροπίας επιτυγχάνει να διατηρεί την  $\text{PaCO}_2$  περίπου στα 40 mmHg<sup>(1)</sup>.

Η αναπνευστική οξέωση (ΑΟ) ή υπερκαπνία είναι μία διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας, έχει κλινική σημειολογία και προκαλείται από τη ρήξη της προαναφερθείσας ισορροπίας, με την αποβολή του  $\text{CO}_2$  να παρουσιάζει μείωση, ενώ η παραγωγή να παραμένει σταθερή<sup>(2)</sup>. Επειδή το  $\text{CO}_2$  είναι ισχυρό ερέθισμα διέγερσης της αναπνοής, η ΑΟ οφείλεται κυρίως στη μείωση του δραστικού κυψελιδικού αερισμού και όχι σε αυξημένη παραγωγή του  $\text{CO}_2$ <sup>(2)</sup>. Χαρακτηρίζεται από:

- αύξηση της  $\text{PaCO}_2$  (>44 mmHg),
- μείωση του pH και
- αντιρροπιστική αύξηση των  $\text{HCO}_3^-$  του πλάσματος<sup>(1)</sup>.

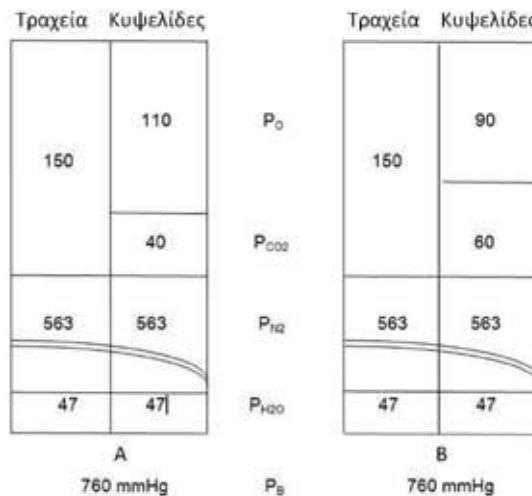
Να σημειωθεί ότι σ' όλους τους ασθενείς οι οποίοι αναπνέουν αέρα δωματίου, η υπερκαπνία συνοδεύεται από υποξαιμία (μείωση της μερικής



πίεσης  $O_2$ ,  $PaO_2$ ), αφού θα πρέπει το άθροισμα των μερικών πιέσεων των αερίων στους πνεύμονες να ισούται με το άθροισμα των αερίων της ατμόσφαιρας (**Εικ. 1**)<sup>(2,3)</sup>.

Η υποξαιμία προηγείται της υπερκαπνίας, επειδή το  $CO_2$  μπορεί να διαχυθεί γρηγορότερα από το  $O_2$  έως και 20 φορές και με την αύξηση της συχνότητας της αναπνοής περισσότερο  $CO_2$  μπορεί να απομακρυνθεί, ενώ αυτό δεν συνοδεύεται από αντίστοιχη πρόσληψη  $O_2$ <sup>(2)</sup>.

Η ΑΟ διακρίνεται σε οξεία και χρόνια. Σε ασθενείς με οξεία ΑΟ υπάρχει μικρή αντιρροπιστική αύξηση των  $HCO_3^-$  (1 mEq/L για αύξηση της  $PaCO_2$  κατά 10 mmHg)<sup>(4,5)</sup>, ενώ στη χρόνια παρατηρείται μεγαλύτερη αύξηση των  $HCO_3^-$  (3,5 mEq/L για αύξηση της  $PaCO_2$  κατά 10 mmHg)<sup>(6,7)</sup>.



**Εικόνα 1.** Σύσταση των αερίων στην τραχεία (ίδια με του ατμοσφαιρικού αέρα) και στις κυψελίδες. Α σε φυσιολογική κατάσταση, Β στην υπερκαπνία

## 2. Διάγνωση

Η ΑΟ θα μπορούσε να πιθανολογηθεί λαμβάνοντας υπόψη, τόσο κλινικά, όσο και στοιχεία από το ιστορικό του ασθενούς, αλλά η διάγνωσή της στηρίζεται σε εργαστηριακά κυρίως ευρήματα μέτρησης των αερίων του αρτηριακού αίματος. Η παρουσία όξινου pH (<7,4) σε συνδυασμό με υπερκαπνία ( $PaCO_2 > 40$  mmHg) θέτει τη διάγνωση της ΑΟ<sup>(2)</sup>. Η διάγνωση της υποκείμενης διαταραχής της οξεοβασικής ισορροπίας σε αρκετές περιπτώσεις είναι αρκετά περίπλοκη, αφού οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί

διαφέρουν μεταξύ της οξείας και χρόνιας ΑΟ. Να σημειωθεί ότι υπάρχει και η οντότητα οξείας ΑΟ σε έδαφος χρόνιας ΑΟ [ξαφνική αύξηση της  $\text{PaCO}_2$  κατά 5 mmHg πάνω από τα προηγούμενα σταθεροποιημένα επίπεδα της  $\text{PaCO}_2$ ]<sup>(8)</sup>.

Στην οξεία ΑΟ η συγκέντρωση των  $\text{HCO}_3^-$  στο πλάσμα θα πρέπει να κυμαίνεται από 24-30 mEq/L (μικρή αύξηση όπως προαναφέρθηκε). Συγκέντρωση  $\text{HCO}_3^-$  στο πλάσμα <24 mEq/L ή >30 mEq/L σημαίνει ότι συνυπάρχει και μεταβολική διαταραχή (μεταβολική οξέωση ή μεταβολική αλκάλωση αντίστοιχα)<sup>(2)</sup>.

Λ.χ.:

1) Ασθενής με:

pH=7,02

$\text{PaCO}_2=60$  mmHg

$[\text{HCO}_3^-]=15$  mEq/L

$\text{PaO}_2=40$  mmHg

**Σχόλιο** Στην οξεία ΑΟ, για κάθε αύξηση κατά 10 mmHg της  $\text{PaCO}_2$  αναμένεται αύξηση κατά 1 mEq/L των  $\text{HCO}_3^-$ . Έτσι αναμένεται αύξηση των  $\text{HCO}_3^-$  κατά 2 mEq/L (από 24 σε 26 mEq/L), για την αντίστοιχη αύξηση της  $\text{PaCO}_2$ . Η ύπαρξη όμως πολύ χαμηλότερης συγκέντρωσης  $\text{HCO}_3^-$  υποδηλώνει τον συνδυασμό ΑΟ και μεταβολικής οξέωσης.

2) Ασθενής με:

pH=7,27

$\text{PaCO}_2=70$  mmHg

$[\text{HCO}_3^-]=31$  mEq/L

$\text{PaO}_2=35$  mmHg

**Σχόλιο** Στην οξεία ΑΟ, για κάθε αύξηση κατά 10 mmHg της  $\text{PaCO}_2$ , αναμένεται αύξηση κατά 1 mEq/L των  $\text{HCO}_3^-$ . Έτσι αναμένεται αύξηση των  $\text{HCO}_3^-$  κατά 3 mEq/L (από 24 σε 27 mEq/L), για την αντίστοιχη αύξηση της  $\text{PaCO}_2$ . Στη χρόνια ΑΟ αναμένεται, για κάθε αύξηση κατά 10 mmHg της  $\text{PaCO}_2$ , αύξηση κατά 3,5 mEq/L. Έτσι αναμένεται αύξηση των  $\text{HCO}_3^-$  κατά 11 mEq/L (από 24 σε 35 mEq/L) για την αντίστοιχη αύξηση της  $\text{PaCO}_2$ . Η ύπαρξη όμως χαμηλότερης συγκέντρωσης  $\text{HCO}_3^-$  υποδηλώνει τον συνδυασμό:

- χρόνιας ΑΟ και μεταβολικής οξέωσης,
- οξείας ΑΟ και μεταβολική αλκάλωση και
- οξείας ΑΟ σε έδαφος χρόνιας.

Η οξεία ΑΟ θα πρέπει να αναμένεται σε ασθενείς με ιστορικό:

- μειωμένου κυψελιδικού αερισμού,
- σημεία καταπληξίας,
- βαριά πάσχοντες,
- τραυματίες και
- κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων.

Την ΑΟ συνοδεύει (όπως προαναφέρθηκε) συνήθως και υποξαιμία ( $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ ). Χαρακτηρίζεται ως ήπια όταν η  $\text{PaO}_2 < 55 \text{ mmHg}$ , σοβαρή όταν η  $\text{PaO}_2 < 45 \text{ mmHg}$  και πολύ σοβαρή όταν η  $\text{PaO}_2 < 30 \text{ mmHg}$ <sup>(8)</sup>.

Υποξαιμία με ΑΟ (ανεπάρκεια αερισμού-*ventilatory failure*) παρατηρείται σε ασθενείς με χρόνιες αποφρακτικές πνευμονοπάθειες, με νευρομυϊκές νόσους που προσβάλλουν τους αναπνευστικούς μύες, σε καταστολή του αναπνευστικού κέντρου από φάρμακα κ.ά<sup>(9)</sup>.

Αξίζει να σημειωθεί ότι, μπορεί να υπάρχει υποξαιμία, χωρίς όμως ΑΟ (ανεπάρκεια ανταλλαγής αερίων-*gas exchange failure*) και παρατηρείται σε ασθενείς με πνευμονική οίδημα, καταπληξία, μαζική πνευμονική εμβολή, διάμεση ίνωση του πνεύμονα κ.ά<sup>(9)</sup>.

### 2.1. Οξεία αναπνευστική οξέωση

Στην οξεία ΑΟ η αύξηση των ιόντων  $\text{H}^+$  είναι 7-8 nEq/L για κάθε 10 mmHg αύξηση της  $\text{PaO}_2$ . Η αύξηση της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$ , όπως προαναφέρθηκε, είναι μικρή και ουδέποτε υπερβαίνει τα 30 mmHg. Μικρές επίσης μεταβολές παρατηρούνται στις συγκεντρώσεις του  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  και φωσφόρου ( $\text{PO}_4^{3-}$ ). Μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση της συγκέντρωσης του  $\text{Na}^+$  κατά 2-4 mEq/L, του  $\text{K}^+$  (κατά 0,1 mEq/L για κάθε 0,1 μείωση του pH), του  $\text{PO}_4^{3-}$  (απελευθέρωση του από τα κύτταρα) και τέλος ήπια υποχλωραιμία (είσοδος του στα ερυθροκύτταρα και νεφρική απέκκριση)<sup>(10-12)</sup>. Έτσι, το χάσμα των ανιόντων παραμένει μέσα στα φυσιολογικά όρια. Σε αντίθετη περίπτωση (αύξηση του χάσματος ανιόντων) υποκρύπτεται και άλλη διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας (**Εικ. 2**)<sup>(1)</sup>.

### 2.2. Χρόνια αναπνευστική οξέωση

Στη χρόνια ΑΟ η αύξηση των ιόντων  $\text{H}^+$  είναι 2-3 nEq/L για κάθε 10 mmHg αύξηση της  $\text{PaO}_2$ . Η αύξηση της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$ , όπως

προαναφέρθηκε, είναι σημαντική (3πλάσια αυτής της οξείας ΑΟ) και υπερβαίνει τα 30 mmHg. Μικρές επίσης μεταβολές παρατηρούνται στις συγκεντρώσεις του  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  και  $\text{PO}_4^{3-}$ . Κυρίως παρατηρείται υποχλωραιμία εξαιτίας της αύξησης των  $\text{HCO}_3^-$ . Το χάσμα ανιόντων παραμένει μέσα στα φυσιολογικά όρια (**Εικ. 2**)<sup>(1)</sup>. Όταν στη χρόνια ΑΟ προστεθεί και μεταβολική αλκάλωση το pH αυξάνεται σε φυσιολογικά ή ακόμη και αλκαλικά επίπεδα.

Οξεία ΑΟ		Χρόνια ΑΟ	
Na <sup>+</sup> 143	A- 12	Na <sup>+</sup> 140	A- 12
	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 27		HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 38
	Cl <sup>-</sup> 104		Cl <sup>-</sup> 90
PaCO <sub>2</sub>	80 mmHg	PaCO <sub>2</sub>	80 mmHg
pH	7,15	pH	7,30

**Εικόνα 2.** Ηλεκτρολύτες του ορού, το pH και η PaCO<sub>2</sub> στην οξεία και την χρόνια ΑΟ

Σε ασθενείς με υπερκαπνία, στη διάγνωση, είναι χρήσιμος ο υπολογισμός της κυψελιδο-αρτηριακής κλίσης του οξυγόνου ( $\text{O}_2$ ) [Alveolar arterial oxygen gradient, (A-a)] που μπορεί να διαχωρίσει εάν η υπερκαπνία οφείλεται σε ενδογενή πνευμονική νόσο ή σε εξωπνευμονικά αίτια<sup>(3)</sup>. Σε επίπεδο βαρομετρικής πίεσης 1 Atm ( $P_B=760$  mmHg) (**Εικ. 1**) η μερική πίεση του αζώτου ( $\text{N}_2$ ) και του ύδατος (υδρατμών) είναι ίδια, τόσο στην ατμόσφαιρα, όσο και στις πνευμονικές κυψελίδες. Έτσι το άθροισμα των μερικών πιέσεων των άλλων αερίων στον εισπνεόμενο αέρα, συμπεριλαμβανομένου και του εισπνεόμενου οξυγόνου ( $P_{\text{IO}_2}$ ) στις κυψελίδες θα είναι 150 mmHg (**Εικ. 1**). Το  $\text{O}_2$  που εισέρχεται στις κυψελίδες μετακινείται προς στο αίμα, ενώ ταυτόχρονα το  $\text{CO}_2$  μετακινείται από το αίμα προς τις κυψελίδες. Εάν η ποσότητα του  $\text{CO}_2$  που εισέρχεται στις κυψελίδες ισούται με την ποσότητα του  $\text{O}_2$  που τις εγκαταλείπει και εισέρχεται στο αίμα, τότε η μερική πίεση του  $\text{O}_2$  στις κυψελίδες ( $P_{\text{AO}_2}$ ) θα είναι μικρότερη από την ποσότητα του  $P_{\text{IO}_2}$ . Η διαφορά θα ισούται με την ποσότητα του  $\text{CO}_2$  που βρίσκεται στις κυψελίδες ( $P_{\text{ACO}_2}$ ). Τα προαναφερθέντα αποτυπώνονται στην εξίσωση:

$$P_{AO_2} = P_{IO_2} - P_{ACO_2}$$

Ωστόσο, περισσότερο  $O_2$  προσλαμβάνεται, αφού για την παραγωγή 1 μορίου  $CO_2$  καταναλώνονται 1,25 μόρια  $O_2$ . Έτσι η παραπάνω εξίσωση μπορεί να γραφεί ως εξής:

$$P_{AO_2} = P_{IO_2} - 1,25P_{ACO_2}$$

Αφού όμως το  $CO_2$  διαχέεται ευκολότερα από το  $O_2$  μέσω του κυψελιδικού φραγμού, τότε η  $P_{ACO_2}$  θα ισούται με την  $PaCO_2$ .

Έτσι η εξίσωση τροποποιείται ως εξής:

$$P_{AO_2} = P_{IO_2} - 1,25 \times PaCO_2$$

Φυσιολογικά, εάν η  $PaCO_2$  είναι 40 mmHg, τότε η  $P_{AO_2}$  θα είναι 100 mmHg

Ως κυψελιδο-αρτηριακή κλίση  $O_2$  [(A-a)  $O_2$  κλίση] ορίζεται η διαφορά μεταξύ της  $P_{AO_2}$  και  $PaO_2$ . Ο συνδυασμός των προαναφερθεισών εξισώσεων οδηγεί στη συνδυαστική εξίσωση υπολογισμού της κυψελιδο-αρτηριακής κλίσης  $O_2$

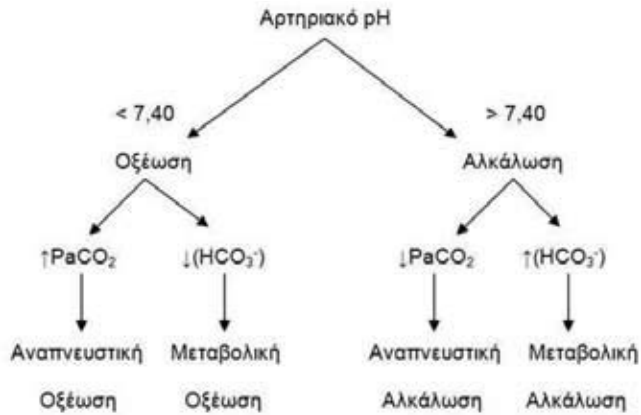
$$(A-a) O_2 \text{ κλίση} = P_{AO_2} - PaO_2 \text{ ή}$$

$$(A-a) O_2 \text{ κλίση} = P_{IO_2} [150 \text{ mmHg}] - 1,25 \times PaCO_2 - PaO_2$$

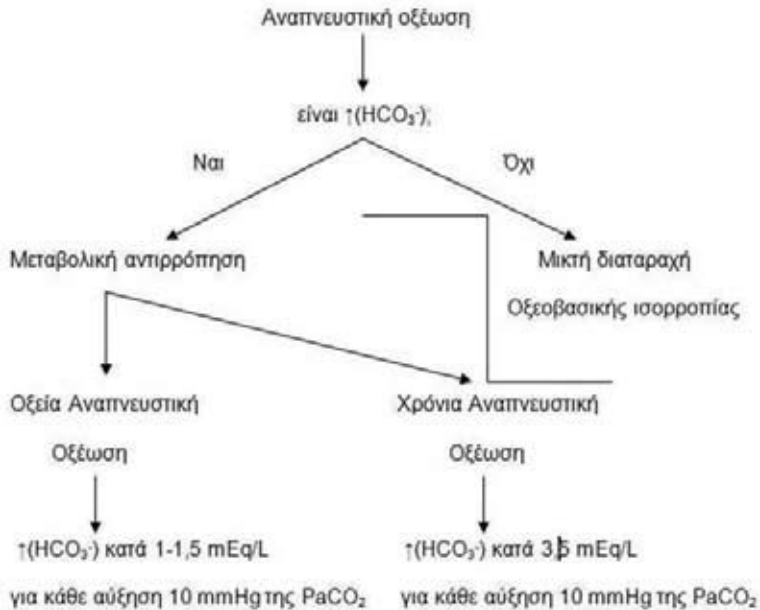
Η φυσιολογική τιμή της κλίσης είναι 5-10 mmHg σε άτομα <30 ετών και προοδευτικά αυξάνεται στα 15-20 mmHg.

Αυξημένη τιμή υποδηλώνει ενδογενή πνευμονική νόσο, ενώ μία φυσιολογική τιμή αποκλείει ενδογενή πνευμονική νόσο και θέτει την υποψία κεντρικού τύπου υποαερισμό ή διαταραχή του θωρακικού τοιχώματος και των θωρακικών μυών<sup>(3)</sup>.

Συνοπτικά η προσέγγιση της AO παρουσιάζεται στους παρακάτω αλγόριθμους (**Εικ. 3, 4**)<sup>(13)</sup>:



**Εικόνα 3.** Αλγόριθμος για την προσέγγιση αναπνευστικών διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας



**Εικόνα 4.** Αλγόριθμος προσέγγισης ασθενών με οξεία ή χρόνια ΑΟ

Στη διαγνωστική προσέγγιση των αναπνευστικών οξεοβασικών διαταραχών μπορεί κανείς επίσης να χρησιμοποιήσει, με κάθε όμως επιφύλαξη, το μοντέλο προσέγγισης των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας του Stewart<sup>(14,15)</sup>.

Σύμφωνα με το μοντέλο που ονομάζεται προσέγγιση ισχυρών οξέων

(*Strong Ion Approach*), τα ιόντα του ορού χωρίζονται σε ισχυρά-μη ρυθμιστικά (*Strong- non buffer ions*) και ασθενή-ρυθμιστικά (*Weak-buffer ions*). Στη πρώτη ομάδα περιλαμβάνονται τόσο κατιόντα [ $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  και  $\text{Mg}^{2+}$ ], όσο και ανιόντα [ $\text{Cl}^-$ , γαλακτικά,  $\beta$ -υδροξυβουτυρικό, ακετοξικό και  $\text{SO}_4^{2-}$ ], ενώ στη δεύτερη κυρίως τα λευκώματα και φωσφορικές ενώσεις<sup>(16,17)</sup>. Για την προσέγγιση των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας, κυρίως χρησιμοποιείται ο όρος διαφορά ισχυρών οξέων (*Strong Ion Difference-SID*) ή παραλλαγές του ( $\text{SID}_3$ ,  $\text{SID}_4$  και  $\text{SID}_e$ ), αλλά και άλλοι όροι όπως συγκέντρωση ολικών ασθενών οξέων [ $A_{\text{tot}}$ ], διασπώμενα ασθενή ανιόντα [ $A^-$ ] και χάσμα ισχυρών ιόντων<sup>(18,19)</sup>. Ο υπολογισμός των προαναφερθέντων δεικτών παρουσιάζεται στη συνέχεια μέσω εξισώσεων υπολογισμού όπως προτάθηκαν από τον Siegling-Vlittakis<sup>(20)</sup>:

Παράμετρος	Εξίσωση
$\text{SID}_3$	$\text{Na}^+ + [\text{K}^+] - \text{Cl}^-$
$\text{SID}_4$	$([\text{Na}^+] + [\text{K}^+]) - ([\text{Cl}^-] + [\text{lactate}])$
$A_{\text{tot}}/A^-$	$(\text{Alβουμίνη} \times [0,123 \times \text{pH} - 0,631]) + (\text{P}_{\text{ανόργ.}} \times [0,309 \times \text{pH} - 0,469])$
$\text{SID}_e$	$A_{\text{tot}}/A^- + [\text{HCO}_3^-]$
SIG	$(\text{SID}_3) - (\text{SID}_4)$

Αν και το μοντέλο Stewart εφαρμόζεται κυρίως στις μεταβολικές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας, εντούτοις στις αναπνευστικές διαταραχές μία αύξηση του  $\text{SID}_3$  μπορεί να παρατηρηθεί εξαιτίας μείωσης της συγκέντρωσης του  $\text{Cl}^-$ , η οποία οφείλεται στη νεφρική του αποβολή, αλλά και στη μετακίνηση προς το εσωτερικό των ερυθροκυττάρων<sup>(19)</sup>. Σε πρόσφατη πειραματική μελέτη παρατηρήθηκε μεταβολή και σε άλλους δείκτες, εκτός του  $\text{SID}_3$  όπως του δείκτη  $\text{SID}_e$  και του SIG<sup>(20)</sup>, αποτελέσματα που συμφωνούν με τα ευρήματα από άλλη πρόσφατη πειραματική μελέτη<sup>(21)</sup>.

### 3. Διαφορική διάγνωση

Το μειωμένο pH του αρτηριακού αίματος σε συνδυασμό με την υψηλή  $\text{PaCO}_2$ , χαρακτηριστικά εργαστηριακά ευρήματα της ΑΟ, την διαχωρίζουν από τη μεταβολική αλκάλωση (αυξημένο pH) και μεταβολική οξέωση (μειωμένη  $\text{PaCO}_2$ ). Στη μεταβολική αλκάλωση τα επίπεδα (αντιρροπιστικά) της  $\text{PaCO}_2$  είναι χαμηλότερα (όχι  $>55$ - $60$  mmHg) από εκείνα που παρατηρούνται στην ΑΟ.

Η διάκριση της οξείας από τη χρόνια ΑΟ είναι σχετικά δύσκολη επει-

δή οι διαφορές τους, όσο αφορά τα εργαστηριακά ευρήματα, είναι μικρές. Χρήσιμοι σε αυτές τις περιπτώσεις είναι οι κανόνες μεταβολής της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$  σχετικά με τις μεταβολές της  $\text{PaCO}_2$ .

#### 4. Θεραπεία

Ο πρωταρχικός στόχος της αντιμετώπισης της ΑΟ είναι η βελτίωση του αερισμού των κυψελίδων για την επαναφορά της  $\text{PaCO}_2$  σε κατά το δυνατό φυσιολογικά επίπεδα. Η μείωση της  $\text{PaCO}_2$ , η οποία θα οδηγήσει και στη βελτίωση (αύξηση) του pH, θα πρέπει να γίνεται πρωτίστως με τη βελτίωση του αερισμού παρά με τη χορήγηση διττανθρακικών διαλυμάτων. Θα πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στο ρυθμό αποκατάστασης της υπερκαπνίας. Αυτός δεν θα πρέπει να είναι απότομος γιατί μία γρήγορη μείωση της  $\text{PaCO}_2$  μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση μεταβολικής και αναπνευστικής αλκάλωσης. Η μικτή αυτή διαταραχή προκαλεί:

- μείωση της συγκέντρωσης του ιονισμένου ασβεστίου του ορού και την εμφάνιση τετανίας και
- μείωση της αιμάτωσης του εγκεφάλου.

##### 4.1. Οξεία αναπνευστική οξέωση

Σε ασθενείς με οξεία ΑΟ μεγάλη προσοχή θα πρέπει να δίδεται στην αποκατάσταση της αναπνευστικής λειτουργίας. Η απόφραξη των αεραγωγών (λ.χ. εισρόφηση ξένου σώματος), θα πρέπει να αναγνωρίζεται και να αντιμετωπίζεται άμεσα. Η συσσώρευση επίσης βρογχικών εκκρίσεων, υγρών ή βρογχόσπασμου απαιτούν άμεση αντιμετώπιση (αναρρόφηση, διούρηση, βρογχοδιαστολή αντίστοιχα).

Ειδικότερα στην περίπτωση της πνευμονικής συμφόρησης από υγρά, η απομάκρυνσή τους με εξωνεφρική κάθαρση (συνεχής αιμοδιήθηση ή μεμονωμένη υπερδιήθηση) είναι επιβεβλημένη στην περίπτωση της μη ανταπόκρισης του ασθενούς στη θεραπεία με διουρητικά<sup>(22)</sup>. Σημαντική είναι η βοήθεια της χορήγησης στεροειδών σε περιπτώσεις οξείας ΑΟ από βρογχιολίτιδα ή άσθμα<sup>(23)</sup>. Εάν υφίσταται λοίμωξη του αναπνευστικού θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με την κατάλληλη αντιμικροβιακή αγωγή.

Μηχανική υποστήριξη της αναπνοής απαιτείται σε ασθενείς με:

- σοβαρού βαθμού υποξαιμία,



- προοδευτικά επιδεινούμενη υπερκαπνία και
- καταστολή του αναπνευστικού κέντρου.

Θα πρέπει όμως να τονιστεί ότι η μείωση της  $\text{PaCO}_2$  μέσω της μηχανικής υποστήριξης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mmHg/ώρα, επειδή η απότομη μείωση της  $\text{PaCO}_2$  οδηγεί σε απότομη αύξηση του pH (οξεία αλκαλαιμία) με αποτέλεσμα την εμφάνιση καρδιακών αρρυθμιών και νευρολογικών διαταραχών<sup>(24)</sup>.

Εκτός της μηχανικής υποστήριξης για τη βελτίωση του κυψελιδικού αερισμού, τελευταία έχει δοκιμαστεί η απομάκρυνση του  $\text{CO}_2$  μέσω φλεβο-φλεβικής (VVHF-VVHDF) ή μέσω αρτηριο-φλεβικής (AVHF-AVHDF) εξωσωματικής κυκλοφορίας (*extracorporeal carbon dioxide removal, ECCO<sub>2</sub>R*). Μελέτες έχουν δείξει απομάκρυνση του  $\text{CO}_2$  κατά 50% της παραγωγής του με αποκατάσταση της  $\text{AO}$ <sup>(25)</sup>. Μία πρόσφατη πειραματική μελέτη έδειξε ότι, σοβαρού βαθμού οξεία  $\text{AO}$  (pH=7,0-7,2), μπορεί να αντιμετωπιστεί με επιτυχία εφαρμόζοντας *ECCO<sub>2</sub>R*, αρκεί η παροχή αίματος να κυμαίνεται από 750-1.000 ml/min<sup>(26)</sup>.

Στη διάρκεια της αντιμετώπισης της οξείας  $\text{AO}$  θα πρέπει να χορηγείται  $\text{O}_2$  με παροχή 6 L/min. Στόχος, η διατήρηση της  $\text{PaO}_2$  μεταξύ 60-65 mmHg και του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης περίπου 90%.

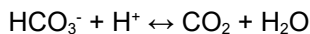
**Χορήγηση διπτανθρακικών** Ο ρόλος των  $\text{HCO}_3^-$  στη θεραπεία της οξείας  $\text{AO}$  (χωρίς τη συνύπαρξη μεταβολικής οξέωσης) δεν είναι ξεκάθαρος, αφού σε ορισμένες περιπτώσεις δεν είναι απαραίτητη, ενώ σε άλλες η χορήγησή τους περικλείει κινδύνους. Μικρές δόσεις (44-88 mEq/L ή 50-100 mEq/L) μπορούν να χορηγηθούν σε 5-10 min, σε περιπτώσεις όπου η  $\text{PaCO}_2$  δεν μπορεί να βελτιωθεί, ιδιαίτερα σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού οξέωση (pH<7,15)<sup>(2)</sup>. Η χορήγηση των  $\text{HCO}_3^-$  μπορεί να είναι ιδιαίτερα ωφέλιμη σε ασθενείς με ασθματική κρίση (*Status Asthmaticus*) που χρειάζεται μηχανική υποστήριξη<sup>(27)</sup> καθώς βελτιώνει το pH, επιτρέποντας τη μείωση των εισπνευστικών πιέσεων, αποφεύγοντας έτσι την εμφάνιση σοβαρών επιπλοκών της μηχανικής υποστήριξης, όπως πνευμοθώρακα και πνευμονομεσοπνευμόνιο<sup>(27)</sup>.

Ωστόσο, η χορήγηση των  $\text{HCO}_3^-$  στη θεραπεία της οξείας  $\text{AO}$ :

- θα πρέπει να αποφεύγεται, εάν είναι δυνατό, σε ασθενείς με πνευμονικό οίδημα, επειδή μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερη συγκέντρωση υγρών στο πνευμονικό παρέγχυμα<sup>(28)</sup>,
- δεν προστατεύει το κεντρικό νευρικό σύστημα (αποφυγή κλινικών

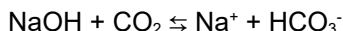
εκδηλώσεων) από την επίδραση της υπερκαπνίας (τα  $\text{HCO}_3^-$  δύσκολα διέρχονται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό),

- έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του  $\text{CO}_2$  και κατ' επέκταση της  $\text{PaCO}_2$  σύμφωνα με την αντίδραση<sup>(29,30)</sup>:



- μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη μεταβολικής αλκάλωσης μετά την αποκατάσταση της  $\text{PaCO}_2$  σε φυσιολογικά όρια.

Εναλλακτικά, αντί του  $\text{NaHCO}_3$ , για την αντιμετώπιση της υπερκαπνίας μπορεί να χορηγηθεί  $\text{NaOH}$ <sup>(31)</sup> με τα ίδια αποτελέσματα, αφού η χορήγησή του μειώνει το  $\text{CO}_2$  και σύμφωνα με την εξίσωση προσθέτει  $\text{HCO}_3^-$ :



Εναλλακτικά επίσης έχει χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με σηψαιμία, διαβητική κετοξέωση και βαριά υπερκαπνία, η τρομεθαμίνη (THAM), μία αμινο-αλκοόλη, η οποία δρα ως ρυθμιστικό σύστημα, τόσο για το  $\text{CO}_2$ , όσο και για τα οξέα ( $\text{H}^+$ )<sup>(32)</sup>. Ωστόσο δεν έχει αποσαφηνιστεί η υπεροχή της THAM έναντι των  $\text{HCO}_3^-$ .

#### 4.2. Χρόνια αναπνευστική οξέωση

Ο κύριος στόχος της θεραπείας στη χρόνια ΑΟ είναι η διατήρηση ικανοποιητικής οξυγόνωσης και εάν είναι δυνατό η βελτίωση του κυψελιδικού αερισμού. Η νεφρική αντιρρόπηση της χρόνιας ΑΟ είναι αρκετά ικανοποιητική έτσι ώστε, να μην απαιτείται επιπρόσθετη θεραπευτική διόρθωση του pH, ακόμη και σε σοβαρού βαθμού υπερκαπνία<sup>(33)</sup>.

Στα γενικά μέτρα, στην προσπάθεια αύξησης της πνευμονικής λειτουργίας, περιλαμβάνονται η αντιμετώπιση της υποκείμενης νόσου<sup>(34,35)</sup>, όπως λοίμωξη του αναπνευστικού (χορήγηση αντιμικροβιακής θεραπείας), συσσώρευση υγρών στο πνευμονικό παρέγχυμα (χορήγηση διουρητικών), βρογχόσπασμο (χορήγηση βρογχοδιασταλτικών) κ.ά. Τα κατασταλτικά θα πρέπει να αποφεύγονται επειδή προκαλούν μείωση της αναπνευστικής λειτουργίας και επιδείνωση της υπερκαπνίας<sup>(36)</sup>.

Η διακοπή του καπνίσματος και η απώλεια βάρους συμπεριλαμβάνο-

νται στα γενικά μέτρα αντιμετώπισης της χρόνιας ΑΟ. Η διαιτητική προσαρμογή αυτών των ασθενών έχει δείξει ότι μειώνει την παραγωγή  $\text{CO}_2$  με αποτέλεσμα τη μείωση της υπερκαπνίας<sup>(37)</sup>. Η απώλεια σωματικού βάρους σε παχύσαρκους ασθενείς οδηγεί σε βελτίωση, τόσο της  $\text{PaO}_2$ , όσο και σε μείωση της  $\text{PaCO}_2$  κατά 10 mmHg<sup>(38)</sup>. Αν και η απώλεια σωματικού βάρους βελτιώνει την αναπνευστική λειτουργία, ο περιορισμός της πρόσληψης υδατανθράκων (περίπου 200 gr/24ωρο) μπορεί να έχει το ίδιο αποτέλεσμα<sup>(39)</sup>.

Η χορήγηση  $\text{O}_2$ , σε χαμηλή παροχή (<4 L/min), όταν η υποξαιμία είναι σημαντικού βαθμού ( $\text{PaO}_2$ <50-55 mmHg) βελτιώνει την επιβίωση και την ποιότητα ζωής αυτών των ασθενών<sup>(40,41)</sup>. Ωστόσο, θα πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στη χορήγηση  $\text{O}_2$  σε ασθενείς με χρόνια ΑΟ, επειδή αυτή οδηγεί σε μείωση του κυψελιδικού αερισμού, ο οποίος οδηγεί σε επιδείνωση της υπερκαπνίας (*blunted ventilatory response mechanism*), η οποία μπορεί, με τη σειρά της, να οδηγήσει σε πνευμονική ανακοπή (*pulmonary arrest*)<sup>(42)</sup>.

Μηχανική υποστήριξη απαιτείται όταν υπάρχει οξεία επιδείνωση της υπερκαπνίας, όπως μπορεί να συμβεί όταν παρουσιαστεί λοίμωξη αναπνευστικού λ.χ. πνευμονία. Στις περιπτώσεις αυτές, δεν θα πρέπει να γίνεται ταχεία μείωση της  $\text{PaCO}_2$ , επειδή αυτό οδηγεί στην εμφάνιση αλκαλαιμίας (μεταυπερκαπνική μεταβολική αλκάλωση)<sup>(43)</sup>, με παράλληλη αύξηση του pH στο κεντρικό νευρικό σύστημα, εξαιτίας του ότι το  $\text{CO}_2$  μπορεί εύκολα να μετακινηθεί εκτός των κυττάρων του εγκεφάλου (κλίση συγκέντρωσης). Το τελευταίο προκαλεί σημαντική νευρολογική συμπτωματολογία, όπως σύγχυση και κώμα<sup>(44)</sup>. Στους ασθενείς αυτούς, με συγκέντρωση  $\text{HCO}_3^-$  μεγαλύτερη από 40 mEq/L, μπορεί να εμφανιστούν καρδιακές αρρυθμίες, οι οποίες σε συνδυασμό με τις προαναφερθείσες νευρολογικές εκδηλώσεις, επιδεινώνουν τη γενική κλινική κατάσταση του ασθενούς. Η αντιμετώπιση γίνεται με περιορισμό της μηχανικής υποστήριξης και τη χορήγηση  $\text{Cl}^-$ , είτε από το στόμα, είτε παρεντερικά<sup>(1)</sup>. Επιπρόσθετα, αναπτύσσεται και υποφωσφαταιμία, εξαιτίας της μετακίνησης του  $\text{PO}_4^{3-}$  ενδοκυττάρια, γεγονός που σχετίζεται με την επιβίωση των ασθενών αυτών<sup>(45)</sup>.

**Χορήγηση διουρητικών** Τα διουρητικά μπορεί να χρησιμοποιηθούν σε περιπτώσεις όπου παρατηρείται συσσώρευση υγρών στους πνεύμονες (διάμεσο πνευμονικό οίδημα), με αποτέλεσμα τη βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας (βελτίωση της ανταλλαγής των αερίων στις πνευμονικές

κυφελίδες) και τέλος τη βελτίωση της υπερκαπνίας. Ωστόσο, η πνευμονική λειτουργία μπορεί στη συνέχεια να επιδεινωθεί, εξαιτίας της μεταβολικής αλκάλωσης, η οποία αναπτύσσεται μετά από τη χρήση των διουρητικών ή και από τη συνύπαρξη εμέτων<sup>(46,47)</sup>.

Η χορήγηση ακεταζολαμίδης μπορεί να ωφελήσει, αφού αναστέλλοντας την καρβονική ανυδράση στους νεφρούς προκαλεί αυξημένη αποβολή  $\text{HCO}_3^-$ , οδηγώντας σε μείωση της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$  στον ορό, μείωση του εξωκυττάριου όγκου και τελικά μείωση του pH, η οποία οδηγεί σε διέγερση της αναπνοής<sup>(46,47)</sup>. Η μείωση όμως των  $\text{HCO}_3^-$  θα πρέπει να είναι αναλογική για το βαθμό της υπερκαπνίας επειδή, η μεγάλη μείωση της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$  οδηγεί σε σοβαρή οξυαιμία, η οποία οφείλεται στην εμμένουσα υπερκαπνία<sup>(48)</sup>. Επιπρόσθετα, η ακεταζολαμίδα μπορεί να προκαλέσει παροδική αύξηση της  $\text{PaCO}_2$  πριν από την εμφάνιση του διουρητικού της αποτελέσματος<sup>(49)</sup>. Ενδεχομένως αυτό να οφείλεται στην αναστολή της καρβονικής ανυδράσης στα ερυθροκύτταρα<sup>(48,49)</sup>.

Εναλλακτικά, για τη μείωση του pH και τη βελτίωση της μεταβολικής αλκάλωσης μπορεί να χρησιμοποιηθούν:

- χλωριούχο αμμώνιο ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ ) (προσοχή για την τοξικότητα της αμμωνίας) ή μονοϋδροχλωρική αργινίνη (προσοχή στην υπερκαλιαιμία σε ασθενείς με νεφρική ή/και ηπατική ανεπάρκεια) και
- υδροχλωρικό οξύ ( $\text{HCl}$ ) [χορήγηση από κεντρική φλέβα]<sup>(50,51)</sup>.

## 5. Βιβλιογραφία

1. Gennari FJ. Respiratory acidosis and alkalosis. In: Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism. Narins RG (ed), 5<sup>th</sup> edition. McGraw-Hill, USA 1994: 957-989.
2. Rose BD, Post TW. Respiratory acidosis. In: Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. Rose BD, Post TW (eds), 5<sup>th</sup> edition. McGraw-Hill, USA 2001: 647-672.
3. Snider GL. Interpretation of the arterial oxygen and carbon dioxide partial pressure. Chest 1973; 63: 801-806.
4. Arbus GS, Herbert LA, Levesque PR, Etsten BE, Schwartz WB. Characterization and clinical application of the "significance band" for acute respiratory alkalosis. N Engl J Med 1969; 280: 117-123.
5. Brackett NC Jr, Cohen JJ, Swartz WB. Carbon dioxide titration

curve of normal man: Effect of increasing degrees of acute hypercapnia on acid-base equilibrium. *N Engl J Med* 1965; 272: 6-12.

6. Schwartz WB, Brackett NC, Cohen JJ. The response of extracellular hydrogen ion concentration to graded degrees of chronic hypercapnia: The physiology limits of the defense of pH. *J Clin Invest* 1965; 44: 291-301.

7. van Ypersele de Strihou C, Brasseur L, de Coninck J. "Carbon dioxide response curve" for chronic hypercapnia in man. *N Engl J Med* 1966; 275: 117-122.

8. Μαυροματίδης ΚΣ. Αναπνευστική οξέωση. Στο: Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας. Μαυροματίδης ΚΣ (εκδότης), 2<sup>η</sup> έκδοση, University Studio Press Θεσσαλονίκη, 2006: 567-590.

9. Goldberger E. Πρωτοπαθής αναπνευστική οξέωση. Στο: Υγρά, ηλεκτρολύτες και Οξεοβασική ισορροπία. Goldberger E (ed), 5<sup>η</sup> έκδοση (ελληνική), Ιατρικές εκδόσεις «ΜΑΧΑΩΝ», Αθήνα 1971: 229-248.

10. Charney AN, Arnold M, Johnstone N. Acute respiratory alkalosis and acidosis and rabbit intestinal ion transport in vivo. *Am J Physiol* 1983; 244: G145-G150.

11. Feldman GM, Charney AN. Effect of acute respiratory alkalosis and acidosis on intestinal ion transport in vivo. *Am J Physiol* 1982; 242: G486-G492.

12. Ramadoss J, Stewart RH, Cudd TA. Acute renal response to rapid onset respiratory acidosis. *Can J Physiol Pharmacol* 2011; 89: 227-231.

13. Johnson RA. A quick reference on respiratory acidosis. *Vet Clin Small Anim* 2017; 47: 185-189.

14. Stewart PA. Independent and dependent variables of acid-base control. *Respir Physiol* 1978; 33: 9-26.

15. Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol* 1983; 61: 1444-1461.

16. Figge J, Jabor A, Kazda A, Fenel V. Anion gap and hypoalbuminemia. *Crit Care Med* 1998; 26: 1807-1810.

17. Constable PD. Hyperchloremic acidosis: the classic example of strong ion acidosis. *Anesth Analg* 2003; 86: 919-922.

18. Stawuta P, Sapuikowski G, Sobieraj B. Use of elements of the Stewart model (Strong Ion Approach) -  $SID_3$ ,  $SID_4$ ,  $A_{tot}/A^-$ ,  $SID_e$  and SIG for the diagnostics of respiratory acidosis in brachycephalic dogs. *Pol J Vet*

Sci 2016; 19: 633-638.

19. Jones NL. Respiratory acidosis sans acidemia. *Can Respir J* 2003; 10: 301-303.

20. Siegling-Vlitakis C, Kohn B, Kellermeier C, Schmitz R, Hartmann H. Qualification of the Stewart variables for the assessment of the acid-base status in healthy dogs and dogs with different disease. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 2007; 120: 148-155.

21. Stawuta P, Glinska-Suchocka K, Cekiera A. The use of elements of the Stewart model (Strong Ion Approach) for the diagnostics of respiratory acidosis on the basis of the calculation of a value of a modified anion gap ( $AG_m$ ) in brachycephalic dogs. *Pol J Vet Sci* 2015; 18: 217-222.

22. Gerhardt RE, Abdulla AM, Mach SJ, Hudson JB. Isolate ultrafiltration in the treatment of fluid overload in cardiogenic shock. *Arch Intern Med* 1979, 139: 358-359

23. Fanta CH, Rossing TH, McFadden ER Jr. Glucocorticoids in acute asthma. A critical control trial, *Am J Med* 1983; 74: 845-851.

24. Brown EB, Miller F. Ventricular fibrillation following a rapid fall in alveolar carbon dioxide tension. *Am J Physiol* 1952; 169: 56-60.

25. Muller T, Lubnow M, Philipo A, et al. Extracorporeal pumpless interventional lung assist in clinical practice: determinants of efficacy. *Eur Respir J* 2009; 33: 551-558.

26. Karagianidis C, Kampe KA, Sipmann FS, et al. Venovenous extracorporeal CO<sub>2</sub> removal for the treatment of severe respiratory acidosis: pathophysiological and technical considerations. *Crit Care* 2014; 18: R124-R133.

27. Menitove SM, Goldring RM. Combined ventilator and bicarbonate strategy in the management of status asthmaticus. *Am J Med* 1983; 74: 898-901.

28. Aberman A, Fulop M. The metabolic and respiratory acidosis of acute pulmonary edema. *Ann Intern Med* 1972; 76: 173-184.

29. Adroge HJ, Rashad MN, Gorin AB, Yacoub J, Madias NE. Assessing acid-base status in circulatory failure: Differences between arterial and central venous blood. *N Engl J Med* 1989; 320: 1312-1316.

30. Weil MH, Rackow EC, Trevino R, Grundler JL, Griffel MI. Difference in acid-base state between venous and arterial blood during cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med* 1986; 315: 153-156.

31. Gattinoni L, Taccone P, Carlesso E. Respiratory acidosis: is the correction with bicarbonate worth? *Minerva Anesth* 2006, 72: 551-557.
32. Nahas GG, Sutin KM, Fermon C, et al. Guidelines for the treatment of acidaemia with THAM. *Drugs* 1998; 55: 191-224.
33. Neff TA, Petty TL. Tolerance and survival in severe chronic hypercapnia. *Arch Intern Med* 1972; 129: 591-596.
34. Ferguson GT, Make B. Overview of management of stable chronic obstructive pulmonary disease. In: Rose BD (ed): *Up To Date in Medicine*. Wellesley, MA, Up to Date, 2000.
35. Paleyky HI, Fishman AP. Chronic cor pulmonale: Etiology and management. *JAMA* 1990; 263: 2347-2353.
36. Model DG, Berry DJ. Effects of chlordiazepoxide in respiratory failure due to chronic bronchitis. *Lancet* 1974; 2: 869-870.
37. Donahoe M. Nutritional support in advanced lung disease. *Clin Chest Med* 1997; 18: 547-561.
38. Tiralapur VG, Mir MA. Effect of a low caloric intake an abnormal pulmonary physiology in patients with chronic hypercapneic respiratory failure. *Am J Med* 1984; 77: 987-994.
39. Kwan R, Mir MA. Beneficial effects of dietary carbohydrate restriction in chronic cor pulmonale. *Am J Med* 1987; 82: 751-758.
40. Morse JO, Kettel LJ, Diener CF, Burrous SB. Effect of long-term continuous oxygen therapy in patients with severe chronic Hypercapnia. *Am Rev Respir Dis* 1973, 107: 1064-1066.
41. Fulmer JD, Snider GL. American College of Chest Physicians (ACCP)-National heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). Conference on Oxygen therapy. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1645-1655.
42. Bone RC, Pierce AK, Jonson RL. Controlled oxygen administration in acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1978; 65: 896-902.
43. Schwartz WB, Hays RM, Polak A, Haynie GD. Effects of chronic hypercapnia on electrolyte and acid-base equilibrium: II. Recovery, with special reference to the influence of chloride intake. *J Clin Invest* 1961; 40: 1238-1249.
44. Kilburn KH. Shock, seizures and coma with alkalosis during mechanical ventilation. *Ann Intern Med* 1966; 65: 977-984.
45. Laaban JP, Grateau G, Psychoyos I, Laromiquiere M, Vuong TK,

Rochemaure J. Hypophosphatemia induced by mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Crit Care Med 1989; 17: 1115-1120.

46. Bear R, Goldstein M, Phillipson E, et al. Effect of metabolic alkalosis on respiratory function in patients with chronic obstructive lung disease. Can Med Assoc J 1977; 117: 900-903.

47. Miller PD, Berns SA. Acute metabolic alkalosis perpetuating hypercapnia. JAMA 1977; 238: 2400-2401

48. Dorris R, Olivia JV, Rodman T. Dichlorophenamide, a potent carbonic anhydrase inhibitor: Effect on alveolar ventilation, ventilation-perfusion relationships and diffusion in patients with chronic lung disease. Am J med 1964; 36: 79-86.

49. Bell ALL, Smith CN, Andreae E. Effects of the carbonic anhydrase inhibitor :6063: (Diamox) on respiratory and electrolyte metabolism of patients with respiratory acidosis. Am J Med 1955; 18: 536-546.

50. Bushinsky DA, Gennari FJ. Life threatening hyperkalemia induced by arginine. Ann Intern Med 1977; 89: 632-634.

51. Brimiouille S, Berre J, Dufaye P, Vincent JL, Deqaute JP, Kahn RJ, Hydrochloric acid infusion for the treatment of metabolic alkalosis associated with respiratory acidosis. Crit Care Med 1989; 17: 232-236.

## Ερωτήσεις

### 1. Η αύξηση του CO<sub>2</sub> στην αναπνευστική οξέωση οφείλεται:

- α) Στη μείωση του δραστικού κυψελιδικού αερισμού;
- β) Στην αυξημένη παραγωγή του CO<sub>2</sub>;
- γ) Στη μείωση της συχνότητας των αναπνοών/λεπτό;
- δ) Στην πάχυνση του κυψελιδοτριχοειδικού φραγμού;
- ε) Στην καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος;

### 2. Στην οξεία αναπνευστική οξέωση η συγκέντρωση των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> είναι:

- α) > 30 mEq/L;
- β) 40-50 mEq/L;
- γ) 24-30 mEq/L;
- δ) < 20 mEq/L;
- ε) 30-40 mEq/L;



**3. Στη χρόνια αναπνευστική οξέωση παρατηρείται:**

- α) Υπονατριαιμία;
- β) Υπασβεστιαιμία;
- γ) Υποχλωραιμία;
- δ) Υποκαλιαιμία;
- ε) Υπερμαγνησισαιμία;

**4. Στην οξεία αναπνευστική οξέωση μηχανική υποστήριξη της αναπνοής απαιτείται:**

- α) Σε σοβαρού βαθμού υποξαιμία;
- β) Σε προοδευτικά επιδεινούμενη υπερκαπνία;
- γ) Σε καταστολή του αναπνευστικού κέντρου;
- δ) α+β+γ;
- ε) α+β;
- στ) β+γ;

**5. Η χορήγηση διουρητικών στη χρόνια αναπνευστική οξέωση προκαλεί:**

- α) Μεταβολική οξέωση;
- β) Μεταβολική αλκάλωση;
- γ) Αναπνευστική αλκάλωση;
- δ) Υποχλωραιμική μεταβολική οξέωση;
- ε) Μεταβολική οξέωση και μεταβολική αλκάλωση;

**Απαντήσεις**

- 1. α
- 2. γ
- 3. γ
- 4. δ
- 5. β

# Παθοφυσιολογία και σημειολογία της αναπνευστικής αλκάλωσης

*Γεώργιος Τουλκερίδης,  
Νεφρολόγος, Γενικού Νοσοκομείου Λάρνακας, Κύπρος*

## Περιεχόμενα

1. Εισαγωγικές έννοιες
  - 1.1. Φυσιολογία της αναπνοής
    - 1.1.1. Το αναπνευστικό κέντρο
    - 1.1.2. Υποδοχείς
  - 1.2. Αναπνευστική αλκάλωση
    - 1.2.1. Ορισμός
    - 1.2.2. Βασικές έννοιες
2. Παθοφυσιολογία
  - 2.1. Αίτια
    - 2.1.1. Αυξημένη δραστηριότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος
    - 2.1.2. Αυξημένη σηματοδότηση από περιφερικούς και πνευμονικούς υποδοχείς
    - 2.1.3. Υπέρμετρη απομάκρυνση CO<sub>2</sub> μέσω ελεγχόμενου μηχανικού αερισμού και/ή εξωσωματικής απομάκρυνσης CO<sub>2</sub>
  - 2.2. Αντιρρόπηση
    - 2.2.1. Οξεία αναπνευστική αλκάλωση
    - 2.2.2. Χρόνια αναπνευστική αλκάλωση
3. Κλινική εικόνα
  - 3.1. Αναπνευστικό σύστημα
  - 3.2. Καρδιαγγειακό σύστημα
  - 3.3. Κεντρικό νευρικό σύστημα
  - 3.4. Νευρομυϊκό σύστημα
4. Επίλογος
5. Βιβλιογραφία

## Κύρια σημεία

- Το αναπνευστικό κέντρο βρίσκεται στον προμήκη μυελό και στη γέφυρα του εγκεφαλικού στελέχους
- Υπάρχουν 2 ομάδες χημειούποδοχών, οι κεντρικοί υποδοχείς (που βρίσκονται στο εγκεφαλικό στέλεχος) και οι περιφερικοί χημειούποδοχείς (που βρίσκονται στις καρωτίδες και στην αορτή)
- Οι υποδοχείς είναι ευαίσθητοι σε μεταβολές της pCO<sub>2</sub> και του pH. Αύξηση της pCO<sub>2</sub> και/ή μείωση του pH θα ενεργοποιήσει τους υποδοχείς, οι οποίοι θα διεγείρουν το αναπνευστικό κέντρο, προκαλώντας έτσι ενεργοποίηση των αναπνευστι-

κών μυών και επακόλουθη αύξηση του κυψελιδικού αερισμού

- Πολύ χαμηλές τιμές της  $pO_2$  (<50 mmHg) μπορούν να ενεργοποιήσουν επίσης τους περιφερικούς χημειούποδοχείς

- Εκτός από τους κεντρικούς και περιφερικούς χημειούποδοχείς, υπάρχουν και οι υποδοχείς των πνευμόνων, οι οποίοι παίζουν επίσης ρόλο στη φυσιολογία της αναπνοής. Αυτοί συνήθως δεν είναι ενεργοί σε φυσιολογικές συνθήκες

- Η αναπνευστική αλκάλωση είναι μία κύρια διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας, δηλαδή το μειωμένο  $CO_2$  είναι η εκδήλωση κλινικής κατάστασης και όχι αντιρροπιστική αντίδραση στη μεταβολική οξέωση

- Συνθήκες που χαρακτηρίζονται από διέγερση του κεντρικού νευρικού συστήματος οδηγούν σε αυξημένη δραστηριότητα των αναπνευστικών μυών, που με τη σειρά τους προκαλούν αυξημένο κυψελιδικό αερισμό. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε αυξημένη δραστηριότητα του ίδιου του αναπνευστικού κέντρου, όπως σε εκούσιο υπεραερισμό και σε κεντρικό νευρογενή υπεραερισμό ή σε αυξημένη δραστηριότητα των κεντρικών χημειούποδοχέων, όπως σε δηλητηριάσεις από σαλικυλικά και τοπιραμάτη

- Οι περιφερειακοί χημειούποδοχείς (κυρίως τα καρωπιδικά σωματία) αυξάνουν τη σηματοδοτική τους δραστηριότητα σε περίπτωση σοβαρής υποξαιμίας και προκαλούν αυξημένο κυψελιδικό αερισμό

- Οι υποδοχείς των πνευμόνων σε αρκετές πνευμονικές νόσους, όπως η πνευμονία, το πνευμονικό οίδημα, η πνευμονική εμβολή και η ίνωση, αυξάνουν τη σηματοδοτική τους δραστηριότητα και προκαλούν αυξημένο κυψελιδικό αερισμό

- Στην οξεία αναπνευστική αλκάλωση η αντιρρόπηση γίνεται από το ρυθμιστικό σύστημα των διττανθρακικών και από τα ρυθμιστικά διαλύματα των πρωτεϊνών, των φωσφορικών και της αιμοσφαιρίνης

- Στην οξεία αναπνευστική αλκάλωση η αναμενόμενη αντιρρόπηση είναι η μείωση της συγκέντρωσης των  $HCO_3^-$  κατά 2 mEq/L για κάθε μείωση 10 mmHg της  $pCO_2$  κάτω από τα 40 mmHg

- Αν η αιτία της αναπνευστικής αλκάλωσης διατηρηθεί για πάνω από 8 ώρες, οι νεφροί μειώνουν την έκκριση  $H^+$  (με ταυτόχρονη μείωση της σύνθεσης των  $HCO_3^-$ ), με αποτέλεσμα να αυξάνεται η απώλεια των  $HCO_3^-$ , γεγονός που προκαλεί ακόμη μεγαλύτερη μείωση της ποσότητάς τους

- Η νεφρική αντιρρόπηση στη χρόνια αναπνευστική αλκάλωση ολοκληρώνεται μέσα σε 36-72 ώρες

- Στη χρόνια αναπνευστική αλκάλωση η αναμενόμενη αντιρρόπηση είναι η μείωση της συγκέντρωσης των  $HCO_3^-$  κατά 5 mEq/L για κάθε μείωση της  $pCO_2$  κατά 10 mmHg (κατώτερα επίπεδα  $pCO_2$  15 mmHg)

- Η κλινική σημειολογία και τα συμπτώματα της αναπνευστικής αλκάλωσης εξαρτώνται από την ταχύτητα εγκατάστασης της νόσου που την προκάλεσε και τη διάρκειά της

- Η κλινική σημειολογία από το αναπνευστικό σύστημα περιλαμβάνει την ταχύπνοια και την υποξυγοναιμία

- Η κλινική σημειολογία από το καρδιαγγειακό σύστημα είναι αποτέλεσμα της ανισορροπίας μεταξύ μυοκαρδιακής προσφοράς και ζήτησης  $O_2$ , αλλά και των προκαλούμενων αρρυθμιών. Παρατηρούνται συσφικτικό αίσθημα στο στήθος, σθηθάγχη και ισχαιμικές ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις σε ασθενείς με υποκείμενη στεφανιαία νόσο, αλλά και χωρίς

- Η κλινική σημειολογία από το κεντρικό νευρικό σύστημα είναι αποτέλεσμα της μειωμένης εγκεφαλικής παροχής αίματος, εξαιτίας της αγγειοσύσπασης και της ιστικής υποξίας. Παρατηρούνται σημεία που ποικίλλουν από την εμφάνιση ήπιας κεφαλαλγίας, ζάλης, ευερεθιστότητας, σύγχυσης, οπτικών διαταραχών όπως θάμβος όρασης, δυσκολίας στην ομιλία, διαταραχών της προσωπικότητας, μέχρι την πρόκληση σπασμών

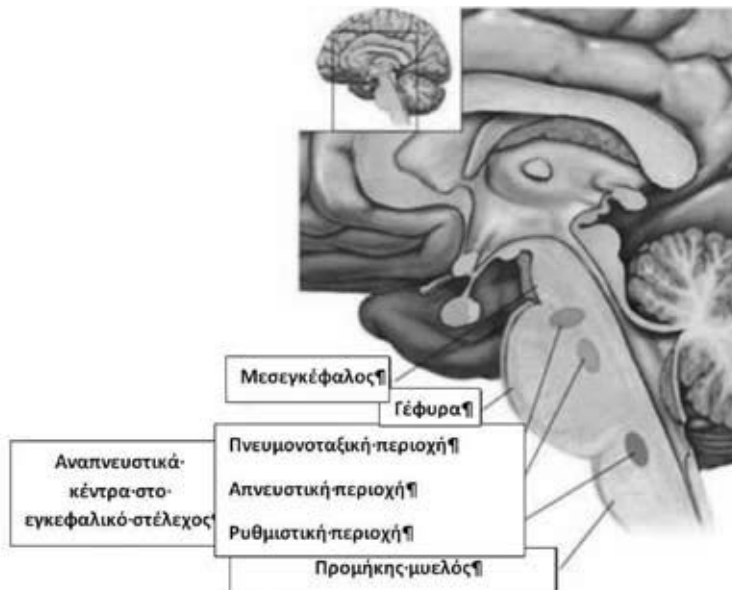
- Η κλινική σημειολογία από το νευρομυϊκό σύστημα είναι αποτέλεσμα κυρίως ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Παρατηρούνται αιμωδίες, παραισθησίες, κυρίως περιστοματικές και στα άκρα και κράμπες, ενώ διαπιστώνεται καρποποδικός σπασμός, θετικά σημεία Chvostek και Trousseau και χαρακτηριστικές ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις. Υπάρχει υπερδιεγερσιμότητα των μυών, η οποία προκαλεί αδυναμία και σπασμούς, ενώ μπορεί να παρατηρηθεί και τετανία

## 1. Εισαγωγικές έννοιες

### 1.1. Φυσιολογία της αναπνοής

#### 1.1.1. Το αναπνευστικό κέντρο

Το αναπνευστικό κέντρο αποτελείται από ομάδες νευρώνων που βρίσκονται αμφοτερόπλευρα στον προμήκη μυελό και στη γέφυρα του εγκεφαλικού στελέχους (**Εικ. 1**).



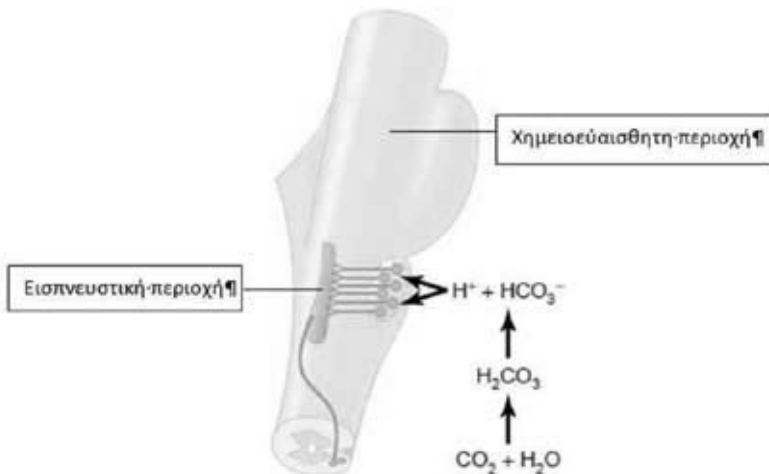
**Εικόνα 1:** Το αναπνευστικό κέντρο

Χωρίζεται σε τρεις κύριες ομάδες νευρώνων:

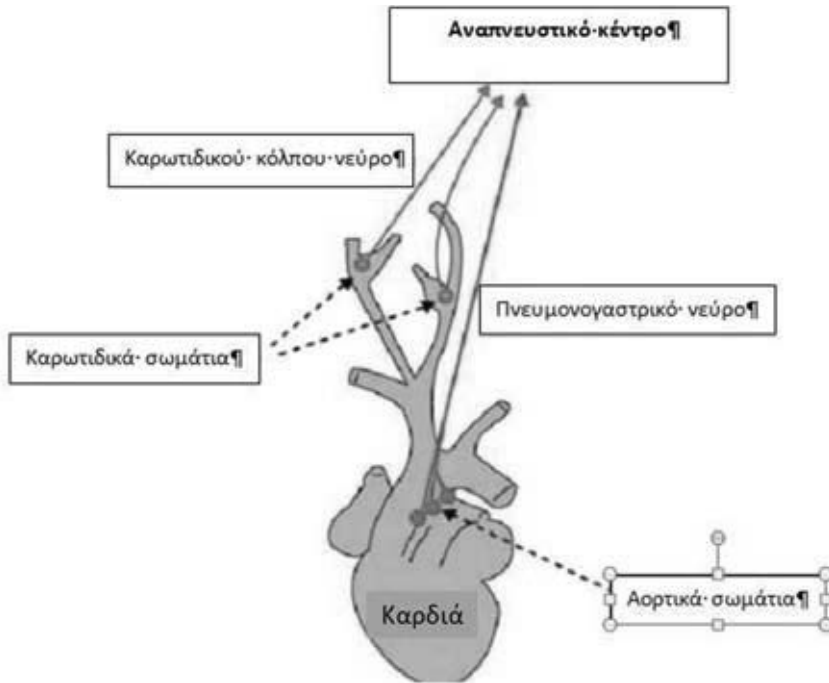
- μία ραχιαία αναπνευστική ομάδα, που βρίσκεται στο ραχιαίο τμήμα του εγκεφαλικού στελέχους (προμήκης μυελός) και προκαλεί κυρίως εκπνοή,
- μία κοιλιακή αναπνευστική ομάδα, η οποία βρίσκεται στην κοιλιοπλάγια πλευρά του εγκεφαλικού στελέχους (γέφυρα), η οποία προκαλεί κυρίως εκπνοή και
- το πνευμοταξικό κέντρο, που βρίσκεται στο ύψος του ανώτερου τμήματος της γέφυρας, το οποίο ελέγχει κυρίως την ταχύτητα και το βάθος της αναπνοής. Από τις τρεις αυτές ομάδες, η ραχιαία είναι αυτή που παίζει θεμελιώδη ρόλο στον έλεγχο της αναπνοής<sup>(1)</sup>.

### 1.1.2. Υποδοχείς

Σε φυσιολογικές συνθήκες ο κυψελιδικός αερισμός ρυθμίζεται λεπτομερώς από τη δραστηριότητα δύο ομάδων αισθητήρων: των κεντρικών χημειούποδοχών (**Εικ. 2**), που βρίσκονται στην κοιλιακή επιφάνεια του εγκεφαλικού στελέχους, μέσα στο κεντρικό νευρικό σύστημα και των περιφερικών χημειούποδοχών (**Εικ. 3**) (αδενικά κύτταρα τύπου 1 των καρωτιδικών αρτηριών και της αορτής).



**Εικόνα 2:** Κεντρικοί χημειούποδοχείς



**Εικόνα 3:** Περιφερικοί χημειούποδοχείς

Αυτοί οι υποδοχείς διεγείρονται κυρίως από μεταβολές της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα ( $p\text{CO}_2$ ) και του pH. Αύξηση της  $p\text{CO}_2$  και/ή μείωση του pH ενεργοποιεί τους υποδοχείς, οι οποίοι διεγείρουν το αναπνευστικό κέντρο, προκαλώντας έτσι ενεργοποίηση των αναπνευστικών μυών και επακόλουθη αύξηση του κυψελιδικού αερισμού. Αυτός ο μηχανισμός μειώνει τελικά την  $p\text{CO}_2$ , αυξάνει το αρτηριακό pH και μειώνει έτσι τη διέγερση του αναπνευστικού κέντρου. Εκτός από τις αυξήσεις της  $p\text{CO}_2$  και/ή τη μείωση του pH, επίσης πολύ χαμηλές τιμές της μερικής πίεσης του οξυγόνου ( $p\text{O}_2 < 50 \text{ mmHg}$ ) μπορούν να ενεργοποιήσουν τους περιφερικούς χημειούποδοχείς και να έχουν παρόμοια επίδραση στον κυψελιδικό αερισμό<sup>(3)</sup>. Στην περίπτωση ωστόσο της υποκαπνίας και της ελαφράς αλκάλωσης, αυτή η υποξική αναπνευστική απόκριση καταργείται<sup>(4)</sup>.

Τέλος, εκτός από τους κεντρικούς και περιφερικούς χημειούποδοχείς, υπάρχουν και οι υποδοχείς των πνευμόνων (Πίν. 1), οι οποίοι παίζουν και αυτοί ρόλο στη φυσιολογία της αναπνοής. Αυτοί οι υποδοχείς συνήθως δεν είναι ενεργοί σε φυσιολογικές συνθήκες.

Τύπος υποδοχέα	Κατηγορία	Ερέθισμα	Αναπνευστικό αντανακλαστικό / αποτέλεσμα
Αργά προσαρμοζόμενος υποδοχέας (Slowly adapting receptor-SAR)	Τασεοευαίσθητος	Αύξηση του όγκου των πνευμόνων (λ.χ. εμφύσημα)	Ο τερματισμός της εισπνοής (αντανακλαστικό Breuer-Hering), διευκόλυνση της εκπνοής, βρογχοδιαστολή
Ταχέως προσαρμοζόμενος υποδοχέας (Rapidly adapting receptor-RAR)	Τασεοευαίσθητος και χημειοευαίσθητος	Αύξηση και/ ή μείωση (λ.χ. ατελεκτασία) του όγκου των πνευμόνων και χημικές ερεθιστικές ουσίες	Αυξημένη εισπνοή/ δύσπνοια, ακανόνιστη εισπνοή και μείωση εκπνοής
Υποδοχείς C-ινών, πρώην υποδοχείς J	Χημειοευαίσθητοι	Ερεθιστικές ουσίες, φλεγμονή, συμφόρηση, πνευμονικό οίδημα, μικροεμβολή	Ταχεία, ρηχή αναπνοή, άπνοια (ταυτόχρονη χημική διέγερση)

**Πίνακας 1:** Σχηματική αναπαράσταση των τύπων των υποδοχέων των πνευμόνων και των προκληθέντων αντανακλαστικών

## 1.2. Αναπνευστική αλκάλωση

### 1.2.1. Ορισμός

Η αναπνευστική αλκάλωση είναι μία διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας, που χαρακτηρίζεται από χαμηλή μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα και μία σχετική αύξηση του αρτηριακού pH, που προκαλείται από μία ανισορροπία μεταξύ της παραγωγής CO<sub>2</sub> και της απομάκρυνσής του, υπέρ του τελευταίου<sup>(6)</sup>. Η πρωτοπαθής υποκαπνία είναι συνώνυμος όρος. Είναι μία κύρια διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας, δηλαδή το μειωμένο CO<sub>2</sub> είναι η εκδήλωση κλινικής κατάστασης και όχι αντιρροπιστική αντίδραση στη μεταβολική οξέωση.

### 1.2.2. Βασικές έννοιες

Το CO<sub>2</sub> αποτελεί παραπροϊόν του αερόβιου κυτταρικού μεταβολισμού σ' όλες τις αερόβιες μορφές ζωής. Η pCO<sub>2</sub> αντανακλά ουσιαστικά την ισορροπία μεταξύ παραγόμενου (~15.000 mmol/24ωρο) και αποβαλλόμενου

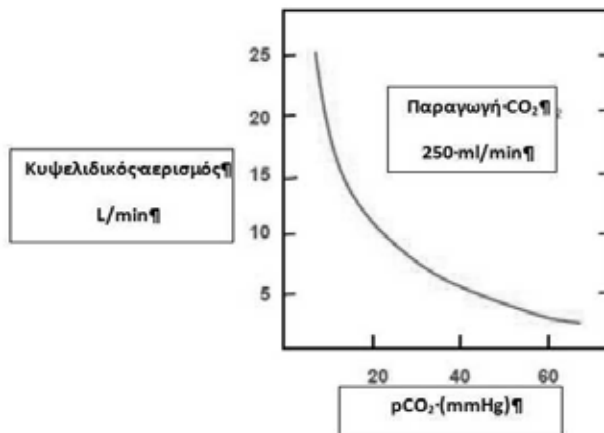
CO<sub>2</sub>:

$p\text{CO}_2 \sim \text{παραγόμενο CO}_2 / (\text{αποβαλλόμενο CO}_2 + \text{εισπνεόμενο CO}_2)$

Στις περισσότερες περιπτώσεις ο ρυθμός παραγωγής του CO<sub>2</sub> είναι σχετικά σταθερός. Η ελαττωμένη παραγωγή αποτελεί ασυνήθη αιτία εμφάνισης υποκαπνίας, μπορεί όμως να παρατηρηθεί σε ασθενείς με σοβαρή μείωση του βασικού μεταβολισμού (καταστολή, υποθερμία, σοβαρός υποθυρεοειδισμός). Η ποσότητα του εισπνεόμενου CO<sub>2</sub> είναι συνήθως αμελητέα. Επομένως, πρακτικά η πτώση της  $p\text{CO}_2$  αντανακλά το ρυθμό απομάκρυνσης του CO<sub>2</sub> (**Εικ. 4**)(τύπος 1)<sup>(6)</sup>.

$$p\text{CO}_2 = K \times \text{VCO}_2 / \text{VA} \quad (\text{τύπος 1})$$

(όπου VCO<sub>2</sub> ο ρυθμός παραγωγής διοξειδίου του άνθρακα, VA ο ρυθμός του κυψελιδικού αερισμού και K μία σταθερά)



**Εικόνα 4:** Συσχέτιση  $p\text{CO}_2$  με τον κυψελιδικό αερισμό

Σε φυσιολογικά άτομα η  $p\text{CO}_2$  διατηρείται μέσα σε στενά φυσιολογικά όρια: 35-45 mmHg, στο επίπεδο της θάλασσας. Οι μεταβολές του CO<sub>2</sub> γίνονται αισθητές από χημειοευαίσθητους κεντρικούς και περιφερικούς νευρώνες, όπως αναφέρθηκε παραπάνω. Δεν είναι ξεκάθαρο εάν οι προαναφερθέντες νευρώνες είναι πιο ευαίσθητοι στις μεταβολές του pH ή του CO<sub>2</sub>. Το μόριο του CO<sub>2</sub> είναι περισσότερο λιποδιαλυτό συγκριτικά με τα ιόντα υδρογόνου (H<sup>+</sup>) και διαχέεται ευκολότερα διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών (μεταξύ εξωκυττάριου και ενδοκυττάριου υγρού). Για το λόγο αυτό οι αναπνευστικές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας που προ-



έρχονται από μεταβολές της  $p\text{CO}_2$  αναπτύσσονται γρηγορότερα και είναι πιο έκδηλες σε κυτταρικό επίπεδο σε σχέση με τις μεταβολικές<sup>(7)</sup>.

## 2. Παθοφυσιολογία

### 2.1. Αίτια

Πριν γίνει οποιαδήποτε αναφορά στην αναπνευστική αλκάλωση πρέπει να επισημανθεί ότι ο αυξημένος κατά λεπτό αερισμός δεν υποδηλώνει αυξημένο κυψελιδικό αερισμό, διότι μπορεί να υπάρχει αύξηση του νεκρού χώρου, χωρίς να επιτυγχάνεται και αύξηση του κυψελιδικού αερισμού (η μείωση της  $p\text{CO}_2$  υποδηλώνει την αύξηση του κυψελιδικού αερισμού).

Συνθήκες που προκαλούν αυξημένο κυψελιδικό αερισμό, χωρίς να έχουν ως ερέθισμα μία μειωμένη τιμή του pH, θα προκαλέσουν υποκαπνία που σχετίζεται με ποικίλο βαθμό αλκάλωσης. Αυτές οι συνθήκες μπορούν να χωριστούν σχηματικά σε τρεις κατηγορίες (Πίν. 2)<sup>(5)</sup>:

Μέσω αναπνευστικού κέντρου και κεντρικών υποδοχέων	Κατάσταση
Εκούσιος υπεραερισμός	
Ψυχογενής	Πόνος, κρίση πανικού, υστερική κρίση
Κεντρικός νευρογενής υπεραερισμός (Central neurogenic hyperventilation-CNH)	Εγκεφαλικά τραύματα, διηθητικοί εγκεφαλικοί όγκοι, εγκεφαλικά έμφρακτα
Ορμόνες	Αυξημένα επίπεδα προγεστερόνης στην εγκυμοσύνη και στην κίρρωση του ήπατος
Λοιμώξεις	Μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα, σηψαιμία από gram (-) ή gram (+) βακτηρίδια
Θερμική υπέρπνοια	Πυρετός, υπερθερμία
Τοξικότητα	Σαλκυλικά, τοπιραμάτη
<b>Μέσω περιφερικών υποδοχέων</b>	
Χημειούποδοχείς	Υποξική πνευμονική νόσος, μεγάλο υψόμετρο
Πνευμονικοί υποδοχείς	Πνευμονικό οίδημα, πνευμονία, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, άσθμα, πνευμονική εμβολή, διάμεση ίνωση
<b>Ιατρογενής</b>	
Μηχανικός αερισμός	Υπέρμετρος μηχανικός αερισμός (τυχαίος ή θεραπευτικά για εγκεφαλική βλάβη από τραύμα)
Εξωσωματική απομάκρυνση $\text{CO}_2$	Υπέρμετρη εξωσωματική απομάκρυνση $\text{CO}_2$

**Πίνακας 2:** Αιτίες αναπνευστικής αλκάλωσης

### 2.1.1. Αυξημένη δραστηριότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος

Συνθήκες που χαρακτηρίζονται από διέγερση του κεντρικού νευρικού συστήματος οδηγούν σε αυξημένη δραστηριότητα των αναπνευστικών μυών, που με τη σειρά τους προκαλούν αυξημένο κυψελιδικό ίδιου του αναπνευστικού κέντρου, όπως σε εκούσιο υπεραερισμό και σε κεντρικό νευρογενή υπεραερισμό ή σε αυξημένη δραστηριότητα των κεντρικών χημειούποδοχών, όπως σε δηλητηριάσεις από σαλικυλικά και τοπιραμάτη<sup>(11,12)</sup>.

### 2.1.2. Αυξημένη σηματοδότηση από περιφερικούς και πνευμονικούς υποδοχείς

Σε περίπτωση σοβαρής υποξαιμίας, οι περιφερικοί χημειούποδοχείς (κυρίως τα καρωτιδικά σωματία) θα αυξήσουν τη σηματοδοτική τους δραστηριότητα και θα προκαλέσουν αυξημένο κυψελιδικό αερισμό<sup>(3)</sup>. Επιπλέον, η αναπνευστική αλκάλωση, λόγω αυξημένης σηματοδότησης από τους υποδοχείς των πνευμόνων (Πίν. 1), είναι ένα συνηθισμένο εύρημα σε αρκετές πνευμονικές νόσους, όπως η πνευμονία, το πνευμονικό οίδημα, η πνευμονική εμβολή και η ίνωση<sup>(13,14)</sup>. Επίσης, σε παθολογικές συνθήκες, προσαγωγές παρασυμπαθητικές ίνες, δηλαδή σήματα που προέρχονται από τους υποδοχείς των πνευμόνων, μπορούν να προκαλέσουν πνευμονικά αντανακλαστικά και να έχουν κάποιο ρόλο στον έλεγχο της αναπνοής<sup>(15)</sup>.

### 2.1.3. Υπέρμετρη απομάκρυνση CO<sub>2</sub> μέσω ελεγχόμενου μηχανικού αερισμού και/ή εξωσωματικής απομάκρυνσης CO<sub>2</sub>

Σε περίπτωση μηχανικού αερισμού, σε κατασταλμένους ασθενείς, οι αναπνευστικοί μύες δεν ρυθμίζονται πλέον από το αναπνευστικό κέντρο. Ο θεράπων γιατρός αποφασίζει για το ρυθμό του κυψελιδικού αερισμού διαμέσου των ρυθμίσεων του αναπνευστήρα. Η έλλειψη παλίνδρομων μηχανισμών μπορεί ως εκ τούτου να οδηγήσει σε μία υπέρμετρη απομάκρυνση του CO<sub>2</sub>, οδηγώντας σε αναπνευστική αλκάλωση, όπως συμβαίνει συχνά κατά τη διάρκεια γενικής αναισθησίας στις χειρουργικές αίθουσες. Ένα παρόμοιο σενάριο είναι το αποτέλεσμα του υπέρμετρου αερισμού σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς.

## 2.2. Αντιρρόπηση

Σύμφωνα με το νόμο δράσης των μαζών (τύπος 2):

$$H^+ = 24 \times pCO_2 / [HCO_3^-] \quad (\text{τύπος 2})$$

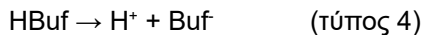
είναι εύκολο να διαπιστωθεί ότι η μείωση των εξωκυττάριων υδρογονοκατιόντων ( $H^+$ ), που προκαλείται από την υποκαπνία (μείωση της  $pCO_2$ ), μπορεί να περιοριστεί από την παράλληλη μείωση των διττανθρακικών ( $HCO_3^-$ ). Ο προστατευτικός αυτός μηχανισμός πραγματοποιείται σε δύο βήματα: με την ταχεία δράση των ρυθμιστικών διαλυμάτων και με την πιο αργή μείωση της απομάκρυνσης των οξέων από τους νεφρούς<sup>(6,8,16)</sup>.

### 2.2.1. Οξεία αναπνευστική αλκάλωση

Μέσα σε διάστημα 10 min από την έναρξη της αναπνευστικής αλκάλωσης, ιόντα  $H^+$  κινούνται από τον ενδοκυττάριο στον εξωκυττάριο χώρο και συνδέονται με  $HCO_3^-$  με αποτέλεσμα μία σημαντική μείωση της συγκέντρωσης διττανθρακικών στο πλάσμα (τύπος 3):



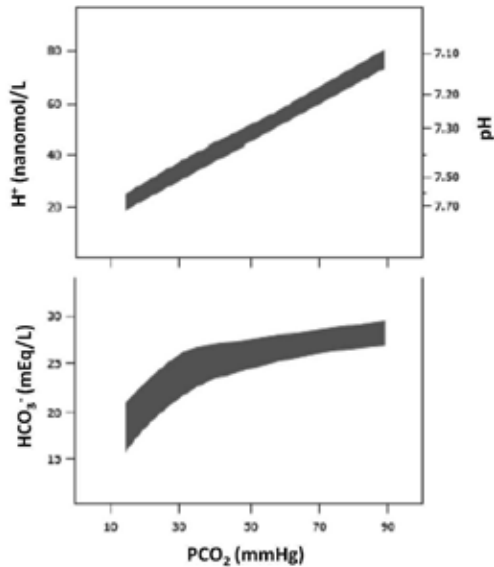
Τα υδρογονοκατιόντα προέρχονται από τα ρυθμιστικά διαλύματα των πρωτεϊνών, των φωσφορικών και της αιμοσφαιρίνης (τύπος 4):



και από την προκαλούμενη από την αλκαλαιμία αύξηση της παραγωγής γαλακτικού οξέος<sup>(6,16)</sup>.

Γενικά αρκετά  $H^+$  μετακινούνται στον εξωκυττάριο χώρο για να μειώσουν τη συγκέντρωση των  $HCO_3^-$  κατά 2 mEq/L για κάθε μείωση κατά 10 mmHg της  $pCO_2$  κάτω από τα 40 mmHg (**Εικ. 5**). Όσο αφορά τη μεταβολή που υφίσταται το pH ανάλογα με τη μεταβολή της  $pCO_2$ , αυτή παρέχεται από τη σχέση (τύπος 5)<sup>(8)</sup>:

$$\text{Μεταβολή pH } 0,008 \times (40 - pCO_2) \quad (\text{τύπος 5})$$



**Εικόνα 5:** Συνδυασμένες ζώνες σημαντικότητας για το pH του πλάσματος και τις συγκεντρώσεις των  $H^+$  και των  $HCO_3^-$  σε οξεία αναπνευστική οξέωση και αλκάλωση. Σε απλές οξείες αναπνευστικές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας, τιμές για τα  $H^+$  και τις συγκεντρώσεις  $HCO_3^-$ , με εκτιμώμενη πιθανότητα 95%, εμπίπτουν στη ζώνη. Τιμές που βρίσκονται έξω από τη ζώνη δείχνουν την παρουσία μιας επιπλεγμένης μεταβολικής οξεοβασικής διαταραχής<sup>(17)</sup>

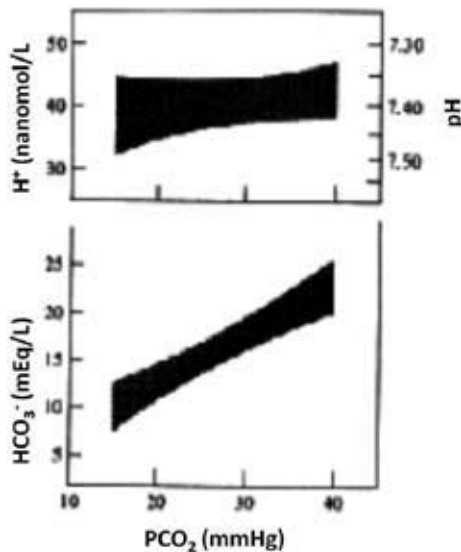
### 2.2.2. Χρόνια αναπνευστική αλκάλωση

Η μοναδική οξεοβασική διαταραχή κατά την οποία η αντιρρόπηση είναι σε θέση να αποκαταστήσει πλήρως τα επίπεδα του pH είναι η χρόνια αναπνευστική αλκάλωση<sup>(8)</sup>.

Αν η αιτία της αναπνευστικής αλκάλωσης διατηρηθεί για περισσότερο από οκτώ ώρες, οι νεφροί μειώνουν την έκκριση  $H^+$  (με ταυτόχρονη μείωση της σύνθεσης των  $HCO_3^-$ ), με αποτέλεσμα να αυξάνεται η απώλεια των  $HCO_3^-$ , γεγονός που προκαλεί ακόμη μεγαλύτερη μείωση της ποσότητάς τους. Όσο χαμηλότερη είναι η τιμή της  $pCO_2$ , τόσο μικρότερη ποσότητα  $HCO_3^-$  επαναρροφάται στα σωληνάκια. Δηλαδή, παρά την ύπαρξη χαμηλών επιπέδων  $HCO_3^-$  στο αίμα, μεγαλύτερες ποσότητες φτάνουν στα άπρω σωληνάκια. Εκεί εξαιτίας της περιορισμένης δυνατότητας των κυττάρων να εκκρίνουν  $H^+$  δεν είναι δυνατό να επαναρροφηθεί όλη η ποσότητα  $HCO_3^-$  που διηθείται, με αποτέλεσμα να αποβάλλεται αυξημένη ποσότητα  $HCO_3^-$  στα τελικά ούρα, παρά τα μειωμένα επίπεδα στο αίμα. Στα αθροιστικά σω-

ληνάρια, όσο το pH αυξάνεται, η κλίση διάχυσης του  $\text{NH}_4^+$  από τον μυελό στα αθροιστικά σωληνάρια μειώνεται. Τελικά, η ενδογενής παραγωγή των  $\text{H}^+$  ξεπερνά την αποβαλλόμενη ποσότητα (θετικό ισοζύγιο  $\text{H}^+$ ), γεγονός που οδηγεί σε επιπλέον μείωση των  $\text{HCO}_3^-$  στο αίμα. Στη χρόνια αναπνευστική αλκάλωση η επίμονη υποκαπνία έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$  κατά 5 mEq/L για κάθε μείωση της  $\text{pCO}_2$  κατά 10 mmHg (κατώτερα επίπεδα  $\text{pCO}_2$  15 mmHg) (Εικ. 6). Η μεταβολή του pH του αίματος σε συνάρτηση με τη μεταβολή της  $\text{pCO}_2$  παρέχεται από τη σχέση (τύπος 6)<sup>(8)</sup>:

$$\text{Μεταβολή pH} = 0,017 \times (40 - \text{pCO}_2) \quad (\text{τύπος 6})$$



**Εικόνα 6:** Συνδυασμένες ζώνες σημαντικότητας για το pH του πλάσματος και τις συγκεντρώσεις των  $\text{H}^+$  και των  $\text{HCO}_3^-$  σε χρόνια αναπνευστική αλκάλωση. Σε απλή χρόνια αναπνευστική αλκάλωση, τιμές για τις συγκεντρώσεις των  $\text{H}^+$  και των  $\text{HCO}_3^-$ , με πιθανότητα 95%, εμπίπτουν στη ζώνη. Τιμές που βρίσκονται έξω από τη ζώνη δείχνουν την παρουσία μιας επιπλεγμένης μεταβολικής οξεοβασικής διαταραχής. Σημειώστε ότι η αντιροπιστική μείωση της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$  στο πλάσμα είναι τόσο αποτελεσματική που υπάρχει μόνο μικρή μεταβολή στο pH<sup>(19)</sup>

Οι Eiam-ong και συν. σε μελέτες που έκανε σε ποντικούς έδειξαν ότι μετά από 6 ώρες υποκαπνίας, η συγκέντρωση των διττανθρακικών του πλάσματος δεν άλλαξε σημαντικά, αλλά οι δραστηριότητες της  $\text{H}^+$ -ATPάσης και της  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPάσης μειώθηκαν κατά 35% κατά μήκος ολόκληρου

του νεφρώνα. Η δραστηριότητα της  $H^+K^+$ -ΑΤΡάσης στο αθροιστικό σωληνάριο επίσης μειώθηκε κατά 35%. Στις 24 ώρες, η συγκέντρωση των διπτανθρακικών του πλάσματος ήταν  $20,5 \pm 0,5$  mEq/L και οι δράσεις στο αθροιστικό σωληνάριο της  $H^+$ -ΑΤΡάση και της  $H^+K^+$ -ΑΤΡάσης ήταν κατά 60% μειωμένες. Στις 72 ώρες, η συγκέντρωση των διπτανθρακικών του πλάσματος ήταν  $18,5 \pm 0,5$  mEq/L. Εν τούτοις, μόνο η δραστηριότητα στο αθροιστικό σωληνάριο της  $H^+$ -ΑΤΡάσης συνέχισε να μειώνεται 75% κατά μέσο όρο. Η υποκαπνία δεν είχε καμία επίδραση στην αλδοστερόνη ή στο κάλιο. Αυτά τα αποτελέσματα καταδεικνύουν ότι, τόσο η οξεία, όσο και η χρόνια αναπνευστική αλκάλωση μειώνουν τη δραστηριότητα των δύο νεφρικών αντλιών πρωτονίων. Το ανασταλτικό αποτέλεσμα της υποκαπνίας στις νεφρικές ΑΤΡάσεις φαίνεται να είναι ανεξάρτητο από το  $K^+$  και την αλδοστερόνη<sup>(18)</sup>.

Η νεφρική αντιρρόπηση στην αναπνευστική αλκάλωση ολοκληρώνεται μέσα σε 36-72 ώρες. Είναι παρόμοια σε μέγεθος με αυτή της αναπνευστικής οξέωσης, δηλαδή το pH επανέρχεται προς τα φυσιολογικά επίπεδα τουλάχιστον κατά 50%. Όταν όμως η αναπνευστική αλκάλωση επιμένει για εβδομάδες, σε ορισμένες περιπτώσεις διαπιστώνεται πλήρης επαναφορά του pH στο φυσιολογικό.

### 3. Κλινική εικόνα

Η κλινική σημειολογία και τα συμπτώματα της αναπνευστικής αλκάλωσης (**Εικ. 7**) εξαρτώνται από την ταχύτητα εγκατάστασης της νόσου που προκάλεσε την υποκαπνία και τη διάρκειά της. Συχνά βέβαια επισκιάζονται από τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου. Σημαντική επίσης είναι και η σημειολογία εξαιτίας της υποξαιμίας.

Η αναπνευστική αλκάλωση συνοδεύεται από αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα, ιδιαίτερα όταν η  $pCO_2$  είναι κατώτερη από 20-25 mmHg. Αυτό συνήθως σχετίζεται με τη νόσο που την προκάλεσε και όχι με την αναπνευστική αλκάλωση καθαυτή.

<p><b>Αναπνευστικό σύστημα</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ταχύπνοια</li> <li>- Υποξαιμία</li> </ul> <p><b>Καρδιαγγειακό σύστημα</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Συσφικτικό αίσθημα στο στήθος</li> <li>- Στηθάγχη</li> <li>- Ισχαιμικές ΗΚΓ/κές αλλοιώσεις</li> <li>- Φυσιολογική ή χαμηλή αρτηριακή πίεση</li> <li>- Αρρυθμίες (υπερκοιλιακές/κοιλιακές)</li> <li>- Περιφερική αγγειοσύσπαση</li> </ul> <p><b>Κεντρικό νευρικό σύστημα</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ζάλη</li> <li>- Ελαφρά κεφαλαλγία/αίσθημα κενού στο κεφάλι</li> <li>- Ευερεθιστότητα</li> <li>- Σύγχυση</li> <li>- Delirium</li> <li>- Stupor (κατατονία)</li> <li>- Λήθαργος</li> <li>- Σπασμοί</li> <li>- Αύξηση των εν τω βάθει τενόντιων αντανακλαστικών</li> </ul> <p><b>Νευρομυϊκό σύστημα</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Αιμωδίες/Παραισθησίες των άκρων</li> <li>- Περιστοματικές αιμωδίες</li> <li>- Λαρυγγόσπασμος</li> <li>- Τετανία</li> <li>- Μυϊκός σπασμός-κράμπες</li> <li>- Καρποποδικός σπασμός (θετικά σημεία Chvostek, Trousseau)</li> </ul>
--

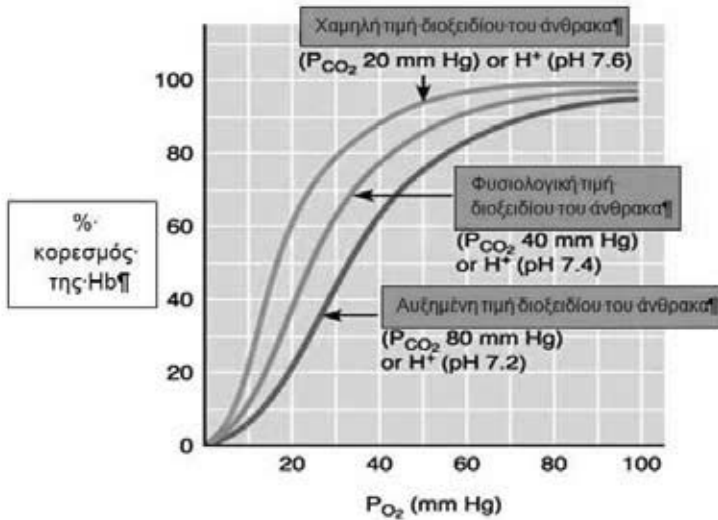
**Εικόνα 7:** Κλινικά σημεία και συμπτώματα υποκαπνίας

### 3.1. Αναπνευστικό σύστημα

Σε αναπνευστική αλκάλωση κάθε αιτιολογίας οι αναπνοές είναι συχνές, βαθιές και φτάνουν σε συχνότητα μέχρι και 40/min (ταχύπνοια)<sup>(8)</sup>.

Η υποξαιμία αποτελεί το συχνότερο αίτιο αναπνευστικής αλκάλωσης (παραμονή σε μεγάλο υψόμετρο, διαταραχές αερισμού αιμάτωσης, καρδιακή ανεπάρκεια, κυανωτική καρδιακή νόσος κ.ά). Η υποκαπνία στρέφει την καμπύλη αποδέσμευσης του οξυγόνου από την οξυαιμοσφαιρίνη (**Εικ. 8**) προς τ' αριστερά (αύξηση της συγγένειας του O<sub>2</sub> με την Hb), οπότε

μειώνεται η απελευθέρωση  $O_2$  στους ιστούς. Έτσι, επιδεινώνεται ακόμη περισσότερο η ιστική υποξία.



**Εικόνα 8:** Καμπύλη αποδέσμευσης του  $O_2$

Στον πνεύμονα η υποκαπνία αυξάνει τις αντιστάσεις στο επίπεδο των αεραγωγών με την πρόκληση βρογχόσπασμου και οδηγεί στην εμφάνιση οιδήματος, εξαιτίας της αύξησης της μικροαγγειακής διαπερατότητας. Ο βρογχόσπασμος σε συνδυασμό με την περιορισμένη υποξική πνευμονική αγγειοσύσπασση αυξάνουν την διαπνευμονική παράκαμψη και επιδεινώνουν τη συστηματική οξυγόνωση. Περαιτέρω, η αυξημένη μικροαγγειακή διαπερατότητα παράλληλα με την διαταραγμένη κυψελιδική επαναρρόφηση υγρού, μπορεί να συντελέσει στην ανάπτυξη πνευμονικού οιδήματος<sup>(7)</sup>.

### 3.2. Καρδιαγγειακό σύστημα

Η κλινική σημειολογία της αναπνευστικής αλκάλωσης από το καρδιαγγειακό σύστημα είναι αποτέλεσμα της ανισορροπίας μεταξύ μυοκαρδιακής προσφοράς και ζήτησης  $O_2$ , αλλά και των προκαλούμενων αρρυθμιών. Δεν υπάρχουν σημαντικές μεταβολές στην καρδιακή παροχή ή στη συστηματική αρτηριακή πίεση σε υπεραεριζόμενα άτομα. Ωστόσο, σημαντικές μειώσεις της καρδιακής παροχής και της αρτηριακής πίεσης και σημαντι-



κή αύξηση του γαλακτικού οξέος, συχνά εμφανίζονται σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς, που πιθανότατα αντικατοπτρίζουν τη μειωμένη φλεβική επαναφορά, που σχετίζεται με το μηχανικό αερισμό<sup>(6)</sup>.

Συσφικτικό αίσθημα στο στήθος, στηθάγχη και ισχαιμικές ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις μπορεί να εμφανίσουν ασθενείς με υποκείμενη στεφανιαία νόσο, αλλά και χωρίς αυτή. Αυτό οφείλεται στην αγγειοσύσπασση των στεφανιαίων αρτηριών και στη μείωση της μεταφοράς  $O_2$  στο μυοκάρδιο, ενώ παράλληλα λόγω της υποκαπνίας αυξάνονται οι μυοκαρδιακές απαιτήσεις σε  $O_2$  διαμέσου αύξησης της καρδιακής συσταλτικότητας και των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων<sup>(8)</sup>.

Η αναπνευστική αλκάλωση συνδέεται με την εμφάνιση ανθεκτικών στη φαρμακευτική αγωγή καρδιακών αρρυθμιών (υπερκοιλιακών και κοιλιακών), είτε δευτεροπαθώς στα πλαίσια της προκαλούμενης ισχαιμίας, είτε διαμέσου απευθείας μυοκαρδιακής δράσης<sup>(7)</sup>.

Τα παραπάνω ευρήματα διαπιστώνονται κυρίως σε οξεία αναπνευστική αλκάλωση όταν η  $pCO_2$  είναι κατώτερη από 25-30 mmHg. Σε χρόνια υποκαπνία παρατηρούνται σπανιότερα, αφού το pH του αίματος αποκαθίσταται σχεδόν σε φυσιολογικά επίπεδα<sup>(8)</sup>.

### 3.3. Κεντρικό νευρικό σύστημα

Η κλινική σημειολογία της αναπνευστικής αλκάλωσης από το κεντρικό νευρικό σύστημα είναι αποτέλεσμα της μειωμένης εγκεφαλικής παροχής αίματος, εξαιτίας της αγγειοσύσπασσης και της ιστικής υποξίας, εξαιτίας της στροφής της καμπύλης αποδέσμευσης του οξυγόνου προς τ' αριστερά, όπως αναφέρθηκε παραπάνω (**Εικ. 8**). Τα κλινικά σημεία ποικίλλουν από την εμφάνιση ήπιας κεφαλαλγίας, ζάλης, ευερεθιστότητας, σύγχυσης, οπτικών διαταραχών όπως θάμβος όρασης, δυσκολίας στην ομιλία, διαταραχών της προσωπικότητας, μέχρι την πρόκληση σπασμών<sup>(7)</sup>.

Η μείωση της ροής αίματος στον εγκέφαλο είναι 4% για κάθε mmHg μείωσης της  $pCO_2$ . Αυτό έχει χρησιμοποιηθεί θεραπευτικά σε ορισμένες περιπτώσεις ασθενών με εγκεφαλικό οίδημα, όπως σε κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, νευροχειρουργικές επεμβάσεις, μηνιγγίτιδα ή εγκεφαλίτιδα<sup>(8)</sup>.

Οι εκδηλώσεις από το κεντρικό νευρικό σύστημα έχουν μικρή διάρκεια (4-6 ώρες), αφού παρατηρείται σταδιακά ομαλοποίηση, τόσο του αρτηριακού, όσο και του pH του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (με τη διαμεσολάβηση

των ρυθμιστικών συστημάτων και την ελάττωση της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$  στο εξωκυττάριο υγρό) και αποκαθίσταται η εγκεφαλική αιματική ροή σε φυσιολογικά επίπεδα. Αυτό μπορεί να προκαλέσει βέβαια την εμφάνιση βλαβών λόγω επαναιμάτωσης στις προηγούμενα ισχαιμούσες περιοχές του εγκεφάλου<sup>(7)</sup>.

### **3.4. Νευρομυικό σύστημα**

Η κλινική σημειολογία της αναπνευστικής αλκάλωσης από το νευρομυικό σύστημα είναι αποτέλεσμα κυρίως των ηλεκτρολυτικών διαταραχών που προκαλούνται. Οι ασθενείς με αναπνευστική αλκάλωση συχνά αναφέρουν αιμωδίες, παραισθησίες, κυρίως περιστοματικές και στα άκρα και κράμπες, ενώ διαπιστώνεται καρποποδικός σπασμός (σπασμός πηχεοκαρπικών και ποδοκνημικών αρθρώσεων), θετικά σημεία Chvostek και Trousseau και χαρακτηριστικές ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις. Υπάρχει υπερδιεγερσιμότητα των μυών, η οποία προκαλεί αδυναμία και σπασμούς, ενώ μπορεί να παρατηρηθεί και τετανία.

Η αρνητικοποίηση των λευκωμάτων λόγω της αλκάλωσης (αποδίδουν  $\text{H}^+$  ως ρυθμιστικά διαλύματα) οδηγεί σε αυξημένη σύνδεση των τελευταίων με το  $\text{Ca}^{2+}$ , με αποτέλεσμα τα χαμηλά επίπεδα του  $\text{Ca}^{2+}$ . Επιπλέον, η μετακίνηση των  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  και  $\text{H}^+$  διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών και η αλκάλωση καθεαυτή αυξάνουν την ερεθισσιμότητα των μεμβρανών, με αποτέλεσμα την χαρακτηριστική συμπτωματολογία της αναπνευστικής αλκάλωσης. Στη συμπτωματολογία μπορεί να συντελεί και η μειωμένη αιμάτωση του δέρματος, εξαιτίας της αγγειοσύσπασης<sup>(8)</sup>.

## **4. Επίλογος**

Η αναπνευστική αλκάλωση είναι η συχνότερη οξεοβασική διαταραχή σε βαριά πάσχοντες. Είναι σημαντικό εύρημα στο σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης και στη σηπτική καταπληξία. Συνήθως υποεκτιμάται και θεωρείται γενικά μη επικίνδυνη για τη ζωή, εξαιτίας της λανθασμένης αντίληψης ότι είναι ασφαλέστερη ή τουλάχιστον προτιμότερη από την υπερκαπνία. Αυξάνει σημαντικά τη νοσηρότητα και τη θνητότητα, ειδικά όταν η  $\text{pCO}_2 < 20-25$  mmHg σχετίζεται συνήθως με σοβαρή νόσο και αποτελεί κακό προγνωστικό σημείο. Η σοβαρότητά της οφείλεται συνήθως και

στη βαρύτητα της υποκείμενης νόσου (υποξαιμία, σήψη). Γενικά πρέπει να θεωρείται μία επείγουσα κατάσταση, δίδοντας έμφαση πρωταρχικά στην αναγνώριση και απομάκρυνση του υποκείμενου αιτιολογικού παράγοντα.

## 5. Βιβλιογραφία

1. Textbook of medical physiology. Guyton AC, Hall JE. Elsevier, 11<sup>th</sup> Edition, 2005.
2. Caruana-Montaldo B, Gleeson K, Zwillich CW. The control of breathing in clinical practice. *Chest* 2000; 117: 205-225.
3. Duffin J. The role of the central chemoreceptors: a modeling perspective, *Resp Physiol & Neurobiol* 2010; 173: 230-243.
4. Duffin J. Measuring the ventilatory response to hypoxia. *J Physiol* 2007; 584: 285-293.
5. Langer T, Caironi P. Pathophysiology and therapeutic strategy of respiratory alkalosis. *Oxford Textbook of Critical Care, Second edition*, 2016.
6. Madias N, Adroque H. Respiratory acidosis and alkalosis. In: Tobin M, editor. *Respiratory Monitoring (Contemporary Management in Critical Care)* 4. I. Edimburgh, UK: Churchill Livingstone 1991; P.p. 17-53.
7. Φιλντίσης Γ, Κώστα Ν. Επίδραση της υποκαπνίας στα υγρά και τους ηλεκτρολύτες - Συστηματικές και κλινικές εκδηλώσεις της αναπνευστικής αλκάλωσης. Πρακτικά 7<sup>ου</sup> Σεμιναρίου Υγρών Ηλεκτρολυτών & Οξεοβασικής ισορροπίας 2013, σελ. 428-441, Κομοτηνή.
8. Μαυροματίδης Κ. Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας. Εκδότης: Μαυροματίδης Κ, University Studio Press, Θεσσαλονίκη, 2006; σελ. 593-602.
9. Gaviani P, Gonzalez RG, Zhu JJ, Batchelor TT, Henson JW. Central neurogenic hyperventilation and lactate production in brainstem glioma. *Neurology* 2005; 64: 166-167.
10. Johnston SC, Singh V, Ralston HJ, Gold WM. Chronic dyspnea and hyperventilation in an awake patient with small subcortical infarcts. *Neurology* 2001; 57: 2131-2133.
11. Mascheroni D, Kolobow T, Fumagalli R, Moretti MP, Chen V, Buckhold D. Acute respiratory failure following pharmacologically induced hyperventilation: an experimental animal study. *Intern Care Med* 1988; 5: 8-14.

12. Montcriol A, Meaudre E, Kenane N, Asencio Y, Bordes J, Palmier B. Hyperventilation and cerebrospinal fluid acidosis caused by topiramate. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 584-587.
13. Elliott CG. Pulmonary physiology during pulmonary embolism. *Chest* 1992; 101: S163-S171.
14. Trenchard D, Gardner D, Guz A. Role of pulmonary vagal afferent nerve fibres in the development of rapid shallow breathing in lung inflammation. *Clin Sci* 1972; 42: 251-263.
15. Widdicombe J. Reflexes from the lungs and airways: historical perspective. *J Appl Physiol* 2006; 101: 628-634.
16. Rose BD, Post TW. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*, 5<sup>th</sup> Edition 2001, p.p. 673-675.
17. Arbus GS, Herbert LA, Levesque PR, et al. Characterization and clinical application of the "significance band" for acute respiratory alkalosis. *N Engl J Med* 1969; 280: 117-123.
18. Eiam-ong S, Laski ME, Kurtzman NA, Sabatini S. Effect of respiratory acidosis and respiratory alkalosis on renal transport enzymes. *Am J Physiol-Renal Physiol* 1994; 267(3): F390-F399.
19. Gennari FJ, Goldstein MB, Schwartz WB. The nature of the renal adaptation to chronic hypocapnia. *J Clin Invest* 1972; 51: 1722-1730.

## Ερωτήσεις

**1. Ασθενής επισκέφτηκε το Θιβέτ και προσγειώθηκε στην πρωτεύουσά του Λάσα, η οποία βρίσκεται σε υψόμετρο 3.650 μέτρα. Κατά την άφιξή του στο αεροδρόμιο ένιωσε ζάλη και δύσπνοια και άρχισε να παρουσιάζει ταχύπνοια. Αυτό οφειλόταν στη χαμηλή περιεκτικότητα του αέρα σε οξυγόνο, η οποία του προκάλεσε υποξαιμία και αναπνευστική αλκάλωση.**

**1. Τι διεγέρθηκε και προκλήθηκε η αναπνευστική αλκάλωση;**

- α) Οι περιφερικοί χημειούποδοχείς;
- β) Οι κεντρικοί χημειούποδοχείς;
- γ) Οι περιφερικοί και οι κεντρικοί υποδοχείς;
- δ) Οι πνευμονικοί χημειούποδοχείς;
- ε) Απευθείας το αναπνευστικό κέντρο;

**2. Εάν η  $p\text{CO}_2$  του ήταν 20 mmHg, ποια θα ήταν η αναμενόμενη πτώση της τιμής των διττανθρακικών του πλάσματος του;**

α) Κατά 2 mEq/L;

β) Κατά 4 mEq/L;

γ) Κατά 5 mEq/L;

δ) Κατά 8 mEq/L;

ε) Κατά 10 mEq/L;

Ο ασθενής ρώτησε κάποιον εργαζόμενο του αεροδρομίου εάν νιώθει και εκείνος αίσθημα ζάλης. Εκείνος του απάντησε πως δεν είχε, καθώς παρουσίαζε χρόνια αναπνευστική αλκάλωση.

**3. Εάν η  $p\text{CO}_2$  του εργαζόμενου του αεροδρομίου ήταν 20 mmHg, ποια θα ήταν η αναμενόμενη πτώση της τιμής των διττανθρακικών του πλάσματος του;**

α) Κατά 2 mEq/L;

β) Κατά 4 mEq/L;

γ) Κατά 5 mEq/L;

δ) Κατά 8 mEq/L;

ε) Κατά 10 mEq/L;

Ο ασθενής τηλεφώνησε τη γυναίκα του στην Ελλάδα και της είπε τα συμπτώματά του. Αυτή ανησύχησε έντονα, πανικοβλήθηκε και παρουσίασε ταχύπνοια και αναπνευστική αλκάλωση.

**4. Ανέφερε αιμωδίες και παραισθησίες περιστοματικές και στα άκρα και κράμπες. Ποια ήταν η αίτια τους;**

α) Η μειωμένη παροχή αίματος στον εγκέφαλο εξαιτίας της αγγειοσυσπασσης, λόγω της αναπνευστικής αλκάλωσης;

β) Η ιστική υποξία λόγω της αναπνευστικής αλκάλωσης;

γ) Οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές και κυρίως η υπασβεστιαμία λόγω της αναπνευστικής αλκάλωσης;

δ) Η πτώση της αρτηριακής πίεσης λόγω της αναπνευστικής αλκάλωσης;

ε) Όλα τα παραπάνω;

**5. Τι διεγέρθηκε και προκλήθηκε η αναπνευστική αλκάλωση;**

α) Οι περιφερικοί χημειούποδοχείς;

β) Οι κεντρικοί χημειούποδοχείς;

- γ) Οι περιφερικοί και οι κεντρικοί υποδοχείς;
- δ) Οι πνευμονικοί χημειούποδοχείς;
- ε) Απευθείας διέγερση του αναπνευστικού κέντρου;

### **Απαντήσεις**

- 1. α
- 2. β
- 3. ε
- 4. γ
- 5. ε

# Διάγνωση και αντιμετώπιση της αναπνευστικής αλκάλωσης

**Κωνσταντία Κανταρτζή,**

Επίκουρη Καθηγήτρια Νεφρολογίας, Πανεπιστημιακή Νεφρολογική Κλινική ΔΠΘ, Γενικό Νοσοκομείο Έβρου, Αλεξανδρούπολη

## Περιεχόμενα

### 1. Διάγνωση

- 1.1. Ιστορικό
- 1.2. Φυσική εξέταση
- 1.3. Αέρια αίματος
- 1.4. Ηλεκτρολυτικές διαταραχές
- 1.5. Άλλες εργαστηριακές εξετάσεις
- 1.6. Απεικονιστικός έλεγχος

### 2. Θεραπεία

- 2.1. Δηλητηρίαση από σαλικυλικά
- 2.2. Αναπνευστική αλκάλωση ψυχογενούς αιτιολογίας - Σύνδρομο υπεραερισμού
- 2.3. Σοβαρή αναπνευστική αλκάλωση

### 3. Βιβλιογραφία

## Κύρια σημεία

- Η αναπνευστική αλκάλωση συνοδεύει πολλές καταστάσεις
- Η διάγνωση της αναπνευστικής αλκάλωσης απαιτεί ανάλυση αερίων αίματος
- Η αναπνευστική αλκάλωση μπορεί να αποτελεί πρώιμο σύμπτωμα σήψης
- Η διάγνωση της αναπνευστικής αλκάλωσης στηρίζεται στην ανίχνευση του αιτίου που την προκάλεσε
- Η ταχύπνοια μπορεί να είναι το πρώτο εύρημα αναπνευστικής αλκάλωσης
- Η ανεπίπλεκτη αναπνευστική αλκάλωση είναι καλά ανεκτή και σπάνια είναι απειλητική για τη ζωή
- Θεραπεία αναπνευστικής αλκάλωσης = Θεραπεία υποκείμενου νοσήματος
- Συνεργασία νευρολόγου, πνευμονολόγου και νεφρολόγου για την αξιολόγηση και αντιμετώπιση του ασθενούς

## 1. Διάγνωση

Η αναπνευστική αλκάλωση αποτελεί συχνή οξεοβασική διαταραχή, η οποία αν και τις περισσότερες φορές θεωρείται καλοήθης, μπορεί να σχετίζεται με σημαντικά αυξημένα νοσηρότητα και θνητότητα<sup>(1)</sup>. Μπορεί να προ-

καλέσει ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων που κυμαίνονται από πολύ ήπια συμπτώματα έως και θάνατο. Η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση της αιτίας της είναι απαραίτητη για την καλή κλινική έκβαση των ασθενών.

Η αναπνευστική αλκάλωση μπορεί να ταξινομηθεί σε τρεις κατηγορίες<sup>(2)</sup>:

- αναπνευστική αλκάλωση ως σύμπτωμα νόσου,
- αναπνευστική αλκάλωση που προκαλείται τυχαία και
- αναπνευστική αλκάλωση που προκαλείται σκόπιμα (θεραπευτικά).

Η αναπνευστική αλκάλωση εμφανίζεται όταν ο κυψελιδικός αερισμός αυξάνεται σε σχέση με την παραγωγή του CO<sub>2</sub>. Συνήθως η παραγωγή CO<sub>2</sub> είναι σχετικά σταθερή, έτσι ώστε η υποκαπνία να είναι αποτέλεσμα αυξημένης αποβολής του. Η αναπνευστική αλκάλωση μπορεί να προκληθεί από πολλά αίτια τα οποία αναφέρονται συνοπτικά στον **πίνακα 1**.

<p><b>Μειωμένη ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου στο αίμα</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Υπόμετρο</li> <li>• Αναντιστοιχία αερισμού / διάχυσης (V/Q)</li> <li>• Shunt από αριστερά προς τα δεξιά (κυανωτικές νόσοι της καρδιάς)</li> <li>• Υπόταση</li> <li>• Αναιμία</li> <li>• Αιμοσφαιρινοπάθειες</li> </ul>
<p><b>Φάρμακα</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Σαλικιλικά</li> <li>• Ξανθίνες</li> <li>• Νικοτίνη</li> <li>• Κατεχολαμίνες</li> <li>• Θυρεοειδικές ορμόνες</li> </ul>
<p><b>Νόσοι του κεντρικού νευρικού συστήματος</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Εθελοντικός υπεραερισμός</li> <li>• Αγχώδης υπεραερισμός</li> <li>• Πόνος</li> <li>• Λοιμώξεις (μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα)</li> <li>• Νεοπλασμάτα</li> <li>• Τραύματα</li> </ul>
<p><b>Πνευμονικά αίτια</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Διάμεση πνευμονοπάθεια</li> <li>• Πνευμονική εμβολή</li> <li>• Πνευμονία</li> <li>• Πνευμονικό οίδημα</li> </ul>
<p><b>Εξωπνευμονική απομάκρυνση διοξειδίου του άνθρακα</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Αιμοκάθαρση με οξικά</li> <li>• Μηχάνημα εξωσωματικής κυκλοφορίας (Heart-lung machine)</li> <li>• Εξωσωματική υποστήριξη καρδιάς (Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO))</li> </ul>
<p><b>Διάφορα αίτια</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Εγκυμοσύνη</li> <li>• Προγεστερόνη</li> <li>• Σήψη</li> <li>• Ηπατική ανεπάρκεια</li> <li>• Μεγάλο υψόμετρο</li> <li>• Μηχανική υποστήριξη αναπνοής</li> <li>• Θερμοπληξία - υψηλός πυρετός</li> </ul>
<p><b>Μειωμένη παραγωγή διοξειδίου του άνθρακα</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Μυξοίδημα</li> <li>• Υποθερμία</li> </ul>

**Πίνακας 1:** Αίτια αναπνευστικής αλκάλωσης



Η διάγνωση της αναπνευστικής αλκάλωσης γίνεται από την ανάλυση των αερίων του αρτηριακού αίματος. Η ανίχνευση του αιτίου που την προκάλεσε αποτελεί τη βάση για να τεθεί η διάγνωσή της, η οποία στηρίζεται στη λήψη καλού ιστορικού. Σε ορισμένες περιπτώσεις, αυτό μπορεί να είναι δύσκολο. Επίσης είναι απαραίτητο να γίνει ενδελεχής κλινική εξέταση, με πλήρη βιοχημικό έλεγχο. Ιδιαίτερη έμφαση πρέπει να δίδεται στον προσδιορισμό των ηλεκτρολυτών του ορού. Οι κυριότερες εκδηλώσεις της αναπνευστικής αλκάλωσης φαίνονται στον **πίνακα 2**.

<b>Εργαστηριακά</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Υποκαλιαιμία</li> <li>• Υπονατρίαμια</li> <li>• Υποφωσφαταιμία</li> <li>• Αύξηση χάσματος ανιόντων</li> <li>• Μείωση ιοντισμένου ασβεστίου (αύξηση σύνδεσης με πρωτεΐνες)</li> <li>• Υπερχλωραιμία</li> <li>• Μείωση διττανθρακικών</li> </ul>
<b>Καρδιαγγειακό</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Σπασμός των στεφανιαίων αγγείων</li> <li>• Αρρυθμίες</li> </ul>
<b>Κεντρικό νευρικό σύστημα</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Νευρομυική ευερεθιστότητα, σύγχυση, ζάλη</li> <li>• Σπασμοί</li> </ul>
<b>Αναπνευστικό</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Αύξηση αντίστασης αεραγωγών</li> <li>• Μείωση της ευενδοτότητας των πνευμόνων</li> <li>• Αύξηση της διαπερατότητας των πνευμονικών τριχοειδών</li> </ul>

**Πίνακας 2:** Εκδηλώσεις αναπνευστικής αλκάλωσης

### 1.1. Ιστορικό

Η αναπνευστική αλκάλωση μπορεί να συνοδεύει μία μεγάλη ποικιλία παθολογικών καταστάσεων. Το ιστορικό του ασθενή μπορεί να δώσει πληροφορίες για ύπαρξη καρδιοπάθειας, πνευμονοπάθειας, χρήσης φαρμάκων, παθήσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), συνήθειες, καταχρήσεις, πρόσφατα προβλήματα υγείας κ.ά που θα βοηθήσουν στη διάγνωση.

Το σύνδρομο υπεραερισμού μπορεί να μιμηθεί διάφορες παθολογικές, πιο σοβαρές καταστάσεις. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν παραισθήσεις, περιφερικές αιμωδίες, πόνο στο στήθος, δύσπνοια και τετανία<sup>(3)</sup>.

Οξεία εμφάνιση υποκαπνίας μπορεί να προκαλέσει αγγειοσυσπωση στο ΚΝΣ. Οξεία μείωση της  $\text{PaCO}_2$  οδηγεί σε μείωση της εγκεφαλικής αι-

ματικής ροής και μπορεί να προκαλέσει νευρολογική σημειολογία όπως ζάλη, διαταραχή του επιπέδου συνείδησης, σύγχυση, συγκοπή και σπασμούς. Η συνύπαρξη υποξαιμίας δεν είναι απαραίτητη για την εκδήλωση των συμπτωμάτων<sup>(4)</sup>.

Οι πρώτες περιγραφές αυθόρμητου υπεραερισμού με ζάλη και αιμωδίες που οδήγησαν σε τετανία έγιναν το 1922 σε ασθενείς με χολοκυστίτιδα, κοιλιακό άλγος και υστερία<sup>(5)</sup>. Οι Haldane και Roulton περιέγραψαν επώδυνες αιμωδίες στα άνω και κάτω άκρα, επιδρωσία στις παλάμες και εγκεφαλικά συμπτώματα μετά από προκλητό οικιοθελή υπεραερισμό<sup>(6)</sup>.

## 1.2. Φυσική εξέταση

Οι κλινικές εκδηλώσεις της αναπνευστικής αλκάλωσης εξαρτώνται από τη διάρκεια της διαταραχής, τη σοβαρότητά της και την υποκείμενη νόσο. Τα ευρήματα από τη φυσική εξέταση είναι μη ειδικά και τυπικά σχετίζονται με την υποκείμενη νόσο. Η ταχύπνοια που παρατηρείται είναι πολύ σημαντικό εύρημα για τη διάγνωση. Αρκετοί ασθενείς με σύνδρομο υπεραερισμού εμφανίζονται αγχωμένοι και συχνά έχουν ταχυκαρδία.

Στις οξείες καταστάσεις οι κινήσεις του θωρακικού τοιχώματος και ο ρυθμός των αναπνοών αυξάνεται, ενώ στις χρόνιες οι μεταβολές αυτές μπορεί να μην είναι εμφανείς. Μπορεί να εκλύεται σημείο Chvostek και Trousseau, λόγω της προκαλούμενης υπασβεστιαϊμίας<sup>(7)</sup>.

Οι ασθενείς με υποκείμενη πνευμονική νόσο μπορεί να εμφανίζουν σημεία και συμπτώματα της νόσου, όπως συριγγμός ή ρόγχοι. Εάν συνυπάρχει υποξαιμία μπορεί να εμφανίζεται κυάνωση. Εάν η υποκείμενη νόσος είναι νευρολογική, ο ασθενής μπορεί να εμφανίζει εστιακή νευρολογική σημειολογία, πτώση του επιπέδου συνείδησης ή και σύγχυση<sup>(8)</sup>. Η οξεία αναπνευστική αλκάλωση συνοδεύεται από αιμωδίες και παραισθησίες άκρων, μυϊκές κράμπες, αυξημένα τενόντια αντανακλαστικά, σπασμούς στον καρπό, ζάλη και σύγχυση. Τα συμπτώματα οφείλονται:

- στη μείωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής,
- στη μείωση του ιονισμένου  $Ca^{2+}$ ,
- στη μείωση της οξύτητας των σωματικών υγρών,
- στη μείωση της προσφοράς  $O_2$  στους ιστούς και
- στην αύξηση της ευερεθιστότητας του κεντρικού και του περιφερικού νευρικού συστήματος.

Η αλκαλαιμία μπορεί να είναι παράγοντας που συμβάλει στη νοσηρότητα και θνητότητα των ασθενών. Πράγματι, σε άτομα με  $pH > 7,48$  φαίνεται ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του αυξημένου  $pH$  και της νοσοκομειακής θνητότητας. Πρέπει να υπογραμμιστεί ότι η αλκαλαιμία μειώνει την προσφορά  $O_2$  τους ιστούς, διότι αφενός μεν μετατοπίζει την καμπύλη προσφοράς  $O_2$  από την  $Hb$  προς τ' αριστερά και έτσι μειώνει την ικανότητα απελευθέρωσης  $O_2$  στους περιφερικούς ιστούς, αφετέρου δε, προκαλεί αγγειοσυσπασση και μικρότερη προσφορά  $O_2$  στον εγκέφαλο, την καρδιά και την περιφερική κυκλοφορία. Έτσι η οξεία υποκαπνία μειώνει την εγκεφαλική αιματική ροή.

Η υπέρπνοια σε ασθενείς με υποκαπνία μπορεί να οφείλεται σε οξεία αναπνευστική αλκάλωση ή να παρατηρείται στα πλαίσια της αναπνευστικής αντιρρόπησης της μεταβολικής οξέωσης. Η διάγνωση της αναπνευστικής αλκάλωσης γίνεται από την ανάλυση των παραμέτρων της οξεοβασικής ισορροπίας. Ωστόσο, επειδή οι αντιρροπιστικές μεταβολές διαφέρουν σε οξεία vs χρόνιας αναπνευστικής αλκάλωσης, η διάγνωση ενδεχόμενων μικτών διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας μπορεί να είναι δυσκολότερη σε σύγκριση με ασθενείς που έχουν μεταβολική οξέωση ή αλκάλωση.

Οι επιπτώσεις της υποκαπνίας στο καρδιαγγειακό σύστημα, σε υγιή άτομα που βρίσκονται σε εγρήγορση, είναι ελάχιστες. Αντίθετα, η οξεία υποκαπνία μπορεί να συνοδεύεται από υπερκοιλιακές ή κοιλιακές αρρυθμίες και στηθάγχη σε άτομα με υποκείμενη στεφανιαία νόσο, ενώ επίσης έχει περιγραφεί σπασμός των στεφανιαίων αγγείων με αντιστρεπτή ανόσπασση του διαστήματος ST σε άτομα με στεφανιαία νόσο. Σε ασθενείς όμως που βρίσκονται υπό αναισθησία ή νοσηλεύονται στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) υπό μηχανικό αερισμό, μπορεί να είναι σοβαρές. Η καρδιακή παροχή και η συστηματική αρτηριακή πίεση μειώνονται, ως αποτέλεσμα της αναισθησίας, της θετικής πίεσης αερισμού στη φλεβική επαναφορά, της συστηματικής αγγειακής αντίστασης και του καρδιακού ρυθμού. Μπορεί να παρατηρηθούν διαταραχές του καρδιακού ρυθμού, κυρίως λόγω της αυξημένης ιστικής υποξίας που οφείλεται στη μετακίνηση προς τ' αριστερά της καμπύλης διάσπασης του  $O_2$  από την αιμοσφαιρίνη<sup>(9)</sup>.

### 1.3. Αέρια αίματος

Η διάγνωση της αναπνευστικής αλκάλωσης *απαιτεί* ανάλυση αερίων αρτηριακού αίματος. Όταν η λήψη αρτηριακού αίματος δεν είναι εφικτή,

είναι γενικά αποδεκτή η κλινική συσχέτιση μεταξύ αρτηριακού και φλεβικού pH και PaCO<sub>2</sub>. Με βάση το διάγραμμα Bland-Altman, συγκρίνοντας τα δείγματα φλεβικού και αρτηριακού αίματος, η παρέκκλιση της PaCO<sub>2</sub> υπολογίζεται ως εξής<sup>(10)</sup>:

$$\text{PaCO}_2 = (\text{φλεβική PCO}_2 \times 0,68) + 0,39$$

Η αναπνευστική αλκάλωση χαρακτηρίζεται από αλκαλικό pH>7,44 (αλκάλωση), μειωμένη PaCO<sub>2</sub><36 mmHg (αναπνευστική) και ανάλογη μείωση των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> του ορού. Η ελάττωση των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> εξαρτάται από τη διάρκεια της αναπνευστικής αλκάλωσης. Στην οξεία αναπνευστική αλκάλωση (διάρκειας <6 ώρες) αναμένεται πτώση των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> κατά 2 mEq/L για κάθε μείωση της PaCO<sub>2</sub> κατά 10 mmHg κάτω από τα 40 mmHg. Η μείωση αυτή οφείλεται αρχικά, στα πρώτα 8-10 min, στη μετακίνησή τους προς τον ενδοκυττάριο χώρο και στη συνέχεια στην αυξημένη αποβολή από τους νεφρούς. Σε χρόνια αναπνευστική αλκάλωση αναμένεται μείωση των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> κατά 5 mEq/L για κάθε ελάττωση της PaCO<sub>2</sub> κατά 10 mmHg κάτω από τα 40 mmHg, η οποία αρχίζει σε 2 ώρες και ολοκληρώνεται σε 2-3 24ωρα.

Στην κλινική πράξη κατά την οξεία αναπνευστική αλκάλωση τα επίπεδα των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> δεν μειώνονται κάτω από τα 18 mEq/L, ενώ στη χρόνια δεν μειώνονται κάτω από τα 12 mEq/L. Με βάση τα παραπάνω είναι δυνατή η αναγνώριση της πρωτοπαθούς διαταραχής που προκάλεσε την αναπνευστική αλκάλωση.

Η πιθανότητα μικτής οξεοβασικής διαταραχής θα πρέπει πάντοτε να ελέγχεται, αξιολογώντας το μέγεθος της αντιρρόπησης. Στην αμιγή αναπνευστική αλκάλωση η μεταβολή του pH ακολουθεί τους τύπους:

Οξεία αναπνευστική αλκάλωση: Μεταβολή pH=0,008x(40-PaCO<sub>2</sub>)

Χρόνια αναπνευστική αλκάλωση: Μεταβολή pH=0,017x(40-PaCO<sub>2</sub>)

Εάν η μεταβολή του pH δεν ακολουθεί τους τύπους αυτούς, υπάρχει η πιθανότητα ύπαρξης μικτής διαταραχής της οξεοβασικής ισορροπίας.

Στην αναπνευστική αλκάλωση παρατηρείται μικρή αύξηση του χάσματος ανιόντων του ορού, που οφείλεται στην αύξηση του αρνητικού φορτίου της αλβουμίνης. Επίσης παρατηρείται και αύξηση του γαλακτικού οξέος, λόγω αύξησης της παραγωγής του και μείωσης της κάθαρσής του.

### 1.4. Ηλεκτρολυτικές διαταραχές

Η οξεία αναπνευστική αλκάλωση προκαλεί μικρές μεταβολές στην ηλεκτρολυτική ισορροπία (Πίν. 3).

Παράμετρος	Μεταβολή
pH	Αύξηση
$P_aCO_2$	Μείωση
$HCO_3^-$	Μείωση
Χάσμα ανιόντων	Αύξηση
Γαλακτικό οξύ	Αύξηση
Χλώριο	Αύξηση
Νάτριο	Μείωση
Κάλιο	Μείωση
Ιοντισμένο ασβέστιο	Μείωση
Φωσφόρος	Μείωση

**Πίνακας 3:** Κυριότερες εργαστηριακές μεταβολές στην αναπνευστική αλκάλωση

Η αναπνευστική αλκάλωση προκαλεί σχετικά μικρές μεταβολές στο ισοζύγιο του  $K^{+(11)}$ . Αρχικά η οξεία αναπνευστική αλκάλωση προκαλεί μία σημαντική και αναστρέψιμη αύξηση των επιπέδων του  $K^+$ , εξαιτίας α-αδρενεργικής διέγερσης. Αμέσως μετά επέρχεται υποκαλιαιμία, λόγω:

- της μετακίνησής του  $K^+$  ενδοκυττάρια,
- της μειωμένης νεφρικής επαναρρόφησης και
- της νεφρικής απέκκρισης  $HCO_3^-$ .

Στη χρόνια αναπνευστική αλκάλωση παρατηρείται καλιουρία, είσοδος των ιόντων  $K^+$  στα κύτταρα και μείωση των επιπέδων του. Η υπονατριαιμία που παρατηρείται στην αναπνευστική αλκάλωση οφείλεται στην ενδοκυττάρια μετακίνηση του  $Na^+$ .

Ένα άλλο ενδιαφέρον εύρημα είναι η παρατηρούμενη υποφωσφαταιμία, η οποία διαπιστώνεται κυρίως στη σοβαρή χρόνια αναπνευστική αλκάλωση, σε επίπεδα  $<0,5$  mg/dl, εξαιτίας της ενδοκυττάριας μετακίνησης του φωσφόρου, αφού η ενδοκυττάρια αλκάλωση διεγείρει τη γλυκόλυση. Η παρατηρούμενη υποφωσφαταιμία συνήθως δεν προκαλεί συμπτώματα και δεν είναι απαραίτητη η αντιμετώπισή της<sup>(12)</sup>.

Εξαιτίας της απώλειας των  $HCO_3^-$  και προκειμένου να διατηρηθεί η ηλεκτρική ουδετερότητα του εξωκυττάριου χώρου, ένα ποσοστό τους αντικαθίσταται από  $Cl^-$  (περίπου τα 2/3), με αποτέλεσμα να εμφανίζεται υπερχλω-

ραιμία. Αυτή αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό της αναπνευστικής αλκάλωσης, που διατηρείται λόγω της αυξημένης νεφρικής επαναρρόφησης του  $\text{Cl}^-$  από τους νεφρούς.

Απότομη μείωση της  $\text{PaCO}_2$  οδηγεί σε τάση μείωσης του  $\text{CO}_2$  του πλάσματος και των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Ως απάντηση, η αλβουμίνη και άλλα μη διπτανθρακικά ρυθμιστικά διαλύματα απελευθερώνουν  $\text{H}^+$ , προκειμένου να μειώσουν τη συγκέντρωση των  $\text{HCO}_3^-$  του πλάσματος.

Οι ασθενείς με υποκαπνία εμφανίζουν μείωση των επιπέδων του ιονισμένου  $\text{Ca}^{2+}$ , εξαιτίας αυξημένης δέσμευσης με πρωτεΐνες στην οξεία κατάσταση και λόγω αυξημένης απέκκρισης  $\text{Ca}^{2+}$  στη χρόνια<sup>(7)</sup>.

Σε ασθενείς με οξεία αναπνευστική αλκάλωση παρατηρείται μικρή μείωση του όγκου του πλάσματος, ενώ η χρόνια συνοδεύεται από νατριούρηση και συστολή του όγκου του πλάσματος.

### **1.5. Άλλες εργαστηριακές εξετάσεις**

Ο απόλυτος αριθμός των λευκοκυττάρων αυξάνεται και μπορεί να υποδεικνύει πρώιμη σήψη ως αίτιο της αναπνευστικής αλκάλωσης. Οι καλλιέργειες αίματος, πτυέλων, ούρων και άλλων υλικών πρέπει να πραγματοποιούνται όταν υπάρχει υπόνοια από το ιστορικό και την κλινική εξέταση, σήψης ή βακτηριαιμίας ως αιτίων της αναπνευστικής αλκάλωσης.

Μείωση του αιματοκρίτη μπορεί να υποδεικνύει σοβαρή αναιμία ως αίτιο της αναπνευστικής αλκάλωσης. Τα ηπατικά ένζυμα μπορεί να είναι αυξημένα όταν η αιτία της αναπνευστικής αλκάλωσης είναι η ηπατική ανεπάρκεια.

Ο θυρεοειδικός έλεγχος πρέπει να πραγματοποιείται για τον αποκλεισμό του υπερθυρεοειδισμού. Αποκλεισμός ή επιβεβαίωση μιας πιθανής κήσης με προσδιορισμό της β-ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης επίσης βοηθάει. Τα επίπεδα φαρμάκων (θεοφυλλίνης, σαλικυλικών κ.ά) και ουσιών μπορεί να καθορίσουν την αιτία της αναπνευστικής αλκάλωσης.

### **1.6. Απεικονιστικός έλεγχος**

Η διενέργεια ακτινογραφίας θώρακα είναι απαραίτητη προκειμένου να διαγνωστούν ή να αποκλειστούν αναπνευστικά νοσήματα ως αίτια της υποκαπνίας και της αναπνευστικής αλκάλωσης, όπως πνευμονία, πνευ-

μονικό οίδημα, πνευμονία από εισρόφηση, πνευμοθώρακας και διάμεση πνευμονοπάθεια.

Η αξονική τομογραφία θώρακα πραγματοποιείται όταν τα αποτελέσματα από την ακτινογραφία θώρακα δεν είναι διαγνωστικά ή για τον αποκλεισμό μιας άλλης παθολογικής κατάστασης των πνευμόνων. Πρόκειται για περισσότερο ευαίσθητη μέθοδο και μπορεί να αναδείξει ανωμαλίες που δεν αναδεικνύονται με την απλή ακτινογραφία. Η αξονική τομογραφία θώρακα αποτελεί εξέταση εκλογής για τη διάγνωση πνευμονικής εμβολής.

Η αξονική τομογραφία εγκεφάλου μπορεί να αναδείξει κεντρικές αιτίες υπεραερισμού και αναπνευστικής αλκάλωσης, όπως αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, νεοπλάσματα και τραύματα του ΚΝΣ.

Σε ασθενείς με υπόνοια πνευμονικής εμβολής που δεν μπορούν να λάβουν σκιαστικό (λ.χ. νεφρική νόσος, αλλεργία στα σκιαστικά) ενδείκνυται το σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης.

Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου εφόσον υπάρχουν ενδείξεις κεντρικής αιτιολογίας υπεραερισμού και αναπνευστικής αλκάλωσης και τα αποτελέσματα της αξονικής τομογραφίας είναι αρνητικά ή μη διαγνωστικά, μπορεί να αναδείξει ανωμαλίες, ιδιαίτερα όταν αυτές βρίσκονται στο εγκεφαλικό στέλεχος. Πιθανές αιτίες που διαγιγνώσκονται με μαγνητική τομογραφία είναι το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, τα νεοπλάσματα και τα τραύματα του ΚΝΣ.

Το υπερηχογράφημα καρδιάς μπορεί να διαγνώσει ισχαιμία του μυοκαρδίου και βαλβιδοπάθειες.

Τέλος η οσφυονωτιαία παρακέντηση διενεργείται όταν από το ιστορικό και την αντικειμενική εξέταση υπάρχουν ενδείξεις λοίμωξης του ΚΝΣ, ενώ κυτταρολογική εξέταση πραγματοποιείται όταν υπάρχουν ενδείξεις μετάστασης στις μήνιγγες.

## 2. Θεραπεία

Η ανεπίπλεκτη αναπνευστική αλκάλωση είναι καλά ανεκτή και σπάνια είναι απειλητική για τη ζωή. Συνεπώς δεν απαιτείται επείγουσα αντιμετώπιση, εκτός κι αν το pH του αίματος είναι πάνω από 7,55. Απαραίτητη είναι βέβαια η διάγνωση και αντιμετώπιση της υποκείμενης νόσου που προκαλεί τον υπεραερισμό και την υποκαπνία.

Η οξεία αναπνευστική αλκάλωση (<6 ώρες) με αλκαλαιμία (pH>7,5)

μπορεί να προκαλέσει σοβαρά συμπτώματα από το καρδιαγγειακό και επομένως μπορεί να απαιτηθεί θεραπευτική αντιμετώπιση. Αντίθετα η χρόνια αναπνευστική αλκάλωση (>8 ώρες) δίνει τη δυνατότητα στον οργανισμό να αντirroπήσει (αποβολή  $\text{HCO}_3^-$  από τους νεφρούς) και πολλές φορές δεν απαιτείται ειδική θεραπεία.

Η θεραπεία της αναπνευστικής αλκάλωσης είναι κατά κύριο λόγο αιτιολογική, αποσκοπεί δηλαδή στην αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς αιτίας που την προκάλεσε. Επειδή τις περισσότερες φορές η αναπνευστική αλκάλωση είναι αποτέλεσμα απάντησης σε ερεθίσματα, η θεραπεία είναι συνήθως αναποτελεσματική, εάν δεν αποσκοπεί στον έλεγχο του ερεθίσματος.

Πρώτο βήμα στη θεραπεία της αναπνευστικής αλκάλωσης είναι η χορήγηση  $\text{O}_2$  για την αποκατάσταση της υποξαιμίας, όταν αυτή υπάρχει. Σε υποξαιμία ή κακή ιστική παροχή (σηπτικό shock) και μόνο η επαρκής παροχή  $\text{O}_2$  είναι δυνατό να βελτιώσει την ταχύτητα και την υποκαπνία.

Απαραίτητη στη θεραπευτική προσέγγιση της αναπνευστικής αλκάλωσης είναι ο αποκλεισμός ύπαρξης μικτής διαταραχής. Γενικά δεν συστήνεται η χρήση κατασταλτικών της αναπνοής και χορήγηση οξέων για την αποκατάσταση του pH.

**Η θεραπεία της αναπνευστικής αλκάλωσης πραγματοποιείται ανάλογα με την αιτία που την προκαλεί**

Η αναπνευστική αλκάλωση εμφανίζεται συχνά σε βαριά πάσχοντες ασθενείς και αποτελεί κακό προγνωστικό δείκτη. Η υποξαιμία που συνοδεύει καρδιακή ή πνευμονική νόσο, η σηψαιμία, οι βαριές κρανιοεγκεφαλικές βλάβες (τραυματισμοί, όγκοι, λοιμώξεις), η ηπατική ανεπάρκεια, αποτελούν συχνά βαριά υποκείμενα νοσήματα, που οδηγούν σε υπεραερισμό και αναπνευστική αλκάλωση, που απαιτούν αναγνώριση και ειδική ανάλογη θεραπεία.

Η αναπνευστική αλκάλωση μπορεί να αποτελεί πρώιμο σύμπτωμα ή πρώιμη κλινική εκδήλωση σηψαιμίας. Είναι απαραίτητη η έγκαιρη αναγνώριση και η κατάλληλη αντιμετώπιση με στοχευμένη αντιβιοτική αγωγή.

Η άνοδος σε μεγάλο υψόμετρο (άνω των 3.000-4.000 μέτρων), η μειωμένη περιεκτικότητα του εισπνεόμενου αέρα σε  $\text{O}_2$  μπορεί να προκαλέσουν αναπνευστική αλκάλωση, λόγω υπεραερισμού και υποξαιμίας. Η χορήγηση ακεταζολαμίδης μπορεί να έχει θετικά αποτελέσματα, τόσο ως προληπτική



χορήγηση, όσο και ως αντιμετώπιση της αλκαλαιμίας.

Τα ηλικιωμένα άτομα με προβλήματα υγείας είναι επιρρεπή στην εμφάνιση θερμοπληξίας. Αυτή ορίζεται ως αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος πάνω από τα φυσιολογικά επίπεδα των 36-37,5° C λόγω αδυναμίας εφίδρωσης (και αποβολής θερμοκρασίας) σε ένα ιδιαίτερα θερμό περιβάλλον. Θερμοκρασία σώματος πάνω από 40° C θεωρείται γενικά σοβαρή θερμοπληξία. Η αντιμετώπισή της στηρίζεται σε γενικά μέτρα, όπως εξασφάλιση αναπνοής και κυκλοφορίας και ταχεία μείωση της θερμοκρασίας του ασθενή με συντηρητικά μέσα. Τα μέτρα αυτά διακόπτονται όταν η θερμοκρασία μειωθεί στους 38-39° C προκειμένου να αποφευχθεί ιατρογενής υποθερμία. Ακούσιες κινήσεις λόγω διαταραχής του ΚΝΣ ή εμφάνιση ρίγους από την προσπάθεια μείωσης της θερμοκρασίας μπορεί να προκαλέσει την παραγωγή επιπλέον θερμότητας και σ' αυτές τις περιπτώσεις συστήνονται μικρές δόσεις βενζοδιαζεπινών. Αυτές μπορούν επίσης να προάγουν τη μείωση της θερμοκρασίας δρώντας κεντρικά.

Μία ειδική κατηγορία ασθενών με αναπνευστική αλκάλωση είναι αυτοί που βρίσκονται σε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Σ' αυτούς συστήνεται τροποποίηση των παραμέτρων του αναπνευστήρα, έτσι ώστε ο αναπνευστικός όγκος και/ή ο ρυθμός αναπνοών να ελαττωθεί. Δεν θα πρέπει να παραβλάπεται η οξυγόνωση των ασθενών. Ανεπαρκής καταστολή και μη έλεγχος του πόνου συμβάλλουν στην αναπνευστική αλκάλωση σε ασθενείς που αναπνέουν πάνω από το ρυθμό του αναπνευστήρα και συστήνεται η χρήση αναλγητικών.

### **2.1. Δηλητηρίαση από σαλικυλικά**

Η δηλητηρίαση από σαλικυλικά αποτελεί μία ιδιαίτερη οντότητα και μπορεί να προκαλέσει πληθώρα οξεοβασικών διαταραχών. Τα σαλικυλικά διεγείρουν απευθείας το κέντρο της αναπνοής, με αποτέλεσμα την υπέρπνοια, τη μείωση της PaCO<sub>2</sub> και την αναπνευστική αλκάλωση<sup>(13)</sup>. Στις περισσότερες περιπτώσεις οι ασθενείς εμφανίζουν, είτε πρωτοπαθή αναπνευστική αλκάλωση, είτε μικτή διαταραχή (αναπνευστική αλκάλωση και μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων), λόγω ενδοκυττάριας παραγωγής οργανικών οξέων και γαλακτικού.

Η θεραπεία της δηλητηρίασης από σαλικυλικά αποσκοπεί στη μείωση του κλάσματος των μη φορτισμένων μορίων, η οποία επιτυγχάνεται με την

αύξηση του συστηματικού pH. Η διαδικασία αυτή αναφέρεται ως αλκαλοποίηση και επιτυγχάνεται εύκολα με τη χορήγηση  $\text{HCO}_3^-$ . Με την αύξηση του pH μειώνεται η διάχυση των ιόντων του σαλικυλικού οξέος στο ΚΝΣ, αφού τα φορτισμένα μόρια δεν διέρχονται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Η αλκαλοποίηση παγιδεύει επίσης τα ανιόντα του σαλικυλικού στο νεφρικό σωληνάριο, αποτρέποντας την επαναρρόφησή του στη συστηματική κυκλοφορία<sup>(14,15)</sup>.

Όπως με όλες τις δηλητηριάσεις, η θεραπεία πρέπει να περιλαμβάνει την ταχεία διάγνωση, με ταυτόχρονη σταθεροποίηση των αεραγωγών, της αναπνοής και της κυκλοφορίας. Η διασωλήνωση θα πρέπει να αποφεύγεται γιατί είναι επικίνδυνη<sup>(16)</sup> και θα πρέπει να εφαρμόζεται μόνο στις περιπτώσεις πλήρους αναπνευστικής ανεπάρκειας. Η χορήγηση  $\text{O}_2$  συστήνεται σ' όλες τις περιπτώσεις. Ακολούθως γίνεται πλύση στομάχου και χορήγηση ενεργού άνθρακα. Αν και η τελευταία έχει αποτελέσματα όταν εφαρμόζεται τις πρώτες 2 ώρες από τη λήψη των σαλικυλικών, εντούτοις συστήνεται χορήγηση και μετά τις 2 ώρες για την αποφυγή καθυστερημένης απορρόφησης του φαρμάκου.

Η δηλητηρίαση από σαλικυλικά μπορεί να μειώσει τα επίπεδα της γλυκόζης του εγκεφάλου<sup>(17,18)</sup> και γι' αυτό συστήνεται χορήγηση γλυκόζης σε ασθενείς με διαταραχή του επιπέδου συνείδησης, ανεξάρτητα από τα επίπεδα γλυκόζης του αίματος.

Η χορήγηση ακεταζολαμίδης αντενδείκνυται, επειδή μπορεί να προκαλέσει οξέωση, η οποία διευκολύνει τη μετακίνηση των σαλικυλικών στον εγκέφαλο και επιδεινώνει την νευροτοξικότητα.

Η αποτελεσματική απομάκρυνση των σαλικυλικών επιτυγχάνεται με την αιμοκάθαρση<sup>(19)</sup>. Ενδείξεις αιμοκάθαρσης αποτελούν:

- η διαταραχή του επιπέδου συνείδησης,
- το πνευμονικό οίδημα,
- το εγκεφαλικό οίδημα,
- η οξεία ή χρόνια νεφρική νόσο που είναι ικανή να επηρεάσει την απομάκρυνση του φαρμάκου,
- τα πολύ υψηλά επίπεδα σαλικυλικών:
  - σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία τα 90 mg/dl και
  - σε άτομα με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία τα 80 mg/dl
- η σοβαρή οξέωση ( $\text{pH} < 7,20$ ) και
- η κλινική επιδείνωση παρά τα συντηρητικά μέσα.

## **2.2. Αναπνευστική αλκάλωση ψυχογενούς αιτιολογίας - Σύνδρομο υπεραερισμού**

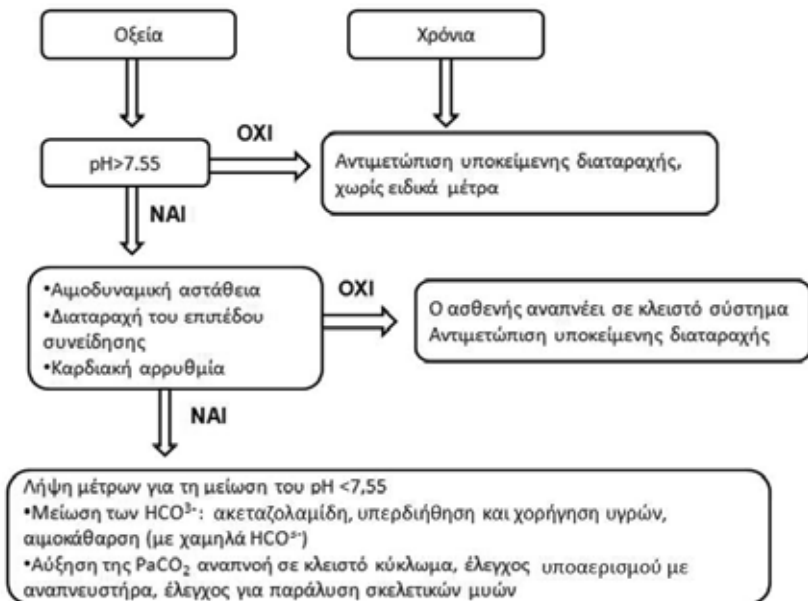
Το σύνδρομο υπεραερισμού περιγράφει μία κατάσταση στην οποία παρατηρείται αύξηση του αερισμού (βάθος αναπνοών και αριθμός) και η οποία συνδέεται μ' ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων, χωρίς σαφές οργανικό υπόβαθρο. Είναι ένα σύνδρομο χωρίς ευρέως αποδεκτά διαγνωστικά κριτήρια και αποτελεί διάγνωση αποκλεισμού<sup>(20)</sup>.

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας του συνδρόμου, τόσο για την αντιμετώπιση ενός οξέος επεισοδίου, όσο και των υποτροπιάζοντων επεισοδίων. Η άμεση αντιμετώπιση ασθενή με σύνδρομο υπεραερισμού θα πρέπει να αποσκοπεί στον καθησυχασμό του, να του εξηγούνται τα συμπτώματά του, να απομακρύνονται στρεσογόνοι παράγοντες και να παροτρύνεται να αναπνεύσει ήρεμα και αργά. Εάν αυτά τα μέτρα δεν είναι αποτελεσματικά μπορεί να χορηγηθεί στον ασθενή μικρή δόση βενζοδιαζεπίνης ταχείας δράσης. Η επανεισπνοή σε σακούλα μπορεί να βοηθήσει στη βελτίωση των συμπτωμάτων, επαναφέροντας την PaCO<sub>2</sub> στα φυσιολογικά επίπεδα. Μπορεί όμως να προκαλέσει και υποξαιμία με τις γνωστές συνέπειες<sup>(21)</sup>. Αν και αυτή η τεχνική χρησιμοποιείται συχνά και για πολλά έτη, υπάρχουν ερευνητές που δεν συστήνουν τη χρήση της. Εάν θα πρέπει να εφαρμοστεί θα πρέπει να αποκλείονται άλλες σοβαρές αιτίες και να παρακολουθείται η οξυγόνωση με παλμική οξυμετρία. Τα επεισόδια υπεραερισμού γενικά επιλύονται χωρίς επιπλοκές. Εντούτοις στη βιβλιογραφία υπάρχουν πολύ σπάνιες περιπτώσεις με την εμφάνιση μετά τον υπεραερισμό απνοιών που σχετίζονται με σοβαρή υποξαιμία ακόμη και θάνατο<sup>(22)</sup>. Όταν εμφανίζονται συχνά υποτροπιάζοντα επεισόδια, η αντιμετώπιση περιλαμβάνει επανεκπαίδευση του ασθενή στο σωστό τρόπο αναπνοής, αγχολυτικά ή ηρεμιστικά. Οι β-αναστολείς χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με έντονο το ψυχογενές στοιχείο για την καταστολή του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και κατ' επέκταση της υπέρπνωσης.

## **2.3. Σοβαρή αναπνευστική αλκάλωση**

Σε καταστάσεις σοβαρής αλκαλαιμίας (pH>7,55) που συνοδεύονται από επικίνδυνη συμπτωματολογία, ανεξάρτητα από το αίτιο που την έχει προκαλέσει μπορεί να χορηγηθούν φάρμακα για τη διόρθωσή της. Αυτά

στοχεύουν στη μείωση των  $\text{HCO}_3^-$  στο αίμα και στον περιορισμό της υπέρ-πνοιας, δρώντας καθαρά συμπτωματικά, χωρίς να αποτελούν αιτιολογική θεραπεία. Τέτοια φάρμακα είναι η ακεταζολαμίδη, που είναι αναστολέας της καρβονικής ανυδράσης και δρα παρεμποδίζοντας τη μετατροπή του  $\text{CO}_2$  σε  $\text{HCO}_3^-$ , προκαλώντας μεταβολική οξέωση (προάγοντας την αποβολή των  $\text{HCO}_3^-$  από τους νεφρούς). Η εφαρμογή μηχανικού αερισμού συστήνεται όταν η αναπνευστική αλκάλωση είναι σοβαρή και δεν μπορεί αν αντιμετωπιστεί με τα συντηρητικά μέσα. Επιτρέπει την αποκατάσταση του pH, δίνοντας χρόνο για τη διάγνωση και θεραπεία της υποκείμενης νόσου. Ο παρακάτω αλγόριθμος θεραπευτικής προσέγγισης της αναπνευστικής αλκάλωσης είναι χρήσιμος:



### 3. Βιβλιογραφία

1. Palmer BF: Evaluation and treatment of respiratory alkalosis. Am J Kidney Dis 2012; 60: 834-838.
2. Laffey JG, Kavanagh BP. Hypocapnia. N Engl J Med. 2002; 347: 43-53.
3. Park JJ, Choi DJ, Yoon CH, et al. The prognostic value of arterial

blood gas analysis in high-risk acute heart failure patients: an analysis of the Korean Heart Failure (KorHF) registry. *Eur J Heart Fail* 2015; 17 (6): 601-611.

4. DuBose TD, Jr. Acidosis and Alkalosis. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SI, Longo DL, Jameson JL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16<sup>th</sup>. New York, NY, McGraw-Hill, 2005; 270-271.

5. Raphael KL, Murphy RA, Shlipak MG, et al. Bicarbonate concentration, acid-base status, and mortality in the health, aging, and body composition study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11(2): 308-316.

6. Haldane JS, Poulton EP. The effects of want of oxygen on respiration. *J Physiol* 1908. 37: 390-407.

7. Effros RM, Wesson JA. Acid-base balance. Mason RJ, Broaddus VC, Murray JF, Nadel JA, eds. *Murray and Nadel's Textbook of respiratory medicine*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA, Elsevier Saunders, 2005; 1: 192-193.

8. Goldman A. Clinical tetany by forced respiration. *JAMA* 1922; 78: 1193-1195.

9. DuBose TD, Jr. Acidosis and alkalosis. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SI, Longo DL, Jameson JL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16<sup>th</sup>. New York, NY, McGraw-Hill, 2005; 270-271.

10. NewKozaci N, Güngör F, Oguzhan Ay M, et al. Can venous blood gas values be used instead of arterial blood gas values in respiratory alkalosis? *Turk J Biochem*. 2014; 39; 113-118.

11. Adrogué HJ, Madias NE. Changes in plasma potassium concentration during acute acid-base disturbances. *Am J Med* 1981; 71: 456-467.

12. Μαυροματίδης ΚΣ, Πασαδάκης ΠΣ. Αναπνευστική αλκάλωση. Στο: Διαταραχές υγρών, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας. Εκδόσεις: Ροτόντα, Α΄ Έκδοση, Θεσσαλονίκη 2015: σελ. 320-330.

13. Hill JB. Salicylate intoxication. *N Engl J Med* 1973; 288:1110.

14. Proudfoot AT, Krenzelok EP, Vale JA. Position paper on urine alkalization. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42: 1-26.

15. Vree TB, Van Ewijk-Beneken Kolmer EW, Verwey-Van Wissen CP, Hekster YA. Effect of urinary pH on the pharmacokinetics of salicylic acid, with its glycine and glucuronide conjugates in human. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994; 32: 550-558.

16. Stolbach AI, Hoffman RS, Nelson LS. Mechanical ventilation was associated with acidemia in a case series of salicylate-poisoned patients.

Acad Emerg Med 2008; 15: 866-869.

17. Thurston JH, Pollock PG, Warren SK, Jones EM. Reduced brain glucose with normal plasma glucose in salicylate poisoning. J Clin Invest 1970; 49: 2139-2145.

18. Kuzak N, Brubacher JR, Kennedy JR. Reversal of salicylate-induced euglycemic delirium with dextrose. Clin Toxicol (Phila) 2007; 45: 526-529.

19. Juurlink DN, Gosselin S, Kielstein JT, et al. Extracorporeal treatment for salicylate poisoning: Systematic review and recommendations from the EXTRIP Workgroup. Ann Emerg Med 2015; 66: 165-181.

20. Lewis RA, Howell JB. Definition of the hyperventilation syndrome. Bull Eur Physiopathol Respir 1986; 22: 201-205.

21. Callaham M. Hypoxic hazards of traditional paper bag rebreathing in hyperventilating patients. Ann Emerg Med 1989; 18: 622-628.

22. Munemoto T, Masuda A, Nagai N, et al. Prolonged post-hyperventilation apnea in two young adults with hyperventilation syndrome. Biopsychosoc Med 2013; 7: 9. doi: 10.1186/1751-0759-7-9.

## Ερωτήσεις

**1. Νεαρή γυναίκα 21 ετών επισκέφτηκε το τμήμα επειγόντων περιστατικών αιτιώμενη ζάλη και λαχάνιασμα. Επρόκειτο να δώσει τελικές εξετάσεις στο Πανεπιστήμιο την επόμενη εβδομάδα. Από τα αέρια αίματος είχε:**

<i>pH</i>	7,48
<i>PaO<sub>2</sub></i>	70 mmHg
<i>PaCO<sub>2</sub></i>	29 mmHg
<i>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></i>	21 mEq/L
<i>SaO<sub>2</sub></i>	91%

**Ποια οξεοβασική διαταραχή είχε;**

- α) Αναπνευστική αλκάλωση από εγκυμοσύνη;
- β) Αναπνευστική αλκάλωση από σύνδρομο υπεραερισμού;
- γ) Αναπνευστική αλκάλωση από αναιμία;
- δ) Αναπνευστική αλκάλωση με μεταβολική οξέωση;

**2. Μία 17χρονη προσήλθε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών μετά από έντονη φιλονικία με το σύντροφό της με ζάλη και δυσκολία στην αναπνοή. Ο φίλος της ανέφερε τη λήψη δισκίων, ενώ εκείνη το ηρνήϊτο κατηγορηματικά. Από τα αέρια αίματος είχε:**

$pH$	7,46
$PaO_2$	92 mmHg
$PaCO_2$	26,25 mmHg
$HCO_3^-$	22 mEq/L
$SaO_2$	93%

**Μετά από μερικές ώρες εμφάνισε ραγδαία επιδείνωση. Νέα αέρια αίματος έδειξαν:**

$pH$	7,15
$PaO_2$	83 mmHg
$PaCO_2$	24 mmHg
$HCO_3^-$	9 mEq/L

**Ποια ήταν η σωστή διάγνωση;**

- α) Σύνδρομο υπεραερισμού;
- β) Εγκυμοσύνη;
- γ) Φαρμακευτική δηλητηρίαση;
- δ) Μυξοίδημα;

**3. Ένας ορειβάτης κατέβαινε από το Έβερεστ. Σε ένα σταθμό σε υψόμετρο 8.500 μέτρα, δεν αισθάνθηκε καλά και υποβλήθηκε σε έλεγχο αερίων αίματος:**

$pH$	7,55
$PaO_2$	50 mmHg
$PaCO_2$	12 mmHg
$HCO_3^-$	12,5 mEq/L
$SaO_2$	81%

**Ποια ήταν η σωστή διάγνωση;**

- α) Μεταβολική αλκάλωση;
- β) Αναπνευστική αλκάλωση;
- γ) Αναπνευστική αλκάλωση με μεταβολική οξέωση;

**4. Μία 57 γυναίκα προσήλθε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών με πυρετό από 2ημέρου και παραγωγικό βήχα με σκουρόχρωμα πτύελα. Ανέφερε και 1-2 εμέτους. Αναμένοντας την ακτινογραφία θώρακα διενεργήθηκαν αρτηριακά αέρια αίματος:**

<i>pH</i>	7,60
<i>PaO<sub>2</sub></i>	64 mmHg
<i>PaCO<sub>2</sub></i>	30 mmHg
<i>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></i>	32 mEq/L
<i>SaO<sub>2</sub></i>	85%

**Ποια ήταν η σωστή διάγνωση;**

- α) Αναπνευστική αλκάλωση λόγω πιθανής πνευμονίας;
- β) Αναπνευστική αλκάλωση, λόγω πιθανής πνευμονικής εμβολής;
- γ) Μεταβολική αλκάλωση και αναπνευστική αλκάλωση;

**5. Παχύσαρκος ασθενής προσήλθε στο τμήμα επαγόντων περιστατικών με πόνο στο στήθος και δύσπνοια. Ανέφερε πρόσφατο χειρουργείο στο ισχίο και ότι έλαβε εξιτήριο πριν λίγες ημέρες. Από τα αέρια αίματος είχε:**

<i>pH</i>	7,52
<i>PaO<sub>2</sub></i>	64 mmHg
<i>PaCO<sub>2</sub></i>	25 mmHg
<i>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></i>	19 mEq/L
<i>SaO<sub>2</sub></i>	85%

**Ποια ήταν η πιθανή διάγνωση;**

- α) Αναπνευστική αλκάλωση στα πλαίσια πνευμονικής εμβολής;
- β) Αναπνευστική αλκάλωση με μεταβολική οξέωση;
- γ) Κανένα από τα δύο δεν είναι σωστό;

### **Απαντήσεις**

- 1. α
- 2. γ
- 3. β
- 4. γ
- 5. α



**Στρογγυλό τραπέζι IV: Οξεοβασικές διαταραχές  
σε διάφορους ασθενείς**

**Προεδρείο: Ι. Στεφανίδης - Α. Παπαγιάννη**

Οξεοβασικές διαταραχές στον ασθενή κατά και μετά την αναισθησία

**Ε. Μουλούδη**

Οξεοβασικές διαταραχές στον υπερτασικό ασθενή

**Ε. Καλογιαννίδου**

Διαφορική διάγνωση της υπερχλωραιμικής μεταβολικής οξέωσης

**Μ. Σονικιάν**

Οξεοβασικές διαταραχές στο παιδί

**Ν. Καπλάνης**

**Σχόλια - Παραδείγματα: Σ. Παναγούτσος**

## Οξεοβασικές διαταραχές στον ασθενή κατά και μετά την αναισθησία

**Ελένη Μουλούδη,**

Αναισθησιολόγος-Εντατικολόγος, Συντονίστρια Διευθύντρια ΜΕΘ

**Θωμάη Θολιώτη,**

Αναισθησιολόγος, Εξειδικευόμενη ΜΕΘ

**Ιωάννα Κοτσαμίδα,**

Παθολόγος, Εξειδικευόμενη ΜΕΘ,

ΜΕΘ, ΓΝ Θεσσαλονίκης, «Ιπποκράτειο»

### Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Νευροενδοκρινική απάντηση σε stress
  - 2.1. Επίδραση της αναισθησίας στη νευροενδοκρινική απάντηση
3. Περιεγχειρητικές διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας
  - 3.1. Θεραπεία
4. Βιβλιογραφία

### Κύρια σημεία

- Οι οξεοβασικές (ΟΒ) διαταραχές είναι συχνές κατά την περιεγχειρητική περίοδο και η έγκαιρη και κατάλληλη αναγνώριση και θεραπεία τους είναι απαραίτητες για τη βελτιστοποίηση της έκβασης των ασθενών

- Η αναισθησία δεν μπορεί να εμποδίσει την έκκριση κυτοκινών ως απάντηση στο χειρουργικό τραύμα και τη νευροενδοκρινική απάντηση στο stress

- Η αναπνευστική υποστήριξη, συμπεριλαμβανομένου του συμπληρωματικού οξυγόνου και του μηχανικού αερισμού, μπορεί να είναι απαραίτητη για τη διόρθωση των αναπνευστικών ΟΒ διαταραχών που αποδίδονται, είτε σε υπολειπόμενη δράση οπιοειδών ή/και μυοχαλαρωτικών (αναπνευστική οξέωση), είτε σε άγχος και πόνο (αναπνευστική αλκάλωση)

- Οι μεταβολικές ΟΒ διαταραχές αποδίδονται κύρια στην επιλογή του χορηγούμενου υγρού περιεγχειρητικά (υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση κατά την αναζωογόνηση με υγρά), στην ιστική υποάρδευση (γαλακτική οξέωση) και σπανιότατα σε ανεπιθύμητες εκδηλώσεις αναισθησιολογικών παραγόντων (σύνδρομο προποφόλης)

- Η πρόωμη αναγνώριση και διόρθωση των διαταραχών αυτών προεγχειρητικά, διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά αυξάνει την επιβίωση των χειρουργικών ασθενών

## 1. Εισαγωγή

Η αναγνώριση και η ερμηνεία των ΟΒ διαταραχών κατά την περιεγχειρητική περίοδο είναι ουσιαστικής σημασίας για τη διαχείριση πολλών χειρουργικών ασθενών. Μεταβολικές διαταραχές είναι συνήθεις σε βαριά πάσχοντες ασθενείς και μπορεί να οδηγήσουν σε καρδιαγγειακές, αναπνευστικές και νευρολογικές επιπλοκές.

Οι ΟΒ διαταραχές στην περιεγχειρητική περίοδο σχετίζονται με την νευροενδοκρινική απάντηση στο stress, τις απώλειες αίματος και σωματικών υγρών, την ενδοφλέβια χορήγηση υγρών κυρίως κατά την αναζωογόνηση του ασθενή με υπογκαιμικό και σηπτικό shock, τη μαζική μετάγγιση, τις συννοσηρότητες και σπασμωδικά με τη χρήση αναισθησιολογικών παραγόντων, όπως η προποφόλη<sup>(1-3)</sup>.

## 2. Νευροενδοκρινική απάντηση σε stress

Ως νευροενδοκρινική απάντηση στο stress ορίζονται οι ορμονικές και μεταβολικές μεταβολές που ακολουθούν το χειρουργικό τραύμα, οδηγούν σε ΟΒ διαταραχές και περιλαμβάνουν ενδοκρινολογικές, ανοσολογικές και αιματολογικές εκδηλώσεις, όπως η διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, η έκκριση υποφυσιακών ορμονών, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η παραγωγή κυτοκινών, οι αντιδράσεις οξείας φάσης και η διέγερση ουδετερόφιλων και λεμφοκυττάρων<sup>(4-6)</sup>.

Η ενδοκρινική απάντηση περιλαμβάνει αύξηση της έκκρισης υποφυσιακών ορμονών (φλοιοτρόπος ορμόνη-ACTH, αυξητική ορμόνη-GH, αργινίνη-βαζοπρεσίνη-AVP), αύξηση της έκκρισης ορμονών από όργανα-στόχου (κορτιζόλη, γλουκαγόνο, αλδοστερόνη, ρενίνη-αγγειοτενσίνη-II) και μείωση της έκκρισης ινσουλίνης. Στόχος της απάντησης αυτής είναι η αύξηση του καταβολισμού για παροχή ενέργειας και κατακράτηση ύδατος και νατρίου για διατήρηση του ενδαγγειακού όγκου και της καρδιαγγειακής ομοιόστασης.

Η συμπαθητική διέγερση στο επίπεδο του υποθαλάμου προκαλεί αύξηση έκκρισης κατεχολαμινών και απελευθέρωσης νοραδρεναλίνης σε επίπεδο προσυναπτικών νευρικών απολήξεων, με εκδήλωση ταχυκαρδίας και υπέρτασης και τροποποίηση της λειτουργίας των σπλαχνικών οργάνων (ήπαρ, πάγκρεας, νεφροί).

## 2.1. Επίδραση της αναισθησίας στη νευροενδοκρινική απάντηση

- οποιοειδή: καταστολή έκκρισης ορμονών σε επίπεδο υποθαλάμου-υπόφυσης, αλλά το αποτέλεσμα πιθανά να επηρεάζεται από γενετικούς παράγοντες<sup>(7)</sup>,
- βενζοδιαζεπίνες: αναστολή παραγωγής κορτιζόλης από τον φλοιό των επινεφριδίων<sup>(8)</sup>,
- ετομιδάτη: εμποδίζει τη σύνθεση κορτιζόλης όσο και αλδοστερόνης<sup>(9)</sup>
- κλονιδίνη: μειώνει την συμπαθητικοαδρενεργική και καρδιαγγειακή απάντηση στο stress,
- τοπιοπεριοχική αναισθησία: σε επίπεδα από Θ4-15 αναστέλει πλήρως την αγωγή, τόσο κεντρομόλων, όσο και φυγόκεντρων προς τα όργανα-στόχου ερεθισμάτων. Σε υψηλότερα νευροτόμια ο αποκλεισμός δεν είναι πλήρης και
- η αναισθησία δεν μπορεί να εμποδίσει την έκκριση κυτοκινών ως απάντηση στο χειρουργικό τραύμα.

## 3. Περιεγχειρητικές διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας

**Μεταβολική αλκάλωση** Αυτή συνήθως προκύπτει από την ελάττωση του όγκου, σε συνδυασμό με την απώλεια γαστρικού υγρού στο μετεγχειρητικό ασθενή. Το κλασικό σενάριο είναι ο ασθενής με απόφραξη εντέρου που υποβάλλεται σε λαπαροτομία, κατά τη διάρκεια και μετά την οποία η απώλεια υγρών στον τρίτο χώρο, όπως στην περιτοναϊκή κοιλότητα και στον εντερικό αυλό, οδηγεί σε υπογκαιμία. Οι έμετοι και οι απώλειες μέσω του ρινογαστρικού καθετήρα οδηγούν σε περαιτέρω απώλεια μεγάλου όγκου υδροχλωρικού οξέος (HCl). Καθώς το στομάχι παράγει περισσότερο HCl για να αντικαταστήσει αυτή την απώλεια, αυξάνονται τα διπτανθρακικά (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) στον ορό. Με τον τρόπο αυτό, η υπογκαιμία και η απώλεια του HCl οδηγούν σε υποχλωραιμική, υποκαλιαϊμική μεταβολική αλκάλωση.

*Μεταβολική αλκάλωση (αίτια):*

- συνήθως ιατρογενούς προέλευσης,
- από υπεραερισμό ασθενών με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (μεταϋπερκαπνική),
- αύξηση της διαφοράς ισχυρών ιόντων λόγω αύξησης του νατρίου: χορήγηση προϊόντων αίματος, παρεντερικής διατροφής και διπταν-

θρακικών. Στα διαλύματα αυτά τα ρυθμιστικά ιόντα (κιτρικό, γαλακτικό, οξικό, γλυκονικό) υφίστανται ταχεία κάθαρση από το ήπαρ και δεν συμβάλλουν στην οξεοβασική ισορροπία και

- υποχλωραιμική μεταβολική αλκάλωση. Αυτή η προεγχειρητική διαταραχή παρατηρείται κλασικά με υψηλή γαστρεντερική απόφραξη. Σε γαστρεντερική απόφραξη, ο εμετός προκαλεί απώλεια υδρογόνου, νατρίου, καλίου, χλωρίου και ύδατος, με αποτέλεσμα την εξάντληση του εξωκυττάριου υγρού και του ενδοαγγειακού όγκου. Η συνηχίζόμενη απώλεια υδρογόνου στον έμετο δημιουργεί μεταβολική αλκάλωση, επειδή παράγεται ένα μόριο διπτανθρακικού για κάθε ιόν υδρογόνου. Η ταυτόχρονη μείωση του όγκου διεγείρει τους νεφρούς να επαναρροφήσουν το νάτριο. Αυτοί οι ασθενείς βρίσκονται σε κατάσταση πλήρους ένδειας όγκου που ενεργοποιεί το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Η χειρουργική επέμβαση για την απομάκρυνση ενός ξένου σώματος στον πυλωρό ή για τη θεραπεία της πυλωρικής υπερτροφίας συχνά κρίνεται απαραίτητη.

**Μεταβολική οξέωση** Αυτή μπορεί να οφείλεται σε μεγάλη απώλεια αίματος και σε αναζωογόνηση με μαζική χορήγηση υγρών ενδοφλεβίως. Το συχνότερο σενάριο είναι ο ασθενής με αιμορραγικό shock από μεγάλη χειρουργική απώλεια αίματος, η οποία οδηγεί σε μειωμένη ιστική άρδευση και γαλακτική οξέωση. Αυτό δημιουργεί μία «με αυξημένο χάσμα ανιόντων» οξέωση. Αντίθετα, ένας ασθενής που υποβάλλεται σε χορήγηση μεγάλου όγκου αλατούχου διαλύματος μπορεί να παρουσιάσει υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση, η οποία σχετίζεται με το μεγάλο φορτίο χλωρίου. Αυτό οδηγεί σε μία οξέωση «χωρίς χάσμα ανιόντων-υπερχλωραιμική».

- **Γαλακτική οξέωση**

Η συνηθέστερη αιτία μεταβολικής οξέωσης στο χειρουργικό ασθενή είναι η συσσώρευση γαλακτικού οξέος. Αυτό είναι το τελικό προϊόν του αναερόβιου μεταβολισμού. Η γαλακτική οξέωση εμφανίζεται όταν το γαλακτικό του πλάσματος αυξάνεται, σε συνδυασμό με μείωση του συστηματικού pH (το γαλακτικό οξύ στον ορό είναι  $>5$  mmol/L και το  $\text{pH} < 7,35$ )<sup>(10)</sup>. Το γαλακτικό οξύ είναι το τελικό προϊόν που παράγεται κατά τη διαδικασία της γλυκόλυσης, η οποία πραγματοποιείται κυρίως στο ήπαρ (60%), αλλά και στους

νεφρούς (30%). Σε αναερόβιες συνθήκες η οξειδωτική φωσφορυλίωση παρεμποδίζεται από την ιστική υποξία, με αποτέλεσμα, τόσο την αναστολή της σύνθεσης της τριφωσφορικής αδενοσίνης, όσο και τη συσσώρευση του πυρουβικού οξέος, το οποίο αδυνατεί να μετατραπεί σε γαλακτικό οξύ. Ο ρόλος του ήπατος στην ομοίωση του γαλακτικού οξέος είναι σημαντικός, διότι καταφέρνει να μεταβολίζει μέχρι 100 mmol γαλακτικών ανά ώρα<sup>(11)</sup>. Η γαλακτική οξέωση θα πρέπει να διακριθεί από την υπεργαλακταιμία στην οποία το pH διατηρείται σε φυσιολογικά επίπεδα, οι τιμές του γαλακτικού οξέος είναι μεν αυξημένες, αλλά η αναλογία μεταξύ γαλακτικού και πυρουβικού οξέος παραμένει σταθερή. Η σημαντικότερη διαφορά μεταξύ των δύο καταστάσεων είναι ότι η γαλακτική οξέωση έχει την ανάγκη επείγουσας αντιμετώπισης, όπως στην περίπτωση του σηπτικού shock, ενώ η υπεργαλακταιμία προκύπτει, είτε από τη χορήγηση φαρμάκων εξωγενώς, είτε ενδογενώς από αυξημένη ενδογενή παραγωγή κατεχολαμινών, όπως στον τραυματία. Έχει επίσης αποδειχτεί ότι η γαλακτική οξέωση δεν οφείλεται τόσο στην αύξηση της τιμής των γαλακτικών, αλλά στην επικράτηση της αναερόβιας γλυκόλυσης.

Κατά την περίοδο του stress ενεργοποιείται η γλυκολυτική οδός, λόγω των αυξημένων ορμονών του stress και κυρίως της επινεφρίνης και αυξάνει η γλυκόλυση<sup>(12)</sup>. Με τον όρο stress δεν γίνεται μόνο αναφορά στη σήψη, αλλά και στο τραύμα, το οποίο αποτελεί την τρίτη αιτία θανάτου και την πρώτη αιτία σε ασθενείς <40 ετών. Επιπλέον, η γαλακτική οξέωση είναι δυνατό να παραμένει παρά τον έλεγχο της αιμορραγίας, γεγονός που ενισχύει την πεποίθηση της κατά το δυνατό έγκαιρης αντιμετώπισης<sup>(13)</sup>. Επομένως, το γεγονός της αύξησης του γαλακτικού οξέος δεν αξιολογείται ως δείκτης μόνο υποξίας, αλλά ως δείκτης αυξημένων μεταβολικών απαιτήσεων υπό συνθήκες ακόμη και καλής οξυγόνωσης.

*Αίτια γαλακτικής οξέωσης* Η γαλακτική οξέωση οφείλεται σε διάφορες αιτίες όπως διαταραχές της μικροκυκλοφορίας, όπως συμβαίνει στη σήψη, σε σοβαρή ισχαιμία, σε αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου λ.χ. κατά τη διάρκεια κρίσης άσθματος, επιληπτικής κρίσης και φαιοχρωμοκυτώματος. Ακόμη οφείλεται και σε μειωμένη προσφορά οξυγόνου λόγω καρδιογενούς shock, τραύματος, αναιμίας, μειωμένης καρδιακής παροχής. Οι μεταβολές του κυτταρικού μεταβολισμού σε συνδυασμό με τη δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων, όπως σε περίπτωση σακχαρώδη διαβήτη, κακοηθειών, υπογλυκαιμίας, αλκοολισμού και ένδειας θειαμίνης, οδηγεί σε αύξηση των τιμών

του γαλακτικού οξέος. Χορήγηση φαρμάκων ή και ουσιών όπως η μετφορμίνη, λινεζολίδη, προπιοφόλη και η μεθανόλη έχουν επίσης ενοχοποιηθεί για την πρόκληση γαλακτικής οξέωσης<sup>(14)</sup>.

Σε χειρουργικούς ασθενείς, η παρακολούθηση του γαλακτικού οξέος χρησιμοποιείται ευρέως για την καθοδήγηση της ανάνηψης και για λόγους προγνωστικότητας και πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι καθώς αυξάνονται οι συγκεντρώσεις γαλακτικού στο αίμα, μειώνεται η πιθανότητα επιβίωσης<sup>(15,16)</sup>. Σε μία προσπάθεια να ενισχυθεί η πεποίθηση της σημασίας του γαλακτικού οξέος σε βαριά πάσχοντες, χρησιμοποιήθηκε και ο όρος κάθαρση του γαλακτικού οξέος, δηλαδή ο όγκος του πλάσματος που καθαίρεται από την εν λόγω ουσία στη μονάδα του χρόνου. Ο ρυθμός κάθαρσης επηρεάζεται από παράγοντες, όπως η αυξημένη απομάκρυνση, η μείωση της παραγωγής, η αραίωση που προκύπτει από την αναζωογόνηση ή από όλα τα παραπάνω<sup>(11)</sup>. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι οι ασθενείς που καθαίνουν τα αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέος έχουν καλύτερη έκβαση, σε σύγκριση μ' εκείνους που δεν το κάνουν<sup>(15-17)</sup>. Ο ρυθμός κάθαρσης έχει προγνωστική αξία και είναι απαραίτητο να επιτευχθεί κάθαρση του γαλακτικού οξέος κατά 20% ανά ώρα και κυρίως τις πρώτες 2 ώρες, για τιμές γαλακτικού οξέος από 2-10 mmol/L, για καλύτερη επιβίωση<sup>(18)</sup>.

Η θεραπεία της γαλακτικής οξέωσης έχει σχεδιαστεί για τη βελτίωση της παροχής οξυγόνου στους ιστούς. Έτσι, η θεραπεία της γαλακτικής οξέωσης στο shock κατανομής (σηπτικό, νευρογενές σε ασθενή με κρανιοεγκεφαλική κάκωση, αλλεργικό, ενδοκρινολογικό), όπου παρατηρείται αγγειοδιαστολή και υπογκαιμία, περιλαμβάνει την ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και την αποκατάσταση της κυκλοφορίας με τη βοήθεια και των αγγειοσυσπαστικών και όχι όπως πολλοί θεωρούν με τη χορήγηση διπτανθρακικών (στο σηπτικό shock διπτανθρακικά χορηγούνται σε  $\text{pH} < 7,15$ )<sup>(19)</sup>. Η ιστική υποξία που είναι το κύριο χαρακτηριστικό του shock προκύπτει, τόσο στο shock κατανομής, όσο και στο καρδιογενές (περιεγχειρητικό οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου), το υπογκαιμικό (αιμορραγικό σε τραύμα, κατάγματα και αιμορραγίες από το γαστρεντερικό σωλήνα, περι- και μετ-εγχειρητικές επιπλοκές και μη αιμορραγικό από μείωση του ενδοκυττάριου όγκου, σε καταστάσεις όπως διάρροιες, έμετοι, εγκαύματα, παγκρεατίτιδα και κίρρωση) και τον αποφρακτικό (κυρίως πνευμονική εμβολή στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο). Επίσης είναι απαραίτητο να αντιμετωπιστεί και η αιτία, όπως για παράδειγμα στη σήψη να χορηγηθεί το κατάλληλο αντιβιοτικό, την πρώτη

ώρα από την υποψία της λοίμωξης, όπως και η διακοπή φαρμάκων στην περίπτωση της μετορμίνης. Στο σηπτικό shock με θνητότητα 40-50%, αυτή αυξάνει αν τα γαλακτικά είναι  $>2$  mmol/L<sup>(19,20)</sup>.

Παρόλο που μπορεί να δικαιολογηθεί η επιθετική θεραπεία με ενδοφλέβια υγρά σε ορισμένους ασθενείς με υπογκαιμία (στο σηπτικό ασθενή θα πρέπει να χορηγηθούν έως και 30 ml/kgΣΒ ενδοφλέβια, κρυσταλλοειδών στις πρώτες 3 ώρες, για να αντιμετωπιστεί η ιστική υποάρδευση), πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή, διότι πρόσφατες μελέτες σε ανθρώπους έδειξαν χειρότερη έκβαση σε σηπτικούς ασθενείς με υπερυδάτωση<sup>(21)</sup>.

- **Κετοξέωση**

Έναρξη χορήγησης ινσουλίνης στάγδην επιβάλλεται κυρίως σε σηπτικούς χειρουργικούς ασθενείς, όταν οι τιμές σακχάρου είναι  $>180$  mg/dl και ο έλεγχος των τιμών θα πρέπει να γίνεται κάθε 1-2 ώρες με τη βοήθεια των αερίων αίματος, έτσι ώστε η τιμή του σακχάρου να διατηρείται μεταξύ 140-180 mg/dl<sup>(20)</sup>.

- **Σύνδρομο προποφόλης**

Σπανιότατα, μεταβολικές διαταραχές οφείλονται σε αναισθητικούς παράγοντες, όπως το *σύνδρομο προποφόλης (Propofol infusion syndrome-PRIS)*. Αυτό είναι μία σπανιότατη, αλλά θανατηφόρα επιπλοκή της χορήγησης προποφόλης (θνητότητα έως 51%).

Η προποφόλη είναι κατασταλτικό-υπναγωγό φάρμακο που χρησιμοποιείται για καταστολή και εισαγωγή στην αναισθησία. Πρόκειται για παράγοντα με ταχεία έναρξη και μικρή διάρκεια δράσης που έχει κατασταλτικές, αγχολυτικές και αντιεπιληπτικές ιδιότητες. Δρα διεγείροντας τους υποδοχείς του GABA, αναστέλλοντας αυτούς του NMDA και μπλοκάροντας του διαύλους ασβεστίου<sup>(22,23)</sup>.

Η προποφόλη είναι υδρόφοβη ουσία, οπότε διαλύεται σε ελαιώδες διάλυμα και συμβάλλει στην εκδήλωση υπερλιπιδαιμίας και υπερτριγλυκεριδαιμίας<sup>(24)</sup>. Αναστέλλει τη δράση μιτοχονδριακών ενζύμων, τα οποία είναι υπεύθυνα για τη χρήση των ελεύθερων λιπαρών οξέων στον κύκλο του Krebs και άρα επιτείνει τη συσσώρευσή τους στους ιστούς. Αυτά με τη σειρά τους έχουν αρρυθμογόνο δράση στο μυοκάρδιο<sup>(25)</sup>. Έχει επί-



σης άμεση επίδραση στη μιτοχονδριακή άλυσο μεταφοράς ηλεκτρονίων, μπλοκάροντας την οξειδωτική φωσφωρυλίωση και αδρανοποιώντας το κυτόχρωμα C και τέλος αποκλείει τους διαύλους ασβεστίου στην καρδιά μειώνοντας τη συσταλτικότητα της και προάγοντας τη φλεγμονή<sup>(26)</sup>.

Το σύνδρομο προποφύλης αρχικά περιγράφηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς. Πρόκειται για μεταβολική οξέωση με συνοδές εκδηλώσεις από το καρδιαγγειακό, ραβδομύωση-ΟΝΑ, ηπατομεγαλία και λιπιδαιμία.

*Παθοφυσιολογικά*, αποδίδεται πιθανά στο ότι σε συνθήκες stress ο οργανισμός παρουσιάζει μία στροφή προς τη χρήση των ελεύθερων λιπαρών οξέων ως πηγή ενέργειας, με την επίδραση των ορμονών του stress (κορτιζόλη, κατεχολαμίνες). Η γλυκερόλη και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα που προκύπτουν από την αποδόμηση των τριγλυκεριδίων χρησιμοποιούνται στο ήπαρ για σύνθεση γλυκόζης, β-οξειδωση και τελικά στον κύκλο του Krebs<sup>(25)</sup>. Στην παθογένεια του συνδρόμου αλληλεπιδρούν η αυξημένη λιπόλυση, η μειωμένη οξειδωση των λιπαρών οξέων, η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, η βαριά νόσος και η χορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή.

*Επιβαρυντικοί παράγοντες* για την εκδήλωση του συνδρόμου είναι<sup>(22,25)</sup>:

- η έλλειψη υδατανθράκων που προάγει το μεταβολισμό των λιπών,
- η έκκριση ορμονών του stress που διεγείρουν τη λιπόλυση,
- η ανάγκη χορήγησης κατεχολαμινών-απαιτούνται υψηλότερες δόσεις,
- η χρήση γλυκοκορτικοειδών,
- η έλλειψη καρνιτίνης και
- η υποκλινική μιτοχονδριακή νόσος.

Συνοψίζοντας, η προποφύλη μειώνει τη διαθεσιμότητα ενέργειας σε καταστάσεις αυξημένων αναγκών (stress, shock). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη λύση μυοκυττάρων των σκελετικών και καρδιακών μυών<sup>(22,27)</sup>, προκαλώντας αύξηση των CPK, μυοσφαιρίνης, καλίου και γαλακτικού οξέος. Η ραβδομύωση με τη σειρά της αποτελεί κύριο παράγοντα εκδήλωσης οξείας νεφρικής βλάβης, η οποία επιδεινώνει τη μεταβολική οξέωση και αυτή με τη σειρά της την καρδιαγγειακή λειτουργία. Το παθολογικό υπόβαθρο (σήψη, shock) επίσης αλληλοεπικαλύπτει τις εκδηλώσεις του PRIS σε ορισμένες περιπτώσεις<sup>(28)</sup>.

Στους *παράγοντες κινδύνου* περιλαμβάνονται η διάρκεια χορήγησης προποφύλης σε πάσχοντα ασθενή (σήψη, ΚΕΚ), η χρήση αγγειοσυσπαστικών, γλυκοκορτικοειδών και η στέρση υδατανθράκων (νηστεία, ηπατική νόσος, κακή θρέψη)<sup>(28)</sup>.

### **Κλινικές εκδηλώσεις**

Καρδιαγγειακό:

- διεύρυνση QRS,
- εκδηλώσεις τύπου Brugada I,
- κοιλιακές ταχυαρρυθμίες και
- καρδιογενές shock-ασυστολία.

Μυοσκελετικό σύστημα:

- μυοπάθεια,
- ραβδομύλυση

Υπερκαλιαιμία

Οξεία νεφρική βλάβη

Μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων

Ηπατικές εκδηλώσεις:

- αύξηση ηπατικών ενζύμων,
- ηπατομεγαλία και
- στεάτωση.

Υπερτριγλυκεριδαιμία.

Ο καθημερινός έλεγχος των τιμών της CPK φαίνεται να ανιχνεύει ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο να αναπτύξουν PRIS<sup>(29)</sup>. Το σύνδρομο προποφύλης απαιτεί κυρίως υψηλή κλινική υποψία. Η πρόληψη του συνδρόμου είναι σημαντικότερη της θεραπείας. Συνεπώς, ασθενής με ανεξήγητη μεταβολική οξέωση, καρδιακή δυσλειτουργία, επηρεασμένα ηπατικά-παγκρεατικά ένζυμα, ραβδομύλυση-οξεία νεφρική βλάβη και υπερλιπιδαιμία θα πρέπει να εγείρει την υποψία του συνδρόμου. Στόχος είναι να περιοριστεί η διάρκεια χορήγησης και η δόση του φαρμάκου στα αποδεκτά όρια: *όχι πάνω από 48 ώρες-όχι περισσότερο από 4 mg/kgΣΒ/ώρα*. Δεν υπάρχει αντίδοτο.

Σε εκδήλωση του συνδρόμου θεραπευτικά απαιτείται<sup>(22,28)</sup>:

- *άμεση διακοπή της χορήγησης σε υποψία εκδήλωσής του,*
- *στοχευμένη υποστηρικτική αντιμετώπιση: διαχείριση μεταβολικής οξέωσης, θεραπεία υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας, διατήρηση ευογκαιμίας, υποστήριξη καρδιακής λειτουργίας-προσωρινή βηματοδότηση,*
- *λόγω της ανασταλτικής δράσης της προποφύλης στους διαύλους ασβεστίου και τους β-υποδοχείς, η δράση των συμπαθητικομιμητικών αναμένεται λιγότερο αποτελεσματική,*

- σε ανθιστάμενες περιπτώσεις η εξωσωματική οξυγόνωση είναι μία εναλλακτική λύση και
- η συμπληρωματική χορήγηση υδατανθράκων πιθανά να συμβάλλει στην πρόληψη ή τη μείωση του κινδύνου εκδήλωσης του συνδρόμου.

Οι περιεγχειρητικοί και οι βαριά πάσχοντες ασθενείς μπορούν να εκδηλώσουν ορισμένες σπάνιες διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας που δεν σχετίζονται με επείγουσες καταστάσεις. Σε αυτές περιλαμβάνονται:

- οξέωση από υπερχλωραιμία ή συμπύκνωση και
- αλκάλωση από αύξηση νατρίου ή απώλεια χλωρίου.

Οι μεταβολικές διαταραχές είναι συνήθεις και κατά κύριο λόγο ιατρογενείς από τη χορήγηση μη ισορροπημένων ηλεκτρολυτικά ή ωσμωτικά διαλυμάτων.

#### *Υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση:*

- συνήθως ακολουθεί τη χορήγηση μεγάλων όγκων φυσιολογικού ορού (N/S 0,9%),
- σχετίζεται με την οξεία νορμογκαιμική αραιώση με διάλυμα λευκωματίνης 5% ή συνθετικού κολλοειδούς διαλύματος υδροξυαιθυλαμύλου με διαλύτη φυσιολογικό ορό,
- βασική διαταραχή αποτελεί η αύξηση του χλωρίου στον ορό και
- έχει καλύτερη έκβαση συγκριτικά με την γαλακτική οξέωση και την κετοξέωση.

#### *Οξέωση εξ αραιώσεως:*

- κατάσταση στην οποία υπάρχει μεταβολή της σχετικής ποσότητας νατρίου και χλωρίου στο ελεύθερο ύδωρ με αποτέλεσμα την υπονατριαιμία,
- αντανάκλα την περιεγχειρητική χορήγηση υγρών πτωχών σε νάτριο (DW 5%, NaCl 0,45%) και
- Επιτείνεται από την περιεγχειρητική απάντηση στο stress.

**Αναπνευστική οξέωση** Το τυπικό σενάριο είναι ο μετεγχειρητικός ασθενής που λαμβάνει υπερβολική αγωγή με οπιοειδή, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την αναπνευστική καταστολή, που προκαλείται από τα ναρκωτικά, τον υποαερισμό, την υπερκαπνία και την επακόλουθη αναπνευστική οξέωση και τον υποαερισμό που οφείλεται σε ατελή αναστροφή νευρομυϊκού αποκλεισμού.

Δεν πρέπει να λησμονείται και η αναπνευστική οξέωση που μπορεί να οφείλεται στην κακή στρατηγική μηχανικού αερισμού.

**Αναπνευστική αλκάλωση** Το σενάριο αυτό εμφανίζεται συνήθως στον ασθενή που παρουσιάζει σοβαρό μετεγχειρητικό πόνο, κυρίως μετά από χειρουργική επέμβαση στο θώρακα ή στην άνω κοιλιακή χώρα. Για τον περιορισμό του πόνου, ο ασθενής παίρνει γρήγορες και ρηχές αναπνοές, οι οποίες οδηγούν σε υποκαπνία και αναπνευστική αλκάλωση.

### 3.1. Θεραπεία

Στην περιεγχειρητική διαχείριση ασθενών ενδείκνυται:

- η αποφυγή υπότονων υγρών για συντήρηση,
- η χρήση ισορροπημένων ρυθμιστικά διαλυμάτων (Ringers Lactate) για πάνω από 2 L χορηγούμενων κρυσταλλοειδών,
- η χορήγηση NaCl 0,9% για διόρθωση μεταβολικής αλκάλωσης σε ασθενείς υπό συνεχή ρινογαστρική αναρρόφηση ή σε χορήγηση μεγάλων όγκων αίματος-πλάσματος,
- σε χρήση καθαρτικών, χορήγηση ισορροπημένων ρυθμιστικά διαλυμάτων και
- προσοχή σε διαλύματα λευκωματίνης-συνθετικών κολλοειδών που παρασκευάζονται σε διάλυμα φυσιολογικού ορού (υπάρχει κίνδυνος υπερχλωραιμικής μεταβολικής οξέωσης).

Σε βαριά πάσχοντες πολλές φορές συνυπάρχουν και άλλες διαταραχές, όπως:

- *υπολευκωματιναιμία: προκαλεί απρόβλεπτη μεταβολική αλκάλωση, η οποία συγκαλύπτει σημαντικές διαταραχές,*
- *παρατεταμένη αναπνευστική ανεπάρκεια: προκαλεί υπερκαπνία και συνοδό μεταβολική αλκάλωση (απώλεια χλωρίου στα ούρα),*
- *μηχανικός αερισμός: διεγείρει τη νευροενδοκρινική απάντηση στο stress με αποτέλεσμα την αύξηση του ολικού ύδατος και οξέωση εξ αραιώσεως,*
- *συνυπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια: πολυουρική φάση, η οποία προκαλεί απώλεια ύδατος και νατρίου και αλκάλωση εκ συμπτωκνώσεως,*
- *πυρετός, εφίδρωση, άδηλη αναπνοή: απώλεια υγρών και αλκάλωση και*

- *φαρμακευτική αγωγή (διαλύτες αντιβιοτικών πλούσιοι σε νάτριο, διουρητικά αγκύλης, αναστολείς καρβονικής ανυδράσης, μαννιτόλη-υπέρτονα).*

**Συμπερασματικά**, η διόρθωση των ΟΒ διαταραχών είναι ζωτικής σημασίας για τη βέλτιστη έκβαση των χειρουργικών ασθενών. Μία διεξοδική φυσική εξέταση και στενή παρακολούθηση είναι το κλειδί για την αναγνώριση και θεραπεία πολλών από τις πιο κοινές ΟΒ διαταραχές στους ασθενείς κατά την περιεγχειρητική περίοδο που βρίσκονται σε μία δυναμική και μεταβαλλόμενη συνεχώς κατάσταση. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος καρδιαγγειακής και αναπνευστικής ανεπάρκειας και θάνατος εάν δεν αναγνωρισθεί άμεσα και δεν αντιμετωπιστεί κατάλληλα η ΟΒ διαταραχή.

#### 4. Βιβλιογραφία

1. Gattinoni L, Pesenti A, Matthay M. Understanding blood gas analysis Intensive Care Med 2017; 11. doi: 10.1007/s00134-017-4824-y [Epub ahead of print].
2. Beer KS, Waddell LS. Perioperative acid-base and electrolyte disturbances. Review. Vet Clin North Am Small Anim Pract 2015; 45(5): 941-952.
3. Mirrakhimov AE, Voore P, Halytskyy O, et al. Propofol infusion syndrome in adults: A clinical update. Review. Crit Care 2015; 19: 398-408.
4. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. Br J Anaesth 2000; 85: 109-117.
5. Karl A, Schaefer M, Malta LS, et al. Posttraumatic stress disorder in adults. Neurosci Biobehav Rev 2006; 30(7):1004-1031
6. Gandubert C, Scali J, Ancelin ML, Carriere I. Biological and psychological predictors of posttraumatic stress disorder onset and chronicity. A one-year prospective study. Neurobiology of Stress 2016; 3: 61-67.
7. Kershaw SG, Della Vedova CB, Majumder I, et al. Acute opioid administration induces hypothalamic-pituitary-adrenal activation and is mediated by genetic variation in interleukin (Il)1B. Pharmacol Biochem Behav 2015; 138: 9-13.
8. Pereira-Santos D, Brêda-Júnior MA, Ferraz EP, et al. Study comparing midazolam and nitrous oxide in dental anxiety control. J Craniofac

Surg. 2013; 24(5): 1636-1639.

9. Meyancı Köksal G, Erbabacan E, Tunalı Y, et al. The effect of single dose etomidate during emergency intubation on hemodynamics and adrenal cortex. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2015; 21(5): 358-365.

10. Pang DS, Boysen S. Lactate in veterinary critical care: pathophysiology and management. *J Am Anim Hosp Assoc* 2007; 43: 270-279.

11. Chasou E, Vasiliagou S, Papadimitriou I, et al. The importance of lactic acid in clinical practice. *The Greek e-journal of Perioperative Medicine* 2016; 15 (c): 68-86.

12. Chertoff J, Chisum M, Garcia B, et al. Lactate kinetics in sepsis and septic shock: a review of the literature and rationale for further research. *J Intens Care* 2015; 3: 39. doi: 10.1186/s40560-015-0105-4. eCollection 2015.

13. Regnier M, Raux M, Le Manach Y, et al. Prognostic significance of blood lactate and lactate clearance in trauma patients. *Anesthesiology* 2012; 117: 1276-1288.

14. Luft FC. Lactic acidosis update for critical care clinicians. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: S15-S19.

15. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32(8): 1637-1642.

16. Arnold RC, Shapiro NI, Jones AE, et al. Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis. *Shock* 2009; 32(1): 35-39.

17. McNelis J, Marini C, Jurkiewicz A, et al. Prolonged lactate clearance is associated with increased mortality in the surgical intensive care unit. *Am J Surg* 2001; 182: 481-485.

18. Jones AE. Lactate clearance in the acutely traumatized patient', *Anesthesiology* 2012; 117(6): 1162-1164.

19. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315(8): 801-810.

20. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016', *Intens Care Med* 2017; 43(3): 304-377.

21. Kelm DJ, Perrin JT, Cartin-Ceba R, Gajic O, Schenck L, Kennedy CC. Fluid overload in patients with severe sepsis and septic shock treated

with early goal-directed therapy is associated with increased acute need for fluid-related medical interventions and hospital death. *Shock* 2015; 43(1): 68-73.

22. Mirrakhimov AE, Voore P, Halytskyy O, et al. Propofol infusion syndrome in adults: a clinical update, *Crit Care Res Pract* 2015; 2015: 260385.

23. Reade MC, Finfer S. Sedation and delirium in the intensive care unit. *The New Engl J Med* 2014; 370(5): 444-454.

24. Ypsilantis P, Politou P, Mikroulis D, et al. Organ toxicity and mortality in propofol-sedated rabbits under prolonged mechanical ventilation. *Anesthesia & Analgesia* 2007; 105(1): 155-166.

25. Baynes JW, Dominiczak MH. *Medica I Biochemistry*, WB Saunders, 4<sup>th</sup> edition, 2014.

26. Jiang W, Yang ZB, Zhou QH, et al. Lipid metabolism disturbances and AMPK activation in prolonged propofol-sedated rabbits under mechanical ventilation". *Acta Pharmacologica Sinica* 2012; 33: 27-33.

27. Vanlander AV, Jorens PG, Smet J, et al. Inborn oxidative phosphorylation defect as risk factor for propofol infusion syndrome, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2012; 56: 520-525.

28. Ahlen K, Buckley CJ, Goodale DB, Pulsford AH. The 'propofol infusion syndrome': the facts, their interpretation and implications for patient care. *Eur J Anaesth* 2006; 23: 990-998.

29. Schroepel TJ, Fabian TC, Clement LP, et al. Propofol infusion syndrome: a lethal condition in critically injured patients eliminated by a simple screening protocol. *Injury* 2014; 45: 245-249.

## Ερωτήσεις

**1. Η αναπνευστική οξέωση κατά την μετεγχειρητική περίοδο οφείλεται σε:**

α) Υπολειπόμενη δράση οπιοειδών;

β) Ατελή αναστροφή νευρομυϊκού αποκλεισμού;

γ) Άγχος;

δ) Το α και β;

**2. Η πιο συνηθισμένη αιτία μεταβολικής οξέωσης στο χειρουργικό ασθενή είναι:**

- α) Η γαλακτική οξέωση;
- β) Η υπερχλωραιμική οξέωση;
- γ) Η κετοξέωση;
- δ) Οξέωση που αποδίδεται σε αναισθητικούς παράγοντες;

**3. Η θεραπεία της γαλακτικής οξέωσης περιλαμβάνει κυρίως:**

- α) Τη χορήγηση διπτανθρακικών;
- β) Τη χορήγηση αγγειοσυσπαστικών;
- γ) Την ενδοφλέβια χορήγηση υγρών;
- δ) Το β και γ;

**4. Η υποχλωραιμική μεταβολική αλκάλωση παρατηρείται σε:**

- α) Διάρροιες;
- β) Ιατρογενή αίτια;
- γ) Υψηλή γαστρεντερική απόφραξη;
- δ) Όλα τα παραπάνω;

**5. Το σύνδρομο προποφόλης χαρακτηρίζεται από:**

- α) Μεταβολική οξέωση;
- β) Ραβδομυόλυση-ΟΝΑ;
- γ) Λιπιδαιμία;
- δ) Όλα τα παραπάνω;

**Απαντήσεις**

- 1. δ
- 2. α
- 3. δ
- 4. γ
- 5. δ



## Οξεοβασικές διαταραχές στον υπερτασικό ασθενή

*Ειρήνη Καλογιαννίδου,  
Νεφρολόγος*

### Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Μεταβολική οξέωση (ΜΟ)
  - 2.1. Φάρμακα και μεταβολική οξέωση
3. Μεταβολική αλκάλωση
  - 3.1. Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός
  - 3.2. Δευτεροπαθής υπεραλδοστερονισμός
  - 3.3. Παθοφυσιολογία μεταβολικής αλκάλωσης του υπεραλδοστερονισμού
  - 3.4. Μεταβολική αλκάλωση από διουρητικά
4. Αναπνευστική οξέωση
  - 4.1. Αποφρακτική άπνοια ύπνου (ΑΑΥ)
  - 4.2. Σύνδρομο υποαερισμού παχυσαρκίας (σύνδρομο Pickwick)
  - 4.3. Πνευμονικό οίδημα
5. Αναπνευστική αλκάλωση
  - 5.1. Κύηση
  - 5.2. Σύνδρομο υπεραερισμού
6. Βιβλιογραφία

### Κύρια σημεία

- Ξεκάθαρη διάκριση μεταξύ ογκοεξαρτώμενης ή ρενινοεξαρτώμενης υπέρτασης δεν μπορεί να υπάρξει, επειδή οι δύο μηχανισμοί συνήθως αλληλεπιδρούν
- Φυσιολογικά οι νεφροί επαναναρροφούν τα διηθούμενα διπτανθρακικά και απομακρύνουν τα οξέα με έκκριση τιτλοποιησίμης οξύτητας και αμμωνίου
- Στη ΧΝΝ η ΜΟ εμφανίζεται όταν οι νεφρικοί μηχανισμοί έκκρισης  $H^+$  αδυνατούν να αντληθούν το ημερήσιο παραγόμενο φορτίο οξέων
- Οι υψηλές συγκεντρώσεις επινεφρίνης και νορεπινεφρίνης στο φαιοχρωμοκύτωμα έχουν τη δυνατότητα να προκαλέσουν λόγω αγγειοσυσπασσης υπέρταση, αλλά και σημαντική υπεργαλακταιμία (γαλακτική οξέωση)
- Έχει διαπιστωθεί υπερχλωραιμική οξέωση σε ορισμένους ασθενείς με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, καθώς και διαταραχή στην οξινποίηση των ούρων ως απάντηση σε φορτίο οξέων
- Ασθενείς με θυρεοτοξίκωση παρουσιάζουν άπω ΝΣΟ και αδυναμία οξινοποίησης των ούρων (διαπιστώθηκε αυξημένη έκφραση του  $Na^+H^+$ -αντιμεταφορέα στο εγγύς σωληνάριο, καθώς και της βασικοπλάγιας  $Na^+K^+$ -ΑΤΡάσης)

- Στον υποθυρεοειδισμό υπάρχει διπτανθρακουρία καθώς και μειωμένη έκκριση  $H^+$  στον άπω νεφρώνα, μειωμένη ικανότητα οξינוποίησης των ούρων και έκκρισης  $NH_4^+$ , όπως επίσης φάνηκε μετά από οξεία φόρτιση με  $NH_4Cl$  (υπερχλωραιμική ΜΟ)

- ΝΣΟ τύπου IV προκαλούν τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), οι αναστολείς της καλσινευρίνης, της αλδοστερόνης, του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης-II και ανταγωνιστές των AT-1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II, τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά, οι αναστολείς των β-υποδοχέων και η ακεταζολαμίδη

- Αιτίες ΜΑ που σχετίζονται με υπέρταση είναι όσες εμφανίζουν υποκαλιαίμια, συνήθως μαζί με υπερπαραγωγή αλατοκορτικοειδών

- Η υποκαλιαίμια προκαλεί ΜΑ διαμέσου της ενδοκυττάριας μετακίνησης του  $H^+$  (οδηγεί σε αυξημένη επαναρρόφηση  $HCO_3^-$  στο αθροιστικό σωληνάριο), ενεργοποίησης της κορυφαίας  $H^+-K^+-ATPάσης$  (επίταση έκκρισης  $H^+$  και καθαρό κέρδος  $HCO_3^-$ ), διέγερσης της αμμωνιογένεσης, διαταραχής της επαναρρόφησης  $Cl^-$  στον άπω νεφρώνα και μείωσης του GFR διαμέσου άγνωστων μηχανισμών (μείωση φορτίου  $HCO_3^-$  που διηθούνται)

- Τα διουρητικά που χρησιμοποιούνται στην υπέρταση προκαλούν ΜΑ λόγω απώλειας  $Cl^-$ ,  $Na^+$  και ύδατος δια των ούρων, διαμέσου αύξησης του  $Na^+$  που φτάνει στον άπω νεφρώνα (αυξημένη έκκριση  $K^+$  και  $H^+$ ) και της υπογκαϊμίας (ενεργοποιεί την έκκριση ρενίνης-αλδοστερόνης, αυξάνοντας την έκκριση  $K^+$  και  $H^+$ )

- Ήπια ΜΑ είναι συχνή σε χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών, ιδίως σε μεγάλες δόσεις. Βαριά ΜΑ σχετίζεται συνήθως με τα διουρητικά της αγκύλης

- Η νεφρική απάντηση στη χρόνια υπερκαπνία στις άπνοιες του ύπνου περιλαμβάνει μία παροδική αύξηση της έκκρισης  $Cl^-$ , με αποτέλεσμα την υποχλωραιμία που εξισορροπείται από την αύξηση των  $HCO_3^-$  (μεταβολική αλκάλωση)

- Παρά την απώλεια των διπτανθρακικών στην κύηση (λόγω αύξησης του GFR), σ' αυτή διαπιστώνεται αλκάλωση

- Η αναπνευστική αλκάλωση της κύησης οφείλεται, τόσο σε ορμονικές μεταβολές (προγεστερόνη που διεγείρει την αναπνοή αυξάνοντας την ευαισθησία του κέντρου της αναπνοής στο  $CO_2$ ), όσο και σε μηχανικές (πίεση μήτρας στο διάφραγμα και διέγερση αναπνοής λόγω υποαερισμού)

- Η ναυτία και οι έμετοι υπάρχουν συχνά στο 1<sup>ο</sup> τρίμηνο της κύησης και οδηγούν σε μεταβολική αλκάλωση και κετοξέωση

## 1. Εισαγωγή

Η υπέρταση σχετίζεται με οξεοβασικές διαταραχές, είτε αιτιολογικά, δηλαδή η αιτία που προκαλεί την υπέρταση να προκαλεί και κάποια οξεοβασική διαταραχή, είτε ως αποτέλεσμα της θεραπείας της διαμέσου των αντιυπερτασικών φαρμάκων. Αρχικά λοιπόν θα γίνει αναφορά σε καταστάσεις που εμφανίζουν υπέρταση και συνοδεύονται από κάποια οξεοβασική διαταραχή και στη συνέχεια θα αναφερθούν τα αντιυπερτασικά φάρμακα ή φάρμακα που χρησιμοποιούνται συχνά και προκαλούν υπέρταση μαζί με οξεοβασικές διαταραχές.

## 2. Μεταβολική οξέωση (ΜΟ)

Αρχίζοντας από τη ΜΟ τέτοιες παθήσεις είναι η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ), ο υπερπαραθυρεοειδισμός, ο υπερθυρεοειδισμός, ο υποθυρεοειδισμός και το φαιοχρωμοκύτωμα.

**Χρόνια νεφρική νόσος** Η υπέρταση αναφέρεται ότι εμφανίζεται στο 85-95% των ασθενών με ΧΝΝ (στάδια 3-5). Η σχέση τους είναι αμφίδρομη, αφού η αρρυθμιστη αρτηριακή πίεση είναι παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση ΧΝΝ (η δεύτερη αιτία τελικού σταδίου ΧΝΝ στις ΗΠΑ και σε πολλές άλλες χώρες) και σχετίζεται με ταχύτερη εξέλιξή της, ενώ από την άλλη η ΧΝΝ επιτείνει την υπέρταση, κυρίως λόγω υπερογκαιμίας και αυξημένων συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων. Πιο συγκεκριμένα η ΧΝΝ χαρακτηρίζεται από κατακράτηση  $\text{Na}^+$  και ύδατος, οδηγώντας σε αύξηση του όγκου και της καρδιακής παροχής. Η υπέρταση διαιωνίζεται από διαταραχή της ισορροπίας των αγγειοδραστικών παραγόντων, όπως ενεργοποίηση αγγειοσυσπαστικών συστημάτων (σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης-ΣΡΑΑ, συμπαθητικό νευρικό σύστημα-ΣΝΣ) και μειωμένη παραγωγή αγγειοδιασταλτικών παραγόντων (μονοξειδίο αζώτου-NO, προσταγλανδίνες). Ξεκάθαρη διάκριση μεταξύ ογκοεξαρτώμενης ή ρενινοεξαρτώμενης υπέρτασης δεν μπορεί να υπάρξει, επειδή οι δύο μηχανισμοί συνήθως αλληλεπιδρούν. Στη συστολική υπέρταση εξάλλου κύριο ρόλο παίζουν οι επασβεστώσεις και η απώλεια της ελαστικότητας των αρτηριών, όπως επίσης και η υπερδυναμική κυκλοφορία λόγω αναιμίας και σε πιο προχωρημένα στάδια και η αρτηριοφλεβική αναστόμωση. Ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός σχετίζεται με αύξηση του ενδοκυττάρου  $\text{Ca}^{2+}$ , που οδηγεί σε αγγειοσύσπαση και υπέρταση.

Ως αναφορά την οξεοβασική ισορροπία φυσιολογικά οι νεφροί επαναρροφούν τα διηθούμενα διττανθρακικά και απομακρύνουν τα οξέα με έκκριση:

- τιτλοποιήσιμης οξύτητας και
- αμμωνίου ( $\text{NH}_4^+$ )

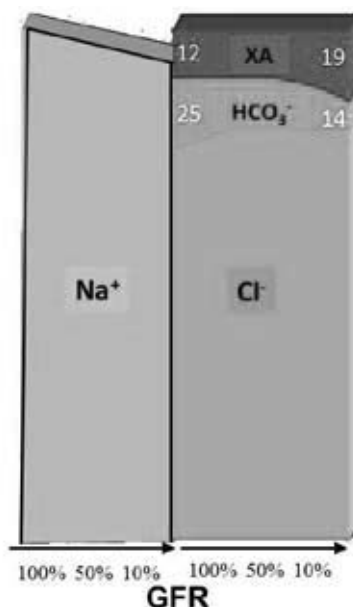
Κατά τη διαδικασία αυτή παράγονται νέα διττανθρακικά, τα οποία αντικαθιστούν εκείνα που καταναλώθηκαν στους ιστούς κατά το μεταβολισμό.

Η αποβολή λοιπόν των οξέων υπό μορφή τιτλοποιήσιμης οξύτητας είναι φυσιολογική ή ελαφρά μειωμένη στη ΧΝΝ, πιθανά λόγω του διαιτητικού περιορισμού των λευκωμάτων (μειώνεται ο προσλαμβανόμενος φώσφορος-

Pi). Η αποβολή  $\text{NH}_4^+$  όμως είναι μειωμένη στη φάση αυτή, λόγω μείωσης του συνολικού αριθμού νεφρώνων που λειτουργούν, αν και ανά νεφρώνα παράγονται μεγαλύτερες ποσότητες  $\text{NH}_4^+$ . Έτσι η αρχική μείωση του GFR ακολουθείται από αύξηση παραγωγής  $\text{NH}_4^+$ , που διατηρεί την οξεοβασική ισορροπία αρκετά ικανοποιητικά μέχρι τα προχωρημένα στάδια της ΧΝΝ. Η ΜΟ εμφανίζεται όταν οι νεφρικοί μηχανισμοί έκκρισης  $\text{H}^+$  αδυνατούν να αντιρροπήσουν το ημερήσιο παραγόμενο φορτίο οξέων (αυτό γίνεται όταν ο  $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$ ).

Όσο αφορά τη διαχείριση των  $\text{HCO}_3^-$  στη ΧΝΝ, η επαναρροφητική ικανότητα των εγγύς σωληναρίων αυξάνεται (η ενδοκυττάρια αύξηση των  $\text{H}^+$  διευκολύνει την ανταλλαγή με  $\text{Na}^+$ ). Ωστόσο η συνολική ποσότητα  $\text{HCO}_3^-$  που επαναρροφώνται στη ΧΝΝ είναι μειωμένη, λόγω συνοδών καταστάσεων, όπως είναι η υπερδιήθηση των υπολειμματικών νεφρώνων με την ωσμωτική διούρηση και ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός.

Έτσι η ΜΟ στα αρχικά στάδια της ΧΝΝ χαρακτηρίζεται από φυσιολογικό χάσμα ανιόντων (υπερχλωραιμική), ενώ όσο προχωρά η βλάβη το χάσμα αυξάνεται, λόγω κατακράτησης ανιόντων που παράγονται κατά τον κυτταρικό μεταβολισμό (θειικό, φωσφορικό, οργανικά οξέα) και γίνεται με αυξημένο χάσμα (**Εικ. 1**).



**Εικόνα 1:** Είδη μεταβολικής οξέωσης ανάλογα με τον GFR

**Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός** Σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υπέρτασης της τάξης του 40-65%. Μέχρι σήμερα οι υποκείμενοι μηχανισμοί δεν είναι ξεκάθαροι. Η συστηματική υπέρταση που εμφανίζεται σε υπερπαραθυρεοειδικούς ασθενείς με υπερασβεστιαμία χαρακτηρίζεται αιμοδυναμικά από αυξημένες περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις. Οι προτεινόμενοι παράγοντες που σχετίζονται με την υπέρταση περιλαμβάνουν:

- διαταραχές σε αγγειοσυσπαστικούς παράγοντες όπως το ΣΝΣ και το ΣΡΑΑ και
- δυσλειτουργία ή δομικές αλλαγές των αγγειακών αντιστάσεων.

Φαίνεται ότι η απευθείας επίδραση της *υπερασβεστιαμίας* προκαλεί περιφερική αγγειοσύσπαση και έχει ινότροπη επίδραση στον καρδιακό μυ, ενώ επιπλέον προάγει την απελευθέρωση κατεχολαμινών και τη σύσπαση της νεφρικής αρτηρίας, οδηγώντας σε αύξηση της δραστηριότητας της ρενίνης πλάσματος και υπέρταση. Από την άλλη όμως η χορήγηση *παραθορμόνης*, τόσο σε σκύλους, όσο και ανθρώπους διεγείρει την έκκριση ρενίνης και σχετίζεται με αύξηση της δραστηριότητας ρενίνης πλάσματος. Το ίδιο παρατηρήθηκε και σε υγιείς χωρίς υπέρταση μετά τη χορήγηση παραθορμόνης. Η χρόνια λοιπόν αύξηση της παραθορμόνης επίσης αυξάνει τη δραστηριότητα της ρενίνης πλάσματος, ενώ μετά την παραθυρεοειδεκτομή αυτή επιστρέφει στα φυσιολογικά. Ο πιθανότερος μηχανισμός είναι διαμέσου της αγγειοδιασταλτικής δράσης της παραθορμόνης στο προσαγωγό αρτηρίδιο. Επίσης σε ασθενείς με αυξημένη δραστηριότητα των παραθυρεοειδών αδένων, διαπιστώνονται διαταραχές στο μεταβολισμό των οξέων και των βάσεων και στη νεφρική διαχείριση των διπτανθρακικών.

Έχει διαπιστωθεί υπερχλωραιμική οξέωση σε ορισμένους ασθενείς με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό (σε ποσοστό 7-10%), καθώς και διαταραχή στην οξινοποίηση των ούρων ως απάντηση σε φορτίο οξέων. Ήπια οξέωση, χαμηλά επίπεδα  $\text{HCO}_3^-$  πλάσματος και αυξημένη απώλειά τους στα ούρα, καθώς και διαταραχή της οξινοποίησης των ούρων έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με οστεομαλακία και δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Οι Muldowney και συν. έδειξαν ότι μειώνεται ο ρυθμός μέγιστης επαναρόφησης των  $\text{HCO}_3^-$  σε ασθενείς με πρωτοπαθή και δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, μοντέλο που ταιριάζει με την εγγύς νεφροσωληναριακή οξέωση (ΝΣΟ). Επίσης έχει διαπιστωθεί πειραματικά ότι η χορήγηση παραθορμόνης αυξάνει την αποβολή  $\text{HCO}_3^-$  στα ούρα, άρα και το pH τους, μειώνοντας την έκκριση  $\text{NH}_4^+$ , λόγω αυξημένης απελευθέρωσης  $\text{HCO}_3^-$  στα άπω σωληνάκια. Τα παραπάνω επιβεβαιώνονται από τους Morris και συν.

που έδειξαν ότι σε ασθενείς με εγγύς ΝΣΟ, η καταστολή της παραθορμόνης με έγχυση  $\text{Ca}^{2+}$  οδήγησε σε αυξημένη επαναρρόφηση  $\text{HCO}_3^-$ . Πράγματι η παραθορμόνη αναστέλλει στα εγγύς σωληνάκια την έκκριση των  $\text{H}^+$ , αναστέλλοντας προφανώς τη δράση του  $\text{Na}^+-\text{H}^+$ -αντιμεταφορέα στην ελεύθερη επιφάνεια των σωληναριακών κυττάρων και τη  $\text{Na}^+-\text{K}^+$ -ΑΤΡάση στη βασική επιφάνεια.

Στον υπερπαραθυρεοειδισμό όμως εκτός από την εγγύς, μπορεί να διαπιστωθεί και άπω ΝΣΟ. Η τελευταία οφείλεται στην αδυναμία να δημιουργηθεί ικανή κλίση για τα  $\text{H}^+$  μεταξύ αίματος και άπω σωληναριακού διηθήματος, αφού οι ασθενείς αυτοί αδυνατούν να μειώσουν το pH των ούρων μετά από φορτίο οξέος ή παρουσία συστηματικής οξέωσης. Υποθέτουν μάλιστα ότι η άπω εμφανίζεται αργότερα σε σχέση με την εγγύς, σε περίπτωση υπερπαραθυρεοειδισμού και είναι πιθανό η εμφάνιση μυελώδους νεφρασβέστωσης να σχετίζεται με το αλκαλικό σωληναριακό διήθημα που οφείλεται στη μειωμένη εγγύς επαναρρόφηση των  $\text{HCO}_3^-$  εξαιτίας της παραθορμόνης. Από την άλλη όμως αυξημένα επίπεδα  $\text{HCO}_3^-$  και μεταβολική αλκάλωση έχουν βρεθεί σε ασθενείς με υπερασβεστιαμία που δεν οφείλεται σε υπερπαραθυρεοειδισμό. Αυτό επιβεβαιώνεται και από το ότι η οξεία έγχυση  $\text{Ca}^{2+}$  σε πειραματόζωα και ανθρώπους οδηγεί σε αύξηση της νεφρικής αποβολής  $\text{H}^+$  και οξινποίηση των ούρων, εφόσον είναι υπερασβεστιαμικοί. Τέλος ενισχυτικό της σχέσης υπερπαραθυρεοειδισμού και μεταβολικής οξέωσης είναι το ότι η θεραπεία του σχετίζεται με υποστροφή των διαταραχών αυτών.

**Θυρεοτοξίκωση** Η θυρεοτοξίκωση σχετίζεται με μεταβολές στην καρδιαγγειακή λειτουργία, στη νεφρική αιμοδυναμική, καθώς και στη σωληναριακή λειτουργία. Έτσι συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) εμφανίζεται σε πάνω από το 1/3 των ασθενών με θυρεοτοξίκωση. Οφείλεται στην αυξημένη καρδιακή παροχή, την ενεργοποίηση του ΣΡΑ (αφού τόσο η δραστηριότητα ρενίνης, όσο και η αγγειοτενσίνη-II είναι αυξημένες σε αντιδιαστολή με τα επίπεδα αλδοστερόνης που είναι φυσιολογικά ή μειωμένα) και την αυξημένη δραστηριότητα των β-υποδοχέων (αν και οι κατεχολαμίνες πλάσματος είναι χαμηλές).

Στο νεφρό παρατηρείται αύξηση του GFR και της RBF κατά 12-20%. Οι θυρεοειδικές ορμόνες αυξάνουν τη ρενίνη πλάσματος, την αγγειοτενσίνη-II και τα επίπεδα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης. Επιπλέον υπάρχει αύξηση της σύνθεσης του αγγειοτενσινογόνου από το ήπαρ και αυξημένη πυκνότητα των υποδοχέων αγγειοτενσίνης.

Περιστασιακά ασθενείς με θυρεοτοξίκωση παρουσιάζουν άπω ΝΣΟ και αδυναμία οξינוποίησης των ούρων. Διαπιστώθηκε αυξημένη έκφραση του  $\text{Na}^+\text{-H}^+$ -αντιμεταφορέα στο εγγύς σωληνάριο, καθώς και της βασικοπλάγιας  $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -ΑΤΡάσης. Σημειώνεται ότι η ενεργοποίηση των μεταφορέων αυτών αυξάνει την εγγύς επαναρρόφηση  $\text{Na}^+$  (που σημαίνει μειώνεται το  $\text{Na}^+$  που φτάνει στα άπω σωληνάρια, με αποτέλεσμα να μη δίνεται η δυνατότητα στο σωληνάριο να επαναρροφήσει  $\text{Na}^+$  και φυσικά να εκκρίνει  $\text{H}^+$ ). Η ΝΣΟ μπορεί να προκύψει επίσης από την υπερασβεστιαμία και την υπερασβεστιουρία που προκαλούν νεφρασβέστωση, σωληναριακή βλάβη και διαταραχή οξינוποίησης. Ακόμη μπορεί να εμφανιστεί χωρίς νεφρασβέστωση στη νόσο Graves και να έχει αυτοάνοσο υπόβαθρο.

**Υποθυρεοειδισμός** Ο υποθυρεοειδισμός σχετίζεται με μεταβολές στην καρδιαγγειακή λειτουργία, την αιμοδυναμική του νεφρού, καθώς και τη σωληναριακή λειτουργία, όπως και ενδοκρινικές και μεταβολικές διαταραχές. Μεταξύ των υποθυρεοειδικών ασθενών το 10-40% εμφανίζει αρτηριακή υπέρταση, κυρίως διαστολική. Η υπέρταση σχετίζεται με ενεργοποίηση του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ) (υπάρχει αυξημένη α-αδρενεργική απάντηση και μειωμένη β-παρα τις αυξημένες κατεχολαμίνες πλάσματος), αυξημένη νατριοευαισθησία (σε μεγάλο αριθμό ασθενών ο περιορισμός του άλατος μείωσε τη διαστολική πίεση) και αυξημένες περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις.

Σχετικά με τη νεφρική λειτουργία παρατηρείται μείωση του GFR (20-30%) και της RBF (25%). Υπάρχει αυξημένη έκκριση  $\text{Na}^+$  και μειωμένη  $\text{K}^+$  λόγω μειωμένης δραστηριότητας της  $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -ΑΤΡάσης και του  $\text{Na}^+\text{-H}^+$ -αντιμεταφορέα (NHE), με αποτέλεσμα τη μείωση της ηλεκτραρνητικότητας του αυλού και την επακόλουθη υπερκαλιαιμία, καθώς και τη μειωμένη έκκριση  $\text{H}^+$  στον άπω νεφρώνα, μειωμένη ικανότητα οξינוποίησης των ούρων και έκκρισης  $\text{NH}_4^+$ , όπως επίσης φάνηκε μετά από οξεία φόρτιση με  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Τα παραπάνω ευρήματα ταιριάζουν με άπω ΝΣΟ.

**Φαιοχρωμοκύττωμα** Το φαιοχρωμοκύττωμα είναι όγκος από χρωμαφαινικά κύτταρα που εκκρίνουν κατεχολαμίνες και συνήθως βρίσκεται στα επινεφρίδια (κατά 90%). Προκαλεί επίμονη ή παροξυσμική υπέρταση (περίπου 1/1.000 υπερτασικούς έχει φαιοχρωμοκύττωμα) ταχυκαρδία, εφίδρωση, ταχύπνοια, έντονη κεφαλαλγία, ψυχρό και υγρό δέρμα, ορθοστατική υπόταση, ναυτία και εμέτους, επιγαστρικό πόνο, οπτικές διαταραχές, δύσπνοια και παραισθησίες. Οι κατεχολαμίνες που εκκρίνονται είναι η νορεπινεφρίνη, επινεφρίνη, ντοπαμίνη και ντόπα σε διάφορα ποσοστά, ενώ

τα μεταβολικά τους προϊόντα, οι μετανεφρίνες, το βανιλμανδελικό οξύ και ομοβανιλλικό οξύ, προσδιορίζονται στο αίμα και στα ούρα και έτσι τίθεται και η διάγνωση. Ο εντοπισμός του γίνεται με απεικονιστικές μεθόδους (CT ή MRI θώρακα και κοιλιάς) και η θεραπεία του περιλαμβάνει αφαίρεση του όγκου όταν αυτό είναι εφικτό, ενώ αγωγή με  $\alpha$ - και  $\beta$ -blockers χορηγείται για την αντιμετώπιση της υπέρτασης.

Από δημοσιευμένες ενδιαφέρουσες περιπτώσεις αναφέρεται η παρουσία γαλακτικής οξέωσης σε ασθενείς με φαιοχρωμοκύττωμα, εύρημα το οποίο γενικά υποεκτιμάται. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις επινεφρίνης και νορεπινεφρίνης έχουν τη δυνατότητα να προκαλέσουν λόγω αγγειοσύσπασης, υπέρταση, αλλά και σημαντική υπεργαλακταιμία. Αυτό συμβαίνει, τόσο στα αγγεία των μυών (ιστική υποξία), όσο και του ήπατος, με αποτέλεσμα από τη μία να υπάρχει αυξημένη παραγωγή γαλακτικών από τους μύες και από την άλλη μειωμένος μεταβολισμός τους στο ήπαρ. Έτσι λοιπόν σε ασθενή που έχει ΜΟ με αυξημένο χάσμα ανιόντων (γαλακτική οξέωση) που δεν συνοδεύεται από shock, η διάγνωση του φαιοχρωμοκυττώματος είναι πιθανή, επί απουσίας βέβαια άλλων αιτιών οξέωσης με αυξημένο χάσμα.

## 2.1. Φάρμακα και μεταβολική οξέωση

Υπάρχουν φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της υπέρτασης ή η χρήση τους σχετίζεται με υπέρταση και προκαλούν υπερκαλιαιμική ΝΣΟ (τύπου IV) αλλά και εγγύς.

Η ΝΣΟ τύπου IV οφείλεται σε:

- διαταραχή της παραγωγής αλδοστερόνης ή χορήγηση ανταγωνιστών της ή σε μειονεκτική απάντηση των σωληνιακών κυττάρων σ' αυτή (φυσιολογικά η αλδοστερόνη προάγει την επαναρρόφηση  $\text{Na}^+$  σε ανταλλαγή με  $\text{K}^+$  ή  $\text{H}^+$ , οπότε η έλλειψή της ή η αντίσταση στη δράση της προκαλεί υπερκαλιαιμία και οξέωση, ενώ η υπερκαλιαιμία αναστέλλει και την παραγωγή  $\text{NH}_3$  με αποτέλεσμα την επίταση της οξέωσης),
- αδυναμία δημιουργίας φυσιολογικού ηλεκτρικού δυναμικού στα φλοιώδη αθροιστικά σωληνάρια, όπου αυτό δημιουργείται μερικώς από την επαναρρόφηση των  $\text{Na}^+$ ,
- διαταραχή της  $\text{H}^+$ -ΑΤΡάσης που οδηγεί σε μείωση έκκρισης  $\text{H}^+$  στα άπω σωληνάρια και



- αυξημένη μεταφορά  $\text{Cl}^-$  που επηρεάζει τη δημιουργία ηλεκτροχημικής κλίσης.

Τα φάρμακα που προκαλούν ΝΣΟ τύπου IV είναι:

- τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ),
- οι αναστολείς της καλσινευρίνης,
- οι αναστολείς των υποδοχέων της αλδοστερόνης,
- οι αναστολείς του ενζύμου μετατροπής της αγγιοτενσίνης-II (α-MEA), οι ανταγωνιστές των AT-1 υποδοχέων της αγγιοτενσίνης-II και οι αναστολείς ρενίνης,
- τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά και
- οι αναστολείς των β-υποδοχέων.

Υπάρχει βέβαια και η ακεταζολαμίδη που προκαλεί εγγύς ΝΣΟ, η οποία γενικότερα οφείλεται σε:

- διαταραχή έκκρισης  $\text{H}^+$  λόγω βλάβης του  $\text{Na}^+-\text{H}^+$ -αντιμεταφορέα ή της  $\text{H}^+$ -ΑΤΡάσης,
- διαταραχή της καρβονικής ανυδράσης (αυλικής ή κυτταροπλασματικής),
- διαταραχή του  $\text{Na}^+-\text{HCO}_3^-$ -συμμεταφορέα,
- διαταραχή της  $\text{Na}^+-\text{K}^+$ -ΑΤΡάσης και
- διαταραχή του  $\text{Cl}^-$ -βάση-συμμεταφορέα.

**ΜΣΑΦ** Τα ΜΣΑΦ προκαλούν ΝΣΟ τύπου IV. Οι προσταγλανδίνες PGE και PGI (προστακυκλίνη) διεγείρουν την έκκριση ρενίνης με απευθείας δράση στα παρασπειραματικά κύτταρα και άρα αγγιοτενσίνης-II και αλδοστερόνης. Είναι προφανές λοιπόν ότι τα ΜΣΑΦ που επηρεάζουν τη σύνθεση προσταγλανδινών, θα οδηγήσουν σε μείωση της ποσότητας  $\text{K}^+$  που αποβάλλεται, προκαλώντας υπερκαλιαιμία και οξέωση. Αυτό βέβαια παρατηρείται κυρίως σε άτομα που έχουν προδιάθεση για υπερκαλιαιμία, όπως ηλικιωμένους, όσους λαμβάνουν φάρμακα που προκαλούν υπερκαλιαιμία ή ασθενείς με μειωμένο δραστικό όγκο κυκλοφορίας.

**Αναστολείς των υποδοχέων της αλδοστερόνης** Η αλδοστερόνη αυξάνει την αποβολή  $\text{K}^+$  διαμέσου:

- διέγερσης της  $\text{Na}^+-\text{K}^+$ -ΑΤΡάσης
- αύξησης της διαπερατότητας των σωληναριακών κυτταρικών μεμβρανών στο  $\text{K}^+$  (κανάλια ROMK) και
- διέγερσης καναλιών ENaC.

Η αλδοστερόνη ανοίγει τα κανάλια  $\text{Na}^+$  στην ελεύθερη επιφάνεια των σωληναριακών κυττάρων και επιτρέπει την είσοδο  $\text{Na}^+$  από τον σωληναρι-

ακό αυλό προς τα κύτταρα, αυξάνοντας την διεπιθηλιακή διαφορά δυναμικού στο σωληνάριο, προάγοντας την έκκριση  $K^+$  (θεμέλια κύτταρα) και  $H^+$  (διαμέσου της  $H^+-K^+-ATP$ ασης στα α-εμβόλιμα κύτταρα).

Οι αναστολείς των υποδοχέων της αλδοστερόνης μπλοκάρουν στα θεμέλια κύτταρα των άπυ και αθροιστικών σωληναρίων τη δράση της αλδοστερόνης. Αποτέλεσμα είναι η αναστολή λειτουργίας της  $Na^+-K^+-ATP$ ασης και των καναλιών  $Na^+$  (ENaC), ώστε να υπάρχει αδυναμία αποβολής  $H^+$  και  $K^+$ , ενώ διαπιστώνεται νατριούρηση. Έτσι λοιπόν προκαλούν άπυ ΝΣΟ (μείωση έκκρισης  $H^+$ ).

**Καλιοσυντηρητικά διουρητικά (τριαμερένη, αμιλορίδη)** Δρουν στο φλοιικό αθροιστικό σωληνάριο αναστέλλοντας την επαναρρόφηση του  $Na^+$  από τα ENaC των θεμέλιων κυττάρων (3% του διηθούμενου  $Na^+$  επαναρροφάται στα σημεία αυτά). Η μείωση της επαναρρόφησης  $Na^+$  που προκαλούν μειώνει την αρνητική διεπιθηλιακή διαφορά δυναμικού, μειώνοντας έτσι την έκκριση  $K^+$  από τα θεμέλια κύτταρα και  $H^+$  από τα α-εμβόλιμα, οδηγώντας σε ΜΟ.

**Αναστολείς καλσινευρίνης** Το ποσοστό των μεταμοσχευμένων ασθενών που εμφανίζει ΝΣΟ σχετιζόμενη με αναστολείς της καλσινευρίνης είναι 13-17%. Αυτοί μπορεί να προκαλέσουν, τόσο εγγύς, όσο και άπυ ΝΣΟ. Η εγγύς χαρακτηρίζεται από απώλεια  $HCO_3^-$  λόγω τοξικότητας που προκαλούν, ενώ η άπυ τύπου IV χαρακτηρίζεται από αδυναμία έκκρισης  $H^+$  με ήπια υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση και υπερκαλαιμία. Αυτό σχετίζεται με μειωμένη δράση αλδοστερόνης και καταστολή της έκκρισης  $NH_4^+$  λόγω υπερκαλαιμίας. Υπάρχουν αναφορές για το πως μπορεί να προκύπτει αυτό, σύμφωνα με τις οποίες η υπεροχή των α- ή β-εμβόλιμων κυττάρων στα αθροιστικά σωληνάρια σχετίζεται με τον τύπο της δίαιτας. Μία δίαιτα πλούσια σε όξινες τροφές (ζωικές), οδηγεί στην έκφραση περισσότερων α-εμβόλιμων κυττάρων, ενώ τα β- σχετίζονται με αλκαλικές τροφές (φρούτα και λαχανικά). Τα κύτταρα αυτά δηλαδή μπορούν να αλληλομετατρέπονται ανάλογα με την οξεοβασική κατάσταση. Έχει αναφερθεί ότι η χενσίνη (Hensin) (πρωτεΐνη) παίζει σημαντικό ρόλο σ' αυτή τη μετατροπή. Η ΜΟ φυσιολογικά προάγει τον πολυμερισμό της εξωκυττάριας χενσίνης, η εναπόθεση της οποίας οδηγεί σε μετατροπή των β-εμβόλιμων κυττάρων σε α-. Η κυκλοσπορίνη εμποδίζει τον πολυμερισμό αυτό, με αποτέλεσμα να υπάρχουν λιγότερα α-εμβόλιμα κύτταρα και να αυξάνεται ο κίνδυνος υπερχλωραιμικής μεταβολικής οξέωσης.

Η υπερκαλαιμία επίσης είναι μία επιπλοκή των αναστολέων της καλσινευρίνης, λόγω μειωμένης έκκρισης  $K^+$ . Η έκκριση  $K^+$  γίνεται στον άπυ

νεφρώνα μέσω καναλιών που βρίσκονται στη σωληναριακή μεμβράνη και ενεργοποιείται από την επαναρρόφηση του  $\text{Na}^+$ , την αλδοστερόνη και τη  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάση}$ . Η κυκλοσπορίνη λοιπόν φαίνεται ότι επηρεάζει τη λειτουργία των κυττάρων που εκκρίνουν  $\text{K}^+$  μειώνοντας τη δραστηριότητα της αντλίας αυτής, εμποδίζοντας τα κανάλια  $\text{K}^+$  και αυξάνοντας την επαναρρόφηση  $\text{Cl}^-$ . Η επαναρρόφηση του  $\text{Na}^+$  αυξάνει την ηλεκτραρνητικότητα στον αυλό, με αποτέλεσμα να ενισχύεται η έκκριση  $\text{K}^+$ . Η κυκλοσπορίνη αυξάνοντας την επαναρρόφηση του  $\text{Cl}^-$ , μέσω αλλαγών στις WNK κινάσες, εμποδίζει τη δημιουργία διαφοράς δυναμικού, εμποδίζοντας την έκκριση  $\text{K}^+$ .

**Αναστολείς του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης-II, ανταγωνιστές των AT-1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II και αναστολείς ρενίνης** Όλα τα φάρμακα που αναστέλλουν τον άξονα της ΡΑΑ οδηγούν σε υποαλδοστερονισμό, με αποτέλεσμα την άπω ΝΣΟ.

**$\beta$ -blockers ( $\beta$ -αναστολείς)** Είναι κατανοητό ότι οι  $\beta$ -αναστολείς προάγουν την υπερκαλιαιμία και κατ' επέκταση τη ΜΟ, μέσω μείωσης της απελευθέρωσης ρενίνης από τους νεφρούς και κατ' επέκταση της αγγειοτενσίνης-II και της αλδοστερόνης. Είναι γνωστό ότι η έκκριση της ρενίνης από τους νεφρούς επηρεάζεται εκτός από την υπόταση και τη συγκέντρωση  $\text{Na}^+$  και από αδρενεργικούς παράγοντες, όπως η ενεργοποίηση του ΣΝΣ ή η αύξηση των κατεχολαμινών.

**Ακεταζολαμίδη** Αναστέλλει τη επαναρρόφηση  $\text{NaHCO}_3$  στα εγγύς σωληνάκια, μειώνει την έκκριση  $\text{H}^+$  και αυξάνει την προσφορά  $\text{Na}^+$  στα άπω σωληνάκια, με αποτέλεσμα την απώλεια  $\text{K}^+$ . Ειδικότερα αναστέλλει τη δράση της καρβονικής ανυδράσης, τόσο της ενδοαυλικής (ή IV) που συμβάλει στην αντίδραση διάσπασης του σχηματισθέντος  $\text{H}_2\text{CO}_3$  από την αντίδραση του διηθούμενου  $\text{HCO}_3^-$  με το εκκριθέν  $\text{H}^+$  για να σχηματίσει  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , γεγονός που συμβάλει στην παραγωγή  $\text{CO}_2$  που διαχέεται διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών, όσο και της κυτταροπλασματικής (ή II) που επιτρέπει διαμέσου σχηματισμού  $\text{H}_2\text{CO}_3$  και διάσπασής του την έκκριση  $\text{H}^+$  στον αυλό με τον αντιμεταφορέα  $\text{Na}^+\text{-H}^+$  και την επαναρρόφηση  $\text{HCO}_3^-$  με τον  $\text{Na}^+\text{-HCO}_3^-$ -συμμεταφορέα.

Μετά τη χορήγηση ακεταζολαμίδης το 30% των διηθούμενων  $\text{HCO}_3^-$  απομακρύνεται με ούρα, ενώ η διεπιθηλιακή μεταφορά των  $\text{HCO}_3^-$  μειώνεται κατά 70-100%. Η αλκαλική διούρηση με την ακεταζολαμίδη μεγιστοποιείται στις 24 ώρες και σχετίζεται με απώλεια  $\text{HCO}_3^-$  στα ούρα 4-6 mEq/L.

### 3. Μεταβολική αλκάλωση

Η μεταβολική αλκάλωση (ΜΑ) είναι συχνή και αποτελεί το 50% των οξεοβασικών διαταραχών των νοσηλευόμενων ασθενών. Η θνητότητα ποικίλλει ανάλογα με τα επίπεδα του pH, αφού σε pH=7,55 φτάνει το 45%, ενώ σε pH=7,65 μπορεί να αγγίξει το 80%. Έτσι φαίνεται ότι πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη ένα pH>7,55 και να γίνεται προσπάθεια βελτίωσής του. Αιτίες ΜΑ που σχετίζονται με υπέρταση είναι όσες εμφανίζουν υποκαλιαιμία, συνήθως μαζί με υπερπαραγωγή αλατοκορτικοειδών.

Τέτοιες είναι οι χλωριοανθεκτικές μεταβολικές αλκαλώσεις και διακρίνονται στις πρωτοπαθείς διαταραχές:

- πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός ή νόσος Conn
- οικογενής υπεραλδοστερονισμός τύπου I με ανταπόκριση σε γλυκοκορτικοειδή,
- οικογενής υπεραλδοστερονισμός τύπου II,
- σύνδρομο φαινομενικής περίσσειας αλατοκορτικοειδών,
- συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων,
- αντίσταση του υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών,
- σύνδρομο Cushing και
- σύνδρομο Liddle.

Δευτεροπαθής υπεραλδοστερονισμός:

- νεφραγγειακή υπέρταση,
- όγκος που εκκρίνει ρενίνη.

Οι πρωτοπαθείς διαταραχές χαρακτηρίζονται από χαμηλή ρενίνη και αυξημένη αλδοστερόνη, ενώ οι δευτεροπαθείς από αυξημένη ρενίνη και αλδοστερόνη.

#### 3.1. Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός

**Νόσος Conn** Οφείλεται σε υπερπαραγωγή αλδοστερόνης λόγω αδενώματος επινεφριδίου (νόσος Conn) κατά 75% ή υπερπλασίας των επινεφριδίων ή καρκινώματος. Χαρακτηρίζεται από διαστολική υπέρταση χωρίς οίδημα, μειωμένη έκκριση ρενίνης και αυξημένη αλδοστερόνη. Ο ασθενής εμφανίζει υποκαλιαιμία, τα συμπτώματα της οποίας προεξάρχουν, υπομαγνησαιμία και ήπια υπερνατριάιμία. Η θεραπεία περιλαμβάνει την σπιρονολακτόνη και τους α-MEA για καλύτερη ρύθμιση της πίεσης ή την αφαίρεση του αδενώματος χειρουργικά.

**Οικογενής υπεραλδοστερονισμός τύπου I με ανταπόκριση στα γλυκοκορτικοειδή** Πρόκειται για σπάνια μορφή πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού που κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και χαρακτηρίζεται από υπέρταση, υπεραλδοστερονισμό, χαμηλή δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος (ΔΡΠ), φυσιολογικό ή μειωμένο  $K^+$  και διαταραχή της παραγωγής στεροειδών από τα επινεφρίδια. Στο φλοιό των επινεφριδίων η αλδοστερόνη παράγεται φυσιολογικά στη σπειροειδή ζώνη, ενώ τα γλυκοκορτικοειδή συντίθενται κυρίως στη σπηλιδωτή ζώνη. Δύο ισοένζυμα της 11β-υδροξυλάσης, που κωδικοποιούνται στο χρωμόσωμα 8 είναι υπεύθυνα για τη βιοσύνθεση της αλδοστερόνης και της κορτιζόλης. Το ισοένζυμο CYP11B2 (συνθετάση της αλδοστερόνης) στη σπειροειδή ζώνη είναι υπεύθυνο για την παραγωγή της αλδοστερόνης, υπό την επίδραση του  $K^+$  και της αγγιοτενσίνης-II και το ισοένζυμο CYP11B1 στη σπηλιδωτή ζώνη για την παραγωγή της κορτιζόλης υπό την επίδραση της ACTH. Στον οικογενή υπεραλδοστερονισμό τύπου I υπάρχει μετάθεση κωδικοποιούμενων αλληλουχιών του γονιδίου του ισοενζύμου CYP11B2 στην περιοχή του προαγωγέα του γονιδίου που εκφράζει το ισοένζυμο CYP11B1 και δημιουργία ενός χιμαιρικού γονιδίου, η έκφραση του οποίου διεγείρεται από την αδρενοκορτικοτρόπο ορμόνη (ACTH). Η μετάλλαξη αυτή έχει ως αποτέλεσμα την εξαρτώμενη από την ACTH σύνθεση αλδοστερόνης στη σπηλιδωτή ζώνη του φλοιού των επινεφριδίων. Έλεγχος πρέπει να γίνεται σε παιδιά ή νέους με ανθεκτική υπέρταση και θετικό οικογενειακό ιστορικό πρώιμης υπέρτασης ή πρώιμου αιμορραγικού εγκεφαλικού. Η διάγνωση τίθεται με το τεστ καταστολής με δεξαμεθαζόνη ή με τον προσδιορισμό στο πλάσμα της 18-υδροξυκορτιζόνης. Η θεραπεία του συνδρόμου περιλαμβάνει τη χορήγηση γλυκοκορτικοειδών (δεξαμεθαζόνης), τα οποία καταστέλλουν την ACTH και οδηγούν σε μείωση της αρτηριακής πίεσης σε φυσιολογικά επίπεδα.

**Οικογενής υπεραλδοστερονισμός τύπου II** Είναι κληρονομική μορφή πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού που δεν οφείλεται στην υβριδική μετάλλαξη (CYP11B1/CYP11B2) που προκαλεί τον τύπου Ia. Χαρακτηρίζεται από υπερέκκριση αλδοστερόνης, λόγω υπερπλασίας του φλοιού του επινεφριδίων ή αδενώματος ή και τα δύο. Δεν καταστέλλεται με δεξαμεθαζόνη, αλλά με αναστολείς των υποδοχέων της αλδοστερόνης.

**Σύνδρομο φαινομενικής περίσσειας αλατοκορτικοειδών** Κληρονομείται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Οφείλεται σε διαταραχή της δράσης 11β-υδροξυστεροειδικής δεϋδρογενάσης τύπου 2. Το

ένζυμο αυτό αδρανοποιεί στους νεφρούς την κορτιζόλη, μετατρέποντάς την σε ανενεργή κορτιζόνη. Έτσι όταν λείπει το ένζυμο αυτό, η κορτιζόλη συνδέεται με τον υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών, του οποίου η συγγένεια με την κορτιζόλη είναι αντίστοιχη της αλδοστερόνης. Η παραγωγή της κορτιζόλης είναι 1.000 φορές μεγαλύτερη της αλδοστερόνης και έτσι κορέννεται ο υποδοχέας. Η αυξημένη σύνδεση με την κορτιζόλη οδηγεί σε υποκαλιαιμία, κατακράτηση  $\text{Na}^+$  (έκπτυξη όγκου) και καταστολή παραγωγής ρενίνης και αλδοστερόνης. Αναστολή της 11β-υδροξυστεροειδικής δεϋδρογενάσης προκαλείται επίσης εξωγενώς από το γλυκυρριζικό οξύ, το ενεργό συστατικό της γλυκύρριζας που υπάρχει σε είδη ζαχαροπλαστικής, τσίχλες καπνού, ελαφρά ποτά, αφεψήματα και από την καρβενoxολόνη (παλαιό αντιελκωτικό φάρμακο που χρησιμοποιήθηκε στη 10ετία του '70). Θεραπεία του συνδρόμου είναι η καταστολή της ενδογενούς κορτιζόλης με χορήγηση δεξαμεθαζόνης, η οποία είναι συνήθως αποτελεσματική στη μείωση της αρτηριακής πίεσης και στη διόρθωση της υποκαλιαιμίας. Συμπληρωματικά μπορεί να χορηγηθεί σπιρονολακτόνη και άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα. Σε δευτεροπαθή αναστολή της 11β-υδροξυστεροειδικής δεϋδρογενάσης από λήψη γλυκύρριζας ή καρβενoxολόνης αρκεί συνήθως η διακοπή του υπεύθυνου παράγοντα.

**Συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων** Πρόκειται για αυτοσωματική υπολειπόμενη διαταραχή της βιοσύνθεσης των κορτικοειδών, οδηγώντας σε αύξηση των ανδρογόνων, αρρενοποίηση και υπέρταση. Συχνότερα οφείλεται σε έλλειψη της 11β-υδροξυλάσης (5-8%), με αποτέλεσμα να υπάρχει ανεπαρκής μετατροπή της 11-δεοξυκορτικοστερόνης σε κορτιζόλη. Λόγω μειωμένης παραγωγής κορτιζόλης, υπερεκκρίνεται ACTH, διεγείροντας την παραγωγή στεροειδών από τα επινεφρίδια και αυξάνοντας στο πλάσμα τα επίπεδα της 11-δεοξυκορτικοστερόνης. Επειδή η δεοξυκορτικοστερόνη είναι ένα δραστικό αλατοκορτικοειδές, που προκαλεί κατακράτηση  $\text{Na}^+$  και ύδατος σε ανταλλαγή με  $\text{K}^+$  και  $\text{H}^+$ , υπέρταση και καταστολή της ΔΡΠ και αλδοστερόνης. Ανταποκρίνεται σε κατασταλτικές δόσεις δεξαμεθαζόνης.

Άλλη περίπτωση συγγενούς υπερπλασίας των επινεφριδίων προκαλείται από την έλλειψη 17α-υδροξυλάσης, που κληρονομείται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και οδηγεί σε ανεπαρκή 17-α υδροξυλίωση της πρεγνενολόνης και της προγεστερόνης, με αποτέλεσμα την διαταραχή στην παραγωγή κορτιζόλης, την αντιρροπιστική υπερέκκριση ACTH και την άθροιση της 11-δεοξυκορτικοστερόνης. Χαρακτηρίζεται από επαναρόφηση  $\text{Na}^+$  και ήπια υπέρταση, καταστολή ΣΡΑΑ και απουσία

σύνθεσης ορμονών του φύλου.

**Αντίσταση του υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών** Οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου του υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών, με αποτέλεσμα να διαταράσσεται η ευαισθησία σ' αυτά. Η αντίσταση στα κορτικοειδή οδηγεί σε αντιρροπιστική αύξηση της ACTH, με αποτέλεσμα την αύξηση της έκκρισης κορτιζόλης και στεροειδών των επινεφριδίων με αλατοκορτικοειδή ή ανδρογενετική δράση, χωρίς ενδείξεις υπερκορτιζολαιμίας. Οι αυξημένες ποσότητες της κορτιζόλης δρουν στον υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών, με αποτέλεσμα την εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης, υποκαλιαιμίας και αλκάλωσης.

**Σύνδρομο Cushing** Είναι κλινικό σύνδρομο που οφείλεται σε χρόνια υπερπαραγωγή γλυκοκορτικοειδών, εξαρτώμενη ή μη από την ACTH. Η εξαρτώμενη από ACTH μπορεί να οφείλεται σε εκκριτικό αδένωμα υπόφυσης (νόσος Cushing) ή σε έκτοπο εκκριταγωγό όγκο, ενώ η ανεξάρτητη οφείλεται σε μακροχρόνια χρήση γλυκοκορτικοειδών ή σε πρωτοπαθή όγκο του φλοιού των επινεφριδίων. Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από εμφάνιση πανσεληνοειδούς προσώπου, τραχήλου «βουβάλου», κεντρική κατανομή του λίπους, ραβδώσεις της κοιλιάς, κεντρική μυοπάθεια, υπερτρίχωση, διαταραχή ανοχής γλυκόζης, δυσλιπιδαιμία, διαταραχές από την ψυχική σφαίρα και άλλα. Η αρτηριακή υπέρταση είναι ιδιαίτερα συχνή στο σύνδρομο Cushing, καθώς εμφανίζεται σε >80% των ασθενών. Παθολογικά η αλατοκορτικοειδής δράση της κορτιζόλης οδηγεί σε αυξημένη επαναρρόφηση  $\text{Na}^+$  και ανταλλαγή με  $\text{K}^+$  και  $\text{H}^+$ , σε αύξηση του εξωκυττάρου όγκου και καταστολή της έκκρισης ρενίνης.

Η θεραπεία του συνδρόμου Cushing είναι χειρουργική, ενώ αντιμετώπιση της υπέρτασης μπορεί να γίνει με ανταγωνιστές της αλδοστερόνης και άλλα αντιυπερτασικά, μέχρι την αιτιολογική θεραπεία.

**Σύνδρομο Liddle** Περιγράφηκε το 1963 από τον Grant Liddle. Είναι σπάνια νόσος που κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα. Προκαλείται από μεταλλάξεις στις υποομάδες των επιθηλιακών καναλιών  $\text{Na}^+$  του νεφρού. Τα ευαίσθητα στην αμιλορίδη επιθηλιακά κανάλια θεωρούνται ο φραγμός για την επαναρρόφηση  $\text{Na}^+$  στον άπω νεφρώνα και αποτελούνται από 3 υποομάδες α, β και γ. Μεταλλάξεις έχουν βρεθεί στο β και γ. Εξαιτίας αυτών ενεργοποιούνται τα επιθηλιακά κανάλια και οδηγούν σε επαναρρόφηση  $\text{Na}^+$  και έκπτυξη του όγκου. Η υπερογκαιμία οδηγεί σε υπέρταση και καταστολή έκκρισης ρενίνης και αλδοστερόνης, ενώ συνοδεύεται από αποβολή  $\text{K}^+$  και  $\text{H}^+$ . Η υποκαλιαιμία και η απώλεια

οξέων οδηγεί σε ΜΑ. Χορηγείται τριαμερένη (όχι σπιρονολακτόνη) για την αντιμετώπιση της υπέρτασης και της υποκαλιαιμίας, με την προϋπόθεση του περιορισμού του  $\text{Na}^+$  της τροφής.

### **3.2. Δευτεροπαθής υπεραλδοστερονισμός**

**Νεφραγγειακή υπέρταση** Η υπέρταση είναι δευτεροπαθούς αιτίας λόγω νεφραγγειακής νόσου, είτε αυτή οφείλεται σε αθηροσκληρυντικά αίτια, είτε σε ινομυωματώδη υπερπλασία. Υπάρχει μείωση της νεφρικής αιμάτωσης στον ένα ή και στους δύο νεφρούς, που οδηγεί σε αυξημένη έκκριση ρενίνης και ακολούθως αγγειοτενσίνης-II και αλδοστερόνης.

**Όγκοι που εκκρίνουν ρενίνη** Οι όγκοι που εκκρίνουν ρενίνη είναι πολύ σπάνιοι. Οι περισσότεροι είναι μικροί σε μέγεθος και ιστολογικά προέρχονται από τα ρενινοεκκριτικά κύτταρα της παρασπειραματικής συσκευής. Προκαλούν διέγερση του συστήματος ΡΑΑ και ανάπτυξη δευτεροπαθούς υπεραλδοστερονισμού (πολύ υψηλά επίπεδα ρενίνης και αλδοστερόνης στο περιφερικό αίμα, υποκαλιαιμία, καλιουρία). Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει την εμφάνιση βαριάς αρτηριακής υπέρτασης και υποκαλιαιμίας σε σχετικά νεαρά άτομα. Η διάγνωση τεκμηριώνεται με την απεικονιστική εντόπιση του όγκου στην αξονική τομογραφία.

### **3.3. Παθοφυσιολογία μεταβολικής αλκάλωσης του υπεραλδοστερονισμού**

Το παθοφυσιολογικό υπόβαθρο των παραπάνω καταστάσεων είναι κοινό και είναι η υπερπαραγωγή αλατοκορτικοειδών. Αυτά δρουν στους υποδοχείς τους στα θεμέλια κύτταρα του αθροιστικού σωληναρίου (ελεύθερη επιφάνεια), ενεργοποιώντας τα κορυφαία κανάλια  $\text{Na}^+$  (ENaC) και την βασικοπλάγια  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ΑΤΡάση, αυξάνοντας την επαναρρόφηση  $\text{Na}^+$  από τον σωληναριακό αυλό προς τα κύτταρα και την έκκριση  $\text{K}^+$  διαμέσου των κορυφαίων καναλιών  $\text{K}^+$  (ROMK) στα θεμέλια κύτταρα, καθώς και  $\text{H}^+$  (διαμέσου της  $\text{K}^+$ - $\text{H}^+$ -ΑΤΡάσης) στα α-εμβόλιμα κύτταρα.

Η αλδοστερόνη ειδικότερα συνδέεται με κυτταροπλασματικό υποδοχέα και το σύμπλοκο μεταναστεύει στον πυρήνα, όπου μεταγράφει το DNA και αυξάνεται η παραγωγή της  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ΑΤΡάσης, αυξάνοντας έτσι την δραστηριότητα της αντλίας αυτής, που δρα στη βασική επιφάνεια των σωληναριακών κυττάρων. Η αλδοστερόνη αυξάνει την αποβολή  $\text{K}^+$  διαμέσου:



- διέγερσης της  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάσης}$  (αυξάνει την ενδοκυττάρια συγκέντρωση  $\text{K}^+$ ),
- αύξησης της επαναρρόφησης  $\text{Na}^+$  στην αυλική επιφάνεια (λόγω ηλεκτροχημικής κλίσης. Χημικής, αφού το  $\text{Na}^+$  στον αυλό είναι περισσότερο απ' ό τι στα κύτταρα και ηλεκτρικής γιατί το φορτίο ενδοκυττάρια είναι αρνητικότερο (αφού με την  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάση}$  3  $\text{Na}^+$  βγαίνουν και εισέχονται 2 $\text{K}^+$ , αυξάνοντας την ηλεκτραρνητικότητα του αυλού και ευνοώντας την έκκριση  $\text{K}^+$ ) και
- αύξησης της διαπερατότητας των σωληναριακών κυτταρικών μεμβρανών στο  $\text{K}^+$  (renal outer medullary potassium channel-ROMK της αυλικής επιφάνειας).

Η υποκαλιαιμία με τη σειρά της προκαλεί MA με 5 διαφορετικούς μηχανισμούς:

- προκαλεί ενδοκυττάρια μετακίνηση του  $\text{H}^+$ , με αποτέλεσμα η ενδοκυττάρια οξέωση να οδηγεί σε αυξημένη επαναρρόφηση  $\text{HCO}_3^-$  στο αθροιστικό σωληνάριο,
- ενεργοποιεί την κορυφαία  $\text{H}^+\text{-K}^+\text{-ATPάση}$ , με αποτέλεσμα την έκκριση  $\text{H}^+$  και το καθαρό κέρδος  $\text{HCO}_3^-$ ,
- διεγείρει την αμμωνιογένεση. Τα  $\text{NH}_4^+$  παράγονται στα εγγύς σωληνάκια από το μεταβολισμό της γλουταμίνης. Κατά τη διαδικασία αυτή παράγεται α-κετογλουταρικό, ο μεταβολισμός του οποίου παράγει  $\text{HCO}_3^-$  που επιστρέφουν στην κυκλοφορία. Επίσης η υποκαλιαιμία αυξάνει την έκφραση του υποδοχέα RhBG της  $\text{NH}_3$ , με αποτέλεσμα την αυξημένη έκκρισή της στο αθροιστικό σωληνάριο,
- οδηγεί σε διαταραχή της επαναρρόφησης  $\text{Cl}^-$  στον άπω νεφρώνα, με αποτέλεσμα την αύξηση της ηλεκτραρνητικότητας του σωληναρίου και της έκκρισης  $\text{H}^+$  και
- μειώνει τον GFR διαμέσου άγνωστων μηχανισμών, μειώνοντας έτσι το φορτίο των  $\text{HCO}_3^-$  που διηθούνται.

### 3.4. Μεταβολική αλκάλωση από διουρητικά

**Εισαγωγή** Τα διουρητικά που χρησιμοποιούνται στην υπέρταση προκαλούν MA λόγω απώλειας  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Na}^+$  και ύδατος δια των ούρων διαμέσου:

- αύξησης του  $\text{Na}^+$  που φτάνει στον άπω νεφρώνα, με αποτέλεσμα την αυξημένη έκκριση  $\text{K}^+$  και  $\text{H}^+$ ,
- υπογκαιμίας, η οποία ενεργοποιεί την έκκριση ρενίνης-αλδοστερό-

νης, μειώνοντας έτσι την απώλεια  $\text{Na}^+$ , αλλά αυξάνοντας την έκκριση  $\text{K}^+$  και  $\text{H}^+$ .

Οι απώλειες του  $\text{Cl}^-$  είναι περισσότερες από εκείνες του  $\text{Na}^+$  και σχετίζονται με αλκάλωση ακόμη κι όταν η έλλειψη  $\text{K}^+$  αποτρέπεται.

**Διουρητικά αγκύλης** Τα διουρητικά της αγκύλης περιλαμβάνουν την φουροσεμίδη, την μπουμετανίδη, το εθακρινικό οξύ και την τορσεμίδη. Δρουν στο λεπτό ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle (όπου επαναρροφάται το 20-30% του διηθούμενου  $\text{Na}^+$ ), αναστέλλοντας τη  $\text{K}^+-2\text{Cl}^- - \text{Na}^+ - \text{ATPάση}$ , με αποτέλεσμα λόγω μειωμένης επαναρρόφησης  $\text{NaCl}$  ο διάμεσος χώρος να μην γίνεται υπέρτονος και να μην επαναρροφάται  $\text{H}_2\text{O}$  στο κατιόν σκέλος της αγκύλης, αλλά και να μη δρα η αντιδιουρητική ορμόνη.

Έτσι οι μεγάλες ποσότητες  $\text{Na}^+$  που φτάνουν στο αθροιστικό σωληνάριο οδηγούν σε ανταλλαγή με  $\text{K}^+$  (θεμέλια κύτταρα). Μετά την επαναρρόφηση  $\text{Na}^+$  ο ηλεκτρικαρκινικός σωληναριακός αυλός συμβάλλει στην αποβολή περισσότερου  $\text{K}^+$  (ROMK) και  $\text{H}^+$  (διαμέσου της  $\text{H}^+ - \text{ATPάσης}$  στα  $\alpha$ -εμβόλιμα).

**Θειαζιδικά διουρητικά** Οι θειαζίδες (χλωροθειαζιδη, υδροχλωροθειαζιδη, χλωροθαλιδόνη, ινδαπαμίδη και μετολαζόνη) δρουν αναστέλλοντας τον  $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ -συμμεταφορέα και άρα την επαναρρόφησή τους στο αρχικό τμήμα του άπρω σωληναρίου (επαναρροφάται κανονικά το 5% του διηθούμενου  $\text{Na}^+$ ). Αυτό οδηγεί σε αυξημένη προσφορά  $\text{Na}^+$  στα άπρω σωληνάκια, με αποτέλεσμα να προκαλείται και πάλι υποκαλιαιμία.

Οι θειαζίδες προκαλούν υπονατριαιμία συχνότερα από τα διουρητικά της αγκύλης (προκαλούν μείωση του  $\text{K}^+$  κατά 0,6 mEq/L, ενώ η φουροσεμίδη κατά 0,3 mEq/L). Είναι σπάνιο το  $\text{K}^+ < 3$  mEq/L, εκτός αν η δίαιτα είναι πλούσια σε  $\text{Na}^+$  ή χορηγούνται μακράς δράσης διουρητικά, όπως η χλωροθαλιδόνη. Οι μηχανισμοί που συμμετέχουν στην έναρξη της υποκαλιαιμίας είναι:

- η αυξημένη έκκριση  $\text{K}^+$  από τον άπρω νεφρώνα που εξαρτάται από τη ροή των ούρων και την πρόσληψη  $\text{Na}^+$ ,
- η μείωση του σωληναριακού  $\text{Cl}^-$  στο άπρω σωληνάριο και
- ο δευτεροπαθής υπεραλδοστερονισμός.

Ήπια MA είναι συχνή σε χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών, ιδίως σε μεγάλες δόσεις. Βαριά MA σχετίζεται συνήθως με τα διουρητικά της αγκύλης. Η MA από διουρητικά οφείλεται σε συστολή του εξωκυττάρου όγκου υγρών, λόγω κάθαρσης ελευθέρου ύδατος, γι' αυτό και χορηγούνται  $\text{KCl}$  ή  $\text{NaCl}$ . Σε καρδιακή ανεπάρκεια λόγω υπερογκαιμίας χορηγούνται καλιοσυτηρητικά διουρητικά ή αναστολέας της καρβονικής ανυδράσης.

## 4. Αναπνευστική οξέωση

Όσο αφορά τις αναπνευστικές οξεοβασικές διαταραχές αυτές προκαλούνται από μεταβολές της αποβαλλόμενης ποσότητας  $\text{CO}_2$  από τους πνεύμονες, με αποτέλεσμα να μεταβάλλεται στα υγρά του οργανισμού η  $\text{PaCO}_2$ . Έτσι η αναπνευστική οξέωση οφείλεται σε κάθε διαταραχή που εμποδίζει τον φυσιολογικό αερισμό των πνευμόνων και οδηγεί σε αύξηση της  $\text{PaCO}_2$ . Οι συχνότερες καταστάσεις λοιπόν που σχετίζονται, τόσο με υπέρταση, όσο και αναπνευστική οξέωση είναι:

- η αποφρακτική άπνοια ύπνου
- το σύνδρομο υποαερισμού παχυσαρκίας (σύνδρομο Pickwick) και
- το πνευμονικό οίδημα.

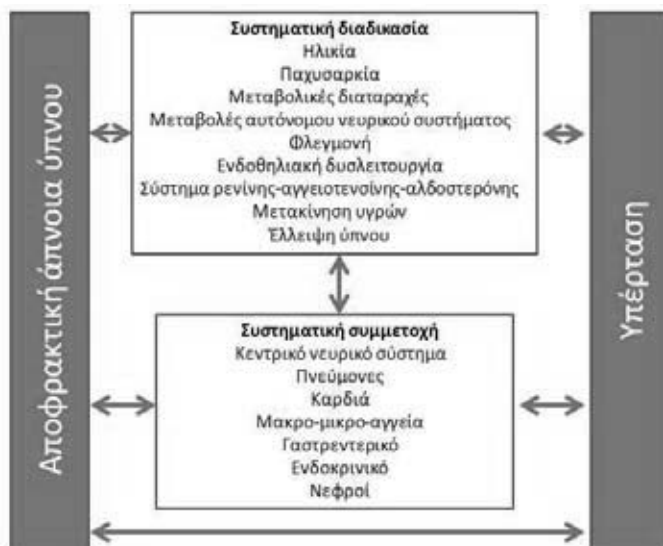
### 4.1. Αποφρακτική άπνοια ύπνου (AAY)

Η αποφρακτική άπνοια του ύπνου είναι ιδιαίτερα σημαντική για τους ασθενείς με υπέρταση. Οι δύο αυτές συνθήκες συνυπάρχουν συχνά (εκτιμάται ότι το 50% των ασθενών με υπέρταση πάσχουν από ταυτόχρονη AAY) και πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι αυτή συμβάλλει στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Η άπνοια του ύπνου είναι μία διαταραχή που χαρακτηρίζεται από πολλές σύντομες ακούσιες διακοπές της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου. Ως AAY ορίζονται οι 15 ή περισσότερες άπνοιες ή υπόπνοιες ανά ώρα κατά τη διάρκεια του ύπνου, ενώ η άπνοια είναι η χρονική διάρκεια των 10 sec ή παραπάνω χωρίς να υπάρχει ροή αέρα. Διαπιστώνεται στις ΗΠΑ στο 9% των ανδρών μέσης ηλικίας και στο 4% των γυναικών, ενώ αναφέρεται ότι σε ποσοστό 85% παραμένει αδιάγνωστη. Η χρονίως επαναλαμβανόμενη απόφραξη των αεραγωγών κατά τη διάρκεια του ύπνου οδηγεί σε κυψελιδικό υποαερισμό, με αποτέλεσμα την κατακράτηση  $\text{CO}_2$  και την αναπνευστική οξέωση. Ενεργοποίηση των αρτηριακών χημειούποδοχέων, πιθανά λόγω αύξησης της  $\text{PaCO}_2$ , προκαλούν επαναλαμβανόμενες αφυπνίσεις που διακόπτουν τον ύπνο και ακολουθεί μία μικρή περίοδος υπεραερισμού. Οι επαναλαμβανόμενες αυξήσεις του συμπαθητικού τόνου και της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια των αφυπνίσεων, καθώς και η χρονίως διαλείπουσα κυψελιδική και συστηματική αρτηριακή υποξία-υπερκαπνία, μπορεί να προκαλέσει αγγειακή αναδιαμόρφωση και μεταβολές στην ενδοθηλιακή λειτουργία, προκαλώντας συστηματική υπέρταση και κατά τη

διάρκεια της ημέρας (**Εικ. 2**). Επίσης η επαναλαμβανόμενη υποξαιμία και υπερκαπνία που προκαλείται από το σύνδρομο απνοιών κατά τον ύπνο προκαλούν αντανάκλαστικές μεταβολές, τόσο στη συμπαθητική, όσο και στην παρασυμπαθητική ενεργοποίηση.

Η νεφρική απάντηση στη χρόνια υπερκαπνία περιλαμβάνει μία παροδική αύξηση της έκκρισης  $\text{Cl}^-$ , με αποτέλεσμα την υποχλωραιμία που εξισορροπείται από την αύξηση των  $\text{HCO}_3^-$ . Όταν ο ασθενής είναι ξυπνητός δεν υπάρχουν φαινόμενα απόφραξης και η  $\text{PaCO}_2$  μπορεί να επιστρέψει σε φυσιολογικά επίπεδα. Τότε τα αυξημένα  $\text{HCO}_3^-$  μπορεί να οδηγήσουν σε ΜΑ.



**Εικόνα 2:** Φαίνονται οι αλληλεπιδράσεις της υπέρτασης και των απνοιών κατά τον ύπνο

#### 4.2. Σύνδρομο υποαερισμού παχυσαρκίας (σύνδρομο Pickwick)

Η παχυσαρκία είναι γνωστό ότι συνοδεύεται από υπέρταση και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, τα οποία οφείλονται σε ενεργοποίηση του ΣΡΑΑ, αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού, αντίσταση στην ινσουλίνη και τη λεπτίνη και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (**Εικ. 3**). Το σύνδρομο υποαερισμού παχυσαρκίας ή σύνδρομο Pickwick ορίζεται ως η κατάσταση που συνοδεύεται από χρόνια υποαερισμό και υποξαιμία. Εμφανίζεται στο 31% των ασθενών με  $\text{BMI} > 35 \text{ kg/m}^2$  και σχετίζεται με ημερήσια υποξαιμία, υπερκαπνία και αναπνευστική οξέωση σε αντιδιαστολή με την αποφρακτική

άπνοια ύπνου όπου τα παραπάνω εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της νύχτας. Η παχυσαρκία προκαλεί μία συνολική μείωση της ενδοτικότητας του αναπνευστικού συστήματος λόγω της μειωμένης διατασιμότητας, τόσο του θώρακα, όσο και των πνευμόνων και της δυσμενούς επιδράσεως επί της λειτουργίας των αναπνευστικών μυών. Στους αναπνευστικούς μύες προκαλείται σημαντική μείωση της ισχύος τους, αλλά και της αντοχής τους. Η βαριά παχυσαρκία συντρέχει με περιοριστικού τύπου μείωση της ικανότητας αερισμού, καθώς αναγνωρίζεται αναλογική μείωση της VC, της FRC, της TLC, του RV και της ERV, με την αύξηση του BMI, από 20 σε 40 kg/m<sup>2</sup>.



**Εικόνα 3:** Σχέση παχυσαρκίας και υπέρτασης

#### 4.3. Πνευμονικό οίδημα

Η υπέρταση που συνοδεύεται από πνευμονικό οίδημα, μπορεί να έχει παράλληλα και αναπνευστική αλκάλωση (στα αρχικά στάδια, όταν το οίδημα είναι διάμεσο), αλλά και αναπνευστική οξέωση (όταν το οίδημα είναι εγκατεστημένο). Η αρχική φάση οφείλεται στην υποξαιμία και στη διέγερση της αναπνοής, όπου ο οργανισμός στην προσπάθειά του να αυξήσει την PaO<sub>2</sub>, προκαλεί ταχύπνοια, η οποία συμβάλλει στη μεγαλύτερη αποβολή του CO<sub>2</sub> (το CO<sub>2</sub> διαχέεται στις κυψελίδες ευκολότερα από το O<sub>2</sub>) (στα αέρια υπάρχει οριακή PaO<sub>2</sub> και μείωση της PaCO<sub>2</sub>). Στη συνέχεια όταν οι κυψελίδες καταληφθούν από υγρό, δεν είναι δυνατή η διακίνηση τόσο του O<sub>2</sub>, όσο και του CO<sub>2</sub>, οπότε προκύπτει η αναπνευστική οξέωση (στα αέρια υπάρχει υποξαιμία και υπερκαπνία).

## 5. Αναπνευστική αλκάλωση

Η αναπνευστική αλκάλωση είναι η οξεοβασική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από αύξηση του pH και μείωση της PaCO<sub>2</sub> (υποκαπνία). Οι συχνότερες καταστάσεις που συνδυάζουν την αναπνευστική αλκάλωση με την υπέρταση είναι:

- η κύηση και
- το σύνδρομο υπεραερισμού.

### 5.1. Κύηση

Ο παρατεταμένος υπεραερισμός οδηγεί σε συστηματική υπόταση (επειδή η αλκάλωση μειώνει την καρδιακή παροχή). Η κύηση παρά το ότι χαρακτηρίζεται από μείωση της αρτηριακής πίεσης, ωστόσο υπάρχουν κυφορούσες που εμφανίζουν υπέρταση (παρά το ότι γενικά αυτή η αρτηριακή πίεση είναι σχετικά μειωμένη σε σχέση με τα προ κύησης επίπεδα). Η υπέρταση ωστόσο αποτελεί το πιο κοινό πρόβλημα κατά τη διάρκεια της κύησης, αφού η συχνότητα εμφάνισής της φτάνει στο 15%. Κατά τη διάρκεια της κύησης απαντώνται οι εξής κατηγορίες υπέρτασης:

- προϋπάρχουσα υπέρταση που υπάρχει πριν την εγκυμοσύνη, διαγιγνώσκεται πριν την 20<sup>η</sup> εβδομάδα και παραμένει περισσότερο από 12 εβδομάδες μετά τον τοκετό,
- υπέρταση κύησης που διαγιγνώσκεται κατά την κύηση, εμφανίζεται μετά την 20<sup>η</sup> εβδομάδα και δε συνοδεύεται από λευκωματουρία. Μπορεί να αποτελεί πρόδρομη φάση προεκλαμψίας ή να είναι υποτροπή χρόνιας υπέρτασης,
- παροδική υπέρταση, όπου ορισμένες γυναίκες συνήθως με ισχυρό οικογενειακό ιστορικό πρωτοπαθούς υπέρτασης, έχουν φυσιολογικές τιμές αρτηριακής πίεσης σχεδόν καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης, αλλά προς το τέλος του 3<sup>ου</sup> 3μήνου η αρτηριακή πίεση τείνει να αυξηθεί και να φτάνει σε επίπεδα υψηλότερα από εκείνα πριν από την εγκυμοσύνη. Συνήθως απουσιάζει η λευκωματουρία και τα επίπεδα του ουρικού στον ορό δεν είναι αυξημένα. Δεν έχει αποδειχτεί ότι η παροδική υπέρταση της κύησης συμβαίνει σε γυναίκες που έχουν προδιάθεση να αναπτύξουν αργότερα στη ζωή τους πρωτοπαθή υπέρταση,

- προεκλαμψία θεωρείται όταν η ΑΠ>140/90 mmHg συμβαίνει μετά την 20<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης και συνοδεύεται από λευκωματουρία >300 mg/24ωρο. Η εμφάνιση σπασμών ονομάζεται εκλαμψία και μπορεί να αποτελεί την πρώτη εκδήλωση υπέρτασης κατά την κύηση και
- προεκλαμψία επί εδάφους χρόνιας υπέρτασης εμφανίζεται σε υπερτασική γυναίκα μετά την 20<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης, σε συνδυασμό με λευκωματουρία >300 mg/24ωρο ή σε χρόνια υπερτασική γυναίκα πριν την 20<sup>η</sup> εβδομάδα με λευκωματουρία που εμφανίζει ξαφνική αύξηση και μπορεί να συνοδεύεται από ξαφνική αύξηση της αρτηριακής πίεσης, με θρομβοπενία και αύξηση τρανσαμινασών.

Έτσι παρά την απώλεια των διπτανθρακικών στην κύηση (λόγω αύξησης του GFR), σ' αυτή διαπιστώνεται αλκάλωση (τα πρωινά ούρα είναι αλκαλικά). Ειδικότερα είναι γνωστό ότι σχετίζεται από νωρίς (γύρω στην 10<sup>η</sup> εβδομάδα της) με αναπνευστική αλκάλωση (το φυσιολογικό pH στην κύηση είναι 7,40-7,45). Αυτό οφείλεται, τόσο σε ορμονικές μεταβολές, όσο και σε μηχανικές. Σχετικά με τις ορμονικές στη φυσιολογική κύηση υπάρχει σταδιακή αύξηση της προγεστερόνης, η οποία αρχίζει από την 6<sup>η</sup> εβδομάδα και οδηγεί σε αύξηση της ευαισθησίας του αναπνευστικού κέντρου στο CO<sub>2</sub>, ενώ παράλληλα η αύξηση των οιστρογόνων οδηγεί σε αύξηση του αριθμού και της ευαισθησίας των υποδοχέων της προγεστερόνης. Όσο για τις μηχανικές οι αυξανόμενες διαστάσεις της μήτρας οδηγούν σε άνοδο του διαφράγματος και αλλαγές στη διαμόρφωση του θώρακα, με αποτέλεσμα τη διέγερση του κέντρου της αναπνοής και τον υπεραερισμό από το 1<sup>ο</sup> τρίμηνο. Αποτέλεσμα είναι η μείωση της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας (FRC) και του εκπνεόμενου υπολειπόμενου όγκου (ERV), ενώ από την άλλη οι θωρακικές διαστάσεις εκτός από το ύψος αυξάνονται για να διατηρηθεί η ολική χωρητικότητα του πνεύμονα (TLC). Έτσι στην κύηση η PaCO<sub>2</sub> μειώνεται περίπου κατά 5 mmHg και παραμένει στα επίπεδα αυτά μέχρι το τέλος της (η μείωση αυτή διευκολύνει τη μεταφορά του CO<sub>2</sub> και την απελευθέρωση του O<sub>2</sub> από τη μητέρα στο έμβρυο).

Παρόλα αυτά όμως το pH παραμένει σε οριακά επίπεδα 7,40-7,47 λόγω αφενός της νεφρικής αντιρρόπησης με αύξηση της έκκρισης HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> αλλά και λόγω αύξησης του GFR που επίσης οδηγεί σε διπτανθρακουρία.

Λιγότερο συχνές οξεοβασικές διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν σε έγκυο όταν συνυπάρχουν και έμετοι. Η ναυτία και οι έμετοι υπάρχουν συ-

χνά ειδικά στο 1<sup>ο</sup> τρίμηνο. Σπάνια όμως τα συμπτώματα αυτά μπορεί να είναι έντονα (υπερέμεση κύησης) και να οδηγούν σε αφυδάτωση και ηλεκτρολυτικές διαταραχές, όπως η μεταβολική αλκάλωση αλλά και η κετοξέωση νηστείας, όταν υπάρχει αδυναμία λήψης τροφής. Αυξημένα επίπεδα κετονικών σωμάτων όμως εμφανίζονται πιο εύκολα κατά τη διάρκεια της κύησης λόγω του ότι:

- η νηστεία οδηγεί πιο γρήγορα σε υπογλυκαιμία και χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης και
- παρατηρείται αντίσταση στην ινσουλίνη κατά τη διάρκεια της κύησης που πιθανά οφείλεται στις ορμόνες του πλακούντα.

## **5.2. Σύνδρομο υπεραερισμού**

Το σύνδρομο υπεραερισμού οφείλεται σε υπερβολικό υπεραερισμό κατά τη διάρκεια άγχους, φόβου και προκαλεί υποκαπνία και τα ανάλογα συστηματικά συμπτώματα. Παρά το ότι το άγχος και ο πανικός θεωρείται ότι συμβάλλουν στα αίτια του συνδρόμου οι Garssen και συν. θεωρούν ότι ο μηχανισμός του υπεραερισμού είναι πιο περίπλοκος. Είναι επίσης γνωστή η «υπέρταση λευκής μπλουζας», όπου άτομα κατά τα άλλα φυσιολογικά λόγω υπερέντασης, φόβου και άγχους εμφανίζονται ως υπερτασικά σε χώρους υγείας (ιατρεία, νοσοκομεία). Προφανώς και ο συνδυασμός υπέρτασης με αναπνευστική αλκάλωση μπορεί να υπάρξει σε άτομα αγχώδη και υστερικά.

## **6. Βιβλιογραφία**

1. August P, Lindheimer MD. Chronic hypertension and pregnancy. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy. 2<sup>nd</sup> ed. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1999.
2. Basu G, Mohapatra A. Interactions between thyroid disorders and kidney disease. 2012; 16(2): 204-213.
3. Bornemann M, Hill SC, Kidd GS 2<sup>nd</sup>. Lactic acidosis in pheochromocytoma. Ann Intern Med 1986; 105(6): 880-882.
4. Braverman LE, Cooper D. Werner & Ingbar's. The thyroid: A fundamental and clinical text. 10<sup>th</sup> Edition 2013.
5. Britton GS, Jubiz W, Lagerquist LD. Hypertension in primary hyper-



parathyroidism: The role of the renin-angiotensin system. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41(6): 1025-1029.

6. Broulik PD, Brouliková A, Adámek S, et al. Improvement of hypertension after parathyroidectomy of patients suffering from primary hyperparathyroidism. *Int J Endocrinol* 2011; 2011:309068. doi: 10.1155/2011/309068. Epub 2011 Feb 20.

7. Campbell WB, Gomez-Sanchez CE, Adams BV, Schmitz JM, Itskovitz HD. Attenuation of angiotensin II- and III-induced aldosterone release by prostaglandin synthesis inhibitors. *J Clin Invest* 1979; 64: 1552-1557.

8. Cano A, Baum M, Moe OW. Thyroid hormone stimulates the renal Na/H exchanger NHE3 by transcriptional activation. *Am J Physiol* 1999; 276(101): C102-C108.

9. Fang JT, Huang CC. Distal renal tubular acidosis associated with non-autoimmune hypothyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(6): 1146-1147.

10. Fisher KA, Luger A, Spargo BH, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy: Clinical-pathological correlations and remote prognosis. *Medicine (Baltimore)* 1981; 60: 267-276.

11. Friedman SE, Andrus BW. Obesity and pulmonary hypertension: A review of pathophysiologic mechanisms. *J Obesity* 2012, Article ID 505274, 9 pages

12. Galla JH. Metabolic alkalosis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(2): 369-375.

13. Garssen B, Buikhuisen M, van Dyck R. Hyperventilation and panic attacks. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 513-518.

14. Gasser S, Zunko S, Kraigher-Krainer E, Gasser R. White-coat hypertension and socio-interactive dynamics: A case report. *J Clin Basic Cardiol* 2001; 14(1-4): 23-23.

15. Heming N, Urien S, Faisy C. Acetazolamide: a second wind for a respiratory stimulant in the intensive care unit? *Crit Care* 2012; 16(4):318. doi: 10.1186/cc11323.

16. Hulter HN, Peterson JC. Acid-base homeostasis during chronic PTH excess in humans. *Kidney Int* 1985; 28(2): 187-192.

17. Jaeger P, Portmann L, Wauters JP, et al. Distal renal tubular acidosis and lymphocytic thyroiditis with spontaneously resolving hyperthyroidism. Report of 1 case without nephrocalcinosis. *Am J Nephrol* 1985;

5(2):116-120.

18. Kaptein EM. The kidneys and the electrolyte metabolism in hypothyroidism. In: Braver man LE, Tiger RD, eds. Werner and Ingbar's The Thyroid. 9<sup>th</sup> Edition, Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins 2005: 792-793.

19. Kovesdy CP. Metabolic acidosis and kidney disease: does bicarbonate therapy slow the progression of CKD? *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(8): 3056-3062.

20. Lea JP, Sands JM, McMahon SJ, Tumlin JA. Evidence that the inhibition of Na/K-ATPase activity by FK506 involves calcineurin. *Kidney Int* 1994; 46: 647-652.

21. Lee CH, Kim GH. Electrolyte and acid-base disturbances induced by calcineurin inhibitors. *Electrolyte Blood Press* 2007; 5(2): 126-130.

22. LoMauro A, Aliverti A. Respiratory physiology of pregnancy. *Breathe (Sheff)* 2015; 11(4): 297-301.

23. Madias NE, Goorno WE, Herson S. Severe lactic acidosis as a presenting feature of pheochromocytoma. *Am J Kidney Dis* 1987; 10(3): 250-253.

24. Martinez-Aguayo A, Fardella C. Genetics of hypertensive syndrome. *Horm Res* 2009; 71(5): 253-259.

25. Μαυροματίδης Κ. Μεταβολική αλκάλωση. Στο: Διαταραχές υγρών, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας. Εκδότης, Μαυροματίδης Κ, University Studio Press, Έκδοση 2<sup>η</sup>, 2006. Σελ. 537-564.

26. Μαυροματίδης Κ. Μεταβολική οξέωση. Στο: Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας. Εκδότης, Μαυροματίδης Κ, University Studio Press, Θεσσαλονίκη, Έκδοση 2<sup>η</sup>, 2006; Σελ. 473-536.

27. Μαυροματίδης Κ. Τα διουρητικά και οι δράσεις τους. Στο: Φυσιολογία του νεφρού. Εκδότης: Μαυροματίδης Κ, Ροτόντα, 2017: Σελ. 281-308.

28. Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003; 111: 649-658.

29. Mohebbi N, Kovacicova J, Nowik M, Wagner CA. Thyroid hormone deficiency alters expression of acid-base transporters in rat kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293(1): F416-F427.

30. Monhart V. Hypertension and chronic kidney diseases. *Cor et Vasa*

2013; 55(4): e397-e402.

31. Morales MM, César H, Brucoli P, Malnic G, Lopes AG. Role of thyroid hormones in renal tubule acidification. *Molec Cell Biochem* 1996; 154(1): 17-21.

32. Muthukrishnan J, Hari Kumar KV, Jha R, Jha S, Modi KD. Distal renal tubular acidosis due to primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract* 2008; 14(9): 1133-1136.

33. Narkiewicz K. Obesity and hypertension-the issue is more complex than we thought. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(2): 264-267.

34. O'Connell JE, Colledge NR. Type IV renal tubular acidosis and spironolactone therapy in the elderly. *Postgrad Med J* 1993; 69: 887-889.

35. Oster JR, Michael UF, Perez GO, Sonneborn RE, Vaamonde CA. Renal acidification in hypothyroid man. *Clin Nephrol* 1976; 6(3): 398-403.

36. Rao MV, Qiu Y, Wang C, Bakris G. Hypertension and CKD: Kidney early evaluation program (KEEP) and national health and nutrition examination survey (NHANES), 1999-2004. *Am J Kidney Dis* 2008; 51(Suppl 2): S30-S37.

37. Rosenthal FD, Roy S. Hypertension and Hyperparathyroidism. *Br Med J*. 1972; 4(5837): 396-397.

38. Σαραφίδης Π. Κάλιο και ειδικές καταστάσεις. Στο: Πρακτικά 4<sup>ου</sup> Ετήσιου Σεμιναρίου υγρών, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας. Εκδότης Μαυροματίδης Κ, Κατσίνας Χ. 2010: Σελ. 344-395.

39. Schiff H, Lang SM. Hypertension Secondary to PHPT: Cause or Coincidence? *Int J Endocrinol* 2011; 2011:974647. doi: 10.1155/2011/974647. Epub 2011 Mar 7.

40. Schlondorff D. Renal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Kidney Int* 1993; 44: 643-653.

41. Scialla JJ. The balance of the evidence on acid-base homeostasis and progression of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015; 88(1): 9-11.

42. Shobana S, Hanifah M. The ubiquitous use and side effects of diuretics. *Int J of Multidisciplinary Curr Res* 2016; 4; 57-58.

43. Siddiqui AA, Wilson DR. Primary hyperparathyroidism and proximal renal tubular acidosis: Report of two cases. *Can Med Assoc J* 1972; 106(6): 654-659.

44. Soifer JT, Kim HT. Approach to metabolic alkalosis. *Emerg Med Clin North Am* 2014; 32(2): 453-463.

45. Toohill J, Soong B, Flenady V. Interventions for ketosis during labour. Cochrane Database Syst Rev 2008; (3):CD004230. doi: 10.1002/14651858.CD004230.pub2.

46. Weber MA, Drayer JI. Renal effects of beta-adrenoceptor blockade. Kidney Int 1980; 18: 686-699.

47. Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental & Clinical Text, 9<sup>th</sup> Edition 2012.

48. Yaseen A, Parekh AM, Rao RK, Baig MR. Metabolic alkalosis: A real danger of overdiuresis in patients with heart failure. J Int Translant Med 2015; 3(2):120-122.

49. Zisman E, Buccino RA, Gorden P, Bartter F. Hyperthyroidism and renal tubular acidosis. Arch Intern Med 1968; 121(2): 118-122.

## Ερωτήσεις

### **1. Η χρόνια νεφρική νόσος στα προχωρημένα στάδια συνοδεύεται από μεταβολική οξέωση με χάσμα λόγω:**

α) Αδυναμίας επαναρρόφησης των  $HCO_3^-$  από τους λιγοστούς εναπομείναντες νεφρώνες;

β) Αδυναμίας αποβολής του ημερήσιου φορτίου μη πτητικών οξέων που παράγονται κατά το μεταβολισμό από τους εναπομείναντες νεφρώνες;

γ) Κυρίως λόγω μείωσης της δυνατότητας του νεφρού να αποβάλλει οξέα, διαμέσου της τιτλοποιήσιμης οξύτητας;

### **2. Τα φάρμακα που αναστέλλουν τη ρενίνη ή μειώνουν την αλδοστερόνη ευθύνονται για:**

α) Μεταβολική οξέωση;

β) Μεταβολική αλκάλωση;

γ) Αναπνευστική αλκάλωση;

### **3. Η υποκαλιαιμία συνοδεύεται από:**

α) Μεταβολική οξέωση;

β) Μεταβολική αλκάλωση;

γ) Αναπνευστική οξέωση;

δ) Αναπνευστική αλκάλωση;

**4. Τα διουρητικά προκαλούν:**

- α) Τα θειαζιδικά μεταβολική οξέωση και της αγκύλης μεταβολική αλκάλωση;
- β) Της αγκύλης μεταβολική οξέωση και τα θειαζιδικά μεταβολική αλκάλωση;
- γ) Τόσο τα θειαζιδικά, όσο και της αγκύλης προκαλούν μεταβολική αλκάλωση;

**5. Το πνευμονικό οίδημα συνοδεύεται από:**

- α) Μεταβολική οξέωση;
- β) Αναπνευστική αλκάλωση και οξέωση;
- γ) Μεταβολική αλκάλωση και αναπνευστική οξέωση;
- δ) Μεταβολική οξέωση και αναπνευστική αλκάλωση;

**Απαντήσεις**

- 1. β
- 2. α
- 3. β
- 4. γ
- 5. β

## Διαφορική διάγνωση της υπερχλωραιμικής οξέωσης

**Μάκρω Σονικιάν,**  
Νεφρολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ  
«Σισμανόγλειο» ΓΝ Αθηνών

### Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση (με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων)
  - 2.1. Γενικά στοιχεία
  - 2.2. Υπερχλωραιμικές ΜΟ
  - 2.3. Διαφορική διάγνωση
    - 2.3.1. Ιστορικό - Φυσική εξέταση
    - 2.3.2. Εργαστηριακός έλεγχος
    - 2.3.3. Εκτίμηση της οξινοποίησης των ούρων
    - 2.3.4. Άλλα μέτρα εκτίμησης της οξινοποίησης των ούρων στο άπω σωληνάριο
    - 2.3.5. Επιπρόσθετες εξετάσεις
3. Βιβλιογραφία

### Κύρια σημεία

- Η μεταβολική οξέωση (ΜΟ) αποτελεί μία διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας (ΟΒΙ) που οφείλεται σε περίσσεια οξέος ( $H^+$ ) στον οργανισμό, που δεν μπορεί να εξουδετερωθεί πλήρως από τα ρυθμιστικά του συστήματα, μεταξύ των οποίων πρωτεύοντα ρόλο έχουν τα διττανθρακικά ( $HCO_3^-$ ). Χαρακτηρίζεται από τιμές στο αίμα  $pH < 7,35$  και  $HCO_3^- < 22$  mmol/L. Εν τούτοις η ακριβής διάγνωση της ΜΟ τίθεται με ταυτόχρονη μέτρηση ηλεκτρολυτών και αερίων αρτηριακού αίματος, προκειμένου να υπολογιστεί και το χάσμα ανιόντων (ΧΑ), το οποίο υποδηλώνει αδρά τα ανιόντα που δεν προσδιορίζονται εργαστηριακά

- Με βάση το ΧΑ η ΜΟ ταξινομείται σε αυτή με αυξημένο ΧΑ και σε ΜΟ με φυσιολογικό ΧΑ (υπερχλωραιμική). Η ΜΟ της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ) στα προχωρημένα στάδια, όπου υπάρχει διαταραχή της σπειραματικής λειτουργίας και μείωση του GFR, είναι με αυξημένο ΧΑ λόγω συσσώρευσης/κατακράτησης μη μετρούμενων ανιόντων και χωρίς αύξηση της συγκέντρωσης  $Cl^-$  στον ορό

- Όταν δεν υπάρχει μείωση του GFR, αλλά υπάρχει διαταραχή της σωληναριακής λειτουργίας, προκαλείται κατακράτηση  $H^+$  μαζί με  $Cl^-$  και όχι με άλλα μη μετρούμενα ανιόντα, οπότε το ΧΑ παραμένει φυσιολογικό. Αυτή χαρακτηρίζεται ως ΜΟ με φυσιολογικό ΧΑ ή υπερχλωραιμική

Η υπερχλωραιμική ΜΟ οφείλεται σε απώλεια  $HCO_3^-$  μέσω του πεπτικού ή των νεφρών (υπάρχει βέβαια και εκείνη που οφείλεται σε εξωγενείς χορηγήσεις οξέων):

κατακρατούνται  $H^+$ , καταναλώνονται  $HCO_3^-$  για την εξουδετέρωσή τους και δημιουργείται  $MO$ . Επιπλέον, επειδή τα  $HCO_3^-$  χάνονται υπό μορφή διπτανθρακικού  $Na^+$  και προκαλείται έλλειμμα  $Na^+$  και μείωση του εξωκυττάριου όγκου, επαναρροφάται  $Na^+$  μαζί με  $Cl^-$ . Το  $Cl^-$  αντικαθιστά τα καταναλωθέντα  $HCO_3^-$  με αποτέλεσμα υπερχλωραιμία, δηλαδή τελικά υπερχλωραιμική  $MO$

- Συνηθέστερες καταστάσεις όπου δημιουργείται υπερχλωραιμική  $MO$  λόγω απώλειας  $HCO_3^-$  μέσω πεπτικού είναι η διάρροια, η εντερική απόφραξη, η χειρουργική παράκαμψη της νήστιδας ή του ειλεού, οι παροχετεύσεις αλκαλικών πεπτικών υγρών και η ουρητηροσιγμοειδοστομία

- Συνηθέστερες καταστάσεις όπου δημιουργείται υπερχλωραιμική  $MO$  λόγω απώλειας  $HCO_3^-$  μέσω των νεφρών είναι οι δυσπρωτεϊναιμίες (λ.χ. πολλαπλό μύελωμα, νόσος ελαφρών αλύσων, μονοκλωνική γαμμαπαθία, αμυλοείδωση κ.ά), οι διαμεσοσωληναριακές διαταραχές (λ.χ. επί κυστικής νόσου του μυελού, νεφρωσικού συνδρόμου, νεφρικής μεταμόσχευσης, συνδρόμου Sjögren κ.ά), ο υπερπαραθυρεοειδισμός, η χορήγηση φαρμάκων που εμποδίζουν τη δράση της καρβονικής ανυδράσης (λ.χ. ακεταζολαμίδα) και φαρμάκων με τοξική δράση στο εγγύς σωληνάριο (λ.χ. γενταμυκίνη, ιφωσαμίδα, τετρακυκλίνη κ.ά), καθώς και κληρονομικά νοσήματα (λ.χ. νόσος Wilson κ.ά)

- Η άπω  $NΣO$  με υποκαλιαιμία (τύπου I) οφείλεται σε ανεπαρκή οξινοποίηση των ούρων λόγω διαταραχής του άπω σωληναρίου: αφενός συσσωρεύονται  $H^+$  λόγω αδυναμίας απέκκρισής τους υπό μορφή  $NH_4^+$ , καταναλώνονται  $HCO_3^-$  για την εξουδετέρωσή τους, χωρίς σύγχρονη αναπαραγωγή τους και δημιουργείται  $MO$ . Επιπλέον τα ανιόντα των παραγόμενων οξέων του μεταβολισμού ή των συσσωρευόμενων οξέων (λ.χ. δηλητηριάσεων) αποβάλλονται όχι (ή όχι μόνο) ως άλατα  $NH_4^+$  αλλά (και) ως άλατα  $Na^+$  και  $K^+$ , οπότε προκαλείται έλλειμμα  $Na^+$  και επακόλουθη αθρόα επαναρρόφηση του διηθούμενου  $Na^+$  μαζί με  $Cl^-$ . Στις περιπτώσεις αυτές, όπως και σε περιπτώσεις προσθήκης  $HCl$  στα υγρά του οργανισμού ή επί χορηγήσεως διαλυμάτων πλουσίων σε  $Cl^-$  και χωρίς  $HCO_3^-$  κατά τη διάρκεια της ανάνηψης, το  $Cl^-$  είναι εκείνο που αντικαθιστά τα δαπανηθέντα  $HCO_3^-$ , με αποτέλεσμα την υπερχλωραιμική  $MO$

- Συνηθέστερες καταστάσεις όπου δημιουργείται άπω  $NΣO$  τύπου I με υποκαλιαιμία είναι κληρονομικά νοσήματα (λ.χ. δρεπανοκυτταρική αναιμία), αυτοάνοσα νοσήματα (λ.χ. σύνδρομο Sjögren, ΣΕΛ, συστηματική αγγειίτιδα), διαμεσοσωληναριακές νεφροπάθειες (λ.χ. χρόνια πυελονεφρίτιδα, αποφρακτική νεφροπάθεια, μεταμόσχευση νεφρού κ.ά), καταστάσεις με νεφρασβέτωση (λ.χ. υπερπαραθυρεοειδισμός, υπερβιταμίνωση D, σύνδρομο γάλακτος - αλκάλειος κ.ά), υπερθυρεοειδισμός, ιδιοπαθής υπερασβεστιουρία και λήψη ουσιών με τοξική δράση στο άπω σωληνάριο (λ.χ. αμφοτερικίνη B, τολουένιο, ΜΣΑΦ, λίθιο)

- Η άπω  $NΣO$  με υπερκαλιαιμία οφείλεται επίσης σε ανεπαρκή οξινοποίηση των ούρων. Εδώ, η ανεπαρκής έκκριση  $H^+$  και  $NH_4^+$  στο άπω σωληνάριο οφείλεται, είτε σε ανεπαρκές αρνητικό ηλεκτροχημικό δυναμικό στα κύτταρα των αθροιστικών σωληναρίων του φλοιού, με αποτέλεσμα ανεπαρκή έκκριση  $H^+-NH_4^+$  και  $K^+$  στον αυλό, είτε σε υποαλδοστερονισμό (αφού η αλδοστερόνη φυσιολογικά διεγείρει άμεσα και την αντλία  $H^+$  και προκαλεί αυξημένες απώλειες καλίου), ενώ η υπερκαλιαιμία αναστέλλει την αμμωνιογένεση, με αποτέλεσμα τη μειωμένη απέκκριση  $H^+$

- Άπω  $NΣO$  τύπου IV με υπερκαλιαιμία μπορεί να προκληθεί από φάρμακα (λ.χ. αμιλορίδη, λίθιο, τριαμερένη), από τη νεφροπάθεια της δρεπανοκυττάρωσης, από

αποφρακτική νεφροπάθεια και από περιορισμό της επαναρρόφησης του  $\text{Na}^+$  στο άπω σωληνάριο, λόγω υπερβολικής επαναρρόφησης του στο εγγύς στα πλαίσια νόσων όπως η κίρρωση του ήπατος

- Άπω ΝΣΟ τύπου IV με υπερκαλιαιμία από υποαλδοστερονισμό παρατηρείται σε μεμονωμένη ανεπάρκεια αλδοστερόνης λόγω ηπαρίνης, σε καταστάσεις ανεπάρκειας αλδοστερόνης και γλυκοκορτικοειδών (λ.χ. επί νόσου Addison, αμφοτερόπλευρης επινεφριδεκτομής), σε καταστάσεις ανεπάρκειας αλδοστερόνης και ρενίνης (λ.χ. επί διαβητικής νεφροπάθειας, διαμεσοσωληναριακής νεφροπάθειας, χρήσης μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, χρήσης β-αδρενεργικών αναστολέων, επί AIDS, μεταμόσχευσης νεφρού) και σε καταστάσεις με αναστολή ρενίνης-αγγιοτενσίνης (λ.χ. επί χορήγησης αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης, αποκλειστών των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης, κυκλοσπορίνης επί μεταμόσχευσης νεφρού, επί χρήσης σπιρονολακτόνης)

- Η διαγνωστική προσπέλαση και η διαφορική διάγνωση της ΝΣΟ θα στηριχτεί στο ιστορικό, την φυσική εξέταση και στον εργαστηριακό έλεγχο

- Το ΧΑ των ούρων εκφράζει τα  $\text{NH}_4^+$  που απεκκρίνονται στα ούρα μαζί με  $\text{Cl}^-$  υπό μορφή  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Επί άφθονης απέκκρισης  $\text{NH}_4^+$  και  $\text{Cl}^-$  έχει τιμή μεταξύ -20 και -50 mEq/L. Αν το άτομο δεν μπορεί να απεκκρίνει επαρκώς τα  $\text{NH}_4^+$  υπό μορφή  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , η συγκέντρωσή τους στα ούρα είναι χαμηλή και το ΧΑ ούρων είναι λιγότερο αρνητικό ή και θετικό

## 1. Εισαγωγή

Η οξεοβασική ισορροπία (ΟΒΙ) του οργανισμού και το φυσιολογικό pH του αίματος επιτυγχάνονται με την διαχείριση από τα κύτταρα των προϊόντων μεταβολισμού των τροφών. Τα όργανα που ρυθμίζουν το pH του αίματος είναι βασικά οι πνεύμονες και οι νεφροί<sup>(1)</sup>.

Από τη διάσπαση των πρωτεϊνούχων τροφών παράγονται ισχυρά οξέα, όπως θειικό, φωσφορικό και υδροχλωρικό, τα οποία διασπώνται σε  $\text{H}^+$  και αντίστοιχα ανιόντα. Από τον μεταβολισμό των υδατανθράκων και των λιπών παράγεται  $\text{CO}_2$  (~300 L/24ωρο), που με το ύδωρ ( $\text{H}_2\text{O}$ ) στο αίμα οδηγεί σε παραγωγή ασθενούς ανθρακικού οξέος και κατ' επέκταση  $\text{H}^+$  και  $\text{HCO}_3^-$  υπό τη δράση της καρβονικής ανυδράσης:



Προκειμένου να διατηρηθεί φυσιολογικό το pH, το  $\text{CO}_2$  αποβάλλεται δι-αμέσου των πνευμόνων και τα  $\text{H}^+$  που παράγονται από τη διάσπαση των οξέων δεσμεύονται και εξουδετερώνονται από τα ρυθμιστικά διαλύματα (buffers) του οργανισμού, μεταξύ των οποίων πρωτεύοντα ρόλο έχουν τα



$\text{HCO}_3^-$ . Τα  $\text{HCO}_3^-$  που καταναλώνονται για το σκοπό αυτό αντικαθίστανται από νέα  $\text{HCO}_3^-$  που παράγονται στους νεφρούς. Οι νεφροί επίσης αναλαμβάνουν να απεκκρίνουν  $\text{H}^+$ .

Διακρίνονται 4 πρωταρχικές διαταραχές της OBI: μεταβολική οξέωση (MO), μεταβολική αλκάλωση, αναπνευστική οξέωση, αναπνευστική αλκάλωση. Όταν αυξάνεται η αποβολή  $\text{CO}_2$  από τους πνεύμονες, το pH αυξάνεται (αναπνευστική αλκάλωση). Όταν μειώνεται ο αερισμός και κατακρατείται  $\text{CO}_2$ , το pH μειώνεται (αναπνευστική οξέωση). Όταν αυξάνεται η παραγωγή  $\text{HCO}_3^-$  και η απέκκριση  $\text{H}^+$  από τους νεφρούς, το pH αυξάνεται (μεταβολική αλκάλωση). Όταν αυξάνεται η αποβολή  $\text{HCO}_3^-$  από τους νεφρούς και δεν αποβάλλονται δια των νεφρών  $\text{H}^+$ , το pH μειώνεται (MO)<sup>(2)</sup>.

Αν η πρωτοπαθής διαταραχή είναι αναπνευστική, οι νεφροί αναλαμβάνουν να την αντιρροπήσουν, αυξάνοντας την παραγωγή  $\text{HCO}_3^-$  (επί αναπνευστικής οξέωσης) ή ελαττώνοντας την παραγωγή  $\text{HCO}_3^-$  (επί αναπνευστικής αλκάλωσης), με ρυθμούς ανάλογους με την ταχύτητα εγκατάστασης της αναπνευστικής διαταραχής (οξεία ή χρόνια). Αν η πρωτοπαθής διαταραχή είναι μεταβολική, οι πνεύμονες αναλαμβάνουν αναπνευστική αντιστάθμιση ταχέως - μέσα σε min έως 12-24 ώρες, είτε μειώνοντας την αποβολή  $\text{CO}_2$  και αυξάνοντας την  $\text{PaCO}_2$  (επί μεταβολικής αλκαλώσεως), είτε αυξάνοντας την αποβολή  $\text{CO}_2$  και μειώνοντας την  $\text{PaCO}_2$  (επί μεταβολικής οξέωσης)<sup>(3-4)</sup>.

Οι κλασικοί δείκτες της OBI είναι το pH του αίματος, η  $\text{PaCO}_2$  και τα  $\text{HCO}_3^-$  του αίματος, καθώς και το χάσμα ανιόντων (XA). Οι φυσιολογικές τιμές αυτών είναι:

pH αίματος=7,35-7,45

$\text{PaCO}_2$ =38-42 mmHg

$\text{HCO}_3^-$ =22-26 mEq/L

XA ~15 mEq/L

Η MO αποτελεί μία διαταραχή της OBI που οφείλεται σε περίσσεια οξέος ( $\text{H}^+$ ) στον οργανισμό, που δεν μπορεί να εξουδετερωθεί πλήρως από τα ρυθμιστικά του συστήματα, είτε διότι τα  $\text{H}^+$  παράγονται:

- σε υπέρμετρη ποσότητα (ενδογενώς, λ.χ. επί διαβητικής κετοξέωσης ή μετά από εξωγενή προσθήκη οξέος, λ.χ. ακετυλοσαλικυλικού και άλλων οργανικών οξέων, όπως λ.χ. επί δηλητηριάσεως με μυρμηκικό οξύ ή με μεθανόλη) και
- μεν φυσιολογικά, αλλά συσσωρεύονται λόγω αδυναμίας των νε-

φρών να τα αποβάλλουν στην αναγκαία ημερήσια ποσότητα, όπως επί χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN).

Η ΜΟ είναι κλινική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από αύξηση της οξύτητας στο πλάσμα (οξυαιμία), δηλαδή μείωση του pH κάτω από 7,35-7,40, που οφείλεται είτε σε:

- αύξηση των  $H^+$  και αδυναμία των νεφρών να τα απεκκρίνουν επαρκώς,
- μείωση των  $HCO_3^-$  λόγω απώλειάς τους ή αδυναμίας των νεφρών να αναγεννήσουν αυτά που καταναλώθηκαν για να εξουδετερώσουν την περίσσεια των  $H^{+(4)}$ .

Στην αμιγή ΜΟ διαπιστώνονται μειωμένες τιμές pH και  $HCO_3^-$  στο αίμα, γεγονός όμως που μπορεί να λείπει επί συνυπάρξεως και άλλων διαταραχών της ΟΒΙ μαζί με την ΜΟ. Η ακριβής διάγνωση της ΜΟ τίθεται με ταυτόχρονη μέτρηση ηλεκτρολυτών και αερίων αρτηριακού αίματος, προκειμένου να υπολογιστεί και το ΧΑ. Το ΧΑ υποδηλώνει αδρά τα ανιόντα που δεν προσδιορίζονται εργαστηριακά και υπολογίζεται βάσει προσδιορισμού των ηλεκτρολυτών, είτε στον ορό, είτε στο πλάσμα<sup>(5)</sup>.

Στο αίμα και στα άλλα υγρά του οργανισμού πρέπει να υπάρχει ηλεκτρική ισορροπία<sup>(6)</sup>, δηλαδή εξίσωση θετικών και αρνητικών ηλεκτρικών φορτίων, δηλαδή το συνολικό άθροισμα των κατιόντων στον ορό ( $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ , κατιονικές πρωτεΐνες) να είναι ίσο με το συνολικό άθροισμα των ανιόντων ( $Cl^-$ ,  $HCO_3^-$ , φωσφορικών- $HPO_4^{2-}/HPO_4^-$ , θειικών- $SO_4^{2+}$ , οργανικών ανιόντων, ανιονικών πρωτεϊνών).

Στην πράξη προσδιορίζονται μόνο το  $Na^+$ , το  $K^+$ , το  $Cl^-$  και τα  $HCO_3^-$ . Τα υπόλοιπα ιόντα χαρακτηρίζονται ως μη μετρούμενα κατιόντα (ΜΜΚ) και ως μη μετρούμενα ανιόντα (ΜΜΑ). Επειδή φυσιολογικά τα ΜΜΑ υπερβαίνουν τα ΜΜΚ, υπάρχει ΧΑ. Επίσης, επειδή η συγκέντρωση  $K^+$  στο αίμα είναι πολύ μικρότερη της συγκέντρωσης του  $Na^+$ , η πρώτη παραλείπεται πρακτικά στον υπολογισμό του ΧΑ, το οποίο τελικά δίδεται από τις σχέσεις:

$$XA = MMA - MMK \text{ και} \\ XA = [Na^+] - [(HCO_3^- + Cl^-)], \text{ όπου:}$$

[ $Na^+$ ]: συγκέντρωση  $Na^+$  πλάσματος (mmol/L ή mEq/L)

[ $HCO_3^-$ ]: συγκέντρωση  $HCO_3^-$  πλάσματος (mmol/L ή mEq/L)

[ $Cl^-$ ]: συγκέντρωση  $Cl^-$  πλάσματος (mmol/L ή mEq/L)

Με βάση το ΧΑ η ΜΟ ταξινομείται σε ΜΟ με αυξημένο ΧΑ και σε ΜΟ με

φυσιολογικό ΧΑ (υπερχλωραιμική).

Αυξημένο ΧΑ παρατηρείται όπου υπάρχει:

- μείωση των ΜΜΚ, λ.χ. επί υποκαλιαιμίας, υπασβεστιαϊμίας, υπομαγνησϊαιμίας,
- αυξημένη ενδογενής παραγωγή οξέων μη προσδιοριζόμενων εργαστηριακά (λ.χ. ακετοξικού επί διαβητικής κετοξέωσης, γαλακτικού επί σηπτικών καταστάσεων), δηλαδή αύξηση των ΜΜΑ,
- υπερφωσφαταιμία (λόγω αύξησης των φωσφορικών ανιόντων),
- αύξηση της αλβουμίνης του ορού, η οποία κατατάσσεται στα αρνητικά φορτισμένα ιόντα (ανιόντα) και
- προοδευτική συσσώρευση οξέων/ανιόντων λόγω μειωμένης αποβολής τους από ανεπαρκούντες νεφρούς (λ.χ. επί ΧΝΝ), τα οποία επίσης δεν προσδιορίζονται εργαστηριακά, δηλαδή αύξηση των ΜΜΑ.

Επί αύξησης των οξέων στον οργανισμό, επιστρατεύονται τα buffers του, οπότε τα  $H^+$  που παράγονται από τη διάσπαση των οξέων εξουδετερώνονται με κατανάλωση  $HCO_3^-$ . Η απώλεια των  $HCO_3^-$  εξισορροπείται από τα συσσωρευόμενα ΜΜΑ των οξέων, τα οποία αυξάνουν το φυσιολογικό ΧΑ, ενώ το  $Cl^-$  του ορού παραμένει φυσιολογικό, αφού τα  $Cl^-$  δεν αναλαμβάνουν την εξισορρόπηση των  $HCO_3^-$ . Έτσι, στη ΜΟ με αυξημένο ΧΑ υπάρχει μειωμένη συγκέντρωση  $HCO_3^-$  και φυσιολογική συγκέντρωση  $Cl^-$  στο πλάσμα. Η διάγνωση τίθεται σχετικά εύκολα από το ιστορικό, την κλινική εικόνα και τον συνήθη βιοχημικό έλεγχο<sup>(7)</sup>. Η ΜΟ της ΧΝΝ (ουραιμική οξέωση) είναι με αυξημένο ΧΑ (στα προχωρημένα στάδια), όπου υπάρχει διαταραχή της σπειραματικής λειτουργίας και μείωση του GFR, με αποτέλεσμα την κατακράτηση τελικών προϊόντων μεταβολισμού, συμπεριλαμβανομένων των ανιόντων διαφόρων οργανικών και ανόργανων οξέων και ουρίας, χωρίς συνύπαρξη υπερχλωραιμίας.

## 2. Υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση (με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων)

### 2.1. Γενικά στοιχεία

Όταν δεν υπάρχει σπειραματική βλάβη με μείωση του GFR, αλλά υπάρχει διαταραχή της σκληροκυτταρικής λειτουργίας, προκαλείται κατακράτηση  $H^+$  (οξέος), δηλαδή ΜΟ, χωρίς σύγχρονη κατακράτηση ουρίας και διαφόρων

ανιόντων, πλην  $\text{Cl}^-$ . Δεν υπάρχει αύξηση MMA, άρα το ΧΑ είναι φυσιολογικό, δηλαδή πρόκειται για ΜΟ με φυσιολογικό ΧΑ. Εδώ, η μείωση των  $\text{HCO}_3^-$  του πλάσματος, τα οποία καταναλώνονται προκειμένου να δεσμεύσουν τα συσσωρευόμενα  $\text{H}^+$ , εξισορροπείται από ισόποση αύξηση της συγκέντρωσης του  $\text{Cl}^-$  στο πλάσμα<sup>(5,8)</sup>, γι' αυτό ονομάζεται και *υπερχλωραιμική ΜΟ*. Ο όρος υπερχλωραιμική ΜΟ είναι μόνο περιγραφικός, αφού το  $\text{Cl}^-$  δεν εμπλέκεται πρωτοπαθώς στην παθογένεια της ΜΟ<sup>(3,7)</sup>.

Η *υπερχλωραιμική ΜΟ* παρατηρείται επί νόσων του γαστρεντερικού σωλήνα και των νεφρών, επί αυτοάνοσων νοσημάτων, κληρονομικών διαταραχών, καθώς και επί φαρμακευτικών παραγόντων που χορηγούνται για άλλες νόσους. Μπορεί να επισυμβαίνει και στα πλαίσια μιας ήδη υπάρχουσας ΜΟ με αυξημένο ΧΑ, λ.χ. διαβητικής ή ουραιμικής. Διαπιστώνεται σε ποσοστό 19-41% επί οξείας ΜΟ στις ΜΕΘ<sup>(9-10)</sup> και σε ποσοστό 20-55% επί χρόνιας ΜΟ<sup>(11-12)</sup>.

Η απώλεια  $\text{HCO}_3^-$  ακολουθείται από ισοδύναμη κατακράτηση  $\text{H}^+$ , δηλαδή δημιουργείται ΜΟ. Επί απώλειας  $\text{HCO}_3^-$  είτε μέσω του γαστρεντερικού σωλήνα (λ.χ. λόγω διάρροιας), είτε απ' ευθείας μέσω των νεφρών, τα  $\text{HCO}_3^-$  μειώνονται. Ως εκ τούτου υπάρχει και έλλειμμα  $\text{Na}^+$  που οδηγεί σε μείωση του εξωκυττάριου όγκου, με αποτέλεσμα στους νεφρούς την έντονη κατακράτηση  $\text{Na}^+$  μαζί με  $\text{Cl}^-$ . Έτσι, το  $\text{Cl}^-$  αντικαθιστά τα αποβαλλόμενα  $\text{HCO}_3^-$ , με αποτέλεσμα την υπερχλωραιμία και την υπερχλωραιμική ΜΟ.

Επί διαταραχής του άπρω σωληναρίου και ανεπαρκούς οξινοποίησης των ούρων, υπάρχει αδυναμία των νεφρών να απεκκρίνουν υπό μορφή  $\text{NH}_4\text{Cl}$  τα  $\text{H}^+$  και επακόλουθη αδυναμία ανάκτησης (κέρδους)  $\text{HCO}_3^-$ <sup>(13)</sup>, δηλαδή δημιουργείται ΜΟ. Φυσιολογικά, οι συνήθεις ποσότητες  $\text{H}^+$  που παράγονται καθημερινά από τον μεταβολισμό/διάσπαση οξέων (λ.χ. θειικού, φωσφορικού), αποβάλλονται από τους νεφρούς ως  $\text{NH}_4^+$ , υπό μορφή  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Τα  $\text{NH}_4^+$  απεκκρίνονται έχοντας δεσμεύσει  $\text{H}^+$  με ταυτόχρονη αναγέννηση  $\text{HCO}_3^-$ . Επί βλάβης του άπρω σωληναρίου, τα παραγόμενα από το μεταβολισμό  $\text{H}^+$  εξουδετερώνονται από τα  $\text{HCO}_3^-$  του ορού, τα οποία μειώνονται, χωρίς όμως να μπορούν να αναπαραχθούν (λόγω απουσίας επαρκών ποσών  $\text{NH}_3$  που θα απεκκρίνονταν, έχοντας δεσμεύσει  $\text{H}^+$  υπό ταυτόχρονη αναπαραγωγή  $\text{HCO}_3^-$ ). Ενώ τα  $\text{HCO}_3^-$  του ορού μειώνονται, οι συζευγμένες βάσεις, δηλαδή τα ανιόντα των άλλων οξέων (λ.χ.  $\text{SO}_4^{2-}$ ,  $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$  κ.ά) πλεονάζουν και αποβάλλονται συνδεόμενα όχι με  $\text{NH}_4^+$  (τα οποία δεν υπάρχουν, αφού δεν είναι δυνατή η απέκκριση  $\text{H}^+$ , εξαιτίας

της βλάβης του άπρω σωληναρίου), αλλά με  $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$ .

Σε άλλες περιπτώσεις, όπου υπάρχει σημαντική παραγωγή ή προσθήκη άλλου οξέος (HA), όπως λ.χ. επί κετοξέωσης ή επί δηλητηρίασης με τολουένιο, ομοίως καταναλώνονται  $\text{HCO}_3^-$  για τη δέσμευση των  $\text{H}^+$  του οξέος και αυξάνεται η αποβολή  $\text{NH}_4^+$  για την αποβολή των  $\text{H}^+$  των οξέων. Τα  $\text{NH}_4^+$  αποβάλλονται συνδεδεμένα με τα ανιόντα των οξέων, αλλά η απέκκριση στα ούρα των ανιόντων αυτών λ.χ. κετονικών σωμάτων ή ιππυρικού, είναι αθρόα και μεγαλύτερη της απέκκρισης  $\text{NH}_4^+$ . Τα ανιόντα δεν αποβάλλονται συνδεδεμένα με  $\text{NH}_4^+$  αλλά συνδεδεμένα με  $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$ . Αυτό οδηγεί σε έλλειμμα  $\text{Na}^+$  και επακόλουθη αθρόα κατακράτηση (επαναρρόφηση) του διηθούμενου  $\text{Na}^+$  μαζί με  $\text{Cl}^-$ . Έτσι κατακρατείται  $\text{Cl}^-$  που αντικαθιστά και τα δαπανηθέντα  $\text{HCO}_3^-$ , με αποτέλεσμα υπερχλωραιμία και υπερχλωραιμική ΜΟ<sup>(14-15)</sup>.

Επί προσθήκης στα υγρά του οργανισμού HCl ή άλλων ουσιών που μεταβολίζονται σε HCl, όπως τα κατιοντικά αμινοξέα λυσίνη και αργινίνη που περιέχονται στα διαλύματα παρεντερικής διατροφής, τα  $\text{H}^+$  του HCl εξουδετερώνονται από  $\text{HCO}_3^-$ , τα οποία αντικαθίστανται από τα  $\text{Cl}^-$  του HCl, με την ΜΟ<sup>(16)</sup>.

Τέλος, επί ταχείας αραίωσης των  $\text{HCO}_3^-$  του πλάσματος από διάλυμα τα πλούσια σε  $\text{Cl}^-$  και χωρίς  $\text{HCO}_3^-$  (λ.χ. από φυσιολογικό ορό) κατά τη διάρκεια της ανάνηψης<sup>(17-18)</sup>, προκαλείται υπερχλωραιμία, χωρίς ανάλογη μείωση της  $\text{PaCO}_2$ .

Σύμφωνα με τα παραπάνω, αναλόγως της υπάρχουσας σωληναριακής διαταραχής, δηλαδή αναλόγως της ύπαρξης απώλειας  $\text{HCO}_3^-$  από βλάβη του εγγύς σωληναρίου ή της ύπαρξης διαταραγμένης οξινοπείωσης των ούρων από βλάβη του άπρω σωληναρίου, διακρίνονται 2 τύποι νεφροσωληναριακής οξέωση (ΝΣΟ):

- εγγύς ΝΣΟ τύπου II και
- άπρω ΝΣΟ τύπων I και IV.

Πριν από την ανάπτυξη της διαφορικής διάγνωσης μεταξύ τους και με σκοπό την κατανόησή τους, κρίνεται σκόπιμη η εν τω βάθει ανάλυση κάθε τύπου υπερχλωραιμικής ΜΟ χωριστά, ως προς τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς και τις κλινικές καταστάσεις όπου εμφανίζονται.

## 2.2. Υπερχλωραιμικές ΜΟ

**Εγγύς ΝΣΟ (τύπου II)** Τα διηθούμενα  $\text{HCO}_3^-$  επαναροφώνται φυ-

σιολογικά κατά κύριο λόγο στο εγγύς ουροφόρο σωληνάριο. Στην εγγύς ΝΣΟ υπάρχει ανεπαρκής επαναρρόφηση  $\text{HCO}_3^-$  και απώλειά τους. Δεν εμφανίζεται συνήθως ως μεμονωμένη διαταραχή, αλλά σε συνδυασμό με πολλαπλές διαταραχές μεταφοράς, όπως της γλυκόζης, αμινοξέων, φωσφορικών, ουρικού, κιτρικών και άλλων οργανικών ανιόντων (σύνδρομο Fanconi).

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί δεν είναι επαρκώς διευκρινισμένοι. Στο έλλειμμα  $\text{HCO}_3^-$  συμβάλλει η μείωση της επαναρρόφησης  $\text{HCO}_3^-$  από διαταραχές της αντλίας πρωτονίων ( $\text{H}^+$ -ΑΤΡάση)<sup>(19)</sup>, του αντιμεταφορέα  $\text{Na}^+$ - $\text{H}^+$ , της  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ΑΤΡάσης στη βασικοπλάγια κυτταρική μεμβράνη, η ανεπάρκεια ή αναστολή της καρβονικής ανυδράσης στην ψηκτροειδή παρυφή της αυλικής επιφάνειας και ίσως, δομική βλάβη της αυλικής μεμβράνης, που προκαλεί, είτε αυξημένη είσοδο  $\text{HCO}_3^-$  στα σωληναριακά κύτταρα, είτε ανεπαρκή έξοδο των παραγόμενων  $\text{HCO}_3^-$ .

Οι διάφορες καταστάσεις όπου παρατηρείται εγγύς ΝΣΟ με νεφρική απώλεια  $\text{HCO}_3^-$  φαίνονται στον **πίνακα 1**.

Κληρονομικά νοσήματα	Επίκτητα νοσήματα	Φάρμακα/Τοξίνες
Νόσος Wilson Κυστίωση Τυροσιναιμία Σύνδρομο Lowe Κληρονομική δυσανεξία στην φρουκτόζη	Δυσπρωτεϊναιμίες Πολλαπλούν μυέλωμα Μονοκλωνική γαμμαπάθεια Αμυλοείδωση Νόσος ελαφρών αλύσεων Κρυσφαιριναιμία	Διαταραχή της δραστηριότητας της καρβονικής ανυδράσης Ακεταζολαμίδη, Σουλφονιλαμίδη Μαφενίδη
Ανεπάρκεια πυρουβικής καρβοξυλάσης Μεταχρωματική λευκοδυστροφία Μεθυλμαλονική οξυαιμία	Διαμεσσωληναριακές διαταραχές Νεφρική μεταμόσχευση Απόρριψη νεφρικού μοσχεύματος Σύνδρομο Sjögren Κυστική νόσος του μυελού Νεφρωσικό σύνδρομο Αμυλοείδωση Βαλκανική νεφροπάθεια	Τοξική δράση Στρεπτοζωτοκίνη Μόλυβδος Υδράργυρος Κάδμιο L-αργινίνη Βαλπροϊκό οξύ Γενταμικίνη Ιφωσφαμίδη Τετρακυκλίνη
	Διαταραχές μεταβολισμού βιταμίνης D (VD) Χρόνια υπασβεστιαμία Δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός	
	Διάφορες καταστάσεις Χρόνια φλεβική θρόμβωση Κακοήθειες Νυκτερινή παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία Υπερπαραθυρεοειδισμός	

**Πίνακας 1:** Καταστάσεις με εγγύς ΝΣΟ και νεφρική απώλεια  $\text{HCO}_3^-$

**Άπω ΝΣΟ (τύπου I)** Ονομάζεται και κλασική ΝΣΟ ή υποκαλιαϊμική ΝΣΟ. Οφείλεται, είτε σε διαταραχές έκκρισης  $H^+$ , είτε σε διαταραχές διαβατότητας του επιθηλίου του άπω νεφρώνα. Όταν υπάρχει διαταραχή έκκρισης  $H^+$ , παγιδεύονται τα  $NH_4^+$  και μειώνεται η έκκρισή τους, καθώς και η τιτλοποιήσιμη οξύτητα, οπότε δεν είναι δυνατό να επιτευχθεί η μέγιστη μείωση του pH των ούρων, δηλαδή η μέγιστη οξινοποίησή τους. Ο μηχανισμός της υποκαλιαϊμίας δεν είναι ξεκάθαρος. Ενοχοποιούνται:

- η αυξημένη διαφυγή  $K^+$  προς τον αυλό,
- η απώλεια  $Na^+$  στα ούρα και η επακόλουθη μείωση του εξωκυττάρου όγκου, οπότε διεγείρεται ο άξονας ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ), αυξάνεται η απώλεια  $K^+$  στον αυλό και η επακόλουθη είσοδος  $H^+$  στα κύτταρα και
- η αυξημένη επαναρρόφηση  $K^+$  στο εγγύς, λόγω ΜΟ και υποκαπνίνας.

Όταν υπάρχει διαταραχή διαβατότητας του επιθηλίου του άπω νεφρώνα, η αντλία  $H^+$  στο αθροιστικό σωληνάριο λειτουργεί φυσιολογικά, αλλά η υψηλή συγκέντρωση  $H^+$  στον αυλό μειώνεται, λόγω εισόδου τους στα κύτταρα, εξαιτίας της παθολογικής διαβατότητας του επιθηλίου.

Υπάρχει και ένας άλλος ελαφρύς τύπος άπω ΝΣΟ, η *ατελής άπω ΝΣΟ I* με μεγάλη κλινική σημασία<sup>(22)</sup>. Χαρακτηρίζεται από παθολογική έκκριση  $H^+$  στο σωληνάριο, αλλά η συγκέντρωση  $HCO_3^-$  στο πλάσμα είναι φυσιολογική λόγω αυξημένης αμμωνιογένεσης, η οποία επιτυγχάνει την απαιτούμενη ημερήσια αποβολή  $H^+$ . Ο τύπος αυτός συνοδεύεται από υπερασβεστιουρία και υποκιτρικουρία, με αποτέλεσμα την τάση για νεφρολιθίαση και νεφρασβέστωση. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς αυτούς έχουν ιδιοπαθή λιθίαση φωσφορικού ασβεστίου και είναι συγγενείς ατόμων με ΝΣΟ ή με ανεξήγητη οστεοπόρωση. Όλοι οι ασθενείς με ιδιοπαθή λιθίαση πρέπει να αξιολογούνται για ατελή τύπο άπω ΝΣΟ I με φόρτιση οξέος, λ.χ. έγχυση  $NH_4Cl$  ή χορήγηση φθοριοϋδροκορτιζόνης<sup>(23)</sup>.

Καταστάσεις όπου παρατηρείται υποκαλιαϊμική άπω ΝΣΟ φαίνονται στον **πίνακα 2**.

<p><i>Γενετικά μεταβιβαζόμενες</i></p> <p>Σύνδρομο Ehlers-Danlos                  Κληρονομική ελλειπτοκυττάρωση                  Δρεπανοκυτταρική αναιμία                  Σύνδρομο Marfan                  Κυστική νόσος του μυελού                  Ανεπάρκεια ή διαταραχή της καρβονικής ανυδράσης                  Νευροαξονική δυστροφία</p>
<p>Καταστάσεις με νεφρασβέσωση</p> <p>Υπερπαραθυρεοειδισμός πρωτοπαθής ή οικογενής                  Υπερβιταμίνωση D                  Σύνδρομο γάλακτος - αλκάλεος                  Υπερθυρεοειδισμός                  Ιδιοπαθής υπερασβεστιουρία                  Κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη                  Νόσος Fabry                  Νόσος Wilson</p>
<p>Αυτοάνοσα νοσήματα</p> <p>Υπεργαμμασφαιριναιμία                  Κρυσφαριναιμία                  Σύνδρομο Sjögren                  Θυρεοειδίτιδα                  Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση                  Χρόνια ενεργός ηπατίτιδα                  Πρωτοπαθής χολική κίρρωση                  ΣΕΛ                  Συστηματική αγγειίτιδα</p>
<p>Διαμεσοσκληνάριακές νεφροπάθειες</p> <p>Χρόνια πυελονεφρίτιδα                  Αποφρακτική νεφροπάθεια                  Μεταμόσχευση νεφρού                  Λέπτρα                  Υπεροξαλουρία</p>
<p>Φάρμακα-τοξίνες</p> <p>Αμφοτερικίνη Β                  Τολουένιο                  ΜΣΑΦ                  Λίθιο                  Cyclamate</p>

**Πίνακας 2:** Καταστάσεις με υποκαλιαιμική άπω ΝΣΟ

**Άπω ΝΣΟ (τύπου IV)** Ονομάζεται και *υπερκαλιαιμική ΝΣΟ* και είναι ο συνηθέστερος τύπος ΝΣΟ. Αποδίδεται, είτε σε διαταραχές ηλεκτρικού δυναμικού (σπανιότερα), είτε σε διαταραχές έκκρισης  $K^+$  και  $H^+$  λόγω ανεπάρκειας ή αντίστασης στην αλδοστερόνη (συνηθέστερα).

Οι διαταραχές ηλεκτρικού δυναμικού αποδίδονται σε ανεπαρκές αρνητικό ηλεκτροχημικό δυναμικό στα κύτταρα των αθροιστικών σωληναρίων του φλοιού, με αποτέλεσμα ανεπαρκή έκκριση  $H^+$  και  $K^+$  στον αυλό, μειωμένη παγίδευση και έκκριση  $NH_4^+$  και μειωμένη απέκκριση  $K^+$ .



Η ανεπαρκής παραγωγή ηλεκτρικού δυναμικού μπορεί να οφείλεται σε διάφορους παράγοντες:

- φάρμακα, όπως αμιλορίδη,
- δομικές διαταραχές των άπω σωληναρίων που αναστέλλουν την ενεργό επαναρρόφηση του  $\text{Na}^+$ , όπως η νεφροπάθεια της δρεπανοκυττάρωσης,
- σοβαρός περιορισμός της επαναρρόφησης του  $\text{Na}^+$  στο άπω σωληνάριο λόγω υπερβολικής επαναρρόφησης του στο εγγύς, στα πλαίσιον νόσων όπως η κίρρωση του ήπατος,
- αυξημένη διαβατότητα του σωληναριακού επιθηλίου στο  $\text{Cl}^-$  και αυξημένη επαναρρόφησης του που εμποδίζει τη δημιουργία της αρνητικής διαφοράς δυναμικού που συνδέεται με την επαναρρόφηση του  $\text{Na}^+$ ,
- η αλδοστερόνη αυξάνει την επαναρρόφηση  $\text{Na}^+$  και το αρνητικό ενδοσωληναριακό ηλεκτροχημικό δυναμικό, καθώς και την διαπερατότητα της αυλικής πλευράς της κυτταρικής μεμβράνης στο  $\text{K}^+$ . Επίσης διεγείρει τη  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPάση}$  στη βασικοπλάγια πλευρά της κυτταρικής μεμβράνης<sup>(19)</sup>. Έτσι προκαλεί αυξημένες απώλειες  $\text{K}^+$ . Επειδή η αλδοστερόνη διεγείρει άμεσα και την αντλία  $\text{H}^+$ , αναμένεται ότι η ανεπάρκεια ή η αντίσταση στην αλδοστερόνη θα προκαλούσε υπερκαλιαιμία και ΜΟ. Ένας άλλος μείζων παράγοντας για τη μειωμένη απέκκριση  $\text{H}^+$  είναι η αναστολή της αμμωνιογένεσης από την υπερκαλιαιμία, γεγονός που οδηγεί σε ενδοκυττάρια αλκάλωση.

Η ανεπάρκεια ή η αντίσταση στην αλδοστερόνη μπορεί να οφείλεται σε:

- καταστροφή των κυττάρων της παρασπειραματικής συσκευής,
- συμπαθητική απονεύρωση της παρασπειραματικής συσκευής,
- μειωμένη παραγωγή προστακυκλίνης και κατ' επέκταση, μειωμένη παραγωγή ρενίνης-αλδοστερόνης,
- πρωτοπαθή υποαλδοστερονισμό και
- δευτεροπαθή υποαλδοστερονισμό από μακροχρόνια χρήση ηπαρίνης.

Οι καταστάσεις όπου παρατηρείται υπερκαλιαιμική άπω ΝΣΟ φαίνονται στον **πίνακα 3**.

<p>Ανεπάρκεια αλδοστερόνης μαζί με ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών                  Νόσος Addison                  Αμφωτερόπλευρη επινεφριδεκτομή                  Διαταραχές σύνθεσης στεροειδών λόγω ανεπάρκειας ενζύμων, λ.χ. 21-υδροξυλάση</p>
<p>Ανεπάρκεια αλδοστερόνης μεμονωμένη λόγω ανεπάρκειας ρενίνης                  Διαβητική νεφροπάθεια                  Διαμεσοσωληνιαρική νεφροπάθεια                  Χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ)                  Χρήση β-αδρενεργικών υποδοχέων                  Νόσος AIDS/HIV                  Μεταμόσχευση νεφρού</p>
<p>Ανεπάρκεια αλδοστερόνης μεμονωμένη λόγω ηπαρίνης                  Ανεπάρκεια corticosterone methyl oxydase (CMO) γενετικά μεταβιβαζόμενη                  Ανεπάρκεια corticosterone methyl oxydase (CMO) παροδική κατά τη βρεφική ηλικία</p>
<p>Αναστολή του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης                  Ενδογενής αναστολή του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ)                  Αναστολή του ΜΕΑ από φάρμακα                  Αποκλεισμός των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης 1 από φάρμακα                  Αντίσταση στην έκκριση αλδοστερόνης                  Ψευδούποαλδοστερονισμός/σύνδρομο Gordon                  Αποφρακτική νεφροπάθεια της παιδικής ηλικίας                  Νεφροτοξικότητα κυκλοσπορίνης                  Μεταμόσχευση νεφρού                  Χρήση σπιρονολακτόνης</p>
<p>Διαταραχές διαφορών δυναμικού                  Αποφρακτική νεφροπάθεια                  Δρεπανοκυτταρική αναιμία                  Λίθιο                  Τριαμερένη, αμιλοριδία                  Τριμεθοπρίμη                  Πενταμιδίνη</p>

**Πίνακας 3:** Καταστάσεις με υπερκαλιαιμική άπω ΝΣΟ

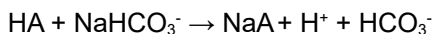
**Άλλες αιτίες νεφρικής απώλειας  $\text{HCO}_3^-$ :** Κατά την όψιμη φάση της διαβητικής κετοξέωσης χάνονται στα ούρα κετονικά ανιόντα υπό μορφή αλάτων  $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$ , γεγονός που ισοδυναμεί με δυνητική απώλεια  $\text{HCO}_3^-$  (δηλαδή ΜΟ με φυσιολογικό ΧΑ), αφού τα κετονικά ανιόντα, αν δεν αποβάλλονταν, θα δέσμευαν  $\text{H}^+$  και θα παράγονταν  $\text{HCO}_3^-$ .

Χορήγηση μεγάλων ποσοτήτων διαλυμάτων  $\text{NaCl}$  χωρίς αλκαλικές ενώσεις προκαλεί αύξηση του εξωκυττάριου όγκου και αραίωση των υπαρχόντων  $\text{HCO}_3^-$ , με επακόλουθη τη μείωση της επαναρρόφησης τους στα νεφρικά σωληνάκια και υπερχλωραιμική ΜΟ.

**Γαστρεντερικές αιτίες απώλειας  $\text{HCO}_3^-$ :** Η απώλεια  $\text{HCO}_3^-$  μπορεί να συμβαίνει μέσω του γαστρεντερικού συστήματος ή των νεφρών. Σε φυσιολογικές καταστάσεις με ημερήσια αποβολή ~100 gr κοπράνων χάνεται καθημερινά πολύ μικρή ποσότητα  $\text{HCO}_3^-$  από το έντερο, διότι το  $\text{NaHCO}_3$

επαναρροφάται πλήρως στο βλεννογόνο της νήσιδας, μέσω ενός ανταλλαγής  $\text{Na}^+ - \text{H}^+$  στην αυλική επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων. Τα υγρά του γαστρεντερικού σωλήνα πλην του γαστρικού (χολή, παγκρεατικό υγρό, εντερικό υγρό) είναι αλκαλικά και εξουδετερώνουν την οξύτητα του γαστρικού υγρού.

Μεγάλη απώλεια αλκαλικών πεπτικών υγρών μπορεί να συνοδεύει από εκσημασμένη αλκαλική απώλεια, έως αρκετές εκατοντάδες  $\text{HCO}_3^-$  ημερησίως, υπό μορφή  $\text{NaHCO}_3$ . Η διάρροια και ο αυξημένος όγκος κοπράνων αποτελεί το συχνότερο αίτιο εξωγενούς αλκαλικής απώλειας. Στα ανιόντα που χάνονται στο έντερο συμπεριλαμβάνονται, εκτός από τα  $\text{HCO}_3^-$  και οργανικά ανιόντα, προερχόμενα από τα οργανικά οξέα (HA) που παράγονται από την εντερική χλωρίδα. Συγκεκριμένα τα οργανικά αυτά οξέα εξουδετερώνονται από διττανθρακικά άλατα -κυρίως  $\text{Na}^+$ , με αποτέλεσμα την απώλεια στα κόπρανα οργανικών ανιόντων ( $\text{A}^-$ ), στοιχειομετρικά ισοδύναμων με τα καταναλωθέντα  $\text{HCO}_3^-$  και κατακράτηση  $\text{H}^+$  σύμφωνα με τη χημική αντίδραση:



Αφού οι διάρροιες περιέχουν  $\text{HCO}_3^-$  σε μεγαλύτερη συγκέντρωση από το πλάσμα (αφού αποβάλλεται  $\text{Na}^+$  και κατακρατούνται  $\text{H}^+$ ), δημιουργείται ΜΟ με υπογκαιμία, που οδηγεί σε κατακράτηση  $\text{Na}^+$  μαζί με  $\text{Cl}^-$ . Έτσι, τα αποβαλλόμενα  $\text{HCO}_3^-$  αντικαθίστανται από  $\text{Cl}^-$  και προκύπτει υπερχλωραιμική ΜΟ.

Είναι χρήσιμο να λαμβάνεται υπόψη ότι η υπερχλωραιμική ΜΟ που εμφανίζεται μετά από ενδοκοιλιακή χειρουργική επέμβαση είναι πρόδρομος και παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη οξείας νεφρικής βλάβης, γι' αυτό προτείνεται η μείωση της διεγχειρητικής χορήγησης χλωριούχων διαλυμάτων<sup>(20)</sup>.

Η χορήγηση χλωριούχου ασβεστίου ( $\text{CaCl}_2$ ) προκαλεί σχηματισμό ανθρακικού ασβεστίου ( $\text{CaCO}_3$ ), το οποίο αποβάλλεται στα κόπρανα, με αποτέλεσμα ΜΟ από απώλεια  $\text{HCO}_3^-$ .

Η χορήγηση (κατιονικής) χολεστυραμίνης υπό μορφή χλωριούχου άλατός της προκαλεί σχηματισμό ανθρακικού άλατος χολεστυραμίνης, το οποίο επίσης αποβάλλεται στα κόπρανα, με αποτέλεσμα ομοίως ΜΟ από απώλεια  $\text{HCO}_3^-$ .

Δημιουργία ουρητηροσιγμοειδοστομίας για εκτροπή των ούρων στο παχύ έντερο μετά από κυστεκτομή οδηγεί σε απώλεια  $\text{HCO}_3^-$  μέσω των κοπράνων, καθώς και σε κατακράτηση του αμμωνίου των ούρων στο εντερικό επιθήλιο, δηλαδή μείωση αποβολής  $\text{H}^+$  με αποτέλεσμα  $\text{MO}^{(21)}$ . Για το λόγο αυτό χρησιμοποιούνται πλέον τμήματα ειλεού, αλλά και πάλι παρατηρείται  $\text{MO}$  σε ποσοστό ~10%, ιδιαίτερα επί απόφραξης του τμήματος.

Οι καταστάσεις με γαστρεντερική απώλεια  $\text{HCO}_3^-$  φαίνονται στον **πίνακα 4**.

Διάρροια/αυξημένος όγκος κοπράνων Παροχτεύσεις αλκαλικών πεπτικών υγρών Εντερική απόφραξη Ουρητηροσιγμοειδοστομία Χειρουργική παράκαμψη νήστιδας ή ειλεού Λαχνώδη αδενώματα που παράγουν υγρό με υψηλή περιεκτικότητα σε $\text{HCO}_3^-$ Χορήγηση χλωριούχου ασβεστίου Χορήγηση θειικού μαγνησίου Χορήγηση χολεστυραμίνης
--

**Πίνακας 4:** Καταστάσεις με γαστρεντερική απώλεια  $\text{HCO}_3^-$  (υπερχλωραιμική  $\text{MO}$ )

### 2.3. Διαφορική διάγνωση

Η υπερχλωραιμική  $\text{MO}$  μπορεί να είναι μεμονωμένη διαταραχή, αλλά μπορεί να συμβεί και σε έδαφος  $\text{MO}$  με αυξημένο  $\text{XA}$ . Επίσης η εικόνα της  $\text{NΣΟ}$  είναι συχνό συνοδό εύρημα και αναγνωρίζεται όλο και συχνότερα σε ασθενείς με  $\text{MO}$ , τόσο οξεία, όσο και χρόνια, σε έδαφος διαφόρων παθοφυσιολογικών μηχανισμών.

Η διαταραχή της οξινοποίησης των ούρων μπορεί να είναι αποτέλεσμα εγγενούς αδυναμίας των νεφρών να ρυθμίσουν την οξεοβασική ισορροπία, αλλά μπορεί και να μην είναι πρωτοπαθής. Επομένως είναι χρήσιμο να προσδιορίζεται η τυχόν υποκείμενη κατάσταση. Η διαγνωστική προσπέλαση και η διαφορική διάγνωση της  $\text{NΣΟ}$  θα στηριχτεί στο ιστορικό, την φυσική εξέταση και στον εργαστηριακό έλεγχο αίματος και ούρων. Συνήθως απαιτούνται απλές εργαστηριακές εξετάσεις. Αν αυτές δεν δώσουν επαρκείς απαντήσεις, μπορεί να γίνουν πιο πολύπλοκες (δοκιμασίες οξινοποίησης των ούρων).

Αρχικά πρέπει να επιβεβαιώνεται η ύπαρξη  $\text{MO}$  και να αποκλείεται η αναπνευστική αλκάλωση. Στη συνέχεια πρέπει να αναγνωρίζεται αν η  $\text{MO}$  συνοδεύεται από αυξημένο  $\text{XA}$  ή αν πρόκειται για  $\text{NΣΟ}$ , είτε μεμονωμένη, είτε συνυπάρχουσα με  $\text{MO}$  με αυξημένο  $\text{XA}$ , λ.χ. με  $\text{MO}$  της  $\text{XNN}$ .

### 2.3.1. Ιστορικό - Φυσική εξέταση

Υπέρ της υπερχλωραιμικής ΜΟ συνηγορούν:

- το ιστορικό ανάνηψης με μεγάλες ποσότητες διαλυμάτων πλούσιων σε  $\text{Cl}^-$  χωρίς αλκαλικές ενώσεις. Προκαλούν αύξηση του εξωκυττάριου όγκου και αραιώση των υπαρχόντων  $\text{HCO}_3^-$ , με επακόλουθη τη μείωση της επαναρρόφησής τους στα νεφρικά σωληνάκια και υπερχλωραιμία χωρίς ανάλογη μείωση της  $\text{PaCO}_2$ <sup>(17-18)</sup>,
- η παρεντερική διατροφή πλούσια σε κατιονικά αμινοξέα που μεταβολίζονται στον οργανισμό σε  $\text{HCl}$ <sup>(16)</sup> (τα  $\text{H}^+$  του  $\text{HCl}$  εξουδετερώνονται από  $\text{HCO}_3^-$ , τα οποία αντικαθίστανται από τα  $\text{Cl}^-$ ),
- η διάρροια λόγω διαταραχής της εντερικής λειτουργίας, εκκριτική κυρίως παρά φλεγμονώδης, με μεγάλο όγκο περιεχομένου και μεγάλη απώλεια ηλεκτρολυτών συμπεριλαμβανομένων των  $\text{HCO}_3^-$ <sup>(24)</sup>,
- τα φάρμακα που αναστέλλουν την επαναρρόφηση  $\text{HCO}_3^-$  στο νεφρικό σωληνάριο (ακεταζολαμίδη),
- τα φάρμακα που προκαλούν υποαλδοστερονισμό, λ.χ. αναστολείς προσταγλανδινών),
- οι καταστάσεις με υποαλδοστερονισμό,
- τα φάρμακα που μειώνουν την έκκριση  $\text{H}^+$  που εξαρτάται από την προσφορά  $\text{Na}^+$  στο άπρω σωληνάριο (αμιλορίδη),
- η κυστεκτομή και εκτροπή των ούρων στο σιγμοειδές ή στον ειλεό. Επί εκτροπής στο παχύ έντερο υπάρχει αφενός απώλεια  $\text{HCO}_3^-$  μέσω των κοπράνων, αλλά και κατακράτηση του αμμωνίου των ούρων στο εντερικό επιθήλιο, δηλαδή μείωση της αποβολής  $\text{H}^+$  με αποτέλεσμα ΜΟ<sup>(21)</sup>,
- οι γενετικές διαταραχές οξινοποίησης των ούρων στο άπρω ή στο εγγύς ουροφόρο σωληνάριο<sup>(25)</sup>. Η υποψία τέτοιων διαταραχών τίθεται από τη συνύπαρξη διαταραχών ακοής (συνηθέστερες επί άπρω ΝΣΟ), διαταραχών όρασης (συνηθέστερες επί εγγύς ΝΣΟ), διανοητικής καθυστέρησης και οστεοπέτρωσης (συνηθέστερες επί μικτής εγγύς και άπρω ΝΣΟ),
- η ΧΝΝ συνηθέστερα επί αρχικών σταδίων, αν και υπάρχει συνύπαρξη υπερχλωραιμικής με (αυξημένο χάσμα) ΜΟ επί σοβαρής ΧΝΝ<sup>(12)</sup>. Επί ΧΝΝ παρατηρείται ΜΟ και υπάρχει αδρή συσχέτιση μεταξύ βαθμού επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και της σοβαρότητας της

MO<sup>(26)</sup>. Έτσι, στα αρχικά στάδια της ΧΝΝ η συγκέντρωση των  $\text{HCO}_3^-$  του ορού είναι σχεδόν φυσιολογικά και η παρατηρούμενη ήπια μείωσή τους αρχίζει σε  $\text{GFR} < 50 \text{ ml/min}$  και

- οι διαμεσσωληναριακές νεφροπάθειες, όπως χρόνια διάμεση νεφρίτιδα ή σε έδαφος δρεπανοκυτταρικής αναιμίας. Συνοδεύονται από διαταραχή της οξινοποίησης των ούρων συχνότερα από τις σπειραματοπάθειες<sup>(13,27)</sup>, με αποτέλεσμα ΜΟ που συνοδεύεται από φυσιολογικό ΧΑ. Αυτή η ΜΟ είναι σοβαρότερη από την αναμενόμενη για τον βαθμό της νεφρικής δυσλειτουργίας ( $\text{HCO}_3^- < 15 \text{ mEq/L}$ ) ή πρωιμότερα εμφανιζόμενη (επί  $\text{GFR} > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) ή συνδυαζόμενη με υπερκαλιαιμία, που δεν δικαιολογείται από το βαθμό νεφρικής δυσλειτουργίας.

Άρα, επί ΧΝΝ είναι λογικό να αποδίδεται η ΜΟ στη νόσο, εφόσον η μείωση των  $\text{HCO}_3^-$  είναι συμβατή με το βαθμό νεφρικής δυσλειτουργίας. Εάν είναι σοβαρότερη της αναμενόμενης είναι σκόπιμο να γίνεται περαιτέρω αξιολόγηση της ικανότητας των νεφρών για οξινοποίηση των ούρων.

### 2.3.2. Εργαστηριακός έλεγχος

Ο βασικός εργαστηριακός έλεγχος περιλαμβάνει μέτρηση του pH αίματος, της  $\text{PaCO}_2$ , των  $\text{HCO}_3^-$ , του  $\text{Na}^+$ , του  $\text{K}^+$ , του  $\text{Cl}^-$ , της αλβουμίνης, της γλυκόζης, των φωσφορικών και του ουρικού του ορού.

**Προσδιορισμός pH αίματος και  $\text{PaCO}_2$**  Πρέπει να εξετάζονται προκειμένου να επιβεβαιώνεται η ΜΟ, η οποία μπορεί να μη διακρίνεται εύκολα από την αναπνευστική αλκάλωση από πλευράς  $\text{HCO}_3^-$ <sup>(6)</sup>.

**Προσδιορισμός ΧΑ** Οι φυσιολογικές τιμές (ΦΤ) του ΧΑ εξαρτώνται από τις μεθόδους προσδιορισμού των ηλεκτρολυτών στο εργαστήριο. Με τις παλιότερες μεθόδους (φλογοφωτομετρία για το  $\text{Na}^+$ , χρωματομετρικές μέθοδοι για το  $\text{K}^+$ , οξινοποίηση ακολουθούμενη από χρωματομετρική τιτλοποίηση για το ολικό  $\text{CO}_2$  [ $\text{tCO}_2$ ]) οι ΦΤ του ΧΑ ήταν μεταξύ  $11 \pm 2,5$  και  $15 \pm 2,5 \text{ mEq/L}$ <sup>(28)</sup>. Με τις μεταγενέστερες μεθόδους ιοντοεπιλεκτικού προσδιορισμού  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{tCO}_2$  μέσω ηλεκτροδίων ή ενζυμικής μεθόδου για το  $\text{tCO}_2$  δίδονται υψηλότερες τιμές για το  $\text{Cl}^-$ , οπότε οι ΦΤ για το ΧΑ είναι χαμηλότερες:  $\sim 6 \pm 3 \text{ mEq/L}$ .

Ορισμένα εργαστήρια μπορεί να έχουν μειώσει το σημείο ρύθμισης (set point) της βαθμονόμησης για το  $\text{Cl}^-$ , ούτως ώστε να επιτυγχάνουν τιμές

Cl<sup>-</sup> ορού και κατ' επέκταση τιμές ΧΑ παρόμοιες με τις ευρισκόμενες παλαιότερα (κατά τη 10ετία του '70)<sup>(29)</sup>. Επομένως οι ΦΤ του ΧΑ διαφέρουν ανάλογα με το εργαστήριο του κέντρου νοσηλείας/παρακολούθησης και είναι σημαντικό ο κλινικός γιατρός να γνωρίζει το εύρος των ΦΤ των ηλεκτρολυτών του συγκεκριμένου εργαστηρίου, για να μπορεί να αξιολογήσει τις μεταβολές στο ΧΑ του ορού.

Εκτός από αυτό, ανεξάρτητα από τη μέθοδο μέτρησης των ηλεκτρολυτών στον ορό, υπάρχει μεγάλη διακύμανση των τιμών του ΧΑ του ορού και μεταξύ των ατόμων, με αναφερόμενες ΦΤ μεταξύ 6 και 10 mEq/L<sup>(28,29)</sup>. Επιπλέον, επειδή το μεγαλύτερο μέρος των MMA είναι η αρνητικά φορτισμένη αλβουμίνη, αυξομείωση της συγκέντρωσής της στο πλάσμα επηρεάζει την τιμή του ΧΑ κατά την ίδια κατεύθυνση<sup>(30)</sup>. Συγκεκριμένα, για κάθε μείωση ή αύξηση της αλβουμίνης του ορού κατά 1 gr, το ΧΑ μειώνεται ή αυξάνεται αντίστοιχα κατά 2-2,5 mEq/L<sup>(31)</sup> και ισχύει η σχέση:

Διορθωμένο ΧΑ = υπολογισθέν ΧΑ + (4 - [αλβουμίνη πλάσματος]) x 0,25.

Ως εκ τούτων είναι σημαντικό να γνωρίζει κανείς την προϋπάρχουσα βασική τιμή ΧΑ ορού για τον συγκεκριμένο ασθενή. Εάν αυτό δεν είναι δυνατό και πρέπει να στηριχτεί στις ΦΤ ηλεκτρολυτών ενός συγκεκριμένου εργαστηρίου, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι μπορεί να μην αναγνωριστούν ορισμένες μεταβολές στο ΧΑ που είναι τόσο ήπιες, ώστε να μην μπορούν να εκτρέψουν το ΧΑ από το φυσιολογικό εύρος τιμών<sup>(5)</sup>.

Στην υπερχλωραιμική ΜΟ το ΧΑ μπορεί να είναι είτε:

- αμετάβλητο σε σχέση με τη βασική του τιμή - όχι αυξημένο,
- ελαφρά αυξημένο, αλλά τότε η συνυπάρχουσα μείωση των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> στο πλάσμα είναι σαφώς μεγαλύτερη από την αύξηση του ΧΑ<sup>(5)</sup>
- ελαφρά μειωμένο λόγω τιτλοποίησης της αρνητικά φορτισμένης αλβουμίνης από τα παραγόμενα H<sup>+</sup><sup>(5)</sup>.

Στην αμιγή υπερχλωραιμική ΜΟ το ΧΑ είναι φυσιολογικό. Μπορεί να παρατηρηθεί σε άτομα με διαταραχή στο άπω ή το εγγύς σωληνάριο, σε έδαφος φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας ή σε άτομα που έχουν λάβει HCl ή ουσίες πρόδρομες του HCl (παρεντερική διατροφή).

Άλλοτε η υπερχλωραιμική ΜΟ επισυμβαίνει στα πλαίσια μιας ήδη υπάρχουσας ΜΟ με αυξημένο ΧΑ, λ.χ. διαβητικής ή ουραιμικής, οπότε πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα εξής:

- ως βασική τιμή του ΧΑ δεν πρέπει να λαμβάνεται η τιμή που υπολογί-

ζεται βάσει των μέσων φυσιολογικών τιμών των ιόντων που δίνονται από το εκάστοτε εργαστήριο, αλλά η βασική τιμή του ασθενούς<sup>(31)</sup> και

- η τιμή του ΧΑ πρέπει να διορθώνεται βάσει της αλβουμίνης του ορού σύμφωνα με τα παραπάνω<sup>(31)</sup>.

Σε περιπτώσεις συνύπαρξης υπερχλωραιμικής ΜΟ και ΜΟ με αυξημένο ΧΑ είναι χρήσιμο να αναγνωρίζεται ο συνδυασμός αυτός. Συνδυασμένη ΜΟ μπορεί να παρατηρηθεί σε άτομα με ΧΝΝ και παρουσία υπορρενιναιμικού υποαλδοστερονισμού, σε άτομα με κετοξέωση ή γαλακτική οξέωση ή δηλητηρίαση με τολουένιο, σε άτομα με ακατάσχετη διάρροια που προκαλεί υπερπρωτεϊναιμία και υπόταση/γαλακτική οξέωση<sup>(14,32)</sup>.

**Προσδιορισμός καλίου ορού** Χρησιμεύει για τη διάκριση της υπερκαλιαιμικής άπω ΝΣΟ από τους άλλους τύπους ΝΣΟ. Οι διαταραχές όπου προκαλείται ΝΣΟ διακρίνονται σε 2 κατηγορίες ως προς το  $K^+$  του ορού: σ' αυτές με  $K^+$  ορού φυσιολογικό ή αυξημένο και σ' εκείνες με  $K^+$  ορού χαμηλό.

*Καταστάσεις με φυσιολογικό/αυξημένο  $K^+$  ορού* Υπάρχει τόσο μείωση της απέκκρισης  $H^+$ , όσο και μείωση της απέκκρισης  $K^+$ . Μπορεί να αναπτύσσονται σε έδαφος υποαλδοστερονισμού, ΧΝΝ και λήψης φαρμάκων, συνηθέστερα αυτών που αναστέλλουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης ή που μπλοκάρουν τους διαύλους  $Na^+$ , όπως είναι η τριαμερένη, η αμιλορίδη, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), οι αναστολείς του ΜΕΑ, οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-Ι, η τριμεθοπρίμη, η σπιρονολακτόνη, η ηπαρίνη κ.ά.

*Καταστάσεις με χαμηλό  $K^+$  ορού* Υπάρχει απώλεια  $K^+$ , είτε από το πεπτικό σύστημα, είτε από τους νεφρούς. Η γαστρεντερική απώλεια  $K^+$  μπορεί να είναι απ' ευθείας από τον γαστρεντερικό σωλήνα, μέσω διάρροιας ή εντερικού συριγγίου ή έμμεσα μέσω ουρητηροσιγμοειδοστομίας ή ουρητηροειλεοστομίας. Η νεφρική απώλεια  $K^+$  (καλιούρηση), οφείλεται σε σωληναριακή βλάβη, του εγγύς ή του άπω σωληναρίου. Στην εγγύς ΝΣΟ με απώλεια  $HCO_3^-$  η υποκαλιαιμία είναι σοβαρότερη και μάλιστα κατά τη γένεση της ΜΟ ή κατά τη θεραπεία της με βάση<sup>(33)</sup>. Στην άπω ΝΣΟ η υποκαλιαιμία είναι τόσο σοβαρότερη, όσο σοβαρότερη είναι η ΜΟ και εν μέρει συνδέεται με αυξημένη έκκριση αλδοστερόνης<sup>(33)</sup>. Σε ορισμένες περιπτώσεις η απώλεια  $K^+$  στα ούρα μειώνεται όταν διορθωθεί η οξέωση, αλλά όχι σ' όλες τις περιπτώσεις, διότι μάλλον υπάρχει εγγενής αδυναμία του σωληναρίου



να διαχειριστεί το  $K^{+}$ <sup>(33)</sup>.

*Καταστάσεις με  $K^{+}$  ορού φυσιολογικό, είτε αυξημένο ή χαμηλό* Τα επίπεδα του  $K^{+}$  εξαρτώνται από τη χρονική στιγμή του προσδιορισμού του στην πορεία της νόσου. Επί χορήγησης HCl υπό μορφή χλωριούχων διαλυμάτων,  $NH_4Cl$  και διαλυμάτων παρεντερικής διατροφής, το  $K^{+}$  του ορού μπορεί να είναι αυξημένο αρχικά λόγω εξόδου ενδοκυττάρου  $K^{+}$  για λόγους pH<sup>(34)</sup>. Στη συνέχεια όμως, λόγω αυξημένης παροχής  $Na^{+}$  στο άπρω σωληνάριο και αυξημένης έκκρισης αλδοστερόνης<sup>(33,35)</sup> προκαλείται καλιούρηση, οπότε το  $K^{+}$  του ορού επανέρχεται στα προηγούμενα επίπεδα ή και κάτω του φυσιολογικού<sup>(35)</sup>. Επίσης, κατά την όψιμη φάση της διαβητικής κετοξέωσης χάνονται στα ούρα κετονικά ανιόντα υπό μορφή αλάτων  $Na^{+}$  και  $K^{+}$ , γεγονός που ισοδυναμεί με δυνητική απώλεια  $HCO_3^{-}$  (δηλαδή MO με φυσιολογικό ΧΑ), αφού τα κετονικά ανιόντα, αν δεν αποβάλλονταν, θα δέσμευαν  $H^{+}$  και θα παράγονταν  $HCO_3^{-}$ .

### 2.3.3. Εκτίμηση της οξινοποίησης των ούρων

Αποτελεί το επόμενο βήμα στη διαγνωστική προσπέλαση και τη διαφορική διάγνωση της ΝΣΟ, παρέχοντας πληροφορίες για τη δυνατότητα των νεφρών να απεκκρίνουν οξέα. Ενδείκνυται στις περιπτώσεις όπου δεν είναι δυνατό να εντοπιστεί το αίτιο της MO μόνο με το ιστορικό, τη φυσική εξέταση και τον απλό εργαστηριακό έλεγχο<sup>(32)</sup>. Η απέκκριση οξέος εκτιμάται με προσδιορισμό της απέκκρισης  $NH_4^{+}$  στα ούρα. Αυτό μπορεί να γίνει άμεσα ή έμμεσα.

*Άμεση μέτρηση  $NH_4^{+}$  ούρων* Η άμεση μέτρηση  $NH_4^{+}$  απαιτεί εργαστηριακή μέθοδο παραδοσιακή, εργώδη και ακριβή, όπως είναι η μέθοδος τιτλοποίησης της φορμαλδεΐδης<sup>(37)</sup>, γι' αυτό δεν γίνεται σε συστηματική βάση. Εν τούτοις μπορεί εύκολα να εφαρμοστεί τροποποιημένη η ενζυμική μέθοδος, η οποία χρησιμοποιείται σε πολλά εργαστήρια για τη μέτρηση του  $NH_4^{+}$  στον ορό, αφού προηγηθεί αραιώση των ούρων 1:100 ή μεγαλύτερη, οπότε μπορεί να γίνει ο προσδιορισμός με αυτοαναλυτή και να ολοκληρωθεί σε 30 min. Η μέθοδος αυτή δεν φαίνεται να υπολείπεται σε ακρίβεια της μεθόδου τιτλοποίησης της φορμαλδεΐδης και έχει κόστος ~5-6 δολάρια για κάθε προσδιορισμό<sup>(37)</sup>. Πάντως απαιτούνται και άλλες μελέτες για τη χρησιμότητα και το κόστος αυτής της μεθόδου.

Φυσιολογικά, όταν αυξάνει το φορτίο οξέος στον οργανισμό, αυξάνει και

η απέκκριση  $H^+$  στα ούρα, κατ' εξοχήν υπό μορφή  $NH_4^+$ . Με φυσιολογικό ενδογενές φορτίο οξέων αποβάλλονται στα ούρα περίπου 20-40 mEq  $NH_4^+$  το 24ωρο. Με αυξημένο φορτίο οξέων η αποβολή  $NH_4^+$  στα ούρα αυξάνεται και η μέγιστη τιμή επιτυγχάνεται σε 3-5 24ωρα, φτάνοντας ποσά άνω των 200 mEq/24ωρο<sup>(36)</sup>. Επί αδυναμίας όμως απέκκρισης των απαραίτητων ποσοτήτων  $NH_4^+$  δημιουργείται υπερχλωραιμική οξέωση, γι' αυτό ο προσδιορισμός του  $NH_4^+$  που απεκκρίνεται στα ούρα σκόπιμα χρησιμοποιείται για τη διάγνωση<sup>(36)</sup>.

Εάν η ΜΟ οφείλεται μόνο σε διαταραχή του άπω σωληναρίου που διαχειρίζεται την αποβολή  $H^+$  υπό μορφή  $NH_4Cl$ , τότε το  $NH_4^+$  των ούρων θα είναι <20-40 mEq/24ωρο. Απέκκριση  $NH_4^+$ <200 mEq/24ωρο στα επόμενα 3-5 24ωρα από τη φόρτιση με οξύ, σημαίνει έστω και μερική διαταραχή οξινοποίησης των ούρων. Ορισμένες μελέτες υποστηρίζουν ότι η αποβολή οξέος στα ούρα μπορεί να είναι μικρότερη της αναμενόμενης για το βαθμό ΜΟ σε ασθενείς με εγγύς ΝΣΟ, τόσο κατά τη γένεσή της (όταν τα  $HCO_3^-$  στα ούρα είναι άφθονα), όσο και κατά τη διάρκεια της σταθερής κατάστασης (όταν τα  $HCO_3^-$  απουσιάζουν από τα ούρα).

*Έμμεση εκτίμηση της απέκκρισης  $NH_4^+$  στα ούρα* Επειδή στα περισσότερα εργαστήρια δεν υπάρχει δυνατότητα άμεσου προσδιορισμού των  $NH_4^+$  στα ούρα, επιχειρείται να εκτιμηθεί έμμεσα η συγκέντρωση  $NH_4^+$  στα ούρα, με εργαλεία το *ΧΑ των ούρων*, που αντανακλά την επίδραση των  $NH_4^+$ /ανιόντων στο ηλεκτρικό φορτίο των ούρων και το *ωσμωτικό χάσμα των ούρων* που αντανακλά την επίδραση των  $NH_4^+$ /ανιόντων στην ωσμωτικότητα των ούρων<sup>(32,38-39)</sup>.

*ΧΑ ούρων* Όπως στο αίμα έτσι και στα ούρα, αλλά και σε όλα τα υγρά του οργανισμού το συνολικό ηλεκτρικό φορτίο των κατιόντων των ούρων ( $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $NH_4^+$ ) είναι ίσο με το συνολικό φορτίο των ανιόντων ( $Cl^-$ , οργανικών ανιόντων,  $HCO_3^-$ ,  $SO_4^{2-}$ ,  $H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$ ). Συνήθως κάθε αύξηση των  $NH_4^+$  των ούρων συνοδεύεται από αύξηση των  $Cl^-$  σ' αυτά. Με την προσθήκη οξέος προκαλούνται μεταβολές μόνο στα ιόντα  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $NH_4^+$ ,  $Cl^-$ , χωρίς να επηρεάζονται σημαντικά τα υπόλοιπα ιόντα (αν και αυτό δεν είναι απόλυτα σωστό). Λαμβάνοντας υπόψη αυτή τη διαπίστωση, μπορεί κανείς να υπολογίσει τα  $NH_4^+$  των ούρων, αφαιρώντας τη συγκέντρωση  $Cl^-$  από το άθροισμα των συγκεντρώσεων  $Na^+$  και  $K^+$ . Αυτή η διαφορά ονομάζεται *ΧΑ των ούρων*, δηλαδή:

$$\text{ΧΑ ούρων} = \text{Na}^+ + \text{K}^+ - \text{Cl}^-$$

Έχει βρεθεί ότι το ΧΑ ούρων συσχετίζεται ευθέως με τη συγκέντρωση  $\text{NH}_4^+$  στα ούρα και ισχύει η σχέση<sup>(39)</sup>:

$$\text{NH}_4^+ \text{ ούρων} = -0,8 \times \text{ΧΑ ούρων} + 82$$

Σε φυσιολογικά άτομα το ΧΑ ούρων είναι  $\sim 0$  ή αρνητικό. Επί ΜΟ, όταν δεν υπάρχει διαταραχή οξινοποίησης των ούρων, η απέκκριση  $\text{NH}_4^+$  αυξάνεται (γίνεται πιο αρνητικό). Επειδή απεκκρίνεται μαζί με  $\text{Cl}^-$  και η συγκέντρωση  $\text{Cl}^-$  στα ούρα αυξάνεται και υπερβαίνει το άθροισμα των συγκεντρώσεων  $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$ , το ΧΑ των ούρων γίνεται αρνητικότερο. Έτσι, όταν το άτομο έχει τη δυνατότητα να απεκκρίνει επαρκώς τα  $\text{NH}_4^+$ , το ΧΑ των ούρων έχει τιμή μεταξύ  $-20$  και  $-50 \text{ mEq/L}$ <sup>(38,39)</sup>. Όσο μεγαλύτερη είναι η συγκέντρωση  $\text{NH}_4^+$  των ούρων, τόσο αρνητικότερο είναι το ΧΑ των ούρων. Αντίθετα, αν το άτομο δεν μπορεί να απεκκρίνει επαρκώς τα  $\text{NH}_4^+$ , η συγκέντρωση  $\text{Cl}^-$  στα ούρα είναι χαμηλή και το ΧΑ των ούρων είναι λιγότερο αρνητικό ή και θετικό<sup>(38)</sup>. Επί υπερχλωραιμικής ΜΟ, αρνητική τιμή του ΧΑ των ούρων σημαίνει απώλεια διπτανθρακικών από τον γαστρεντερικό σωλήνα, ενώ θετική τιμή σημαίνει ανεπαρκή οξινοποίηση ούρων.

Οι παραπάνω τύποι ισχύουν όταν τα  $\text{NH}_4^+$  αποβάλλονται μαζί με  $\text{Cl}^-$  γεγονός που είναι και η συνηθέστερη περίπτωση. Σε ορισμένες περιπτώσεις όμως τα  $\text{NH}_4^+$  συνοδεύονται από άλλα ανιόντα, όπως λ.χ. από ιππουρικό επί δηλητηριάσεως με τολουένιο ή από ακετοξικό/β-υδροξυβουτυρικό επί κετοξέωσας. Σε τέτοιες περιπτώσεις ο υπολογισμός του  $\text{NH}_4^+$  των ούρων με βάση το ΧΑ των ούρων υποεκτιμά την πραγματική απέκκριση  $\text{NH}_4^+$  στα ούρα<sup>(32)</sup>.

Επίσης μία άλλη περίπτωση όπου το ΧΑ των ούρων δεν αντανakλά την πραγματική ικανότητα των νεφρών να απεκκρίνουν οξύ/ $\text{NH}_4^+$  στα ούρα είναι καταστάσεις με μειωμένη παροχή  $\text{Na}^+$  στο άπω σωληνάριο (άρα και μειωμένη επαναρρόφηση  $\text{Na}^+$ ), όπως λ.χ. επί ελλείμματος  $\text{Na}^+$  με  $\text{Na}^+$  ούρων  $< 25 \text{ mEq/L}$ <sup>(40)</sup>. Λόγω μειωμένης επαναρρόφησης  $\text{Na}^+$  στο άπω σωληνάριο μειώνεται η κλίση αρνητικού ηλεκτρικού φορτίου που θα προκαλούσε την έκκριση  $\text{H}^+$  στον αυλό, με αποτέλεσμα να μειώνεται η έκκριση  $\text{NH}_4^+$  στον αυλό και να αυξάνεται το pH των ούρων, δηλαδή δημιουργείται λειτουργική άπω ΝΣΟ. Αυτή η κατάσταση είναι αναστρέψιμη με αύξηση της

προσφοράς  $\text{Na}^+$  στο άπρω σωληνάριο, είτε μέσω αύξησης του εξωκυττάριου όγκου, είτε με άλλο τρόπο προσφοράς  $\text{Na}^+$  στο άπρω, λ.χ. με χορήγηση θειικού  $\text{Na}^+$ .

*Ωσμωτικό χάσμα ούρων* Η ωσμωτικότητα των ούρων είναι αποτέλεσμα της παρουσίας σ' αυτά όχι μόνο ηλεκτρικά φορτισμένων σωματιδίων, δηλαδή ιόντων - κατιόντων και των συνοδών τους ανιόντων -, αλλά και ουδέτερων ουσιών λ.χ. ουρίας, κρεατινίνης και γλυκόζης. Αφαιρώντας από την μετρούμενη ωσμωτικότητα των ούρων την ωσμωτικότητα που οφείλεται σ' όλες αυτές τις ουσίες εκτός του  $\text{NH}_4^+$ , μπορεί κανείς να εκτιμήσει τη συγκέντρωση  $\text{NH}_4^+$  στα ούρα. Αυτή η διαφορά είναι το *ωσμωτικό χάσμα των ούρων* και αναπτύχθηκε προκειμένου να υπερπηδηθούν προβλήματα από την εφαρμογή του «απλού» ΧΑ ούρων<sup>(32,41)</sup>.

Με την προσθήκη οξέος οι συγκεντρώσεις  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{H}_2\text{PO}_4/\text{HPO}_4^{2-}$  και κρεατινίνης δεν αλλάζουν ιδιαίτερα και μπορούν να παραλειφθούν στον μαθηματικό υπολογισμό. Επίσης, προκειμένου να απλουστευτεί ο υπολογισμός και να μην συμπεριληφθούν τα ανιόντα που συνοδεύουν τα κατιόντα  $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$ , οι συγκεντρώσεις των κατιόντων αυτών πολλαπλασιάζονται x 2 και προκύπτει ο τύπος:

Ωσμωτικό χάσμα ούρων =

Μετρηθείσα ωσμωτικότητα ούρων - 2 x [ $\text{Na}^+$  +  $\text{K}^+$ ] + Ουρία (mg/dl)/6 + Γλυκόζη (mg/dl)/18

Αυτός ο τύπος είναι χρήσιμος σε κάθε περίπτωση υπερχλωραιμικής ΜΟ ανεξαρτήτως αιτίου<sup>(32,42)</sup>, διότι με την εφαρμογή του μπορούν να εκτιμηθούν οι μεταβολές των  $\text{NH}_4^+$  των ούρων, ανεξάρτητα από το ανιόν που τα συνοδεύει<sup>(15,32)</sup>. Έχει διαπιστωθεί έντονη θετική γραμμική συσχέτιση της συγκέντρωσης  $\text{NH}_4^+$  των ούρων υπολογιζόμενης από το ωσμωτικό χάσμα των ούρων και της πραγματικής συγκέντρωσης  $\text{NH}_4^+$  ούρων, τόσο σε άτομα με ΜΟ, όσο και χωρίς ΜΟ. Όταν αυξάνεται η συγκέντρωση  $\text{NH}_4^+$  στα ούρα, αυξάνεται το ωσμωτικό χάσμα των ούρων<sup>(24,41)</sup>.

Ωσμωτικό χάσμα των ούρων < 150 σημαίνει μειωμένη απέκκριση  $\text{NH}_4^+$  στα ούρα στα πλαίσια υπερχλωραιμικής ΜΟ ή ΧΝΝ<sup>(1,18,19)</sup>.

Προκειμένου να πλησιάσει περισσότερο στην πραγματική τιμή της συγκέντρωσης  $\text{NH}_4^+$  ούρων, ο παραπάνω τύπος τροποποιήθηκε με διαίρεση δια του 2 και η νέα τιμή αποτελεί το *τροποποιημένο ωσμωτικό ΧΑ ούρων*<sup>(41,42)</sup>

$$\frac{\text{Τροποποιημένο ωσμωτικό χάσμα ούρων} = [\text{Μετρηθείσα ωσμωτικότητα ούρων} - 2 \times (\text{Na}^+ + \text{K}^+) + \text{Ουρία (mg/dl)/6} + \text{Γλυκόζη (mg/dl)/18}]}{2}$$

Με εφαρμογή του τύπου αυτού, οι τιμές που βρίσκονται σε υγιή άτομα χωρίς εξωγενές φορτίο οξέος μπορεί να είναι κατά 43,2 mEq/L μικρότερες ή κατά 34,4 mEq/L υψηλότερες από τις μετρούμενες άμεσα στο εργαστήριο. Η μέθοδος αυτή είναι πιο αξιόπιστη για τη διαπίστωση σημαντικών και όχι μικρών μεταβολών της απέκκρισης  $\text{NH}_4^+$  και για την διαφορική διάγνωση μεταξύ ασθενών με την αναμενόμενη αύξηση της συγκέντρωσης  $\text{NH}_4^+$  και ασθενών με διαταραγμένη απέκκριση  $\text{NH}_4^+$  ούρων<sup>(32,43)</sup>.

**pH ούρων** Το pH των ούρων συγκαταλέγεται μεν στα εργαλεία της διάγνωσης της ΝΣΟ, αλλά η εκτίμηση της οξινοποίησης των ούρων δεν μπορεί να στηριχτεί μόνο σ' αυτή την παράμετρο.

Σε ένα φυσιολογικό άτομο μετά από φόρτιση με οξύ, το pH των ούρων μειώνεται κάτω του 5,5 και συχνά κάτω του 5,3 μέσα σε min ή ώρες. Αντίθετα, σε άτομα με πρόβλημα οξινοποίησης των ούρων, όπως επί άπω ΝΣΟ, το pH των ούρων δεν μπορεί να μειωθεί κάτω του 5,5 και είναι πάντοτε >5,5<sup>(44)</sup>.

Βεβαίως, αν η ΜΟ διαρκέσει αρκετές ημέρες, αυξάνεται η παραγωγή  $\text{NH}_3$  στους νεφρούς, δεσμεύονται τα  $\text{H}^+$  και το pH των ούρων μπορεί να αυξηθεί πάνω από 5,5 - ακόμη και επί παρουσίας μεγάλων ποσοτήτων  $\text{NH}_4^+$ <sup>(38)</sup>. Άρα, pH ούρων >5,5 δεν σημαίνει απαραίτητα χαμηλή απέκκριση  $\text{NH}_4^+$ .

Ακόμη κι αν το pH των ούρων είναι κατάλληλα χαμηλό, λ.χ. <5,5, η απέκκριση  $\text{H}^+$  στα ούρα μπορεί να είναι διαταραγμένη, όπως λ.χ. επί υποαλδοστερονισμού (ΝΣΟ τύπου 4)<sup>(38)</sup>. Σ' αυτή την περίπτωση η χαμηλή απέκκριση  $\text{NH}_4^+$  μπορεί εν μέρει να αποδοθεί σε καταστολή της παραγωγής της  $\text{NH}_3$  από την υπερκαλιαιμία, δεδομένου ότι η ελάττωση  $\text{K}^+$  του ορού μπορεί να διορθώσει τη διαταραχή<sup>(45)</sup>.

Εάν διαπιστωθεί χαμηλή απέκκριση  $\text{NH}_4^+$  στα ούρα, η μέτρηση του pH μπορεί να βοηθήσει να διακριθούν οι διαταραχές με διαταραγμένη την ικανότητα δημιουργίας μιας μέγιστης κλίσης συγκέντρωσης  $\text{H}^+$  (άπω ΝΣΟ τύπου 1, άπω ΝΣΟ τύπου 4 με σωληναριακή βλάβη) από τις διαταραχές με αμετάβλητη την ικανότητα αυτή, όπως επί υποαλδοστερονισμού.

pH ούρων <5,5 παρατηρείται επί φυσιολογικών ατόμων μετά από φόρ-

τιση με οξύ και επί εγγύς ΝΣΟ, όταν η συγκέντρωση  $\text{HCO}_3^-$  του ορού είναι κάτω από τον ουδό επαναρρόφησης. Αντίθετα, pH ούρων  $>5,5$  παρατηρείται επί άπω ΝΣΟ, επί σωληναριακής αντίστασης στην αλδοστερόνη, επί εγγύς ΝΣΟ όταν η συγκέντρωση  $\text{HCO}_3^-$  του ορού είναι πάνω από τον ουδό επαναρρόφησης.

#### 2.3.4. Άλλα μέτρα εκτίμησης της οξινοποίησης των ούρων στο άπω σωληνάριο

*Test  $\text{PCO}_2$  ούρων-αίματος* Γίνεται ενδοφλέβια έγχυση  $\text{NaHCO}_3$  σε ρυθμό ώστε η συγκέντρωση  $\text{HCO}_3^-$  του ορού να διατηρείται στα επίπεδα 25-26 mEq/L και η τιμή του pH των ούρων στα επίπεδα του  $\sim 7,5$  και υπολογίζεται η διαφορά  $\text{PCO}_2$  μεταξύ ούρων και αίματος<sup>(46)</sup>. Η διαφορά αυτή είναι φυσιολογικά  $\geq 30$  mmHg (συνήθως  $\sim 70$  mmHg). Επί μειωμένης έκκρισης  $\text{H}^+$  στο άπω σωληνάριο η διαφορά αυτή είναι  $< 30$  mmHg, με αναφερόμενη υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα της μεθόδου<sup>(46)</sup>. Εν τούτοις το test πρέπει να γίνεται μετά τον προσδιορισμό  $\text{NH}_4^+$  ούρων, διότι έχουν αναφερθεί περιπτώσεις με χαμηλή διαφορά  $\text{PCO}_2$  μεταξύ ούρων και αίματος, αλλά με υψηλή απέκκριση  $\text{NH}_4^+$ <sup>(47)</sup>.

*Χορήγηση φουροσεμίδης* Η χορήγηση φουροσεμίδης ωθεί το  $\text{Na}^+$  προς το άπω σωληνάριο αυξάνοντας την έκκριση  $\text{H}^+$ . Η ευαισθησία του test αυξάνεται αν προηγηθεί έλλειμμα  $\text{NaCl}$  ή συγχορήγηση αλατοκορτικοειδών. Πρακτικά, μετά λήψη ενός πρώτου δείγματος ούρων, χορηγούνται 40-80 φουροσεμίδης και 1 mg φθοριοκορτιζόνης, συλλέγονται δείγματα ούρων για 3-4 ώρες και προσδιορίζεται το pH των ούρων. Στα φυσιολογικά άτομα αυτό μειώνεται κάτω από το 5,3, ενώ στα άτομα με διαταραγμένη απέκκριση  $\text{H}^+$  το pH των ούρων είναι  $\geq 6$ <sup>(23)</sup>.

#### 2.3.4. Επιπρόσθετες εξετάσεις

Για τη διαφορική διάγνωση των διαταραχών οξινοποίησης των ούρων μπορεί να βοηθήσουν επίσης:

- ο προσδιορισμός των *κιτρικών των ούρων* για διάκριση μεταξύ άπω ΝΣΟ (χαμηλή τιμή) και εγγύς ΝΣΟ (συχνά αυξημένη τιμή) και
- η μέτρηση της *αλδοστερόνης και ρενίνης πλάσματος* για τυχόν ανεπάρκεια της αλδοστερόνης με ή χωρίς υπορρενιναιμία.

Ως προς την άπω ΝΣΟ τύπου 4 που είναι η συχνότερη μορφή ΝΣΟ στους ενήλικες και όπου υπάρχει ανεπάρκεια αλδοστερόνης ή αντίσταση του άπω σωληναρίου στη δράση της, είναι χρήσιμο να υπάρχουν υπόψη τα εξής:

- οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν τυπικά υπερκαλιαιμία και ΧΝΝ σταδίων 2-3 με συνήθη eGFR=30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, υποαλδοστερονισμό και το ~50% έχει σακχαρώδη διαβήτη,
- η συγκέντρωση HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> του ορού είναι συνήθως >15 mEq/L και
- το pH των ούρων είναι <5, αφού τα άτομα έχουν φυσιολογική ικανότητα να εκκρίνουν H<sup>+</sup>.

Η διάκριση μεταξύ ανεπάρκειας αλδοστερόνης και αντίστασης του σωληναρίου στη δράση της μπορεί να γίνει με υπολογισμό της *διασωληναριακής κλίσης K<sup>+</sup>* βάσει του τύπου<sup>(48)</sup>:

$$\text{Διασωληναριακή κλίση καλίου} = \frac{\text{K}^+ \text{ ούρων} \times \text{Ωσμωτικότητα ορού}}{\text{K}^+ \text{ ορού} \times \text{Ωσμωτικότητα ούρων}}$$

Για να είναι το test αξιόπιστο πρέπει το Na<sup>+</sup> των ούρων να είναι >10 mEq/L και η ωσμωτικότητα των ούρων μεγαλύτερη ή ίση με την ωσμωτικότητα του ορού. Επί παρουσίας υπερκαλιαιμίας, τιμή διασωληναριακής κλίσης K<sup>+</sup><5 mEq/L σημαίνει ανεπάρκεια ή αντίσταση στην αλδοστερόνη, ενώ τιμή >8 σημαίνει παρουσία αλδοστερόνης και απάντηση του σωληναρίου σ' αυτή.

*Νεφρική επαναρρόφηση HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>*: Επί διαταραχής της λειτουργίας του εγγύς σωληναρίου (εγγύς ΝΣΟ) μειώνεται ο ουδός νεφρικής επαναρρόφησης HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, που είναι 22 mEq/L στα βρέφη και 25-26 mEq/L στα παιδιά και στους ενήλικες<sup>(49)</sup>. Σε άτομα με εγγύς ΝΣΟ ο ουδός αυτός μειώνεται αλλά ποικίλλει, συνήθως όμως είναι >15 mEq/L. Όταν η συγκέντρωση HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> του ορού είναι πάνω από τον ουδό, εμφανίζονται HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> στα ούρα, ενώ εξαφανίζονται από τα ούρα όταν η συγκέντρωση HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> του ορού είναι μικρότερη. Στην τελευταία περίπτωση το pH των ούρων θα είναι <5,5 μολονότι η απέκκριση NH<sub>4</sub><sup>+</sup> έχει βρεθεί μειωμένη ως επί χαμηλής αλδοστερόνης.

Στην εγγύς ΝΣΟ η ΜΟ δεν εξελίσσεται, διότι, όταν η συγκέντρωση HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> πλάσματος μειωθεί στα ~15 mEq/L, αυξάνεται η μέγιστη ικανότητα μεταφοράς HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, ούτως ώστε το εγγύς σωληνάριο να καθίσταται ικανό να επαναρροφά όλο το διηθούμενο φορτίο HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Έχει δύο χαρακτηριστικά:

- επί φυσιολογικής συγκέντρωσης  $\text{HCO}_3^-$  πλάσματος, μετά από φόρτιση με  $\text{HCO}_3^-$  προκαλείται αύξηση της κλασματικής απέκκρισης  $\text{HCO}_3^- > 15\%$  και
- με φόρτιση οξέος το pH των ούρων μπορεί να μειωθεί και κάτω του 5,5.

Αντίθετα, στην άπω ΝΣΟ, επί χαμηλής και φυσιολογικής συγκέντρωσης  $\text{HCO}_3^-$  πλάσματος η κλασματική απέκκριση  $\text{HCO}_3^-$  είναι πάντοτε  $< 5\%$ , ενώ το pH των ούρων δεν μπορεί να μειωθεί κάτω του 5,3-5,5.

Στην εύκολη αναγνώριση της εγγύς ΝΣΟ θα βοηθήσουν τα εξής στοιχεία:

- χρειάζονται μεγάλες ποσότητες βάσης για την αύξηση της συγκέντρωσης  $\text{HCO}_3^-$  στον ορό,
- εμφανίζονται  $\text{HCO}_3^-$  στα ούρα, όταν η συγκέντρωσή τους στον ορό είναι φυσιολογική και
- συνοδεύεται από υποκαλιαιμία.

Η εγγύς ΝΣΟ μπορεί να επιβεβαιωθεί αν η κλασματική απέκκριση  $\text{HCO}_3^-$  είναι  $> 15-20\%$  όταν η συγκέντρωση  $\text{HCO}_3^-$  του ορού αυξηθεί σε φυσιολογικά επίπεδα με έγχυση  $\text{NaHCO}_3^{(50)}$ . Η κλασματική απέκκριση  $\text{HCO}_3^-$  δίνεται από τον τύπο:

$$FE_{\text{HCO}_3^-} (\%) = \frac{\text{HCO}_3^- \text{ ούρων} \times \text{Κρεατινίνη ορού}}{\text{HCO}_3^- \text{ ορού} \times \text{Κρεατινίνη ούρων}} \times 100$$

Μολονότι η διαταραχή της επαναρρόφησης  $\text{HCO}_3^-$  μπορεί να είναι μεμονωμένη, συνηθέστερα συνυπάρχουν διαταραχές λειτουργίας και άλλων μεταφορέων στο εγγύς σωληνάριο, όπως της γλυκόζης, των φωσφορικών, των αμινοξέων και του ουρικού. Για το λόγο αυτό θα εμφανιστούν στα ούρα γλυκόζη, φωσφορικά, αμινοξέα και ουρικό, με αποτέλεσμα συχνά μείωση των συγκεντρώσεών τους στον ορό. Ως εκ τούτου επί υποψίας εγγύς ΝΣΟ ενδείκνυται ο προσδιορισμός γλυκόζης, φωσφορικών και ουρικού στον ορό.

Συμπερασματικά, κατά την διαγνωστική προσπέλαση της υπερχλωραιμικής ΜΟ ακολουθούνται τα εξής βήματα:

- με λήψη καλού ιστορικού και με τη φυσική εξέταση προσδιορίζεται αν η ΜΟ είναι οξεία ή χρόνια και αναζητούνται αιτίες που συνδέονται με ΝΣΟ,



- αναζητείται το ΧΑ του ασθενούς, το οποίο διορθώνεται για την αλβουμίνη, προκειμένου να προσδιοριστεί αν πρόκειται για μεμονωμένη υπερχλωραιμική ΜΟ ή συνδυασμό υπερχλωραιμικής και ΜΟ με αυξημένο ΧΑ,
- εξετάζεται το  $K^+$  του ορού, προκειμένου να ελεγχθεί αν υπάρχει υποκαλιαιμία ή υπερκαλιαιμία,
- υπολογίζεται ο eGFR, προκειμένου να προσδιοριστεί αν υπάρχει νεφρική δυσλειτουργία που θα μπορούσε να συνδέεται με υπερχλωραιμική ΜΟ,
- αν υπάρχει υποψία εγγύς ΝΣΟ, ελέγχεται η νεφρική επαναρρόφηση των  $HCO_3^-$ , εξετάζεται αν υπάρχει γλυκοζουρία και φωσφατουρία και ελέγχονται τα επίπεδα αυτών των μορίων και ιόντων στον ορό,
- αν δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες για να τεθεί η διάγνωση, γίνεται έλεγχος οξינוποίησης των ούρων,
- προσδιορίζονται τα  $NH_4^+$  των ούρων, εφόσον υπάρχει δυνατότητα εφαρμογής της ανάλογης εργαστηριακής μεθόδου,
- ελέγχεται η ωσμωτικότητα των ούρων μετρώντας τις συγκεντρώσεις  $Na^+$ ,  $K^+$ , ουρίας, καθώς και γλυκόζης επί γλυκοζουρίας, προκειμένου να υπολογιστεί το ωσμωτικό χάσμα και
- αν η συγκέντρωση  $NH_4^+$  ούρων είναι χαμηλή, προσδιορίζεται το pH των ούρων.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, οι απαραίτητες εργαστηριακές εξετάσεις για τη διάγνωση/διαφορική διάγνωση της ΝΣΟ, οι οποίες μπορούν εύκολα να πραγματοποιηθούν στην καθημερινή πράξη και έχουν χαμηλό κόστος, είναι:

- ο προσδιορισμός  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Cl^-$ ,  $HCO_3^-$ , φωσφορικών, αλβουμίνης, κρεατινίνης ορού,
- ο υπολογισμός του ΧΑ στο αίμα διορθωμένου για την αλβουμίνη, προκειμένου να διαπιστωθεί αν υπάρχει μόνο υπερχλωραιμική ΜΟ ή ΜΟ με αυξημένο ΧΑ
- ο υπολογισμός του eGFR,
- ο έλεγχος για παρουσία υποκαλιαιμίας, είτε φυσιολογικών ή αυξημένων επιπέδων  $K^+$  και συνεπώς για διαφορική διάγνωση της ΝΣΟ,
- ο προσδιορισμός  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Cl^-$ , γλυκόζης, φωσφόρου, ουρίας ούρων,
- ο υπολογισμός του ωσμωτικού χάσματος των ούρων ως έμμεσου

δείκτη απέκκρισης  $\text{NH}_4^+$  σ' αυτά και διευκρίνισης ότι η τυχόν διαπιστούμενη χαμηλή οξινοποίηση των ούρων είναι νεφρικής αιτιολογίας,

- ο υπολογισμός της ωσμωτικότητας των ούρων,
- *το pH ούρων για έλεγχο της ικανότητας των νεφρών για οξινοποίηση των ούρων, δηλαδή θεωρητικά της ικανότητας των νεφρών να απεκκρίνουν  $\text{H}^+$  στα ούρα,*
- πολυπλοκότερες εξετάσεις που πραγματοποιούνται στα πλαίσια βαθύτερης διερεύνησης της ΝΣΟ όπως το  $\text{NH}_4^+$  ούρων για άμεση εκτίμηση της απέκκρισης οξέος,
- *η αλδοστερόνη και η ρενίνη πλάσματος για τυχόν ανεπάρκεια αλδοστερόνης με χαμηλή ή φυσιολογική ρενίνη,*
- *τα  $\text{HCO}_3^-$  των ούρων για μέτρηση της κλασματικής απέκκρισης  $\text{HCO}_3^-$  και επιβεβαίωση εγγύς ΝΣΟ,*
- *τα κιτρικά των ούρων για διάκριση μεταξύ άπω ΝΣΟ και εγγύς ΝΣΟ,*
- *οι δοκιμασίες φόρτισης με οξύ ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ ) ή χορήγησης φουροσεμίδης και φθοριοκορτιζόνης για την εκτίμηση και μέτρησης pH ούρων για εκτίμηση της απέκκρισης  $\text{H}^+$  και*
- *το test  $\text{PCO}_2$  ούρων-αίματος για υπολογισμό της διαφοράς  $\text{PCO}_2$  μεταξύ ούρων και αίματος και εκτίμηση της έκκρισης  $\text{H}^+$  στο άπω σκληρό.*

### 3. Βιβλιογραφία

1. Haber RJ. A practical approach to acid-base disorders. West J Med 1991; 155(2): 146-151.
2. Gluck SL. Acid-base. Lancet 1998; 352(9126): 474-479.
3. Hamm LL, Nakhoul N, Hering-Smith KS. Acid-base homeostasis. Clin J Am Soc Nephrol 2015; 10(12): 2232-2242.
4. Berend K, de Vries AP, Gans RO. Physiological approach to assessment of acid-base disturbances. N Engl J Med 2014; 371(15):1434-1445. Erratum in: N Engl J Med 2014; 371(20): 1948.
5. Kraut JA, Madias NE. Serum anion gap: Its uses and limitations in clinical medicine. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2: 162-174.
6. Gamble J. Chemical anatomy, physiology, and pathology of extra-

cellular fluid. Cambridge: Harvard University Press, 1950.

7. Reddy P, Mooradian AD. Clinical utility of anion gap in deciphering acid-base disorders. *Int J Clin Pract* 2009; 63(10): 1516-1525.

8. Kraut JA, Madias NE. Approach to patients with acid-base disorders. *Respir Care* 2001; 46: 392-403.

9. Gunnerson KJ, Saul M, He S, Kellum JA. Lactate versus non lactate metabolic acidosis: A retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Crit Care* 2006; 10: 22-31.

10. Brill SA, Stewart TR, Brundage SI, Schreiber MA. Base deficit does not predict mortality when secondary to hyperchloremic acidosis. *Shock* 2002; 17: 459-462.

11. Lee HY, Joo HY, Han DS. Serum electrolyte and acid base composition in patients with graded degrees of chronic renal failure. *Yonsei Med J* 1985; 26: 39-43.

12. Wallia R, Greenberg AS, Piraino B, Mitro R, Puschett JB. Serum electrolyte patterns in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1986; 8: 98-104.

13. Kraut JA, Kurtz I. Metabolic acidosis of CKD: Diagnosis, clinical characteristics, and treatment. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 978-993.

14. Adrogue HJ, Wilson H, Boyd AE 3<sup>rd</sup>, Suki WN, Eknoyan G. Plasma acid-base patterns in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1982; 307: 1603-1610.

15. Carlisle EJ, Donnelly SM, Vasuvattakul S, Kamel KS, Tobe S, Halperin ML. Glue-sniffing and distal renal tubular acidosis: Sticking to the facts. *J Am Soc Nephrol* 1991; 1: 1019-1027.

16. Kushner RF. Total parenteral nutrition-associated metabolic acidosis. *J Parenter Enteral Nutr* 1986; 10: 306-310.

17. Kellum JA. Saline-induced hyperchloremic metabolic acidosis. *Crit Care Med* 2002; 30: 259-261.

18. O'Dell E, Tibby SM, Durward A, Murdoch IA. Hyperchloremia is the dominant cause of metabolic acidosis in the post resuscitation phase of pediatric meningococcal sepsis. *Crit Care Med* 2007; 35: 2390-2394.

19. Noritomi DT, Soriano FG, Kellum JA, et al. Metabolic acidosis in patients with severe sepsis and septic shock: a longitudinal quantitative study. *Crit Care Med* 2009; 37(10): 2733-2739.

20. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associ-

ated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism* 2016; 65 (2): 20-29.

21. Türe H, Keskin Ö, Çakır Ü, Aykut Bingöl C, Türe U. The frequency and severity of metabolic acidosis related to topiramate. *J Int Med Res* 2016; 44(6): 1376-1380.

22. Bouzidi H, Daudon M, Najjar MF. Primary distal renal tubular acidosis. *Ann Biol Clin (Paris)* 2009; 67(2):135-140.

23. Walsh SB, Shirley DG, Wrong OM, Unwin RJ. Urinary acidification assessed by simultaneous furosemide and fludrocortisone treatment: An alternative to ammonium chloride. *Kidney Int* 2007; 71: 1310-1316.

24. Gennari FJ, Weise WJ. Acid-base disturbances in gastrointestinal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 1988; 3: 1861-1868.

25. Alper SL. Genetic diseases of acid-base transporters. *Annu Rev Physiol* 2002; 64: 899-923.

26. Hakim RM, Lazarus JM. Biochemical parameters in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1988; 11: 238-247.

27. DuBose TD Jr. Hyperkalemic hyperchloremic metabolic acidosis: Pathophysiologic insights. *Kidney Int* 1997; 51: 591-602.

28. Witte DL, Rodgers JL, Barrett DA. Anion gap: Its use in quality-control. *Clin Chem* 1976; 22: 643-646.

29. Winter SD, Pearson JR, Gabow PA, Schultz AL, Lepoff RB. The fall of the serum anion gap. *Arch Intern Med* 1990; 150: 311-313.

30. Feldman M, Soni N, Dickson B. Influence of hypoalbuminemia or hyperalbuminemia on the serum anion gap. *J Lab Clin Med* 2005; 146: 317-320.

31. Carvounis CP, Feinfeld DA. A simple estimate of the effect of the serum albumin level on the anion gap. *Am J Nephrol* 2000; 20: 369-372.

32. Halperin ML, Kamel KS. Some observations on the clinical approach to metabolic acidosis. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 894-897.

33. Sebastian A, McSherry E, Morris RCJ Jr. Renal potassium wasting in renal tubular acidosis (RTA): Its occurrence in types 1 and 2 RTA despite sustained correction of systemic acidosis. *J Clin Invest* 1971; 50: 667-678.

34. Bushinsky DA, Gennari FJ. Life-threatening hyperkalemia induced by arginine. *Ann Intern Med* 1978; 89: 632-634.

35. Gennari FJ, Cohen JJ. Role of the kidney in potassium homeosta-

sis: Lessons from acid-base disturbances. *Kidney Int* 1975; 8: 1-5.

36. Halperin ML: Modified urine osmolal gap-An accurate method for estimating the urinary ammonium concentration. *Nephron* 1995; 69: 100-101.

37. Katagawa K, Nagashima T, Inase N, et al. Urinary ammonium measurement by the auto-analyzer method. *Kidney Int* 1989; 36: 291-294.

38. Silverstein FJ, Oster JR, Materson BJ, et al. The effects of administration of lithium salts and magnesium sulphate on the serum anion gap. *Am J Kidney Dis* 1989; 13: 377-381.

39. Goldstein MB, Bear R, Richardson RMA, Marsden PA, Halperin ML. The urine anion gap: A clinically useful index of ammonium excretion. *Am J Med Sci* 1996; 292: 198-202.

40. Battle DC, von Riette A, Schlueter W. Urinary sodium in the evaluation of hyperchloremic metabolic acidosis. *N Engl J Med* 1987; 316: 140-144.

41. Halperin ML, Margolis BL, Robinson LA, Halperin RM, West ML, Bear RA. The urine osmolal gap: A clue to estimate urine ammonium in "hybrid" types of metabolic acidosis. *Clin Invest Med* 1988; 11: 198-202.

42. Dyck RF, Asthana S, Kalra J, West ML, Massey KL. A modification of the urine osmolal gap: An improved method for estimating urine ammonium. *Am J Nephrol* 1990; 10: 359-362.

43. Kamel KS, Halperin ML. An improved approach to the patient with metabolic acidosis: A need for four amendments. *J Nephrol* 2006; 19(Suppl 9): 76-85.

44. Wrong O. Distal renal tubular acidosis: The value of urinary pH, PCO<sub>2</sub> and NH<sub>4</sub><sup>+</sup> measurements. *Pediatr Nephrol* 1991; 5: 249-255.

45. Szyzman P, Better OS, Chaimowitz C, Rosler A. Role of hyperkalemia in the metabolic acidosis of isolated hypoaldosteronism. *N Engl J Med* 1976; 294: 361-365.

46. Kim S, Lee JW, Park J, et al. The urine-blood PCO gradient as a diagnostic index of H(+)-ATPase defect distal renal tubular acidosis. *Kidney Int* 2004; 66: 761-767.

47. Vasuvattakul S, Nimmannit S, Shayakul C, Vareesangthip K, Halperin ML. Should the urine PCO<sub>2</sub> or the rate of excretion of ammonium be the gold standard to diagnose distal renal tubular acidosis? *Am J Kidney*

Dis 1992; 19: 72-75.

48. West ML, Bendz O, Chen CB, Singer GG, et al. Development of a test to evaluate the transtubular potassium concentration gradient in the cortical collecting duct in vivo. Miner Electrolyte Metab 1986; 12: 226-233.

49. Igarashi T, Sekine T, Inatomi J, Seki G. Unravelling the molecular pathogenesis of isolated proximal renal tubular acidosis. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 2171-2177.

50. Unwin RI, Giovambattista Capasso G. The renal tubular acidosis. J R Soc Med 2001; 94(5): 221-225.

## Ερωτήσεις

### 1. Μετά από ουρητηροσιγμοειδοστομία δημιουργείται:

- α) Μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων στο πλάσμα;
- β) Υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση;
- γ) Άπω σωληναριακή οξέωση τύπου I;
- δ) Άπω σωληναριακή οξέωση τύπου IV;

### 2. Υπέρ πιθανής εγγύς νεφροσωληναριακής οξέωσης συνηγορεί:

- α) Γλυκοζουρία;
- β) Υπερασβεστιουρία;
- γ) Υποκιτρικουρία;
- δ) Κλασματική απέκκριση διττανθρακικών <5%;

### 3. Άπω νεφροσωληναριακή οξέωση τύπου IV αναπτύσσεται επί:

- α) Τοξικότητας από γενταμικίνη;
- β) Νόσου ελαφρών αλύσων;
- γ) Σακχαρώδους διαβήτη;
- δ) Ειλεού;

### 4. Επί αμιγούς άπω νεφροσωληναριακής οξέωσης τύπου I διαπιστώνονται:

- α) Υπερκαλιαιμία;
- β) Κλασματική απέκκριση διττανθρακικών >15%;
- γ) pH <5,3;
- δ) Διαφορά PaCO<sub>2</sub> μεταξύ ούρων και αίματος <30 mmHg;

**5. Νεφρολιθίαση μπορεί να αναπτυχθεί:**

- α) Επί υπερχλωραιμικής ΜΟ με απώλεια διττανθρακικών μέσω του γαστρεντερικού σωλήνα;*
- β) Επί εγγύς ΝΣΟ με απώλεια διττανθρακικών μέσω των νεφρών;*
- γ) Επί άπω νεφροσωληναριακής οξέωσης τύπου I;*
- δ) Άπω νεφροσωληναριακής οξέωσης τύπου IV;*

**Απαντήσεις**

- 1. β
- 2. α
- 3. γ
- 4. δ
- 5. γ

## Οξεοβασικές διαταραχές στο παιδί

*Νικόλαος Κ. Καπλάνης,*

*Νεφρολόγος,*

*ΜΧΑ Θεραπευτική, Θεσσαλονίκη*

### Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Μεταβολική οξέωση στα παιδιά
  - 2.1. Μεταβολική οξέωση στα νεογνά και τα βρέφη
  - 2.2. Μεταβολική οξέωση με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων στα παιδιά
    - 2.2.1. Απώλεια διττανθρακικών από τον γαστρεντερικό σωλήνα
    - 2.2.2. Νεφροσωληνιακές οξέώσεις
  - 2.3. Μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων στα παιδιά
    - 2.3.1. Διαβητική κετοξέωση
    - 2.3.2. Γαλακτική οξέωση
    - 2.3.3. Νεφρική ανεπάρκεια
    - 2.3.4. Φάρμακα - Τοξίνες
  - 2.4. Κλινική εικόνα μεταβολικής οξέωσης στα παιδιά
  - 2.5. Διάγνωση μεταβολικής οξέωσης στα παιδιά
  - 2.6. Αντιμετώπιση της μεταβολικής οξέωσης στα παιδιά
3. Μεταβολική αλκάλωση στα παιδιά
  - 3.1. Αίτια μεταβολικής αλκάλωσης στα παιδιά
    - 3.1.1. Παθήσεις του γαστρεντερικού
    - 3.1.2. Κυστική ίνωση
    - 3.1.3. Κληρονομούμενα νεφρικά αίτια μεταβολικής αλκάλωσης
    - 3.1.4. Άλλα αίτια μεταβολικής αλκάλωσης στα παιδιά
  - 3.2. Κλινική εικόνα της μεταβολικής αλκάλωσης στα παιδιά
  - 3.3. Διάγνωση μεταβολικής αλκάλωσης στα παιδιά
  - 3.4. Αντιμετώπιση της μεταβολικής αλκάλωσης στα παιδιά
4. Αναπνευστική οξέωση στα παιδιά
  - 4.1. Αίτια αναπνευστικής οξέωσης στα παιδιά
  - 4.2. Κλινική εικόνα της αναπνευστικής οξέωσης στα παιδιά
  - 4.3. Διάγνωση της αναπνευστικής οξέωσης στα παιδιά
  - 4.4. Αντιμετώπιση της αναπνευστικής οξέωσης στα παιδιά
5. Αναπνευστική αλκάλωση στα παιδιά
  - 5.1. Κλινική εικόνα αναπνευστικής αλκάλωσης
  - 5.2. Διάγνωση αναπνευστικής αλκάλωσης στα παιδιά
  - 5.3. Αντιμετώπιση της αναπνευστικής αλκάλωσης στα παιδιά
6. Επίλογος
7. Βιβλιογραφία



## Κύρια σημεία

- Οι οξεοβασικές διαταραχές συμβαίνουν σε ολόκληρο το φάσμα της παιδικής ηλικίας, από τη νεογνική μέχρι την εφηβική
- Υπάρχουν αίτια οξεοβασικών διαταραχών που παρατηρούνται κατά αποκλειστικότητα στην παιδική ηλικία, λ.χ. τα μεταβολικά νοσήματα
- Η μεταβολική οξέωση στα νεογνά είναι αποτέλεσμα εργώδους τοκετού, πρωωρότητας ή κληρονομικών νοσημάτων
- Οι περιπτώσεις μεταβολικής οξέωσης στα παιδιά διακρίνονται σ' εκείνες με φυσιολογικό και σ' εκείνες με αυξημένο χάσμα ανιόντων
- Παραδείγματα μεταβολικής οξέωσης με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων είναι τα διαρροϊκά σύνδρομα και οι νεφροσωληναριακές οξέώσεις
- Παραδείγματα μεταβολικής οξέωσης με αυξημένο χάσμα ανιόντων είναι η διαβητική κετοξέωση, η γαλακτική οξέωση, η νεφρική βλάβη και οι δηλητηριάσεις από φάρμακα
- Η διαβητική κετοξέωση οφείλεται στην προσπάθεια του οργανισμού να παράγει γλυκόζη (γλυκονεογένεση) από τον μεταβολισμό των λιπαρών οξέων λόγω έλλειψης ινσουλίνης
- Η γαλακτική οξέωση είναι συνήθως αποτέλεσμα μιας σειράς μεταβολικών νοσημάτων και εμφανίζεται από τη βρεφική ηλικία
- Στη βρεφική ηλικία μεγάλο μέρος των διπτανθρακικών αναλώνονται στη δημιουργία του ρυθμιστικού συστήματος των οστών, οπότε βλάβη του νεφρού προκαλεί ευκολότερα μεταβολική οξέωση
- Μεταβολική οξέωση από φαρμακευτικά σκευάσματα σε παιδιά έχει καταγραφεί από την ασπιρίνη, διάφορα αντιεπιληπτικά σκευάσματα, καθώς και ορισμένες φορές από τη μετεγχειρητική χορήγηση φυσιολογικού όρου
- Η χρόνια μεταβολική οξέωση προκαλεί την καθυστέρηση της ανάπτυξης γενικά, αλλά και του μυοσκελετικού συστήματος ειδικότερα
- Η αντιμετώπιση της διαβητικής κετοξέωσης στα παιδιά βασίζεται στη σταδιακή αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου, των συγκεντρώσεων νατρίου, καλίου και γλυκόζης. Η χορήγηση διπτανθρακικών επιτρέπεται μόνο εάν  $pH < 6,9$
- Η χορήγηση διπτανθρακικών είναι ωφέλιμη σε χρόνια νεφρική βλάβη, σε νεφροσωληναριακές οξέώσεις και σε μεταβολικά νοσήματα
- Η μεταβολική αλκάλωση στα παιδιά οφείλεται σε αυξημένη απώλεια  $H^+$  από τον γαστρεντερικό σωλήνα (έμετοι) ή σε μειωμένη απέκκριση διπτανθρακικών από τους νεφρούς, λόγω είτε κληρονομικών νοσημάτων (σ. Bartter, σ. Gittelmann), είτε υπερπαραγωγή κορτιζόλης και αλδοστερόνης από τα επινεφρίδια
- Η κλινική εικόνα στηρίζεται στις συνοδές ηλεκτρολυτικές διαταραχές που τυχόν συνυπάρχουν, όπως υποκαλιαιμία, υπασβεσταιμία και στην ενδεχόμενη συστολή του ενδαγγειακού όγκου
- Φαρμακευτικά η μεταβολική αλκάλωση στα παιδιά αντιμετωπίζεται με την υποκατάσταση του όγκου και των ηλεκτρολυτών, όπου χρειάζεται και με χρήση ακεταζολαμίδης
- Η αναπνευστική οξέωση στα παιδιά οφείλεται σε καταστολή του αναπνευστικού κέντρου στο κεντρικό νευρικό σύστημα, σε νοσήματα που περιορίζουν τον θωρακικό κλωβό, σε παθήσεις του αεραγωγού ή του πνευμονικού παρεγχύματος. Κοινό

σημείο όλων των νόσων είναι η διαταραγμένη ανταλλαγή αερίων στην κυψελιδοτριχοειδική μεμβράνη του πνεύμονα και η ανάπτυξη υπερκαπνίας και υποξαιμίας

- Η οξεία αναπνευστική οξέωση συνοδεύεται από θορυβώδη κλινική εικόνα σε αντίθεση με τη χρόνια διαταραχή

- Η αναπνευστική οξέωση στα παιδιά σχετίζεται με διαταραχές στην ανάπτυξη του αεραγωγού ή σε κατανάλωση φαρμάκων

- Η χρόνια αναπνευστική οξέωση απαιτεί προσεκτικούς χειρισμούς σε σύγκριση με την οξεία αναπνευστική οξέωση

- Η αναπνευστική αλκάλωση προκαλείται από καταστάσεις που προκαλούν υποξία, από πνευμονικές νόσους και από άλλες συνθήκες, όπως σήψη, φάρμακα, υπερθερμία ή ηπατική βλάβη

- Η αναπνευστική αλκάλωση εμφανίζει κλινικά συμπτώματα και σημεία συνήθως μόνο όταν είναι οξεία και σχετίζεται με ζάλη λόγω μειωμένης παροχής αίματος στον εγκέφαλο και με κράμπες λόγω μείωσης του ιονισμένου ασβεστίου

- Η αντιμετώπιση της αναπνευστικής αλκάλωσης είναι συνήθως αιτιολογική

## 1. Εισαγωγή

Η διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας, δηλαδή η διατήρηση σε σταθερά επίπεδα του pH του εξωκυττάριου και του ενδοκυττάριου περιβάλλοντος, είναι μία από τις πιο χαρακτηριστικές εκδηλώσεις της ομοιοστασίας στον ανθρώπινο οργανισμό. Η λειτουργία αυτή εξασφαλίζεται με τη συμμετοχή, κατά κύριο λόγο, τριών παραγόντων:

- της νεφρικής λειτουργίας,
- της αναπνευστικής λειτουργίας και
- των ρυθμιστικών συστημάτων.

Οι τρεις αυτοί παράγοντες διαφέρουν μεταξύ τους ως προς την έναρξη, τον τρόπο, αλλά και τη διάρκεια δράσης, σε ότι αφορά τη διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας, εντούτοις είναι όλοι απαραίτητοι και οποιαδήποτε βλάβη σε κάποιον από τους τρεις, έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση κάποιας οξεοβασικής διαταραχής.

Οι οξεοβασικές διαταραχές διακρίνονται, είτε σε οξυαιμίες, οπότε το pH του αίματος χαρακτηρίζεται από τιμή  $<7,35$ , είτε αλκαλαιμίες, οπότε το pH του αίματος χαρακτηρίζεται από τιμή  $>7,45$ . Η αντίστοιχη παθολογική διεργασία που καταλήγει σ' αυτές τις μεταβολές ονομάζεται οξέωση και αλκάλωση, αντίστοιχα. Με τη σειρά τους, τόσο οι οξέωσεις, όσο και οι αλκαλώσεις διακρίνονται σε μεταβολικές, εάν η βλάβη εστιάζεται σε διαταραχή της λειτουργίας των νεφρών, του γαστρεντερικού σωλήνα και άλλων οργάνων και σε αναπνευστικές, όταν η παθολογική κατάσταση επηρεάζει

οποιοδήποτε σκέλος της αναπνευστικής λειτουργίας.

Είναι γνωστό ότι οι διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας έχουν μεγάλη κλινική, διαγνωστική, προγνωστική και θεραπευτική αξία για μία σειρά παθολογικών καταστάσεων στους ενήλικες ασθενείς, όπου έχουν μελετηθεί διεξοδικά. Κάτι τέτοιο, όμως, φαίνεται να ισχύει εξίσου και στους παιδιατρικούς ασθενείς και έχει ενδιαφέρον ότι τέτοιου είδους διαταραχές μπορεί να παρατηρηθούν ακόμη και από τη νεογνική ηλικία.

Οι οξεοβασικές διαταραχές παρατηρούνται σε ολόκληρο το φάσμα της παιδικής ηλικίας, από τη νεογνική μέχρι και την εφηβική<sup>(1)</sup> και δεν θεωρούνται σπάνιες, παρά το γεγονός ότι δεν είναι εύκολος ο προσδιορισμός της επίπτωσής τους στο γενικό παιδιατρικό πληθυσμό<sup>(2)</sup>. Οι μηχανισμοί που προκαλούν την περίσσεια οξέος ή βάσεως στο αίμα είναι ίδιοι με εκείνους που έχουν μελετηθεί στον ενήλικο πληθυσμό, με τη διαφορά ότι στους παιδιατρικούς ασθενείς εμφανίζονται καταστάσεις και νοσήματα, τα οποία συναντώνται σχεδόν κατ' αποκλειστικότητα στη συγκεκριμένη ηλικία.

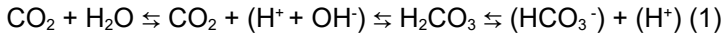
Η διάγνωση περιπτώσεων οξέωσης και αλκάλωσης γίνεται και στα παιδιά με τη μέτρηση του pH, της συγκέντρωσης διττανθρακικών  $\text{HCO}_3^-$  και της μερικής πίεσης διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα ( $\text{PaCO}_2$ ) με τα αέρια αίματος, ενώ οι μικτές διαταραχές διαγιγνώσκονται μέσω του προσδιορισμού των χασμάτων ανιόντων ορού και ούρων, της συγκέντρωσης  $\text{Cl}^-$  στα ούρα, του ωσμωτικού χάσματος και του δέλτα χάσματος και η ανάλυση είναι πανομοιότυπη με την ανάλυση που γίνεται στους ενήλικες<sup>(3,4)</sup>.

Η αντιμετώπιση των οξεοβασικών διαταραχών πρέπει να αποσκοπεί στην αντιμετώπιση του υποκείμενου νοσήματος, αλλά ορισμένες φορές, σε επείγουσες καταστάσεις απαιτείται η διόρθωση της ίδιας της οξεοβασικής διαταραχής συμπτωματικά. Θα ακολουθήσει ανάλυση για τα αίτια, την κλινική σημασία και την αντιμετώπιση της κάθε διαταραχής στα παιδιά ξεχωριστά.

## 2. Μεταβολική οξέωση στα παιδιά

Η μεταβολική οξέωση είναι μία βιοχημική διαταραχή, η οποία συμβαίνει σε μία σειρά παθολογικών καταστάσεων και χαρακτηρίζεται από *μείωση του pH του αίματος κάτω από 7,35* στη μέτρηση αερίων αίματος, *με κύρια διαταραχή τη μείωση της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$  στο αίμα (<24 mEq/L)*. Στα πλαίσια της αντιρρόπησης μία απλή μεταβολική οξέωση συνοδεύεται

και από μειωμένη μερική πίεση CO<sub>2</sub> στο αρτηριακό αίμα (PaCO<sub>2</sub>), διότι η πτώση του pH προκαλεί, μέσω χημειούποδοχέων την ενεργοποίηση του αναπνευστικού κέντρου, την αύξηση του κυψελιδικού αερισμού στους πνεύμονες και την αυξημένη απομάκρυνση του CO<sub>2</sub>. Σύμφωνα με την αντίδραση (1) ο οργανισμός προσπαθεί να μετατρέψει την περίσσεια οξέος σε CO<sub>2</sub> που αποβάλλεται με την αναπνοή:



Η πτώση της PaCO<sub>2</sub> μπορεί να προσδιοριστεί ανάλογα με τη [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] στο αίμα και δίνεται από τον τύπο:

$$\text{Αναμενόμενη PaCO}_2 = (1,5 \times \text{HCO}_3^-) + 8 \pm 2$$

Χρήσιμο εργαλείο στη διαγνωστική προσέγγιση μιας οξεοβασικής διαταραχής και ιδιαίτερα περιπτώσεων μεταβολικής οξέωσης αποτελεί η χρήση του χάσματος των ανιόντων ορού (ΧΑ), η οποία βασίζεται στην αρχή της ηλεκτρικής ισορροπίας, σύμφωνα με την οποία το άθροισμα των συγκεντρώσεων των κατιόντων σε ένα διαμέρισμα του οργανισμού ισούται με το άθροισμα των συγκεντρώσεων των ανιόντων στο ίδιο διαμέρισμα (αίμα, ούρα κ.ά). Σύμφωνα την αρχή αυτή προκύπτουν οι τύποι:

$$[\text{κατιόντα}]_{\text{ορού}} = [\text{Na}^+]_{\text{ορού}} + [\text{μη μετρήσιμα κατιόντα}]_{\text{ορού}} \quad (1)$$

$$[\text{ανιόντα}]_{\text{ορού}} = [\text{Cl}^-]_{\text{ορού}} + [\text{HCO}_3^-]_{\text{ορού}} + [\text{μη μετρήσιμα ανιόντα}]_{\text{ορού}} \quad (2)$$

$$[\text{κατιόντα}]_{\text{ορού}} = [\text{ανιόντα}]_{\text{ορού}} \quad (3)$$

Με βάση τις (1), (2) και (3) προκύπτουν:

$$[\text{Na}^+]_{\text{ορού}} + [\text{μη μετρήσιμα κατιόντα}]_{\text{ορού}} = [\text{Cl}^-]_{\text{ορού}} + [\text{HCO}_3^-]_{\text{ορού}} + [\text{μη μετρήσιμα ανιόντα}]_{\text{ορού}}$$

$$[\text{μη μετρήσιμα κατιόντα}]_{\text{ορού}} - [\text{μη μετρήσιμα ανιόντα}]_{\text{ορού}} = [\text{Na}^+]_{\text{ορού}} - [\text{Cl}^-]_{\text{ορού}} + [\text{HCO}_3^-]_{\text{ορού}}$$

$$\text{Χάσμα ανιόντων (ΧΑ)} = [\text{Na}^+]_{\text{ορού}} - ([\text{Cl}^-]_{\text{ορού}} + [\text{HCO}_3^-]_{\text{ορού}})$$

Οι φυσιολογικές τιμές του χάσματος ανιόντων κυμαίνονται μεταξύ 8-12 mEq/L και τιμές >12 mEq/L υποδηλώνουν αυξημένο χάσμα ανιόντων. Η χρησιμότητα του χάσματος ανιόντων φαίνεται από το ότι περιορίζει το εύρος της διαφορικής διάγνωσης μιας μεταβολικής οξέωσης, ενώ μπορεί να

αποκαλύψει μία μικτή οξεοβασική διαταραχή, όταν δεν διακρίνεται από την απλή ανάλυση αερίων αίματος.

Τα αίτια της μεταβολικής οξέωσης στα παιδιά διακρίνονται ανάλογα με τον μηχανισμό της οξέωσης και ανάλογα με το πώς επηρεάζεται το χάσμα ανιόντων του ορού<sup>(5)</sup>. Οι μηχανισμοί είναι κοινοί μ' αυτούς που εμφανίζονται στις περιπτώσεις μεταβολικής οξέωσης στους ενήλικες και είναι οι εξής:

- απώλεια διπτανθρακικών από τον οργανισμό (από τους νεφρούς ή από το γαστρεντερικό),
- παθολογική συσσώρευση οξέων από μειωμένη απέκκριση από τους νεφρούς,
- ενδογενή υπερπαραγωγή οξέων και
- πρόσληψη οξέων στα πλαίσια δηλητηριάσεων.

Συνοπτικά τα αίτια μεταβολικής οξέωσης στην παιδική ηλικία αναφέρονται στον **πίνακα 1**, ενώ κάποια αίτια θα αναλυθούν παρακάτω.

<p><b>Με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων</b></p> <p>Νεφρική απώλεια διπτανθρακικών</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Χορήγηση αναστολέων καρβονικής ανυδράσης</li> <li>• Νεφρική σωληναριακή οξέωση</li> </ul> <p>Απώλεια διπτανθρακικών από το γαστρεντερικό</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Διάρροια</li> <li>• Παροχέτευση ειλεοστομίας</li> <li>• Χορήγηση ρητινών ανταλλαγής κατιόντων</li> </ul> <p>Διάφορα</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Χορήγηση HCl, NH<sub>4</sub>Cl</li> <li>• Παρεντερική διατροφή</li> </ul>
<p><b>Με αυξημένο χάσμα ανιόντων</b></p> <p>Με αυξημένη παραγωγή οξέων</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Κετοξέωση (διαβήτης, νηστεία)</li> <li>• Γαλακτική οξέωση και άλλες οργανικές οξυαιμίες</li> <li>• Δηλητηριάσεις (σαλικυλικά, φάρμακα)</li> </ul> <p>Με ελαττωμένη απέκκριση οξέων</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Οξεία νεφρική ανεπάρκεια</li> <li>• Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια</li> </ul>

**Πίνακας 1:** Αίτια μεταβολικής οξέωσης στα παιδιά<sup>(6)</sup>

## 2.1. Μεταβολική οξέωση στα νεογνά και τα βρέφη

Η μεταβολική οξέωση στα νεογνά φαίνεται να παρουσιάζεται αρκετά συχνά σε περιπτώσεις προωρότητας ή εργώδους τοκετού, όταν το νεογνό εκτίθεται σε συνθήκες υποξαιμίας<sup>(7)</sup>. Αναπτύσσεται ως η μοναδική οξεοβασική διαταραχή ή μπορεί να συνοδευτεί από αναπνευστική οξέωση.

Συνήθως είναι αποτέλεσμα ιστικής υποξίας και προκαλεί σημαντικούς κινδύνους για την ανάπτυξη του εγκεφάλου, αλλά και συνολικά για τη νευρολογική ανάπτυξη του νεογνού. Στα παραπάνω πρέπει να προστεθεί και η αδυναμία της οξινοποίησης των ούρων, που οφείλεται σε ανωριμότητα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου. Εντούτοις έχει αποδειχτεί σε πειραματικά μοντέλα, ότι οι νεφροί των νεογνών βελτιώνουν την οξινοποιητική ικανότητα των ούρων, εκφράζοντας περισσότερο τον αντιμεταφορέα  $\text{Na}^+-\text{H}^+$  στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο σε διάστημα μόλις λίγων ημερών<sup>(8)</sup>. Συχνό αίτιο μεταβολικής οξέωσης στα νεογνά είναι οι σηπτικές καταστάσεις από ποικίλους παθογόνους μικροοργανισμούς, συνήθεις ή σπανιότερους<sup>(9)</sup>, ενώ σε αναπτυσσόμενες Χώρες η αποκλειστική θρέψη των βρεφών μέσω του θηλασμού, μπορεί να προκαλέσει απειλητική για τη ζωή μεταβολική οξέωση, λόγω έλλειψης θειαμίνης<sup>(10)</sup>.

Κληρονομούμενα νοσήματα που προκαλούν μεταβολική οξέωση στα νεογνά αποτελούν οι περιπτώσεις ψευδοϋποαλδοστερονισμού. Ο νεφρικός ψευδοϋποαλδοστερονισμός τύπου I κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και αφορά μετάλλαξη του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών στο αθροιστικό σωληνάριο. Ο συστηματικός ψευδοϋποαλδοστερονισμός τύπου I κληρονομείται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και αφορά μετάλλαξη του διαύλου  $\text{Na}^+$  (ENaC) στα θεμέλια κύτταρα του αθροιστικού σωληναρίου. Ο ψευδοϋποαλδοστερονισμός τύπου II (σύνδρομο Gordon) κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και αφορά υπερδραστικότητα του συμμεταφορέα  $\text{Na}^+-\text{Cl}^-$  και μειωμένη απέκκριση  $\text{K}^+$  στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο. Οι τρεις μορφές χαρακτηρίζονται από έντονη απώλεια  $\text{Na}^+$  και αφυδάτωση, υπερκαλιμία και μεταβολική οξέωση. Τα πρώτα δύο σύνδρομα χαρακτηρίζονται και από υπεραλδοστερονισμό, ενώ το τρίτο έχει φυσιολογικά επίπεδα αλδοστερόνης<sup>(11,12)</sup>. Άλλα κληρονομικά αίτια που προκαλούν μεταβολική οξέωση στα νεογνά θα αναλυθούν στο κεφάλαιο της γαλακτικής οξέωσης.

Η έγκαιρη διάγνωση της κατάστασης είναι πολύ σημαντική για την πρόληψη των επιπλοκών, όμως ακόμη και σήμερα που η ανάπτυξη της τεχνολογίας έχει προσφέρει περισσότερα μέσα στον κλινικό ιατρό, δεν υπάρχει κάποια κοινά αποδεκτή εξέταση για τη διάγνωση της μεταβολικής οξέωσης σ' αυτή την ηλικία. Ο πλέον αξιόπιστος θεωρείται ο προσδιορισμός του pH του αίματος της ομφαλικής αρτηρίας<sup>(13)</sup>, ενώ η χρήση του προσδιορισμού ελλείμματος βάσης<sup>(14)</sup> ή της παρακολούθησης του εμβρυϊκού καρδιακού

ρυθμού<sup>(15)</sup> πολλές φορές οδηγούν σε υποεκτίμηση μιας μεταβολικής οξέωσης.

Η αντιμετώπιση της μεταβολικής οξέωσης στα νεογνά και στα βρέφη στηρίζεται στη χορήγηση διπτανθρακικού νατρίου ( $\text{NaHCO}_3$ ), η οποία αποσκοπεί στη διόρθωση του pH<sup>(16)</sup>. Η διαδικασία αυτή φαίνεται να διευκολύνει την αύξηση του βάρους και τη διόρθωση τυχόν ορμονικών διαταραχών των βρεφών<sup>(17)</sup>, όμως αμφισβητείται το πόσο διορθώνει τις καρδιοαναπνευστικές παραμέτρους<sup>(18)</sup> και για το λόγο αυτό απαιτούνται περισσότερες μελέτες.

## **2.2. Μεταβολική οξέωση με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων στα παιδιά**

### **2.2.1. Απώλεια διπτανθρακικών από τον γαστρεντερικό σωλήνα**

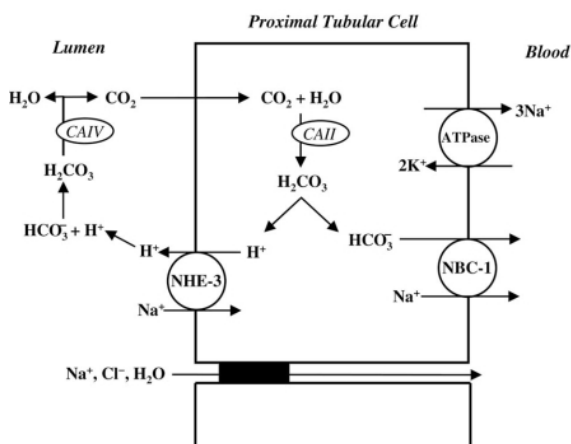
Η συνηθέστερη αιτία για την ανάπτυξη μεταβολικής οξέωσης με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων στα παιδιά είναι οι απώλειες από τον γαστρεντερικό σωλήνα. Η απώλεια διπτανθρακικών συνοδεύεται συνήθως από απώλεια ιόντων  $\text{Na}^+$ , με συνέπεια η μέτρηση του χάσματος ανιόντων να υπολογίζεται στα φυσιολογικά πλαίσια. Αυτό συνήθως συμβαίνει σε διαρροϊκά σύνδρομα σ' όλο το φάσμα της παιδικής ηλικίας, αλλά και σε σύνδρομα βραχέος εντέρου, τα οποία εκδηλώνονται ιδιαίτερα στην πρώιμη παιδική ηλικία. Η πορεία διαφόρων συγγενών και μη γαστρεντερικών νοσημάτων σχετίζεται, τόσο στενά με την ανάπτυξη μεταβολικής οξέωσης, ώστε η πορεία των νοσημάτων αυτών ελέγχεται με την τακτική μέτρηση των αερίων αίματος<sup>(19)</sup>.

### **2.2.2. Νεφροσωληναριακές οξέώσεις**

Μεταβολική οξέωση με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων παρατηρείται και από αυξημένη απώλεια διπτανθρακικών στα ούρα, όπως συμβαίνει στην εγγύς νεφροσωληναριακή οξέωση (νεφροσωληναριακή οξέωση τύπου II), είτε από μειωμένη απέκκριση υδρογονοκατιόντων στα ούρα, όπως συμβαίνει στην άπω νεφροσωληναριακή οξέωση (νεφροσωληναριακή οξέωση τύπου I). Αμφότερες μπορούν να εμφανιστούν στην παιδική ηλικία, ιδιαίτερα εάν έχουν κληρονομικό υπόβαθρο<sup>(20)</sup>.

Αναλυτικότερα, η εγγύς νεφροσωληναριακή οξέωση χαρακτηρίζεται,

είτε από αμιγή διπτανθρακουρία λόγω γενετικής διαταραχής του  $\text{Na}^+\text{-HCO}_3^-$ -συμμεταφορέα (NBC), ο οποίος συμβάλλει στη μετακίνηση των  $\text{HCO}_3^-$  από τον αυλό του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου προς τον περισωληναριακό χώρο, είτε από γενικευμένη γενετική διαταραχή στην επαναρρόφηση ουσιών από τα επιθηλιακά κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου, οπότε εκτός από οξέωση λόγω διπτανθρακουρίας εμφανίζεται φωσφατουρία, αμινοξουρία, γλυκοζουρία στα πλαίσια του συνδρόμου Fanconi. Στην **εικόνα 1** διακρίνονται με κύκλο οι πρωτεΐνες των οποίων η βλάβη τους οδηγεί σε νεφροσωληναριακή οξέωση τύπου I. Και οι δύο μορφές της εγγύς νεφροσωληναριακής οξέωσης προκαλούν μεταβολική οξέωση ακόμη από την βρεφική ηλικία<sup>(21)</sup>.



**Εικόνα 1:** Διακρίνονται με τους κύκλους οι πρωτεΐνες, η βλάβη των οποίων οδηγεί σε νεφροσωληναριακή οξέωση τύπου II (όπου CAIV=καρβονική ανυδράση IV, CA II=καρβονική ανυδράση II, NHE-3=αντιμεταφορέας  $\text{Na}^+\text{-H}^+$ , NBC-1=συμμεταφορέας  $\text{Na}^+\text{-HCO}_3^-$ )

Η άπω νεφροσωληναριακή οξέωση χαρακτηρίζεται από αδυναμία απέκκρισης οξέος από το αθροιστικό σωληνάριο. Έχει ευθέως συσχετιστεί με μεταλλάξεις σε συγκεκριμένα γονίδια, από τα οποία τα δύο αφορούν πρωτεΐνες της  $\text{H}^+$ -ATPάσης των εμβόλιμων κυττάρων του αθροιστικού σωληναρίου ( $\text{ATP6V}_1\text{B}_1$  και  $\text{ATPV}_0\text{A}_4$ ) και κληρονομούνται με αυτοσωματικό επικρατούντα ή υπολειπόμενο χαρακτήρα και το ένα αφορά τον αντιμεταφορέα  $\text{Cl}^-\text{-HCO}_3^-$  ( $\text{SLC}_4\text{A}_1$ ) και κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα<sup>(22,23,24)</sup>. Οι μεταλλάξεις των δύο πρώτων γονιδίων συχνά συνοδεύονται από διαταραχές της ακοής, εξαιτίας ύπαρξης της  $\text{H}^+$ -



ΑΤΡάσης στον κοχλία και μεταβολής του pH στο όργανο αυτό. Η διάκριση της εγγύς από την άπω νεφροσωληναριακή οξέωση γίνεται κυρίως με τη μέτρηση της αμμωνίας στα ούρα, όπου στη δεύτερη διαταραχή είναι χαμηλότερη<sup>(25,26)</sup>. Αξίζει να αναφερθεί ότι στα βρέφη εμφανίζεται μία νοσολογική οντότητα που χαρακτηριζόταν παλαιότερα ως νεφροσωληναριακή οξέωση τύπου III και έχει μικτά χαρακτηριστικά των δύο προηγούμενων μορφών, δηλαδή διττανθρακουρία και μειωμένη απέκκριση οξέος. Συνήθως οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου της καρβονικής ανυδράσης, βελτιώνεται με την πάροδο των ετών και η βελτίωση αυτή σχετίζεται με την ωρίμανση του νεφρικού σωληναρίου. Σήμερα θεωρείται υποτύπος της νεφροσωληναριακής οξέωσης τύπου I<sup>(21)</sup>.

### **2.3. Μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων στα παιδιά**

Περιστατικά μεταβολικής οξέωσης με αυξημένο χάσμα ανιόντων στα παιδιά συμβαίνουν κατά κύριο λόγο με τους εξής τρεις μηχανισμούς:

- την αυξημένη ενδογενή παραγωγή οξέων,
- την προσθήκη εξωγενών οξέων και
- τη μειωμένη απομάκρυνση οξέων μέσω των ούρων.

Η τελική εκδήλωση της μεταβολικής οξέωσης εκτός από τους παραπάνω μηχανισμούς σχετίζεται και με την αδυναμία των ρυθμιστικών συστημάτων να αντirroπήσουν την οξέωση αυτή. Υπάρχουν διάφοροι μνημονοτεχνικοί κανόνες για να θυμόμαστε τα πιθανά αίτια μεταβολικής οξέωσης με αυξημένο χάσμα ανιόντων στα παιδιά και ένας ενδεικτικός είναι το ακρωνύμιο MUDPILES (Methanol-μεθανόλη, Uremia- ουραιμία, Diabetic ketoacidosis- διαβητική κετοξέωση, Paraldehyde- παραλδεΰδη, Isoniazid - Ισονιαζίδη, Lactic acidosis -γαλακτική οξέωση, Ethanol, ethylenoglycol- αιθανόλη, αιθυλενογλυκόλη και Salicylic- σαλικυλικά). Θα αναλυθούν τα πιο συχνά αίτια από τα προαναφερθέντα αίτια στην παιδική ηλικία.

#### **2.3.1. Διαβητική κετοξέωση**

Κύριο παράδειγμα της αυξημένης ενδογενούς παραγωγής οξέων είναι η διαβητική κετοξέωση, η οποία συμβαίνει σε παιδιά κυρίως με σακχαρώδη διαβήτη τύπου I. Είναι χαρακτηριστικό ότι η διαβητική κετοξέωση αποτέλεσε το κύριο αίτιο νοσηλείας για το 43,9% των διαβητικών παιδιών που

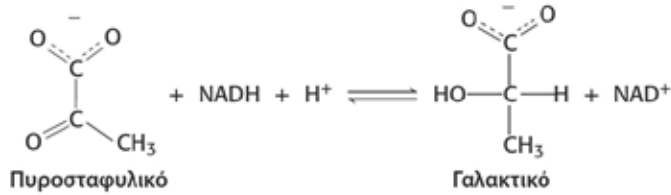
χρειάστηκε να νοσηλευτούν, ενώ στο ένα τρίτο των περιπτώσεων αυτών η κετοξέωση ήταν σοβαρή<sup>(27)</sup>. Παράγοντες που επηρεάζουν την εμφάνιση διαβητικής κετοξέωσης σε ήδη διαγνωσμένα διαβητικά παιδιά αποτελεί το χαμηλό κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο, η μεγάλη ηλικία εμφάνισης, το θήλυ φύλο, η επηρεασμένη πνευματική υγεία και το αν υπάρχει διαβητική κετοξέωση στο οικογενειακό ιστορικό<sup>(28)</sup>.

Παθοφυσιολογικά παρατηρείται καταστροφή των β-κυττάρων των νησιδίων του Langerhans στο πάγκρεας, τα οποία παράγουν ινσουλίνη και το τελικό αποτέλεσμα είναι η απόλυτη ή σχετική ένδεια ινσουλίνης στον οργανισμό. Από την έλλειψη ινσουλίνης αναπτύσσεται υπεργλυκαιμία και υπερκαλιαιμία, που σε αρχικό στάδιο προκαλούν πολυουρία και αφυδάτωση. Παράλληλα, στον οργανισμό αυξάνεται η έκκριση καταβολικών ορμονών, όπως της κορτιζόλης, της αυξητικής ορμόνης, της επινεφρίνης και του γλυκαγόνου για να καλυφθεί η αδυναμία των κυττάρων να αξιοποιήσουν τη γλυκόζη του αίματος και να βρεθούν νέες πρώτες ύλες για τις ενεργειακές ανάγκες του οργανισμού. Στα πλαίσια αυτά μεταβολίζονται τα ελεύθερα λιπαρά οξέα και παράγεται ακετυλο-CoA. Το ακετυλο-CoA εισέρχεται στον κύκλο του Krebs και μετατρέπόμενο σε μαλονυλο-CoA αποδίδει την απαιτούμενη ενέργεια. Η υπερπαραγωγή από τον μεταβολισμό ελεύθερων λιπαρών οξέων και κατ' επέκταση ακετυλο-CoA και η παντελής έλλειψη ινσουλίνης, οδηγεί σε μετατροπή του ακετυλο-CoA σε κετονοσώματα, τα οποία είναι το β-υδροξυβουτυρικό και το ακετοξικό. Τα κετονοσώματα αποδίδουν στον οργανισμό υδρογονοκατιόντα με συνέπεια να μειώνεται το pH, με αντίστοιχη αύξηση του χάσματος ανιόντων<sup>(5)</sup>. Ανάλογη εικόνα της διαβητικής κετοξέωσης παρατηρείται και σε περιπτώσεις ασιτίας ή σε τήρηση διαιτολογίου πτωχού σε θερμίδες, ιδιαίτερα αν αυτή διαρκεί για αρκετό καιρό<sup>(29)</sup>.

### 2.3.2. Γαλακτική οξέωση

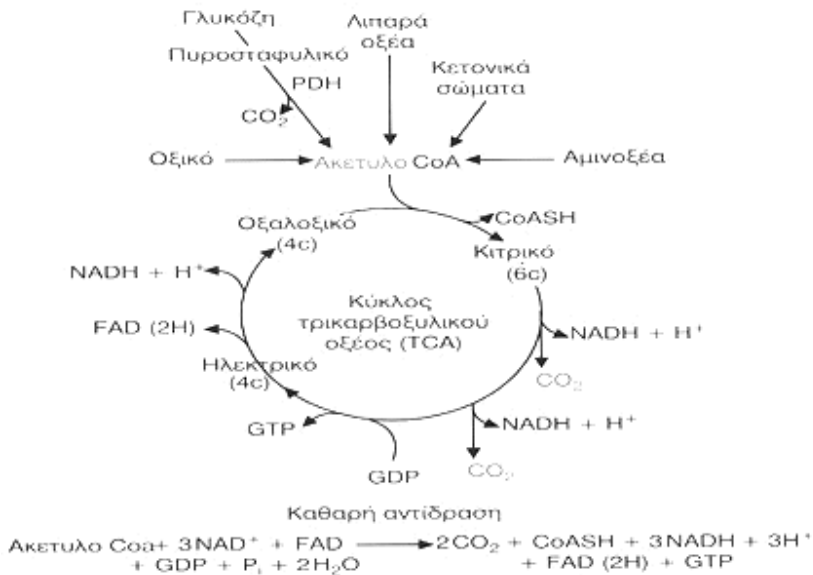
Σοβαρή αιτία μεταβολικής οξέωσης με αυξημένο χάσμα ανιόντων στα παιδιά από τη βρεφική ακόμη ηλικία αποτελεί η γαλακτική οξέωση. Συνήθως συμβαίνει σε συνθήκες υποξίας ή σήψης, όπου το οξυγόνο δεν επαρκεί για τις ανάγκες του αερόβιου μεταβολισμού, με συνέπεια η παραγωγή ενέργειας να γίνεται αναεροβίως και το πυροσταφυλικό οξύ που παράγεται από την γλυκόζη (γλυκόλυση) να μετατρέπεται σε γαλακτικό (αναερόβιος

μεταβολισμού), όπως φαίνεται και στην **εικόνα 2**.



**Εικόνα 2:** Μετατροπή πυροσταφυλικού οξέος σε γαλακτικό με τη δράση της γαλακτικής αφυδρογονάσης

Το πυροσταφυλικό οξύ που παράγεται από τη γλυκόλυση, εάν η οξυγόνωση του οργανισμού είναι επαρκής, εισέρχεται στα μιτοχόνδρια όπου μετατρέπεται σε ακετυλο-CoA, το οποίο με τη σειρά του συμμετέχει στον κύκλο του Krebs, με τελικά προϊόντα CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O και ενέργεια με τη μορφή τριφωσφορικής αδενοσίνης, όπως απεικονίζεται στην **εικόνα 3**.



**Εικόνα 3:** Κύκλος Krebs

Η διαδικασία αυτή ονομάζεται οξειδωτική φωσφορυλίωση και για να γίνει απαιτείται μία σειρά ενζύμων. Σε σπάνια νοσήματα, τα οποία χαρακτηρίζονται ως εγγενείς διαταραχές του μεταβολισμού ή πιο σύντομα μεταβολικές διαταραχές, παρατηρείται ποσοτική ή ποιοτική ανεπάρκεια των

ενζύμων αυτών και έχουν ως κοινό χαρακτηριστικό την εμφάνιση γαλακτικής οξέωσης από τις πρώτες ημέρες ζωής<sup>(30)</sup>. Γαλακτική οξέωση εμφανίζεται και σε άλλα μεταβολικά νοσήματα που δεν σχετίζονται άμεσα με την φωσφορυλίωση, όταν η έλλειψη διαφόρων ενζύμων προκαλεί αύξηση του γαλακτικού οξέος<sup>(31)</sup>. Αξίζει να αναφερθεί ότι η γαλακτική οξέωση εκδηλώθηκε σε βρέφη μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις και ήταν η αφορμή να τεθεί αρχικά η υποψία και τελικά η διάγνωση κάποιας μεταβολικής διαταραχής<sup>(32,33)</sup>.

Μία σπάνια κατηγορία νοσημάτων που προκαλούν γαλακτική οξέωση στα νεογνά είναι κάποιες μιτοχονδριοπάθειες, οι οποίες οφείλονται σε βλάβες του μιτοχονδριακού DNA (mt DNA) και κατ' επέκταση σε διαταραχή της μιτοχονδριακής αναπνευστικής αλύσου<sup>(34)</sup>. Κλινικά εκδηλώνονται με βαριά νευρολογικά συμπτώματα, όπως επιληπτικούς σπασμούς και επεισόδια καταπληξίας και γι' αυτό ταυτοποιούνται στη διεθνή βιβλιογραφία με την ονομασία MELAS (Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis and Stroke-Like Episodes-μιτοχονδριακή εγκεφαλομυοπάθεια, γαλακτική οξέωση και επεισόδια που ομοιάζουν με αγγειακά εγκεφαλικά)<sup>(35)</sup>. Η διάγνωση, εκτός από τον προσδιορισμό των γαλακτικών, περιλαμβάνει απεικονίσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος, ενώ η αιτιολογική θεραπεία δεν είναι διαθέσιμη και η συμπτωματική δεν είναι πάντοτε αποτελεσματική<sup>(36)</sup>.

Αίτιο ανάπτυξης γαλακτικής οξέωσης σε πρώιμη ηλικία είναι και μεταλλάξεις σε ισομορφές της καρβονικής ανυδράσης στο ήπαρ και το νεφρό (CAVA, CAVB), οι οποίες φυσιολογικά προσφέρουν διττανθρακικά στη μιτοχονδριακή αναπνευστική αλυσίδα. Διαπιστώνονται εκτός από την υπεραμμωναιμία και αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέος και κετονών<sup>(37)</sup>.

Γαλακτική οξέωση σε παιδιά που δεν έχει γενετικό υπόβαθρο φαίνεται να αναπτύσσεται σε περιπτώσεις βαριάς ασθματικής κρίσης. Η επίπτωση της αύξησης των γαλακτικών >5 mmol/L έφτασε το 45% των εξεταζομένων παιδιών, ενώ σε αντίθεση με τους ενήλικες η γαλακτική οξέωση ήταν κατά πλειοψηφία τύπου Β, δηλαδή δεν οφειλόταν σε υποξία. Πιθανότατα αποδίδεται σε υπερδραστικότητα των κατεχολαμινών από ενδοφλέβια χορήγηση β-διεγέρτη, όπως η σαλβουταμόλη<sup>(38,39)</sup>.

### 2.3.3. Νεφρική ανεπάρκεια

Τα παιδιά από τη νεογνική ηλικία ακόμη φαίνεται να έχουν μεγαλύτε-

ρη παραγωγή οξέων, διότι μεγάλο μέρος των διττανθρακικών αναλίσκεται στην ανάπτυξη του σκελετού και τη δημιουργία του ρυθμιστικού συστήματος των οστών<sup>(40)</sup>. Η οξεοβασική ισορροπία στηρίζεται κατά κύριο λόγο στην επαναρρόφηση και αναγέννηση των διττανθρακικών στο νεφρικό σωληνάριο<sup>(41)</sup>. Οποιαδήποτε βλάβη σε οξεία ή χρόνια φάση οδηγεί σε ανάπτυξη μεταβολικής οξέωσης.

Αρκετά είναι τα νοσήματα των νεφρών με κληρονομούμενο χαρακτήρα, όπως η πολυκυστική νόσος των νεφρών, η οποία διακρίνεται σε βρεφικό τύπο (υπολειπόμενη κληρονομικότητα) και σε τύπο ενήλικα (επικρατούσα κληρονομικότητα). Στη μεν πρώτη η διάγνωση τίθεται από τη γέννηση μέχρι το πρώτο έτος ζωής και συνυπάρχει βαριά ηπατική δυσλειτουργία, στη δε δεύτερη η διάγνωση τίθεται συνήθως στην ενήλικη ζωή, αλλά σπάνια μπορεί να παρατηρηθεί και στην παιδική ηλικία. Άλλη κληρονομική νόσος φαίνεται να είναι και η νεανική νεφρωνόφθοση (υπολειπόμενη κληρονομικότητα)<sup>(42)</sup>.

Η ανάπτυξη μεταβολικής οξέωσης φαίνεται να είναι ασυνήθης στα παιδιά με νεφρική βλάβη, όταν ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) είναι >50 ml/min. Η επίπτωση της μεταβολικής οξέωσης αυξάνεται εκθετικά με την πτώση του GFR κάτω από 50 ml/min, ώστε να τριπλασιάζεται σε παιδιά που έχουν GFR <30 ml/min<sup>(43)</sup>.

#### 2.3.4. Φάρμακα - Τοξίνες

Η φαρμακευτική ουσία που έχει συνδυαστεί περισσότερο με τη μεταβολική οξέωση σ' όλες τις ηλικίες είναι χωρίς αμφιβολία το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, η κοινή ασπιρίνη. Δηλητηριάσεις από ασπιρίνη στα παιδιά αποτελούν ίσως τη συχνότερη αιτία φαρμακευτικής μεταβολικής οξέωσης, η οποία συνοδεύεται από αναπνευστική αλκάλωση και έχει αποδοθεί στην ανασταλτική δράση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος στην οξειδωτική φωσφορυλίωση και στον ερεθισμό που προκαλεί στο αναπνευστικό κέντρο<sup>(44)</sup>.

Μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών κατέγραψαν τη μεταβολική οξέωση, ως επιπλοκή της χορήγησης μιας σειράς αντιεπιληπτικών ουσιών σε παιδιά, ιδιαίτερα, όταν οι ουσίες αυτές χορηγήθηκαν σε υπερδοσολογία στα πλαίσια αντιμετώπισης status epilepticus. Τέτοιες ουσίες είναι η καρβαμαζεπίνη<sup>(45)</sup>, η σουλθιάμη<sup>(46)</sup>, η μιδαζολάμη<sup>(47)</sup>, ενώ η τοπιραμάτη διαπιστώνεται να μειώνει τα διττανθρακικά του αίματος σε παιδιά που την

λαμβάνουν χρονίως, σε σύγκριση με παιδιά που λαμβάνουν άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα<sup>(48)</sup>. Γενικά η οξεοβασική ισορροπία θα πρέπει να αξιολογείται πριν την έναρξη και κατά τη διάρκεια μιας αντιεπιληπτικής αγωγής.

Υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση παρατηρείται στα παιδιά και κατά τις μετεγχειρητικές περιόδους και αποδίδεται σε χορήγηση φυσιολογικού ορού για την αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου. Για το λόγο αυτό προτείνεται ο συχνός προσδιορισμός του ελλείμματος βάσης στις περιόδους αυτές και να αντικατασταθεί το χορηγούμενο χλώριο από άλλα ανιόντα (οξικά, γαλακτικά κ.ά), όταν αυτό χρειάζεται<sup>(49,50)</sup>. Παρόλα αυτά η χρήση ορών, όπως ο Ringer Lactate, θα πρέπει να γίνεται με προσοχή κατά την μετεγχειρητική περίοδο σε παιδιά, τα οποία ακολουθούν κετογόνο δίαιτα, λ.χ. για τον έλεγχο επιληπτικών κρίσεων<sup>(51)</sup>.

Ορισμένοι φαρμακευτικοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί για πρόκληση μεταβολικής οξέωσης σε όλες τις ηλικίες, αλλά προκαλεί ενδιαφέρον ότι αυτή η τάση διαφοροποιείται μεταξύ παιδιών και ενηλίκων. Χαρακτηριστικά η λινεζολίδη, αντιβιοτικό για θεραπεία Gram (+) κόκκων, ακόμη και για στελέχη σταφυλοκόκκου ανθεκτικά στη μεθικιλίνη ή στελέχη εντεροκόκκου ανθεκτικά στη βανκομυκίνη, προκαλεί συχνότερα και ταχύτερα γαλακτική οξέωση σε παιδιά που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ συγκριτικά με τους αντίστοιχους ενήλικες<sup>(52)</sup>, ενώ αντίθετα η προπυλενική γλυκόλη, που χρησιμοποιείται ως έκδοχο σε διάφορα σκευάσματα, προκαλεί σπανιότερα μεταβολική οξέωση στα παιδιά σε σχέση με τον ενήλικο πληθυσμό<sup>(53)</sup>.

Η χρήση ναρκωτικών ουσιών προκαλεί μεταβολική οξέωση κατά κύριο λόγο στους εφήβους που τις λαμβάνουν, πιθανά λόγω της νεφρικής βλάβης. Μελέτη από το Ιράν κατέγραψε το πρόβλημα αυτό μετά τη χρήση μεθαδόνης<sup>(54)</sup>, ενώ μεταβολική οξέωση αναπτύχθηκε και σε έφηβο που έλαβε νιασίνη σε υπερδοσολογία, για να καλύψει χρήση καναβινοειδούς σε δείγμα ούρων<sup>(55)</sup>.

#### **2.4. Κλινική εικόνα μεταβολικής οξέωσης στα παιδιά**

Η κλινική εικόνα της μεταβολικής οξέωσης στα παιδιά εμφανίζει διαφορές που εξαρτώνται από τον οξύ ή χρόνιο χαρακτήρα της διαταραχής, το αίτιο που την προκάλεσε, καθώς και τη βαρύτητα της οξέωσης. Μία οξεία διαταραχή χαρακτηρίζεται από εκδηλώσεις σε διάφορα συστήματα όπως:

- κεντρικό νευρικό σύστημα: λήθαργος, κώμα, σπασμοί,

- αναπνευστικό: ταχύπνοια (αναπνοή Kussmaul), αναπνευστική δυσχέρεια, υποξαιμία,
- καρδιαγγειακό: ταχυκαρδία, ασθενείς σφυγμοί, υπόταση, καρδιασπαστικός ρυθμός,
- γαστρεντερικό: ναυτία, έμετος, ανορεξία, κοιλιακό άλγος και
- ξηροί βλεννογόνοι.

Η διαβητική κετοξέωση αποτελεί το χαρακτηριστικότερο παράδειγμα οξείας μεταβολικής οξέωσης στα παιδιά και απαιτείται άμεση αντιμετώπιση στην περίπτωση εμφάνισης νευρολογικών συμπτωμάτων, η οποία είναι ένδειξη ανάπτυξης εγκεφαλικού οιδήματος. Στην κλινική εικόνα συνυπάρχει «φρουτώδης» απόπνοια στα παιδιά που πάσχουν, λόγω της παραγωγής του ακετοξικού οξέος, ενώ το κοιλιακό άλγος, όταν εμφανίζεται, δίνει συχνά την εικόνα «οξείας κοιλίας», η οποία συνήθως διορθώνεται με τη διόρθωση της διαταραχής<sup>(5)</sup>.

Η χρόνια μεταβολική οξέωση προκαλεί μία ποικιλία διαταραχών στα παιδιά που περιγράφονται στον **πίνακα 2**<sup>(41,56)</sup>.

- Εμφάνιση ή εξέλιξη της οστικής νόσου
- Μειωμένη δραστηριότητα των οστεοβλαστών
- Αυξημένη δραστηριότητα των οστεοκλαστών
- Μειωμένη δραστηριότητα της 1α-υδροξυλάσης
- Αύξηση της παραθορμόνης
- Καθυστέρηση της ανάπτυξης
- Αυξημένη απώλεια μυϊκής μάζας
- Μειωμένη σύνθεση αλβουμίνης
- Αυξημένη πρωτεόλυση
- Επιτάχυνση της εξέλιξης της νεφρικής νόσου
- Διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης
- Διαταραχή της θυροειδικής λειτουργίας
- Αυξημένη παραγωγή β<sub>2</sub>-μικροσφαιρίνης
- Ενεργοποίηση του μηχανισμού φλεγμονής
- Ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου και αυξημένης θνητότητας

**Πίνακας 2:** Διαταραχές που προκαλεί η χρόνια μεταβολική οξέωση στα παιδιά

Η οστική νόσος σχετίζεται με την αναστολή της οστεοβλαστικής και την ενεργοποίηση της οστεοκλαστικής δραστηριότητας που συμβαίνει σε συνθήκες οξέωσης, με συνέπεια τη λύση του οστού. Η ανάπτυξη επηρεάζεται, διότι περιορίζεται η μέγιστη παραγωγή αυξητικής ορμόνης.

Στην άπω νεφροσκληναριακή οξέωση (τύπος 1), ειδικά όταν είναι κληρονομούμενη παρατηρείται νεφρολιθίαση, η οποία φτάνει μέχρι τη νεφρασβέστωση, όπως απεικονίζεται στην **εικόνα 4**. Η οστική λύση που προ-

ναφέρθηκε οδηγεί σε αύξηση του ιονισμένου ασβεστίου και του φωσφόρου στον ορό και κατ' επέκταση στα ούρα. Η επαναρρόφηση των δύο ουσιών είναι περιορισμένη στο νεφρικό σωληνάριο, ενώ αντίθετα οι οξεωτικές συνθήκες που αναπτύσσονται συνολικά στο αίμα αυξάνουν την επαναρρόφηση του κιτρικού από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Υπερασβετιουρία, υπερφωσφαταιμία και υποκιτρουρία ευνοούν την ανάπτυξη λίθων φωσφορικού ασβεστίου, οι οποίοι διαπιστώνονται ως νεφρασβέστωση στα βρέφη και νεφρολιθίαση σε παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας<sup>(57)</sup>. Στη βιβλιογραφία καταγράφεται και συσχέτιση της άπω νεφροσωληναριακής οξέωσης με ονυχοπάθεια<sup>(58)</sup>.



**Εικόνα 4:** Νεφρασβέστωση σε ακτινογραφία κοιλίας

## **2.5. Διάγνωση μεταβολικής οξέωσης στα παιδιά**

Η διάγνωση της αιτίας της μεταβολικής οξέωσης είναι συχνά δύσκολη στη νεογνική ηλικία, διότι υπάρχει μία σειρά κληρονομικών νοσημάτων που συμμετέχουν στη διαφορική διάγνωση.

Από το ιστορικό συνήθως προκύπτουν σημαντικά στοιχεία, όπως αν υπάρχουν διαρροϊκές κενώσεις, εμπύρετο, λήψη φαρμάκων ή τοξικών ουσιών ή κατανάλωση συγκεκριμένων τροφών που οδηγούν στην αποκάλυψη μιας μεταβολικής διαταραχής.

Η εμφάνιση πολυουρίας, πολυδιψίας και απώλειας βάρους, σε συνδυασμό με τη φρουτώδη αναπνοή, την εικόνα οξείας κοιλίας, με ταχυκαρδία



και υπόταση θέτουν την υποψία διαβητικής κετοξέωσης, ενώ η νεφρολιθίαση θέτει υποψία άπω νεφροσωληναριακής οξέωσης.

Εργαστηριακά εκτός από τον προσδιορισμό των αερίων αίματος, του χάσματος των ανιόντων στο ορό και στα ούρα<sup>(59)</sup>, αξία έχει ο προσδιορισμός του ωσμωτικού χάσματος, διότι υποδηλώνει την κατανάλωση κάποιων ωσμωτικά δραστικής τοξικής ουσίας. Ο προσδιορισμός του καλίου είναι κεφαλαιώδους σημασίας, τόσο για την διαβητική κετοξέωση και για τις νεφροσωληναριακές οξέώσεις, όπου το κάλιο είναι μειωμένο, όσο και για τη νεφρική ανεπάρκεια, όπου το κάλιο έχει υψηλή τιμή. Ο προσδιορισμός του λόγου γαλακτικό/πυροσταφυλικό οξύ βοηθά να διευκρινιστεί, αν η γαλακτική οξέωση οφείλεται σε υποξία (τιμή λόγου>25:1) ή σε διαταραχή του μεταβολισμού (τιμή λόγου 10:1). Τέλος, η χρόνια μεταβολική οξέωση συμβαίνει κατά κύριο λόγο στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και στις νεφροσωληναριακές οξέώσεις.

## **2.6. Αντιμετώπιση της μεταβολικής οξέωσης στα παιδιά**

Η γενική αρχή αντιμετώπισης μιας οξείας μεταβολικής οξέωσης στην παιδική ηλικία στηρίζεται στην αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου και τη διόρθωση της αφυδάτωσης, η οποία συνήθως γίνεται με χορήγηση φυσιολογικού ορού, κάτι που ισχύει σ' όλες τις ηλικίες, ακόμη και στη νεογνική<sup>(60)</sup> και σε όλα τα αίτια, όπως στις διαταραχές μεταβολισμού.

Η αντιμετώπιση της διαβητικής κετοξέωσης στηρίζεται στην:

- αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου,
- κάλυψη των αναγκών σε ινσουλίνη,
- αποκατάσταση του ελλείμματος ηλεκτρολυτών (ένδεια καλίου) και στη
- μείωση των κετονοσωμάτων.

Την πρώτη ώρα χορηγείται ενδοφλεβίως φυσιολογικός ορός (NaCl 0,9%) σε ποσότητα 20 ml/kgΣΒ και ενδέχεται να χορηγηθεί ινσουλίνη IV bolus σε ποσότητα 0,1 IU/kgΣΒ. Στη συνέχεια αν έχει αποκατασταθεί η αρτηριακή πίεση, χορηγείται ενδοφλεβίως ορός NaCl 0,45% μαζί με κάλιο (40 mEq/L, 50% KCl και 50% KPO<sub>4</sub>), με στόχο να καλυφθεί το έλλειμμα καλίου που έχει προκληθεί και ινσουλίνη στάγδην σε συγκέντρωση 0,1 IU/kgΣΒ/ώρα. Στόχος είναι η αποκατάσταση των επιπέδων καλίου σε μία τιμή 3,3-5 mEq/L, του νατρίου σε φυσιολογικά επίπεδα και της γλυκόζης σε τιμές 250-300 mg/dl. Όταν επιτευχθούν τα επίπεδα αυτά χορηγείται και ορός

δεξτρόζης 5% ή 10% για να αποφευχθεί το εγκεφαλικό οίδημα, που θα προκαλούσε μία απότομη διόρθωση του υπερωσμωτικού περιβάλλοντος στο εγκεφαλικό παρέγχυμα.

Η χορήγηση καλίου αποτελεί προτεραιότητα συγκριτικά με τη χορήγηση ινσουλίνης, διότι αυτή επιδεινώνει την υποκαλιαιμία, μετακινώντας ιόντα καλίου ενδοκυτταρίως<sup>(61)</sup>. Για το λόγο αυτό η bolus χορήγηση ινσουλίνης στα παιδιά αποφεύγεται και θεωρείται προτιμότερη η συνεχής υποδόρια έγχυσή της. Απαραίτητος είναι και ο συχνός προσδιορισμός του pH και των επιπέδων νατρίου, καλίου και γλυκόζης<sup>(62)</sup>. Η χορήγηση ορού σε μεγαλύτερη ποσότητα μπορεί να επιταχύνει τη διόρθωση της μεταβολικής διαταραχής, αλλά δεν βοηθά στη μείωση του συνολικού χρόνου νοσηλείας<sup>(63)</sup> και αυξάνει τον κίνδυνο δευτεροπαθούς εγκεφαλικού οιδήματος και για το λόγο αυτό προτιμάται η διόρθωση του όγκου να διαρκεί τουλάχιστον 48 ώρες, σε σχέση με τις 36 που ίσχυε παλαιότερα<sup>(64)</sup>. Επειδή η ινσουλίνη προκαλεί μεταβολισμό των κετονοσωμάτων και παράγονται διττανθρακικά, η προηγούμενη χορήγηση διττανθρακικών πρέπει να αποφεύγεται. Επιτρέπεται μόνο εάν μετρηθεί  $\text{pH} < 7,35$  για να προληφθεί καρδιακή καταπληξία ή ανακοπή, αλλά και σ' αυτή την περίπτωση η χορήγησή του πρέπει να είναι περιορισμένη.

Η χορήγηση των διττανθρακικών είναι ωφέλιμη σε περιπτώσεις νεφροσωληναριακής οξέωσης και χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, όπου θεωρείται δεδομένο και σταθερό το έλλειμμα βάσης. Φαίνεται ότι η θεραπεία αυτή βελτιώνει και παραμέτρους, όπως την ανάπτυξη και τον οστικό μεταβολισμό<sup>(65)</sup>. Το έλλειμμα των διττανθρακικών υπολογίζεται με βάση τον τύπο:

$$(\text{Επιθυμητή } [\text{HCO}_3^-] - \text{Υπολογιζόμενη } [\text{HCO}_3^-]) \times 0,6 \times \Sigma \text{B (kg)}$$

Στην αντιμετώπιση της μεταβολικής οξέωσης τίθεται και η αιμοκάθαρση, ιδιαίτερα σε δηλητηριάσεις από συγκεκριμένες τοξίνες, όπου έχει συνήθως προσωρινό χαρακτήρα ή σε βαριά νεφρική ανεπάρκεια.

### 3. Μεταβολική αλκάλωση στα παιδιά

Η μεταβολική αλκάλωση είναι διαταραχή που χαρακτηρίζεται από *αύξηση του pH του αίματος σε τιμές >7,45 και έχει ως πρωταρχική διαταραχή την αύξηση της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$  στο πλάσμα*. Αντιρροπιστικά παρατηρείται μείωση της μερικής πίεσης του  $\text{CO}_2$  στο αρτηριακό αίμα ( $\text{PaCO}_2$ ).

Αν και καταγράφεται ως η συνηθέστερη οξεοβασική διαταραχή στο γενικό πληθυσμό και ιδιαίτερα στους νοσηλευόμενους ασθενείς, στον παιδιατρικό πληθυσμό υπάρχει μικρότερη αναφορά στη διεθνή βιβλιογραφία, συγκριτικά με τη μεταβολική οξέωση και καταγράφεται κυρίως σε ασθενείς με συγκεκριμένες παθολογικές καταστάσεις και νοσήματα της παιδικής ηλικίας.

Η ταξινόμηση των αιτίων μεταβολικής αλκάλωσης δεν διαφέρει στα παιδιά συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό και ως εκ τούτου διακρίνονται σε μεταβολικές αλκαλώσεις που είναι ευαίσθητες στη χορήγηση χλωριούχων σκευασμάτων, δηλαδή διορθώνονται μετά τη χορήγηση αλάτων του χλωρίου και ως μεταβολικές αλκαλώσεις που είναι χλωριοανθεκτικές, οι οποίες δεν εμφανίζουν την αντίστοιχη διόρθωση. Οι πρώτες διαγιγνώσκονται με τη μέτρηση χλωρίου στα ούρα, το οποίο ανευρίσκεται σε συγκέντρωση  $<10$  mEq/L που συνήθως αυξάνεται με τη χορήγηση φυσιολογικού ορού και οι δεύτερες διαγιγνώσκονται με τη μέτρηση χλωρίου στα ούρα που βρίσκεται σε συγκέντρωση  $>20$  mEq/L.

Η παθοφυσιολογία της μεταβολικής αλκάλωσης περιλαμβάνει τρεις μηχανισμούς που είναι οι εξής:

- απώλεια οξέος, κατά κύριο λόγο από το γαστρεντερικό,
- απώλεια χλωρίου από τους νεφρούς, η οποία υπερέρχει από αντίστοιχη απώλεια διττανθρακικών και
- προσθήκη διττανθρακικών ή πρόδρομων ουσιών.

### 3.1. Αίτια μεταβολικής αλκάλωσης στα παιδιά

Τα αίτια της μεταβολικής αλκάλωσης καταγράφονται στον **πίνακα 3**.

<b>Χλωριοευαίσθητη MA</b>	<b>Χλωριοανθεκτική MA</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Έμετοι, ρινογαστρική παροχέτευση</li> <li>• Συγγενής χλωροδιάρροια</li> <li>• Διουρητικά</li> <li>• Μεταϋπερκαπνική MA</li> <li>• Κυστική ίνωση</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός</li> <li>• Δευτεροπαθής υπεραλδοστερονισμός</li> <li>• Σύνδρομο Bartter</li> <li>• Συγγενής επινεφριδιακή Υπερπλασία</li> <li>• Σύνδρομο Liddle</li> <li>• Κατανάλωση γλυκύρριζας</li> <li>• Χρόνια ένδεια καλίου</li> <li>• Πρωτοπαθής υπερρενιναιμία</li> <li>• Σύνδρομο Cushing</li> <li>• Σύνδρομο γάλακτος-αλκάλειος</li> <li>• Χορήγηση αλκάλειων ή πρόδρομων ουσιών</li> </ul>

**Πίνακας 3:** Αίτια μεταβολικής αλκάλωσης στα παιδιά

### 3.1.1. Παθήσεις του γαστρεντερικού

Η ανάπτυξη μεταβολικής αλκάλωσης από γαστρεντερικές απώλειες οξέος αποτελούν τη συνηθέστερη αιτία μεταβολικής αλκάλωσης στα παιδιά. Φυσιολογικά το αλκαλικό παγκρεατικό υγρό εξουδετερώνει το όξινο γαστρικό υγρό στον γαστρεντερικό σωλήνα. Σε περίπτωση καθ' ἑξιν εμέτων το γαστρικό υγρό απομακρύνεται και απορροφάται από τον σωλήνα η περίσσεια του αλκάλειου που παραμένει. Παράλληλα, η υπογκαιμία και η υποκαλαιμία που αναπτύσσεται ενεργοποιούν την επαναρρόφηση νατρίου και διττανθρακικών στο νεφρικό σωληνάριο, διαμέσου του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Τελικό αποτέλεσμα αποτελεί η συνολική αύξηση διττανθρακικών στο αίμα. Η διατήρηση της κατάστασης αυτής εγκαθιστά μεταβολική οξέωση. Ανάλογη εικόνα συμβαίνει και με τη χρήση ρινογαστρικού σωλήνα για μεγάλη περίοδο.

Στα νεογνά και τα βρέφη αίτιο για τέτοια κατάσταση αποτελεί η υπερτροφική πυλωρική στένωση, η οποία εμφανίζεται σε πρόωρα, άρρενα και πρωτότοκα νεογνά και οφείλεται σε μία σειρά γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων<sup>(66)</sup>.

Η συγγενής χλωροδιάρροια αποτελεί ένα σπάνιο αίτιο μεταβολικής αλκάλωσης που κληρονομείται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και η κληρονομικότητα εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 7. Σχετίζεται με δυσλειτουργία του αντιμεταφορέα  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  που εντοπίζεται στον ειλέο και στο κόλο, με συνέπεια να εμφανίζονται διάρροιες με τη γέννηση, ενώ και ενδομητρίως αναπτύσσεται πολυυδράμνιο. Η νόσος έχει γεωγραφική εντόπιση στη Μέση Ανατολή και τη Φινλανδία και προσβάλλει νεογνά που συνήθως προέρχονται από γονείς με συγγενική σχέση<sup>(67)</sup>.

### 3.1.2. Κυστική ίνωση

Η κυστική ίνωση αποτελεί νόσο που κληρονομείται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και αφορά μετάλλαξη γονιδίου που εκφράζει την πρωτεΐνη CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator). Αυτή λειτουργεί ως αντλία  $\text{Cl}^-$  και εντοπίζεται στους πνεύμονες, το πάγκρεας, τους νεφρούς, το έντερο και τους ιδρωτοποιούς αδένες. Συμμετέχει στην παραγωγή βλέννας, ιδρώτα και των ενζύμων που καθορί-

ζουν την πέψη. Σε συνθήκες ζέστης παρατηρείται αύξηση της απώλειας νατρίου και χλωρίου διαμέσου του ιδρώτα, προκαλώντας αφυδάτωση και περαιτέρω ηλεκτρολυτικές διαταραχές, όπως υποκαλιαιμία. Στα πλαίσια αυτά αναπτύσσεται μεταβολική αλκάλωση, μεμονωμένα ή παράλληλα με αναπνευστική οξέωση. Η ηλικία εμφάνισης συνήθως είναι κάτω των 2 ετών και η αλκάλωση μπορεί να λάβει οξύ ή χρόνιο χαρακτήρα<sup>(68,69,70)</sup>, αν και έχει καταγραφεί έναρξη της νόσου και στην εφηβική ηλικία<sup>(71)</sup>.

### 3.1.3. Κληρονομούμενα νεφρικά αίτια μεταβολικής αλκάλωσης

Αναφέρονται σε σύνδρομα που χαρακτηρίζονται από μεταλλάξεις ποικίλων γονιδίων. Το κοινό χαρακτηριστικό των γονιδίων αυτών είναι ότι εκφράζουν πρωτεΐνες που συμμετέχουν στην επαναρρόφηση και απέκκριση ηλεκτρολυτών στο νεφρικό σωληνάριο. Συνέπεια αυτού είναι η αυξημένη αποβολή νατρίου (εξαιρέση αποτελεί το σ. Liddle), χλωρίου και καλίου στα ούρα, με συνέπεια τη μειωμένη αποβολή διττανθρακικών στο αθροιστικό σωληνάριο ή την αυξημένη επαναρρόφηση διττανθρακικών αντιρροπιστικά στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο<sup>(72)</sup>. Ειδικότερα τα σύνδρομα αυτά είναι:

Τύποι Συνδρόμου Bartter	Μεταλλαγμένο γονίδιο	Πρωτεΐνη	Ηλικία Εμφάνισης	Κλινική εικόνα
Τύπος I	SLC12A1	Συμμεταφορέας Na <sup>+</sup> -2Cl <sup>-</sup> - K <sup>+</sup>	Ενδομήτριο	Πολυδράμιο Πολυουρία Πρόωρος τοκετός Αφυδάτωση Πιθανή υπερασβεστιουρία
Τύπος II	KCNJ1	Αντλία K <sup>+</sup> (ROMK)	Ενδομήτριο	Πολυδράμιο Πολυουρία Πρόωρος τοκετός Αφυδάτωση Πιθανή υπερασβεστιουρία
Τύπος III	CLCNKB	Ειδική στο νεφρό αντλία Cl <sup>-</sup>	Πριν την ηλικία των 6 ετών	Πολυουρία Πολυδιψία Καθυστέρηση σωματικής και πνευματικής ανάπτυξης Μικρή αδυναμία
Τύπος IV	BSND	Μπαρτίνη	Ενδομήτριο	
Τύπος V	CLCNKA-B	Ca-ευαίσθητοι υποδοχείς	Σπάνιος	

**Πίνακας 4:** Τύποι συνδρόμου Bartter

**Σύνδρομο Bartter** Κληρονομείται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Το σύνδρομο περιλαμβάνει πέντε τύπους που αντιστοιχούν στη δυσλειτουργία αντίστοιχων πρωτεϊνών στο επιθηλιακό κύτταρο του παχέος τμήματος της αγκύλης του Henle. Ορισμένα χαρακτηριστικά του κάθε τύπου περιλαμβάνονται στον **πίνακα 4**.

Κοινό χαρακτηριστικό όλων των τύπων του συνδρόμου Bartter είναι η ανάπτυξη υποκαλιαιμίας, υποχλωραιμικής μεταβολικής αλκάλωσης και η αντιρροπιστική ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης με την αρτηριακή πίεση να κυμαίνεται σε φυσιολογικά ή και χαμηλά επίπεδα<sup>(73)</sup>.

**Σύνδρομο Gitelman** Κληρονομείται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Ουσιαστικά δυσλειτουργεί ο συμμεταφορέας  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$  στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο, ο οποίος είναι ευαίσθητος στη δράση των θειαζιδικών διουρητικών και ο δίαυλος μαγνησίου στο ίδιο κύτταρο. Τα γονίδια που υφίστανται μετάλλαξη είναι το SLC12A3 και η κλαουδίνη 16 (TRPM6), αντίστοιχα. Τα ευρήματα είναι κοινά με το σ. Bartter, με υποκαλιαιμία, μεταβολική αλκάλωση και προστίθενται υπομαγνησαιμία και υπασβεστιουρία. Κλινικά χαρακτηρίζεται από υπόταση εξαιτίας της απώλειας όγκου. Η νόσος συνήθως εμφανίζεται στην εφηβική ηλικία ή σπανιότερα στη όψιμη παιδική ηλικία<sup>(74,75)</sup>.

**Σύνδρομο Liddle** Κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα. Σχετίζεται με μεταλλάξεις στο χρωμόσωμα 16, που εκφράζουν πρωτεΐνες του καναλιού  $\text{Na}^+$  (ENaC) στα θεμέλια κύτταρα του αθροιστικού σωληναρίου. Η μετάλλαξη έχει ως συνέπεια τη μόνιμη ενεργοποίηση του καναλιού, με αποτέλεσμα την απρόσφορη επαναρόφηση  $\text{Na}^+$ , την κατακράτηση υγρών, την απενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αλδοστερόνης, τη συνεχή αποβολή καλίου και την ανάπτυξη υποκαλιαιμικής μεταβολικής αλκάλωσης. Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από υψηλές τιμές αρτηριακής πίεσης και αφορά τον παιδιατρικό πληθυσμό, συνήθως στην εφηβεία, όταν αναπτύσσεται αρτηριακή υπέρταση, η οποία δεν ανταποκρίνεται στη φαρμακευτική αγωγή<sup>(72)</sup>.

#### 3.1.4. Άλλα αίτια μεταβολικής αλκάλωσης στα παιδιά

Έχει αποδειχτεί ότι μεταβολική αλκάλωση αναπτύσσεται πολύ συχνά σε παιδιά που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση. Η πιθανό-

νότητα να εμφανιστεί διαταραχή γίνεται μεγαλύτερη, όταν η ηλικία του ασθενή είναι μικρότερη, όταν εφαρμόζεται εξωσωματική κυκλοφορία για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και όταν οι ασθενείς είχαν προεγχειρητικά χαμηλά επίπεδα χλωρίου στον ορό. Η διαταραχή αυτή αξιολογείται ιδιαίτερα, όταν αναπτύσσονται και άλλες ηλεκτρολυτικές διαταραχές, όπως η υπασβεστιαμία<sup>(76,77)</sup>.

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται και στη συχνή και όχι απαραίτητα μαζική μετάγγιση προϊόντων αίματος σε παιδιά, διότι τα κιτρικά, που χρησιμοποιούνται ως αντιπηκτική ουσία, μεταβολιζόμενα στον οργανισμό παράγουν διπτανθρακικά, τα οποία με τη σειρά τους προκαλούν μεταβολική αλκάλωση<sup>(78)</sup>.

### **3.2. Κλινική εικόνα της μεταβολικής αλκάλωσης στα παιδιά**

Η κλινική εικόνα των παιδιών με μεταβολική αλκάλωση είναι ανάλογη με την εικόνα των ενηλίκων με την ίδια διαταραχή. Τα συμπτώματα και τα σημεία οφείλονται συνήθως στην επίδραση των νοσημάτων και συνδρόμων που αναλύθηκαν παραπάνω στο ισοζύγιο των υγρών, στο ισοζύγιο των ηλεκτρολυτών καλίου και ασβεστίου και στο αναπνευστικό κέντρο.

Οι περιπτώσεις μεταβολικής αλκάλωσης που οφείλονται σε νόσους του γαστρεντερικού (έμετοι, συγγενής χλωροδιάρροια) προκαλούν υπογκαιμία, με συνέπεια να παρατηρείται υπόταση, ταχυκαρδία και εφιδρώσεις, ενώ ανάλογη εικόνα προκαλούν οι κληρονομικές νόσους του νεφρικού σωληναρίου, όπως τα σύνδρομα Bartter και Gitelman, λόγω αυξημένης απώλειας υγρών δια των ούρων.

Αντίθετα κατακράτηση ύδατος και υπέρταση προκαλούν τα νοσήματα που προκαλούν υπερπαραγωγή ορμονών από τα επινεφρίδια (σ. Cushing, πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός), όπως και το σύνδρομο Liddle. Οι παραπάνω καταστάσεις δεν ανταποκρίνονται σε αντιυπερτασική αγωγή, παρά μόνο σε στοχευμένες θεραπείες.

Η υποκαλιαιμία που συνυπάρχει με τη μεταβολική αλκάλωση είναι υπεύθυνη για σημαντική μυική αδυναμία και κράμπες, ενώ όταν έχει βαριά μορφή ( $K^+ < 3$  mEq/L) μπορεί να εμφανιστούν επικίνδυνες καρδιακές αρρυθμίες, όπως παροξυσμική υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιακή ταχυκαρδία, μέχρι και ανακοπή.

Η μεταβολική αλκάλωση προκαλεί μείωση της μετακίνησης του ασβε-

στίου από τα οστά και αυξάνει τη σύνδεση του ιονισμένου ασβεστίου με την αλβουμίνη. Τα παραπάνω αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης κλινικής υπασβεστιαϊμίας με αιμωδίες, κεφαλαλγία, σπασμούς έως και τετανία.

Το αναπνευστικό σκέλος επηρεάζεται, επίσης, συχνά, αφενός διότι η αλκάλωση προκαλεί μερική καταστολή του αναπνευστικού κέντρου και αναπτύσσεται υποαερισμός και αφετέρου αυξάνει τη συγγένεια του οξυγόνου με την αιμοσφαιρίνη και μειώνει την απελευθέρωσή του στους περιφερικούς ιστούς. Η υποξαιμία που προκύπτει προκαλεί νευρολογικά συμπτώματα, όπως σύγχυση και μπορεί να προκαλέσει μέχρι και κώμα.

### **3.3. Διάγνωση μεταβολικής αλκάλωσης στα παιδιά**

Τα διαγνωστικά εργαλεία της μεταβολικής αλκάλωσης στα παιδιά είναι εκτός από τη μέτρηση αερίων αίματος, η μέτρηση του χλωρίου στα ούρα<sup>(79)</sup> (για διάκριση χλωριοευαίσθητων και χλωριοανθεκτικών περιπτώσεων) και στον ορό (για τη συγγενή χλωροδιάρροια), η μέτρηση του καλίου και μαγνησίου στον ορό (για τα σύνδρομα Bartter και Gitelman), ο προσδιορισμός ρενίνης, αλδοστερόνης ή κορτιζόνης στο ορό (για υπερδραστικότητα των επινεφριδίων). Το ιστορικό και η κλινική εικόνα, όπως και η ηλικία εμφάνισης των συμπτωμάτων, είναι επίσης στοιχεία καθοριστικά για τη διάγνωση.

### **3.4. Αντιμετώπιση της μεταβολικής αλκάλωσης στα παιδιά**

Η αντιμετώπιση παιδιών με μεταβολική αλκάλωση στην πλειοψηφία των περιπτώσεων είναι συμπτωματική και έχει ως στόχο τη διόρθωση διαταραχών του ισοζυγίου των υγρών, των ηλεκτρολυτών και της αναπνευστικής λειτουργίας, πριν οι διαταραχές αυτές γίνουν δυνητικά επικίνδυνες. Δεν είναι σπάνιο η αντιμετώπιση να χρειάζεται να γίνει σε ΜΕΘ παιδιών.

Η υποκατάσταση απωλειών σε υγρά, χλώριο και κάλιο στις καταστάσεις που προκαλούν τέτοιες απώλειες, μπορεί να πρέπει να αρχίσει από τη νεογνική ηλικία και να διατηρηθεί για μήνες ή και εφ' όρου ζωής, αλλά προλαβαίνει την ανάπτυξη επιπλοκών επικίνδυνων για τη ζωή. Αυτό εξασφαλίζεται με τη χορήγηση φυσιολογικού ορού ή διαλυμάτων που περιέχουν KCl. Υποκατάσταση μαγνησίου θα πρέπει να γίνεται σε σύνδρομα, όπως το Gitelman και το Bartter



Στις αιτιολογικές θεραπείες περιλαμβάνουν η πυλωρομυοτομή σε ασθενείς με πυλωρική στένωση<sup>(66)</sup> ή χειρουργικές επεμβάσεις στα επινεφρίδια, όταν υπάρχουν αντίστοιχοι ορμονοπαραγωγοί όγκοι ή αδενώματα. Εάν η μεταβολική αλκάλωση οφείλεται σε χρήση διουρητικών σκευασμάτων, πολλές φορές είναι απαραίτητη η διακοπή της χορήγησή τους.

Η φαρμακευτική χορήγηση για την αντιμετώπιση της μεταβολικής αλκάλωσης στα παιδιά εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το αίτιο της αλκάλωσης. Σε περίπτωση συγγενούς χλωροδιάρροιας έχει αποδειχτεί ότι βοηθά η χρήση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων, με συνέπεια τη μείωση της συγκέντρωσης του διαθέσιμου χλωρίου στο έντερο<sup>(60)</sup>. Το σύνδρομο Bartter μπορεί με τη χρήση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και με ενδεχόμενη χρήση αμιλορίδης να μην εμφανίσει βαριά υποκαλαιμία. Διαπιστώνεται ότι ειδικά ο αποκλεισμός του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλές τιμές αρτηριακής πίεσης και σε μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, αλλά φαίνεται ότι αυτές οι ανεπιθύμητες δράσεις είναι προσωρινές<sup>(61)</sup>. Το μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες ινδομεθακίνη σε ποσότητα 75 gr/24ωρο έχει χρησιμοποιηθεί για τον περιορισμό της απώλειας καλίου στο σύνδρομο Gitelman με ικανοποιητικά αποτελέσματα, σε συνδυασμό με επλερερόνη και αμιλορίδη. Η χρήση αυτή, όμως, απαιτεί προσοχή, διότι έχει συνοδευτεί με σοβαρές παρενέργειες από το γαστρεντερικό και μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης<sup>(62)</sup>. Η αμιλορίδη, ως αναστολέας του διαύλου Na<sup>+</sup> (ENaC) στο αθροιστικό σωληνάριο θεωρείται το πλέον ειδικό φαρμακευτικό σκεύασμα για την αντιμετώπιση του συνδρόμου Liddle.

Σε βαριά πάσχοντα παιδιά με αντίστοιχα βαριά μεταβολική αλκάλωση (pH>7,55), η βιβλιογραφία αναφέρει χρήση διαλυμάτων HCl ή NH<sub>4</sub>Cl. Τα τελευταία έτη φαίνεται να κερδίζει έδαφος η χορήγησης ακεταζολαμίδης, ενός αναστολέα της καρβονικής ανυδράσης, που μειώνει την επαναπρόσληψη και αυξάνει την απέκκριση διττανθρακικών στο νεφρικό σωληνάριο. Η διόρθωση της αλκάλωσης θεωρείται ικανοποιητική συγκριτικά με παλαιότερες θεραπείες<sup>(63)</sup>. Παρόλα αυτά προκύπτουν αντικρουόμενα αποτελέσματα για τη συμβολή της ακεταζολαμίδης στη διόρθωση της μεταβολικής αλκάλωσης παιδιατρικών ασθενών με καρδιολογικά προβλήματα<sup>(64,65)</sup>. Είναι απαραίτητη η εκπόνηση μελετών με συμμετοχή περισσότερων ασθενών για πιο ασφαλή συμπεράσματα.

Στην αντιμετώπιση της μεταβολικής αλκάλωσης τεράστια σημασία έχει

και η παρακολούθηση του αερισμού και της αναπνευστικής λειτουργίας συνολικά για να αποφευχθούν καταστάσεις υποξίας.

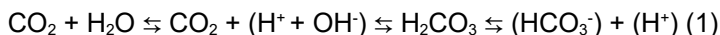
#### 4. Αναπνευστική οξέωση στα παιδιά

Η αναπνευστική οξέωση είναι διαταραχή που χαρακτηρίζεται από πτώση του pH του αίματος σε τιμή  $<7,35$ , με πρωταρχική διαταραχή την αύξηση της  $PaCO_2$  σε τιμή  $>44$  mmHg. Αντιρροπιστικά αυξάνεται η συγκέντρωση των  $HCO_3^-$ . Χαρακτηρίζεται ως οξεία, όταν διαρκεί για λιγότερο από 24 ώρες, ενώ θεωρείται χρόνια όταν διαρκεί για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Συνήθως οι συνθήκες υπερκαπνίας γίνονται δυνητικά επικίνδυνες, όταν συνοδευτούν και από υποξυγοναιμία.

Παθοφυσιολογικά χαρακτηρίζεται, είτε από αυξημένη παραγωγή  $CO_2$  από τους περιφερικούς ιστούς, είτε από μειωμένη απομάκρυνση του  $CO_2$  εξαιτίας διαταραχών στο επίπεδο της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης, του πνευμονικού παρεγχύματος, των αεραγωγών, του θωρακικού κλωβού ή του κεντρικού νευρικού συστήματος που καταστέλλουν το αναπνευστικό κέντρο.

Το  $CO_2$  που παράγεται ως προϊόν μεταβολισμού από τους περιφερικούς ιστούς μπορεί να μεταφερθεί στους πνεύμονες είτε:

- με διάχυση ως διαλυμένο στο αίμα αέριο,
- μέσω των ερυθρών αιμοσφαιρίων όπου αντιδρά με το  $H_2O$  δίνοντας ανθρακικό οξύ σύμφωνα με την αντίδραση (1):



Τα  $H^+$  που παράγονται συνδέονται με την αιμοσφαιρίνη (Hb), σχηματίζοντας την αναχθείσα αιμοσφαιρίνη (H-Hb), ενώ τα διπτανθρακικά συνδέονται με ιόντα  $Na^+$ , σχηματίζοντας  $NaHCO_3$  στο εσωτερικό του ερυθροκυττάρου. Η αντίδραση (1) στρέφεται προς τ' αριστερά στις πνευμονικές κυψελίδες, με συνέπεια να επανασχηματίζεται  $CO_2$  και  $H_2O$  και λόγω διαφοράς συγκέντρωσης διαχέεται ελεύθερα από την κυψελιδοτριχοειδική μεμβράνη και απομακρύνεται με την αναπνοή. Η θέση σύνδεσης των  $H^+$  στην Hb καταλαμβάνεται από οξυγόνο και ακολουθείται αντίστροφη πορεία προς τους περιφερικούς ιστούς για να αποδοθεί αυτό το οξυγόνο.

Όταν παρουσιάζεται διαταραχή στον κυψελιδικό αερισμό και την ανταλ-

λαγή αερίων δημιουργούνται συνθήκες οξείας αύξησης του  $\text{CO}_2$ . Η αντίδραση (1) στρέφεται προς τα δεξιά και υπερπαράγονται  $\text{H}^+$  και  $\text{HCO}_3^-$ . Επειδή η φυσιολογική συγκέντρωση των διττανθρακικών είναι  $10^6$  φορές μεγαλύτερη από τη συγκέντρωση των υδρογονοκατιόντων ( $24 \text{ mEq/L}$  έναντι  $40 \text{ nEq/L}$ ), προσθήκη ίσης ποσότητας οξέος και βάσης σε τέτοια συγκέντρωση θα προκαλέσει πτώση του  $\text{pH}^{(86)}$ . Μέσα σε λίγα λεπτά ενεργοποιούνται ενδοκυττάρια ρυθμιστικά συστήματα, όπως εκείνα των ενδοκυττάρων πρωτεϊνών ή των ανόργανων φωσφορικών για να αντιρροπηθεί η διαταραχή. Το σημαντικότερο ρυθμιστικό σύστημα είναι η Hb, η οποία δεσμεύει τα υδρογονοκατιόντα και με αυτό τον τρόπο δεσμεύεται το 10% του  $\text{CO}_2$ . Τα κυτταρικά ρυθμιστικά διαλύματα αυξάνουν λίγο την συγκέντρωση των ( $\text{HCO}_3^-$ ), περίπου  $1 \text{ mEq/L}$  για κάθε αύξηση της  $\text{PaCO}_2$  κατά  $10 \text{ mmHg}$ .

Η νεφρική ανταπόκριση στην αναπνευστική οξέωση ενεργοποιείται 6-12 ώρες μετά την έναρξη της διαταραχής και ουσιαστικά αποβάλλει δια των ούρων  $\text{H}^+$  με τη μορφή  $\text{NH}_4^+$  και αυξάνει την επαναρρόφηση  $\text{Na}^+$  και  $\text{HCO}_3^-$  προκαλώντας αύξηση της συγκέντρωσης των ( $\text{HCO}_3^-$ ) κατά  $3,5-4 \text{ mEq/L}$  για κάθε αύξηση της  $\text{PaCO}_2$  κατά  $10 \text{ mmHg}$ .

Στα νεογνά και τα βρέφη, επειδή η συγκέντρωση της Hb και η αναλογία υγρών διάμεσου χώρου/ολικό βάρος σώματος είναι αυξημένα σε σύγκριση με μεγαλύτερης ηλικίας παιδιά, η αύξηση των διττανθρακικών είναι μεγαλύτερη και η πτώση του  $\text{pH}$  πιο συγκρατημένη.

Η υπερκαπνία προκαλεί την αύξηση του αερισμού μέσω ερεθισμού των χημειούποδοχέων στο κεντρικό νευρικό σύστημα και στο καρωτιδικό σωματίο. Η προσαρμογή αυτή αποσκοπεί στο να απομακρυνθεί η περίσσεια  $\text{CO}_2$  και να εξομαλυνθεί το  $\text{pH}$ , αλλά δείχνει τάσεις εξασθένησης εάν η υπερκαπνία διατηρηθεί για αρκετές ημέρες.

#### **4.1. Αίτια αναπνευστικής οξέωσης στα παιδιά**

Συνοπτικά κάποια από τα αίτια που προκαλούν αναπνευστική οξέωση στα παιδιά αναφέρονται στον **πίνακα 5**.

<p>Διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Τραύμα</li><li>• Λοίμωξη (λ.χ. εγκεφαλίτιδα, μηνιγγίτιδα ή λοίμωξη από αναπνευστικό συγκυτιακό ιό)</li><li>• Νεοπλασία</li><li>• Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο</li><li>• Υποξία</li><li>• Τοξίνες, υπερδοσολογία (ναρκωτικά, οινόπνευμα)</li><li>• Σπασμοί</li><li>• Σπονδυλικά αίτια (κάκωση στους σπονδύλους A3-A5 ή διαταραχή στη λειτουργία του φρενικού νεύρου)</li></ul> <p>Νευρολογικά σύνδρομα</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Νωτιαία μυϊκή ατροφία (γενετικό νόσημα)</li><li>• Σύνδρομο Guillain-Barre</li><li>• Πολιομυελίτιδα</li><li>• Τραύμα φρενικού νεύρου</li></ul> <p>Διαταραχές της νευρομυϊκής σύναψης</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Μυασθένεια Gravis</li><li>• Αλλαντίαση</li><li>• Νευρομυϊκός αποκλεισμός από φάρμακα</li><li>• Μυϊκή δυσλειτουργία (λ.χ. μυϊκή ατροφία)</li></ul> <p>Διαταραχές του αεραγωγού</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Απώλεια ελέγχου του ΚΝΣ (λ.χ. από εγκεφαλική κάκωση, τοξίνη ή υπερδοσολογία φαρμάκου, τραύμα, αγγειοίδημα, υπερτροφία αμυγδαλών, θερμικό ή χημικό έγκαυμα, ξένο σώμα, φαρυγγικό απόστημα, επιγλωττίτιδα ή παράλυση φωνητικών χορδών άμφω)</li><li>• Συγγενείς βλάβες (λ.χ. υπογλωττιδική στένωση, λαρυγγομαλακία, κρανιοπροσωπικές διαμαρτίες)</li><li>• Λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα (croup)</li><li>• Νεοπλασία, μάζα μεσοθωρακίου</li><li>• Βρογχιολίτιδα</li><li>• Άσθμα</li></ul> <p>Οξεία πνευμονική βλάβη</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Βαριά πνευμονία</li><li>• Πνευμονικό οίδημα</li><li>• Αιμάτωμα πνευμονικού παρεγχύματος</li><li>• Βρογχιολίτιδα</li></ul> <p>Χρόνια πνευμονική νόσος</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Βρογχοπνευμονική δυσπλασία</li><li>• Κυστική ίνωση</li><li>• Χρόνια βρογχίτιδα</li><li>• Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια</li></ul> <p>Παθήσεις που περιορίζουν το θωρακικό τοίχωμα</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Πνευμοθώρακας</li><li>• Υπεζωκοτικές συλλογές</li><li>• Κυφοσκολίωση</li><li>• Μεγάλη διάταση της κοιλιακής χώρας</li></ul> <p>Αυξημένη παραγωγή διοξειδίου του άνθρακα</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Κακοήθης υπερθερμία</li><li>• Εκτεταμένα εγκαύματα</li><li>• Αυξημένη κατανάλωση τροφής</li></ul>
---

**Πίνακας 5:** Αίτια αναπνευστικής οξέωσης

Καταστάσεις όπως λ.χ. το σύνδρομο υπτικής άπνοιας μπορεί να έχουν

ίδια κλινική εικόνα σ' όλο το φάσμα της παιδικής ηλικίας, αλλά η κάθε ηλικία χαρακτηρίζεται από διαφορετικό αίτιο. Στα βρέφη αποδίδεται κυρίως σε κраниοπροσωπικές διαμαρτίες, που προκλήθηκαν κατά την εμβρυογένεση, ενώ σε ηλικίες άνω των 2 ετών οφείλεται στην υπερτροφία των αμυγδαλών ή των αδενοειδών εκβλαστήσεων<sup>(87)</sup>.

Το αίτιο αναπνευστικής οξέωσης μπορεί να είναι ιατρογενές και σχετίζεται από τραυματισμό του πνευμονικού παρεγχύματος μετά από μηχανικό αερισμό<sup>(88)</sup>, ενώ ιδιαίτερο ενδιαφέρον εμφανίζει η αυξημένη επίπτωση που έχει η αναπνευστική οξέωση σε εφήβους που πάσχουν από νευρογενή ανορεξία. Η διαταραχή βελτιώνεται σύντομα μετά από επανασίτιση και ανάπαυση<sup>(89)</sup>.

Η αναπνευστική οξέωση μπορεί να είναι αποτέλεσμα επιληπτικών σπασμών, που φτάνουν σε status epilepticus και κάτι τέτοιο έχει καταγραφεί σε παιδιά με υποκείμενα νοσήματα, όπως η νόσος Lesch-Nyhan. Στην περίπτωση αυτή η αναπνευστική οξέωση συχνά θεωρείται θανατηφόρα<sup>(90)</sup>.

#### **4.2. Κλινική εικόνα της αναπνευστικής οξέωσης στα παιδιά**

Η αναπνευστική οξέωση προκαλεί μία σειρά μεταβολών στο αναπνευστικό, στο καρδιαγγειακό και στο νευρικό σύστημα. Οι μεταβολές αυτές είναι ανάλογες της βαρύτητας της οξέωσης και εξηγούν πολλά από τα συμπτώματα και σημεία που εμφανίζονται.

Η αύξηση της PaCO<sub>2</sub> προκαλεί εξορισμού αντίστοιχη μείωση της PaO<sub>2</sub>, αφού τα δύο αέρια ανταλλάσσονται στην κυψελιδοτριχοειδική μεμβράνη και η μείωση αυτή υπολογίζεται με τη σχέση:

$$PAO_2 = (BP - 47) \times FiO_2 - PaCO_2 : RQ$$

(όπου PAO<sub>2</sub> = η μερική πίεση του O<sub>2</sub> στις κυψελίδες, BP = βαρομετρική πίεση, FiO<sub>2</sub> = η συγκέντρωση O<sub>2</sub> στον αέρα ή στον αναπνευστήρα (%) και RQ = VCO<sub>2</sub> : VO<sub>2</sub>, όπου VCO<sub>2</sub> = παραγωγή CO<sub>2</sub> και VO<sub>2</sub> = κατανάλωση O<sub>2</sub>)

Η εγκατάσταση υποξαιμίας σε ασθενή με αναπνευστική οξέωση είναι δύσκολα αντιμετωπίσιμη. Αυτό οφείλεται στο ότι το CO<sub>2</sub> διαχέεται από την κυψελιδοτριχοειδική μεμβράνη 20 φορές ευκολότερα από το οξυγόνο και στο ότι σε συνθήκες αναπνευστικής οξέωσης, οι θέσεις σύνδεσης του οξυγόνου στην Hb καλύπτονται από H<sup>+</sup> και δεν μπορεί να συνδεθεί το οξυγόνο. Τιμές PaCO<sub>2</sub> άνω των 80-90 mmHg προκαλούν υποξαιμία απειλητική για

τη ζωή, η οποία εκτός από αιτιολογική αντιμετώπιση απαιτεί και αύξηση της συγκέντρωσης οξυγόνου στο χορηγούμενο μίγμα αερίου. Αυτό έχει ως ανεπιθύμητη δράση την καταστολή του αναπνευστικού κέντρου, αφού αίρεται το ερέθισμα της υποξαιμίας και η υπερκαπνία επιδεινώνεται περαιτέρω.

Ο συνδυασμός υπερκαπνίας και αναπνευστικής οξέωσης οδηγεί συχνά σε ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης. Αυτό σχετίζεται κυρίως με την οξυαιμία, επειδή δεν διαπιστώνεται σε ασθενείς με υπερκαπνία και βελτιωμένο pH. Στον παιδιατρικό πληθυσμό παρατηρείται κυρίως σε νεογνά που δεν έχουν επαρκή ωρίμανση του πνευμονικού παρεγχύματος, αλλά ορισμένες φορές παρατηρείται και ιδιοπαθώς<sup>(91)</sup>.

Η αναπνευστική οξέωση εμφανίζεται με ταχύπνοια, δύσπνοια και συμμετοχή των επικουρικών αναπνευστικών μυών στην αναπνευστική λειτουργία. Σε περίπτωση απόφραξης των αεραγωγών δεν είναι σπάνιος ο συριγμός, ενώ αν τα παραπάνω συμπτώματα απουσιάζουν, τότε πιθανό αίτιο θα πρέπει να θεωρείται κάποιο νευρολογικό νόσημα, όπου το αναπνευστικό κέντρο ή το νευρομυϊκό σύστημα είναι κατασταλμένα. Στα παιδιά πολύ συχνά παρατηρείται πληκτροδακτυλία. Οι χρόνιες περιπτώσεις αναπνευστικής οξέωσης, εξαιτίας της νεφρικής αντιρρόπησης που έχει ήδη εγκατασταθεί, εμφανίζουν ηπιότερη κλινική εικόνα συγκριτικά με την οξεία μεταβολή.

Στο καρδιαγγειακό σύστημα παρατηρείται υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και σε ήπια και μέτρια οξέωση διαπιστώνεται ταχυκαρδία, αυξημένη καρδιακή παροχή και αγγειοδιαστολή στην περιφερική και σπλαχνική κυκλοφορία, με αποτέλεσμα το δέρμα να γίνεται ερυθρό, θερμό και να είναι ιδρωμένο. Αν η οξέωση επιδεινωθεί ( $\text{pH} < 7,20$ ) ή συνοδευτεί από υποξαιμία, η αντίδραση των υποδοχέων των κατεχολαμινών μειώνεται και η συσταλτικότητα του μυοκαρδίου καταστέλλεται.

Δεν θεωρείται σπάνια η ανάπτυξη αρρυθμιών, οι οποίες παίρνουν μορφή, είτε πολυεστιακών υπερκοιλιακών ταχυκαρδιών, είτε υπερκοιλιακών έκτακτων συστολών. Οφείλεται περισσότερο στην υπερέκκριση κατεχολαμινών, στην υποξαιμία και στις συνοδές ηλεκτρολυτικές διαταραχές και όχι τόσο στην ίδια την υπερκαπνία. Οι αρρυθμίες συνήθως δεν ανατάσσονται από τη δράση των αντιαρρυθμικών σκευασμάτων.

Τα συμπτώματα και σημεία από το νευρικό σύστημα εμφανίζονται συνήθως όταν η υπερκαπνία είναι οξεία. Η αύξηση της  $\text{PaCO}_2 > 60 \text{ mmHg}$  προκαλεί σύγχυση και κεφαλαλγία, ενώ τιμές  $> 70 \text{ mmHg}$  προκαλούν την

υπερκαπνική εγκεφαλοπάθεια, που περιλαμβάνει υπνηλία, νωθρότητα, καταστολή και κώμα. Η κλινική εικόνα διατηρείται για ορισμένες ημέρες, αλλά συχνά υποχωρεί αυτόματα, ακόμη κι αν η υπερκαπνία είναι βαριά. Η εικόνα παραμένει και επιδεινώνεται αν η αναπνευστική οξέωση συνοδεύεται από υποξαιμία. Τα τενόντια αντανακλαστικά έχουν τάση να αυξάνονται σε ήπια διαταραχή, αλλά συνήθως μειώνονται ή και καταργούνται, αν η βλάβη γίνει βαρύτερη.

Η οξεία υπερκαπνία οδηγεί σε αγγειοδιαστολή και αυτή με τη σειρά της σε αυξημένη αιματική ροή. Η κατάσταση αποκαθίσταται μετά από 36 ώρες, εφόσον λειτουργούν οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί και βελτιωθεί το pH του εξωκυττάριου χώρου. Σε οξεία υπερκαπνία μετακινείται η περίσσεια των  $H^+$  από το αίμα και προς το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY), οδηγώντας σε μείωση του pH. Αυτό αποτελεί ερέθισμα για το αναπνευστικό κέντρο στην περιοχή του προμήκη και αυξάνεται ο αερισμός για να αποβληθεί το  $CO_2$ . Όταν ενεργοποιηθεί το μεταβολικό τμήμα, θα αυξηθεί η συγκέντρωση διτανθρακικών στο ENY και ο υπεραερισμός θα αυτοπεριοριστεί. Η παραπάνω διαδικασία θεωρείται σχετικά ανώριμη στα νεογνά και με την πάροδο των ετών αναπτύσσεται μέχρι την ενηλικίωση.

Στα πρόωρα νεογνά, ειδικότερα σε εκείνα με ηλικία κύησης <28 εβδομάδων, η εμφάνιση αναπνευστικής οξέωσης σχετίζεται με διαταραχή της εγκεφαλικής ανάπτυξης, όπως διαπιστώθηκε με ηλεκτροεγκεφαλογράφημα<sup>(92)</sup>.

### **4.3. Διάγνωση της αναπνευστικής οξέωσης στα παιδιά**

Το ιστορικό και η φυσική εξέταση αποτελούν και στην αναπνευστική οξέωση στα παιδιά τα σημαντικότερα στοιχεία για να βρεθεί το αίτιο που την προκάλεσε. Είναι γνωστό ότι μία αμιγής οξεία αναπνευστική οξέωση χαρακτηρίζεται από αύξηση των διτανθρακικών κατά 1 mEq/L για κάθε 10 mmHg PaCO<sub>2</sub> πάνω από τη φυσιολογική τιμή των 40 mmHg, ενώ μία αμιγής χρόνια αναπνευστική οξέωση χαρακτηρίζεται από αύξηση των διτανθρακικών κατά 4 mEq/L για κάθε 10 mmHg PaCO<sub>2</sub>.

Κάποια νευρολογική διαταραχή μπορεί να διαπιστωθεί με απεικόνιση του εγκεφαλικού παρεγχύματος ή με ηλεκτρομυογράφημα για βλάβες του κεντρικού και του περιφερικού νευρικού συστήματος αντίστοιχα. Η απεικόνιση περιλαμβάνει τη διενέργεια αξονικής ή μαγνητικής τομογραφίας.

Οι διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος διαπιστώνονται με απει-

κονιστικό έλεγχο των πνευμόνων, όπως ακτινογραφία ή αξονική τομογραφία αλλά φαίνεται συχνά να βοηθούν και διάφορες αναπνευστικές δοκιμασίες. Η μελέτη ύπνου είναι πολύ σημαντική σε υποψία συνδρόμου υπνικής άπνοιας.

Οι εξετάσεις αίματος και ούρων σε περίπτωση κατανάλωσης φαρμάκων σε υπερδοσολογία ή ναρκωτικών μπορούν να ανιχνεύσουν τους μεταβολίτες των ουσιών αυτών και να γίνεται στοχευμένη θεραπεία, που να αποσκοπεί στην απομάκρυνσή τους (λ.χ. αιμοκάθαρση). Ενδιαφέρον προκύπτει από το γεγονός ότι πολλές φορές η κατανάλωση ναρκωτικών φαρμάκων προκαλεί καταστολή του αναπνευστικού συστήματος και αναπνευστική οξέωση στα παιδιά, σε δόσεις που για τους ενήλικες θεωρούνται αποδεκτές<sup>(93)</sup>.

#### **4.4. Αντιμετώπιση της αναπνευστικής οξέωσης στα παιδιά**

Η αντιμετώπιση της αναπνευστικής οξέωσης στηρίζεται κατά κύριο λόγο στη θεραπεία του υποκείμενου αιτίου, όποτε είναι αυτό δυνατό. Η διακοπή φαρμάκων και ναρκωτικών, που προκαλούν καταστολή του αναπνευστικού κέντρου ή η θεραπεία λοιμώξεων του πνευμονικού παρεγχύματος ή του ανώτερου αναπνευστικού είναι τα πρώτα βήματα στο σχεδιασμό του γιατρού για διόρθωση συνολικά της διαταραχής.

Η υπερκαπνία, ειδικά όταν εμφανίζεται οξέως, είναι παθολογική κατάσταση που απαιτεί στενή παρακολούθηση (monitoring), τόσο των ζωτικών σημείων, όσο και της γενικής κατάστασης του ασθενούς και ειδικά του νευρικού, του καρδιαγγειακού και του αναπνευστικού συστήματος. Τις περισσότερες φορές αυτό απαιτεί τη νοσηλεία των ασθενών σε ΜΕΘ παιδών ή νεογνών.

Η υπερκαπνία συχνά συνοδεύεται από υποξαιμία και αυτό απαιτεί θεραπεία με χορήγηση οξυγόνου, διότι αν αυτές οι συνθήκες παραμείνουν ανεξέλεγκτες, εύκολα μπορούν να οδηγήσουν σε καρδιοαναπνευστική ανακοπή. Εντούτοις, οι χρόνιες διαταραχές απαιτούν προσοχή στη χορήγηση οξυγόνου, διότι η απότομη αύξηση της μερικής πίεσης οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα ( $PaO_2$ ), οδηγεί σε μείωση των αναπνευστικών κινήσεων (άρση της υποξαιμίας ως ερέθισμα του αναπνευστικού κέντρου) και σε μείωση του αναπνευστικού ζωτικού όγκου (αγγειοσυστολή της πνευμονικής κυκλοφορίας), με τελική συνέπεια την επιδείνωση της υπερκαπνίας.

Ο μη επεμβατικός αερισμός βοηθά σε ήπιες και μέτριες περιπτώσεις υπερκαπνίας και υποξαιμίας, δίνοντας τη δυνατότητα στον ασθενή να ομι-



λεί και να τρέφεται από την εντερική οδό. Βασίζεται στη συνεχή χορήγηση μίγματος αερίου με συνεχή θετική πίεση και επιτυγχάνει ικανοποιητικά τον αερισμό των κυψελίδων και την αποφυγή της κόπωσης των αναπνευστικών μυών, στοιχείο απαραίτητο σε νευρομυικά νοσήματα ή στην κυφοσκολίωση. Αποφεύγονται, επίσης, οι επιπλοκές του μηχανικού αερισμού, όπως ο τραυματισμός της τραχείας, οι κακώσεις του πνεύμονα και η ευαισθησία σε λοιμώξεις. Μειονέκτημα αποτελούν οι βλάβες στο πρόσωπο που προκαλούν οι εφαρμοζόμενες μάσκες και η αναποτελεσματικότητα σε σύνδρομα, όπως αυτό της οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας στα παιδιά, όπου είναι απαραίτητος ο μηχανικός αερισμός<sup>(94)</sup>.

Ο μηχανικός αερισμός εξασφαλίζεται με την τοποθέτηση τραχειοσωλήνα και επιτυγχάνει τη αύξηση του κατά λεπτό αερισμού και τη μείωση του νεκρού χώρου στους πνεύμονες. Διορθώνει αποτελεσματικά βαριές υπερκαπνίες και υποξαιμίες ιδιαίτερα στην οξεία μορφή τους. Σε χρόνιες διαταραχές η διόρθωση οφείλει να είναι βραδεία, διότι ταχεία πτώση της PaCO<sub>2</sub> και ταχεία αύξηση του pH στο αίμα και στο ENY έχουν ενοχοποιηθεί για εμφάνιση σπασμών. Μία παραλλαγή του συμβατικού μηχανικού αερισμού είναι ο ενδοτραχειακός πνευμονικός αερισμός, η οποία εξασφαλίζει απομάκρυνση του CO<sub>2</sub> από τον διαμορφωμένο για τη λειτουργία αυτή τραχειοσωλήνα και έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε πρόωρα νεογνά και παιδιά<sup>(95)</sup>.

Στο μηχανικό αερισμό μπορεί να χορηγηθεί μίγμα αέρα και CO<sub>2</sub> σε εκατοστιαία αναλογία 97/3. Προκαλεί διόρθωση μόνο της υποξαιμίας, ενώ συντηρεί κάποιου βαθμού υπερκαπνία και η κατάσταση αυτή ονομάζεται «επιτρεπτή υπερκαπνία». Αποσκοπεί στην αποφυγή βλαβών που προκαλεί στο πνευμονικό παρέγχυμα η χορήγηση μεγάλων όγκων αέρα από τον αναπνευστήρα. Στα βρέφη αυτή η θεραπεία κερδίζει έδαφος σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις συγγενών καρδιοπαθειών, όπως αυτή της μονήρους κοιλίας. Ο μηχανισμός είναι η αποφυγή υπερκυκλοφορίας προς την πνευμονική κυκλοφορία και η ενίσχυση της συστηματικής κυκλοφορίας. Η διατήρηση της υπερκαπνίας δεν φάνηκε να επηρεάζει δυσμενώς την ανάπτυξη του εγκεφάλου<sup>(96)</sup>.

Η φαρμακευτική θεραπεία περιλαμβάνει τη χορήγηση αντιβιοτικών σκευασμάτων σε περιπτώσεις λοίμωξης του αναπνευστικού, τη χρήση ναλοξόνης ή φλουμαζενίλης για τον περιορισμό της δράσης οπιοειδών και βενζοδιαζεπινών αντίστοιχα, σε περιπτώσεις φαρμακευτικής δηλητηρίασης, καθώς και στη χορήγηση βρογχοδιασταλτικών σε περίπτωση πνευ-

μονοπάθειας. Η αμυγδαλεκτομή και η χειρουργική αφαίρεση αδενοειδών εκβλαστήσεων είναι χρήσιμες σε παιδιά για την αντιμετώπιση του συνδρόμου υπνικής άπνοιας, αλλά μέχρι να γίνουν βοηθά η χρήση μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού.

Η αντιμετώπιση της αναπνευστικής οξέωσης, ιδιαίτερα της χρόνιας, κρύβει δύο σημαντικούς κινδύνους. Αφενός η ταχεία πτώση της  $\text{PaCO}_2$  σε χρόνια αναπνευστική οξέωση δεν συνοδεύεται από αντίστοιχη πτώση της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$  και οδηγεί σε απότομη αύξηση του pH, δηλαδή σε μεταβολική αλκάλωση και τις σχετικές με αυτή ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Αυτό συμβαίνει κυρίως σε περίπτωση μηχανικού αερισμού. Αφετέρου στη χρόνια αναπνευστική οξέωση ο στόχος του γιατρού πρέπει να είναι κυρίως η διόρθωση της πρωταρχικής διαταραχής. Διάφοροι θεραπευτικοί χειρισμοί μπορούν να οδηγήσουν σε άρση της αντιρροπιστικής διαδικασίας, δηλαδή της μεταβολικής αλκάλωσης και να προκαλέσουν περαιτέρω επιδείνωση της υποξαιμίας.

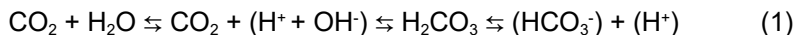
Το τελικό συμπέρασμα που προκύπτει είναι ότι οι οξείες διαταραχές πρέπει να αντιμετωπίζονται άμεσα και επιθετικά, ενώ οι χρόνιες σε βάθος χρόνου και όσο επιτρέπει η γενική κατάσταση του ασθενούς.

### **5. Αναπνευστική αλκάλωση στα παιδιά<sup>(97)</sup>**

Η αναπνευστική αλκάλωση είναι οξεοβασική διαταραχή που όταν είναι μονήρης προκαλεί *αύξηση του pH σε τιμή >7,44 και ως πρωταρχική βλάβη έχει τη μείωση της  $\text{PaCO}_2$  σε τιμή κάτω των 36 mmHg*. Αντιρροπιστικά μειώνεται η συγκέντρωση των διττανθρακικών. Η αναπνευστική αλκάλωση διακρίνεται σε οξεία, εάν έχει διάρκεια κάτω των 24 ωρών. Αν ξεπερνά αυτή τη χρονική διάρκεια, θεωρείται χρόνια αναπνευστική αλκάλωση.

Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός στηρίζεται στην ύπαρξη κάποιου ισχυρού ερεθίσματος που προκαλεί αύξηση του αερισμού (υπεραερισμός), με συνέπεια την απομάκρυνση διαμέσου των πνευμόνων μεγαλύτερης της αναμενόμενης ποσότητας  $\text{CO}_2$ . Το αποτέλεσμα είναι η αύξηση του pH και η ενεργοποίηση αντιρροπιστικών μηχανισμών αρχικά στο επίπεδο μέσω των ρυθμιστικών συστημάτων (Hb, πρωτεΐνες, φωσφορικά) του ερυθροκυττάρου και μετά την πάροδο κάποιων ωρών στο επίπεδο της νεφρικής λειτουργίας.

Στην οξεία αναπνευστική αλκάλωση υπάρχει μετακίνηση της αντίδρασης (1) προς τ' αριστερά:



και τελική συνέπεια ανάλογη πτώση της συγκέντρωσης  $\text{H}^+$  και  $\text{HCO}_3^-$ .

Επειδή, όπως έχει αναφερθεί, η συγκέντρωση των υδρογονοκατιόντων είναι  $10^6$  φορές μικρότερη των διπτανθρακικών, η ισόρροπη μείωση των δύο οδηγεί σε αύξηση του pH και αλκάλωση. Στα πλαίσια της προσαρμογής αυξάνεται η απελευθέρωση υδρογονοκατιόντων από την Hb. Η πτώση της συγκέντρωσης των διπτανθρακικών δεν είναι αξιοσημείωτη σε οξεία φάση.

Στη χρόνια αναπνευστική αλκάλωση στην προσαρμοστική διαδικασία συμμετέχουν και οι νεφροί. Η δράση τους αρχίζει λίγες ώρες μετά την έναρξη της διαταραχής και μπορεί να διατηρείται για αρκετές ημέρες και κατά κύριο λόγο συμμετέχει στην αυξημένη απέκκριση διπτανθρακικών διά των ούρων.

Το ερέθισμα για τον υπεραερισμό προέρχεται κατά κύριο λόγο από μειωμένη παροχή οξυγόνου (υποξία) στα ζωτικά όργανα. Αυτή μπορεί να οφείλεται σε μειωμένη συγκέντρωση οξυγόνου στον εισπνεόμενο αέρα, αλλά μπορεί να προέρχεται από μειωμένη απόδοση οξυγόνου στους περιφερικούς ιστούς εξαιτίας αναιμίας, υπότασης ή από κάποια πνευμονική νόσο. Η υποξία ανιχνεύεται από χημειούποδοχείς, περιφερικούς ή του προμήκους, είτε σε περίπτωση αιφνίδιας υπότασης από τους τασεοϋποδοχείς στο αορτικό τόξο και τον καρωτιδικό βολβό και αποτελεί ερέθισμα του αναπνευστικού κέντρου για να αυξηθεί η συχνότητα και το βάθος των αναπνοών

Ερεθισμός του αεραγωγού και των υποδοχέων του πνευμονικού παρεγχύματος μπορούν επίσης να προκαλέσουν υπεραερισμό, ενώ υπεραερισμός παρατηρείται στα βρέφη με συγγενείς καρδιοπάθειες, όπου υπάρχει shunt από τη δεξιά προς την αριστερά καρδιά και αναπτύσσεται βαριά διαταραχή στη σχέση αερισμού-αιμάτωσης.

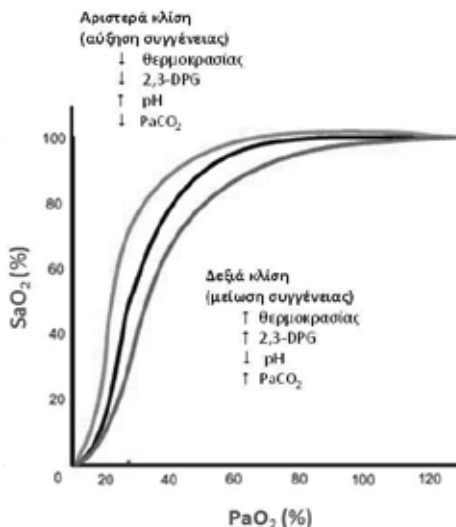
Συχνό αίτιο αναπνευστικής αλκάλωσης είναι η εφαρμογή μηχανικού αερισμού με υψηλό ρυθμό αναπνοών και χορήγηση υψηλών όγκων αέρα. Συνήθως διορθώνεται με την επαναρρύθμιση του αναπνευστήρα.

Διαπιστώνεται ότι υπάρχει μία σειρά καταστάσεων που προκαλούν αναπνευστική αλκάλωση, όπου δεν συνοδεύονται από βλάβη του πνευμονικού παρεγχύματος και συνολικά της αναπνευστικής οδού και συνήθως είναι υπεύθυνη για τις σοβαρότερες περιπτώσεις της αναπνευστικής αλκά-

λωσης. Τέτοιες είναι νόσοι του κεντρικού νευρικού συστήματος, καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από υπερέκκριση κατεχολαμινών, λ.χ. αγχώδεις διαταραχές, φάρμακα (ασπιρίνη), ορμονικές διαταραχές, όπως ο υπερθυρεοειδισμός, η σηπτική κατάσταση από Gram (-) βακτηρίδια, η κύηση και άλλα.

Ιδιαίτερη αναφορά πρέπει να γίνει στην ηπατική βλάβη, κατά την οποία η αλκάλωση αναπτύσσεται, είτε λόγω υπεραμμωναιμίας, είτε κυρίως λόγω αυξημένης παραγωγής γλουταμικού οξέος, το οποίο παίζει ρόλο νευρομεταβιβαστή στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Η υπερθερμία είναι συχνό αίτιο αναπνευστικής αλκάλωσης στα παιδιά, επειδή η αύξηση της θερμοκρασίας μεταβάλλει την ισορροπία των ρυθμιστικών συστημάτων του οργανισμού.

Η απότομη διόρθωση περιπτώσεων μεταβολικής οξέωσης στα παιδιά, συνήθως με χορήγηση διπτανθρακικών, όπως συμβαίνει στην αιμοκάθαρση, προκαλεί συχνά αναπνευστική αλκάλωση. Αρχικά είχε αποδοθεί στην καθυστερημένη διόρθωση του pH στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, αλλά μάλλον οφείλεται στην καθυστερημένη μετατόπιση της καμπύλης αποδέσμευσης της Hb (Εικ. 5) προς τ' αριστερά, με συνέπεια να καθυστερεί η αποδέσμευση του οξυγόνου στους περιφερικούς ιστούς και να αναπτύσσονται συνθήκες τοπικής υποξίας.



Εικόνα 5: Καμπύλη αποδέσμευσης αιμοσφαιρίνης (Φαινόμενο Bohr)

Συνοπτικά τα αίτια της αναπνευστικής αλκάλωσης στα παιδιά παρατίθενται στον **πίνακα 6**.

**Υποξία και υποξαιμία**

Υψόμετρο/χαμηλή  $FiO_2$   
 Αναιμία  
 Υπόταση  
 Πνευμονική νόσος

**Πνευμονικές διαταραχές**

*Οίδημα (υπερφόρτωση ή από διαταραχή στη διαπερατότητα)*  
*Εμβολισμός*  
*Απόφραξη/φλεγμονή αεραγωγού*  
*Πνευμονία*  
*Διάμεση πνευμονική νόσος/πνευμονίτιδα*

**Μηχανικός αερισμός****Εξωπνευμονικές διαταραχές**

Ιδιοπαθής/αγχώδης υπεραερισμός  
 Νευρολογικές παθήσεις  
 Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο/αιμορραγία  
 Λοίμωξη (μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα)  
 Τραύμα  
 Όγκος  
 Ορμόνες/Φάρμακα  
 Κατεχολαμίνες  
 Προγεστερόνη  
 Μεθυλοξανθίνες  
 Νικοτίνη  
 Σαλικυλικά, αλμιτρίνη, δοξαπράμη  
 Κύηση  
 Υπερθερμία  
 Ηπατική ανεπάρκεια  
 Σήψη  
 Διόρθωση μεταβολικής οξέωσης

**Πίνακας 6:** Αίτια αναπνευστικής αλκάλωσης στα παιδιά

### 5.1. Κλινική εικόνα αναπνευστικής αλκάλωσης

Η κλινική εικόνα της αναπνευστικής αλκάλωσης καθορίζεται κατά κύριο λόγο από το αίτιο που την προκάλεσε, την βαρύτητα και την ταχύτητα της διαταραχής. Οι χρόνιες διαταραχές χαρακτηρίζονται από ήπια ή και απουσία κλινικών ευρημάτων, εξαιτίας της μερικής διόρθωσης του pH από τους αντιρροπιστικούς μηχανισμούς.

Σε οξεία πτώση της  $PaCO_2$  διαπιστώνεται μείωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής που υπολογίζεται σε 1-2 ml/100 gr/min για μείωση κατά 1 mmHg, με τη μείωση να φθάνει το 40-50%, όταν η  $PaCO_2 < 20$  mmHg. Στα πρόωρα νεογνά η μείωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής επηρεάζεται από την ηλικία της κύησης<sup>(98)</sup>. Τα συμπτώματα από τη μειωμένη εγκεφαλι-

κή ροή είναι συνήθως η ζάλη και η διανοητική σύγχυση, ενώ σπάνια παρατηρούνται σπασμοί.

Στο καρδιαγγειακό τα συμπτώματα είναι ελάχιστα, όταν το παιδί έχει τις αισθήσεις του και ορισμένες φορές έχει αναφερθεί ταχυκαρδία. Διαφοροποίηση παρατηρείται σε παιδιά που βρίσκονται υπό την επίδραση αναισθητικών φαρμάκων ή σε μηχανικό αερισμό, όπου συνήθως είναι μειωμένη η καρδιακή παροχή και η αρτηριακή πίεση. Χαμηλή αρτηριακή πίεση εμφανίζουν και τα παιδιά με σήψη ή μαζική πνευμονική εμβολή. Εμφάνιση αρρυθμιών εξαιτίας ηλεκτρολυτικών διαταραχών, όπως υπασβεσταιμία και υποκαλιαιμία διαπιστώνεται κυρίως στα παιδιά με υπόβαθρο καρδιακής νόσου και όχι σε εκείνα που έχουν φυσιολογική καρδιακή λειτουργία.

Οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές οφείλονται στην περιορισμένη μετακίνηση καλίου και ασβεστίου από τον ενδοκυττάριο χώρο, ενώ η αύξηση του pH αυξάνει τη σύνδεση του ιονισμένου ασβεστίου με τα λευκώματα σε τέτοιο βαθμό, ώστε να παρατηρούνται επεισόδια τετανίας. Η μείωση του ιονισμένου ασβεστίου είναι πιο συχνά αποτέλεσμα της αναπνευστικής αλκάλωσης συγκριτικά με τη μεταβολική αλκάλωση.

Σε χρόνια αναπνευστική οξέωση, ιδιαίτερα, αν αυτή οφείλεται σε μεγάλο υψόμετρο, η κλινική εικόνα είναι φυσιολογική. Αν οφείλεται σε άλλο παθολογικό πρόβλημα από αυτά που αναφέρθηκαν, παρατηρείται συχνά συστολή του εξωκυττάριου όγκου, εξαιτίας μειωμένης επαναρόφησης διτανθρακικών από τους νεφρούς.

## **5.2. Διάγνωση αναπνευστικής αλκάλωσης στα παιδιά**

Η ανάδειξη υψηλού pH (>7,45) και χαμηλής PaCO<sub>2</sub> (<36 mmHg) στην εκτίμηση των αερίων αίματος αποτελεί τον πιο αξιόπιστο δείκτη για τη διάγνωση της αναπνευστικής αλκάλωσης. Η μεταβολή της συγκέντρωσης των διπτανθρακικών καθορίζει αν η διαταραχή είναι οξεία ή χρόνια (μικρότερη ή μεγαλύτερη πτώση αντίστοιχα) ή αν συνυπάρχει μικτή οξεοβασική διαταραχή (σε κάθε άλλη περίπτωση). Το ιστορικό και η φυσική εξέταση βοηθούν στον έγκυρο προσδιορισμό της διάγνωσης. Η αύξηση της θερμοκρασίας, η αύξηση του καρδιακού ρυθμού ή η πτώση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να υποδηλώσουν λοίμωξη ή υπερθερμία.

Ο έλεγχος των θυρεοειδικών ορμονών και των ηπατικών ενζύμων στο αίμα, οι αιμοκαλλιέργειες ή ο εντοπισμός διαφόρων φαρμάκων στο αίμα

και στα ούρα, πολλές φορές δίνουν τη διάγνωση του αιτίου της αναπνευστικής αλκάλωσης.

Από τον απεικονιστικό έλεγχο σημαντική θέση έχει η απεικόνιση των πνευμόνων, είτε με απλή ακτινογραφία θώρακα, είτε με αξονική τομογραφία θώρακος. Με σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης προσδιορίζεται η πιθανότητα πνευμονικής εμβολής, ενώ με απεικόνιση του εγκεφαλικού παρεγχύματος προσδιορίζεται η πιθανότητα βλάβης του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Η διάγνωση του συνδρόμου υπεραερισμού, ιδιοπαθούς ή ψυχογενούς πρέπει να γίνεται εξ αποκλεισμού όλων των υπολοίπων πιθανών αιτιών ή εναλλακτικά γίνεται με τη μέθοδο της εισπνοής σε μικρή σακούλα για 3-5 min. Μετά από το διάστημα αυτό ο ασθενής εμφανίζει μείωση του υπεραερισμού.

Η διαγνωστική διαδικασία χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς σε κρίσιμη για τη ζωή κατάσταση, διότι σπάνια οι οξεοβασικές διαταραχές είναι απλές και συνήθως η γενική κατάσταση του ασθενή είναι ευμετάβλητη. Προσοχή χρειάζονται επίσης οι ασθενείς, που ενώ αρχικά εμφανίζουν υποκαπνία και υπεροξαιμία, σταδιακά η  $PaO_2$  μειώνεται. Αυτή είναι ένδειξη κόπωσης των αναπνευστικών μυών και απαιτεί ταχείς θεραπευτικούς χειρισμούς.

### **5.3. Αντιμετώπιση της αναπνευστικής αλκάλωσης στα παιδιά**

Η αντιμετώπιση παιδιών με αναπνευστική αλκάλωση σπάνια είναι απειλητική για τη ζωή και στηρίζεται κυρίως στην αντιμετώπιση της υποκείμενης νόσου. Η αντιμετώπιση των συμπτωμάτων συνήθως είναι αναποτελεσματική, αν δεν αντιμετωπιστεί το αίτιο που προκάλεσε τη διαταραχή, ενώ ανάλογα με την βαρύτητα του αιτίου υπάρχει πιθανότητα περαιτέρω επιπλοκών της κλινικής εικόνας.

Εξαίρεση αποτελούν τα περιστατικά αναπνευστικής αλκάλωσης που οφείλονται σε μηχανικό αερισμό. Η διόρθωση των παραμέτρων του αναπνευστήρα αποτελεί τις περισσότερες φορές τη βάση για τη θεραπεία των ασθενών.

Τα παιδιά με ψυχογενή αερισμό εκτός από τη χρήση της εισπνοής σε σακούλα που είναι αποτελεσματική, θα πρέπει να εκτιμώνται ψυχιατρικά για την ριζική αντιμετώπιση του προβλήματος.

## 6. Επίλογος

Οι οξεοβασικές διαταραχές, με όποιο τύπο κι αν εμφανίζονται, αποτελούν σοβαρό κλινικό πρόβλημα σ' όλες τις ηλικίες του ανθρώπου και διαγιγνώσκονται ακόμη και στη νεογνική ηλικία. Μεταξύ του παιδιατρικού και του ενήλικου πληθυσμού εντοπίζονται ομοιότητες και διαφορές στα αίτια, την παθοφυσιολογία και την κλινική εικόνα των διαταραχών αυτών, όπως ομοιότητες και διαφορές παρατηρούνται και μεταξύ των διαφόρων ηλικιακών ομάδων του παιδιατρικού πληθυσμού. Αυτό που είναι ξεχωριστό στα παιδιά είναι ότι η αντιμετώπιση των οξεώσεων και των αλκαλώσεων που αναφέρθηκαν, δεν πρέπει να εξασφαλίζει μόνο το «ζειν» και το «εύ ζειν», αλλά να στοχεύει και στην ομαλή ανάπτυξή τους, την σωματική και πνευματική, όπου είναι αυτή δυνατή.

## 7. Βιβλιογραφία

1. Iitaka K, Sakai T. Acid-base disturbances in pediatrics. *Nihon Rinsho* 1992; (9): 2243-2248.
2. Carmody JB, Norwood VF. A clinical approach to paediatric acid-base disorders. *Postgrad Med J* 2012; 88(1037): 143-151.
3. Hanna JD, Scheinman JI, Chan JC. The kidney in acid-base balance. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42(6): 1365-1395.
4. Carmody JB, Norwood VF. Paediatric acid-base disorders : A case-based review of procedures and pitfalls. *Paediatr Child Health* 2013; 18(1): 29-32.
5. Kim SY. Endocrine and metabolic emergencies in children: hypocalcemia, hypoglycemia, adrenal insufficiency, and metabolic acidosis including diabetic ketoacidosis. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2015; 20(4): 179-186.
6. Λαφαζάνης Β, Κατζός Γ. Παιδιατρική Μαλακά-Ζαφειρίου Κ. 1<sup>η</sup> Έκδοση, Θεσσαλονίκη 1999, Κεφ. 6. Διαταραχές μεταβολισμού νερού και ηλεκτρολυτών, Σελ 171-174.
7. Vali P, Chandrasekharan P, Rawat M, et al. Hemodynamics and gas exchange during chest compressions in neonatal resuscitation. *Plos One* 2017; 12(4): e0176478.
8. Twombly K, Gattineni J, Bobulescu IA, Dwarakanath V, Baum M.



Effect of metabolic acidosis on neonatal proximal tubule acidification. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 299(5): 1360-1368.

9. Eroğlu-Ertuğrul N, Sürmeli-Onay Ö, Yurdakök M. A preterm infant with intractable metabolic acidosis: a devastating presentation of chryseobacterium meningosepticum meningitis. *Turk J Pediatr* 2014; 56(5): 538-541.

10. Qureshi UA, Sami A, Altaf U, et al. Thiamine responsive acute life threatening metabolic acidosis in exclusively breast-fed infants. *Nutrition* 2016; 32(2): 213-216.

11. Nur N, Lang C, Hodax JK, Quintos JB. Systemic pseudohypoaldosteronism type I: A case report and review of the literature. *Case Rep Pediatr* 2017; 2017: 7939854.

12. Casas-Alba D, Vila Cots J, Monfort Carretero L, et al. Pseudohypoaldosteronism types I and II: little more than a name in common. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017; 30(5): 597-601.

13. Racinet C, Ouellet P, Charles F, Daboval T. Neonatal metabolic acidosis at birth: In search of reliable marker. *Gynecol Obstet Fertil* 2016; 44(6): 357-362.

14. Racinet C, Ouellet P, Daboval T. Current base deficit is not a relevant marker of neonatal metabolic acidosis. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216(5): 535-536.

15. Clark SL, Hamilton EF, Garite TJ, Timmins A, Warrick PA, Smith S. The limits of electronic fetal heart rate monitoring in the prevention of neonatal metabolic acidemia. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216(2): 163.e1-163.e6.

16. Mintzer JP, Parvez B, Alpan G, LaGamma EF. Effects of sodium bicarbonate correction of metabolic acidosis on regional tissue oxygenation in very low birth weight neonates. *J Perinatol* 2015; 35(8): 601-606.

17. Kalhoff H, Manz F. Nutrition, acid-base status and growth in early childhood. *Eur J Nutr* 2001; 40(5): 221-230.

18. Aschner JL, Poland RL. Sodium bicarbonate: basically useless therapy. *Pediatrics* 2008; 122(4): 831-835.

19. Kimmia AA, Johnston P, Capraro A, Harper MB. Occurrence of metabolic acidosis in pediatric emergency department patients as a data source for disease surveillance systems. *Pediatr Emerg Care* 2010; 26(10): 733-738.

20. Chadha V, Alon US. Hereditary renal tubular disorders. *Semin Nephrol* 2009; 29(4): 399-411.

21. Alexander RT, Cordat E, Chambrey R, Dimke H, Eladari D. Acidosis and Urinary Calcium Excretion: Insights from Genetic Disorders. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27(12): 3511-3520.

22. Nicoletta JA, Schwartz GJ. Distal renal tubular acidosis. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16(2): 194-198.

23. Palazzo V, Provenzano A, Becherucci F, et al. The genetic and clinical spectrum of a large cohort of patients with distal renal tubular acidosis. *Kidney Int* 2017; 91(5): 1243-1255.

24. Besouw MTP, Bienias M, Walsh P, et al. Clinical and molecular aspects of distal renal tubular acidosis in children. *Pediatr Nephrol* 2017; 32(6): 987-996.

25. Hsu KH, Cheng CH, Tseng MH, Hsu JF, Lien R, Yang PH. Hyperammonemia in distal renal tubular acidosis: A new case and review of the literature. *Pediatr Neonatol* 2015; 56(6): 432-434.

26. Santos F, Gil-Peña H, Alvarez-Alvarez S. Renal tubular acidosis. *Curr Opin Pediatr* 2017; 29(2): 206-210.

27. Choleau C, Maitre J, Filipovic Pierucci A, et al. Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in French children and adolescents. *Diabetes Metab* 2014; 40(2): 137-142.

28. Malik FS, Hall M, Mangione-Smith R, et al. Patient characteristics associated with differences in admission frequency for diabetic ketoacidosis in United States Children's Hospitals. *J Pediatr* 2016; 171: 104-110.

29. Dahl GT, Woldseth B, Lindemann R. Metabolic acidosis mimicking diabetic ketoacidosis after use of calorie-free mineral water. *Eur J Pediatr* 2012; 171(9): 1405-1407.

30. Robinson BH, Taylor J, Sherwood WG The genetic heterogeneity of lactic acidosis: occurrence of recognizable inborn errors of metabolism in pediatric population with lactic acidosis. *Pediatr Res* 1980; 14(8): 956-962.

31. Rice GM, Steiner RD. Inborn errors of metabolism (metabolic disorders). *Pediatr Rev* 2016; 37(1): 3-15.

32. Singh VK, Singh-Yadav RR. A rare cause of sudden onset-severe metabolic acidosis in paediatric surgical patients- organic acidemia. *J Clin Diagn Res* 2016; 10(3): UL01-UL02

33. Palermo RA, Monge MC, Charrow J, Costello JM, Epting CL. Masquerading acidosis after cardiopulmonary bypass: a case of propionic acidemia and congenital heart disease. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2015; 6(2): 291-294.
34. Sellars EA, Balmakund T, Bosanko K, Nichols BL, Kahler SG, Zarate YA. Severe metabolic acidosis and hepatopathy due to leukoencephalopathy with thalamus and brainstem involvement and high lactate. *Neuropediatrics* 2017; 48(2): 108-110.
35. Lee HN, Eom S, Kim SH, Kang HC, Lee JS, Kim HD, Lee YM. Epilepsy characteristics and clinical outcome in patients with mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS). *Pediatr Neurol* 2016; 64: 59-65.
36. Danhauser K, Smeitink JA, Freisinger P, et al. Treatment options for lactic acidosis and metabolic crisis in children with mitochondrial disease. *J Inherit Metab Dis* 2015; 38(3): 467-75.
37. Diez-Fernandez C, Rüfenacht V, Santra S, et al. Defective hepatic bicarbonate production due to carbonic anhydrase VA deficiency leads to early-onset life-threatening metabolic crisis. *Genet Med* 2016; 18(10): 991-1000.
38. Meert KL, McCaulley L, Sarnaik AP. Mechanism of lactic acidosis in children with acute severe asthma. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13(1): 28-31.
39. Saxena R, Marais G. Salbutamol: beware of the paradox! *BMJ Case Rep* 2010; 2010. pii: bcr0120102665.
40. Rodriguez-Soriano J, Vallo A. Renal tubular acidosis. *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 268-275.
41. Kraut JA, Madias NE. Consequences and therapy of the metabolic acidosis of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2011; 26(1): 19-28.
42. Leung JC. Inherited renal diseases. *Curr Pediatr Rev* 2014; 10(2): 95-100.
43. Furth SL, Abraham AG, Jerry-Fluker J, et al. Metabolic abnormalities, cardiovascular disease risk factors, and GFR decline in children with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(9): 2132-2140.
44. Temple AR. Pathophysiology of aspirin overdose toxicity, with implications for management. *Pediatrics* 1978; 62(5 Pt 2 Suppl): 873-876.
45. Agulnik A, Kelly DP, Bruccoleri R, et al. Combination clearance

therapy and barbiturate coma for severe carbamazepine overdose. *Pediatrics* 2017; 139(5). pii: e20161560.

46. Weissbach A, Tirosh I, Scheuerman O, Hoffer V, Garty BZ. Respiratory alkalosis and metabolic acidosis in a child treated with sulthiame. *Pediatr Emerg Care* 2010; 26(10): 752-753.

47. Federman MD, Kelly R, Harrison RE. Refractory metabolic acidosis as a complication of high-dose midazolam infusion for pediatric status epilepticus. *Clin Neuropharmacol* 2009; 32(6): 340-341.

48. Belotti EA, Taddeo I, Ragazzi M, et al. Chronic impact of topiramate on acid-base balance and potassium in childhood. *Eur J Paediatr Neurol* 2010; 14(5): 445-448.

49. Sumpelmann R, Becke K, Crean P, et al. European consensus statement for intraoperative fluid therapy in children. *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28(9): 637-639.

50. Mann C, Held U, Herzog S, Baenziger O. Impact of normal saline infusion on postoperative metabolic acidosis. *Paediatr Anaesth* 2009; 19(11): 1070-1077.

51. Soysal E, Gries H, Wray C. Pediatric patients on ketogenic diet undergoing general anesthesia-a medical record review. *J Clin Anesth* 2016; 35: 170-175.

52. Ozkaya-Parlakay A, Kara A, Celik M, et al. Early lactic acidosis associated with linezolid therapy in pediatric patients. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 44(4): 334-336.

53. Lim TY, Poole RL, Pageler NM. Propylene glycol toxicity in children. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2014; 19(4): 277-282.

54. Hassanian-Moghaddam H, Hakiminejad M, Farnaghi F, Mirafzal A, Zamani N, Kabir A. Eleven years of children methadone poisoning in a referral center: A review of 453 cases. *J Opioid Manag* 2017; 13(1): 27-36.

55. Arcinegas-Rodriguez S, Gaspers MG, Lowe MC Jr. Metabolic acidosis, hypoglycemia, and severe myalgias: an attempt to mask urine drug screen results. *Pediatr Emerg Care* 2011; 27(4): 315-317.

56. Mehrotra RM, Kopple JD, Wolfson M. Metabolic acidosis in maintenance dialysis patients: Clinical considerations. *Kidney Int* 2003; 64(88): S13-S25.

57. Habbig S, Beck BB, Hoppe B. Nephrocalcinosis and urolithiasis in

children. *Kidney Int* 2011; 80(12): 1278-1291.

58. Cardona-Hernández MÁ, Fierro-Arias L, Jurado-Santa Cruz F, et al. Nail changes associated with distal renal tubular acidosis in pediatric patients. *Gac Med Mex* 2015; 151(5): 614-619.

59. Kist-van Holthe tot Echten JE, Maaswinkel-Mooy PD, Berger HM, van der Heijden AJ. Metabolic acidosis in children: the usefulness of "anion gap". *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143(13): 649-651.

60. Han JJ, Yim HE, Lee JH, et al. Albumin versus normal saline for dehydrated term infants with metabolic acidosis due to acute diarrhea. *J Perinatol* 2009; 29(6): 444-447.

61. Kamel KS, Schreiber M, Carlotti AP, Halperin ML. Approach to the treatment of diabetic ketoacidosis. *Am J Kidney Dis* 2016; 68(6): 967-972.

62. Lavoie ME. Management of a patient with diabetic ketoacidosis in the emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2015; 31(5): 376-380.

63. Bakes K, Haukoos JS, Deakynne SJ, et al. Effect of volume of fluid resuscitation on metabolic normalization in children presenting in diabetic ketoacidosis: A randomized controlled trial. *J Emerg Med* 2016; 50(4): 551-559.

64. Garcia-De Jesús R. Diabetic ketoacidosis in pediatrics: management update. *Bol Asoc Med P R* 2008; 100(2): 52-56.

65. Sharma AP, Singh RN, Yang C, Sharma RK, Kapoor R, Filler G. Bicarbonate therapy improves growth in children with incomplete distal renal tubular acidosis. *Pediatr Nephrol* 2009; 24(8): 1509-1516.

66. Jobson M, Hall NJ. Contemporary management of pyloric stenosis. *Semin Pediatr Surg* 2016; 25(4): 219-224.

67. Elrefae F., Elhassanien AF, Alghiaty HAA. Congenital chloride diarrhea: a review of twelve Arabian children. *Clin Exp Gastroenterol* 2013; 6: 71-75.

68. Fustik S, Pop-Jordanova N, Slaveska N, Koceva S, Efremov G. Metabolic alkalosis with hypoelectrolytemia in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Int* 2002; 44(3): 289-292.

69. Mauri S, Pedroli G, Rådeberg A, Laux-End R, Monotti R, Bianchetti MG. Acute metabolic alkalosis in cystic fibrosis: prospective study and review of the literature. *Miner Electrolyte Metab* 1997; 23(1): 33-37.

70. Pedroli G, Liechti-Gallati S, Mauri S, et al. Chronic metabolic alkalosis: not uncommon in young children with severe cystic fibrosis. *Am J*

Nephrol 1995; 15(3): 245-250.

71. Bates CM, Baum M, Quigley R. Cystic fibrosis presenting with hypokalemia and metabolic alkalosis in a previously healthy adolescent. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8(2): 352-355.

72. Ariceta G, Rodríguez-Soriano J. Inherited renal tubulopathies associated with metabolic alkalosis: effects on blood pressure. *Semin Nephrol* 2006; 26(6): 422-433.

73. Schurman SJ, Shoemaker LR. Bartter and Gitelman syndromes. *Adv Pediatr* 2000; 47: 223-248.

74. Graziani G, Fedeli C, Moroni L, Cosmai L, Badalamenti S, Ponticelli C. Gitelman syndrome: pathophysiological and clinical aspects. *QJM* 2010; 103(10): 741-748.

75. Lee YT, Wang IF, Lin TH, Huang CT. Gitelman syndrome: report of three cases and literature review. *Kaohsiung J Med Sci* 2006; 22(7): 357-362.

76. Wong HR, Chundu KR. Metabolic alkalosis in children undergoing cardiac surgery. *Crit Care Med* 1993; 21(6): 884-887.

77. van Thiel RJ, Koopman SR, Takkenberg JJ, Ten Harkel AD, Bogers AJ. Metabolic alkalosis after pediatric cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28(2): 229-233.

78. Bıçakçı Z, Olcay L. Citrate metabolism and its complications in non-massive blood transfusions: association with decompensated metabolic alkalosis + respiratory acidosis and serum electrolyte levels. *Transfus Apher Sci* 2014; 50(3): 418-426.

79. Mersin SS, Ramelli GP, Laux-End R, Bianchetti MG. Urinary chloride excretion distinguishes between renal and extrarenal metabolic alkalosis. *Eur J Pediatr* 1995; 154(12): 979-982.

80. Aichbichler BW, Zerr CH, Santa Ana CA, Porter JL, Fordtran, JS. Proton-pump Inhibition of gastric chloride secretion in congenital chloridorrhea. *N Engl J Med* 1997; 336: 106-109.

81. Hené RJ, Koomans HA, Dorhout Mees EJ, vd Stolpe A, Verhoef GE, Boer P. Correction of hypokalemia in Bartter's syndrome by enalapril. *Am J Kidney Dis* 1987; 9(3): 200-205.

82. Blanchard A, Vargas-Poussou R, Vallet M, et al. Indomethacin, amiloride, or eplerenone for treating hypokalemia in Gitelman syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26(2): 468-475.

83. Heble DE Jr, Oschman A, Sandritter TL. Comparison of arginine hydrochloride and acetazolamide for the correction of metabolic alkalosis in pediatric patients. *Am J Ther* 2016; 23(6): e1469-e1473.
84. López C, Alcaraz AJ, Toledo B, Cortejoso L, Gil-Ruiz MA. Acetazolamide therapy for metabolic alkalosis in pediatric Intensive care patients. *Pediatr Crit Care Med* 2016; 17(12): e551-e558.
85. Bar A, Cies J, Stapleton K, Tauber D, Chopra A, Shore PM. Acetazolamide therapy for metabolic alkalosis in critically ill pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16(2): e34-40.
86. Μαυροματίδης ΚΣ. Αναπνευστική οξέωση. Στο: Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας. University Studio Press, Θεσσαλονίκη 2006; 565-590.
87. Singer LP, Saenger P. Complications of pediatric obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Clin North Am* 1990; 23(4): 665-676.
88. Peltekova V, Engelberts D, Otulakowski G, Uematsu S, Post M, Kavanagh BP. Hypercapnic acidosis in ventilator-induced lung injury. *Intensive Care Med* 2010; 36(5): 869-878.
89. Kerem NC, Riskin A, Averin E, Srugo I, Kugelman A. Respiratory acidosis in adolescents with anorexia nervosa hospitalized for medical stabilization: a retrospective study. *Int J Eat Disord* 2012; 45(1): 125-30.
90. Christy A, Nyhan W, Wilson J. Severe respiratory acidosis in status epilepticus as a possible etiology of sudden death in Lesch-Nyhan disease: A case report and review of the literature. *JIMD Rep* 2016. [Epub ahead of print]
91. Fuloria M, Aschner JL. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Semin Fetal Neonatal Med* 2017. pii: S1744-165X(17)30039-2.
92. Granot S, Meledin I, Richardson J, Friger M, Shany E. Influence of respiratory acidosis and blood glucose on cerebral activity of premature infants. *Pediatr Neurol* 2012; 47(1): 19-24.
93. Hassanian-Moghaddam H, Farnaghi F, Rahimi M. Tramadol overdose and apnea in hospitalized children, a review of 20 cases. *Res Pharm Sci* 2015; 10(6): 544-552.
94. Marraro GA, Chen C, Piga MA, Qian Y, Spada C, Genovese U. Acute respiratory distress syndrome in the pediatric age: an update on advanced treatment. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2014; 16(5): 437-447.

95. Makhoul IR, Bar-Joseph G, Blazer S, et al. Intratracheal pulmonary ventilation in premature infants and children with intractable hypercapnia. ASAIO J 1998. 44(1): 82-88.

96. Ramamoorthy C, Tabbutt S, Kurth CD, et al. Effects of inspired hypoxic and hypercapnic gas mixtures on cerebral oxygen saturation in neonates with univentricular heart defects. Anesthesiology 2002; 96(2): 283-288.

97. Swenson ER. Tissue and cellular carbon dioxide transport and acid-base balance. Chernick-Mellins Basic Mechanisms of Pediatric Respiratory Disease. GG Haddad, SH Abman, V Chernick, 2<sup>nd</sup> edition London 2002; 16: 216-233.

98. Basu S, Barman S, Shukla R, Kumar A. Effect of oxygen inhalation on cerebral blood flow velocity in premature neonates. Pediatr Res 2014; 75(2): 328-335.

## Ερωτήσεις

### 1. Σχετικά με τη μεταβολική οξέωση στα παιδιά ποια από τις παρακάτω φράσεις είναι σωστή;

α) Η εγγύς νεφροσωληναριακή οξέωση σχετίζεται με ανάπτυξη νεφρολιθίασης;

β) Ορισμένοι τύποι άπω νεφροσωληναριακής οξέωσης σχετίζονται με διαταραχές ακοής;

γ) Τα διαρροϊκά σύνδρομα αποτελούν το συχνότερο αίτιο μεταβολικής αλκάλωσης με αυξημένο χάσμα ανιόντων στα παιδιά;

δ) Η χρόνια νεφρική νόσος προκαλεί επιδείνωση της μεταβολικής οξέωσης, όταν ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) είναι <25 ml/min;

### 2. Το αντιεπιληπτικό topiramate έχει ενοχοποιηθεί ότι προκαλεί, όταν χορηγηθεί στα παιδιά:

α) Μεταβολική οξέωση;

β) Μεταβολική αλκάλωση;

γ) Αναπνευστική οξέωση;

δ) Αναπνευστική αλκάλωση;



**3. Στη θεραπεία της διαβητικής κετοξέωσης πρέπει να ισχύουν τα παρακάτω εκτός από:**

- α) Άμεση χορήγηση φυσιολογικού ορού για την αναπλήρωση του όγκου;
- β) Χορήγηση διπτανθρακικών όταν το pH αίματος <7,2;
- γ) Χορήγηση ινσουλίνης, αφού αποκατασταθεί το έλλειμμα καλίου;
- δ) Διόρθωση της διαβητικής κετοξέωσης τουλάχιστον σε 48 ώρες;

**4. Ποιό από τα παρακάτω κληρονομικά νοσήματα που προκαλούν μεταβολική αλκάλωση στα παιδιά προκαλεί υπέρταση;**

- α) Σύνδρομο Bartter τύπος I;
- β) Σύνδρομο Bartter τύπος II;
- γ) Σύνδρομο Liddle;
- δ) Σύνδρομο Gitelman;

**5. Ποιο φάρμακο θεωρείται αγωγή εκλογής για το σύνδρομο Liddle;**

- α) Επλερενόνη;
- β) Ινδομεθακίνη;
- γ) Εναλαπρίλη;
- δ) Αμιλορίδη;

**6. Η ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης στα παιδιά με αναπνευστική οξέωση οφείλεται κατά κύριο λόγο στην (1 σωστό):**

- α) Υποξαιμία;
- β) Υπερκαπνία;
- γ) Οξυαιμία;
- δ) Ταχυκαρδία;

**7. Ποια οξεοβασική διαταραχή σχετίζεται περισσότερο με την εμφάνιση τετανίας στα παιδιά (1 σωστό);**

- α) Μεταβολική οξέωση;
- β) Μεταβολική αλκάλωση;
- γ) Αναπνευστική οξέωση;
- δ) Αναπνευστική αλκάλωση;

## Απαντήσεις

1. β
2. α
3. β
4. γ
5. δ
6. γ
7. δ

Στρογγυλό τραπέζι V: **Διάφορα θέματα οξεοβασικών  
διαταραχών I**

Προεδρείο: **Κ. Σιαμόπουλος - Β. Λιακόπουλος**

Οξείες οξεοβασικές διαταραχές

**Ε. Ντουνούση**

Γαλακτική οξέωση

**Ε. Γιαννάτος**

Χρήση των διττανθρακικών σε διαβητική κετοξέωση  
και γαλακτική οξέωση

**Π. Κρίκη**

Παθογένεια, συνέπειες και θεραπεία της μεταβολικής οξέωσης της ΧΝΝ

**Χ. Δημητριάδης**

Σχόλια - Παραδείγματα: **Γ. Φιλντίσης**

## Οξείες οξεοβασικές διαταραχές

**Ευαγγελία Ντουνούση,**

*Επίκουρη Καθηγήτρια Νεφρολογίας,*

*Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων,*

*Διευθύντρια Νεφρολογικής Κλινικής Πανεπιστημιακού*

*Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων*

**Ξανθή Ζήκου,**

*Νεφρολόγος-Εντατικολόγος, Επικουρική Επιμελήτρια Β', Μονάδα*

*Εντατικής Θεραπείας Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων*

### Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Οξεία μεταβολική οξέωση
  - 2.1. Αιτιολογία
  - 2.2. Κλινική εικόνα
  - 2.3. Θεραπεία
3. Οξεία μεταβολική αλκάλωση
  - 3.1. Αιτιολογία
  - 3.2. Κλινική εικόνα
  - 3.3. Διάγνωση και θεραπεία
4. Οξεία αναπνευστική οξέωση
  - 4.1. Αιτιολογία
  - 4.2. Κλινική εικόνα
  - 4.3. Θεραπεία
5. Οξεία αναπνευστική αλκάλωση
  - 5.1. Αιτιολογία
  - 5.2. Κλινική εικόνα
  - 5.3. Θεραπεία
6. Βιβλιογραφία

## Κύρια σημεία

- Η οξεοβασική ισορροπία (OBI) στον οργανισμό επιτυγχάνεται διαμέσου μιας δυναμικής αλληλεπίδρασης μεταξύ αντιρροπιστικών μηχανισμών και ρυθμιστικών διαλυμάτων, με αποτέλεσμα το pH στο αρτηριακό αίμα φυσιολογικά να διατηρείται μεταξύ των πολύ στενών ορίων 7,36 και 7,44

- Η διατήρηση της εξαιρετικά χαμηλής συγκέντρωσης  $H^+$ , είναι ουσιώδης για τη φυσιολογική κυτταρική λειτουργία

- Ρυθμιστές της OBI είναι τα ρυθμιστικά διαλύματα (buffers), που δρουν σε sec, το αναπνευστικό σύστημα (που δρα σε ώρες) και οι νεφροί (που δρουν ημέρες)

- Το πιο σημαντικό εξωκυττάριο ρυθμιστικό διάλυμα είναι το σύστημα του ανθρακικού οξέος προς το διπτανθρακικό ανιόν ( $H_2CO_3/HCO_3^-$ )

- Η διάγνωση των διαταραχών της OBI πρέπει να γίνεται μετά από την προσεκτική εκτίμηση των αερίων αίματος, των ηλεκτρολυτών και των κλινικών δεδομένων

- Οι οξείες οξεοβασικές διαταραχές που συναντώνται στην κλινική πράξη είναι η μεταβολική οξέωση, η μεταβολική αλκάλωση, η αναπνευστική οξέωση και η αναπνευστική αλκάλωση

- Η κάθε πρωτοπαθής διαταραχή της OBI οδηγεί στην αντίστοιχη αντιρροπιστική μεταβολή, με σκοπό τη διατήρηση του pH εντός των φυσιολογικών ορίων

- Η μεταβολική οξέωση ορίζεται ως η μείωση του pH σε επίπεδα  $<7,37$  και χαρακτηρίζεται από πρωταρχική μείωση της συγκέντρωσης των  $HCO_3^-$  πλάσματος, χαμηλό εξωκυττάριο pH και αντιρροπιστικό υπεραερισμό που οδηγεί σε μείωση της  $PaCO_2$

- Ο υπολογισμός του χάσματος των ανιόντων (XA, anion gap) χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της μεταβολικής οξέωσης, κατηγοριοποιώντας την σε δύο κατηγορίες: μεταβολική οξέωση με αυξημένο και με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων

- Μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων οφείλεται σε συσσώρευση ενδογενών (γαλακτικό, κετοξέα) ή εξωγενών (μεθανόλη, αιθυλενογλυκόλη, σαλικυλικών) οξέων

- Η μεταβολική οξέωση είναι συχνή στους ασθενείς με οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ONA) και οφείλεται στην αδυναμία των νεφρών να απεκκρίνουν το ημερήσιο φορτίο οξέων

- Η διάρροια είναι η συχνότερη αιτία μεταβολικής οξέωσης με φυσιολογικό XA και οφείλεται σε σημαντική απώλεια  $HCO_3^-$  από το γαστρεντερικό

- Στη θεραπεία της μεταβολικής οξέωσης ο αρχικός θεραπευτικός στόχος είναι η αύξηση του  $pH > 7,2$  και συγχρόνως η αντιμετώπιση της υποκείμενης νόσου

- Η μεταβολική αλκάλωση ορίζεται ως η αύξηση του  $pH > 7,43$  με αυξημένη συγκέντρωση  $HCO_3^-$  πλάσματος και αντιρροπιστικό υποαερισμό με επακόλουθη αύξηση της  $PCO_2$

- Η μεταβολική αλκάλωση οφείλεται, είτε σε προσθήκη  $HCO_3^-$  ή άλλου οργανικού ανιόντος (λ.χ. κηρικών) που μεταβολίζεται σε  $HCO_3^-$ , είτε συχνότερα σε απώλεια ιόντων  $H^+$  από τον γαστρεντερικό σωλήνα και τους νεφρούς

- Ο προσδιορισμός Cl<sup>-</sup> στα ούρα είναι χρήσιμος, τόσο για τη διαγνωστική προσέγγιση ασθενών με μεταβολική αλκάλωση, όσο και για την ανταπόκριση στη θεραπευτική αγωγή

- Ασθενείς με Cl<sup>-</sup> ούρων  $<15$  mEq/L έχουν μεταβολική αλκάλωση που οφείλεται σε ένδεια όγκου, η οποία διορθώνεται με τη χορήγηση διαλύματος NaCl 0,9%

- Η αναπνευστική οξέωση σχεδόν πάντοτε είναι αποτέλεσμα διαταραχής του κυψελιδικού αερισμού και όχι της αύξησης της παραγωγής του  $\text{CO}_2$

- Μία πρωτοπαθής οξεία αναπνευστική οξέωση σπάνια σχετίζεται με συγκέντρωση  $\text{HCO}_3^-$  πλάσματος  $>32 \text{ mEq/L}$  και υποδηλώνει παρουσία μικτής διαταραχής και συγκεκριμένα μεταβολικής αλκάλωσης

- Η σοβαρή οξεία αναπνευστική οξέωση μπορεί να παρουσιαστεί με νευρολογικά συμπτώματα, τα οποία πιθανά σχετίζονται κυρίως με την πτώση του pH στο ENY λόγω της ταχύτερης μετακίνησης του  $\text{CO}_2$  σε σχέση με το  $\text{HCO}_3^-$ , διαμέσου του αιματοεγκεφαλικού φραγμού

- Η θεραπεία της αναπνευστικής οξέωσης περιλαμβάνει τη χορήγηση  $\text{O}_2$ , την αύξηση του κυψελιδικού αερισμού, ενώ η χορήγηση  $\text{HCO}_3^-$  μπορεί να επιδεινώσει την οξέωση σε κυτταρικό επίπεδο

- Μηχανισμός πρόκλησης της οξείας αναπνευστικής αλκάλωσης είναι η άμεση διέγερση του αναπνευστικού κέντρου που παρατηρείται σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις

## 1. Εισαγωγή

Οι οξείες διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας (OBI) αποτελούν συχνά κλινικά προβλήματα, ειδικά σε βαριά πάσχοντες ασθενείς. Η κατάσταση της OBI του οργανισμού μπορεί να εκτιμηθεί από τη συγκέντρωση των  $\text{H}^+$  στο πλάσμα ή το pH (που ισούται με τον αρνητικό δεκαδικό λογάριθμο της συγκέντρωσης των  $\text{H}^+$ ). Επιτυγχάνεται διαμέσου μιας δυναμικής αλληλεπίδρασης μεταξύ αντιρροπιστικών μηχανισμών και ρυθμιστικών διαλυμάτων, με αποτέλεσμα το pH στο αρτηριακό αίμα φυσιολογικά να διατηρείται μεταξύ των πολύ στενών ορίων 7,36 και 7,44. Στο φλεβικό αίμα το pH είναι 0,02 έως 0,04 μονάδες μικρότερο. Η διατήρηση της εξαιρετικά χαμηλής συγκέντρωσης  $\text{H}^+$ , είναι ουσιώδης για τη φυσιολογική κυτταρική λειτουργία. Η διαδικασία αυτή είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη αν αναλογιστεί κανείς ότι η φυσιολογική εξωκυττάρια συγκέντρωση των ιόντων υδρογόνου είναι  $40 \text{ nανοmol/L}$  ( $1 \text{ nανοmol/L}$  ισούται με  $10^{-6} \text{ mmol/L}$ ), δηλαδή ένα εκατομμυριοστό του mmol ανά λίτρο των συγκεντρώσεων του νατρίου, καλίου και χλωρίου.

Ένας ενήλικας καθημερινά παράγει μεγάλες ποσότητες οξέων που πρέπει να απεκκριθούν ή να μεταβολιστούν σε μη φορτισμένα ουδέτερα μόρια και/ή να ρυθμιστούν, ώστε να αποφευχθεί η επικίνδυνη για τη ζωή οξυαιμία. Τα οξέα αυτά διακρίνονται σε 3 κατηγορίες:

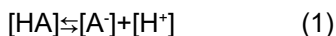
- 15.000 mmol περίπου διοξειδίου του άνθρακα ( $\text{CO}_2$ ) παράγονται και ενώνονται με το ύδωρ, ώστε να σχηματίσουν ανθρακικό οξύ

( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ),

- χιλιάδες mmol οργανικών οξέων, όπως γαλακτικό και κιτρικό οξύ παράγονται από μεταβολικές αντιδράσεις και μεταβολίζονται σε ουδέτερα προϊόντα (όπως η γλυκόζη) και σε  $\text{CO}_2$  και ύδωρ και
- 50-100 mEq μη πτητικών οξέων, κυρίως θειικό οξύ, που προέρχεται από το μεταβολισμό αμινοξέων της διατροφής.

Η διατήρηση της OBI επιτυγχάνεται μέσω της αποβολής του  $\text{CO}_2$  με την εκπνοή, τον μεταβολισμό των οργανικών οξέων και τη νεφρική απέκκριση των μη πτητικών οξέων.

Ρυθμιστές της OBI είναι τα ρυθμιστικά διαλύματα (buffers), που δρουν σε sec, το αναπνευστικό σύστημα (που δρα σε ώρες) και οι νεφροί (δρα σε ημέρες). Ως ρυθμιστικά διαλύματα ορίζονται τα διαλύματα που έχουν την ικανότητα να διατηρούν σταθερό pH του αίματος μετά την προσθήκη σ' αυτά ποσότητας οξέος ή αλκάλειος. Η δράση τους αντικατοπτρίζεται στην ακόλουθη αμφίδρομη εξίσωση:



όπου το  $[\text{HA}]$  είναι ένα ασθενές οξύ και  $[\text{A}^-]$  είναι μία βάση. Για παράδειγμα, όταν υπάρχει περίσσεια ιόντων  $\text{H}^+$  στο διάλυμα (λ.χ. στο αίμα), η αντίδραση οδηγείται προς τ' αριστερά με το σχηματισμό του  $[\text{HA}]$ , έτσι ώστε να ενωθεί με την περίσσεια των ιόντων  $\text{H}^+$ . Το αντίθετο συμβαίνει όταν υπάρχει μειωμένη συγκέντρωση ιόντων  $\text{H}^+$ . Το κατά πόσο ένα ρυθμιστικό διάλυμα είναι ικανό να σταθεροποιήσει το pH, εξαρτάται από την ικανότητά του να διασπαστεί. Η ικανότητα αυτή καθορίζεται από τη σταθερά διαστάσεως ( $pK$ ). Όσο πιο κοντά στο φυσιολογικό pH (7,40) είναι η σταθερά  $pK$ , τόσο πιο καλή ρυθμιστική ικανότητα έχει το διάλυμα.

Το πιο σημαντικό εξωκυττάριο ρυθμιστικό διάλυμα, το οποίο είναι ανοιχτό σύστημα και επικοινωνεί με το περιβάλλον, είναι το σύστημα ανθρακικού οξέος προς το διπτανθρακικό ανιόν ( $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{HCO}_3^-$ ). Η σχέση του pH με αυτό το ρυθμιστικό διάλυμα αποδίδεται από την εξίσωση του Henderson-Hasselbalch:

$$\text{pH} = pK_{\text{H}_2\text{CO}_3} + \log\left(\frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]}\right) = 6,1 + \log\left(\frac{[\text{HCO}_3^-]}{[0,03 \times P_{\text{aCO}_2}]}\right) \quad (2)$$

Η σημασία του ρυθμιστικού συστήματος  $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{HCO}_3^-$ , παρά τη μεγάλη

διαφορά ανάμεσα στη σταθερά διάσπασης του ( $pK=6,1$ ) από το φυσιολογικό pH, σχετίζεται με το ρόλο των νεφρών και των πνευμόνων στο να διατηρούν στο εξωκυττάριο υγρό τον λόγο  $[HCO_3^-]/[CO_2]=20:1$ .

Μία πιο πρακτική και απλή εξίσωση που δεν χρησιμοποιεί λογαριθμικούς υπολογισμούς, παρέχοντας μία ικανοποιητική προσέγγιση της συγκέντρωσης των  $[H^+]$ , των διπτανθρακικών  $[HCO_3^-]$  και της μερικής πίεσης  $CO_2$  ( $PaCO_2$ ) είναι ο νόμος δράσης των μαζών:

$$[H^+]=24 \times PaCO_2/[HCO_3^-] \quad (3)$$

Οι διαταραχές OBI καθορίζονται από μεταβολές στη συγκέντρωση των  $HCO_3^-$  (νεφρική συνιστώσα) ή στη  $PaCO_2$  (αναπνευστική συνιστώσα). Άλλα ρυθμιστικά συστήματα που συμβάλλουν στη διατήρηση του φυσιολογικού pH είναι οι πρωτεΐνες του πλάσματος, όπως η αλβουμίνη και η αιμοσφαιρίνη, τα φωσφορικά και το αμμώνιο, τα οποία βρίσκονται σε ισορροπία με το ρυθμιστικό σύστημα  $H_2CO_3/HCO_3^-$ .

Η διάγνωση των διαταραχών της OBI πρέπει λοιπόν να γίνεται μετά από την προσεκτική εκτίμηση των αερίων αίματος, των ηλεκτρολυτών και των κλινικών δεδομένων. Οι οξείες οξεοβασικές διαταραχές που διαπιστώνονται στην καθημερινή κλινική πράξη είναι η μεταβολική οξέωση, η μεταβολική αλκάλωση, η αναπνευστική οξέωση και η αναπνευστική αλκάλωση. Η κάθε πρωτοπαθής διαταραχή της OBI οδηγεί στην αντίστοιχη αντιρροπιστική μεταβολή, με σκοπό τη διατήρηση του pH εντός των φυσιολογικών ορίων (Πίν. 1). Η ταυτόχρονη παρουσία περισσότερων της μιας διαταραχής ονομάζεται μικτή διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας. Η μικτή διαταραχή μπορεί να διαγνωστεί από το ιστορικό του ασθενούς, από τη μικρότερη ή μεγαλύτερη από την αναμενόμενη νεφρική ή αναπνευστική αντιρρόπηση καθώς και από τον υπολογισμό των ηλεκτρολυτών και του χάσματος ανιόντων.

Πρωτοπαθής Διαταραχή	Πρωτοπαθής μεταβολή	Αντιρροπιστική Μεταβολή	Αναμενόμενη Αντιρρόπηση
Μεταβολική οξέωση	$HCO_3^- \downarrow$	$PaCO_2 \downarrow$	$\Delta PaCO_2 = 1,2 \times \Delta HCO_3^-$
Μεταβολική αλκάλωση	$HCO_3^- \uparrow$	$PaCO_2 \uparrow$	$\Delta PaCO_2 = 0,9 \times \Delta HCO_3^-$
Αναπνευστική οξέωση	$PaCO_2 \uparrow$	$HCO_3^- \uparrow$	$\Delta HCO_3^- = 0,10 \times \Delta PaCO_2$
Αναπνευστική αλκάλωση	$PaCO_2 \downarrow$	$HCO_3^- \downarrow$	$\Delta HCO_3^- = 0,2 \times \Delta PaCO_2$

**Πίνακας 1:** Οξείες διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας και αναμενόμενες αντιρροπιστικές μεταβολές



## 2. Οξεία μεταβολική οξέωση

Η μεταβολική οξέωση, μία σχετικά κοινή κλινική διαταραχή, ορίζεται ως η μείωση του pH σε επίπεδα μικρότερα του 7,37 και χαρακτηρίζεται από πρωταρχική μείωση της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$  του πλάσματος, χαμηλό εξωκυττάριο pH (ή αυξημένη συγκέντρωση  $\text{H}^+$ ) και αντιρροπιστικό υπεραερισμό που οδηγεί σε μείωση της  $\text{PaCO}_2$ . Η απάντηση του οργανισμού σε μία αύξηση της συγκέντρωσης  $\text{H}^+$  περιλαμβάνει 4 μηχανισμούς:

- τα εξωκυτάρια ρυθμιστικά διαλύματα,
- τα ενδοκυτάρια ρυθμιστικά διαλύματα (όπως πρωτεΐνες, φωσφορικά) και τα ρυθμιστικά διαλύματα των οστών,
- την αναπνευστική αντιρρόπηση και
- τη νεφρική απέκκριση των οξέων.

Η μεταβολική οξέωση διεγείρει τους κεντρικούς και περιφερικούς χημειούποδοχείς που ελέγχουν την αναπνοή, οδηγώντας σε αύξηση του κυψελδικού αερισμού. Η αύξηση του αερισμού αρχίζει μέσα σε 1-2 ώρες και φτάνει στο μέγιστο επίπεδο στις 12-24 ώρες. Η επακόλουθη πτώση της  $\text{PaCO}_2$  θα αυξήσει το εξωκυττάριο pH προς τις φυσιολογικές τιμές. Κατά μέσο όρο η  $\text{PaCO}_2$  θα μειωθεί κατά 1,2 mmHg για κάθε 1 mEq/L μείωσης της συγκέντρωσης  $\text{HCO}_3^-$  του πλάσματος. Τιμές διαφορετικές από τις αναμενόμενες υποδηλώνουν μικτές διαταραχές. Η νεφρική απέκκριση των οξέων επιτυγχάνεται μέσω της ένωσης των  $\text{H}^+$  με ρυθμιστικά διαλύματα των ούρων, ώστε να σχηματίσουν τιτλοποιήσιμα οξέα όπως το φωσφορικό άλας ( $\text{HPO}_4^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{PO}_4^-$ ) ή διαμέσου της αμμωνίας με τη δημιουργία αμμωνίου ( $\text{NH}_3 + \text{H}^+ \rightarrow \text{NH}_4^+$ ). Όταν αυξημένες ποσότητες οξέων πρέπει να απεκκριθούν από τους νεφρούς, η μεγαλύτερη αντιρροπιστική απάντηση είναι η αύξηση της παραγωγής της  $\text{NH}_3$  (που προέρχεται από τον μεταβολισμό της γλουταμίνης), με αποτέλεσμα την αύξηση της απέκκρισης  $\text{NH}_4^+$  στα ούρα.

### 2.1. Αιτιολογία

Η μεταβολική οξέωση μπορεί να προκληθεί κυρίως από δύο μηχανισμούς:

- την ανικανότητα του νεφρού να απεκκρίνει το διαιτητικό φορτίο οξέος και

- την αύξηση παραγωγής οξέος ( $H^+$ ), ως αποτέλεσμα, είτε της προσθήκης οξέος, είτε της απώλειας  $HCO_3^-$ .

Η μειωμένη νεφρική απέκκριση των  $H^+$  παράγει μία ήπια και βαθμιαία ανάπτυξη οξυαιμίας, εφόσον 50-100 mEq από το καθημερινό φορτίο οξέων που δεν απεκκρίνεται, τελικά κατακρατείται. Αντίθετα, μία οξεία αύξηση των  $H^+$  (όπως στη γαλακτική οξέωση), μπορεί να κατακλύσει τη νεφρική απέκκριτική ικανότητα, οδηγώντας σε οξεία και σοβαρή μεταβολική οξέωση.

Η αιτιολογία της μεταβολικής οξέωσης είναι συχνά εμφανής από το ιστορικό και από τον εργαστηριακό έλεγχο (λ.χ. αυξημένη κρεατινίνη στη νεφρική ανεπάρκεια ή υπεργλυκαιμία, κετονουρία και κετοναιμία στη διαβητική κετοξέωση). Επιπλέον, ο υπολογισμός του χάσματος των ανιόντων (XA, anion gap) χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της μεταβολικής οξέωσης, κατηγοριοποιώντας την σε δύο κατηγορίες: μεταβολική οξέωση με αυξημένο και με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων. Στον **πίνακα 2** φαίνονται οι πιο συχνές αιτίες οξείας μεταβολικής οξέωσης με βάση το XA.

Υψηλό XA	Φυσιολογικό XA (υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση)
Γαλακτική οξέωση: D-γαλακτικό οξύ	Γαστρεντερικές απώλειες διπτανθρακικών: διάρροια, παροχέτευση σωλήνα, ή συρίγγια
Κετοξέωση: β-υδροξυβουτυρικό οξύ	Νεφρική απώλεια διπτανθρακικών νεφρική σωληναριακή οξέωση τύπου II
Νεφρική ανεπάρκεια: θειικά, φωσφορικά οξέα	Ουρητηροσιγμοειδοστομία
Πρόσληψη τοξινών (σαλικυλικά, μεθανόλη, αιθυλενογλυκόλη, παραλδεΐδη, θειούχα)	Οξέωση από αραίωση
Μαζική ραβδομύλυση	Επινεφριδιακή ανεπάρκεια

**Πίνακας 2:** Πιθανές αιτίες μεταβολικής οξέωσης ανάλογα με τη μέτρηση του χάσματος ανιόντων

Η μέτρηση του XA βασίζεται στην αρχή της ηλεκτρικής ουδετερότητας και ισούται με τη διαφορά της συγκέντρωσης πλάσματος των κύριων μετρούμενων κατιόντων (νάτριο) και των κύριων μετρούμενων ανιόντων (χλωριούχα και διπτανθρακικά):

$$XA = (Na^+) - (HCO_3^- + Cl^-) \quad (4)$$

Οι φυσιολογικές τιμές του XA κυμαίνονται από 6-10 mEq/L. Το XA επί-

σης ισούται με τη διαφορά ανάμεσα στα μη μετρούμενα ανιόντα και τα μη μετρούμενα κατιόντα:

$$\text{XA} = \text{Μη μετρούμενα ανιόντα} - \text{Μη μετρούμενα κατιόντα} \quad (5)$$

Μία κλινικά σημαντική αύξηση του ΧΑ είναι σχεδόν πάντοτε αποτέλεσμα της αύξησης της συγκέντρωσης των μη μετρούμενων ανιόντων. Το τελευταίο προκαλείται, είτε από αύξηση της συγκέντρωσης της αλβουμίνης στο πλάσμα (λ.χ. αιμοσυμπύκνωση σε υπογκαιμικό ασθενή), είτε από τη συσσώρευση διαφόρων άλλων ανιόντων (όπως γαλακτικό οξύ). Θεωρητικά, η αύξηση του ΧΑ μπορεί να είναι αποτέλεσμα επίσης της μείωσης των μη μετρούμενων κατιόντων (υπασβεστιαμία, υποκαλκαϊμία, υπομαγνησισαμία). Ωστόσο, η συγκέντρωση των κατιόντων είναι πολύ μικρή και μπορούν να αυξήσουν το ΧΑ μόνο από 1-3 mEq/L.

Μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων οφείλεται σε συσσώρευση ενδογενών (γαλακτικό, κετοξέα) ή εξωγενών (μεθανόλη, αιθυλενογλυκόλη, σαλικυλικά) οξέων. Η γαλακτική οξέωση είναι συχνή σε βαριά πάσχοντες ασθενείς. Το γαλακτικό οξύ προέρχεται από το μεταβολισμό του πυροσταφυλικού οξέος και στη συνέχεια μετατρέπεται σχεδόν όλο σε γλυκόζη, κυρίως στο ήπαρ. Η περίσσεια του γαλακτικού μπορεί να αποθηκευτεί όταν υπάρχει αυξημένη παραγωγή ή/και μειωμένη χρήση του. Η γαλακτική οξέωση ορίζεται ως συγκέντρωση των γαλακτικών πλάσματος μεγαλύτερη από 4-5 mEq/L) και λαμβάνει χώρα όταν η παροχή του  $O_2$  στους ιστούς είναι μικρότερη από τις ανάγκες τους. Αυτό μπορεί να συμβεί σε καταστάσεις όπως έντονης άσκησης, κατά τη διάρκεια έντονων τονικοκλονικών επιληπτικών σπασμών και πιο συχνά στο υπογκαιμικό, καρδιογενές ή σηπτικό shock. Στις καταστάσεις αυτές το πυροσταφυλικό οξύ μετατρέπεται σε γαλακτικό και η μείωση της νεφρικής και ηπατικής αιμάτωσης ελαχιστοποιεί τη χρήση του γαλακτικού, εφόσον ο μεταβολισμός του απαιτεί παρουσία  $O_2$ . Στη διαβητική κετοξέωση ο συνδυασμός έλλειψης ινσουλίνης και περίσσειας γλουκαγόνης, οδηγεί σε αυξημένη ηπατική σύνθεση κετοξέων, κυρίως β-υδροξυβουτυρικού και ακετοξικού. Η οξυαιμία μπορεί να είναι βαριά όπως στη γαλακτική οξέωση, αλλά είναι πιο συχνά αναστρέψιμη με την κατάλληλη θεραπεία. Η χορήγηση ινσουλίνης διακόπτει την περαιτέρω σύνθεση των κετοξέων και επιτρέπει στην περίσσειά τους να μεταβολιστούν σε  $HCO_3^-$ , διορθώνοντας έτσι την οξέωση.

Η μεταβολική οξέωση είναι συχνή στους ασθενείς με οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ΟΝΑ) και οφείλεται στην αδυναμία του νεφρού να απεκκρίνει το ημερήσιο φορτίο οξέος. Συνήθως η οξέωση δεν είναι βαριά. Ωστόσο, άλλοι παράγοντες μπορεί να συμβάλλουν στη σοβαρή οξέωση μεταξύ ασθενών με ΟΝΑ, οι οποίοι συχνά είναι βαριά πάσχοντες. Για παράδειγμα, οι ασθενείς με ΟΝΑ λόγω σήψης, τραύματος και πολυοργανικής ανεπάρκειας, συχνά έχουν αυξημένη παραγωγή γαλακτικού οξέος ή κετοξέων. Άλλοι ασθενείς με ΟΝΑ μπορεί να έχουν μεταβολική οξέωση που οφείλεται σε απώλεια  $\text{HCO}_3^-$ , ως αποτέλεσμα διάρροιας ή νεφροσωληναριακής οξέωσης. Αρχικά το ισοζύγιο των οξέων στον οργανισμό διατηρείται λόγω αύξησης της απέκκρισης αμμωνίου από τους λειτουργούντες νεφρώνες. Ωστόσο, η απέκκριση αμμωνίου αρχίζει να φθίνει όταν ο GFR είναι μικρότερος από 50-40 ml/min. Το ΧΑ μπορεί να είναι αυξημένο ή φυσιολογικό.

Στις περιπτώσεις μεταβολικής οξέωσης με αυξημένο ΧΑ και φυσιολογικά επίπεδα κρεατινίνης, γαλακτικού οξέος και απουσία κετονοσωμάτων, θα πρέπει να ελέγχεται ως αιτία η πρόσληψη τοξικών ουσιών (αιθυλενογλυκόλης, μεθανόλης, ισονιαζίδης, σιδήρου και παραλδεΐδης). Μία σπάνια και σοβαρή μορφή οξείας μεταβολικής οξέωσης με αυξημένο ΧΑ είναι η μαζική ραβδομύλυση. Ο μηχανισμός που πιθανολογείται είναι η απελευθέρωση των ιόντων  $\text{H}^+$  και οργανικών ανιόντων από τους κατεστραμμένους ιστούς.

Η διάρροια είναι η συχνότερη αιτία μεταβολικής οξέωσης με φυσιολογικό ΧΑ και οφείλεται σε σημαντική απώλεια  $\text{HCO}_3^-$  από το γαστρεντερικό. Επίσης, απομάκρυνση εκκρίσεων από τη χολή και το πάγκρεας, οι οποίες έχουν υψηλή συγκέντρωση  $\text{HCO}_3^-$  (λ.χ. παροχέτευση σωλήνα ή συρίγγια), μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολική οξέωση, κυρίως αν η υπογκαιμία ή μία υποκείμενη νεφρική νόσος περιορίζει την ικανότητα των νεφρών να προσαρμοστούν, διαμέσου αύξησης της απέκκρισης των  $\text{NH}_4^+$ . Η μεταβολική οξέωση με φυσιολογικό ΧΑ αποτελεί συχνή επιπλοκή στους ασθενείς που υποβάλλονται σε ουρητηροσιγμοειδοστομία και οφείλεται κυρίως σε αντλίες ανταλλαγής  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  που βρίσκονται στο κόλο.

Ένας ιδιαίτερος τύπος οξείας μεταβολικής οξέωσης παρατηρείται στους ασθενείς που λαμβάνουν μεγάλες ποσότητες διαλύματος  $\text{NaCl}$  0,9%. Η οξέωση προκύπτει λόγω μείωσης της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$  από αραιώση (dilutional acidosis). Το ΧΑ παραμένει φυσιολογικό, επειδή το  $\text{Na}^+$  του ορού παραμένει φυσιολογικό, ενώ αυξάνεται σημαντικά το  $\text{Cl}^-$ . Επίσης η

επινεφριδιακή ανεπάρκεια μπορεί να προκαλέσει μεταβολική οξέωση με φυσιολογικό ΧΑ, ως αποτέλεσμα της μείωσης της νεφρικής απέκκρισης των  $H^+$  λόγω έλλειψης αλδοστερόνης.

Ωστόσο, πολλές φορές η διάκριση ανάμεσα στη μεταβολική οξέωση με αυξημένο και φυσιολογικό ΧΑ δεν είναι πάντοτε εύκολη. Για παράδειγμα ασθενείς με διάρροια τείνουν να εμφανίσουν μεταβολική οξέωση με φυσιολογικό ΧΑ, λόγω απώλειας  $HCO_3^-$  στα κόπρανα. Αν η απώλεια υγρών είναι μεγάλη, η επακόλουθη αιμοσυμπύκνωση (που οδηγεί σε υπεραλβουμιναιμία) και η γαλακτική οξέωση (λόγω υποάδρευσης), μπορεί να αυξήσει το ΧΑ. Έτσι λοιπόν, οι μικτές διαταραχές ΟΒΙ μπορούν να υπολογιστούν συγκρίνοντας τη διαφορά ( $\Delta$ ) του ΧΑ με τη διαφορά ( $\Delta$ ) της συγκέντρωσης  $HCO_3^-$  πλάσματος.

$$\Delta\text{ΧΑ}/\Delta\text{HCO}_3^- = (\text{ΧΑ}_{\text{ασθενούς}} - \text{ΧΑ}_{\text{φυσιολογικό}}) / (\text{HCO}_3^-_{\text{φυσιολογικό}} - \text{HCO}_3^-_{\text{ασθενούς}}) \quad (6)$$

Αυτός ο τύπος στηρίζεται στη γνώση ότι σε κάθε mEq οξέος που προστίθεται στον οργανισμό αντιστοιχεί μία ανάλογη μείωση των  $HCO_3^-$ . Η αναλογία  $\Delta\text{ΧΑ}/\Delta\text{HCO}_3^-$  φυσιολογικά είναι μεταξύ 1 και 2 στους ασθενείς με μη επιπλεγμένη μεταβολική οξέωση με υψηλό ΧΑ. Μία αναλογία 1:1 πιθανά οφείλεται σε συνδυασμό οξέωσης με υψηλό ΧΑ και οξέωσης με φυσιολογικό ΧΑ (λ.χ. αιμοσυμπύκνωση και γαλακτική οξέωση σε ασθενή με διάρροια). Αντίθετα μία αναλογία μεγαλύτερη του 2:1, υποδεικνύει ότι η μείωση των  $HCO_3^-$  είναι μικρότερη της αναμενόμενης εξαιτίας της συνύπαρξης μεταβολικής αλκάλωσης.

## 2.2. Κλινική εικόνα

Η μεταβολική οξέωση μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στην αναπνευστική, την καρδιαγγειακή και τη νευρολογική λειτουργία. Η αναπνευστική αντιρρόπηση οδηγεί σε 4-8 φορές αύξηση του κατά λεπτό αερισμού, αρχίζει μέσα σε 1-2 ώρες και φτάνει το μέγιστο σε 12-24 ώρες. Αυτός ο τύπος υπεραερισμού λέγεται αναπνοή Kussmaul, ο οποίος θα πρέπει πάντοτε να εγείρει κλινική υποψία για την παρουσία μεταβολικής οξέωσης. Μία πτώση του  $pH < 7,10$  μπορεί να οδηγήσει σε δυνητικά θανατηφόρες κοιλιακές αρρυθμίες που μπορούν να μειώσουν, τόσο την καρδιακή συσταλτικότητα, όσο και την ινότροπη απάντηση στις κατεχολαμίνες. Επίσης, η μεταβολική

οξέωση μπορεί να προκαλέσει νευρολογική συμπτωματολογία, όπως λήθαργο και κώμα. Τα συμπτώματα αυτά φαίνεται να σχετίζονται περισσότερο με την πτώση του pH στο ENY παρά στο πλάσμα. Γενικά, η νευρολογική συμπτωματολογία είναι λιγότερο σοβαρή στη μεταβολική, παρά στην αναπνευστική οξέωση. Αυτό πιθανά να οφείλεται στο γεγονός ότι το λιποδιαλυτό  $\text{CO}_2$  διαπερνά πιο γρήγορα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, σε σχέση με το υδατοδιαλυτό  $\text{HCO}_3^-$ , παράγοντας μεγαλύτερη πτώση του pH στο ENY.

### 2.3. Θεραπεία

Η θεραπεία της μεταβολικής οξέωσης θα πρέπει να στοχεύει πάντοτε στη θεραπεία της υποκείμενης νόσου που την προκάλεσε, ωστόσο όταν η οξέωση είναι σοβαρή θα πρέπει να λαμβάνονται άμεσα μέτρα για τη διόρθωσή της. Ο αρχικός θεραπευτικός στόχος είναι η αύξηση του  $\text{pH} > 7,2$ , έτσι ώστε να ελαχιστοποιείται η πιθανότητα αρρυθμιών και να αυξάνει η απαντητικότητα στις κατεχολαμίνες. Η χορήγηση διπτανθρακικού νατρίου ( $\text{NaHCO}_3$ ) μπορεί να επιτύχει τη διόρθωση της οξέωσης στις περισσότερες κλινικές καταστάσεις. Ωστόσο, αυτό δεν ισχύει σε περιπτώσεις όπως η γαλακτική οξέωση και η διαβητική κετοξέωση, όπου ο μεταβολισμός των οργανικών οξέων αναγεννά  $\text{HCO}_3^-$ .

Η χορήγηση  $\text{NaHCO}_3$  μπορεί να έχει ανεπιθύμητες ενέργειες. Αυτά κατανέμονται στον οργανισμό σε περίπου 15 min, ενώ η εξισορρόπησή τους σε κυτταρικό επίπεδο χρειάζεται περίπου 2 ώρες. Η χορήγηση μεγάλων ποσοτήτων  $\text{NaHCO}_3^-$  μπορεί να προκαλέσει υπέρτονη υπερνατρίαμια και υπερυδάτωση. Η χορήγηση  $\text{NaHCO}_3^-$  τείνει να μειώσει τον κατά λεπτό αερισμό και να αυξήσει την  $\text{PaCO}_2$ . Όμως, το αυξημένο  $\text{CO}_2$  διαπερνά γρήγορα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, μειώνοντας το pH του ENY επιδεινώνοντας τη νευρολογική συμπτωματολογία. Επίσης, η ενδοφλέβια χορήγηση  $\text{NaHCO}_3$  μπορεί να προκαλέσει απότομη μετατόπιση της καμπύλης της οξυαιμοσφαιρίνης προς τ' αριστερά, αυξάνοντας τη «συγγένεια» της Hb με το  $\text{O}_2$  και να μειώσει την παροχή  $\text{O}_2$  στους ιστούς.

### 3. Οξεία μεταβολική αλκάλωση

Ως μεταβολική αλκάλωση ορίζεται η αύξηση του  $\text{pH} > 7,43$  με αυξημένη συγκέντρωση  $\text{HCO}_3^-$  πλάσματος και αντιρροπιστικό υποαερισμό με επα-

κόλουθη αύξηση της  $\text{PaCO}_2$ . Συγκεκριμένα, η μεταβολική αλκάλωση οφείλεται, είτε σε προσθήκη  $\text{HCO}_3^-$  ή άλλου οργανικού ανιόντος (λ.χ. κιτρικών) που μεταβολίζεται σε  $\text{HCO}_3^-$ , είτε συχνότερα σε απώλεια ιόντων  $\text{H}^+$  από τον γαστρεντερικό σωλήνα και τους νεφρούς. Οι ασθενείς με μεταβολική αλκάλωση είναι σχεδόν πάντοτε υποχλωραιμικοί, εξαιτίας της απώλειας  $\text{Cl}^-$  μαζί με  $\text{H}^+$  στις νεφρικές και γαστρεντερικές απώλειες.

### 3.1. Αιτιολογία

Τα αίτια της μεταβολικής αλκάλωσης φαίνονται στον **πίνακα 3**.

#### I. Απώλεια $\text{H}^+$

Γαστρεντερικές απώλειες (έμετοι, ρινογαστρική αναρρόφηση)

Νεφρικές απώλειες (διουρητικά, υπερέκκριση αλατικορτικοειδών (υπεραλδοστερονισμός), μεταύπερκαπνική αλκάλωση, υπερασβεστιαμία)

Είσοδος  $\text{H}^+$  στα κύτταρα (υποκαλιαιμία)

#### II. Κατακράτηση $\text{HCO}_3^-$

Μαζικές μεταγγίσεις αίματος (τα κιτρικά μεταβολίζονται σε διπτανθρακικά), χορήγηση  $\text{NaHCO}_3$

#### III. Αλκάλωση με συστολή εξωκυττάρου όγκου

Διουρητικά

Γαστρεντερικές απώλειες υγρού με αυξημένη συγκέντρωση  $\text{Cl}^-$  και μειωμένη συγκέντρωση  $\text{HCO}_3^-$

Μεγάλη εφίδρωση σε ασθενείς με κυστική ίνωση

#### Πίνακας 3: Αιτίες μεταβολικής αλκάλωσης

Η ρινογαστρική παροχέτευση και οι έμετοι περιέχουν μεγάλη συγκέντρωση υδροχλωρικού οξέος ( $\text{HCl}$ ) και προκαλούν απώλεια υγρών, αλλά και ιόντων  $\text{H}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  και  $\text{Cl}^-$ . Σε φυσιολογικές συνθήκες η δράση του γαστρικού οξέος αντισταθμίζεται από την έκκριση ισοδύναμης ποσότητας  $\text{HCO}_3^-$  από το πάγκρεας, που διεγείρεται από την είσοδο οξέος στο δωδεκαδάκτυλο. Στην περίπτωση εμέτων δεν υπάρχει ερέθισμα για την έκκριση  $\text{HCO}_3^-$  γιατί το γαστρικό οξύ δεν φτάνει στο δωδεκαδάκτυλο. Έτσι λοιπόν, υπάρχει απώλεια  $\text{H}^+$ , χωρίς ανάλογη έκκριση  $\text{HCO}_3^-$  με αποτέλεσμα ισωσμωτική κατακράτηση των  $\text{HCO}_3^-$  για κάθε  $\text{H}^+$  που χάνεται.

Όσο αφορά τα διουρητικά, η σοβαρότητα της μεταβολικής αλκάλωσης είναι ανάλογη του βαθμού της διουρητικής αγωγής και εξαρτάται από τη συστολή του εξωκυττάρου όγκου και κυρίως από την αυξημένη απώλεια ιόντων  $\text{H}^+$  στα ούρα. Η μεταβολική αλκάλωση λόγω συστολής όγκου (contraction alkalosis) εμφανίζεται, όταν υπάρχει απώλεια μεγάλης ποσό-

τητας υγρών που περιέχουν  $\text{Cl}^-$  και λίγο έως καθόλου  $\text{HCO}_3^-$ , με αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$ . Επίσης, η αλδοστερόνη προωθεί την άμεση απώλεια  $\text{H}^+$  μέσω της  $\text{H}^+$ -ΑΤΡάσης στα αθροιστικά σωληνάκια. Έτσι λοιπόν, εκτός από τον δευτεροπαθή υπεραλδοστερονισμό που επάγεται από την υπογκαιμία, η μεταβολική αλκάλωση μπορεί να προκληθεί και από καταστάσεις πρωτοπαθούς περίσσειας αλδοστερόνης (πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός), με αποτέλεσμα την κατακράτηση  $\text{HCO}_3^-$ , την απώλεια καλίου και την κατακράτηση νατρίου. Η υποκαλιαιμία μπορεί να προκαλέσει μεταβολική αλκάλωση μέσω διακυτταρικής ανταλλαγής ιόντων  $\text{K}^+$  και  $\text{H}^+$ . Μία άλλη αιτία οξείας μεταβολικής αλκάλωσης είναι η κατακράτηση  $\text{HCO}_3^-$  μετά από μαζικές μεταγγίσεις αίματος, ως αποτέλεσμα του μεταβολισμού των κιτρικών σε  $\text{HCO}_3^-$ .

Η αύξηση της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$  στο πλάσμα αποτελεί την αντιρροπιστική απάντηση του νεφρού, σε μία χρόνια αύξηση της  $\text{PaCO}_2$  (υπερκαπνία). Η μηχανική αναπνοή σε ασθενείς της ΜΕΘ μειώνει την  $\text{PaCO}_2$ , ενώ η συγκέντρωση των  $\text{HCO}_3^-$  παραμένει υψηλή, οδηγώντας σε μεταβολική αλκάλωση. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται μεταϋπερκαπνική αλκάλωση (posthypercapnic alkalosis) και μπορεί να παραταθεί αν η περίσσεια των  $\text{HCO}_3^-$  δεν μπορεί να αποβληθεί, λόγω της συνυπάρχουσας υπογκαιμίας. Το φαινόμενο αυτό παρατηρείται συχνά σε ασθενείς με παράξυνη χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) που είναι σε μηχανική υποστήριξη και έχει συνδεθεί με αδυναμία απογαλακτισμού από τον αναπνευστήρα και παραμονή στη ΜΕΘ.

Σε φυσιολογικά άτομα η οξεία φόρτιση με  $\text{HCO}_3^-$  δεν προκαλεί μεταβολική αλκάλωση, καθόσον η περίσσεια  $\text{HCO}_3^-$  απεκκρίνεται γρήγορα στα ούρα. Γι' αυτό το λόγο, η διατήρηση της μεταβολικής αλκάλωσης σχετίζεται με μειωμένη αποβολή  $\text{HCO}_3^-$  από τους νεφρούς. Η αδυναμία αυτή των νεφρών να αποβάλλουν  $\text{HCO}_3^-$  οφείλεται σε υπογκαιμία, υποαλδοστερονισμό, υποκαλιαιμία και υποχλωραιμία. Για παράδειγμα, συχνά παρατηρείται σε ασθενείς των ΜΕΘ με συνεχή παροχέτευση διαμέσου ρινογαστρικού καθετήρα, μεταβολική αλκάλωση που προκαλείται από τη συνεχή απώλεια  $\text{Cl}^-$  και γαστρικών οξέων, αλλά και από την απώλεια υγρών.

Ο οργανισμός τείνει να αντιρροπήσει τη μεταβολική αλκάλωση μέσω του υποαερισμού και της αύξησης της  $\text{PaCO}_2$ . Έχει υπολογιστεί ότι για κάθε αύξηση των  $\text{HCO}_3^-$  κατά 1 mEq/L παρατηρείται αύξηση της  $\text{PaCO}_2$  κατά 0,7 mmHg.



### 3.2. Κλινική εικόνα

Οι ασθενείς με μεταβολική αλκάλωση είναι ασυμπτωματικοί ή μπορεί να παρουσιάζουν μόνο τα συμπτώματα υπογκαιμίας (αδυναμία, μυικές κράμπες, ορθοστατική ζάλη) και της υποκαλιαιμίας (πολυουρία, πολυδιψία, μυική αδυναμία). Αντίθετα, συμπτώματα που συσχετίζονται άμεσα με την αλκαλαιμία, όπως παραισθησίες και τετανία, παρατηρούνται εξαιρετικά σπάνια.

### 3.3. Διάγνωση και θεραπεία

Ο προσδιορισμός του  $\text{Cl}^-$  στα ούρα είναι ιδιαίτερα χρήσιμος, τόσο για τη διαγνωστική προσέγγιση ασθενών με μεταβολική αλκάλωση, όσο και για την ανταπόκριση στη θεραπευτική αγωγή. Έτσι, ασθενείς με  $\text{Cl}^-$  ούρων  $<15$  mEq/L έχουν μεταβολική αλκάλωση που οφείλεται σε ένδεια όγκου όπως εμέτους, ρινογαστρική αναρρόφηση ή χορήγηση διουρητικών και η μεταβολική αλκάλωση διορθώνεται γρήγορα με τη χορήγηση διαλύματος  $\text{NaCl}$  0,9% (αλκάλωση που ανταποκρίνεται στα χλωριούχα). Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας μπορεί να παρακολουθείται μέσω της μέτρησης του pH των ούρων. Πριν τη θεραπεία το pH των ούρων είναι  $<5,5$  αποτέλεσμα της αυξημένης απέκκρισης  $\text{H}^+$ . Όταν ο όγκος και η αποκατάσταση του  $\text{Cl}^-$  είναι επαρκή, ώστε να επιτρέψουν στην περίσσεια  $\text{HCO}_3^-$  να απεκκριθούν, το pH των ούρων είναι  $>7,0$ .

Αντίθετα, αν η συγκέντρωση του  $\text{Cl}^-$  των ούρων είναι  $>20$  mEq/L, πιθανά πρόκειται για περίσσεια αλατοκορτικοειδών ή βαριά υποκαλιαιμία και η μεταβολική αλκάλωση δεν διορθώνεται με τη χορήγηση διαλύματος φυσιολογικού ορού (χλωριοανθεκτική αλκάλωση). Σ' αυτές τις περιπτώσεις η θεραπεία συνίσταται στη διόρθωση της υπεύθυνης διαταραχής και στην αναπλήρωση των ελλειμμάτων καλίου με τη χορήγηση  $\text{KCl}$ . Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση ήπατος ή νεφρωσικό σύνδρομο, μπορεί να αναπτύξουν μεταβολική αλκάλωση μετά από διουρητική αγωγή και αποτελεί αντένδειξη η χορήγηση ισότονου διαλύματος  $\text{NaCl}$ . Σ' αυτές τις περιπτώσεις είναι δυνατό να χορηγηθεί ακεταζολαμίδη ή να διενεργηθεί συνεδρία αιμοκάθαρση. Η μεταβολική αλκάλωση οφειλόμενη σε περίσσεια αλατοκορτικοειδών μπορεί να αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά με τη χορήγηση σπιρονολακτόνης. Το φάρμακο αναστέλλει τη δραστηριότητα της

καρβονικής ανυδράσης, αυξάνει τη νεφρική απέκκριση  $\text{HCO}_3^-$  και βελτιώνει την αλκαλαιμία.

#### 4. Οξεία αναπνευστική οξέωση

Η αναπνευστική οξέωση σχετίζεται με διαδικασίες που αυξάνουν την  $\text{PaCO}_2$  και έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση του pH. Σχεδόν πάντοτε είναι αποτέλεσμα διαταραχής του κυψελιδικού αερισμού και όχι της αύξησης της παραγωγής του  $\text{CO}_2$ . Ο κυψελιδικός αερισμός παρέχει το απαραίτητο  $\text{O}_2$  για τον οξειδωτικό μεταβολισμό, αποβάλλοντας το  $\text{CO}_2$  που παράγεται. Φυσιολογικά ο κυψελιδικός αερισμός ρυθμίζεται από τους κεντρικούς χημειούποδοχείς του αναπνευστικού κέντρου στον προμήκη και τους περιφερικούς χημειούποδοχείς στα καρωτιδικά και αορτικά σωματίδια, που βρίσκονται στη διακλάδωση των καρωτίδων και στο αορτικό τόξο, αντίστοιχα. Τα φυσιολογικά ερεθίσματα για την αναπνοή είναι η μείωση της  $\text{PaO}_2$  (υποξαιμία) και η αύξηση της αρτηριακής  $\text{PaCO}_2$ . Το  $\text{CO}_2$  είναι το σημαντικότερο ερέθισμα για την αναπνοή και ο κατά λεπτό αερισμός ενισχύεται ακόμη και από μικρές αυξήσεις της  $\text{PaCO}_2$ . Αντίθετα, η υποξαιμία δεν αρχίζει να αποτελεί διεγέρτη του αερισμού έως ότου η  $\text{PaO}_2$  είναι <50-60 mmHg. Το ερέθισμα για την αύξηση του κυψελιδικού αερισμού ως απάντηση στην αύξηση παραγωγής του  $\text{CO}_2$  γίνεται κυρίως διαμέσου των μεταβολών της συγκέντρωσης των  $\text{H}^+$  του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY), στους χημειούποδοχείς του αναπνευστικού κέντρου στον προμήκη.

Στην οξεία αναπνευστική οξέωση, η αντιρρόπηση πραγματοποιείται σε δύο βήματα. Η αρχική απόκριση είναι τα ενδοκυττάρια ρυθμιστικά διαλύματα (συμπεριλαμβανομένης της Hb στα ερυθρά αιμοσφαίρια), τα οποία δρουν μέσα σε μερικά min, έως και κάποιες ώρες. Το  $\text{CO}_2$  που παράγεται από τον ενδογενή μεταβολισμό αν και δεν είναι οξύ, όταν βρίσκεται στο αίμα αντιδρά με το  $\text{H}_2\text{O}$ , με αποτέλεσμα το σχηματισμό  $\text{H}_2\text{CO}_3$ . Το ασθενές αυτό οξύ, αντιδρά με την Hb στο εσωτερικό των ερυθρών αιμοσφαιρίων, με αποτέλεσμα το σχηματισμό  $\text{HCO}_3^-$ . Αυτά με τη σειρά τους, εξέρχονται από το ερυθροκύτταρο, σε ανταλλαγή με τα ιόντα  $\text{Cl}^-$ . Ως αποτέλεσμα αυξάνονται σε μικρό βαθμό τα  $\text{HCO}_3^-$ , περίπου 1 mEq/L για κάθε αύξηση κατά 10 mmHg της  $\text{PaCO}_2$ . Αυτή η διαδικασία αναστρέφεται στις κυψελίδες, όπου η υδροξυαιμοσφαιρίνη οξυγονώνεται και ελευθερώνει  $\text{H}^+$  που αντιδρούν με τα  $\text{HCO}_3^-$ , με αποτέλεσμα το σχηματισμό  $\text{H}_2\text{CO}_3$ . Το  $\text{H}_2\text{CO}_3$  είναι ασταθές

και διασπάται σε  $H_2O$  και  $CO_2$  που αποβάλλεται με την αναπνοή. Το δεύτερο βήμα είναι η αντιρρόπηση των νεφρών, που ολοκληρώνεται μετά από 3-5 ημέρες και προκαλεί αυξημένη νεφρική έκκριση  $H^+$ , με αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης  $HCO_3^-$  στο πλάσμα. Επειδή η ολοκλήρωση της νεφρικής απάντησης καθυστερεί, η προστασία του εξωκυττάριου pH στην οξεία αναπνευστική οξέωση είναι λιγότερο αποτελεσματική, σε σχέση με αυτή στη χρόνια αναπνευστική οξέωση. Η αναμενόμενη αλλαγή στο pH λόγω της οξείας αναπνευστικής οξέωσης μπορεί να εκτιμηθεί με την ακόλουθη εξίσωση:

$$\text{Μεταβολή στο pH} = 0,008 \times (40 - PaCO_2) \quad (7)$$

Μία πρωτοπαθής οξεία αναπνευστική οξέωση σπάνια σχετίζεται με συγκέντρωση  $HCO_3^-$  πλάσματος μεγαλύτερη από 32 mEq/L και υποδηλώνει παρουσία μικτής διαταραχής και συγκεκριμένα μεταβολικής αλκάλωσης.

#### 4.1. Αιτιολογία

Οι συχνότερες αιτίες της οξείας αναπνευστικής οξέωσης περιλαμβάνουν:

- διαταραχές στην ανταλλαγή αερίων στο πνευμονικό τριχοειδές (έξαρση διαφόρων πνευμονικών νόσων, όπως άσθμα και πνευμονία, πνευμονικό οίδημα, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) και πνευμοθώρακας),
- καταστολή του αναπνευστικού κέντρου (υπερδοσολογία οπιοειδών, καρδιακή ανακοπή, κεντρική υπνική άπνοια),
- διαταραχές των αναπνευστικών μυών και του θωρακικού τοιχώματος (μυασθενική κρίση, σύνδρομο Guillain-Barre, σοβαρή υποκαλιαιμία ή υποφωσφαταιμία, περιοδική παράλυση),
- απόφραξη ανώτερων και κατώτερων αεραγωγών (λαρυγγόσπασμος, εισρόφηση ξένων σωμάτων ή εμετού, σοβαρός βρογχόσπασμος, αποφρακτική υπνική άπνοια) και
- μηχανικός αερισμός (Πίν. 4).

---

### **I. Καταστολή αναπνευστικού κέντρου**

Φάρμακα: οπιοειδή, αναλγητικά, κατασταλτικά του ΚΝΣ  
Χορήγηση O<sub>2</sub> σε χρόνια υπερκαπνικούς ασθενείς  
Καρδιακή ανακοπή  
Κεντρική υπνική άπνοια

### **II. Παθολογίες των αναπνευστικών μυών και του θωρακικού τοιχώματος**

Μυασθενική κρίση, περιοδική παράλυση, συνδ. Guillain-Barrè, σοβαρή υποκαλιαμία, υποφωσφαταιμία

### **III. Απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού**

Εισρόφηση  
Αποφρακτική υπνική άπνοια  
Λαρυγγόσπασμος

### **IV. Παθολογίες που επηρεάζουν την ανταλλαγή αερίων στα κυψελιδικά τριχοειδή αγγεία**

Παρόξυνση πνευμονικών νόσων  
ARDS  
Οξύ καρδιογενές πνευμονικό οίδημα  
Άσθμα ή πνευμονία  
Πνευμοθώρακας-αιμοθώρακας

---

#### ***Πίνακας 4: Αιτίες οξείας και χρόνιας αναπνευστικής οξέωσης***

Το σύνδρομο της υπνικής άπνοιας χαρακτηρίζεται από πολλαπλά επεισόδια άπνοιας κατά τη διάρκεια της νύχτας, τα οποία συνοδεύονται από σύντομες περιόδους αφύπνισης, λόγω της υποξαιμίας και της υποκαπνίας. Διακρίνονται τρεις τύποι υπνικής άπνοιας:

- *κεντρική*, όπου σπάνιες εγκεφαλικές διαταραχές εμπλέκονται με το κέντρο της αναπνοής,
- *αποφρακτική*, στην οποία υπάρχει μία παθητική πτώση (collapse) των φαρυγγικών μυών κατά τη διάρκεια της εισπνοής, έτσι ώστε ο αεραγωγός να αποφράσσεται από την μετατόπιση της γλώσσας και της μαλθακής υπερώας στον οπίσθιο στοματοφάρυγγα και
- *μικτή κεντρική και αποφρακτική*.

Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν κάποιο βαθμό αποφρακτικής συνιστώσας, που εκδηλώνεται ως έντονο ροχαλητό. Η παχυσαρκία, ο υποθυρεοειδισμός, οι υπερτροφικές αμυγδαλές και η ρινική απόφραξη μπορεί να συμβάλλουν στην ανάπτυξη της αναπνευστικής απόφραξης. Η χρόνια υπερκαπνία είναι σχετικά σπάνια στο σύνδρομο της υπνικής άπνοιας, επειδή το CO<sub>2</sub> που κατακρατείται κατά τη διάρκεια των επεισοδίων άπνοιας, αποβάλλεται όταν ο ασθενής είναι ξυπνητός και έτσι ο αερισμός είναι σχετικά φυσιολογικός.

Ο μηχανικός αερισμός μπορεί να συσχετιστεί με υπερκαπνία, αν ο ρυθμός του αποτελεσματικού κυψελιδικού αερισμού είναι ανεπαρκής. Στους ασθενείς στους οποίους ο αερισμός είναι σταθερός, μπορεί να κατακρατηθεί το CO<sub>2</sub>, όταν

η παραγωγή του αυξάνεται. Αυτό μπορεί να συμβεί με τη χορήγηση  $\text{NaHCO}_3$  για τη θεραπεία γαλακτικής οξέωσης, κατά τη διάρκεια καρδιοαναπνευστικής ανάνηψης ή με την υπερισίτιση (εντερική ή παρεντερική διατροφή).

#### **4.2. Κλινική εικόνα**

Η σοβαρή οξεία αναπνευστική οξέωση μπορεί να παρουσιαστεί με νευρολογικά συμπτώματα, όπως κεφαλαλγία, διαταραχές της όρασης, νευρική κώπωση και ανησυχία, που μπορούν να εξελιχθούν σε τρόμο, παραισθήσεις και υπνηλία μέχρι και κώμα. Η πίεση του  $\text{ENY}$  είναι υψηλή και μπορεί να εμφανιστεί οίδημα των οπτικών θηλών. Αυτό οφείλεται εν μέρει στην αύξηση της εγκεφαλικής αιματικής ροής. Όπως προαναφέρθηκε, τα συμπτώματα αυτά πιθανά να σχετίζονται κυρίως με την πτώση του  $\text{pH}$  στο  $\text{ENY}$  λόγω της πιο γρήγορης μετακίνησης του  $\text{CO}_2$  σε σχέση με το  $\text{HCO}_3^-$  διαμέσου του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, προκαλώντας μεγαλύτερη πτώση του  $\text{pH}$  στο  $\text{ENY}$ . Εκτός από τις νευρολογικές διαταραχές, άλλα συμπτώματα είναι οι αρρυθμίες και η αγγειοδιαστολή που μπορεί να προκαλέσει σοβαρή υπόταση όταν το  $\text{pH}$  είναι  $<7,1$ .

#### **4.3. Θεραπεία**

Οι ασθενείς με αναπνευστική οξέωση συνήθως παρουσιάζουν υπερκαπνία και υποξυγοναιμία. Η χορήγηση  $\text{O}_2$  διορθώνει την υποξυγοναιμία, αλλά για να θεραπευτεί η υπερκαπνία πρέπει να αυξηθεί ο κυψελιδικός αερισμός. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί θεραπεύοντας την πρωτοπαθή πνευμονική νόσο (λ.χ. βρογχοδιασταλτικά και κορτικοειδή στο άσθμα) ή με τη χρήση μηχανικού αερισμού (επεμβατικού ή μη επεμβατικού). Η χορήγηση  $\text{HCO}_3^-$  μπορεί να επιδεινώσει την οξέωση σε κυτταρικό επίπεδο.

### **5. Οξεία αναπνευστική αλκάλωση**

Η αναπνευστική αλκάλωση είναι μία κλινική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από αρτηριακό  $\text{pH} > 7,40$  με συνοδό υποκαπνία ( $\text{PaCO}_2 < 40 \text{ mmHg}$ ) και αντιρροπιστική μείωση της συγκέντρωσης  $\text{HCO}_3^-$  πλάσματος. Μία πρωταρχική μείωση της  $\text{PaCO}_2$  συμβαίνει όταν ο κυψελιδικός αερισμός αυξάνεται σ' ένα επίπεδο πέρα από αυτό που χρειάζεται για να αποβληθεί

το καθημερινό φορτίο του  $\text{CO}_2$  που παράγεται με το μεταβολισμό. Σύμφωνα με το νόμο δράσης των μαζών (εξίσωση 3), φαίνεται ότι η μείωση της εξωκυττάριας συγκέντρωσης  $\text{H}^+$  που διεγείρεται από την υποκαπνία, μπορεί να ελαχιστοποιηθεί διαμέσου μείωσης της συγκέντρωσης  $\text{HCO}_3^-$ . Αυτός ο προστατευτικός μηχανισμός γίνεται σε δύο στάδια:

- μία ταχεία εξουδετέρωση των  $\text{HCO}_3^-$  από τα ενδοκυττάρια ρυθμιστικά διαλύματα και
- μία μεταγενέστερη μείωση της νεφρικής απέκκρισης των οξέων.

Περίπου 10 min μετά την έναρξη της αναπνευστικής αλκάλωσης, τα ιόντα  $\text{H}^+$  που προέρχονται από τα κυτταρικά ρυθμιστικά διαλύματα (των πρωτεϊνών, των φωσφορικών και της Hb), μετακινούνται από τα κύτταρα προς τον εξωκυττάριο χώρο και στη συνέχεια συνδέονται με τα  $\text{HCO}_3^-$ , προκαλώντας τη μείωση της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$  του πλάσματος. Σε γενικές γραμμές, αρκετά ιόντα  $\text{H}^+$  μπαίνουν στο εξωκυττάριο υγρό για να μειώσουν τη συγκέντρωση των  $\text{HCO}_3^-$  του πλάσματος κατά 2 mEq/L, για κάθε μείωση της  $\text{PaCO}_2$  κατά 10 mmHg.

### 5.1. Αιτιολογία

Σημαντικός μηχανισμός πρόκλησης υπεραερισμού και επομένως αναπνευστικής αλκάλωσης είναι η άμεση διέγερση του αναπνευστικού κέντρου που παρατηρείται σε διάφορες νόσους. Ορισμένα παραδείγματα είναι ο ψυχογενής ή εκούσιος υπεραερισμός, ο πόνος, το άγχος, ο υψηλός πυρετός, η σηψαιμία από Gram (-) βακτηρίδια, φάρμακα (σαλικυλικά, ναλοξόνη και μεθυλξανθίνες). Επίσης, διάφορα νοσήματα του ΚΝΣ, όπως κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, η υπαραχνοειδής αιμορραγία, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, οι όγκοι, οι λοιμώξεις (μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα), μπορούν να προκαλέσουν αναπνευστική αλκάλωση. Στους όγκους της γέφυρας του εγκεφάλου η αύξηση του κυψελιδικού αερισμού είναι αποτέλεσμα μείωσης του pH του ΕΝΥ, λόγω τοπικής παραγωγής γαλακτικού οξέος. Άλλες αιτίες είναι η ηπατική ανεπάρκεια, λόγω συσσώρευση της  $\text{NH}_3$  και άλλων αμινών, με αποτέλεσμα τη διέγερση του ΚΝΣ και την αύξηση του κυψελιδικού αερισμού, η κύηση λόγω αυξημένης έκκρισης προγεστερόνης που διεγείρει το κέντρο της αναπνοής και η ταχεία διόρθωση της μεταβολικής οξέωσης. Στην περίπτωση αυτή η χορήγηση  $\text{NaHCO}_3$  αυξάνει την εξωκυττάρια συγκέντρωση  $\text{HCO}_3^-$  και το pH. Όσο αυξάνεται το pH, προκαλείται μείωση

του αντιρροπιστικού υπεραερισμού και μέτρια αύξηση της  $\text{PaCO}_2$  διαμέσου των περιφερικών χημειούποδοχέων. Ο εγκέφαλος αντιλαμβάνεται μόνο την υψηλότερη  $\text{PaCO}_2$  επειδή είναι ευκολότερη η διέλευση του  $\text{CO}_2$  παρά των  $\text{HCO}_3^-$  από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, με αποτέλεσμα την παράδοση πτώση του pH του ENY που παρατείνει τον κυψελιδικό υπεραερισμό. Επίσης, η αναπνευστική αλκάλωση είναι κοινό εύρημα σε διάφορα αναπνευστικά νοσήματα, όπως πνευμονίες, πνευμονική εμβολή και διάμεση ίνωση. Σε σπάνιες περιπτώσεις ο μηχανικός αερισμός μπορεί να προκαλέσει αναπνευστική αλκάλωση όπου επιβάλλεται αναγκαστικός υπεραερισμός, σε μία προσπάθεια να διορθωθεί η υποξαιμία (**Πίν. 5**).

---

### **I. Υποξαιμία**

Πνευμονικές ασθένειες: πνευμονία, διάμεση ίνωση, εμβολή οίδημα  
Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια  
Υπόταση ή σοβαρή αναιμία

### **II. Άμεση διέγερση του αναπνευστικού κέντρου**

Ψυχογενής ή εκούσιος υπεραερισμός  
Πυρετός  
Πόνος  
Ηπατική ανεπάρκεια  
Σηψαιμία από gram (-) βακτηρίδια  
Φάρμακα (σαλικυλικά, ναλοξόνη, μεθυλξανθίνες)  
Εγκυμοσύνη  
Νευρολογικές διαταραχές: κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, η υπαραχνοειδής αιμορραγία, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, οι όγκοι, οι λοιμώξεις

### **III. Μηχανικός αερισμός**

---

*Πίνακας 5: Αιτίες αναπνευστικής αλκάλωσης*

## **5.2. Κλινική εικόνα**

Τα συμπτώματα της αναπνευστικής αλκάλωσης σχετίζονται με αύξηση της ερεθισιμότητας του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος και περιλαμβάνουν σύγχυση, ζάλη, σπανιότερα επιληπτικές κρίσεις και παραισθησίες κάτω άκρων. Υπερκοιλιακές και κοιλιακές αρρυθμίες μπορεί να συμβούν κυρίως σε βαριά πάσχοντες ασθενείς. Αυτές οι διαταραχές πιθανά σχετίζονται με την ικανότητα της αλκάλωσης να διαταράσσει την εγκεφαλική λειτουργία και να αυξάνει την ερεθισιμότητα της μεμβράνης. Επίσης μειώνει την εγκεφαλική αιματική ροή (έως 30-40% αν η  $\text{PaCO}_2$  μειώνεται κατά 20 mmHg), γεγονός που συμβάλλει στη νευρολογική συμπτωματολογία. Οι παραπάνω διαταραχές συμβαίνουν κυρίως στην οξεία αναπνευστική αλκάλωση όταν η  $\text{PaCO}_2$  μειωθεί κάτω από 25-30 mmHg.

Επίσης, πολλοί ασθενείς με σοβαρή αναπνευστική αλκάλωση εμφανίζουν μείωση της συγκέντρωσης του φωσφόρου. Αυτό οφείλεται σε μία ταχεία μετακίνηση φωσφορικών από το εξωκυττάριο υγρό ενδοκυττάρια.

### 5.3. Θεραπεία

Η θεραπεία της αναπνευστικής αλκάλωσης πρέπει να στοχεύει στη διόρθωση της υποκείμενης νόσου. Σε περιπτώσεις συμπτωματικών ασθενών η αύξηση της  $\text{PaCO}_2$  στον εισπνεόμενο αέρα (λ.χ. αναπνοή σε χάρτινη σακούλα), μπορεί να διορθώσει μερικώς τα συμπτώματα. Το pH πρέπει να παρακολουθείται στενά, γιατί η αντιροπιστική μείωση της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$  πλάσματος μπορεί να προκαλέσει μεταβολική οξέωση, η οποία ωστόσο είναι ήπια

## 6. Βιβλιογραφία

1. Halperin ML, Jungas RL. Metabolic production and renal disposal of hydrogen ions. *Kidney Int* 1983; 24(6):709-713.
2. Hamm LL, Nakhoul N, Hering-Smith KS. Acid-base homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10(12): 2232-2242.
3. Μαυροματίδης Κ. Πηγές υδρογονοϊόντων. Στο: Κ. Μαυροματίδης (eds). Διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας, Θεσσαλονίκη, University Studio Press, 1995, σελ. 30-31.
4. Kurtz I, Maher T, Hulter HN. Effect of diet on plasma acid-base composition in normal humans. *Kidney Int* 1983; 24: 670-680.
5. Hamm LL, Simon EE. Roles and mechanisms of urinary buffer excretion. *Am J Physiol* 1987; 253(4): 595-605.
6. Mecher C, Rackow EC, Astiz ME, Weil MH. Unaccounted for anion in metabolic acidosis during severe sepsis in humans. *Crit Care Med* 1991; 19(5): 705-711.
7. Madias NE. Lactic acidosis. *Kidney Int* 1986; 29: 752-774.
8. Sabatini S, Kurtzman NA. Bicarbonate therapy in severe metabolic acidosis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(4): 692-695.
9. Adroque HJ, Gennari FJ, Galla JH, et al. Assessing acid-base disorder. *Kidney Int* 2009; 76: 1239-1247.
10. Davenport A. Dilutional acidosis or uncovered cellular metabo-



lism? Intensive Care Med 2009; 35(12): 2009-2011.

11. Sabatini S, Kurtzman NA. The maintenance of metabolic alkalosis: factors which decrease bicarbonate excretion. *Kidney Int* 1984; 25(2): 357-361.

12. Robinson TD, Freiberg DB, Regnis JA, Young IH. The role of hypoventilation and ventilation-perfusion redistribution in oxygen-induced hypercapnia during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 16: 1524-1529.

13. Kelly AM, Kyle E, McAlpine R. Venous pCO<sub>2</sub> and pH can be used to screen for significant hypercarbia in emergency patients with acute respiratory disease. *J Emerg Med* 2002; 22: 15-19.

14. O'Donnell DE, Ora J, Webb KA, et al. Mechanisms of activity-related dyspnea in pulmonary diseases. *Respir Physiol Neurobiol* 2009; 167: 116-132.

15. Arbus GS, Herbert LA, Levesque PR, et al. Characterization and clinical application of the "significance band" for acute respiratory alkalosis. *N Engl J Med* 1969; 280: 117-123.

## Ερωτήσεις

**1. Ποιο από τα παρακάτω ισχύει για το ρυθμιστικό σύστημα των διτανθρακικών;**

α) Αποτελεί το κύριο ρυθμιστικό διάλυμα του οργανισμού;

β) Είναι ανοιχτό;

γ) Δρα κυρίως εξωκυττάρια;

δ). Η σταθερά διαστάσεώς του ( $pK$ ) ισούται με 6,1;

ε) Όλα τα παραπάνω;

**2. Ποια από τις παρακάτω αιτίες προκαλεί μεταβολική οξέωση με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων;**

α) Διάρροια;

β) Γαλακτική οξέωση;

γ) Νεφροσωληναριακή οξέωση τύπου II;

δ) Μαζική ραβδομύωση;

ε) α+γ;

στ) β+δ;

**3. Ποιο από τα παρακάτω ισχύει για τη θεραπεία της οξείας μεταβολικής οξέωσης;**

- α) Αρχικός στόχος η αύξηση του  $pH > 7,2$ ;
- β) Η χορήγηση  $NaHCO_3$  επιτυγχάνει τη διόρθωση στις περισσότερες καταστάσεις;
- γ) Η χορήγηση  $NaHCO_3$  μπορεί να προκαλέσει υπερνατριαιμία και υπερυδάτωση;
- δ) Η χορήγηση  $NaHCO_3$  δεν συστήνεται στη διαβητική κετοξέωση;
- ε) Όλα τα παραπάνω;

**4. Ποιο από τα παρακάτω ισχύει για τη θεραπεία της μεταβολικής αλκάλωσης;**

- α) Ο προσδιορισμός του  $Cl^-$  στα ούρα χρησιμεύει στην ανταπόκριση στη θεραπεία;
- β) Ο προσδιορισμός του  $pH$  των ούρων δεν χρησιμεύει στην ανταπόκριση στη θεραπεία;
- γ) Σε  $Cl^-$  των ούρων  $> 20 \text{ mEq/L}$  συστήνεται η χορήγηση  $NaCl$ ;
- δ)  $Cl^-$  ούρων  $< 15 \text{ mEq/L}$  σημαίνει μεταβολική αλκάλωση που οφείλεται σε ένδεια όγκου;
- ε) β+γ;
- στ) α+δ;

**5. Ποιο από τα παρακάτω είναι σωστό για την κλινική εικόνα της αναπνευστικής οξέωσης;**

- α) Προεξάρχουν τα καρδιολογικά συμπτώματα;
- β) Προεξάρχουν τα νευρολογικά συμπτώματα;
- γ) Παρατηρείται πτώση του  $pH$  στο  $ENY$ ;
- δ) Δεν παρατηρείται οίδημα οπτικών θηλών;
- ε) α+δ
- στ) β+γ;

**Απαντήσεις**

- 1. ε
- 2. ε
- 3. ε
- 4. στ
- 5. στ

## Γαλακτική οξέωση

*Ευάγγελος Γιαννάτος*

Διευθυντής ΕΣΥ, Μονάδας Τεχνητού νεφρού, Γενικό Νοσ. Κεφαλονιάς

**(Δεν παραδόθηκε κείμενο)**

## Χρήση διπτανθρακικών σε διαβητική κετοξέωση και γαλακτική οξέωση

**Πελαγία Κρίκη,**

Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Α', Νεφρολογική κλινική  
Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης

### Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Γαλακτική οξέωση
3. Ποιες οι αρνητικές επιπτώσεις της οξυαιμίας; Πότε εμφανίζονται;
4. Ποιες είναι οι πιθανές παρενέργειες από τη χρήση διπτανθρακικών;
5. Σε ποιους ασθενείς πρέπει να χορηγούνται διπτανθρακικά - Ποιος είναι ο στόχος της θεραπείας
6. Πώς πρέπει να γίνεται η χορήγηση;
7. Άλλα μέσα διόρθωσης της οξέωσης
8. Διαβητική κετοξέωση
9. Βιβλιογραφία

### Κύρια σημεία

- Η γαλακτική οξέωση και η διαβητική κετοξέωση ανήκουν στις μεταβολικές οξεώσεις με αυξημένο χάσμα ανιόντων. Προκύπτουν δηλαδή όχι από αληθή απώλεια διπτανθρακικών, αλλά από παραγωγή ενός ανιόντος το οποίο όταν μεταβολιστεί μπορεί να αναγεννήσει διπτανθρακικά
- Η χρήση των διπτανθρακικών στην αντιμετώπισή τους παραμένει αμφιλεγόμενη
- Δεν υπάρχουν μελέτες που να αποδεικνύουν κλινικό όφελος από τη χρήση των διπτανθρακικών
- Όταν χορηγούνται τα διπτανθρακικά, είναι προτιμότερο να δίνονται με ισοσωματικά διαλύματα σε αργή έγχυση

### 1. Εισαγωγή

Η μεταβολική οξέωση διακρίνεται στις περιπτώσεις με απώλεια διπτανθρακικών (από το γαστρεντερικό ή τους νεφρούς), σ' αυτές λόγω αδυναμίας απομάκρυνσης οξέων και σ' εκείνες με αυξημένο φορτίο οξέων. Στην τελευταία ομάδα ανήκει η εξωγενής χορήγηση (λ.χ. παρεντερική διατροφή), η εξωγενής λήψη δηλητηρίων ή φαρμάκων (μεθανόλη, σαλικυλικά), η αυξημένη ενδογενής παραγωγή (λ.χ. ραβδομυόλυση) και οι μεταβολι-

κές διαταραχές (γαλακτική και κετοξέωση). Οι δύο τελευταίες χαρακτηρίζονται από αυξημένο χάσμα ανιόντων (ΧΑ), που ουσιαστικά σημαίνει την άθροιση οξέος<sup>(1)</sup>. Η βαρύτητα της μεταβολικής οξέωσης διακρίνεται σε ήπια (pH=7,3-7,34), σοβαρή (pH=7,20-7,29) και πολύ σοβαρή (pH<7,20)<sup>(2)</sup>. Αν ο αερισμός είναι επαρκής, αυτό αντιστοιχεί σε συγκέντρωση διττανθρακικών (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) 20 mEq/L, 10-19 mEq/L και <10 mEq/L αντίστοιχα. Η γαλακτική οξέωση και η διαβητική κετοξέωση ανήκουν στην πλειονότητα (>70%) των σοβαρών περιπτώσεων που απαιτούν επείγουσα θεραπεία<sup>(3)</sup>.

## 2. Γαλακτική οξέωση

Πρόκειται για μία από τις συχνότερες αιτίες μεταβολικής οξέωσης με αυξημένο ΧΑ. Χαρακτηρίζεται από οξυαιμία (pH<7,35 με HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>≤20 mEq/L), με συγκέντρωση γαλακτικών ≥5 mEq/L<sup>(4)</sup>.

Τα γαλακτικά είναι το τελικό προϊόν του αναερόβιου μεταβολισμού της γλυκόζης και σχηματίζονται από την αναστρέψιμη αναγωγή του πυρουβικού, με την καταλυτική δράση της γαλακτικής δεϋδρογενάσης και την ταυτόχρονη αναγέννηση NAD<sup>+</sup> (αντίδραση 1).

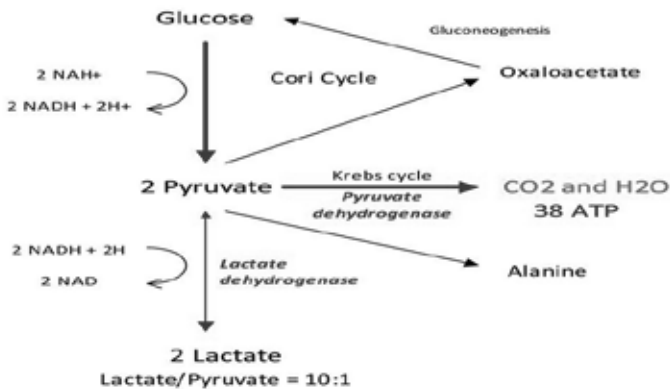


Με παρουσία οξυγόνου, το πυρουβικό καρβοξυλιώνεται στα μιτοχόνδρια σε ακετυλοσυνένζυμο Α (ακετυλοCoA), το οποίο στον κύκλο του Krebs αποδομείται σε CO<sub>2</sub> και H<sub>2</sub>O, με ταυτόχρονη παραγωγή συνολικά 36 μορίων ATP, υπό τη δράση της πυροσταφυλικής δεϋδρογενάσης. Στα μιτοχόνδρια επίσης, με την καταλυτική δράση της πυροσταφυλικής καρβοξυλάσης μέσω του κύκλου Cori, το πυρουβικό οδηγεί στο σχηματισμό γλυκόζης (γλυκονεογένεση)<sup>(5,6)</sup>.

Η παραγωγή των γαλακτικών με βάση την αντίδραση 1 εξαρτάται από τη συγκέντρωση του πυρουβικού, από το οξειδοαναγωγικό δυναμικό του κυττάρου [NADH<sup>+</sup>/NAD<sup>+</sup>] και από τη συγκέντρωση πρωτονίων, αφού η οξέωση μειώνει τη δράση της φωσφοφρουκτοκινάσης και έτσι μειώνει την παραγωγή γαλακτικών. Καθημερινά παράγονται γαλακτικά απ' όλα τα κύτταρα (ερυθρά, μυικά, εγκεφαλικά, κύτταρα του γαστρεντερικού βλεννογόνου) με ρυθμό 15-20 mEq/kgBΣ, δηλαδή παράγονται περίπου 1.500 mEq/24ωρο.

Ωστόσο, η συγκέντρωση των γαλακτικών διατηρείται σταθερή σε επίπεδα 1-1,5 mEq/L. Η αντίστοιχη του πυρουβικού είναι 0,1 mEq/L. Έτσι ο λόγος γαλακτικού/πυρουβικού υπό φυσιολογικές συνθήκες είναι 10/1<sup>(7)</sup>.

Ο μεταβολισμός των γαλακτικών γίνεται στο ήπαρ (50-60%), διαμέσου επανασχηματισμού πυρουβικού, το οποίο στη συνέχεια οξειδώνεται ή συμμετέχει στη νεογλυκογένεση (**Εικ. 1**). Επίσης, οι νεφροί συμμετέχουν στο μεταβολισμό των γαλακτικών μέσω οξείδωσης - νεογλυκογένεσης και νεφρικής αποβολής, που ενώ κάτω από φυσιολογικές συνθήκες συμβάλλει ελάχιστα (0,4%), σε συνθήκες γαλακτικής οξέωσης αυξάνει έως 10%<sup>(8)</sup>.



**Εικόνα 1:** Μεταβολισμός γαλακτικού

Το γαλακτικό οξύ είναι ισχυρό με  $pK=3,9$  και η εξουδετέρωσή του εξαντλεί την αλκαλική παρακαταθήκη<sup>(5)</sup>. Η οξέωση που προκαλεί απαιτεί άμεση θεραπεία, αφού σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα. Σε προοπτική πολυκεντρική μελέτη έκβασης ασθενών σε ΜΕΘ με σοβαρή μεταβολική ή μικτή οξυαιμία<sup>(9)</sup>, σοβαρή γαλακτική οξέωση παρουσίασε το 6% του πληθυσμού της (200/2.550 ασθενείς). Η θνητότητα σε καταγραφές κυμαίνεται από 59-99%. Κύριοι παράγοντες κινδύνου είναι η συγκέντρωση των γαλακτικών, ο ρυθμός διόρθωσής τους, αλλά και η αιτία της. Έτσι ενώ η θνητότητα της γαλακτικής οξέωσης από μεταφορμίνη φτάνει στο 13%<sup>(10)</sup>, αυτή της παρόμοιας βαρύτητας γαλακτικής οξέωσης λόγω shock αγγίζει το 100%<sup>(11)</sup>.

Η θεραπεία στηρίζεται στη διόρθωση της υποκείμενης διαταραχής. Αν το ερέθισμα περιοριστεί από την επιτυχή θεραπεία, οι διαδικασίες οξείδωσης μεταβολίζουν τα γαλακτικά, αναγεννώντας διττανθρακικά. Έτσι μειώνεται το ΧΑ και διορθώνεται η μεταβολική οξέωση<sup>(12)</sup>.

Εξάλλου, τα ίδια τα γαλακτικά δεν θεωρούνται τοξικά αφού:

- η χορήγησή τους σε ορούς και σε περιτοναϊκά διαλύματα είναι ασφαλής<sup>(13)</sup> και
- η αύξησή τους σε αναπνευστική αλκάλωση δεν σχετίζεται με κακή έκβαση.

Έτσι παρόλο που η παρουσία τους θεωρείται κακός προγνωστικός παράγοντας, αυτό δεν σημαίνει ότι η ελάττωσή τους πρέπει να αποτελεί και θεραπευτικό στόχο. Παράδειγμα το «Early Goal Directed Therapy» στη σοβαρή σήψη, το οποίο στοχεύει στην παθοφυσιολογία της βλάβης και όχι στην ίδια τη γαλακτική οξέωση<sup>(15)</sup>.

Ο ρόλος των διπτανθρακικών είναι αμφιλεγόμενος<sup>(6)</sup>, σε τέτοιο βαθμό ώστε αρκετοί τον περιγράφουν ως απόλυτη σύγχυση<sup>(17)</sup>. Μία διαδικτυακή έρευνα των Kraut & Kurtz ουσιαστικά ανέδειξε την αβεβαιότητα, όσο αφορά το αν και πότε πρέπει να χορηγούνται διπτανθρακικά σε οξεία μεταβολική οξέωση<sup>(18)</sup>. Τα 20 ερωτήματα, που απαντήθηκαν από 46 εντατικολόγους και 53 νεφρολόγους, αφορούσαν:

- τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τη χορήγηση βάσης,
- ποια άλλα κριτήρια χρησιμοποιούνται εκτός από το pH,
- τον στόχο του pH μετά τη χορήγηση και
- τον τρόπο χορήγησης (bolus ή συνεχής έγχυση).

Έτσι, το 67% των εντατικολόγων και το 86% των νεφρολόγων χρησιμοποιεί διπτανθρακικά σε γαλακτική οξέωση (Πίν. 1), το 35% των γιατρών των ΜΕΘ περιμένουν εωσότου το pH φτάσει σε επίπεδα <7,0, ενώ μόλις το 6% των νεφρολόγων αναμένει τόσο χαμηλά επίπεδα. Η πλειοψηφία των γιατρών τα χορηγούν σε συνεχή έγχυση.

Ο κυριότερος λόγος χορήγησης θεωρήθηκε η αιμοδυναμική αστάθεια με την οποία σχετίζεται η σοβαρή μεταβολική οξέωση<sup>(2)</sup>.

	Μεθίστες	Νεφρολόγοι
Χορήγηση βάσης	89%	98%
Ρόλος στη χορήγηση: αιτία ΜΟ	91%	73%
Γαλακτική οξέωση	67%	86%
Διαβητική κετοξέωση	28%	60%
pH	77%	52%
pH /HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	90%	86%
Αναμονή έως pH<7,0	35%	6%
Bolus/συνεχής έγχυση	Συνεχής	Συνεχής

**Πίνακας 1:** Απαντήσεις γιατρών σε διαδικτυακή έρευνα όσο αφορά παραμέτρους θεραπείας οξέωσης (ΜΟ=μεταβολική οξέωση)

Τελικά τα ερωτήματα που θα πρέπει να απαντηθούν είναι:

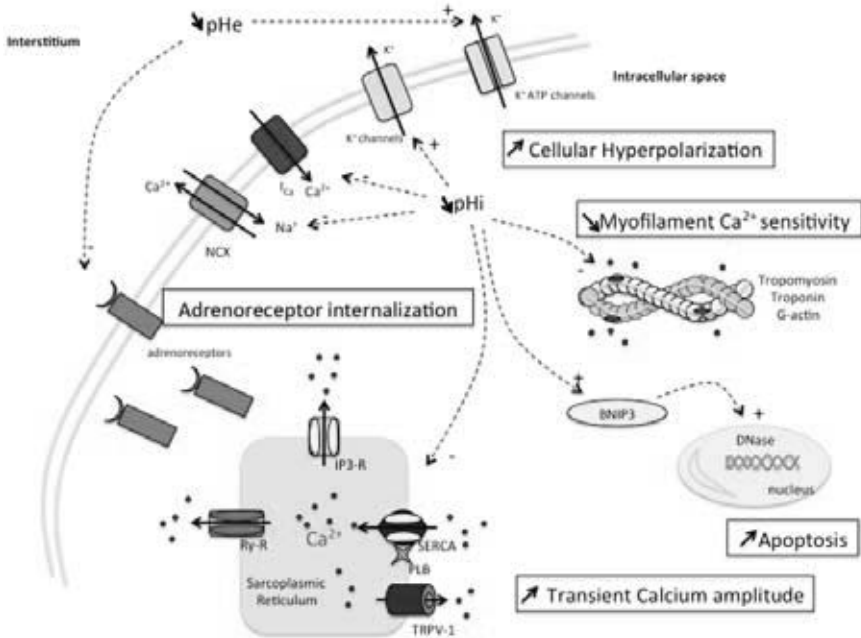
- ποιες είναι οι αρνητικές επιπτώσεις της οξυαιμίας και αν είναι άμεσα τοξική;
- ποιες οι πιθανές παρενέργειες της χορήγησης διπτανθρακικών;
- ποιοι ασθενείς τελικά πρέπει να λαμβάνουν διπτανθρακικά;
- ποιος είναι ο στόχος της θεραπείας;
- πώς θα πρέπει να γίνει η χορήγηση;

### **3. Ποιες οι αρνητικές επιπτώσεις της οξυαιμίας; Πότε εμφανίζονται;**

Ελάχιστες κλινικές μελέτες αξιολογούν αυτή την παράμετρο<sup>(2,19-25)</sup> και τα αποτελέσματά τους είναι διφορούμενα, δεδομένου ότι είναι δύσκολο να απομονώσει κανείς τις επιπτώσεις της μεταβολικής οξέωσης από εκείνες της υποκείμενης διαταραχής που οδηγεί σ' αυτή<sup>(20)</sup>. Φαίνεται πάντως ότι η σοβαρή μεταβολική οξέωση ( $\text{pH} < 7,20$ )<sup>(2)</sup> σχετίζεται με μείωση του όγκου παλμού, υπόταση, μειωμένη συσταλτικότητα της αριστεράς κοιλίας, καθώς και αντίσταση στη δράση ενδογενών ή εξωγενών κατεχολαμινών<sup>(26)</sup>.

Σε κυτταρικό επίπεδο στα μυοκαρδιακά και λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων, η μείωση του ενδοκυττάρου  $\text{pH}$  ενεργοποιεί τα κανάλια  $\text{K}^+$  και προκαλεί υπερπόλωση του κυττάρου. Παράλληλα, ενεργοποιείται ο αντι-μεταφορέας  $\text{Na}^+ - \text{H}^+$  και αυξάνει η ενδοκυττάρια συγκέντρωση  $\text{Na}^+$ , οπότε ενεργοποιείται και ο αντιμεταφορέας  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ . Το τελικό αποτέλεσμα είναι η αύξηση του ενδοκυττάρου  $\text{Ca}^{2+}$ . Αυτή και η αντίστοιχη μείωση στην ενδοκυττάρια συγκέντρωση του  $\text{K}^+$  ευαισθητοποιεί το μυοκάρδιο σε αρρυθμίες. Επιπλέον η μείωση του ενδοκυττάρου  $\text{pH}$  διαταράσσει τη σύνδεση  $\text{Ca}^{2+}$  με την τροπονίνη, οδηγεί σε ενδοκυττάρωση των αδρενεργικών υποδοχέων και αυξάνει τη σύνθεση  $\text{NO}$ <sup>(27)</sup>.

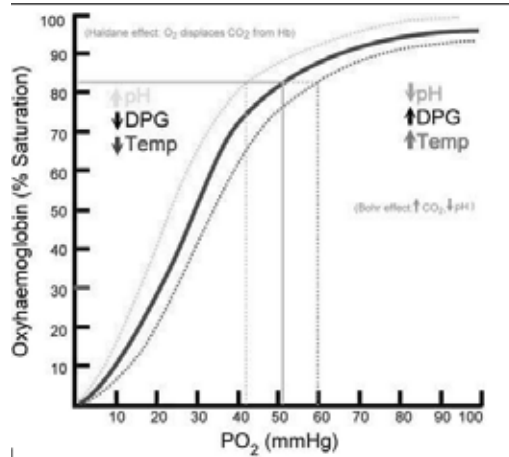




**Εικόνα 2:** Αιμοδυναμικές συνέπειες της σοβαρής γαλακτικής οξέωσης σε σήψη (Kimmoun et al, Crit Care 2015; 19: 175-186)

Το pH επίσης επηρεάζει τη λειτουργία των πρωτεϊνών και επομένως και τη δράση ενζύμων<sup>(24)</sup> και αυξάνει την απόπτωση των κυττάρων αυξάνοντας το BINP<sub>3</sub>, το οποίο μετακινείται στα μιτοχόνδρια και σχηματίζει κασπάσες. Ειδικά η παρουσία των γαλακτικών ανεξάρτητα από την οξυαιμία φαίνεται ότι επηρεάζει επιπλέον όλες αυτές τις μεταβολές της μυοκαρδιακής λειτουργίας, αφού αυτά καθυστερούν τη χάλαση της αριστεράς κοιλίας<sup>(29)</sup>.

Ωστόσο, από πειραματικά μοντέλα υπάρχουν και ενδιαφέροντα συμπεράσματα όπως η πιθανότητα «προστατευτικής» δράσης της οξέωσης του εξωκυττάριου χώρου σε υποξαιμικά κύτταρα<sup>(20)</sup>. Στην οξυαιμία μειώνεται η σύνδεση της Hb με το οξυγόνο (**Εικ. 3**), λόγω αύξησης της 2,3 διφωσφορυλκερόλης (2,3-DPG), η οποία μειώνει τη συγγένεια Hb με το O<sub>2</sub><sup>(28)</sup>.



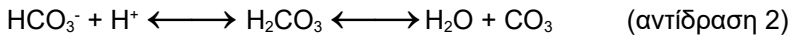
**Εικόνα 3:** Σχέση κορεσμού οξυαιμοσφαιρίνης και  $PO_2$

Έτσι μετακινείται η καμπύλη της οξυαιμοσφαιρίνης (**Εικ. 3**) προς τα δεξιά και απελευθερώνεται περισσότερο  $O_2$  στους ιστούς (φαινόμενο Bohr). Επιπλέον, στην οξέωση καταστέλλεται η δράση της φωσφοφρουκτοκινάσης, αναστέλλεται η γλυκόλυση και έτσι μειώνεται ο μεταβολισμός των γαλακτικών.

Η χορήγηση διττανθρακικών αποτελεί μία σωστή θεραπευτική προσέγγιση, όταν η μεταβολική οξέωση οφείλεται σε απώλεια διττανθρακικών. Το πρόβλημα προκύπτει όταν η μείωση των διττανθρακικών είναι αποτέλεσμα της μετατροπής τους σε άλλη βάση, η οποία σε δεδομένο χρόνο θα μπορούσε να μετατραπεί σε διττανθρακικά, όπως ακριβώς και στην περίπτωση της γαλακτικής οξέωσης. Εκτός όμως από την εκτροπή της οξεοβασικής ισορροπίας στην αντίθετη κατεύθυνση (μεταβολική αλκάλωση), όταν με τη βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων μεταβολιστούν τα γαλακτικά προς πυρουβικό και διττανθρακικά, υπάρχουν και άλλα μειονεκτήματα από τη χορήγηση διττανθρακικών που κάνουν τη χρήση τους ακόμη πιο αμφιλεγόμενη.

#### 4. Ποιες είναι οι πιθανές παρενέργειες από τη χρήση διττανθρακικών;

Τα χορηγούμενα διττανθρακικά ( $HCO_3^-$ ) υποβάλλονται σε αρκετές μεταβολικές διαδικασίες για να καταφέρουν να αυξήσουν το pH.



Αντιδρούν λοιπόν με τα  $\text{H}^+$  και σχηματίζουν ανθρακικό οξύ, το οποίο στη συνέχεια μεταβολίζεται σε  $\text{CO}_2$  και  $\text{H}_2\text{O}$ . Για κάθε 1 mEq  $\text{H}^+$  που εξουδετερώνεται, παράγεται ισομοριακή ποσότητα  $\text{CO}_2$ <sup>(27)</sup>. Σε περίπτωση λοιπόν μη ικανοποιητικού αερισμού παρατηρείται υπερκαπνία που περιορίζει την αύξηση του pH.

Για παράδειγμα, σε ασθενή με pH=7,1,  $\text{PCO}_2=13$  mmHg και  $\text{HCO}_3^-=4$  mEq/L η αύξηση των  $\text{HCO}_3^-$  στα 5 θα οδηγούσε σε αύξηση του pH στο 7,2 μόνο αν η  $\text{PaCO}_2$  παρέμενε σταθερή, κάτι που δεν συμβαίνει στην πραγματικότητα. Συνήθως αυξάνει κατά  $6,7 \pm 1,8$  για κάθε bolus έγχυσης  $\text{HCO}_3^-$  σε ποσότητα 1,5 mEq/kgBΣ<sup>(20,30)</sup>. Μάλιστα η χορήγηση 2 mEq/kgBΣ μέσα σε 15 min αυξάνει η  $\text{PaCO}_2$  από 35 σε 40 mmHg, αμβλύνοντας το θετικό αποτέλεσμα της χορήγησής τους. Άρα για την αποτελεσματικότητα της χορήγησης **α π α ι τ ε ί τ α ι** επαρκής αερισμός του ασθενούς.

Ακόμη όμως και σε επαρκή αερισμό, η αύξηση, έστω και παροδική, της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα σε ιστικό επίπεδο, οδηγεί σε *παράδοση ενδοκυττάρια οξέωση*, αφού το  $\text{CO}_2$  διέρχεται ελεύθερα τις πλασματικές μεμβράνες. Έτσι επέρχεται δυσαρμονία ανάμεσα στο pH του εξωκυττάριου χώρου (που βελτιώνεται) και στο ενδοκυττάριο (που μειώνεται). Αυτή η ενδοκυττάρια οξέωση είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με κυκλοφορική ανεπάρκεια μετά από γρήγορη έγχυση μεγάλου όγκου διττανθρακικών<sup>(12,31,32)</sup>.

Αντίθετα, με το  $\text{CO}_2$  που διέρχεται ελεύθερα, η μετακίνηση των χορηγούμενων διττανθρακικών δεν είναι ελεύθερη και επιπλέον ο ασθενής οδηγείται σε αύξηση της οξύτητας στο ENY του<sup>(12)</sup>.

Ειδικά στη γαλακτική οξέωση, η οξυαιμία δρα ως «φρένο» στην περαιτέρω παραγωγή γαλακτικών, αναστέλλοντας τη γλυκόλυση, διαμέσου αναστολής της φωσφοφρουκτοκινάσης (**Εικ. 1**)<sup>(24,30,33)</sup>. Η διόρθωση λοιπόν της μεταβολικής οξέωσης θα μπορούσε από τη μία να δράσει ανασταλτικά στο μεταβολισμό τους και να οδηγήσει σε αύξηση της παραγωγής τους<sup>(34)</sup> και από την άλλη αυξάνει τη σύνδεση του  $\text{Ca}^{2+}$  με τα λευκώματα. Η παρατηρούμενη μείωση του ιονισμένου  $\text{Ca}^{2+}$  μπορεί να οδηγήσει σε τετανία, αλλά και να επιδεινώσει την ήδη μειωμένη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου. Εδώ αποδίδεται και η αδυναμία της χορήγησης των διττανθρακικών να οδηγήσει σε αιμοδυναμική βελτίωση<sup>(19)</sup>. Η βελτίωση της οξυαιμίας, επίσης,

μπορεί να οδηγήσει σε υποκαλιαιμία, λόγω επαναφοράς των ιόντων  $K^+$  στον ενδοκυττάριο χώρο, που είναι παράγοντας αρρυθμιογένεσης.

Τα διττανθρακικά χορηγούνται ως υπέρτονα διαλύματα. 50 ml περιέχουν 50 mEq (1.000 mEq/L), ενώ η ωσμωτικότητα τους είναι 2.000 mOsm/L. Η έγχυσή τους προκαλεί αύξηση της συγκέντρωσης του  $Na^+$  περίπου κατά 1 mEq/L, σε ασθενή με σωματικό βάρος 70 kg και αύξηση του εξωκυττάριου όγκου κατά περίπου 300 ml. Έτσι η χορήγησή τους μπορεί να οδηγήσει σε υπερνατρίαζα και υπερυδάτωση, κυρίως σε ασθενείς με ολιγουρία<sup>(12)</sup>.

Τέλος, η διόρθωση του pH που επιτυγχάνεται με τη χορήγηση ρυθμιστικού διαλύματος, μπορεί να επιδεινώσει την υποξαιμία, αφού αυξάνει τη συγγένεια του  $O_2$  με την Hb και έτσι μειώνει την προσφορά  $O_2$  (Εικ. 3)<sup>(35)</sup>.

Η μη βελτίωση της γαλακτικής οξέωσης με τη χρήση διττανθρακικών επιβεβαιώθηκε σε αρκετά πειραματικά μοντέλα<sup>(3,36)</sup>. Από το 1982 οι Arieff και συν.<sup>(37)</sup> έδειξαν ότι η χορήγηση  $HCO_3^-$  σε σκύλους με συνθήκες γαλακτικής οξέωσης, δεν βελτίωσε τις αιμοδυναμικές παραμέτρους, αντίθετα μείωσε τον όγκο παλμού και το ενδοκυττάριο pH, αύξησε την παραγωγή γαλακτικών και δεν βελτίωσε τη θνητότητα. Το 2012 οι Valenza και συν.<sup>(33)</sup> προσπάθησαν να ελέγξουν την επίδραση της χορήγησης  $HCO_3^-$  στη γαλακτική οξέωση από μόνη της, δημιουργώντας νορμοτασικά, νορμοκαϊμικά πειραματικά μοντέλα γαλακτικής οξέωσης, με τη χορήγηση γαλακτικών για 75 min. Αυτά που διατήρησαν μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ)  $\geq 70$  mmHg τυχαιοποιήθηκαν σε 4 ομάδες:

Ομάδα Α: Με συνεχή έγχυση γαλακτικών.

Ομάδα Β: Με συνεχή έγχυση γαλακτικών και στη συνέχεια ταυτόχρονη χορήγηση  $HCO_3^-$  για 60 min.

Ομάδα Γ: Με διακοπή χορήγησης γαλακτικών και χορήγηση N/S 0,9% για 60 min.

Ομάδα Δ: Με διακοπή χορήγησης και χορήγηση  $HCO_3^-$  για 60 min.

Διαπιστώθηκε μείωση του pH στην ομάδα Α με τη συνεχή έγχυση γαλακτικών, αντίθετα αύξησή του και μείωση των γαλακτικών στην ομάδα Γ με τη συνεχή χορήγηση και την ταυτόχρονη χορήγηση N/S μετά από τα 15 πρώτα min της χορήγησής του. Στην ομάδα Β με τη χορήγηση των διττανθρακικών παρατηρήθηκε αύξηση του pH και αύξησή του σε αλκαλικά επίπεδα στην ομάδα Δ. Επιπλέον, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη αύξηση των γαλακτικών και της δράσης της φωσφοφρουκτοκινάσης στην ομάδα Δ σε σχέση με την ομάδα Γ.

Παρόλο όμως που τα πειραματικά δεδομένα έδειξαν ότι σε συνθήκες γαλακτικής οξέωσης η χορήγηση διττανθρακικών μάλλον επιδεινώνει τις μεταβολικές και αιμοδυναμικές συνέπειες της οξέωσης<sup>(35)</sup>, δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες προοπτικές μελέτες σε ασθενείς, τα οποία να δείχνουν ότι η χορήγηση μπορεί να μειώσει τη νοσηρότητα και να επηρεάσει τη θνητότητα<sup>(32,36)</sup>.

Στον **πίνακα 2** φαίνονται οι μελέτες για τη χρήση διττανθρακικών για την καρδιαγγειακή λειτουργία και την έκβαση ασθενών σε σοβαρή οξυαιμία λόγω γαλακτικής οξέωσης (ΓΟ).

Οι δύο τυχαίοποιημένες μικρές μελέτες<sup>(38,39)</sup>, δεν κατάφεραν να δείξουν όφελος σε σοβαρά πάσχοντες ασθενείς με γαλακτική οξέωση από τη χορήγηση διττανθρακικών σε δοσολογία 1 mEq/kgBΣ και 2 mEq/kgBΣ αντίστοιχα για 15 min, σε σχέση με τη χορήγηση ίσου όγκου φυσιολογικού ορού. Στη μελέτη των Cooper και συν.<sup>(39)</sup> διαπιστώθηκε αύξηση του pH από 7,22 σε 7,36 και της συγκέντρωσης των διττανθρακικών από 12 σε 18 mEq/L, που όμως ήταν παροδική, αφού μειώθηκε σε 30 min. Επιπλέον δεν βελτιώθηκε η απάντηση στις κατεχολαμίνες, αυξήθηκε η PaCO<sub>2</sub> ενώ διαπιστώθηκε και υπασβεστιαϊμία. Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα στην υποομάδα των ασθενών με pH<7,2. Το ίδιο και η μελέτη των Mathieu και συν.<sup>(38)</sup> δεν κατάφερε να αναδείξει βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων σε ασθενείς με γαλακτική οξέωση και χορήγηση διττανθρακικών.

Σε άλλη πρόσφατη αναδρομική μελέτη<sup>(40)</sup> από την Κορέα, μελετήθηκαν 103 ασθενείς με γαλακτική οξέωση (γαλακτικά>3,3 mEq/L). Το 64% των περιπτώσεων έλαβε αγγειοσυσπαστικά, το 48,5% χρειάστηκε μηχανική υποστήριξη, το 5% εξωνεφρική κάθαρση (και απ' αυτούς το 21% υποβλήθηκε σε συνεχή μορφή κάθαρσης). Εξήντα εννιά από τους 103 ασθενείς έλαβαν διττανθρακικά. Η ομάδα αυτή είχε χαμηλότερο pH, συγκέντρωση HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> και αυξημένα γαλακτικά και SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) score, υποδηλώνοντας πιθανότατα σοβαρότερη νόσο.

Στους μη επιζήσαντες μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών είχε λάβει διττανθρακικά. Ακόμη και όταν μελετήθηκε η υποομάδα των 69 ασθενών με την πιο ήπια εικόνα (SOFA score<8 και HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>>19 mEq/L), παρατηρήθηκε και πάλι μειωμένη επιβίωση στους ασθενείς με χορήγηση διττανθρακικών. Οι ερευνητές κατέληξαν ότι η χορήγηση μόνο διττανθρακικών για τη διόρθωση της οξυαιμίας, χωρίς παράλληλη προσπάθεια μείωσης των γαλακτικών μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την επιβίωση. Παρόμοια και

σε άλλη αναδρομική μελέτη, η χορήγηση δεν σχετίστηκε με μείωση του χρόνου μηχανικού αερισμού, μείωση της παραμονής στη ΜΕΘ ή μείωση της θνητότητας<sup>(45)</sup>.

Σε μία μόνο μελέτη<sup>(42)</sup> φαίνεται ότι ίσως η χορήγησή τους θα μπορούσε να έχει ευεργετικά αποτελέσματα, αφού 120 min μετά διαπιστώθηκε αύξηση της ΜΑΠ και του όγκου παλμού, χωρίς ωστόσο να φαίνεται ότι επηρεάζει τη θνητότητα στις 28 ημέρες. Εκτός από τους Fang και συν.<sup>(42)</sup> υπάρχουν και άλλοι θιασώτες της χορήγησης διττανθρακικών σε σοβαρές μεταβολικές οξέωσεις. Κύριο επιχείρημά τους είναι η προσπάθεια αναχαίτισης της σοβαρής οξυαιμίας, ώστε να δοθεί χρόνος για την εξάλειψη της πηγής της διαταραχής<sup>(43)</sup>.

Mathieu et al <sup>(38)</sup>	Προοπτική Τυχαιοποιημένη	10 ασθενείς με ΓΟ	Καμία μεταβολή στον ΟΠ, ΜΑΠ	60 min
Cooper et al <sup>(39)</sup>	Προοπτική Τυχαιοποιημένη	14 ασθενείς με ΓΟ	Μη μεταβολή αιμοδυναμικών παραμέτρων	30 min
Kim et al <sup>(40)</sup>	Αναδρομική	103 ασθενείς με ΓΟ 69 έλαβαν HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν αγωγή ανήκαν στους μη επιζήσαντες. Μη βελτίωση γαλακτικών	Σοβαρότερη νόσο αυτοί που έλαβαν αγωγή
EiSolh et al <sup>(41)</sup>	Αναδρομική	72 ασθενείς με σηπτικό shock και ΓΟ	Η χορήγηση δεν μείωσε τον χρόνο ανάνηψης από το shock, μείωσε τον χρόνο σε μηχανικής υποστήριξης	pH>7,1
Fang et al <sup>(42)</sup>	Προοπτική	94 ασθενείς με σήψη (N/SO, 9%, NaCl 3,5%, HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> )	Η χρήση HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> βελτίωσε τη ΜΑΠ στα 120 min και τον όγκο παλμού, αλλά δεν μείωσε τη θνητότητα στις 28 ημέρες	Ίσως θα έπρεπε να χρησιμοποιούνται
Jung et al <sup>(45)</sup>	Αναδρομική	200 ασθενείς με σοβαρή ΓΟ	Τα HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> δεν σχετίστηκαν με μείωση του χρόνου μηχανικού αερισμού, ούτε με μείωση της θνητότητας	

**Πίνακας 2:** Μελέτες επίδρασης των διττανθρακικών σε ασθενείς με γαλακτική οξέωση (ΓΟ=γαλακτική οξέωση, ΟΠ=όγκος παλμού, ΜΑΠ=μέση αρτηριακή πίεση)

Επιπλέον επιχειρήματα υπέρ της χορήγησης είναι:

- η υπερκαπνία που δημιουργείται μπορεί να δημιουργήσει πρόβλημα μόνο όταν υπάρχει μηχανική υποστήριξη με σταθερές ρυθμίσεις,
- η υποτιθέμενη αύξηση της συγκέντρωσης των γαλακτικών σε ασθενείς, παρατηρείται μόνο όταν η αιτία της γαλακτικής οξέωσης σχετίζεται με κακοήθειες. *Τυχόν τάση αύξησης της παραγωγής είναι πολύ μικρότερη από τα ευεργετικά αποτελέσματα,*
- η παροδική μείωση της οξύτητας στο ENY δεν φαίνεται να έχει νευρολογικές επιπτώσεις,
- σε οξεία οξέωση το φαινόμενο Borh συμβάλλει στη διατήρηση της οξυγόνωσης των ιστών. Ωστόσο αν παραταθεί η οξυαιμία για >24 ώρες μειώνεται η δράση της 2,3-DPG και έτσι αναστέλλεται το φαινόμενο και
- τα πειραματικά μοντέλα που δεν έδειξαν υπεροχή της χρήσης διττανθρακικών σε σχέση με τον φυσιολογικό ορό, αφορούσαν ακραίες συνθήκες που σχετίζονταν με 100% θνητότητα, χωρίς καμία προσπάθεια θεραπείας πλην της συμπτωματικής αγωγής. Το να χορηγούνται διττανθρακικά για την οξυαιμία είναι όπως το να χορηγούνται αντιπυρετικά σε υπερπυρεξία (δεν θεραπεύουν τη λοίμωξη, αλλά εξαγοράζεται χρόνος για την αντιμετώπιση της διαταραχής, λ.χ. της σήψης).

Είναι σαφές λοιπόν ότι δεν υπάρχουν σαφείς κανόνες που να μπορεί κανείς να ακολουθήσει για όλους τους ασθενείς.

## **5. Σε ποιους ασθενείς πρέπει να χορηγούνται διττανθρακικά - Ποιος είναι ο στόχος της θεραπείας**

Με βάση τα παραπάνω, συστήνεται η συμπτωματική χορήγηση διττανθρακικών σε ασθενείς με σοβαρή οξέωση με  $\text{pH} < 7,1$  και  $\text{HCO}_3^- < 6$  mEq/L ή  $\text{pH} < 7,2$  και σοβαρή αιμοδυναμική αστάθεια<sup>(2)</sup> με στόχο τη βελτίωσή της<sup>(2,4,5,12,32,44)</sup>. Αν το  $\text{pH} < 7,1$ , αλλά τα  $\text{HCO}_3^- > 6$  mEq/L, τότε μάλλον συνυπάρχει αναπνευστική οξέωση και απαιτείται επαρκής αερισμός, αφού η χορήγηση των διττανθρακικών θα επιδεινώσει την οξέωση<sup>(12)</sup>.

*Στόχος της θεραπείας είναι πάντοτε η αναστροφή της υποκείμενης νόσου και η χορήγηση των  $\text{HCO}_3^-$  πρέπει να γίνεται ώστε το pH να επανέλθει σε επίπεδα  $\geq 7,1$ .*

## 6. Πώς πρέπει να γίνεται η χορήγηση;

Σε ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια και έχουν επαρκή αερισμό παράλληλα με τη χορήγηση κρυσταλλοειδών και αγγειοσπαστικών<sup>(19,21)</sup> πρέπει να γίνεται υπολογισμός του ελλείμματος των διπτανθρακικών σύμφωνα με τον τύπο:

Έλλεμα διπτανθρακικών = (Επιθυμητά - Μετρούμενα διπτανθρακικά) x Όγκο κατανομής

Ο όγκος κατανομής των διπτανθρακικών είναι 50-100% του ΒΣ, ανάλογα με τη βαρύτητα της οξυαιμίας. Οι Fernandez και συν. διατύπωσαν μία πιο ακριβή φόρμουλα για τον υπολογισμό του όγκου κατανομής<sup>(46)</sup>.

Όγκος κατανομής διπτανθρακικών =  $(0,4 + 2,6/\text{HCO}_3^- \text{ ασθενούς}) \times \text{ΒΣ}$

Σε ορισμένους ασθενείς απαιτείται πολύ μικρή χορήγηση, ώστε το pH να επανέλθει σε «ασφαλή» επίπεδα ( $\text{pH} > 7,1$ ). Συνήθως χορηγούνται 1-2 mEq/kgΒΣ.

Ιδιαίτερης σημασίας είναι ο ρυθμός έγχυσης, δεδομένου ότι το διάλυμα είναι υπερωσμωτικό<sup>(22)</sup>. Θα ήταν προτιμότερη η βραδεία έγχυση και η διάλυσή του ώστε να δημιουργείται ισοωσμωτικό διάλυμα ( $\approx 300 \text{ mOsm/kg}\Sigma\text{B}$ ): 100 ml διαλύματος  $\text{HCO}_3^-$  8,4% με 600 ml διασπασταγμένου διαλύματος ύδατος (distille water). Η οξεοβασική ισορροπία πρέπει να επανελέγχεται τουλάχιστον ανά 2ωρο. *Είναι σημαντικό να ελέγχεται το  $\text{Ca}^{2+}$ , τα επίπεδα του  $\text{K}^+$  και ο αερισμός του ασθενούς.*

## 7. Άλλα μέσα διόρθωσης της οξέωσης

Τα προβλήματα που προκύπτουν από τη χορήγηση διπτανθρακικών οδήγησαν σε αναζήτηση εναλλακτικών μεθόδων για τη διόρθωση της σοβαρής οξέωσης<sup>(6,12,32)</sup>.

**THAM:** (trometamol; tris-hydroxymethylaminomethane) είναι αλκοόλη που δρα ως ρυθμιστικό σύστημα, εξουδετερώνοντας τα  $\text{H}^+$ , χωρίς να αναγεννά  $\text{CO}_2$ . Είναι ασθενής βάση ( $\text{pK}=7,8$ ) που αυξάνει τα διπτανθρακικά καθώς από  $\text{RNH}_2$  μετατρέπεται σε  $\text{RNH}_3^+$ <sup>(20,32)</sup>. Εκκρίνεται στα ούρα και έτσι δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ανουρικούς ασθενείς. Προκαλεί υπερκαλιαιμία και υπεργλυκαιμία. Αναφέρονται επίσης ηπατοτοξικότητα και κα-



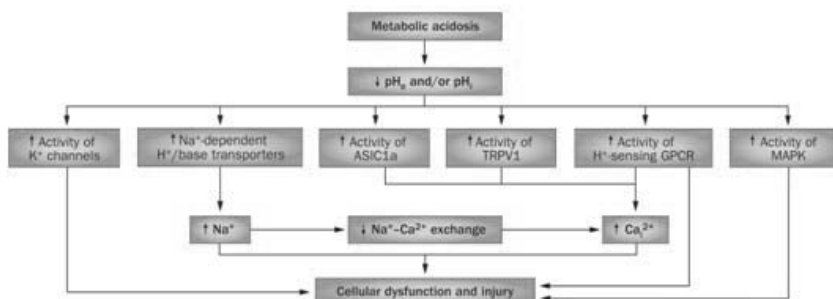
ταστολή του αναπνευστικού. Έχει χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με σήψη, νεφροσωληνιακή οξέωση (ΝΣΟ) και σε ασθενείς με ήπια γαλακτική οξέωση σε ΜΕΘ<sup>(47)</sup>. Στην τελευταία μελέτη είχε την ίδια αποτελεσματικότητα με τη χορήγηση διπτανθρακικών, χωρίς τις παρενέργειές τους.

Το **Carbicarb** είναι ισομοριακό μίγμα ανθρακικού και διπτανθρακικού νατρίου ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$  και  $\text{NaHCO}_3$ ). Σε πειραματικές μελέτες<sup>(48)</sup>, αυξάνει το pH χωρίς μεταβολή της  $\text{PCO}_2$  και σχετίζεται με μικρότερη μείωση της αρτηριακής πίεσης (-12 mmHg σε σχέση με το -46 mmHg που παρατηρήθηκε στην ομάδα των διπτανθρακικών). Επιπλέον σταθεροποιεί τον όγκο παλμού, ενώ παρατηρήθηκε αντίστοιχα μείωσή του στην ομάδα των διπτανθρακικών.

Το **DCA** (διχλωροακετοξικό οξύ) αυξάνει τη δράση της πυρουβικής δεϋδρογενάσης, η οποία στα μιτοχόνδρια οξειδώνει το πυρουβικό και έτσι συμβάλει στον μεταβολισμό των γαλακτικών (**Εικ. 1**). Παρόλο που σε πειραματικές μελέτες μειώνει τη συγκέντρωση των γαλακτικών και τη θνητότητα (17% σε σχέση με 67%), σε ανθρώπους δεν σχετίζεται με αύξηση της επιβίωσης<sup>(50)</sup>.

Η χρήση της **αιμοκάθαρσης**, είτε διαλείπουσας κλασικής, είτε συνεχών μορφών θα μπορούσε να έχει πλεονεκτήματα, λόγω της δυνατότητας χορήγησης διπτανθρακικών, χωρίς τον κίνδυνο υπερυδάτωσης και υπασβεστιαϊμίας. Παρόλο, όμως, που ακούγεται ως ιδιαίτερα καλή εναλλακτική λύση, μελέτες έδειξαν ότι δεν είναι αποτελεσματική στην κάθαρση των γαλακτικών, λόγω της συνεχούς υπερπαραγωγής τους<sup>(51)</sup>, ενώ σε άλλες παρόλο που παρατηρήθηκε ταχεία βελτίωση της οξεοβασικής διαταραχής, η θνητότητα παρέμεινε στο 72%.

Σε επίπεδο προκλινικών μελετών βρίσκεται η χρήση **αναστολέων του ASIC1a**, **αναστολέων MAPK** και **TRPV1** (που στοχεύουν στους  $\text{Ca}^{2+}$ - $\text{Na}^+$  αντιμεταφορείς)<sup>(2)</sup>.

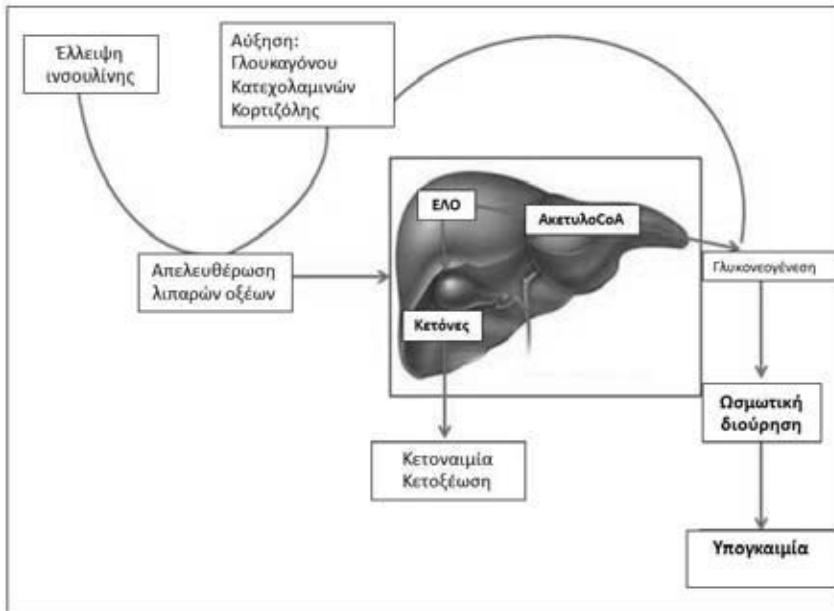


**Εικόνα 4:** Αναστολείς του ASIC1a, του MAPK και του TRPV1 (Kraut & Madias, *Nat Rev Nephrol* 2012)

## 8. Διαβητική κετοξέωση

Λίγο πιο ξεκάθαρη είναι η ανάγκη χορήγησης διπτανθρακικών σε διαβητική κετοξέωση. Αυτή αποτελεί κατάσταση στην οποία η σοβαρή έλλειψη ινσουλίνης και η αύξηση άλλων ρυθμιστικών ορμονών, οδηγούν σε υπεργλυκαιμία (γλυκόζη  $\geq 250$  mg/dl), αύξηση των κετονοσωμάτων και οξέωση ( $\text{pH} < 7,30$ ,  $\text{HCO}_3^- < 18$  mEq/L) και απαιτεί άμεση αντιμετώπιση.

Εξαιτίας έλλειψης ινσουλίνης και της αύξησης του γλουκαγόνου, ενεργοποιείται η λιπάση και κινητοποιούνται λιπαρά οξέα (τα οποία μεταβολίζονται και προς κετοξέα). Επιπλέον, διαταράσσεται η χρήση γλυκόζης και ενεργοποιείται η νεογλυκογένεση. Έτσι προκύπτει υπεργλυκαιμία, η οποία προκαλεί ωσμωτική διούρηση και υπογλυκαιμία (Εικ. 5)<sup>(52)</sup>.



**Εικόνα 5:** Παθοφυσιολογία της διαβητικής κετοξέωσης

Χαρακτηρίζεται από άθροιση των κετονών: ακετοξικό (Ac-Ac), β-υδροξυβουτυρικό (3-OHB), που είναι ισχυρά οξέα. Είναι μία σοβαρή οξέωση ( $\text{HCO}_3^- < 5$  mEq/L) που χαρακτηρίζεται από σοβαρές ηλεκτρολυτικές διαταραχές και αυξημένο ΧΑ. Μπορεί όμως να προκύψει και αληθής έλλειψη  $\text{HCO}_3^-$  καθώς στην πολυουρική φάση χάνονται κετονικά σώματα. Οι απώ-

λεις αυτές μπορεί να επιδεινωθούν αρχικά με τη χορήγηση υγρών.

Στις ΗΠΑ περίπου 145.000 περιστατικά με διαβητική κετοξέωση νοσηλεύονται ανά έτος<sup>(54,55)</sup>. Η θνητότητά τους είναι <5%<sup>(53)</sup>, αλλά κάθε θάνατος μπορεί να αποφευχθεί.

Η θεραπεία περιλαμβάνει τη χορήγηση κρυσταλλοειδών και ινσουλίνης<sup>(2,25,56)</sup>, αφού η κυριότερη διαταραχή είναι η υπεργλυκαιμία και η παρουσία κετονών, λόγω έλλειψης της ινσουλίνης. Στόχος λοιπόν δεν είναι απλώς η διόρθωση της οξυαιμίας. Αυτό αναδείχτηκε στην ίδια διαδικτυακή μελέτη των Kraut & Kurtz<sup>(18)</sup>, στην οποία φάνηκε ότι μόλις το 28% των εντατικολόγων χρησιμοποιεί ρυθμιστικό διάλυμα για τη διόρθωση της διαβητικής κετοξέωσης. Αντίστοιχα, το 60% των νεφρολόγων φαίνεται ότι χρησιμοποιεί διπτανθρακικά, αν και αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η χρήση τους δεν έχει ουσιαστική θέση στην αντιμετώπιση των ασθενών με διαβητική κετοξέωση.

Οι Okuda και συν.<sup>(57)</sup> παρακολούθησαν 7 ασθενείς με διαβητική κετοξέωση. Στους 3 χορηγήθηκαν  $\text{HCO}_3^-$  σε δοσολογία 50 mEq/ώρα για 4 ώρες. Διαπίστωσαν αύξηση του ακετοξικού, αλλά και των γαλακτικών στην ομάδα των διπτανθρακικών. Παρόμοια καθυστέρηση στη μείωση των κετονικών σωμάτων αποδείχτηκε και σε άλλες μελέτες<sup>(53,58,59)</sup>.

Οι Duhon και συν.<sup>(53)</sup> τυχαιοποίησαν 86 ασθενείς με διαβητική κετοξέωση σε 2 ομάδες. Οι 44 έλαβαν διπτανθρακικά (100 mEq σε 2 ώρες και επανάληψη έως το  $\text{pH} \geq 7,2$ ) και οι 42 συντηρητική αγωγή. Στον **πίνακα 3** αναφέρονται τα αποτελέσματα της μελέτης.

	Χρόνος λύσης της οξυαιμίας	Χρόνος νοσηλείας	Μονάδες ινσουλίνης 24ωρο	Ανάγκη υγρών 24ώρου
Χορήγηση $\text{HCO}_3^-$	8 h	68 ώρες	100 IU	7,6 L
Συντηρητική αγωγή	8 h	61 ώρες	86 IU	7,2 L

**Πίνακας 3:** Αποτελέσματα από τη χρήση ή όχι ρυθμιστικής βάσης

Από τους 86 ασθενείς, οι 20 είχαν  $\text{pH} < 6,9$ . Στην υποομάδα αυτή οι 13 έλαβαν διπτανθρακικά, ενώ οι υπόλοιποι 7 αντιμετωπίστηκαν με την λοιπή αγωγή (**Πίν. 4**). Συμπερασματικά δεν ανέδειξαν όφελος, ούτε στο χρόνο διόρθωσης της οξέωσης, ούτε στη διάρκεια της νοσηλείας. Αντίθετα φάνηκε ότι στην ομάδα χορήγησης οι ανάγκες ινσουλίνης ήταν μεγαλύτερες.

Άλλωστε σε ανασκόπηση 44 άρθρων των Chua και συν.<sup>(60)</sup>, η χρήση των διπτανθρακικών, παρόλο που οδήγησε σε παροδική βελτίωση της

οξυαιμίας, δεν συνδυάστηκε με βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου και με μείωση του χρόνου διόρθωσης της οξέωσης. Αντίθετα, παρατηρήθηκε επιδείνωση της κετοναιμίας και αυξημένος κίνδυνος εγκεφαλικού οιδήματος στα παιδιά, που αποδόθηκε σε μία μεγαλύτερη τάση για μείωση του pH στο ENY στις 6-8 ώρες. Ένας επιπλέον παράγοντας κινδύνου με τη χρήση των διπτανθρακικών είναι η υποκαλιαιμία και γι' αυτό οι ανάγκες σε  $K^+$  είναι μεγαλύτερες.

	Χρόνος λύσης της οξυαιμίας	Χρόνος νοσηλείας	Ανάγκη υγρών στο 24ωρο
Χορήγηση $HCO_3^-$	10 ώρες	68 ώρες	8,8 L
Συνηρητική αγωγή	12 ώρες	70 ώρες	7,3 L

**Πίνακας 4:** Αποτελέσματα από τη χρήση διπτανθρακικών στην υποομάδα με  $pH < 6,9$

Με βάση λοιπόν τις μελέτες, οι οδηγίες για τη χρήση  $HCO_3^-$  σε διαβητική κετοξέωση, περιορίζονται μόνο σε ασθενείς με  $pH < 7,1$  και ενδείξεις καρδιαγγειακής αστάθειας, αν δεν φαίνεται να ανταποκρίνονται στη χορήγηση κρυσταλλοειδών και ινσουλίνης<sup>(25)</sup>, ενώ στις τελευταίες οδηγίες της «Αμερικανικής Εταιρείας Διαβήτη» η χρήση περιορίζεται σ' εκείνους με  $pH < 6,9$ <sup>(12)</sup>.

Στην ομάδα των ασθενών στους οποίους κρίνεται σκόπιμη η χορήγηση, θα πρέπει και πάλι να υπολογίζεται το έλλειμμα των διπτανθρακικών και η χορήγηση να γίνεται σε ισοσωμωτικά διαλύματα με χαμηλό ρυθμό έγχυσης: λ.χ. 100 mEq σε 400 ml διαλύματος δισαππεσταγμένου  $H_2O$  για 2 ώρες. Επανάληψη της χορήγησης πρέπει να γίνεται μέχρι το pH να επανέλθει σε επίπεδα  $> 7,0$ . Κατά ή μετά τη χορήγηση, η χρήση του ΧΑ βοηθά στην εκτίμηση του ρυθμού σχηματισμού των  $HCO_3^-$  από κετόνες<sup>(2,12)</sup>.

## 9. Βιβλιογραφία

1. Μαυροματίδης Κ. Διαταραχές ύδατος ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας. University Studio Press, Δεύτερη Έκδοση, 2006; Κεφάλαιο 8: σελ. 471-534.
2. Kraut JA, Madias NE. Treatment of acute metabolic acidosis: a pathophysiologic approach. Nat Rev Nephrol 2012; 8: 589-601.
3. Gabow PA, Kaehny WD, Fennessey PV, et al. Diagnostic importance of an increased serum anion gap. N Engl J Med 1980; 854-858.

4. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41(2): 580-637.
5. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med* 2014; 371(24): 2309-2319.
6. Lutf FC. Lactic acidosis update for critical care clinicians. *JASN* 2001; 12: 515-519.
7. Richter EA, Kiens B, Saltin B, Christensen NJ, Savard G. Skeletal muscle glucose uptake during dynamic exercise in humans: role of muscle mass. *Am J Physiol* 1988; 254: E555-E561.
8. Bellomo R. Bench-to-bedside review: lactate and the kidney. *Crit Care* 2002; 6(4): 322-326.
9. Jung B, Rimmele T, Le Goff C, et al. Severe metabolic or mixed acidemia on intensive care unit admission: incidence, prognosis and administration of buffer therapy. A prospective, multiple-center study. *Crit Care* 2011; 15(5): R238. doi: 10.1186/cc10487. Epub 2011 Oct 13.
10. Kajbaf F, Lalau JD. Mortality rate in so-called "metformin- associated lactic acidosis": a review of the data since the 1960s. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23: 1123-1127.
11. Friesecke S, Abel P, Roser M, et al. Outcome of severe lactic acidosis associated with metformin accumulation. *Crit Care* 2010; 14(5): R226.
12. Wiedrkehr UM, Emmett M. Bicarbonate therapy in lactic acidosis. *UpToDate* 2016.
13. Mustafa I, Leverage XM. Metabolic and hemodynamic effects of hypertonic solutions: sodium lactate versus sodium chloride infusion in postoperative patients. *Shock* 2002; 18(4): 306-310.
14. Mizock BA. Significance of hyperlactatemia without acidosis during hypermetabolic stress. *Crit Care Med* 1997; 25(11): 1780-1781.
15. Morris CG, Low J. Metabolic acidosis in the critically ill: part 2. Causes and treatment. *Anesthesia* 2008; 63(4): 396-411.
16. Forsythe SM, Schmidt GA. Sodium bicarbonate for the treatment of lactic acidosis *Chest* 2000; 117(1): 260-267.
17. Rachoin JS, Weisberg LS, McFadden CB. Treatment of lactic acidosis: appropriate confusion. *J Hosp Med* 2010; 5(4): E1-E7.
18. Kraut JA, Kurtz I. Use of base in the treatment of acute severe or-

ganic acidosis by nephrologists and critical physicians: results of an online survey. *Clin Exp Nephrol* 2006; 10(2):111-117.

19. Sabatini S, Kurtzman NA. Bicarbonate therapy in severe metabolic acidosis *JASN* 2009; 20(4): 692-695.

20. Levraut J, Grimaud D. Treatment of metabolic acidosis. *Curr Opin Crit Care* 2003; 9(4): 260-265.

21. Kellum JA, Song M, Venkataraman R. Effects of hyperchloremic acidosis on arterial pressure and circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest* 2004; 125(1): 243-248.

22. Hopper K. Is Bicarbonate therapy useful? *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2017; 47(2): 343-349.

23. Halperin ML, Cheema-Dhadli S, Halperin FA, Kamel KS. Rationale for the use of sodium bicarbonate in a patient with lactic acidosis due to a poor cardiac output. *Neprhon* 1994; 66(3): 258-261.

24. Gelbach BK, Schmidt GA. Bench-to-bedside review: treating acid-base abnormalities in the intensive care unit- the role of buffers. *Crit Care* 2004; 8(4): 259-265.

25. Kraut JA, Madias NE. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6(5): 274-285.

26. Orchard CH, Kentish JC. Effects of changes of pH on the contractile function of cardiac muscle *Am J Physiol* 1990; 258: C967-C981.

27. Kimmoun A, Novy E, Auchet T, et al. Hemodynamic consequences of severe lactic acidosis in shock states: from bench to bedside. *Crit Care* 2015; 19: 175-187.

28. Bellingham AJ, Detter JC, Lenfant C. Regulatory mechanisms of hemoglobin oxygen affinity in acidosis and alkalosis. *J Clin Invest* 1971; 50(3): 700-706.

29. Berger DS, Fellner SK, Robinson KA, et al. Disparate effects of three types of extracellular acidosis on left ventricular function. *Am J Physiol.* 1999; 276: H582-H584.

30. Forsythe SM, Schmidt GA. Sodium bicarbonate for the treatment of lactic acidosis. *Chest* 2000; 117(1): 260-267.

31. Adroque HJ, Rashad MN, Gorin AB, et al. Assessing acid-base status in circulatory failure. Differences between arterial and central venous blood. *N Engl J Med* 1989; 320(20): 1312-1316.

32. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis: Current treatments and fu-

ture directions. *Am J Kidney Dis* 2016; 68(3): 473-482.

33. Valenza F, Pizzocri M, Salice V, et al. Sodium bicarbonate treatment during transient or sustained lactic acidemia in normoxic normotensive rats. *PLoS One*. 2012; 7(9): e46035.

34. Hood VL, Tannen RL. Protection of acid-base balance by pH regulation of acid production. *N Engl J Med* 1988; 339(12): 819-826.

35. Stacpoole PW. Lactic acidosis: the case against bicarbonate therapy *Ann Intern Med* 1986; 105(2): 276-279.

36. Velissaris D, Karamouzou V, Ktenopoulos N, Pierrakos C, Karanikolas M. The use of sodium bicarbonate in the treatment of acidosis in sepsis: A literature update on a long term debate. *Crit Care Res Pract* 2015; 2015:605830.

37. Arieff AI, Leach W, Park R, Lazarowitz VC. Systemic effects of  $\text{NaHCO}_3$  in experimental lactic acidosis in dogs. *Am J Physiol* 1982; 242(6): F586-F591.

38. Mathieu D, Neviere R, Billard V, et al. Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med* 1991; 19: 1352-1356.

39. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, Russel JA. Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med* 1990; 112(7): 492-498.

40. Kim HJ, Son YK, An WS. Effect of sodium bicarbonate administration on mortality in patients with lactic acidosis: A retrospective analysis. *PLoS One* 2013; 8(6): e65283.

41. El-Solh AA, Abou Jaoude P, Porhomayon J. Bicarbonate therapy in the treatment of septic shock: a second look. *Intern Emerg Med* 2010; 5(4): 341-347.

42. Fang ZX, Li YF, Zhou Q, et al. Effects of resuscitation with crystalloid fluids on cardiac function in patients with severe sepsis *BCM Infect Dis* 2008; 8: article 50.

43. Narins RG, Cohen JJ. Bicarbonate therapy in severe acidosis. *Ann Intern Med* 1987; 106: 615-618.

44. Adena-Andary MM, Fernandez C, Mourino-Bayolo D, et al. Sodium bicarbonate therapy in patients with metabolic acidosis. *Scient World J* 2014; ID 627673.

45. Jung B, Rimmele T, Le Goff C, et al. Severe metabolic or mixed acidemia on intensive care unit admission: incidence, prognosis and administration of buffer therapy. A prospective, multiple-center study. *Crit Care* 2011; 15(5): R238.

46. Fernandez PC, Cohen RM, Feldman GM. The concept of bicarbonate distribution space: the crucial role of body buffers. *Kidney Int* 1989; 36: 747-752.

47. Hoste EA, Colpaert K, Vanholder RC, et al. Sodium bicarbonate versus THAM in ICU patients with mild metabolic acidosis. *J Nephrol* 2005; 18(3): 303-307.

48. Bersin RM, Arieff AI. Improved hemodynamic function during hypoxia with Carbicarb, a new agent for the management of acidosis. *Circulation* 1988; 77(1): 227-233.

49. Park R, Arieff AI. Treatment of lactic acidosis with dichloroacetate in dogs. *J Clin Invest* 1982; 70(4): 853-862.

50. Stacpoole PW, Wright EC, Baumgartner TG, et al. A controlled clinical trial of dichloroacetate for treatment of lactic acidosis in adults. The Dichloroacetate-Lactic Acidosis Study Group. *N Engl J Med* 1992; 327(22): 1564-1569.

51. Levraut J, Ciebiera JP, Jambou P, et al. Effect of continuous venovenous hemofiltration with dialysis on lactate clearance in critically ill patients. *Crit Care Med* 1997; 25(1): 58-62.

52. English P, Williams G. Hyperglycaemic crises and lactic acidosis in diabetes mellitus. *Postgrad Med J* 2004; 80(943): 253-261.

53. Duhon B, Attridge RL, Franco-Martinez AC, et al. Intravenous sodium bicarbonate therapy in severely acidotic diabetic ketoacidosis. *Ann Pharmacother* 2013; 47(7-8): 970-975.

54. Gosmanov AR, Gosmanova EQ, Dillard-Cannon E. Management of adult diabetic ketoacidosis. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014; 7: 255-264.

55. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies-ketoacidosis, hyperglycaemic heperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12(4): 222-232.

56. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adults patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(7): 1335-1343.



57. Okuda Y, Adroque HJ, Field JB, et al. Counterproductive effects of sodium bicarbonate in diabetic ketoacidosis. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 314-320.

58. Hale PJ, Crase J, Natrass M. Metabolic effects of bicarbonate in the treatment of diabetic ketoacidosis. Br Med J 1984; 289(6451):1035-1038.

59. Savage MW, Dhatriya KK, Kilvert A, et al. Joint British Diabetes Societies Guideline for the management of diabetic ketoacidosis. Diabet Med. 2011; 28(5): 508-515.

60. Chua HR, Schneider A, Bellomo R. Bicarbonate in diabetic ketoacidosis- a systematic review. Ann Intensive Care 2011; 1(1): 23. doi: 10.1186/2110-5820-1-23.

## Ερωτήσεις

**1. Ποιο το αποτέλεσμα της μαζικής χορήγησης διττανθρακικών στα επίπεδα του ασβεστίου σε σοβαρή γαλακτική οξέωση;**

- α) Αυξάνει το ιονισμένο ασβέστιο;
- β) Μειώνει το ολικό ασβέστιο;
- γ) Μειώνει το ιονισμένο ασβέστιο;
- δ) Δεν παρατηρείται κανένα αποτέλεσμα στη συγκέντρωση του ασβεστίου;

**2. Ποιος ο στόχος του pH στη χορήγηση των διττανθρακικών;**

- α)  $\geq 7,35$ ;
- β)  $\geq 7,20$ ;
- γ)  $\geq 7,30$ ;

**3. Ποια είναι η καλύτερη μέθοδος εξωνεφρικής κάθαρσης για σοβαρή γαλακτική οξέωση λόγω μετφορμίνης;**

- α) Περιτοναϊκή κάθαρση;
- β) Διαλείπουσα αιμοκάθαρση;
- γ) Συνεχής αιμοδιήθηση;
- δ) Πλασμαφαίρεση;

**4. Μία 35χρονη με ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη τύπου I εισήχθη στο νοσοκομείο λόγω διαβητικής κετοξέωσης με τα ακόλουθα εργαστηριακά: Γλυκόζη=420 mg/dl, pH=7,12,  $K^+$ =4,4 mEq/L,  $Na^+$ =141 mEq/L. Ποια ήταν η πιο ενδεδειγμένη θεραπεία;**

- α) Χορήγηση υπότονου ορού (NaCl 0,45%),  $K^+$  και ινσουλίνης;*
- β) Χορήγηση φυσιολογικού ορού και ινσουλίνης;*
- γ) Χορήγηση φυσιολογικού ορού, διπτανθρακικών και ινσουλίνης;*

#### **Απαντήσεις**

- 1. γ
- 2. β
- 3. β
- 4. β

# Παθογένεια, συνέπειες και θεραπεία της μεταβολικής οξέωσης της ΧΝΝ

**Χρυσόστομος Δημητριάδης,**  
Νεφρολόγος, Επιμελητής Α΄ ΕΣΥ,  
Νεφρολογική Κλινική Α.Π.Θ., Ιπποκράτειο Γ.Π.Ν. Θεσσαλονίκης

## Περιεχόμενα

1. Παθογένεια της μεταβολικής οξέωσης στη χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ)
2. Συνέπειες της μεταβολικής οξέωσης στη ΧΝΝ
  - 2.1. Οστική νόσος
  - 2.2. Αυξημένος καταβολισμός των μυών/Φλεγμονή
  - 2.3. Συσχέτιση με την εξέλιξη της ΧΝΝ
  - 2.4. Συσχέτιση με τη θνητότητα
    - 2.4.1. ΧΝΝ προτελικού σταδίου
    - 2.4.2. Οξέωση και θνητότητα σε ΧΝΝ τελικού σταδίου υπό εξωνεφρική κάθαρση
3. Θεραπεία της οξέωσης της ΧΝΝ
4. Βιβλιογραφία

## Κύρια σημεία

- Η μεταβολική οξέωση της ΧΝΝ είναι αποτέλεσμα της προοδευτικής απώλειας της ικανότητας νεφρικής αποβολής οξέος. Αυτή γίνεται κυρίως με την αποβολή αμμωνίου και κατά δεύτερο λόγο με την τιτλοποιήσιμη οξύτητα

- Κατά την εξέλιξη της ΧΝΝ ο νεφρός προσπαθεί να αντιροπήσει την απώλεια νεφρώνων με αύξηση της αποβολής αμμωνίου ανά νεφρώνα, με αποτέλεσμα την όψιμη αποτύπωση της συνάθροισης οξέων ως ελαττωμένη συγκέντρωση διττανθρακικών στο αίμα, σε σχέση με την ελάττωση του GFR

- Η μεταβολική οξέωση της ΧΝΝ στα αρχικά στάδια είναι με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων, αλλά στα τελικά στάδια, παρουσιάζει και αυξημένο χάσμα λόγω άθροισης οργανικών και άλλων οξέων

- Η κατακράτηση/διαχείριση φορτίου οξέος στη ΧΝΝ, συνεπάγεται αυξημένο έργο και φθορά των νεφρικών σωληναρίων που εμφανίζουν μεταβολές στις πρωτεΐνες και τα οργανίδια τους, με τελικό αποτέλεσμα τη βλάβη και την ίνωση, δηλαδή την ταχύτερη εξέλιξη της ΧΝΝ

- Υπάρχουν σημαντικά βιβλιογραφικά δεδομένα που συνδέουν τη μεταβολική οξέωση της ΧΝΝ, με οστική νόσο, διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης, την ίδια την εξέλιξη της ΧΝΝ, αλλά και τη θνητότητα

- Τα τελευταία έτη ικανός αριθμός μελετών έδειξε σημαντικό όφελος για την εξέλιξη και τις επιπλοκές της ΧΝΝ με την αντιμετώπιση της οξέωσης, είτε με τη χορήγηση αλκαλικών αλάτων από του στόματος (διττανθρακικά, κιτρικά κ.ά), είτε με στοχευμένη διαιτητική αγωγή και μάλιστα από πρώιμα στάδια πριν ακόμη διαπιστωθεί μεταβολή των διττανθρακικών στο αίμα

## 1. Παθογένεια της μεταβολικής οξέωσης στη χρόνια νεφρική νόσο (XNN)

Σε φυσιολογικές συνθήκες η εξωκυττάρια συγκέντρωση πρωτονίων- η οξύτητα του εξωκυττάριου χώρου- ρυθμίζεται σε πολύ στενά επίπεδα και αποκλίνει ελάχιστα από τα 40 nmol/L. Η ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας γίνεται σε τρία επίπεδα:

- χημική εξουδετέρωση από ρυθμιστικά διαλύματα του εξωκυττάριου και του ενδοκυττάριου χώρου,
- αλλαγές στον κυψελιδικό αερισμό και
- μεταβολές στη νεφρική απέκκριση υδρογονοκατιόντων.

Οι νεφροί έχουν την ευθύνη για τη διατήρηση του μεταβολικού σκέλους της οξεοβασικής ισορροπίας. Έτσι είναι υπεύθυνοι για την επαναρρόφηση των διηθούμενων διττανθρακικών, αλλά και την αποβολή του ημερησίου πλεονάσματος οξέων από τον μεταβολισμό (κυρίως των αμινοξέων που περιέχουν θεικές ρίζες), που κατά μέσο όρο, στις Δυτικές κοινωνίες, αντιστοιχεί σε 1 mEq/kgBΣ. Αυτό επιτυγχάνεται με δύο βασικούς μηχανισμούς:

- την τιτλοποιήσιμη οξύτητα (η ποσότητα πρωτονίων που θα αποβληθεί συνδεμένα με αποβαλλόμενα ανιόντα, κυρίως τα φωσφορικά) και
- την αποβολή αμμωνίου.

Ο δεύτερος από τους δύο μπορεί να αυξηθεί σημαντικά όταν υπάρξει φορτίο οξέων και να αποκαταστήσει την οξεοβασική ισορροπία, με αποβολή των πλεοναζόντων οξέων, μέσα σε λίγες ημέρες.

Κατά την εξέλιξη της XNN, η αποβολή αμμωνίου παίζει όλο και σημαντικότερο ρόλο στην αντιμετώπιση της οξέωσης, καθώς συχνά η πρόσληψη φωσφόρου ελαττώνεται με την χαμηλή σε πρωτεΐνη δίαιτα, αλλά και με τη χρήση φωσφοροδεσμευτικών, περιορίζοντας έτσι περαιτέρω τη δυνατότητα αποβολής οξέος μέσω τιτλοποιήσιμης οξύτητας<sup>(1,2)</sup>.

Η προσαρμογή του νεφρικού σωληναρίου στη μεταβολική οξέωση και η δυνατότητα να αυξηθεί η παραγωγή αμμωνίου ανά νεφρώνα, θυμίζει αντίστοιχα τη δυνατότητα των σπειραμάτων για υπερδιήθηση. Έτσι με την απώλεια νεφρώνων στη XNN, αυξάνει σημαντικά - αντιρροπιστικά - η αποβολή αμμωνίου ανά νεφρώνα, με αποτέλεσμα την εμφάνιση της μεταβολικής οξέωσης σχετικά όψιμα, σε επίπεδα GFR 40-50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (ως

δείκτη υπολειμματικής ενεργού νεφρικής μάζας) και στην πλειονότητα των ασθενών μετά τα 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>(1,3).

Η αύξηση του σωληναριακού έργου για την αυξημένη αποβολή αμμωνίου, ανά νεφρώνα, οδηγεί σε αλλαγές στο μεταβολισμό των σωληναριακών κυττάρων, με ελάττωση του καταβολισμού των πρωτεϊνών του κυττάρου<sup>(2)</sup>, αλλαγή στην έκφραση λειτουργικών μορίων και οργανιδίων<sup>(4)</sup> και τελικά υπερτροφία των εναπομεινάντων, υπερλειτουργούντων σωληναρίων<sup>(5)</sup>, κατ' αντιστοιχία με τις υπερτροφικές βλάβες που παρατηρούνται στα σπειράματα που εμφανίζουν υπερδιήθηση. Οι αλλαγές αυτές στα σωληναριακά κύτταρα περιλαμβάνουν την αυξημένη εντόπιση/καθήλωση των μεταφορέων αμμωνίου/αμμωνίας στην κορυφαία και τις βασικοπλάγιες μεμβράνες τους<sup>(2,6)</sup>. Η αυξημένη παραγωγή αμμωνίας ενεργοποιεί την οδό του συμπληρώματος και προάγει τη νεφρική ίνωση και την ελάττωση του GFR, προβάλλοντας ως ένας πιθανός θεραπευτικός στόχος για την επιβράδυνση της εξέλιξης της ΧΝΝ. Στο μηχανισμό αυτό εξέλιξης της νεφρικής σωληναριακής βλάβης έχει δειχτεί ότι παίζουν σημαντικό ρόλο η ενδοθηλίνη και η αλδοστερόνη<sup>(7,8)</sup>, των οποίων η παραγωγή συνδέεται με την οξέωση και την παραγωγή αμμωνίου στη ΧΝΝ<sup>(9)</sup>.

Η οξέωση, είναι συχνότερη και βαρύτερη, με την εξέλιξη της νεφρικής νόσου, ανάλογα με τα στάδια της ΧΝΝ<sup>(10)</sup>. Ωστόσο θα πρέπει να τονιστεί ότι ο ορισμός της με βάση τα επίπεδα των διττανθρακικών στο πλάσμα <22 mEq/L πιθανά να είναι ατελής, καθώς αυτό είναι μάλλον όψιμο σε σχέση με την κατακράτηση οξέος στα πρώτα στάδια της ΧΝΝ. Υπάρχουν μελέτες με βάση την απάντηση στη χορήγηση φορτίου διττανθρακικών σε ασθενείς με GFR μεταξύ 60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (2<sup>ου</sup> σταδίου) που ανέδειξαν την παρουσία σημαντικής κατακράτησης οξέων που δεν αποτυπωνόταν σε ελάττωση των διττανθρακικών του πλάσματος.

Όταν η νεφρική αποβολή οξέων δεν επαρκεί, το πλεονάζον φορτίο οξέων αντιρροπείται αρχικά από το ρυθμιστικό διάλυμα των διττανθρακικών, μειώνοντας προοδευτικά τα επίπεδά τους στον εξωκυττάριο χώρο και οδηγώντας σε εικόνα μεταβολικής οξέωσης με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων (υπερχλωραιμική).

Το ποσοστό των ασθενών που έχει οξέωση ξεπερνά το 10% για ασθενείς με GFR 30-40 ml/min, ενώ είναι πάνω από 40% για ασθενείς με GFR<20 ml/min. Στο τελικό στάδιο, αφού εξαντληθούν οι δυνατότητες αντιρροπής από το αναπνευστικό, παρατηρείται πλέον οξυαιμία, ενώ η

συνάθροιση υψηλών επιπέδων φωσφορικών, θειικών, ουρικού και ιππουρικού οξέος, οδηγεί σε εικόνα οξέωσης με αυξημένο χάσμα ανιόντων.

Παρά την προοδευτική της επιδείνωση, αντιρροπείται ικανοποιητικά από τα προαναφερθέντα ρυθμιστικά συστήματα. Η οξέωση στα τελικά στάδια της ΧΝΝ συνήθως παραμένει σχετικά σταθερή. Σε ανεπίπλεκτη «νεφρική» οξέωση τα επίπεδα των διττανθρακικών του ορού τυπικά παραμένουν πάνω από 12 mEq/L και το pH του αίματος είναι συνήθως υψηλότερο από 7,2. Σ' αυτό πιθανά να συμβάλλουν δύο μηχανισμοί:

- ο πρώτος είναι ότι μετά από μία αρχική περίοδο θετικού ισοζυγίου και κατακράτησης οξέος, η παραγωγή και η αποβολή οξέος εξισορροπούνται και
- ο άλλος θα μπορούσε να σχετίζεται με την επαγωγή από την οξέωση εξωνεφρικών μηχανισμών διαχείρισης/δέσμευσης της ενδογενούς παραγωγής οξέων, τα οποία δεν μπορούν να αποβληθούν με τα ούρα. Σ' αυτή την τελευταία περίπτωση, η αντιρρόπηση γίνεται και από ιστικά ρυθμιστικά διαλύματα και ιδίως τα οστά, με αντίτιμο την απομετάλλωσή τους, με απώλεια ασβεστίου και φωσφόρου και τελικά την εμφάνιση οστικής νόσου.

Η οξέωση αυτή αποτελεί μόνιμο χαρακτηριστικό της εικόνας της ΧΝΝ τελικού σταδίου και αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση διττανθρακικών (ή άλλου ρυθμιστικού διαλύματος-υποστρώματος για την παραγωγή διττανθρακικών, όπως λ.χ. τα γαλακτικά) κατά τη διαδικασία της εξωνεφρικής κάθαρσης (τόσο στην αιμοκάθαρση, όσο και στην περιτοναϊκή κάθαρση). Ωστόσο σημαντικό ποσοστό των ασθενών αυτών παραμένει οξεωτικό, με επιπτώσεις στην υγεία και την ποιότητα ζωής τους. Η διαλείπουσα φύση της αιμοκάθαρσης, οδήγησε στην προσπάθεια για καθορισμό ορίων στόχων στη συγκέντρωση των διττανθρακικών πριν από τη συνεδρία, που σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες, θα πρέπει να είναι πάνω από 22 mEq/L πριν από την μεσοεβδομαδιαία συνεδρία αιμοκάθαρσης.

Η στενή συσχέτιση της οξέωσης των ασθενών αυτών με την πρωτεϊνική πρόσληψη (ιδίως ζωικών πρωτεϊνών), θα πρέπει πάντοτε να συνεκτιμάται στην ερμηνεία της και να προτείνονται στοχευμένες θεραπευτικές παρεμβάσεις. Αντίστροφα, ασθενείς με φυτοφαγικές συνήθειες, συχνά εμφανίζουν πολύ μικρότερης βαρύτητας οξέωση, λόγω της πτωχής σε οξέα διαίτας και της πρόσληψης κιτρικών από τα φρούτα και τα λαχανικά.

## 2. Συνέπειες της μεταβολικής οξέωσης στη ΧΝΝ

### 2.1. Οστική νόσος

Είναι γνωστό, τόσο από μελέτες ισοζυγίου, όσο και από ιστολογικές μελέτες σε ασθενείς, ότι τα οστά συμμετέχουν στη ρύθμιση/εξουδετέρωση των υδρογονοκατιόντων, τα οποία αθροίζονται στην ουραιμική μεταβολική οξέωση. Ο σκελετός περιέχει 99% του ασβεστίου του οργανισμού, αλλά και περίπου 35% του νατρίου, 80% των κιτρικών, 60% του μαγνησίου και 80% των ανθρακικών ριζών. Από τις τελευταίες, 40 % περίπου είναι διττανθρακικά<sup>(11)</sup>.

Η συμμετοχή των οστών στη ρύθμιση της οξέωσης απαιτεί αρκετές ώρες, ενώ έχει δείχθει ότι αυτή είναι σημαντική σε μεταβολική, αλλά όχι σε αναπνευστική οξέωση! Στη χρόνια μεταβολική οξέωση, η εξουδετέρωση των οξέων από τα οστά συνδέεται με την διάλυση/απώλεια από αυτά ανθρακικού ασβεστίου. Αυτό γίνεται, είτε με *άμεση αλληλεπίδραση των υδρογονοκατιόντων με το οστό ως στερεό ρυθμιστικό διάλυμα*, είτε μέσω της επίδρασης της οξέωσης στους οστεοκλάστες που διαθέτουν ειδικούς ανταλλαγείς  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  που μπορούν να αποδώσουν διττανθρακικά στο περιβάλλον<sup>(11)</sup>.

Η επίδραση λοιπόν της οξέωσης στα οστά δεν γίνεται μόνο με την φυσικοχημική απασβέστωση τους, αλλά και *μέσω των κυττάρων του οστίτη ιστού*. Μέσω της ενεργοποίησης των οστεοκλαστών η μεταβολική οξέωση προάγει την οστική λύση, ενώ παράλληλα αναστέλλει και την οστεοπλαστική δραστηριότητα. Σε καλλιέργειες οστεοκυττάρων φάνηκε ότι η μεταβολική οξέωση οδηγεί σε αύξηση της παραγωγής FGF-23 από αυτά, με συνοδό αύξηση της αφαλάτωσης του οστού και έξοδο από αυτό ασβεστίου και φωσφόρου<sup>(12)</sup>.

Αξίζει να σημειωθεί ότι οι επιπτώσεις της μεταβολικής οξέωσης στα οστά στην ουραιμία (ΧΝΝ), δεν ανταποκρίνονται ικανοποιητικά στη χορήγηση διττανθρακικών ή κιτρικών και βιταμίνης D, σε αντίθεση με την περίπτωση νεφροσωληναριακής οξέωσης, όπου οι οστικές βλάβες, μπορεί να αντιμετωπιστούν σχεδόν πλήρως με τη χορήγηση αλκάλεος<sup>(11)</sup>.

Ένας άλλος σημαντικός μηχανισμός με τον οποίο η οξέωση της ΧΝΝ επιδρά στα οστά είναι μέσω της παραθορμόνης και της επιδείνωσης του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού<sup>(3)</sup>.

Η οξέωση ελαττώνει την ευαισθησία του υποδοχέα ασβεστίου των παραθυροειδικών κυττάρων, ελαττώνοντας την ικανότητα καταστολής της έκκρισης παραθορμόνης. Έτσι, μελέτες σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς έδειξαν ότι η αύξηση της συγκέντρωσης διπτανθρακικών του διαλύματος αιμοκάθαρσης και η επίτευξη καλύτερης αντιμετώπισης της οξέωσης προφύλαξε τους ασθενείς από την εμφάνιση υπερπαραθυροειδισμού, σε αντίθεση με ομάδα ασθενών με βαρύτερη οξέωση που παρουσίασαν αύξηση της παραθορμόνης.

Η συνύπαρξη δε, - σε συνδυασμό - μεταβολικής οξέωσης και υπερπαραθυροειδισμού φαίνεται ότι λειτουργεί αθροιστικά, οδηγώντας σε ακόμη μεγαλύτερη απώλεια ασβεστίου από τα οστά, απ' ό,τι σε κάθε μία κατάσταση χωριστά. Αντίστροφα, η διόρθωση της μεταβολικής οξέωσης, βελτιώνει την επιμέταλλωση των οστών και την ιστολογική εικόνα της νεφρικής οστεοδυστροφίας<sup>(3)</sup>.

Ένας τελευταίος μηχανισμός με τον οποίο θα μπορούσε να συνδεθεί η μεταβολική οξέωση με οστική νόσο είναι και η ελάττωση της ενεργού βιταμίνης D, καθώς έχει διαπιστωθεί σε πειραματόζωα, ότι η οξέωση συνδέεται με ελαττωμένη δραστηριότητα της 1α-υδροξυλάσης, του ενζύμου που είναι υπεύθυνο για την τελική μετατροπή της βιταμίνης D στην ενεργό 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub><sup>(13,14)</sup>.

## **2.2. Αυξημένος καταβολισμός των μυών/Φλεγμονή**

Η μεταβολική οξέωση παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια των διαταραχών της θρέψης που σχετίζονται με την ουραιμία, με μία πληθώρα μηχανισμών. Ο αυξημένος πρωτεϊνικός καταβολισμός, η ελαττωμένη πρωτεϊνική σύνθεση<sup>(15)</sup>, η αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη, η παρουσία φλεγμονής και τα ελαττωμένα επίπεδα λεπτίνης συνεισφέρουν σ' αυτές τις διαταραχές.

Οι ουραιμικοί ασθενείς βρίσκονται συχνά σε αρνητικό ισοζύγιο αζώτου και αυτό έχει δείχτει ότι μπορεί να αναστραφεί με τη χορήγηση διπτανθρακικών και τη διόρθωση της οξέωσης.

Η μεταβολική οξέωση έχει δείχτει ότι προκαλεί πρωτεόλυση, με κύριο υπεύθυνο μηχανισμό το σύστημα ουμπικιουΐτινης-πρωτεασώματος το οποίο είναι υπεύθυνο για την πέψη των πρωτεϊνών και την επιλογή αυτών που θα αποδομηθούν σε αμινοξέα και μικρότερα πεπτιδία. Ειδικότερα η



οξέωση προκαλεί αύξηση της μεταγραφής του γονιδίου του πρωτεασώματος και αυξάνει τη σύνθεση της ουμπικιουΐτινης. Σε πειραματικά μοντέλα με ουραιμικούς ποντικούς, η οξέωση συνδέθηκε με αυξημένη πρωτεϊνική αποδόμηση και οξειδωση των αμινοξέων, αλλά και αυξημένα επίπεδα mRNA του πρωτεασώματος στους σκελετικούς μύες. Ο καταβολισμός των πρωτεϊνών ήταν αναστρέψιμος με τη χορήγηση διπτανθρακικών στη διαίτα των πειραματοζώων. Αντίστοιχα ευρήματα διαπιστώθηκαν και σε ασθενείς με ΧΝΝ, στους μύες των οποίων διαπιστώθηκε σημαντική ελάττωση των επιπέδων του mRNA ουμπικιουΐτινης μετά από 4 εβδομάδες αγωγής με διπτανθρακικά<sup>(3)</sup>.

Επίσης, η μεταβολική οξέωση έχει συνδεθεί με την παρουσία αυξημένων επιπέδων του πρωτεολυτικού ενζύμου κασπάση-3, αλλά και με την παρουσία υψηλών επιπέδων του ενζύμου αφυδρογονάση των κετοξέων με διακλαδιζόμενες αλύσους, που ευθύνεται για την αυξημένη αποδόμηση τριών βασικών αμινοξέων με διακλαδιζόμενες αλύσους, της λευκίνης, της ισολευκίνης και της βαλίνης. Τα επίπεδα των αμινοξέων αυτών είναι χαμηλά σε ασθενείς με ΧΝΝ και αποκαθίστανται σημαντικά μετά την αντιμετώπιση της οξέωσης, σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση. Ένας άλλος ορμονικός παράγοντας που συνδέθηκε με τον πρωτεϊνικό καταβολισμό είναι η ινσουλινοαντίσταση<sup>(16)</sup> που επίσης συσχετίστηκε με την ενεργοποίηση του συστήματος ουμπικιουΐτινης-πρωτεασώματος.

Εκτός όμως από τον αυξημένο καταβολισμό των πρωτεϊνών, η μεταβολική οξέωση σχετίζεται και με ελαττωμένη αναβολική δραστηριότητα. Η πρόκληση οξέωσης με χορήγηση χλωριούχου αμμωνίου οδήγησε σε ελάττωση του ρυθμού σύνθεσης πρωτεΐνης των μυών, αλλά και του ρυθμού σύνθεσης λευκωματίνης<sup>(15)</sup>. Πιθανά αίτια περιλαμβάνουν την σχετιζόμενη με την οξέωση δυσλειτουργία σχετικών με τον αναβολισμό ορμονικών μηχανισμών, όπως της αυξητικής ορμόνης και των θυρεοειδικών ορμονών<sup>(10)</sup>.

Όσο αφορά την αυξητική ορμόνη, η οξέωση προκαλεί, τόσο ελάττωση της έκκρισής της, όσο και αντίσταση στη δράση της, ενώ σε σχέση με την θυρεοειδική λειτουργία η οξέωση της ΧΝΝ χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα Τ3 με συνήθως φυσιολογικά επίπεδα ΤSH<sup>(10)</sup>.

Τέλος σημαντικό ρόλο στην καχεξία και τον καταβολισμό των μυών πιθανά παίζει και η φλεγμονή<sup>(17)</sup>. Το μόριο που κυρίως συνδέθηκε με την οξέωση, είναι ο TNF-α. Τα επίπεδά του αυξήθηκαν σημαντικά με την ελάττωση του pH σε καλλιέργειες περιτοναϊκών κυττάρων, ενώ τα επίπεδά του στο

αίμα ελαττώθηκαν σημαντικά μετά από διόρθωση της μεταβολικής οξέωσης σε ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση.

### 2.3. Συσχέτιση με την εξέλιξη της ΧΝΝ

Οι μελέτες όπου η μεταβολική οξέωση έχει συσχετιστεί με την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης των ασθενών με ΧΝΝ, αντιπροσωπεύουν ένα μεγάλο και διαφορετικό πληθυσμό αναφοράς, όσο αφορά τα αρχικά επίπεδα της νεφρικής λειτουργίας και τη συννοσηρότητα. Σε μία μεγάλη αναδρομική από αυτές, με 5.422 ασθενείς, αυτοί ήταν δείγμα από το γενικό πληθυσμό που προσέφυγαν σε ένα ιατρικό κέντρο και όχι επιλεγμένα νεφροπαθείς<sup>(18)</sup>. Σχεδόν 91% των ασθενών είχε αρχικό GFR>60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 8% είχε GFR μεταξύ 30 και 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ενώ μόλις 1% είχε ΧΝΝ 4<sup>ου</sup> σταδίου. Παρακολογήθηκαν για διάμεσο διάστημα 3,4 ετών και η παρουσία οξέωσης (διττανθρακικά πλάσματος<22 mEq/L) συσχετίστηκε με αύξηση κατά 50% του σχετικού κινδύνου για ταχύτερη εξέλιξη της ΧΝΝ (υποδιπλασιασμό του GFR ή GFR<15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Η συσχέτιση του επιπέδου των διττανθρακικών με τον κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας ήταν ανεξάρτητη από την αρχική τιμή του GFR.

Μία άλλη μεγάλη μελέτη παρατήρησης με 3.939 ασθενείς με γνωστή ΧΝΝ και 6 έτη παρακολούθησης (follow up) είναι από τη μελέτη CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort study)<sup>(19)</sup>. Η μέση αρχική τιμή GFR των ασθενών αυτών ήταν 44,8±16,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> και η μέση τιμή διττανθρακικών 24 (IQR, 22-26) mEq/L. Αυτοί που είχαν διττανθρακικά<22 mEq/L είχαν σχεδόν 2πλάσιο κίνδυνο για υποδιπλασιασμό του GFR ή εξέλιξη σε τελικό στάδιο, επίσης ανεξάρτητα από το αρχικό επίπεδο της νεφρικής λειτουργίας. Αξίζει να σημειωθεί, ότι οι συσχετίσεις αυτές ήταν ακόμη ισχυρότερες για τον υποπληθυσμό των ασθενών με eGFR>45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> και πρωτεϊνουρία ≤0,2 gr/24ωρο!

Ανάλογα ευρήματα διαπιστώθηκαν και σε μία ανάλυση της μελέτης MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis)<sup>(20)</sup>, στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με eGFR>60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> στους οποίους, επίσης, η παρουσία χαμηλότερων διττανθρακικών συσχετίστηκε, τόσο με ταχύτερη επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, όσο και με την εμφάνιση ΧΝΝ≥3<sup>ου</sup> σταδίου, ανεξάρτητα από τα αρχικά επίπεδα του GFR.

Πιο πρόσφατα, η μελέτη NephroTest, διερεύνησε επίσης τη συσχέτιση

των επιπέδων των διττανθρακικών, αλλά και ειδικότερα, της νεφρικής αποβολής αμμωνίου, με την εξέλιξη της ΧΝΝ σε πάνω από 1.000 ασθενείς<sup>(21)</sup>. Παρότι ο πληθυσμός της μελέτης περιλάμβανε ασθενείς όλων των σταδίων ΧΝΝ, η πλειοψηφία είχε σημαντική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, καθώς σχεδόν 60% από αυτούς είχε αρχική τιμή  $GFR < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . Και σ' αυτή τη μελέτη, η παρουσία οξέωσης συνδέθηκε με ταχύτερη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.

Επίσης, εντυπωσιακά ευρήματα ήταν η διαπίστωση της χαμηλής ευαισθησίας των επιπέδων των διττανθρακικών του ορού να ανιχνεύσουν ένα χρόνιο θετικό ισοζύγιο οξέος στα αρχικά στάδια της ΧΝΝ<sup>(21)</sup>. Έτσι αποφάσισαν να αξιολογήσουν ως προγνωστικό δείκτη επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας την ικανότητα των νεφρών να αντιμετωπίσουν ένα φορτίο οξέος και όχι τα διττανθρακικά του ορού, αλλά έναν άλλο δείκτη, την ικανότητα για αποβολή αμμωνίου στα ούρα 24ώρου<sup>(21)</sup>. Η τελευταία παρουσίασε καλύτερη συσχέτιση με τον κίνδυνο για εξέλιξη σε τελικό στάδιο ΧΝΝ. Η ικανότητα αποβολής αμμωνίου, ως δείκτης μάλλον της σωληναριακής λειτουργίας (και εφεδρείας), ήταν στη μελέτη αυτή πολύ καλός προγνωστικός δείκτης και του ρυθμού έκπτωσης της υπολειμματικής νεφρικής λειτουργίας στη ΧΝΝ, άμεσα σχετιζόμενος με τις επιπτώσεις του θετικού ισοζυγίου οξέων, ανεξάρτητα από την διαιτητική πρόσληψη.

Σε αντίστοιχη προσέγγιση με την προαναφερθείσα, μία ακόμη μελέτη από την Ιαπωνία διερεύνησε τη συσχέτιση της μεταβολικής οξέωσης με την εξέλιξη της ΧΝΝ, όχι προσδιορίζοντάς την έμμεσα από τα επίπεδα των διττανθρακικών στο αίμα, αλλά από τον υπολογισμό της ημερήσιας παραγωγής μη-πτητικών οξέων, ως καθαρή ενδογενή παραγωγή οξέος (Net Acid Production, NAP). Διαπίστωσαν λοιπόν ότι, σε έναν πληθυσμό ηλικιωμένων με μέση ηλικία 70,6 ( $\pm 7,1$ ) έτη και μέση τιμή  $eGFR = 23,5 (\pm 14,2) \text{ ml/min/1,73 m}^2$  η ενδογενής παραγωγή οξέων - άμεσα συνδεμένη με την διαιτητική πρόσληψη πρωτεϊνών - συσχετιζονταν ανεξάρτητα, σε πολυπαραγοντική ανάλυση, με την πιθανότητα επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργία κατά 25% ή ένταξης σε εξωνεφρική κάθαρση.

Σχετικά με την επίπτωση της διαιτητικής πρόσληψης αυξημένων ποσοτήτων οξέων στον κίνδυνο εμφάνισης ΧΝΝ στο γενικό πληθυσμό, θετικά ευρήματα είχε και μία ανάλυση από τον πληθυσμό της μελέτης ARIC (Atherosclerosis Risk In Community), συνολικά 15.055 ασθενών, χωρίς νεφρική νόσο και με μακρά μέση περίοδο παρακολούθησης (21 έτη). Οι

ασθενείς διαστρωματώθηκαν ανάλογα με το διαιτητικό φορτίο οξέων και διαπιστώθηκε ότι το τεταρτημόριο των ασθενών με την υψηλότερη διαιτητική πρόσληψη οξέων εμφάνιζε περίπου 13% μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση ΧΝΝ, ανεξάρτητα από δημογραφικούς και καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου και ανεξάρτητα από τον αρχικό GFR.

## **2.4. Συσχέτιση με τη θνητότητα**

### **2.4.1. ΧΝΝ προτελικού σταδίου**

Εκτός από τη συσχέτιση με την εξέλιξη της ΧΝΝ, η οξέωση έχει συσχετιστεί και με αυξημένη θνητότητα των ασθενών με ΧΝΝ. Από μία πολύ μεγάλη βάση δεδομένων από το Cleveland, με 41.749 ασθενείς με ΧΝΝ κυρίως 3<sup>ου</sup> σταδίου (~92%), αλλά και 4<sup>ου</sup> σταδίου (~8%, ωστόσο >3.000 ασθενείς), διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με διττανθρακικά <23 mEq/L, είχαν αυξημένο κατά 23% κίνδυνο θανάτου σε σχέση με εκείνους που είχαν επίπεδα μεταξύ 23 και 32 mmol/L, ακόμη και μετά από προσαρμογή για πληθώρα επιδημιολογικών και καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, τη συννοσηρότητα αλλά και το αρχικό GFR<sup>(22)</sup>. Η συσχέτιση της παρουσίας χαμηλότερων διττανθρακικών με τη θνητότητα ήταν ωστόσο ισχυρότερη και στατιστικά σημαντική μόνο στους ασθενείς 3<sup>ου</sup> σταδίου και στους μη διαβητικούς.

Μία άλλη μεγάλη μελέτη, διαπίστωσε αντίστοιχα ευρήματα σε 15.836 από τους συμμετέχοντες στη μεγάλη βάση δεδομένων της NHANES III, που αντιπροσωπεύει τον γενικό πληθυσμό, από τους οποίους περίπου 8% είχε ΧΝΝ. Ο σχετικός κίνδυνος θανάτου ήταν 2,56 (95% CI: 1,49-4,38) για τους ασθενείς με ΧΝΝ και διττανθρακικά <22 mEq/L, σε σχέση τους υπόλοιπους με ΧΝΝ, ενώ για τους συμμετέχοντες χωρίς ΧΝΝ και χαμηλά διττανθρακικά η διαφορά στο σχετικό κίνδυνο δεν ήταν στατιστικά σημαντική<sup>(23)</sup>.

Τέλος, μία μελέτη με πιο συμμετρική εκπροσώπηση ασθενών 3<sup>ου</sup> (57%) και 4<sup>ου</sup> (30%) σταδίου, που αφορούσε 1.240 μη διαβητικούς με ΧΝΝ, μέσης ηλικίας 68±11 ετών, επίσης διαπίστωσε ότι αυτοί με μεταβολική οξέωση και διττανθρακικά <22 mEq/L (10,8% των ασθενών) είχαν αυξημένο κατά 33% κίνδυνο θανάτου (HR 1,33, 95% CI 1,05-1,69) σε σχέση με τους υπόλοιπους, ακόμη και μετά από προσαρμογή για πολλούς άλλους παράγοντες κινδύνου, αλλά και τη νεφρική λειτουργία<sup>(24)</sup>.

### 2.4.2. Οξέωση και θνητότητα σε ΧΝΝ τελικού σταδίου υπό εξωνεφρική κάθαρση

Από τα δεδομένα της DOPPS, ήδη από το 2004, ήταν γνωστό ότι η βαρύτερη μεταβολική οξέωση - ή μάλλον η μη επαρκής διόρθωσή της - συνδέεται με αυξημένη θνητότητα στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Έτσι, στη συγκεκριμένη μελέτη αυτοί που είχαν τιμές διττανθρακικών <17 mEq/L πριν την μεσοεβδομαδιαία συνεδρία αιμοκάθαρσης, παρουσίαζαν αυξημένο κίνδυνο θανάτου σε σχέση μ' εκείνους που είχαν τιμές >21 mEq/L. Ενδιαφέρουσα διαπίστωση ήταν ότι αυξημένο κίνδυνο παρουσίαζαν και οι ασθενείς που είχαν πολύ υψηλά διττανθρακικά (>27 mEq/L).

Οι παρατηρήσεις αυτές επιβεβαιώθηκαν σε μία πιο πρόσφατη πολύ μεγάλη μελέτη από ένα δίκτυο αιμοκάθαρσης στις ΗΠΑ, με 56.385 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς<sup>(25)</sup>. Και σ' αυτή, τόσο οι χαμηλότερες, όσο και οι υψηλότερες τιμές διττανθρακικών στο αίμα των ασθενών υπό αιμοκάθαρση συνδέονταν με αυξημένη θνητότητα και νοσηρότητα, σε μία καμπύλη σχήματος J. Οι υψηλότερες τιμές διττανθρακικών του ορού, φάνηκε ότι μάλλον συνδέονταν με τη θνητότητα ως συγχυτικός παράγοντας (confounder), αντανakλώντας την υποθρεψία, τη μειωμένη πρόσληψη λευκωμάτων και το σύνδρομο MIA (malnutrition-inflammation-atherosclerosis), το οποίο αντανakλά τη χρόνια φλεγμονή των ασθενών αυτών. Αυτό αποκαλύφθηκε όταν στην πολυπαραγοντική ανάλυση συμπεριλήφθηκαν οι παραπάνω παράγοντες και η μόνη συσχέτιση που παρέμενε σημαντική ήταν το όφελος στην επιβίωση για τους ασθενείς με τιμή διττανθρακικών >22 mEq/L πριν από την μεσοεβδομαδιαία αιμοκάθαρση<sup>(25)</sup>.

Η παρουσία οξέωσης και μέσης τιμής διττανθρακικών κάτω από 22 mEq/L, ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου αυξημένης θνητότητας και σε ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση<sup>(26)</sup>, ακόμη και μετά την προσαρμογή για πολλούς παράγοντες φλεγμονής, καρδιαγγειακού κινδύνου και την υπολειμματική νεφρική λειτουργία.

## 3. Θεραπεία της οξέωσης της ΧΝΝ

Η ανάγκη για θεραπεία της οξέωσης και της πρόληψης και αντιμετώπισης των συνεπειών της, δεν αμφισβητείται και θεωρείται απαραίτητη στους παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΝΝ. Τα δεδομένα για τα οφέλη της προέκυψαν από τα θεαματικά αποτελέσματα που επιτεύχθηκαν με τη χορήγηση δι-

τανθρακικών σε παιδιά με νεφροσωληναριακή οξέωση, στα οποία αποκαταστάθηκαν οι διαταραχές της ανάπτυξης, τόσο από τον σκελετό, όσο και από το μυικό σύστημα.

Όσο αφορά τους ενήλικες, η ήπια μεταβολική οξέωση της ΧΝΝ συνήθως δεν αντιμετωπίζονταν και έως σχετικά πρόσφατα, υπήρχαν προβληματισμοί για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση διπτανθρακικών, κυρίως την επίπτωσή της στα επίπεδα του ασβεστίου, αλλά και την έκπτωση του ενδαγγειακού χώρου, καθώς τα διπτανθρακικά είναι νατρίουχο άλας.

Υπήρχε ο φόβος ότι τα διπτανθρακικά θα μπορούσαν να προκαλέσουν επιδείνωση της αρτηριακής υπέρτασης ή ακόμη και υπερυδάτωση και πνευμονικό οίδημα. Ωστόσο, αρκετές μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση διπτανθρακικών δεν συνοδεύτηκε από αξιόλογη μεταβολή στη συστολική ή διαστολική αρτηριακή πίεση, αύξηση του βάρους σώματος ή σημεία συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Τα αποτελέσματα αυτά ήταν σε συμφωνία με μελέτες που έδειξαν ότι η κατακράτηση νατρίου (και ύδατος) είναι μικρότερη, όταν αυτό δίνεται ως διπτανθρακικό ή άλλο οργανικό άλας, απ' ότι εάν δίνεται ως χλωριούχο νάτριο<sup>(27)</sup>.

Εκτός όμως από τα διπτανθρακικά, η χορήγηση αλκάλειος θα μπορούσε να γίνει με την παροχή άλλων οργανικών ανιόντων, όπως για παράδειγμα τα κιτρικά και μάλιστα ως άλατα καλίου για την αποφυγή της υπερφόρτωσης με νάτριο. Το ενδεχόμενο πρόβλημα σ' αυτή την περίπτωση θα ήταν η αύξηση των επιπέδων καλίου του ορού, ιδιαίτερα σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, ενίοτε σε αγωγή με αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης.

Το όφελος από τη χορήγηση αλκάλειος και την αντιμετώπιση της οξέωσης στη ΧΝΝ έχει διαπιστωθεί όσο αφορά τη μυική ισχύ και την ελάττωση του πρωτεϊνικού καταβολισμού, σε μελέτες όπου η διόρθωση της οξέωσης συχετίστηκε με βελτίωση της ισχύος των κεντρικών μυών των κάτω άκρων σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου.

Σημαντικός αριθμός μελετών διερεύνησε τη χορήγηση αλκάλειος και τη διόρθωση της οξέωσης για την ελάττωση του ρυθμού επιδείνωσης της ΧΝΝ και την καθυστέρηση της εξέλιξης σε τελικό στάδιο. Οι de Brito-Ashurst και συν.<sup>(28)</sup> τυχαιοποίησαν σε από του στόματος διπτανθρακικό νάτριο ή placebo ασθενείς με ΧΝΝ 4<sup>ου</sup> σταδίου και επίπεδα διπτανθρακικών 16-20 mEq/L. Κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης 2 ετών, οι ασθενείς που διόρθωσαν την οξέωσή τους με από του στόματος λήψη

διπτανθρακικών, παρουσίασαν σημαντικά μικρότερο ρυθμό απώλειας του GFR (1,88 έναντι 5,93 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, p<0,0001) και μικρότερο ποσοστό αυτών κατέληξε σε τελικό στάδιο. Επιπλέον, παρουσίαζαν βελτιωμένους δείκτες θρέψης, ενώ η αγωγή ήταν πολύ καλά ανεκτή.

Η ίδια ομάδα ερευνητών διαπίστωσε ανάλογο όφελος και σε υπερτασικούς ασθενείς με *XNN 3<sup>ου</sup> σταδίου*, με μέση τιμή GFR 33 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> και επίπεδα διπτανθρακικών 20,5 mEq/L, σε μία ομάδα 30, στους οποίους χορηγήθηκε κιτρικό νάτριο, ενώ υπήρχε και ομάδα ελέγχου με την ίδια αντιυπερτασική και λοιπή υποστηρικτική αγωγή<sup>(29)</sup>. Μετά από 24 μήνες παρακολούθησης, η ομάδα της οποίας η οξέωση διορθώθηκε με το κιτρικό νάτριο είχε καλύτερα επίπεδα διπτανθρακικών (23,8±1,0 έναντι 19,6±1,2 mEq/L) και σημαντικά καλύτερα διατηρημένο GFR (29,5±8,8 έναντι 24,9±9,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Να σημειωθεί ότι και οι δύο ομάδες λάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή με α-MEA και δεν διαπιστώθηκε διαφορά στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης.

Τέλος, η ίδια ομάδα από το Πανεπιστήμιο του Texas, δημοσίευσε και δεδομένα από την ακόμη πιο πρώιμη χορήγηση διπτανθρακικού νατρίου σε ασθενείς με υπερτασική νεφροπάθεια και διατηρημένο GFR (*XNN 2<sup>ου</sup> σταδίου*, μέση τιμή 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) και φυσιολογικά επίπεδα διπτανθρακικών στο φλεβικό αίμα (~26 mEq/L). Η μελέτη αυτή ήταν τυχαίοποιημένη προοπτική, τυφλή, ελεγχόμενη με placebo και διάρκειας 5 ετών<sup>(30)</sup>.

Η μελέτη έδειξε όφελος όσο αφορά τη διατήρηση του GFR, μετά από 5 έτη, στην ομάδα που λάμβανε από του στόματος διπτανθρακικά, *χωρίς καμμία διαφορά ανάμεσα στις ομάδες όσο αφορά τα επίπεδα των διπτανθρακικών στο αίμα και χωρίς καμμία διαφορά στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης*. Η μόνη παράμετρος που διέφερε στατιστικά σημαντικά, εκτός από τον GFR, ήταν η καθαρή νεφρική αποβολή οξέος (NAE) και τα επίπεδα ενδοθελίνης στα ούρα, τα οποία ήταν αμφότερα σημαντικά χαμηλότερα στους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με διπτανθρακικό νάτριο. Η συγκεκριμένη μελέτη ανέδειξε την αξία της αντιμετώπισης του φορτίου οξέων από τα πρώτα ακόμη στάδια της XNN, ελαττώνοντας στην ουσία το έργο που καλείται να κάνει το νεφρικό σωληνάριο και ελαττώνοντας την επίπτωση της ίδιας της οξέωσης σε αυτό<sup>(30)</sup>.

Τέλος, η ίδια ομάδα ερευνητών, διαπίστωσε, ότι ένα διαιτολόγιο με άφθονα φρούτα και λαχανικά, με έλεγχο της συμμόρφωσης και αναλυτικές οδηγίες από διαιτολόγο, μπορούσε να συγκριθεί με την αποτελεσματικό-

τητα της χορήγησης από του στόματος διπτανθρακικών, στη μείωση του ρυθμού εξέλιξης της ΧΝΝ και της συγκέντρωσης δεικτών νεφρικής βλάβης στα ούρα, τόσο σε ασθενείς με ΧΝΝ 3<sup>ου</sup>, όσο και 4<sup>ου</sup> σταδίου<sup>(31,32)</sup>!

Με βάση τα προαναφερθέντα διαμορφώθηκαν και οι κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τα επίπεδα στόχου των διπτανθρακικών στη θεραπεία της ΧΝΝ με αλκαλοποιητικούς παράγοντες. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Μεγάλης Βρετανίας αλλά και αυτές της Αυστραλίας και Νέας Ζηλανδίας συστήνουν την αντιμετώπιση της οξέωσης με στόχο τη διατήρηση των επιπέδων των διπτανθρακικών στο αίμα πάνω από 22 mEq/L.

Τα τελευταία KDIGO προχώρησαν, ορθά ένα βήμα πιο πέρα και αναγνωρίζοντας την αξία της πιο πρώιμης αντιμετώπισης της οξέωσης της ΧΝΝ, προτείνουν ως στόχο τη διατήρηση των επιπέδων των διπτανθρακικών εντός των φυσιολογικών τιμών του εργαστηρίου, δηλαδή 24-26 mEq/L, καθώς δεδομένα από τη μελέτη CRIC έδειξαν ότι τιμές διπτανθρακικών πάνω από 26 mEq/L, σε συνδυασμό με δείκτες φλεγμονής, σχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.

Υπάρχουν διάφορα σκευάσματα με τα οποία μπορεί κανείς να χορηγήσει αλκάλια. Τα συνηθέστερα είναι το διπτανθρακικό νάτριο σε δόση 0,5-1,0 mEq/kgBΣ ή αντίστοιχη δόση κιτρικού νατρίου. Αντίστοιχα μπορούν να λειτουργήσουν και άλατα του ασβεστίου, όπως το ανθρακικό, το οξικό και το κιτρικό ασβέστιο. Η χρήση εντεροδιαλυτών δισκίων όταν είναι διαθέσιμα, βελτιώνει το αίσθημα επιγαστρικού φόρτου που μπορεί να δημιουργηθεί από την μετατροπή του ανθρακικού οξέος σε CO<sub>2</sub> στο όξινο περιβάλλον του στομάχου.

Τέλος όσο αφορά την αντιμετώπιση της οξέωσης των ασθενών υπό αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση, ο στόχος είναι η παροχή επαρκούς ποσότητας διπτανθρακικών για την διατήρηση των επιπέδων αυτών στο αίμα >22 mEq/L προ της μεσοεβδομαδιαίας συνεδρίας. Συνήθως αυτό επιτυγχάνεται με συγκεντρώσεις διπτανθρακικών στο διάλυμα περί τα 35 mEq/L.

Παρόλα αυτά μπορεί να υπάρχει σημαντική απόκλιση μεταξύ των ασθενών, ανάλογα με την πρωτεϊνική πρόσληψη και την επάρκεια της αιμοκάθαρσης. Μπορεί κανείς να χρειαστεί να αυξήσει τη συγκέντρωση στο διάλυμα για να πετύχει τον παραπάνω στόχο. Τα διπτανθρακικά φυσιολογικά αυξάνουν γρήγορα στο αίμα κατά τις δύο πρώτες ώρες της αιμοκάθαρσης και μετά σταθεροποιούνται, με πολύ μικρή περαιτέρω αύξηση, για να φτάσουν στο τέλος της συνεδρίας στο αίμα σε επίπεδα περίπου 4-7 mEq/L χαμηλότερα από εκείνα του διαλύματος αιμοκάθαρσης<sup>(33)</sup>.



#### 4. Βιβλιογραφία

1. Warnock DG. Uremic acidosis. *Kidney Int* 1988; 34(2): 278-287.
2. Garibotto G, Sofia A, Robaudo C, et al. Kidney protein dynamics and ammoniogenesis in humans with chronic metabolic acidosis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(6): 1606-1615.
3. Kraut JA, Madias NE. Metabolic Acidosis of CKD: An Update. *Am J Kidney Dis* 2016; 67(2): 307-317.
4. Freund DM, Prenni JE, Curthoys NP. Response of the mitochondrial proteome of rat renal proximal convoluted tubules to chronic metabolic acidosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 304(2): F145-F155.
5. Burki R, Mohebbi N, Bettoni C, Wang X, Serra AL, Wagner CA. Impaired expression of key molecules of ammoniogenesis underlies renal acidosis in a rat model of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30(5): 770-781.
6. Fang YW, Yang SS, Cheng CJ, Tseng MH, Hsu HM, Lin SH. Chronic metabolic acidosis activates renal tubular sodium chloride cotransporter through angiotension II-dependent WNK4-SPAK phosphorylation Pathway. *Sci Rep* 2016; 6: 18360.
7. Wesson DE, Simoni J. Acid retention during kidney failure induces endothelin and aldosterone production which lead to progressive GFR decline, a situation ameliorated by alkali diet. *Kidney Int* 2010; 78(11): 1128-1135.
8. Wesson DE, Simoni J, Broglio K, Sheather S. Acid retention accompanies reduced GFR in humans and increases plasma levels of endothelin and aldosterone. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 300(4): F830-F837.
9. Ng HY, Chen HC, Tsai YC, Yang YK, Lee CT. Activation of intrarenal renin-angiotensin system during metabolic acidosis. *Am J Nephrol* 2011; 34(1): 55-63.
10. Kopple JD, Kalantar-Zadeh K, Mehrotra R. Risks of chronic metabolic acidosis in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2005; (95): S21-S27.
11. Green J, Kleeman CR. Role of bone in regulation of systemic acid-base balance. *Kidney Int* 1991;39(1): 9-26.
12. Krieger NS, Culbertson CD, Kyker-Snowman K, Bushinsky DA. Metabolic acidosis increases fibroblast growth factor 23 in neonatal mouse bone. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012; 303(3): F431-F436.
13. Krieger NS, Frick KK, Bushinsky DA. Mechanism of acid-induced

bone resorption. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13(4): 423-436.

14. Reddy GS, Jones G, Kooh SW, Fraser D. Inhibition of 25-hydroxyvitamin D3-1-hydroxylase by chronic metabolic acidosis. *Am J Physiol* 1982; 243(4): E265-E271.

15. Eustace JA, Astor B, Muntner PM, Ikizler TA, Coresh J. Prevalence of acidosis and inflammation and their association with low serum albumin in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 65(3): 1031-140.

16. Bellasi A, Di Micco L, Santoro D, Marzocco S, De Simone E, Cozzolino M, et al. Correction of metabolic acidosis improves insulin resistance in chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2016; 17(1): 158.

17. Kalantar-Zadeh K, Mehrotra R, Fouque D, Kopple JD. Metabolic acidosis and malnutrition-inflammation complex syndrome in chronic renal failure. *Semin Dial* 2004; 17(6): 455-465.

18. Shah SN, Abramowitz M, Hostetter TH, Melamed ML. Serum bicarbonate levels and the progression of kidney disease: a cohort study. *Am J Kidney Dis* 2009; 54(2): 270-277.

19. Dobre M, Yang W, Chen J, et al. Association of serum bicarbonate with risk of renal and cardiovascular outcomes in CKD: a report from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Am J Kidney Dis* 2013; 62(4): 670-678.

20. Driver TH, Shlipak MG, Katz R, et al. Low serum bicarbonate and kidney function decline: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis* 2014; 64(4): 534-541.

21. Vallet M, Metzger M, Haymann JP, et al. Urinary ammonia and long-term outcomes in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015; 88(1): 137-145.

22. Navaneethan SD, Schold JD, Arrigain S, et al. Serum bicarbonate and mortality in stage 3 and stage 4 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(10): 2395-2402.

23. Raphael KL, Zhang Y, Wei G, Greene T, Cheung AK, Beddhu S. Serum bicarbonate and mortality in adults in NHANES III. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(5): 1207-1213.

24. Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of serum bicarbonate levels with mortality in patients with non-dialysis-dependent CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(4): 1232-1237.

25. Wu DY, Shinaberger CS, Regidor DL, McAllister CJ, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Association between serum bicarbonate and death in hemodialysis patients: is it better to be acidotic or alkalotic? *Clin J Am Soc*

Nephrol 2006; 1(1): 70-78.

26. Chang TI, Oh HJ, Kang EW, et al. A low serum bicarbonate concentration as a risk factor for mortality in peritoneal dialysis patients. PLoS One. 2013; 8(12): e82912.

27. Husted FC, Nolph KD, Maher JF. NaHCO<sub>3</sub> and NaCl tolerance in chronic renal failure. J Clin Invest 1975; 56(2): 414-419.

28. de Brito-Ashurst I, Varaganam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. J Am Soc Nephrol 2009; 20(9): 2075-2084.

29. Phisitkul S, Khanna A, Simoni J, et al. Amelioration of metabolic acidosis in patients with low GFR reduced kidney endothelin production and kidney injury, and better preserved GFR. Kidney Int 2010; 77(7): 617-623.

30. Mahajan A, Simoni J, Sheather SJ, Broglio KR, Rajab MH, Wesson DE. Daily oral sodium bicarbonate preserves glomerular filtration rate by slowing its decline in early hypertensive nephropathy. Kidney Int 2010; 78(3): 303-309.

31. Goraya N, Simoni J, Jo CH, Wesson DE. A comparison of treating metabolic acidosis in CKD stage 4 hypertensive kidney disease with fruits and vegetables or sodium bicarbonate. Clin J Am Soc Nephrol 2013; 8(3): 371-381.

32. Goraya N, Simoni J, Jo CH, Wesson DE. Treatment of metabolic acidosis in patients with stage 3 chronic kidney disease with fruits and vegetables or oral bicarbonate reduces urine angiotensinogen and preserves glomerular filtration rate. Kidney Int 2014; 86(5): 1031-1038.

33. Basile C, Rossi L, Lomonte C. The choice of dialysate bicarbonate: do different concentrations make a difference? Kidney Int 2016; 89(5): 1008-1015.

## Ερωτήσεις

### 1. Η κύρια προσπάθεια νεφρικής αντιμετώπισης του φορτίου οξέος στη ΧΝΝ γίνεται μέσω:

α) Της νεφρικής αποβολής αμμωνίου;

β) Της επαναρρόφησης διπτανθρακικών στο εγγύς σωληνάριο;

γ) Της αύξησης της τιτλοποιήσιμης οξύτητας;

δ) Όλα τα παραπάνω;

**2. Η κατακράτηση οξέος στη ΧΝΝ εμφανίζεται:**

- α) Στο 4<sup>ο</sup> στάδιο;
- β) Το 3<sup>ο</sup> στάδιο;
- γ) Με την διαπίστωση της ελάττωσης των διττανθρακικών στο αίμα;
- δ) Στο 2<sup>ο</sup> στάδιο;

**3. Η μεταβολική οξέωση της ΧΝΝ σχετίζεται με:**

- α) Οστική νόσο;
- β) Αυξημένη θνητότητα;
- γ) Εξέλιξη της ΧΝΝ;
- δ) Όλα τα παραπάνω;

**4. Η θεραπεία της μεταβολικής οξέωσης της ΧΝΝ:**

- α) Πρέπει να ξεκινά στο 4<sup>ο</sup> στάδιο;
- β) Έχει στόχο διττανθρακικά >17 mEq/L;
- γ) Γίνεται αποκλειστικά με τη χορήγηση διττανθρακικών;
- δ) Μπορεί να είναι και διαιτητική;

**5. Τα διττανθρακικά του αίματος στην οξέωση της ΧΝΝ:**

- α) Καθορίζουν τον θεραπευτικό στόχο της χορήγησης αλκάλειος;
- β) Είναι ευαίσθητος δείκτης του φορτίου οξέος στη ΧΝΝ;
- γ) Δεν εξαρτώνται από τη δίαιτα;
- δ) Μεταβάλλονται σημαντικά μετά τις δύο τελευταίες ώρες της αιμοκάθαρσης;

**Απαντήσεις**

- 1. α
- 2. δ
- 3. δ
- 4. δ
- 5. α

**Στρογγυλό τραπέζι VI: Διάφορα θέματα οξεοβασικών  
διαταραχών II**

**Προεδρείο: Κ. Σόμπολος - Α. Σιούλης**

Διάγνωση και αντιμετώπιση της μεταβολικής αλκάλωσης  
**Μ. Καλιεντζίδου**

Οξεοβασικές διαταραχές σε μεταμοσχευμένους ασθενείς  
**Γ. Μυσερλής**

Μικτές οξεοβασικές διαταραχές. Τι θεωρείται μικτή διαταραχή και πως  
αντιμετωπίζεται;  
**Σ. Ρουμελιώτης**

Θεραπεία των οξεοβασικών διαταραχών  
**Σ. Κατσούδας**

**Σχόλια - Παραδείγματα: Μ. Θεοδωρίδης**

# Διάγνωση και αντιμετώπιση μεταβολικής αλκάλωσης

**Μαρία Καλιεντζίδου,**  
Νεφρολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, ΓΝ Καβάλας

## Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Διαγνωστική προσέγγιση ασθενή με μεταβολική αλκάλωση
3. Αντιμετώπιση μεταβολικής αλκάλωσης
4. Βιβλιογραφία

## Κύρια σημεία

- Η μεταβολική αλκάλωση είναι η δεύτερη πιο συχνή διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας σε νοσηλευόμενους ασθενείς και συνιστά το 32-50% του συνόλου των οξεοβασικών διαταραχών. Ειδικότερα στους σοβαρά πάσχοντες ασθενείς των ΜΕΘ, στα πλαίσια μικτών διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας, οδηγεί σε σοβαρή αλκαλαιμία, της οποίας η βαρύτητα έχει άμεση συσχέτιση με το ποσοστό θνητότητας

- Κατά κανόνα αρχικά, η διάγνωση της μεταβολικής αλκάλωσης είναι «εργαστηριακή» (αύξηση της συγκέντρωσης  $\text{HCO}_3^-$  ορού > 30 mEq/L) και έπεται η κλινική εκτίμησή της. Το απαραίτητο εργαστηριακό προφίλ περιλαμβάνει αέρια αρτηριακού αίματος, ηλεκτρολύτες ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ) ορού και ούρων

- Θεμέλιο λίθο της κλινικής διαγνωστικής προσέγγισης αποτελεί εκτός από το ιστορικό η κατάσταση του όγκου του ασθενή (εξυκτυτάριος όγκος υγρών, αρτηριακή πίεση) που ταξινομεί τη μεταβολική αλκάλωση σ' αυτή με συστολή και σ' εκείνη με αύξηση του όγκου

- Χλωριοευαίσθητη μεταβολική αλκάλωση ( $\text{Cl}^-$  ούρων < 10 mEq/L) σχετίζεται με συστολή όγκου (κύρια από απώλειες από τον γαστρεντερικό σωλήνα) και συνοδεύεται από υποχλωραιμία και υποκαλιαιμία. Χλωριοανθεκτική μεταβολική αλκάλωση με χαμηλή/φυσιολογική αρτηριακή πίεση, υποκαλιαιμία και υποχλωραιμία είναι ενδεικτική νεφρικής αιτιολογίας ελάττωσης του όγκου (κυρίως των συνδρόμων *Bartter* και *Gitelman*)

- Μεταβολική αλκάλωση αυξημένου όγκου, με υπέρταση και υποκαλιαιμία είναι ενδεικτική συνδρόμου περίσσειας αλατοκορτικοειδών. Προσδιορισμός των επιπέδων ρενίνης είναι απαραίτητος για την ταξινόμησή της σε με υψηλά ή χαμηλά επίπεδα ρενίνης και τη διαγνωστική/θεραπευτική της προσέγγιση

- Η θεραπευτική προσέγγιση της μεταβολικής αλκάλωσης περιλαμβάνει: α) ανάταξη του πρωτοπαθούς αιτίου και διόρθωση των παραγόντων που συμβάλλουν στη διατήρησή της, β) σε χλωριοευαίσθητη μεταβολική αλκάλωση με συστολή όγκου η αναπλήρωση των ελλειμμάτων  $\text{Cl}^-$  και  $\text{K}^+$ , γ) σε χλωριοανθεκτική μεταβολική αλ-

κάλωση των συνδρόμων Bartter και Gitelman η θεραπεία είναι υποστηρικτική με αναπλήρωση των ελλειμμάτων  $K^+$ ,  $Cl^-$ ,  $Mg^{2+}$ , χορήγηση αναστολέων ΜΕΑ, καλιοοσυντηρητικών διουρητικών, μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, δ) σε μεταβολική αλκάλωση σε έδαφος αυξημένης αλατοκορτικοειδούς δραστηριότητας η αποκατάσταση του πρωτοπαθούς αιτίου κι αν αυτό δεν είναι δυνατό αναστολή της αλατοκορτικοειδούς δράσης στο επίπεδο του νεφρού, όπως με χορήγηση σπιρονολακτόνης και αμιλοριδής, τριαμερένης στο σύνδρομο Liddle

- Χορήγηση οξέος, ακεταζολαμίδης και αιμοκάθαρση αποτελούν μορφές επιθετικότερης θεραπείας με αυστηρά περιορισμένο φάσμα ενδείξεων, που θα πρέπει να εφαρμόζονται από εξειδικευμένους γιατρούς στα θέματα διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας

## 1. Εισαγωγή

Ανάμεσα στις προκλήσεις της σύγχρονης ιατρικής επιστήμης για τον κλινικό γιατρό συγκαταλέγεται η εμβάθυνση της γνώσης της παθοφυσιολογίας σε κυτταρικό και μοριακό επίπεδο, με στόχο την ακριβέστερη και αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση της νόσου του ασθενή. Η γνώση αυτή περιλαμβάνει έννοιες όπως ενέργεια, φορτίο, μάζα, αντλίες, πεδίο, διαφορά δυναμικού, διατήρηση μαζών και ενέργειας, ηλεκτρική ουδετερότητα, που όσο κι αν ακούγεται παράδοξο ήταν γνωστές από την εποχή των προσωκρατικών φιλοσόφων (Αναξαγόρας, Εμπεδοκλής, Ηράκλειτος), με τη μορφή φιλοσοφικών θεωρημάτων όπως Παλίντονος αρμονία εξισορρόπησης των αντιθέτων, η αρχή διατήρησης της μάζας και ενέργειας, η αέναη κίνηση, το γίνεσθαι, που απηχούν λέξη προς λέξη, όχι μόνο τις σύγχρονες αντιλήψεις της φυσικής, αλλά και αποδεικνύονται από πειράματα εργαστηρίων σωματιδιακής φυσικής. Από τα σπάργανα της επιστημονικής σκέψης και σ' όλα τα φιλοσοφικά συστήματα, οι όροι αυτοί και ιδιαίτερα της εξισορρόπησης θεωρούνται απαραίτητοι για την ευζωία στη φύση. Η υγεία αποτελεί μία δυναμική ισορροπία που εξασφαλίζεται μέσα από την αρμονία των αντιθέτων, η οποία εξασφαλίζει στον ανθρώπινο οργανισμό «ουδετερότητα», ενώ η διαταραχή της οδηγεί στη νόσο.

Μία ισορροπία που εξασφαλίζει ευζωία στον ανθρώπινο οργανισμό είναι η ισορροπία μεταξύ των οξέων και των βάσεων, η λεγόμενη οξεοβασική ισορροπία, που ευθύνεται για τη διατήρηση της οξύτητας των υγρών του οργανισμού σε σταθερά επίπεδα, παρά το πολύ μεγάλο φορτίο οξέων, αλλά και βάσεων που, είτε παράγονται κατά το μεταβολισμό των κυττάρων, είτε προσλαμβάνονται καθημερινά με τις τροφές. Η εντυπωσιακή σταθε-

ρότητα της οξύτητας του αίματος (pH) είναι αποτέλεσμα λειτουργίας τριών διαφορετικών προστατευτικών μηχανισμών:

- των ρυθμιστικών διαλυμάτων ή συστημάτων του οργανισμού (ενδο- και εξω-κυττάρων),
- της αναπνευστικής ρύθμισης της μερικής πίεσης του CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub>) που πετυχαίνεται με την απομάκρυνση του CO<sub>2</sub> διαμέσου των πνευμόνων και
- της νεφρικής επαναρρόφησης και αναγέννησης της διπτανθρακικής ρίζας (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) και της σύγχρονης νεφρικής απέκκρισης οξέων (πιλοποιήσιμη οξύτητα και αμμώνιο).

Ειδικότερα η μεταβολική αλκάλωση (MA) δεν αποτελεί τίποτε άλλο παρά διαταραχή της ισορροπίας αυτής, που δημιουργείται όταν υπάρχει απώλεια οξέος ή περίσσεια βάσεως, με αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης των διπτανθρακικών του ορού (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>>30 mEq/L) και την διαταραχή του αρτηριακού pH (pH>7,42), αν δεν υπάρξει η «αναμενόμενη» αναπνευστική αντιρρόπηση. Η αντιρρόπηση αυτή οδηγεί σε αντιρροπιστικό κυψελιδικό υποαερισμό και αύξηση της PaCO<sub>2</sub>, με στόχο τη διατήρηση του pH μέσα στα φυσιολογικά όρια ή την όσο το δυνατό λιγότερη μεταβολή του.

Ο Πυθαγόρας ξεκινώντας από την πεποίθησή του «πάντα κατ' αριθμόν γίνονται» και με το περίφημο θεώρημά του για τα ορθογώνια τρίγωνα, ήταν ο πρώτος που ανακάλυψε μία θεμελιώδη σχέση, αφενός μεταξύ αριθμών και αφετέρου μεταξύ της έκτασης των σχημάτων, ανακαλύπτοντας πρώτος μία συσχέτιση μεταξύ αριθμών και ύλης. Κατ' αναλογία θα μπορούσε κανείς να πει ότι η μελέτη της οξεοβασικής ισορροπίας εκφράζει την εφαρμογή της συσχέτισης των αριθμών (μαθηματικών) πάνω στην έκταση (ύλη) του ανθρώπινου οργανισμού. Κατά συνέπεια οι διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας δεν αντανακλούν παρά μαθηματικά προβλήματα στην έκταση του ανθρώπινου οργανισμού. Απλοί και σύνθετοι μαθηματικοί τύποι<sup>(1)</sup> καθορίζουν το καθεστώς της οξεοβασικής ισορροπίας (**Πίν. 1, 2**) και η έκταση που συνήθως αναφέρονται είναι ο εξωκυττάριος χώρος, που δεν μπορεί πάντοτε να μετρηθεί άμεσα και πολλές φορές εκτιμάται έμμεσα από τις τιμές του pH και των ηλεκτρολυτών, κύρια του Na<sup>+</sup> και του Cl, ορού και ούρων.



<b>Ολικός όγκος ύδατος οργανισμού (60% ΣΒ)</b> Ολικός όγκος ύδατος = Ενδοκυττάριο + εξωκυττάριο ύδωρ Ενδοκυττάριο = 2/3 ολικού όγκου Εξωκυττάριο = 1/3 ολικού όγκου
<b>Διάμεσος όγκος ύδατος</b> 3/4 του εξωκυττάριου
<b>Κανόνας 60-40-20</b> 60% του όγκου του ύδατος του οργανισμού είναι το ολικό ύδωρ 40% του όγκου του ύδατος του οργανισμού ή τα 2/3 του είναι το ενδοκυττάριο 20% του όγκου του ύδατος του οργανισμού ή το 1/3 του είναι το εξωκυττάριο

**Πίνακας 1:** Μαθηματικοί τύποι σύστασης των υγρών του οργανισμού

<b>Εξίσωση Henderson-Hasselbach</b> $\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{(\text{HCO}_3^-)}{(0,03 \times \text{PaCO}_2)}$
<b>Χάσμα ανιόντων</b> Εξίσωση: $(\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$ Σε υπολευκωματιναιμία $(\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) + (0,25 \times [40 - \text{Λευκωματίνη ορού}])$ Δέλτα χάσμα = $(\text{ΧΑ}_{\text{ασθενούς}} - 15) / (24 - \text{HCO}_3^-_{\text{ασθενούς}})$
<b>Αναμενόμενη αναπνευστική αντιρρόπηση σε ΜΟ και ΜΑ</b> Μεταβολική οξέωση: Για κάθε mEq/L μείωσης των $\text{HCO}_3^-$ από τα 24 η $\text{PaCO}_2$ αναμένεται να μειωθεί κατά 1-1,2 mmHg Μεταβολική αλκάλωση: Για κάθε αύξηση των $\text{HCO}_3^-$ κατά 0,7 mEq/L πάνω από τα 24 η $\text{PaCO}_2$ αναμένεται να αυξηθεί κατά 1 mmHg

**Πίνακας 2:** Μαθηματικές εξισώσεις για την εκτίμηση διαταραχών οξεοβασική ισορροπίας (ΜΟ=μεταβολική οξέωση, ΜΑ=μεταβολική αλκάλωση)

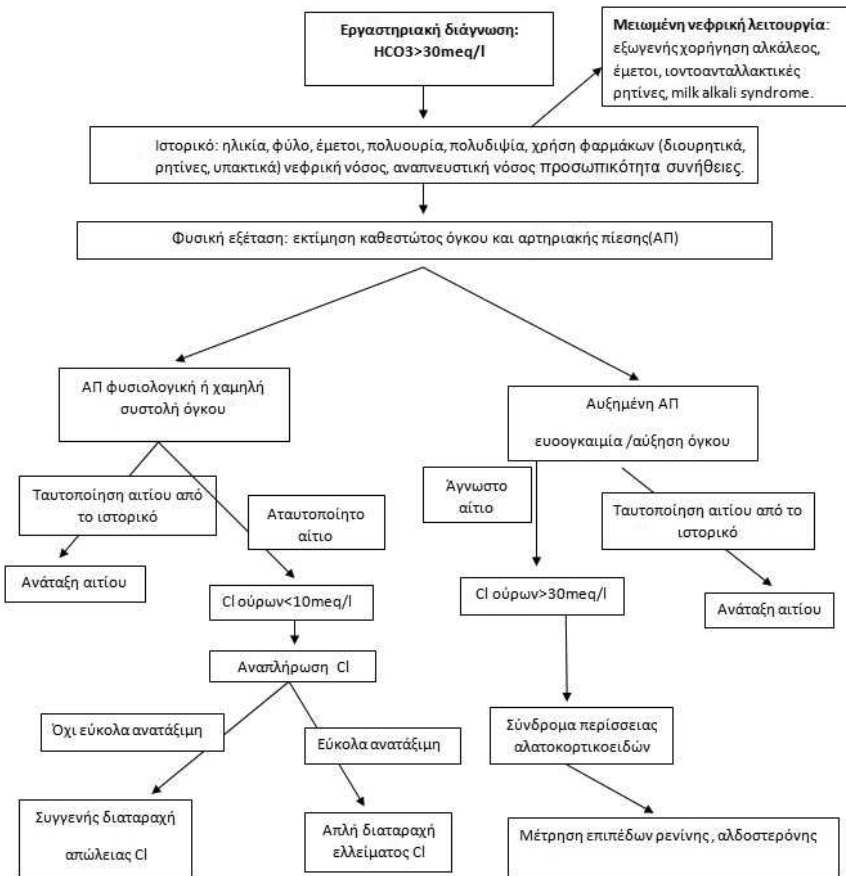
## 2. Διαγνωστική προσέγγιση ασθενή με μεταβολική αλκάλωση

Η ΜΑ είναι η δεύτερη συχνότερη οξεοβασική διαταραχή σε νοσηλευόμενους ασθενείς και συνιστά σύμφωνα με μελέτες το 32-50% του συνόλου των οξεοβασικών διαταραχών<sup>(2)</sup>. Συνήθως αποτελεί «απλό μαθηματικό πρόβλημα» όταν εμφανίζεται ως απλή πρωτοπαθής διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας, με την αναμενόμενη αναπνευστική αντιρρόπηση και είναι καλά κλινικά ανεκτή. Σπανιότερα όμως εμφανίζεται ως επείγουσα διαταραχή, ιδιαίτερα στους σοβαρά πάσχοντες ασθενείς των ΜΕΘ, με τη μορφή σύνθετου προβλήματος μικτών διαταραχών οξεοβασικής ισορροπίας, οδηγώντας σε σοβαρή αλκαλαιμία, που σχετίζεται με κακή πρόγνωση. Για την ακρίβεια η θνητότητα έχει άμεση σχέση με τη βαρύτητα της αλκάλωσης. Οι ασθενείς με ήπια ΜΑ ( $\text{HCO}_3^-$  ορού <40 mEq/L) είναι συνήθως ασυμπτωματικοί, ενώ η θνητότητα σε τιμές  $\text{pH} > 7,55$  αγγίζει το 45% και σε τιμές  $\text{pH} > 7,65$  το 80%<sup>(3)</sup>.

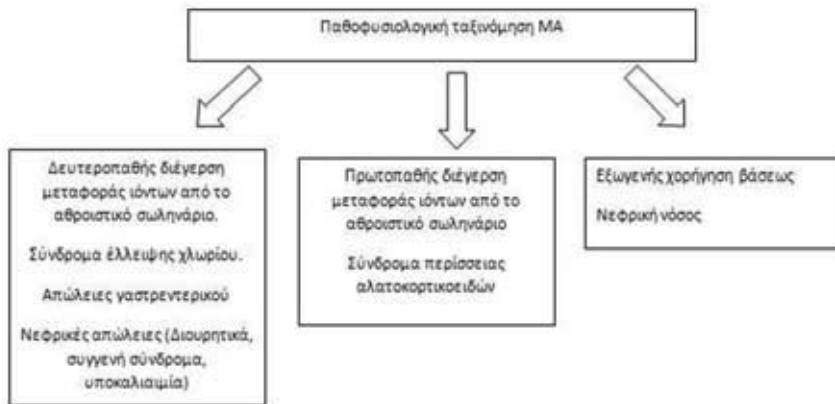
Η διάγνωση της ΜΑ είναι συνήθως εργαστηριακό εύρημα και ενίοτε κλινικό και κατά συνέπεια προηγείται η εργαστηριακή διαπίστωσή της και μετά ακολουθεί η εκτίμησή της. Το πρώτο βήμα απαιτεί τη λήψη αερίων αρτη-

ριακού αίματος για τον καθορισμό της πρωτοπαθούς διαταραχής και τη διαφορική διάγνυσή της από την αναπνευστική οξέωση και ηλεκτρολυτών του ορού. Στη MA εμφανίζεται αλκαλαιμία και αντιρροπιστική αύξηση της PaCO<sub>2</sub>. Ο συνηθέστερος υπολογισμός του αντιρροπιστικού υποαερισμού ορίζει αύξηση της PaCO<sub>2</sub> κατά 0,7 mmHg για κάθε 1 mEq/L αύξησης της συγκέντρωσης των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>(4). Εάν η αύξηση της PaCO<sub>2</sub> είναι μεγαλύτερη από την αναμενόμενη, τότε η MA αποτελεί μέρος μικτής οξεοβασικής διαταραχής και συνυπάρχει με αναπνευστική οξέωση, ενώ στην αντίθετη περίπτωση συνυπάρχει σε έδαφος πρωτοπαθούς αναπνευστικής αλκάλωσης. Συνήθως συνοδεύεται από υποχλωραιμία και υποκαλιαιμία.

Θεμέλιο λίθο διαγνωστικής προσπέλασης της MA αποτελεί η εκτίμηση του εξωκυττάριου όγκου του ασθενή (ΕΞΥ) και της νεφρικής λειτουργίας(5) (παρακάτω αλγόριθμος).



Νεφροί με φυσιολογική λειτουργία έχουν την ικανότητα ταχείας και αποτελεσματικής απομάκρυνσης μεγάλου φορτίου  $\text{HCO}_3^-$  και κατά συνέπεια η MA συμβαίνει όταν η νεφρική λειτουργία διαταράσσεται<sup>(6,7)</sup>. Ενώ οι νεφροί «απαντούν» στη μεταβολική οξέωση, στη MA αποτελούν το πρωτοπαθές αίτιο ή είναι θύματα της παράτασης/διατήρησής της. Η MA είναι μία μοναδική και αιγιματική διαταραχή επειδή μπορεί να δημιουργηθεί αλλά και να διατηρηθεί από αμιγείς λειτουργικές διαταραχές μεταφοράς ιόντων από το νεφρικό σωληνάριο. Μία νέα παθοφυσιολογική ταξινόμηση προτείνεται με βάση την μέχρι τώρα συσσωρευμένη γνώση γύρω από τη μεταφορά των ιόντων και τη λειτουργία διαύλων με πρωταγωνιστή το νεφρικό σωληνάριο<sup>(8)</sup> (Εικ. 1).



**Εικόνα 1:** Ταξινόμηση MA βάση διακίνησης ιόντων στο νεφρικό σωληνάριο

Τις περισσότερες φορές η πρωτοπαθής διαταραχή δεν είναι εμφανής και η MA ταξινομείται με βάση την ανταπόκρισή της στη θεραπεία. Πρωτοπαθής MA συνοδευόμενη από συστολή του όγκου, χαμηλή ή φυσιολογική αρτηριακή πίεση, υποκαλιαιμία και υποχλωραιμία, εξαιτίας απωλειών από τον γαστρεντερικό σωλήνα, αποτελεί την συνηθέστερη και απλή μορφή χλωριοευσιασθητής MA, με  $\text{Cl}^-$  ούρων  $< 10 \text{ mEq/L}$ . Αντιμετωπίζεται απλά με αναπλήρωση του ελλείμματος  $\text{Cl}^-$ . Πρέπει να τονιστεί ιδιαίτερα ότι αναπλήρωση μόνο του όγκου (χορήγηση  $\text{Na}^+$ ) ή του ελλείμματος  $\text{K}^+$ , χωρίς χορήγηση  $\text{Cl}^-$  δεν διορθώνει τη MA<sup>(9)</sup>.

Η εκτίμηση της συγκέντρωσης του  $\text{Cl}^-$  των ούρων είναι ιδιαίτερα χρήσιμη όταν το πρωτοπαθές αίτιο δεν έχει ταυτοποιηθεί. Τιμή  $\text{Cl}^-$  ούρων με-

γαλύτερη των 30 mEq/L, κατευθύνει στη διάγνωση νεφρικής απώλειας Cl<sup>-</sup>, με συνηθέστερα αίτια τη χρήση διουρητικών, τις συγγενείς διαταραχές των συνδρόμων Bartter και Gitelman, τις περιπτώσεις υπερασβεστιαϊμίας και υποπαραθυρεοειδισμού, την ένδεια Mg<sup>2+</sup> κύρια σε υποθρεπτικούς και αλκοολικούς ασθενείς, τη χορήγηση «φτωχά απορροφούμενων» ανιόντων (πενικιλίνη, καρβενικιλίνη), την αποδρομή/ανάληψη από γαλακτική οξέωση και κετοξέωση (overshoot MA) και την υπερκαπνία.

Λιγότερο συχνή είναι η διάγνωση συνδρόμων συγγενών διαταραχών, όπως το σύνδρομο Bartter που χαρακτηρίζεται από χλωριοανθεκτική με συστολή όγκου MA (αμιγώς νεφρικής αιτιολογίας) και μεγάλη απώλεια K<sup>+</sup>. Παρουσιάζει υψηλά επίπεδα ρενίνης και αλδοστερόνης, αλλά η αρτηριακή πίεση τείνει να είναι χαμηλή και όχι υψηλή. Το σύνδρομο Gitelman είναι παρόμοιο με δύο βασικές διαφορές:

- οι ασθενείς τείνουν να χάνουν Mg<sup>2+</sup> και αναπτύσσουν υπομαγνησιαιμία πολύ συχνότερα απ' ό,τι στο προηγούμενο και
- πιο σταθερό και χαρακτηριστικό εύρημα είναι η εμφάνιση υπασβεστιουρίας.

Οι ασθενείς με σύνδρομο Bartter τείνουν να έχουν φυσιολογικά ή και αυξημένα επίπεδα Ca<sup>2+</sup> στα ούρα και είναι συχνότερα παιδιά παρά ενήλικες, όπως στο σύνδρομο Gitelman.

Παρόλα αυτά, ενώ τιμές Cl<sup>-</sup> ούρων <10 mEq/L και μεγαλύτερες από 30 mEq/L είναι καθοριστικές για τη διάγνωση, μία γκριζα ζώνη αβεβαιότητας υπάρχει μεταξύ των τιμών Cl<sup>-</sup> ούρων 10-30 mEq/L, όπου η χρησιμότητα της συγκέντρωσης Cl<sup>-</sup> ούρων ως διαγνωστικού εργαλείου περιορίζεται σημαντικά<sup>(10)</sup>. Στην περίπτωση αυτή η εκτίμηση εκτός από το Cl<sup>-</sup> των ούρων και άλλων ηλεκτρολυτών όπως το Na<sup>+</sup>, το K<sup>+</sup> καθώς και του pH των ούρων, μπορεί να είναι επιβοηθητική στον καθορισμό της διάγνωσης της MA (Πίν. 3).

<b>pH και ηλεκτρολύτες ούρων στη MA</b>	
<b>Αλκαλικό pH, υψηλό Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> και χαμηλό Cl<sup>-</sup></b>	
Ενεργείς έμετοι	
Χορήγηση βάσης	
<b>Όξινο pH, χαμηλό Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> και Cl<sup>-</sup></b>	
Προηγούμενοι έμετοι, μεταυπερκαπνική κατάσταση ή προηγούμενη χρήση διουρητικών	
<b>Υψηλό Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> και Cl<sup>-</sup></b>	
Έλλειψη Mg <sup>2+</sup> , Bartter, Gitelman ή τρέχουσα ή διακοπτόμενη χρήση διουρητικών	
Χαμηλό Ca <sup>2+</sup> ούρων διαγνωστικό για Gitelman	

**Πίνακας 3:** pH και ηλεκτρολύτες ούρων στη διάγνωση της MA

Στους ιδιαίτερα σοβαρά ασθενείς των ΜΕΘ, η ΜΑ δεν αντιπροσωπεύει μία απλή μεταβολική διαταραχή, αλλά μία πιο σύνθετη στα πλαίσια μικτής διαταραχής της οξεοβασικής ισορροπίας. Ορισμένα πιο σύνθετα κλινικά σενάρια περιλαμβάνουν:

- ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) υπό διουρητική αγωγή που εμφανίζουν μικτή οξεοβασική διαταραχή (αναπνευστική οξέωση - μεταβολική αλκάλωση). Η ΧΑΠ προκαλεί αύξηση των  $\text{HCO}_3^-$  λόγω κατακράτησης  $\text{CO}_2$ , ενώ τα διουρητικά προκαλούν αλκάλωση λόγω συστολής όγκου. Συνήθως η  $\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$ ,
- κίρρωτικούς ασθενείς υπό διουρητική αγωγή που μπορεί να εμφανίσουν αναπνευστική και μεταβολική αλκάλωση και
- ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και εμέτους ή ασθενείς με διαβητική κετοξέωση και εμέτους, όπου μπορεί να συνυπάρχει μεταβολική οξέωση και μεταβολική αλκάλωση. Σ' αυτή την περίπτωση η εκτίμηση του χάσματος των ανιόντων<sup>(11)</sup> και η σύγκριση αύξησης του χάσματος των ανιόντων με τη μείωση της συγκέντρωσης  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\Delta\text{AG}/\Delta\text{HCO}_3^-$  (Πίν. 3) θέτει τη διάγνωση της μικτής οξεοβασικής διαταραχής. Δυσαναλογία και ειδικότερα αύξηση του λόγου  $\Delta\text{AG}/\Delta\text{HCO}_3^-$  (φυσιολογικά=1/1) δηλώνει συνύπαρξη μεταβολικής οξέωσης με ΜΑ<sup>(12)</sup>.

Ασθενείς με υποκαλιαιμική ΜΑ, αυξημένο εξωκυττάριο όγκο και υπέρταση, είναι σημαντικά πιθανοί υποψήφιοι συνδρόμου αυξημένης αλατοκορτικοειδούς δραστηριότητας. Μέτρηση των επιπέδων της ρενίνης, εφόσον γίνει υπό τις κατάλληλες συνθήκες, ταξινομεί τους ασθενείς αυτούς σ' εκείνους με υψηλά και χαμηλά επίπεδα ρενίνης. Υψηλά επίπεδα ρενίνης και αλδοστερόνης σχετίζονται με καταστάσεις αυξημένης παραγωγής ρενίνης, όπως στένωση νεφρικής αρτηρίας, κακοήθης υπέρταση, ρениνοπαραγωγός όγκος. Χαμηλή ρενίνη με υψηλή αλδοστερόνη είναι χαρακτηριστικό του πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού, ενώ χαμηλές τιμές και των δύο παρατηρούνται στο σύνδρομο Cushing, σε περιπτώσεις εξωγενούς χορήγησης αλατοκορτικοειδούς ή ουσιών με αλατοκορτικοειδή δράση. Ασθενείς με σύνδρομο Liddle έχουν υπέρταση και χαρακτηριστικά αυξημένης αλατοκορτικοειδούς δραστηριότητας, όπως απώλεια  $\text{K}^+$  και χλωριανθεκτική ΜΑ. Όμως τα επίπεδα ρενίνης και αλδοστερόνης είναι χαμηλά (ψευδοϋπεραλδοστερονισμός).

Ένα σύνθετο κλινικό σενάριο αποτελεί η περίπτωση ασθενή με υπο-

καλιαιμική MA και υπέρταση υπό θειαζιδικό διουρητικό, όπου είναι δύσκολο να αποδοθεί η MA, είτε στην περίσσεια αλατοκορτικοειδούς, είτε στη δράση της θειαζίδης. Στην περίπτωση αυτή η μέτρηση του  $\text{Na}^+$  του ορού μπορεί να βοηθήσει επειδή οι ασθενείς υπό θειαζίδα τείνουν να έχουν χαμηλό  $\text{Na}^+$  ορού, ενώ εκείνοι με περίσσεια αλατοκορτικοειδούς εμφανίζουν υψηλά επίπεδα  $\text{Na}^+$  ορού. Για παράδειγμα  $\text{Na}^+$  ορού 144-146 mEq/L σε ασθενή υπό θειαζιδικό διουρητικό, τείνει προς τη διάγνωση της περίσσειας αλατοκορτικοειδούς.

Οι νεφροί είναι ικανοί να απεκκρίνουν την περίσσεια φορτίου διπτανθρακικών που παράγονται, είτε ενδογενώς (λ.χ. μεταβολισμός γαλακτικού σε γαλακτική οξέωση), είτε από εξωγενή χορήγηση (έγχυση διπτανθρακικών). Μελέτη έδειξε ότι χορήγηση 1.000-1.400 mEq/24ωρο, σε άτομο βάρους 70 kg και φυσιολογική νεφρική λειτουργία, για 2-3 εβδομάδες, αύξησε τη συγκέντρωση των  $\text{HCO}_3^-$  του ορού μόλις στα 36 mEq/L<sup>(13)</sup>. Απαιτείται συνδυασμός υπογκαιμίας, υποχλωραιμίας, ελαττωμένου αρτηριακού όγκου και νεφρικής δυσλειτουργίας, για να προκληθεί MA, ανεξάρτητη μάλιστα από τα επίπεδα  $\text{K}^+$  και  $\text{Cl}^-$ <sup>(14)</sup>. Υψηλό pH ούρων δηλώνει συνήθως φόρτιση με διπτανθρακικά (εκτός της περίπτωσης των ενεργών εμέτων), μια που οι υπόλοιπες μορφές MA συνοδεύονται από παράδοξη οξινουρία. Χορήγηση διπτανθρακικών σε χρόνια νεφρική νόσο, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με ιονταναλλακτικές ρητίνες και εμέτους και το σύνδρομο γάλακτος-αλκάλειος αποτελούν χαρακτηριστικά κλινικά παραδείγματα. Ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο υπό θεραπεία υποκατάστασης, με διαλύματα υψηλής συγκέντρωσης διπτανθρακικών, μπορεί ενίοτε να εμφανίσουν MA. Περιπτώσεις αλκάλωσης έχουν περιγραφεί και σε χρήση κιτρικών ως αντιπηκτικών μέσων στις μεθόδους υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. Υπάρχουν μελέτες που υποδεικνύουν θετική συσχέτιση μεταξύ συγκέντρωσης διπτανθρακικών διαλύματος και θνητότητας<sup>(15)</sup>.

### 3. Αντιμετώπιση μεταβολικής αλκάλωσης

**Πότε πρέπει να θεραπεύεται η MA** Η MA είναι τις περισσότερες φορές καλά ανεκτή. Σε ήπια MA ( $\text{HCO}_3^-$  ορού 32-34 mEq/L) τα επίπεδα  $\text{K}^+$  είναι συνήθως μέσα στα φυσιολογικά όρια και δεν είναι απαραίτητη ειδική θεραπεία. Είναι όμως απαραίτητο να υπάρχει εγρήγορση για ανίχνευση αιτιών που μπορεί να αυξήσουν το βαθμό σοβαρότητάς της.

Σε περιπτώσεις μέτριας ( $\text{HCO}_3^-$  ορού=34-40 mEq/L) και σοβαρής ( $\text{HCO}_3^-$  ορού=40-45 mEq/L) MA, η θεραπευτική αντιμετώπιση πρέπει να αρχίζει άμεσα.

**Πως θεραπεύεται η MA** Όπως σε κάθε μαθηματικό πρόβλημα η σωστή λύση εξαρτάται από την σωστή επιλογή των ικανών και αναγκαίων συνθηκών, τότε αν θεωρηθεί και η MA ως τέτοιο, η δόκιμη αντιμετώπισή της εξαρτάται άμεσα από τη σωστή επιλογή των ικανών συνθηκών για να προκύψει το αναγκαίο - επιθυμητό αποτέλεσμα.



Διακοπή των συνηθέστερων αιτιών που δημιουργούν τη MA είναι αρκετή για την επιτυχή ανάταξή της. Περιλαμβάνει τον έλεγχο απωλειών από τον γαστρεντερικό σωλήνα, έλεγχο των εμέτων, αφαίρεση ρινογαστρικού καθετήρα ή καταστολή της γαστρικής έκκρισης με  $\text{H}_2$ -αναστολείς ή αναστολείς αντλίας πρωτονίων, διακοπή ή ελάττωση της δόσης των διουρητικών, διακοπή χορήγησης φορτίου αλκάλειου, αποκλεισμό ή αφαίρεση του αιτίου αυξημένης αλατοκορτικοειδούς δραστηριότητας.

**Επίτευξη ευογκαιμίας** Σε καθεστώς συστολής όγκου που κατά κύριο λόγο συνοδεύεται από ένδεια  $\text{Cl}^-$ , η αναπλήρωση του όγκου με χορήγηση ισότονου  $\text{NaCl}$  είναι η κατάλληλη θεραπεία, αφού διορθώνει και τα δύο ελλείμματα. Μία δόκιμη χορήγηση σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια υπογκαιμία, περιλαμβάνει τη χορήγηση ισότονου διαλύματος  $\text{NaCl}$  σε ρυθμό 100 ml/ώρα, πάνω από την ωριαία διούρηση και τις συνοδές απώλειες. Σε σοβαρή υπογκαιμία ο ρυθμός χορήγησης είναι επιθετικότερος. Πρόκειται για χλωριοευαίσθητες μορφές MA και μελέτες έχουν αποδείξει ότι η διόρθωση μόνο του όγκου χωρίς τη χορήγηση  $\text{Cl}^-$  δεν διορθώνει τη MA, ενώ αντίθετα χορήγηση  $\text{Cl}^-$  χωρίς αύξηση του όγκου μπορεί<sup>(9)</sup>.

Σημαντική δυσκολία εμφανίζει η αντιμετώπιση ασθενών με MA που συντηρείται από ελάττωση του δραστικού όγκου κυκλοφορίας (οιδηματώδεις ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια και κίρρωτικοί), αλλά η καρδιακή επάρκεια δεν επιτρέπει καμία ανοχή χορήγησης NaCl. Στις περιπτώσεις αυτές ο κλινικός γιατρός θα πρέπει να αναρωτηθεί πόσο σημαντικό είναι να προβεί στη διαδικασία διόρθωσης της αλκάλωσης. Οι συνθήκες που υπαγορεύουν άμεση και επιθετική διόρθωση περιλαμβάνουν ασθενείς με:

- χρόνια πνευμονική νόσο, στους οποίους η διασωλήνωση επίκειται ή η αποσωλήνωσή τους είναι δύσκολο να πραγματοποιηθεί και η MA πρέπει να διορθωθεί για να δώσει το ερέθισμα για δική τους χωρίς στήριξη αναπνευστική λειτουργία,
- μυοκαρδιακή ισχαιμία με εμπλοκή εμφράγματος, με μετεμφραγματικό προκάρδιο άλγος ή ασταθή στηθάγχη και
- εγκεφαλική δυσλειτουργία στην οποία η MA μπορεί να είναι επιβαρυντικός παράγοντας.

Συνήθη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών αυτών αποτελεί η χορήγηση ακεταζολαμίδης σε δοσολογία 250-400 mg μία ή δύο φορές/24ωρο. Η ακεταζολαμίδα είναι αναστολέας της καρβονικής ανυδράσης και αναστέλλει κύρια την εγγύς επαναρρόφηση των  $\text{HCO}_3^-$ , αυξάνοντας τη απέκκρισή τους στα ούρα. Μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει προϋπάρχουσα υποκαλιαιμία, λόγω της αυξημένης απέκκρισης  $\text{K}^+$  από το αθροιστικό σωληνάριο. Αναπλήρωση  $\text{K}^+$  μπορεί να καταστεί απαραίτητη. Στις αντενδείξεις χορήγησης ακεταζολαμίδης περιλαμβάνονται:

- η υπερευαισθησία στις σουλφοναμίδες,
- η σοβαρή ηπατική νόσος,
- η υποκαλιαιμία και
- σοβαρή νεφρική νόσος.

Μπορεί να χορηγηθεί και στη θεραπεία μεταϋπερκαπνικής MA, όταν η χορήγηση NaCl δεν είναι αποτελεσματική ή χρειάζεται επιπρόσθετη διούρηση. Η χρήση της σ' αυτούς τους ασθενείς μπορεί να προκαλέσει μικρή, παροδική αύξηση της  $\text{PaCO}_2$ , η οποία στην πλειονότητα των ασθενών δεν είναι κλινικά σημαντική<sup>(18)</sup>.

Σε καθεστώς αυξημένου εξωκυττάρου όγκου, υπέρτασης και πρωτοπαθούς περίσσειας αλατοκορτικοειδών, η θεραπεία περιλαμβάνει την χειρουργική αφαίρεση του πρωτοπαθούς αιτίου που προκαλεί την αυξημένη



αλατοκορτικοειδή δραστηριότητα. Αν αυτό δεν είναι δυνατό, η θεραπευτική αντιμετώπιση κατευθύνεται προς την αναστολή δράσης των αλατοκορτικοειδών στο επίπεδο του νεφρού. Η χορήγηση αναστολέων υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών όπως η σπιρονολακτόνη, είναι αποτελεσματική με εξαίρεση τους ασθενείς με σύνδρομο Liddle, όπου η χρήση αναστολέων των διαύλων  $\text{Na}^+$  (ENaC) (αμιλορίδη, τριαμερένη), αποτελεί τη θεραπεία επιλογής. Σε υπεραλδοστερονισμό που επάγεται από γλυκοκορτικοειδή, η χορήγηση δεξαμεθαζόνης (0,25 mg το πρωί και 0,75 το βράδυ) καταστέλλει την έκκριση της ACTH, ενώ σε περίπτωση έκτοπης παραγωγής της συστήνεται η χορήγηση μετυραπόνης.

*Διόρθωση ένδειας  $\text{Cl}^-$  και  $\text{K}^+$*  Η διόρθωση των ελλειμμάτων  $\text{Cl}^-$  και  $\text{K}^+$  είναι θεμελιώδους σημασίας για την αντιμετώπιση της MA, αφού σε συνδυασμό με τη συστολή του όγκου αποτελούν παράγοντες διατήρησης της MA. Η χορήγηση NaCl ή KCl διορθώνει το διπλό έλλειμμα.

Προτεραιότητα στις συγγενείς χλωριοανθεκτικές μορφές της MA, όπως το σύνδρομο Bartter και Gitelman αποτελεί η αναπλήρωση ελλειμμάτων των ηλεκτρολυτών, κύρια του  $\text{K}^+$ . Συστήνεται χορήγηση 40-60 mEq  $\text{K}^+$  4-5 φορές την ημέρα από το στόμα ή ενδοφλέβια έγχυση KCl με ρυθμό που δεν υπερβαίνει τα 60 mEq/ώρα, σε σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή του ασθενή καταστάσεις. Συγχορήγηση αναστολέων του MEA και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων έχει επίσης δοκιμαστεί. Επιπρόσθετα στο σύνδρομο Gitelman απαιτεί διόρθωση του ελλείμματος  $\text{Mg}^{2+}$ , ενώ η χορήγηση καλιοσυντηρητικών διουρητικών όπως αμιλορίδης, τριαμερένης ή σπιρονολακτόνης είναι αποτελεσματική.

Σε περιπτώσεις που οι προαναφερθείσες θεραπευτικές παρεμβάσεις αντενδείκνυνται ή είναι αναποτελεσματικές ή η βαρύτητα της MA είναι μεγάλη ( $\text{pH} > 7,55$ ,  $\text{HCO}_3^- > 50$  mEq/L), απαιτείται επιθετικότερη θεραπευτική στρατηγική που περιλαμβάνει, χορήγηση οξέος και συνεδρίες αιμοκάθαρσης (διαλείπουσες/συνεχείς), ιδιαίτερα σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού νεφρική νόσο.

Μία ασφαλής προσέγγιση της επιθετικής θεραπείας αποτελεί η ενδοφλέβια έγχυση HCl, που μπορεί να χορηγηθεί σε διαλύματα συγκέντρωσης 0,15 ή 0,25 N από κεντρικό φλεβικό καθετήρα ή ακόμη και να προστεθεί σε διαλύματα αμινοξέων/λιπιδίων παρεντερικής διατροφής<sup>(19,20)</sup>. Μία αδρή εκτίμηση της ποσότητας του οξέος σε mEq/L που απαιτείται για να ελαττώσει τα  $\text{HCO}_3^-$  του πλάσματος στη επιθυμητή τιμή των 24 mEq/L, μπορεί να

υπολογιστεί σύμφωνα με τη σχέση:

$$\text{Περίσσεια HCO}_3^- = 0,5 \times \text{kg}\Sigma\text{B} \times (\text{HCO}_3^- \text{ασθενούς} - 24)$$

Η εκτίμηση αυτή είναι εξαιρετικά αδρή, επειδή δεν λαμβάνει υπόψη τις συνεχιζόμενες απώλειες, τις αλλαγές της κατάστασης του όγκου και τη νεφρική λειτουργία. Γι' αυτό συστήνεται να χορηγείται μόνο 1 L διαλύματος που περιέχει 100 mEq HCl και κατόπιν είναι απαραίτητη η επανεκτίμηση του ασθενή. Χορήγηση χλωριούχου αμμωνίου (NH<sub>4</sub>Cl) είναι δυνατή, με φιαλίδια που περιέχουν 100 mEq NH<sub>4</sub>Cl. Ένα με δύο φιαλίδια προστίθενται σε 1.000 ml ισότονου διαλύματος. Αντένδειξη χορήγησης αποτελεί η νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία.

Σπανιότερα, ασθενείς με MA σε ασταθή κατάσταση όγκου και σοβαρή νεφρική νόσο, χρήζουν ακόμη επιθετικότερης αντιμετώπισης, με συνεδρίες αιμοκάθαρσης με διάλυμα χαμηλής περιεκτικότητας διττανθρακικών.

Αξίζει να σημειωθεί ότι οι επιθετικές στρατηγικές θεραπευτικής αντιμετώπισης της MA, όπως χορήγηση οξέος, χρήση ακεταζολαμίδης, συνεδριών αιμοκάθαρσης έχουν πολύ ειδικό και περιορισμένο φάσμα ενδείξεων και μπορεί να αποβούν ιδιαίτερα επικίνδυνες για τον ασθενή. Συνεπώς η χρήση τους θα πρέπει να γίνεται μόνο από γιατρούς εξειδικευμένους στη νεφρική νόσο και στις διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας.

Αναμφισβήτητα υπάρχουν πολλά ακόμη να ανακαλυφθούν για την περίφημη οξεοβασική ισορροπία. Η φύση αρέσκεται να κρατά κρυμμένα τα μυστικά της.

«Φύσις κρύπτεσθαι φιλεί» Ηράκλειτος.

Η μελλοντική γενιά θα κατανοήσει καλύτερα τη σύγχρονη εμπειρία. Άλλωστε, «είναι πολύ καλύτερο να επιλαμβάνεσαι λίγων με βεβαιότητα και να αφήνεις τα υπόλοιπα σε μεταγενέστερους, παρά να εξηγείς τα πάντα με εικασίες χωρίς σιγουριά για τίποτε». Νεύτων.

#### 4. Βιβλιογραφία

1. Ostermann ME, Girgis-Hanna Y, Nelson SR, Eastwood JB. Metabolic alkalosis in patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2442-2448.
2. Hodgkin JE, Soeprono FF, Chan DM. Incidence of metabolic alka-

lemia in hospitalized patients. *Crit Care Med* 1980; 8: 725-732.

3. Anderson LE, Henrich WL. Alkalemia-associated morbidity and mortality in medical and surgical patients. *South Med J* 1987; 80: 729-733.

4. Javaheri S, Kazemi H. Metabolic alkalosis and hypoventilation in humans. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1101-1016.

5. Soifer JT, Kim HT. Approach to metabolic alkalosis. *Emerg Med Clin N Am* 2014; 32: 453-463.

6. Gennari FJ. Metabolic alkalosis. In: Feehally J, Floege J, Johnson RJ, editors. *Comprehensive clinical nephrology*. 3<sup>rd</sup> edition. New York, Mosby, 2007; p.p. 167-175.

7. DuBose TD. Acidosis and alkalosis. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 18<sup>th</sup> edition. New York, McGraw-Hill, 2012. p. 363-73.

8. Gennari JF. Pathophysiology of metabolic alkalosis: A new classification based on the centrality of stimulated collecting duct ion transport. *Am J Kidney Dis* 2011; 58(4): 626-636.

9. Kassirer JP, Berkman PM, Lawrenz DR, Schwartz WB. The critical role of chloride in the correction of hypokalemic alkalosis in man. *Am J Med* 1965; 38: 172-189.

10. Yi JH, Han SW, Song JS, et al. Metabolic alkalosis from unsuspected ingestion: use of urine pH and anion gap. *Am J Kidney Dis* 2012; 59(4): 577-581.

11. Kraut JA, Madias NE. Serum anion gap: Its uses and limitations in clinical medicine. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 162-174.

12. Rastegar A. Use of the  $\Delta\text{AG}/\Delta\text{HCO}_3$  ratio in the diagnosis of mixed acid-base disorders. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2429-2431.

13. Van Goidsenhoven GM, Gray OV, Price AV, Sanderson PH. The effect of prolonged administration of large doses of sodium bicarbonate in man. *Clin Sci* 1954; 13: 383.

14. Gennari FJ. Acid-base disorders in end stage renal disease: part II. *Semin Dial* 1991; 3: 161-165.

15. Tentori F, Karaboyas A, Robinson BM, et al. Association of dialysate bicarbonate concentration with mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2013; 62(4): 738-746.

16. Galla JH. Metabolic Alkalosis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 369-375.

17. Khanna A, Kurtzman NA. Metabolic alkalosis. J Nephrol 2006; 19(Suppl 9): S86-S96.

18. Taki K, Mizuno K, Takahashi N, Wakusawa R. Disturbance of CO<sub>2</sub> elimination in the lungs by carbonic anhydrase inhibition. Jpn J Physiol 1986; 36: 523.

19. Worthley LI. Intravenous hydrochloric acid in patients with metabolic alkalosis and hypercapnia. Arch Surg 1986; 121(10): 1195-1198.

20. Brimiouille S, Berre J, Dufaye P, Vincent JL, Degaute JP, Kahn RJ. Hydrochloric acid infusion for treatment of metabolic alkalosis associated with respiratory acidosis. Crit Care Med 1989; 17(3): 232-236.

## Ερωτήσεις

**1. Άστεγος αλκοολικός μεταφέρθηκε στο ΤΕΠ αφού βρέθηκε αναίσθητος στο δρόμο. Τα αρχικά του εργαστηριακά ευρήματα έδειξαν: pH=7,52, PaCO<sub>2</sub>=18 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>=18 mEq/L, Na<sup>+</sup>=145 mEq/L και Cl<sup>-</sup>=100 mEq/L. Χαρακτηρίστε την οξεοβασική διαταραχή του.**

α) Αναπνευστική αλκάλωση, μεταβολική οξέωση αυξημένου χάσματος ανιόντων, μεταβολική αλκάλωση;

β) Αναπνευστική αλκάλωση, μεταβολική αλκάλωση;

γ) Μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων, μεταβολική αλκάλωση;

δ) Αναπνευστική οξέωση, μεταβολική οξέωση αυξημένου χάσματος ανιόντων, μεταβολική αλκάλωση;

ε) Αναπνευστική αλκάλωση, μεταβολική οξέωση αυξημένου χάσματος ανιόντων;

**2. Ασθενής με συνεχείς εμέτους είναι σε κίνδυνο να εμφανίσει μεταβολική αλκάλωση. Τι από τα παρακάτω είναι πιθανότερο να συμβεί:**

α) Ελάττωση του pH, αύξηση της PaCO<sub>2</sub>, ελάττωση των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>;

β) Ελάττωση του pH, ελάττωση της PaCO<sub>2</sub>, ελάττωση των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>;

γ) Αύξηση του pH, αύξηση της PaCO<sub>2</sub>, αύξηση των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>;

δ) Αύξηση του pH, ελάττωση της PaCO<sub>2</sub>, ελάττωση των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>;

ε) Τίποτα από τα παραπάνω;

**3. Ασθενής με υποκαλιαμική μεταβολική αλκάλωση, αύξηση του εξωκυττάρου όγκου υγρών, υπέρταση, υψηλή ρενίνη, χαμηλή αλδοστερόνη πιθανότερα πάσχει από;**

- α) *Σύνδρομο Bartter;*
- β) *Σύνδρομο Gitelman;*
- γ) *Σύνδρομο Liddle;*
- δ) *Πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό;*
- ε) *Στένωση νεφρικής αρτηρίας;*

**4. Νεαρός ενήλικας με σύνδρομο Gitelman. Ποιος από τους παρακάτω εργαστηριακούς συνδυασμούς ανταποκρίνεται στη νόσο του;**

- α) *pH=7,52, K<sup>+</sup>=2,8 mEq/L, Cl<sup>-</sup> ούρων=35 mEq/L, υπασβεστιουρία;*
- β) *pH=7,52, K<sup>+</sup>=2,8 mEq/L, Cl<sup>-</sup> ούρων=35 mEq/L, υπερασβεστιουρία;*
- γ) *pH=7,52, K<sup>+</sup>=5,6 mEq/L, Cl<sup>-</sup> ούρων=35 mEq/L, υπασβεστιουρία;*
- δ) *pH=7,52, K<sup>+</sup>=2,8 mEq/L, Cl<sup>-</sup> ούρων=10 mEq/L, υπασβεστιουρία;*
- ε) *pH=7,52, K<sup>+</sup>=2,8 mEq/L, Cl<sup>-</sup> ούρων=10 mEq/L, υπερασβεστιουρία;*

**5. Ασθενής 64 ετών με ιστορικό σοβαρής συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας νοσηλεύεται στη χειρουργική κλινική. Δύο μέρες μετά την χολοκυστεκτομή φέροντας ρινογαστρικό σωλήνα παρουσιάζει, κεντρική φλεβική πίεση=20 mmHg, pH=7,59, Na<sup>+</sup>=133 mEq/L, K<sup>+</sup>=3,9 mEq/L, Cl<sup>-</sup>=80 mEq/L, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>=39 mEq/L, ουρία=24 mg/dl, κρεατινίνη=1,8 mg/dl και Cl<sup>-</sup> ούρων=4 mEq/L. Επιλέξτε την καταλληλότερη θεραπευτική αντιμετώπιση:**

- α) *Έναρξη χορήγησης διαλύματος 0,1% HCl;*
- β) *Έναρξη χορήγησης ορού DW 5%;*
- γ) *Έναρξη ισότονου διαλύματος NaCl;*
- δ) *Χορήγηση φουροσεμίδης, 80 mg ενδοφλέβια;*
- ε) *Χορήγηση ακεταζολαμίδης 500 mg ενδοφλέβια;*

### Απαντήσεις

- 1. α
- 2. γ
- 3. ε
- 4. α
- 5. ε

## **Οξεοβασικές διαταραχές σε μεταμοσχευμένους ασθενείς**

*Γρηγόρης Μυσερλής,  
Νεφρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Κλινική Μεταμοσχεύσεων, Ιπποκράτειο  
Γεν. Νοσ. Θεσσαλονίκης*

**(δεν κατατέθηκε κείμενο)**

## Μικτές οξεοβασικές διαταραχές. Τί θεωρείται μικτή διαταραχή και πώς αντιμετωπίζεται;

**Στέφανος Κ. Ρουμελιώτης,**  
Νεφρολόγος, ΜΧΑ «Αχίλλειον» Νεφρολογικό Κέντρο,  
Επιστημονικός Συνεργάτης Α΄, Παθολογικής Κλινικής ΑΠΘ,  
ΠΓΝ ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

### Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Ταξινόμηση και επιδημιολογία
3. Κλινική εικόνα
4. Διάγνωση
5. Κλινικά παραδείγματα μικτών ΟΒΙ
6. Θεραπεία/αντιμετώπιση
7. Βιβλιογραφία

### Κύρια σημεία

- Ως μικτή διαταραχή ορίζεται η παράλληλη παρουσία περισσότερων από μιας απλών διαταραχών, που μπορεί να μεταβάλλουν το pH του αίματος προς την ίδια ή αντίθετη κατεύθυνση
- Σε κάθε διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας κινητοποιούνται αντιρροπιστικοί μηχανισμοί που έχουν ως στόχο τη διόρθωσή της
- Οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί ποτέ δεν προκαλούν υπεραντιρρόπηση
- Οι μικτές διαταραχές μπορεί να περιλαμβάνουν διαταραχές που δρουν συνεργικά ή ανταγωνιστικά και μπορεί να έχουν διαφορετική χρονική εξέλιξη
- Είναι συνηθισμένες σε νοσηλευόμενους, βαριά πάσχοντες ασθενείς των μονάδων εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), σε υπερήλικες και σε διαβητικούς
- Στις μικτές οξεοβασικές διαταραχές πρέπει να εκτιμάται το εύρος και η χρονική εξέλιξη της αντιρρόπησης, να υπολογίζεται το χάσμα ανιόντων, το δέλτα χάσμα και να γίνεται διαφορική διάγνωση με βάση την κλινική εικόνα
- Στην αντιμετώπιση των μικτών διαταραχών δεν είναι απαραίτητη η πλήρης αποκατάσταση του pH
- Επιβάλλεται η ταυτόχρονη αντιμετώπιση των επιμέρους διαταραχών

### 1. Εισαγωγή

Η ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας (ΟΒΙ) είναι πρωταρχικής σημασίας για τον οργανισμό και μαζί με τη διατήρηση του όγκου αποτελούν τις

δύο κυριότερες προτεραιότητές του. Απλή διαταραχή της OBI ορίζεται ως η κατάσταση που τείνει να μεταβάλλει το pH του αίματος εξαιτίας μεταβολικών ή αναπνευστικών αιτιών προς την κατεύθυνση της οξυαιμίας ή της αλκαλαιμίας. Σε κάθε διαταραχή της OBI ο οργανισμός κινητοποιεί αντιρροπιστικούς μηχανισμούς που έχουν ως στόχο τη διόρθωσή της. Αυτοί:

- ασκούν δράση αντίθετη με την πρωτοπαθή διαταραχή,
- τείνουν να μεταβάλλουν το pH προς κατεύθυνση αντίθετη προς εκείνη της πρωτοπαθούς διαταραχής,
- έχουν ως στόχο τη διατήρηση σταθερού του λόγου  $\text{HCO}_3^-/\text{pCO}_2$ ,
- παίρνουν το όνομά τους από το όργανο που εμπλέκεται,
- σε καμία περίπτωση δεν προκαλούν υπεραντιρρόπηση και
- δεν αποτελούν στοιχείο μικτής διαταραχής.

Συγκεκριμένα σε:

- μεταβολική οξέωση (MO), αντιρροπιστικά αναπτύσσεται υπέρπνοια με μείωση της  $\text{pCO}_2$
- μεταβολική αλκάλωση (MA), αντιρροπιστικά αναπτύσσεται υποαερισμός με αύξηση της  $\text{pCO}_2$
- οξεία αναπνευστική οξέωση (AO), αντιρροπιστικά αναπτύσσεται αύξηση των  $\text{HCO}_3^-$  που σχηματίζονται από την αντίδραση του  $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$  (από τα ρυθμιστικά διαλύματα)
- χρόνια AO, αντιρροπιστικά αναπτύσσεται αύξηση των  $\text{HCO}_3^-$  λόγω νεφρικής παραγωγής
- οξεία αναπνευστική αλκάλωση (AA), αντιρροπιστικά αναπτύσσεται μείωση των  $\text{HCO}_3^-$  που σχηματίζονται από την αντίδραση του  $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$  (από τα ρυθμιστικά διαλύματα) και
- χρόνια AA, αντιρροπιστικά αναπτύσσεται ελάττωση των  $\text{HCO}_3^-$  εξαιτίας νεφρικής αποβολής.

Αντίθετα, ως μικτή διαταραχή ορίζεται η παράλληλη παρουσία περισσότερων από μιας απλών διαταραχών, που μπορεί να μεταβάλλουν το pH του αίματος προς την ίδια ή αντίθετη κατεύθυνση. Σ' αυτές τις περιπτώσεις, η γνώση του εύρους της αντιρρόπησης δίνει τη δυνατότητα διάγνωσης των μικτών διαταραχών. Στον πίνακα 1 φαίνεται το εύρος της αναμενόμενης αντιρρόπησης σε κάθε διαταραχή<sup>(1-5)</sup>.



Αναμενόμενη αντιρρόπηση διαταραχών OBI		Μηχανισμός	Χρόνια	Όρια μεταβολής
MO	↓ pCO <sub>2</sub> 1,2 mmHg για κάθε ↓ HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 1 mmol/L ή pCO <sub>2</sub> = 1,2 x (24-HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> )	Υπεραερισμός (διέγερση του αναπνευστικού κέντρου)	Αρχή: 30 λεπτά Μέγιστος: 3 ώρες Τέλος: 12-24 ώρες	10 mm Hg pCO <sub>2</sub>
MA	↑ pCO <sub>2</sub> 0,7 mmHg για κάθε ↑ HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 1 mmol/L ή pCO <sub>2</sub> = 0,6 x (HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> - 24)	Υποαερισμός (καταστολή του αναπνευστικού κέντρου)	Αρχή: 30 λεπτά Μέγιστος: 3 ώρες Τέλος: 12 ώρες	60 mm Hg pCO <sub>2</sub>
AO	Οξεία: ↑ HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 1 mmol/L για κάθε ↑ pCO <sub>2</sub> 10 mmHg	Στροφή αντίδρασης δεξιά ↑CO <sub>2</sub> +H <sub>2</sub> O→H <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> → H <sup>+</sup> +↑HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Άμεσα	2-4 mmol/L HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
	Χρόνια: ↑ HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 3,5 mmol/L για κάθε ↑ pCO <sub>2</sub> 10 mmHg	↑ Νεφρική παραγωγή HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Αρχή: 1 <sup>η</sup> ημέρα Τέλος: 4 <sup>η</sup> ημέρα	45 mmol/L HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
AA	Οξεία: ↓ HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 2 mmol/L για κάθε ↓ pCO <sub>2</sub> 10 mmHg	Στροφή αντίδρασης αριστερά ↓CO <sub>2</sub> +H <sub>2</sub> O→H <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> → H <sup>+</sup> +↓HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Άμεσα	2-4 mmol/L HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
	Χρόνια: ↓ HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 4 mmol/L για κάθε ↓ pCO <sub>2</sub> 10 mmHg	↓ Νεφρική παραγωγή HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Αρχή: 1 <sup>η</sup> ημέρα Τέλος: 4 <sup>η</sup> ημέρα	12 mmol/L HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>

**Πίνακας 1.** Αντιρρόπηση διαταραχών της OBI

Συγκεκριμένα, μία μικτή διαταραχή μπορεί να περιλαμβάνει<sup>(6,7)</sup>:

- δύο ή περισσότερες απλές διαταραχές που είτε έχουν συνεργική δράση στο pH (λ.χ. MO και AO), είτε ανταγωνιστική (λ.χ. MO και AA)
- δύο ή περισσότερους τύπους της ίδιας απλής διαταραχής που έχουν όμως διαφορετική χρονική εξέλιξη (λ.χ. οξεία σε έδαφος χρόνιας AO) ή διαφορετική παθοφυσιολογία [λ.χ. υπερχλωραιμική MO και MO με αυξημένο χάσμα ανιόντων (XA)] και
- συνδυασμούς των παραπάνω.

## 2. Ταξινόμηση και επιδημιολογία

Οι μικτές διαταραχές εμφανίζονται όταν υπάρχουν νεφρικές και αναπνευστικές διαταραχές, που προκαλούν ανεπάρκεια των αντιρροπιστικών μηχανισμών λ.χ. σε διασωληνωμένους ασθενείς της μονάδας εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), οι οποίοι δεν έχουν τη δυνατότητα να μεταβάλλουν το ανα-

πνευστικό τους πρότυπο, προκειμένου να αντιρροπήσουν μία ενδεχόμενη μεταβολική διαταραχή. Συνεπώς, είναι συνήθεις σε νοσηλεύομενους, βαριά πάσχοντες ασθενείς των ΜΕΘ που εμφανίζουν σηπτική καταπληξία, δηλητηριάσεις και ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων (καρδιακή, αναπνευστική, ηπατική και νεφρική), σε υπερήλικες, σε διαβητικούς και αλκοολικούς<sup>(8-11)</sup>. Για παράδειγμα, ένας ασθενής με σήψη ή ηπατική ανεπάρκεια μπορεί να παρουσιάσει αρχικά ΑΑ και στη συνέχεια να αναπτύξει ΜΟ με αυξημένο ΧΑ λόγω υπότασης και γαλακτικής οξέωσης<sup>(9)</sup>. Οι ηλικιωμένοι συχνά έχουν κάποια υποκείμενη χρόνια νόσο λ.χ. χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και επίσης συχνά λαμβάνουν διουρητική αγωγή, οπότε ενδέχεται να εμφανίσουν ΑΟ και ΜΑ. Οι μικτές διαταραχές είναι αρκετά συχνές στην καθημερινή κλινική πράξη. Σε βαριά πάσχοντες εμφανίζονται πολύ συχνότερα από τις απλές διαταραχές (70% έναντι 30%) με την πιο συχνή μικτή διαταραχή να είναι η ΜΟ με ΑΑ (22%).

Ταξινομούνται ανάλογα με την επίδραση που ασκούν στο pH του αίματος σε<sup>(6)</sup>:

*Συνεργικές/αθροιστικές,*

όπου και οι 2 ή περισσότερες διαταραχές ασκούν ίδια επίδραση στο pH του αίματος, δηλαδή και οι δύο προκαλούν οξυαιμία ή αλκαλαιμία  
(λ.χ. ΑΟ και ΜΟ)

*Ανταγωνιστικές/αντιρροπιστικές,*

όπου ασκούν αντίθετες επιδράσεις στο pH του αίματος  
(λ.χ. ΜΟ και ΜΑ)

*Συνδυασμούς των παραπάνω*

όπου πρόκειται για 3 διαταραχές, όπου οι δύο ασκούν την ίδια επίδραση στο pH του αίματος και άλλη μία προκαλεί αντίθετη  
(λ.χ. ΜΟ με φυσιολογικό ΧΑ, ΜΟ με αυξημένο ΧΑ και ΜΑ).

Στην περίπτωση όπου η μικτή διαταραχή αφορά 2 ή περισσότερες συνεργικές διαταραχές, το pH του αίματος θα έχει εμφανώς παθολογικές τιμές λ.χ. σε ασθενή με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) που λαμβάνει διουρητικά (ΑΑ+ΜΑ, pH=7,55, pCO<sub>2</sub>=32 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>=27 mEq/L). Αντίθετα, σε μικτή διαταραχή που αφορά ανταγωνιστικές διαταραχές, στο pH του αίματος είναι δυνατό να διαπιστώνονται φυσιολογικές τιμές, λ.χ. σε ασθενή με δηλητηρίαση από σαλικυλικά (ΜΟ+οξεία ΑΑ, pH=7,42, pCO<sub>2</sub>=19 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>=12 mEq/L) ή σε ασθενή με ΧΑΠ που λαμβάνει διουρητικά

(MA+χρόνια ΑΟ, pH=7,42, pCO<sub>2</sub>=70 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>=44 mEq/L). Με βάση τη χρονική εξέλιξη και την παθοφυσιολογία, οι μικτές διαταραχές έχουν και διαφορετική ταξινόμηση:

*Διαφορετικής χρονικής εξέλιξης*

όπου η μία διαταραχή είναι οξείας έναρξης και η άλλη χρόνια (λ.χ. οξεία επί χρόνιας ΑΟ)

*Διαφορετικής παθοφυσιολογίας*

(λ.χ. υπερχλωραιμική ΜΟ και ΜΟ με αυξημένο χάσμα ανιόντων).

### 3. Κλινική εικόνα

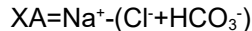
Οι μικτές διαταραχές εμφανίζονται όταν υπάρχουν νεφρικές και αναπνευστικές διαταραχές, που προκαλούν ανεπάρκεια των αντιρροπιστικών μηχανισμών και συνήθως αναφέρονται σε επιπρόσθετες καταστάσεις που συμβαίνουν σε ασθενείς με μία υποκείμενη νόσο, λ.χ. σε διασωληνωμένους ασθενείς της ΜΕΘ. Συνεπώς, οι κλινικές εκδηλώσεις των μικτών διαταραχών οφείλονται κατά κύριο λόγο στην πρωτοπαθή διαταραχή. Τις περισσότερες φορές, οι μικτές διαταραχές περιλαμβάνουν μία αναπνευστική διαταραχή (οξέωση ή αλκάλωση) και μία ή/και περισσότερες μεταβολικές διαταραχές. Σε περίπτωση όμως σοβαρής μεταβολής στο pH του αίματος ή στη pCO<sub>2</sub>, τα σημεία και τα συμπτώματα μπορεί να αλλάξουν και να είναι διαφορετικά από εκείνα της υποκείμενης διαταραχής. Συγκεκριμένα, η βαριά οξυαιμία εκδηλώνεται με καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) και του καρδιοαναπνευστικού συστήματος, με σοβαρή υπόταση, ενώ η βαριά αλκαλαιμία προκαλεί παραισθήσεις, διέγερση, σπασμούς, κώμα και σοβαρές κοιλιακές/υπερκοιλιακές αρρυθμίες. Οι νευρολογικές επιπτώσεις της αλκάλωσης και της υποξίας είναι αθροιστικές για τον οργανισμό<sup>(12)</sup>. Επιπρόσθετα, η βαριά αλκαλαιμία που είναι απότοκος μικτής ΑΑ και ΜΑ συνοδεύεται από μεγάλη θνητότητα<sup>(13)</sup>. Η σοβαρή υποκαπνία μπορεί να συνοδεύεται από σύγχυση, σπασμούς και κώμα, ενώ αντίθετα η βαριά υπερκαπνία μπορεί να προκαλέσει νευρολογικά συμπτώματα.

### 4. Διάγνωση

Η διαγνωστική προσπέλαση των μικτών διαταραχών της ΟΒΙ περιλαμ-

βάνει -όπως και εκείνη των απλών διαταραχών- τη σωστή και ενδεδειγμένη λήψη ιστορικού, την προσεκτική κλινική εξέταση όλων των συστημάτων, την αξιολόγηση των εργαστηριακών ευρημάτων (ουρία, κρεατινίνη, λευκοματίνη, κάλιο, νάτριο, χλώριο, γλυκόζη ορού) και φυσικά τον υπολογισμό του ΧΑ, του ωσμωτικού χάσματος (ΩΧ) και τον προσδιορισμό των κετονικών σωμάτων και τοξινών σε αίμα και ούρα<sup>(27)</sup>. Πρωταρχικής σημασίας για την διαγνωστική προσπέλαση των μικτών διαταραχών της ΟΒΙ είναι η εκτίμηση της δευτεροπαθούς αντιρρόπησης από τους πνεύμονες ή τους νεφρούς<sup>(14,15)</sup>. Ένας ασθενής με φυσιολογικό pH, αλλά παθολογικά επίπεδα  $pCO_2$  και  $HCO_3^-$  είναι σίγουρο ότι πάσχει από μικτή διαταραχή της ΟΒΙ.

Το ΧΑ είναι η διαφορά των μη μετρούμενων κατιόντων από τα μη μετρούμενα ανιόντα, οφείλεται στις αρνητικά φορτισμένες πρωτεΐνες του πλάσματος και έχει φυσιολογικές τιμές 5-11 mEq/L<sup>(16)</sup>. Δίδεται από τη σχέση:



Το ΧΑ αποτελεί χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο για<sup>(14,17-19)</sup>:

- διαχωρισμό του τύπου της ΜΟ (με αυξημένο ή φυσιολογικό ΧΑ),
- διάγνωση συγκαλυμμένης ΜΟ,
- αποκάλυψη συνύπαρξης ΜΑ σε συνδυασμό με ΜΟ με αυξημένο ΧΑ,
- αναγνώριση μικτών ΜΟ και
- ανίχνευση κλινικών καταστάσεων.

ΜΟ με αυξημένο ΧΑ (>20), είναι οι περιπτώσεις παρουσίας μη μετρούμενου ανιόντος που ενδέχεται να είναι ενδογενές ή εξωγενές οξύ<sup>(20)</sup>:

- γαλακτική οξέωση,
- κετοξέωση,
- οξέωση της ΧΝΑ και
- προσθήκη οξέος (λ.χ. σαλικυλικά, μεθανόλη, αιθυλενογλυκόλη).

Στην τελευταία περίπτωση σε προσθήκη εξωγενούς μιας ουσίας ωσμωτικά δραστικής (όπως είναι η μεθανόλη και η αιθυλενογλυκόλη), θα είναι αυξημένο και το ΩΧ, που ορίζεται ως η διαφορά της μετρούμενης με ωσμώμετρο ωσμωτικής πίεσης (ΩΠ) μείον την υπολογιζόμενη ωσμωτική πίεση<sup>(28)</sup>.

Η ΩΠ υπολογίζεται από τον τύπο:  $ΩΠ = 1,86 \times Na^+ + Γλυκόζη:18 + Ουρία:6$  και το ΩΧ από τον τύπο:  $ΩΧ = Μετρούμενη ΩΠ - Υπολογιζόμενη ΩΠ$ .

Αντίθετα, οι υπερχλωραιμικές ΜΟ (όπως είναι η ΜΟ που προκλήθηκε από διάρροιες) χαρακτηρίζονται από φυσιολογικό ΧΑ. Η αύξηση του ΧΑ

μόνη της δηλώνει την προσθήκη οξέος και συνιστά κριτήριο διάγνωσης ΜΟ, ακόμη και σε περίπτωση όπου οι λοιπές παράμετροι έχουν φυσιολογικές τιμές<sup>(27,28)</sup> Λ.χ. σε ασθενή με διαρροϊκό σύνδρομο και υπογκαιμία με τιμές (pH=7,39, pCO<sub>2</sub>=39 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>=24 mEq/L, Na<sup>+</sup>=140 mEq/L, Cl<sup>-</sup>=94 mEq/L) φαίνεται εξαρχής ότι αυτές οι παράμετροι της ΟΒΙ είναι μέσα στα φυσιολογικά όρια. Το ΧΑ όμως είναι 22 mEq/L άρα υπάρχει σίγουρα ΜΟ (απώλεια διπτανθρακικών ή γαλακτική οξέωση) και ΜΑ.

Επόμενο βήμα είναι ο υπολογισμός της αύξησης του ΧΑ σε σχέση με τη μεταβολή των διπτανθρακικών, που αλλιώς ονομάζεται και απόκλιση από τη σχέση 1:1. Σε απλή ΜΟ, η αύξηση του ΧΑ (ΔΧΑ) ισούται με τη μείωση των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (ΔHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>):

$$\Delta X = \Delta XA / \Delta HCO_3^- = 1 \text{ ή } \Delta X = \Delta XA - \Delta HCO_3^-$$

$$\text{ή } \Delta X = Na^+ - Cl^- - 39 \text{ που προκύπτει ως εξής:}$$

$$\Delta X = \Delta XA - \Delta HCO_3^-, \text{ όμως όπως έχουμε αναφέρει}$$

$$\Delta XA = XA_{\text{ασθ.}} - 12 \text{ και}$$

$$\Delta HCO_3^- = 27 - HCO_3^-_{\text{ασθ.}}, \text{ οπότε}$$

$$\Delta X = (XA_{\text{ασθ.}} - 12) - (27 - HCO_3^-_{\text{ασθ.}}) = (Na^+ - Cl^- - HCO_3^- - 12) - (27 - HCO_3^-), \text{ άρα}$$

$$\Delta X = Na^+ - Cl^- - 39$$

Όταν το ΧΑ είναι αυξημένο, θα πρέπει να υπολογίζεται το ΔΧ για να διερευνηθεί αν υπάρχει κάποια δεύτερη μεταβολική διαταραχή<sup>(21)</sup>. Το ΔΧ ουσιαστικά συγκρίνει αν η απόκλιση του ΧΑ είναι ίδια ή διαφορετική με την απόκλιση των διπτανθρακικών και αποκαλύπτει τη συνύπαρξη της ΜΟ με αυξημένο ΧΑ με ΜΑ ή υπερχλωραιμική ΜΟ<sup>(21)</sup>. Έχει φυσιολογικές τιμές 1-1,6.

Τιμή λόγου ΔΧΑ/ΔHCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Διαταραχή της ΟΒΙ
1 - 2	Αμιγής ΜΟ
1	Διαβητική κετοξέωση
1,6	Γαλακτική οξέωση
<1	Συνυπάρχει υπερχλωραιμική ΜΟ
>2	Συνυπάρχει ΜΑ

**Πίνακας 2:** Λόγος ΔΧΑ/ΔHCO<sub>3</sub><sup>-</sup> και διαταραχές της ΟΒΙ

Έτσι, ένας ασθενής με σακχαρώδη διαβήτη και διαρροϊκό σύνδρομο προσερχόμενος στα εξωτερικά ιατρεία είχε:

pH=7,42, pCO<sub>2</sub>=35 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>=23 mEq/L, Na<sup>+</sup>=140 mEq/L και Cl<sup>-</sup>=90 mEq/L.

Εξαρχής φαίνεται ότι δεν είχε κάποια διαταραχή της ΟΒΙ. Όμως:  
 $XA = Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-) = 140 - (90 + 23) = 27$ , άρα έχει ΜΟ με αυξημένο ΧΑ.

Το  $\Delta X = Na^+ - Cl^- - 39 = 140 - 90 - 39 = +11$

Άρα συνυπήρχε και ΜΑ. Επρόκειτο για μικτή διαταραχή με ΜΟ με αυξημένο ΧΑ και ΜΑ.

Παρόμοια, ένας άνδρας 35 ετών προσήλθε στα εξωτερικά ιατρεία λόγω πολλαπλών εμετών, πυρετού έως 39° C και δυσουρικών ενοχλημάτων. Είχε αρτηριακή πίεση =95/65 mmHg και διαγνώστηκε πυελονεφρίτιδα. Είχε:

Ουρία=47 mg/dl, κρεατινίνη=1 mg/dl, pH=7,20 pCO<sub>2</sub>=21 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>=9 mEq/L, Na<sup>+</sup>=140 mEq/L, K<sup>+</sup>=3 mEq/L, Cl<sup>-</sup>=77 mEq/L και ΩΧ = φυσιολογικό.

Είχε ΜΟ. Η αναμενόμενη τιμή της pCO<sub>2</sub> ήταν (↓ pCO<sub>2</sub> κατά 1,2 mmHg για κάθε ↓ HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 1 mmol/L), άρα:

Τα HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> μειώθηκαν από τα 25 στα 9, άρα 16 mEq/L.

Η μείωση της pCO<sub>2</sub> αναμένονταν ίση με: 16 x 1,2 = 19,2 mmHg.

Άρα, αναμενόμενη τιμή pCO = 40-19,2=20,8 mmHg, όση δηλαδή ήταν.

Όμως, το ΧΑ ήταν:

$XA = Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-) = 140 - (77 + 9) = 54$  mEq/L άρα είχε ΜΟ με αυξημένο ΧΑ.

Το  $\Delta X = \Delta XA / \Delta HCO_3^- = 54 - 12 : 25 - 9 = 42 : 16 = 2,63$  (άρα >2, συνεπώς συνυπήρχε ΜΑ). Συμπερασματικά, ο ασθενής είχε ΜΟ με αυξημένο ΧΑ (σήψη από την πυελονεφρίτιδα) και ΜΑ από τους εμέτους.

Συγκεκριμένα, ο διαγνωστικός αλγόριθμος μιας μικτής διαταραχής περιλαμβάνει κατά σειρά τα εξής βήματα<sup>(6,22)</sup>:

- καθορισμός με βάση την τιμή του pH αίματος αν πρόκειται για οξυαιμία ή αλκαλαιμία,
- ιστορικό, κλινική εξέταση, αξιολόγηση εργαστηριακών ευρημάτων,
- αναγνώριση της πρωτοπαθούς διαταραχής,
- με βάση το αναμενόμενο εύρος αντιρρόπησης, ανίχνευση πιθανής μικτής διαταραχής. Εκτίμηση:
- εύρους,
- ορίων και
- χρονικής εξέλιξης της αντιρρόπησης.
- αξιολόγηση ΧΑ,
- αξιολόγηση του λόγου αύξησης ΧΑ (ΔΧΑ) προς τη μείωση των δι-

- τανθρακικών ( $\Delta\text{HCO}_3^-$ ) και
- διαφορική διάγνωση με βάση την κλινική εικόνα του ασθενούς.

## 5. Κλινικά παραδείγματα μικτών ΟΒΙ

Τύπος μικτής διαταραχής	Κλινικό παράδειγμα
ΜΟ με κφ ΧΑ + ΜΟ με ↑ ΧΑ	Διαβητική κετοξέωση με επαρκή πρόσληψη ύδατος και άλατος ή Γαστρεντερίτιδα με πολλαπλές διάρροιες και γαλακτική οξέωση ή ΧΝΑ
ΜΟ με κφ ΧΑ + ΜΟ με ↑ ΧΑ + ΜΑ	Αλκοολική ηπατική ανεπάρκεια, έμετοι και γαλακτική οξέωση
Οξεία ΑΟ επί Χρόνιας ΑΟ	ΧΑΠ υπό οξυγονοθεραπεία ή ΧΑΠ με οξεία πνευμονία
Οξεία ΑΑ επί Χρόνιας ΑΑ	Σήψη σε χρόνια ηπατική ανεπάρκεια
ΜΟ με ↑ ΧΑ + ΑΟ	Ασθενής της ΜΕΘ με πολυοργανική ανεπάρκεια (νεφρική, αναπνευστική, ηπατική)
ΜΟ + ΑΑ	Δηλητηρίαση από σαλικυλικά ή Σήψη και νεφρική ανεπάρκεια ή Συμφορητική ΚΑ και νεφρική ανεπάρκεια
ΜΑ + ΑΑ	Συμφορητική ΚΑ και χρήση διουρητικών ή Πνευμονία και χρήση διουρητικών ή Ηπατική ανεπάρκεια και χρήση διουρητικών
ΜΑ + ΑΟ	ΧΑΠ και χρήση διουρητικών ή ΧΑΠ και έμετοι

**Πίνακας 3:** Κλινικά παραδείγματα μικτών οξεοβασικών διαταραχών

## 6. Θεραπεία/αντιμετώπιση

Η αντιμετώπιση των μικτών διαταραχών στηρίζεται πρωταρχικά στην αναγνώριση των διαταραχών και στη συνέχεια στην αντιρρόπησή τους, ώστε να επέλθει ΟΒΙ. Στην περίπτωση που θα αναγνωριστεί και αντιμετωπιστεί μόνο μία από τις διαταραχές, η τιμή του pH και των υπολοίπων παραμέτρων της ΟΒΙ θα αλλάξει προς την πλευρά της διαταραχής που δεν έχει αντιμετωπιστεί ακόμη και συνεπώς θα αναδειχτεί πιο έντονα η δεύτερη διαταραχή. Επίσης ο τακτικός έλεγχος της ΟΒΙ σε βαριά πάσχοντες ασθενείς της ΜΕΘ ενδέχεται να αποκαλύψει πρώιμα την εμφάνιση μιας νέας διαταραχής, η οποία να αντιμετωπιστεί στα αρχικά της στάδια. Για παράδειγμα, ασθενής με σοβαρή πνευμονία και ΑΑ που αρχίζει να παρουσιάζει αύξηση του ΧΑ, πιθανά εμφανίζει σήψη και γαλακτική ΜΟ. Σε περιπτώσεις

που ο ασθενής εμφανίσει βαριά συμπτωματική διαταραχή της ΟΒΙ (λόγω βαριάς οξυαιμίας ή αλκαλαιμίας) πρέπει να υποστηριχτεί αιμοδυναμικά και αναπνευστικά και αφού σταθεροποιηθεί, να αντιμετωπιστεί η υποκείμενη νόσος, ώστε να αποκατασταθεί η τιμή του pH, των  $\text{HCO}_3^-$  και της  $\text{pCO}_2$  σε κατά το δυνατό φυσιολογικά επίπεδα. Στόχος είναι η τιμή pH του αίματος να φτάσει σε τιμές  $>7,20$  σε περιπτώσεις οξυαιμίας και  $<7,55$  σε περιπτώσεις αλκαλαιμίας, χωρίς να είναι απαραίτητη η αυστηρή επαναφορά της τιμής του στα φυσιολογικά όρια (7,35-7,45).

Σε σοβαρή αλκαλαιμία ( $\text{pH}>7,55$ ), η θεραπευτική αντιμετώπιση αποκατάστασης της ΟΒΙ, περιλαμβάνει τη χορήγηση ακεταζολαμίδης (ειδικότερα σε οιδηματικό ασθενή), την έκπτυξη του ενδαγγειακού χώρου και τη χορήγηση οξινοποιητικού παράγοντα. Σε MA πρέπει να αναγνωρίζεται και να αντιμετωπίζεται ο μηχανισμός που προκάλεσε την αύξηση των διπτανθρακικών, αλλά και οι μηχανισμοί που ενδέχεται να διατηρούν αυτή την αύξηση (υπογκαιμία και υποκαλαιμία)<sup>(23)</sup>. Συγκεκριμένα, σε μικτή MA και AA, αφού ο ασθενής σταθεροποιηθεί αιμοδυναμικά και υποστηριχτεί η υποξαιμία με οξυγονοθεραπεία ή μηχανικό αερισμό<sup>(24)</sup>, η θεραπευτική προσέγγιση εξαρτάται από την υποκείμενη αιτία. Σε υπογκαιμία χορηγείται ισότονος NaCl 0,9%, σε υποκαλαιμία αναπληρώνεται το έλλειμμα με κάλιο, σε εμετούς και παρουσία ρινογαστρικού καθετήρα χορηγούνται αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPIs), ενώ σε περιπτώσεις συμφορητικής ΚΑ χορηγείται ακεταζολαμίδη και εξετάζεται η περίπτωση της αιμοδιήθησης ή της περιτοναϊκής κάθαρσης<sup>(6,25)</sup>.

Σε περιπτώσεις μικτής MO<sup>(26)</sup> και ΑΟ συστήνεται αιτιολογική αντιμετώπιση της κάθε διαταραχής. Αρχικά ο ασθενής υποστηρίζεται αιμοδυναμικά και αναπνευστικά με οξυγονοθεραπεία και χορήγηση αντιβιοτικών-βρογχοδιασταλτικών και επί ενδείξεων, διασωλήνωση και μηχανικό αερισμό. Εάν συνυπάρχει σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, συμφόρηση και υπερογκαιμία, πρέπει να εξετάζεται υπό προϋποθέσεις η χορήγηση διπτανθρακικών ( $\text{pH}<7,10$ ) ή η έναρξη θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας<sup>(6,25)</sup>. Αντίθετα, δεν χορηγούνται διπτανθρακικά σε διαβητική ή γαλακτική οξέωση, εκτός από τις πολύ βαριές καταστάσεις.

Οι ίδιες αρχές ισχύουν και για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της μικτής MA και ΑΟ όπου θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση ακεταζολαμίδης σε συγκέντρωση διπτανθρακικών  $>40$  mEq/L στο αίμα<sup>(6,25)</sup>. Στη μικτή MO και AA, η αιτιολογική αντιμετώπιση περιλαμβάνει την οξυγονοθεραπεία σε



υποξαιμία, τη χορήγηση υγρών και αντιβιοτικών σε σήψη και τις γαστρικές πλύσεις/χορήγηση ενεργού άνθρακα σε δηλητηρίαση από σαλικυλικά. Σε συνθήκες υπερογκαιμίας, σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας και συμφόρησης, εξετάζεται η διενέργεια αιμοδιήθησης με χορήγηση διπτανθρακικών.

## 7. Βιβλιογραφία

1. Bushinsky DA, Coe FL, Katzenberg C, Szidon JP, Parks JH. Arterial PCO<sub>2</sub> in chronic metabolic acidosis. *Kidney Int* 1982; 22(3): 311-314.
2. Javaheri S, Shore NS, Rose B, Kazemi H. Compensatory hypoventilation in metabolic alkalosis. *Chest* 1982; 81(3): 296-301.
3. Gennari FJ, Goldstein MB, Schwartz WB. The nature of the renal adaptation to chronic hypocapnia. *J Clin Invest* 1972; 51(7): 1722-1730.
4. Van Yperselle de S, Brasseur L, De Coninck JD. The «carbon dioxide response curve» for chronic hypercapnia in man. *N Engl J Med* 1966; 275(3): 117-122.
5. Adroque HJ, Madias NE. Secondary responses to altered acid-base status: the rules of engagement. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(6): 920-923.
6. Adroque HJ. Mixed acid-base disturbances. *J Nephrol* 2006; 19(Suppl 9): S97-S103.
7. Adroque HJ, Madias NE. Management of life-threatening acid-base disorders. Second of two parts. *N Engl J Med* 1998; 338(2): 107-111.
8. Milionis HJ, Bourantas CL, Siamopoulos KC, Elisaf MS. Acid-base and electrolyte abnormalities in patients with acute leukemia. *Am J Hematol* 1999; 62(4): 201-207.
9. Milionis HJ, Elisaf MS. Acid-base abnormalities in a patient with hepatic cirrhosis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(6): 1599-1601.
10. Milionis HJ, Rizos E, Liamis G, Nikas S, Siamopoulos KC, Elisaf MS. Acid-base and electrolyte disturbances in patients with hypercalcemia. *South Med J* 2002; 95(11): 1280-1287.
11. Moreau R, Hadengue A, Soupison T, et al. Arterial and mixed venous acid-base status in patients with cirrhosis. Influence of liver failure. *Liver* 1993; 13(1): 20-24.
12. Schindler U, Betz E. Influence of severe hypercapnia upon cerebral cortical metabolism, CSF electrolyte concentrations and EEG in the cat. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1976; 12(2): 277-284.

13. Wilson RF, Christensen C, LeBlanc LP. Oxygen consumption in critically-ill surgical patients. *Ann Surg* 1972; 176(6): 801-804.
14. Narins RG, Emmett M. Simple and mixed acid-base disorders: a practical approach. *Medicine (Baltimore)* 1980; 59(3): 161-187.
15. Kraut JA, Madias NE. Approach to patients with acid-base disorders. *Respir Care* 2001; 46(4): 392-403.
16. Adroque HJ, Brensilver J, Madias NE. Changes in the plasma anion gap during chronic metabolic acid-base disturbances. *Am J Physiol* 1978; 235(4): F291-F297.
17. Emmett M, Goldfarb S, Agus ZS, Narins RG. The pathophysiology of acid-base changes in chronically phosphate-depleted rats: bone-kidney interactions. *J Clin Invest* 1977; 59(2): 291-298.
18. McAuliffe JJ, Lind LJ, Leith DE, Fencel V. Hypoproteinemic alkalosis. *Am J Med* 1986; 81(1): 86-90.
19. Hatherill M, Waggie Z, Purves L, Reynolds L, Argent A. Correction of the anion gap for albumin in order to detect occult tissue anions in shock. *Arch Dis Child* 2002; 87(6): 526-529.
20. Gabow PA. Disorders associated with an altered anion gap. *Kidney Int* 1985; 27(2): 472-483.
21. Rastegar A. Use of the DeltaAG/DeltaHCO<sub>3</sub><sup>-</sup> ratio in the diagnosis of mixed acid-base disorders. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(9): 2429-2431.
22. Fall PJ. A stepwise approach to acid-base disorders. Practical patient evaluation for metabolic acidosis and other conditions. *Postgrad Med* 2000; 107(3): 249-250, 253-254, 257-258.
23. Jacobson HR, Seldin DW. On the generation, maintenance, and correction of metabolic alkalosis. *Am J Physiol* 1983; 245(4) :F425-F432.
24. Kassirer JP, Madias NE. Respiratory acid-base disorders. *Hosp Pract* 1980; 15(12): 57-59, 65-71.
25. Adroque HJ, Gennari FJ, Galla JH, Madias NE. Assessing acid-base disorders. *Kidney Int* 2009; 76(12): 1239-1247.
26. Kraut JA, Madias NE. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6(5): 274-285.
27. Μαυροματίδης Κ. Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας. 1<sup>η</sup> έκδοση. Κομοτηνή. University Studio Press, 2006.
28. Μαυροματίδης Κ. Περί χασμάτων. 1<sup>η</sup> έκδοση. Κομοτηνή. University Studio Press: 2009.

## Ερωτήσεις

**1. Ασθενής με γνωστή αλκοολική κίρρωση προχωρημένου σταδίου διακομίστηκε στο τμήμα επειγόντων λόγω πολλαπλών εμέτων. Είχε αρτηριακή πίεση 80/45 mmHg και γαλακτικά=5. Ποια ήταν η πιθανή μικτή διαταραχή που μπορεί να είχε ο ασθενής;**

- α) AA + MO υπερχλωραιμική;
- β) AA + MO με αυξημένο ΧΑ;
- γ) MO με αυξημένο ΧΑ + MO υπερχλωραιμική + MA;
- δ) AO + MO με αυξημένο ΧΑ + MO υπερχλωραιμική;

**2. Στη MA, για κάθε 1 mEq/L αύξηση των  $\text{HCO}_3^-$  η  $\text{pCO}_2$  μεταβάλλεται αντιρροπιστικά ως εξής:**

- α) Αύξηση κατά 0,7 mmHg;
- β) Αύξηση κατά 1,2 mmHg;
- γ) Μείωση κατά 1,2 mmHg;
- δ) Μείωση κατά 0,7 mmHg;
- ε) Παραμένει αμετάβλητο;

**3. Ασθενής που νοσηλευόταν λόγω βαριάς πνευμονίας είχε AA. Σε δύο ημέρες σε τακτικό επανέλεγχο αερίων αίματος διαπιστώθηκε αύξηση του ΧΑ. Τί μπορεί να είχε συμβεί;**

- α) Σήψη και γαλακτική οξέωση;
- β) Διαρροϊκό σύνδρομο λόγω αντιβιώσεων;
- γ) Έμετοι λόγω αναπνευστικής ανεπάρκειας;
- δ) Ήταν φυσιολογική αντιρρόπηση του οργανισμού στην AA;

**4. Σε ποια κλινική κατάσταση αντιστοιχεί η μικτή διαταραχή υπερχλωραιμική MO και MO με αυξημένο ΧΑ;**

- α) Δηλητηρίαση από σαλικυλικά;
- β) ΧΑΠ και έμετοι;
- γ) Διαρροϊκό σύνδρομο και γαλακτική οξέωση;
- δ) Δηλητηρίαση από μεθανόλη και ΧΑΠ;

**5. Ασθενής με σακχαρώδη διαβήτη και διαρροϊκό σύνδρομο προσήλθε στα εξωτερικά ιατρεία. Είχε  $pH=7,42$   $pCO_2=35$  mmHg,  $HCO_3^-=23$  mEq/L,  $Na^+=140$  mEq/L και  $Cl^-=90$  mEq/L. Ποιά διαταραχή της ΟΒΙ είχε;**

- α) Καμία, έχει φυσιολογική ΟΒΙ;
- β) ΜΟ;
- γ) ΜΟ και ΑΑ;
- δ) ΜΑ και ΑΑ;
- ε) ΜΟ με αυξημένο ΧΑ και ΜΟ υπερχλωραιμική;
- ζ) ΜΟ με αυξημένο ΧΑ και ΜΑ;

### **Απαντήσεις**

- 1. γ
- 2. α
- 3. α
- 4. γ
- 5. ζ

# Θεραπεία των οξεοβασικών διαταραχών

**Σπύρος Ι. Κατσούδας,**  
Νεφρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ,  
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»

## Περιεχόμενα

1. Μεταβολική οξέωση
  - 1.1. Θεραπεία μεταβολικής οξέωσης με χάσμα ανιόντων
    - 1.1.1. Κετοξέωση
    - 1.1.2. Γαλακτική οξέωση
    - 1.1.3. Δηλητηρίαση με σαλικυλικά
    - 1.1.4. Δηλητηρίαση από μεθανόλη ή αιθυλενογλυκόλη
  - 1.2. Θεραπεία υπερχλωραιμικής μεταβολικής οξέωσης
    - 1.2.1. Νεφροσωληναριακές οξέώσεις
    - 1.2.2. Χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ)
    - 1.2.3. Γαστρεντερικές απώλειες διττανθρακικών
2. Μεταβολική αλκάλωση
  - 2.1. Χλωριοευαίσθητη MA
  - 2.2. Χλωριοανθεκτική MA
  - 2.3. Άλλες καταστάσεις που προκαλούν MA
    - 2.3.1. Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός
    - 2.3.2. Σύνδρομο Bartter και Gitelman
    - 2.3.3. Σύνδρομο Liddle
    - 2.3.4. Θεραπεία βαριάς μεταβολικής αλκάλωσης
3. Αναπνευστική οξέωση
4. Αναπνευστική αλκάλωση
5. Βιβλιογραφία

## Κύρια σημεία

- Στην αντιμετώπιση της μεταβολικής οξέωσης (MO) πρέπει να γίνεται εκτίμηση του αν πρόκειται για οξεία ή χρόνια διαταραχή, να γίνεται προσπάθεια αναγνώρισης του αιτιολογικού παράγοντα που την προκάλεσε και να ταξινομείται αναλόγως της ύπαρξης ή όχι χάσματος ανιόντων στο αίμα

- Η χρήση βάσεων για τη διόρθωση της οξείας μεταβολικής οξέωσης είναι αμφιλεγόμενη. Συστήνεται η χορήγησή τους μόνο όταν το pH πλάσματος είναι <7,1 και σε ποσότητα, τόση ώστε το pH να φτάσει το 7,2 μόνο

- Οι υπερχλωραιμικές καταστάσεις MO συνήθως απαιτούν τη χρήση διττανθρακικών για τη διόρθωσή τους σε αντίθεση με αυτές με χάσμα ανιόντων

- Στη χρόνια μεταβολική οξέωση, η θεραπεία της πρέπει να αρχίζει όταν η  $[HCO_3^-]$  πέσει κάτω από 22 mEq/L και με στόχο τα 24 mEq/L

- Ασθενείς με βαριά καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια όπου η χορήγηση υγρών

και διττανθρακικών αντενδείκνυται, αντιμετώπιση της ΜΟ γίνεται με εξωνεφρική κάθαρση

- Η αντιμετώπιση της χλωριοευσίαστητης μεταβολικής αλκάλωσης γίνεται με χορήγηση ισότονων ή υπότονων ορών NaCl και η διόρθωση της υποκαλιαιμίας αποκλειστικά με σκευάσματα KCl

- Η θεραπεία της χλωριοανθεκτικής μεταβολικής αλκάλωσης συνίσταται στην αναστολή της χρήσης διουρητικών και τη χορήγηση εφόσον απαιτούνται καλιοσυνηρητικών διουρητικών

- Σε βαριές περιπτώσεις μεταβολικής αλκάλωσης μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλεβίως τιτλοποιημένο υδροχλωρικό οξύ ή NH<sub>4</sub>Cl από του στόματος. Στόχος η μείωση του pH πλάσματος σε pH<7,5 και όχι σε φυσιολογικά επίπεδα

- Εναλλακτική θεραπεία της βαριάς μεταβολικής αλκάλωσης αποτελεί και η εξωνεφρική κάθαρση

- Στις περιπτώσεις οξείας ή οξείας επιδείνωσης προϋπάρχουσας αναπνευστικής οξέωσης πρέπει άμεσα να εξασφαλίζεται η βατότητα των αεραγωγών και να χορηγείται επαρκής οξυγόνωση, γιατί οι ασθενείς κινδυνεύουν από την υποξυγοναιμία και όχι από την υπερκαπνία

- Πρωταρχικός στόχος θεραπείας της αναπνευστικής οξέωσης είναι η αύξηση και διατήρηση της PaO<sub>2</sub>>60 mmHg, που αντιστοιχεί σε κορεσμό αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο >90%

- Αν δεν επιτευχθούν οι στόχοι με τις μη επεμβατικές ενέργειες, ο ασθενής πρέπει να εισάγεται σε ΜΕΘ και να διασωληνώνεται. Τα κριτήρια για εισαγωγή σε ΜΕΘ ποικίλλουν, με τα πιο διαδεδομένα να είναι οι διαταραχές του επιπέδου συνείδησης (σύγχυση, λήθαργος), κάματος των αναπνευστικών μυών και pH<7,25

- Η θεραπεία της αναπνευστικής αλκάλωσης απευθύνεται αποκλειστικά στην αντιμετώπιση του αιτιολογικού παράγοντα. Σπάνια είναι επικίνδυνη για τη ζωή του ασθενούς και συνήθως δεν λαμβάνεται κανένα μέτρο αν το pH αίματος είναι <7,5

## 1. Μεταβολική οξέωση

Είναι η διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας που χαρακτηρίζεται από την αύξηση της οξύτητας του πλάσματος. Μπορεί να συμβεί σε καταστάσεις που συνδυάζονται από προσθήκη οξέων ή απώλεια βάσεων.

Στην αντιμετώπιση της μεταβολικής οξέωσης τα βήματα που πρέπει να ακολουθούνται είναι:

- εκτίμηση του κατά πόσο είναι χρόνια ή οξεία,
- αναγνώριση της υποκείμενης νόσου που την προκάλεσε και αντιμετώπισή της,
- έλεγχος του χάσματος των ανιόντων,
- ανάγκη ή όχι χορήγησης αλκαλοποιητικού παράγοντα και
- πρόβλεψη των επιπλοκών που μπορεί να προκαλέσει η διόρθωσή της από τη χορήγηση διττανθρακικών.

Ο κύριος λόγος αντιμετώπισης της οξείας μεταβολικής οξέωσης γίνεται για να προληφθεί η επίδρασή της στην καρδιακή λειτουργία, καθώς σε πειραματικά μοντέλα έχει δείχθει ότι προκαλεί αρνητική ινότροπο δράση, καρδιακές αρρυθμίες και αντίσταση στη δράση των κατεχολαμινών, όταν το  $\text{pH} < 7,1$ . Ωστόσο αυτή η θεωρία δεν έχει επιβεβαιωθεί σε κλινικές μελέτες και επιπλέον έχουν περιγραφεί καταστάσεις κυρίως διαβητικής κετοξέωσης με  $\text{pH} = 6,8$ , χωρίς να έχει παρατηρηθεί επίδραση στην καρδιακή λειτουργία. Αντίθετα η χορήγηση διττανθρακικών μπορεί να προκαλέσει παρενέργειες, όπως καρδιακή συμφόρηση, παράδοση οξέωση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) και ενδοκυττάρια οξέωση. Για τους λόγους αυτούς υπάρχει διχογνωμία στη βιβλιογραφία για το κατά πόσο πρέπει να αντιμετωπίζεται η οξεία μεταβολική οξέωση με χορήγηση αλκαλοποιητικών παραγόντων ή όχι.

Από παθοφυσιολογικής όμως άποψης είναι διαπιστωμένο ότι σε επίπεδα  $\text{pH} = 7,1$  οι πολύ μικρές αλλαγές της  $\text{PaCO}_2$  και των  $\text{HCO}_3^-$  επιφέρουν μεγάλες αλλαγές στο  $\text{pH}$ . Για παράδειγμα αν σε ένα ασθενή με  $\text{pH} 7,4$  και  $\text{PaCO}_2 = 40$  mmHg μειωθούν τα διττανθρακικά από 24 σε 20 mEq/L τότε θα έχουμε:

$$[\text{H}^+] = 24 \times 40 : 22 = 44 \text{ nEq/L} \text{ που αντιστοιχούν σε } \text{pH} = 7,36$$

Το ίδιο ποσό μείωσης των διττανθρακικών, δηλαδή 2 mEq/L, σε ένα ασθενή που έχει  $\text{pH} = 7,11$ ,  $\text{PaCO}_2 = 13$  mmHg και  $\text{HCO}_3^- = 4$  mEq/L θα έχουμε:

$$[\text{H}^+] = 24 \times 13 : 2 = 156 \text{ nEq/L} \text{ που αντιστοιχούν σε } \text{pH} = 6,81$$

Οι περισσότεροι κλινικοί γιατροί όταν υπάρχει βαριά και συμπτωματική ΜΟ, προσπαθούν να ανεβάσουν το  $\text{pH}$  σε επίπεδα γύρω από το 7,2, όπου θεωρητικά η επίδραση της οξέωσης στο μυοκάρδιο, η ανταπόκριση στις κατεχολαμίνες και οι καρδιακές αρρυθμίες είναι μειωμένα.

Ο κύριος αλκαλοποιητικός παράγοντας που χρησιμοποιείται για την οξεία αντιμετώπιση της ΜΟ είναι η ενδοφλέβια χορήγηση διττανθρακικών. Σπανιότερα χορηγείται και η τρομεθαμίνη [tris-hydroxymethyl aminomethane (THAM)]. Ο υπολογισμός της απαραίτητης συγκέντρωσης διττανθρακικών προκύπτει από την εξίσωση:

Έλλειμμα  $[\text{HCO}_3^-]$ =Χώρος  $[\text{HCO}_3^-]$ ×Έλλειμμα  $\text{HCO}_3^-/\text{L}$ 

Ο χώρος των διττανθρακικών είναι μία προβολή της συνολικής ικανότητας του οργανισμού για εξουδετέρωση των ανιόντων. Συμπεριλαμβάνει την ποσότητα των εξωκυττάριων διττανθρακικών και των ενδοκυττάριων (πρωτεΐνες και φωσφορικά) και οστικών ρυθμιστικών συστημάτων. Υπολογίζεται από τον τύπο:

$$\text{Χώρος διττανθρακικών}=(0,4+[2,6:\text{HCO}_3^-])\times\text{Μυϊκό βάρος σώματος}$$

Πιο απλουστευμένα ο χώρος των διττανθρακικών είναι ίσος με το 50% σε φυσιολογική συγκέντρωση διττανθρακικών στο πλάσμα, 60% σε μέτρια προς βαριά MO και 70% σε βαριά MO, όταν η συγκέντρωση των  $\text{HCO}_3^-$  του πλάσματος πέσει κάτω από 8 mEq/L.

*Παράδειγμα* Η ποσότητα διττανθρακικών που πρέπει να χορηγηθεί σ' ένα ασθενή σωματικού βάρους 80 kg με βαριά MO προκειμένου να αυξηθούν τα  $\text{HCO}_3^-$  του πλάσματος από 6 σε 10 mEq/L είναι:

$$\text{Ποσότητα } \text{HCO}_3^- = 0,7 \times 80 \times (10 - 6) = 224 \text{ mEq}$$

Συνεπώς πρέπει να δοθούν 224 mEq διττανθρακικών ενδοφλεβίως, σε διάστημα αρκετών ωρών, προκειμένου να αποφευχθούν οι διαταραχές από την ταχεία διόρθωση της οξέωσης (επιδείνωση ενδοκυττάριας οξέωσης και ENY, αύξηση  $\text{PaCO}_2$  σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια-ΧΑΠ) και της χορήγησης διττανθρακικών (αριστερά καρδιακή ανεπάρκεια).

Θα πρέπει να τονιστεί ότι αυτοί οι υπολογισμοί είναι χονδροειδείς και θα πρέπει ο ρυθμός χορήγησης των διττανθρακικών να αναπροσαρμόζεται με βάση συχνές μετρήσεις του pH πλάσματος.

Σε ασθενείς με βαριά καρδιακή ανεπάρκεια και συνδυασμό υπερογκαιμικής κατάστασης και βαριάς MO, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η αιμοκάθαρση, προκειμένου να διορθωθεί η MO, χωρίς να διακινδυνεύσει η αιμοδυναμική αποσταθεροποίηση του ασθενούς από τη χορήγηση  $\text{Na}^+$  με τα διττανθρακικά.

Η αναγνώριση της υποκείμενης νόσου που οδήγησε στη MO και η διάκρισή της σε υπερχλωραιμική ή με χάσμα ανιόντων, βοηθά αφενός στη θεραπεία του αιτιολογικού παράγοντα και αφετέρου στην πιο εξειδικευμένη αντιμετώπισή της και κυρίως στην απόφαση χορήγησης διττανθρακικών.



Σε αντίθεση με την ΜΟ με χάσμα ανιόντων, η υπερχλωραιμική οξέωση αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση βάσεων.

## **1.1. Θεραπεία μεταβολικής οξέωσης με χάσμα ανιόντων**

### **1.1.1. Κετοξέωση**

Μπορεί να συμβεί σε καταστάσεις απορρύθμισης του σακχαρώδη διαβήτη, ασπίας ή αλκοολισμού. Η αιτία της ΜΟ είναι η παραγωγή κετονών από την λιπόλυση και προσθήκη στο πλάσμα οξέων. Στους μη διαβητικούς η χορήγηση ενδοφλεβίως διαλυμάτων γλυκόζης διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης που διακόπτει την λιπόλυση.

Στη διαβητική κετοξέωση, χορηγείται ινσουλίνη, συνήθως ενδοφλεβίως, η οποία βοηθάει την πρόσληψη γλυκόζης από τα κύτταρα, μειώνει την γλυκονογέννεση και διακόπτει την λιπόλυση και την παραγωγή κετονών. Σ' αυτή την περίπτωση δεν απαιτείται η εξωγενής χορήγηση αλκαλοποιητικού παράγοντα, αφού οι κετόνες μεταβολίζονται μερικώς προς  $\text{HCO}_3^-$  και τα  $\text{H}^+$  μειώνονται, εν μέρει διαμέσου της αυξημένης απέκκρισής τους από τα αθροιστικά σωληνάκια και εν μέρει από την αποβολή τους ως  $\text{NH}_4^+$ .

### **1.1.2. Γαλακτική οξέωση**

Η διόρθωση της ιστικής υποξίας που προκαλεί την παραγωγή γαλακτικών αποτελεί την κύρια θεραπεία της ΜΟ. Τα γαλακτικά μεταβολίζονται στο ήπαρ και παράγουν διττανθρακικά σε αναλογία 1:1. Αυτό είναι σημαντικό γιατί αν έχει προηγηθεί χορήγηση μεγάλων δόσεων διττανθρακικών, θα προκύψει βαριά μεταβολική αλκάλωση. Η χορήγηση γενικά διττανθρακικών δεν ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της γαλακτικής οξέωσης, αφού για μικρή και πρόσκαιρη μόνο διόρθωσή της απαιτούνται μεγάλες δόσεις διττανθρακικών, τα οποία μπορεί να προκαλέσουν επιδείνωση της ενδοκυττάριας οξέωσης, υπερνατριαιμία και καρδιακή κάμψη. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια η γαλακτική οξέωση από μετφορμίνη μπορεί να αντιμετωπιστεί για περισσότερη ασφάλεια με αιμοκάθαρση ή συνεχή αιμοδιήθηση.

### 1.1.3. Δηλητηρίαση με σαλικυλικά

Η διόρθωση της οξυαιμίας μειώνει την ποσότητα των σαλικυλικών που διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Επίσης η χορήγηση διπτανθρακικών ή ακεταζολαμίδης προκαλεί αλκαλοποίηση των ούρων, με συνέπεια την αυξημένη αποβολή σαλικυλικών. Στόχος είναι η διατήρηση του pH των ούρων σε επίπεδα μεγαλύτερα του 7,5, έως ότου τα επίπεδα των σαλικυλικών πέσουν κάτω από 30-50 mg/dl.

### 1.1.4. Δηλητηρίαση από μεθανόλη ή αιθυλενογλυκόλη

Απαιτεί άμεση αντιμετώπιση για να προληφθούν οι νευρολογικές επιπτώσεις. Η χορήγηση διπτανθρακικών σε πολύ μεγάλες δόσεις, μπορεί να βελτιώσει την οξυαιμία, αλλά η ποσότητα που ίσως απαιτηθεί ενδέχεται να οδηγήσει σε καρδιακή κάμψη. Η αιμοκάθαρση θα πρέπει να εφαρμόζεται σε κάθε ασθενή με καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια, διαταραχές όρασης και υποψία πρόσληψης μεγάλης ποσότητας των ουσιών.

Για την αντιμετώπιση της δηλητηρίασης χορηγούνται αιθανόλη ή φορμιπιδόλη, οι οποίες μέσω της δράσης τους στην αφυδρογονάση της αλκοόλης, εμποδίζουν την παραγωγή τοξικών μεταβολιτών από τον μεταβολισμό της μεθανόλης και της αιθυλενογλυκόλης.

## 1.2. Θεραπεία υπερχλωραιμικής μεταβολικής οξέωσης

### 1.2.1. Νεφροσωληναριακές οξέώσεις

*Τύπου 1* Αποτελεί χρόνια μορφή ΜΟ κατά την οποία οι ασθενείς, παιδιά ή ενήλικες ωφελούνται σημαντικά από τη διόρθωσή της. Συνήθως απαιτείται η χορήγηση από του στόματος 1-3 mEq/kgΣΒ/24ωρο αλκαλοποιητικού παράγοντα. Προτιμάται η χορήγηση κιτρικού καλίου για ταυτόχρονη διόρθωση τουλάχιστον μερικώς και της υποκαλιαιμίας.

*Τύπου 2* Σ' αυτή τη διαταραχή υπάρχει μεγάλη αποβολή  $\text{HCO}_3^-$  με τα ούρα και συνεπώς απαιτούνται πολύ μεγάλες δόσεις διπτανθρακικών (10-30 mEq/L/24ωρο). Η χορήγηση  $\text{HCO}_3^-$  επιδεινώνει την υποκαλιαιμία που συνυπάρχει και έτσι απαιτείται ταυτόχρονη αναπλήρωση  $\text{K}^+$ .

*Τύπου 4* Η διόρθωση αυτής της μορφής ΜΟ στηρίζεται στην αντιμε-

τώπιση της υπερκαλιαιμίας. Αυτό επιτυγχάνεται βάζοντας τον ασθενή σε δίαιτα φτωχή σε  $K^+$  (1 mEq/kgΣΒ/24ωρο) και απομακρύνοντας τυχόν καλιοσυντηρητικά φάρμακα, όπως αΜΕΑ και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη. Σε ανθεκτικές περιπτώσεις χορηγείται φθοριοκορτιζόνη. Αυτή η διόρθωση της υπερκαλιαιμίας ρυθμίζει την ήπια ΜΟ που υπάρχει συνήθως και δεν απαιτείται χορήγηση αλκάλων. Όσο όμως επιδεινώνεται η νεφρική λειτουργία, τόσο δυσκολεύει η αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας και εμφανίζεται οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων. Σ' αυτές τις περιπτώσεις θεραπεία εκλογής είναι η ένταξη του ασθενούς σε θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας.

### 1.2.2. Χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ)

Η ΜΟ της ΧΝΝ προκαλεί υπερκαταβολισμό, απώλεια μυϊκής μάζας, καχεξία, οστεοπόρωση και επιπλέον στα παιδιά καθυστέρηση της ανάπτυξης. Σε αντίθεση με τις οξείες καταστάσεις, όπου η χορήγηση διττανθρακικών είναι διφορούμενη, στη ΜΟ της ΧΝΝ προτείνεται η αντιμετώπισή της, όταν η συγκέντρωση των διττανθρακικών πέσει κάτω από 22 mEq/L και με στόχο τα 24 mEq/L. Για τη διόρθωσή της μπορούν να χρησιμοποιηθούν σκευάσματα διττανθρακικών, κιτρικού νατρίου και κιτρικού καλίου σε από του στόματος χορήγηση. Τα διττανθρακικά χρησιμοποιούνται πιο συχνά και κυκλοφορούν σε δισκία των 650 mg=8 mmol, είναι γενικά καλά ανεκτά, αλλά χρειάζεται προσοχή στα άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια.

### 1.2.3. Γαστρεντερικές απώλειες διττανθρακικών

Τα εντερικά υγρά κάτω από το επίπεδο του στομάχου είναι σχετικά αλκαλικά και περιέχουν μεγάλες ποσότητες  $HCO_3^-$ , συνεπώς κάθε απώλειά τους, όπως σε διάρροια, παροχέτευση χολής, παγκρεατοεντερικά συρίγγια, υπερβολική χρήση υπακτικών κ.ά, μπορεί να οδηγήσει σε υπερχλωραιμική (χωρίς χάσμα ανιόντων) ΜΟ. Είναι η μορφή της ΜΟ που έχει απόλυτη ένδειξη η διόρθωσή της με χρήση διττανθρακικών. Στόχος είναι όπως αναπτύχθηκε παραπάνω η διατήρηση ενός pH γύρω στο 7,2 με ταυτόχρονη αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου. Προσοχή πρέπει να δίνεται στις επιπλοκές από τη χορήγηση των διττανθρακικών (Πίν. 1).

**Επιπλοκές από τη χορήγηση διττανθρακικών**

- Υπερφόρτωση υγρών
- Υποκαλιαιμία
- Οξέωση του ΕΝΥ
- Υπερκαπνία
- Ιστική υποξία από μετατόπιση της καμπύλης αποδέσμευσης  $O_2$  από την Hb
- Αλκάλωση από υπερδιόρθωση

**Πινάκας 1:** Επιπλοκές από την χορήγηση διττανθρακικών για την αντιμετώπιση της MO

## 2. Μεταβολική αλκάλωση

Η μεταβολική αλκάλωση (MA) χαρακτηρίζεται από την αύξηση των  $HCO_3^-$  του πλάσματος και  $pH > 7,4$ . Αυτή η αύξηση αποτελεί συνέπεια μιας διαταραχής που οδηγεί σε απώλεια  $H^+$  από τον οργανισμό ή/και αύξηση των  $HCO_3^-$  του πλάσματος. Η αύξηση των  $HCO_3^-$  μπορεί με τη σειρά της να προκύψει από εξωγενή χορήγηση ή κατακράτηση  $HCO_3^-$  σε συνδυασμό με μειωμένη αποβολή τους από τα ούρα. Αντιρροπιστικά η MA προκαλεί κυψελιδικό υποαερισμό που οδηγεί σε αύξηση της  $PaCO_2$  στο αίμα.

Η αντιμετώπιση της MA εξαρτάται από το είδος της, δηλαδή αν είναι χλωροευαίσθητη ή χλωριοανθεκτική.

### 2.1. Χλωροευαίσθητη MA

Οι πιο συχνές αιτίες είναι οι εμετοί, οι απώλειες από τον ρινογαστρικό σωλήνα και η χρήση διουρητικών. Συνεπώς η θεραπεία της MA εξαρτάται από την υποκείμενη αιτία που την προκάλεσε και την κατάσταση ενυδάτωσης του ασθενούς. Για παράδειγμα σε ασθενείς που χάνουν  $H^+$  από τον γαστρεντερικό σωλήνα με εμετούς χορηγούνται αντιεμετικά, αν έχουν ρινογαστρικό σωλήνα χορηγούνται αναστολείς της αντλίας πρωτονίων.

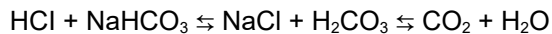
Σ' αυτές τις διαταραχές η αυξημένη επαναρόφηση διττανθρακικών αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση ενδοφλεβίως ή από του στόματος ισότονου ή υπότονου διαλύματος  $NaCl$  και ύδατος. Η μείωση των  $HCO_3^-$  επιτυγχάνεται με την έκπτυξη του ενδαγγειακού όγκου, την εξάλειψη του ερεθίσματος για κατακράτηση  $Na^+$  από τους νεφρούς και επομένως την απομάκρυνση  $HCO_3^-$  από τα ούρα και τέλος αυξάνοντας την παροχή  $Cl^-$  στο άπω σωληνάριο, με αποτέλεσμα την έκκριση  $HCO_3^-$  από τα φλοιώδη αθροιστικά σωληνάρια. Η παρακολούθηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης σ' αυτή την

περίπτωση γίνεται εύκολα με τη μέτρηση του pH των ούρων. Πριν από την έναρξη της θεραπείας το pH των ούρων είναι κάτω από 5,5 λόγω αυξημένης αποβολής  $H^+$ . Όταν η αποκατάσταση του όγκου και των  $Cl^-$  επιτευχθεί τότε θα αρχίσει η αποβολή  $HCO_3^-$  από τους νεφρούς και το pH των ούρων θα ξεπεράσει το 7,0.

Σημαντική είναι και η διόρθωση της υποκαλιαιμίας της MA. Αυτή πρέπει να γίνεται με χορήγηση αποκλειστικά σκευασμάτων KCl, αφού κάθε άλλο ανιόν πλην του  $Cl^-$  θα οδηγήσει σε περαιτέρω αποβολή  $H^+$ .

Σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, στους οποίους δεν μπορούν να χορηγηθούν υγρά, ο αναστολέας της καρβονικής ανυδράσης ακεταζολαμίδα σε δόση 250 mg ενδοφλέβια, μπορεί να επιταχύνει τη νεφρική αποβολή διπτανθρακικών.

Βαριές καταστάσεις MA μπορούν να αντιμετωπιστούν με χορήγηση υδροχλωρικού οξέος ενδοφλεβίως. Σύμφωνα με την αντίδραση:



κατά την οποία πλην της εξουδετέρωσης του αλκάλειου από το οξύ, παράγεται και NaCl.

## 2.2. Χλωριοανθεκτική MA

Σε ορισμένες περιπτώσεις η χορήγηση NaCl δεν επαρκεί για την αντιμετώπιση της MA. Τέτοιες είναι οι οιδηματικές καταστάσεις, όπως της καρδιακής ανεπάρκειας, του νεφρωσικού συνδρόμου και της ηπατικής κίρρωσης, κατά τις οποίες η χορήγηση διουρητικών οδηγεί σε συρρίκνωση του δραστηκού όγκου κυκλοφορίας. Χορήγηση διαλύματος NaCl θα επιδεινώσει κι άλλο τα οίδημα.

Η θεραπεία αυτού του τύπου MA περιλαμβάνει αναστολή της χρήσης διουρητικών, καθώς η συνεχιζόμενη απώλεια  $Cl^-$  και  $K^+$  θα διαιωνίσει το φαινόμενο. Συνήθως η MA δεν είναι σοβαρή και οι ασθενείς την ανέχονται σχετικά καλά. Στα διουρητικά μπορούν να προστεθούν και καλιοσυντηρητικά, όπως αμιλορίδη, σπιρονολακτόνη ή επλερενόνη, τα οποία βοηθούν και στην κατακράτηση  $K^+$ , του οποίου η έλλειψη πρέπει να διορθώνεται ταυτόχρονα στην MA.

## **2.3. Άλλες καταστάσεις που προκαλούν MA**

### **2.3.1. Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός**

Η MA διορθώνεται με χορήγηση σπιρονολακτόνης, ανταγωνιστή της αλδοστερόνης ή με άλλα καλιοσυντηρητικά φάρμακα και τη χορήγηση KCl για αναπλήρωση των απωλειών του. Αν η αιτία του πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού είναι αδένωμα ή καρκίνος του επινεφριδίου, τότε πραγματοποιείται χειρουργική αφαίρεση.

### **2.3.2. Σύνδρομο Bartter και Gitelman**

Χορηγούνται καλιοσυντηρητικά διουρητικά, KCl, αΜΕΑ και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη.

### **2.3.3. Σύνδρομο Liddle**

Χορηγούνται αμιλορίδη ή τριαμερένη, αλλά όχι σπιρονολακτόνη. Οι πρώτες δύο μπλοκάρουν το πλευρικό κανάλι  $\text{Na}^+$  στα αθροιστικά σωληνάκια, ενώ η σπιρονολακτόνη δρα ως ανταγωνιστής του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών και δεν βελτιώνει την αλκάλωση και την υπέρταση.

### **2.3.4. Θεραπεία βαριάς μεταβολικής αλκάλωσης**

Όλοι οι τύποι MA ανεξαρτήτως αιτιολογικού παράγοντα, όταν το  $\text{pH} > 7,55$  συνοδεύονται από αυξημένη θνητότητα. Αυτές οι περιπτώσεις αντιμετωπίζονται ή με χορήγηση HCl ή με αιμοκάθαρση σε περιπτώσεις που η χορήγηση ορών NaCl ή KCl μπορεί να οδηγήσει σε υπερυδάτωση, όπως στην καρδιακή και νεφρική ανεπάρκεια.

Η ποσότητα του HCl που πρέπει να χορηγηθεί για την εξουδετέρωση του πλεονάζοντος  $\text{HCO}_3^-$  υπολογίζεται από τον παρακάτω τύπο:

Πλεονάζον  $\text{HCO}_3^- = 0,5 \times \text{Μυικό βάρος σώματος} \times ([\text{HCO}_3^- \text{ πλάσματος}] - 24)$

Σημειώνεται ότι αυτός ο τύπος υποεκτιμά την ποσότητα υδροχλωρικού οξέος που πρέπει να χορηγηθεί, επειδή ο ασθενής δεν είναι σε σταθερή

κατάσταση και λ.χ. μπορεί να συνεχίζει να χάνει  $\text{HCO}_3^-$  από τον ρινογαστρικό σωλήνα. Το υδροχλωρικό οξύ χορηγείται ως ισότονο διάλυμα (150 mEq HCl σε ένα L αποσταγμένου ύδατος) σε διάστημα 8-24 ωρών. Πρέπει να χορηγείται από κεντρική φλέβα, καθώς είναι καυστικό. Γενικά η χρήση του είναι περιορισμένη, επειδή είναι δύσκολο να τιτλοποιηθεί και προκαλεί αιμόλυση. Αν χρησιμοποιηθεί στόχος, αυτό είναι η μείωση του  $\text{pH} < 7,5$  και όχι η πλήρης διόρθωσή του. Εναλλακτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί με από του στόματος χορήγηση  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , όταν δεν συνυπάρχει ηπατική βλάβη.

Για την αντιμετώπιση της βαριάς MA μπορούν να χρησιμοποιηθούν και οι δύο μορφές εξωνεφρικής κάθαρσης, αιμοκάθαρση και περιτοναϊκή κάθαρση. Στην αιμοκάθαρση φροντίζουμε το τελικό διάλυμα να έχει τη χαμηλότερη δυνατή συγκέντρωση  $\text{HCO}_3^-$  (18 mEq/L) ή αν υπάρχει δυνατότητα επιλέγεται η μέθοδος της βιοδιήθησης με διάλυμα χωρίς οξικά. Στην περιτοναϊκή κάθαρση μπορεί να αντικατασταθούν τα κλασικά διαλύματα γλυκόζης με ισότονα διαλύματα NaCl.

### 3. Αναπνευστική οξέωση

Η αναπνευστική οξέωση (AO) αποτελεί μία διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας που οφείλεται στον υποαερισμό των κυψελίδων. Χαρακτηρίζεται από την αύξηση της  $\text{PaCO}_2$ , η οποία μεταβάλλει το λόγο  $\text{HCO}_3^-:\text{PaCO}_2$ , μειώνοντας το pH. Η υπερκαπνία και η οξυαιμία προκαλούν αντιρροπιακή αύξηση της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$ , που αποτελεί βασικό στοιχείο της AO.

Στις περιπτώσεις οξείας ή οξείας επιδείνωσης προϋπάρχουσας AO πρέπει άμεσα να εξασφαλίζεται η βατότητα των αεραγωγών και να χορηγείται επαρκής οξυγόνωση, επειδή οι ασθενείς κινδυνεύουν από την υποξυγοναιμία και όχι από την υπερκαπνία. Πρωταρχικός στόχος είναι η αύξηση και διατήρηση της  $\text{PaO}_2 > 60$  mmHg, που αντιστοιχεί σε κορεσμό Hb σε οξυγόνο  $> 90\%$ . Σε ασθενείς με χρόνια υποξαιμία είναι ικανοποιητικές και τιμές  $\text{PaO}_2 = 50-55$  mmHg. Η χορήγηση του οξυγόνου μπορεί να γίνει μέσω ρινικών σωλήνων, μάσκας Venturi ή μάσκας μη επανεισπνοής. Με τους ρινικούς σωλήνες μπορούν να χορηγηθούν έως 5 L/min οξυγόνου, αναμένοντας μία αύξηση της  $\text{FiO}_2$  κατά 4% για κάθε L/min. Οι μάσκες Venturi είναι σχεδιασμένες να αποδίδουν  $\text{FiO}_2 = 24-50\%$  και είναι προτιμότερες σε ασθενείς με ΧΑΠ, επειδή μπορεί να τιτλοποιηθεί η  $\text{PaO}_2$  ελαχιστοποιώντας

τον κίνδυνο υπερκαπνίας.

Αν τα μέτρα αυτά αποτύχουν και ο ασθενής είναι σε εγρήγορση, αιμοδυναμικά σταθερός και συνεργάσιμος τότε μπορεί να επιχειρηθεί η μη επεμβατική υποστήριξη της αναπνοής του με κάποια μάσκα θετικής πίεσης (BiPAP). Με την BiPAP ρυθμίζεται η εισπνευστική και εισπνευστική πίεση λ.χ. στα 8-12 cm H<sub>2</sub>O εισπνευστική και 3-5 cm H<sub>2</sub>O εισπνευστική, βελτιώνοντας έτσι τον κυψελιδικό αερισμό και την ανταλλαγή των αερίων, με αποτέλεσμα τη μείωση του αναπνευστικού καμάτου.

Οι ασθενείς που είναι ικανοί να ανταποκριθούν στη μη επεμβατική υποστήριξη, θα εμφανίσουν βελτίωση μέσα στις πρώτες δύο ώρες. Επίσης μεγάλη προσοχή πρέπει να δίδεται στην ταχύτητα διόρθωσης της υπερκαπνίας, επειδή πολύ γρήγορη διόρθωσή της μπορεί να οδηγήσει σε μεταυπερκαπνική αλκαλαιμία. Αλκαλοποίηση του ENY μπορεί να οδηγήσει σε σπασμούς. Η αποκατάσταση της PaO<sub>2</sub> του ασθενούς πρέπει να γίνεται σταδιακά σε διάστημα αρκετών ωρών η και ημερών.

Η χρήση διττανθρακικών στην αναπνευστική οξέωση είναι διφορούμενη. Πολλοί προτείνουν τη χρήση τους όταν το pH<7,2 και άλλοι όταν pH<7,0. Έχει αναφερθεί επιτυχής αντιμετώπιση άσθματος σε ασθενείς με pH αίματος<7,0, μετά από χορήγηση ικανοποιητικής ποσότητας διττανθρακικών. Αυτό ίσως οφείλεται στην καλύτερη ανταπόκριση των μυών των βρογχιολίων στη δράση των ανταγωνιστών των β-αδρενεργικών υποδοχέων. Οι κίνδυνοι από τη χορήγηση διττανθρακικών σε αμιγή αναπνευστική οξέωση είναι σοβαροί και περιλαμβάνουν την καταστολή της αναπνοής που προκαλείται από περαιτέρω πτώση του pH του αίματος, λόγω αύξησης της PaCO<sub>2</sub> που προέρχεται από το μεταβολισμό των διττανθρακικών.

Σε κάθε περίπτωση και αφού ελεγχθεί η οξεία κατάσταση και παράλληλα επιχειρείται η αντιμετώπιση του αιτιολογικού παράγοντα που οδήγησε στην ΑΟ. Αν η αιτία είναι η κατάχρηση ουσιών, όπως οπιούχα και βενζοδιαζεπίνες, χορηγούνται τα αντίδοτα ναλοξόνη και φλουμαζενίλη. Σε ασθενείς με ΧΑΠ και χρόνια αναπνευστική οξέωση που δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί η αιτία, πρέπει η χορήγηση οξυγόνου να είναι πολύ ελεγχόμενη για να μην κατασταλεί το αναπνευστικό κέντρο και αυξηθεί η PaCO<sub>2</sub> και η οξαιμία. Αν για παράδειγμα σε ασθενή με ΧΑΠ και κορεσμό αιμοσφαιρίνης >95% διαπιστωθεί επιδείνωση της υπερκαπνίας, τότε μειώνεται η χορήγηση O<sub>2</sub>, ώστε ο κορεσμός να κυμαίνεται λίγο πάνω από 90%.

Αν δεν επιτευχθούν οι στόχοι με τις μη επεμβατικές ενέργειες, ο ασθε-



νής πρέπει να εισάγετε σε ΜΕΘ και να διασωληνώνεται. Τα κριτήρια για εισαγωγή σε ΜΕΘ ποικίλλουν με τα ποιο διαδεδομένα να είναι, οι διαταραχές του επιπέδου συνείδησης (σύγχυση, λήθαργος) κάματος των αναπνευστικών μυών και  $\text{pH} < 7,25$ .

#### 4. Αναπνευστική αλκάλωση

Η αναπνευστική αλκάλωση (ΑΑ) είναι μία διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας που οφείλεται στον κυψελιδικό υπεραερισμό και που οδηγεί σε πτώση της  $\text{PaCO}_2$ . Ο λόγος  $\text{HCO}_3^-:\text{PaCO}_2$  μεγαλώνει, με αποτέλεσμα την αύξηση του  $\text{pH}$  του αίματος.

Η ΑΑ μπορεί να είναι οξεία ή χρόνια. Στην οξεία ΑΑ η  $\text{PaCO}_2$  είναι κάτω από τα φυσιολογικά όρια και το  $\text{pH}$  του αίματος είναι υψηλό. Στην χρόνια ΑΑ πάλι η  $\text{PaCO}_2$  είναι χαμηλή, αλλά το  $\text{pH}$  αίματος είναι κοντά στο φυσιολογικό.

Η θεραπεία της ΑΑ απευθύνεται αποκλειστικά στην αντιμετώπιση του αιτιολογικού παράγοντα. Σπάνια είναι επικίνδυνη για τη ζωή του ασθενούς και συνήθως δεν λαμβάνεται κανένα μέτρο αν το  $\text{pH}$  αίματος είναι  $< 7,5$ . Προσοχή χρειάζεται σε ασθενείς με χρόνια αναπνευστική αλκάλωση, ώστε να μη διορθώνεται γρήγορα η υποκαπνία, επειδή μπορεί να προκληθεί μεταβολική οξέωση, εξαιτίας της αντιρροπιστικής νεφρικής αποβολή διτανθρακικών.

Οι ασθενείς με σύνδρομο υπεραερισμού αντιμετωπίζονται με τη χορήγηση αγχολυτικών ή αντικαταθλιπτικών φάρμακων, ψυχολογική υποστήριξη και επανεισπνοή μέσα από χαρτοσακούλα κατά τη φάση οξέος επεισοδίου. Επειδή συνήθως οι ασθενείς είναι σε κατάσταση διέγερσης του συμπαθητικού β-αδρενεργικοί αποκλειστές μπορούν να μετριάσουν ή να ελέγξουν την εκδήλωση συνδρόμου υπεραερισμού σε ορισμένους ασθενείς.

Σε εξαιρετικές περιπτώσεις βαριάς υπεραλκαλαιμίας μπορεί να απαιτηθεί καταστολή του ασθενούς.

## 5. Βιβλιογραφία

1. Rose BD, Post TW. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders, 4<sup>th</sup> ed, McGraw-Hill, New York 2001. p.p. 515-683.
2. George AK, Shih A, Regan TJ. Effect of acute ketoacidosis on the myocardium in diabetes. Am J Med Sci 1996; 311: 61.
3. Floege J, Johnson R, Freehally J. Comprehensive Clinical Nephrology, 4<sup>th</sup> ed, Elsevier, Missouri 2010 p.p.155-189.
4. Fernandez PC, Cohen RM, Feldman GM. The concept of bicarbonate distribution space: the crucial role of body buffers. Kidney Int 1989; 36: 747.
5. Wilson RF, Spencer AR, Tyburski JG, Dolman H, Zimmerman LH. Bicarbonate therapy in severely acidotic trauma patients increases mortality. J Trauma Acute Care Surg 2013; 74(1): 45-50.
6. Kraut JA; Madias NE. Metabolic acidosis of CKD: An Update. Am J Kidney Dis 2016; 67(2): 307-317.
7. Abramowitz MK, Melamed ML, Bauer C, Raff AC, Hostetter TH. Effects of oral sodium bicarbonate in patients with CKD. Clin J Am Soc Nephrol 2013; 8(5): 714-720.
8. Fontana V et al. Effect of acetazolamide on post-NIV metabolic alkalosis in acute exacerbated COPD patients. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2016; 20(1): 37-43.
9. Knutsen OH. New method for administration of hydrochloric acid in metabolic alkalosis. Lancet 1983; 1: 953.
10. O'Driscoll BR, Howard LS, Earis J, et al. BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. Thorax 2017; 72:ii1.

## Ερωτήσεις

**1. Στην οξεία μεταβολική οξέωση η διόρθωση του pH αίματος πρέπει να γίνεται όταν:**

- α)  $pH < 7,3$ ;
- β)  $pH < 7,1$ ;
- γ)  $pH < 6,8$ ;
- δ)  $pH < 7,4$ ;

**2. Στη χρόνια μεταβολική οξέωση χορηγούνται διπτανθρακικά από το στόμα με στόχο:**

- α)  $pH > 7,45$ ;
- β)  $HCO_3^-$  πλάσματος = 24 mEq/L;
- γ)  $HCO_3^-$  πλάσματος < 22 mEq/L;
- δ)  $pH$  μεταξύ 7,1 και 7,2;

**3. Η βαριά μεταβολική αλκάλωση αντιμετωπίζεται με (βρείτε το λάθος):**

- α) Υδροχλωρικό οξύ ενδοφλέβια;
- β) Αιμοκάθαρση;
- γ) Βιοδιήθηση;
- δ) Διπτανθρακικά;

**4. Στην αναπνευστική οξέωση στόχος της θεραπείας είναι:**

- α) Κορεσμός Hb > 90%;
- β)  $pH$  πλάσματος > 7,4;
- γ)  $HCO_3^-$  πλάσματος > 28 mEq/L;
- δ) Κορεσμός αιμοσφαιρίνης > 95%;

**5. Στην αναπνευστική αλκάλωση ποιο από τα κάτω μπορεί να έχει ένδειξη:**

- α)  $NH_4Cl$ ;
- β) Βενζοδιαζεπίνες;
- γ) Ναλοξόνη;
- δ) Υδροχλωρικό οξύ;

**Απαντήσεις**

- 1. β
- 2. β
- 3. δ
- 4. α
- 5. β



Κλινικό φροντιστήριο: **Φυσιολογία της οξεοβασικής  
ισορροπίας - Ερμηνεία αερίων αίματος**

Εισηγητής: **Κ. Μαυροματίδης**

# Φυσιολογία της οξεοβασικής ισορροπίας - Ερμηνεία αερίων αίματος

*Κώστας Μαυροματίδης,*

*Συντονιστής Δ/ντής Νεφρολογικού Τμήματος Κομοτηνής*

## Περιεχόμενα

1. Φυσιολογία της οξεοβασικής ισορροπίας
2. Περί αερίων αίματος και κυψελιδικού αερισμού
3. Ερμηνεία αερίων αίματος
4. Βιβλιογραφία

## 1. Φυσιολογία της οξεοβασικής ισορροπίας

Οξέα είναι οι ουσίες, οι οποίες σε υδατικό διάλυμα παρέχουν πρωτόνια και βάσεις αυτές που προσλαμβάνουν πρωτόνια. Οξέα καθημερινής ή ευρείας χρήσης είναι το οξικό οξύ (ξύδι), το κιτρικό οξύ (λεμόνια, λάιμ και πορτοκάλια), το ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C που τη χρειάζεται ο οργανισμός μας για να λειτουργήσει), το θειικό οξύ (που χρησιμοποιείται στην παραγωγή λιπασμάτων, χάλυβα, χρωμάτων και πλαστικών, μπαταριών αυτοκινήτων) κ.ά. Βάσεις (αλκάλια) καθημερινής χρήσης είναι η αμμωνία (βρίσκεται στα σαπούνια και πολλά άλλα προϊόντα καθαριότητας, όπου τα ιόντα  $\text{OH}^-$  αλληλεπιδρούν έντονα με ορισμένες ουσίες, όπως με ρύπους και το λίπος), τα καθαριστικά φούρνων κ.ά.

Με βάση το διατολόγιο του σύγχρονου ανθρώπου ο κυτταρικός μεταβολισμός συμβάλλει στη συνεχή παραγωγή οξέων ( $\text{H}^+$ ). Έτσι ο οργανισμός παρά το ότι συνεχώς παράγει και προσπαθεί να απαλλαγεί από τα οξέα, τελικά λειτουργεί σε αλκαλικό περιβάλλον ( $\text{pH}=7,37-7,43$ ). Είμαστε δηλαδή αλκαλικά όντα στο σχεδιασμό μας, όμως στη λειτουργία είμαστε παραγωγοί οξέων. Τελικά παράγονται το 24ωρο 22.200 mEq πτητικών οξέων ( $\text{CO}_2$ ), τα οποία αποβάλλονται δια των πνευμόνων και 1-1,5 mEq  $\text{H}^+$ /kgBΣ/24ωρο μη πτητικών οξέων, τα οποία αποβάλλονται δια των νεφρών. Ωστόσο πρέπει να υπογραμμιστεί ότι παράγονται καθημερινά τεράστιες ακόμη ποσότητες  $\text{H}^+$ , οι οποίες επαναχρησιμοποιούνται σε διάφορες χημικές αντιδράσεις και δεν υπάρχει λόγος αποβολής τους, όπως το γαλακτικό (1.500 mEq/24ωρο), η ADP (80.000 mEq/24ωρο), το ATP (120.000

mEq/24ωρο) και στα μιτοχόνδρια (360.000 mEq/24ωρο).

Όσο αφορά τα πτητικά οξέα προέρχονται από την πλήρη οξειδωση των υδατανθράκων και των λιπών, ενώ τα μη πτητικά από τον καταβολισμό των λευκωμάτων (αμινοξέα που περιέχουν θείο, όπως η κυστεΐνη, η κυστίνη και η μεθειονίνη που αποδίδουν  $H_2SO_4$ ), τον καταβολισμό φωσφολιπιδίων (που αποδίδουν  $H_3PO_4$ ), τον αναερόβιο μεταβολισμό των υδατανθράκων (που αποδίδει γαλακτικό οξύ) και την β-οξειδωση των λιπών (που αποδίδει κετονικά σώματα). Αντίστοιχα πηγές υδροξυλίων είναι οι αλκαλικές τροφές, όπως τα φρούτα και τα λαχανικά, τα οποία μεταβολιζόμενα αποδίδουν κιτρικό (το οποίο εισέρχεται στον κύκλο του Krebs ή αποβάλλεται στα ούρων), όπως και α-κετογλουταρικό (το οποίο επίσης αποβάλλεται στα ούρα). Με τον τρόπο αυτό αποβάλλονται στα ούρα τα 2/3 των προσλαμβανόμενων αλκάλων.

Επειδή η οξύτητα του οργανισμού καθορίζεται από απειροελάχιστες ποσότητες  $H^+$  και επειδή ήταν δύσκολο στην κλινική πράξη να υπάρχει συνεννόηση με τόσο μικρούς αριθμούς, εισήχθη ο όρος του pH. Το pH λοιπόν είναι ο αρνητικός δεκαδικός λογάριθμος της συγκέντρωσης των  $H^+$  σε mEq/L ή mmol/L.

**Όρος του pH** Επειδή όσο αυξάνει το pH μειώνονται τα  $H^+$  του αίματος (**Εικ. 1**) για αποφυγή λαθών κατά τη συζήτηση της οξεοβασικής ισορροπίας είναι ασφαλές να αποφεύγονται οι όροι «αύξηση» ή «μείωση», αλλά να χρησιμοποιούνται οι όροι «πιο όξινο» και «πιο αλκαλικό». Και βέβαια το όριο του θανατηφόρου pH δεν είναι το 7,8 διότι όπως φαίνεται στην εικόνα 2 ο ασθενής που είχε  $pH > 7,8$  και επέζησε (**Εικ. 2**)

pH	[ $H^+$ ]
7,80	16
7,70	20
7,60	26
7,50	32
7,40	40
7,30	50
7,20	63
7,10	80
7,00	100
6,90	125
6,80	160

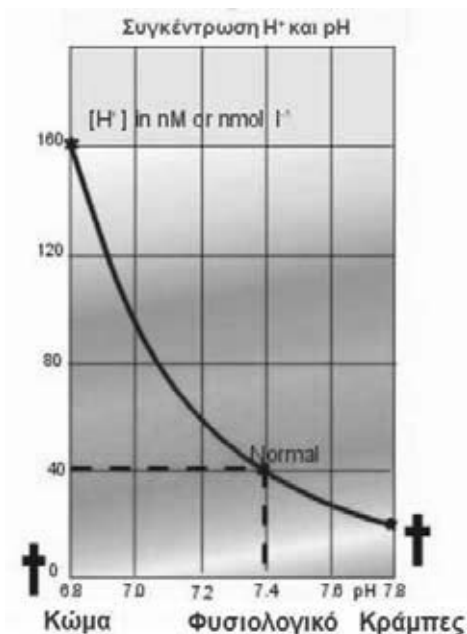
**Εικόνα 1:** Σχέση pH και συγκέντρωσης  $H^+$



**Εικόνα 2:** Αέρια αίματος ασθενούς που λάμβανε σόδες και παράλληλα έκανε εμέτους εξαιτίας πυλωρικής στένωση

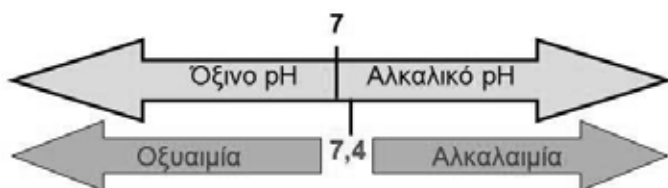
Ένα άλλο θέμα που επίσης προέκυψε από τη χρήση του pH είναι ότι η μεταβολή του από 7,4 σε 7,5 ενώ αντιστοιχεί σε μεταβολή των H<sup>+</sup> κατά 10 nEq/L (25%), αυτό δεν γίνεται εύκολα εμφανές από την κατά 0,1 μεταβολή του pH. Κατά αντιστοιχία η μεταβολή του ουρικού του ορού από 7,3 στα 7,4 mg% αντιστοιχεί σε μεταβολή μόνο κατά 1,4%. Ακόμη, το pH δεν υπογραμμίζει με σαφήνεια το γεγονός ότι ο οργανισμός είναι πιο ευαίσθητος στην αλκαλαιμία (**Εικ. 3**)





**Εικόνα 3:** Φαίνεται ότι η απόσταση του φυσιολογικού pH από το θανατηφόρο είναι πολύ μικρή για την βαριά αλκάλωση (περίπου 24 nEq) και αρκετά μεγάλη για τη βαριά οξέωση (περίπου 120 nEq)

Τέλος σύγχυση προκαλεί στην ερμηνεία των αερίων αίματος, το γεγονός ότι το ουδέτερο pH δεν συμπίπτει με το πραγματικά ουδέτερο που είναι το 7. Έτσι ενώ ουδέτερο είναι το pH=7,4 (που βρίσκεται στην αλκαλική πλευρά), μία τιμή λ.χ. ίση με 7,2 που επίσης βρίσκεται στην αλκαλική πλευρά αντιστοιχεί στην πράξη σε οξυαιμία (**Εικ. 4**).

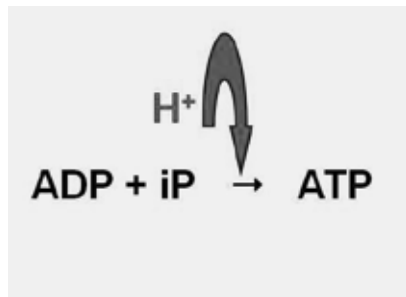


**Εικόνα 4:** Φαίνεται ότι το φυσιολογικό ουδέτερο pH που είναι το 7, δεν αντιστοιχεί στο ουδέτερο pH του αίματος που είναι το 7,4

Παρόλα όμως όσα αναφέρθηκαν, το pH αποτελεί τον παραδοσιακό τρόπο έκφρασης της δραστηριότητας των H<sup>+</sup> που παραμένει και σήμερα σε χρήση.

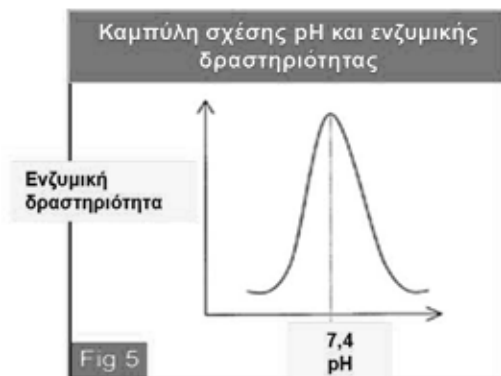
**Σημασία του pH** Αν το pH παρεκκλίνει πολύ προς την όξινη ή την αλκαλική πλευρά, τα κύτταρα δηλητηριάζονται από τις δικές τους τοξίνες και τελικά πεθαίνουν. Έτσι κάθε κύτταρο έχει τη δική του αντλία  $\text{Na}^+\text{-K}^+$ , η οποία ρυθμίζει την ποσότητα  $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$  που θα περιέχει (για τη λειτουργία της αντλίας  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  καταναλώνεται το 25% της ημερήσιας προσλαμβανόμενης ενέργειας). Λειτουργίες που είναι βασικές για την επιβίωση, όπως αυτή της αντλίας  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  των ερυθρών αδρανοποιούνται σε οξέωση.

Η σημαντικότερη ωστόσο λειτουργία των  $\text{H}^+$  είναι η παραγωγή (γένεση) στα κύτταρα ATP (ενέργειας), που τα επιτρέπει να υφίστανται (**Εικ. 6**).



**Εικόνα 6:** Σχέση  $\text{H}^+$  και ATP

Όσο αφορά τα λευκώματα περιέχουν στη δομή τους πολλές αρνητικά φορτισμένες ρίζες, οπότε η μεταβολή του pH μπορεί να μεταβάλλει το βαθμό ιονισμού τους, γεγονός που σχετίζεται με την τρισδιάστατη μορφή τους και φυσικά με τον τρόπο αυτό μπορεί να αλλάξει η λειτουργία τους. Τονίζεται επίσης ότι πολλές λευκωματούχες ουσίες είναι μεταφορείς ουσιών διαμέσου των μεμβρανών. Εξάλλου και τα ένζυμα (που είναι λευκώματα), ασκούν μεγάλο αριθμό λειτουργιών στον οργανισμό, με αποτέλεσμα μεταβολές του pH να έχουν σημαντικές επιπτώσεις, αφού η μέγιστη απόδοσή τους διαπιστώνεται μέσα σ' ένα πολύ στενό εύρος pH, οπότε κάθε μεταβολή του μεταβάλλει και την απόδοσή τους (**Εικ. 7**).



**Εικόνα 7:** Η μέγιστη δράση του κάθε ενζύμου επιτυγχάνεται σε  $\text{pH}=7,4$

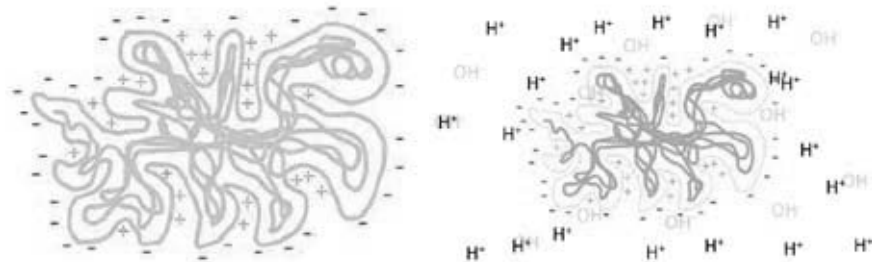
**Απάντηση του οργανισμού στις μεταβολές του pH** Όμως ποια είναι η απάντηση του οργανισμού σε κάθε μεταβολή του pH; Είναι μία προσπάθεια να το επαναφέρει στα φυσιολογικά επίπεδα με τρεις διαφορετικούς προστατευτικούς μηχανισμούς: α) με τα ρυθμιστικά συστήματα-διαλύματα, β) με τους πνεύμονες (αναπνευστικό) και γ) με τους νεφρούς (μεταβολικό). Τα ρυθμιστικά διαλύματα είναι υπεύθυνα για την εξουδετέρωση ποσότητας οξέος ή βάσης που προστίθεται στον οργανισμό. Αποτελούν την πρώτη γραμμή προστασίας του στις διακυμάνσεις του pH και δρουν μέσα σε κλάσματα του sec. Είναι ικανά να απελευθερώσουν ή να προσλάβουν  $\text{H}^+$  και από τη δράση τους αποτρέπονται οι σημαντικές μεταβολές του pH. Με λίγα λόγια τα ρυθμιστικά συστήματα προστατεύουν από τις αιφνίδιες μεταβολές της οξύτητας και λειτουργούν με στόχο την ελαχιστοποίηση της μεταβολής του pH.

Η άμεσα διαθέσιμη αλκαλική παρακαταθήκη του οργανισμού είναι περίπου  $15 \text{ mEq/kgSB}$  ή  $1.200 \text{ mEq}$  και αρκεί για την εξουδετέρωση του ημερήσιου φορτίου οξέων (κανονικής διαίτας) για 10-12 ημέρες. Υπάρχουν όμως και τα οστά, τα οποία έχουν πολύ μεγαλύτερες δυνατότητες (το  $\text{CaCO}_3$  αποτελεί το ρυθμιστικό σύστημα που υπάρχει σε πολύ μεγάλες ποσότητες στα οστά [ $35.000 \text{ mEq}$ ]).

Ειδικότερα τα ρυθμιστικά διαλύματα είναι: α) των φωσφορικών, β) των λευκωμάτων (Hb, λευκώματα ορού, αμινοξέα), γ) των διπτανθρακικών και δ) των οστών. Τόσο ενδοκυττάρια, όσο και εξωκυττάρια βρίσκονται τα διπτανθρακικά, ο φωσφόρος και τα λευκώματα, ενώ φωσφόρος βρίσκεται και στα ούρα (αυτός είναι υπεύθυνος για την αποβολή της πιπλοποιησιμης οξύτητας).

Το ρυθμιστικό σύστημα των λευκωμάτων όπως ήδη αναφέρθηκε υπάρχει στον ενδοκυττάριο και στον εξωκυττάριο χώρο (είναι 6 φορές λιγότερο αποτελεσματικό από την αιμοσφαιρίνη, λόγω 2πλάσιας ποσότητάς της και 3πλάσιου αριθμού ιστιδίνης/μόριό της). Η αιμοσφαιρίνη είναι με διαφορά η σημαντικότερη πρωτεϊνική ρυθμιστική ουσία. Εξουδετερώνει τα  $H^+$  που προέρχονται από τον μεταβολισμό (παραγόμενο  $CO_2$ ) μόνο στο πλάσμα. Αυτή όταν απελευθερώνει  $O_2$  δημιουργείται μεγάλη συγγένεια για τα  $H^+$  (στους ιστούς και η σύνδεση αυτή δεν επιτρέπει τη μεταβολή του pH του αίματος), ενώ στους πνεύμονες αυξάνει η συγγένεια με το  $O_2$  και μειώνεται με τα  $H^+$ , οπότε τα τελευταία αποβάλλονται υπό τη μορφή  $CO_2$ .

Όσο αφορά τις πρωτεΐνες είναι πολύ μεγάλα, σύμπλοκα μόρια σε σύγκριση με το μέγεθος και τη δομή των οξέων και των βάσεων. Περιβάλλονται από μεγάλο αριθμό αρνητικά φορτισμένων σημείων στην εξωτερική τους επιφάνεια και από πολυάριθμα θετικά φορτισμένα σημεία σε εσοχές του μορίου τους (**Εικ. 8**).



**Εικόνα 8:** Θέσεις σύνδεσης των  $H^+$  και  $OH^-$  στα μόρια λευκώματος που δρα ως ρυθμιστικό διάλυμα

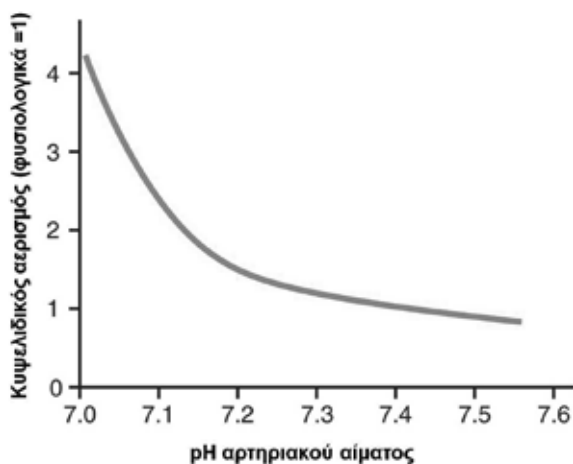
Έτσι τα λευκώματα φαίνεται ότι μπορούν και αντιδρούν ακαριαία, τόσο με οξέα, όσο και με βάσεις (επαμφοτερίζοντα μόρια), καθιστάμενες το ισχυρότερο ρυθμιστικό σύστημα του οργανισμού και αποτελούν το 75% της ρυθμιστικής του ικανότητας.

Το ρυθμιστικό διάλυμα των  $HCO_3^-$  είναι το σημαντικότερο όλων, διότι: α) βρίσκεται σε αφθονία (στο αίμα 24 mEq/L) και μπορεί και ρυθμίζεται η συγκέντρωση και των δύο συστατικών του από τους πνεύμονες (ανθρακικό οξύ ή  $CO_2$ ), δηλαδή είναι ένα ανοικτό σύστημα και τους νεφρούς (διπτανθρακικά).

Τα οστά «καταβολίζονται» και παρέχουν ρυθμιστικά διαλύματα, ικανά να

εξουδετερώνουν οξέα στον εξωκυττάριο χώρο. Περιέχουν το 80% του  $\text{CO}_2$  του οργανισμού, το οποίο βρίσκεται σ' αυτά υπό μορφή  $\text{HCO}_3^-$  (διαλυμένο στο  $\text{H}_2\text{O}$  τους και απελευθερώνεται άμεσα) και  $\text{CO}_3^{2-}$  (υπάρχει στους κρυστάλλους του υδροξυαπατίτη και απελευθερώνεται βραδύτερα). Τα οστά αποδίδουν  $\text{HCO}_3^-$  με ιοντική ανταλλαγή (ανταλλάσσουν  $\text{H}^+$  με  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  απελευθερώνοντας  $\text{HCO}_3^-$ ) βασικά σε οξεία οξέωση και με διάλυση των κρυστάλλων (φυσικοχημικά και οστεοκλαστικά) σε χρόνια οξέωση.

Όμως τα ρυθμιστικά διαλύματα ενώ έχουν τη δυνατότητα να συνδεθούν με τα πλεονάζοντα οξέα ή βάσεις, δεν μπορούν να τα απομακρύνουν από τον οργανισμό. Αυτό επιτυγχάνεται μόνο με τους νεφρούς και τους πνεύμονες. Ειδικότερα οι πνεύμονες είναι επιφορτισμένοι να αποβάλλουν τις τεράστιες ποσότητες  $\text{CO}_2$  που παράγονται καθημερινά (22.200 mEq/24ωρο), γεγονός που το επιτυγχάνουν, φτάνοντας στο μέγιστο της απόδοσής τους ως αντιρροπιστικά όργανα μετά από 12-24 ώρες. Έτσι μεταβολή του pH μεταβάλλει και τον κυψελιδικό αερισμό, όπως φαίνεται στην παρακάτω εικόνα (**Εικ. 9**). Ειδικότερα η αύξηση του  $\text{CO}_2$  αυξάνει τον αερισμό, με αποτέλεσμα την αποβολή του.

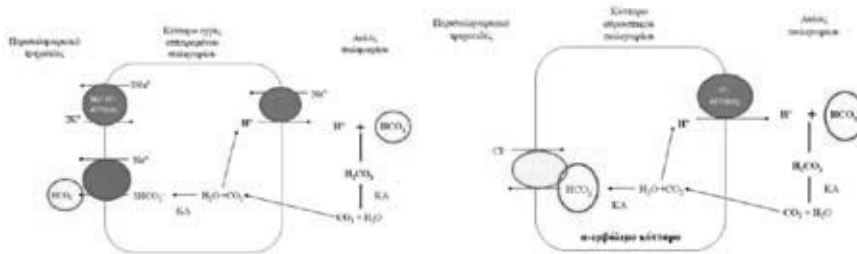


**Εικόνα 9:** Σχέση pH και κυψελιδικού αερισμού

Αντίστοιχα και οι νεφροί είναι υπεύθυνοι για την εξουδετέρωση ποσότητας οξέος ή βάσης που προστίθεται στον οργανισμό. Αποτελούν τον ισχυρότερο ρυθμιστή της οξεοβασικής ισορροπίας αν και αρχίζει η δράση τους μέσα σε ώρες από την ύπαρξη οξέωσης ή αλκάλωσης και ολοκληρώνεται

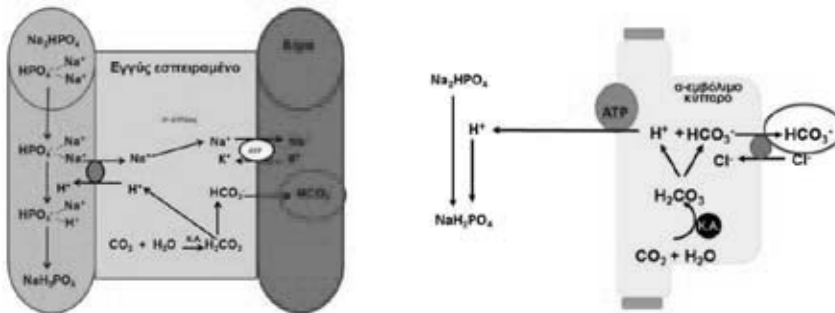
η απάντησή τους μέσα σε 3-5 ημέρες. Η συμβολή τους στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας οφείλεται: α) στην επαναρρόφηση διηθούμενων  $\text{HCO}_3^-$ , β) στην έκκριση τιτλοποιήσιμης οξύτητας και γ) στην έκκριση  $\text{NH}_3$ .

Η επαναρρόφηση των  $\text{HCO}_3^-$  κυρίως γίνεται στα εγγύς σωληνάρια, αλλά και στα άπω (Εικ. 10).



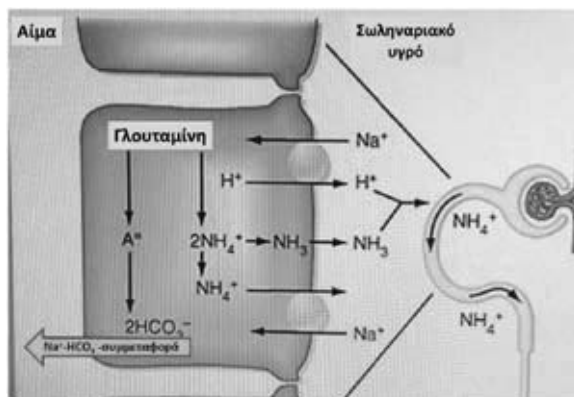
**Εικόνα 10:** Επαναρρόφηση  $\text{HCO}_3^-$  στα εγγύς και στα άπω σωληναριακά κύτταρα

Όμως και η τιτλοποιήσιμη οξύτητα εκκρίνεται τόσο στα εγγύς, όσο και στα άπω σωληναριακά κύτταρα (Εικ. 11).



**Εικόνα 11:** Έκκριση τιτλοποιήσιμης οξύτητας στα εγγύς και στα άπω σωληναριακά κύτταρα

Όσο αφορά την έκκριση της  $\text{NH}_3$ , αυτή παράγεται αρχικά από τα σωληναριακά κύτταρα (κυρίως τα εγγύς) από την γλουταμίνη (με τη βοήθεια της γλουταμινάσης) (Εικ. 12). Ο λόγος που οι νεφροί ολοκληρώνουν την απάντησή τους σ' ένα φορτίο οξέος σε 3-5 ημέρες είναι ότι τότε φτάνει στο μέγιστο της δράσης της η γλουταμινάση.

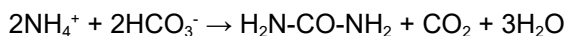


**Εικόνα 12:** Παραγωγή γλουταμίνης στα σωληναριακά κύτταρα

Τελικά το καθοριστικό όργανο ρύθμισης της οξεοβασικής ισορροπίας είναι οι νεφροί, αφού μόνο αυτοί: α) μπορούν να απαλλάξουν τον οργανισμό από τα μεταβολικά οξέα και β) είναι ικανοί να αντιμετωπίσουν ικανοποιητικά την αλκάλωση (αλλιώς θα έπρεπε να σταματήσουμε να αναπνέουμε).

Το ήπαρ ως μεταβολικά ενεργό όργανο συμμετέχει επίσης στην οξεοβασική ισορροπία, αφού μπορεί να παράγει ή να καταναλώνει  $H^+$ . Αυτό φαίνεται από τα παρακάτω: α) παράγει  $CO_2$  από την πλήρη οξειδωση υδατανθράκων και λιπών, β) μεταβολίζει οργανικά οξέα (γαλακτικό, κετοξέα, αμινοξέα) καταναλώνοντας  $H^+$ , γ) μεταβολίζει το  $NH_4^+$  και δ) παράγει πρωτεΐνες (λευκωματίνη) και ουρικό (που είναι εξωκυττάρια ρυθμιστικά διαλύματα).

Καθημερινά λοιπόν από το μεταβολισμό των ουδέτερων αμινοξέων παράγονται στο ήπαρ περίπου 1.000 mEq  $HCO_3^-$  και 1.000 mEq  $NH_4^+$ , τα περισσότερα από τα οποία αδρανοποιούνται κατά την παραγωγή ουρίας με την αντίδραση:



## 2. Περί αερίων αίματος και κυψελιδικού αερισμού

Πριν από κάθε παρακέντηση της κερκιδικής αρτηρίας είναι απαραίτητο να γίνεται η δοκιμασία Allen (**Εικ. 13**). Κατ' αυτή ελέγχεται η ακεραιότητα τόσο της ωλενίου, όσο και της κερκιδικής αρτηρίας, έτσι ώστε να μην υπάρχει πρόβλημα ισχαιμίας σε περίπτωση σπασμού της προς παρακέντηση αρτηρίας.



**Εικόνα 13:** Δοκιμασία Allen

Η μη διαπίστωση αυτόματης επιστροφής αίματος στη σύριγγα ή έλλειψη σφύξεων κατά το γέμισμά της, όπως και οι μη συμβατές τιμές σε σχέση με την κλινική εικόνα (χαμηλή  $PaO_2$  και ελαφρά ψηλότερη  $PaCO_2$ ,  $SpO_2$  υψηλότερος από  $SaO_2$ ), υποδηλώνουν ότι το δείγμα είναι φλεβικό. Παράγοντες επίσης που προκαλούν μεταβολή των αποτελεσμάτων δειγμάτων αερίων αίματος είναι οι φυσαλίδες αέρα στο δείγμα (αυξάνουν την  $PaO_2$ ), η καθυστέρηση εξέτασης του δείγματος (σε πάγο όχι  $>60$  min, χωρίς πάγο όχι  $>10$  min), διότι αυξάνεται η περιεκτικότητα σε γαλακτικά και μειώνεται το pH, αλλά επίσης μεταβάλλονται και η  $PaO_2$ , η  $PaCO_2$  και η γλυκόζη του αίματος επειδή συνεχίζεται ο μεταβολισμός των κυττάρων.

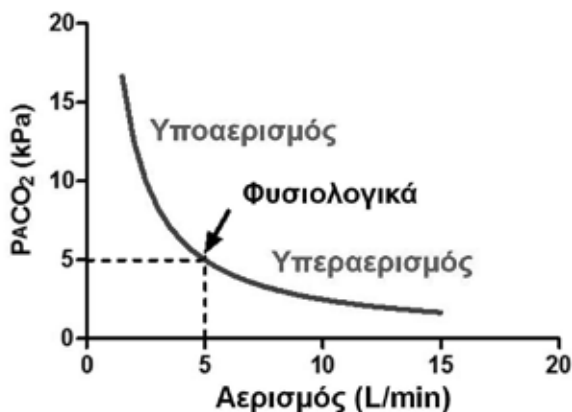
Από τα δείγματα αερίων αίματος λαμβάνονται πληροφορίες για την οξεοβασική κατάσταση του ασθενούς ( $pH$ ,  $PaCO_2$ ,  $HCO_3^-$ ), αλλά και για τον αερισμό του ( $PaO_2$ ,  $SaO_2$ ). Όμως για τη σωστή ερμηνεία των αερίων αίματος χρειάζονται εκτός από τα αποτελέσματα του δείγματος των αερίων και: α) πληροφορίες σχετικές με το περιβάλλον του ασθενούς ( $FiO_2$ , βαρομετρική πίεση), β) άλλα εργαστηριακά (προηγούμενα αέρια αίματος, ακτινογραφία θώρακα, λειτουργικά test πνεύμονα, αιμοσφαιρίνη), γ) ο αριθμός αναπνοών/min και άλλα ζωτικά σημεία και ο βαθμός της αναπνευστικής προσπάθειας, δ) η νοητική κατάσταση του ασθενούς και ε) η κατάσταση της ιστικής αιμάτωσης.

Ο «αερισμός» προσδιορίζεται από την αποβολή του  $CO_2$  από τον ορ-



γανισμό (εξαρτάται από τον ρυθμό και το βάθος των αναπνοών). Αρχικά πρέπει να είναι γνωστό ότι ο εισπνεόμενος αέρας περιέχει 21% O<sub>2</sub>, 78% άζωτο και 0% CO<sub>2</sub>, ενώ ο εκπνεόμενος 17% O<sub>2</sub>, 78% άζωτο και 4% CO<sub>2</sub>.

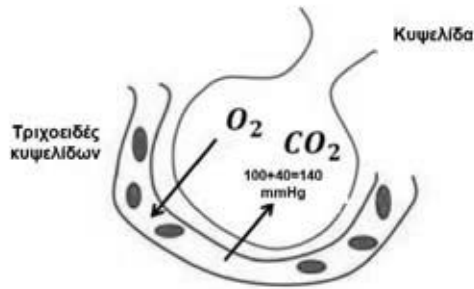
Κάθε συζήτηση για την ανταλλαγή των αερίων και τα αέρια του αρτηριακού αίματος, πρέπει να αρχίζει από την PaCO<sub>2</sub>. Όμως η PaCO<sub>2</sub> δεν παρέχει πληροφορίες για την κλινική εικόνα (δεν υπάρχει καμία συσχέτιση επιπέδων PaCO<sub>2</sub> και κλινικής εικόνας). Οποιοσδήποτε συνδυασμός συχνότητας αναπνοών, βάθους και αναπνευστικής προσπάθειας μπορεί να σχετίζεται με οποιαδήποτε τιμή PaCO<sub>2</sub>. Και η PaCO<sub>2</sub> είναι η μόνη που παρέχει πληροφορίες: α) για τον αερισμό, β) την οξυγόνωση και γ) την οξεοβασική ισορροπία. Έτσι η υψηλή PaCO<sub>2</sub> (>45 mmHg) υποδηλώνει την ύπαρξη κυψελιδικού υποαερισμού, ενώ η χαμηλή PaCO<sub>2</sub> (<35 mmHg) υποδηλώνει κυψελιδικό υπεραερισμό. Μάλιστα σε άτομο που ήταν πριν φυσιολογικό, μία αύξηση της PaCO<sub>2</sub> κατά >5 mmHg παριστάνει την οξεία υπερκαπνία, ενώ σε άτομο με χρόνια υπερκαπνία μία αύξηση της PaCO<sub>2</sub> κατά πάνω από 5 mmHg από τα προηγούμενα σταθερά επίπεδα, παριστάνει την οξεία επί χρόνιας υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια. Τελικά υπάρχει μία αντίστροφη σχέση μεταξύ αερισμού και PaCO<sub>2</sub>. Διπλασιασμός της PaCO<sub>2</sub> υποδηλώνει μείωση κατά 50% του φυσιολογικού αερισμού που είναι απαραίτητος για την αποβολή του CO<sub>2</sub> και αντίθετα μείωση κατά 50% της PaCO<sub>2</sub> υποδηλώνει διπλασιασμό του φυσιολογικού αερισμού (**Εικ. 14**).



**Εικόνα 14:** Σχέση αερισμού και PaCO<sub>2</sub>

Μία άλλη παράμετρος που πρέπει να τονιστεί είναι ότι μέσα στην κυψελίδα το άθροισμα των μερικών πιέσεων του O<sub>2</sub> και του CO<sub>2</sub> είναι σταθερό,

γεγονός που σημαίνει ότι η αύξηση της  $PaCO_2$  συνοδεύεται υποχρεωτικά από υποξαιμία σε ασθενείς που αναπνέουν σε αέρα δωματίου (**Εικ. 15**). Μάλιστα υψηλή  $PaCO_2$  μπορεί να οδηγήσει σε ασύμβατη με τη ζωή  $PaO_2$ . Ειδικότερα αν η  $PaCO_2$  μειωθεί κατά 1 mmHg, η  $PaO_2$  αυξάνει περίπου κατά 1-1,2 mmHg.



**Εικόνα 15:** Φαίνεται η σχέση της  $PAO_2$  της  $PACO_2$  (συνολικό άθροισμα πιέσεων=140 mmHg) ( $PAO_2$  και  $PACO_2$  οι μερικές πιέσεις των αερίων αυτών στις κυψελίδες)

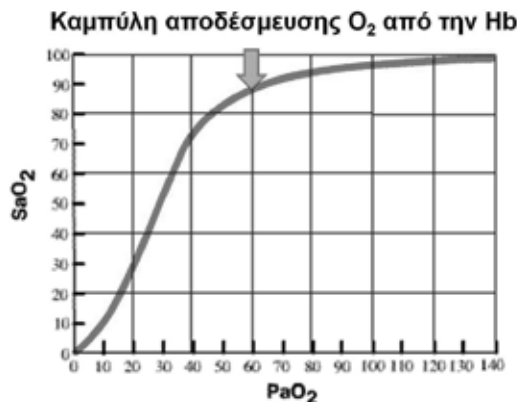
Η υπερκαπνία επίσης αποτελεί απειλή για τον ασθενή διότι: α) μία αύξηση της  $PaCO_2$  μειώνει την  $PAO_2$  ( $PAO_2 = (P_T - P_{H_2O}) \times FiO_2 - 1,2 \times PaCO_2$ ) και β) μία αύξηση της  $PaCO_2$  μειώνει το pH ( $pH = 6,1 + \log HCO_3^- / 0,03 \times PaCO_2$ ).

Μία παράμετρος που δεν αξιοποιείται όπως θα έπρεπε είναι και η  $FiO_2$ . Ειδικότερα πολλαπλασιάζοντας την  $FiO_2 \times 5$  λαμβάνεται η αναμενόμενη  $PaO_2$  για την δεδομένη  $FiO_2$  (θεωρώντας ότι οι πνεύμονες είναι φυσιολογικοί). Έτσι αν λ.χ.  $FiO_2=21\%$  (αναπνοή σε αέρα δωματίου) η αναμενόμενη  $PaO_2=5 \times 21=105$  mmHg, ενώ όταν εισπνέεται αέρας με 50%  $O_2$  ( $FiO_2=50\%$ ), τότε η αναμενόμενη  $PaO_2=5 \times 50=250$  mmHg. Έτσι η μετρούμενη  $PaO_2$  είναι σημαντικά κατώτερη από την αναμενόμενη, υπάρχει πρόβλημα στην ανταλλαγή των αερίων. Δηλαδή άλλη σημασία έχει μία χαμηλή  $PaO_2$  αν ο ασθενής εισπνέει συμπληρωματικά  $O_2$  και άλλη αν εισπνέει αέρα δωματίου.

Όσο αφορά την  $PaO_2$  αποτελεί μη ειδικό δείκτη της δυνατότητας των πνευμόνων να ανταλλάσουν αέρια ( $O_2, CO_2$ ) με τον ατμοσφαιρικό αέρα. Και πρέπει πάντοτε να ερμηνεύεται σε σχέση με την περιεκτικότητα του αέρα σε  $O_2$  ( $FiO_2$ ), τη βαρομετρική πίεση (υψόμετρο) και την ηλικία ( $PAO_2=[P_T - P_{H_2O}] \times FiO_2 - 1,2 \times PaCO_2$ ). Η  $PaO_2$  δεν εξαρτάται από την ποσότητα της Hb, ωστόσο, όσο υψηλότερη είναι η  $PaO_2$ , τόσο περισσότερο  $O_2$  συνδέεται με τη διαθέσιμη Hb ( $SaO_2$ ). Βέβαια η φυσιολογική της τιμή μειώνεται με

την ηλικία ( $PaO_2=100-[\text{έτη ηλικίας άνω των } 40]$ ), γεγονός που οφείλεται στη φυσική απώλεια της ευενδοτότητας των πνευμόνων. Παρόλα αυτά μία  $PaO_2 < 40$  mmHg υποδηλώνει πάντοτε σοβαρή υποξαιμία.

Όσο αφορά τον  $SaO_2$  εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη συγκέντρωση του διαλυμένου  $O_2$  ( $PaO_2$ ) και είναι παράμετρος που εκτιμά την υποξία, αλλά δεν είναι ευαίσθητη. Είναι φυσικά καλύτερος δείκτης από την  $PaO_2$ , αφού περίπου το 97% του  $O_2$  μεταφέρεται με το αίμα συνδεδεμένο με την Hb. Πιο ειδικά η μέτρηση του κορεσμού με παλμικό οξύμετρο ( $SpO_2$ ) είναι γενικά ακριβέστερη από τον  $SaO_2$  του αρτηριακού αίματος και υπερέχει όσο αφορά στη εκτίμηση της υποξαιμίας (**Εικ. 16**). Αποτελεί τη σημαντικότερη τεχνολογική ανακάλυψη που έγινε ποτέ όσο αφορά την παρακολούθηση του «καλώς έχειν» και της ασφάλειας των ασθενών κατά την αναισθησία, την ανάνηψη και τη νοσηλεία σε ΜΕΘ. Ωστόσο πολλές φορές χρησιμοποιείται εσφαλμένα και οι μετρήσεις του παρερμηνεύονται, διότι η παλμική οξυμετρία: α) δεν διαφοροδιαγιγνώσκει (δίνει το άθροισμα) την καρβοξυαιμοσφαιρίνη από την οξυαιμοσφαιρίνη (δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε δηλητηρίαση με CO), β) δεν διαχωρίζει την μεθοξυαιμοσφαιρίνη (δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε μεθαιμοσφαιριναιμία), γ) δίνει λανθασμένα την αίσθηση ασφάλειας αν ο ασθενής έχει ικανοποιητικό  $SpO_2$ , αλλά χαμηλή  $PaO_2$ , δ) είναι αναξιόπιστη αν υπάρχει ιστική υποξία, αγγειοσύσπαση ή υποθερμία, ε) μπορεί να χρησιμοποιείται εσφαλμένα από άτομα που δεν είναι εξοικειωμένα με το πως δουλεύει και τι μετράει και στ) σε τιμές  $< 80\%$  είναι αναξιόπιστη μέθοδος.



**Εικόνα 16:** Σχέση  $PaO_2$  και  $SaO_2$

Σύμφωνα λοιπόν με την καμπύλη αποδέσμευσης του  $O_2$  από την Hb, ο  $SaO_2$  μπορεί να μειωθεί μέχρι το 90% και η  $PaO_2$  να είναι ακόμη σε ανεκτά επίπεδα (60 mmHg), όμως σε χαμηλότερο κορεσμό (λ.χ. έως 75%) η μείωση της  $PaO_2$  είναι σημαντική (από 60-40 mmHg) και χτυπά καμπανάκι.

Για να εκτιμηθεί η ολική ποσότητα του  $O_2$  που περιέχεται στο αίμα ( $CaO_2$ ) του ασθενούς πρέπει να γνωρίζουμε: α) την  $PaO_2$  ( $O_2$  διαλυμένο στο πλάσμα), β) τον  $SaO_2$  ( $O_2$  συνδεδεμένο με Hb) και γ) την Hb (επίπεδα Hb στο αίμα). Εξίσωση περιεκτικότητας  $O_2$  ( $CaO_2=[Hb \times 1,34 \times SaO_2]+[0,003 \times PaO_2]$ ) εκτιμά την προσφερόμενη ποσότητα  $O_2$  στο επίπεδο των ιστών (φυσιολογική τιμή: 19-21 ml  $O_2$ /dl).

Με τον όρο οξυγόνωση εκτιμάται η ποσότητα του  $O_2$  που μεταφέρεται από τις κυψελίδες στο αίμα, για προσφορά του στη συνέχεια στους ιστούς. Ως υποξαιμία (χαμηλή  $PaO_2$ ,  $SaO_2$  ή  $CaO_2$ ) ορίζεται η παρουσία  $PaO_2 < 80$  mmHg στην επιφάνεια της θάλασσας, σε ενήλικα που αναπνέει σε αέρα δωματίου (ή  $SaO_2 < 95\%$ ) και εξαρτάται από την  $PAO_2$ . Αντίστοιχα ως υποξία (ανεπαρκής οξυγόνωση των ιστών) ορίζεται η ένδεια  $O_2$  στους ιστούς και τα κύτταρα (η υποξία σχεδόν πάντοτε σχετίζεται με σοβαρή υποξαιμία [ $PaO_2 < 45$  mmHg]). Υποξία μπορεί να είναι: α) υποξαιμική (χαρακτηρίζεται από μειωμένη  $PaO_2$ , μειωμένος  $SaO_2$  και μειωμένη  $CaO_2$ , β) μειωμένης παροχής  $O_2$  στους ιστούς (όπως συμβαίνει σε μειωμένη καρδιακή παροχή, shock, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και shunt από δεξιά προς τ' αριστερά) και γ) μειωμένης πρόσληψης  $O_2$  από τους ιστούς (όπως συμβαίνει σε δηλητηρίαση μιτοχονδρίων από κυάνιο και σε αριστερά μετακίνηση της καμπύλης απόδοσης του  $O_2$  από την Hb).

Η υποξία κλινικά εκτιμάται από την διαπίστωση κυάνωσης, όμως αυτό έχει τα εξής προβλήματα: α) η εκτίμησή της είναι υποκειμενική και ποικίλλει ανάλογα με τον εκτιμητή, β) απαιτούνται 5 gr/dl αποξυγνομένης Hb για να γίνει έκδηλη και άτομα αναιμικά δύσκολα επιτυγχάνουν την ποσότητα αυτή και γ) τα συνοδά επικουρικά συμπτώματα (ταχυκαρδία, ταχύπνοια, μεταβολές των νοητικών λειτουργιών) και ευρήματα της υποξαιμίας δεν είναι ειδικά.

Όσο αφορά την καμπύλη αποδέσμευσης του  $O_2$  είναι σιγμοειδούς μορφολογίας και παριστάνει τη σχέση μεταξύ του κορεσμού της Hb ( $SaO_2$ ) και της  $PaO_2$ , ενώ η μορφή της αντανακλά την ικανότητα της Hb να συνδέεται ή να αποσυνδέεται με το  $O_2$  σε ποικίλες καταστάσεις.

Το Haldane effect περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Σκοτσέζο γι-

από John Scott Haldane. Υποστηρίζει ότι η αποξυγονωμένη Hb είναι καλύτερος δέκτης πρωτονίων ( $\text{CO}_2$ ) και αντίστροφα (η οξυγονωμένη Hb έχει μειωμένη ικανότητα μεταφοράς του  $\text{CO}_2$ ). Δηλαδή ότι η Hb παραλαμβάνει το  $\text{CO}_2$  στους ιστούς όπου η  $\text{PaO}_2$  είναι μειωμένη και απελευθερώνει  $\text{CO}_2$  στους πνεύμονες, όπου η  $\text{PaO}_2$  είναι αυξημένη (Haldane effect). Σύμφωνα με το φαινόμενο Haldane, η Hb μεταφέρει ταυτόχρονα  $\text{O}_2$  και  $\text{CO}_2$ , αλλά η παρουσία του ενός αερίου μειώνει τη δύναμη σύνδεσης με το άλλο.

Αντίστοιχα η επίδραση Bohr είναι μία ιδιότητα της Hb που περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1904 από το Δανό φυσιολόγο Christian Bohr, κατά την οποία η μείωση του pH οδηγεί σε μικρότερη συγγένεια της Hb με το  $\text{O}_2$ . Δηλαδή η μείωση του pH των ιστών (ή η αύξηση του  $\text{CO}_2$ ) αυξάνει την αποδέσμευση του  $\text{O}_2$  από την Hb, επιτρέποντας τον ιστό να λάβει περισσότερο  $\text{O}_2$ . Δηλαδή το φαινόμενο Bohr υποστηρίζει ότι η συγγένεια της Hb με το  $\text{O}_2$  είναι αντιστρόφως ανάλογη με την οξύτητα.

Από τα παραπάνω φαίνεται ότι: α) οξέα είναι οι ουσίες, οι οποίες σε υδατικό διάλυμα παρέχουν πρωτόνια και βάσεις αυτές που προσλαμβάνουν πρωτόνια, β) ισχυρό είναι το οξύ που παρέχει πολύ εύκολα  $\text{H}^+$  και ασθενές εκείνο που δεν παρέχει εύκολα  $\text{H}^+$ , γ) τα οξέα διακρίνονται σε πτητικά και μη (επαναχρησιμοποιούμενα και μη), δ) η κυτταρική λειτουργία (μεταβολισμός) προκαλεί τη συνεχή παραγωγή οξέων ( $\text{H}^+$ ), ε) σημαντικότερη λειτουργία των  $\text{H}^+$  είναι η γένεση στα κύτταρα ATP, που τα επιτρέπει να εκτελούν τις λειτουργίες τους, στ) το pH είναι ένας τρόπος έκφρασης ιδιαίτερα μικρών συγκεντρώσεων ενός οξέος σ' ένα διάλυμα, που έχει πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα, ζ) η οξεοβασική ισορροπία στηρίζεται στη λειτουργία των ρυθμιστικών συστημάτων, των νεφρών και των πνευμόνων, η) τα ρυθμιστικά συστήματα ολοκληρώνουν τη δράση τους σε min, οι πνεύμονες σε ώρες και οι νεφροί σε ημέρες, θ) η  $\text{PaO}_2$  εξαρτάται από το εισπνεόμενο  $\text{O}_2$ , την ηλικία και τη βαρομετρική πίεση (σε φυσιολογικούς πνεύμονες), ι) για τη σωστή ερμηνεία των αερίων αίματος χρειάζονται και άλλες παράμετροι, όπως ο  $\text{FiO}_2$ , η βαρομετρική πίεση και η ηλικία, κ) η  $\text{PaCO}_2$  επηρεάζει την  $\text{PaO}_2$ , αφού από αυτήν εξαρτάται η  $\text{PAO}_2$ , λ) η  $\text{PaCO}_2$  έχει μεγάλη σημασία αφού σχετίζεται με τον αερισμό, την οξυγόνωση και την οξεοβασική ισορροπία, μ) ο κορεσμός της Hb είναι καλύτερο να εκτιμάται με το παλμικό οξύμετρο και όχι από τα αέρια (όμως δεν διαχωρίζει την καρβοξυ- και μεθοξυ-Hb από την οξυ-Hb), ν) ο  $\text{SaO}_2$ , η  $\text{CaO}_2$  και η σχέση  $\text{SaO}_2$  και  $\text{PaO}_2$  είναι χρήσιμα εργαλεία στην εκτίμηση της οξυγόνωσης των ιστών

και ξ) το Haldane effect και το φαινόμενο Bohr εξετάζουν τη μεταφορά των αερίων ( $O_2$  και  $CO_2$ ) σε σχέση με τη μερική πίεση του  $CO_2$  και το pH.

### 3. Ερμηνεία αερίων αίματος

Φυσιολογικά αέρια αίματος δεν ισοδυναμούν με φυσιολογικό άτομο, διότι πολλές φορές άτομα με μικτές διαταραχές μπορεί να μην παρουσιάζουν διαταραχές από τα αέρα. Επίσης με την κατάληξη -αιμία (αλκαλαιμία, οξυαιμία) ορίζεται η παρουσία αυξημένου ή μειωμένου pH στο αίμα, ενώ με την κατάληξη -ωση (οξέωση, αλκάλωση) η υποκείμενη οξεοβασική διαταραχή. Βεβαίως μπορεί να υπάρξει οξέωση χωρίς οξυαιμία και αλκάλωση χωρίς αλκαλαιμία.

Αυτό που χρειάζεται σε κάθε εξέταση αερίων αίματος είναι να μη εξετάζονται όλοι οι αριθμοί του αποτελέσματος «με τη μία». Πρέπει να χρησιμοποιείται «μεθοδικό σύστημα», για την λεπτομερειακή μελέτη των αριθμών και σχεδόν ποτέ να μη κολλάει κανείς σε κάτι. Τέλος, δεν πρέπει να παραβλέπονται δεδομένα και δεν πρέπει να προχωρά κανείς μπροστά «βιαστικά», αν δεν γίνουν πρώτα όλοι οι απαιτούμενοι υπολογισμοί. Πρέπει να αναγνωρίζεται αρχικά η πρωταρχική διαταραχή (ακόμη κι όταν είναι προφανής) και να κτίζεται πάνω σ' αυτή όλη η διαγνωστική σκέψη. Όταν εκτιμηθεί η αντιρρόπηση, συχνά αποκαλύπτεται η παρουσία και δεύτερης διαταραχής. Ενώ αν υπολογιστούν τα χάσματα (χάσμα ανιόντων, δέλτα χάσμα, ωσμωτικό χάσμα, χάσμα ανιόντων ούρων), μπορεί να αποκαλυφθεί και τρίτη διαταραχή.

Κάθε πρωτοπαθής οξεοβασική διαταραχή πρέπει να εξετάζεται ως μία κατάσταση που προκαλείται από ειδική κλινική οντότητα ή νόσο και δεν πρέπει να θεωρείται ως μία απλή μεταβολή των παραμέτρων των αερίων του αίματος. Οι απλές μάλιστα οξεοβασικές διαταραχές πρέπει να γνωρίζουμε ότι δεν οδηγούν σε φυσιολογικό pH. Αν το pH και η  $PaCO_2$  δεν είναι φυσιολογικά, είναι πιθανό να υπάρχει τουλάχιστον μία οξεοβασική διαταραχή. Οκτώ είναι τα βήματα προσέγγισης για λύση προβλημάτων οξεοβασικών διαταραχών.

Το πρώτο βήμα διαχωρίζει πια είναι η πρωτοπαθής οξεοβασική διαταραχή. Έτσι αν το pH είναι χαμηλό, θα υπάρχει μεταβολική οξέωση (αν τα  $HCO_3^-$  είναι χαμηλά) ή αναπνευστική οξέωση (αν η  $PaCO_2$  είναι αυξημένη) και αν το pH είναι αυξημένο, θα υπάρχει ή μεταβολική αλκάλωση (αν τα

$\text{HCO}_3^-$  είναι αυξημένα) ή αναπνευστική αλκάλωση (αν η  $\text{PaCO}_2$  είναι μειωμένη).

Το δεύτερο βήμα εξετάζει την ακρίβεια των αποτελεσμάτων. Εξετάζει ειδικότερα αν κάποιο από τα αποτελέσματα δεν είναι φυσιολογικό, γνωρίζοντας το κάθε pH σε ποια ποσότητα  $\text{H}^+$  αντιστοιχεί. Στη συνέχεια με την εξίσωση Henderson βρίσκεται η τιμή της παραμέτρου που ελέγχεται.

$$\text{H}^+ = 24 \times \frac{\text{PaCO}_2}{\text{HCO}_3^-}$$

Το τρίτο βήμα εξετάζει αν υπάρχει οξυαιμία ή αλκαλαιμία. Αυτό φυσικά φαίνεται από την τιμή του pH. Αν είναι  $<7,35$  πρόκειται για οξυαιμία (μεταβολική αν τα  $\text{HCO}_3^-$  είναι μειωμένα και αναπνευστική αν η  $\text{PaCO}_2$  είναι αυξημένη) και αν είναι  $>7,45$  πρόκειται για αλκαλαιμία (μεταβολική αν τα  $\text{HCO}_3^-$  είναι αυξημένα και αναπνευστική αν η  $\text{PaCO}_2$  είναι μειωμένη). Όταν η μεταβολή του pH εξηγείται, τόσο από την  $\text{PaCO}_2$  όσο και από τα  $\text{HCO}_3^-$ , η πρωταρχική διαταραχή διαπιστώνεται από τη μεγαλύτερη επί τοις % μεταβολή των παραμέτρων αυτών.

Το τέταρτο βήμα ελέγχει την αντιρρόπηση. Πράγματι οι ομοιοστατικοί μηχανισμοί του οργανισμού προσπαθούν να διατηρήσουν το λόγο  $\text{HCO}_3^-/\text{PaCO}_2$  στα φυσιολογικά πλαίσια με στόχο τη φυσιολογοποίηση του pH. Αυτό αποτελεί την αντιρρόπηση.

Έτσι όταν εξαιτίας κάποιου προβλήματος μεταβάλλεται το pH, το όργανο που δεν πάσχει προσπαθεί να αντιρροπήσει. Λ.χ. όταν οι πνεύμονες αδυνατούν να αποβάλλουν το  $\text{CO}_2$ , οι νεφροί επίσης δεν θα αποβάλλουν  $\text{HCO}_3^-$  (νεφρική αντιρρόπηση). Και αντίστροφα, όταν οι νεφροί αδυνατούν να αποβάλλουν τα οξέα, οι πνεύμονες αποβάλλουν περισσότερο  $\text{CO}_2$  (αναπνευστική αντιρρόπηση). Στην περίπτωση της αντιρρόπησης αυτό που είναι χρήσιμο είναι να γνωρίζει ο γιατρός το μέγεθός της, έτσι ώστε να αντιλαμβάνεται όταν αυτή είναι πλήρης τότε ο ασθενής έχει απλή οξεοβασική διαταραχή ή μικτή (**Εικ. 17**).

Μεταβολική οξέωση	Μείωση της $\text{PaCO}_2$ κατά 1,2 mmHg, για κάθε πτώση των $\text{HCO}_3^-$ κατά 1 mEq/L
Μεταβολική αλκάλωση	Αύξηση της $\text{PaCO}_2$ κατά 0,7 mmHg για αύξηση των $\text{HCO}_3^-$ κατά 1 mEq/L
Αναπνευστική οξέωση Οξεία	Αύξηση των $\text{HCO}_3^-$ κατά 1 mEq/L για κάθε αύξηση της $\text{PaCO}_2$ κατά 10 mmHg (πάνω από τα 40)
Χρόνια	Αύξηση των $\text{HCO}_3^-$ κατά 4 mEq/L για κάθε αύξηση της $\text{PaCO}_2$ κατά 10 mmHg
Αναπνευστική αλκάλωση Οξεία	Μείωση των $\text{HCO}_3^-$ κατά 2 mEq/L για κάθε μείωση της $\text{PaCO}_2$ κατά 10 mmHg (κάτω από τα 40)
Χρόνια	Μείωση των $\text{HCO}_3^-$ κατά 5 mEq/L για κάθε μείωση της $\text{PaCO}_2$ κατά 10 mmHg

**Εικόνα 17:** Αναμενόμενες αντιρροπήσεις σε απλές οξεοβασικές διαταραχές

Πρέπει λοιπόν να γνωρίζουμε τα επίπεδα της αναμενόμενης αντιρρόπησης. Όταν αυτή δεν βρίσκεται μέσα στα αναμενόμενα όρια, συν-υπάρχει και μία άλλη διαταραχή (ή δεν δόθηκε ο χρόνος για να ολοκληρωθεί η αντιρρόπηση). Υπερ-αντιρρόπηση δεν υπάρχει κι όταν διαπιστώνεται πρέπει να υποψιάζεστε τη συνύπαρξη κι άλλης οξεοβασικής διαταραχής.

Τελικά η γνώση των φυσιολογικών και αναμενόμενων αντιρροπήσεων: α) βοηθά να κατανοήσουμε την ύπαρξη και δεύτερης ή και τρίτης διαταραχής και β) αποκαλύπτει την επάρκεια του οργάνου που ευθύνεται για την αντιρρόπηση. Σημειώνεται ωστόσο ότι η αντιρρόπηση δεν επαναφέρει ποτέ το pH στα φυσιολογικά επίπεδα, γι' αυτό αν το pH βρίσκεται στην όξινη πλευρά, υποδηλώνει ότι η πρωταρχική διαταραχή είναι προς την πλευρά αυτή. Βέβαια η έλλειψη της αναμενόμενης αντιρρόπησης υποδηλώνει ότι υπάρχει και δεύτερη πρωταρχική διαταραχή, όμως: α) πρέπει να γνωρίζουμε πότε ακριβώς άρχισε η οξεοβασική διαταραχή (αν δεν το γνωρίζουμε δεν μπορούμε λ.χ. σε αναπνευστικές διαταραχές να αποφανθούμε αν η αντιρρόπηση είναι η αναμενόμενη κι αν συνυπάρχει και άλλη διαταραχή), β) πρέπει να γνωρίζουμε πότε αναμένεται η ολοκλήρωση της αντιρρόπησης (βοηθά να κατανοήσουμε αν η διαταραχή είναι απλή ή μικτή) και γ) πρέπει να γνωρίζουμε ποια είναι τα όρια μέσα στα οποία κυμαίνεται (αν είναι μεγαλύτερη ή μικρότερη τίθεται υποψία και δεύτερης διαταραχής, λ.χ.  $\text{PaCO}_2 > 15$  mmHg σε μεταβολική οξέωση σημαίνει αδυναμία των πνευμόνων να μειώσουν την  $\text{PaCO}_2$ ).

Φυσικά δεν πρέπει να προσπαθεί κανείς να υπολογίσει την αναμενόμε-



νη  $\text{PaCO}_2$  για μία πρωτοπαθή μεταβολική οξέωση, αν συνυπάρχει ταυτόχρονα και μία αναπνευστική διαταραχή ή αν  $\text{HCO}_3^- > 24 \text{ mEq/L}$  (διότι λόγω του προβλήματος στους πνεύμονες δεν θα επιτευχθεί), ούτε και επί υπάρξεως μεταβολικής αλκάλωσης όταν συνυπάρχει και υποξαιμία μπορεί να διαπιστωθεί η αναμενόμενη αύξηση της  $\text{PaCO}_2$  (διότι λόγω της υποξυγοναιμίας θα διεγερθεί η αναπνοή και θα μειωθεί αναγκαστικά η  $\text{PaCO}_2$ ).

Σημειώνεται ότι η αντιρρόπηση επί μεταβολικής οξέωσης δεν μπορεί να είναι αρκετά ικανοποιητική διότι: α) η προοδευτική μείωση της  $\text{PaCO}_2$  οδηγεί σε αύξηση του pH του ENY (μείωση έντασης διεγέρτη), β) η εργώδης αναπνοή οδηγεί σε κόπωση των αναπνευστικών μυών (παύση έντονης αναπνευστικής λειτουργίας) και γ) μείωση του  $\text{CO}_2$  οδηγεί σε μείωση της νεφρικής επαναρρόφησης των  $\text{HCO}_3^-$ .

Το πέμπτο βήμα είναι η εκτίμηση του χάσματος των ανιόντων. Το χάσμα των ανιόντων αποτελεί τη διαφορά μεταξύ μετρούμενων κατιόντων και μετρούμενων ανιόντων και δίδεται από τη σχέση:

$$\text{Na}^+ - (\text{HCO}_3^- + \text{Cl}^-) = 10-12 \text{ mEq/L}$$

Ο διαχωρισμός των οξέωσεων με βάση το χάσμα ανιόντων είναι ο καλύτερος κλινικός τρόπος ταξινόμησής τους (τις διαχωρίζει σε εκείνες με χάσμα και τις υπερχλωραιμικές). Αυτό που έχει όμως ιδιαίτερη σημασία είναι να γνωρίζουμε ότι η αύξηση του χάσματος των ανιόντων συνοδεύεται από ίση μείωση των  $\text{HCO}_3^-$ . Οι μνημοτεχνικές λέξεις που χρησιμοποιούνται για να θυμόμαστε ποιες είναι οι μεταβολικές οξέώσεις με χάσμα είναι: MUDPILES, KUSMAUL, MUDPILERS, AT MUDPILES (όπου M=μεθανόλη, U=ουραιμία, D=διαβήτης, P=παραλδεΐδη, φενφορμίνη, E=αιθυλενογλυκόλη, S=σαλικυλικά, K=κετοξέωση, L=γαλακτικά, R=ραβδομύωση, T=τολουένιο). Οι αντίστοιχες υπερχλωραιμικές είναι: γαστρεντερικές απώλειες  $\text{HCO}_3^-$ , νεφρικές απώλειες  $\text{HCO}_3^-$ , νεφρικές δυσλειτουργίες (XNA, ΝΣΟ) και εξωγενής λήψη ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ , αμινοξέα).

Βέβαια όταν υπολογίζεται το χάσμα ανιόντων, πρέπει να εκτιμώνται παράλληλα και τα επίπεδα της λευκωματίνης του ορού, η οποία το επηρεάζει σημαντικά. Για κάθε 1 gr/dl μείωσης της λευκωματίνης του ορού κάτω από τα 4,5 gr/dl, διαπιστώνεται μείωση στο χάσμα κατά 2,5 mEq/L. Βεβαίως η συχνότερη όλων είναι οι διάρροιες.

Οι οξέώσεις με χάσμα διαχωρίζονται σε δύο ομάδες, ανάλογα με το αν έχουν ή όχι αυξημένο ωσμωτικό χάσμα, το οποίο δίδεται από τη σχέση:

### Ωσμωτικό χάσμα=Μετρούμενη ΩΠ-Υπολογιζόμενη ΩΠ

Όταν είναι αυξημένο μπορεί αυτό να οφείλεται μόνο σε μεταβολική οξέωση από μεθανόλη ή αιθυλενογλυκόλη (η λήψη ισοπροπανόλης, αιθανόλης, μαννιτόλης, γλυκίνης και η σοβαρή υπερλευκωματιναιμία και υπερλιπιδαιμία αυξάνουν το ωσμωτικό χάσμα, αλλά δεν προκαλούν μεταβολική οξέωση). Η σημασία προσδιορισμού του ωσμωτικού χάσματος έγκειται στο γεγονός ότι όταν διαπιστώνεται αυξημένο πρέπει άμεσα να ανασταλεί ο μεταβολισμός της υπεύθυνης ουσίας (μεθανόλη ή αιθυλενογλυκόλη) με οινόπνευμα ή φομεπιζόλη, έτσι ώστε στη συνέχεια να δίδεται χρόνος να απομακρυνθεί η βλαπτική ουσία, η οποία στην ουσία δεν βλάπτει η ίδια, αλλά οι μεταβολίτες της (οξαλικό για την αιθυλενογλυκόλη και φορμικό για την μεθανόλη).

Όσο αφορά το χάσμα των ανιόντων των ούρων βοηθά να κατανοήσουμε αν οι νεφροί οξινοποιούν ή όχι. Αν είναι ίσο με αρνητικό αριθμό, τότε οξινοποιούν και αν είναι ίσο με θετικό σίγουρα δεν οξινοποιούν. Δίδεται από τη σχέση:

$$\text{ΧΑ ούρων} = (\text{Na}^+ + \text{K}^+) - \text{Cl}^-$$

Αυτό σημαίνει ότι το χλώριο πρέπει πάντοτε να είναι μεγαλύτερο από το άθροισμα του  $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$ , για να οξινοποιεί ο νεφρός, δηλαδή με άλλα λόγια σημαίνει ότι μέσα στα ούρα φυσιολογικά πρέπει να υπάρχει κάποιο κατιόν, το οποίο είναι μη μετρήσιμο και το οποίο δείχνει τη λειτουργία των νεφρών ( $\text{NH}_4^+$ ). Βέβαια σε ασθενείς που θεραπεύονται με πενικιλίνη (είναι αρνητικά φορτισμένο μόριο), σε παρουσία στα ούρα μεγάλων ποσοτήτων β-υδροξυβουτυρικού οξέος (κετοξέωση) ή σαλικυλικών, σε παρουσία λοίμωξης του ουροποιητικού από μικρόβια που διασπούν την ουρία (πρωτέας), οπότε παράγεται  $\text{NH}_4^+$  και σε υπογκαιμία το χάσμα των ανιόντων των ούρων είναι παραπλανητικό.

Το ίδιο χρήσιμο είναι και το ωσμωτικό χάσμα των ούρων. Το μισό της διαφοράς μεταξύ μετρούμενου ωσμωτικού χάσματος ούρων και υπολογιζόμενου αποδίδεται κυρίως στο  $\text{NH}_4^+$ .

Μία άλλη παράμετρος που επίσης χρησιμοποιείται είναι και το δέλτα χάσμα (στις περιπτώσεις όπου υπάρχει αυξημένο χάσμα ανιόντων). Δείχνει αν συνυπάρχει και άλλη διαταραχή εκτός από τη μεταβολική οξέωση

με αυξημένο χάσμα (υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση ή μεταβολική αλκάλωση) και δίδεται από τη σχέση:

$$\Delta\lambda\tau\alpha \text{ \textit{χ}\acute{\alpha}\sigma\mu\alpha} = \text{Na}^+ - \text{Cl}^- - 39$$

Όταν η σχέση αυτή είναι  $>+10$  τότε συνυπάρχει και μεταβολική αλκάλωση και όταν είναι  $<-10$  συνυπάρχει και υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση. Το δέλτα χάσμα βέβαια δίδεται και από την έννοια των προϋπαρχόντων διπτανθρακικών (αυτά δηλαδή που προκύπτουν αν στα διπτανθρακικά του ασθενούς προστεθεί η μεταβολή του χάσματος των ανιόντων:

Προϋπάρχοντα  $\text{HCO}_3^- = \text{Διαφορά χάσματος ανιόντων} + \text{HCO}_3^- \text{ ασθενούς}$

Το ιστορικό επίσης δίνει πολύ χρήσιμες πληροφορίες. Πολλές μάλιστα διαγνώσεις μικτών διαταραχών τίθενται από το ιστορικό του ασθενούς (**Εικ. 18**). Δεν επιτρέπεται να γίνεται καμία ερμηνεία αερίων αίματος χωρίς να είναι γνωστό το ιστορικό του ασθενούς. Βλέπουμε πάντοτε τον ασθενή.

Υπογκαιμία, shock	Γαλακτική οξέωση
Διάρροια	Μεταβολική οξέωση
Εμετοί, ρινογαστρική αναρρόφηση	Μεταβολική αλκάλωση
Διουρητικά της αγκύλης ή θειαζιδικά	Μεταβολική αλκάλωση
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	Μεταβολική οξέωση
Σακχαρώδης διαβήτης	Διαβητική κετοξέωση
Ηπατικό κώμα, σήψη	Αναπνευστική αλκάλωση
Εγκυμοσύνη	Αναπνευστική αλκάλωση
Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια	Αναπνευστική οξέωση

**Εικόνα 18:** Συμβολή του ιστορικού στη διάγνωση των οξεοβασικών διαταραχών

Βεβαίως και οι ηλεκτρολύτες βοηθούν διαγνωστικά στις οξεοβασικές διαταραχές. Έτσι μία ηλεκτρολυτική διαταραχή είναι συχνά το πρώτο εργαστηριακό εύρημα μιας οξεοβασικής διαταραχής. Η παρουσία λ.χ. υποχλωραιμίας και υποκαλιαιμίας υποδηλώνουν την ύπαρξη μεταβολικής αλκάλωσης. Η παρουσία υπερχλωραιμίας υποδηλώνει την ύπαρξη μεταβολικής οξέωσης. Ενώ η υπερφωσφαταιμία συνοδεύει τη μεταβολική οξέωση και η

υποφωσφαταιμία τη μεταβολική αλκάλωση.

Τέλος σε μεταβολική οξέωση με χαμηλό νάτριο και κάλιο ούρων η αιτία είναι οι διαρροϊκές κενώσεις και το υψηλό νάτριο και κάλιο των ούρων δείχνει ότι η αιτία είναι μία ΝΣΟ (I και II). Ακόμη, το υψηλό νάτριο ούρων με χαμηλό κάλιο δείχνει ότι υπάρχει υποαλδοστερονισμός (μεταβολική αλκάλωση).

Στα πλαίσια των ούρων αν υπάρχει μεταβολική οξέωση, επιβάλλεται έλεγχος του pH τους. Αν αυτό είναι  $> 6,0$  και υπάρχει οξέωση σημαίνει ότι ευθύνεται μία ΝΣΟ. Αν το pH των ούρων είναι  $> 6,0$  υποδηλώνει νεφρική αιτία μεταβολικής οξέωσης και αν το pH των ούρων είναι  $< 6,0$  υποδηλώνει γαστρεντερικές απώλειες  $\text{HCO}_3^-$ . Όμως αν το pH ούρων είναι  $< 6,0$  μπορεί να υπάρχει χρόνια υπερκαλιαιμία (μείωση παραγωγής  $\text{NH}_3$ , οπότε δεσμεύονται μικρές ποσότητες  $\text{H}^+$  των ούρων).

Συμπεραίνεται ότι δεν πρέπει να πανικοβάλλεστε, αλλά να αναγνωρίζετε την πρωτοπαθή διαταραχή (ακόμη κι αν είναι προφανής) και να χιτίζετε πάνω σ' αυτή. Όταν απαντήσετε στο ερώτημα που αφορά την αντιρρόπηση, συχνά αποκαλύπτεται και η δεύτερη διαταραχή. Όταν υπολογίσετε το δέλτα χάσμα (όπου υπάρχει μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα), αποκαλύπτεται και η τρίτη διαταραχή! Τελικά έτσι σιγά-σιγά θα γίνουν κατανοητές οι οξεοβασικές διαταραχές του κάθε ασθενούς.

#### 4. Βιβλιογραφία

1. Adams BD, Bonzani TA, Hunter CJ. The anion gap does not accurately screen for lactic acidosis in emergency department patients. *Emerg Med J* 2006; 23(3): 179-182.
2. Adrogué HJ, Gennari FJ, Galla JH, Madias NE. Assessing acid-base disorders. *Kidney Int* 2009; 76: 1239-1247.
3. Adrogué HJ, Madias NE. Management of life-threatening acid-base disorders. *N Engl J Med* 1998; 338(2): 107-112.
4. Ayers P, Warrington L. Diagnosis and treatment of simple acid-base disorders. *Nutr Clin Pract* 2008; 23: 122-127.
5. Balakrishnan S, Gopalakrishnan M, Alagesan M, Sankaranarayanan Prasash E. What is the ultimate goal in acid-base regulation? *Adv Physiol Educ* 2007; 31: 51-54.
6. Brown T, Gwinnutt C, Wardle T. A simple guide to blood gas analysis. *BMJ Publishing Group*, 1997.

7. Γεωργουλίδου Α, Μπακαλούδης Α, Ντέμκα Α και συν. Βαριά μεταβολική αλκάλωση σε ασθενή με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια από λήψη σόδας και εμέτους. *Ελληνική Νεφρολογία* 2014; 26: 37-44.
8. Cibulka R, Racek J. Metabolic disorders in patients with chronic kidney failure. *Physiol Res* 2007; 56: 697-705.
9. Eccles R. *Electrolytes body fluids and acid base balance*. Edward Arnold, London, 1993.
10. Emmett M, Narins RG. Clinical use of the anion gap. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56: 38-54.
11. Englehart MS, Schreiber MA. Measurement of acid-base resuscitation endpoints: lactate, base deficit, bicarbonate, or what? *Curr Opin Crit Care* 2006; 12: 569-574
12. Figge J, Jabor A, Kazda A, et al. Anion gap and hypoalbuminemia. *Crit Care Med* 1998; 26: 807-1810.
13. Fletcher S, Dhrampal A. Acid-base balance and arterial blood gas analysis. *Surgery* 2003; 21(3): 61-65.
14. Ghos AK. Diagnosing acid-base disorders. *JAPI* 2006; 54: 720-724.
15. Gurthoys NP, Watford M. Regulation of glutaminase activity and glutamine metabolism. *Ann Rev Nutrition* 1995; 15: 133-159
16. Gutierrez G, Wulf ME. Lactic acidosis in sepsis: another commentary. *Crit Care Med* 2005; 33: 2420-2422.
17. Halpenin ML, Goldstein MB. Acid-base physiology. In: *Fluid, electrolyte and acid-base emergencies*, eds. Halpenin ML, Goldstein MB, WB Saunders Company, Philadelphia 1988; p.p. 2-39.
18. Halperin M, Kamel K, Goldstein M. *Fluid, electrolyte and acid-base physiology, a problem base approach* 4<sup>th</sup> Edition, 2010.
19. Hamm L, Simon EE. Roles and mechanisms of urinary buffer excretion. *Am J Physiol* 1987; 253: F595-F605.
20. Heitz U, Horne M. Eds. *Fluid, electrolyte and acid-base balance*. Elsevier Mosby, 5<sup>th</sup> Edition, 2005.
21. Holmes O. *Human acid-base physiology: a student text*, London, Chapman & Hall Medical, 1993.
22. Jameson J, Loscalzo J. *Harrison's nephrology and acid-base disorders*. McGraw-Hill, New York, 2<sup>nd</sup> Edition, 2012.
23. Kalogiannidou E, Passadakis P, Panagoutsos S, Mavromatidis K, Vargemezis V. Effects of parenteral infusion of amino acid solutions in acid-

base balance in patients with advanced chronic renal failure. *Nephrology & Therapeutics* 2011; S3 (<http://dx.doi.org/10.4172/2161-0959.S3-004>).

24. Kalogiannidou I, Tersis M, Sivridis D, Sotirakopoulos N, Mavromatidis K. Severe metabolic alkalosis in hemodialysed patients. *SJKDT* 2012; 23(1): 58-62.

25. Καλογιαννίδου Ε, Τσίσιος Τ, Τέρση Μ, Σιβρίδης Δ, Σωτηρακόπουλος Ν, Μαυροματίδης Κ. Βαριά μεταβολική αλκάλωση σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. *Ελληνική Νεφρολογία* 2009; 21: 247-251.

26. Kellum JA. Determinants of blood pH in health and disease. *Crit Care* 2000; 4: 6-14.

27. Kellum JA. Determinants of plasma acid-base balance. *Crit Care Clin* 2005; 21: 329-346.

28. Koeppen BM, Stanton BA. Renal physiology. Mosby Physiology Monograph Series, St Luis, 3<sup>rd</sup> Edition 2001.

29. Lote CJ. Principles of renal physiology. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 4<sup>th</sup> Edition 2000.

30. Loudon JD, Roberts RR, Goodship TH. Acidosis and nutrition. *Kidney Int* 1999; 73(Suppl): S85-S88.

31. Martin L. All you really need to know to interpret arterial blood gases. Lippincott Williams & Wilkins, Second edition, Philadelphia, 1999.

32. Mavromatidou P, Sotirakopoulos N, Tsitsios T, Skandalos I, Peiou M, Mavromatidis K. Acid-base disorders in patients with hypoproteinemia. *BANTAO J* 2006; 4: 99-103.

33. McNamara J, Worthley LIG. Acid-base balance: Part I. Physiology. *Critical Care Resuscitation* 2001; 3: 181-187.

34. Nitu M, Montgomery G, Eigen H. Acid-base disorders. *Pediatr Rev* 2011; 32: 240-251. DOI: 10.1542/pir.32-6-240.

35. Oakes D. Oakes ABG instructions guide. 2009.

36. Rastegar A. Mixed acid-base disorders. In: Acid-base disorders and their treatment, edited by: Gennari FJ, Adrouge HJ, Galla JH, Madias NE, Boca Raton, Taylor & Francis 2005, p.p. 681-696.

37. Reddi AS. Essentials of renal physiology, College Book Publishers, L.L.C., East Hanover, NJ 1999.

38. Reilly RF, Perazella MA. Instant access acid-base, fluids & electrolytes. McGraw-Hill, Lange, Boston, 2007.

39. Remer T. Influence of nutrition on acid-base balance. *Eur J Nutr*

2001; 40: 214-220.

40. Rose BD, Post TW. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders, 5<sup>th</sup> Edition, 2001.

41. Roudenko I, Tsiliras T, Sotirakopoulos N, Tsitsios T, Mavromatidis K. The effect of intense passive apnea in the acid-base balance and serum electrolytes. Ren Fail 2003; 25: 545-551.

42. Sotirakopoulos N, Kalogiannidou I, Tersi M, Armentzioiu K, Sivridis D, Mavromatidis K. Acid-base and electrolyte disorders in patients with diabetes mellitus. SJKDT 2012; 23(1): 58-62.

43. Story D A, Poustie S, Bellomo R. Estimating unmeasured anions in critically ill patients: anion-gap, base-deficit, and strong-ion-gap. Anaesthesia 2002; 57: 1109 1114.

44. Sue DY, Vintch JRE. Respiratory failure. In: Bogard FS, Sue DY, Vintch JRE Current diagnosis and treatment in critical care, 3<sup>rd</sup> edition McGraw Hill, 2008: 247-313.

45. Thomson WST, Adams JF, Cowan RA. Clinical acid-base balance. Oxford University Press, Oxford New York Tokyo, 1997.

46. Wood LDH. The pathophysiology and differential diagnosis of acute respiratory failure. In: Schmidt GA, Hall JB, Wood LDH, eds. Principles of Critical Care, New York, Mc-Graw Hill, 2005: 417-426.

47. Yucha C. Renal regulation of acid-base balance. Nephrol Nurs J 2004; 31(2).

## Ερωτήσεις

**1. Σε ιστορικό εμέτων ασθενούς που είχε  $pH=7,31$  τι από τα παρακάτω είναι σωστό;**

- α) Ο ασθενής τουλάχιστον δεν είχε μεταβολική αλκάλωση;*
- β) Ο ασθενής είχε οπωσδήποτε και μεταβολική αλκάλωση;*
- γ) Ο ασθενής θα εμφανίσει μεταβολική αλκάλωση αργότερα;*
- δ) Ο ασθενής είχε ήπια μεταβολική αλκάλωση;*

**2. Στον ασθενή που έχει  $pH<7,2$  και χαμηλή αρτηριακή πίεση πόση δόση νοραδρεναλίνης θα δίνετε για να αυξήσετε την πίεση (ένα σωστό);**

- α) Διάλυμα 500 ml + 2 amp με ροή 50 σταγόνες/min;*
- β) Διάλυμα 500 ml + 2 amp με ροή 100 σταγόνες/min;*

γ) Διάλυμα 500 ml + 2 amp με ροή 150 σταγόνες/min;

δ) Κανένα από τα παραπάνω διότι δεν δρα η νοραδρεναλίνη σε τόσο χαμηλό pH;

**3. Ποια ποσότητα  $\text{HCO}_3^-$  θα χορηγούσατε σε μία περίπτωση γαλακτικής οξέωσης, με pH=7,0 (ένα σωστό);**

α) 200 mEq/24ωρο;

β) 400 mEq/24ωρο;

γ) Ανάλογα με τα επίπεδα των  $\text{HCO}_3^-$  στον ορό;

δ) Δεν θα χορηγούσα καθόλου  $\text{HCO}_3^-$ ;

**4. Γιατί σε κετοξέωση το pH μετά από χορήγηση ινσουλίνης αργεί να αποκατασταθεί (σε ασθενή με φυσιολογική νεφρική λειτουργία) (ένα σωστό);**

α) Επειδή είναι μεγάλες οι ποσότητες κετονοσωμάτων στο πλάσμα;

β) Επειδή μεγάλες ποσότητες κετονοσωμάτων αποβάλλονται με τα ούρα και χάνονται έτσι τα πρόδρομα των  $\text{HCO}_3^-$  μόρια;

γ) Επειδή δεν απαντά ο οργανισμός στην ινσουλίνη επί υπάρξεως μεταβολικής οξέωσης;

δ) Τίποτε από τα παραπάνω;

**5. Σε διαβητική κετοξέωση η χορήγηση ινσουλίνης πρέπει να διακόπτεται όταν (ένα σωστό):**

α) Μειωθεί το σάκχαρο του ορού κάτω από 150 mg/dl;

β) Όταν δεν υπάρχει πλέον κετοξέωση;

γ) Όταν αποκατασταθούν τα επίπεδα των διπτανθρακικών στο αίμα;

δ) Όταν το  $\text{K}^+$  του ορού αποκατασταθεί στα φυσιολογικά;

### Απαντήσεις

1. β

2. δ

3. δ

4. β

5. β



## ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

---

[HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ]	Συγκέντρωση διττανθρακικών
2,3-DPG	2,3-διφωσφογλυκερινικό οξύ
3-OHB	β-υδροξυβουτυρικό
Ac-Ac	Ακετοξικό
ACTH	Αδρενοκορτικοτρόπος ή φλοιοτρόπος ορμόνη
AE-2	Anion exchanger 2
ARDS	Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας
ARIC	Atherosclerosis risk in community
ASICs	Acid-sensing ion channels
A <sub>tot</sub>	Ολικά ασθενή οξέα
ATP	Τριφωσφορική αδενοσίνη
AVP	Αργινίνη-βαζοπρεσίνη
AE	Cl <sup>-</sup> -HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> -αντιμεταφορέας
CBE	Αντιμεταφορέας Cl <sup>-</sup> -HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
CBF	Εγκεφαλική ροή αίματος
CHE	Αντιμεταφορέας Cl <sup>-</sup> -OH <sup>-</sup>
CRIC	Chronic renal insufficiency cohort (study)
DCA	Διχλωροακετοξικό οξύ
ENaC	Κανάλια Na <sup>+</sup>
ENY	Εγκεφαλονωτιαίο υγρό
ERV	Εκπνεόμενος υπολειπόμενος όγκος
ET1	Ενδοθηλίνη-1
FRC	Λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα
GH	Αυξητική ορμόνη

## ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

---

Hb	Αιμοσφαιρίνη
HbCO <sub>2</sub>	Καρβαμυλαιμοσφαιρίνη
HCl	Υδροχλωρικό οξύ
InsR	Υποδοχέας ινσουλίνης
ka	Σταθερά ιοντισμού ή διάστασης
MAP	Mitogen-activated protein
NaDC-1	Συμμεταφορέας Na <sup>+</sup> -δικαρβοξυλικών ανιόντων
NaHCO <sub>3</sub>	Διπτανθρακικό νάτριο
NAP	Καθαρή παραγωγή οξέων (Net acid production)
NBC	Συμμεταφορέας Na <sup>+</sup> -HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
NBCe1a	Na <sup>+</sup> -HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> -συμμεταφορέας
NBCn1	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> -Na <sup>+</sup> -συμμεταφορέας
NDCBE	(Na <sup>+</sup> +HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> )-Cl <sup>-</sup> -αντιμεταφορέας
NKCC2	Na <sup>+</sup> -2Cl <sup>-</sup> -K <sup>+</sup> -συμμεταφορέας
ONA	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια
PA	Ρυθμός απομάκρυνσης
PaCO <sub>2</sub>	Μερική πίεση του CO <sub>2</sub>
PE	Ρυθμός εισόδου
PGI	Προστακυκλίνη
pH <sub>o</sub>	Εξωκυττάριο pH
pH <sub>e</sub>	Ενδοκυττάριο pH
pH <sub>k</sub>	pH κυτταροπλάσματος
Pi	Φωσφόρος
P <sub>102</sub>	Εισπνεόμενο οξυγόνο

## ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

---

Pk	Σταθερά διαστάσεως
PRIS	Propofol infusion syndrome
pH	Οξύτητα αίματος
pK´	Σταθερά ιονισμού
RNAE	Μεταβολή αποβολής οξέως
ROMK	Renal outer medullary potassium channel
sAC	Διαλυτή αδενυλκυκλάση
SID	Strong ion difference
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
THAM	Τρομεθαμίνη
TLC	Ολική χωρητικότητα πνεύμονα
TRPA1	Transient receptor potential ankyrin type 1
TRPV1	Transient receptor potential vanilloid type 1
ARDS	Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων
AA	Αναπνευστική αλκάλωση
AAV	Αποφρακτική άπνοια ύπνου
ΑΝΣ	Αυτόνομο νευρικό σύστημα
ΑΟ	Αναπνευστική οξέωση
ΓΟ	Γαλακτική οξέωση
ΔΡΠ	Δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος
ΕΝΥ	Εγκεφαλονωτιαίο υγρό
ΕΞΚΥ	Εξωκυττάριο υγρό
ΕΞΥ	Εξωκυττάριος όγκος υγρών
ΕΤ-1	Ενδοθηλίνη-1

## ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

---

Hb	Αιμοσφαιρίνη
I <sub>ολ</sub>	Ολική εξουδετερωτική ισχύς
ΚΑ	Καρδιακή ανεπάρκεια
ΚΝΣ	Κεντρικό νευρικό σύστημα
ΜΑ	Μεταβολική αλκάλωση
ΜΑΠ	Μέση αρτηριακή πίεση
ΜΕΘ	Μονάδα εντατικής θεραπείας
ΜΙΑ	Malnutrition-inflammation-atherosclerosis
ΜΜΑ	Μη μετρούμενα ανιόντα
ΜΟ	Μεταβολική οξέωση
ΜΣΑΦ	Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα
NBC	Na <sup>+</sup> -HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> -συμμεταφορέας
NHE	Na <sup>+</sup> -H <sup>+</sup> -αντιμεταφορέας
NO	Μονοξείδιο αζώτου
ΝΣΟ	Νεφροσωληναριακή οξέωση
O <sub>2</sub>	Οξυγόνο
OB	Οξεοβασικές
OBI	Οξεοβασική ισορροπία
P <sub>ACO2</sub>	Ποσότητα CO <sub>2</sub> που βρίσκεται στις κυψελίδες
ΡΑΑ	Ρενίνη-αγγειοτενσίνη-αλδοστερόνη
P <sub>AO2</sub>	Μερική πίεση του O <sub>2</sub> στις κυψελίδες
PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup>	Φωσφόρος
PTH	Παραθορμόνη
ΣΑΠ	Συστολική αρτηριακή πίεση

## ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

---

ΣΔ	Σακχαρώδης διαβήτης
ΣΝΣ	Συμπαθητικό νευρικό σύστημα
ΣΡΑΑ	Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης
ΦΤ	Φυσιολογικές τιμές
ΧΑ	Χάσμα ανιόντων
ΧΑΠ	Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια
ΧΝΝ	Χρόνια νεφρική νόσος
ΩΠ	Ωσμωτική πίεση
ΩΧ	Ωσμωτικό χάσμα



## Εταιρείες - Χορηγοί Σεμιναρίου

---

**AMGEN**<sup>®</sup>

***Baxter***

 **GENESIS**  
pharma

mediprime<sup>+</sup>  
advancing healthcare



**SANOFI**

# RenVela<sup>®</sup>

sevelamer carbonate



 Δισκία των 800mg

 Σκόνη για πόσιμο εναιώρημα-Φακελλίσκος των 2,4g

