



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΟΞΕΟΒΑΣΙΚΗΣ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ

Αντωνογιαννάκη Ελβίρα-Μαρκέλα, Λιλίτσης Εμμανουήλ, Γεωργόπουλος Δημήτριος
Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου Κρήτης

Λέξεις-Κλειδιά: οξεοβασική ισορροπία, φυσικοχημική προσέγγιση, προσέγγιση κατά Stewart, μεταβολικές διαταραχές

Εισαγωγή

Ο Καναδός Peter A. Stewart (1921-1993), καθηγητής Φυσιολογίας και Βιοχημείας στο Brown University των Η.Π.Α., πρότεινε ένα φυσικοχημικό μοντέλο για την προσέγγιση της οξεοβασικής ισορροπίας. Χρησιμοποιώντας θεμελιώδεις, βιοχημικές και μαθηματικές αρχές, ανέπτυξε μία νέα προσέγγιση για τη διάγνωση και διαχείριση των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας, αμφισβητώντας την παραδοσιακές και επικρατούσες μεθόδους, που στηρίζονταν στα διττανθρακικά και έλλειμμα/περίσσεια βάσης.

Ο Peter A. Stewart, με την έκδοση του βιβλίου του [1], το 1981, με τίτλο "How to understand acid-base" και τη δημοσίευση δύο άρθρων [2,3], το 1978 και το 1983, παρουσίασε αυτή τη νέα προσέγγιση, γνωστή και ως μέθοδος του Stewart.

Ωστόσο, η θεωρία του Stewart δεν προσέλκυσε αρκετά το ενδιαφέρον, μέχρι τις αρχές της δεκαετίας του 1990, όπου αρκετοί ερευνητές [4-12] ασχολήθηκαν με την τροποποίηση της μεθόδου, επιτρέποντας με αυτό τον τρόπο την χρήση της σε κλινικό επίπεδο. Έκτοτε, η αναφορά της μεθόδου στην βιβλιογραφία [13-22] ολοένα και αυξάνεται. Παράλληλα, ένας μεγάλος αριθμός μελετών έχει δημοσιευθεί, οι οποίες συγκρίνουν τη φυσικοχημική προσέγγιση με την παραδοσιακές μεθόδους, σχετικά με τη χρήση τους ως διαγνωστικό και προγνωστικό εργαλείο.



EEI

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

REVIEW

Physicochemical approach to acid base balance

E. Antonogiannaki, E. Lilitis, D. Georgopoulos

Intensive Care Unit, Heraklion University Hospital, Crete, Greece

Key words: acid base balance, physicochemical approach, Stewart approach, metabolic disturbances

The assessment of acid base balance in blood plasma may serve as an invaluable adjunct in clinical medicine, since it may provide substantial information about disease severity and pathophysiology. Traditionally, the interpretation of acid base balance is based either on plasma bicarbonate concentration ($[\text{HCO}_3^-]$) and anion gap (AG), or on the base excess/deficit (BE).

Physicochemical approach represents an alternative method of evaluation of acid base status. A fundamental concept of this approach is the distinction of the system variables as independent and dependent. Independent variables are those that can change primarily and independently of one another. In blood plasma *in vivo*, the independent variables are: 1) the partial pressure of arterial CO_2 (PaCO_2), 2) the “strong ion difference” (SID) which is the difference between the sum of all the strong (fully dissociated, chemically non-reacting) cations ($[\text{Na}^+]$, $[\text{K}^+]$, $[\text{Ca}^{2+}]$, $[\text{Mg}^{2+}]$) and all the strong anions ($[\text{Cl}^-]$ and other strong anions including lactate) and 3) the total concentration (in dissociated and un-dissociated forms) of nonvolatile weak acids (A_{tot} , albumin and inorganic phosphate). According to this approach, dependent variables such as pH and $[\text{HCO}_3^-]$ cannot be changed either primarily or individually. All the dependent variables vary simultaneously if, and only if, one or more of the independent variables change.

The utility of the physicochemical approach has been extensively studied, especially in critically ill patients as diagnostic and prognostic tool. The physicochemical approach can detect and assess every metabolic component, even if there are complex cases and provide information about the pathogenesis of metabolic disturbances.

**ΕΕΙ**

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Η θεωρία της φυσικοχημικής προσέγγισης

Ο Stewart χρησιμοποίησε θεμελιώδεις φυσικοχημικές αρχές των υδατικών διαλυμάτων [1], με σκοπό να προσδιορίσει τη συγκέντρωση των υδρογόνων στο πλάσμα. Οι βασικοί όροι της φυσικοχημικής προσέγγισης παραθέτονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1. Παρουσίαση των βασικών όρων της φυσικοχημικής προσέγγισης της οξεοβασικής ισορροπίας

Όρος	Συντόμηση	Εξήγηση
Strong Ion Difference	SID	Η διαφορά μεταξύ του συνόλου των πλήρως διασπασμένων (ισχυρών) κατιόντων από το σύνολο των πλήρως διασπασμένων (ισχυρών) ανιόντων στο πλάσμα. Εκφράζεται σε mEq/L.
Apparent Strong Ion Difference	SID _{app}	Η SID όπως υπολογίζεται άμεσα από τις συγκεντρώσεις των μετρούμενων ισχυρών ιόντων στο πλάσμα ($\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{Ca}^{2+} + \text{Mg}^{2+}$) – (Cl^-).
Effective Strong Ion Difference	SID _{eff}	Η SID όπως υπολογίζεται από τα διπτανθρακικά (HCO_3^-) και τα ασθενή μη πτητικά οξέα (αλβουμίνη και φώσφορος).
Ολική συγκέντρωση των ασθενών οξέων	A _{tot}	Τα ασθενή οξέα, σε αντίθεση με τα ισχυρά ιόντα, βρίσκονται στο φυσιολογικό pH σε μία διασπασμένη μορφή (A^-) και σε μία μορφή συζευγμένη με ένα υδρογόνο (AH). $\text{A}_{\text{tot}} = \text{A}^- + \text{AH}$.
Μη μετρούμενα ανιόντα	XA/SIG	Η διαφορά μεταξύ της SID _{app} και SID _{eff} , εκφράζεται σε mEq/L.

Οι θεμελιώδεις αυτές αρχές είναι τρεις. Η πρώτη αρχή είναι η αρχή της ηλεκτρικής ουδετερότητας, σύμφωνα με την οποία σε ένα υδατικό διάλυμα το σύνολο των θετικά φορτισμένων ιόντων πρέπει να είναι ίσο με το σύνολο των αρνητικά φορτισμένων ιόντων. Ένα υδατικό διάλυμα είναι πάντα ηλεκτρικά ουδέτερο.



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Η δεύτερη αρχή, αφορά την αρχή της διατήρησης της μάζας, σύμφωνα με την οποία το ποσό κάθε συστατικού σε ένα υδατικό διάλυμα παραμένει σταθερό, εκτός αν προστεθεί ή απομακρυνθεί από το διάλυμα, ή αν δημιουργηθεί ή καταστραφεί, μέσω χημικών αντιδράσεων.

Η τρίτη και τελευταία αρχή αφορά το νόμο της ενέργειας της μάζας, σύμφωνα με τον οποίο, η ταχύτητα μιας χημικής αντίδρασης είναι ανάλογη της συγκέντρωσης των δραστικών ουσιών.

Χρησιμοποιώντας τις αρχές αυτές έγραψε έξι εξισώσεις, υπενθυμίζοντας ότι το pH είναι αποτέλεσμα της διάσπασης του νερού, όπως αυτή καθορίζεται από τη μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα ($p\text{CO}_2$), τα ασθενή οξέα και συγκεκριμένους ηλεκτρολύτες.

Εξίσωση 1: Ισορροπία διάσπασης του H_2O

Κεντρικό ρόλο στη θεωρία του, κατέχει η εξίσωση της διάσπασης του H_2O , δεδομένου ότι το 60% του ανθρώπινου σώματος αποτελείται από αυτό. Με τον απλούστερο τρόπο, η εξίσωση της διάσπασης του H_2O , θα μπορούσε να γραφτεί ως εξής:



Με την εφαρμογή του νόμου της ενέργειας της μάζας και την ικανοποίηση της εξίσωσης της διάσπασης, προκύπτει η εξής εξίσωση ισορροπίας:

$$[\text{H}^+] \times [\text{OH}^-] = K_w \times [\text{H}_2\text{O}],$$

όπου K_w , η σταθερά διάσπασης του H_2O

Λόγω της αριθμητικής του υπεροχής του, το $[\text{H}_2\text{O}]$ συνδυάζεται με τη σταθερά διάσπασης, K_w , και προκύπτει μία νέα σύνθετη σταθερά, K_w' . Η εξίσωση της ισορροπίας διαμορφώνεται ως εξής:

$$[\text{H}^+] \times [\text{OH}^-] = K_w' \text{ (εξίσωση 1)}$$

Εξίσωση 2: Ισορροπία δημιουργίας του διττανθρακικού ιόντος





ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Εφαρμόζοντας το νόμο της ενέργειας της μάζας και αντικαθιστώντας το $[H_2CO_3]$ με το [διαλυμένο CO_2], προκύπτει η εξής εξίσωση ισορροπίας:

$$[H^+] \times [HCO_3^-] = K_1' \times S \times pCO_2 \text{ (εξίσωση 2),}$$

όπου K_1' , η σταθερά διάσπασης του $[H_2CO_3]$ και S , ο συντελεστής διαλυτότητας του CO_2

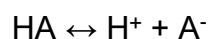
Εξίσωση 3: Ισορροπία δημιουργίας του ανθρακικού ιόντος

Η συγκεκριμένη εξίσωση ισορροπίας, σύμφωνα με το Stewart, συμπεριλήφθηκε για λόγους πληρότητας, διότι το HCO_3^- περαιτέρω διασπάται σε μικρομοριακές συγκεντρώσεις $[CO_3^{2-}]$, κατά τις διακυμάνσεις του φυσιολογικού pH:

$$[H^+] \times [CO_3^{2-}] = K_c \times [HCO_3^-] \text{ (εξίσωση 3)}$$

Εξίσωση 4: Η διάσπαση των ασθενών μη πτητικών οξέων

Στα σωματικά υγρά, εμφανίζονται σε ποικίλες συγκεντρώσεις ασθενή μη πτητικά οξέα (οξέα που δεν παράγουν CO_2). Τα ασθενή μη πτητικά οξέα, διασπώνται μερικώς στο φυσιολογικό pH, με αποτέλεσμα στα σωματικά υγρά να εμφανίζονται στις εξής μορφές: σε μία πλήρως διασπασμένη, ανιονική μορφή (A^-) και σε μία μη διασπασμένη μορφή (HA).



Εφαρμόζοντας και πάλι το νόμο της ενέργειας της μάζας, προκύπτει η εξής εξίσωση ισορροπίας:

$$[H^+] \times [A^-] = K_A \times [HA] \text{ (εξίσωση 4),}$$

όπου K_A , η σταθερά διάσπασης των ασθενών μη πτητικών οξέων

Εξίσωση 5: Η διατήρηση της μάζας και τα ασθενή μη πτητικά οξέα

Για λόγους ευκολίας, ο Stewart χρησιμοποίησε τη συντόμευση A_{tot} , για να ορίσει τη συνολική συγκέντρωση των ασθενών μη πτητικών οξέων (διασπασμένων και μη διασπασμένων μορφών). Με βάση την αρχή της διατήρησης της μάζας, προκύπτει η εξίσωση:



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

$$A_{\text{tot}} = [\text{HA}] + [\text{A}^-] \text{ (εξίσωση 5)}$$

Ο Stewart, με αυτήν την εξίσωση ήθελε να τονίσει ότι η συνολική συγκέντρωση των ασθενών μη πτητικών οξέων, A_{tot} , είναι σταθερή. Δεν ποικίλει με τις μεταβολές του pH. Μία αλλαγή στο pH μπορεί μερικώς να μεταβάλει την ισορροπία μεταξύ A^- και HA, αλλά όχι την A_{tot} .

Εξίσωση 6: Η αρχή της ηλεκτρικής ουδετερότητας

Strong Ion Difference (SID) είναι ένας όρος που εισήγαγε για πρώτη φορά ο Stewart, στα πλαίσια της ικανοποίησης της αρχής της ηλεκτρικής ουδετερότητας στα σωματικά υγρά. SID είναι η διαφορά μεταξύ του συνόλου των ισχυρών κατιόντων και του συνόλου των ισχυρών ανιόντων. Ισχυρά ιόντα είναι τα ιόντα, τα οποία σε ένα υδατικό διάλυμα βρίσκονται σε πλήρως διασπασμένη μορφή. Με τη εφαρμογή της ηλεκτρικής ουδετερότητας, προκύπτει η εξής εξίσωση:

$$\text{SID} + [\text{H}^+] - [\text{HCO}_3^-] - [\text{CO}_3^{2-}] - [\text{A}^-] - [\text{OH}^-] = 0 \text{ (εξίσωση 6)}$$

Τα κύρια ισχυρά ιόντα στο πλάσμα είναι το Cl^- και το Na^+ . Άλλα ισχυρά ιόντα είναι το K^+ , το Ca^{2+} , το Mg^{2+} . Η SID έχει θετική τιμή σε όλα τα βιολογικά υγρά, επειδή η συγκέντρωση των ισχυρών κατιόντων (κυρίως το Na^+ στον εξωκυττάριο χώρο) είναι μεγαλύτερη από τη συγκέντρωση των ισχυρών ανιόντων (κυρίως το Cl^- στον εξωκυττάριο χώρο). Η SID εκφράζεται σε mEq/L και στο πλάσμα έχει τιμή, που κυμαίνεται μεταξύ 36 και 42 mEq/L.

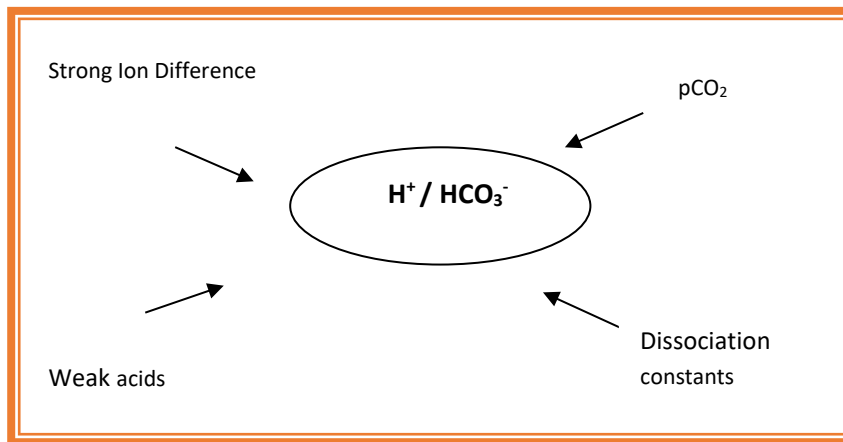
Συνδυάζοντας τις έξι εξισώσεις ο Stewart [1], προέκυψε μία τετάρτου βαθμού πολυωνυμική εξίσωση, γνωστή και ως ``εξίσωση του Stewart``.

$$a[\text{H}^+]^4 + b[\text{H}^+]^3 + c[\text{H}^+]^2 + d[\text{H}^+] + e = 0 \text{ (εξίσωση 7)}$$

$$\text{όπου, } a = 1, b = \text{SID} + K_A, c = [K_A \times \text{SID} - A_{\text{tot}}] - [K_w - K_1' \times S \times p\text{CO}_2],$$

$$d = - [K_A \times (K_w' + K_1' \times S \times p\text{CO}_2) - (K_c \times K_1' \times S \times p\text{CO}_2)] \text{ και } e = - K_A \times K_c \times K_1' \times S \times p\text{CO}_2$$

Με την εξίσωση αυτή, ο Stewart υποδηλώνει ότι το pH είναι αποτέλεσμα της $p\text{CO}_2$, της SID, της συγκέντρωσης των ασθενών μη πτητικών οξέων και σταθερών διάσπασης, όπως φαίνεται στην εικόνα 1.



Εικόνα 1. Παράγοντες που καθορίζουν τη συγκέντρωση των υδρογόνων και των διπτανθρακικών σύμφωνα με τη θεωρία του Stewart. Τροποποιημένη εικόνα από τον DA Story [14].

Το τροποποιημένο μοντέλο της φυσικοχημικής προσέγγισης

Στα ασθενή ιόντα των σωματικών υγρών, περιλαμβάνονται τα H^+ , OH^- , HCO_3^- , CO_3^{2-} και A^- . Από την εξίσωση του Stewart, που ικανοποιεί την αρχή της ηλεκτρικής ουδετερότητας (εξίσωση 6), σημειώνεται ότι το συνολικό φορτίο των παραπάνω πρέπει να είναι ίσο με τη SID. Δεδομένου ότι, εκτός από τα HCO_3^- και A^- , τα υπόλοιπα ιόντα βρίσκονται σε μικροσκοπικές συγκεντρώσεις που μετρούνται σε $\mu\text{mol/L}$, και στην περίπτωση των υδρογόνων σε nmol/L , προκύπτει ότι είναι ποσοτικά ασήμαντα (παρά τη σημασία τους στη φυσιολογία του σώματος). Με αυτή τη σκοπιά επαναπροσδιορίζεται η εξίσωση 6 [8], ως εξής:

$$\text{SID} = [\text{HCO}_3^-] + [\text{A}^-]$$



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Υπάρχουν δύο συστατικά στο πλάσμα, που δρουν ως ασθενή μη πτητικά οξέα και έχουν συγκέντρωση τέτοια, που αλλαγές σε αυτά μπορεί να προκαλέσουν σημαντικές οξεοβασικές διαταραχές: ο ανόργανος φώσφορος ($[Pi]$ σε mmol/L ή mg/dL), και η αλβουμίνη ($[Alb]$ σε grams/L).

Στο απλοποιημένο μοντέλο των Figge και Fencl [5], το $[A^-]$ έχει αντικατασταθεί από το άθροισμα των $[Pi^-]$ και $[Alb^-]$, δηλαδή τα αρνητικά ηλεκτρικά φορτία, που προέρχονται από το φώσφορο και την αλβουμίνη, αντίστοιχα. Στην εικόνα 2, φαίνεται ότι η SID στο πλάσμα μπορεί να εκτιμηθεί υπολογίζοντας το άθροισμα των $[HCO_3^-]$, $[Alb^-]$ και $[Pi^-]$, με βάση την αρχή της ηλεκτρικής ουδετερότητας στο πλάσμα.

Η SID εκφράζεται σε mEq/L. Για την εκτίμηση της, η τιμή των $[HCO_3^-]$ είναι διαθέσιμη από την ανάλυση των αερίων του αρτηριακού αίματος. Από την άλλη, η τιμή των $[Alb^-]$ και $[Pi^-]$ σε mEq/L, υπολογίζεται από την τιμή του pH και τις τιμές της $[Alb]$ σε grams/L και του $[Pi]$ σε mmol/L, αντίστοιχα, με τους ακόλουθους τύπους [6,7] :

$$[Alb^-] = [Alb] \times (0.123 \times pH - 0.631)$$

$$[Pi^-] = [Pi] \times (0.309 \times pH - 0.469)$$

όπου, $[Alb]$ σε grams/L και $[Pi]$ σε mmol/L

Η SID, όπως προαναφέρθηκε, είναι η διαφορά των ισχυρών κατιόντων από τα ισχυρά ανιόντα.

$$SID = \Sigma(\text{strong cations}) - \Sigma(\text{strong anions})$$

Ωστόσο, στην πράξη, όλα τα ισχυρά ιόντα δεν μπορούν να μετρηθούν, οπότε

$$SID = ([Na^+] + [K^+] + [Ca^{2+}] + [Mg^{2+}]) - ([Cl^-] + [XA^-])$$

όπου, $[XA^-]$ τα μη μετρούμενα ανιόντα

Με τον όρο, Apparent Strong Ion Difference, SID_{app} , εννοείται η SID, όπως μπορεί να υπολογιστεί από τις συγκεντρώσεις των μετρούμενων ισχυρών ιόντων στο πλάσμα.

$$SID_{app} = ([Na^+] + [K^+] + [Ca^{2+}] + [Mg^{2+}]) - ([Cl^-])$$

Με τον όρο, Effective Strong Ion Difference, SID_{eff} , εννοείται η SID, όπως υπολογίζεται από το άθροισμα των $[HCO_3^-]$, $[Alb^-]$ και $[Pi^-]$, όπως φαίνεται στην εικόνα 2.

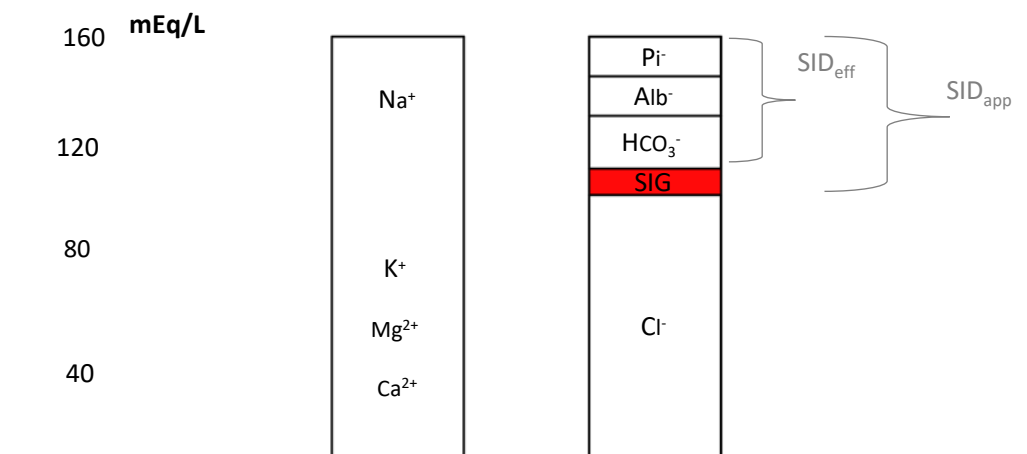
$$SID_{eff} = [HCO_3^-] + [Alb^-] + [Pi^-]$$

Τα μη μετρούμενα ανιόντα (XA^-) είναι ισχυρά ανιόντα, που βρίσκονται στο πλάσμα εκτός από το Cl^- (γαλακτικό, κετοξέα, άλλα οργανικά οξέα, θειικό) και σε συγκεκριμένες καταστάσεις, η συγκέντρωσή τους αυξάνεται.

Η τιμή του pK , για αυτά τα οργανικά οξέα είναι τρεις φορές τουλάχιστον μικρότερη από την τιμή του pH που είναι συμβατή με τη ζωή. Οπότε, αφού τα οργανικά οξέα στο πλάσμα, είναι πάντα πάνω από 99% σε διασπασμένη μορφή, τα ανιόντα τους πρέπει να συμπεριληφθούν στην εκτίμηση της SID.

Τα μη μετρούμενα ανιόντα (XA^-), τα οποία εναλλακτικά αναφέρονται στη βιβλιογραφία και ως Strong Ion Gap (SIG), μπορούν να εκτιμηθούν, όπως φαίνεται στην εικόνα 2, ως εξής:

$$[XA^-] = SIG = SID_{eff} - SID_{app}$$



Εικόνα 1. Ικανοποίηση της αρχής της ηλεκτρικής ουδετερότητας στο πλάσμα. Το άθροισμα των θετικών ιόντων ισούται με το άθροισμα των αρνητικών ιόντων, όπως σημειώνεται από το ίδιο ύψος των στηλών, οι οποίες αντιπροσωπεύουν τα κατιόντα και ανιόντα. Παραλήφθηκαν τα ιόντα H^+ , OH^- , CO_3^{2-} , λόγω των χαμηλών τους συγκεντρώσεων [23].



ΕΕΙ



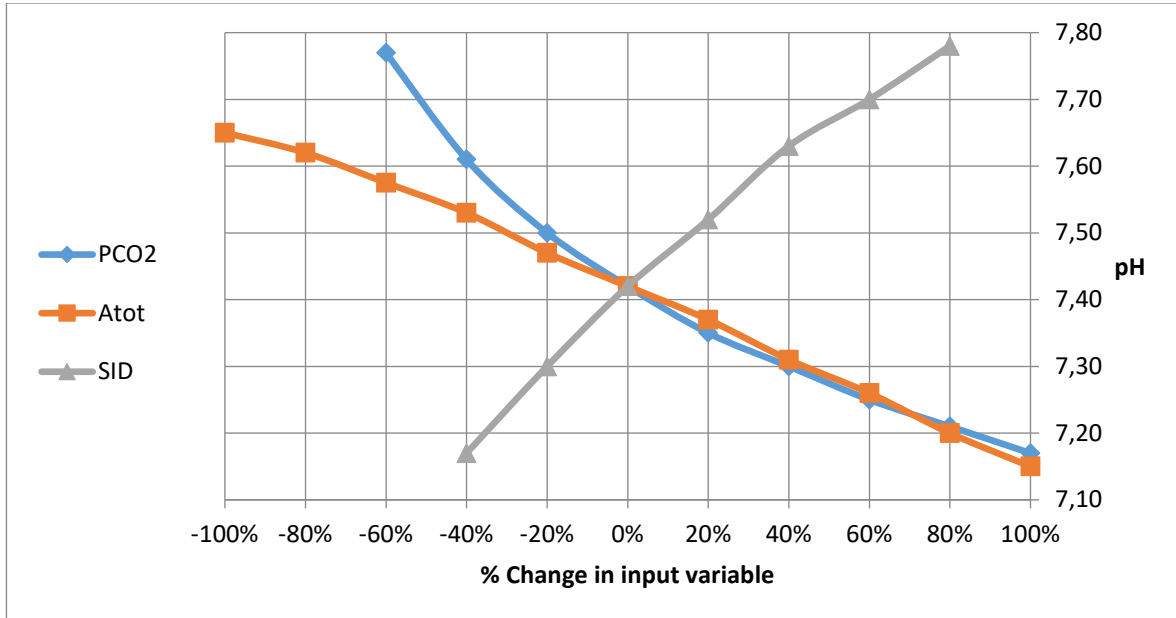
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Ανεξάρτητες και εξαρτημένες μεταβλητές

Σύμφωνα με το μοντέλο του Stewart [1,3], η οξεοβασική ισορροπία σε κάθε σωματικό υγρό καθορίζεται από τις ανεξάρτητες μεταβλητές. Ανεξάρτητες μεταβλητές, σύμφωνα με τον ίδιο, είναι οι μεταβλητές που μεταβάλλονται πρωταρχικά και ανεξάρτητα η μία από την άλλη. Στο πλάσμα *in vivo*, οι ανεξάρτητες μεταβλητές είναι τρεις: η μερική πίεση του CO₂ (pCO₂), η SID και τα ασθενή μη πτητικά οξέα (A_{tot}). Στην εικόνα 3, παρουσιάζεται η αλλαγή στο pH, καθώς μεταβάλλονται οι ανεξάρτητες μεταβλητές.

Βέβαια, σύμφωνα με την εξίσωση του Stewart, η συγκέντρωση των [H⁺] στα σωματικά υγρά, καθορίζεται εκτός από τις τρεις ανεξάρτητες μεταβλητές, και από διάφορες σταθερές διάσπασης. Ωστόσο, στο πλάσμα, σε τιμές του pH που είναι συμβατές με τη ζωή, οι σταθερές διάσπασης δεν εμφανίζουν σημαντικές διακυμάνσεις.

Η φυσιολογική οξεοβασική ισορροπία [23] παρατηρείται, όταν οι ανεξάρτητες μεταβλητές κυμαίνονται μέσα στα όρια των φυσιολογικών τιμών. Αντίθετα, όλες οι διαταραχές της



Εικόνα 3. Στο διάγραμμα παρουσιάζεται η αλλαγή του pH κατά τη συστηματική μεταβολή κάθε μίας από τις ανεξάρτητες μεταβλητές, καθώς οι άλλες δύο παραμένουν σταθερές ($pCO_2=40\text{Torr}$, $SID=41,7\text{mEq/L}$, $Atot=24,1\mu\text{M/L}$). Τροποποιημένο διάγραμμα του PD Constable [8].

οξεοβασικής ισορροπίας οφείλονται σε διαταραχές μίας ή περισσότερων ανεξάρτητων μεταβλητών. Συνεπώς, η μεταβολή των ανεξάρτητων μεταβλητών, σύμφωνα με τη φυσικοχημική προσέγγιση, είναι η βάση για τη διαγνωστική προσέγγιση και τη θεραπευτική αντιμετώπιση των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας. Επιπλέον, σύμφωνα με τα παραπάνω και σε αντίθεση με την παραδοσιακή μέθοδο, η αντιστάθμιση μιας πρωτοπαθούς διαταραχής είναι δυνατόν να γίνει, μόνο εάν μεταβληθεί κάποια από τις άλλες ανεξάρτητες μεταβλητές.

Κατηγοριοποίηση των διαταραχών με βάση τη φυσικοχημική προσέγγιση

Το απλοποιημένο μοντέλο των Figge και Fencl, στηρίζεται στη φυσικοχημική προσέγγιση του Stewart [2], αλλά και σε ένα μαθηματικό μοντέλο του πλάσματος, όπως προέκυψε από



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Πίνακας 2. Κατηγοριοποίηση των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας, όπως προτάθηκε από τους Figge και Fencl [7,23].

	Οξέωση	Αλκάλωση
I. Αναπνευστικές	↑pCO ₂	↓pCO ₂
II. Μεταβολικές		
1. Διαταραχές SID		
α. Περίσσεια/έλλειψη νερού	↓SID, ↓[Na ⁺]	↑SID, ↑[Na ⁺]
β. Διαταραχές ισχυρών ανιόντων		
i. Περίσσεια/έλλειψη χλωρίου	↓SID, ↑[Cl ⁻]	↑SID, ↓[Cl ⁻]
ii. Αύξηση μη-μετρούμενων ανιόντων	↓SID, ↑[XA ⁻]	
2. Ασθενή μη πτητικά οξέα		
α. Αλβουμίνη ορού	↑[Alb]	↓[Alb]
β. Ανόργανος φώσφορος	↑[Pi]	↓[Pi]

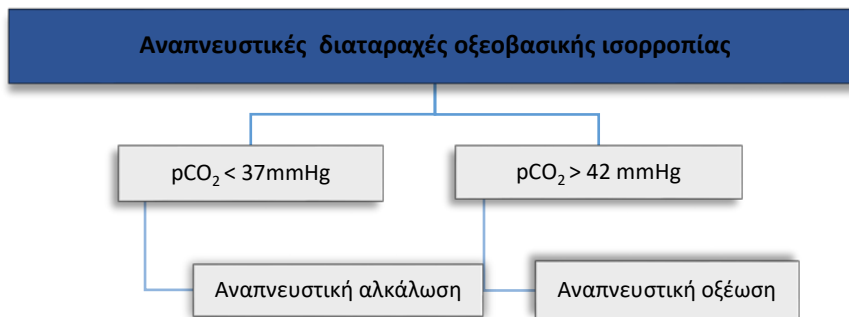
πειράματα in vitro [6,7]. Ο συνδυασμός αυτός, επιτρέπει την εφαρμογή της θεωρίας του Stewart σε κλινικό επίπεδο.

Οι Figge και Fencl, με κριτήριο ότι το pH και τα HCO₃⁻ είναι εξαρτημένες μεταβλητές και η οξεοβασική ισορροπία καθορίζεται από τις τρεις ανεξάρτητες μεταβλητές, πρότειναν ένα νέο σύστημα για την εκτίμηση και κατηγοριοποίηση των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας, όπως παρουσιάζεται στον πίνακα 2 [7, 23].

Οι διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας, αρχικά, διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: τις αναπνευστικές και τις μεταβολικές.

Αναπνευστικές διαταραχές

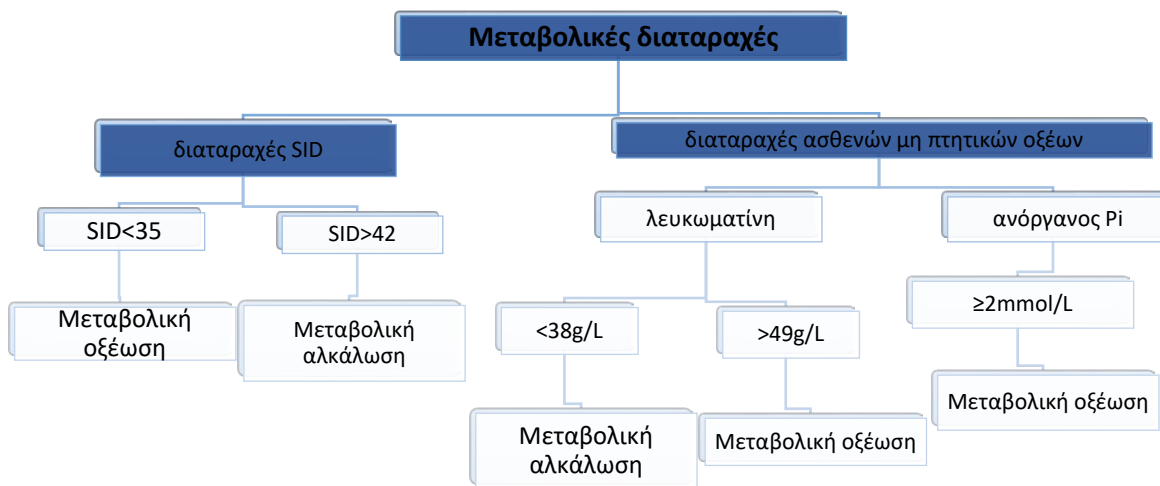
Οι αναπνευστικές διαταραχές, όπως και με την κλασική μέθοδο, προκύπτουν από μεταβολές της μερικής πίεσης του CO₂, pCO₂, όπως φαίνεται στην εικόνα 5.



Εικόνα 2. Αναπνευστικές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας

Μεταβολικές διαταραχές

Οι μεταβολικές διαταραχές, από την άλλη, διακρίνονται: πρώτον, σε αυτές που οφείλονται σε διαταραχές των ασθενών μη πτητικών οξέων (A_{tot}) και δεύτερον, σε αυτές που οφείλονται σε διαταραχές της SID, όπως φαίνεται στην εικόνα 5. Το φυσιολογικό εύρος τιμών ποικίλει από μελέτη σε μελέτη και για την ορθή εφαρμογή της προσέγγισης τα όρια πρέπει να προκύπτουν από την επεξεργασία δειγμάτων υγιών εθελοντών στο εργαστήριο κάθε νοσοκομείου. Τα όρια που παρουσιάζονται στην εικόνα προκύπτουν από μελέτη στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Ηρακλείου, στην οποία ελήφθησαν δείγματα από υγιείς εθελοντές [24].



Εικόνα 3. Μεταβολικές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας

Διαταραχές ασθενών πτητικών οξέων (A_{tot})

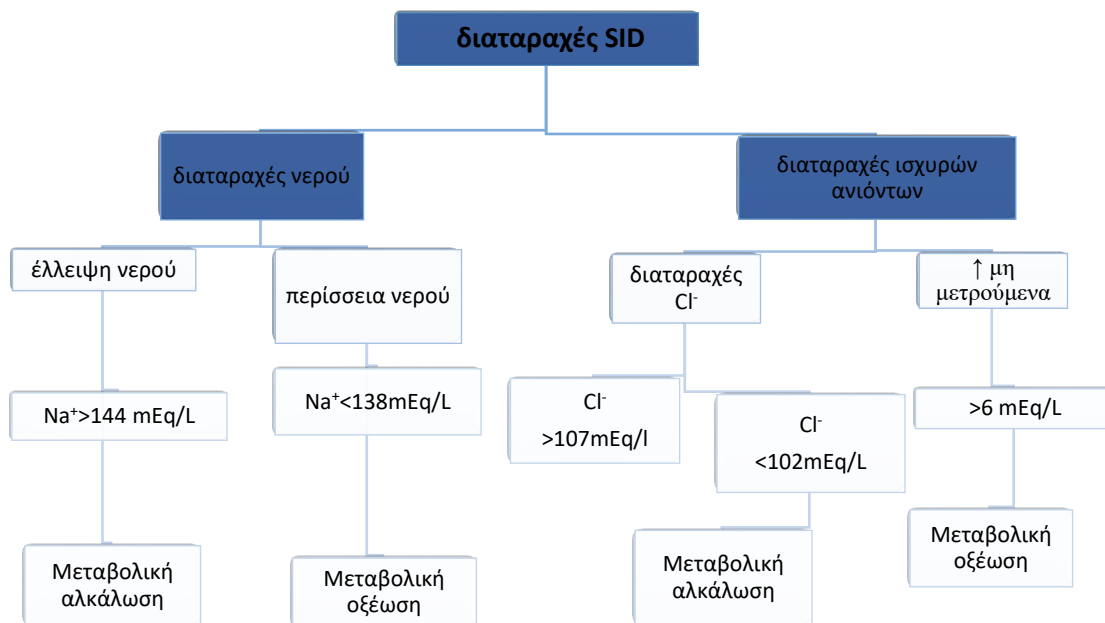
Δύο συστατικά του πλάσματος, όπως προαναφέρθηκε, τα οποία δρουν ως ασθενή μη πτητικά οξέα, έχουν τέτοια συγκέντρωση, ώστε διαταραχές σε αυτά να προκαλούν σημαντικές διαταραχές στην οξεοβασική ισορροπία: ο ανόργανος φώσφορος [Pi] και κυρίως, η αλβουμίνη [Alb].

Η αύξηση των συγκεντρώσεών τους, οδηγεί σε μεταβολική οξέωση, ενώ η μείωση σε μεταβολική αλκάλωση. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα χαμηλά επίπεδα της αλβουμίνης, τα οποία παρατηρούνται συχνά σε βαρέως πάσχοντες, είναι αιτία μεταβολικής αλκάλωσης. Θεωρητικά, και η μείωση στην συγκέντρωση του φωσφόρου στο πλάσμα, προκαλεί μεταβολική αλκάλωση. Ωστόσο, αυτό στην πράξη δεν είναι εφικτό, αφού η φυσιολογική τιμή του φωσφόρου στο πλάσμα είναι περίπου 1mmol/L, και δεν μπορεί να μειωθεί αρκετά, ώστε να αποτελέσει αιτία μεταβολικής αλκάλωσης.

Διαταραχές SID

Σχετικά με τη SID, η αύξηση της οδηγεί σε μεταβολική αλκάλωση, ενώ η μείωση της σε μεταβολική οξέωση, όπως φαίνεται στην εικόνα 7. Οι μεταβολές της SID, στη συνέχεια, οφείλονται σε δύο κύριους

λόγους: πρώτον, στις αλλαγές των συγκεντρώσεων των ισχυρών ιόντων και δεύτερον, στις διαταραχές του νερού, όπως φαίνεται στην εικόνα 7. Τα όρια που παρουσιάζονται στην εικόνα προκύπτουν από μελέτη στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Ηρακλείου, στην οποία ελήφθησαν δείγματα από υγιείς εθελοντές [24].



Εικόνα 4. Διαταραχές της SID.

Διαταραχές των ισχυρών ιόντων



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Η SID είναι η διαφορά του συνόλου των ισχυρών κατιόντων από το σύνολο των ισχυρών ανιόντων. Αναμενόμενο είναι ότι αλλαγές των ισχυρών ιόντων, μεταβάλλουν τη SID. Αλλαγές στη συγκέντρωση του Na^+ είναι αποτέλεσμα της ωσμωρύθμισης και σχετίζονται αποκλειστικά με διαταραχές του νερού, όπως θα αναφερθεί αργότερα. Τα υπόλοιπα ισχυρά κατιόντα στο πλάσμα, το K^+ , το Ca^{2+} και το Mg^{2+} , βρίσκονται σε πολύ μικρές συγκεντρώσεις (1-4 mEq/L) και δεν κυμαίνονται σημαντικά, ώστε να προκαλέσουν μεταβολές στην οξεοβασική ισορροπία.

Αντίθετα, οι μεταβολές στη συγκέντρωση των ισχυρών ανιόντων, τόσο του Cl^- όσο και των μη μετρούμενων ανιόντων, προκαλούν σημαντικές διαταραχές στην οξεοβασική ισορροπία, όπως φαίνεται στην εικόνα 7.

Διαταραχές του νερού

Οι διαταραχές του νερού, με τη σειρά τους, μεταβάλλουν τη SID. Η περίσσεια του νερού οδηγεί σε μείωση της SID και μεταβολική οξέωση (dilutional acidosis), ενώ η έλλειψη του νερού οδηγεί σε αύξηση της SID και μεταβολική αλκάλωση (concentrational alkalosis).

Όταν υπάρχουν διαταραχές του νερού, περίσσεια ή έλλειψη, η συγκέντρωση όλων των ισχυρών ιόντων, ανιόντων και κατιόντων, μειώνεται ή αυξάνεται, αντίστοιχα, με τον ίδιο βαθμό· επακόλουθο είναι η μείωση ή αύξηση της SID με τον ίδιο βαθμό, αντίστοιχα.

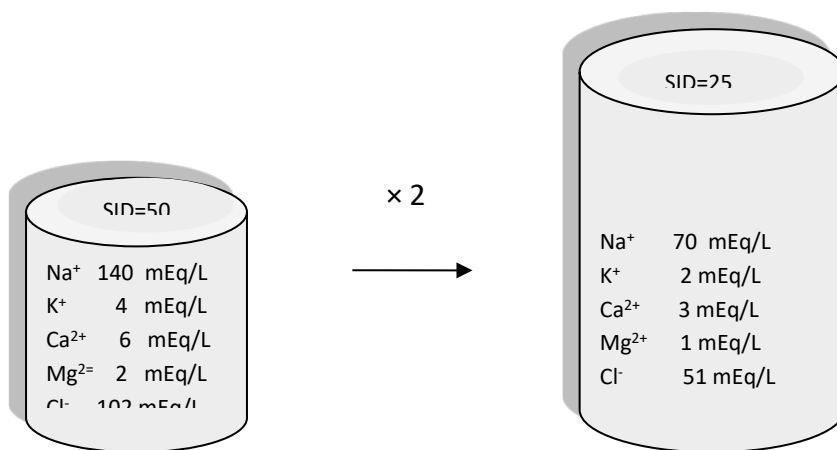
Αν θεωρήσουμε ότι ένας ασθενής [24], με συγκεντρώσεις Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} και Cl^- , σε mEq/L, 140, 4, 6, 2 και 102, αντίστοιχα· η SID είναι 50 mEq/L. Αν προστεθεί τόσο νερό, ώστε οι συγκεντρώσεις των ισχυρών ιόντων να μειωθούν στο μισό, τότε και η τιμή της SID θα μειωθεί στο μισό, όπως φαίνεται στην εικόνα 8. Με το παράδειγμα αυτό, εξηγείται πως η περίσσεια νερού αποτελεί αιτία μεταβολικής οξέωσης. Με ανάλογο τρόπο, ερμηνεύεται πως η έλλειψη νερού, οδηγεί σε αύξηση της SID, μέσω μιας σχετικής αύξησης της συγκέντρωσης όλων των ισχυρών ιόντων, και τελικά σε μεταβολική αλκάλωση.

Οι διαταραχές του νερού, ανιχνεύονται από τις αλλαγές στη συγκέντρωση του Na^+ στο πλάσμα. Η συγκέντρωση του Na^+ είναι αποτέλεσμα της ωσμωρύθμισης του σώματος και είναι αντιπροσωπευτική για τις τυχόν αλλαγές στην κατάσταση του νερού.

Δεδομένου αυτού, πρέπει να εκτιμηθεί, όταν διαταραχές του νερού είναι παρούσες, η πραγματική συγκέντρωση του Cl^- και να διορθωθεί η ενδεχόμενη ``αραίωση`` ή ``συμπύκνωση``. Αυτό επιτυγχάνεται, με τον πολλαπλασιασμό της συγκέντρωσης του Cl^- , όπως μετράται, $[\text{Cl}^-]_{\text{observed}}$, με ένα διορθωτικό παράγοντα [58].

$$[\text{Cl}^-]_{\text{corrected}} = [\text{Cl}^-]_{\text{observed}} \times ([\text{Na}^+]_{\text{normal}} / [\text{Na}^+]_{\text{observed}})$$

Ανάλογα με τη διόρθωση για το Cl^- , πρέπει να γίνεται διόρθωση και για τα μη μετρούμενα $[\text{XA}^-]/\text{SIG}$, ώστε να εκτιμάται η πραγματική τους τιμή στο πλάσμα.



Εικόνα 5. Παρουσιάζεται το αποτέλεσμα των αλλαγών του νερού στο SID. Διπλασιάζοντας την ποσότητα του νερού, χωρίς να μεταβληθούν οι ηλεκτρολύτες, η SID μειώνεται στο μισό.

Υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση

Η αύξηση της συγκέντρωσης του $[\text{Cl}^-]$, οδηγεί σε μεταβολική οξέωση (υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση), ενώ η μείωση του σε μεταβολική αλκάλωση (υποχλωραιμική μεταβολική αλκάλωση).



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Η αύξηση της συγκέντρωσης του $[\text{Cl}^-]$, μπορεί να οφείλεται, είτε στην αυξημένη χορήγηση του, είτε σε διαταραχές της ομοιόστασης του (Πίνακας 3).

Αν και πολλές αιτίες της υπερχλωραιμικής μεταβολικής οξέωσης είναι μη αναστρέψιμες συχνά είναι ιατρογενής. Στους βαρέως πάσχοντες, μία κοινή αιτία υπερχλωραιμικής μεταβολικής οξέωσης, είναι η χορήγηση μεγάλων ποσοτήτων φυσιολογικού ορού. Η υπερχλωραιμία, μάλιστα, σε μία μελέτη, που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, αναγνωρίστηκε στο 80% των ασθενών [26]. Η έγχυση μεγάλων ποσοτήτων φυσιολογικού ορού, σε μικρό χρονικό διάστημα, οδηγεί σε μεταβολική οξέωση [27-29], αυξάνοντας τη συγκέντρωση του $[\text{Cl}^-]$ στο πλάσμα, σε σχέση με την συγκέντρωση του $[\text{Na}^+]$.

Ο φυσιολογικός ορός 0,9% είναι ένα διάλυμα, που περιλαμβάνει ίσες ποσότητες Na^+ και Cl^- , σε συγκέντρωση 154 mEq/L, το καθένα. Οπότε, η SID του διαλύματος είναι 0. Ενώ στην περίσσεια νερού, οι συγκεντρώσεις όλων των ισχυρών ιόντων μειώνονται με τον ίδιο βαθμό, όταν χορηγείται φυσιολογικός ορός 0,9% για αύξηση όγκου, που είναι ισοτονικό διάλυμα, τότε τα αποτελέσματα είναι διαφορετικά.

Αυτό οφείλεται, στο γεγονός ότι η συγκέντρωση του $[\text{Cl}^-]$ στο πλάσμα είναι μικρότερη από τη συγκέντρωση του $[\text{Na}^+]$. Το τελικό αποτέλεσμα με την πρόσθεση ίσων ποσοτήτων Na^+ και Cl^- , είναι να αυξηθεί το Cl^- σε μεγαλύτερο βαθμό από το Na^+ , με επακόλουθη τη μείωση της SID. Για παράδειγμα, σε έναν ασθενή 70 kg, δεδομένου ότι το 60% του σωματικού βάρους είναι νερό, με συγκέντρωση $[\text{Na}^+]$ 140 mEq/L και συγκέντρωση $[\text{Cl}^-]$ 100 mEq/L, η SID είναι περίπου 40. Αν στον ίδιο ασθενή χορηγηθούν 10L φυσιολογικού ορού, τότε η συγκέντρωση του $[\text{Na}^+]$ θα αυξηθεί στο 143mEq/L, ενώ η συγκέντρωση του $[\text{Cl}^-]$ στο 111mEq/L, με επακόλουθη τη μείωση της SID στο 32 mEq/L.

Ο μηχανισμός της υπερχλωραιμικής μεταβολικής οξέωσης, με την χορήγηση φυσιολογικού ορού 0,9%, είναι εύκολα κατανοητός με τη φυσικοχημική προσέγγιση. Ωστόσο, η γένεση της υπερχλωραιμικής μεταβολικής οξέωσης δεν συνδέεται μόνο με τη χορήγηση φυσιολογικού ορού 0,9%. Με ανάλογο μηχανισμό, δηλαδή με τη μεγαλύτερη σχετικά αύξηση της συγκέντρωσης του Cl^- από το Na^+ , εμφανίζεται στην έγχυση φυσιολογικού ορού 0,45%, καθώς και σε μεγάλες ποσότητες Ringer's Lactated [26, 30,31].



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Μάλιστα, ενώ η ιατρογενής υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση με τη χορήγηση μεγάλων ποσοτήτων φυσιολογικού ορού, θεωρείται ως “αναγκαίο κακό” της αναζωογόνησης του ασθενούς, μια σειρά μελετών τα τελευταία χρόνια αμφισβητεί την καλοήγη φύση της διαταραχής [32-35].

Μη μετρούμενα ανιόντα (SIG)

Η αύξηση των μη μετρούμενων ανιόντων, σύμφωνα με τη φυσικοχημική προσέγγιση, αποτελεί αιτία μεταβολικής οξέωσης, όπως φαίνεται στον πίνακας 3.

Τα μη μετρούμενα ανιόντα (XA^-), στην ουσία, είναι η διαφορά των SID_{eff} και SID_{app} , όπως φαίνεται στην εικόνα 2. Θεωρητικά, η τιμή τους θα έπρεπε να είναι μηδενική σε άτομα με φυσιολογική οξεοβασική ισορροπία. Ωστόσο, σε διάφορες μελέτες [23, 26, 36-39], σημειώνεται μια ευρεία διακύμανση στην τιμή τους (0-13 mEq/L) σε ασθενείς που δεν έχουν γνωστές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας.

Ένας μεγάλος αριθμός μελετών [40, 41] έχει πραγματοποιηθεί με σκοπό να ταυτοποιηθούν τα μη μετρούμενα ανιόντα στο πλάσμα των βαρέως πασχόντων. Στα μη μετρούμενα ανιόντα συμπεριλαμβάνονται το L-γαλακτικό, τα κετοξέα, το D-γαλακτικό. Σε περιπτώσεις δηλητηριάσεων εμφανίζονται το σαλικυλικό, το μεθανικό και το οξαλικό, ενώ το θειικό και το φωσφορικό εμφανίζονται σε νεφρική ανεπάρκεια. Σε καταβολικές καταστάσεις και ολική παρεντερική διατροφή περιστασιακά παρουσιάζονται το ουρικό και αμινοξέα. Στον πίνακα 3, παρουσιάζονται καταστάσεις, που συνοδεύονται με αυξημένη τιμή μη μετρούμενων ανιόντων και αποτελούν αιτία μεταβολικής οξέωσης.

Η ηπατική [42, 43] και η νεφρική δυσλειτουργία [44] είναι γνωστές αιτίες συσσώρευσης μη μετρούμενων ανιόντων. Επιπλέον, μία σειρά μελετών [44-49], ανέδειξαν την αύξηση στην τιμή τους σε οξεία νόσο ή βλάβη, με ή χωρίς σήψη.

Σημαντικές αιτίες μεταβολικής οξέωσης [50], αυξάνοντας την τιμή των μη μετρούμενων ανιόντων είναι συγκεκριμένα δηλητήρια (μεθανόλη και αιθυνελική γλυκόλη) και το σαλικυλικό. Συγκεκριμένα, για τη δηλητηρίαση από μεθανόλη και αιθυνελική γλυκόλη, ένα χρήσιμο εργαλείο για screening [51] είναι η



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

αύξηση του ωσμωτικού χάσματος (ωσμωτικό χάσμα πάνω από 20 mOsm/L)· χωρίς, βέβαια η φυσιολογική τιμή να αποκλείει τη διάγνωση.

Πίνακας 3. Διαφορική διάγνωση μεταβολικής οξέωσης με μειωμένη τιμή της SID

Διαφορική διάγνωση μεταβολικής οξέωσης με μειωμένη τιμή της SID	
[Na⁺] < 138 mEq/L	Υπερβολική πρόσληψη υγρών, Νευρογενής πολυδιψία, Σύνδρομο Απρόσφορης Έκκρισης Αντιδιουρητικής Ορμόνης (SIADH), Υποθυρεοειδισμός, Φλοιοεπινεφριδιακή Ανεπάρκεια
[Cl⁻]_{corrected} > 107 mEq/L	Ολική παρεντερική διατροφή, Έγχυση φυσιολογικού ορού, Διάρροια, Απώλεια παγκρεατικών υγρών, Νεφρική σωληναριακή οξέωση, Αναστολείς καρβονικής ανυδράσης, Καλιοσυντηρητικά διουρητικά
[XA⁻]_{corrected} > 6 mEq/L	Διαβητική κετοξέωση, Ιστική υποξία, Νεφρική ανεπάρκεια, Δηλητηρίαση, D-γαλακτική οξέωση, Διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων, Διαταραχές του κύκλου της ουρίας

Προγνωστική αξία της αύξησης των μη μετρούμενων ανιόντων

Μία σειρά μελετών έχει πραγματοποιηθεί με στόχο να διακριθούν τα διάφορα αίτια μεταβολικής οξέωσης, να διερευνηθεί η συχνότητα τους και τα ποσοστά θνησιμότητας σε κάθε κατηγορία [23,45,52-53].



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

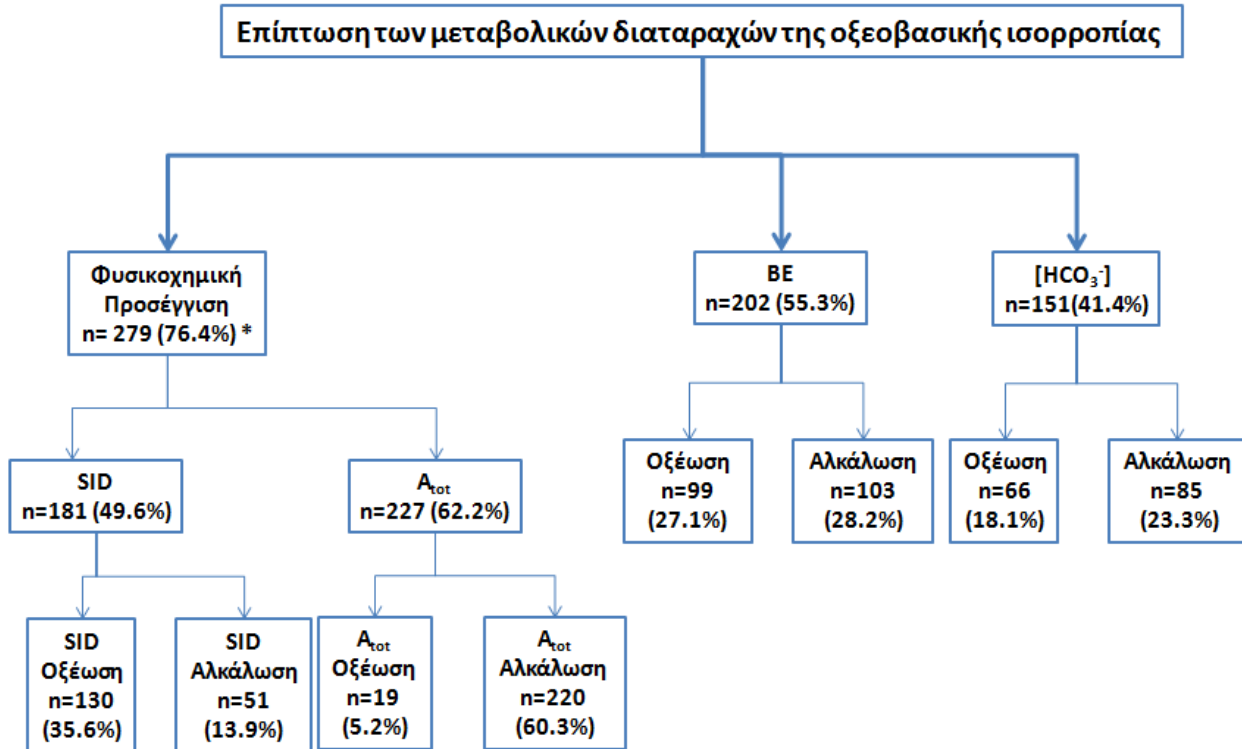
Ενδιαφέρον παρουσιάζουν μελέτες οι οποίες συσχέτισαν τα μη μετρούμενα ανιόντα, όπως εκτιμώνται με την φυσικοχημική προσέγγιση με την έκβαση και θνησιμότητα των ασθενών. Ακόμα και σε απουσία δηλητηρίασης, η αυξημένη τιμή των μη μετρούμενων, φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου [45-48, 54], ιδιαίτερα όταν εκτιμείται η τιμή τους νωρίς κατά την πορεία της νόσου ή πριν τη χορήγηση σημαντικής ποσότητας υγρών.

Διαγνωστική αξία της φυσικοχημικής προσέγγισης

Μια σειρά μελετών έχει πραγματοποιηθεί [23, 38, 45, 55, 56] για να διερευνηθεί η διαγνωστική αξία της μεθόδου σε σύγκριση με τις παραδοσιακές προσεγγίσεις.

Μελέτη αναφοράς για την φυσικοχημική προσέγγιση αποτελεί η μελέτη των FencI και συν. [23]. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 152 ασθενείς, που νοσηλεύονταν σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. Περίπου στο 1/6 των ασθενών αυτών, τόσο η τιμή των διπτανθρακικών, όσο και το έλλειμμα βάσης (BE) ήταν φυσιολογικά. Οι μελετητές, με τη φυσικοχημική προσέγγιση αποκάλυψαν την παρουσία μεταβολικής οξέωσης σε 20 ασθενείς με φυσιολογικό BE και σε 22 ασθενείς με φυσιολογική τιμή διπτανθρακικών. Σημειώνεται ότι το 96% των ασθενών της μελέτης παρουσίαζε σοβαρή υπολευκωματιναιμία. Σύμφωνα με τους μελετητές, η παρουσία της μεταβολικής αλκάλωσης λόγω των χαμηλών τιμών της αλβουμίνης ``κάλυπτε'' την παρουσία της μεταβολικής οξέωσης, στις περιπτώσεις που δεν αποκαλύφθηκε με την παραδοσιακή μέθοδο.

Ιδιαίτερη αναφορά θα γίνει στην προοπτική μελέτη [24], η οποία πραγματοποιήθηκε στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Ηρακλείου και ανέδειξε την διαγνωστική αξία της φυσικοχημικής προσέγγισης. Ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, μόνο εάν κατά την



Εικόνα 9. Επίπτωση των μεταβολικών διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας με βάση τη φυσικοχημική προσέγγιση, BE και $[HCO_3^-]$ [24].

προσέλευση τους στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών, ο ιατρός που τους υποδέχτηκε (ιατρός που δεν συμμετείχε στη μελέτη) αποφάσισε να συλλέξει αρτηριακό αίμα από αυτούς, με βάση τα τοπικά πρωτόκολλα και την καλύτερη σύγχρονη ιατρική πρακτική.

Τιμές αναφοράς για τις μετρούμενες και υπολογιζόμενες μεταβλητές προέκυψαν από την ανάλυση των αρτηριακών και φλεβικών δειγμάτων από 18 υγιείς εθελοντές.

Τριακόσιοι εξήντα πέντε ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Εκατό τρεις ασθενείς εισήχθησαν στη ΜΕΘ και 262 άτομα νοσηλεύτηκαν σε Κλινικές (Πνευμονολογική, Παθολογική).

Σε σύγκριση με τις μεθόδους στηριζόμενες σε BE και $[HCO_3^-]$, η φυσικοχημική προσέγγιση αναγνώρισε στατιστικά σημαντικά περισσότερους ασθενείς με μεταβολικές διαταραχές (chi-square test, $p < 0.0001$) (Εικόνα 9). Περαιτέρω ανάλυση ανέδειξε ότι η SIGcor οξέωση ήταν η



EEI



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ



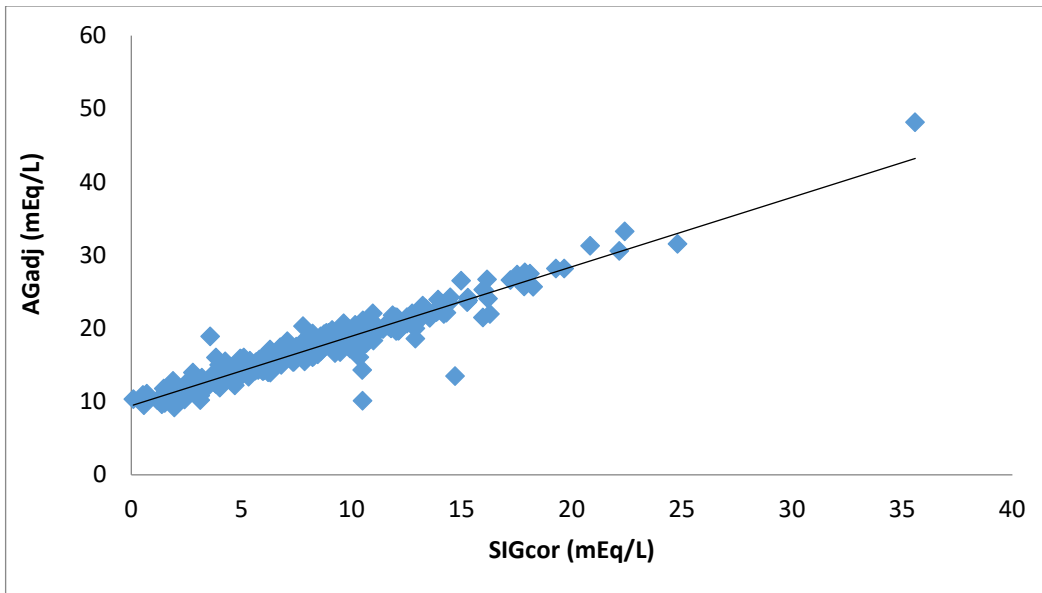
ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

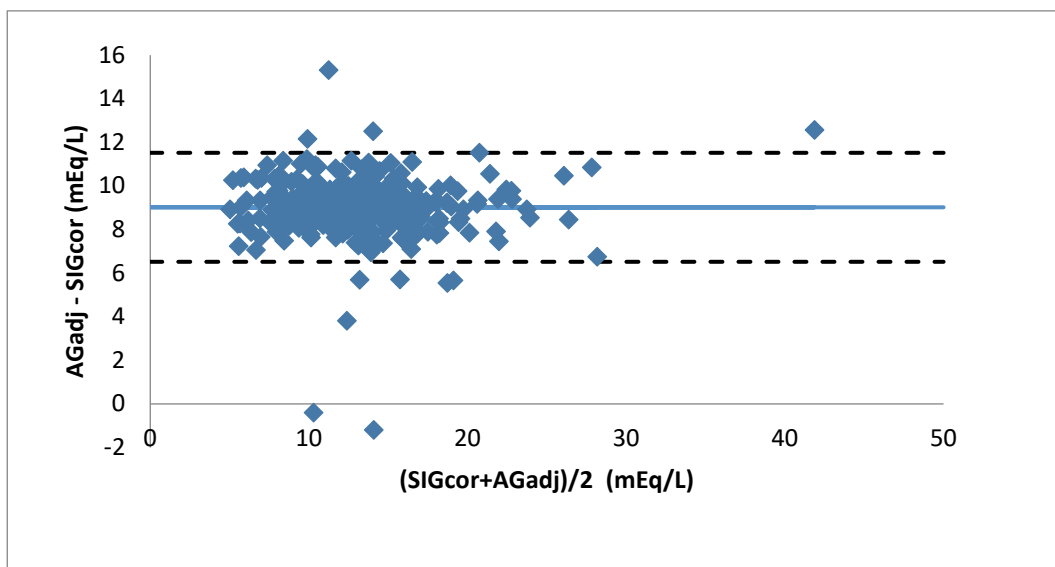
Εικόνα 10. Γραμμική παλινδρόμηση (A) και Bland and Altman (B) ανάλυση μεταξύ SIG_{cor} και AG_{adj} . Οι γραμμές είναι η μέση διαφορά μεταξύ των μεταβλητών (bias) ± 1.96 SD (95% όρια συμφωνίας) [24].

SIG_{cor} ; SIG_{cor} ; SIG διορθωμένο για έλλειψη/περίσσεια νερού. AG_{adj} ; AG διορθωμένο για συγκέντρωση αλβουμίνης.

A



B





ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

πιο συχνή μεταβολική διαταραχή (63.0%), ενώ ακολουθούσε σε συχνότητα η αλκάλωση οφειλόμενη στην υποαλβουμιναιμία (60.3%). Στατιστικά σημαντικά λιγότεροι ασθενείς με οξέωση οφειλόμενη στη συγκέντρωση των μη μετρούμενων ανιόντων αναγνωρίστηκαν με τη χρήση του AG_{adj} σε σύγκριση με τη χρήση του SIG_{cor} (164 vs 230, $p=0.0001$, chi-square test). Αν και υπήρχε μια εξαιρετικά καλή γραμμική συσχέτιση μεταξύ των SIG_{cor} και χάσματος ανιόντος διορθωμένου για την συγκέντρωση της αλβουμίνης (AG_{adj}) ($r^2=0.909$, $p < 0.001$), η ανάλυση κατά Bland and Altman ανέδειξε σημαντικές αποκλίσεις μεταξύ των δυο μεταβλητών (Εικόνα 10). Οξεοβασικές διαταραχές, οι οποίες προέκυπταν από την παθολογική συγκέντρωση του $[Na^+]$ και $[Cl^-]$ ήταν επίσης συχνές και παρατηρήθηκαν στο 45% και 54% των ασθενών, αντίστοιχα.

Στον Πίνακα 4, παρουσιάζονται μια σειρά μεταβολικών διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας με βάση την φυσικοχημική προσέγγιση, στους ασθενείς που παρουσιάζονταν με φυσιολογική οξεοβασική ισορροπία, όπως αυτή προέκυπτε από την φυσιολογική τιμή των BE και/ή $[HCO_3^-]$. Εξαιρώντας τους ασθενείς με αυξημένη τιμή AG_{adj}, 83 ασθενείς παρουσίαζαν φυσιολογική τιμή BE, 116 φυσιολογική τιμή $[HCO_3^-]$ και 81 φυσιολογική τιμή BE και $[HCO_3^-]$. Από αυτούς τους ασθενείς, η πλειοψηφία (εύρος 82%-80%) εμφάνιζε τουλάχιστον μία μεταβολική διαταραχή, όπως προέκυπτε από τη φυσικοχημική προσέγγιση, ενώ το ένα τρίτο περίπου (εύρος 37%-35%) παρουσίαζε παθολογική τιμή SIG_{cor}. Από τους ασθενείς με φυσιολογική τιμή PaCO₂ (n=136), 75 ασθενείς (55.1%) παρουσίαζαν φυσιολογική τιμή BE και 108 (79.4%) φυσιολογική τιμή $[HCO_3^-]$. Σε αυτούς τους ασθενείς, η φυσικοχημική προσέγγιση αποκάλυψε τουλάχιστον μία υποκείμενη, "κρυφή" μεταβολική διαταραχή σε 65 (86.7%) και 95 (88.0%) ασθενείς, αντίστοιχα. Εξαιρώντας τους ασθενείς με αυξημένη τιμή AG_{adj}, 44 ασθενείς παρουσίαζαν φυσιολογικές τιμές BE και PaCO₂, και 67 φυσιολογική τιμή $[HCO_3^-]$ και PaCO₂. Από τους ασθενείς αυτούς, οι 34 (77.3%) και οι 54 (80.6%), αντίστοιχα, παρουσίαζαν τουλάχιστον μία μεταβολική διαταραχή με βάση τη φυσικοχημική προσέγγιση, ενώ 12 (27.3%) και 21 (31.3%) ασθενείς παρουσίαζαν παθολογικές τιμές SIG_{cor}.

Εν κατακλείδι, στο πληθυσμό αυτής της μελέτης, τα αυξημένα μη μετρούμενα ανιόντα, όπως αναγνωρίστηκαν από την τιμή του SIG_{cor}, αποτέλεσε έναν ασθενή προγνωστικό δείκτη



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ενδοσσοκομειακής θνησιμότητας (περιοχή κάτω από τις καμπύλες του λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη για την πρόβλεψη θνησιμότητας 0.71).

Πίνακας 4. Επίπτωση των μεταβολικών διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας σε ασθενείς με φυσιολογική τιμή BE, φυσιολογική τιμή $[HCO_3^-]$, φυσιολογικές τιμές BE και $[HCO_3^-]$, φυσιολογικές τιμές $PaCO_2$ και $[HCO_3^-]$ και φυσιολογικές τιμές normal $[HCO_3^-]$ και BE [24].

	Φυσιολογική τιμή BE n=163	Φυσιολογική τιμή $[HCO_3^-]$ n=214	Φυσιολογικές τιμές BE/ $[HCO_3^-]$ n=159	Φυσιολογικές τιμές $PaCO_2/[HCO_3^-]$ n=108	Φυσιολογικές τιμές $PaCO_2/[HCO_3^-]/BE$ n=75*
SID οξέωση ($SID_{eff} < 35$ mEq/L)	39 (23.9%)	65 (30.4%)	38 (23.9%)	26 (24.1%)	8 (10.7%)
Cl^-_{cor} οξέωση ($Cl^-_{cor} > 107$ mEq/L)	42 (25.8%)	42 (19.6%)	21 (13.2%)	25 (23.1%)	13 (17.3%)
Οξέωση εξ αραιώσεως ($Na^+ < 138$ mEq/L)	22 (13.5%)	82 (38.1%)	61 (38.4%)	33 (30.1%)	18 (24.0%)
SIG_{cor} οξέωση ($SIG_{cor} > 6$ mEq/L)	63 (38.7%)	138 (64.5%)	108 (67.9%)	62 (57.4%)	43 (57.3%)
SID αλκάλωση ($SID_{eff} > 42$ mEq/L)	1 (0.6%)	0 (0%)	1 (0.6%)	0 (0%)	0 (0%)
Cl^-_{cor} αλκάλωση ($Cl^-_{cor} < 102$ mEq/L)	36 (22.1%)	45 (21.0%)	34 (21.4%)	23 (21.3%)	17 (22.7%)
Αλκάλωση λόγω συμπυκνώσεως ($Na^+ > 144$ mEq/L)	6 (3.7%)	9 (4.2%)	6 (3.8%)	7 (6.5%)	5 (6.7%)
A_{tot} οξέωση	8 (4.9%)	9 (4.2%)	6 (3.7%)	4 (3.7%)	3 (4.0%)
Υπεραλβουμιναιμική οξέωση ($Alb > 49$ g/L)	2 (1.2%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.9%)	1 (1.3%)
Υπερφωσφαταιμική οξέωση ($P_i \geq 2$ mmol/L)	6 (3.7%)	8 (3.7%)	5 (3.1%)	3 (2.8%)	2 (2.7%)
A_{tot} αλκάλωση	95 (58.3%)	125 (58.4%)	93 (58.5%)	54 (50.0%)	34 (45.3%)
Υποαλβουμιναιμική αλκάλωση ($Alb < 38$ g/L)	80 (49.1%)	98 (45.8%)	78 (49.1%)	41 (37.9%)	31 (41.3%)
AG_{adj} οξέωση ($AG_{adj} > 17$ mEq/L)					

BE; έλλειμμα/περίσσεια βάσης. $[HCO_3^-]$; διπτανθρακικά. $PaCO_2$; μερική πίεση αρτηριακού CO_2 . SID; strong ion difference. SID_{eff} ; effective SID. Cl^-_{cor} ; χλώριο διορθωμένο για έλλειψη/περίσσεια νερού. SIG_{cor} ; SIG διορθωμένο για έλλειψη/περίσσεια νερού. A_{tot} ; ασθενή μη πτητικά οξέα.

*Οι ασθενείς με φυσιολογική τιμή $PaCO_2/[HCO_3^-]/BE$ ήταν οι ίδιοι με φυσιολογικές τιμές $PaCO_2/BE$.

Εφαρμογή της φυσικοχημικής προσέγγισης



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Σύμφωνα με τη φυσικοχημική προσέγγιση, οι διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας είναι αποτέλεσμα διαταραχής μίας ή περισσότερων ανεξάρτητων μεταβλητών (pCO_2 , SID, A_{tot}). Κατ' επέκταση, η μεταβολή των ανεξάρτητων μεταβλητών αποτελεί τη βάση για τη διαγνωστική προσέγγιση και τη θεραπευτική αντιμετώπιση των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας.

Όπως προαναφέρθηκε, οι διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας, διακρίνονται σε αναπνευστικές και μεταβολικές. Για τη διερεύνηση των αναπνευστικών διαταραχών, όπως παρουσιάζεται στην εικόνα 5, αξιολογείται η τιμή της pCO_2 .

Σχετικά με τη διερεύνηση των μεταβολικών διαταραχών προτείνονται τα εξής βήματα, σε συνδυασμό με τις εξισώσεις, όπως παρουσιάζονται στον πίνακα 6:

1^ο Βήμα: Να εκτιμηθεί και να αξιολογηθεί η τιμή της SID, SID_{eff} .

2^ο Βήμα: Να εκτιμηθεί η τιμή της συγκέντρωσης του $[Na^+]$ για ενδεχόμενη διαταραχή νερού

3^ο Βήμα: Να εκτιμηθεί και να αξιολογηθεί η συγκέντρωση του χλωρίου, $[Cl^-]_{corrected}$.

4^ο Βήμα: Να εκτιμηθεί και να αξιολογηθεί η συγκέντρωση των μη μετρούμενων ανιόντων, $[XA^-]_{corrected}$.

5^ο Βήμα: Να εκτιμηθούν οι τιμές των ασθενών μη πτητικών οξέων στον ορό, αλβουμίνης και φωσφόρου.

Πίνακας 5. Εξισώσεις που απαιτούνται για την εφαρμογή της φυσικοχημικής προσέγγισης στην κλινική πράξη.

ΕΞΙΣΩΣΕΙΣ

$$SID_{eff}(mEq/L) = [HCO_3^-] + (0.123 \times pH - 0.631) [Alb](g/l) + (0.309 \times pH - 0.469) [Pi](mmol/L)$$

$$[XA^-] = ([Na^+] + [K^+] + [Ca^{2+}] + [Mg^{2+}]) - [Cl^-] - SID_{eff}$$

$$[XA^-]_{corrected} = [XA^-]_{observed} \times ([Na^+]_{normal} / [Na^+]_{observed})$$

$$[Cl^-]_{corrected} = [Cl^-]_{observed} \times ([Na^+]_{normal} / [Na^+]_{observed})$$



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Παραδείγματα μεταβολικών διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας, οι οποίες ανιχνεύτηκαν με τη φυσικοχημική προσέγγιση σε ασθενείς με φυσιολογική τιμή BE και $[\text{HCO}_3^-]$, παρουσιάζονται στον Πίνακα 6 [24].

Στην περίπτωση 1 (τοξική επιδερμική νεκρόλυση), η SID είναι μειωμένη (32mEq/L), το οποίο είναι αποτέλεσμα συνδυασμού της χαμηλής συγκέντρωσης του $[\text{Na}^+]$ και της περίσσειας του χλωρίου. Η SID οξέωση αντισταθμίζεται από το αλκαλωτική επίδραση της υποαλβουμιναιμίας.

Πίνακας 6. Παραδείγματα μεταβολικών διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας όπου ανιχνεύθηκαν με τη φυσικοχημική προσέγγιση σε ασθενείς με φυσιολογική τιμή BE και $[\text{HCO}_3^-]$ [24].

PaCO_2 ; μερική πίεση αρτηριακού CO_2 . Pi; ανόργανος φώσφορος. Alb; αλβουμίνη ορού. $[\text{HCO}_3^-]$; διπτανθρακικά. AG; χάσμα ανιόντων. AG_{adj} ; AG διορθωμένο για συγκέντρωση αλβουμίνης. BE; έλλειμμα/περίσσεια βάσης. SID_{eff} ; effective strong ion difference. SIG; strong ion gap. SIG_{cor} ; SIG διορθωμένο για έλλειψη/περίσσεια νερού. Cl_{cor} ; χλώριο διορθωμένο για έλλειψη/περίσσεια νερού.

Περιστατικά				
	1	2	3	4
Μετρήσιμες μεταβλητές				
pH	7.43	7.38	7.42	7.40
PaCO_2 , mmHg	33	38	38	40
Na^+ , mEq/L	134	136	138	140
K^+ , mEq/L	4.3	4.6	4.8	5
Cl^- , mEq/L	105	105	103	101
Ca^{2+} , mEq/L	2.2	2.2	2.4	2.5
Mg^{2+} , mEq/L	1.7	1.8	1.8	2.0
Pi, mmol/L	1.0	1.0	0,8	1.3
Alb, g/L	32	34	32	38
Υπολογιζόμενες μεταβλητές (mEq/L)				
$[\text{HCO}_3^-]$	21	22	24	25
AG	12	14	16	20
AG_{adj}	14	15	18	21
BE	-2,6	-2.5	-0.1	-0.4
SID_{eff}	32	33	34	37
SIG	5	6	9	12
SIG_{cor}	5	7	10	12
Cl_{cor}	110	108	104	101



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Στην περίπτωση 2 (ουρολοίμωξη-σήψη), η SID σημειώνεται μειωμένη (34mEq/L), το οποίο είναι αποτέλεσμα συνδυασμού της χαμηλής συγκέντρωσης του $[Na^+]$, της περίσσειας του χλωρίου και της υψηλής τιμής του SIG. Η SID οξέωση αποκρύπτεται από τη συνυπάρχουσα υποαλβουμιναιμική αλκάλωση. Τόσο το χάσμα ανιόντων (AG) όσο και το AG_{adj} απέτυχαν να αναγνωρίσουν την οξέωση από τα μη μετρούμενα ανιόντα.

Στην περίπτωση 3 (λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος), η SID οξέωση είναι αποτέλεσμα της υψηλής τιμής του SIG και εξισορροπείται από την αλκαλωτική υποαλβουμιναιμία. Σε αυτό το παράδειγμα, μόνο η χρήση του AG_{adj} ανίχνευσε την υψηλή συγκέντρωση των μη μετρούμενων ανιόντων.

Στην περίπτωση 4 (πνευμονία – ΧΑΠ), η τιμή της SID ανιχνεύεται φυσιολογική. Αυτό προκύπτει από ταυτόχρονη και αντίθετη επίδραση του ελλείμματος του χλωρίου και της υψηλής τιμής του SIG. Σε αυτό το παράδειγμα, τόσο το AG όσο και το AG_{adj} αναγνώρισαν την οξέωση από την αυξημένη τιμή των μη μετρούμενων ανιόντων.

Συμπεράσματα

Η φυσικοχημική προσέγγιση είναι μία εναλλακτική προσέγγιση της οξεοβασικής ισορροπίας. Η αναφορά της μεθόδου στην βιβλιογραφία παρουσιάζει μία ανοδική πορεία, με τη δημοσίευση μιας σειράς μελετών που αναφέρονται στην διαγνωστική και προγνωστική δυνατότητα της μεθόδου.

Με τη φυσικοχημική προσέγγιση της οξεοβασικής ισορροπίας παρέχεται η δυνατότητα να ανιχνευθεί και να αξιολογηθεί κάθε επιμέρους συστατικό, ακόμα και στις περιπτώσεις των πιο σύνθετων διαταραχών. Επιπρόσθετα, παρέχονται πληροφορίες για την παθογένεια των μεταβολικών διαταραχών και δίνεται με αυτόν τον τρόπο η ευκαιρία για την κατάλληλη θεραπευτική παρέμβαση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Stewart PA (1981) How to understand acid-base. Elsevier New Work.



EEI



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

2. Stewart PA: Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol* 1983,61:1444-1461.
3. Stewart PA: Independent and dependent variables of acid-base control. *Respir Physiol* 1978,33:9-26.
4. Jones NL: A quantitative physicochemical approach to acid-base physiology. *Clin Biochem* 1990,23:189-195.
5. Figge J, Rossing TH, Fencl V: The role of serum proteins in acid-base equilibria. *J Lab Clin Med* 1991,117:453-467.
6. Figge J, Mydosh T, Fencl V: Serum proteins and acid-base equilibria: a follow-up. *J Lab Clin Med* 1992,120:713-719.
7. Fencl V, Leith DE: Stewart's quantitative acid-base chemistry: applications in biology and medicine. *Respir Physiol* 1993,91:1-16.
8. Constable PD: A simplified strong ion model for acid-base equilibria: application to horse plasma. *Journal of applied physiology* 1997,83:297-311.
9. Constable PD: Total weak acid concentration and effective dissociation constant of nonvolatile buffers in human plasma. *Journal of applied physiology* 2001,91:1364-1371.
10. Staempfli HR, Constable PD: Experimental determination of net protein charge and A(tot) and K(a) of nonvolatile buffers in human plasma. *Journal of applied physiology* 2003,95:620-630.
11. Watson PD: Modeling the effects of proteins on pH in plasma. *Journal of applied physiology* 1999,86:1421-1427.
12. Anstey CM: Comparison of three strong ion models used for quantifying the acid-base status of human plasma with special emphasis on the plasma weak acids. *Journal of applied physiology* 2005,98:2119-2125.
13. Corey HE: Stewart and beyond: new models of acid-base balance. *Kidney international* 2003,64:777-787.
14. Story DA: Bench-to-bedside review: a brief history of clinical acid-base. *Critical care* 2004,8:253-258.
15. Morgan TJ: The meaning of acid-base abnormalities in the intensive care unit: part III -- effects of fluid administration. *Critical care* 2005,9:204-211.
16. Corey HE: Bench-to-bedside review: Fundamental principles of acid-base physiology. *Critical care* 2005,9:184-192.
17. Gunnerson KJ: Clinical review: the meaning of acid-base abnormalities in the intensive care unit part I - epidemiology. *Critical care* 2005,9:508-516.
18. Story DA, Kellum JA: New aspects of acid-base balance in intensive care. *Current opinion in anaesthesiology* 2004,17:119-123.
19. Kaplan LJ, Frangos S: Clinical review: Acid-base abnormalities in the intensive care unit -- part II. *Critical care* 2005,9:198-203.



EEI

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

20. Morgan TJ: The Stewart approach--one clinician's perspective. *The Clinical biochemist Reviews / Australian Association of Clinical Biochemists* 2009,30:41-54.
21. Rastegar A: Clinical utility of Stewart's method in diagnosis and management of acid-base disorders. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2009,4:1267-1274.
22. Kellum JA: Determinants of blood pH in health and disease. *Critical care* 2000,4:6-14.
23. Fencil V, Jabor A, Kazda A, Figge J: Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000,162:2246-2251.
24. Antonogiannaki EM, Mitrouska I, Amargianitakis V, Georgopoulos D: Evaluation of acid-base status in patients admitted to ED- physicochemical vs traditional approaches. *Am J Emerg Med* 2015,33: 378-382.
25. Fidkowski C, Helstrom J: Diagnosing metabolic acidosis in the critically ill: bridging the anion gap, Stewart, and base excess methods. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie* 2009,56:247-256.
26. Moviat M, van Haren F, van der Hoeven H: Conventional or physicochemical approach in intensive care unit patients with metabolic acidosis. *Critical care* 2003,7:R41-45.
27. Kellum JA, Bellomo R, Kramer DJ, Pinsky MR: Etiology of metabolic acidosis during saline resuscitation in endotoxemia. *Shock* 1998,9:364-368.
28. Waters JH, Miller LR, Clack S, Kim JV: Cause of metabolic acidosis in prolonged surgery. *Crit Care Med* 1999,27:2142-2146.
29. Hatherill M, Waggle Z, Purves L, Reynolds L, Argent A: Mortality and the nature of metabolic acidosis in children with shock. *Intensive Care Med* 2003,29:286-291.
30. Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, Finsterer U: Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1999,90:1265-1270.
31. Hayhoe M, Bellomo R, Liu G, McNicol L, Buxton B: The aetiology and pathogenesis of cardiopulmonary bypass-associated metabolic acidosis using polygeline pump prime. *Intensive Care Med* 1999,25:680-685.
32. Deusch E, Gamsjager T, Kress HG, Kozek-Langenecker SA: Binding of hydroxyethyl starch molecules to the platelet surface. *Anesthesia and analgesia* 2003,97:680-683.
33. Wilkes NJ, Woolf R, Mutch M, Mallett SV, Peachey T, Stephens R, Mythen MG: The effects of balanced versus saline-based hetastarch and crystalloid solutions on acid-base and electrolyte status and gastric mucosal perfusion in elderly surgical patients. *Anesthesia and analgesia* 2001,93:811-816.
34. Gan TJ, Bennett-Guerrero E, Phillips-Bute B, Wakeling H, Moskowitz DM, Olufolabi Y, Konstadt SN, Bradford C, Glass PS, Machin SJ, Mythen MG: Hextend, a physiologically balanced plasma expander for large volume use in major surgery: a randomized phase III clinical trial. Hextend Study Group. *Anesthesia and analgesia* 1999,88:992-998.



EEI

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

35. Williams EL, Hildebrand KL, McCormick SA, Bedel MJ: The effect of intravenous lactated Ringer's solution versus 0.9% sodium chloride solution on serum osmolality in human volunteers. *Anesthesia and analgesia* 1999,88:999-1003.
36. Gunnerson K, Nattachai S, Kellum J: Is there difference between strong ion gap in healthy volunteers and intensive care unit patients. *Journal of critical care* 2010,25:520-524.
37. Kellum JA, Kramer DJ, Pinsky MR: Strong ion gap: a methodology for exploring unexplained anions. *Journal of critical care* 1995,10:51-55.
38. Cusack RJ, Rhodes A, Lochhead P, Jordan B, Perry S, Ball JA, Grounds RM, Bennett ED: The strong ion gap does not have prognostic value in a mixed medical/surgical adult ICU. *Intensive Care Med* 2002,28:864-869.
39. Wilkes P: Hypoproteinemia, strong-ion difference, and acid-base status in critically ill patients. *Journal of applied physiology* 1998,84:1740-1748.
40. Forni LG, McKinnon W, Hilton PJ: Unmeasured anions in metabolic acidosis: unravelling the mystery. *Critical care* 2006,10:220.
41. Forni LG, McKinnon W, Lord GA, Treacher DF, Peron JM, Hilton PJ: Circulating anions usually associated with the Krebs cycle in patients with metabolic acidosis. *Critical care* 2005,9:R591-595.
42. Kellum JA, Bellomo R, Kramer DJ, Pinsky MR: Hepatic anion flux during acute endotoxemia. *J Appl Physiol* 1978,6:2212-2217.
43. Kirschbaum B: Increased anion gap after liver transplantation. *Am J Med Sci* 1997,312:107-110.
44. Rocktaeschel J, Morimatsu H, Uchino S, Bellomo R: Unmeasured anions in critically ill patients: can they predict mortality? *Crit Care Med* 2003,31:2131-2136.
45. Balasubramanyan N, Havens PL, Hoffman GM: Unmeasured anions identified by the Fencl-Stewart method predict mortality better than base excess, anion gap, and lactate in patients in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 1999,27:1577-1581.
46. Kaplan LJ, Kellum JA: Initial pH, base deficit, lactate, anion gap, strong ion difference, and strong ion gap predict outcome from major vascular injury. *Crit Care Med* 2004,32:1120-1124.
47. Dondorp AM, Chau TT, Phu NH, Mai NT, Loc PP: Undetected acids of strong prognostic significance in severe malaria. *Crit Care Med* 2004,32:1683-1688.
48. Durward A, Tibby SM, Skellett S, Austin C, Anderson D, Murdoch IA: The strong ion gap predicts mortality in children following cardiopulmonary bypass surgery. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2005,6:281-285.
49. Mecher C, Rackow EC, Astiz ME, Weil MH: Unaccounted for anion in metabolic acidosis during severe sepsis in humans. *Crit Care Med* 1991,19:705-711.
50. Kellum JA: Disorders of acid-base balance. *Crit Care Med* 2007,35:2630-2636.



EEI



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

51. Dorward WV, Chalmers L: Comparison of methods for calculating serum osmolality from chemical concentrations, and the prognostic value of such calculations. *Clinical chemistry* 1975,21:190-194.
52. Durward A, Skellett S, Mayer A, Taylor D, Tibby SM, Murdoch IA: The value of the chloride: sodium ratio in differentiating the aetiology of metabolic acidosis. *Intensive Care Med* 2001,27:828-835.
53. Gunnerson KJ, Saul M, He S, Kellum JA: Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Critical care* 2006,10:R22.
54. Kaplan LJ, Kellum JA: Comparison of acid-base models for prediction of hospital mortality after trauma. *Shock* 2008,29:662-666.
55. Martin M, Murray J, Berne T, Demetriades D, Belzberg H: Diagnosis of acid-base derangements and mortality prediction in the trauma intensive care unit: the physiochemical approach. *The Journal of trauma* 2005,58:238-243.
56. Dubin A, Meneses MM, Masevicius FD, Moseinco MC, Kutscherauer DO, Ventrice E, Laffaire E, Estenssoro E: Comparison of three different methods of evaluation of metabolic acid-base disorders. *Crit Care Med* 2007,35:1264-1270.