

PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECT OF METABOLIC
ACID-BASE DISORDERS*PATOFIZIOLOŠKI ASPEKT METABOLIČKIH
ACIDOBAZNIH POREMEĆAJA*Jelena Nešović-Ostojić¹¹ University of Belgrade, Faculty of Medicine, Institute of pathophysiology, Serbia

Correspondence: jelnes@eunet.rs

ABSTRACT

Maintaining the arterial pH values (in normal range of 7,35-7,45) is one of the main principles of homeostasis. Regulatory responses, including chemical buffering (extracellular, intracellular, skeletal), the regulation of pCO₂ by the respiratory system, and the regulation of [HCO₃⁻] by the kidneys, act in concert to maintain normal arterial pH value. The main extracellular chemical buffer is bicarbonate-carbonic acid buffer system. The kidneys contribute to the regulation of hydrogen (and bicarbonate) in body fluids in two ways. Proximal tubules are important in bicarbonate reabsorption and distal tubules excrete hydrogen ion (as ammonium ion or titratable acid). There are four simple acid-base disorders: metabolic acidosis and metabolic alkalosis; respiratory acidosis and respiratory alkalosis. Metabolic acidosis can occur because of an increase in endogenous acid production (such as lactate and ketoacids), loss of bicarbonate (as in diarrhea), or accumulation of endogenous acids (as in renal failure). Metabolic acidosis can also be with high and normal (hyperchloremic metabolic acidosis) anion gap. Renal tubular acidosis (RTA) is a form of hyperchloremic metabolic acidosis which occurs when the renal damage primarily affects tubular function. The main problem in distal RTA is reduced H⁺ excretion in distal tubule. Type 2 RTA is also called proximal RTA because the main problem is greatly impaired reabsorption of bicarbonate in proximal tubule. Impaired cation exchange in distal tubule is the main problem in RTA type 4. Metabolic alkalosis occurs as a result of net gain of [HCO₃⁻] or loss of nonvolatile acid from extracellular fluids. Metabolic alkalosis can be associated with reduced or increased extracellular volume.

Keywords:metabolic acidosis,
RTA,
metabolic alkalosis

SAŽETAK

Održavanje normalnih vrednosti pH krvi (u uskom opsegu od 7,35 do 7,45) jedan je od osnovnih principa homeostaze, što je omogućeno prisustvom kompleksnih mehanizama koji uključuju hemijske pufere (ekstraćelijske, intraćelijske i skeletne), regulaciju parcijalnog pritiska ugljen-dioksida ($p\text{CO}_2$) u krvi pomoću respiratornog sistema i regulaciju koncentracije bikarbonatnih jona $[\text{HCO}_3^-]$ putem bubrega. Najvažniji puferski par ekstraćelijske tečnosti predstavljen je interakcijom bikarbonatnih jona sa ugljenom kiselinom (H_2CO_3) i CO_2 gasom. Bubrež je glavni organ za regulisanje koncentracije bikarbonata u krvi. On reapsorbuje skoro svu količinu filtriranog bikarbonata (proksimalni tubul) i izlučuje kiseline, pri čemu se regeneriše bikarbonat koji je izgubljen iz tela ili razložen dejstvom jakih kiselina (distalni tubul). Postoje četiri osnovna tipa poremećaja acidobazne ravnoteže: metabolička acidoza i alkalozia i respiratorna acidoza i alkalozia. Metabolička acidoza može da nastane zbog proizvodnje endogenih kiselina (laktatna acidoza, ketoacidoza) ili unosa nekih toksina, gubitka bikarbonata (kao u slučaju dijareje) ili zbog zadržavanja endogeno nastalih kiselih proizvoda (kao u bubrežnoj insuficijenciji). Metabolička acidoza može da bude sa povećanim (hiperhloremijska) i normalnim hloridom u plazmi. Renalna tubulska acidoza (RTA) pripada hiperhloremijskoj metaboličkoj acidozi, koja nastaje kada bubrežno oštećenje zahvata pretežno tubule. Osnovni problem u distalnoj RTA (dRTA) je smanjena ekskrecija jona hidrogena (H^+) u distalnom delu nefrona. Tip 2 RTA naziva se još i proksimalna renalna tubulska acidoza (pRTA), zato što je glavni problem u značajno oštećenoj reapsorpciji bikarbonata u proksimalnim tubulima. U tipu RTA glavni problem predstavlja slabost katjonske izmene u distalnim tubulima, praćena smanjenom sekrecijom H^+ i kalijuma (K^+). Metabolička alkalozia nastaje kao posledica povećanja bikarbonata u plazmi ili smanjenja kiselog sadržaja. Može da bude sa smanjenim ili povećanim ekstraćelijskim volumenom.

Ključne reči:

metabolička acidoza,
RTA,
metabolička alkalozia

Održavanje normalnih vrednosti pH krvi (u uskom opsegu od 7,35 do 7,45) (1, 2) jedan je od osnovnih principa homeostaze. Hidrogen jon (H^+) je najmanji jon (proton) sa radijusom $10^{-9}\mu\text{m}$ i, kao takav, predstavlja vrlo reaktivnu komponentu koja lako učestvuje u nastanku elektrostatičkih interakcija između različitih hemijskih grupa unutar makromolekula. Vitalno važni proteini kao što su enzimi, transporteri, jonski kanali, peptidni hormoni, hormonski receptori, itd., veoma su osetljivi na sistemске promene koncentracije $[\text{H}^+]$ (3). Serumske promene u $[\text{H}^+]$ dovode do rasturanja tercijarne i kvaternerne strukture proteina.

Koncentracija $[\text{H}^+]$ u biološkim sistemima veoma je mala, posebno ako se poredi sa drugim jonima koji su prisutni u telesnim tečnostima (npr. prosečna ekstraćelijska jona $[\text{K}^+]$ je oko 4 mmol/l, a ekstraćelijska koncentracija jona $[\text{H}^+]$ 0,00004 mmol/l) (4). Pošto je nepodesno izražavati $[\text{H}^+]$ u mmol/l, dogovoreno je da se $[\text{H}^+]$ izražava kao pH (engl. potential of hydrogen) vrednost.

Vrednost pH predstavlja negativni dekadni logaritam koncentracije vodonikovih jona ($-\log [\text{H}^+]$) (5).

Održavanje pH vrednosti u normalnom opsegu omogućeno je prisustvom kompleksnih mehanizama koji uključuju hemijske pufere (ekstraćelijske, intraćelijske i skeletne), regulaciju parcijalnog pritiska ugljen-dioksida ($p\text{CO}_2$) u krvi pomoću respiratornog sistema i regulaciju koncentracije bikarbonatnih jona $[\text{HCO}_3^-]$ putem bubrega (6). Pufferi predstavljaju rastvorenje koji sadrže slabu kiselinu i njen anjon (bazu) ili slabu bazu i njenu kiselinu, a njihovo osnovno svojstvo je da mogu da se odupru promeni pH

po dodavanju jake kiseline ili baze.

Tradicionalni pristup acidobaznim poremećajima zasnovan je na: 1) Lovri-Bronstedovoj (Lowry-Bronsted) teoriji, po kojoj su kiseline definisane kao jedinjenja koja su sposobna da doniraju protone i 2) glavnoj ulozi bikarbonatnog pufera u odražavanju acidobazne ravnoteže. Kvalitativno, ovaj pristup polazi od pretpostavke da su komponente bikarbonatnog pufera $[\text{HCO}_3^-]$ i $p\text{CO}_2$ u ravnoteži sa nekarbonatnim puferima (albumin, fosfati, hemoglobin) (7).

Puferski sistem bikarbonat-ugljena kiselina

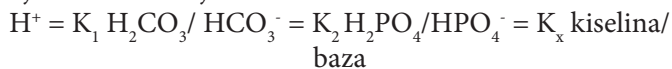
Najvažniji puferski par ekstraćelijske tečnosti predstavljen je interakcijom bikarbonatnih jona sa ugljenom kiselinom i CO_2 gasom ($\text{H}^+ + \text{HCO}_3^- \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$). Količina rastvorenog CO_2 u krvi u fiziološkim uslovima prevazilazi količinu H_2CO_3 za oko 800:1. Zbog toga se u ekvilibrijumu H_2CO_3 može zameniti izrazom $\alpha p\text{CO}_2$:

$$\text{pH} = \text{pK}' + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\alpha p\text{CO}_2]}$$

gde je vrednost za pK' (izmenjena konstanta disocijacije ugljene kiseline jer se sada odnosi na obe rastvorene komponente CO_2 i HCO_3^-), ugljene kiseline u plazmi na telesnoj temperaturi 6,1. Faktor α predstavlja proizvod rastvorljivosti za CO_2 u vodi plazme na telesnoj temperaturi i iznosi 0,03, $[\text{HCO}_3^-]$ je koncentracija bikarbonata u arterijskoj krvi i iznosi približno 24 mmol/l, a $p\text{CO}_2$ predstavlja parcijalni pritisak CO_2 u arterijskoj krvi koji je oko 40 mm Hg, pa je u normalnim okolnostima odnos $[\text{HCO}_3^-]/[\alpha p\text{CO}_2] = 20/1$. Ova jednačina predstavlja Hen-

derson-Haselbalhovu (Hasselbalch) jednačinu, koja je veoma važna jer predstavlja odnos tri osnovna parametra koja se određuju pri proceni acidobaznog statusa (8, 9).

Višestruki puferški parovi koegzistiraju u svakom telesnom odeljku, izloženi istoj $[H^+]$ i stoga uzajamno deluju u dinamičkoj ravnoteži:

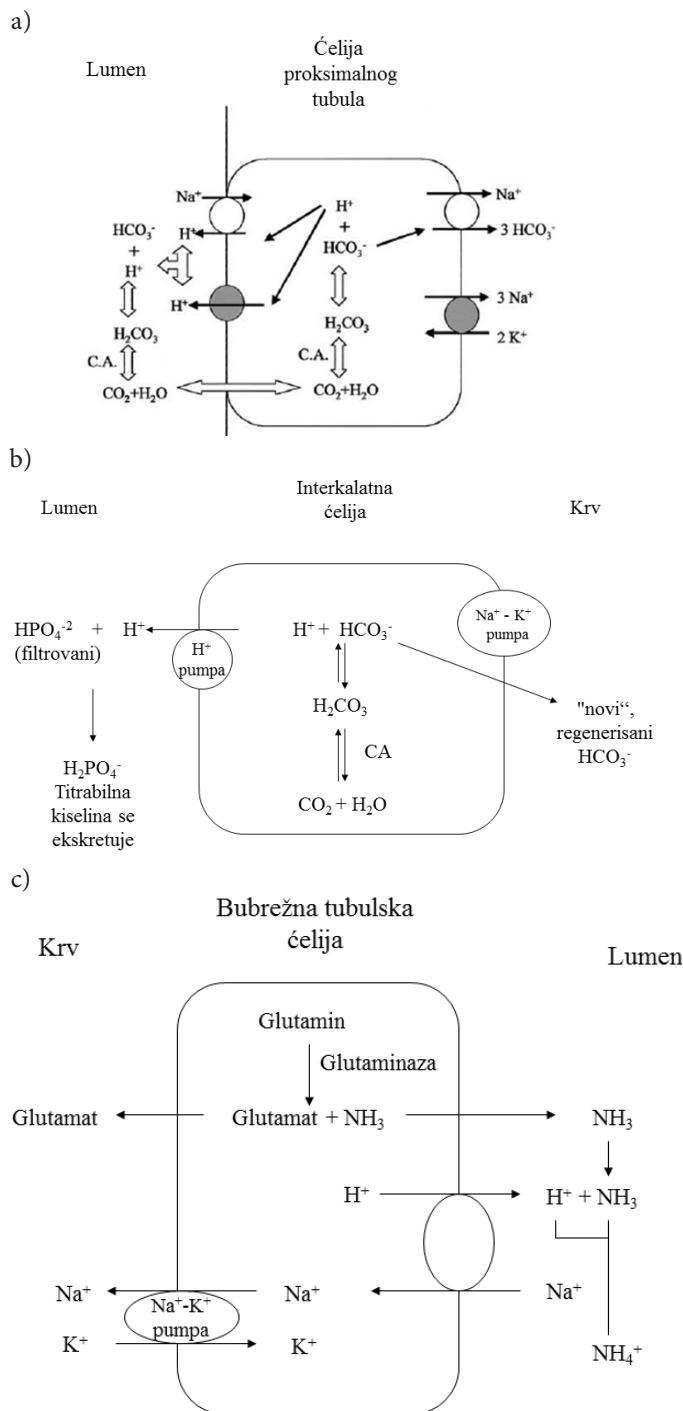


Ovaj odnos je poznat kao izohidričan princip i pokazuje da ma koja promena $[H^+]$ izaziva paralelne promene u odnosu svakog puferškog para u svakom odeljku tečnosti (10). Acidobazni puferi najefektivnije minimiziraju pH promene u pH opsegu blizu njihove pK. Kada je pH = pK, puferški par je disociran 50%, tj. molarna koncentracija konjugovane kiseline jednaka je molarnoj koncentraciji baze. Međutim, $[HCO_3^-]/pCO_2$ puferški par je izuzetak. On efektivno funkcioniše u fiziološkom opsegu pH, uprkos njegovoj pK od samo 6,1. Objašnjenje zašto ovaj pufer radi efektivno u višem pH opsegu leži u tome što je pCO_2 nezavisno regulisan respiracijom (11). Puferški potencijal $pCO_2/[HCO_3^-]$ puferškog para zapravo je vezan za činjenicu da postoji u jednom otvorenom sistemu u kome respiracija može nezavisno da reguliše pCO_2 . Koncentracija jona vodonika u plazmi u bilo kom momentu je funkcija odnosa pCO_2 i $[HCO_3^-]$. Zbog toga se promena pH plazme dešava zbog promene pCO_2 ili $[HCO_3^-]$, ili oba zajedno. U odsustvu nezavisne respiratorne regulacije, ovaj puferški sistem je neefikasan u fiziološkom pH opsegu.

Po akutnom kiselom opterećenju, približno 42% neutrališe se bikarbonatnim puferom. Približno 1% kiselog opterećenja puferuje se ekstraćelijskim belančevinama, a preostalih 75% u ćelijama (eritrociti, parenhimatozne ćelije) i kostima. Po akutnom alkalnom opterećenju 68% se puferuje u ekstraćelijskoj tečnosti, a 32% ćelijskim i skeletnim mehanizmima (6).

Uloga respiratornog sistema u održavanju acidobazne ravnoteže

Primarni senzori uloge ventilacije u odražavanju acidobazne ravnoteže su centralni hemoreceptori (blizu ventrolateralne površine medule) i reaguju na promene pH intersticijalne moždane tečnosti (12). Hematoencefalna barijera je nepropustljiva za H^+ , ali je propustljiva za CO_2 . Ugljen-dioksid koji prođe ovu barijeru u intersticijumu ponovo reaguje sa H_2O , pri čemu nastaje H_2CO_3 , koja onda disocira na H^+ i HCO_3^- . Vodonik zatim direktno deluje na centralne hemoreceptore, pri čemu dolazi do hiperventilacije (13). Sekundarni receptori su karotidna i aortna telašca, koja podešavaju ventilaciju u odgovoru na krvnu hipoksiju i acidozu. Ovi respiratorni odgovori potpuno su razvijeni za 12-24 časa. Brzina eliminacije CO_2 preko pluća jednaka je proizvodu alveolarne ventilacije i alveolarne koncentracije CO_2 . Parcijalni pritisak ugljen-dioksida u plazmi je direktno srazmeran proizvodnji CO_2 , a obrnuto srazmeran alveolarnoj ventilaciji (14).



Slika 1. Uloga pojedinih delova nefrona u održavanju acidobazne ravnoteže; a) reapsorpcija bikarbonata u proksimalnom tubulu b) ekskrecija vodonikovih jona u distalnom tubulu c) stvaranje amonijaka u proksimalnom tubulu. CA, ugljena anhidraza.

Uloga bubrega u održavanju acidobazne ravnoteže

Bubreg je glavni organ za regulisanje koncentracije bikarbonata u krvi. On reapsorbuje skoro svu količinu filtriranog bikarbonata (proksimalni tubul) (slika 1a) i izlučuje kiseline, pri čemu se regeneriše bikarbonat koji je izgubljen iz tela ili razložen dejstvom jakih kiselina (distalni tubul) (slika 1b, c) (15, 16). Bubrežni odgovor počinje odmah, ali se njegovi efekti primećuju tek za nekoliko sati ili dan-dva.

Bubrežna ekskrecija H⁺ i regeneracija HCO₃⁻

U normalnim okolnostima, renalne tubulske ćelije u skoro svim delovima nefrona stvaraju i sekretuju H⁺ u intratubulski lumen. Joni vodonika se stvaraju u tubulskim ćelijama disocijacijom ugljene kiseline, koja nastaje iz CO₂ i H₂O, u reakciji koju katalizuje ugljena anhidraza (engl. carbonic anhydrase, CA) (**slika 1a, b, c**). U lumenu tubula sekretovani H⁺ mogu da reaguju sa HCO₃⁻, amonijakom (NH₃) ili hidrogen-fosfatom (HPO₄²⁻). Sekretovani H⁺ zapravo služi da sačuva (reapsorpcijom) filtrirani HCO₃⁻ i da ekskretuje višak kiselina u formi jona amonijuma (NH₄⁺) ili titrabilnih kiselina (H₂PO₄⁻). Urinarna ekskrecija NH₄⁺ je obično dva puta veća od ekskrecije titrabilnih kiselina (17). Jon amonijuma prvenstveno nastaje iz metabolizma glutamina u proksimalnim tubulskim ćelijama, a zatim se sekretuje u lumen proksimalnog tubula i dolazi u lumen debelog ascendentnog kraka Henleove petlje, gde se reapsorbuje preko ćelija ovog dela nefrona u intersticijum i bubrežnu medulu (**slika 1c**). Iz intersticijuma (gde su NH₄⁺ i NH₃ u ravnoteži), NH₃ može da difundira u lumen sabirnih kanala, gde reaguje sa sekretovanim H⁺ da bi se izlučio putem urina (18). Kapacitet bubrege da stvara NH₃/NH₄⁺ i ekskretuje višak kiselina u hroničnoj acidozi povećava se četiri puta. Puferske baze u tubulskoj tečnosti (uglavnom NH₃ i HPO₄²⁻) omogućavaju ekskreciju viška kiselina, bez značajnog sniženja pH vrednosti urina. S obzirom na to da se puferske baze iscrpljuju kako se ide ka kraju nefrona, pH urina značajno pada. Najniža vrednost pH urina je 4,5. Za svaki ekskretovan H⁺ u formi titrabilne kiseline (npr. H₂PO₄⁻) ili (NH₄⁺), krvi se dodaje jedan "novi", tj. regenerisani HCO₃⁻ (**slika 1b**) (19, 20). Taj "novi" HCO₃⁻ povećava telesnu rezervu puferskih baza. U stabilnim stanjima, HCO₃⁻ se stvara u bubrezima istom brzinom kojom se on troši za pufersanje kiselina stvorenih u metabolizmu. Uloga bubrege u održavanju acidobazne ravnoteže može se sumirati rečima da bubrezi održavaju adekvatan nivo puferskih baza u telesnim tečnostima. Kada postoji deficit HCO₃⁻ (u slučajevima metaboličke acidoze), bubrezi stvaraju "nov", tj. regenerišu HCO₃⁻ kao deo istog procesa kojim se ekskretuju kiseline. Kada postoji višak HCO₃⁻ (vegetarijanska ishrana, administracija citrata pri transfuzijskim reakcijama), zdravi bubrezi funkcionišu kao sistem preliivanja, tj. višak HCO₃⁻ se jednostavno eliminiše putem urina. Veličina sekrecije H⁺ iz tubulskih ćelija zavisi od intenziteta intraćelijske acidoze ([H⁺]). Stvaranje i sekrecija NH₄⁺ u hroničnoj acidozi može da bude četiri puta povećana u odnosu na normalno stanje. Iz ovoga proizilazi da će se u slučaju normalne bubrežne funkcije, u acidozi ekskrecija kiselina i stvaranje (regenerisanog) HCO₃⁻ povećati nekoliko puta. U hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji kapacitet preostalih nefrona da ekskretuju kiselinu i regenerišu bikarbonat takođe je nekoliko puta povećan. Broj tih preostalih nefrona, međutim, ne mora da bude dovoljan za održavanje acidobazne ravnoteže i zato kod ovih pacijenata dolazi do razvoja metaboličke acidoze.

Acidobazna pravila

Iz Henderson-Haselbalhove jednačine mogu se izvesti neka acidobazna pravila.

1. Promene [HCO₃⁻] u krvi dovode do promena u vrednosti pH u istom pravcu (tj. postoji direktan odnos), dok promene u pCO₂ dovode do promena u vrednosti pH u suprotnom pravcu (tj. postoji inverzan odnos) (**tabela 1**).
2. Promene u brojiocu acidobazne frakcije (HCO₃⁻/α pCO₂) kompenzovane su promenama u imeniocu spomenute frakcije u istom pravcu. Promene u imeniocu HCO₃⁻/α pCO₂ izraza kompenzovane su promenama u brojiocu datog izraza u istom pravcu. Ako, na primer, dođe do povećanja pCO₂ (ime-nilac), kompenzatorno će se povećati HCO₃⁻ (brojilac). Ove kompenzatorne promene predstavljaju pokušaj sistema da se odupre promeni pH vrednosti i održi acidobaznu frakciju (HCO₃⁻/α pCO₂) blizu normalne vrednosti od 20:1.
3. Poremećaji koji su prvenstveno izazvani promenama u koncentraciji HCO₃⁻ nazivaju se metabolički acidobazni poremećaji, a oni koji su prvenstveno izazvani promenama u pCO₂, nazivaju se respiratorni acidobazni poremećaji.
4. Kompenzacija pojedinačnih acidobaznih poremećaja nije nikad potpuna, tako da se u slučaju pojedinačnih poremećaja pH vrednost (i acidobazna frakcija) nikad ne vraćaju na apsolutno normalne vrednosti. Ako pacijent ima poremećene vrednosti pCO₂ i HCO₃⁻, a normalne vrednosti pH, to znači da je kod njega prisutno više od jednog acidobaznog poremećaja (tj. da pacijent ima mešoviti acidobazni poremećaj) (21).

Tabela 1. Promene parametara pH, pCO₂ i [HCO₃⁻] u osnovnim acido-baznim poremećajima.

Tip acido-baznog poremećaja	pH	pCO ₂	[HCO ₃ ⁻]
Metabolička acidoza	↓	↓	↓*
Metabolička alkalozia	↑	↑	↑*
Respiratorna acidoza	↓	↑*	↑
Respiratorna alkalozia	↑	↓*	↓

* označava osnovnu promenu

Parametri koji se određuju pri postavljanju dijagnoze poremećaja acidobazne ravnoteže

Arterijske gasne analize - pCO₂, pH i HCO₃⁻. Jedan od načina provere tačnosti arterijske gasne laboratorije je upotreba nomograma, na kome se tri varijable nalaze spojene na pravu liniju (acidobazni nomogram). Bazni eksces predstavlja količinu kiseline (u mmol/l) koja je potrebna da vrati pH krvi (1 L) na normalnu vrednost pri pCO₂ od

40 mm Hg (22). Standardni bikarbonat predstavlja izračunatu koncentraciju bikarbonata potrebnu da koriguje $p\text{CO}_2$ u uzorku na 40 mm Hg (22). Metabolička acidoza povećava koncentraciju $[\text{K}^+]$ u plazmi, dok metabolička alkalozna ima suprotan efekat. Anjonska praznina ili anjonski zjap (engl. anionic gap, AG), predstavlja koncentraciju anjona u plazmi koji se ne mere (anjonski proteini, anjonski kiseli organski radikali, sulfati i fosfati).

$$\text{anjonska praznina} = \text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) \quad (23, 24, 25)$$

Anjonska praznina je normalno 8-16 mmol/l. Povećanje anjonske praznine predstavlja povećanje nemerene koncentracije kiselih anjona koji ekvimolarno smanjuju koncentraciju bikarbonata.

Postoje četiri osnovna tipa poremećaja acidobazne ravnoteže: metabolička acidoza i alkalozna i respiratorna acidoza i alkalozna (26).

Metabolička acidoza

Pri evaluaciji acidobaznih poremećaja uvek se računa AG. Kada se u ekstraćelijskoj tečnosti povećavaju anjoni kiseline (npr. acetoacetati i laktati) AG raste, pri čemu nastaje metabolička kiselina sa povećanim anjonskim zjapom. Povećanje AG najviše nastaje zbog povećanja nemeranih anjona, a mnogo ređe zbog smanjenja nemeranih katjona (kalcijum, magnezijum, kalijum) (27). Osim toga, AG može da se povećava zbog povećanja anjona koji vode poreklo od albumina (zbog povećanja koncentracije albumina, ili u alkalozni, gde dolazi do promene u naelektrisanju albumina).

U slučaju normalne koncentracije serumskih albumina, do povećanja AG obično dolazi zbog nehloridnih kiselina koje sadrže neorganske (fosfati, sulfati), organske (ketokiseline, laktati, uremijski organski anjoni), egzoge-

Tabela 2. Klasifikacija metaboličke acidoze na osnovu patofizioloških mehanizama nastanka

- Metabolička acidoza nastala zbog povećanja vodonikovih jona zbog povećane produkcije (ili dodavanja) kiselina ili zbog smanjenog izlučivanja kiselina
 - uremička acidoza
 - laktatna acidoza
 - dijabetička ketoacidoza
 - administracija NH_4Cl , HCl
 - ingestija ili intoksikacija metanolom, etilen glikolom, paraldehydom, salicilatima
- Metabolička acidoza nastala zbog hroničnog gubitka bikarbonata bubrežnim ili vanbubrežnim putem
 - bubrežna tubulska acidoza
 - dijareja
 - pankreasna fistula
 - ureterosigmoidostomija

ne (salicilati ili ingestirani toksini koji imaju za posledicu stvaranje organskih kiselina) anjone. Koncentracija bikarbonatnih jona pada ispod 15 mmol/l, a AG je retko iznad 20 mmol/l.

U metaboličkoj acidozi dolazi do smanjenja pH vrednosti, prvenstveno zbog smanjenja HCO_3^- , a smanjenje $p\text{CO}_2$ je rezultat kompenzatornog odgovora respiratornog sistema (u acidozi dolazi do hiperventilacije koja za posledicu ima smanjenje $p\text{CO}_2$ u krvi) (**tabela 1**). Metabolička acidoza može da se podeli na osnovu patofizioloških mehanizama koji dovode do acidoze (**tabela 2**). Ona može da nastane zbog proizvodnje endogenih kiselina (laktatna acidoza, ketoacidoza) ili unosa nekih toksina, gubitka bikarbonata (kao u slučaju dijareja) ili zbog zadržavanja endogeno nastalih kiselih proizvoda (kao u bubrežnoj insuficijenciji) (27). Još jedna često korišćena klasifikacija metaboličkih acidoza zasniva se na tipu metaboličke acidoze (tj. da li dolazi do povećanja anjonskog zjapa ili ne) (21) (**tabela 3**).

Metabolička acidoza značajno utiče na respiratorni, srčani i nervni sistem. Smanjenje pH vrednosti dovodi do povećanja plućne ventilacije, posebno disajnog volumena i Kusmaulovog (Kussmaull) disanja. Prisutne su periferna arterijska vazodilatacija i centralna vazokonstrikcija. Dolazi do depresije centralnog nervnog sistema, zajedno sa glavoboljom, letargijom, stuporom i, u nekim slučajevima, komom.

Metabolička acidoza sa povećanim anjonskim zjapom

Četiri osnovna uzroka acidoze sa povećanim AG su laktatna acidoza, ketoacidoza, ingestirani toksini i akutna i hronična bubrežna insuficijencija (28) (**tabela 3**).

Tabela 3. Podela metaboličke acidoze na osnovu vrednosti anjonskog zjapa (AG)

- Metabolička acidoza sa normalnim anjonskim zjapom (hiperhloremička metabolička acidoza)
 - proksimalna i distalna tubulska acidoza
 - dijareja
 - pankreasna fistula
 - ureterosigmoidostomija
 - administracija HCl ili njenog ekvivalenta
- Metabolička acidoza sa povećanim anjonskim zjapom
 - dijabetička ketoacidoza
 - laktatna acidoza
 - uremička acidoza
 - ingestija ili intoksikacija metanolom, etilen glikolom, paraldehydom, salicilatima
 - alkoholna ketolaktatna acidoza

Bubrežna insuficijencija

Hiperhloremijska metabolička acidoza, koja prati bubrežnu insuficijenciju umerenog stepena, u uznapredovaloj bubrežnoj insuficijenciji pretvara se u metaboličku acidozu sa povećanim AG. Patogeneza podrazumeva lošu filtraciju i reapsorpciju organskih anjona. Kako napreduje bubrežna bolest, broj funkcionalnih nefrona se smanjuje i onemogućava izlučivanje H^+ . Uremijska acidoza se stoga karakteriše smanjenjem stvaranja i sekrecije NH_4^+ , najvećim delom zbog smanjenja bubrežnog tkiva (29).

Hiperhloremijska metabolička acidoza (sa normalnim AG)

Do gubljenja alkalnog sadržaja iz gastrointestinalnog trakta (GIT) može da dođe u slučajevima dijareje ili usled gubitka bubrežnog porekla (renalna tubulska acidoza) (21). U ovim slučajevima, recipročne promene u koncentraciji $[Cl^-]$ i $[HCO_3^-]$ rezultiraju normalnim AG. U dijareji stolica sadrži veći sadržaj $[HCO_3^-]$ i dekomponovanog $[HCO_3^-]$ nego plazma, pa se razvija metabolička acidoza praćena smanjenjem ekstraćelijskog volumena. Umesto značajnog smanjenja pH urina (što bi bilo u skladu sa sistemskom metaboličkom acidozom), pH urina je oko 6, zato što metabolička acidoza i hipokalijemija (koja nastaje zbog kompenzatornog povećanja aldosterona u plazmi, izazvanog bubrežnom hipoperfuzijom zbog smanjenja ekstraćelijskog volumena) povećavaju bubrežnu sintezu i ekskreciju NH_4^+ , obezbeđujući urinarni pufer koji povećava urinarni pH. Metabolička acidoza zbog gubitka bikarbonata putem GIT-a, sa visokim vrednostima pH urina, može se razlikovati od renalne tubulske acidoze (engl. renal tubular acidosis, RTA) zato što je urinarna ekskrecija NH_4^+ obično smanjena u RTA, a povećana kod dijareje. Urinarna ekskrecija NH_4^+ može da se proceni izračunavanjem urinarnog anjonskog zjapa (UAG): $UAG = [Na^+ + K^+]_u - [Cl^-]_u$. Kada je $[Cl^-]_u > [Na^+ + K^+]_u$, UAG je po definiciji negativan. To ukazuje da je urinarna $[NH_4^+]$ povećana, što sugeriše na vanbubrežne uzroke acidoze. Nasuprot tome, pozitivan UAG i smanjen urinarni NH_4^+ ukazuju na bubrežni uzrok acidoze (27).

Gubitak funkcionalnog bubrežnog parenhima zbog progresije bubrežnih bolesti vodi u hiperhloremijsku metaboličku acidozu, kada je brzina glomerulske filtracije (GFR) između 20 i 50 ml/min, kao i u uremijsku acidozu sa povećanim AG (kada GFR pada < 20 ml/min). Zbog kompenzatornog povećanja sekrecije K^+ u sabirnim kanalima i kolonu, acidoza u hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji obično je normokalemična (28).

Hiporeninski hipoaldosteronizam dovodi do hipohloremijske metaboličke acidoze. Najčešće se javlja kod odraslih koji imaju dijabetes melitus, tubulointersticijalne bolesti i bubrežnu insuficijenciju. Pacijenti obično imaju blagu ili umerenu bubrežnu insuficijenciju (GFR 20-50 ml/min), acidozu, hiperkalemiju (5,2-6,0 mmol/l), prateću hipertenziju i kongestivnu srčanu insuficijenciju. Meta-

bolička acidoza i hiperkalijemija su teže nego što bi bile da su posledica samo smanjene GFR (27).

Renalna tubulska acidoza (RTA)

Renalna tubulska acidoza pripada hiperhloremijskoj metaboličkoj acidozi, koja nastaje kada bubrežno oštećenje zahvata pretežno tubule (30), a vrlo malo glomerule. Može da se podeli u tri grupe (tabela 4), pri čemu do njenog nastanka dovode brojni uzroci.

Tabela 4. Osnovne karakteristike različitih tipova renalne tubulske acidoze (RTA)

	Tip 1	Tip 2	Tip 4
Defekt	Smanjena ekskrecija H^+ u distalnom tubulu	Poremećena absorpcija HCO_3^- u proksimalnom tubulu	Poremećena razmena katjona u distalnom tubulu
Hiperhloremijska acidoza	Da	Da	Da
Minimalni pH urina	> 5.5	< 5.5 (ali je obično > 5.5 pre nego što se acidoza pojavi)	< 5.5
Kalijum (plazma)	Smanjen ili normalan	Smanjen ili normalan	Visok
Bubrežni kamenovi	Da	Ne	Ne

Distalna (tip 1) renalna tubulska acidoza (dRTA)

Ovaj tip acidoze zove i klasična RTA, distalna RTA (dRTA) ili tip 1 RTA. Osnovni problem u dRTA je smanjena ekskrecija H^+ u distalnom delu nefrona. Uzrok smanjenja ekskrecije H^+ mogu da budu različiti patofiziološki mehanizmi (30, 31): nesposobnost vodonikove pumpe da "pumpa" H^+ nasuprot velikom koncentracijskom gradijentu za vodonik (tzv. "slabost pumpe"); "propustljiva membrana", kada dolazi do povratne difuzije (nazad u ćeliju) H^+ , što se obično dešava u slučajevima nastanka renalne tubulske acidoze izazvane amotericinom B; "pumpa slabog kapaciteta", tj. oslabljena sposobnost vodonične pumpe, zbog tubulskog oštećenja.

U dRTA problem nastaje zbog nemogućnosti da se urin maksimalno zakiseli (acidifikuje). Uprkos ozbiljnoj acidemiji ($[HCO_3^-] < 15$ mmol/l), pH urina ostaje veći od 5,5. Kod nekih pacijenta, kod kojih acidemija nije toliko teška, potrebno je uraditi test zakišeljavanja urina (sa amonijum-hloridom, NH_4Cl) da bi se potvrdila dijagnoza. Ako nakon aplikacije NH_4Cl -a dođe do smanjenja ($[HCO_3^-]$ u plazmi, a pH urina ostane veći od 5,5, to po-

tvrdi dijagnozu (30). Postoje različiti uzroci nastanka dRTA, ali najveći broj njih se može podeliti u pet grupa (**tabela 5**) (31, 32). dRTA je udružena sa neodgovarajuće visokim vrednostima pH urina (obično > 5,5), smanjenom bubrežnom ekskrecijom kiseline i urinarnim izlučivanjem bikarbonata uprkos prisutne ozbiljne acidemije. Distalna RTA je obično praćena urinarnim gubitkom natrijuma, što dalje dovodi do smanjenja ekstraćelijskog volumena. To dalje za posledicu ima nastanak sekundarnog hiperaldosteronizma i gubitka K^+ putem urina. Na dRTA se može posumnjati u slučajevima postojanja hiperhloremijske acidoze udružene sa nalazom alkalnog urina, pH urina > 5,5, uprkos tome što je $[HCO_3^-]$ u plazmi < 15 mmol/l. Dodatni nalazi su: hipokalijemija, nefrokalcinoza i prisustvo poremećaja udruženih sa dRTA (31, 32) (**tabela 5**). Ako je $[HCO_3^-]$ u plazmi > 15 mmol/l, potrebno je uraditi test zakišeljavanja urina, da bi se postavila dijagnoza.

Tabela 5. Opšta klasifikacija uzroka distalne renalne tubulske acidoze (dRTA)

- Urođeni (genetski) oblici
- Autoimune bolesti (npr. Sjogrenov sindrom, sistemski lupus erythematosus (SLE), tireoiditis)
- Poremećaji koji dovode do nefrokalcinoze (npr. primarni hiperaldosteronizam, vitamin D intoksikacija)
- Lekovi ili toksini (amfotericin B)
- Razni drugi poremećaji (npr. obstruktivna uropatija)

Proksimalna (tip 2) renalna tubulska acidoza (pRTA)

Tip 2 renalne tubulske acidoze naziva se još i proksimalna (pRTA) zato što je glavni problem u značajno oštećenoj reapsorpciji bikarbonata u proksimalnim tubulima (33). Pri normalnim $[HCO_3^-]$ u plazmi više od 15% filtriranog $[HCO_3^-]$ ekskretuje se putem urina. Kada nastane ozbiljna acidoza i vrednosti $[HCO_3^-]$ u plazmi budu niske (npr. < 17 mmol/l), u urinu nema HCO_3^- . Defektni proksimalni tubuli ne mogu da reapsorbuju filtrirane HCO_3^- , pa se u distalne tubule isporučuje povećana količina HCO_3^- . Ovo vodi ka urinarnom gubitku bikarbonata i sistemskoj acidozi, udruženoj sa neodgovarajuće visokim pH urina. Izgubljeni HCO_3^- se u cirkulaciji zamenjuje hloridnim jonima.

Povećan dotok Na^+ u distalne tubule dovodi do nastanka hiperaldosteronizma (preko aktivacije sistema renin-angiotenzin-aldosteron), praćenog bubrežnim gubitkom K^+ . Hipokalijemija u nekim slučajevima može da bude ozbiljna, ali njena inhibicija nadbubrežne sekrecije aldosterona obično sprečava nastanak ozbiljne hipokalijemije.

Proksimalna RTA nije praćena hiperkalciurijom i nije udružena sa nastankom bubrežnih kamenova (**tabela 4**). Pri izvođenju testa zakišeljavanja urina, pH urina pada

ispod 5,5. Acidoza u pRTA obično nije tako teška kao u dRTA, $[HCO_3^-]$ u plazmi je obično > 15 mmol/l.

Postoje brojni uzroci pRTA, ali je u najvećem broju slučajeva udružena sa višestrukim defektima proksimalnih tubula (npr. višestruki defekti koji zahvataju reapsorpciju glukoze, fosfata i aminokiselina). Postoje i urođeni oblici pRTA (33). Ostali slučajevi pRTA uključuju nedostatak vitamina D, cistinsku nefropatiju, amiloidozu i medularnu cističnu bolest. Lečenje pRTA usmereno je na lečenje osnovnog poremećaja koji je do nje doveo.

Tip 4 renalne tubulske acidoze

Sa ovim tipom RTA mogu da budu udružena različita stanja, ali većina pacijenata ima bubrežnu insuficijenciju udruženu sa poremećajima koji zahvataju intersticijum i tubule. Ono što razlikuje tip 4 RTA od ostalih tipova RTA jeste prisustvo hiperkalijemije (**tabela 4**).

U tipu 4 RTA glavni problem predstavlja slabost katjonske izmene u distalnim tubulima, praćen smanjenom sekrecijom H^+ i K^+ . Ovaj nalaz je sličan onome koji se viđa u slučaju deficijencije aldosterona. Tip 4 RTA može da nastane u Addisonovoj (Addison) bolesti nakon bilateralne adenektomije. Acidoza kod izolovane Addisonove bolesti nije česta, već se javlja u slučajevima kada je bolest udružena sa oštećenjem bubrega, tj. gubitkom nefrona i, posebno, oštećenja distalnog tubula. Vodonična pumpa u tubulima nije oštećena, pa pacijenti sa tipom 4 RTA, kao odgovor na acidozu, mogu da smanje pH urina ispod 5,5. Moguće su i nekompletne forme RTA. Kod ovih pacijenata je normalan pH arterijske krvi i acidoza se razvija samo ako postoji kiselo opterećenje (34, 35, 36).

Metabolička alkalozna

Metabolička alkalozna je acidobazni poremećaj koji se karakteriše povećanjem pH, prvenstveno zbog povećanja $[HCO_3^-]$ u plazmi, a povećanje pCO_2 nastaje sekundarno, kao rezultat kompenzatorno nastale hipoventilacije (**tabela 1**). Metabolička alkalozna nastaje kao posledica povećanja bikarbonata u plazmi ili smanjenja kiselog sadržaja (21) (**tabela 6**).

Zdravi bubrezi imaju veliki kapacitet za izlučivanje viška bikarbonata. Održavanje metaboličke alkaloze rezultat je nemogućnosti bubrega da izlučuju bikarbonate onako kao oni to normalno rade. Bubrezi će zadržavati bikarbonate (umesto da ih normalno izluče zbog toga što su prisutni u višku) i održavati nastalu alkalozu u slučajevima: 1) smanjenja ekstraćelijskog volumena, deficijenciji hlorida i nedostatku kalijuma, udruženim sa smanjenjem GFR (jer će se u tim stanjima povećati sekrecija H^+ jona u distalnim tubulima) i 2) hipokalijemije nastale zbog hiperaldosteronizma. U prvom slučaju, alkalozna se koriguje rastvorima natrijum-hlorida ili kalijum-hlorida, a u drugom za korekciju alkaloze nisu dovoljni fiziološki rastvori već je potrebno dati odgovarajuću farmakološku terapiju ili izvesti hiruršku intervenciju (27) (**tabela 6**).

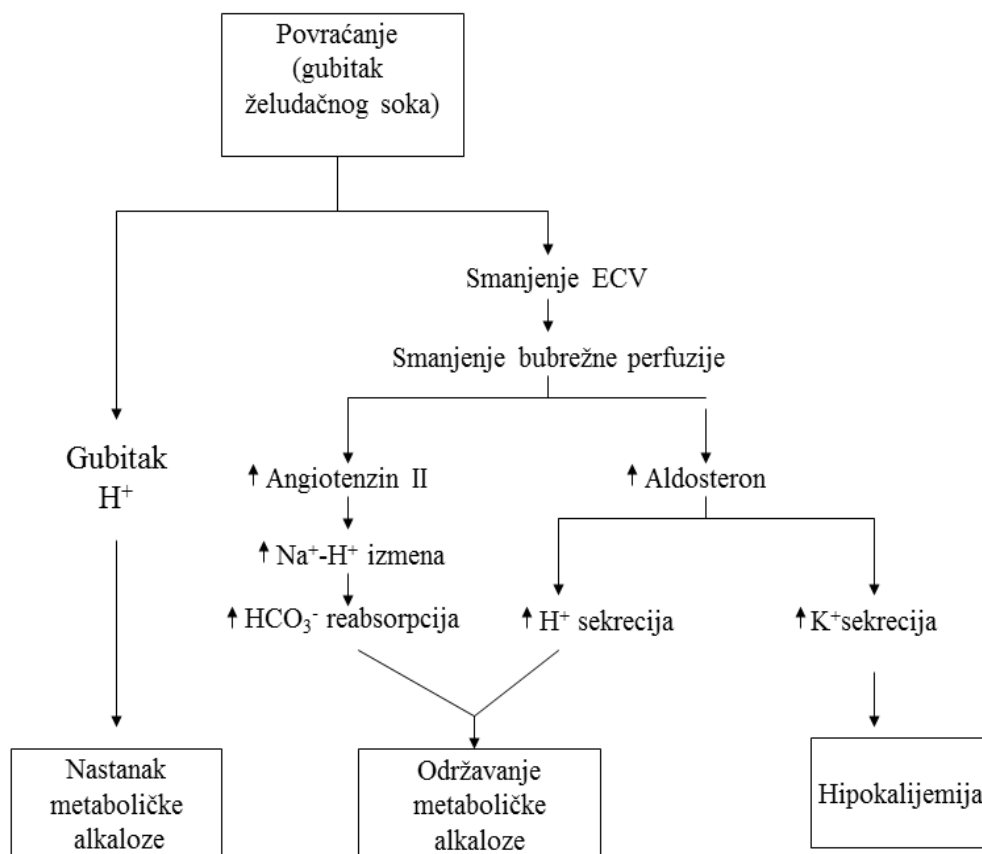
Tabela 6. Klasifikacija metaboličke alkaloze

Podela metaboličke alkaloze na osnovu patofizioloških mehanizama njenog nastanka	Podela metaboličke alkaloze na osnovu volumena ekstracelularne tečnosti
<ul style="list-style-type: none"> • Metabolička alkalozna zbog povećanog stvaranja ili unosa bikarbonata <ul style="list-style-type: none"> - mlečno-kiselinski sindrom - posthiperkapnijski sindrom - unos bikarbonata ili njegovih ekvivalenata • Metabolička alkalozna zbog bubrežnog ili vanbubrežnog gubitka kiselina <ul style="list-style-type: none"> - povraćanje - nazogastrična sukcija - kongenitalna hlorideja - terapija diureticima - hiperaldosteronizam - Kušingov (Cushing) sindrom - Barterov (Bartter) sindrom 	<ul style="list-style-type: none"> • Metabolička alkalozna sa smanjenjem volumena ekstraćelijske tečnosti <ul style="list-style-type: none"> - povraćanje - nazogastrična sukcija - kongenitalna hlorideja - terapija diureticima - Barterov (Bartter) sindrom - posthiperkapnijski sindrom - hipoparatiroidizam • Metabolička alkalozna sa povećanjem volumena ekstraćelijske tečnosti <ul style="list-style-type: none"> - hiperaldosteronizam - Kušingov (Cushing) sindrom - unos bikarbonata ili njegovih ekvivalenata

Povraćanje

Gubitak H⁺ povraćanjem dovodi do nastanka metaboličke alkaloze. Prilikom povraćanja dolazi do gubitka ekstraćelijske tečnosti, pa zbog smanjenja ekstraćelijskog volumena (ECV) i posledične hipoperfuzije bubrega dolazi

do pojačane sekrecije renina i aldosterona. Povećava se reapsorpcioni kapacitet proksimalnih i distalnih tubula za bikarbonate, što održava metaboličku alkalozu (27) (slika 2). Korekcijom smanjenog ekstraćelijskog volumena davanjem izotonog rastvora natrijum-hlorida i nadoknadom kalijuma koriguje se i alkalozna.



Slika 2. Elektrolitni poremećaji kod povraćanja

Diuretici

Dugotrajna upotreba diuretika može da dovede do alkaloze povećanim isporučivanjem natrijuma u distalni deo nefrona, pa je stimulirana sekrecija K^+ i H^+ u tom delu tubula. Nastala alkalozna se održava zbog smanjenja ECV, sekundarnog hiperaldosteronizma, deficijencije kalijuma i direktnog efekta diuretika (koji traje sve dok se diuretici uzimaju). Alkalozna se koriguje davanjem izotonog slanog rastvora da bi se popravio ECV.

Posthiperkapnijski sindrom

Kod pacijenata sa hroničnom respiratornom acidozom bubrezi povećavaju reapsorpciju HCO_3^- kao deo kompenzatornog odgovora bubrega na prisutnu acidozu (21). Ukoliko se acidoza naglo koriguje, pacijent će iz respiratorne acidoze preći u metaboličku alkalozu (jer bubrezi ne mogu tom brzinom da povećaju ekskreciju bikarbonata).

Metabolička alkalozna sa povećanim ECV

Višak mineralokortikoida povećava neto sekreciju kiseline, što može da dovede do alkaloze, koja može da se pogorša prisutnom hipokalijemijom. Povećanje ECV zbog zadržavanja soli dovodi do hipertenzije. Kaliureza se održava zbog viška mineralokortikoida u serumu, povećanja distalne reapsorpcije natrijuma, praćene povećanom ekskrecijom K^+ , kontinuiranim nedostatkom kalijuma udruženim sa polidipsijom, nemogućnošću stvaranja koncentrisanog urina i poliurijom.

Simptomi i znaci metaboličke alkaloze u centralnom i perifernom nervnom sistemu slični su onima koji se viđaju u hipokalcemiji. Povećane su razdražljivost i sklonost ka mišićnim grčevima, tetaniji i konvulzijama. Česti elektrolitni poremećaji su hipokalijemija i hipofosfatemija (27).

Reference

- Ratnam S, Kaehny W, Shapiro JI. Pathogenesis and management of metabolic acidosis and alkalosis. In: Schrier RW, ed. Renal and electrolyte disorders. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams&Wilkins; 2010:86-121.
- Seifter JL. Acid-base problems. In: Goldman L, Shafer AI, eds. Cecil medicine. 24th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2012:741-753.
- Halperin ML, Kamel KS, Goldstein MB. Fluid, electrolyte and acid-base physiology: a problem-based approach. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2010:3-59.
- Berend K. Acid-base pathophysiology after 130 years: confusing, itational and controversial. J Nephrol. 2013; 26(02):254-265.
- Fencel 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(6): 2246-2251.
- Čemerikic D, Pešić B. Poremećaji acidobazne ravnoteže. U: Pešić, uredn. Patofiziologija, mehanizmi poremećaja zdravlja. Medicinski fakultet Univerzitet u Beogradu. 2015; 531- 562.
- Sirker AA, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED. Acid-base physiology: the "traditional" and the "modern" approaches. Anaesthesia. 2002;57:348-356.
- Henderson LJ. The theory of neutrality regulation in the animal organism. Am J Physiol. 1908;21:427-428.
- Hasselbalch KA. [The calculation of blood pH via the partition of carbon dioxide in plasma and oxygen binding of the blood as a function of plasma pH] [artical in German]. Biochem Z. 1916;78:112-144.
- Fernandez PC, Cohen RM, Feldman CM. The concept of bicarbonate distribution space: the critical role of body buffers. Kidney Int. 1989; 36: 747-752.
- Pitts RF. Renal Regulation of Acid-Base Balance. In: Physiology of the Kidney and Body Fluids, 3rd Year Book Medical Publishers. 1974. Chapter 11.
- Irsigler GB, Severinghaus JW. Respiratory regulation of cerebrospinal fluid and peripheral acid-base balance. In: Seldin DW, Giebisch G, editors. The kidney: physiology and pathophysiology, Ravan Press, New York, 1985; 1459-1470.
- Tresguerres M, Buck J, Levin LR. Physiological carbon dioxide, bicarbonate and pH sensing. Pflugers Arch. 2010; 460: 953-964.
- Greenbaum J, Nirmalan M. Acid-base balance: the traditional approach. Curr Anaesthesia Crit Care. 2005; 16: 137-142.
- Boron WF. Acid-base transport by renal proximal tubule. J Am Soc Nephrol. 2006; 17: 2368-2382.
- Cohen JJ, Madias NE. Renal regulation of acid-base homeostasis: integrated response. In: Seldin DW, Giebisch G, editors. The kidney: physiology and pathophysiology, Ravan Press, New York. 1985; 1641-1661.
- Koeppen B, Giebisch G, Malnic G. Mechanism and regulation of renal tubular acidification. In: Seldin DW, Giebisch G, editors. The kidney: physiology and pathophysiology, Ravan Press, New York, 1985; 1491-1525.
- Knepper MA, Packer R, Good DW. Ammonium transport in the kidney. Physiol Rev. 1989; 69: 179-249.
- Wagner CA, Devuyst O, Bourgeois S, Mohebbi N. Regulated acid-base transport in the collecting duct. Pflugers Arch. 2009; 458: 137-156.
- Schuster VL. Function and regulation of collecting duct intercalated cells. Annu Rev Physiol. 1993; 55: 267-288.
- Puschett JB, Piraino B. Disorders of acid-base balance. In: Puschett JB, editor. Disorders of fluid and electrolyte balance- diagnosis and management, Churchill Livingstone, New York, 1985; 1-38.
- Androge HJ, Gennari FJ, Galla JH, Madias NE. Assessing acid-base disorders. Kidney Int. 2009; 76: 1239-1247.
- Rinaldi S, De Gaudio AR. Strong ion difference and strong anion gap: the Stewart approach to acid base disturbances. Curr Anaesth Crit Care. 2005; 16: 395-402.
- Reddy P, Mooradian AD. Clinical utility of anion gap in deciphering acid-base disorders. Int J Clin Pract. 2009; 63: 516-525.
- Jones BJ, Twomey PJ. The anion gap revisited. Int J Clin Pract. 2009; 63: 1409-1412.
- Kellum JA. Disorders of acid-base balance. Crit Care Med. 2007; 35: 2630-2636.
- DuBose TD. Acidosis and alkalosis. In: Longo DL, Fauci A,

- Kasper D, Hauser S, Jameson JL, Loscalzo J, eds. Harrison's principles of internal medicine. 18th ed. McGraw-Hill; New York. 2012; 363-373.
28. Kraut JA, Madias NE. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Nat Rev Nephrol.* 2010; 6: 274-285.
 29. Warnock DG. Uremic acidosis. *Kidney Int.* 1988; 34: 278-287.
 30. Smulders YM, Frissen PHJ, Staats Ed H, Silberbusch J. Renal tubular acidosis-pathophysiology and diagnosis. *Arch Int Med.* 1996; 156: 1629-1636.
 31. Nicoletta JA, Schwartz GJ. Distal renal tubular acidosis. *Curr Opin Pediatr.* 2004;16: 194-198.
 32. Shayakul C, Alper SL. Inherited renal tubular acidosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2000; 9: 541-546.
 33. Igarashi T, Sekine T, Watanabe H. molecular basis of proximal renal tubular acidosis. *J Nephrol.* 2002; 15: S135-141.
 34. Soriano JR. Renal tubular acidosis: the clinical entity. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 2160-2170.
 35. Laing CM, Toye AM, Capasso G, Unwin RJ. Renal tubular acidosis: developments in our understanding of the molecular basis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005; 37: 1151-161.
 36. Laing CM, Unwin RJ. Renal tubular acidosis. *J Nephrol.* 2006; 19: S46-52.