

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΜΟΝΑΔΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

**Διευθυντής: Καθηγητής Δημήτριος Γεωργόπουλος**

---

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**«Η φυσικοχημική προσέγγιση των οξεοβασικών διαταραχών»**

**ΑΝΤΩΝΟΓΙΑΝΝΑΚΗ ΕΛΒΙΡΑ-ΜΑΡΚΕΛΑ**



**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΓΕΩΡΓΟΠΟΥΛΟΣ**

**ΗΡΑΚΛΕΙΟ, ΚΡΗΤΗ, 2015**



**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:**

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΓΕΩΡΓΟΠΟΥΛΟΣ      ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΚΡΗΤΗΣ

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:**

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΓΕΩΡΓΟΠΟΥΛΟΣ      ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΚΡΗΤΗΣ

ΕΥΜΟΡΦΙΑ ΚΟΝΔΥΛΗ      ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΚΡΗΤΗΣ

EELCO DE BREE      ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΚΡΗΤΗΣ

**ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:**

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΓΕΩΡΓΟΠΟΥΛΟΣ      ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΚΡΗΤΗΣ

ΕΥΜΟΡΦΙΑ ΚΟΝΔΥΛΗ      ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΚΡΗΤΗΣ

EELCO DE BREE      ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΚΡΗΤΗΣ

ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΑΓΓΟΥΡΙΔΑΚΗΣ      ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΚΡΗΤΗΣ








ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΤΖΑΝΑΚΗΣ      ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΚΡΗΤΗΣ

ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ ΑΝΤΩΝΙΟΥ      ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΚΡΗΤΗΣ

ΑΧΙΛΛΕΑΣ ΓΚΙΚΑΣ      ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΚΡΗΤΗΣ



Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

 ΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΥΝΑ ΙΗΤΡΟΝ, ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ,  
 ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ  
 ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙ  
 ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ  
 ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ' ΗΓΗΣΑΣΘ  
 ΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ  
 Ν ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, Κ  
 ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ  
 ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΥΤΕΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ  
 ΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ,  
 ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ  
 ΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ  
 ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ  
 ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝ  
 ΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΛΟ  
 ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΜΙ  
 ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΟΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ  
 ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ  
 ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΞΕΙΝ.  ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ  
 ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΜΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ Υ  
 ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ' ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ  
 ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ.  ΑΓΝΩΣ Δ  
 Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ  
 ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ.  ΟΥ ΤΕΜΕΝ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ  
 ΙΛΝΤΑΣ, ΕΚΧΟΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ  
 ΗΞΙΟΣ ΤΗΣΔΕ.  ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ  
 ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΟΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ  
 ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ, Τ  
 ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ  
 ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ  
 ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ.  Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ,  
 Η ΙΔΩ, Η ΔΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΤΗΣ ΚΑΤΑ Β  
 ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Δ ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ  
 ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ  
 ΙΔΥΤΑ.  ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ  
 Α ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ  
 ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π  
 ΔΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙ  
 ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

■



Ευχαριστίες...

Θα ήθελα ιδιαίτερα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή και μέντορα μου, κ Γεωργόπουλο, για την εμπιστοσύνη, καθοδήγηση και απεριόριστη βοήθεια του όχι μόνο για τη παρούσα διατριβή, αλλά και για την πορεία μου, ξεκινώντας από τα φοιτητικά μου χρόνια...

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την Πνευμονολόγο, κ Μητρούσκα, για την συμπαράσταση της, αλλά και για τη σημαντική βοήθεια της για τη σχεδίαση και ολοκλήρωση της διατριβής μου...

Θα ήθελα να ευχαριστήσω το προσωπικό του Τμήματος των Επειγόντων Περιστατικών, της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας, της Πνευμονολογικής και Παθολογικής Κλινικής για την πολύτιμη προσφορά του για την εκπόνηση αυτής της διατριβής...

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου για την απεριόριστη υποστήριξη και υπομονή της....





## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΠΙΝΑΚΩΝ .....	11
ΠΙΝΑΚΑΣ ΕΙΚΟΝΩΝ .....	13
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ .....	14
ΠΡΟΛΟΓΟΣ .....	15
<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	17
ΠΑΡΑΔΟΣΙΑΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ .....	18
Ιστορική αναδρομή .....	18
Η προσέγγιση στηριζόμενη στη συγκέντρωση των διττανθρακικών [ $\text{HCO}_3^-$ ] .....	19
Η προσέγγιση στηριζόμενη σε έλλειμμα/περίσσεια βάσης (BE) .....	22
Χάσμα ανιόντων (AG) .....	23
ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ.....	27
Εισαγωγή .....	27
Η θεωρία της φυσικοχημικής προσέγγισης .....	27
Το τροποποιημένο μοντέλο της φυσικοχημικής προσέγγισης .....	32
Ανεξάρτητες και εξαρτημένες μεταβλητές .....	35
Κατηγοριοποίηση των διαταραχών με βάση τη φυσικοχημική προσέγγιση .....	37
Αναπνευστικές διαταραχές.....	38
Μεταβολικές διαταραχές .....	38
Διαταραχές ασθενών πτητικών οξέων ( $A_{\text{tot}}$ ).....	39
Διαταραχές SID.....	40
Διαταραχές των ισχυρών ιόντων .....	41
Διαταραχές του νερού .....	41
Υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση .....	42
Μη μετρούμενα ανιόντα (SIG).....	44
Προγνωστική αξία της αύξησης των μη μετρούμενων ανιόντων.....	46
Γαλακτική οξέωση .....	47
Η κλινική χρησιμότητα της φυσικοχημικής προσέγγισης.....	50
Εφαρμογή της φυσικοχημικής προσέγγισης.....	52

Συμπεράσματα .....	53
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	<b>54</b>
Εισαγωγή .....	55
Σκοπός.....	56
Μέθοδος .....	56
Υπολογιζόμενες μεταβλητές.....	58
Στατιστική ανάλυση.....	59
Αποτελέσματα .....	60
Συζήτηση.....	72
Συμπεράσματα .....	78
ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	79
ABSTRACT .....	83
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	87
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	97
ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΟ ΑΡΘΡΟ .....	104

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΠΙΝΑΚΩΝ

<b>Πίνακας 1.</b> Κανόνες αντιρρόπησης των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας σύμφωνα με την «προσέγγιση της Βοστώνης».....	<b>21</b>
<b>Πίνακας 2.</b> Η μέση τιμή και το εύρος τιμών του χάσματος ανιόντων (AG) σε επιλεγμένες μελέτες.....	<b>25</b>
<b>Πίνακας 3.</b> Αιτίες χαμηλού ή αρνητικού AG.....	<b>26</b>
<b>Πίνακας 4.</b> Παρουσίαση των βασικών όρων της φυσικοχημικής προσέγγισης της οξεοβασικής ισορροπίας.....	<b>28</b>
<b>Πίνακας 5.</b> Κατηγοριοποίηση των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπία σύμφωνα με τη φυσικοχημική προσέγγιση.....	<b>37</b>
<b>Πίνακας 6.</b> Διαφορική διάγνωση μεταβολικής οξέωσης με μειωμένη τιμή της SID .....	<b>45</b>
<b>Πίνακας 7.</b> Τα αποτελέσματα μελετών που χρησιμοποίησαν τη φυσικοχημική προσέγγιση για τη διερεύνηση της μεταβολικής οξέωσης. ....	<b>48</b>
<b>Πίνακας 8.</b> Οι μεταβολικές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας, όπως αποκαλύφθηκαν με τη φυσικοχημική προσέγγιση σε ασθενείς με φυσιολογικό έλλειμμα βάσης και ασθενείς με φυσιολογική συγκέντρωση διττανθρακικών. ....	<b>51</b>
<b>Πίνακας 9.</b> Εξισώσεις που απαιτούνται για την εφαρμογή της φυσικοχημικής προσέγγισης στην κλινική πράξη.....	<b>53</b>
<b>Πίνακας 10.</b> Χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης, η διάγνωση εισόδου και η νοσοκομειακή θνησιμότητα.....	<b>61</b>
<b>Πίνακας 11.</b> Μετρήσιμες και υπολογιζόμενες μεταβλητές της οξεοβασικής ισορροπίας στους υγιείς εθελοντές και ασθενείς της μελέτης .....	<b>62</b>
<b>Πίνακας 12.</b> Επίπτωση των μεταβολικών διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας. ....	<b>64</b>
<b>Πίνακας 13.</b> Επίπτωση των μεταβολικών διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας σε ασθενείς της μελέτης 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. ....	<b>67</b>

<b>Πίνακας 14.</b> Παραδείγματα μεταβολικών διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας ασθενών της μελέτης, όπου ανιχνεύθηκαν με τη φυσικοχημική προσέγγιση σε ασθενείς με φυσιολογική τιμή BE και $[\text{HCO}_3^-]$ . .....	<b>68</b>
<b>Πίνακας 15.</b> Μετρήσιμες και υπολογιζόμενες μεταβλητές οξεοβασικής ισορροπίας σε επιζώντες και μη-επιζώντες ασθενείς της μελέτης .....	<b>70</b>
<b>Πίνακας 16.</b> Λογιστική παλινδρόμηση και επιφάνεια κάτω από καμπύλη λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη (ROC) για την πρόβλεψη της θνητότητας στους ασθενείς της μελέτης. ....	<b>71</b>

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

<b>Εικόνα 1.</b> Παράγοντες που καθορίζουν τη συγκέντρωση των υδρογόνων και των διττανθρακικών σύμφωνα με τη θεωρία του Stewart. ....	<b>32</b>
<b>Εικόνα 2.</b> Ικανοποίηση της αρχής της ηλεκτρικής ουδετερότητας στο πλάσμα. ....	<b>34</b>
<b>Εικόνα 3.</b> Στο διάγραμμα παρουσιάζεται η μεταβολή του pH καθώς μεταβάλλεται η τιμή της Strong Ion Difference (SID). ....	<b>35</b>
<b>Εικόνα 4.</b> Στο διάγραμμα παρουσιάζεται η αλλαγή του pH κατά τη συστηματική μεταβολή κάθε μίας από τις ανεξάρτητες μεταβλητές, καθώς οι άλλες δύο παραμένουν σταθερές	<b>36</b>
<b>Εικόνα 5.</b> Αναπνευστικές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας .....	<b>38</b>
<b>Εικόνα 6.</b> Μεταβολικές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας σύμφωνα με τη φυσικοχημική προσέγγιση.....	<b>39</b>
<b>Εικόνα 7.</b> Διαταραχές της SID (Strong Ion Difference). ....	<b>40</b>
<b>Εικόνα 8.</b> Παρουσιάζεται το αποτέλεσμα των αλλαγών του νερού στο SID. ....	<b>42</b>
<b>Εικόνα 9.</b> Τα αποτελέσματα από μία μεγάλη αναδρομική μελέτη σε ασθενείς σε ΜΕΘ με υποψία γαλακτικής οξέωσης. Διάκριση του πληθυσμού των ασθενών και παρουσίαση των ποσοστών θνησιμότητας σε κάθε πληθυσμό σε σχέση με το υπεύθυνο ιόν της μεταβολικής οξέωσης.....	<b>49</b>
<b>Εικόνα 10.</b> Ο πληθυσμός της μελέτης. ....	<b>60</b>
<b>Εικόνα 11.</b> Επίπτωση των μεταβολικών διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας με βάση τη φυσικοχημική προσέγγιση, BE και $[\text{HCO}_3^-]$ . ....	<b>63</b>
<b>Εικόνα 12.</b> Γραμμική παλινδρόμηση (A) και Bland and Altman (B) ανάλυση μεταξύ $\text{SIG}_{\text{cor}}$ και $\text{AG}_{\text{adj}}$ .....	<b>65</b>
<b>Εικόνα 13.</b> Επιφάνεια κάτω από τις καμπύλες λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη (ROC) για SOFA και $\text{SIG}_{\text{cor}}$ . ....	<b>71</b>

## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

AG: anion gap (χάσμα ανιόντων).

AG<sub>adj</sub>: AG adjusted (χάσμα ανιόντων διορθωμένο για την επίδραση της αλβουμίνης του ορού).

Alb: αλβουμίνη ορού.

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II.

A<sub>tot</sub>: ασθενή μη πτητικά οξέα.

BE: έλλειμμα/περίσσεια βάσης.

Cl<sub>cor</sub> / Cl<sub>corrected</sub> : χλώριο διορθωμένο για την επίδραση της έλλειψης/περίσσειας νερού.

[HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>]: συγκέντρωση διττανθρακικών στο πλάσμα.

PaCO<sub>2</sub>/ pCO<sub>2</sub>: μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα στο αίμα.

Pi: ανόργανος φώσφορος.

SID<sub>eff</sub>: effective strong ion difference.

SID<sub>app</sub>: apparent strong ion difference.

SIG/ XA<sup>-</sup>: strong ion gap (μη μετρούμενα ανιόντα με βάση τη φυσικοχημική προσέγγιση).

SIG<sub>cor</sub>/ SIG<sub>corrected</sub>/ XA<sup>-</sup><sub>corrected</sub>: SIG (μη μετρούμενα ανιόντα με βάση τη φυσικοχημική προσέγγιση) διορθωμένο για την επίδραση της έλλειψης/περίσσειας νερού.

SOFA: Sepsis-related Organ Failure Assessment.

ΤΕΠ: Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών.

ΜΕΘ: Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η οξεοβασική ισορροπία του πλάσματος αποτελεί μέρος της ομοιόστασης του ανθρώπινου οργανισμού, με στόχο την κατάλληλη ισορροπία μεταξύ οξέων και βάσεων, η οποία στην ουσία αντικατοπτρίζεται από την τιμή του pH του πλάσματος. Ο ανθρώπινος οργανισμός είναι πολύ ευαίσθητος σε αλλαγές του pH, οπότε ισχυροί μηχανισμοί υφίστανται προκειμένου να διατηρηθεί. Όταν το pH είναι εκτός των επιτρεπτών ορίων, οι φυσιολογικές λειτουργίες του ανθρώπινου σώματος επηρεάζονται, με παράδειγμα την μετουσίωση και πέψη των πρωτεϊνών, τη δυσλειτουργία των ενζύμων, ενώ θάνατος μπορεί να συμβεί σε ακραίες τιμές αυτού.

Το γεγονός ότι η διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας είναι θεμελιώδης για την διατήρηση της ζωής, είχε ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη τριών μεθόδων-σχολών προκειμένου να προσεγγιστεί με τον καλύτερο τρόπο: η μέθοδος στηριζόμενη στη συγκέντρωση των διττανθρακικών στο πλάσμα, η μέθοδος στηριζόμενη στο έλλειμμα/περίσσεια βάσης και η φυσικοχημική προσέγγιση. Η τελευταία μέθοδος αποτελεί μία εναλλακτική μέθοδο και έχει κερδίσει την προσοχή τις τελευταίες δεκαετίες.

Η επιστημονική κοινότητα έχει απασχοληθεί, προκειμένου να συγκρίνει τις παραπάνω μεθόδους σχετικά με την έγκαιρη διάγνωση των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας. Οι περισσότερες μελέτες αφορούν ασθενείς βαρέως πάσχοντες και ασθενείς νοσηλευόμενους σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας, στους οποίους οι διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας, και ιδιαίτερα οι σύνθετες διαταραχές αυτής, αποτελούν τον κανόνα.

Με βάση τα παραπάνω, η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε και πραγματοποιήθηκε προκειμένου να εκτιμήσει τη φυσικοχημική προσέγγιση και να τη συγκρίνει με τις παραδοσιακές προσεγγίσεις σε μη επιλεγμένους ασθενείς, ανεξαρτήτως από την νόσο και τη βαρύτητα αυτής.

Το περιεχόμενο της εργασίας διαιρείται σε Γενικό και Ειδικό Μέρος. Στο Γενικό Μέρος παρουσιάζονται οι τρεις προσεγγίσεις της οξεοβασικής ισορροπίας. Μεγαλύτερη αναφορά γίνεται στη φυσικοχημική προσέγγιση και παρουσιάζεται εκτενώς η θεωρία της, ο τρόπος εφαρμογής στην καθημερινή ιατρική πράξη και η κλινική της χρησιμότητα.

Στο Ειδικό Μέρος παρουσιάζεται η μελέτη μας και τα συμπεράσματα της. Η παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε στο Πανεπιστήμιο του Ηρακλείου Κρήτης. Με τα αποτελέσματα της μελέτης μας δημοσιεύθηκε το εξής άρθρο (επισυνάπτεται στο τέλος του συγγράμματος):

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 Mar;33(3):378-82.



## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## ΠΑΡΑΔΟΣΙΑΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ

### Ιστορική αναδρομή

Οι μέθοδοι στηριζόμενες στη συγκέντρωση των διττανθρακικών και το έλλειμμα/περίσσεια βάσης αποτελούν σήμερα τις επικρατούσες και παραδοσιακές προσεγγίσεις της οξεοβασικής ισορροπίας. Η «μοντέρνα» εποχή προσέγγισης ξεκινά στις αρχές του 19<sup>ου</sup> αιώνα με μια σειρά ερευνητών να προσπαθούν να ερμηνεύσουν την οξεοβασική ισορροπία. Στην συνέχεια, θα γίνει αναφορά στους σημαντικότερους σταθμούς, οι οποίοι οδήγησαν στη σημερινή γνώση και πρακτική.

Ο Γερμανός Sørensen (1868-1939), εισήγαγε το 1909 για πρώτη φορά τον ανατρεπτικό για την εποχή όρο του "pH". Στο μακροσκελές σύγγραμμα του [1], εξήγησε αναλυτικά την έννοια και σημασία των ρυθμιστικών διαλυμάτων, της συγκέντρωσης των υδρογονοκατιόντων και κατ' επέκταση του pH στην οξεοβασική ισορροπία του πλάσματος. Ο Sørensen [1] χρησιμοποίησε επίσης τους όρους οξύ/βάση στη προσπάθεια του να προσεγγίσει την οξεοβασική ισορροπία, αλλά ο Brønsted και ο Lowry, για πρώτη φορά το 1923 επικεντρώθηκαν στα ιόντα υδρογόνου για να εξηγήσουν τους παραπάνω όρους [2].

Ο Brønsted (1879-1947) και ο Lowry (1874-1936), όρισαν ως οξύ ένα συστατικό, το οποίο ικανό να απελευθερώνει ένα ιόν υδρογόνου σε ένα δεδομένο pH, και ως βάση ένα συστατικό ικανό να δεσμεύει ένα ιόν υδρογόνου, αντίστοιχα. Ο Brønsted επίσης, χρησιμοποιώντας τις παραπάνω έννοιες, εισήγαγε τη ιδέα των συζυγών ζευγών στην οξεοβασική ισορροπία. Ένα ιδανικό ρυθμιστικό ζεύγος, σύμφωνα με τον ίδιο, είναι ένα ασθενές οξύ σε ισορροπία με την αντίστοιχη ασθενή βάση.

Ο Henderson (1878-1942) χρησιμοποίησε τον νόμο της ενέργειας της μάζας για τη διάσπαση ενός ασθενούς οξέος και του άλατος, που σχηματίζεται σε συνδυασμό με μία ισχυρή βάση. Ο Bjerrum εξέφρασε τη σταθερά διάσπασης ως έναν αρνητικό αλγόριθμο-

γεγονός που επέτρεψε στον Hasselbalch [3] να μετατρέψει την εξίσωση του Henderson σε λογαριθμική εξίσωση.

Ο Van Slyke (1883-1971) χρησιμοποίησε διάφορες μεθόδους προκειμένου να προσδιορίσει τα αέρια παράγωγα συστατικών του αίματος και είναι γνωστός για την συσκευή του (Van Slyke συσκευή) και για το εξαιρετικό σύγγραμμα [4], που συνέταξε σε συνεργασία με τον JP Peters. Με την συσκευή του ήταν δυνατή η μέτρηση τόσο της ολικής συγκέντρωσης του διοξειδίου του άνθρακα στο αίμα, όσο και του pH χρησιμοποιώντας ένα ηλεκτρόμετρο. Η μέτρηση των παραπάνω συστατικών καθιστούσε εφικτή την εφαρμογή της εξίσωσης των Henderson-Hasselbalch στην κλινική πράξη.

Κατά την επιδημία της πολιομυελίτιδας στην Δανία (1952-1953), ο Poul Astrup και η ομάδα του ανέπτυξαν διάφορες μεθόδους προκειμένου να είναι εφικτή η διάκριση των αναπνευστικών και μη-αναπνευστικών διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας [5-7]. Ο Siggaard-Andersen συμμετείχε στην παραπάνω ομάδα και το 1960 παρουσίασαν μία μέθοδο για προσδιορισμό του pH, της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα καθώς και του ελλείμματος/περίσσειας βάσης στο πλάσμα [8]. Το έλλειμμα/περίσσεια βάση (BE) χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης των μεταβολικών διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας. Δύο χρόνια αργότερα, ο Siggaard-Andersen δημοσίευσε την μελέτη του για τις οξεοβασικές διαταραχές σε σκύλους [9], στη συνέχεια ακολούθησε η δημοσίευση του νομογράμματος του [10], ενώ τέλος η διατριβή του [11], η οποία περιέγραφε την οξεοβασική κατάσταση τόσο του πλάσματος όσο και ολόκληρου του οργανισμού.

### **Η προσέγγιση στηριζόμενη στη συγκέντρωση των διττανθρακικών [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>]**

Παρόλο που ήταν γνωστή η ρυθμιστική ισχύς των μη-ανθρακικών συστατικών, ο Henderson [12] έδωσε έμφαση στην συγκέντρωση των διττανθρακικών [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] ως ένα σημαντικό αλκαλικό ρυθμιστικό διάλυμα σε περίπτωση περίσσειας οξέος στα σωματικά υγρά (άλλα από το ανθρακικό οξύ, μετρούμενο ως διαλυμένο CO<sub>2</sub>). Εφάρμοσε τον νόμο

της ενέργειας της μάζας για την αντίδραση ισορροπίας του ανθρακικού οξέος, όπου προέκυψε η γνωστή εξίσωση του για τον προσδιορισμό των ιόντων υδρογόνου  $[H^+]$  :

$$[H^+] = (K \times [CO_2]) / [HCO_3^-] \text{ (εξίσωση Henderson),}$$

όπου  $K$ , η σταθερά της αντίδρασης και  $[CO_2]$ , η ολική συγκέντρωση του διαλυμένου διοξειδίου του άνθρακα ( $CO_2$ )

Η παραπάνω εξίσωση τροποποιήθηκε από τον Hasselbalch [3] λαμβάνοντας υπόψη την κλίμακα του pH, όπως προτάθηκε από τον Sørensen [1]:

$$pH = pK + \log \left[ \frac{[HCO_3^-]}{(SCO_2 \times P_aCO_2)} \right] \text{ (εξίσωση Henderson-Hasselbalch),}$$

όπου  $SCO_2$ , αντιπροσωπεύει το συντελεστή διαλυτότητας του  $CO_2$  και  $P_aCO_2$ , η μερική πίεση του  $CO_2$

Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή:

- Η ποσότητα των  $H^+$ , η οποία προστίθεται ή αφαιρείται από το πλάσμα καθορίζει το τελικό pH.
- Οι κυτταρικές μεμβράνες είναι δυνητικά διαπερατές από τα  $H^+$ , όποτε τόσο οι ενδοκυττάρειες όσο και οι εξωκυττάρειες αντιδράσεις μπορούν να επηρεάσουν το pH.
- Η ανάλυση των μη πτητικών ρυθμιστικών διαλυμάτων δεν είναι απαραίτητη για την ερμηνεία της οξεοβασικής ισορροπίας.

Αν και η μαθηματική περιγραφή της εξίσωσης ισορροπίας του ανθρακικού οξέος ήταν ενδιαφέρουσα σε θεωρητικό επίπεδο, η πρακτική της σημασίας δεν έγινε αμέσως εμφανής. Το 1914, ο Van Slyke [13] μελετούσε το διαβητικό κώμα, ενώ εργαζόταν στο Rockefeller Institute. Με σκοπό να θέσει την εξίσωση των Henderson-Hasselbalch κλινικά εφαρμόσιμη, επινόησε μεθόδους μέτρησης για κάθε μία από τις τρεις μεταβλητές (pH,  $[HCO_3^-]$ ,  $P_aCO_2$ ). Μέσα σε 3 χρόνια, δημιούργησε μία συσκευή μέτρηση αερίων του αίματος προκειμένου να μετρήσει το  $CO_2$  του πλάσματος. Δεδομένου ότι το ηλεκτρόδιο για τη μέτρηση του pH εφευρέθη το 1923, ο Van Slyke πολύ σύντομα μπορούσε να προσδιορίσει την μερική πίεση του  $CO_2$ , το ολικό  $CO_2$  και το pH του πλάσματος [14, 15].

Χρησιμοποιώντας τις νέους μεθόδους, ο Van Slyke μπορούσε να καθορίσει την συνεισφορά τόσο των πτητικών όσο και μη πτητικών ουσιών στην ρυθμιστική ικανότητα του πλάσματος. Μετά την έγχυση θειικού οξέος σε σκύλους [13], κατέληξε ότι η μεγαλύτερη ποσότητα οξέος εξουδετερώθηκε από την αιμοσφαιρίνη (30%) και τα ιστικά κύτταρα (40%), ενώ μόνο το 30% από τη ρυθμιστική δράση των  $\text{HCO}_3^-$  στο εξωκυττάριο υγρό.

Η προσέγγιση της οξεοβασικής ισορροπία βασιζόμενη στην συγκέντρωση  $[\text{HCO}_3^-]$ , γνωστή και ως προσέγγιση της Βοστώνη, στηρίχτηκε εξ ολοκλήρου στην Henderson-Hasselbalch εξίσωση. Αναπτύχθηκε από τους Schwartz και Relman [16] και προέκυψε από μία μεγάλη μελέτη κοόρτης, στην οποία συμπεριλήφθηκαν σταθεροί ασθενείς με γνωστές και «αντιρροπούμενες» διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας. Οι αναπνευστικές διαταραχές σχετίζονται με το  $\text{CO}_2$  και μεταβολικές διαταραχές με τα  $[\text{HCO}_3^-]$ .

**Πίνακας 1.** Κανόνες αντιρρόπησης των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας σύμφωνα με την «προσέγγιση της Βοστώνης». Τροποποιημένος πίνακας από τον J.A. Kellum [17]

Διαταραχή	$\text{HCO}_3^-$ (mmol/L)	pCO <sub>2</sub> (mmHg)
Μεταβολική οξέωση	<22	= (1.5 x $\text{HCO}_3^-$ ) + 8
Μεταβολική αλκάλωση	>26	= (0.7 x $\text{HCO}_3^-$ ) + 21
Οξεία αναπνευστική οξέωση	= [(pCO <sub>2</sub> - 40)/10] + 24	>45
Χρόνια αναπνευστική οξέωση	= [(pCO <sub>2</sub> - 40)/3] + 24	>45
Οξεία αναπνευστική αλκάλωση	= [(40 - pCO <sub>2</sub> )/5] + 24	<35
Χρόνια αναπνευστική αλκάλωση	= [(40 - pCO <sub>2</sub> )/2] + 24	<35

Σύμφωνα με την προσέγγιση αυτή, ανάλογα με τη πρωτοπαθή διαταραχή, μεταβολές προκύπτουν στη σχέση  $p\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$  προκειμένου να περιοριστούν οι μεταβολές στο pH. Με τον τρόπο αυτό, κανόνες – εξισώσεις έχουν καθιερωθεί (πίνακας 1), ώστε να είναι δυνατή η ανεύρεση των μικτών διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας και η διάκριση των χρόνιων από των οξέων αναπνευστικών διαταραχών [18].

### Η προσέγγιση στηριζόμενη σε έλλειμμα/περίσσεια βάσης (BE)

Η κατανόηση ότι η αύξηση του  $p\text{CO}_2$  οδηγεί σε αύξηση της τιμής των διττανθρακικών του πλάσματος, είχε ως αποτέλεσμα την προσπάθεια ανάδειξης μεθόδων ικανών να προσδιορίσουν και να ποσοτικοποιήσουν το αμιγώς μεταβολικό κομμάτι της οξεοβασικής ισορροπίας. Ακόμα και πριν την επιδημία της πολιομυελίτιδας, ο Singer and Hasting [19] χρησιμοποίησε τον όρο «ρυθμιστική βάση» (buffer base) για να χαρακτηρίσει το σύνολο των ρυθμιστικών ανιόντων του πλάσματος (όπως διττανθρακικά και άλλα μη πτητικά ασθενή οξέα). Το 1960, ο Astrup και η ομάδα του [5] καθιερώνει τον όρο «πρότυπα διττανθρακικά» (standard bicarbonate), όπου αφορά τη μέτρηση της συγκέντρωσης των διττανθρακικών σε τιμή  $P_a\text{CO}_2$  40mmHg (5.33KPa).

Η πιο σημαντική παρέμβαση στη φυσιολογία της οξεοβασικής ισορροπίας πραγματοποιήθηκε από τους Siggaard- Andersen και συν. [8], όταν εισήγαγαν τον όρο του ελλείμματος/περίσσειας βάσης (BE). Ως «BE» καθορίστηκε η ποσότητα οξέος ή βάσης, που πρέπει να προστεθεί in vitro σε δείγματος αίματος, ώστε να αποκατασταθεί το pH σε τιμή 7.4, ενώ η τιμή της  $P_a\text{CO}_2$  διατηρείται σταθερή στα 40mmHg(5.33KPa). Οξυγονωμένο αίμα σε τιμή  $P_a\text{CO}_2$  40mmHg και τιμή Hb 150g/L θεωρητικά έχει μηδενική τιμή BE [20]. Ο Siggaard-Anderson [21] πρότεινε ότι η καμπύλη ισορροπίας του  $\text{CO}_2$  (γνωστή ως **εξίσωση Van Slyke**) μπορεί να περιγράψει την σχέση μεταξύ pH και  $[\text{HCO}_3^-]$ :

$$[\text{HCO}_3^-] - 24.4 = -(2.3 \times [\text{Hb}] + 7.7) \times (\text{pH} - 7.4) + \text{BE} / (1 - 0.023 \times [\text{Hb}]),$$

όπου [Hb], συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης σε mmol/L

Το νομόγραμμα του Siggaard-Andersen [22] λύνει ταυτόχρονα την εξίσωση Henderson-Hasselbalch και Van Slyke για το BE, με αποτέλεσμα οι οξεοβασικές διαταραχές να ερμηνεύονται και να χαρακτηρίζονται από αλλαγές των δύο μεταβλητών ( $P_aCO_2$  και BE)

Η τιμή BE, αν και υπολογιζόμενη, είναι μια παράμετρος που ελάχιστα επηρεάζεται από την τιμή της  $P_aCO_2$ . Ωστόσο, οι αλλαγές της αιμοσφαιρίνης μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά την τιμή του BE. Αυτό το λάθος ελαχιστοποιείται όταν χρησιμοποιείται τιμή Hb 50g/L αντί για 150g/L. Όταν η τιμή BE υπολογίζεται με αυτόν τον τρόπο, καλείται «πρότυπο BE» (standard BE). Στην πράξη, το SBE προκύπτει από εξισώσεις-απλούς μαθηματικούς κανόνες ή νομογράμματα και δεν προκύπτει από τιτλοποίηση με οξύ ή βάση, όπως θα υποψιαζόταν κανείς από το όνομα αυτού [23]. Η τιμή του SBE δεν μεταβάλλεται, όταν προκύπτουν αναπνευστικές διαταραχές, ενώ μειώνεται σε μεταβολική οξέωση και αυξάνεται σε μεταβολική αλκάλωση, αντίστοιχα.

Ωστόσο, η προσέγγιση στηριζόμενη σε BE/SBE, γνωστή και ως προσέγγιση της Κοπεγχάγης, παρουσιάζει κάποια μειονεκτήματα κατά την κλινική εφαρμογή. Η τιμή του SBE μπορεί να μεταβάλλεται, αν και ελάχιστα, με αλλαγές της  $P_aCO_2$  και μπορεί να είναι αναξιόπιστη όταν παρουσιάζεται χαμηλή τιμή αλβουμίνης ή φωσφόρου. Επιπρόσθετους περιορισμούς αποτελούν η ανακρίβεια λόγω των *in vitro* μετρήσεων και το γεγονός δεν λαμβάνεται υπόψη η αναπνευστική κατάσταση ή ο όγκος κατανομής των διττανθρακικών [23].

### **Χάσμα ανιόντων (AG)**

Η προσέγγιση στηριζόμενη στο χάσμα ανιόντων (AG, anion gap) αναπτύχθηκε από τους Emmett και Nairns [24], με σκοπό να μειώσει τους περιορισμούς των δυο παραπάνω προσεγγίσεων (προσέγγιση Βοστώνης και προσέγγιση Κοπεγχάγης).

Στηρίζεται στην αρχή της ηλεκτρικής ουδετερότητας και υπολογίζεται με τον ακόλουθο τύπο:

$$AG = ([Na^+] + [K^+]) - ([Cl^-] + [HCO_3^-]),$$

όπου «[]», η μοριακή συγκέντρωση του αντίστοιχου ιόντος και ΧΑ, χάσμα ανιόντων.

Δεδομένου ότι η συγκέντρωση του καλίου στο πλάσμα είναι σχετικά χαμηλή σε σύγκριση με τη συγκέντρωση του νατρίου, χλωρίου και διττανθρακικών, πολλές φορές παραλείπεται η μεταβλητή αυτή για το υπολογισμό του AG.

Σε μεταβολική οξέωση, η αύξηση της τιμής του AG οφείλεται σε συσσώρευση ανιόντων (όπως του γαλακτικού ή κετόνων) και χαρακτηρίζεται ως «χάσμα ανιόντων οξέωση». Η προσέγγιση αυτή είναι μέθοδος ανίχνευσης των μη μετρούμενων ανιόντων στο πλάσμα (όπως γαλακτική οξέωση και οξέωση από ειδικά δηλητήρια).

Φυσιολογικά στο πλάσμα υπάρχει χάσμα ανιόντος, αλλά η φυσιολογική τιμή του διαφέρει από μελέτη σε μελέτη (πίνακας 2). Η κύρια αιτία για τη διακύμανση αυτή έγκειται στο διαφορετικό τρόπο μέτρησης (αναλυτής συνεχιζόμενης ροής ή χρήση ιονοεκλεκτικών ηλεκτροδίων) και συγκεκριμένα χαμηλότερες τιμές AG προκύπτουν από τη χρήση ιονοεκλεκτικών ηλεκτροδίων, κυρίως λόγω της υψηλότερων υπολογιζόμενων τιμών χλωρίου με τις μεθόδους αυτές. Το γεγονός αυτό αντικατοπτρίζει ότι για την καλύτερη χρήση του AG στην κλινική πράξη, είναι απαραίτητο οι κλινικοί ιατροί να καθορίσουν τη μέση τιμή και το εύρος της φυσιολογικής τιμής του AG από μετρήσεις που προκύπτουν από το οικείο εργαστήριο.

Τιμή του AG κάτω από τα κατώτερα όρια των φυσιολογικών τιμών δεν είναι σύνηθες. Η επίπτωση ήταν 0.8-3% σε πάνω από 80000 μετρήσεις που παρατηρήθηκαν σε δυο διαφορετικά μεγάλα εργαστήρια [25-27].

Η σχετικά ασυνήθης επίπτωση της χαμηλής τιμής του AG μπορεί να αντικατοπτρίζει την ευρεία διακύμανση της φυσιολογικής τιμής του AG. Αρνητική τιμή είναι ακόμα πιο



**Πίνακας 2.** Η μέση τιμή και το εύρος τιμών του χάσματος ανιόντων (AG) σε επιλεγμένες μελέτες. Πίνακας από τον Kraut JA και συν.[28]

Πληθυσμός	Μέση τιμή AG και εύρος τιμών (mEq/L)	Εργαστηριακή μέθοδος	Αναφορά
488 ασθενείς με φυσιολογικούς ηλεκτρολύτες	15±2.5 (10-20)	Technicon SMA 6/60 συνεχιζόμενης ροής αναλυτής	Buckley-Sharp και Miller[29]
100 ασθενείς με φυσιολογικούς ηλεκτρολύτες	11±2.5 (6-16)	Technicon SMA 6/60 συνεχιζόμενης ροής αναλυτής	Frohlich και συν. [30]
1200 ασθενείς με φυσιολογικούς ηλεκτρολύτες (περίληψη τριών μελετών)	12±2.0	Technicon SMA 6/60 συνεχιζόμενης ροής αναλυτής	Emmet και Narins [24]
29 υγιείς εθελοντές	6.4±1.4	Astra ιονοεκλεκτικό ηλεκτρόδιο	Winter και συν.[31]
124 υγιείς εθελοντές	5-12	Beckman ιονοεκλεκτικό ηλεκτρόδιο	Lolekha και συν.[26]
18.987 ασθενείς που έλαβαν φροντίδα από 1997 ως 2007	10-18	?	Lipnick και συν.[32]

ασυνήθης με επίπτωση στο 0.12% σε μετρήσεις που παρατηρήθηκαν σε περίοδο 12 μηνών σε μεγάλο επίσης εργαστήριο [27]. Διαταραχές που προκαλούν αρνητική ή χαμηλή τιμή AG παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Η πιο κοινή αιτία ψευδώς χαμηλού AG αποτελεί η χαμηλή τιμή της αλβουμίνης στον ορό. Η αλβουμίνη του ορού αφορά ένα μεγάλο ποσοστό των μη μετρούμενων ανιόντων, οπότε η μείωση ή αύξηση της συγκέντρωσης της στον ορό μπορούν να μεταβάλουν την τιμή του ΧΑ. Μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί προκειμένου να καθοριστεί η χρήση διορθωτικού παράγοντα στην κλινική πράξη. Οι μελέτες αυτές ανέδειξαν ότι το AG μειώνεται κατά 2.3-2.5 mEq/L ανά γραμμάριο μείωσης της συγκέντρωσης της αλβουμίνης του ορού, ενώ αυξάνεται με αντίστοιχο τρόπο με την αύξηση της συγκέντρωσης της [33, 34]. Αν και δεν

συμπεριλαμβάνεται στο διορθωτικό παράγοντα, αλλαγές στο pH επηρεάζουν τον παράγοντα πολλαπλασιασμού δεδομένου ότι μεταβάλλουν το φορτίο της κυκλοφορούσας αλβουμίνης [35].

Το διορθωμένο AG ( $AG_{adj}$ , AG adjusted) μπορεί να υπολογιστεί με την ακολουθούσα εξίσωση, γνωστή και ως εξίσωση του Figge:

$$AG_{adj} = AG + 0.25 \times (\text{φυσιολογική τιμή αλβουμίνης} - \text{μετρήσιμη τιμή αλβουμίνης}),$$

όπου η συγκέντρωση της αλβουμίνης σε g/L

**Πίνακας 3.** Αιτίες χαμηλού ή αρνητικού AG.

Πίνακας τροποποιημένος από JA Kraut και συν.[36]

<b>Αιτιολογία</b>
<p><b>Χαμηλό AG</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Εργαστηριακό λάθος</li> <li>Υποεκτίμηση του νατρίου</li> <li>Υπερεκτίμηση του χλωρίου</li> <li>Υπερεκτίμηση των διττανθρακικών</li> <li>Υποαλβουμιναιμία</li> <li>Μονοκλωνική IgG γαμμοπάθεια</li> <li>Πολυκλωνική γαμμοπάθεια</li> <li>Δηλητηρίαση με βρωμιούχα</li> <li>Δηλητηρίαση με λίθιο</li> <li>Υπερασβεστιαϊμία</li> <li>Υπερμαγνησισαϊμία</li> <li>Πολυμυξίνη Β</li> <li>Δηλητηρίαση με ιωδιούχα</li> </ul>
<p><b>Αρνητικό AG</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Εργαστηριακό λάθος</li> <li>Δηλητηρίαση με βρωμιούχα</li> <li>Πολλαπλό μύελωμα</li> <li>Δηλητηρίαση με ιωδιούχα</li> </ul>

## ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

### 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 [37], το 1981, με τίτλο ``How to understand acid-base'' και τη δημοσίευση δύο άρθρων [38, 39], 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 [40-48] ασχολήθηκαν με την τροποποίηση της μεθόδου, επιτρέποντας με αυτό τον τρόπο την χρήση της σε κλινικό επίπεδο. Έκτοτε, η αναφορά της μεθόδου στην βιβλιογραφία [17, 49-57] 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.

### Η θεωρία της φυσικοχημικής προσέγγισης

Ο Stewart χρησιμοποίησε θεμελιώδεις φυσικοχημικές αρχές των υδατικών διαλυμάτων [37], με σκοπό να προσδιορίσει τη συγκέντρωση των υδρογόνων στο πλάσμα. Οι βασικοί όροι της φυσικοχημικής προσέγγισης παραθέτονται στον πίνακα 4.

**Πίνακας 4.** Παρουσίαση των βασικών όρων της φυσικοχημικής προσέγγισης της οξεοβασικής ισορροπίας

Όρος	Συντόμηση	Εξήγηση
<b>Strong Ion Difference</b>	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.
<b>Apparent Strong Ion Difference</b>	SID <sub>app</sub>	SID όπως υπολογίζεται άμεσα από τις συγκεντρώσεις των μετρούμενων ισχυρών ιόντων στο πλάσμα ( $\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{Ca}^{2+} + \text{Mg}^{2+}$ ) – ( $\text{Cl}^-$ ).
<b>Effective Strong Ion Difference</b>	SID <sub>eff</sub>	Η SID όπως υπολογίζεται από τα διττανθρακικά ( $\text{HCO}_3^-$ ) και τα ασθενή μη πτητικά οξέα (αλβουμίνη και φώσφορος).
<b>Ολική συγκέντρωση των ασθενών οξέων</b>	A <sub>tot</sub>	Τα ασθενή οξέα, σε αντίθεση με τα ισχυρά ιόντα, βρίσκονται στο φυσιολογικό pH σε μία διασπασμένη μορφή ( $\text{A}^-$ ) και σε μία μορφή συζευγμένη με ένα υδρογόνο (AH). $\text{A}_{\text{tot}} = \text{A}^- + \text{AH}$ .
<b>Μη μετρούμενα ανιόντων</b>	XA <sup>-</sup>	Η διαφορά μεταξύ της SID <sub>app</sub> και SID <sub>eff</sub> , 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.

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 $\text{H}_2\text{O}$

Κεντρικό ρόλο στη θεωρία του, κατέχει η εξίσωση της διάσπασης του  $\text{H}_2\text{O}$ , δεδομένου ότι το 60% του ανθρώπινου σώματος αποτελείται από αυτό. Με τον απλούστερο τρόπο, η εξίσωση της διάσπασης του  $\text{H}_2\text{O}$ , 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  $\text{H}_2\text{O}$

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



Εφαρμόζοντας το νόμο της ενέργειας της μάζας και αντικαθιστώντας το  $[\text{H}_2\text{CO}_3]$  με το  $[\text{διαλυμένο CO}_2]$ , προκύπτει η εξής εξίσωση ισορροπίας:

$$[\text{H}^+] \times [\text{HCO}_3^-] = K_1' \times S \times p\text{CO}_2 \text{ (εξίσωση 2)},$$

όπου  $K_1'$ , η σταθερά διάσπασης του  $[\text{H}_2\text{CO}_3]$  και  $S$ , ο συντελεστής διαλυτότητας του  $\text{CO}_2$

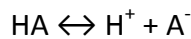
### **Εξίσωση 3:** Ισορροπία δημιουργίας του ανθρακικού ιόντος

Η συγκεκριμένη εξίσωση ισορροπίας, σύμφωνα με το Stewart, συμπεριλήφθηκε για λόγους πληρότητας, διότι το  $\text{HCO}_3^-$  περαιτέρω διασπάται σε μικρομοριακές συγκεντρώσεις  $[\text{CO}_3^{2-}]$ , κατά τις διακυμάνσεις του φυσιολογικού pH:

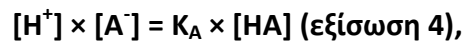


**Εξίσωση 4:** Η διάσπαση των ασθενών μη πτητικών οξέων

Στα σωματικά υγρά, εμφανίζονται σε ποικίλες συγκεντρώσεις ασθενή μη πτητικά οξέα (οξέα που δεν παράγουν  $\text{CO}_2$ ). 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 ( $\text{A}^-$ ) και σε μία μη διασπασμένη μορφή (HA).



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



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  $A_{\text{tot}}$ , 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:



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

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

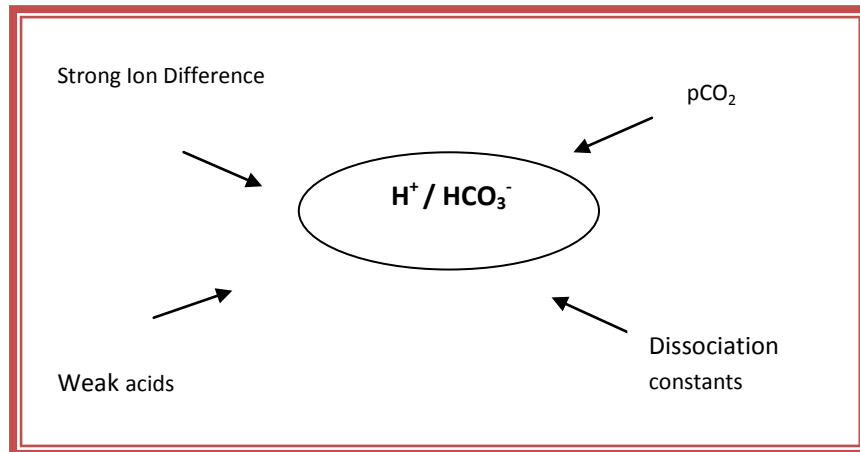
Συνδυάζοντας τις έξι εξισώσεις ο Stewart [37], προέκυψε μία τετάρτου βαθμού πολυωνυμική εξίσωση, γνωστή και ως ``εξίσωση του Stewart``.

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

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

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

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 διττανθρακικών σύμφωνα με τη θεωρία του Stewart, από τον DA Story. [50]

### 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  $\text{nmol/L}$ , προκύπτει ότι είναι ποσοτικά ασήμαντα (παρά τη σημασία τους στη φυσιολογία του σώματος). Με αυτή τη σκοπιά επαναπροσδιορίζεται η εξίσωση 6 [44], ως εξής:

$$SID = [HCO_3^-] + [A^-]$$

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 Fencil [41], 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 [42, 43] :

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

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

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.

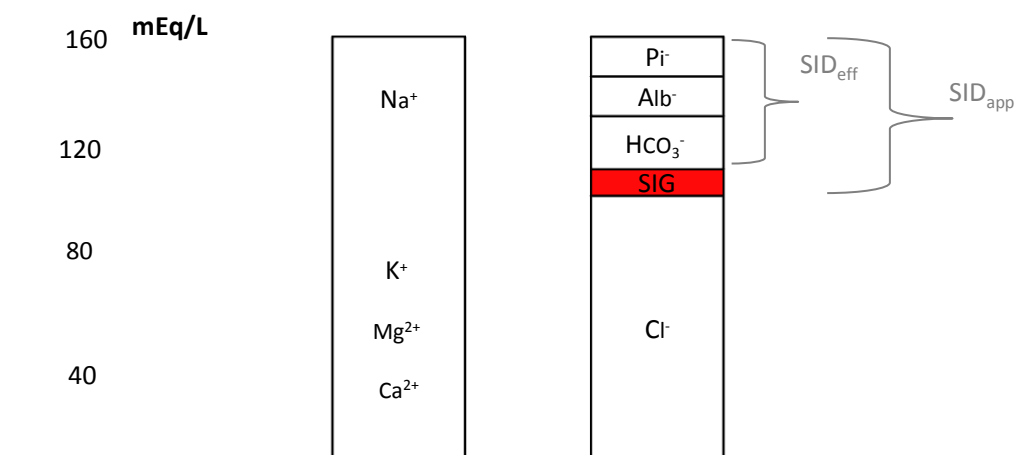
$$SID_{eff} = [HCO_3^-] + [Alb^-] + [Pi^-]$$

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

Η τιμή του  $\text{pK}$ , για αυτά τα οργανικά οξέα είναι τρεις φορές τουλάχιστον μικρότερη από την τιμή του  $\text{pH}$  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 ( $\text{XA}^-$ ), τα οποία εναλλακτικά αναφέρονται στη βιβλιογραφία και ως Strong Ion Gap (SIG), μπορούν να εκτιμηθούν, όπως φαίνεται στην εικόνα 2, ως εξής:

$$[\text{XA}^-] = \text{SIG} = \text{SID}_{\text{eff}} - \text{SID}_{\text{app}}$$

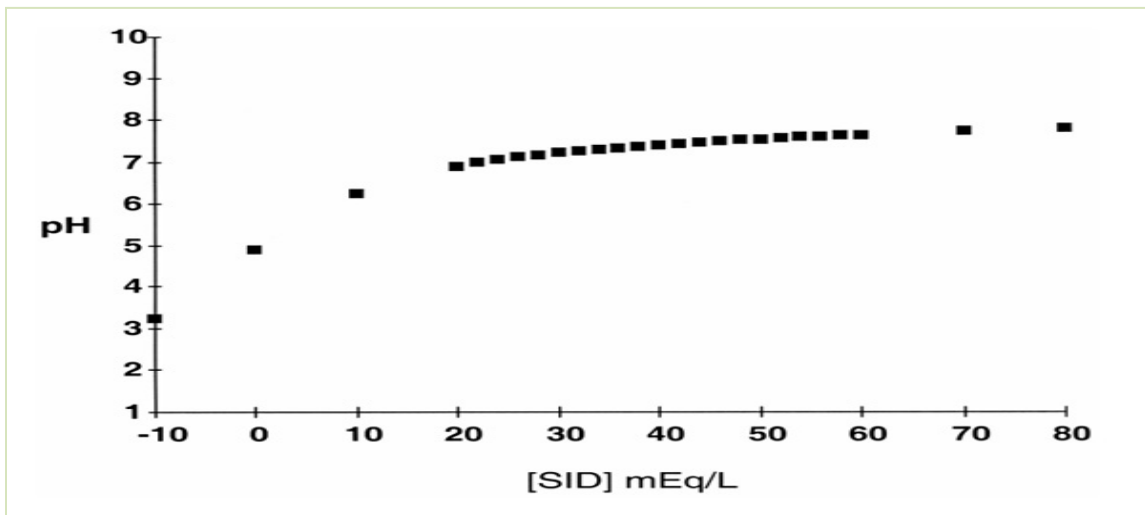


**Εικόνα 2.** Ικανοποίηση της αρχής της ηλεκτρικής ουδετερότητας στο πλάσμα. Το άθροισμα των θετικών ιόντων ισούται με το άθροισμα των αρνητικών ιόντων, όπως σημειώνεται από το ίδιο ύψος των στηλών, οι οποίες αντιπροσωπεύουν τα κατιόντα και ανιόντα. Παραλήφθηκαν τα ιόντα  $\text{H}^+$ ,  $\text{OH}^-$ ,  $\text{CO}_3^{2-}$ , λόγω των χαμηλών τους συγκεντρώσεων [58].

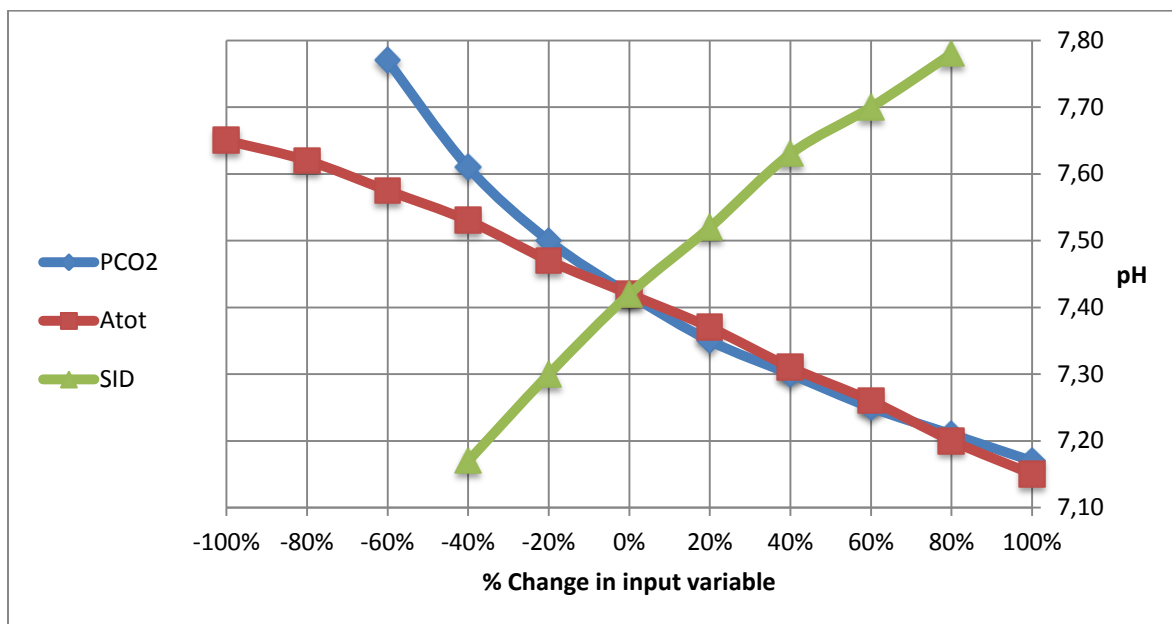
### Ανεξάρτητες και εξαρτημένες μεταβλητές

Σύμφωνα με το μοντέλο του Stewart [37, 39], 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 CO<sub>2</sub> (pCO<sub>2</sub>), η SID και τα ασθενή μη πτητικά οξέα (A<sub>tot</sub>). Στην εικόνα 3 και 4, παρουσιάζεται η αλλαγή στο pH, καθώς μεταβάλλονται οι ανεξάρτητες μεταβλητές.

Βέβαια, σύμφωνα με την εξίσωση του Stewart, η συγκέντρωση των [H<sup>+</sup>] 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.



**Εικόνα 3.** Στο διάγραμμα παρουσιάζεται η μεταβολή του pH καθώς μεταβάλλεται η τιμή της Strong Ion Difference (SID). Η ολική συγκέντρωση των ασθενών μη πτητικών οξέων (A<sub>tot</sub>) και η μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα (pCO<sub>2</sub>) παραμένουν σταθερές στις τιμές 18 mmol/L και 40 mmHg, αντίστοιχα. Είναι σημαντικό να σημειωθεί πόσο απότομα πέφτει η τιμή του pH όταν η τιμή της SID είναι κάτω από 20 mmol/L. Εικόνα από τον JA Kellum [17].



**Εικόνα 4.** Στο διάγραμμα παρουσιάζεται η αλλαγή του pH κατά τη συστηματική μεταβολή κάθε μίας από τις ανεξάρτητες μεταβλητές, καθώς οι άλλες δύο παραμένουν σταθερές ( $p\text{CO}_2=40\text{Torr}$ ,  $\text{SID}=41,7\text{mEq/L}$ ,  $\text{Atot}=24,1\mu\text{M/L}$ ). Τροποποιημένο διάγραμμα του PD Constable [44].

Η φυσιολογική οξεοβασική ισορροπία [58] παρατηρείται, όταν οι ανεξάρτητες μεταβλητές κυμαίνονται μέσα στα όρια των φυσιολογικών τιμών. Αντίθετα, όλες οι διαταραχές της 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 Fencil, στηρίζεται στη φυσικοχημική προσέγγιση του Stewart [38], αλλά και σε ένα μαθηματικό μοντέλο του πλάσματος, όπως προέκυψε από πειράματα in vitro [42, 43]. Ο συνδυασμός αυτός, επιτρέπει την εφαρμογή της θεωρίας του Stewart σε κλινικό επίπεδο.

Ο Figge και ο Fencil, με κριτήριο ότι το pH και τα  $\text{HCO}_3^-$  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 5 [43, 58].

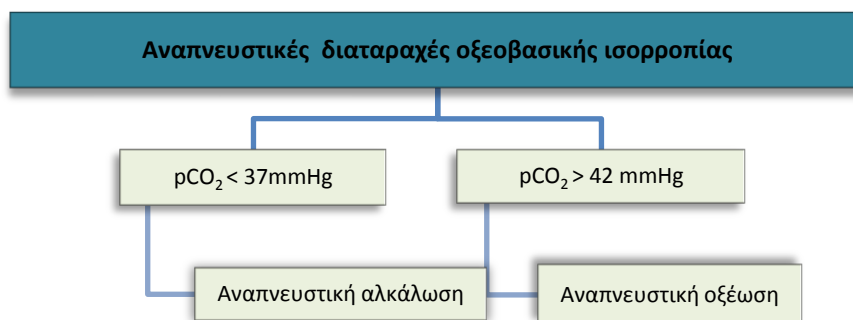
Οι διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας, αρχικά, διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: τις αναπνευστικές και τις μεταβολικές

**Πίνακας 5.** Κατηγοριοποίηση των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας, όπως προτάθηκε από τους Figge και Fencil [43, 58]. Πίνακας από τον V Fencil [58].

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

## Αναπνευστικές διαταραχές

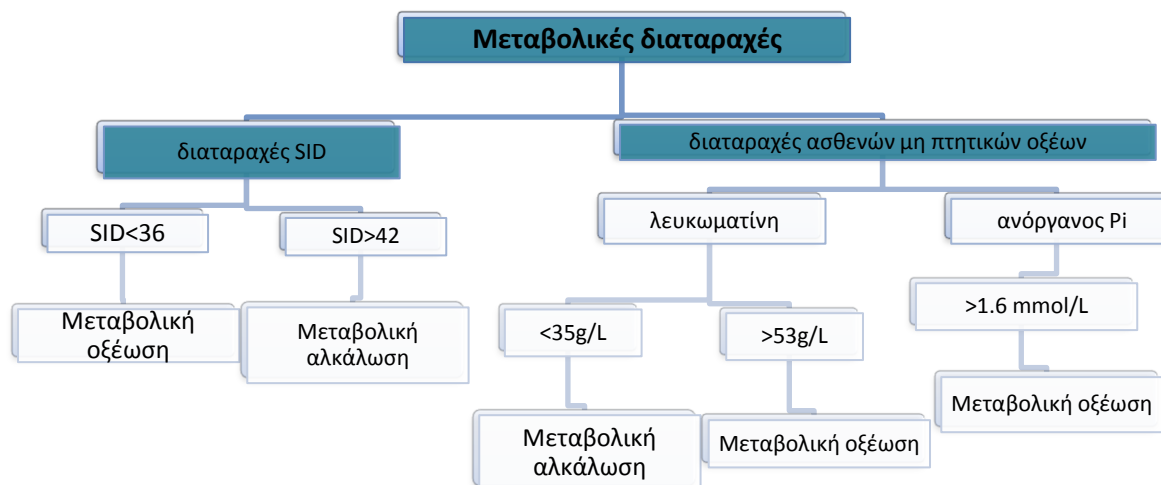
Οι αναπνευστικές διαταραχές, όπως και με την κλασική μέθοδο, προκύπτουν από μεταβολές της μερικής πίεσης του CO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, όπως φαίνεται στην εικόνα 5.



Εικόνα 5. 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<sub>tot</sub>) και δεύτερον, σε αυτές που οφείλονται σε διαταραχές της SID, όπως φαίνεται στην εικόνα 5. Τα όρια που παρουσιάζονται στην εικόνα προκύπτουν από μελέτη του V Fencil, στην οποία χρησιμοποιήθηκαν υγιείς εθελοντές [58].



**Εικόνα 6.** Μεταβολικές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας

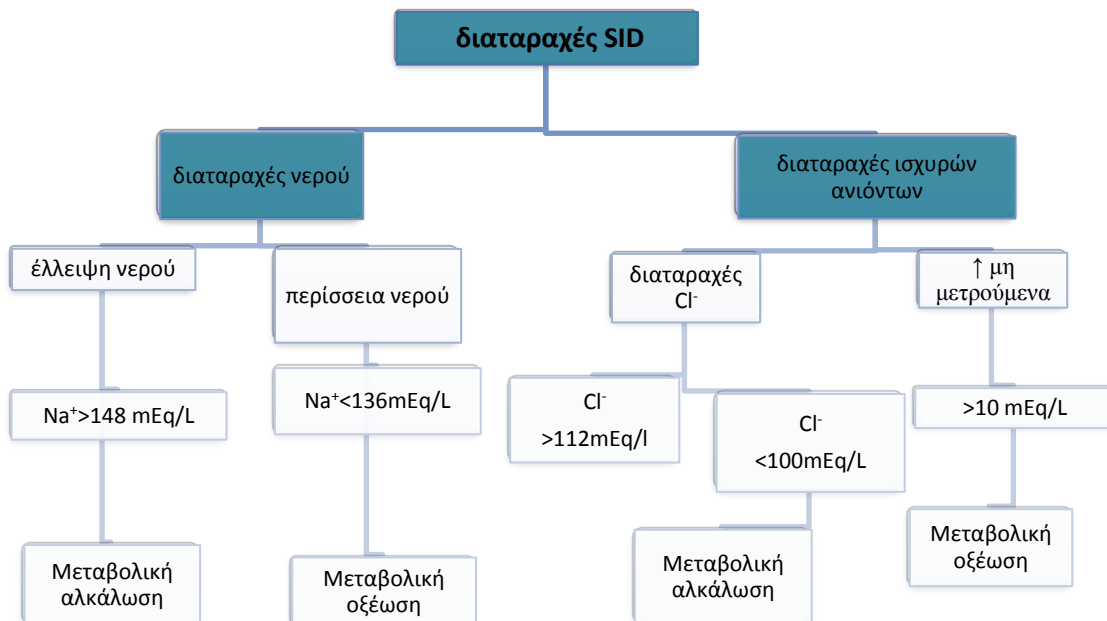
### Διαταραχές ασθενών πτητικών οξέων ( $A_{tot}$ )

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 του V Fencil, στην οποία χρησιμοποιήθηκαν υγιείς εθελοντές [58].



Εικόνα 7. Διαταραχές της SID.



### Διαταραχές των ισχυρών ιόντων

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  $\text{Na}^+$  είναι αποτέλεσμα της ωσμωρύθμισης και σχετίζονται αποκλειστικά με διαταραχές του νερού, όπως θα αναφερθεί αργότερα. Τα υπόλοιπα ισχυρά κατιόντα στο πλάσμα, το  $\text{K}^+$ , το  $\text{Ca}^{2+}$  και το  $\text{Mg}^{2+}$ , 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  $\text{Cl}^-$  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 [59], με συγκεντρώσεις  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  και  $\text{Cl}^-$ , 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,

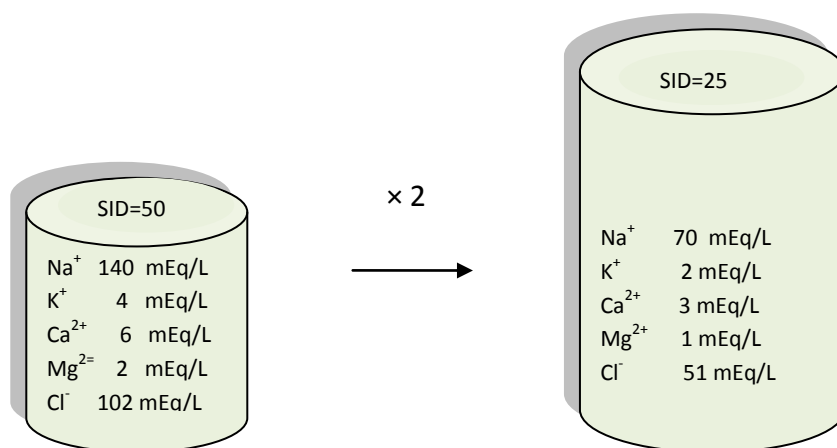
ερμηνεύεται πως η έλλειψη νερού, οδηγεί σε αύξηση της SID, μέσω μιας σχετικής αύξησης της συγκέντρωσης όλων των ισχυρών ιόντων, και τελικά σε μεταβολική αλκάλωση.

Οι διαταραχές του νερού, ανιχνεύονται από τις αλλαγές στη συγκέντρωση του  $\text{Na}^+$  στο πλάσμα. Η συγκέντρωση του  $\text{Na}^+$  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  $\text{Cl}^-$  και να διορθωθεί η ενδεχόμενη "αραίωση" ή "συμπύκνωση". Αυτό επιτυγχάνεται, με τον πολλαπλασιασμό της συγκέντρωσης του  $\text{Cl}^-$ , 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  $\text{Cl}^-$ , πρέπει να γίνεται διόρθωση και για τα μη μετρούμενα  $[\text{X}^-]/\text{SIG}$ , ώστε να εκτιμάται η πραγματική τους τιμή στο πλάσμα.



**Εικόνα 8.** Παρουσιάζεται το αποτέλεσμα των αλλαγών του νερού στο SID. Διπλασιάζοντας την ποσότητα του νερού, χωρίς να μεταβληθούν οι ηλεκτρολύτες, η SID μειώνεται στο μισό.

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

Η αύξηση της συγκέντρωσης του  $[\text{Cl}^-]$ , μπορεί να οφείλεται, είτε στην αυξημένη χορήγηση του, είτε σε διαταραχές της ομοιόστασης του. Στον πίνακα 6, παρουσιάζονται καταστάσεις που μπορούν να οδηγήσουν σε υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση.

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 [60]. Η έγχυση μεγάλων ποσοτήτων φυσιολογικού ορού, σε μικρό χρονικό διάστημα, οδηγεί σε μεταβολική οξέωση [61-63], 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  $\text{Na}^+$  και  $\text{Cl}^-$ , 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  $\text{Na}^+$  και  $\text{Cl}^-$ , είναι να αυξηθεί το  $\text{Cl}^-$  σε μεγαλύτερο βαθμό από το  $\text{Na}^+$ , 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  $\text{Cl}^-$  από το  $\text{Na}^+$ , εμφανίζεται στην έγχυση φυσιολογικού ορού 0,45%, καθώς και σε μεγάλες ποσότητες Ringer's Lactated [60, 64, 65].

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. Οι Deush και Kozek-Langenecker [66], απέδειξαν την καλύτερη λειτουργία των αιμοπεταλίων *in vitro*, σε δείγματα ασθενών, στους οποίους χορηγήθηκαν ισορροπημένα ηλεκτρολυτικά διαλύματα, σε σχέση με τον φυσιολογικό ορό. Οι Wilkes και συν. [67] διαπίστωσαν αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών και των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας, όταν χρησιμοποιήθηκε φυσιολογικός ορός, για αύξηση όγκου σε σύγκριση με ισορροπημένα ηλεκτρολυτικά διαλύματα. Ανάλογα ευρήματα παρατήρησαν οι Gan και συν. [68], σε χειρουργικούς ασθενείς και οι Williams και συν. [69], όταν συνέκριναν, το φυσιολογικό ορό με το Ringer's lactated.

### **Μη μετρούμενα ανιόντα (SIG)**

Η αύξηση των μη μετρούμενων ανιόντων, σύμφωνα με τη φυσικοχημική προσέγγιση, αποτελεί αιτία μεταβολικής οξέωσης, όπως φαίνεται στον πίνακα 6.

Τα μη μετρούμενα ανιόντα ( $\text{XA}^-$ ), στην ουσία, είναι η διαφορά των  $\text{SID}_{\text{eff}}$  και  $\text{SID}_{\text{app}}$ , όπως φαίνεται στην εικόνα 2. Θεωρητικά, η τιμή τους θα έπρεπε να είναι μηδενική σε άτομα με φυσιολογική οξεοβασική ισορροπία. Ωστόσο, σε διάφορες μελέτες [58, 60, 70-73], 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 [74, 75] 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 6, παρουσιάζονται καταστάσεις, που συνοδεύονται με αυξημένη τιμή μη μετρούμενων ανιόντων και αποτελούν αιτία μεταβολικής οξέωσης

Η ηπατική [76, 77] και η νεφρική δυσλειτουργία [78] είναι γνωστές αιτίες συσσώρευσης μη μετρούμενων ανιόντων. Επιπλέον, μία σειρά μελετών [78-83], ανέδειξαν την αύξηση στην τιμή τους σε οξεία νόσο ή βλάβη, με ή χωρίς σήψη.

Σημαντικές αιτίες μεταβολικής οξέωσης [84], 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,

**Πίνακας 6.** Διαφορική διάγνωση μεταβολικής οξέωσης με μειωμένη τιμή της SID

Διαφορική διάγνωση μεταβολικής οξέωσης με μειωμένη τιμή της SID	
<b>[Na<sup>+</sup>] &lt; 136 mEq/L</b>	Υπερβολική πρόσληψη υγρών, Νευρογενής πολυδιψία, Σύνδρομο Απρόσφορης Έκκρισης Αντιδιουρητικής Ορμόνης (SIADH), Υποθυρεοειδισμός, Φλοιοεπινεφριδική Ανεπάρκεια
<b>[Cl<sup>-</sup>]<sub>corrected</sub> &gt; 112 mEq/L</b>	Ολική παρεντερική διατροφή, Έγχυση φυσιολογικού ορού, Διάρροια, Απώλεια παγκρεατικών υγρών, Νεφρική σωληναριακή οξέωση, Αναστολείς καρβονικής ανυδράσης, Καλιοσυντηρητικά διουρητικά
<b>[XA]<sub>corrected</sub> &gt; 10 mEq/L</b>	Διαβητική κετοξέωση, Ιστική υποξία, Νεφρική ανεπάρκεια, Δηλητηρίαση, D-γαλακτική οξέωση, Διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων, Διαταραχές του κύκλου της ουρίας

ένα χρήσιμο εργαλείο για screening [85] είναι η αύξηση του ωσμωτικού χάσματος (ωσμωτικό χάσμα πάνω από 20 mOsm/L)· χωρίς, βέβαια η φυσιολογική τιμή να αποκλείει τη διάγνωση.

### **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 (πίνακας 7) και τα ποσοστά θνησιμότητας σε κάθε κατηγορία.

Σύμφωνα με την προσέγγιση που πρότειναν ο Figge και ο FencI, το γαλακτικό συμπεριλαμβάνεται στην τιμή των μη μετρούμενων ανιόντων. Ωστόσο, στις περισσότερες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν αργότερα, το γαλακτικό, ως δυνητικά μετρούμενο, διακρίθηκε από τα υπόλοιπα μη μετρούμενα ανιόντα.

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν μελέτες, που προσπάθησαν να συσχετίσουν τα μη μετρούμενα ανιόντα 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 [79-82, 86], ιδιαίτερα όταν εκτιμείται η τιμή τους νωρίς κατά την πορεία της νόσου ή πριν τη χορήγηση σημαντικής ποσότητας υγρών.

Ο Karlan και ο Kellum [80], μέσω μίας αναδρομικής μελέτης εκτίμησαν τη σχέση του SIG, πριν τη σημαντική χορήγηση υγρών, και της θνησιμότητας σε ασθενείς με σοβαρή αγγειακή βλάβη, που απαιτούσε χειρουργική παρέμβαση. Τιμή πάνω από 5 mEq/L ήταν προγνωστική για θνησιμότητα. Αξιοσημείωτο είναι ότι στη μελέτη αυτή αναδείχθηκε το SIG ως ισχυρότερο προγνωστικό εργαλείο από το γαλακτικό και από Injury Severity Scores. Η ίδια ομάδα [86], επιπρόσθετα ανέδειξε ότι και σε ασθενείς μετά από μείζον τραύμα το SIG είναι επίσης προγνωστικός δείκτης· μόνο το 2% των επιζώντων (1 ασθενής) παρουσίαζε τιμή SIG πάνω από 5 και μόνο το 7% των μη επιζώντων (δύο ασθενείς)

παρουσίαζε τιμή SIG κάτω από 5. Ανάλογα αποτελέσματα αναδείχθηκαν και από τους Duward και συν. [82] σε παιδιατρικούς ασθενείς μετά από καρδιοπνευμονικό bypass.

Οι Dondrop και συν. [81] εκτίμησαν τη σχέση μεταξύ SIG και θνησιμότητας, σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με ελονοσία. Η ελονοσία σοβαρής μορφής, συνήθως εμφανίζεται με μεταβολική οξέωση και υπεργαλακταιμία. Οι ερευνητές ανέδειξαν πως κύρια αιτία μεταβολικής οξέωσης δεν είναι το γαλακτικό, αλλά η αυξημένη τιμή των μη μετρούμενων ανιόντων, καθώς και ότι το SIG είναι ισχυρός προγνωστικός παράγοντας για θνησιμότητα στους ασθενείς αυτούς. Τέλος, σε μία αναδρομική μελέτη, ο Dunk και οι συν. [87], ανέδειξαν ότι η αυξημένη τιμή του SIG 12 ώρες μετά την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας σχετίζεται με δυσμενή πρόγνωση σε ασθενείς με καρδιακή ανακοπή, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε θεραπευτική υποθερμία.

Ωστόσο, μελέτες [72, 78] σε ασθενείς βαρέως πάσχοντες έχουν δημοσιευτεί, οι οποίες δεν κατάφεραν να αναδείξουν ανάλογη σχέση μεταξύ των αυξημένων τιμών των μη μετρούμενων ανιόντων και της έκβασης των ασθενών.

### **Γαλακτική οξέωση**

Σε φυσιολογικά μεταβολικά επίπεδα, τα επίπεδα του γαλακτικού στο αρτηριακό αίμα κυμαίνονται μεταξύ 0,5 και 1 mEq/L. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται μία σειρά από αιτίες που οδηγούν σε αύξηση των επιπέδων του γαλακτικού, όπως υποξικές καταστάσεις, σήψη, τραύμα [88-90].

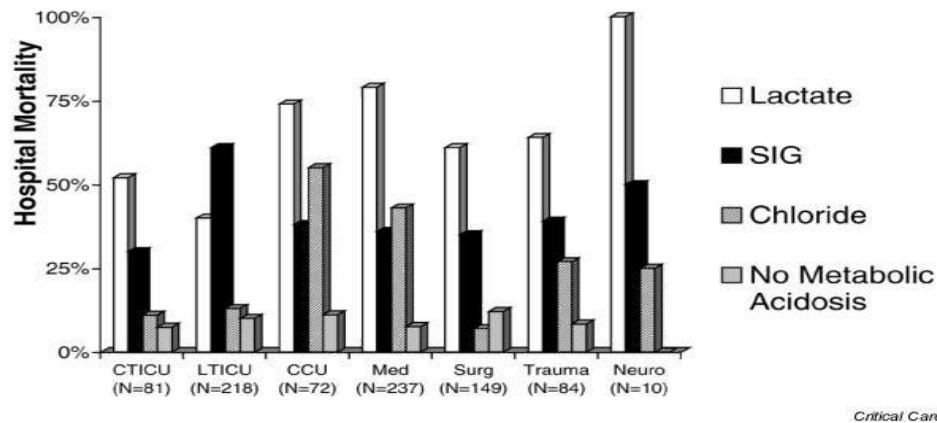
Παρόλο που τα αυξημένα επίπεδα γαλακτικού είναι ένδειξη μιας υποκείμενης παθολογίας και έχουν συσχετισθεί με φτωχή πρόγνωση, σε μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας [72, 78, 79, 81] αναφέρεται ότι η πλειονότητα των ασθενών δεν εμφανίζουν σημαντικά αυξημένα επίπεδα γαλακτικού.

**Πίνακας 7.** Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα μελετών που χρησιμοποίησαν τη φυσικοχημική προσέγγιση για τη διερεύνηση της μεταβολικής οξέωσης σε βαρέως πάσχοντες, από τον Gunnerson [53].

Πληθυσμός	Δείγματα	Μεταβολική οξέωση	Μη-μετρούμενα ανιόντα	Γαλακτικό οξύ	Χλώριο
Παιδιατρικοί ασθενείς σε ΜΕΘ[91]	540 δείγματα (282 ασθενείς)	230 (45%)	120 (52%)	22 (9,6%)	88 (38,2%)
Παιδιατρικοί ασθενείς σε ΜΕΘ[79]	255 ασθενείς	69 (27%)	55 (79,7%)	N/A	N/A
Παιδιατρικοί ασθενείς σε ΜΕΘ σε shock [63]	46 ασθενείς	42 (91%)	33 (72%)	39 (85%)	29 (63%)
Ενήλικοι ασθενείς σε ΜΕΘ με οξέωση [60]	50 ασθενείς	50 (100%)	49 (98%)	31 (62%)	40 (80%)
Ενήλικοι ασθενείς σε ΜΕΘ με υποψία γαλακτικής οξέωσης [92]	851 ασθενείς	548 (64%)	204 (37%)	239 (44%)	105 (19%)

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει μία μεγάλη αναδρομική μελέτη, στην οποία συμπεριλήφθηκαν 851 ασθενείς που νοσηλεύονταν σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας με την υποψία γαλακτικής οξέωσης. Οι Gunnerson και συν [92], αφού κατηγοριοποίησαν τις περιπτώσεις μεταβολικής οξέωσης, όπως φαίνεται στον πίνακα 7, με βάση το υπεύθυνο ανιόν, γαλακτικό, SIG και Cl<sup>-</sup>, εξέτασαν τα ποσοστά θνησιμότητας σε κάθε κατηγορία. Τα ποσοστά θνησιμότητας ήταν 56% στις περιπτώσεις γαλακτικής οξέωσης, 39% στις περιπτώσεις SIG-οξέωσης και 29% στις περιπτώσεις υπερχλωραιμικής μεταβολικής οξέωσης ( $p < 0.001$ ). Μάλιστα, το ποσοστό θνησιμότητας στις περιπτώσεις





**Εικόνα 9.** Τα αποτελέσματα από μία μεγάλη αναδρομική μελέτη σε ασθενείς σε ΜΕΘ με υποψία γαλακτικής οξέωσης. Διάκριση του πληθυσμού των ασθενών, CTICU = cardiothoracic ICU, LTICU = liver transplant ICU, CCU = cardiac (non surgical) ICU, Med = medical ICU, Surg = surgical ICU, Trauma = trauma ICU, Neuro = neurosurgical and neurological ICU. Παρουσίαση των ποσοστών θνησιμότητας σε κάθε πληθυσμό σε σχέση με το υπεύθυνο ιόν της μεταβολικής οξέωσης, από τον Gunnerson [53].

της υπερχλωραιμικής μεταβολικής οξέωσης ήταν συγκρίσιμο με το ποσοστό θνησιμότητας στους ασθενείς, που δεν εμφάνιζαν μεταβολική οξέωση (26%).

Επιπλέον, στη συγκεκριμένη μελέτη, μέσω ενός μοντέλου λογιστικής παλινδρόμησης, αναδείχθηκαν το γαλακτικό, το SIG, ο φώσφορος και η ηλικία ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες θνησιμότητας. Μάλιστα, αξιοσημείωτο είναι ότι στους διαφορετικούς πληθυσμούς στη ΜΕΘ διέφεραν τα ποσοστά θνησιμότητας ανάλογα με την αιτία της μεταβολικής οξέωσης, όπως παρουσιάζονται στην εικόνα 9.

## Η κλινική χρησιμότητα της φυσικοχημικής προσέγγισης

Όπως και με κάθε νέα προσέγγιση, το ερώτημα που γεννιέται με τη φυσικοχημική προσέγγιση της οξεοβασικής ισορροπίας είναι ποια είναι η κλινική της χρησιμότητα. Με βάση το ερώτημα αυτό πραγματοποιήθηκαν μελέτες [58, 72, 79, 93, 94] για να διερευνηθούν αν με τη μέθοδο αυτή αποκαλύπτονται διαταραχές, οι οποίες δεν αποκαλύπτονται με την παραδοσιακή μέθοδο. Ιδιαίτερη σημασία έχει η μελέτη των FencI και συν. [58], η οποία δημοσιεύτηκε το 2000. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 152 ασθενείς, που νοσηλεύονταν σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. Περίπου στο 1/6 των ασθενών αυτών, τόσο η τιμή των διττανθρακικών, 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 διττανθρακικών. Στον πίνακα 8, παρουσιάζονται οι διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας στους ασθενείς αυτούς, όπως αποκαλύφθηκαν με τη φυσικοχημική προσέγγιση. 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.

Σε μία προοπτική μελέτη των Dubin και τους συναδέλφους του[94], και πάλι σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας με 935 ασθενείς, η φυσικοχημική προσέγγιση αποκάλυψε μεταβολικές διαταραχές σε 131 ασθενείς (14%), με φυσιολογική τιμή διττανθρακικών και BE. Μάλιστα στους 120 από αυτούς (92%) αποκαλύφθηκε μεταβολική οξέωση.

Ο Martin και οι συνάδελφοι του [93], στα πλαίσια μίας αναδρομικής μελέτης, ανέλυσαν 2152 δείγματα από 427 ασθενείς με τραύμα. Μη μετρούμενα ανιόντα, όπως ορίζονται από την αυξημένη τιμή του SIG, ανιχνεύθηκαν στο 92% των ασθενών, ενώ η

**Πίνακας 8.** Οι μεταβολικές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας, όπως αποκαλύφθηκαν με τη φυσικοχημική προσέγγιση, από τους Fencl και συν [58], σε ασθενείς με φυσιολογικό έλλειμμα βάσης και ασθενείς με φυσιολογική συγκέντρωση διττανθρακικών.

	BE -0,7 to 1,3 mEq/L (n = 20)	[HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ] 23,5 to 25,5 mEq/L (n = 22)
SID ≤ 36 mEq /L	19 (95%)	21 (95%)
Hyperchloremic acidosis; [Cl <sup>-</sup> ] ≥ 112 mEq/L	2 (10%)	4 (18%)
[XA <sup>-</sup> ] ≥ 14 mEq/L	7 (45%)	12 (55%)
Dilutional acidosis; [Na <sup>+</sup> ] ≤ 136 mEq/L	11 (55%)	11 (50%)
Hyperphosphatemic acidosis; [Pi <sup>-</sup> ] ≥ 2 mmol/L	2 (10%)	2 (9%)
Concentrational alkalosis; [Na <sup>+</sup> ] ≥ 148 mEq/L	2 (10%)	2 (9%)
Hypocholemic alkalosis; [Cl <sup>-</sup> ] ≤ 100 mEq/L	8 (40%)	7 (32%)
Hypoalbuminemic alkalosis; [serum albumin] ≤ 35 g/L	20 (100%)	20 (100%)

υπερχλωραιμία και η υπεργαλακταιμία στο 21% και 18%, αντίστοιχα. Στα 597 δείγματα (28%) υπήρχε μια διαφωνία στη ερμηνεία των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας μεταξύ της φυσικοχημικής προσέγγισης και της παραδοσιακής μεθόδου. Διαφωνία στην ερμηνεία των διαταραχών αναφέρεται και από τον Balasubramanyan και τους συναδέλφους του [79], στο 26% από τους 255 παιδιατρικούς ασθενείς που νοσηλεύονταν σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, ενώ ο Kaplan και οι συνάδελφοι του ανέδειξαν ότι η φυσικοχημική προσέγγιση εκτός ότι αυξάνει τη διαγνωστική ακρίβεια σε βαρέως πάσχοντες, περιορίζει τα λάθη και την ακατάλληλη χορήγηση υγρών [95].

Τέλος, μία μελέτη του Boniatti [96], πραγματοποιήθηκε με σκοπό να εξετάσει αν η φυσικοχημική προσέγγιση αυξάνει τη διαγνωστική ικανότητα. Συμπεριλήφθηκαν 112 νοσηλεύόμενοι ασθενείς σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, από τους οποίους οι 68

παρουσίαζαν μια φυσιολογική τιμή BE. Με την φυσικοχημική προσέγγιση διεγνώσθη μία επιπρόσθετη μεταβολική διαταραχή στους 59 ασθενείς, σε ποσοστό που ανέρχεται στο 33,7% του συνόλου.

### Εφαρμογή της φυσικοχημικής προσέγγισης

Η βασική αρχή της φυσικοχημικής προσέγγισης, είναι ότι όλες οι διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας είναι αποτέλεσμα διαταραχής μίας ή περισσότερων ανεξάρτητων μεταβλητών ( $p\text{CO}_2$ , SID,  $A_{\text{tot}}$ ). 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  $p\text{CO}_2$ . Σχετικά με τη διερεύνηση των μεταβολικών διαταραχών προτείνονται τα εξής βήματα, σε συνδυασμό με τις εξισώσεις, όπως παρουσιάζονται στον πίνακα 9:

1<sup>ο</sup> Βήμα: Να εκτιμηθεί και να αξιολογηθεί η τιμή της SID,  $\text{SID}_{\text{eff}}$ .

2<sup>ο</sup> Βήμα: Να εκτιμηθεί η τιμή της συγκέντρωσης του  $[\text{Na}^+]$  για ενδεχόμενη διαταραχή νερού.

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

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

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

**Πίνακας 9.** Εξισώσεις που απαιτούνται για την εφαρμογή της φυσικοχημικής προσέγγισης στην κλινική πράξη

ΕΞΙΣΩΣΕΙΣ
$SID_{eff}(mEq/L) = [HCO_3^-] + (0.123 \times pH - 0.631) [Alb](g/l) + (0.309 \times pH - 0.469) [Pi](mmol/L)$
$[XA^-] = ([Na^+] + [K^+] + [Ca^{2+}] + [Mg^{2+}]) - [Cl^-] - SID_{eff}$
$[XA^-]_{corrected} = [XA^-]_{observed} \times ([Na^+]_{normal} / [Na^+]_{observed})$
$[Cl^-]_{corrected} = [Cl^-]_{observed} \times ([Na^+]_{normal} / [Na^+]_{observed})$

### Συμπεράσματα

Η φυσικοχημική προσέγγιση είναι μία εναλλακτική προσέγγιση της οξεοβασικής ισορροπίας, η οποία προσφέρει ένα νέο σύστημα για την εκτίμηση των διαταραχών. 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.

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## Εισαγωγή

Η αξιολόγηση της οξεοβασικής ισορροπίας του πλάσματος είναι αδιαμφισβήτητα ένα σημαντικό εργαλείο στην προσέγγιση τους ασθενούς, δεδομένου ότι παρέχει σημαντικές πληροφορίες τόσο για τη σοβαρότητα όσο και για την παθοφυσιολογία του υποκείμενου νοσήματος. Οι επικρατούσες μέθοδοι στην εκτίμηση της οξεοβασικής ισορροπίας βασίζονται είτε στην συγκέντρωση των διττανθρακικών στο πλάσμα ( $[\text{HCO}_3^-]$ ) [97] και στο χάσμα ανιόντων (AG) [24], είτε στην περίσσεια/έλλειμμα βάσης (BE) [2].

Η φυσικοχημική προσέγγιση, η οποία αναλυτικά περιγράφηκε στο Γενικό Μέρος, αποτελεί μία εναλλακτική μέθοδο εκτίμησης της οξεοβασικής ισορροπίας [40, 43]. Η μέθοδος αυτή, η οποία είναι γνωστή και ως μέθοδος του Stewart, βασίζεται σε ένα μαθηματικό μοντέλο, το οποίο χρησιμοποιεί θεμελιώδεις φυσικοχημικές αρχές των υδατικών διαλυμάτων [38]. Συνοπτικά, στη φυσικοχημική προσέγγιση κεντρικό ρόλο κατέχει η εξίσωση της διάσπασης του νερού. Ο Stewart, ο οποίος ανέπτυξε αυτή τη μέθοδο, έγραψε έξι εξισώσεις, όπως αυτές προκύπτουν από την ικανοποίηση των τριών θεμελιωδών αρχών των υδατικών διαλυμάτων (αρχή ηλεκτρικής ουδετερότητας, αρχή διατήρηση μάζας και νόμος ενέργειας μάζας).

Η σημαντική διαφορά της προσέγγιση αυτή σε σύγκριση με τις άλλες μεθόδους έγκειται στην εισαγωγή των όρων των ανεξάρτητων και εξαρτημένων μεταβλητών στην αξιολόγηση της οξεοβασικής ισορροπίας. Σύμφωνα με το μοντέλο του Stewart, η οξεοβασική ισορροπία σε κάθε σωματικό υγρό, και κατ'επέκταση στο πλάσμα, 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 η μερική πίεση του  $\text{CO}_2$  ( $\text{PaCO}_2$ ), η διαφορά των ισχυρών ιόντων (strong ion difference, SID), η οποία είναι η διαφορά του συνόλου των ισχυρών (πλήρως διασπασμένη μορφή) κατιόντων ( $[\text{Na}^+]$ ,  $[\text{K}^+]$ ,  $[\text{Ca}^{2+}]$ ,  $[\text{Mg}^{2+}]$ ) και των ισχυρών ανιόντων ( $[\text{Cl}^-]$  και άλλα ισχυρά ανιόντα συμπεριλαμβανόμενου και του γαλακτικού οξέος) και τη συνολική συγκέντρωση (διασπασμένων και μη διασπασμένων μορφών) των ασθενών μη πτητικών οξέων ( $A_{\text{tot}}$ , αλβουμίνη και ανόργανος φώσφορος).

Οι εξαρτημένες μεταβλητές, όπως είναι το pH και η συγκέντρωση των διττανθρακικών  $[\text{HCO}_3^-]$ , δεν μπορούν να μεταβληθούν πρωταρχικά ή ανεξάρτητα· μεταβάλλονται ταυτόχρονα μόνο αν μία από τις ανεξάρτητες μεταβλητές τροποποιηθούν.

Μια σειρά από μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί με στόχο να διερευνηθεί η κλινική χρησιμότητα της φυσικοχημικής προσέγγισης και η διαγνωστική της ικανότητα σε σύγκριση με τις παραδοσιακές μεθόδους [58, 79, 87, 98]. Η πλειοψηφία των μελετών αυτών συμπεριλάμβανε βαρέως πάσχοντες ασθενείς και ασθενείς νοσηλευόμενους σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, ενώ ελάχιστα δεδομένα προκύπτουν για την αξία της μεθόδου σε ασθενείς που προσέρχονται στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ).

### **Σκοπός**

Ο σκοπός της μελέτης αυτής είναι η εκτίμηση της οξεοβασικής ισορροπίας χρησιμοποιώντας τόσο τη φυσικοχημική προσέγγιση όσο και τις παραδοσιακές διαγνωστικές προσεγγίσεις σε ασθενείς που προσέρχονται στο ΤΕΠ πριν εφαρμοστεί οποιαδήποτε θεραπευτική παρέμβαση.

### **Μέθοδος**

Πρόκειται για μία προοπτική μελέτη παρατήρησης, η οποία πραγματοποιήθηκε από τον Μάρτιο του 2011 έως τον Σεπτέμβριο του 2011 στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου Κρήτης. Η μελέτη έλαβε έγκριση από την επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου του Ηρακλείου Κρήτης. Ενυπόγραφη συγκατάθεση παραλήφθηκε από τους ασθενείς της μελέτης, δεδομένου ότι επρόκειτο για μία μελέτη αυστηρά παρατήρησης και δεν τροποποίησε τη διαγνωστική ή θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών αυτών. Ωστόσο, ενυπόγραφη συγκατάθεση ελήφθη από τα υγιή άτομα, από



τα οποία συνελέγη αρτηριακό και φλεβικό αίμα προκειμένου να καθοριστούν οι τιμές αναφοράς των μεταβλητών της μελέτης.

Ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, μόνο εάν κατά την προσέλευση τους στο ΤΕΠ, 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. Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών, η αρχική διάγνωση, όπως προέκυπτε από την αρχική εκτίμηση τους στο ΤΕΠ και το Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) [43, 99] score καταγράφηκαν. Επιπρόσθετα, στους ασθενείς, οι οποίοι εισήχθησαν στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) το Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II [100] score υπολογίστηκε.

Δείγματα από αρτηριακό και φλεβικό αίμα συνελέγησαν ταυτόχρονα και αναλύθηκαν για αέρια αίματος και βιοχημικό έλεγχο, αντίστοιχα. Τα αρτηριακά δείγματα συνελέγησαν σε ηπαρινισμένες πλαστικές σύριγγες και αναλύθηκαν για pH, PaCO<sub>2</sub> και ιονισμένο ασβέστιο ([Ca<sup>2+</sup>]) (Cobas b 221 Blood Gas Analyzer, Roche Diagnostics). Τα φλεβικά δείγματα αναλύθηκαν στο κεντρικό εργαστήριο του Νοσοκομείου για τον καθορισμό της συγκέντρωσης των ηλεκτρολυτών και των πρωτεϊνών του πλάσματος (AU 5400 Chemistry System, Beckman Coulter Diagnostics). Τα ιόντα [Na<sup>+</sup>], [K<sup>+</sup>], και [Cl<sup>-</sup>] μετρήθηκαν με τη χρήση ιονικό-εκλεκτικών ηλεκτροδίων, ο ανόργανος φώσφορος με την molybdate UV μέθοδο, το ιόν [Mg<sup>2+</sup>] με την xylydyl blue μέθοδο (φωτομετρική μέθοδος) και η αλβουμίνη του ορού με την bromcresol green (BCG) μέθοδο (πρόσδεση αλβουμίνης πάνω στην ανιονική χρωστική πράσινο της βρωμοκρεζόλης).

### Υπολογιζόμενες μεταβλητές

Τα διττανθρακικά ( $[\text{HCO}_3^-]$ ) και το έλλειμμα/περίσσεια βάσης (BE) υπολογίστηκαν με την χρήση των εξισώσεων Henderson-Hasselbalch [101] και Van Slyke [21], αντίστοιχα. Το χάσμα ανιόντων (AG) εκτιμήθηκε με τον εξής τύπο [24]:

$$\text{AG} = ([\text{Na}^+] + [\text{K}^+]) - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-]), \text{ όλα σε mEq/L.}$$

Η διόρθωση του χάσματος ανιόντων ( $\text{AG}_{\text{adj}}$ , mEq/L) για την επίδραση της παθολογικής συγκέντρωσης της αλβουμίνης στον ορό (σε g/L) έγινε ως εξής [102]:

$$\text{AG}_{\text{adj}} = \text{μετρούμενο AG} + 0.25 \times (40 - \text{συγκέντρωση αλβουμίνης}).$$

Η φυσικοχημική προσέγγιση εφαρμόστηκε χρησιμοποιώντας το μοντέλο του Stewart [6], όπως τροποποιήθηκε από την ομάδα του Figge [41, 42], ώστε να συμπεριληφθεί στο μοντέλο η επίδραση των πρωτεϊνών του πλάσματος. Το effective strong ion difference ( $\text{SID}_{\text{eff}}$ , mEq/L) υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τον τύπο:

$$\text{SID}_{\text{eff}} = [\text{HCO}_3^-] + [\text{Alb}^-] + [\text{Pi}^-],$$

όπου,  $[\text{Alb}^-]$  and  $[\text{Pi}^-]$  είναι τα ηλεκτρικά αρνητικά φορτία (mEq/L), τα προέρχονται από την αλβουμίνη και το φώσφορο, αντίστοιχα.

Η τιμή των  $[\text{Alb}^-]$  και  $[\text{Pi}^-]$  υπολογίζεται από την τιμή του pH και τις τιμές της αλβουμίνης σε g/L και του φωσφόρου σε mmol/L, αντίστοιχα, με τους ακόλουθους τύπους:

$$[\text{Alb}^-] = \text{αλβουμίνη} \times (0.123 \times \text{pH} - 0.631) \text{ και}$$

$$[\text{Pi}^-] = \text{φώσφορος} \times (0.309 \times \text{pH} - 0.469).$$

Το strong ion difference apparent ( $\text{SID}_{\text{app}}$ , mEq/L) υπολογίστηκε ως εξής:

$$\text{SID}_{\text{app}} = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + [\text{Ca}^{2+}] + [\text{Mg}^{2+}] - [\text{Cl}^-], \text{ όλα σε mEq/L.}$$

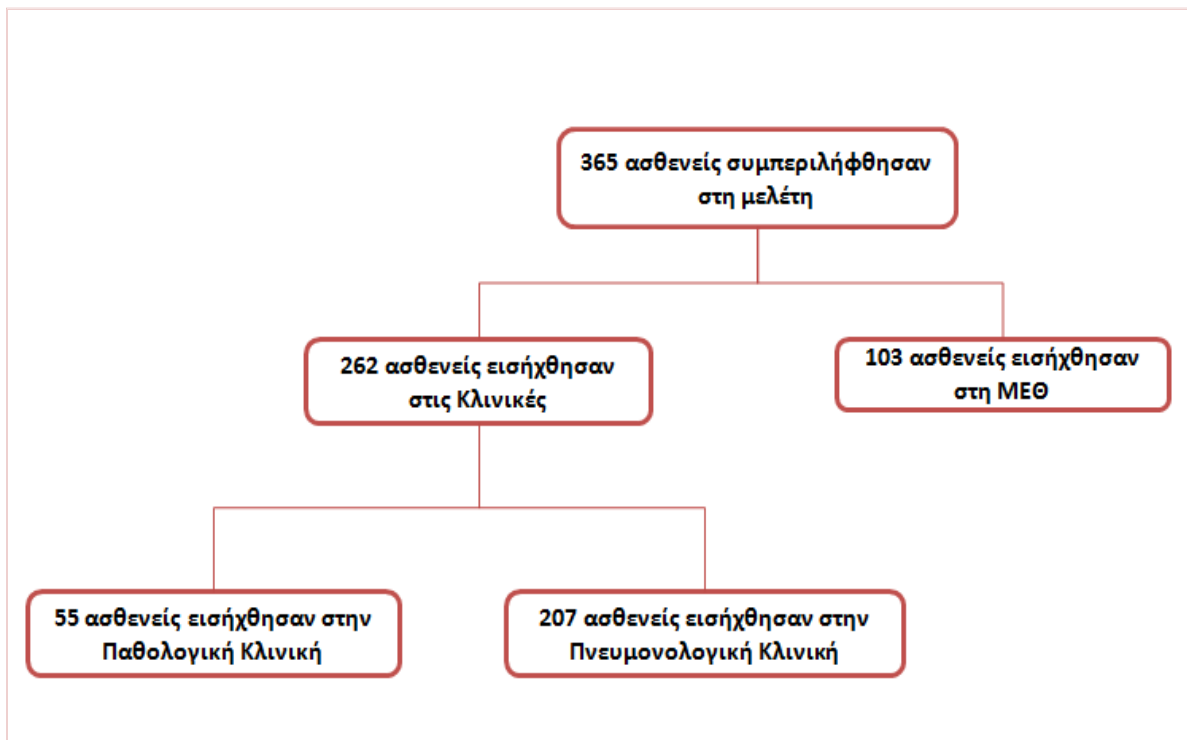
Τα μη μετρούμενα ισχυρά ανιόντα, γνωστά ως strong ion gap (SIG, mEq/L), είναι ισχυρά ανιόντα άλλα εκτός από  $[Cl^-]$  (γαλακτικό, κετοξέα, θειικό και άλλα οργανικά ανιόντα) και υπολογίστηκαν από τη διαφορά των  $SID_{eff}$  και  $SID_{app}$ .

Το SIG and  $[Cl^-]$  διορθώθηκαν ( $SIG_{cor}$  και  $[Cl^-]_{cor}$ , αντίστοιχα) για διαταραχές νερού (έλλειψη/περίσσεια νερού) πολλαπλασιάζοντας την αντίστοιχη μετρούμενη τιμή με τον διορθωτικό παράγοντα ( $[Na^+]_{φυσιολογικό} / [Na^+]_{μετρούμενη}$ ).

Τιμές αναφοράς για τις μετρούμενες και υπολογιζόμενες μεταβλητές προέκυψαν από την ανάλυση των αρτηριακών και φλεβικών δειγμάτων από 18 υγιείς εθελοντές. Φυσιολογικές τιμές θεωρήθηκαν οι τιμές μεταξύ των 0.13 και 99.87 εκατοστημορίων των τιμών όπως προέκυψε από την ανάλυση των δειγμάτων των υγιών εθελοντών.

### Στατιστική ανάλυση

Τα δεδομένα αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας μη παραμετρικές αναλύσεις. Συνεχιζόμενες μεταβλητές εκφράστηκαν ως διάμεσες τιμές [25–75<sup>ο</sup> διατεταρτημόριο εύρος (interquartile range, IQR)], και συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας Mann-Whitney test. Κατηγορικές μεταβλητές συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας το Fisher's exact test ή το  $\chi^2$  test, ανάλογα με την περίπτωση. Ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης και υπολογισμός της περιοχής κάτω από τις καμπύλες λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη [receiver operating characteristic curves (ROC)] πραγματοποιήθηκαν τόσο για τις κλινικές όσο και για τις εργαστηριακές μεταβλητές για την πρόβλεψη της νοσοκομειακής θνητότητας. Γραμμική παλινδρόμηση και ανάλυση κατά Bland and Altman πραγματοποιήθηκαν μεταξύ των  $AG_{adj}$  και  $SIG_{cor}$ . Οι στατιστικές αναλύσεις (SPSS version 20.0, Chicago, IL) ήταν «δύο κατευθύνσεων» (two-sided) και τιμή  $p < 0.05$  θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική.



Εικόνα 10. Ο πληθυσμός της μελέτης .

### Αποτελέσματα

Τριακόσιοι εξήντα πέντε ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Όλοι οι ασθενείς εισήχθησαν στο νοσοκομείο. Εκατό τρεις ασθενείς εισήχθησαν στη ΜΕΘ και 262 άτομα νοσηλεύτηκαν σε Κλινικές (Πνευμονολογική, Παθολογική Κλινική) (Εικόνα 10). Τα χαρακτηριστικά των ασθενών, η διάγνωση εισόδου και η θνησιμότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 10.

**Πίνακας 10.** Χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης, η διάγνωση εισόδου και η νοσοκομειακή θνησιμότητα, όπου οι μεταβλητές εκφράστηκαν ως διάμεσες τιμές [25–75<sup>ο</sup> διατεταρτημόριο εύρος (interquartile range, IQR)].

SOFA; Sepsis–related Organ Failure Assessment. ΜΕΘ; Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. APACHE II; Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II.

<b>Αριθμός ασθενών μελέτης</b>	<b>365</b>
<b>Ηλικία, έτη</b>	72 [58-81]
<b>Φύλο (άρρεν)</b>	244 (66.8%)
<b>SOFA score εισαγωγής</b>	4 [3-6]
<b>Αριθμός ασθενών που εισήχθησαν σε Κλινικές</b>	262 (71.8%)
<b>Αριθμός ασθενών που εισήχθησαν σε ΜΕΘ (εξαρχής)</b>	103 (28.2%)
<b>APACHE II score κατά την εισαγωγή σε ΜΕΘ</b>	18 [12-25]
<b>Ανάγκη για μηχανικό αερισμό τις πρώτες 24 ώρες εισαγωγής σε ΜΕΘ</b>	96 (93.2%)
<b>Ανάγκη για αγγειοσπαστικά τις πρώτες 24 ώρες εισαγωγής σε ΜΕΘ</b>	87 (84.5%)
<b>Διάγνωση εισαγωγής</b>	
<b>Λοίμωξη</b>	141 (38.6%)
<b>Οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια</b>	67 (18.4%)
<b>Οξεία επί χρόνιας αναπνευστικής ανεπάρκειας</b>	56 (15.3%)
<b>Τραύμα</b>	28 (7.7%)
<b>Κακοήθεια</b>	14 (3.8%)
<b>Αιμορραγία</b>	9 (2.5%)
<b>Καρδιακή ανακοπή</b>	8 (2.2%)
<b>Άλλες διαγνώσεις</b>	42 (11.5%)
<b>Νοσοκομειακή θνησιμότητα – όλοι οι ασθενείς</b>	39 (10.7%)
<b>Ασθενείς σε ΜΕΘ (εξαρχής)</b>	25 (24.3%)
<b>Ασθενείς σε Κλινικές</b>	14 (5.3%)

Οι φυσιολογικές τιμές των μετρούμενων και υπολογιζόμενων μεταβλητών παρουσιάζονται στον Πίνακα 11. Σε σύγκριση με τα φυσιολογικά άτομα, οι ασθενείς παρουσίαζαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες τιμές αλβουμίνης,  $[Cl^-]$  και  $[Ca^{2+}]$ , και υψηλότερες τιμές  $SID_{eff}$ ,  $SIG$ ,  $SIG_{cor}$  και  $AG_{adj}$  (Πίνακας 11).

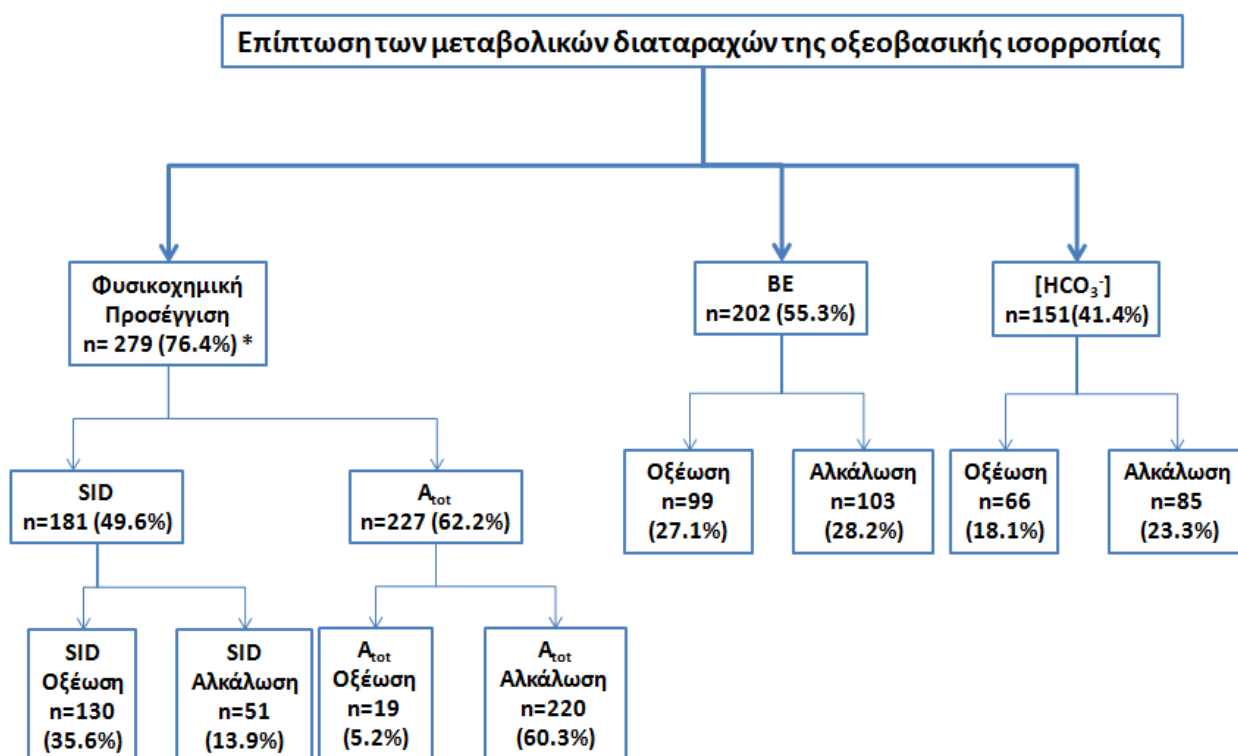
**Πίνακας 11.** Μετρήσιμες και υπολογιζόμενες μεταβλητές της οξεοβασικής ισορροπίας στους υγιείς εθελοντές και ασθενείς της μελέτης, όπου οι μεταβλητές εκφράστηκαν ως διάμεσες τιμές [25–75<sup>ο</sup> διατεταρτημόριο εύρος (interquartile range, IQR)].

$PaCO_2$ ; μερική πίεση αρτηριακού  $CO_2$ .  $P_i$ ; ανόργανος φώσφορος. Alb; αλβουμίνη ορού.  $[HCO_3^-]$ ; διττανθρακικά. 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.

	Υγιή άτομα n=18	Ασθενείς μελέτης n=365	p	Φυσιολογικό εύρος τιμών
<b>Μετρήσιμες μεταβλητές</b>				
pH	7.40 [7.39-7.42]	7.40 [7.34-7.43]	0.987	7.37-7.44
$PaCO_2$ , mmHg	40 [37-43]	39 [34-47]	0.718	36-45
$Na^+$ , mEq/L	139 [139-140]	139 [136-141]	0.236	138-144
$K^+$ , mEq/L	4.3 [4.1-4.4]	4.2 [3.9-4.6]	0.919	3.7-4.6
$Cl^-$ , mEq/L	105 [104-105]	102 [99-106]	0.033	101-107
$Ca^{2+}$ , mEq/L	2.4 [2.4-2.5]	2.3 [2.2-2.4]	0.001	2.3-2.7
$Mg^{2+}$ , mEq/L	1.7 [1.6-1.8]	1.7 [1.5-1.8]	0.729	1.6-1.8
$P_i$ , mmol/L	1.2 [1.0-1.3]	1.1 [1.0-1.3]	0.586	≤1.6
Alb, g/L	45 [43-46]	35 [30-40]	<0.001	38-49
<b>Υπολογιζόμενες μεταβλητές (mEq/L)</b>				
$[HCO_3^-]$	24 [23-25]	24 [21-27]	0.468	21-27
AG	15 [15-16]	16 [14-18]	0.439	≤17
$AG_{adj}$	15 [15-16]	17 [14-20]	0.010	≤17
BE	-0.3 [-1.1-0.3]	-0.5 [-3.2-2.8]	0.986	-2.7-2.3
$SID_{eff}$	39 [37-41]	36 [32-39]	0.003	35-42
SIG	5 [4-6]	8 [5-10]	<0.001	≤6
$SIG_{cor}$	5 [4-6]	8 [5-11]	<0.001	≤6
$Cl^-_{cor}$	105 [104-106]	104 [100-107]	0.269	102-107

Διαταραχές στην τιμή της  $\text{PaCO}_2$  παρατηρήθηκαν σε 229 ασθενείς (62.7%) και συγκεκριμένα αναπνευστική οξέωση παρατηρήθηκε σε 105 (28.8%) και αναπνευστική αλκάλωση σε 124 (33.9%) ασθενείς.

Στην εικόνα 10, παρουσιάζεται η επίπτωση των μεταβολικών διαταραχών, με βάση την φυσικοχημική προσέγγιση και τις μεθόδους στηριζόμενες σε BE και  $[\text{HCO}_3^-]$ , αντίστοιχα.



**Εικόνα 11.** Επίπτωση των μεταβολικών διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας με βάση τη φυσικοχημική προσέγγιση, BE και  $[\text{HCO}_3^-]$ .

BE; έλλειμμα/περίσσεια βάσης.  $[\text{HCO}_3^-]$ ; διττανθρακικά.  $\text{SID}_{\text{eff}}$ ; effective strong anion difference.  $A_{\text{tot}}$ ; ασθενή μη πτητικά οξέα.

\* Στατιστικά σημαντική διαφορά από προσεγγίσεις με BE and  $[\text{HCO}_3^-]$  (chi-square test,  $P < 0.001$ )

Σε σύγκριση με τις μεθόδους στηριζόμενες σε BE και  $[\text{HCO}_3^-]$ , η φυσικοχημική προσέγγιση αναγνώρισε στατιστικά σημαντικά περισσότερους ασθενείς με μεταβολικές διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας (chi-square test,  $p < 0.0001$ ). Περαιτέρω ανάλυση ανέδειξε ότι η  $\text{SIG}_{\text{cor}}$  οξέωση ήταν η πιο συχνή μεταβολική διαταραχή (63.0%), ενώ ακολουθούσε σε συχνότητα η αλκάλωση οφειλόμενη στην υποαλβουμιναιμία (60.3%) (Πίνακας 12).

Στατιστικά σημαντικά λιγότεροι ασθενείς με οξέωση οφειλόμενη στη συγκέντρωση των μη μετρούμενων ανιόντων αναγνωρίστηκαν με τη χρήση του  $\text{AG}_{\text{adj}}$  σε σύγκριση με τη χρήση του  $\text{SIG}_{\text{cor}}$  (164 vs 230,  $p = 0.0001$ , chi-square test). Μόνο 1 ασθενής είχε υψηλή τιμή  $\text{AG}_{\text{adj}}$  και φυσιολογική τιμή  $\text{SIG}_{\text{cor}}$ . Αν και υπήρχε μια εξαιρετικά καλή γραμμική συσχέτιση μεταξύ των  $\text{SIG}_{\text{cor}}$  και  $\text{AG}_{\text{adj}}$  ( $r^2 = 0.909$ ,  $p < 0.001$ ), η ανάλυση κατά Bland and Altman ανέδειξε σημαντικές αποκλίσεις μεταξύ των δυο μεταβλητών (Εικόνα 12).

**Πίνακας 12.** Επίπτωση των μεταβολικών διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας.

$\text{Cl}^-_{\text{cor}}$ ; χλώριο διορθωμένο για έλλειψη/περίσσεια νερού.  $\text{SIG}_{\text{cor}}$ ;  $\text{SIG}$  διορθωμένο για έλλειψη/περίσσεια νερού. Alb; αλβουμίνη ορού. Pi; ανόργανος φώσφορος. AG; χάσμα ανιόντων.  $\text{AG}_{\text{adj}}$ ; AG διορθωμένο για συγκέντρωση αλβουμίνης.

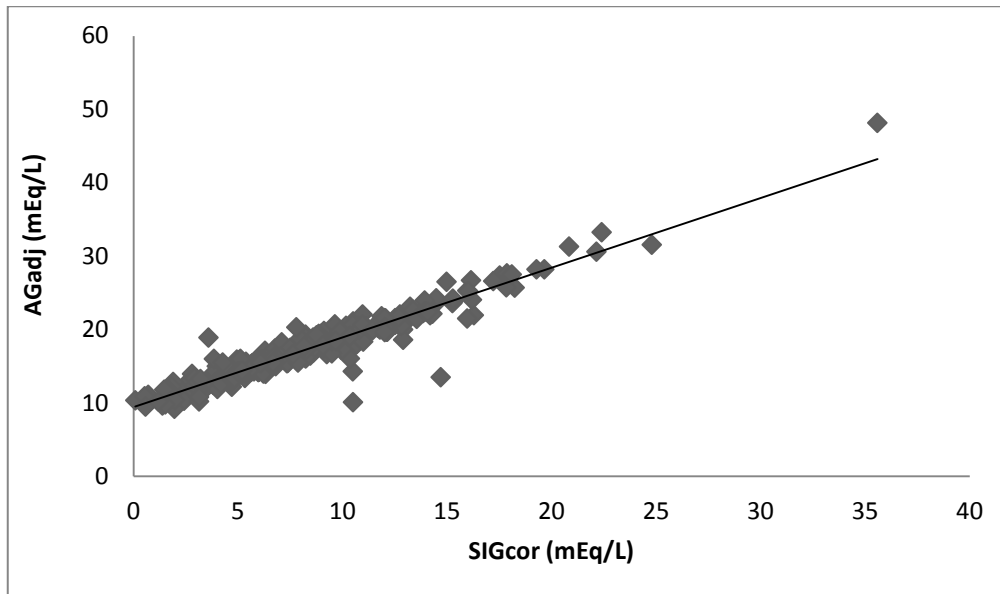
Διαταραχές	Αριθμός ασθενών (ποσοστά)
$\text{Cl}^-_{\text{cor}}$ οξέωση ( $\text{Cl}^-_{\text{cor}} > 107 \text{ mEq/L}$ )	73 (20.0%)
$\text{SIG}_{\text{cor}}$ οξέωση ( $\text{SIG}_{\text{cor}} > 6 \text{ mEq/L}$ )	230 (63.0%)
Οξέωση εξ αραιώσεως ( $\text{Na}^+ < 138 \text{ mEq/L}$ )	143 (39.2%)
Υπεραλβουμιναιμική οξέωση ( $\text{Alb} > 49 \text{ g/L}$ )	3 (0.8%)
Υπερφωσφαταιμική οξέωση ( $\text{Pi} \geq 2 \text{ mmol/L}$ )	16 (4.4%)
Αλκάλωση λόγω συμπύκνωσης ( $\text{Na}^+ > 144 \text{ mEq/L}$ )	20 (5.5%)
$\text{Cl}^-_{\text{cor}}$ αλκάλωση ( $\text{Cl}^-_{\text{cor}} < 102 \text{ mEq/L}$ )	124 (33.9%)
Υποαλβουμιναιμική αλκάλωση ( $\text{Alb} < 38 \text{ g/L}$ )	220 (60.3%)
$\text{AG} > 17 \text{ mEq/L}$	111 (30.4%)
$\text{AG}_{\text{adj}} > 17 \text{ mEq/L}$	164 (44.9%)



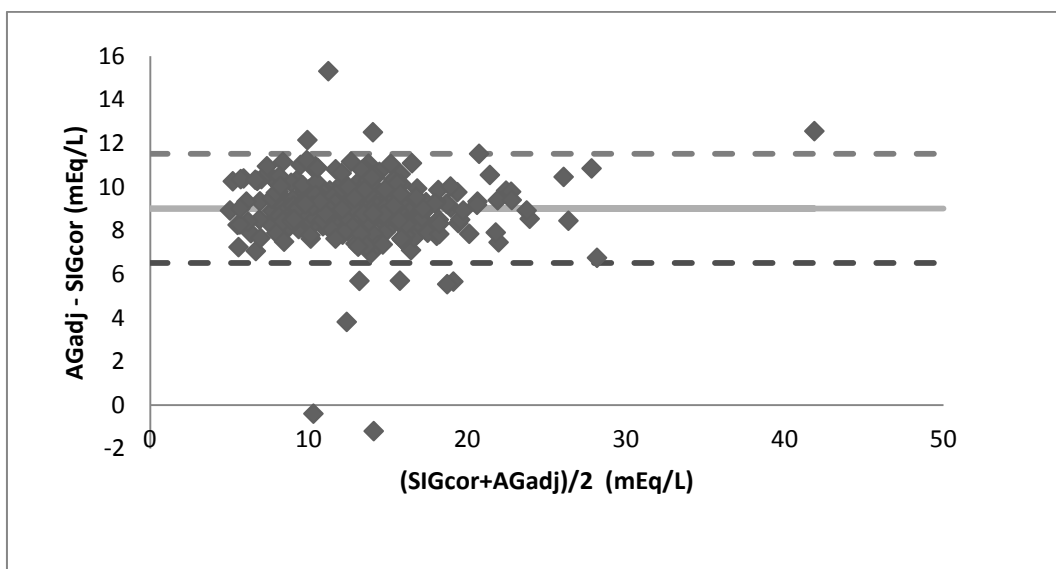
**Εικόνα 12.** Γραμμική παλινδρόμηση (A) και Bland and Altman (B) ανάλυση μεταξύ  $SIG_{cor}$  και  $AG_{adj}$ . Οι γραμμές είναι η μέση διαφορά μεταξύ των μεταβλητών (bias)  $\pm 1.96$  SD (95% όρια συμφωνίας).

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

A



B



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 13, 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  $PaCO_2$  (n=136), 75 ασθενείς (55.1%) παρουσίαζαν φυσιολογική τιμή BE και 108 (79.4%) φυσιολογική τιμή  $[HCO_3^-]$  (Πίνακας 4). 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  $PaCO_2$ , και 67 φυσιολογική τιμή  $[HCO_3^-]$  και  $PaCO_2$ . 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  $SIG_{cor}$ .

**Πίνακας 13.** Επίπτωση των μεταβολικών διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας σε ασθενείς με φυσιολογική τιμή BE, φυσιολογική τιμή  $[\text{HCO}_3^-]$ , φυσιολογικές τιμές BE και  $[\text{HCO}_3^-]$ , φυσιολογικές τιμές  $\text{PaCO}_2$  και  $[\text{HCO}_3^-]$  και φυσιολογικές τιμές  $\text{normal}[\text{HCO}_3^-]$  και BE.

BE; έλλειμμα/περίσσεια βάσης.  $[\text{HCO}_3^-]$ ; διττανθρακικά.  $\text{PaCO}_2$ ; μερική πίεση αρτηριακού  $\text{CO}_2$ . SID; strong ion difference.  $\text{SID}_{\text{eff}}$ ; effective SID.  $\text{Cl}^-_{\text{cor}}$ ; χλώριο διορθωμένο για έλλειψη/περίσσεια νερού.  $\text{SIG}_{\text{cor}}$ ; SIG διορθωμένο για έλλειψη/περίσσεια νερού.  $A_{\text{tot}}$ ; ασθενή μη πτητικά οξέα.

\*Οι ασθενείς με φυσιολογική τιμή  $\text{PaCO}_2/[\text{HCO}_3^-]$  /BE ήταν οι ίδιοι με φυσιολογικές τιμές  $\text{PaCO}_2/\text{BE}$ .

	Φυσιολογική τιμή BE n=163	Φυσιολογική τιμή $[\text{HCO}_3^-]$ n=214	Φυσιολογικές τιμές $\text{BE}/[\text{HCO}_3^-]$ n=159	Φυσιολογικές τιμές $\text{PaCO}_2/[\text{HCO}_3^-]$ n=108	Φυσιολογικές τιμές $\text{PaCO}_2/[\text{HCO}_3^-]/\text{BE}$ n=75*
<b>SID οξέωση (<math>\text{SID}_{\text{eff}} &lt; 35 \text{ mEq/L}</math>)</b>	39 (23.9%)	65 (30.4%)	38 (23.9%)	26 (24.1%)	8 (10.7%)
<b><math>\text{Cl}^-_{\text{cor}}</math> οξέωση (<math>\text{Cl}^-_{\text{cor}} &gt; 107 \text{ mEq/L}</math>)</b>	22 (13.5%)	42 (19.6%)	21 (13.2%)	25 (23.1%)	13 (17.3%)
<b>Οξέωση εξ αραιώσεως (<math>\text{Na}^+ &lt; 138 \text{ mEq/L}</math>)</b>	63 (38.7%)	82 (38.1%)	61 (38.4%)	33(30.1%)	18 (24.0%)
<b><math>\text{SIG}_{\text{cor}}</math> οξέωση (<math>\text{SIG}_{\text{cor}} &gt; 6 \text{ mEq/L}</math>)</b>	111 (68.1%)	138 (64.5%)	108 (67.9%)	62 (57.4%)	43 (57.3%)
<b>SID αλκάλωση (<math>\text{SID}_{\text{eff}} &gt; 42 \text{ mEq/L}</math>)</b>	1 (0.6%)	0 (0%)	1 (0.6%)	0(0%)	0(0%)
<b><math>\text{Cl}^-_{\text{cor}}</math> αλκάλωση (<math>\text{Cl}^-_{\text{cor}} &lt; 102 \text{ mEq/L}</math>)</b>	36 (22.1%)	45 (21.0%)	34 (21.4%)	23(21.3%)	17(22.7%)
<b>Αλκάλωση λόγω συμπυκνώσεως (<math>\text{Na}^+ &gt; 144 \text{ mEq/L}</math>)</b>	6 (3.7%)	9 (4.2%)	6 (3.8%)	7(6.5%)	5 (6.7%)
<b><math>A_{\text{tot}}</math> οξέωση</b>	8 (4.9%)	9 (4.2%)	6 (3.7%)	4 (3.7%)	3 (4.0%)
<b>Υπεραλβουμιναιμική οξέωση (<math>\text{Alb} &gt; 49 \text{ g/L}</math>)</b>	2 (1.2%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.9%)	1 (1.3%)
<b>Υπερφωσφαταιμική οξέωση (<math>\text{Pi} \geq 2 \text{ mmol/L}</math>)</b>	6 (3.7%)	8 (3.7%)	5 (3.1%)	3 (2.8%)	2 (2.7%)
<b><math>A_{\text{tot}}</math> αλκάλωση</b>					
<b>Υποαλβουμιναιμική αλκάλωση (<math>\text{Alb} &lt; 38 \text{ g/L}</math>)</b>	95 (58.3%)	125 (58.4%)	93 (58.5%)	54 (50.0%)	34 (45.3%)
<b><math>\text{AG}_{\text{adj}}</math> οξέωση (<math>\text{AG}_{\text{adj}} &gt; 17 \text{ mEq/L}</math>)</b>	80 (49.1%)	98 (45.8%)	78 (49.1%)	41 (37.9%)	31 (41.3%)

Παραδείγματα μεταβολικών διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας, οι οποίες ανιχνεύτηκαν με τη φυσικοχημική προσέγγιση σε ασθενείς της μελέτης με φυσιολογική τιμή BE και  $[\text{HCO}_3^-]$ , παρουσιάζονται στον Πίνακα 14. 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 14.** Παραδείγματα μεταβολικών διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας όπου ανιχνεύθηκαν με τη φυσικοχημική προσέγγιση σε ασθενείς με φυσιολογική τιμή BE και  $[\text{HCO}_3^-]$ .

$\text{PaCO}_2$ ; μερική πίεση αρτηριακού  $\text{CO}_2$ . Pi; ανόργανος φώσφορος. Alb; αλβουμίνη ορού.  $[\text{HCO}_3^-]$ ; διττανθρακικά. AG; χάσμα ανιόντων.  $\text{AG}_{\text{adj}}$ ; AG διορθωμένο για συγκέντρωση αλβουμίνης. BE; έλλειμμα/περίσσεια βάσης.  $\text{SID}_{\text{eff}}$ ; effective strong ion difference. SIG; strong ion gap.  $\text{SIG}_{\text{cor}}$ ; SIG διορθωμένο για έλλειψη/περίσσεια νερού.  $\text{Cl}^-_{\text{cor}}$ ; χλώριο διορθωμένο για έλλειψη/περίσσεια νερού.

Περιστατικά				
	1	2	3	4
<b>Μετρήσιμες μεταβλητές</b>				
pH	7.43	7.38	7.42	7.40
$\text{PaCO}_2$ , mmHg	33	38	38	40
$\text{Na}^+$ , mEq/L	134	136	138	140
$\text{K}^+$ , mEq/L	4.3	4.6	4.8	5
$\text{Cl}^-$ , mEq/L	105	105	103	101
$\text{Ca}^{2+}$ , mEq/L	2.2	2.2	2.4	2.5
$\text{Mg}^{2+}$ , 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
<b>Υπολογιζόμενες μεταβλητές (mEq/L)</b>				
$[\text{HCO}_3^-]$	21	22	24	25
AG	12	14	16	20
$\text{AG}_{\text{adj}}$	14	15	18	21
BE	-2,6	-2.5	-0.1	-0.4
$\text{SID}_{\text{eff}}$	32	33	34	37
SIG	5	6	9	12
$\text{SIG}_{\text{cor}}$	5	7	10	12
$\text{Cl}^-_{\text{cor}}$	110	108	104	101

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 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.

Εν κατακλείδι, σε σύγκριση με ασθενείς που εξήλθαν από το νοσοκομείο (επιζώντες), οι ασθενείς που τελικά απεβίωσαν κατά τη νοσηλεία τους (μη επιζώντες) είχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις αρχικές μεταβλητές της οξεοβασικής ισορροπίας (χαμηλότερη τιμή αλβουμίνης,  $[HCO_3^-]$ , BE,  $AG_{adj}$  και  $SIG_{cor}$ , Πίνακας 15). Η ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης αναγνώρισε μόνο το SOFA και την τιμή του  $SIG_{cor}$  ως προγνωστικούς δείκτες θνησιμότητας. Οι περιοχές κάτω από τις καμπύλες του λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη για την πρόβλεψη θνησιμότητας ήταν 0.92 και 0.71 για το SOFA score και  $SIG_{cor}$ , αντίστοιχα (Πίνακας 16 και Εικόνα 13).

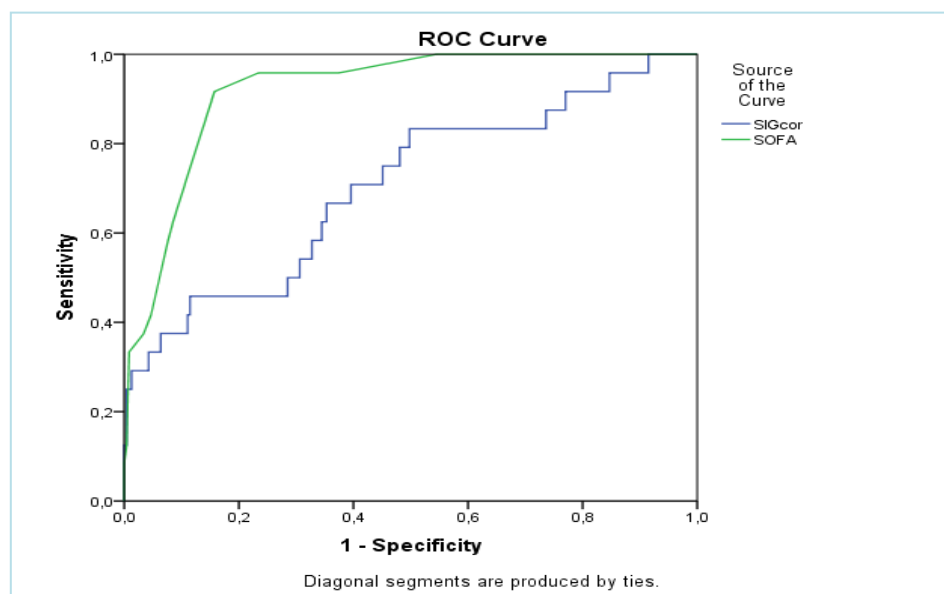
**Πίνακας 15.** Μετρήσιμες και υπολογιζόμενες μεταβλητές οξεοβασικής ισορροπίας σε επιζώντες και μη-επιζώντες όπου οι μεταβλητές εκφράστηκαν ως διάμεσες τιμές [25–75<sup>ο</sup> διατεταρτημόριο εύρος (interquartile range, IQR)].

PaCO<sub>2</sub>; μερική πίεση αρτηριακού CO<sub>2</sub>. Pi; ανόργανος φώσφορος. Alb; αλβουμίνη ορού. [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>]; διττανθρακικά. AG; χάσμα ανιόντων. AG<sub>adj</sub>; AG διορθωμένο για συγκέντρωση αλβουμίνης. BE; έλλειμμα/περίσσεια βάσης. SID<sub>eff</sub>; effective strong ion difference. SIG; strong ion gap. SIG<sub>cor</sub>; SIG διορθωμένο για έλλειψη/περίσσεια νερού. Cl<sub>cor</sub>; χλώριο διορθωμένο για έλλειψη/περίσσεια νερού

	Μη επιζώντες N=39	Επιζώντες N=326	ρ
<b>Μετρήσιμες μεταβλητές</b>			
pH	7.34 [7.28-7.44]	7.41 [7.35-7.44]	0.009
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	38 [33-43]	39 [34-47]	0.328
Na <sup>+</sup> , mEq/L	138 [131-142]	139 [136-141]	0.306
K <sup>+</sup> , mEq/L	4.3 [3.7-4.5]	4.2 [3.9-4.6]	0.871
Cl <sup>-</sup> , mEq/L	101 [97-108]	102 [99-106]	0.891
Ca <sup>2+</sup> , mEq/L	2.3 [2.1-2.3]	2.4 [2.3-2.4]	<0.001
Mg <sup>2+</sup> , mEq/L	1.7 [1.5-1.8]	1.7 [1.5-1.8]	0.816
Pi, mmol/L	1.3 [1.0-1.7]	1.1 [1.0-1.3]	0.005
Alb, g/L	31 [28-35]	36 [31-40]	<0.001
<b>Υπολογιζόμενες μεταβλητές (mEq/L)</b>			
[HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ]	21 [18-24]	24 [22-27]	0.001
AG	17 [14-21]	16 [14-18]	0.023
AG <sub>adj</sub>	19 [17-22]	17 [14-19]	0.001
BE	-3.4 [-6.4-0.4]	-0.1[-2.8-2.9]	<0.001
SID <sub>eff</sub>	32 [29-36]	36 [33-40]	<0.001
SIG	10 [8-13]	7 [5-10]	0.001
SIG <sub>cor</sub>	10 [8-14]	8 [5-10]	<0.001
Cl <sub>cor</sub>	106 [101-108]	104 [100-107]	0.266

**Πίνακας 16.** Λογιστική παλινδρόμηση και επιφάνεια κάτω από καμπύλη λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη (ROC) για την πρόβλεψη της θνητότητας στους ασθενείς της μελέτης. SOFA; Sepsis-related Organ Failure Assessment.  $SIG_{cor}$ ; Strong Ion Gap διορθωμένο για έλλειψη/περίσσεια νερού. ROC; receiver operator characteristic (καμπύλες του λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη). CI; confidence interval (διάστημα εμπιστοσύνης).

	Odds Ratio (95%CI)	p	Επιφάνεια κάτω από τη ROC καμπύλη (95% CI)
<b>SOFA</b>	1.95 (1.44-2.65)	<0.001	0.920 (0.87-0.96)
<b><math>SIG_{cor}</math></b>	1.98 (1.03-3.78)	0.040	0.705 (0.59-0.83)



**Εικόνα 13.** Επιφάνεια κάτω από τις καμπύλες λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη (ROC) για SOFA και  $SIG_{cor}$ . SOFA; Sepsis-related Organ Failure Assessment.  $SIG_{cor}$ ; Strong Ion Gap διορθωμένο για έλλειψη/περίσσεια νερού. ROC; receiver operator characteristic (καμπύλες του λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη).

## Συζήτηση

Σε αυτή τη μελέτη, μελετήθηκαν ασθενείς που προσέρχονται στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών και στους οποίους ελήφθη αρτηριακό αίμα προς εξέταση, όπως κρίθηκε απαραίτητο από τον Ιατρό που τους υποδέχτηκε στο ΤΕΠ. Τα κύρια ευρήματα της μελέτης συνοψίζονται στη συνέχεια. Πρώτον, οι οξεοβασικές διαταραχές, πολλές φορές πολλαπλές και σύνθετες, παρατηρήθηκαν στα δύο τρίτα περίπου των ασθενών. Δεύτερον, η υποαλβουμιναιμία και οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές ήταν συχνά ευρήματα, περιπλέκοντας την ερμηνεία της οξεοβασικής ισορροπίας με βάση τις παραδοσιακές προσεγγίσεις. Τρίτον, παρόλο που ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών της μελέτης παρουσίαζε φυσιολογική οξεοβασική ισορροπία, όπως προέκυπτε από συνδυασμούς  $BE/[HCO_3^-]/PaCO_2$ , η φυσικοχημική προσέγγιση αποκάλυψε μεταβολικές διαταραχές στην πλειοψηφία των ασθενών. Οι διαταραχές αυτές οφείλονται σε παράγοντες που προκαλούν τόσο οξέωση όσο και αλκάλωση. Σε αυτούς τους ασθενείς, η χρήση του  $AG_{adj}$  απέτυχε να αναγνωρίσει όλους τους ασθενείς με μεταβολική οξέωση οφειλόμενη στην υψηλή τιμή των μη μετρούμενων ανιόντων. Τέταρτον, οι αρχικές τιμές των μεταβολικών μεταβλητών της οξεοβασικής ισορροπίας των ασθενών, οι οποίοι επέζησαν και εξήλθαν από το νοσοκομείο διέφεραν σημαντικά σε σύγκριση με τις αντίστοιχες τιμές αυτών που απεβίωσαν, ενώ το SOFA score και η τιμή  $SIG_{cor}$  αναδείχθηκαν ως οι μόνοι σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες θνησιμότητας.

Δεδομένου ότι οι τιμές αναφοράς των μεταβλητών της οξεοβασικής ισορροπίας μπορεί να διαφέρουν από εργαστήριο σε εργαστήριο, θεωρήσαμε σκόπιμο να ορίσουμε τις φυσιολογικές τιμές των μεταβλητών μέσω δειγμάτων, τα οποία ελήφθησαν από υγιείς εθελοντές. Σε σύγκριση με προηγούμενες μελέτες, σε αυτή τη μελέτη συμπεριλήφθηκε ένας σχετικά μεγάλος αριθμός υγιών εθελοντών (18 υγιείς εθελοντές), με στόχο να ελαχιστοποιηθούν τα λάθη στην προσπάθεια καθορισμού του εύρους των φυσιολογικών τιμών. Φυσιολογικές τιμές θεωρήθηκαν οι τιμές μεταξύ των 0.13 και 99.87 εκατοστημορίων των τιμών από τα δείγματα των υγιών εθελοντών και κατ'επέκταση παθολογικές αυτές που ήταν εκτός του εύρους αυτού. Χρησιμοποιήθηκαν τα όρια αυτά



προκειμένου να εξαλειφθεί οποιαδήποτε μεροληψία. Μόνη εξαίρεση αποτέλεσε το όριο για το φωσφόρο, όπου χρησιμοποιήθηκε αυθαίρετα ως όριο η τιμή των 2mmol/L, όπως έχει άλλωστε προηγουμένως προταθεί από τον V. FencI και τους συν. [58]. Η παραπάνω εξαίρεση έγινε, όπως εξηγήθηκε σαφώς από την παραπάνω ομάδα εργασίας [58], επειδή η συγκέντρωση του φωσφόρου στον ορό είναι πολύ χαμηλή και τιμές κάτω από το όριο αυτό δύσκολα μπορούν να επηρεάσουν την τιμή pH. Χρησιμοποιώντας το όριο αυτό, λιγότεροι ασθενείς αναγνωρίστηκαν με υπερφωσφαταιμική οξέωση (16 σε σύγκριση με 32 ασθενείς).

Οι ασθενείς της μελέτης επιλέχτηκαν με βάση την απόφαση του Ιατρού, ο οποίος τους υποδέχτηκε στο ΤΕΠ να λάβει αρτηριακό αίμα από αυτούς, με βάση τα τοπικά πρωτόκολλα και την καλύτερη σύγχρονη ιατρική πρακτική πριν από οποιαδήποτε στοχευόμενη θεραπευτική παρέμβαση. Οι ιατροί αυτοί δεν συμμετείχαν στη μελέτη και κατ'επέκταση η απόφαση τους για συλλογή αρτηριακού αίματος στηριζόταν σαφώς σε ιατρικά πρωτόκολλα. Με βάση τα παραπάνω, προκύπτει το γεγονός ότι οι ασθενείς της μελέτης ήταν σχετικά υψηλής βαρύτητας και ότι η οξεοβασική κατάσταση των ασθενών αυτών δεν είναι αντιπροσωπευτική για όλους τους ασθενείς που επισκέπτονται το ΤΕΠ ή/και εισάγονται στο Νοσοκομείο. Αυτό περαιτέρω υποστηρίζεται από την επίπτωση της υποαλβουμιναιμίας (60%) στον πληθυσμό της μελέτης· ποσοστό πολύ υψηλότερο από αυτό που σημειώνεται από μελέτες στις οποίες συμπεριλήφθηκαν ανεξαιρέτως όλοι οι ασθενείς που εισήχθησαν οξέως σε Νοσοκομείο (ποσοστό περίπου 20%) [103]. Ωστόσο, μεταβάλλοντας το όριο της υποαλβουμιναιμίας σε κάτω από 35 g/l δεν άλλαξε τουλάχιστον ποιοτικά τα αποτελέσματα· άλλωστε η πλειοψηφία των ασθενών (195/365, 53.4%) παρουσίαζε τιμή αλβουμίνης κάτω από 35 g/L.

Η κλινική χρησιμότητα της φυσικοχημικής προσέγγισης στην ερμηνεία της οξεοβασικής κατάστασης έχει μελετηθεί σε αρκετές μελέτες [58, 79, 95, 96, 104], όπως αναλυτικά παρουσιάστηκαν στο Γενικό Μέρος, σχεδόν αποκλειστικά στο περιβάλλον της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας. Οι μελέτες αυτές ανέδειξαν ότι η υψηλή συχνότητα της υποαλβουμιναιμίας στους ασθενείς, οι οποίοι νοσηλεύονται σε ΜΕΘ επηρέαζε την ερμηνεία της μεταβολικής οξεοβασικής κατάστασης με την εφαρμογή των μεθόδων των

BE και/ή  $[\text{HCO}_3^-]$ . Αν και η διόρθωση του AG για την χαμηλή τιμή της αλβουμίνης αυξάνει την διαγνωστική ικανότητα των παραδοσιακών προσεγγίσεων, η χρήση ενός σταθερού παράγοντα για τη διόρθωση ίσως να μην αποτελεί μία επιστημονική λύση. Επιπρόσθετο περιορισμό αποτελεί το γεγονός ότι οι παραδοσιακές μέθοδοι δεν λαμβάνουν υπόψη την επίδραση των ηλεκτρολυτικών διαταραχών, οι οποίες αποδεδειγμένα είναι συχνές σε ασθενείς βαρέως πάσχοντες.

Στην παρούσα μελέτη, αναδεικνύεται ότι στους ασθενείς που παρουσιάζονται στο ΤΕΠ και πριν την εφαρμογή οποιαδήποτε στοχευόμενης θεραπευτικής παρέμβασης, η φυσικοχημική προσέγγιση αναγνώρισε στατιστικά σημαντικά περισσότερους ασθενείς με μεταβολικές διαταραχές σε σύγκριση με τις μεθόδους των BE και  $[\text{HCO}_3^-]$ , αντίστοιχα. Αυτή η διαφορά οφείλεται κυρίως στην υψηλή επίπτωση της υποαλβουμιναιμίας και των ηλεκτρολυτικών διαταραχών στους ασθενείς αυτούς. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι ακόμα και μετά τη διόρθωση του AG για την υποαλβουμιναιμία ( $\text{AG}_{\text{adj}}$ ), οι παραδοσιακές προσεγγίσεις ανίχνευσαν λιγότερους ασθενείς με μεταβολική οξέωση οφειλόμενη σε μη μετρούμενα ανιόντα σε σχέση με την φυσικοχημική προσέγγιση και τη χρήση του  $\text{SIG}_{\text{cor}}$ . Αυτό επιπρόσθετα υποστηρίζεται από την ανάλυση Bland and Altman για τη σχέση  $\text{AG}_{\text{adj}}$  και  $\text{SIG}_{\text{cor}}$ , στην οποία σημειώνονται ευρέα όρια συμφωνίας μεταξύ των δύο μεταβλητών (Εικόνα 12). Συμπερασματικά, με τα παραπάνω ευρήματα αναδεικνύεται το γεγονός ότι στους ασθενείς που προσέρχονται στο ΤΕΠ δεν μπορεί να αντικατασταθεί η χρήση του  $\text{SIG}_{\text{cor}}$  από τη χρήση του  $\text{AG}_{\text{adj}}$ .

Η μελέτη μας ανέδειξε ότι το 35% με 59% των ασθενών που μελετήθηκαν, παρουσίαζαν φυσιολογική «μεταβολική εικόνα» οξεοβασικής ισορροπίας, όπως προέκυπτε με την χρήση των BE και/ή  $[\text{HCO}_3^-]$ , και 30% με 21%, όταν συμπεριλήφθηκαν και ασθενείς με φυσιολογικό  $\text{PaCO}_2$ . Στην πλειοψηφία αυτών των ασθενών ( $\approx 80\%$ ), η φυσικοχημική προσέγγιση ανίχνευσε τουλάχιστον μία μεταβολική διαταραχή, ενώ σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών περισσότερες από μία διαταραχή αναγνωρίστηκαν. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η χρήση του  $\text{AG}_{\text{adj}}$ , αν και βελτίωσε την διαγνωστική ακρίβεια των μεθόδων των  $\text{BE}/[\text{HCO}_3^-]$ , απέτυχε να αναγνωρίσει όλους τους ασθενείς με μεταβολική οξέωση λόγω της υψηλής τιμής των μη μετρούμενων ανιόντων.

Στους ασθενείς της μελέτης, οι μεταβολικές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας οφειλόμενες σε διαταραχές νατρίου και χλωρίου ήταν επίσης συχνές, με ποσοστά 45% και 54%, αντίστοιχα· με την οξέωση εξ αραιώσεως (39%) και την υποχλωραιμική αλκάλωση (34%) να επικρατούν. Μολονότι, τα όρια που χρησιμοποιούνται για τις φυσιολογικές τιμές νατρίου και χλωρίου επηρεάζουν την συχνότητα των διαταραχών οφειλόμενων σε αυτές, έχει αναγνωριστεί ότι η επίπτωση της οξέωσης εξ αραιώσεως και της υποχλωραιμικής αλκάλωσης στους ασθενείς που προσέρχονται στο ΤΕΠ είναι σχετικά υψηλή, λόγω ηλικίας, φαρμάκων και συννοσηρότητας [105-108].

Στο περιβάλλον της ΜΕΘ, η υπερχλωραιμική οξέωση είναι ο κανόνας· παρατηρείται σε ποσοστό μέχρι και 60% του συνόλου των ασθενών σε ΜΕΘ [109] και σε ποσοστό μέχρι και 80% των ασθενών με μεταβολική οξέωση [60]. Τα ποσοστά αυτά είναι πολύ υψηλότερα από τα αντίστοιχα της δικής μας μελέτης, όπου το 20% των ασθενών παρουσίασε υπερχλωραιμική οξέωση. Πιστεύουμε ότι η διαφωνία αυτή έγκειται στο γεγονός ότι στο περιβάλλον της ΜΕΘ η υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση είναι κυρίως ιατρογενής και προκαλείται από την χορήγηση περίσσειας χλωρίου σε σχέση με νάτριο, ενώ στους ασθενείς της μελέτης μας η αξιολόγηση της οξεοβασικής ισορροπίας στο ΤΕΠ πραγματοποιήθηκε πριν την χορήγηση σημαντικής ποσότητας υγρών στα πλαίσια αναζωογόνησης. Στη μελέτη μας, η υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση είναι πιθανά αποτέλεσμα άλλων αιτιών εκτός από την χορήγηση μεγάλων ποσοτήτων υγρών, όπως είναι η διάρροια, η νεφρική σωληναριακή οξέωση, η νεφρική ανεπάρκεια, οι λοιμώξεις ή η αναπνευστική αλκάλωση [61, 110, 111]. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη από τον Kellum και τους συν. [61], στην οποία αναδείχθηκε ότι σε ενδοτοξαιμικούς σκύλους ένα μεγάλο ποσοστό του φορτίου του χλωρίου προέρχεται από εξωαγγειακές πηγές και όχι αποκλειστικά από τη χορήγηση υγρών ή νεφρικής ανεπάρκειας.

Μάλιστα, η σημασία της υπερχλωραιμικής οξέωσης και η συσχέτιση της με τη έκβαση των ασθενών παραμένει αμφίβολη με αντικρουόμενα αποτελέσματα από μελέτες. Ο Gunnerson και οι συν. [92] πρότειναν ότι ασθενείς με υπερχλωραιμική οξέωση παρουσιάζουν ανάλογη έκβαση με ασθενείς χωρίς οξέωση, ενώ σε μία πρόσφατη μελέτη του Boniatti [112] υποστηρίχτηκε ότι η υπερχλωραιμική οξέωση ίσως να αποτελεί πιθανό

προγνωστικό δείκτη θνησιμότητας. Ωστόσο, η παρούσα μελέτη απέτυχε να αναδείξει κάποια συσχέτιση μεταξύ της υπερχλωραιμικής οξέωσης και της θνησιμότητας.

Η φυσιολογική τιμή του SIG επίσης αποτελεί θέμα, το οποίο έχει απασχολήσει την ιατρική κοινότητα, με την παρουσία αντικρουόμενων αποτελεσμάτων. Σχετικά με την φυσιολογική τιμή του SIG, ένα μεγάλο εύρος τιμών (0-13mEq/L) έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία [58, 60, 70, 71]. Η φυσιολογική τιμή του SIG στην μελέτη μας, όπως και σε προηγούμενες μελέτες, προέκυψε από την ανάλυση δειγμάτων από υγιείς εθελοντές χωρίς την παρουσία μεταβολικών διαταραχών και ορίστηκε ως παθολογική η τιμή πάνω από 6. Ανάλογα αποτελέσματα προέκυψαν από τη μελέτη των Mallat και τους συν. [98], ενώ ο FencI και συν. [58] και ο Dubin και συν. [94] ανέδειξαν διαφορετικά όρια τιμών ( $8\pm 2$  και  $2\pm 2$ , αντίστοιχα). Όπως και στις περισσότερες μεταβλητές, μέσα από τα αντικρουόμενα αυτά αποτελέσματα, σημειώνεται η ανάγκη για ανάδειξη των φυσιολογικών τιμών και ορίων από αναλύσεις σε τοπικό εργαστήριο.

Αρκετές μελέτες, οι οποίες ιδιαίτερα ασχολήθηκαν με συγκεκριμένες ομάδες βαρέως πασχόντων ασθενών, έδειξαν μία σημαντική συσχέτιση μεταξύ αυξημένης τιμής SIG και θνησιμότητας, ιδιαίτερα όταν τα δείγματα αίματος ελήφθησαν πριν τη διαδικασία αναζωογόνησης [80, 81, 86] ή νωρίς κατά την πορεία της νόσου [82, 87]. Ο Kaplan και ο Kellum ανέδειξαν ότι το SIG προ αναζωογόνησης ήταν προγνωστικό θνησιμότητας σε ασθενείς με μείζονα αγγειακή βλάβη [80, 86], όπως και σε ασθενείς με μείζον τραύμα [86]. Εκτιμώντας την προγνωστική αξία του SIG νωρίς κατά τη πορεία της νόσου, ο Duward και συν. [82] παρατήρησαν ότι το συχνά αυξημένο SIG μετά το καρδιοπνευμονικό bypass είναι προγνωστικό θνησιμότητας σε παιδιατρικούς ασθενείς. Σε μία αναδρομική μελέτη, ο Dunk και οι συν. [87], ανέδειξαν ότι η αυξημένη τιμή του SIG 12 ώρες μετά την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας, σχετίζεται με δυσμενή πρόγνωση σε ασθενείς με καρδιακή ανακοπή που εφαρμόστηκε θεραπευτική υποθερμία. Από την άλλη, μελέτες σε μη επιλεγμένους ασθενείς στη ΜΕΘ [72, 78] απέτυχαν να αναγνωρίσουν μία συσχέτιση μεταξύ SIG και έκβασης.

Στη μελέτη μας, η αυξημένη τιμή  $SIG_{cor}$ , όπως αυτή εκτιμήθηκε στο ΤΕΠ, ήταν ένας ασθενής προγνωστικός δείκτης θνησιμότητας στο νοσοκομείο· σαφώς κατώτερος από το

SOFA score. Παρόλα αυτά, η συσχέτιση μεταξύ  $SIG_{cor}$  και έκβασης, όπως αναδείχθηκε στη μελέτη μας, θα πρέπει να ερμηνευθεί με προσοχή, δεδομένου ότι υπάρχουν παράγοντες, οι οποίοι πρέπει να ληφθούν υπόψη. Πρώτον, οι ασθενείς της μελέτης ήταν ασθενείς με σχετικά υψηλή σοβαρότητα νόσου, όπως προαναφέρθηκε, οπότε τα αποτελέσματα δεν είναι αντιπροσωπευτικά για όλους τους ασθενείς που επισκέπτονται το ΤΕΠ ή εισάγονται στο νοσοκομείο. Δεύτερον, μη ιατρικοί παράγοντες ενέχονται, οι οποίοι μπορεί να επηρεάζουν την έκβαση των ασθενών. Για παράδειγμα, στο νοσοκομείο μας υπάρχει σημαντική έλλειψη διαθέσιμων κλινών στη ΜΕΘ και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε καθυστερημένη νοσηλεία κάποιων ασθενών στη ΜΕΘ κατά τη διάρκεια της νόσου τους, επηρεάζοντας την έκβαση ανεξάρτητα από την αρχική οξεοβασική τους κατάσταση.

Από όσο γνωρίζουμε, αυτή είναι η πρώτη μελέτη η οποία έδειξε ότι στους ασθενείς, οι οποίοι προσέρχονται στο ΤΕΠ και πριν από οποιαδήποτε θεραπευτική παρέμβαση, η παρουσία κρυφών μεταβολικών διαταραχών δεν είναι ασυνήθες γεγονός. Οι ιατροί, οι οποίοι εμπλέκονται με ασθενείς στο ΤΕΠ, θα πρέπει να είναι ευαισθητοποιημένοι για την επίδραση της χαμηλής αλβουμίνης, της χαμηλής τιμής του  $[Cl^-]$  και της υψηλής τιμής του  $[Na^+]$  στην οξεοβασική ισορροπία, αφού η παρουσία τους μπορεί να αποκρύπτει μία σημαντική και εν δυνάμει επικίνδυνη μεταβολική οξέωση, καθυστερώντας τη διάγνωση καθώς και τους κατάλληλους θεραπευτικούς χειρισμούς.

Εκ κατακλείδι, η παρούσα μελέτη έχει κάποιους περιορισμούς. Πρώτον, το γαλακτικό δεν μετρήθηκε και δεν συμπεριλήφθηκε στους υπολογισμούς. Παρόλα αυτά, το γαλακτικό δεν συμπεριλήφθηκε στη μέτρηση ούτε του AG ούτε και του SIG, οπότε η σύγκριση των τιμών αυτών ήταν εφικτή. Δεύτερον, δεν πραγματοποιήθηκαν διαδοχικές εκτιμήσεις της οξεοβασικής ισορροπίας στους ασθενείς της μελέτης και κατ'επέκταση επιπρόσθετες πληροφορίες σχετικά με παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς και προγνωστικούς δείκτες έκβασης απουσιάζουν. Τρίτον, στους ασθενείς της μελέτης δεν υπάρχουν καταγραφές σχετικά με τις παρεμβάσεις πριν την εκτίμηση στο ΤΕΠ (όπως η χορήγηση υγρών). Αυτό δυνητικά θα μπορούσε να επηρεάσει την αρχική οξεοβασική ισορροπία, καθώς και τα συμπεράσματα της μελέτης,

## Συμπεράσματα

Αυτή η μελέτη αναδεικνύει ότι στους ασθενείς που προσέρχονται και εκτιμούνται στο ΤΕΠ, η φυσικοχημική προσέγγιση αναγνωρίζει περισσότερους ασθενείς με μεταβολικές διαταραχές σε σύγκριση με τις παραδοσιακές μεθόδους. Επιπρόσθετα, πρέπει να τονιστεί ότι η προσέγγιση αυτή αναγνώρισε μεταβολικές διαταραχές σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών, των οποίων η μεταβολική οξεοβασική κατάσταση θεωρήθηκε ως φυσιολογική με τη χρήση των μεθόδων BE και/ή  $[\text{HCO}_3^-]$ . Εν κατακλείδι, στο πληθυσμό αυτής της μελέτης, τα αυξημένα μη μετρούμενα ανιόντα, όπως αναγνωρίστηκαν από την τιμή του  $\text{SIG}_{\text{cor}}$ , αποτέλεσε έναν ασθενή προγνωστικό δείκτη ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

### Εισαγωγή

Η αξιολόγηση της οξεοβασικής ισορροπίας του πλάσματος είναι αδιαμφισβήτητα ένα σημαντικό εργαλείο στην προσέγγιση τους ασθενούς, δεδομένου ότι παρέχει σημαντικές πληροφορίες τόσο για τη σοβαρότητα όσο και για την παθοφυσιολογία του υποκείμενου νοσήματος. Οι επικρατούσες μέθοδοι στην εκτίμηση της οξεοβασικής ισορροπίας βασίζονται είτε στην συγκέντρωση των διττανθρακικών στο πλάσμα ( $[\text{HCO}_3^-]$ ) και στο χάσμα ανιόντων (AG), είτε στην περίσσεια/έλλειμμα βάσης (BE).

Η φυσικοχημική προσέγγιση αποτελεί μία εναλλακτική μέθοδο εκτίμησης της οξεοβασικής ισορροπίας. Η σημαντική διαφορά της σε σύγκριση με τις άλλες μεθόδους έγκειται στην εισαγωγή των όρων των ανεξάρτητων και εξαρτημένων. Σύμφωνα με το μοντέλο του Stewart, η οξεοβασική ισορροπία σε κάθε σωματικό υγρό, και κατ'επέκταση στο πλάσμα, καθορίζεται από τις ανεξάρτητες μεταβλητές. Ανεξάρτητες μεταβλητές είναι οι μεταβλητές που μεταβάλλονται πρωταρχικά και ανεξάρτητα η μία από την άλλη. Στο πλάσμα *in vivo*, οι ανεξάρτητες μεταβλητές είναι η μερική πίεση του  $\text{CO}_2$  ( $\text{PaCO}_2$ ), η διαφορά των ισχυρών ιόντων (strong ion difference, SID), η οποία είναι η διαφορά του συνόλου των ισχυρών (πλήρως διασπασμένη μορφή) κατιόντων ( $[\text{Na}^+]$ ,  $[\text{K}^+]$ ,  $[\text{Ca}^{2+}]$ ,  $[\text{Mg}^{2+}]$ ) και των ισχυρών ανιόντων ( $[\text{Cl}^-]$  και άλλα ισχυρά ανιόντα συμπεριλαμβανόμενου και του γαλακτικού οξέος) και τη συνολική συγκέντρωση (διασπασμένων και μη διασπασμένων μορφών) των ασθενών μη πτητικών οξέων ( $A_{\text{tot}}$ , αλβουμίνη και ανόργανος φώσφορος). Οι εξαρτημένες μεταβλητές, όπως το pH και η συγκέντρωση των διττανθρακικών  $[\text{HCO}_3^-]$ , δεν μπορούν να μεταβληθούν πρωταρχικά ή ανεξάρτητα· μεταβάλλονται ταυτόχρονα μόνο αν μία από τις ανεξάρτητες μεταβλητές τροποποιηθούν.

Μια σειρά από μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί με στόχο να διερευνηθεί η κλινική χρησιμότητα της φυσικοχημικής προσέγγισης και η διαγνωστική της ικανότητα σε σύγκριση με τις παραδοσιακές μεθόδους και αφορούσαν κυρίως βαρέως πάσχοντες ασθενείς και ασθενείς νοσηλευόμενους σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. Ο σκοπός της

διδακτορικής αυτής διατριβής είναι η εκτίμηση της οξεοβασικής ισορροπίας χρησιμοποιώντας τόσο τη φυσικοχημική προσέγγιση όσο και τις παραδοσιακές διαγνωστικές προσεγγίσεις σε ασθενείς που προσέρχονται στο ΤΕΠ πριν εφαρμοστεί οποιαδήποτε στοχευόμενη θεραπευτική παρέμβαση.

## **Μέθοδος**

Πρόκειται για μία προοπτική μελέτη παρατήρησης, η οποία πραγματοποιήθηκε από τον Μάρτιο έως τον Σεπτέμβριο του 2011 στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου Κρήτης.

Ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, μόνο εάν κατά την προσέλευση τους στο ΤΕΠ, 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.

Δείγματα από αρτηριακό και φλεβικό αίμα συνελέγησαν ταυτόχρονα και αναλύθηκαν για αέρια αίματος και βιοχημικό έλεγχο, αντίστοιχα. Τιμές αναφοράς για τις μετρούμενες και υπολογιζόμενες μεταβλητές προέκυψαν από την ανάλυση των αρτηριακών και φλεβικών δειγμάτων από 18 υγιείς εθελοντές.

## **Αποτελέσματα**

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

Σε σύγκριση με τα φυσιολογικά άτομα, οι ασθενείς παρουσίαζαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες τιμές αλβουμίνης,  $[Cl^-]$  και  $[Ca^{2+}]$ , και υψηλότερες τιμές  $SID_{eff}$ ,  $SIG$ ,  $SIG_{cor}$  και  $AG_{adj}$ . Διαταραχές στην τιμή της  $P_aCO_2$  παρατηρήθηκαν σε 229 ασθενείς (62.7%) και



συγκεκριμένα αναπνευστική οξέωση παρατηρήθηκε σε 105 (28.8%) και αναπνευστική αλκάλωση σε 124 (33.9%) ασθενείς. Σε σύγκριση με τις μεθόδους στηριζόμενες σε BE και  $[\text{HCO}_3^-]$ , η φυσικοχημική προσέγγιση αναγνώρισε στατιστικά σημαντικά περισσότερους ασθενείς με μεταβολικές διαταραχές (chi-square test,  $p < 0.0001$ ). Περαιτέρω ανάλυση ανέδειξε ότι η  $\text{SIG}_{\text{cor}}$  οξέωση ήταν η 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  $\text{AG}_{\text{adj}}$  σε σύγκριση με τη χρήση του  $\text{SIG}_{\text{cor}}$  (164 vs 230,  $p = 0.0001$ , chi-square test). Αν και υπήρχε μια εξαιρετικά καλή γραμμική συσχέτιση μεταξύ των  $\text{SIG}_{\text{cor}}$  και  $\text{AG}_{\text{adj}}$  ( $r^2 = 0.909$ ,  $p < 0.001$ ), η ανάλυση κατά Bland and Altman ανέδειξε σημαντικές αποκλίσεις μεταξύ των δυο μεταβλητών. Οξεοβασικές διαταραχές, οι οποίες προέκυπταν από την παθολογική συγκέντρωση του  $[\text{Na}^+]$  και  $[\text{Cl}^-]$  ήταν επίσης συχνές και παρατηρήθηκαν στο 45% και 54% των ασθενών, αντίστοιχα.

Μια σειρά μεταβολικών διαταραχών με βάση την φυσικοχημική προσέγγιση αναγνωρίστηκαν στους ασθενείς, οι οποίοι παρουσιάζονταν με φυσιολογική οξεοβασική ισορροπία, όπως αυτή προέκυπτε από την φυσιολογική τιμή των BE και/ή  $[\text{HCO}_3^-]$ . Εξαιρώντας τους ασθενείς με αυξημένη τιμή  $\text{AG}_{\text{adj}}$ , 83 ασθενείς παρουσίαζαν φυσιολογική τιμή BE, 116 φυσιολογική τιμή  $[\text{HCO}_3^-]$  και 81 φυσιολογική τιμή BE και  $[\text{HCO}_3^-]$ . 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  $\text{SIG}_{\text{cor}}$ . Από τους ασθενείς με φυσιολογική τιμή  $\text{PaCO}_2$  ( $n = 136$ ), 75 ασθενείς (55.1%) παρουσίαζαν φυσιολογική τιμή BE και 108 (79.4%) φυσιολογική τιμή  $[\text{HCO}_3^-]$ . 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  $\text{AG}_{\text{adj}}$ , 44 ασθενείς παρουσίαζαν φυσιολογικές τιμές BE και  $\text{PaCO}_2$ , και 67 φυσιολογική τιμή  $[\text{HCO}_3^-]$  και  $\text{PaCO}_2$ . 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, σε σύγκριση με ασθενείς που εξήλθαν από το νοσοκομείο (επιζώντες), οι ασθενείς που τελικά απεβίωσαν κατά τη νοσηλεία τους (μη επιζώντες) είχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις αρχικές μεταβλητές της οξεοβασικής ισορροπίας (χαμηλότερη τιμή αλβουμίνης,  $[HCO_3^-]$ , BE,  $AG_{adj}$  και  $SIG_{cor}$ ). Η ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης αναγνώρισε μόνο το SOFA και την τιμή του  $SIG_{cor}$  ως προγνωστικούς δείκτες θνησιμότητας. Οι περιοχές κάτω από τις καμπύλες του λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη για την πρόβλεψη θνησιμότητας ήταν 0.92 και 0.71 για το SOFA score και  $SIG_{cor}$ , αντίστοιχα.

### **Συμπεράσματα**

Τα κύρια ευρήματα της μελέτης συνοψίζονται στη συνέχεια. Πρώτον, οι οξεοβασικές διαταραχές, πολλές φορές πολλαπλές και σύνθετες, παρατηρήθηκαν στα δύο τρίτα περίπου των ασθενών. Δεύτερον, η υποαλβουμιναιμία και οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές ήταν συχνά ευρήματα, περιπλέκοντας την ερμηνεία της οξεοβασικής ισορροπίας με βάση τις παραδοσιακές προσεγγίσεις. Τρίτον, παρόλο που ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών της μελέτης παρουσίαζε φυσιολογική οξεοβασική ισορροπία, όπως προέκυπτε από συνδυασμούς  $BE/[HCO_3^-]/PaCO_2$ , η φυσικοχημική προσέγγιση αποκάλυψε μεταβολικές διαταραχές στην πλειοψηφία των ασθενών. Οι διαταραχές αυτές οφείλονται σε παράγοντες που προκαλούν τόσο οξέωση όσο και αλκάλωση. Σε αυτούς τους ασθενείς, η χρήση του  $AG_{adj}$  απέτυχε να αναγνωρίσει όλους τους ασθενείς με μεταβολική οξέωση οφειλόμενη στην υψηλή τιμή των μη μετρούμενων ανιόντων. Τέταρτον, οι αρχικές τιμές των μεταβολικών μεταβλητών της οξεοβασικής ισορροπίας των ασθενών, οι οποίοι επέζησαν και εξήλθαν από το νοσοκομείο διέφεραν σημαντικά σε σύγκριση με τις αντίστοιχες τιμές αυτών που απεβίωσαν, ενώ το SOFA score και η τιμή  $SIG_{cor}$  αναδείχθηκαν ως οι μόνοι σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες θνησιμότητας.

## ABSTRACT

### Introduction

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  $\text{CO}_2$  ( $\text{PaCO}_2$ ), 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 ( $A_{\text{tot}}$ , 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. Although the clinical utility of the physicochemical approach has been extensively studied in critically ill patients, little is known about the value of this method in patients presenting to the ED. The aim of this PhD thesis was to evaluate the acid base status using the three diagnostic approaches in patients admitted to Emergency Department before any therapeutic, targeted intervention was applied.

### Methods

This prospective observational study, performed between March 2011 and September 2011, was approved by the Ethics Committee of the University Hospital of Heraklion.

Patients were enrolled in the study if, upon presentation to the Emergency Department, the primary attending physician (who was not involved in the study) made a decision to collect arterial blood as per local protocols and current best medical practice. In these patients' demographic data, the initial diagnosis at the Emergency Department and Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) score were recorded. In patients admitted to the ICU department, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II scores were also calculated.

Arterial and venous samples were collected simultaneously and analyzed for blood gases and a serum biochemical panel, respectively. Reference values for the measured and calculated variables were obtained from arterial and venous blood samples of 18 healthy volunteers.

## Results

Three hundred and sixty five patients were included in the study. One hundred and three patients were transferred directly to the ICU department and 262 patients were admitted to the clinical wards.

Compared to normal readings, patients had significantly lower values of albumin,  $[Cl^-]$  and  $[Ca^{2+}]$ , and higher values of  $SID_{eff}$ ,  $SIG$ ,  $SIG_{cor}$  and  $AG_{adj}$ . Abnormalities in  $PaCO_2$  were observed in 229 patients (62.7%), consisting of respiratory acidosis in 105 (28.8%) and respiratory alkalosis in 124 (33.9%) patients. Compared to BE and  $[HCO_3^-]$  approaches, the physicochemical approach identified significantly more patients with metabolic acid-base disturbances (chi-square test,  $P < 0.0001$ ). Further analysis of the acid-base balance revealed that  $SIG_{cor}$  acidosis was the most common cause of acid base disturbance (63.0%), followed by hypoalbuminemic alkalosis (60.3%). Significantly fewer patients with unmeasured anions acidosis were identified with  $AG_{adj}$  than those with  $SIG_{cor}$  (164 vs. 230,  $p = 0.0001$ , chi-square test). Only 1 patient had a high value of  $AG_{adj}$  and normal  $SIG_{cor}$ . Although there was an excellent linear relationship between  $SIG_{cor}$  and  $AG_{adj}$  ( $r^2 = 0.909$ ,  $p < 0.001$ ), Bland and Altman analysis revealed significant discrepancies between these two variables.

Acid-base disturbances due to abnormalities of  $[\text{Na}^+]$  and  $[\text{Cl}^-]$  were also common, observed in 45% and 54% of patients, respectively.

Various metabolic acid-base disturbances were identified in groups of patients exhibiting normal metabolic acid-base balance as characterized by normal BE and/or  $[\text{HCO}_3^-]$ . Excluding from these groups the patients with elevated  $\text{AG}_{\text{adj}}$ , 83 patients had normal BE, 116 normal  $[\text{HCO}_3^-]$  and 81 normal BE and  $[\text{HCO}_3^-]$ . From these patients, the majority (range 82%-80%) exhibited at least one metabolic acid-base disturbance, as identified using the physicochemical approach, while approximately one third (range 37%-35%) had abnormal values of  $\text{SIG}_{\text{cor}}$ . From patients exhibiting normal  $\text{PaCO}_2$  ( $n=136$ ), 75 patients (55.1%) had normal BE and 108 (79.4%) normal  $[\text{HCO}_3^-]$ . In these patients, physicochemical analysis revealed at least one hidden metabolic acid-base disturbance in 65 (86.7%) and 95 (88.0%) patients, respectively. Excluding the patients with elevated  $\text{AG}_{\text{adj}}$ , 44 patients had normal values of BE and  $\text{PaCO}_2$  and 67 normal  $[\text{HCO}_3^-]$  and  $\text{PaCO}_2$ . From these patients, 34 (77.3%) and 54 (80.6%), respectively, exhibited at least one metabolic acid-base disturbance, identified using the physicochemical approach, while 12 (27.3%) and 21 (31.3%) patients had abnormal values of  $\text{SIG}_{\text{cor}}$ .

Logistic regression analysis identified only SOFA and  $\text{SIG}_{\text{cor}}$  as predictors of mortality. Areas under receiver operating characteristic curves to predict mortality were 0.92 and 0.71 for SOFA and  $\text{SIG}_{\text{cor}}$ , respectively.

## Conclusion

The main findings of this study in patients presented to Emergency Department, in whom arterial blood gas analysis was decided by the primary emergency physician, can be summarized as follows. Firstly, acid-base disturbances, sometimes multiple and complex, were observed in approximately two thirds of these patients. Secondly, hypoalbuminemia and electrolyte abnormalities were common findings, complicating the interpretation of acid-base status based on the traditional approaches. Thirdly, although a significant percentage of patients exhibited normal metabolic acid-base status, as characterized by normal values of BE/ $[\text{HCO}_3^-]$ / $\text{PaCO}_2$  combinations, the physicochemical approach revealed

hidden metabolic acid-base abnormalities in the majority of these patients, consisting of both alkalinizing and acidifying disturbances. In these patients,  $AG_{adj}$  failed to identify all patients with high unmeasured anions metabolic acidosis. Fourthly, the initial metabolic acid-base status of patients who survived and were discharged differed significantly from those who died, with SOFA and  $SIG_{cor}$  as the only significant predictors of mortality.

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Sørensen SPL: Enzym studien. II. Mitteilung. Über die Messung und die Bedeutung der Wasserstoffkonzentration bei enzymatischen Prozessen. *Biochem Z* 1909,21:131-304.
2. Siggaard-Andersen O (1974) The acid-base status of blood, 4th edn. Munksgaard, Copenhagen.
3. Hasselbalch KA: Die Berechnung der Wasserstoffzahl des Blutes aus der freien und gebundenen Kohlensäure desselben und die Sauerstoffbindung des Blutes als Funktion der Wasserstoffzahl. *Biochem Z* 1917,78:122-144.
4. Peters JP, Van Slyke DD (1931) Quantitative Clinical Chemistry. I. Interpretations. . Baltimore, Williams & Wilkins, London.
5. Astrup P, Jørgensen K, Andersen OS, Engel K: The acid-base metabolism. A new approach. *Lancet* 1960,1:1035-1039.
6. Astrup P, Schröder S: Apparatus for anaerobic determination of the pH of blood at 38 degrees centigrade. *Scand J Clin Lab Invest* 1956,8:30-32.
7. Jørgensen K, Astrup P: Standard bicarbonate, its clinical significance, and a new method for its determination. *Scand J Clin Lab Invest* 1957,9:122-132.
8. Siggaard-Andersen O, Engel K, Jørgensen K, Astrup P: A micro method for determination of pH, carbon dioxide tension, base excess, and standard bicarbonate in capillary blood. *Scand J Clin Lab Invest* 1960,12:172-176.
9. Siggaard-Andersen O: Acute experimental acid-base disturbances in dogs. An investigation of the acid-base and electrolyte content of blood and urine. *Scand J Clin Lab Invest* 1962,14 Suppl 66:1-20.
10. Siggaard-Andersen O: The acid-base status of the blood. *Scand J Clin Lab Invest* 1963,15 Suppl 70:1-134.
11. Siggaard-Andersen O: The Acid-Base Status of the Blood. *Scand J Clin Lab Invest* 1967,15:1-134.
12. Henderson LJ: The theory of neutrality regulation in the animal organism. *Am J Physiol* 1908,21:427-228.
13. Van Slyke DD. A survey of the history of the acid-base field, in *The Body Fluids in Pediatrics*

- A survey of the history of the acid-base field, in *The Body Fluids in Pediatrics* Boston: Brown and Company; 1974. p. 3-22.
14. Van Slyke DD: Studies of acidosis: II. A method for the determination of carbon dioxide and carbonates in solution. *The Journal of biological chemistry* 1917,30:347-368.
  15. Van Slyke DD, Neil JM: The determination of gases in blood and other solution by vacuum extraction and manometric measurements. *Int J Biol Chem* 1924,61:523-573.
  16. Schwartz WB, Relman AS: A critique of the parameters used in the evaluation of acid-base disorders. "Whole-blood buffer base" and "standard bicarbonate" compared with blood pH and plasma bicarbonate concentration. *The New England journal of medicine* 1963,268:1382-1388.
  17. Kellum JA: Determinants of blood pH in health and disease. *Critical care* 2000,4:6-14.
  18. Albert MS, Dell RB, Winters RW: Quantitative displacement of acid-base equilibrium in metabolic acidosis. *Annals of internal medicine* 1967,66:312-322.
  19. Singer RB, Hastings AB: An improved clinical method for the estimation of disturbances of the acid-base balance of human blood. *Medicine (Baltimore)* 1948,27:223-242.
  20. Durward A, Murdoch I: Understanding acid–base balance. *Paed Child Care* 2003,13:513-519.
  21. Siggaard-Andersen O: The van Slyke equation. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation Supplementum* 1977,146:15-20.
  22. Siggaard-Andersen O, Engel K: A new acid-base nomogram, an improved method for calculation of the relevant blood acid-base data. *Scand J Clin Lab Invest* 1960,12:177-186.
  23. Neligan JP, Deutschman CS: Acid Base Balance in Critical Care Medicine. Philadelphia, PA Department of Anesthesia, University of Pennsylvania. Available from: <http://wwwccmtutorialscom/renal/Acid%20Base%20Balance%20in%20Critical%20Care%20Medicine-NELIGAN.pdf> 2005.
  24. Emmett M, Narins R: Clinical use of the anion gap. *Medicine (Baltimore)* 1977,56:38-54.
  25. Goldstein RJ, Lichtenstein NS, Souder D: The myth of the low anion gap. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1980,243:1737-1738.
  26. Lolekha PH, Vanavanan S, Lolekha S: Update on value of the anion gap in clinical diagnosis and laboratory evaluation. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 2001,307:33-36.



27. Lolekha PH, Lolekha S: Value of the anion gap in clinical diagnosis and laboratory evaluation. *Clinical chemistry* 1983,29:279-283.
28. Kraut JA, Nagami GT: The serum anion gap in the evaluation of acid-base disorders: what are its limitations and can its effectiveness be improved? *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2013,8:2018-2024.
29. Buckley-Sharp MD, Miller AL: The anion gap. *Lancet* 1973,2:206 passim.
30. Frohlich J, Adam W, Golbey MJ, Bernstein M: Decreased anion gap associated with monoclonal and pseudomonoclonal gammopathy. *Canadian Medical Association journal* 1976,114:231-232.
31. Winter SD, Pearson JR, Gabow PA, Schultz AL, Lepoff RB: The fall of the serum anion gap. *Archives of internal medicine* 1990,150:311-313.
32. Lipnick MS, Braun AB, Cheung JT, Gibbons FK, Christopher KB: The difference between critical care initiation anion gap and prehospital admission anion gap is predictive of mortality in critical illness. *Crit Care Med* 2013,41:49-59.
33. Carvounis CP, Feinfeld DA: A simple estimate of the effect of the serum albumin level on the anion Gap. *American journal of nephrology* 2000,20:369-372.
34. Feldman M, Soni N, Dickson B: Influence of hypoalbuminemia or hyperalbuminemia on the serum anion gap. *J Lab Clin Med* 2005,146:317-320.
35. Madias NE, Ayus JC, Adroque HJ: Increased anion gap in metabolic alkalosis: the role of plasma-protein equivalency. *The New England journal of medicine* 1979,300:1421-1423.
36. Kraut JA, Madias NE: Serum anion gap: its uses and limitations in clinical medicine. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2007,2:162-174.
37. Stewart PA (1981) How to understand acid-base. Elsevier New Work.
38. Stewart PA: Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol* 1983,61:1444-1461.
39. Stewart PA: Independent and dependent variables of acid-base control. *Respir Physiol* 1978,33:9-26.
40. Jones NL: A quantitative physicochemical approach to acid-base physiology. *Clin Biochem* 1990,23:189-195.

41. Figge J, Rossing TH, Fencl V: The role of serum proteins in acid-base equilibria. *J Lab Clin Med* 1991,117:453-467.
42. Figge J, Mydosh T, Fencl V: Serum proteins and acid-base equilibria: a follow-up. *J Lab Clin Med* 1992,120:713-719.
43. Fencl V, Leith DE: Stewart's quantitative acid-base chemistry: applications in biology and medicine. *Respir Physiol* 1993,91:1-16.
44. Constable PD: A simplified strong ion model for acid-base equilibria: application to horse plasma. *Journal of applied physiology* 1997,83:297-311.
45. Constable PD: Total weak acid concentration and effective dissociation constant of nonvolatile buffers in human plasma. *Journal of applied physiology* 2001,91:1364-1371.
46. 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.
47. Watson PD: Modeling the effects of proteins on pH in plasma. *Journal of applied physiology* 1999,86:1421-1427.
48. 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.
49. Corey HE: Stewart and beyond: new models of acid-base balance. *Kidney international* 2003,64:777-787.
50. Story DA: Bench-to-bedside review: a brief history of clinical acid-base. *Critical care* 2004,8:253-258.
51. 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.
52. Corey HE: Bench-to-bedside review: Fundamental principles of acid-base physiology. *Critical care* 2005,9:184-192.
53. Gunnerson KJ: Clinical review: the meaning of acid-base abnormalities in the intensive care unit part I - epidemiology. *Critical care* 2005,9:508-516.
54. Story DA, Kellum JA: New aspects of acid-base balance in intensive care. *Current opinion in anaesthesiology* 2004,17:119-123.

55. Kaplan LJ, Frangos S: Clinical review: Acid-base abnormalities in the intensive care unit -- part II. *Critical care* 2005,9:198-203.
56. Morgan TJ: The Stewart approach--one clinician's perspective. *The Clinical biochemist Reviews / Australian Association of Clinical Biochemists* 2009,30:41-54.
57. 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.
58. Fencel V, Jabor A, Kazda A, Figge J: Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000,162:2246-2251.
59. 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.
60. 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.
61. Kellum JA, Bellomo R, Kramer DJ, Pinsky MR: Etiology of metabolic acidosis during saline resuscitation in endotoxemia. *Shock* 1998,9:364-368.
62. Waters JH, Miller LR, Clack S, Kim JV: Cause of metabolic acidosis in prolonged surgery. *Crit Care Med* 1999,27:2142-2146.
63. 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.
64. Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, Finsterer U: Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1999,90:1265-1270.
65. 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.
66. 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.
67. 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.

68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. Kellum JA, Kramer DJ, Pinsky MR: Strong ion gap: a methodology for exploring unexplained anions. *Journal of critical care* 1995,10:51-55.
72. 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.
73. Wilkes P: Hypoproteinemia, strong-ion difference, and acid-base status in critically ill patients. *Journal of applied physiology* 1998,84:1740-1748.
74. Forni LG, McKinnon W, Hilton PJ: Unmeasured anions in metabolic acidosis: unravelling the mystery. *Critical care* 2006,10:220.
75. 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.
76. Kellum JA, Bellomo R, Kramer DJ, Pinsky MR: Hepatic anion flux during acute endotoxemia. *J Appl Physiol* 1978,6:2212-2217.
77. Kirschbaum B: Increased anion gap after liver transplantation. *Am J Med Sci* 1997,312:107-110.
78. 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.
79. 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.

80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. Kellum JA: Disorders of acid-base balance. *Crit Care Med* 2007,35:2630-2636.
85. Dorwart 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.
86. Kaplan LJ, Kellum JA: Comparison of acid-base models for prediction of hospital mortality after trauma. *Shock* 2008,29:662-666.
87. Funk GC, Doberer D, Sterz F, Richling N, Kneidinger N, Lindner G, Schneeweiss B, Eisenburger P: The strong ion gap and outcome after cardiac arrest in patients treated with therapeutic hypothermia: a retrospective study. *Intensive Care Med* 2009,35:232-239.
88. De Backer D: Lactic acidosis. *Minerva anesthesiologica* 2003,69:281-284.
89. Luft FC: Lactic acidosis update for critical care clinicians. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2001,12 Suppl 17:S15-19.
90. James JH, Luchette FA, McCarter FD, Fischer JE: Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet* 1999,354:505-508.
91. 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.
92. 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.

93. 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.
94. Dubin A, Menises 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.
95. Kaplan LJ, Cheung NH, Maerz L, Lui F, Schuster K, Luckianow G: A physicochemical approach to acid-base balance in critically ill trauma patients minimizes errors and reduces inappropriate plasma volume expansion. *The Journal of trauma* 2009,66:1045-1051.
96. Boniatti MM, Cardoso PR, Castihlo RK, Vieira SR: Acid-base disorders evaluation in critically ill patients: we can improve our diagnostic ability. *Intensive Care Med* 2009,35:1377-1382.
97. Davenport HW The ABC of acid-base chemistry, 5th edn., Chicago, pp. 1-119.
98. Mallat J, Michel D, Salaun P, Thevenin D, Tronchon L: Defining metabolic acidosis in patients with septic shock using Stewart approach. *Am J Emerg Med* 2012,30:391-398.
99. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG: The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996,22:707-710.
100. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985,13:818-829.
101. Henderson LJ: The theory of neutrality regulation in the animal organism. *Am J Physiol* 1908,21:427-428.
102. Figge J, Jabor A, Kazda A, Fencel V: Anion gap and hypoalbuminemia. *Crit Care Med* 1998,26:1807-1810.
103. Herrmann FR, Safran C, Levkoff SE, Minaker KL: Serum albumin level on admission as a predictor of death, length of stay, and readmission. *Archives of internal medicine* 1992,152:125-130.
104. Martin M, Murray J, Berne T, Demetriades D, Delzberg 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.

105. Arampatzis S, Frauchiger B, Fiedler GM, Leichtle AB, Buhl D, Schwarz C, Funk GC, Zimmermann H, Exadaktylos AK, Lindner G: Characteristics, symptoms, and outcome of severe dysnatremias present on hospital admission. *The American journal of medicine* 2012,125:1125 e1121-1125 e1127.
106. Olsson K, Ohlin B, Melander O: Epidemiology and characteristics of hyponatremia in the emergency department. *European journal of internal medicine* 2013,24:110-116.
107. Alfaro V, Torras R, Ibanez J, Palacios L: A physical-chemical analysis of the acid-base response to chronic obstructive pulmonary disease. *Can J Physiol Pharmacol* 1996,74:1229-1235.
108. Tani M, Morimatsu H, Takatsu F, Morita K: The incidence and prognostic value of hypochloremia in critically ill patients. *TheScientificWorldJournal* 2012,2012:474185.
109. Klemtz K, Ho L, Bellomo R: Daily intravenous chloride load and the acid-base and biochemical status of intensive care unit patients. *J Pharm Pract Res* 2008,38:296-299.
110. Ring T, Frische S, Nielsen S: Clinical review: Renal tubular acidosis--a physicochemical approach. *Critical care* 2005,9:573-580.
111. Latham W: Hyperchloremic acidosis in chronic pyelonephritis. *The New England journal of medicine* 1958,258:1031-1036.
112. Boniatti MM, Cardoso PR, Castilho RK, Vieira SR: Is hyperchloremia associated with mortality in critically ill patients? A prospective cohort study. *Journal of critical care* 2011,26:175-179.





## ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

### ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

---

Επώνυμο:	Αντωνογιαννάκη
Όνομα:	Ελβίρα - Μαρκέλα
Πατρώνυμο:	Δημήτριος
Ημερομηνία γέννησης:	29 Αυγούστου 1984
Τόπος γέννησης:	Αθήνα
Οικογενειακή κατάσταση:	Άγαμη
Διεύθυνση:	Αρφάρων 2, Κ. Αχαρναί, Αθήνα
Τηλέφωνο:	2102401526, 6974011662
Ηλεκτρονική διεύθυνση:	kantonogiannaki@gmail.com

---

### ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ - ΕΡΓΑΣΙΑ

---

Αυγ 2014 έως και σήμερα	Ολοκλήρωση άσκησης στην Πνευμονολογία – Φυματιολογία στην Γ΄ Πνευμονολογική Κλινική του Σισμανογλείου Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών
Φεβ 2013 – Αυγ 2014	Άσκηση 18μηνι στην Παθολογία στην Α΄ Παθολογική κλινική του 401 Γενικού Στρατιωτικού Νοσοκομείου Αθηνών στα πλαίσια της ειδικότητας της Πνευμονολογίας – Φυματιολογίας.
Ιαν 2012 – Φεβ 2013	Άσκηση στην Πνευμονολογία – Φυματιολογία έπειτα από τοποθέτηση στην Γ΄ Πνευμονολογική Κλινική του Σισμανογλείου Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών.
Φεβ 2011 – Δεκ 2011	Επιστημονικός συνεργάτης στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου.

- Νοεμ 2008 – Φεβ 2011** Επιστημονικός συνεργάτης στην Γ' Πνευμονολογική Κλινική του Σισμανογλείου Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών.
- Σεπ 2002 – Ιουλ 2008** Πανεπιστήμιο Κρήτης (Ηράκλειο) – Σχολή Επιστημών Υγείας – Τμήμα Ιατρικής. Βαθμός πτυχίου 7,57/10 (Λίαν Καλώς).
- Ιουν 2002** Απολυτήριο Λυκείου από το Λύκειο Ακροπόλεως (Γενικό Λύκειο Λευκωσίας)

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ – ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

---

- 2014** Εν αναμονή έναρξης ερευνητικού πρωτοκόλλου με τίτλο: **“Intratumoral Tertiary Lymphoid Organs (TLOs) increase Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) survival by shifting anti-tumor host responses from tolerogenic towards immunogenic.”**
- 2010** Ανάθεση διδακτορικής διατριβής με θέμα: **“Η φυσικοχημική προσέγγιση των οξειδωτικών διαταραχών”**, με επιβλέποντα τον Καθηγητή της Εντατικής Θεραπείας του Πανεπιστημίου Κρήτης, κ Γεωργόπουλο.
- 2006** Συμμετοχή στο εργαστήριο Βιοχημείας του Πανεπιστημίου της Βοστώνης **“Center for Advanced Biochemical Research, Boston University School of Medicine”** με στόχο την εκμάθηση εργαστηριακών τεχνικών. (PCR, Western Blotting, ELISA)

## ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ

---

- 2012** **Βραβείο Ερευνητικής Υποτροφίας** της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας για την εργασία : **Intratumoral Tertiary Lymphoid Organs (TLOs) increase Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) survival by shifting anti-tumor host responses from tolerogenic towards immunogenic.**
- 2005** Απονομή υποτροφίας από το Τμήμα Βασικών Επιστημών της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης.

## ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ

---

- 2012** Συνερευνητής στην 1199.34 πολυκεντρική μελέτη: **“A 52 Weeks, Double Blind, Randomized, Placebo-controlled Trial Evaluating the Effect of Oral BIBF 1120, 150 mg Twice Daily, on Annual Forced Vital Capacity Decline, in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF)” (IMPULSIS STUDY)**, Boehringer Ingelheim.
- 2010** Συνερευνητής σε **Διεθνή Μελέτη Παρατήρησης για την Περιγραφή Ενηλίκων με Γρίπη Α – Πανδημία H1N1 (INSIGHT FLU 002/ FLU 003 )** σε συνεργασία με Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών.
- 2009** Συνερευνητής στην CQAB149B2349 πολυκεντρική μελέτη : **“A Randomized, Double-blind, Controlled, Parallel-group, 12-week Study to Compare the Efficacy and Safety of the Combination of Indacaterol 150 µg Once Daily With Open Label Tiotropium 18 µg Once Daily Versus Open Label Tiotropium 18 µg Once Daily in Patients With Moderate-to-severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease” (INTRUST1 Study)**, Novartis

## ΚΑΤΑΡΤΙΣΗ - ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ

---

- 2015** **“ IPF and cancer: wounds that not heal”**, ERS research seminar, Αθήνα.
- 2014** **“ Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση. Αλλάζει η πρόγνωση;”**, Επιστημονική Ημερίδα, Ελληνική Επιστημονική Ερευνητική Ομάδα Γ.Ν.Ν.Θ.Α. **“ Η ΣΩΤΗΡΙΑ”**, Αθήνα.
- 2014** **“Σαρκοείδωση”**, Εκπαιδευτικό σεμινάριο, ΕΚΠΑ/ΔΠΘ, Αθήνα.
- 2014** **“3<sup>ο</sup> Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο στην Οξεοβασική Ισορροπία”**, Ελληνική Εταιρεία Εντατικής Θεραπείας, Αθήνα.
- 2013** **“IPF and Sleep: Common pathways and implications in therapy”** Workshop, endorsed by the European Respiratory Society, 22ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα.
- 2013** **“Ημέρες επεμβατικής βρογχοσκόπησης & επεμβατικής θωρακοσκόπησης”**, Α΄ Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα.
- 2013** **Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο στις ιδιοπαθείς διάμεσες πνευμονίες με τίτλο “Ιδιοπαθείς διάμεσες πνευμονίες υπό το φως των νέων οδηγιών”**, Αθήνα.
- 2013** **Μετεκπαιδευτικό σεμινάριο στο βρογχικό άσθμα με τίτλο “Άσθμα από το Α έως το Α”**, Αθήνα.
- 2012** **Generic Instructor Course, European Resuscitation Council**, Heraklion, Crete.
- 2012** 1<sup>st</sup> HellenicThoracic Society **HERMES Summer School**, Heraklion, Crete.

- 2011 **ALS Provider Course, European Resuscitation Council**, Heraklion, Crete.
- 2011 **“Βασικές Αρχές Μηχανικού Αερισμού”, 19<sup>ο</sup> Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο**, Κλινική Εντατικής Θεραπείας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου, Ηράκλειο, Κρήτη.
- 2009 **“Εκπαιδευτικό Σεμινάριο στα πλαίσια Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης Επαγγελματιών Υγείας για την Οργάνωση Ιατρικών Διακοπής Καπνίσματος”**, Αθήνα.
- 2009 **10<sup>ο</sup> Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Λευκάδα.**
- 2008 **13<sup>ο</sup> Διατομεακό Μεταπτυχιακό Σεμινάριο “Αναπνευστική Ανεπάρκεια»: Διαγνωστική Προσέγγιση και Θεραπευτική Αντιμετώπιση”**, Αθήνα.

## ΔΙΔΑΚΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

---

- 2012 Απόκτηση τίτλου εκπαιδευτή ALS (**Generic Instructor, European Resuscitation Council**).

## ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ – ΣΥΓΓΡΑΦΙΚΟ ΕΡΓΟ

---

- 2015 Evaluation of acid-base status in patients admitted to ED-physicochemical vs traditional approaches.  
**Antonogiannaki E.M.**, Mitrouska I., Amargianitakis V., Georgopoulos D.  
**Am J Emerg Med** 2015 Mar;33(3):378-82.
- 2015 Bronchoscopic drainage of a malignant lung abscess.  
Katsenos S, Psathakis K, Chatzivasiloglou F, **Antonogiannaki EM**, Psara A, Tsintiris K.  
**J Bronchology Interv Pulmonol.** 2015 Apr;22(2):148-51.
- 2014 Paraneoplastic nephritic syndrome and concurrent solitary mediastinal lymph node metastasis from mesothelioma of testis diagnosed by endobronchial ultrasound: Unusual manifestations of an extremely rare tumor.  
Doris M., **Antonogiannaki EM.**, Katsenos S.  
**J Can Res Ther** 2014 [Epub head of print].

- 2014**      **Unilateral primary lung hypoplasia diagnosed in adulthood.**  
Katsenos S., **Antonogiannaki E.M.**, Tsintiris K.  
**Respir Care** 2014 Apr;59(4):e47-50.
- 2012**      Κεφάλαιο: **“Ο βήχας στα διάμεσα νοσήματα του πνεύμονα.”**  
Σκούρας Β., **Αντωνογιαννάκη Ε.Μ.**  
Κλινικά φροντιστήρια – Διαφοροδιάγνωση χρόνιου βήχα, Ιατρικό Πανελλήνιο Συνέδριο
- 2012**      Κεφάλαιο: **“Κλινικά συμπτώματα και ευρήματα στον καρκίνο του πνεύμονα.”**  
Σκούρας Β., **Αντωνογιαννάκη Ε.Μ.**, Πανσεληνάς Σ., Πολυχρονόπουλος Β.  
Άτλαντας Ογκολογίας Θώρακος
- 2010**      Κεφάλαιο: **“Κατευθυντήριες Οδηγίες για την αξιολόγηση αερίων αίματος: Διαφορά Ισχυρών Ιόντων (Strong Ion Difference).”**  
**Αντωνογιαννάκη Ε.Μ.**, Γεωργόπουλος Δ.  
Εντατική θεραπεία & Επείγουσα Ιατρική, Κατευθυντήριες Οδηγίες, 13<sup>ο</sup> Θεματικό Συνέδριο
- 2010**      Κεφάλαιο: **“Βασικές γνώσεις στην πνευμονική εμβολή.”**  
**Αντωνογιαννάκη Ε.Μ.**, Σταγάκη Ε., Πολυχρονόπουλος Β.  
Συχνές ερωτήσεις στην Πνευμονολογία, Εκδόσεις της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας
- 2010**      Κεφάλαιο: **“Φυσικοχημική Προσέγγιση της Οξεοβασικής Ισορροπίας.”**  
**Αντωνογιαννάκη Ε.Μ.**, Γεωργόπουλος Δ.  
Συχνές ερωτήσεις στην Πνευμονολογία, Εκδόσεις της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας

## ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

---

- 2014**      **Solitary mediastinal lymph node metastasis from mesothelioma of testis diagnosed by convex-probe EBUS.**  
S.Katsenos, **E.M. Antonogiannaki**, M. Doris  
18<sup>th</sup> WCBIP/WCBE, Tokyo, Japan
- 2013**      **1,25-dihydroxyvitamin D in malignant and non-malignant pleural effusions.**  
M. Panagiotou, A. I.Papaioannou, F. Diamantea, S. Giannakaki, **E. M. Antonogiannaki**, S. Pouriki, A. Kalkanis, A. Takou, G. D. Maropoulos, E. Kastanakis, V. Polychronopoulos, K. Kostikas, N. Karagianidis  
ERS annual congress 2010, Barcelona, Spain
- 2012**      **Recurrent cough.**  
**E.M. Antonogiannaki**, P. Batiani, V. Polychronopoulos  
CHEST 2012, Atlanta, Georgia, USA

- 2012**      **Metabolic acid-base disturbances in the emergency department.**  
**E.M. Antonogiannaki**, E. Lilitis, D. Georgopoulos  
 32<sup>nd</sup> International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine,  
 Brussels, Belgium
- 2010**      **Attitude and behaviour of smokers hospitalized for pulmonary diseases.**  
 F. Drakopanagiotakis, S. Tsikrika, E. T. Gouveri, M. Patentalakis, **E. M. Antonogiannaki**, V.  
 Polychronopoulos, Y. Tountas  
 ERS annual congress 2010, Barcelona, Spain
- 2010**      **Increased cytokeratin-19 expression in fibrotic interstitial lung disease.**  
 M. Chorti, F. Drakopanagiotakis, N. Maouni, N. Trakas, E. P. Pierrakou, **E. M.**  
**Antonogiannaki**, M. Daimonakou, S. Legaki  
 ERS annual congress 2010, Barcelona Spain

## ΣΥΝΕΔΡΙΑ

---

- 2014**      23<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα.
- 2013**      22<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα.
- 2012**      21<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα.
- 2012**      European respiratory society annual congress 2012, Vienna, Austria.
- 2012**      1<sup>ο</sup> Πνευμονολογικό Συμπόσιο του Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης,  
 Αλεξανδρούπολη.
- 2010**      13<sup>ο</sup> Θεματικό Συνέδριο «Εντατική Θεραπεία & Επείγουσα Ιατρική: Κατευθυντήριες  
 Οδηγίες», Αθήνα.
- 2010**      19<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, Ρόδος.
- 2009**      18<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, Θεσσαλονίκη.
- 2009**      4<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Απνοιών και Διαταραχών Ύπνου, Αθήνα.
- 2007**      3<sup>ο</sup> Συνέδριο Παθολογίας, σύγχρονες τάσεις στην Παθολογία, Ηράκλειο Κρήτης.
- 2007**      13<sup>ο</sup> Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής και 1<sup>ο</sup> Διεθνές Forum Φοιτητών Ιατρικής &  
 Νέων Ιατρών Ελλάδος, Αθήνα.

## ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ

---

Μέλος Ευρωπαϊκής Πνευμονολογικής Εταιρείας  
Μέλος Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας

## ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

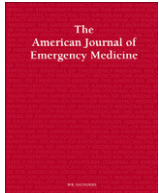
---

**Αγγλικά** Cambridge Certificate in Advanced English  
Advanced English course for medical students 2007- 2008

**Γερμανικά** Zertifikat Deutsch (GOETHE-INSTITUT)







## Original Contribution

# Evaluation of acid-base status in patients admitted to ED—physicochemical vs traditional approaches ☆☆☆★



Elvira-Markela Antonogiannaki, MD <sup>a</sup>, Ioanna Mitrouska, MD, PhD <sup>b</sup>,  
Vassilis Amargianitakis, MD <sup>a</sup>, Dimitris Georgopoulos, MD, PhD <sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Intensive Care Medicine Department, University Hospital of Heraklion, Medical School, University of Crete, Heraklion, Crete, 71110 Greece

<sup>b</sup> Pulmonary Department, University Hospital of Heraklion, Medical School, University of Crete, Heraklion, Crete, 71110 Greece

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 13 November 2014

Received in revised form 5 December 2014

Accepted 10 December 2014

## ABSTRACT

**Background:** The aim of this study is to evaluate the value of physicochemical, base excess (BE), and plasma bicarbonate concentration ( $[\text{HCO}_3^-]$ ) approaches on the assessment of acid-base status in patients presented to the emergency department (ED).

**Methods:** Upon presentation at ED, patients whose arterial blood was deemed in need of analysis were studied. Arterial blood gases, serum electrolytes, and proteins were measured and used to derive  $[\text{HCO}_3^-]$ , BE, anion gap (AG), AG adjusted for albumin ( $\text{AG}_{\text{adj}}$ ), strong ion difference, strong ion gap (SIG) and SIG corrected for water excess/deficit ( $\text{SIG}_{\text{cor}}$ ). In each patient the acid-base status was evaluated using the BE,  $[\text{HCO}_3^-]$ , and physicochemical approaches.

**Results:** A total of 365 patients were studied. Compared with BE ( $n = 202$ ) and  $[\text{HCO}_3^-]$  ( $n = 151$ ), physicochemical approach ( $n = 279$ ) identified significantly more patients with metabolic acid-base disturbances ( $P < .0001$ ). Significantly fewer patients with unmeasured anions acidosis were identified with  $\text{AG}_{\text{adj}}$  than with  $\text{SIG}_{\text{cor}}$  (164 vs 230;  $P < .0001$ ). On the basis of BE, 75 patients had normal acid-base balance, and 65 (87%) of them exhibited at least 1 hidden acid-base disturbance, identified by the physicochemical approach. The corresponding values with  $[\text{HCO}_3^-]$  approach were 108 and 95 (88%) patients. When patients with high  $\text{AG}_{\text{adj}}$  were excluded, 44 patients with BE and 67 with  $[\text{HCO}_3^-]$  approach had normal acid-base status, and most of them exhibited at least 1 acid-base disturbance with the physicochemical approach, whereas 12 and 21 patients, respectively, had high  $\text{SIG}_{\text{cor}}$ .

**Conclusion:** Compared with the BE and  $[\text{HCO}_3^-]$  methods, the physicochemical approach has a better diagnostic accuracy to identify metabolic acid-base disturbances.

© 2014 Elsevier Inc. All rights reserved.

## 1. Introduction

The assessment of acid-base balance in blood plasma may serve as an invaluable adjunct in clinical medicine because it may provide substantial information about disease severity and pathophysiology. Traditionally, the interpretation of acid-base balance is based either on plasma bicarbonate concentration ( $[\text{HCO}_3^-]$ ) [1] and anion gap (AG) [2], or on the base excess/deficit (BE) [3].

Physicochemical approach represents an alternative method of evaluation of acid-base status [4,5]. Also referred to as the Stewart approach, this method is based on a mathematical model that uses the basic physicochemical principles of aqueous solution [6]. Briefly, this approach places water dissociation in the center of the acid-base status of body fluids. It is based on 6 simultaneous equations, fulfilling the laws of (1) mass action, (2) mass conservation, and (3) electrical neutrality. 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 as follows: (1) the partial pressure of arterial  $\text{CO}_2$  ( $\text{PaCO}_2$ ); (2) the “strong ion difference” (SID), which is the difference between the sum of all the strong (fully dissociated, chemically nonreacting) cations ( $[\text{Na}^+]$ ,  $[\text{K}^+]$ ,  $[\text{Ca}^{2+}]$ , and  $[\text{Mg}^{2+}]$ ) and all the strong anions ( $[\text{Cl}^-]$  and other strong anions including lactate); and (3) the total concentration (in dissociated and undissociated forms) of nonvolatile weak acids (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, 1 or more of the independent variables change. Although the clinical use of the

☆ Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

☆☆ Financial support: There was no financial support for this study.

★ Authors' contributions: EMA contributed to the design of the study, took part in the data acquisition, performed the statistical analysis, and participated in drafting the article. IM and VA took part in data acquisition. DG conceived of the study; participated in its design, coordination, and statistical analysis; and drafted the article. All authors read and approved the final manuscript.

\* Corresponding author. Intensive Care Medicine Department, University Hospital of Heraklion, Medical School, University of Crete, Voutes, Heraklion, Crete, 71110 Greece. Fax: +30 2810392636.

E-mail addresses: [kantonogiannaki@gmail.com](mailto:kantonogiannaki@gmail.com) (E.-M. Antonogiannaki), [mitrouska@med.uoc.gr](mailto:mitrouska@med.uoc.gr) (I. Mitrouska), [vamargian@gmail.com](mailto:vamargian@gmail.com) (V. Amargianitakis), [georgop@med.uoc.gr](mailto:georgop@med.uoc.gr) (D. Georgopoulos).

physicochemical approach has been extensively studied in critically ill patients [7–10], little is known about the value of this method in patients presenting to the emergency department (ED). The aim of this study was to evaluate the acid-base status using the 3 diagnostic approaches in patients admitted to ED before any therapeutic, targeted intervention was applied.

## 2. Methods

This prospective observational study, performed between March 2011 and September 2011, was approved by the Ethics Committee of the University Hospital of Heraklion. Informed consent was waived from the patients because the study was strictly observational and did not modify diagnostic or therapeutic management in any way. Written informed consent was obtained from normal healthy subjects in whom arterial blood samples were drawn for determination of reference values of acid-base interpretation.

Patients were enrolled in the study if, upon presentation to the ED, the primary attending physician (who was not involved in the study) made a decision to collect arterial blood as per local protocols and current best medical practice. In these patients' demographic data, the initial diagnosis at the ED and Sepsis-related Organ Failure Assessment [4,11] score were recorded. In patients admitted to the intensive care unit (ICU) department, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II [12] scores were also calculated.

Arterial and venous samples were collected simultaneously and analyzed for blood gases and a serum biochemical panel, respectively. Arterial samples were collected in heparinized plastic syringes and analyzed (Cobas b 221 Blood Gas Analyzer, Roche Diagnostics) for pH,  $P_{aCO_2}$ , and ionized calcium ( $[Ca^{2+}]$ ). Venous samples were analyzed in the hospital's central laboratory (AU 5400 Chemistry System, Beckman Coulter Diagnostics) for electrolytes and proteins determination.  $[Na^+]$ ,  $[K^+]$ , and  $[Cl^-]$  were measured using ion selective electrodes, inorganic phosphate with molybdate UV method,  $[Mg^{2+}]$  with xylylidyl blue method, and serum albumin with bromocresol green method.

### 2.1. Calculated variables

$[HCO_3^-]$  and BE were calculated using the Henderson-Hasselbalch [13] and Van Slyke equations [14], respectively. The AG was calculated using the following formula [2]:

$$AG = ([Na^+] + [K^+]) - ([Cl^-] + [HCO_3^-]), \text{ all in mEq/L.}$$

Anion gap was corrected (AG adjusted for albumin  $[AG_{adj}]$ , mEq/L) for the effect of abnormal albumin concentration (in g/L) as follows [15]:

$$AG_{adj} = AG + 0.25 \times (40 - \text{measured albumin}).$$

The physicochemical analysis was performed using Stewart's quantitative model [6] as modified by Figge et al [16,17] to take into account the effect of plasma proteins. The effective strong ion difference ( $SID_{eff}$ , mEq/L) was calculated using the formula:

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

where  $[Alb^-]$  and  $[Pi^-]$  are the negative charges (mEq/L) contributed by albumin and phosphate, respectively.  $[Alb^-]$  and  $[Pi^-]$  were calculated from the measured albumin (in g/L), phosphate (in mmol/L), and pH with the following formulas:

$$[Alb^-] = \text{albumin} \times (0.123 \times \text{pH} - 0.631) \text{ and}$$

$$[Pi^-] = \text{phosphate} \times (0.309 \times \text{pH} - 0.469).$$

The strong ion difference apparent ( $SID_{app}$ , mEq/L) was calculated as follows:

$$SID_{app} = [Na^+] + [K^+] + [Ca^{2+}] + [Mg^{2+}] - [Cl^-], \text{ all in mEq/L.}$$

The unidentified strong ions, known as strong ion gap (SIG, mEq/L), are strong ions other than  $[Cl^-]$  (lactate, keto acids, sulfate, and other organic anions) and were estimated by subtracting the  $SID_{eff}$  from the  $SID_{app}$ . SIG and  $[Cl^-]$  were corrected (SIG corrected for water excess/deficit  $[SIG_{cor}]$  and chloride corrected for water excess/deficit  $[Cl^-_{cor}]$ , respectively) for water excess or deficit by multiplying the corresponding observed value by the correcting factor  $[Na^+]_{normal}/[Na^+]_{observed}$ .

Reference values for the measured and calculated variables were obtained from arterial and venous blood samples of 18 healthy volunteers. The normal values considered were those between the 0.13 and 99.87 percentiles of values from the healthy volunteers.

### 2.2. Statistical analysis

Data were analyzed using nonparametric tests. Continuous variables were expressed as medians (25th–75th interquartile range [IQR]) and compared using the Mann-Whitney test. Categorical variables were compared using the Fisher exact test or the  $\chi^2$  test, where appropriate. Linear regression and Bland and Altman analysis were performed between  $AG_{adj}$  and  $SIG_{cor}$ . Statistical tests (SPSS version 20.0, Chicago, IL) were 2 sided, and a  $P < .05$  was considered statistically significant.

## 3. Results (see also electronic supplementary material)

Three hundred sixty-five patients were included in the study. All patients were admitted to the hospital. One hundred three patients were transferred directly to the ICU department, and 262 patients were admitted to the clinical wards. Patients' characteristics, admission diagnoses, and mortality are shown in Table 1.

The reference ranges of measured and calculated variables are shown in Table 2. Compared with normal readings, patients had significantly lower values of albumin,  $[Cl^-]$  and  $[Ca^{2+}]$ , and higher values of  $SID_{eff}$ , SIG,  $SIG_{cor}$ , and  $AG_{adj}$  (Table 2). Abnormalities in  $P_{aCO_2}$  were observed in 229 patients (62.7%), consisting of respiratory acidosis in 105 (28.8%) and respiratory alkalosis in 124 (33.9%) patients. Figure shows the incidence of metabolic acid-base disturbances based on

**Table 1**  
Patients characteristics, admission diagnoses, and hospital mortality

No. of studied patients	365
Age, y	72 [58–81]
Male	244 (66.8%)
SOFA score on admission	4 [3–6]
No. of patients admitted to clinical wards	262 (71.8%)
No. patients admitted to ICU department	103 (28.2%)
APACHE II score on ICU admission	18 [12–25]
MV within first 24 h of ICU admission	96 (93.2%)
Vasopressors within first 24 h of ICU admission	87 (84.5%)
Diagnosis at admission	
Infection	141 (38.6%)
Acute respiratory failure	67 (18.4%)
Acute on chronic respiratory failure	56 (15.3%)
Multiple trauma	28 (7.7%)
Malignancy	14 (3.8%)
Hemorrhage	9 (2.5%)
Cardiac arrest	8 (2.2%)
Others	42 (11.5%)
Hospital mortality—all patients	39 (10.7%)
Patients admitted directly to ICU	25 (24.3%)
Patients admitted to clinical wards	14 (5.3%)

Values are median [25–75 IQR]. Abbreviations: APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; MV, mechanical ventilation; SOFA, Sepsis-related Organ Failure Assessment.

**Table 2**  
Measured and derived variables of acid-base status in normal subjects and patients

	Normal subjects (n = 18)	Study patients (n = 365)	P	Reference range
<b>Measured variables</b>				
pH	7.40 [7.39 to 7.42]	7.40 [7.34 to 7.43]	.987	7.37 to 7.44
Paco <sub>2</sub> , mm Hg	40 [37 to 43]	39 [34 to 47]	.718	36 to 45
Na <sup>+</sup> , mEq/L	139 [139 to 140]	139 [136 to 141]	.236	138 to 144
K <sup>+</sup> , mEq/L	4.3 [4.1 to 4.4]	4.2 [3.9 to 4.6]	.919	3.7 to 4.6
Cl <sup>-</sup> , mEq/L	105 [104 to 105]	102 [99 to 106]	.033	101 to 107
Ca <sup>2+</sup> , mEq/L	2.4 [2.4 to 2.5]	2.3 [2.2 to 2.4]	.001	2.3 to 2.7
Mg <sup>2+</sup> , mEq/L	1.7 [1.6 to 1.8]	1.7 [1.5 to 1.8]	.729	1.6 to 1.8
Pi, mmol/L	1.2 [1.0 to 1.3]	1.1 [1.0 to 1.3]	.586	≤1.6
Alb, g/L	45 [43 to 46]	35 [30 to 40]	<.001	38 to 49
<b>Derived variables, mEq/L</b>				
[HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ]	24 [23 to 25]	24 [21 to 27]	.468	21 to 27
AG	15 [15 to 16]	16 [14 to 18]	.439	≤17
AG <sub>adj</sub>	15 [15 to 16]	17 [14 to 20]	.010	≤17
BE	-0.3 [-1.1 to .3]	-0.5 [-3.2 to 2.8]	.986	-2.7 to 2.3
SID <sub>eff</sub>	39 [37 to 41]	36 [32 to 39]	.003	35 to 42
SIG	5 [4 to 6]	8 [5 to 10]	<.001	≤6
SIG <sub>cor</sub>	5 [4 to 6]	8 [5 to 11]	<.001	≤6
Cl <sup>-</sup> <sub>cor</sub>	105 [104 to 106]	104 [100 to 107]	.269	102 to 107

Values are median [IQR]. Abbreviations: Alb, serum albumin; Cl<sup>-</sup><sub>cor</sub>, chloride corrected for water excess/deficit; Pi, inorganic phosphate; SID<sub>eff</sub>, effective strong ion difference.

physicochemical, BE, and [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] approaches. Compared with BE and [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] approaches, the physicochemical approach identified significantly more patients with metabolic acid-base disturbances ( $\chi^2$  test,  $P < .0001$ ). Further analysis of the acid-base balance revealed that SIG<sub>cor</sub> acidosis was the most common cause of acid-base disturbance (63.0%), followed by hypoalbuminemic alkalosis (60.3%) (Table 3). Significantly fewer patients with unmeasured anions acidosis were identified with AG<sub>adj</sub> than those with SIG<sub>cor</sub> (164 vs 230;  $P = .0001$ ,  $\chi^2$  test). Only 1 patient had a high value of AG<sub>adj</sub> and normal SIG<sub>cor</sub>. Although there was an excellent linear relationship between SIG<sub>cor</sub> and AG<sub>adj</sub> ( $r^2 = 0.909$ ,  $P < .001$ ), Bland and Altman analysis revealed significant discrepancies between these 2 variables (Figure S1 in electronic supplementary material). Acid-base disturbances due to abnormalities of [Na<sup>+</sup>] and [Cl<sup>-</sup>] were also common, observed in 45% and 54% of patients, respectively.

Table 4 shows the various metabolic acid-base disturbances in groups of patients exhibiting normal metabolic acid-base balance as characterized by normal BE and/or [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>]. Excluding from these groups the patients with elevated AG<sub>adj</sub>, 83 patients had normal BE, 116 normal [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>], and 81 normal BE and [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>]. From these

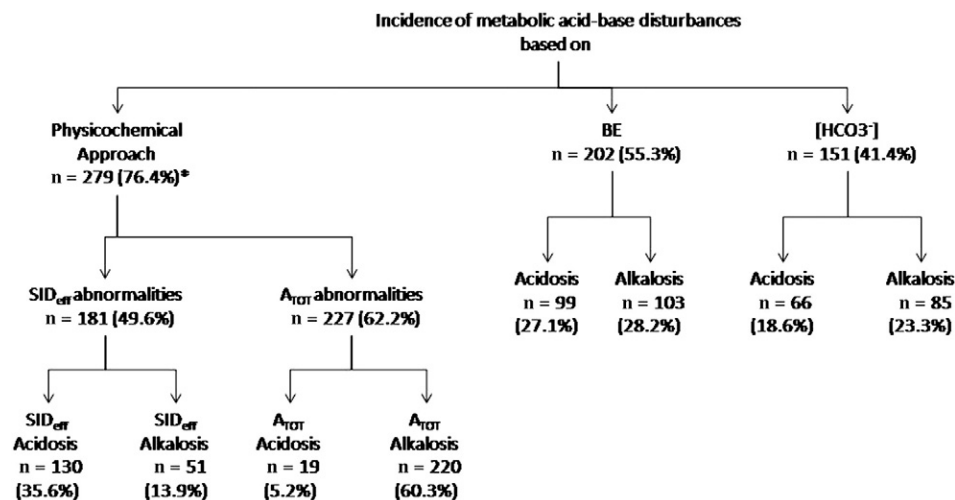
**Table 3**  
Incidence of metabolic acid-base disturbances

Disturbances	No. of patients (%)
Cl <sup>-</sup> <sub>cor</sub> acidosis (Cl <sup>-</sup> <sub>cor</sub> > 107 mEq/L)	73 (20.0)
SIG <sub>cor</sub> acidosis (SIG <sub>cor</sub> > 6 mEq/L)	230 (63.0)
Dilutional acidosis (Na <sup>+</sup> < 138 mEq/L)	143 (39.2)
Hyperalbuminemic acidosis (Alb > 49 g/L)	3 (0.8)
Hyperphosphatemic acidosis (Pi ≥ 2 mmol/L)	16 (4.4)
Concentrational alkalosis (Na <sup>+</sup> > 144 mEq/L)	20 (5.5)
Cl <sup>-</sup> <sub>cor</sub> alkalosis (Cl <sup>-</sup> <sub>cor</sub> < 102 mEq/L)	124 (33.9)
Hypoalbuminemic alkalosis (Alb < 38 g/L)	220 (60.3)
AG > 17 mEq/L	111 (30.4)
AG <sub>adj</sub> > 17 mEq/L	164 (44.9)

Abbreviations: Alb, serum albumin; Cl<sup>-</sup><sub>cor</sub>, chloride corrected for water excess/deficit; Pi, inorganic phosphate.

patients, most (range, 82%–80%) exhibited at least 1 metabolic acid-base disturbance, as identified using the physicochemical approach, whereas approximately one-third (range, 37%–35%) had abnormal values of SIG<sub>cor</sub>. From patients exhibiting normal Paco<sub>2</sub> (n = 136), 75 patients (55.1%) had normal BE and 108 (79.4%) normal [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] (Table 4). In these patients, physicochemical analysis revealed at least 1 hidden metabolic acid-base disturbance in 65 (86.7%) and 95 (88.0%) patients, respectively. Excluding the patients with elevated AG<sub>adj</sub>, 44 patients had normal values of BE and Paco<sub>2</sub> and 67 normal [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] and Paco<sub>2</sub>. From these patients, 34 (77.3%) and 54 (80.6%), respectively, exhibited at least 1 metabolic acid-base disturbance, identified using the physicochemical approach, whereas 12 (27.3%) and 21 (31.3%) patients had abnormal values of SIG<sub>cor</sub>.

Table 5 shows representative examples of acid-base status, evaluated using the physicochemical and traditional approaches, of patients with normal values of BE and [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>]. In case 1 (toxic epidermal necrolysis), SID is reduced to 32 mEq/L due to low [Na<sup>+</sup>] and high Cl<sup>-</sup><sub>cor</sub>. The SID acidosis is hidden by the alkalinizing hypoalbuminemia. In case 2 (sepsis), SID is reduced (34 mEq/L) because of the combined effect of low [Na<sup>+</sup>], chloride excess, and high SIG<sub>cor</sub>. The SID acidosis is mitigated by the hypoalbuminemia. Both AG and AG<sub>adj</sub> failed to identify the unmeasured anion acidosis due to tissue hypoxia. In case 3 (lower respiratory tract infection), SID acidosis is the result of high SIG<sub>cor</sub> and is balanced by alkalosis of hypoalbuminemia. In this example, only AG<sub>adj</sub> identified the high unmeasured anions. In case 4 (pneumonia–chronic obstructive pulmonary disease patient), SID is normal despite the presence of unmeasured anions acidosis (high SIG<sub>cor</sub>). This is due to the offsetting effects of chloride deficit. In this example, both AG and AG<sub>adj</sub> identified the unmeasured anion acidosis.



**Figure.** Incidence of metabolic acid-base disturbances based on BE, [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>], and physicochemical approaches. Abbreviations: A<sub>tot</sub>, nonvolatile weak acids; SID<sub>eff</sub>, effective strong anion difference.

**Table 4**Incidence of metabolic acid-base disturbances in patients with normal BE, normal  $[\text{HCO}_3^-]$ , normal BE and  $[\text{HCO}_3^-]$ , normal  $\text{Paco}_2$  and  $[\text{HCO}_3^-]$ , and normal  $\text{Paco}_2$ ,  $[\text{HCO}_3^-]$ , and BE

	Normal BE (n = 163)	Normal $[\text{HCO}_3^-]$ (n = 214)	Normal BE/ $[\text{HCO}_3^-]$ (n = 159)	Normal $\text{Paco}_2$ / $[\text{HCO}_3^-]$ (n = 108)	Normal $\text{Paco}_2$ / $[\text{HCO}_3^-]$ /BE (n = 75) <sup>a</sup>
SID acidosis ( $\text{SID}_{\text{eff}} < 35$ mEq/L)	39 (23.9%)	65 (30.4%)	38 (23.9%)	26 (24.1%)	8 (10.7%)
$\text{Cl}^-_{\text{cor}}$ acidosis ( $\text{Cl}^-_{\text{cor}} > 107$ mEq/L)	22 (13.5%)	42 (19.6%)	21 (13.2%)	25 (23.1%)	13 (17.3%)
Dilutional acidosis ( $\text{Na}^+ < 138$ mEq/L)	63 (38.7%)	82 (38.1%)	61 (38.4%)	33(30.1%)	18 (24.0%)
$\text{SIG}_{\text{cor}}$ acidosis ( $\text{SIG}_{\text{cor}} > 6$ mEq/L)	111 (68.1%)	138 (64.5%)	108 (67.9%)	62 (57.4%)	43 (57.3%)
SID alkalosis ( $\text{SID}_{\text{eff}} > 42$ mEq/L)	1 (0.6%)	0 (0%)	1 (0.6%)	0(0%)	0(0%)
$\text{Cl}^-_{\text{cor}}$ alkalosis ( $\text{Cl}^-_{\text{cor}} < 102$ mEq/L)	36 (22.1%)	45 (21.0%)	34 (21.4%)	23(21.3%)	17(22.7%)
Concentrational alkalosis ( $\text{Na}^+ > 144$ mEq/L)	6 (3.7%)	9 (4.2%)	6 (3.8%)	7(6.5%)	5 (6.7%)
$A_{\text{tot}}$ acidosis	8 (4.9%)	9 (4.2%)	6 (3.7%)	4 (3.7%)	3 (4.0%)
Hyperalbuminemic acidosis ( $\text{Alb} > 49$ g/L)	2 (1.2%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.9%)	1 (1.3%)
Hyperphosphatemic acidosis ( $\text{Pi} \geq 2$ mmol/L)	6 (3.7%)	8 (3.7%)	5 (3.1%)	3 (2.8%)	2 (2.7%)
$A_{\text{tot}}$ alkalosis					
Hypoalbuminemic alkalosis ( $\text{Alb} < 38$ g/L)	95 (58.3%)	125 (58.4%)	93 (58.5%)	54 (50.0%)	34 (45.3%)
$\text{AG}_{\text{adj}}$ acidosis ( $\text{AG}_{\text{adj}} > 17$ mEq/L)	80 (49.1%)	98 (45.8%)	78 (49.1%)	41 (37.9%)	31 (41.3%)

Abbreviations: Alb, serum albumin;  $A_{\text{tot}}$ , nonvolatile weak acids;  $\text{Cl}^-_{\text{cor}}$ , chloride corrected for water excess/deficit; Pi, inorganic phosphate;  $\text{SID}_{\text{eff}}$ , effective SID.<sup>a</sup> Patients with normal  $\text{Paco}_2$ / $[\text{HCO}_3^-]$ /BE were identical to those with normal  $\text{Paco}_2$ /BE.

#### 4. Discussion

The main findings of this study in patients presented to ED, in whom arterial blood gas analysis was decided by the primary emergency physician, can be summarized as follows. First, acid-base disturbances, sometimes multiple and complex, were observed in approximately two-thirds of these patients. Second, hypoalbuminemia and electrolyte abnormalities were common findings, complicating the interpretation of acid-base status based on the traditional approaches. Third, although a significant percentage of patients exhibited normal metabolic acid-base status, as characterized by normal values of  $\text{BE}/[\text{HCO}_3^-]/\text{Paco}_2$  combinations, the physicochemical approach revealed hidden metabolic acid-base abnormalities in most of these patients, consisting of both alkalinizing and acidifying disturbances. In these patients,  $\text{AG}_{\text{adj}}$  failed to identify all patients with high unmeasured anions metabolic acidosis.

We thought it would be of importance to establish normal values of variables of acid-base balance because reference values may differ among laboratories. Contrary to previous studies, we used a relatively large number of healthy volunteers ( $n = 18$ ), and this should limit errors in establishing reference ranges. In addition, for all variables, abnormal values were considered as those that were outside the reference ranges, defined as those between the 0.13 and 99.87 percentiles

**Table 5**Examples of metabolic acid-base disturbances detected with physicochemical approach in patients with normal BE and  $[\text{HCO}_3^-]$ 

	Case no.			
	1	2	3	4
Measured variables				
pH	7.43	7.38	7.42	7.40
$\text{Paco}_2$ , mm Hg	33	38	38	40
$\text{Na}^+$ , mEq/L	134	136	138	140
$\text{K}^+$ , mEq/L	4.3	4.6	4.8	5
$\text{Cl}^-$ , mEq/L	105	105	103	101
$\text{Ca}^{2+}$ , mEq/L	2.2	2.2	2.4	2.5
$\text{Mg}^{2+}$ , 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
Derived variables (mEq/L)				
$[\text{HCO}_3^-]$	21	22	24	25
AG	12	14	16	20
$\text{AG}_{\text{adj}}$	14	15	18	21
BE	-2.6	-2.5	-0.1	-0.4
$\text{SID}_{\text{eff}}$	32	33	34	37
SIG	5	6	9	12
$\text{SIG}_{\text{cor}}$	5	7	10	12
$\text{Cl}^-_{\text{cor}}$	110	108	104	101

Abbreviations: Alb, serum albumin;  $\text{Cl}^-_{\text{cor}}$ , chloride corrected for water excess/deficit; Pi, inorganic phosphate;  $\text{SID}_{\text{eff}}$ , effective strong ion difference.

of values from the healthy volunteers, eliminating any bias in result interpretation. However, because the concentration of phosphate is normally very low, we used the cutoff point of 2 mmol/L, suggested by Fencel et al [7], for this variable to identify hyperphosphatemic acidosis, assuming that below this threshold, phosphate may hardly influence pH. Using this threshold, fewer patients with hyperphosphatemic acidosis were observed (16 vs 32 patients).

The group of patients studied was selected on the basis of the decision of the primary emergency physician to perform arterial blood gases and before any targeted therapeutic intervention was applied. The primary emergency physicians were not involved in the study, and therefore, their decision to analyze arterial blood was solely driven by medical protocols. It follows that patients with relatively high disease severity were selected, and thus, the acid-base status of these patients was not representative of patients visiting the ED and admitted to hospital. This is further supported by the incidence of hypoalbuminemia (60%) observed in the study population, which is much higher than that reported in all acute medical hospital admissions (approximately 20%) [18]. Changing the threshold for hypoalbuminemia to less than 35 g/L did not, at least qualitatively, modify the results; most of the patients (195/365, 53.4%) exhibited an albumin level less than 35 g/L.

The clinical use of physicochemical approach in the interpretation of acid-base status has been validated in several studies [7,8,19–21], almost exclusively in patients in ICUs. These studies showed that in ICU patients, the high incidence of hypoalbuminemia confounds the interpretation of metabolic acid-base status using the traditional approaches of BE and/or  $[\text{HCO}_3^-]$ . Although adjusting the AG for the presence of low albumin improves the diagnostic ability of the traditional approaches, the use of a constant factor applied in the correction equation for all patients may not be viewed as a scientific solution. In addition, traditional approaches do not take into account electrolyte abnormalities that are common findings in the critically ill patient. Our study clearly shows that in patients presented to the ED, and before the application of any therapeutic intervention, physicochemical approach identified significantly more patients with metabolic acid-base disturbances than those using BE and  $[\text{HCO}_3^-]$  approaches, respectively. This difference is mainly due to the high incidence of hypoalbuminemia and electrolyte abnormalities observed in these patients. It is of interest to note that even after adjusting the AG for hypoalbuminemia ( $\text{AG}_{\text{adj}}$ ), the traditional approaches identified significantly fewer patients with unmeasured anions metabolic than with the physicochemical approach (ie, using  $\text{SIG}_{\text{cor}}$ ). This is further supported by the Bland and Altman analysis of  $\text{AG}_{\text{adj}}-\text{SIG}_{\text{cor}}$  relationship, where the observed wide limits of agreement led to significant discrepancies between the 2 variables (Figure S1 in electronic supplementary material). It follows that in patients presented to ED,  $\text{AG}_{\text{adj}}$  and  $\text{SIG}_{\text{cor}}$  should not be used interchangeably.

In our patients, metabolic acid-base disturbances due to sodium and chloride abnormalities were common, occurring in 45% and 54% of patients, respectively, with dilution acidosis (39%) and hypochloremic alkalosis (34%) prevailing. Notwithstanding that the definition of reference range of sodium and chloride affects the reported frequency among studies, it has been shown that the incidence of dilution acidosis and hypochloremic alkalosis in patients presented to ED is relatively high, due to age, medications, and various comorbidities [22–25]. On the other hand, in ICUs, hyperchloremic acidosis is the rule, observed in approximately 60% of ICU patients [26] and in up to 80% of patients with metabolic acidosis [27]. These percentages are much higher than those in our study, where 20% of patients presented with hyperchloremic acidosis. We believe that this discrepancy is due to the fact that in ICU patients, hyperchloremic metabolic acidosis is mainly iatrogenic, caused by excess chloride administration relative to sodium, whereas in our patients, acid-base status was evaluated at admission in ED and before a significant amount of fluid was given. In our patients, hyperchloremic metabolic acidosis might be due to causes other than fluid administration, such as diarrhea, renal tubular acidosis, renal insufficiency, infections, or respiratory alkalosis [28–30].

Our study demonstrated that 45% to 59% of studied patients had normal metabolic acid-base status as identified by BE and/or  $[\text{HCO}_3^-]$ , and 30% to 21% when patients with normal  $\text{Paco}_2$  were considered. In most of these patients ( $\approx 80\%$ ) physicochemical approach showed at least 1 metabolic acid-base disturbance, whereas in several patients, more than 1 acid-base metabolic disorder was evident. It is of interest to note that although the use of  $\text{AG}_{\text{adj}}$  improved the diagnostic accuracy of  $\text{BE}/[\text{HCO}_3^-]$  approach, it failed to identify all patients with metabolic acidosis of unidentified strong anions. To our knowledge, this is the first study showing that in patients presented to ED and before any targeted therapeutic intervention was applied, hidden metabolic acid-base disturbances are not uncommon. The physicians dealing with these patients should be alert to the alkalinizing effect of low albumin and low  $[\text{Cl}^-]$  and that of high  $[\text{Na}^+]$ , which may obscure serious and potentially dangerous metabolic acidosis, delaying the diagnosis, as well as the therapeutic interventions, in these patients. Therefore, in these patients, applying the physicochemical approach to evaluate the acid-base status unmasks hidden metabolic disturbances and improves the diagnostic work up. It also important to emphasize that there is no need for additional laboratory tests because all the variables used in the physicochemical approach are also necessary for proper evaluation of the patients and for proper application of the traditional methods (ie,  $\text{AG}_{\text{adj}}$ ). A simple calculator, preferably having a customized software program, may also be used in order for the busy emergency physician to execute the various calculations of the physicochemical approach in a precise and quick manner.

This study has several limitations. First, lactate was not measured and thus was not included in calculations. However, the lactate charge was taken into account both in AG and SIG calculations. Second, a sequential assessment of acid-base status in study patients was not performed, and thus, additional important information about the pathophysiological mechanisms and outcome predictors are missing. Third, no comments on the relationship between initial acid-base status and outcome can be made because confounding variables of outcome were not controlled. Fourth, in these patients, detailed records of prehospital interventions (ie, fluid administration) were not available. This could affect the initial acid-base status of the patients, and be a potential confounding factor that might influence outcomes.

## 5. Conclusions

This study shows that in patients presented to the ED, the acid-base status assessed by the physicochemical approach identifies more patients with metabolic acid-base disturbances than those using the traditional approaches. In addition, this approach reveals hidden metabolic acid-base abnormalities in a significant percentage of patients in

whom metabolic acid-base status was diagnosed as normal with the BE and/or  $[\text{HCO}_3^-]$ .

## Appendix A. Supplementary Data

Supplementary data to this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2014.12.010>.

## References

- [1] Davenport HW. The ABC of acid-base chemistry, 5th ed. Chicago: The University of Chicago Press; 1969 1–119.
- [2] Emmett M, Narins R. Clinical use of the anion gap. *Medicine (Baltimore)* 1977;56:38–54.
- [3] Siggaard-Andersen O. The acid-base status of blood. 4th ed. Copenhagen: Munksgaard; 1974.
- [4] Fencel V, Leith DE. Stewart's quantitative acid-base chemistry: applications in biology and medicine. *Respir Physiol* 1993;91:1–16.
- [5] Jones NL. A quantitative physicochemical approach to acid-base physiology. *Clin Biochem* 1990;23:189–95.
- [6] Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol* 1983;61:1444–61.
- [7] 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;162:2246–51.
- [8] Balasubramanian N, Havens PL, Hoffman GM. Unmeasured anions identified by the Fencel-Stewart method predict mortality better than base excess, anion gap, and lactate in patients in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 1999;27:1577–81.
- [9] Funk GC, Doberer D, Sterz F, Richling N, Kneidinger N, Lindner G, et al. The strong ion gap and outcome after cardiac arrest in patients treated with therapeutic hypothermia: a retrospective study. *Intensive Care Med* 2009;35:232–9.
- [10] Mallat J, Michel D, Salaun P, Thevenin D, Tronchon L. Defining metabolic acidosis in patients with septic shock using Stewart approach. *Am J Emerg Med* 2012;30:391–8.
- [11] Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22:707–10.
- [12] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818–29.
- [13] Henderson LJ. The theory of neutrality regulation in the animal organism. *Am J Physiol* 1908;21:427–8.
- [14] Siggaard-Andersen O. The van Slyke equation. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1977;146:15–20.
- [15] Figge J, Jabor A, Kazda A, Fencel V. Anion gap and hypoalbuminemia. *Crit Care Med* 1998;26:1807–10.
- [16] Figge J, Rossing TH, Fencel V. The role of serum proteins in acid-base equilibria. *J Lab Clin Med* 1991;117:453–67.
- [17] Figge J, Mydosh T, Fencel V. Serum proteins and acid-base equilibria: a follow-up. *J Lab Clin Med* 1992;120:713–9.
- [18] Herrmann FR, Safran C, Levkoff SE, Minaker KL. Serum albumin level on admission as a predictor of death, length of stay, and readmission. *Arch Intern Med* 1992;152:125–30.
- [19] Boniatti MM, Cardoso PR, Castihlo RK, Vieira SR. Acid-base disorders evaluation in critically ill patients: we can improve our diagnostic ability. *Intensive Care Med* 2009;35:1377–82.
- [20] Martin M, Murray J, Berne T, Demetriades D, Delzberg H. Diagnosis of acid-base derangements and mortality prediction in the trauma intensive care unit: the physicochemical approach. *J Trauma* 2005;58:238–43.
- [21] Kaplan LJ, Cheung NH, Maerz L, Lui F, Schuster K, Luckianow G. A physicochemical approach to acid-base balance in critically ill trauma patients minimizes errors and reduces inappropriate plasma volume expansion. *J Trauma* 2009;66:1045–51.
- [22] Arampatzis S, Frauchiger B, Fiedler GM, Leichtle AB, Buhl D, Schwarz C, et al. Characteristics, symptoms, and outcome of severe dysnatremias present on hospital admission. *Am J Med* 2012;125:1125.e1–7.
- [23] Olsson K, Ohlin B, Melander O. Epidemiology and characteristics of hyponatremia in the emergency department. *Eur J Intern Med* 2013;24:110–6.
- [24] Alfaro V, Torras R, Ibanez J, Palacios L. A physical-chemical analysis of the acid-base response to chronic obstructive pulmonary disease. *Can J Physiol Pharmacol* 1996;74:1229–35.
- [25] Tani M, Morimatsu H, Takatsu F, Morita K. The incidence and prognostic value of hypochloremia in critically ill patients. *Sci World J* 2012;2012:1–7 [474185].
- [26] Klemtz K, Ho L, Bellomo R. Daily intravenous chloride load and the acid-base and biochemical status of intensive care unit patients. *J Pharm Pract Res* 2008;38:296–9.
- [27] Moviat M, van Haren F, van der Hoeven H. Conventional or physicochemical approach in intensive care unit patients with metabolic acidosis. *Crit Care* 2003;7:R41–5.
- [28] Ring T, Frische S, Nielsen S. Clinical review: renal tubular acidosis—a physicochemical approach. *Crit Care* 2005;9:573–80.
- [29] Latham W. Hyperchloremic acidosis in chronic pyelonephritis. *N Engl J Med* 1958;258:1031–6.
- [30] Kellum JA, Bellomo R, Kramer DJ, Pinsky MR. Etiology of metabolic acidosis during saline resuscitation in endotoxemia. *Shock* 1998;9:364–8.