



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



Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο
**Υγρών, Ηλεκτρολυτών
& Οξεοβασικής Ισορροπίας**

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

11^ο Σεμινάριο
Διαταραχές Οξεοβασικής Ισορροπίας

Υπό την αιγίδα:
Υπουργείου Υγείας

4^η Υγειονομικής Περιφέρειας
Μακεδονίας και Θράκης

Ελληνικής Νεφρολογικής Εταιρείας

22-23 Σεπτεμβρίου 2017

Αμφιθέατρο Ιδρύματος "Παπανικολάου"

Κομοτηνή

Π. Σ. Πασαδάκης

Καθηγητής Νεφρολογίας,

Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης,

ploumis@med.duth.gr



Στρογγυλό τραπέζι I: Εισαγωγικές γνώσεις στην οξεοβασική ισορροπία

Προεδρείο: Φ. Παπουλίδου - Χ. Κατσίνας

- ▶ **Φυσιολογία** της οξεοβασικής ισορροπίας - Ποια είναι η σημασία της για την **κυτταρική λειτουργία**;
 - ▶ Σ. Μιχαήλ
- ▶ Ποια είναι η **λειτουργία των ρυθμιστικών διαλυμάτων** στον οργανισμό και ποια η συμβολή τους στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας;
 - ▶ Ε. Φράγγου
- ▶ Ποια είναι η **απάντηση του νεφρού** σε ένα φορτίο οξέος ή βάσης;
 - ▶ Ε. Κασιμάτης
- ▶ Ποια είναι η **σημασία του πνεύμονα** ως αντιρροπιστικού οργάνου στην οξεοβασική ισορροπία;
 - ▶ Δ. Λαγονίδης

Φυσιολογία της οξεοβασικής ισορροπίας. Επίδραση του pH στις κυτταρικές λειτουργίες

- ▶ Σπύρος Μιχαήλ,
 - ▶ Νεφρολόγος, Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος
 - ▶ Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Λαϊκό»



Επισήμανση



- Ο κυτταρικός μεταβολισμός προκαλεί τη συνεχή παραγωγή οξέων (H^+)
- Επειδή ο οργανισμός σχεδιάστηκε να λειτουργεί σε αλκαλικό περιβάλλον ($pH=7,37 - 7,43$), **προσπαθεί συνεχώς να απαλλαγεί από τα οξέα**
- Στο σχεδιασμό είμαστε **αλκαλικά όντα**, στη λειτουργία όμως είμαστε **παραγωγοί οξέων**

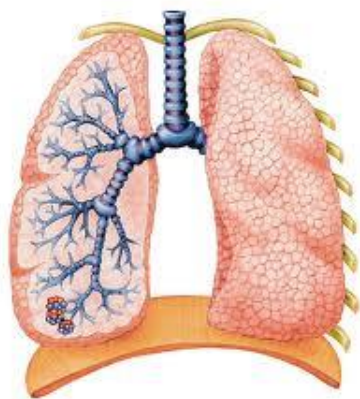
Ποσότητες παραγόμενων οξέων

Μεταβολισμός



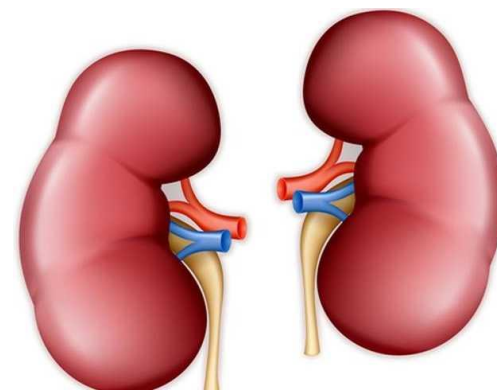
Πτητικά ή Ανθρακικά (CO₂)*

22.200 mEq/24ωρο



Μη πτητικά οξέα**

1-1,5 mEq H⁺/kgBΣ/24ωρο



* CO₂ = τελικό προϊόν του αερόβιου μεταβολισμού υδατανθράκων και λιπών ($\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$)

** καταβολισμός πρωτεϊνών (H₂SO₄), φωσφολιπιδίων (H₃PO₄)
αναερόβιος μεταβολισμός υδατανθράκων (γαλακτικό οξύ)
β- οξείδωση λιπών (κετονικά σώματα)

Σχέση συγκέντρωσης $[H^+]$, $[OH^-]$ και pH

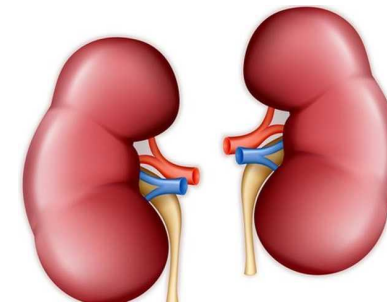
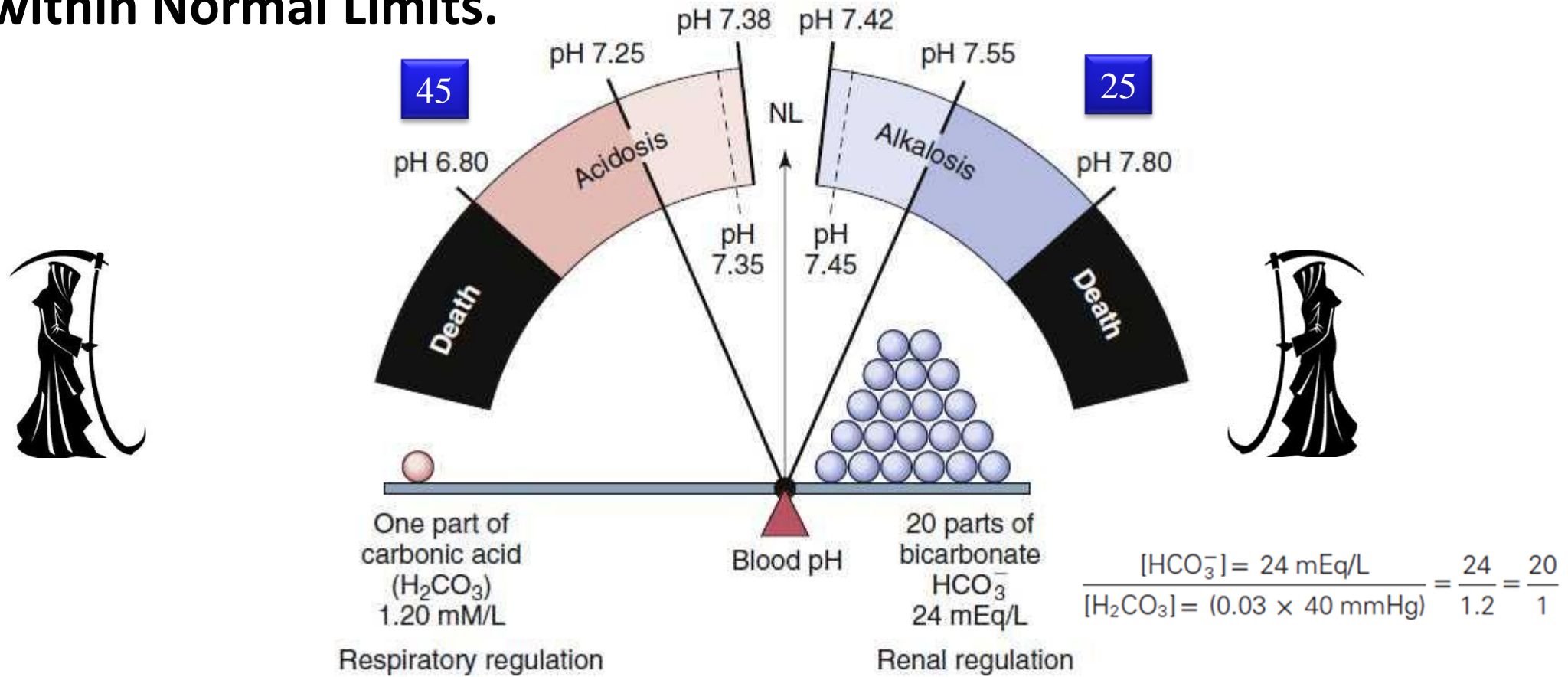
mEq/L		mEq/L
$[H^+]$	pH	$[OH^-]$
0,0000001	7	0,0000001

Στο αίμα περιέχονται 0,0000040 mEq/L H^+

24 mEq/L HCO_3^-

	nEq/L
H^+	40
HCO_3^-	24.000.000

Ratio of Carbonic Acid and Bicarbonate Concentration in Maintaining pH within Normal Limits.



παραγωγή μη πτητικών οξέων



- ▶ Σε ορισμένες καταστάσεις, η παραγωγή των μη πτητικών οξέων μπορεί να αυξάνει μέχρι **10 φορές**.

Παραδείγματα

- ▶ **μουική άσκηση** και καταστάσεις **ιστικής ισχαιμίας**: παραγωγή **γαλακτικού οξέος**
- ▶ **διαβητική κετοξέωση**: παραγωγή **ακετοξικού** και **3-υδροξυβουτυρικού οξέος**



Type of Lactic Acidosis – increased production	Cause	Comments
Type A	Hypoperfusion or Hypoxia	Cardiogenic shock Septic shock Hemorrhagic shock Acute hypoxia Carbon monoxide poisoning Anemia
Type B (absence of hypotension and hypoxia)	Metformin	
	Malignancy	Rare cause of lactic acidosis from leukemia, lymphoma or solid tumor
	Alcoholism	Mild degree of LA can develop with chronic severe alcoholism – seldom exceeds 3 meq/L unless decreased clearance as well
	HIV infection	ART medication induced
	Mitochondrial dysfunction	Inherited or acquired mitochondrial defects
	D-lactic acidosis	Rare form of lactic acidosis in patients with short-gut or GI malabsorption
Decreased clearance of Lactate		
	Marked acidemia	
	Alcoholism	
	Liver dysfunction	

Attention!

Lactic Acidosis - Diagnosis

- Normal plasma lactate: **0.5 to 1.5** meq/L.
- Lactic acidosis:
 - plasma lactate concentration **exceeds 4 - 5meq/L**, even among patients without a systemic acidosis

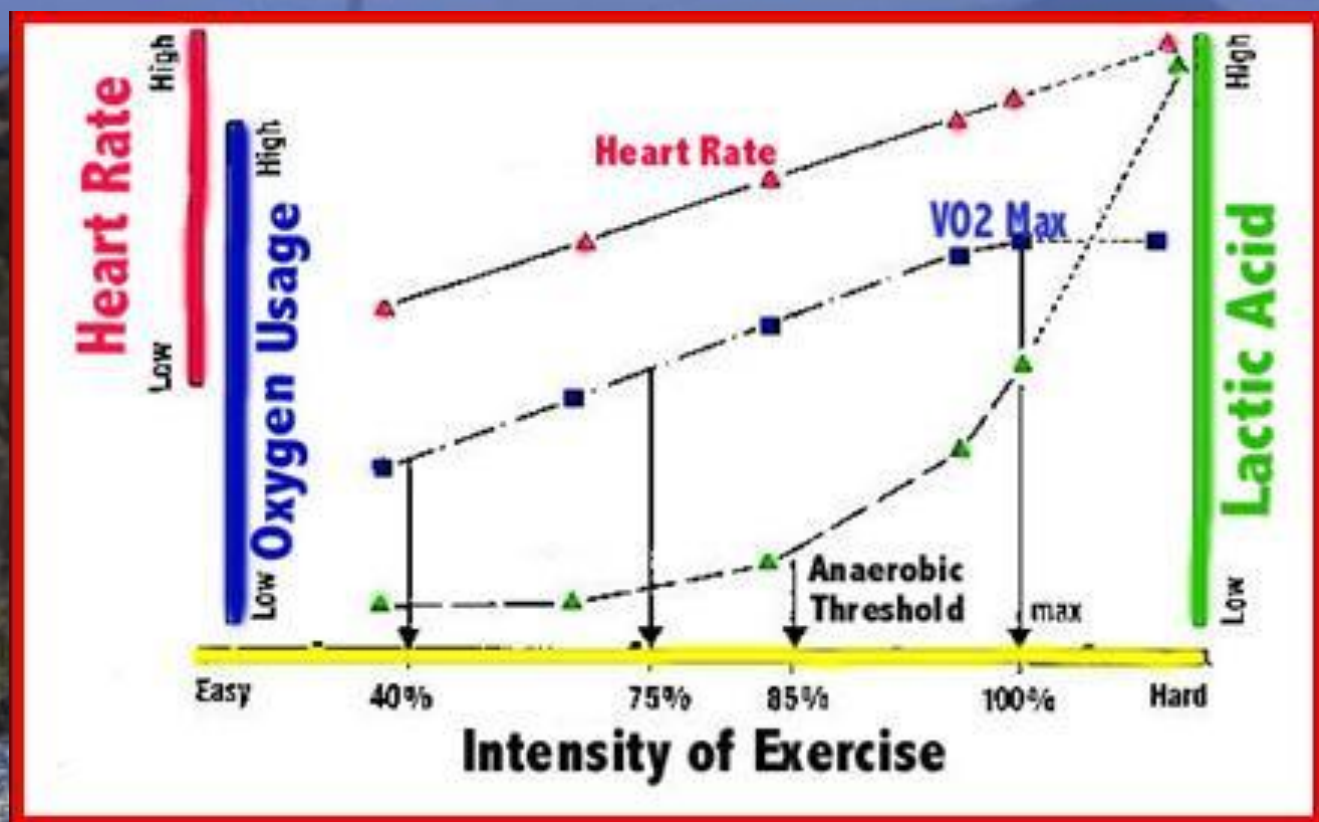


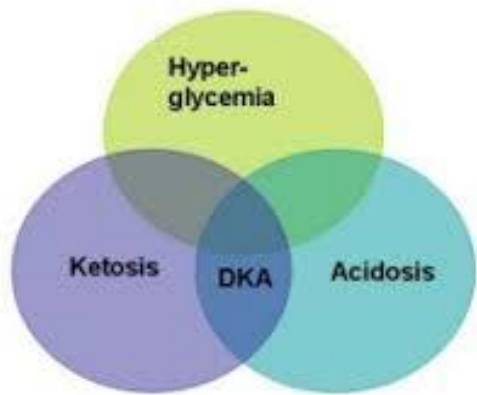
RUNNERSCONNECT
Motivation • Answers • Results

DO YOU REALLY WANT TO

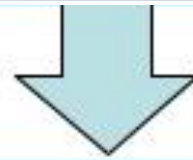
GET RID OF

LACTIC ACID?





DKA Definition



Diabetic

glucose >250 mg/dL (usually 500-800)

Keto

ketones produced

- ketones – both in urine and in serum
- acetoacetate, acetone, betahydroxybutyrate
- fruity smell, not often encountered in real life)
- consider that if these criteria aren't met, it may not be DKA

Acidosis

Increased anion gap, metabolic acidosis; $\text{HCO}_3^- < 15$, $\text{pH} < 7.30$



Different body fluids have different pH values: pH και συγκέντρωση H^+ διαφόρων χώρων του οργανισμού

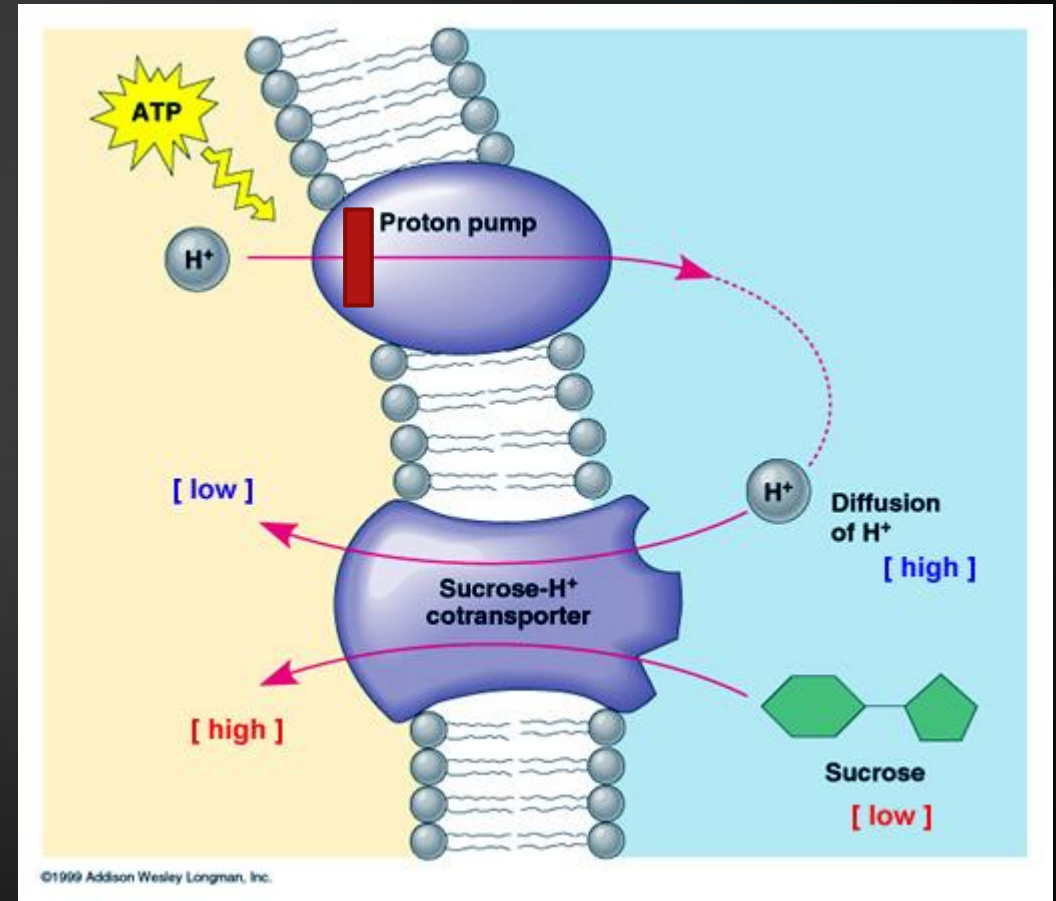
	Συγκέντρωση H^+ (mEq/L)	pH	HCO_3^- (mEq/L)	pCO ₂
Εξωκυττάριος χώρος				
Αρτηριακό αίμα	40×10^{-6}	7,40 (7,38-7,42)	22 - 26	36 - 44
Φλεβικό αίμα	45×10^{-6}	7,34 (7,32-7,36)	23 - 27	42 - 50
Διάμεσο υγρό	45×10^{-6}	7,35		

Επίδραση των μεταβολών του εξωκυττάριου pH (pH_o) στο κυτταροπλασματικό pH (pH_k)

- ▶ Οξεία εξωκυτάρια οξινοποίηση, από **μείωση της [HCO₃⁻]** με σταθερά τη pCO₂ (**Μεταβολική οξέωση**)



- ▶ αναστέλλει τους μηχανισμούς απομάκρυνσης των οξέων από το κύτταρο,

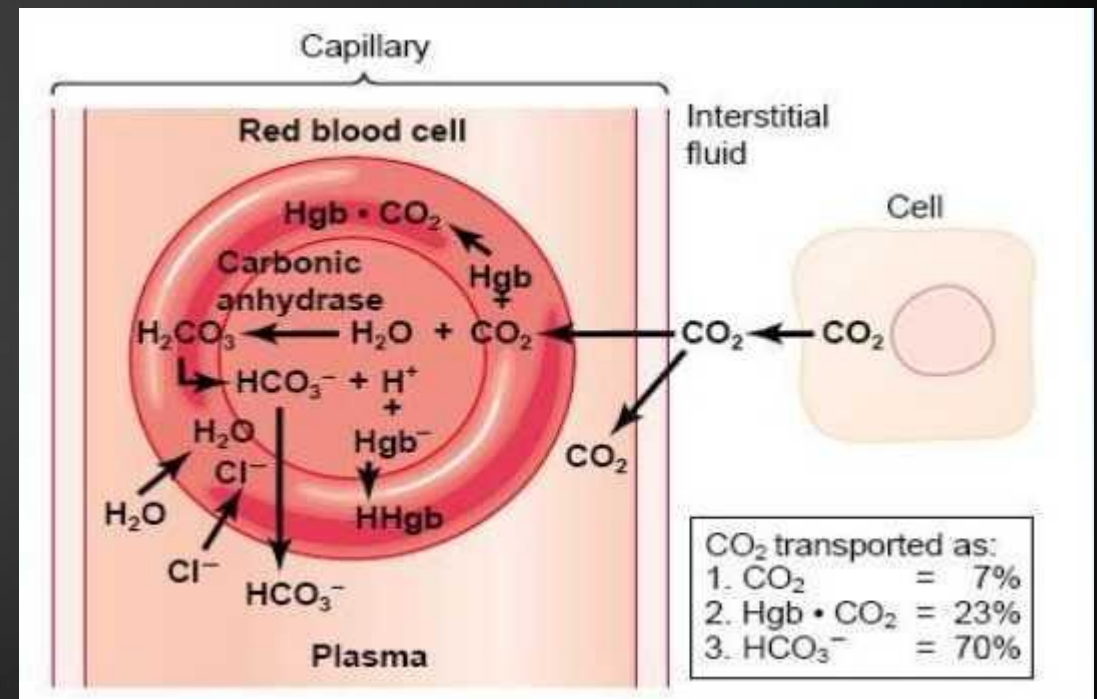


Επίδραση των μεταβολών του εξωκυττάριου pH (pH_o) στο κυτταροπλασματικό pH (pH_k)

- ▶ Οξεία εξωκυτάρια οξινοποίηση, από **αύξηση της pCO₂** (**Αναπνευστική οξέωση**)



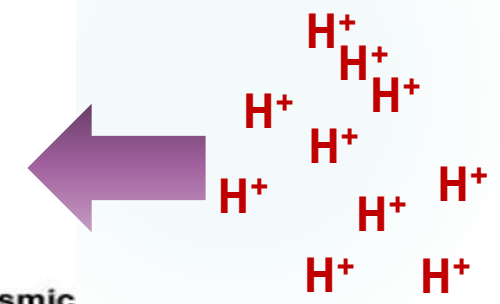
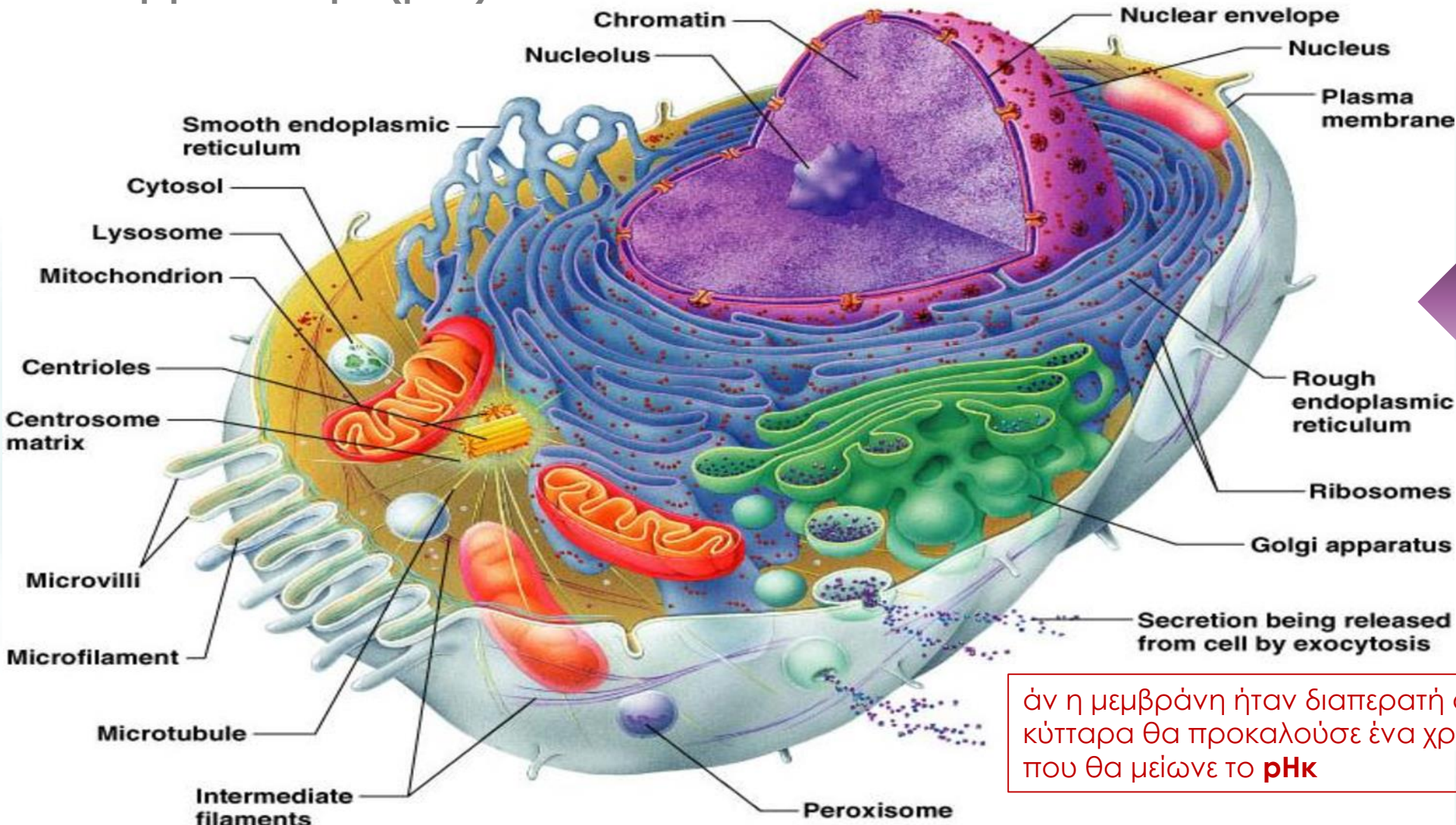
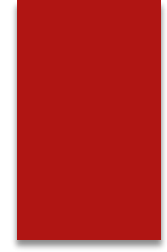
- ▶ Οξεία επίδραση: **είσοδος CO₂**, που οδηγεί σε ταχεία μείωση του pH_k.
- ▶ Χρονία επίδραση: όμοια με εκείνη της μεταβολικής οξέωσης



Το εξωκυττάριο pH (pH_o)

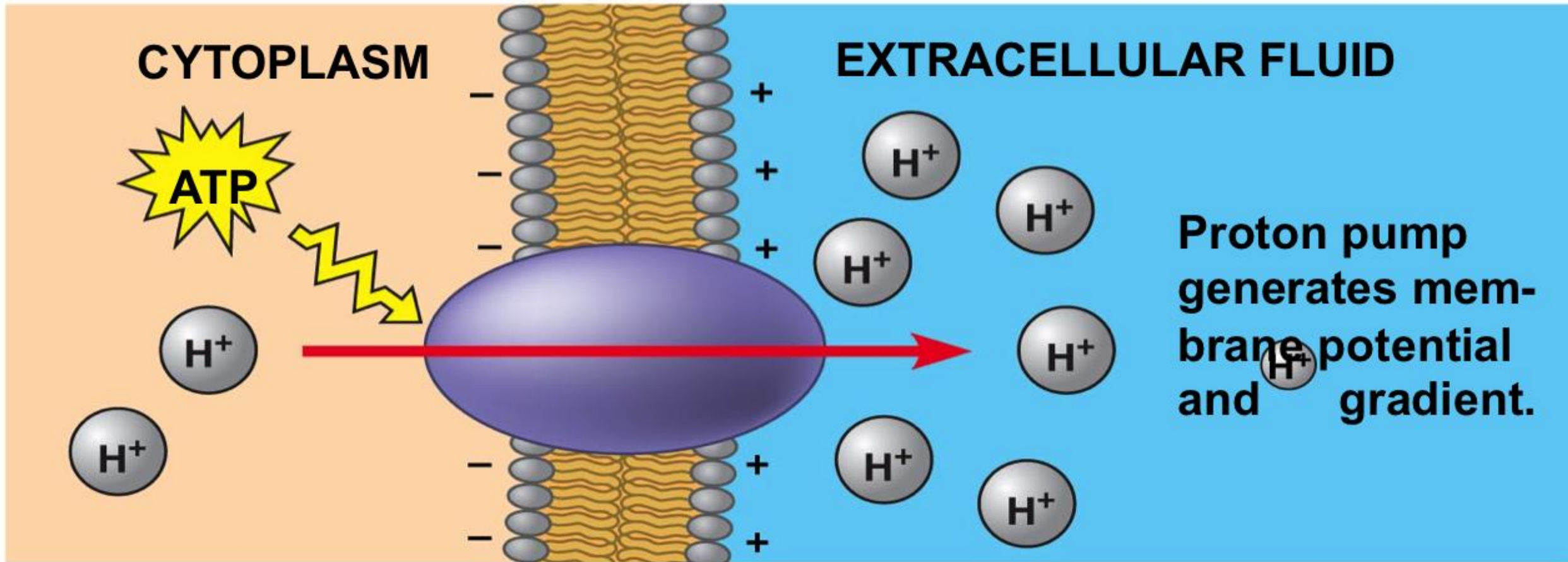
Το ενδοκυττάριο pH (pH_ε)

κυτταροπλάσματος pH (pH_κ)
οργανιδίων pH (pH_ο)



άν η μεμβράνη ήταν διαπερατή στα H^+ , η είσοδός τους στα κύτταρα θα προκαλούσε ένα χρόνιο ενδοκυττάριο όξινο φορτίο, που θα μείωνε το **pH_κ**

Proton Pump



ρΗ του κυτταροπλάσματος(ρΗκ)- ενδοκυττάριο ρΗ (ρΗε) - ρΗ οργανιδίων

- ▶ ρΗκ διατηρείται χαμηλότερα (**6,8 - 7,2***) από το εξωκυττάριο ρΗ (ρΗο).
 - ✓ Η διατήρηση σταθερού του ενδοκυττάρου ρΗ είναι θεμελιώδους σημασίας, επειδή επιδρά στις κυτταρικές λειτουργίες
 - ✓ Η κύρια πηγή φόρτισης του κυττάρου με H^+ είναι ο κυτταρικός μεταβολισμός
- ▶ ενδοκυττάρια οργανίδια διατηρούν επίπεδα ρΗ διαφορετικά από το ρΗκ



Οργανίδιο:	μιτοχόνδρια,	ενδοσωμάτια,	λυσosώματα,	σ.Golgi	πυρήνες
ρΗ	7,5-8,0	5.0-5,7	4,5-5,0	5,9-6,4	7,0 – 7,5

*είναι σαφώς αλκαλικότερο από την υπολογιζόμενη τιμή με βάση την ηλεκτροχημική διαφορά H^+ .

The pathophysiologic process of edema

is related to an increase in the forces favoring fluid filtration from the capillaries or lymphatic channels into the tissues. The four most common mechanisms are:

- ▶ 1. Increased capillary hydrostatic pressure
- ▶ 2. Decreased plasma oncotic pressure
- ▶ 3. Increased capillary membrane permeability
- ▶ 4. Lymphatic obstruction



Pitting Edema

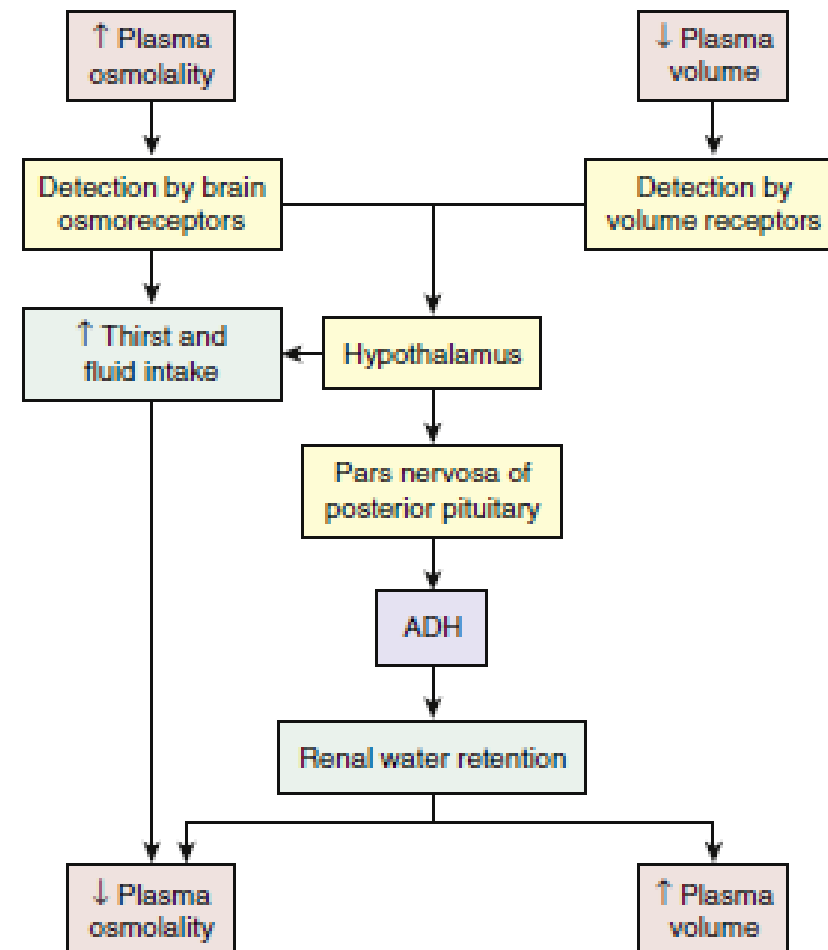


SODIUM, CHLORIDE, AND WATER BALANCE

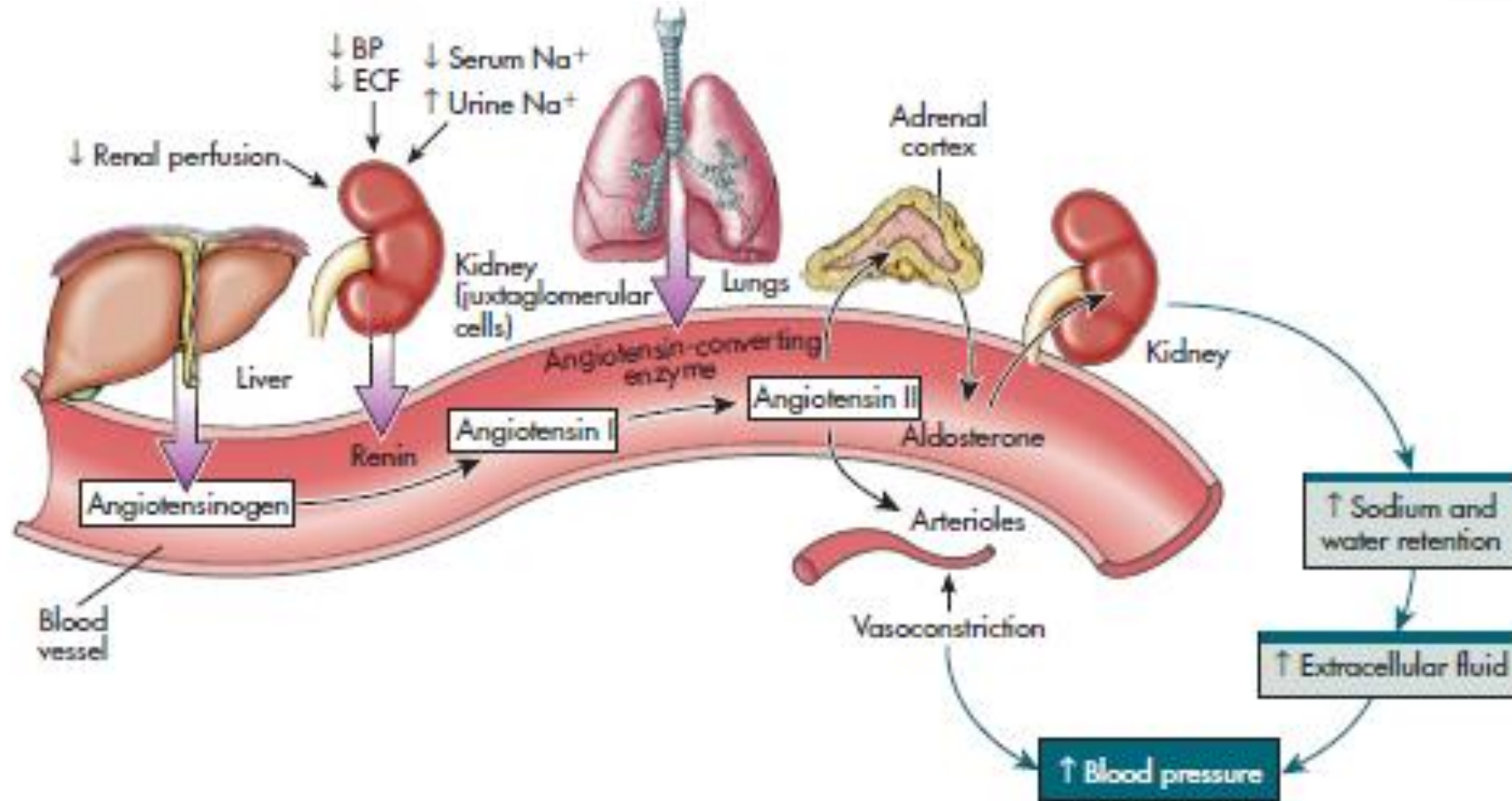
TABLE 3-5 DISTRIBUTION OF ELECTROLYTES IN BODY COMPARTMENTS

	EXTRACELLULAR FLUID (mEq/L)	INTRACELLULAR FLUID (mEq/L)
Cations		
Sodium	142	10
Potassium	5	156
Calcium	5	4
Magnesium	2	26
TOTAL	154	196
Anions		
Bicarbonate	24	12
Chloride	104	4
Phosphate	2	40-95
Proteins	16	54
Other anions	8	31-86
TOTAL	154	196 (average)

The Antidiuretic Hormone (ADH) System

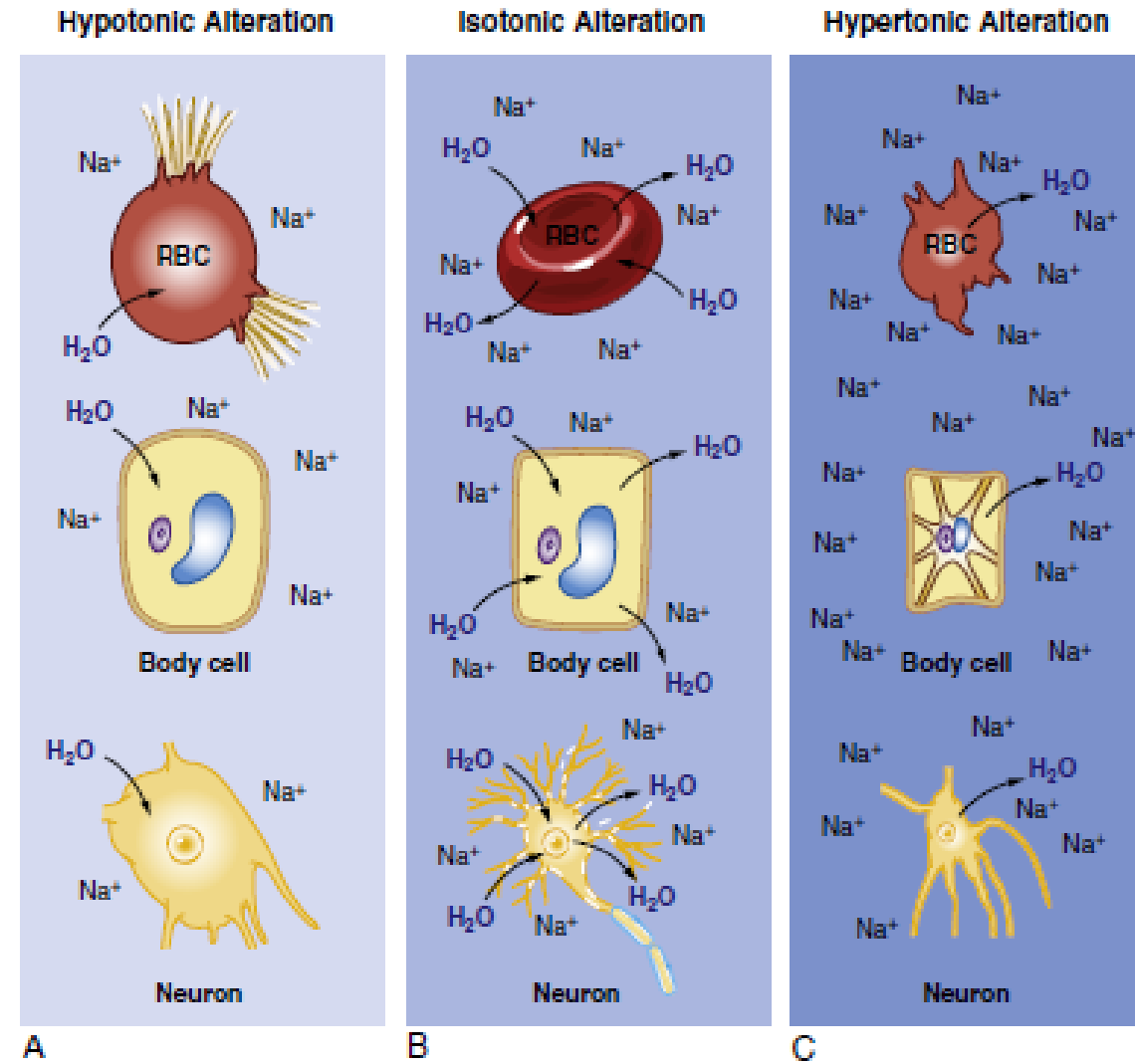


The Renin-Angiotensin-Aldosterone System



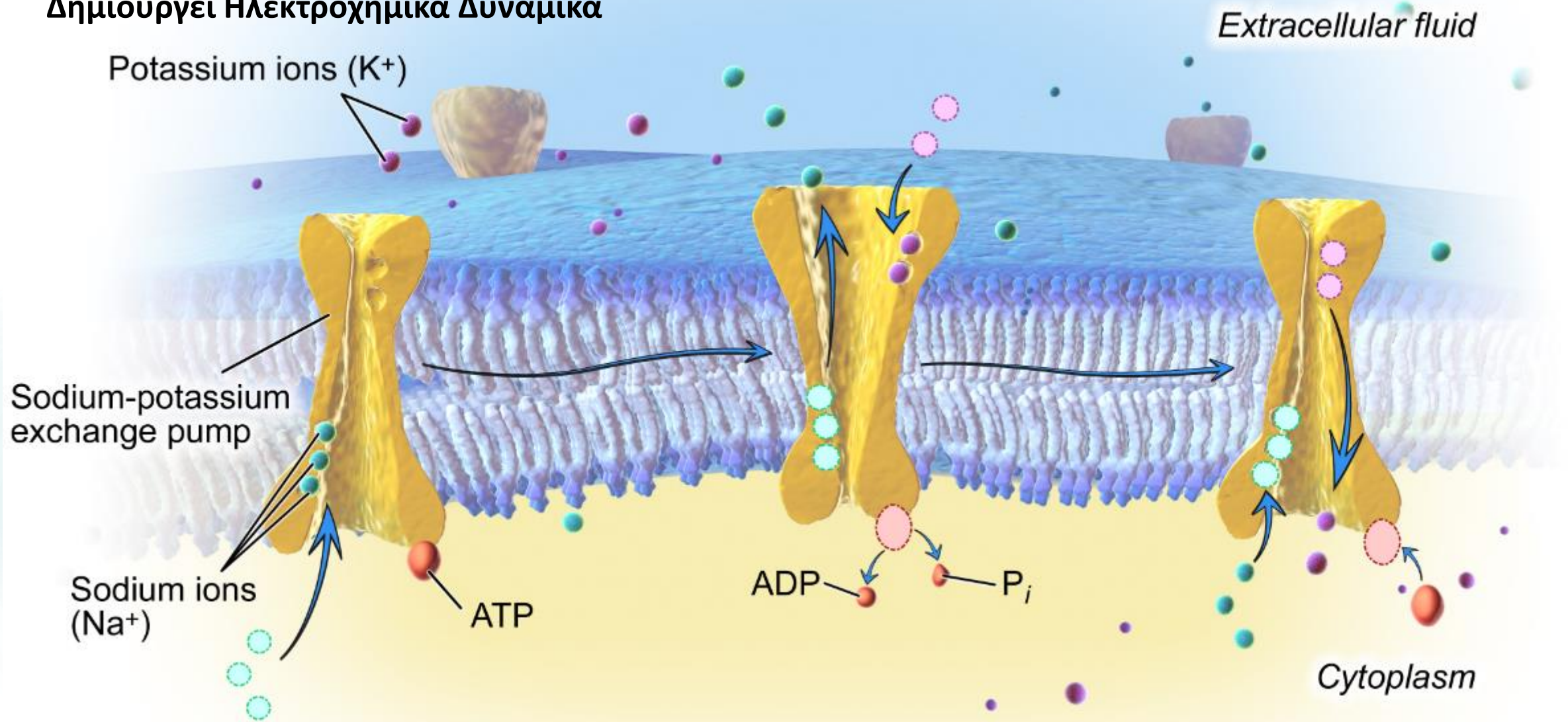


Effects of Alterations in Extracellular Na Concentration in RBC, Body Cell, & Neuron



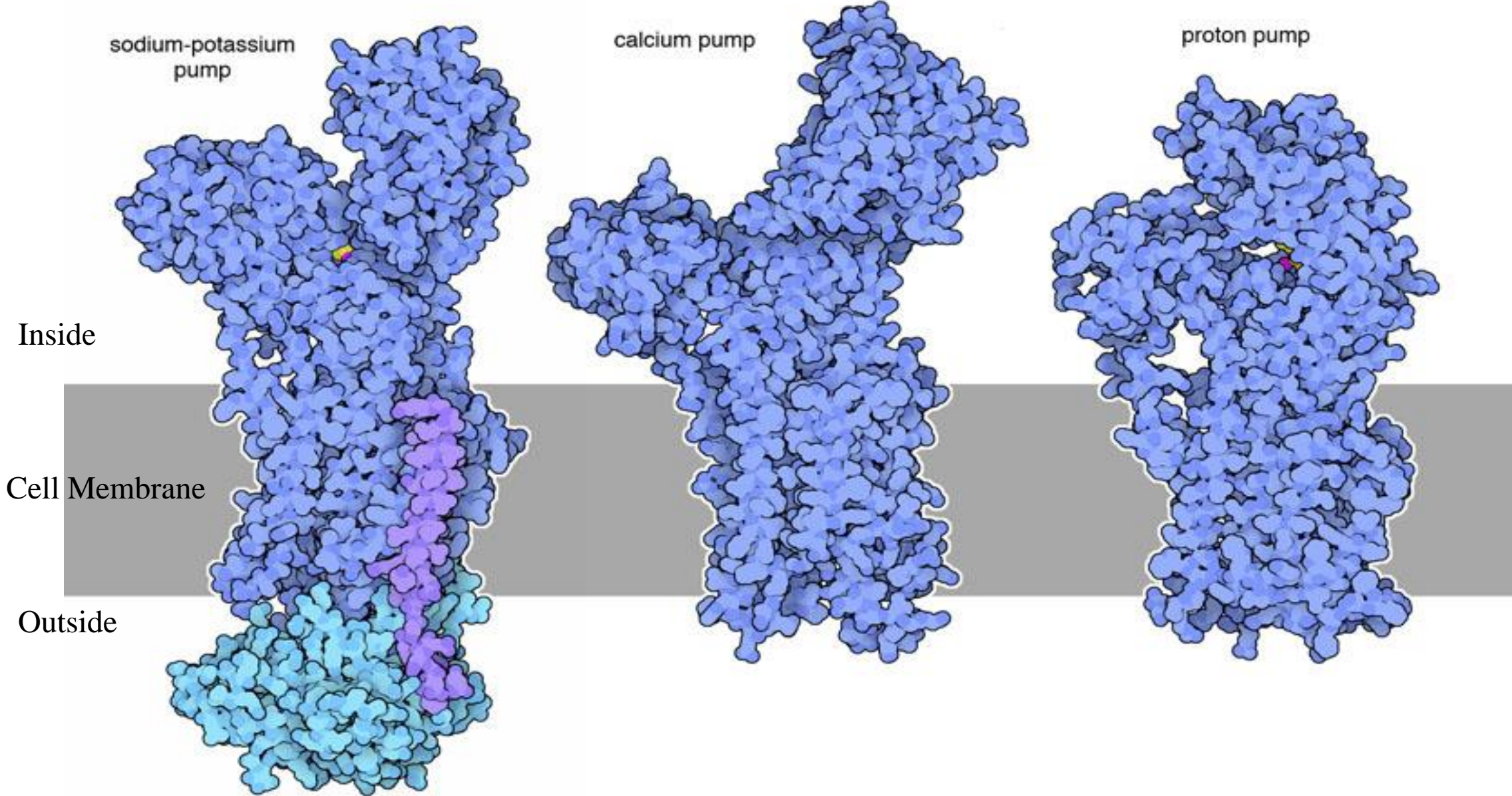
ΑΝΤΛΙΑ Na-K-ATPase

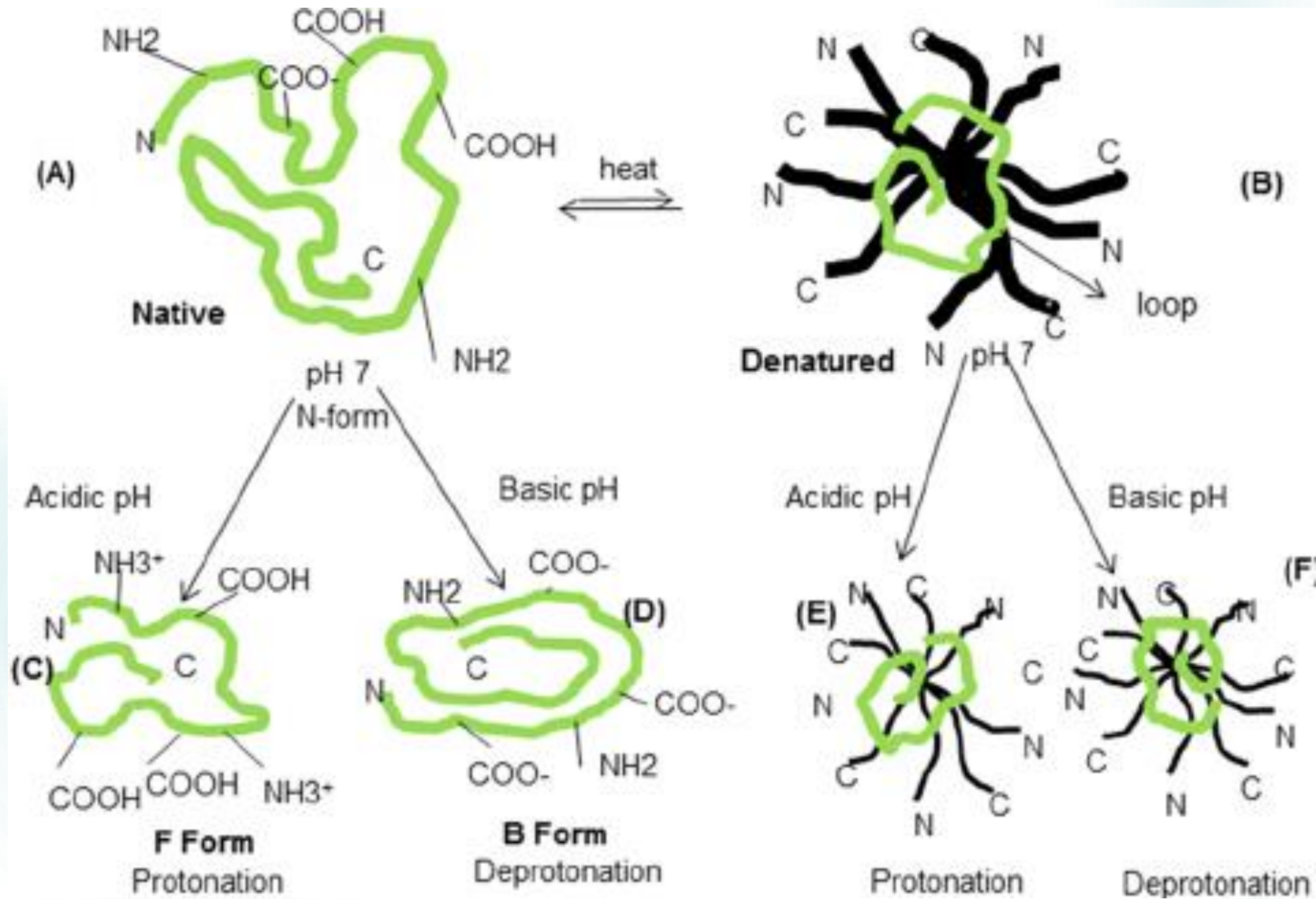
Δημιουργεί Ηλεκτροχημικά Δυναμικά



Λειτουργίες βασικές για την επιβίωση του κυττάρου, που «αδρανοποιούνται» σε οξέωση

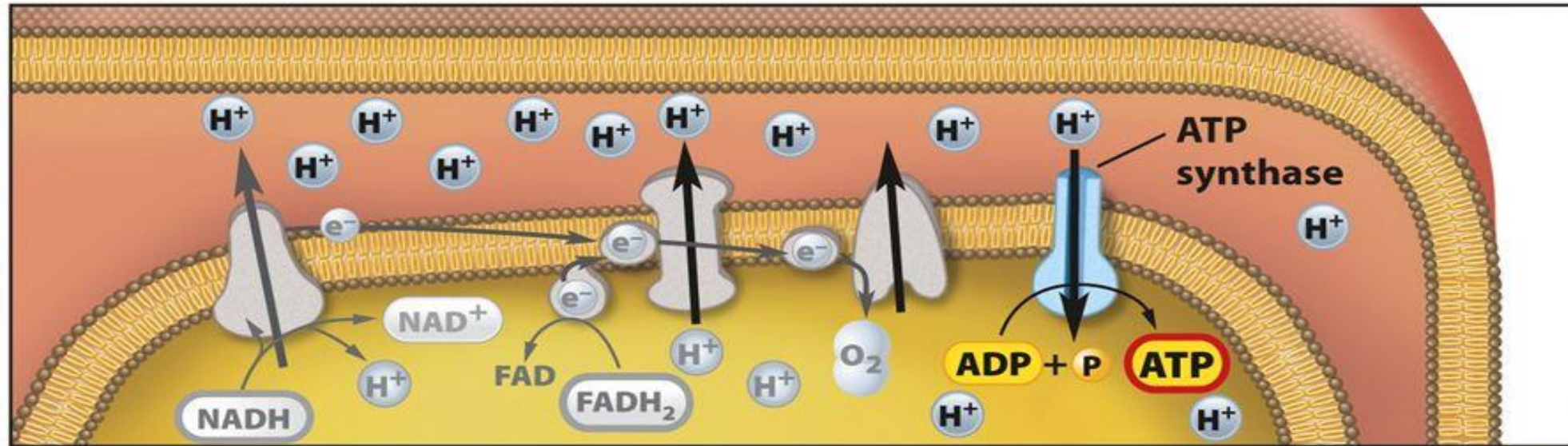
Sodium-Potassium-Proton Pump





Σημασία των $[H^+]$: παραγωγή ενέργειας κυττάρων-ATP

ATP production

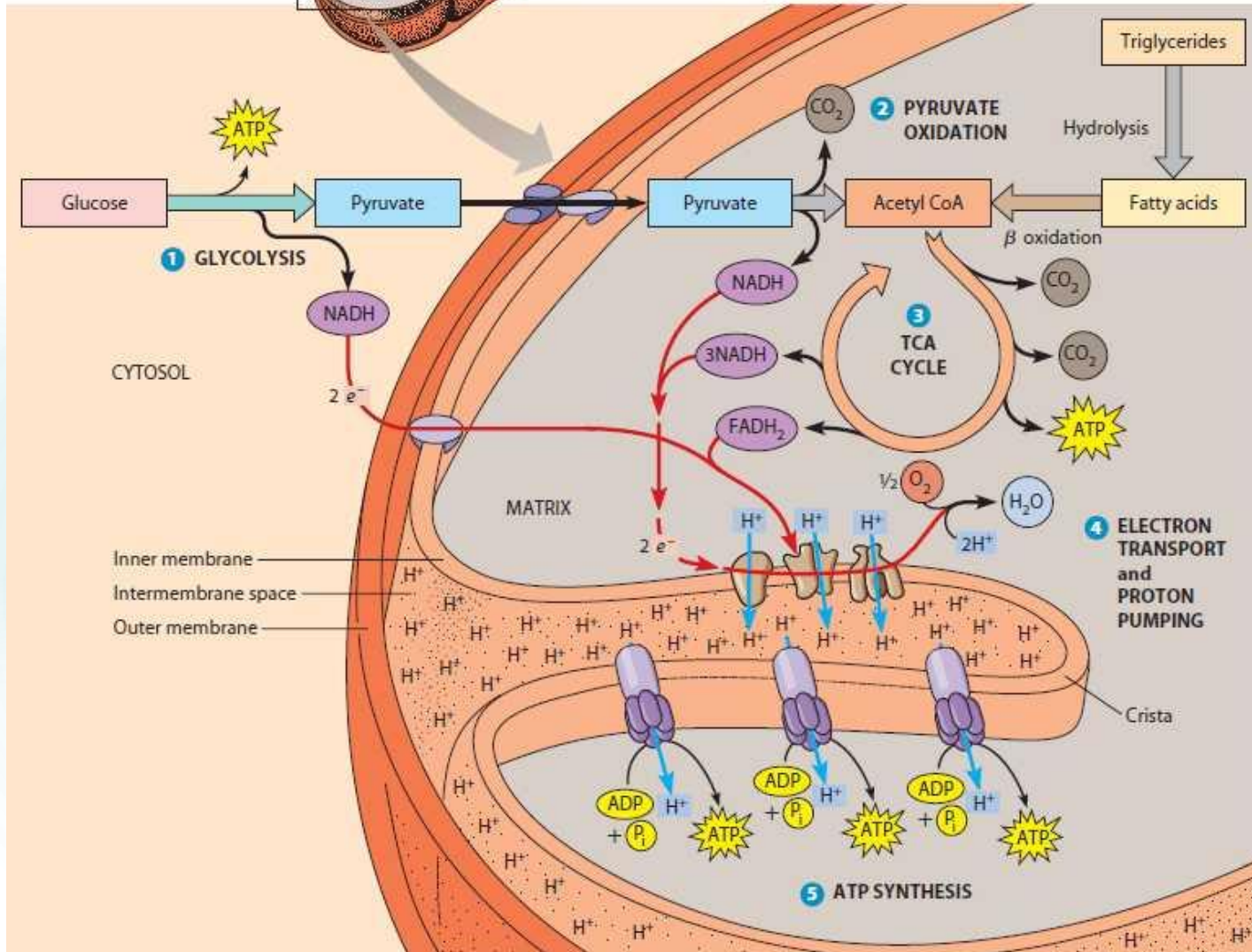


The passage of accumulated protons from the intermembrane space to the matrix through ATP synthase drives the phosphorylation of ADP to produce ATP.

OXIDATIVE PHOSPHORYLATION



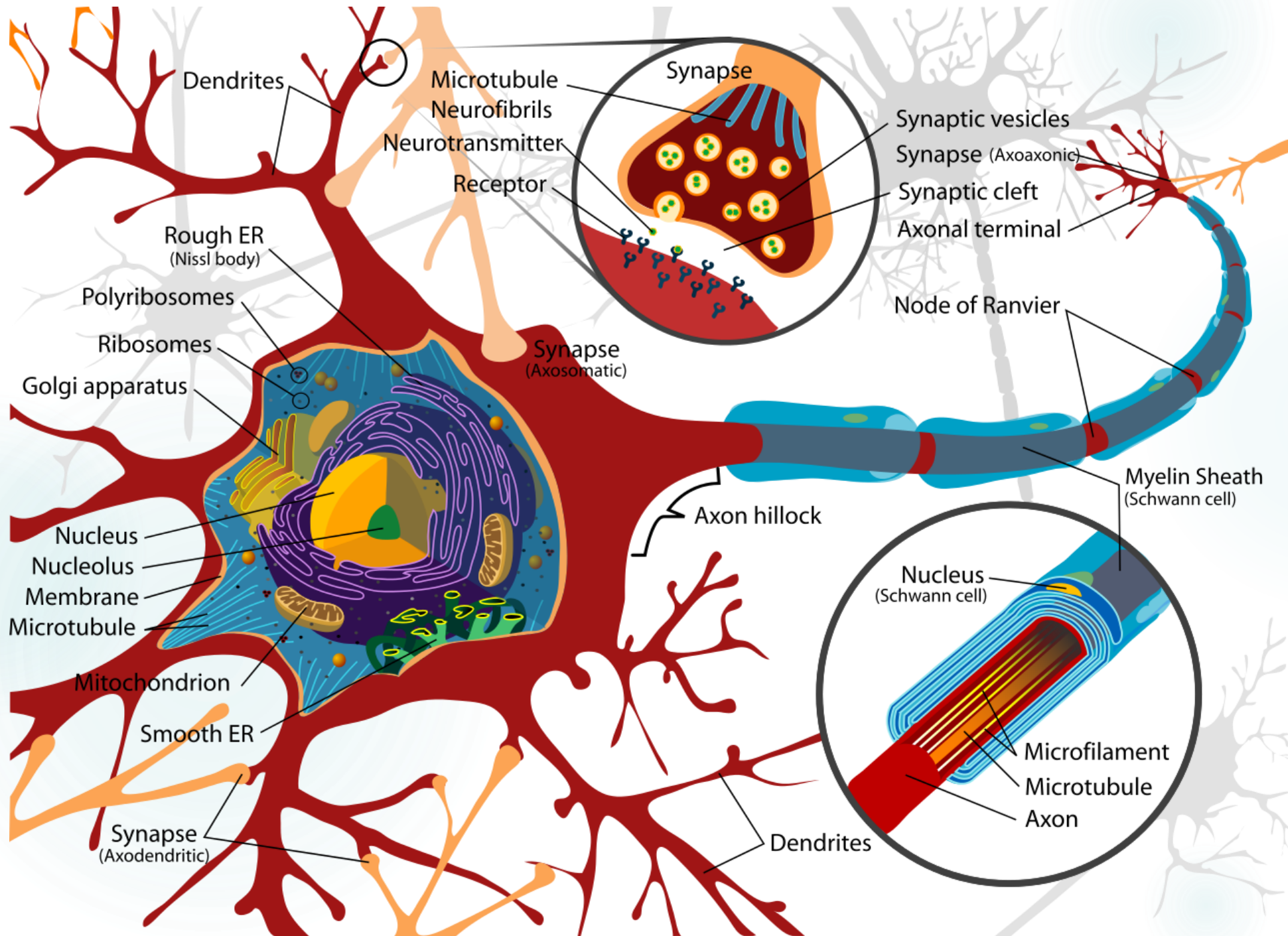
The Role of the Mitochondrion in Aerobic Respiration



pH = 7,5 - 8

τα μιτοχόνδρια ρυθμίζουν το εσωτερικό τους pH ανεξάρτητα από το pHκ.

η λειτουργία όλων των κυτταρικών οργανιδίων εξαρτάται από τη διατήρηση χαμηλού εσωτερικού pH.

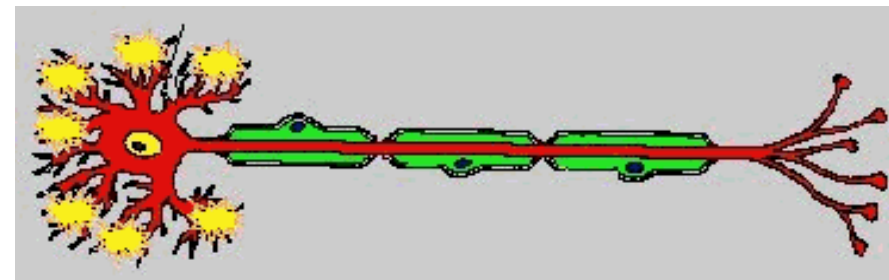
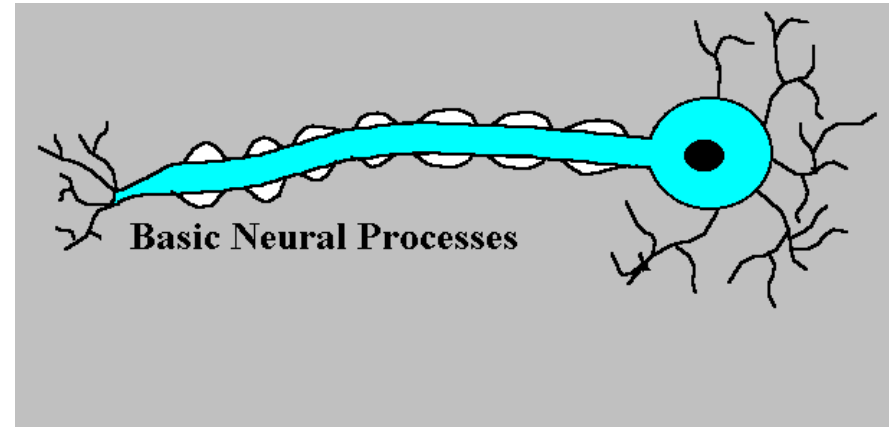


Σημασία των $[H^+]$ (άλλες επιδράσεις)

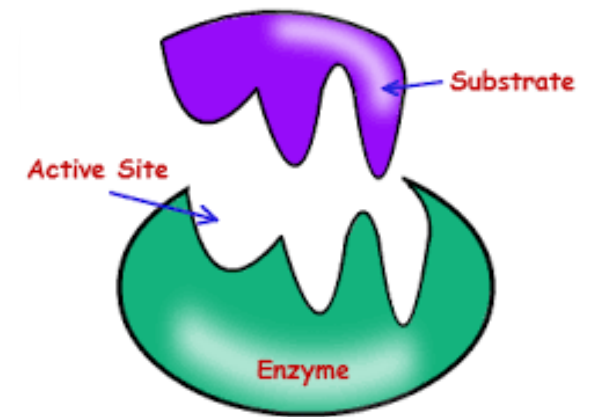
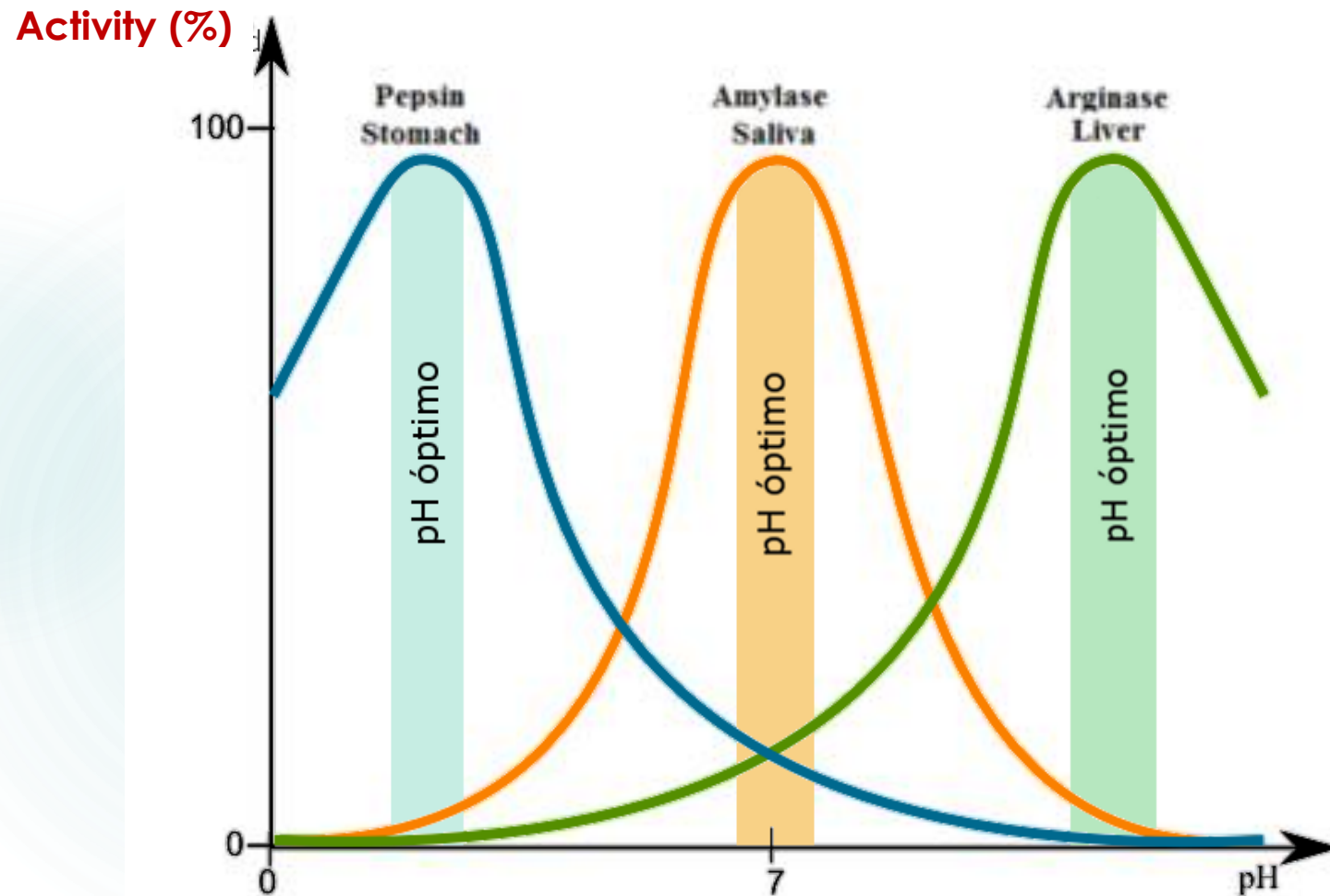
Οι μεταβολές στην **ερεθισιμότητα των νεύρων και μυών** περιλαμβάνονται μεταξύ των σημαντικότερων κλινικών εκδηλώσεων των διαταραχών του pH

Στην **καρδιά** (αρρυθμίες, **μείωση συσταλτικότητας** και απάντησης στα ενδογενή και εξωγενή ινότροπα)

Στο **ΚΝΣ** (η **οξέωση προκαλεί μείωση** και η **αλκάλωση αύξηση** της ερεθισιμότητας, κυρίως λόγω μεταβολής της $[Ca^{2+}]$)



το pH επηρεάζει τα ένζυμα



Επίδραση των μεταβολών του pH στις **κυτταρικές λειτουργίες**

- ▶ Κυτταρικός μεταβολισμός
- ▶ Ανοσοποιητικό σύστημα
- ▶ Αρτηριακό τοίχωμα
- ▶ Μυική συστολή
- ▶ Διακυτταρική σύνδεση
- ▶ Σύνθεση DNA και κυτταρική ανάπτυξη
- ▶ Αγωγιμότητα μεταφορέων ιόντων των κυτταρικών μεμβρανών
- ▶ Κυτταροσκελετός
- ▶ Ενδοκυττάρια φορείς μηνυμάτων
- ▶ Άλλες επιδράσεις του pH στις κυτταρικές λειτουργίες

**απάντηση του οργανισμού σε κάθε
μεταβολή του pH;**

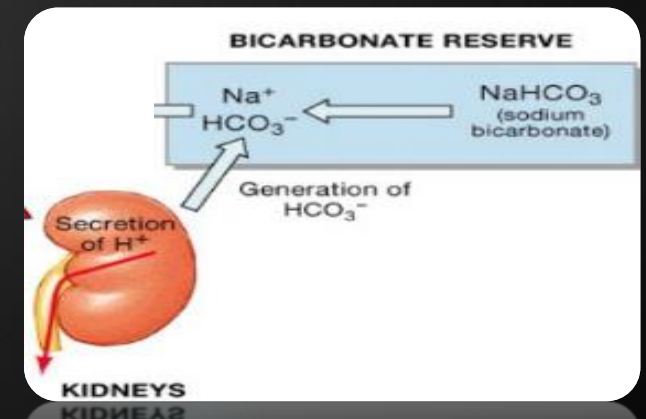
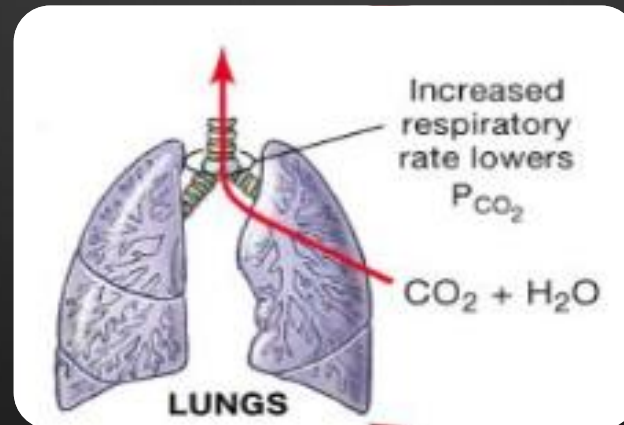
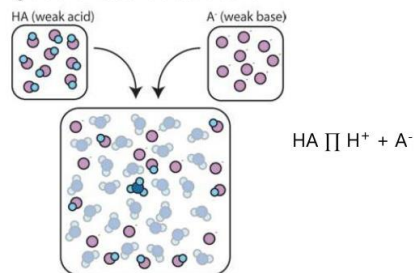


υπεύθυνοι μηχανισμοί διατήρησης του pH του πλάσματος σε αλκαλικό εύρος (7,38 - 7,42):

1. **ρυθμιστικά συστήματα (buffers): ταχεία** εξουδετέρωση των μη πτητικών οξέων,
2. **ταχεία αναπνευστική αποβολή** του παραγόμενου CO_2
3. **βραδεία νεφρική** συμμετοχή
 - ▶ επαναρρόφηση όλων των διηθούμενων HCO_3
 - ▶ αναπλήρωση-αναγέννηση αυτών που καταναλώνονται κατά την εξουδετέρωση
 - ▶ αποβολή H^+ (Τιτλοποιήσιμη οξύτητα – Αμμωνιογένεση)

Buffer Solutions

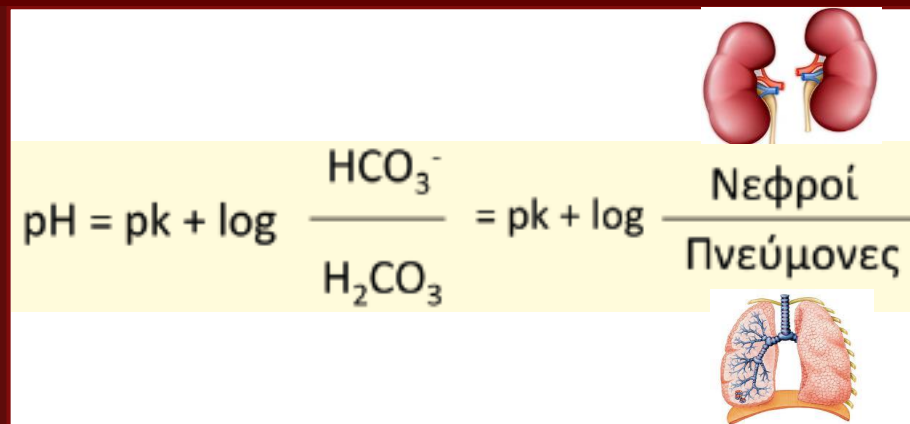
- DEFINITION: A buffer solution contains a weak acid mixed with its conjugate base (or weak base and conjugate acid)
- Buffers resist changes in pH when a **small** amount of a strong acid or base is added to it.



ρυθμιστικά συστήματα(**buffers**) - σταθερά ιονισμού (pK')

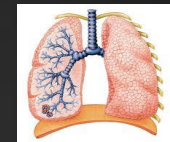
$$pH = pK + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

εξίσωση Henderson-Hasselbalch.



η ισχύς κάθε οξέος εξαρτάται από τη σταθερά διαστάσεως ή ιονισμού του (ka), όταν $pH = pK_a$ το μόριο είναι κατά 50% ιοντισμένο.

Φυσιολογικά ρυθμιστικά συστήματα (**buffers**)

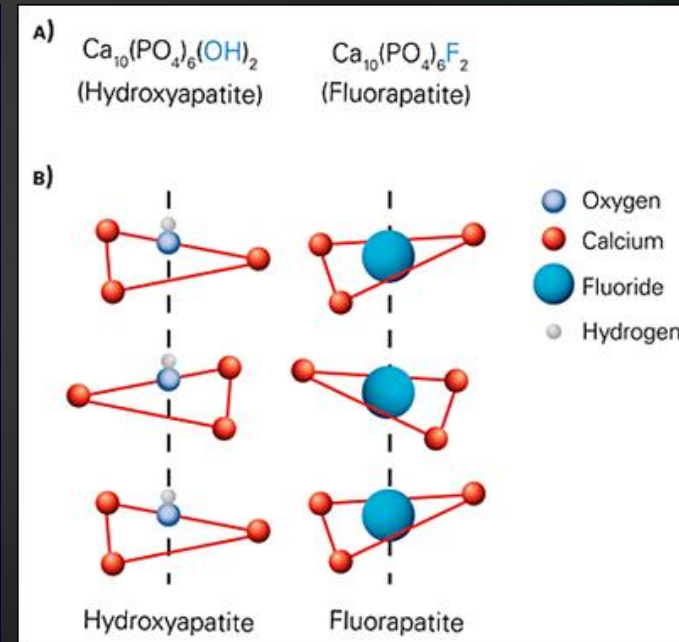
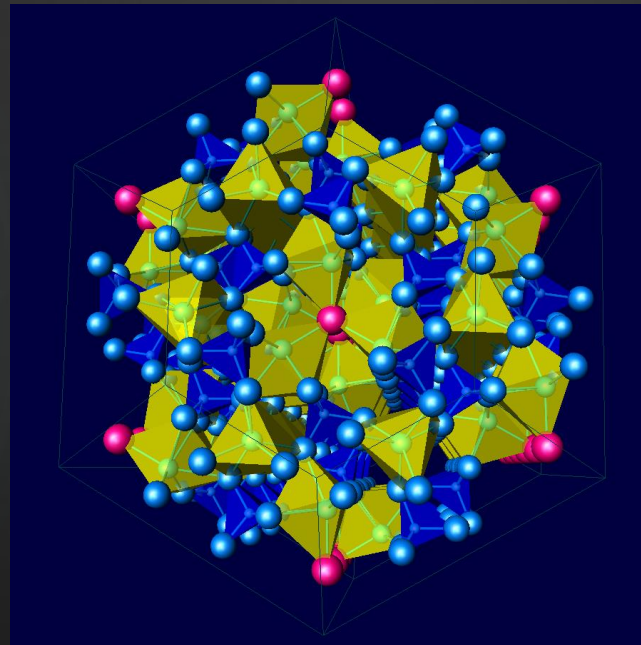


Ρυθμιστικό ζεύγος	Δέκτης H ⁺	Δότης H ⁺	Αντίδραση	pk
Διττανθρακικά	HCO ₃ ⁻	H ₂ CO ₃	H ⁺ + HCO ₃ ⁻ ↔ H ₂ CO ₃ ↔ CO ₂ + H ₂ O	6,1
Φωσφορικά	HPO ₄ ²⁻	H ₂ PO ₄ ⁻	HPO ₄ ²⁻ + H ⁺ ↔ H ₂ PO ₄ ⁻	6,8
Αμμωνία	NH ₃	NH ₄ ⁺	NH ₃ + H ⁺ ↔ NH ₄ ⁺	9,2
Πρωτεΐνες αμινοξέα	Pr ⁻	PrH ⁺	Pr + H ⁺ ↔ PrH ⁺	Εξαρτάται από τα αμινοξέα
Αιμοσφαιρίνη*	Hb ⁻	HbH ⁺	Hb + H ⁺ ↔ HbH ⁺	7,3
ΟΣΤΑ				

*Η **Hb** έχει καθοριστικό ρόλο στη μεταφορά **οξέος (CO₂)** από τους ιστούς στους πνεύμονες, όπου η αντίδραση αντιστρέφεται και αποβάλλεται το **CO₂**

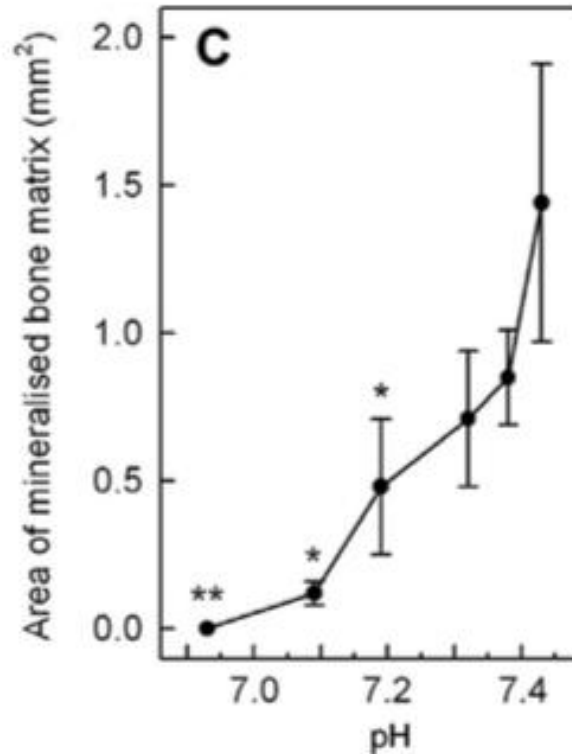
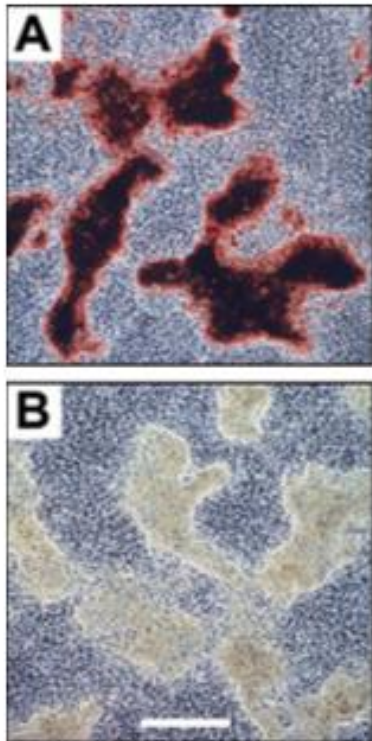
Ρυθμιστικό σύστημα οστών

- ▶ Το CO_2 στα οστά βρίσκεται σε δύο μορφές:
 - ▶ HCO_3^- (υπάρχει διαλυμένο στο **ύδωρ** των οστών και απελευθερώνεται άμεσα)
 - ▶ CO_3^{2-} (υπάρχει στους κρυστάλλους **υδροξυαπατίτη** και απελευθερώνεται βραδύτερα)



ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΑ ΔΙΑΛΥΜΑΤΑ ΣΤΟΝ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ

ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΟΣΤΩΝ



ΣΕ ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΟΞΕΟΣ

1. Ανταλλαγή ιόντων (Na^+ και K^+)
2. **Διάλυση** οστικών κρυστάλλων
3. **Μείωση** οστεοβλαστικής δραστηριότητας
4. **Αύξηση** οστεοκλαστικής δραστηριότητας
5. PTH

ΣΕ ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΒΑΣΗΣ

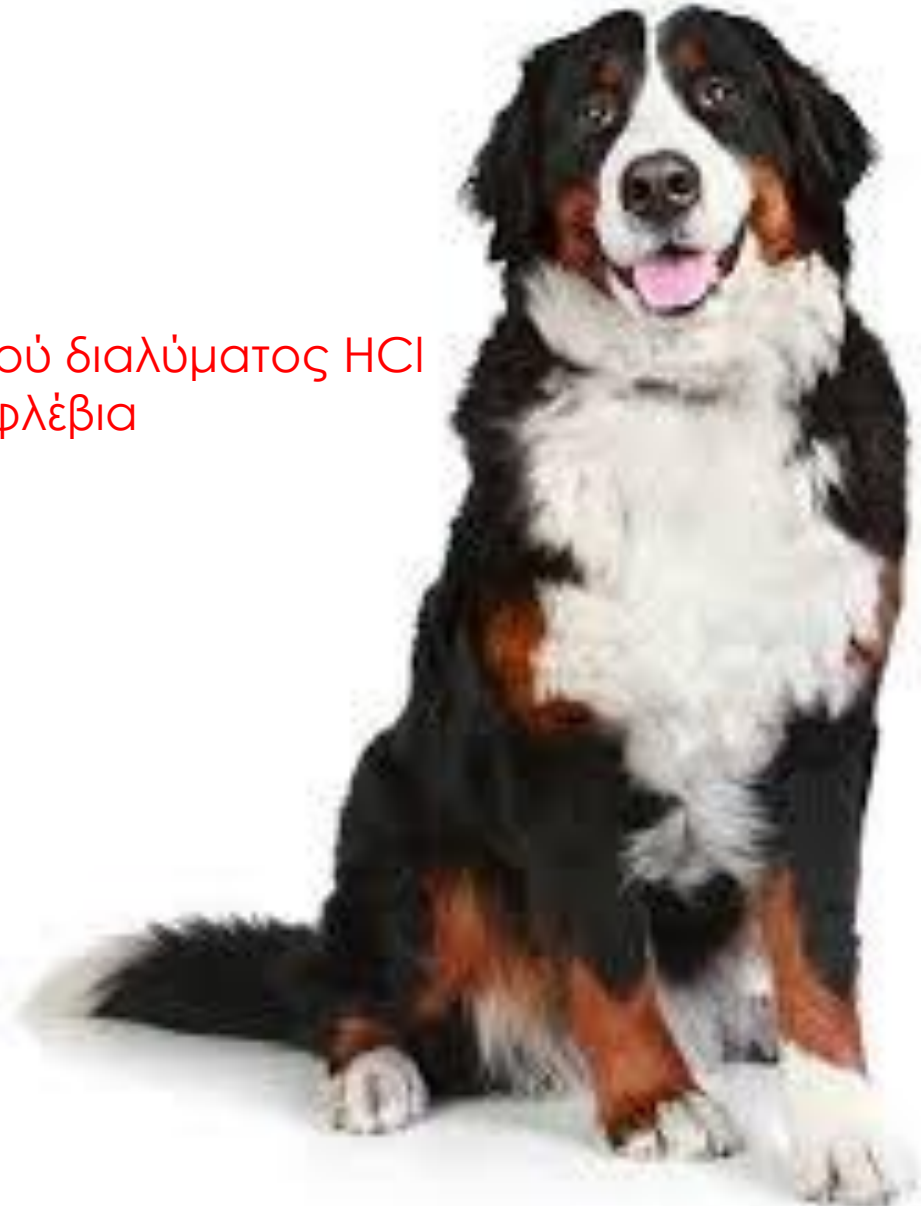


Οστεοβλάστες: Αναστολή mineralization σε οξέωση

Αποτελεσματική εξουδετέρωση του HCl σε ένα σκύλο



156 ml κανονικού διαλύματος HCl
εγχέονται ενδοφλέβια



156 ml προστίθενται σταδιακά σε 11,4 L
αποσταγμένου ύδατος (\approx υγρά σκύλου)





Πρώτη γραμμή άμυνας – Ταχεία (sec.) φυσικοχημική εξουδετέρωση

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

3,5.

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

6,1

$$\frac{[\text{HCO}_3^-] = 24 \text{ mEq/L}}{[\text{H}_2\text{CO}_3] = (0.03 \times 40 \text{ mmHg})} = \frac{24}{1.2} = \frac{20}{1}$$

$$\begin{aligned} \text{pH} &= \text{pK} + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]} \\ &= 6.1 + \log \frac{24}{1.2} \\ &= 6.1 + \log \frac{20}{1} \\ &= 6.1 + 1.3 \end{aligned}$$

pH = 7,40



Εάν **12 mmoles HCl** προστεθούν σε κάθε **L εξωκυττάριου υγρού**



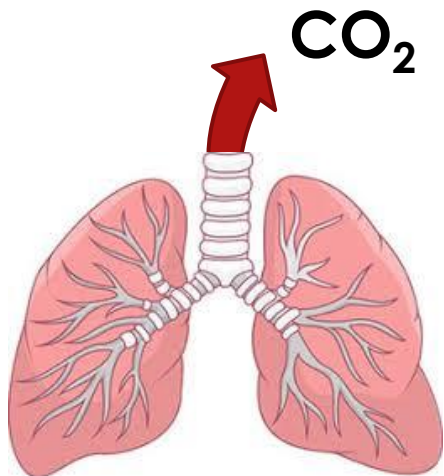
$$\text{pH} = 6,1 + \log \left(\frac{12 \text{ mmol/L}}{1,2 + 12 \text{ mmol/L}}, \frac{12 \text{ mmol/L}}{13,2} \right)$$

Ισχυρό οξύ + Ρυθμιστικό άλας \square Ουδέτερο άλας + Ασθενές οξύ

pH = 6,06

Δεύτερη γραμμή άμυνας - Ταχεία αναπνευστική συμμετοχή

Όλο το παραγόμενο H_2CO_3 , μετατρέπεται σε CO_2 και H_2O και το CO_2 αποβάλλεται από τους πνεύμονες.



$$pH = 6,1 + \log (12 \text{ mmol/L} / 1,2) = 6,1 + \log 10$$

$$pH = 7,10$$

Η αναπνευστική αντιρρόπηση συνεχίζεται περαιτέρω

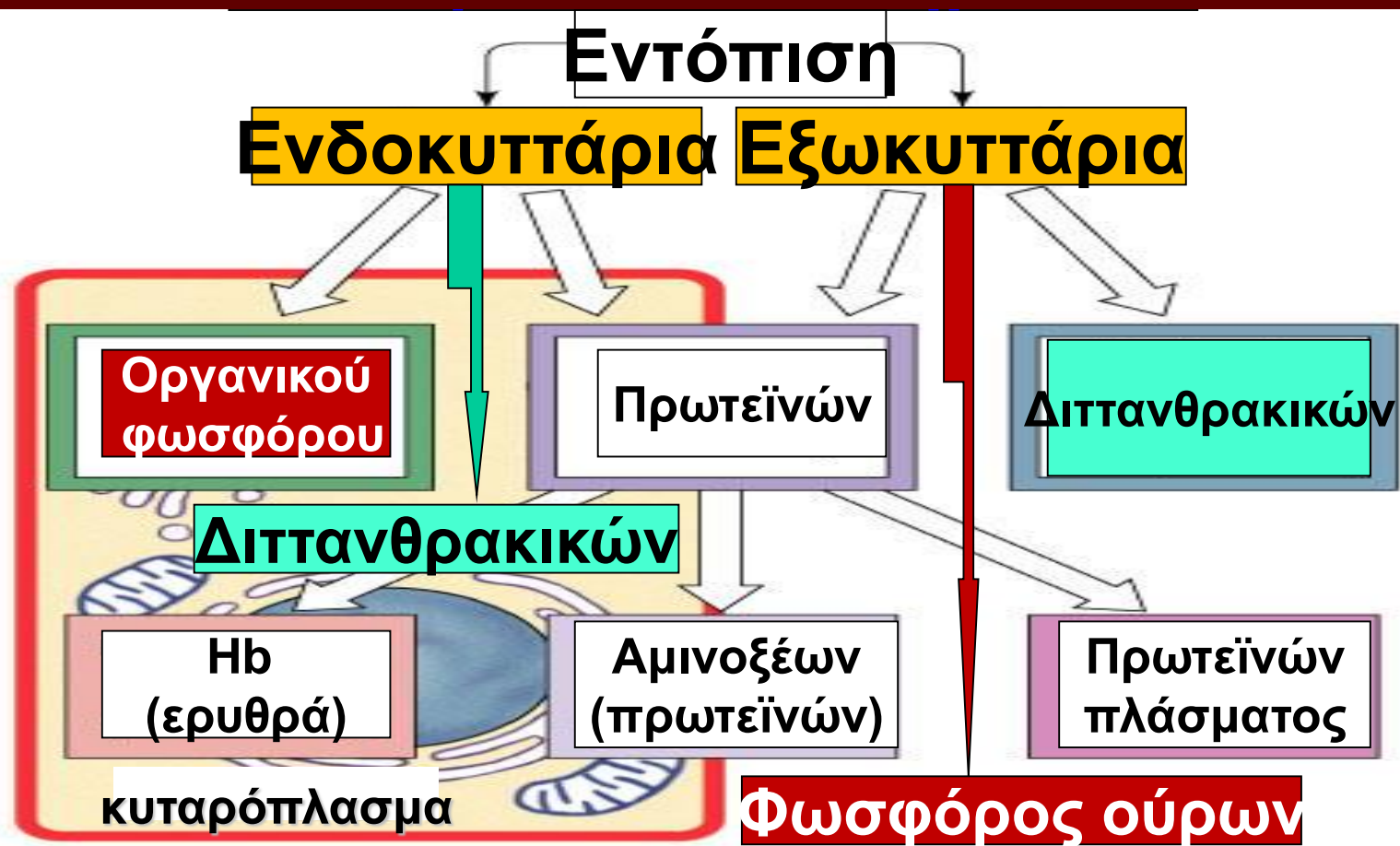
Το χαμηλό αρτηριακό pH, διεγείρει το αναπνευστικό Κ με συνέπεια **ταχύπνοια**, αύξηση του **κυψελιδικού αερισμού** και αποβολή CO_2 (μείωση αρτηριακής PCO_2)

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



$$pH = 7,34$$

Πρώτη γραμμή άμυνας



Κυριότερο εξωκυττάριο ρυθμιστικό διάλυμα είναι το σύστημα $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$

Κυριότερα ενδοκυττάρια ρυθμιστικά διαλύματα είναι των πρωτεϊνών, της Hb και των $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$

Απουσία ρυθμιστικών διαλυμάτων, η καθημερινή προσθήκη οξέος στον οργανισμό, θα οδηγούσε σε αύξηση της $[\text{H}^+]$ και σε θάνατο

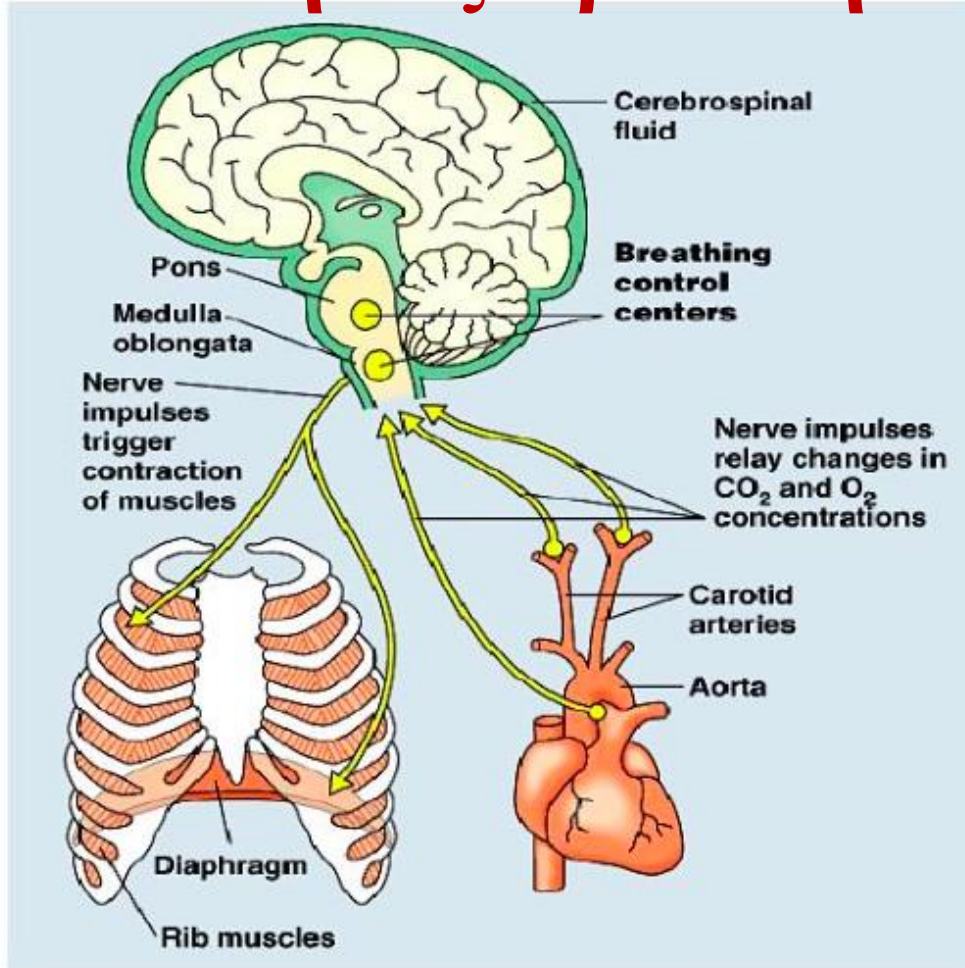


Ποια είναι η λειτουργία των ρυθμιστικών διαλυμάτων στον οργανισμό και ποια η συμβολή τους στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας;

- ▶ **Ε. Φράγγου**
- ▶ Νεφρολόγος, Γεν. Νοσ. Λευκωσίας
- ▶ και Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών

Δεύτερη γραμμή άμυνας

η σημασία του πνεύμονα ως αντιρροπιστικού οργάνου στην οξεοβασική ισορροπία



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

- ▶ Δημήτριος Λαγονίδης,
- ▶ Πνευμονολόγος-Εντατικολόγος, Συντονιστής Δ/ντής ΜΕΘ
- ▶ Γεν. Νοσοκομείου Γιαννιτσών





η σημασία του πνεύμονα ως αντιρροπιστικού οργάνου στην οξεοβασική ισορροπία;

- ▶ Το αναπνευστικό σύστημα ρυθμίζει την οξεοβασική ισορροπία **γρήγορα και αποτελεσματικά**, προσαρμόζοντας τον **κυψελιδικό αερισμό** (κατά λεπτό αερισμό) στις ανάγκες παραγωγής του CO_2 , με σκοπό τη **διατήρηση της PaCO_2** στα φυσιολογικά όρια



1-3 min

οι πνεύμονες ως αντιρροπιστικά όργανα φτάνουν στο μέγιστο της απόδοσης μετά από **12-24 ώρες**

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

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



Ο ισχυρότερος ρυθμιστής της οξεοβασικής ισορροπίας

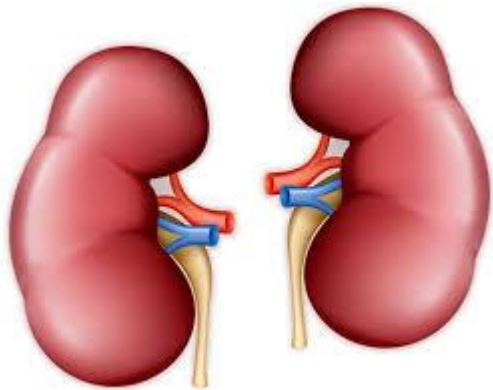
Έναρξη δράσης: **ώρες**

Πλήρης δράση: **3-5 ημέρες** (φτάνει στο μέγιστο η παραγωγή NH_4^+)

Τρίτη γραμμή άμυνας - Νεφρική συμμετοχή (βραδεία)



- οι αποθήκες του σημαντικότερου ρυθμιστικού συστήματος του ΕΞΥ έχουν σχεδόν εξαντληθεί, (μείωση HCO_3^- από 24 στα 12 mmol/L).



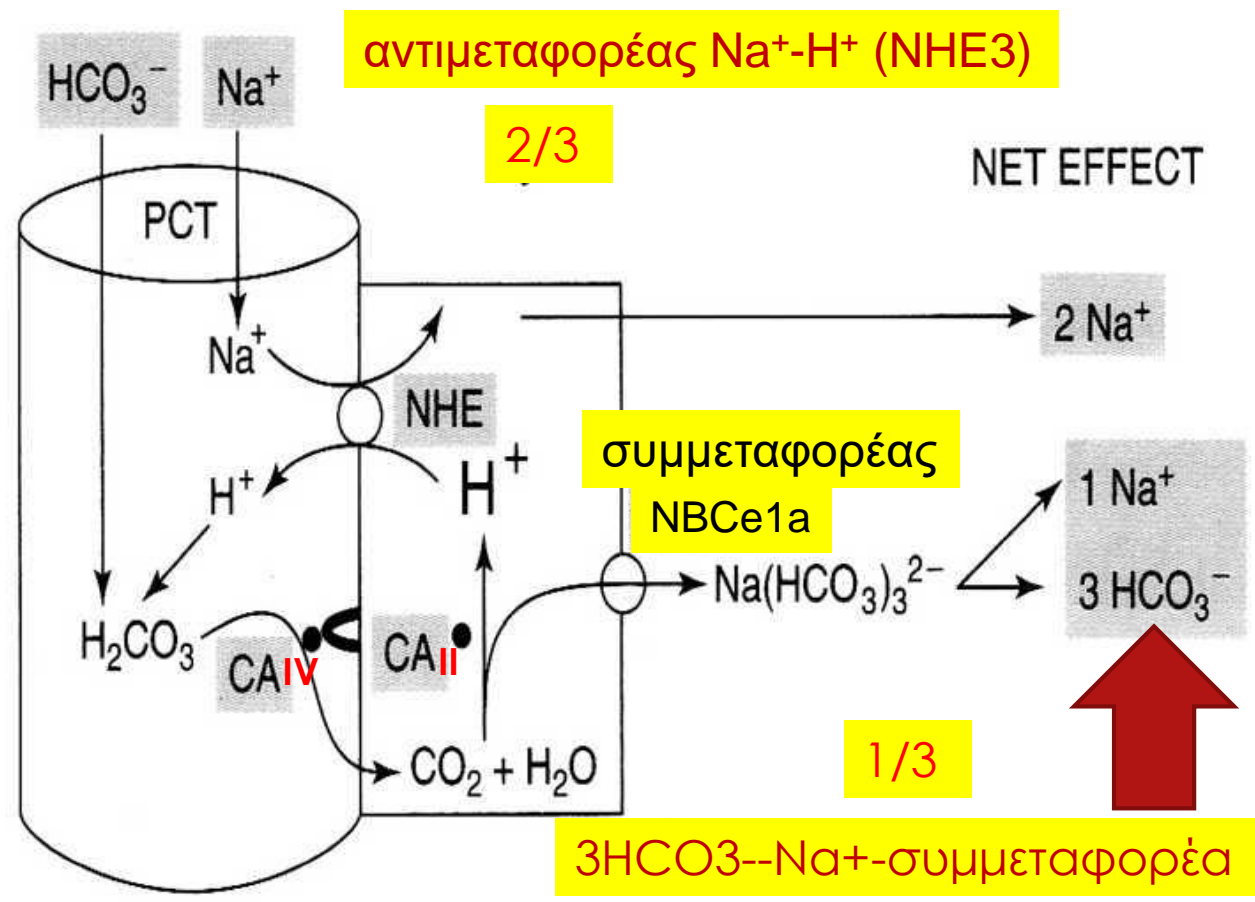
1. Επαναρρόφηση του συνόλου των διηθούμενων HCO_3^-
2. Επανάσυνθεση των καταναλωθέντων HCO_3^- (70 mEq HCO_3^-)
3. Αποβολή H^+

Απέκκριση H^+
Σύνθεση NH_4^+

αποβολή τιτλοποιήσιμης οξύτητας (Τ.Α.) (H_3PO_4)
αμμωνιογένεση και αποβολή NH_4^+



Επαναρρόφηση διττανθρακικών στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο



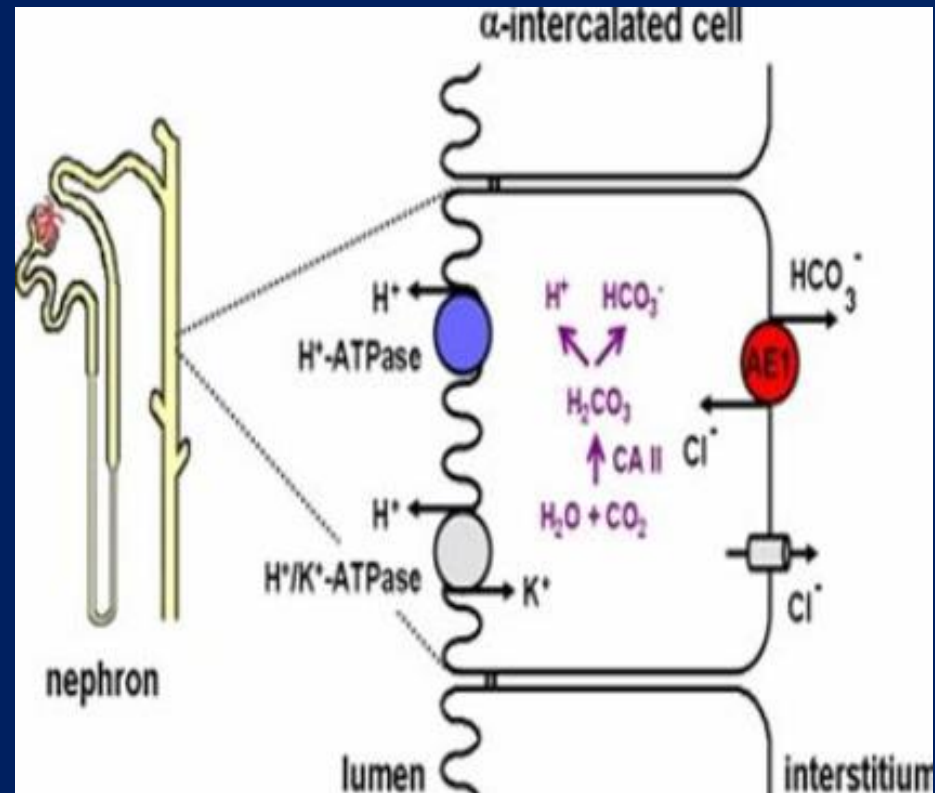
Η **αγγιοτενσίνη-II** δρα
 α) με ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C, που προκαλεί φωσφορυλίωση των NHE-3 και
 β) διεγείρει την έκκριση **αλδοστερόνης**.

Η **συστολή του δραστικού αρτηριακού όγκου** αίματος προκαλεί αύξηση του ρυθμού επαναρρόφησης Na^+ και της απέκκρισης H^+ λόγω των υψηλότερων συγκεντρώσεων της **αγγιοτενσίνης-II**.

Η **ακεταζολαμίδη**, αναστέλλει την καρβονική ανυδράση, με μείωση της έκκρισης H^+ και συνεπώς της συγκέντρωσης των H^+ . Έτσι **μειώνεται η επαναρρόφηση των HCO_3^{2-}** .

Επαναρρόφηση των διηθούμενων διττανθρακικών

- ▶ Στο άπω σωληνάριο **απουσιάζει η αυλική καρβονική ανυδράση IV** ώστε σε σχέση με το εγγύς η δυνατότητα επαναρρόφησης των HCO_3^- είναι περιορισμένη
- ▶ Σε περίπτωση που δεν υπάρχει η αναμενόμενη επαναρρόφησή τους στο εγγύς σωληνάριο, όπως π.χ. στην **εγγύς νεφροσωληναριακή οξέωση**, το άπω σωληνάριο αδυνατεί να επαναρροφήσει το σύνολο της αυξημένης ροής των HCO_3^- , με αποτέλεσμα την απώλειά τους στα ούρα και την **εμφάνιση μεταβολικής οξέωσης**.

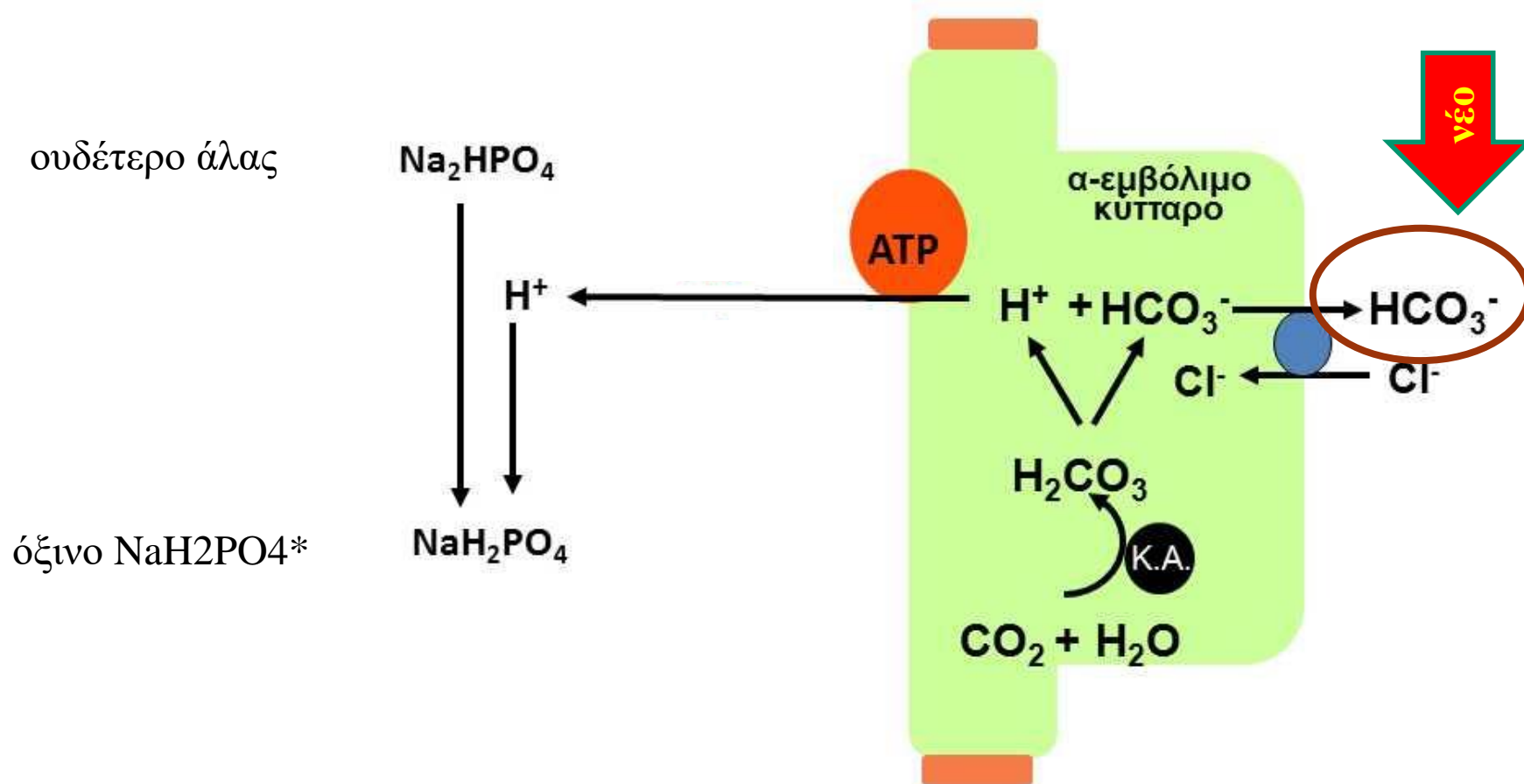


Τιτλοποιήσιμη οξύτητα



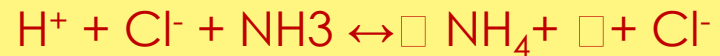
- ▶ Αναφέρεται στο **ρυθμιστικό διάλυμα $\text{HPO}_4^{2-}/\text{H}_2\text{PO}_4^-$** , το οποίο παίζει τον κύριο ρόλο του δέκτη των εκκρινόμενων H^+ στα εγγύς σωληνάρια.
- ▶ Ο φωσφόρος επανααρροφάται στα εγγύς σωληνάρια με συμμεταφορά με Na^+ , (3Na^+ μεταφέρονται μαζί με ένα μόριο HPO_4^{2-})

Έκκριση Τ.Α. και σχηματισμός «νέων» HCO_3^-



*Το όξινο φωσφορικό άλας, αποβάλλεται ως Τ.Α. .

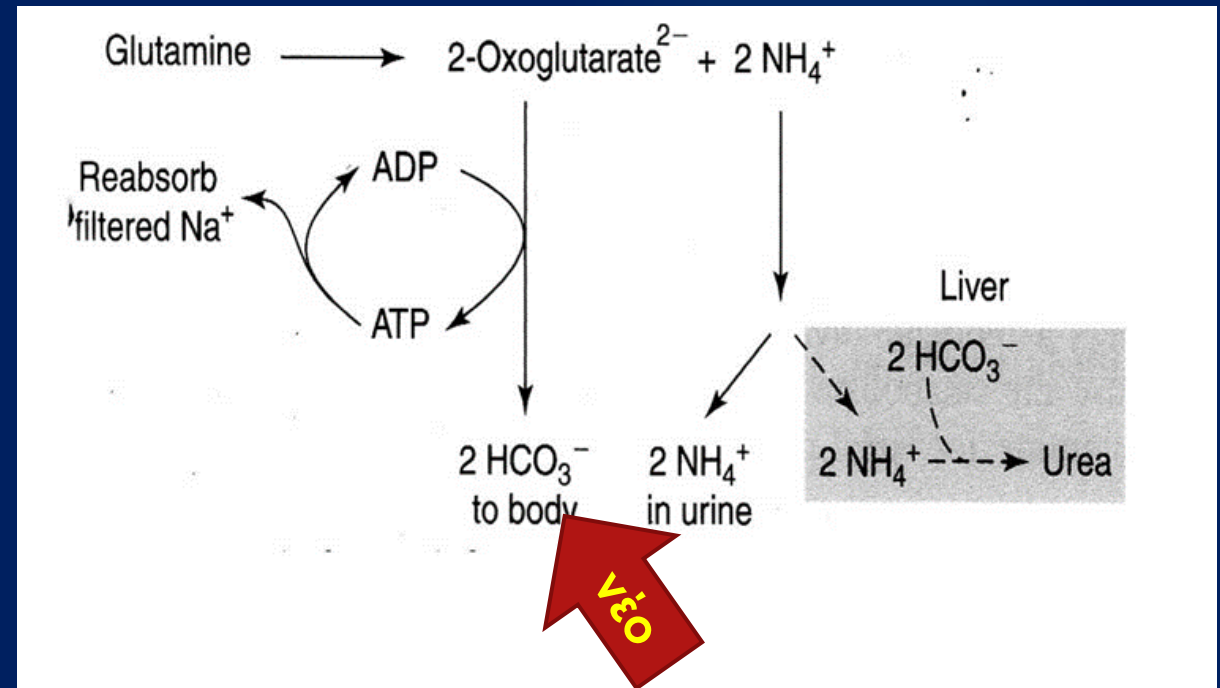
Αμμωνιογένεση και αποβολή NH_4^+



► βιοσύνθεση του NH_4^+ σε 3 στάδια,

1. πρόσληψη γλουταμίνης και την είσοδό της στα μιτοχόνδρια των κυττάρων των ΕΕΣ,
2. υδρόλυση από την γλουταμινάση προς σχηματισμό γλουταμικού και
3. τη μετατροπή του γλουταμικού στο ανιόν 2-οξογλουταρικό.

Εγγύς Εσπ. Σωλ.



Με αυτό το μηχανισμό αποβάλλονται τα 2/3 του συνολικού ποσού οξέος των ούρων.

Για κάθε mEq NH_4^+ εκκρινόμενου στα ούρα 1 mEq νέου HCO_3^- επιστρέφει στο αίμα.

Παράγοντες που μεταβάλλουν τη νεφρική αποβολή οξέος



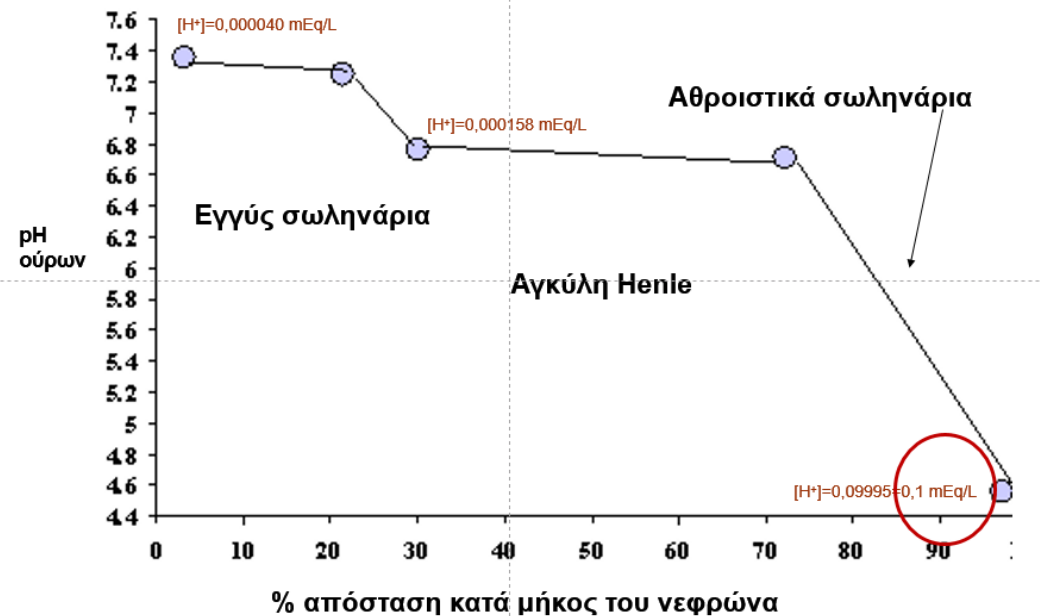
- ▶ Η **υποκαλιαιμία διεγείρει την επαναρρόφηση HCO_3^- και την αμμωνιογένεση** στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια, ενώ το αντίθετο προκαλεί η υπερκαλιαιμία.
 - ▶ Οι μηχανισμοί δεν είναι γνωστοί, μπορεί να συνδέονται με τις μεταβολές του ενδοκυττάριου pH.
- ▶ Η **υποκαλιαιμία** αυξάνει την έκφραση της $\text{H}^+-\text{K}^+-\text{ATPάση}$ στα εμβόλιμα κύτταρα και έτσι **διεγείρει την έκκριση H^+** .

Επισήμανση



- Ενώ στα **εγγύς** σωληνάρια επανααρροφάται το σύνολο σχεδόν των διηθούμενων HCO_3^- , στα **άπω** σωληνάρια τα ούρα οξινοποιούνται (αποβολή 50-70 mEq H^+ /24ωρο), με αποτέλεσμα να διατηρείται η οξεοβασική ισορροπία

Οξינוποίηση των ούρων





Επαναρρόφηση διττανθρακικών μετά από ένα φορτίο οξέος

- ▶ Η προσθήκη φορτίου οξέος ισοδυναμεί με **σημαντική απώλεια βάσεων**

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ	ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ
↑ PaCO ₂	Αναπνευστική οξέωση
Εξωγενής πρόσληψη οξέων	<ul style="list-style-type: none">• Δηλητηρίαση από σαλικυλικά• Μεθανόλη - Αιθυλενογλυκόλη
Παθολογική ενδογενής παραγωγή οξέων	<ul style="list-style-type: none">• Γαλακτική οξέωση• Διαβητική κετοξέωση
Απώλεια βάσεων	<ul style="list-style-type: none">• Διάρροιες• Εγγύς νεφροσωληναριακή οξέωση

Δίαιτα & Αμμωνιογένεση-αποβολή NH_4^+ στα ούρα

50-70 mmol H^+



- ▶ Σε Δυτικού τύπου δίαιτα, πλούσια σε ζωικά λευκώματα, ο μεταβολισμός των φωσφορικών και θεικών ενώσεων των τροφών οδηγεί σε παραγωγή **50-70 mmol H^+**

- ▶ εξουδετερώνονται από αντίστοιχη ποσότητα HCO_3^-
- ▶ Οι νεφροί, αναγεννούν την ποσότητα των HCO_3^- που έχει καταναλωθεί, εκκρίνοντας αντίστοιχη ποσότητα οξέος στα ούρα:
 - ▶ παραγωγή και απέκκριση ιόντων αμμωνίου (NH_4^+),

ΕΕΣ μεταβολισμός γλουταμίνης* σύγχρονη παραγωγή HCO_3^- .

η **υποκαλιαιμία διεγείρει** την αμμωνιογένεση & η **υπερκαλιαιμία** την αναστέλλει.

- ▶ απομάκρυνση τιτλοποιήσιμων οξέων (κυριότερο του P)



Επαναρρόφηση των διττανθρακικών μετά ένα φορτίο βάσης

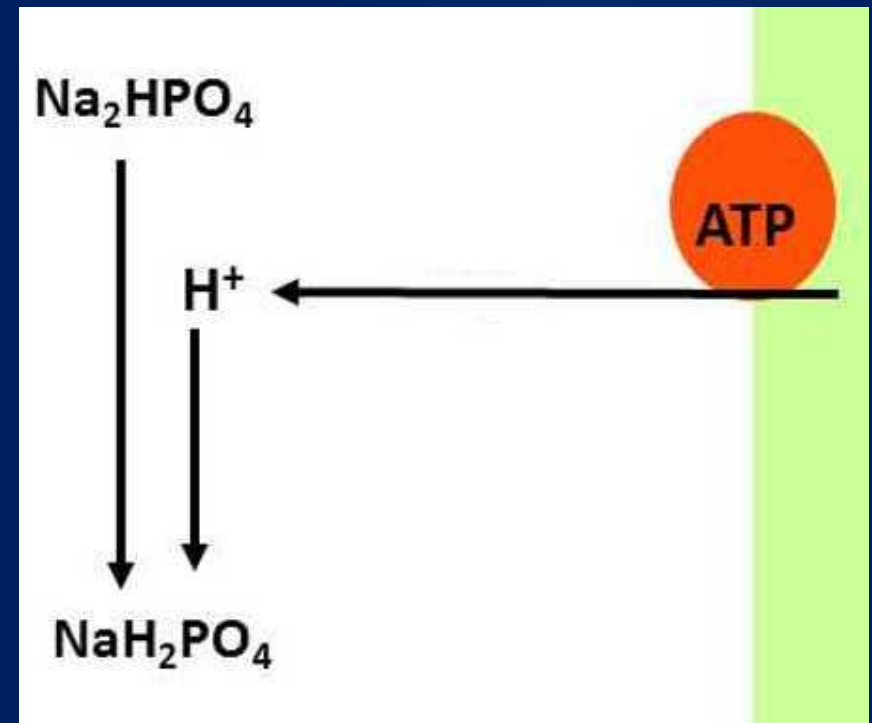
- ▶ Η προσθήκη φορτίου βάσης ισοδυναμεί με **σημαντική απώλεια οξέων**

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ	ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ
↓ PaCO ₂	Αναπνευστική αλκάλωση
Εξωγενής πρόσληψη βάσεων	<ul style="list-style-type: none">• Χορήγηση NaHCO₃
Απώλεια οξέων	<ul style="list-style-type: none">• Έμετοι• Υπεραλδοστερονισμός

Η **υπογκαιμία** και η **υποκαλιαιμία** συνιστούν παράγοντες συντήρησης της **αλκάλωσης**, που πρέπει να αντιμετωπίζονται για να επέρχεται η επιδιωκόμενη **διττανθρακουρία**.

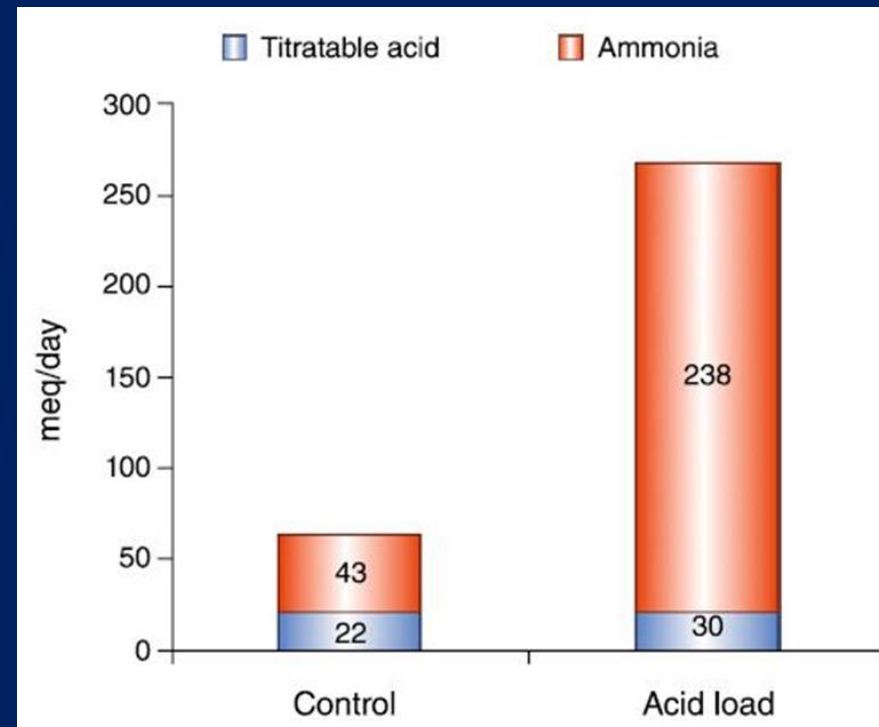
Τιτλοποιήσιμη οξύτητα **μετά από ένα φορτίο οξέος ή βάσης**

- ▶ **έκκριση του φωσφόρου στα ούρα**
 - ▶ η **οξέωση** μετά από ένα φορτίο οξέος **την αυξάνει**, ενώ
 - ▶ η **αλκάλωση** μετά από ένα φορτίο βάσης **την ελαττώνει**



Αμμωνιογένεση μετά από ένα φορτίο οξέος

- ▶ μετά από ένα φορτίο οξέος, η ικανότητα του νεφρικού σωληναρίου να αυξάνει, την παραγωγή και απέκκριση NH_4^+ είναι πολύ μεγαλύτερη από την αντίστοιχη δυνατότητα αύξησης της τιτλοποιήσιμης οξύτητας



Σχέση πνευμόνων και pH

Φαίνεται από δύο ισότητες:

$$PaCO_2 = \frac{V_{CO_2} \times 0,863}{V_A}$$

Εξίσωση του κυψελιδικού αερισμού

$$pH = 6,1 + \log \frac{HCO_3^-}{0,03 \times PaCO_2}$$

Εξίσωση Henderson-Hasselbach

V_{CO_2} : Παραγόμενο CO_2 οργανισμού (ml/min)
 V_A : Κυψελιδικός αερισμός (L/min)

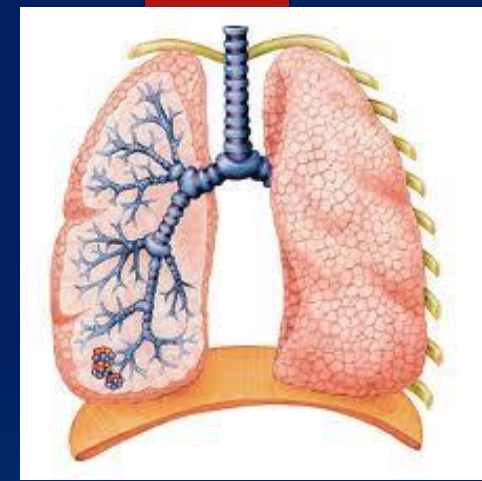
ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ Κ.

↓ pCO_2

↓ H^+ πλάσματος

Η Αύξηση του αερισμού (V_A) μειώνει την $PaCO_2$

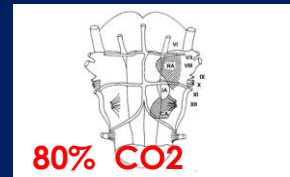
η σημασία του πνεύμονα ως αντιρροπιστικού οργάνου στην οξεοβασική ισορροπία;



► Η ρύθμιση στηρίζεται στα:

1. **κεντρικό ρυθμιστή:** αναπνευστικό κέντρο ,

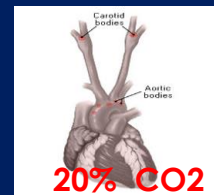
2. **Χημειοϋποδοχείς:** κεντρικοί



↓ της $P_{aO_2} < 50-55 \text{ mmHg}$

↑ P_{aCO_2} ↓ pH (ENY)

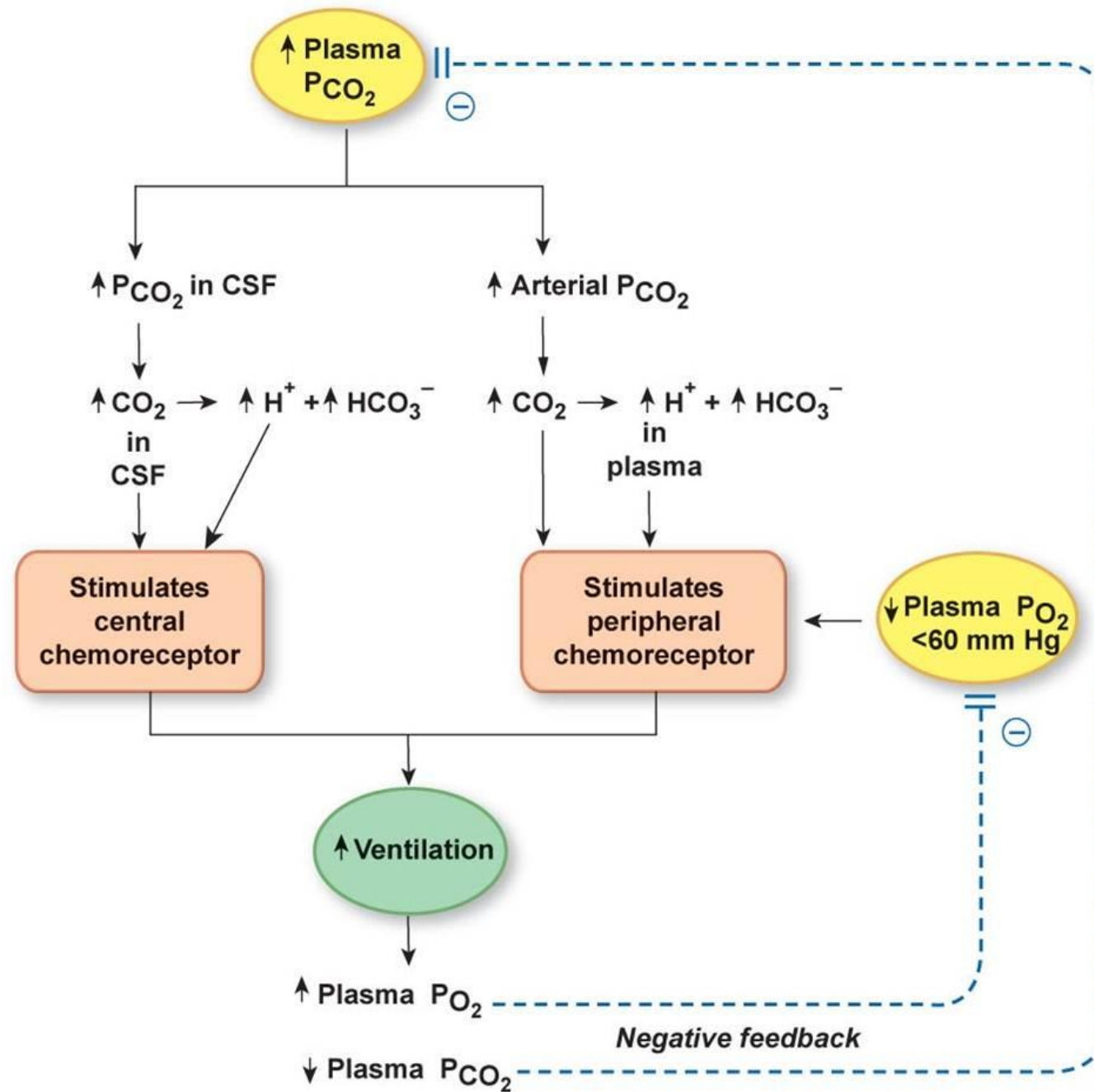
περιφερικοί



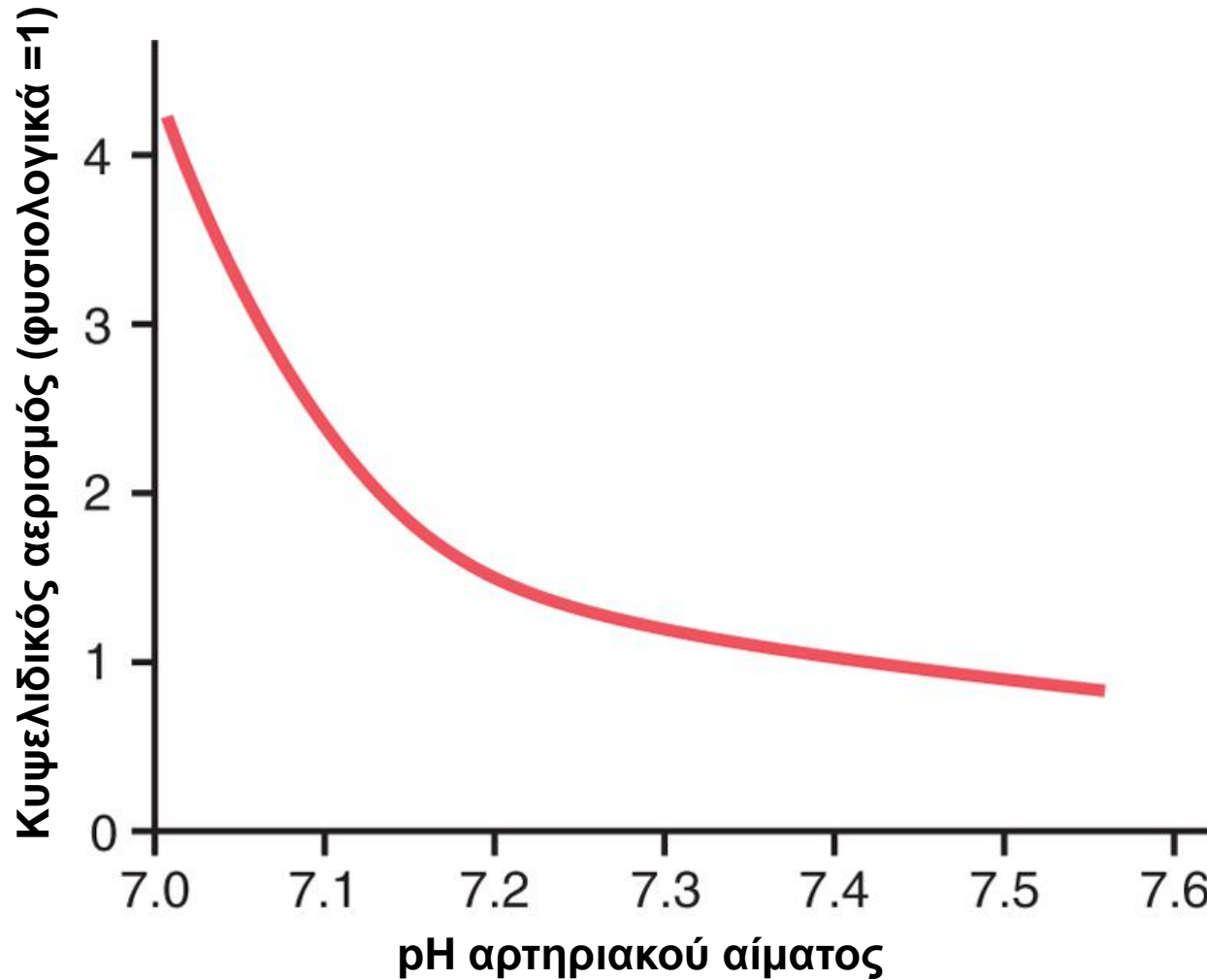
↑ P_{aCO_2} ↓ pH (ENY)

3. **αναπνευστική αντλία**

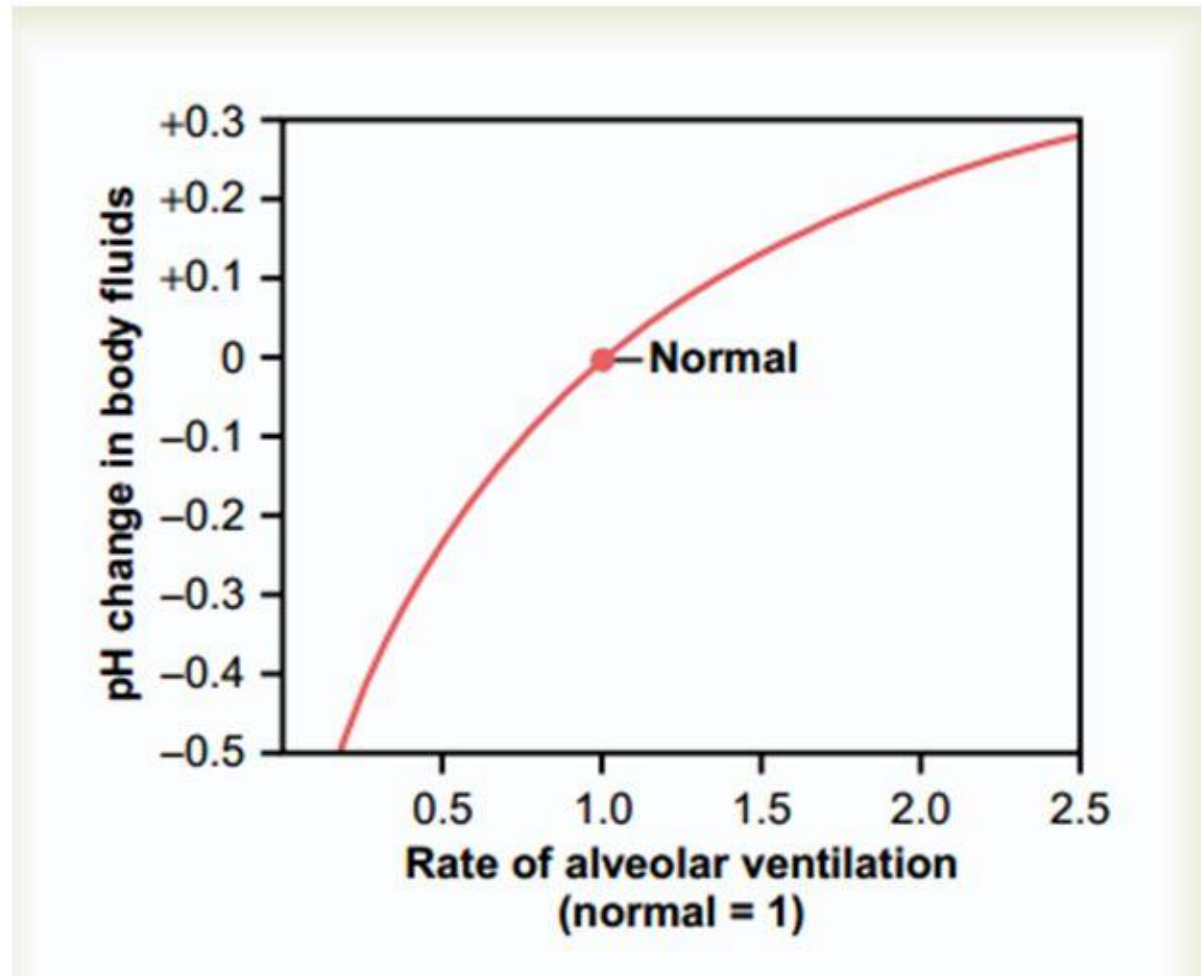
(εγκεφαλικά ημισφαίρια, στέλεχος, ΝΜ, φρενικό - μεσοπλεύρια ν., αναπνευστικοί μύες)



Αύξηση του pH διεγείρει τον κυψελιδικό αερισμό

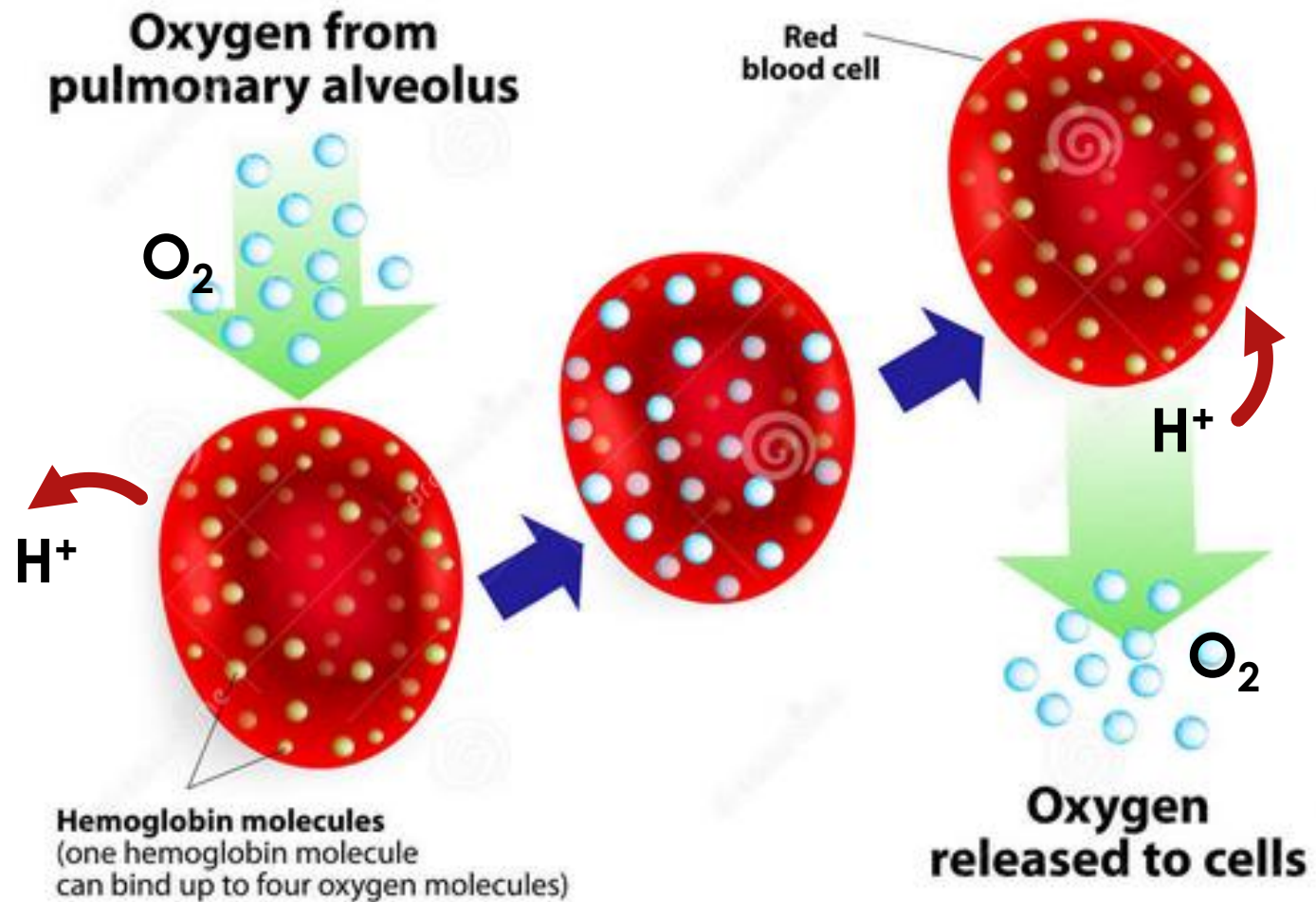


Increasing Alveolar Ventilation Decreases Extracellular Fluid Hydrogen Ion Concentration and Raises pH



Ρυθμιστικό σύστημα πρωτεϊνών* (Hb)

Όταν το H⁺Hb μόριο προσλαμβάνει O₂ από τους πνεύμονες, η Hb (λόγω μεγαλύτερης συγγένειας με το O₂) παίρνει το O₂ και απελευθερώνει H⁺, που συνδέεται με HCO₃⁻



Όταν η Hb απελευθερώνει O₂ δημιουργείται μεγάλη συγγένεια για τα H⁺

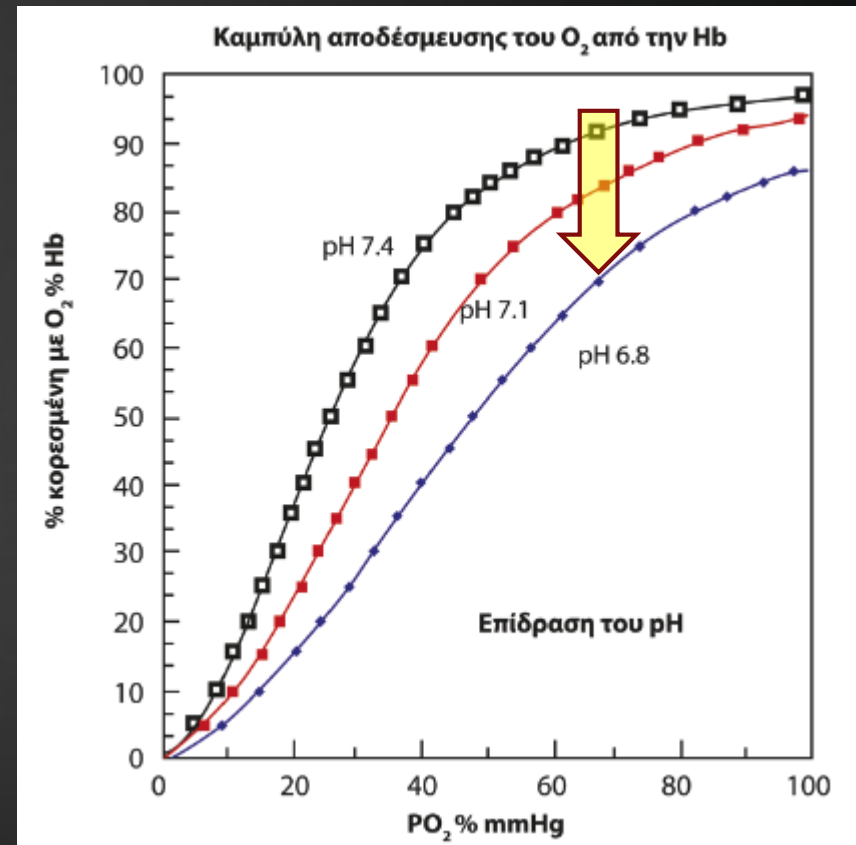
Αποτελούν το 75% της ρυθμιστικής ικανότητας του οργανισμού

Φαινόμενο Bohr



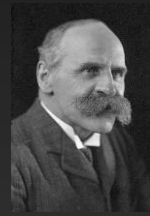
1904

- ▶ η μείωση του pH οδηγεί σε μικρότερη συγγένεια της Hb με το O₂.
- ▶ Δηλαδή η μείωση του pH των ιστών (ή η αύξηση του CO₂) αυξάνει την αποδέσμευση του O₂ από την Hb, επιτρέποντας τον ιστό να λάβει περισσότερο O₂.
- ▶ Δηλαδή το φαινόμενο Bohr είναι μία σημαντική προσαρμογή, όπου **όσο αυξάνει η οξύτητα στους ιστούς εξαιτίας του μεταβολισμού, αυξάνει και η απόδοση O₂ σ' αυτούς.**



Σχέση pH και κορεσμού Hb με O₂

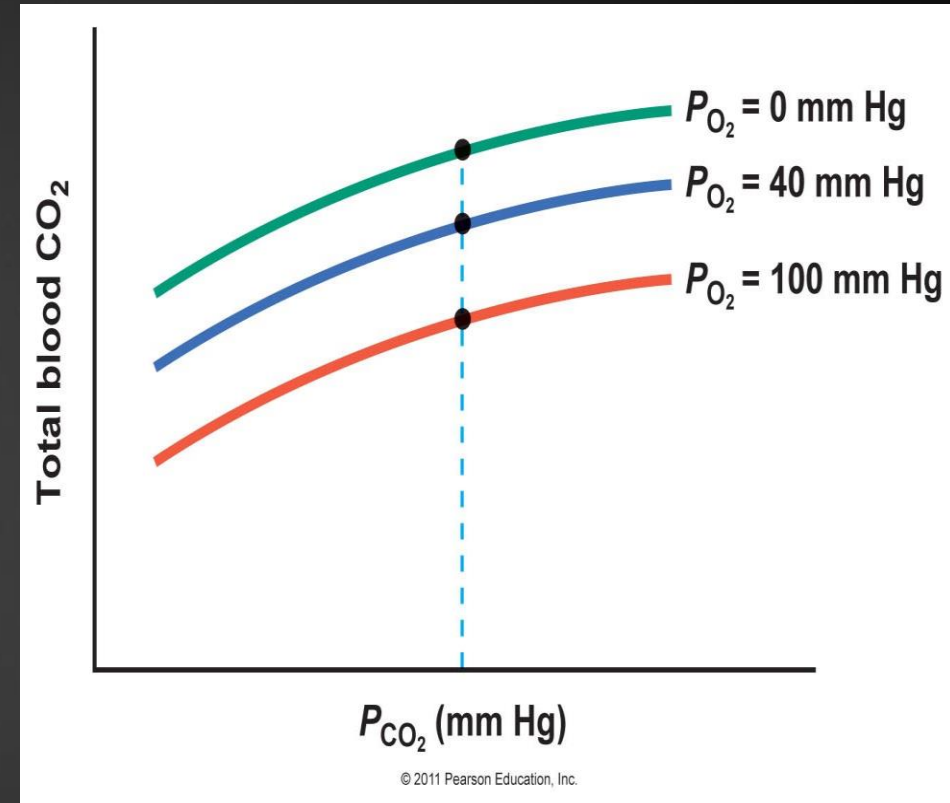
Φαινόμενο Haldane



The Haldane effect

1914

- ▶ η Hb έχει τη δυνατότητα να μεταφέρει O_2 και CO_2 ταυτόχρονα, όμως η παρουσία του ενός αερίου μειώνει τη δύναμη σύνδεσης με το άλλο, φαινόμενο **Haldane**.
- ▶ η ποσότητα CO_2 που μεταφέρεται με την Hb επηρεάζεται από την P_{aO_2} , διευκολύνοντας την απελευθέρωση CO_2 από την Hb.



Το O_2 επηρεάζει τη σύνδεση της Hb με το CO_2

όταν η P_{O_2} μειώνεται, (όπως σε ΧΑΠ), το CO_2 δεν απελευθερώνεται από την Hb, ώστε αυτή δεν είναι πιθανό να συνδεθεί με O_2 και συνεπώς να επιταθεί η ελαττωμένη παροχή O_2 στους ιστούς.

Επισημάνσεις

Important
Message



- ✓ Το **διττανθρακικό** είναι το σημαντικότερο ρυθμιστικό σύστημα του εξωκυττάριου χώρου παρά το ότι έχει $pK = 6,1$ (διότι είναι ανοικτό και άφθονο)
- ✓ Οι **πρωτεΐνες** είναι το σημαντικότερο ρυθμιστικό σύστημα του οργανισμού, εξαιτίας της μεγάλης τους συγκέντρωσης (καλύπτουν τα 3/4 της ρυθμιστικής ικανότητας), ενδοκυττάρια (-Hb, λευκώματα) και εξωκυττάρια (λευκωματίνη)
- ✓ Τα **οστά** μπορούν και λειτουργούν ως ρυθμιστικά συστήματα διαμέσου ιοντικής ανταλλαγής (διαλυμένο HCO_3^-) ή λύσης των κρυστάλλων τους (απελευθέρωση CO_3^{2-})

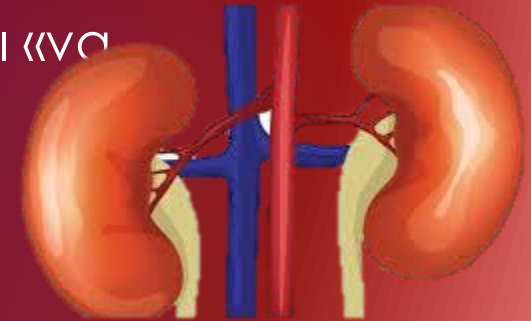


Επισημάνσεις

Important
Message



- ✓ Ο **ρόλος των νεφρών** στο θέμα της οξεοβασικής ισορροπίας είναι «να διατηρούν ένα ικανοποιητικό επίπεδο HCO_3^- στα υγρά του οργανισμού»
- ✓ Οι **πνεύμονες** ασκούν τις επιδράσεις τους στην οξεοβασική ισορροπία διαμέσου των επιπέδων του CO_2 του αίματος.
- ✓ Το **αναπνευστικό σύστημα** είναι υπεύθυνο για τη διατήρηση της PaCO_2 στα φυσιολογικά όρια προσαρμόζοντας τον κυψελιδικό αερισμό στις ανάγκες παραγωγής CO_2 .



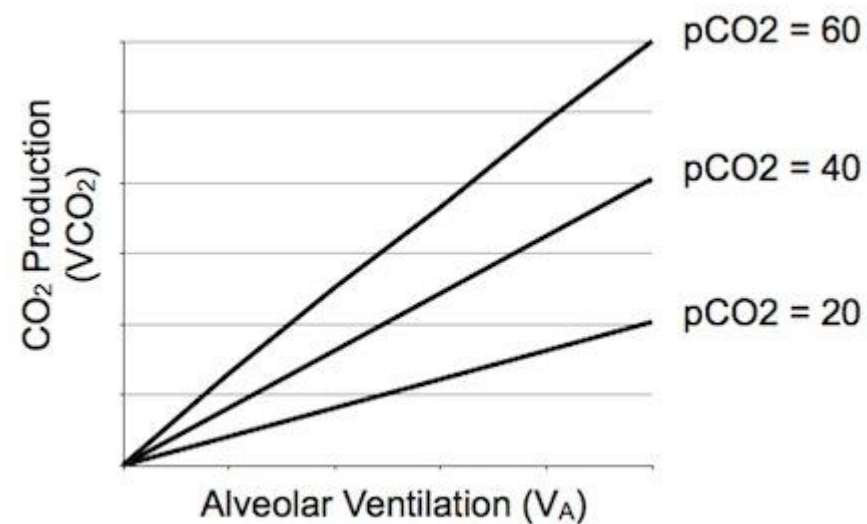
... έκανε Jogging καθημερινά (3 χιλιόμετρα).
Μετά από **7 min** και στο τέλος των πρώτων **1.500** μέτρων είχε **2πλασιασμό των αναπνοών/λεπτό.**

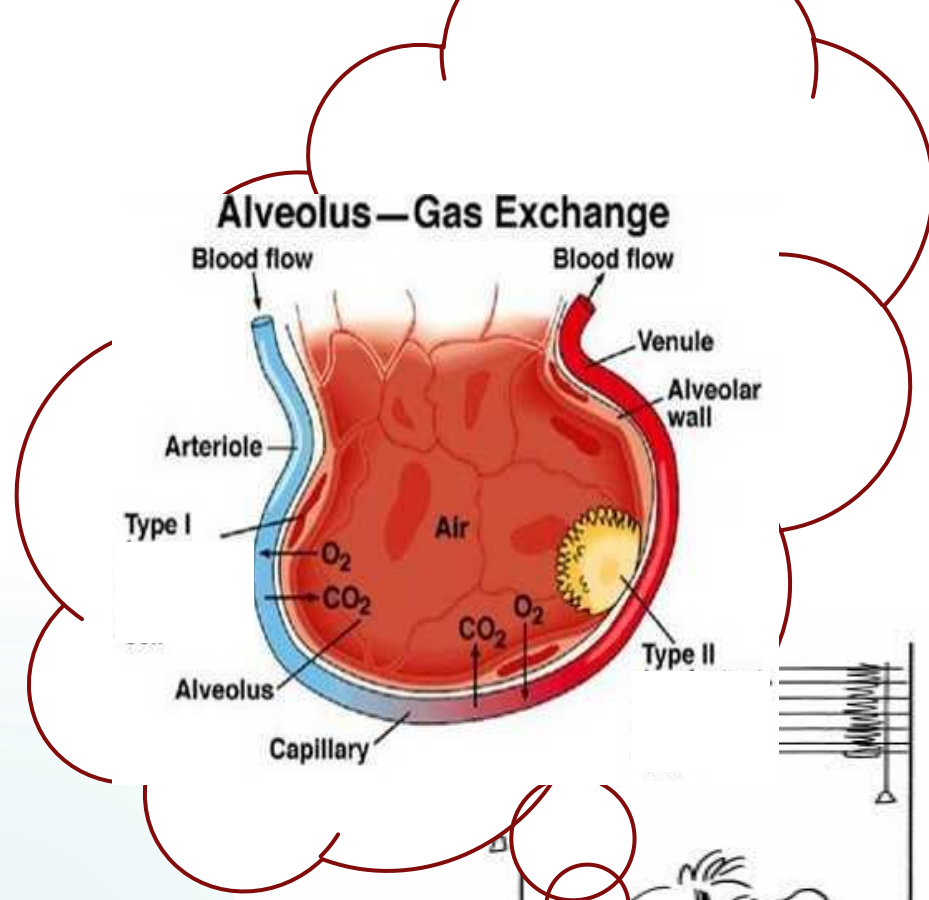
Αισθάνονταν καλά χωρίς δυσκολία να συνεχίσει και να συμπληρώσει το υπόλοιπο μισό της διαδρομής.

Στα 1.500 μέτρα, τι θα περιμένατε να είχε στα αέρια αίματος;

- α) Φυσιολογική P_aCO_2 και pH;
- β) Χαμηλή P_aCO_2 και υψηλό pH;
- γ) Υψηλή P_aCO_2 και χαμηλό pH;
- δ) Χαμηλή P_aCO_2 και χαμηλό pH;
- ε) Χαμηλό pH και υψηλή ή χαμηλή P_aCO_2 ανάλογα με τον tidal όγκο;

α) Φυσιολογική P_aCO_2 και pH;





"I wasn't daydreaming, I was buffering."