AL-Manara University
Faculty of pharmacy

POTASSIUM AND ACID-BASE BALANCE

Lecture 10

Dr.Rama IBRAHIM
PhD Paris-11 university
2023-2024

IMPORTANCE OF POTASSIUM

- تعتبر اضطرابات البوتاسيوم من المشاكل الشائعة في الممارسة السريرية.
- يلعب البوتاسيوم دوراً جوهرياً في تحديد كمون الراحة Resting membrane potential لغشاء الخلية.
- وبالتالي في حال التبدلات في المستويات البلاسمية للبوتاسيوم, فإن الخلايا التي تعمل بالاستثارة Excitable cells مثل العضلات والأعصاب لن تستجيب بشكل سوي للمنبهات.
- في عضلة القلب (الحاوية على عضلات وأعصاب تعمل بالاستثارة) قد تكون نتائج تبدلات البوتاسيوم قاتلة, مثل حدوث اللانظميات القلبية.

- **In the heart (which is largely muscle and nerve), the consequences can be fatal, e.g. arrhythmias.**

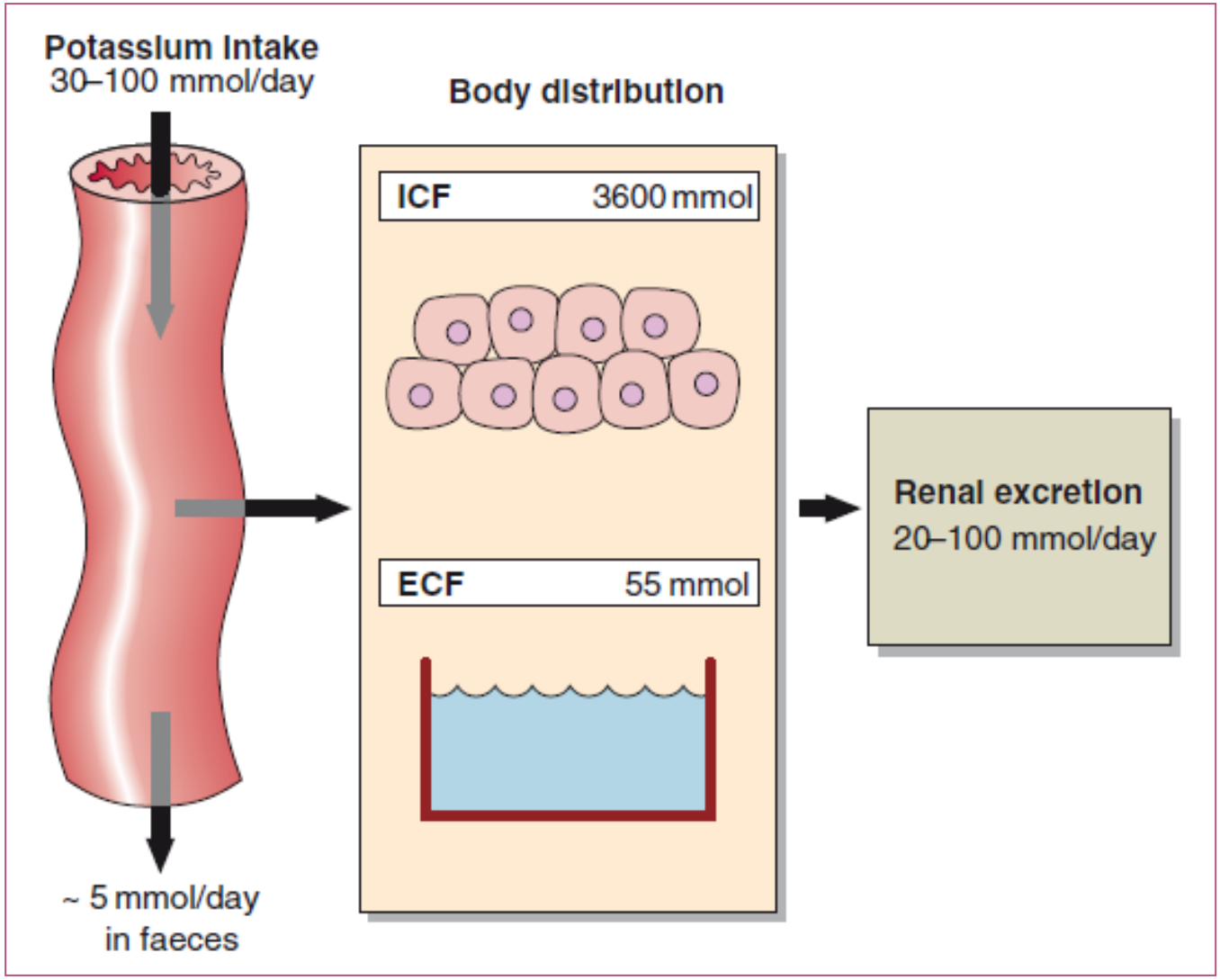
POTASSIUM BALANCE

- تتواجد كامل كمية البوتاسيوم تقريباً (98%) داخل الخلية.
- يبلغ تركيز البوتاسيوم داخل الخلوي حوالي 140ميليمول/ل, بينما تتراوح القيم السوية المصلية ضمن نطاق ضيق (3.5 - 5 ميليمول/ل).
- **يتراوح الوارد اليومي من البوتاسيوم بين 30-100 ميلي مول/يوم, ويكون الإطراح البولي مكافئاً تقريباً للكمية الواردة.**
- **العاملين الأكثر تأثيراً على الإطراح البولي للبوتاسيوم:**

1. معدل الرشح الكبيبي GFR.
2. التراكيز البلاسمية للبوتاسيوم.

- تطرح كمية قليلة جداً من K+ (5 ميليمول/يوم) عن طريق الأمعاء.
- يختل توازن البوتاسيوم في الجسم لدى حدوث **اضطراب في الكميات الواردة و/أو الكميات المطروحة. كما يمكن أن يتأثر توازن البوتاسيوم من خلال إعادة توزيعه في الجسم Redistribution of potassium** (مثال: في حال الأذيات النسيجية, سيتحرر محتوى الخلية بمافيه من K+ إلى الحيز خارج الخلوي, مما يؤدي إلى ارتفاع المستويات البلاسمية ل K+ التي قد تكون خطيرة).

Potassium balance



HYPERKALAEMIA

PATHOPHYSIOLOGY الإمراضية

- يعد ارتفاع بوتاسيوم الدم من اضطرابات الكهارل الشائعة في الممارسة السريرية والتي تتطلب تدخلاً سريعاً.

- يعتبر ارتفاع بوتاسيوم الدم الشديد (أكثر من 7 ميلي مول/ل), مهدداً للحياة مباشرةً ويجب أن يتم التعامل معه كأولوية, حيث يمكن أن يؤدي إلى توقف القلب. كما يؤدي ارتفاع البوتاسيوم إلى ضعف عضلي muscle weakness و المذل (الخدران) paraesthesia.

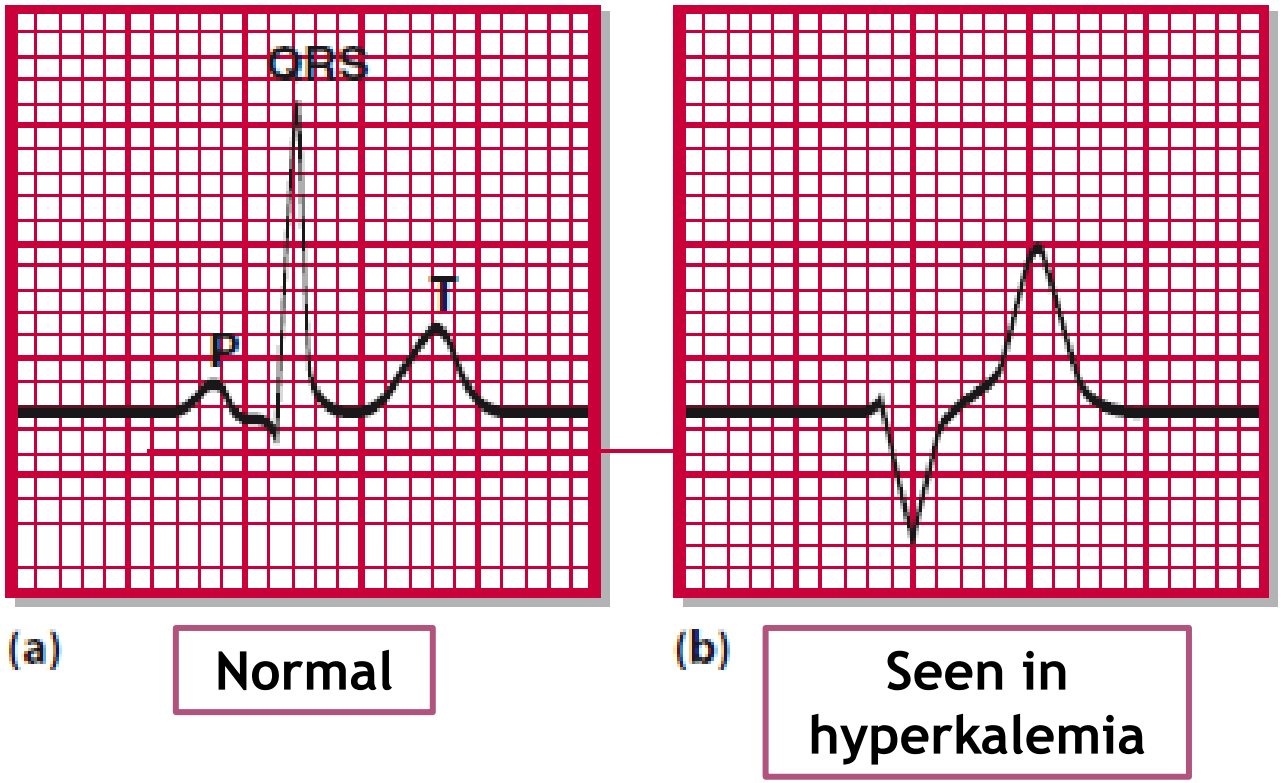
- **<u>يحدث ارتفاع بوتاسيوم الدم كنتيجة لأحد الأسباب التالية:</u>**

a) زيادة الوارد Increased intake.

b) نقصان الإطراح Decreased excretion.

c) إعادة التوزيع إلى خارج الخلايا Redistribution out of cells.

ECG changes seen in hyperkalaemia include the classic tall ‘tented’ T-waves and widening of the QRS complex, reflecting altered myocardial contractility.



a) زيادة الوارد Increased intake:

❖ قد يحدث ارتفاع بوتاسيوم الدم نتيجة لعدم تقدير الكميات الواردة منه بشكل جيد, كما في الحالات التالية:

1. تناول **الأدوية الغموية** المتواجدة بشكل أملاح للبوتاسيوم.
2. **إعطاء بوتاسيوم بالتسريب الوريدي** بكميات كبيرة: يجب ألا تزيد الكميات المعطاة بالتسريب الوريدي عن 20 ميليمول/ساعة إلا في الحالات الشديدة.
3. **نقل دم محفوظ لفترات طويلة:** حيث أن البوتاسيوم الموجود في كريات الدم الحمراء يخرج إلى البلاسما بحسب مدروج التركيز. يمكن تجنب هذه المشكلة من خلال نقل دم طازج (محفوظ لأقل من 5 أيام), أو من خلال إجراء مايسمى بغسيل الكريات الحمراء لتخليصها من البوتاسيوم قبل نقل الدم.

b) إعادة توزيعه خارج الخلايا Redistribution out of cells:

1. ***تحرر البوتاسيوم من الخلايا المتخربة:***

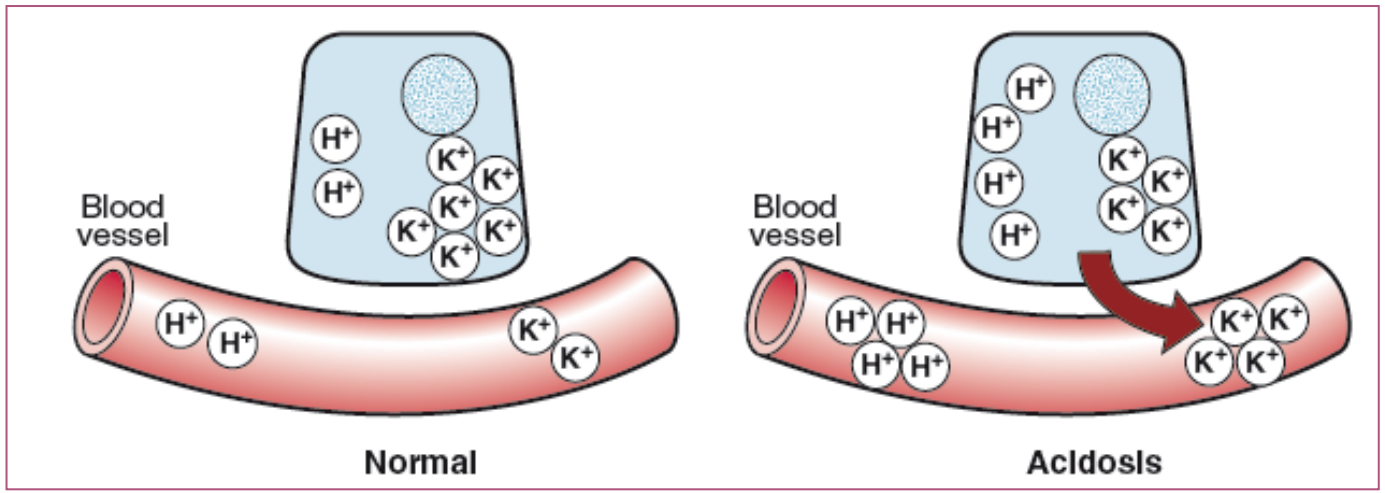
تبلغ مستويات K+ داخل الخلوية حوالي 20 ضعف مستوياته خارج الخلوية, ولذلك فإن تحرره من الخلايا سيسبب ارتفاع كبير في مستوياته البلاسمية. يحدث تحرر K+ نتيجة لتخرب الخلايا في بعض الحالات مثل داء الربيدات rhabdomyolysis الذي تتخرب فيه العضلات الهيكلية, الرضوض الشديدة, أو بشكل نادر في حالة متلازمة انحلال الخلايا الورمية Tumour lysis syndrome التي تتعرض فيها الخلايا الورمية للانحلال.

2. ***نقص الانسولين Insulin deficiency:***

يحرض الأنسولين على قبط البوتاسيوم من قبل الخلايا, وبالتالي يلعب دوراً جوهرياً في تخفيض مستويات K+ البلاسمية. في حال العوز الشديد للأنسولين أو الحالات الشديدة لمقاومة الخلايا لفعله (كما في حالة الحماض الكيتوني) يمكن أن يتطور ارتفاع بوتاسيوم الدم.

3. ***الحماض الاستقلابي Metabolic acidosis:***

لدى ارتفاع مستويات البروتونات المصلية في حالة الحماض الاستقلابي فإنه سيدخل إلى الخلايا مزيحاً بالمقابل شوارد بوتاسيوم إلى خارج الخلية بهدف المحافظة على تعادل الشحنة الموجبة على جانبي غشاء الخلية.



4. ***ارتفاع بوتاسيوم الدم الكاذب Pseudohyperkalaemia:***

يشير ذلك إلى ارتفاع تركيز البوتاسيوم نتيجة لخروجه من الخلية أثناء أو بعد بزل الوريد.

من أكثر أسباب هذه الظاهرة شيوعاً:

a. إطالة مدة تثفيل عينة الدم.
b. انحلال عينة الدم بعد أخذها.
c. ازدياد عدد الصفيحات و/أو كريات الدم البيضاء.

5. ***شلل فرط بوتاسيوم الدم الدوري Hyperkalaemic periodic paralysis:***

وهو مرض وراثي عائلي نادر من النوع الجسمي السائد.

يتميز بحدوث هجمات متكررة من الضعف العضلي والشلل, وغالباً ماتتحرض لدى الراحة بعد الجهد.

c) نقصان الإطراح Decreased excretion:

❖ في الممارسة السريرية, إن معظم المرضى الذين يعانون من ارتفاع بوتاسيوم الدم يكون لديهم انخفاض في معدل الرشح الكبيبي GFR.

1. الفشل الكلوي Renal failure:

في حال انخفاض معدل الرشح الكبيبي ستكون الكلية غير قادرة على إطراح K+ (يعتبر ارتفاع بوتاسيوم الدم أحد خصائص انخفاض GFR). تتفاقم هذه الحالة بحدوث حماض استقلابي.

2. انخفاض إفراز الألدوستيرون Hypoaldosteronism:

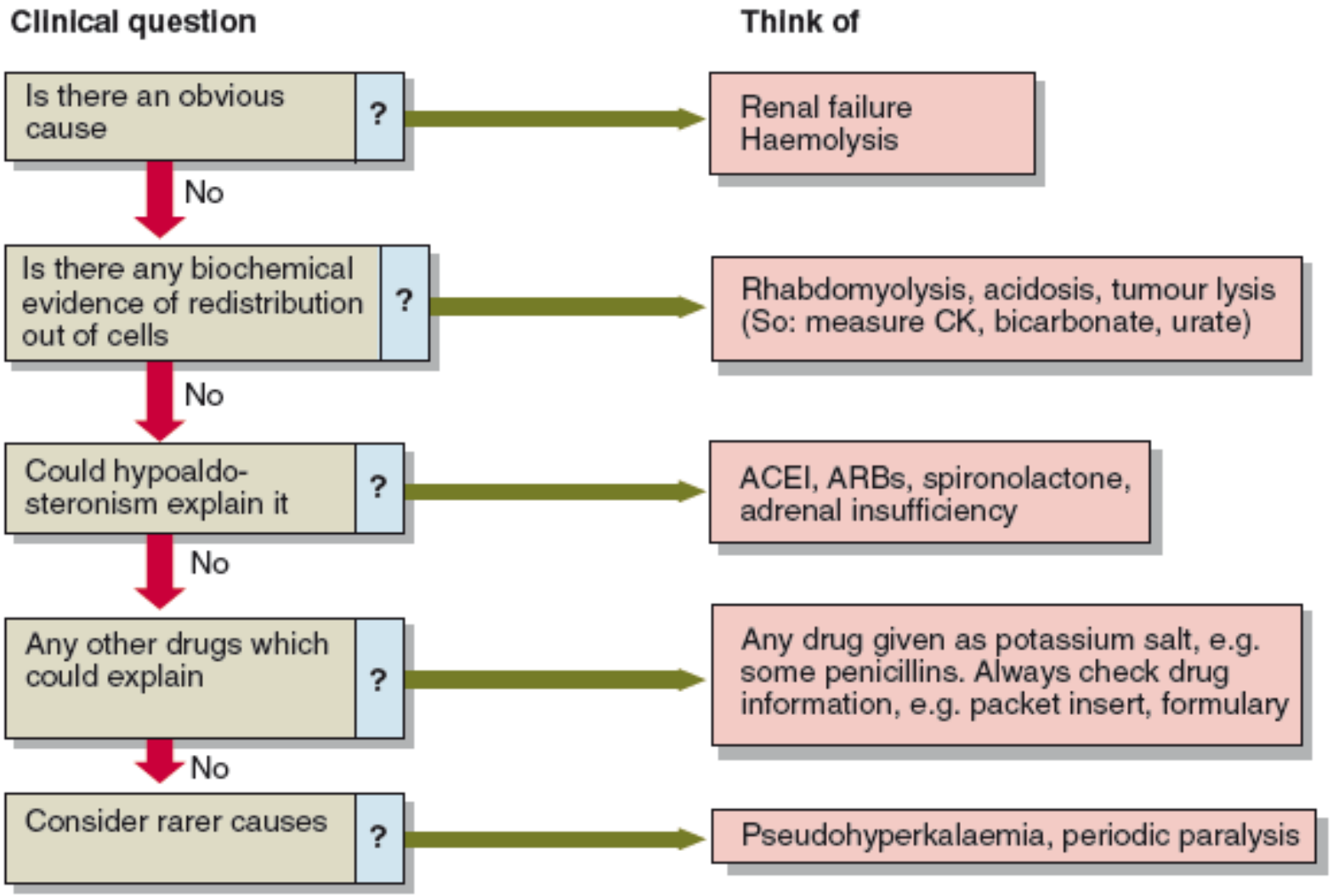
يحرض الألدوستيرون عود امتصاص Na+ من النبيب البولي البعيد مقابل إطراح كل من K+ و H+ . وبالتالي فإن عوز الالدوستيرون, مقاومة فعله أو مناهضاته ستؤدي إلى إطراح الصوديوم, مما سيسبب احتباس كل من K+ وH+.

❖ في الممارسة السريرية, يشاهد انخفاض فعل الألدوستيرون في الحالات التالية:

✓يشاهد بشكل شائع لدى استخدام مثبطات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) و حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين (ARBs) المستخدمة لارتفاع الضغط. كما يشاهد لدى استخدام السبيرونولاكتون وغيره من المدرات الحافظة للبوتاسيوم التي تناهض فعل الالدوستيرون.

✓يشاهد انخفاض الألدوستيرون بشكل أقل شيوعاً في حالة قصور الغدة الكظرية adrenal insufficiency.

The evaluation of hyperkalaemia



المعالجة TREATMENT

- **الكالسوم:** يعطى الكالسيوم على شكل كالسيوم غلوكونات أو كالسيوم كلورايد من أجل معاكسة تأثير البوتاسيوم على كمون الراحة الغشائي للخلايا العصبية والعضلية.

- **الأنسولين والغلوكوز:** يعطى الأنسولين والغلوكوز لتحريض قبط البوتاسيوم من قبل الخلايا العضلية.

- **يجب تحري أسباب انخفاض GFR ومعالجته إن أمكن.** إذا لم يكن بالإمكان تصحيح حالة انخفاض GFR, يمكن أن يحتاج المريض إلى إجراء **غسيل كلوي إسعافي.**

SUMMARY

- Most potassium in the body is intracellular.
- The commonest cause of hyperkalaemia is renal impairment.
- Severe hyperkalaemia is immediately life-threatening and death may occur with no clinical warning signs.
- Sometimes hyperkalaemia is artefactual – pseudohyperkalaemia.

HYPOKALAEMIA

PATHOPHYSIOLOGY الإمراضية

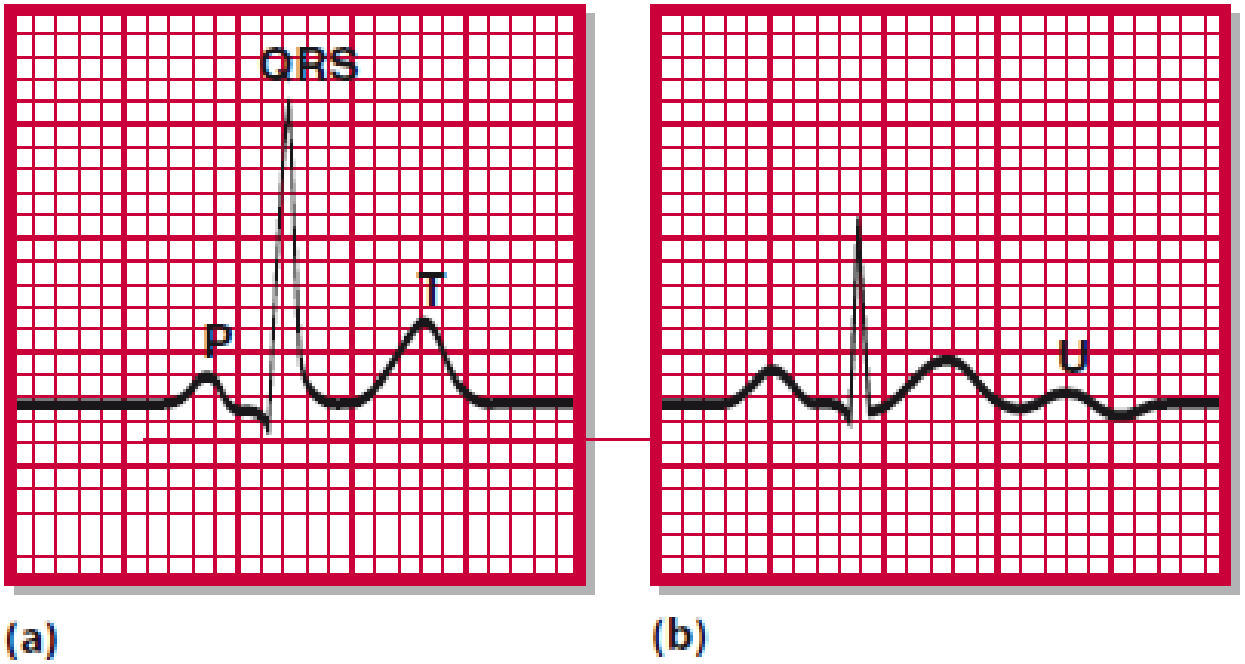
- كما في ارتفاع بوتاسيوم الدم, تشاهد النتائج السريرية لانخفاض بوتاسيوم الدم Hypokalaemia على النسج القابلة للاستثارة 'excitable' tissues مثل الأعصاب والعضلات.

- تتمثل أعراض انخفاض بوتاسيوم الدم بحدوث ضعف عضلي muscle weakness, ضعف المنعكسات hyporeflexia واضطراب نظم القلب cardiac arrhythmias.

- **<u>يحدث انخفاض بوتاسيوم الدم كنتيجة لأحد الأسباب التالية:</u>**

a) انخفاض الوارد Reduced intake.
b) زيادة الإطراح Increased excretion (أكثر شيوعاً).
c) إعادة التوزيع إلى داخل الخلايا Redistribution into cells.

تتمثل تبدلات مخطط كهربائية القلب المشاهدة في حالة انخفاض بوتاسيوم الدم: **تسطح الموجة T, وظهور موجات U** بارزة في جميع الخيوط.



a) انخفاض الوارد Reduced intake:

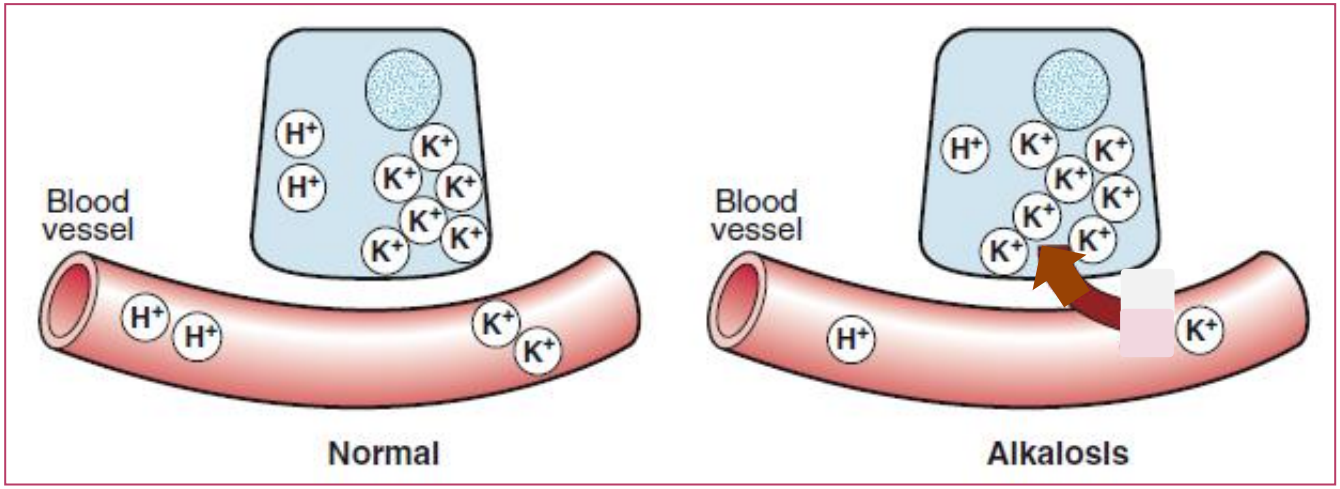
- نادراً مايحدث انخفاض بوتاسيوم الدم كنتيجة لنقص الوارد منه, نظراً لتواجد البوتاسيوم بكميات كبيرة في اللحوم, الفواكه وبعض الخضروات.
- إلا أنه يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار في حال اتباع حميات غذائية قاسية بهدف خسارة الوزن بشكل سريع.

b) إعادة توزيعه داخل الخلايا:

- يشاهد انخفاض بوتاسيوم الدم كنتيجة لإدخاله إلى الخلايا في الحالات التالية:

1. ***المعالجة بالأنسولين:*** كما ذكرنا سابقاً, يحرض الأنسولين على القبط الخلوي للبوتاسيوم, وبالتالي فإن المعالجة بالأنسولين (كما في حال معالجة الحماض الكيتوني) قد تؤدي إلى خطر انخفاض بوتاسيوم الدم.

2. ***القلونة الاستقلابية Metabolic alkalosis:*** يحدث انخفاض بوتاسيوم الدم في حالة القلونة الاستقلابية كنتيجة للعلاقة المتبادلة بين +K و +H. حيث أنه نتيجة لانخفاض مستويات +H في الدم, سيخرج +H من الخلية مقابل دخول شوارد +K إليها للمحافظة على توازن الشحنة.



3. ***إعادة التغذية Refeeding:*** تحدث عندما يتم إعطاء شخص صائم لفترات طويلة غذاء عالي الكربوهيدرات. سيحدث إفراز عالي وسريع للأنسولين, مما سيؤدي إلى انخفاض مستويات الفوسفات, المغنيزيوم والبوتاسيوم كنتيجة لزيادة قبطها الخلوي المحرض بالأنسولين.

4. ***ناهضات بيتا B-Agonism:*** يؤدي التوتر أو الاجهاد الفيزيزلوجي الحاد إلى دخول البوتاسيوم إلى داخل الخلايا, كنتيجة لإفراز الكاتيكولامينات catecholamines والتي ستؤثر على مستقبلات B2. إن ناهضات بيتا الأخرى مثل السالبوتامول salbutamol (المستخدم في حالات الربو) أو الدوبوتامين dobutamine (المستخدم في حالة قصور القلب) لها نفس التأثير على البوتاسوم.

5. ***معالجة الأنيميا Treatment of anaemia:*** إن علاج فقر الدم ضخم الأرومات megaloblastic anaemia بالفوليك أسيد أو فيتامين B12 سيؤدي إلى هبوط بوتاسيوم الدم خلال الأيام الأولى من العلاج كنتيجة لقبطه من قبل كريات الدم الحمراء المصنعة حديثاً.

6. ***شلل انخفاض بوتاسيوم الدم الدوري Hypokalaemic periodic paralysis:*** يمكن أن تكون موروثة (كصفة جسمية سائدة), حيث يتحرض بالراحة بعد الجهد العضلي. وقد تكون مكتسبة نتيجة لتسمم الدرق Thyrotoxicosis (من المحتمل أن تكون بسبب زيادة الحساسية للكاتيكولأمينات).

c) زيادة الإطراح Increased loss:

1. **من السبيل الهضمي Gastrointestinal:**

السبب الأكثر شيوعاً هو حالات الإقياء والاسهال. لدى الإصابة بالكوليرا, قد يتجاوز الفقد اليومي للبوتاسيوم من السبيل الهضمي 100 ميلي مول (يكون حوالي 5 ميلي مول في الحالة الطبيعية). بشكل أقل شيوعاً, يؤدي تناول المسهلات بشكل مزمن إلى زيادة إطرح البوتاسيوم.

2) **من السبيل البولي Urinary:**

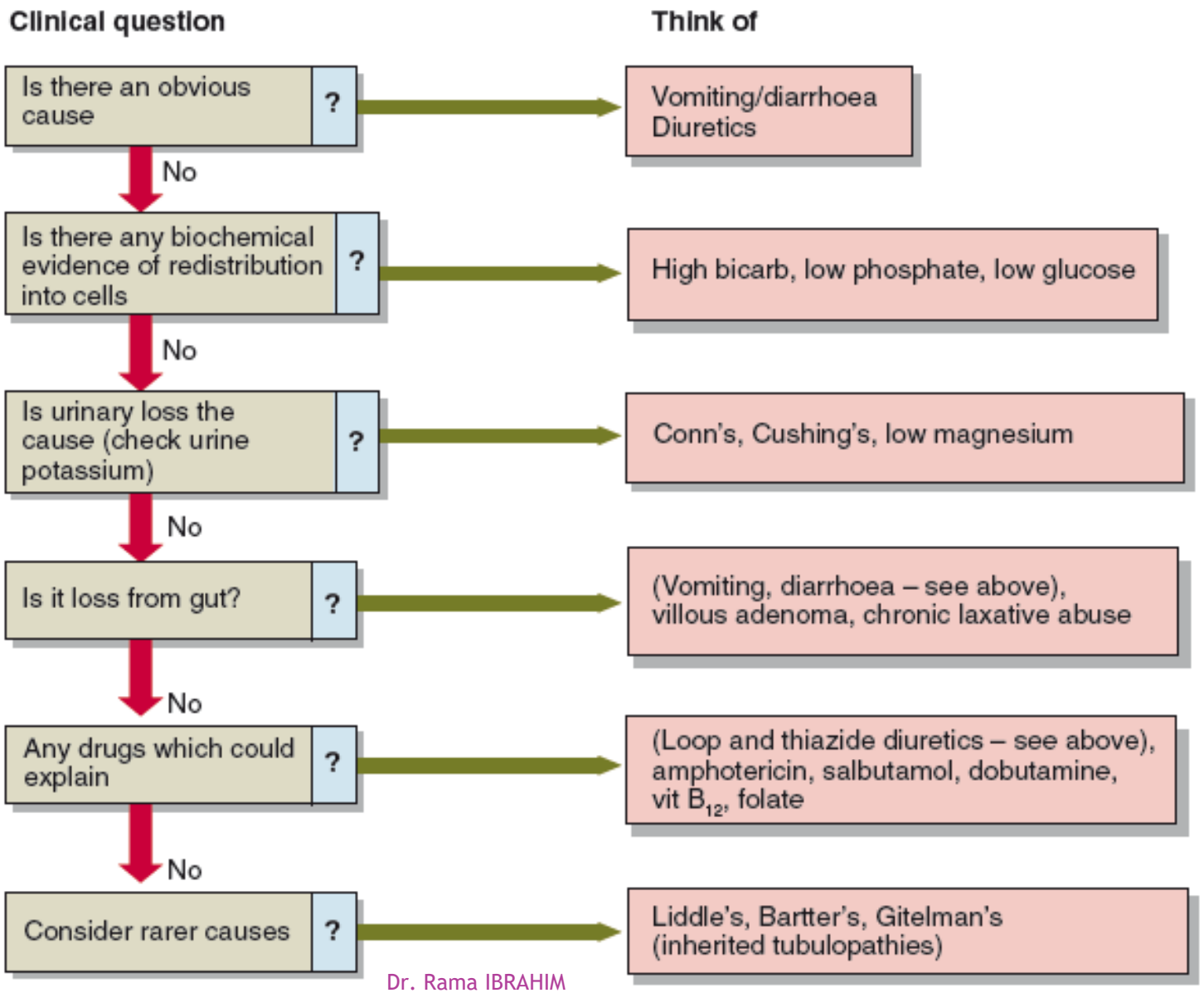
- ✓ **المدرات Diuretics:** تسبب كل من مدرات العروة loop diuretics والمدرات التيازيدية thiazide diuretics انخفاض بوتاسيوم الدم. يحدث ذلك نتيجة عدد من الآليات من بينها, زيادة تدفق الماء والصوديوم إلى مكان إفراز البوتاسيوم في النبيب البولي البعيد, أو كنتيجة لافراز الألدوستيرون المحرض بانخفاض حجم الدم, كما أن مدرات العروة قد تتداخل مع إعادة امتصاص البوتاسيوم على مستوى عروة هانلي.

✓ ***زيادة القشرانيات المعدنية Mineralocorticoid excess:***
تملك العديد من الجزيئات الستيروئيدية تأثير القشرانيات المعدنية, حيث أنها تزيد عود امتصاص الصوديوم مقابل إطراح شوارد البوتاسيوم والهيدروجين على مستوى النبيب البعيد, مسبباً انخفاض بوتاسيوم الدم (مثل متلازمة كون أو كوشينغ...).

✓ ***انخفاض مغنيزيوم الدم Hypomagnesaemia :*** يؤدي انخفاض مغنيزيوم الدم إلى هبوط في بوتاسيوم الدم كنتيجة لفشل الامتصاص النبيبي الكلوي. لايشاهد هذا التأثير إلا لدى انخفاض مستويات المغنيزيوم لأقل من 0.6 ميلي مول/ل.

✓ ***اعتلال النبيبات البولية Tubulopathies:*** إن السبب الأكثر شيوعاً لاعتلال النبيبات البولية هو استخدام عوامل العلاج الكيماوي, وخاصةً الأدوية الحاوية على بلاتينوم platinum. كما أن بعض الامراض الوراثية في وظيفة النبيبات قد تؤدي إلى انخفاض بوتاسيوم الدم.

The evaluation of hypokalaemia



المعالجة TREATMENT

- **إن أملاح البوتاسيوم Potassium salts** غير سارة للتناول فموياً لدى المريض, ويمكن إعطاؤها بشكل وقائي ضمن ملبسات معوية.

- في حال الانخفاض الشديد في مستويات البوتاسيوم يمكن إعطاؤه **عن طريق الوريد intravenous potassium (**لايجوز تسريب البوتاسيوم وريدياً بسرعة تزيد عن 20 ميلي مول/سا إلا في الحالات الشديدة وتحت **مراقبة لمخطط كهربائية القلب Under ECG monitoring).**

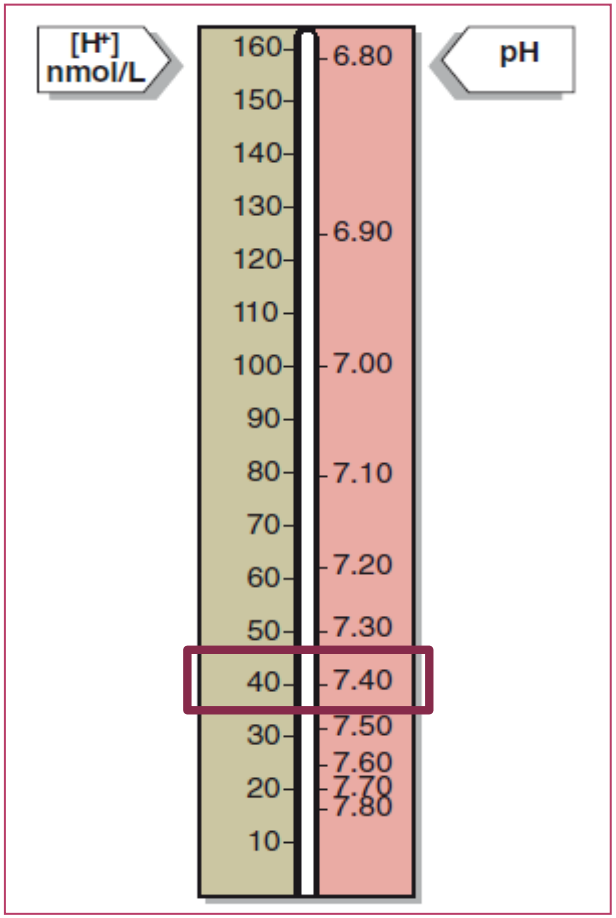
SUMMARY

- Decreased intake of potassium rarely causes hypokalaemia because potassium is present in most foods.
- Bicarbonate should always be measured in the presence of unexplained hypokalaemia.
- Increased mineralocorticoid activity from various causes leads to hypokalaemia.
- Low magnesium should be suspected in the presence of persistent hypokalaemia.

ACID-BASE BALANCE

H+ CONCENTRATION

- Normal levels of blood [H+] lie between **35 and 45 nmol/L.**
- **Values greater than 120 nmol/L or less than 20 nmol/L are usually incompatible with life.**
- In past, [H+] in blood was described as pH, but now the results are reported in molar concentration, **(nmol/L).**
- **pH = - log [H⁺]**



The negative logarithmic relationship between [H+] and pH.

H+ AND CO2 PRODUCTION

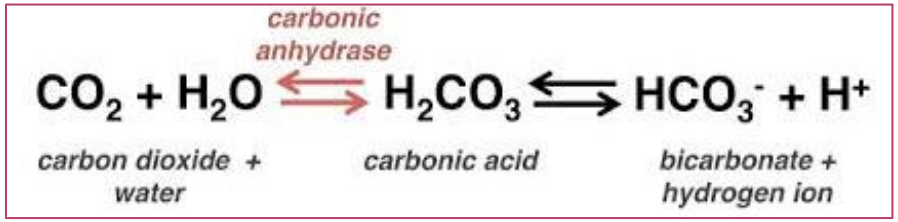
- يتم **اصطناع شوارد الهيدروجين H+** في الجسم كنتيجة للعمليات الاستقلابية, وبشكل أساسي نتيجة أكسدة الحموض الأمينية الحاوية على كبريت sulphur-containing amino acids والموجودة في البروتينات القادمة عن طريق الغذاء.

- يبلغ تركيز شوارد الهيدروجين التي يتم اصطناعها يومياً في الجسم حوالي 60 ميلي مول (يؤدي انحلالها كاملة في ECF إلى الحصول على تركيز [H+] حوالي 4 ميلي مول/ل, أي أكثر ب 100000 مرة من الحموضة الطبيعية), إلا أن كامل كمية البروتونات المنتجة تقريباً يتم تصريفها عن طريق البول.

- **ينتج أيضاً عن العمليات الاستقلابية الخلوية كميات كبيرة من CO2**, إلا أنه ضمن الظروف الفيزيولوجية الطبيعية يتم إطراحه بالكامل عن طريق الرئتين (ينتقل CO2 إلى الرئتين منحلاً في الدم على شكل حمض ضعيف هو حمض الكربون الذي يتفكك إلى HCO3- و H+). وبالتالي يؤدي الخلل في وظيفة الرئتين إلى اختلال توازن حمض-أساس في الجسم.

الوقاءات البلاسمية وإطراح CO2 عن طريق الرئتين

- ينزح CO2 المتشكل ضمن الخلايا إلى خارج الخلية عبر غشائها البلاسمي بحسب مدروج التركيز, ويصل إلى الدم حيث تتواجد كريات الدم الحمراء.
- ضمن بلاسما الدم وكريات الدم الحمراء تحدث التفاعلات التالية:

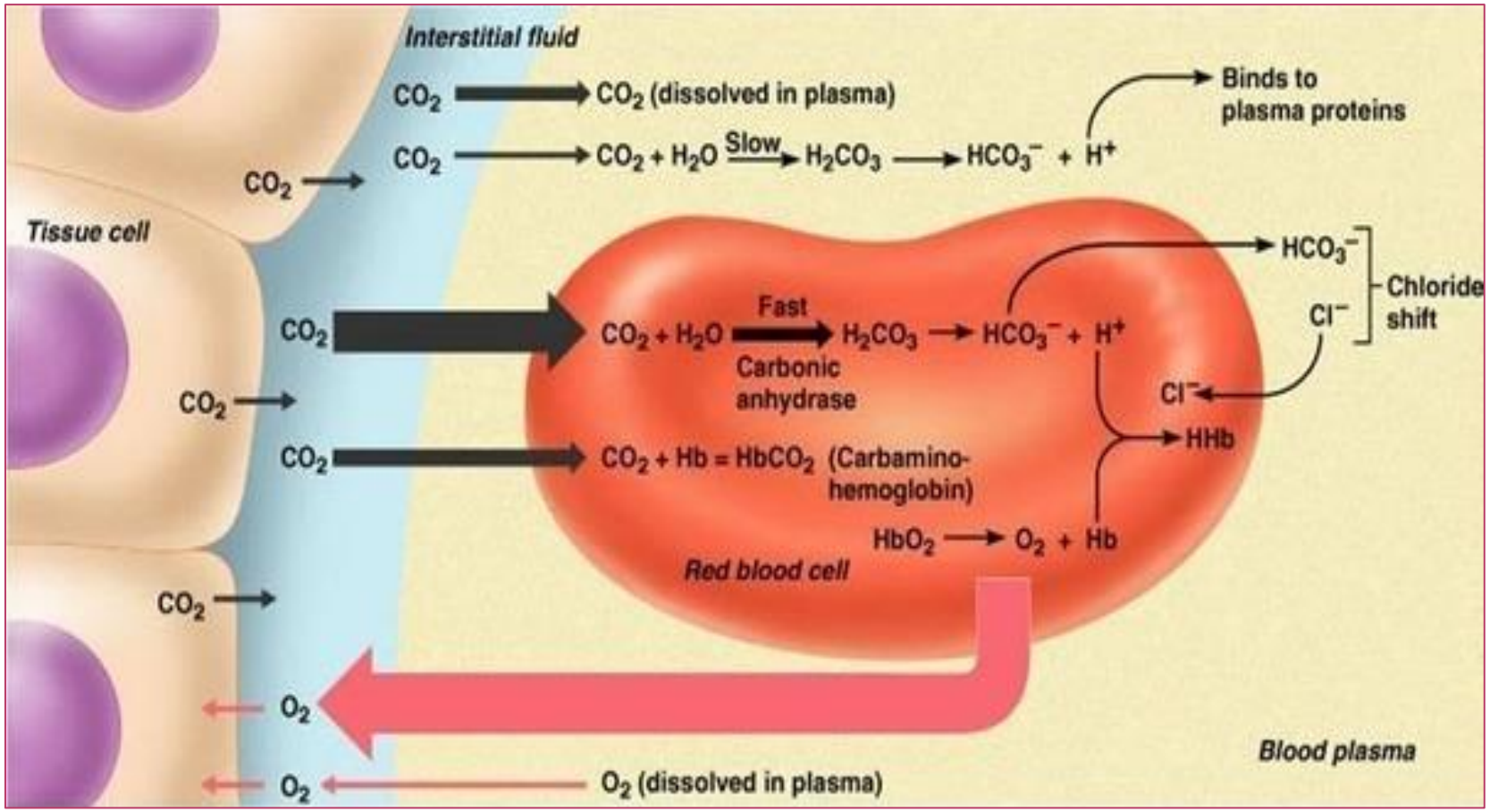


- ✓ **يكون التفاعل الأول (تشكل حمض الكربون) بطيئاً في بلاسما الدم, ويتسرع ضمن كريات الدم الحمراء بواسطة أنزيم carbonic anhydrase المتواجد فيها.**
- ✓ **يحدث التفاعل الثاني (تفكك حمض الكربون إلى HCO3- و H+) بشكل سريع وعفوي ضمن كل من بلاسما الدم وكريات الدم الحمراء.**

- **ضمن بلاسما الدم,** ترتبط شوارد الهيدروجين الناتجة من تفكك حمض الكربون مع البروتينات البلاسمية (التي تعمل كوقاء).

- **ضمن كريات الدم الحمراء,** ترتبط شوارد الهيدروجين مع الهيموغلوبين الذي يكون أكثر فعالية كوقاء عندما يتخلى عن أوكسجينه في الأنسجة, بينما تنتقل شوارد البيكربونات بحسب مدروج تركيزها من كريات الدم الحمراء إلى بلاسما الدم بالتبادل مع شوارد الكلور.

- **في الرئتين,** يكون الضغط الجزئي لثاني أكسيد الكربون *PCO2* ضمن الحويصلات الرئوية منخفضاً تحت تأثير عملية التهوية ventilation (أي أقل من *PCO2* في الدم) وبالتالي سينزح CO_2 من الدم إلى الحويصلات بحسب مدروج التركيز ويُطرح عن طريق الرئتين (في هذه الحالة سينزاح التفاعل السابق نحو اليسار أي نحو تشكل حمض الكربون وتفككه إلى CO_2 و H_2O).


Interstitial fluid
CO_2
CO_2 (dissolved in plasma)
CO_2
$CO_2 + H_2O$ Slow H_2CO_3 HCO_3^- + H^+
Binds to plasma proteins
CO_2
Tissue cell
HCO_3^-
Chloride shift
Cl^-
CO_2
Fast
$CO_2 + H_2O$ H_2CO_3 HCO_3^- + H^+
Carbonic anhydrase
Cl^-
CO_2
$CO_2 + Hb = HbCO_2$ (Carbamino-hemoglobin)
HHb
HbO_2 O_2 + Hb
Red blood cell
CO_2
O_2
O_2
O_2 (dissolved in plasma)
Blood plasma

الآليات الكلوية لإعادة امتصاص HCO3- وإطراح H+

a) إعادة امتصاص البيكربونات عبر الكلية:

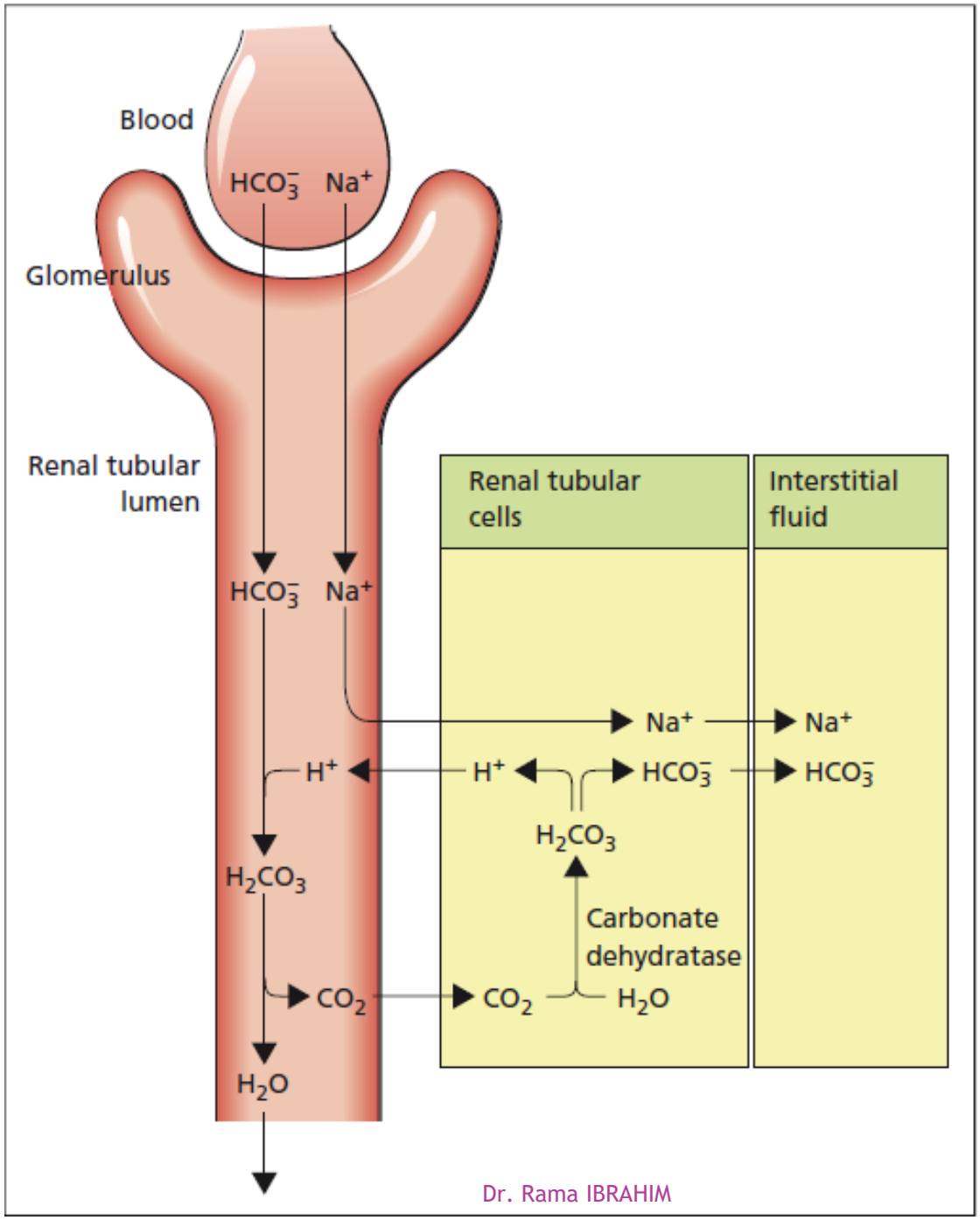
- تحتوي الرشاحة الكبيبية على بيكربونات بتركيز يعادل تقريباً تركيزها في بلاسما الدم.
- في الحالة الطبيعية, **يتم فعليا إعادة امتصاص كامل البيكربونات** وإعادتها إلى بلاسما الدم من خلال النبيبات الكلوية Renal tubular mechanism. في حال حدوث خلل في هذه الآلية, سيتم إطراح كميات كبيرة من البيكربونات مع البول, مما سيؤدي إلى حالة حماض Acidosis وانخفاض القدرة الوقائية لبلاسما الدم.
- ونظراً لأن البيكربونات غير قادرة على عبور الغشاء اللمعي luminal membrane للخلية النبيبية الكلوية, يتم استخدام آلية كلوية نبيبة من أجل إعادة الامتصاص.

الآلية:

- ✓ يتم إطراح H+ إلى النبيبات الكلوية من خلال مبادلته مع شوارد الصوديوم. حيث سيقوم بربط البيكربونات في داخل لمعة النبيبات الكلوية ليحولها إلى حمض كربون.

- ✓ يتفكك حمض الكربون إلى ماء وCO2 الذي يستطيع عبور الغشاء اللمعي للخلية الكلوية بشكل حر.

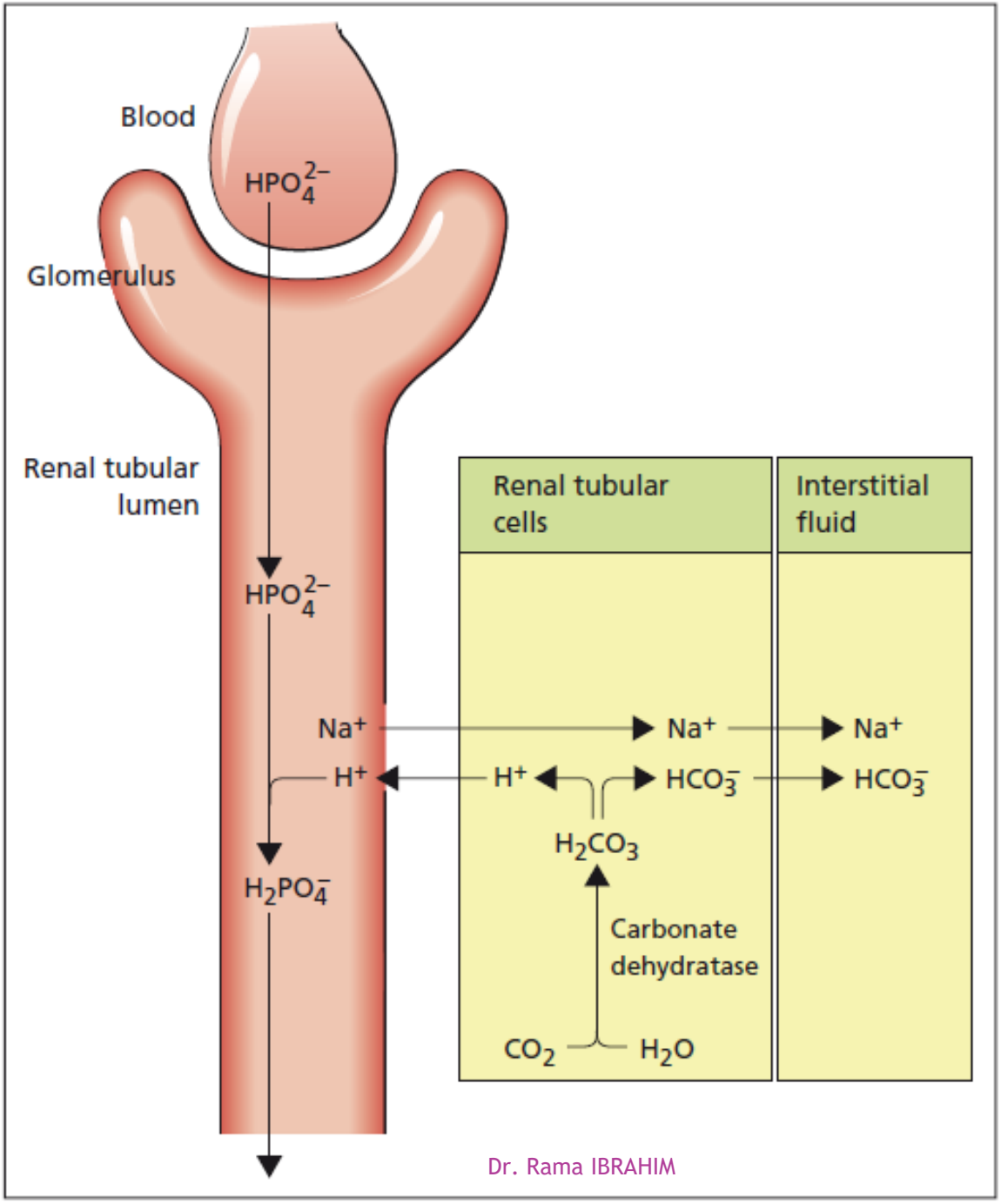
- ✓ ضمن الخلية الكلوية, يرتبط CO2 مع H2O تحت تأثير أنزيم Carbonic anhydrase ليعطي مجدداً حمض كربون.
- ✓ يتأين حمض الكربون إلى H+ وبيكربونات التي تستطيع عبور الغشاء القاعدي Basal membrane للخلية الكلوية لتصل إلى السائل الخلالي.
- ✓في الحقيقة إن هذه الآلية تسمح بإعادة امتصاص البيكربونات إلا أنه لاينتج عنها إطراح فعلي لـH+ عبر البول.



Renal HCO-3 reabsorption

b) إطراح H+ عبر الكلية:

- يتم إطراح H+ بآلية مشابهه لآلية إعادة إمتصاص البيكربونات, حيث أنها تحدث بشكل تالي لإعادة إمتصاص البيكربونات عبر الغشاء اللمعي للخلايا النبيبية وتتطلب وجود وقاء مناسب ل H+ في البول (غالبا فوسفات أو أمونيا).
- في هذه العملية يصل CO2 إلى الكلية عبر الدم حيث يرتبط مع الماء ضمن الخلايا النبيبية مشكلا حمض الكربون الذي سيتفكك إلى H+ و HCO3-. يتم إطراح H+ إلى البول من خلال مبادل للهيدروجين والصوديوم, بينما تعود البيكربونات إلى السائل الخلالي.
- **تشكل الفوسفات HPO4-2 الوقاء الأساسي في البول,** حيث أنها تستطيع ربط H+ والتحول إلى H2PO4-.
- **تعتبرالأمونيا من الوقاءات الأخرى المهمة في البول.** حيث أنها تتشكل من خلال نزع أمين من الحمض الأميني غلوتامين تحت تأثير أنزيم **Glutaminase** في الخلية النبيبة الكلوية.
- تعبر الأمونيا الغشاء اللمعي للخلايا النبيبية لتصل إلى لمعة النبيبات البولية حيث أنها ترتبط مع H+ وتتحول إلى أمونيوم NH4+. ونظرا لكون الأمونيوم غير قادة على عبور الغشاء اللمعي للخلية النبيبية فإنه يتم إطراح H+ بشكل فعلي ضمن البول.



Renal H+ excretion

الوقاءات الحامية من تغيرات شوارد H+

❑ **تحافظ الرئتين والكلى سويةً على توازن حمض-أساس,** ومع ذلك, من الضروري أن يكون السائل خارج الخلوي ECF محمياً من التبدلات السريعة لتركيز البروتون, يتم ذلك من خلال **مجموعة متنوعة من الأنظمة الوقائية various buffer systems (حمض ضعيف مع أساسه المرافق):**

✓ **يعمل الهيموغلوبين في كريات الدم الحمراء والبروتينات البلاسمية** كوقاءات فعالة في الدم, نظراً لتوافرها الكبير, كما أنه ضمن التراكيز الطبيعية لشوارد الهيدروجين (حوالي 40 نانومول/ل) تتواجد السلاسل الجانبية لحموضها الأمينية بالشكل الوقائي المناسب.

✓ يعمل **وقاء البيكربونات البلاسمي** على ضبط مستويات [HCO3-] و *PCO2* ضمن الحدود السوية, وبالتالي ضبط مستويات [H+].

يعتبر وقاء البيكربونات H2CO3/HCO3- الوقاء الأكثر مناسبة لدراسة وتقييم حالة حمض-أساس في الجسم نظراً لأهميته الفيزيولوجية.

وقاء البيكربونات BICARBONATE BUFFER

- إن المحافظة على توازن حمض-أساس في الجسم يتطلب تدخل نظام وقاء البيكربونات.

$$[H^+] + [HCO_3^-] \Leftrightarrow [H_2CO_3]$$

By the law of mass action:

$$[H^+] = \frac{K[H_2CO_3]}{[HCO_3^-]}$$

(**K is the first dissociation constant of carbonic acid**).

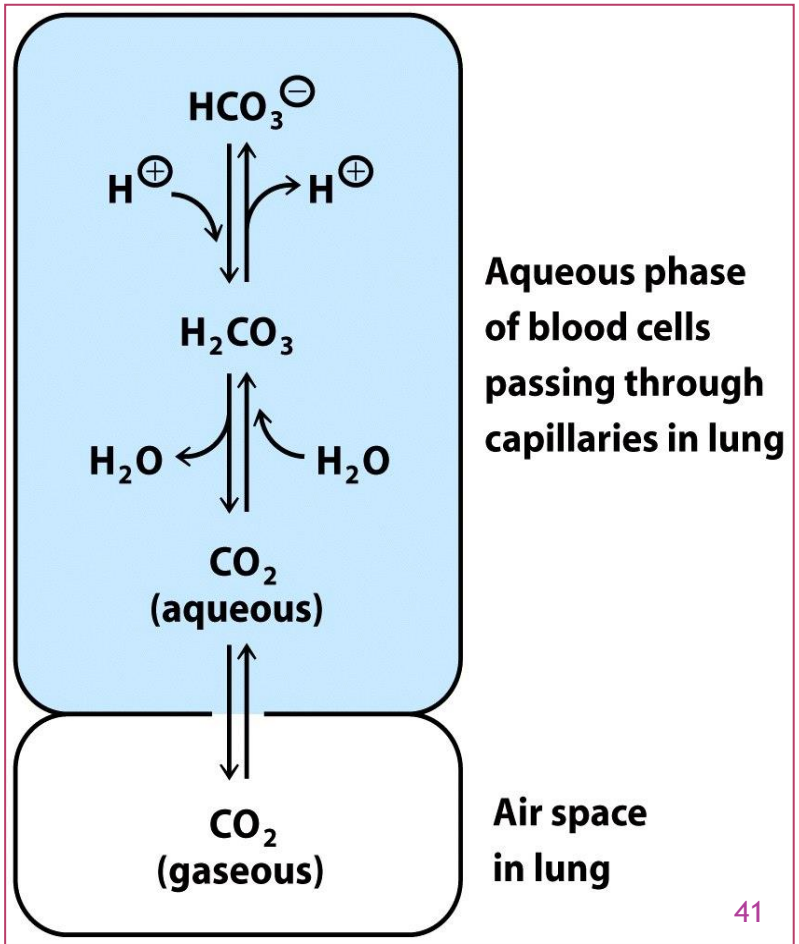
- **إن تركيز حمض الكربون [H2CO3] يتناسب طرداً مع تركيز CO2 المنحل, الذي يتناسب بدوره طرداً مع الضغط الجزئي لغاز ثاني أكسيد الكربون (PCO2), وبالتالي تصبح العلاقة كمايلي:**

$$[H^+] \text{ is proportional to } \frac{PCO_2}{[HCO_3^-]}$$

من خلال هذه العلاقة نستنتج أن تركيز شوارد الهيدروجين [H+] في الدم يتغير بتغير كل من تركيز البيكربونات و PCO2.

- ✓إضافة شوارد هيدروجين إلى الدم, إزالة بيكربونات أو ازدياد PCO2 سيكون لها جميعها نفس التأثير وهو ازدياد حموضة الدم [H+].
- ✓إزالة شوارد هيدروجين من الدم, إضافة بيكربونات أو تناقص PCO2 سيكون لها جميعها نفس التأثير وهو تناقص حموضة الدم [H+].

The [H+] is 40 nmol/L and [HCO3−] is 25 mmol/L, i.e. 25000000 nmol/L. Thus, changes in their respective concentrations are not directly linearly comparable.

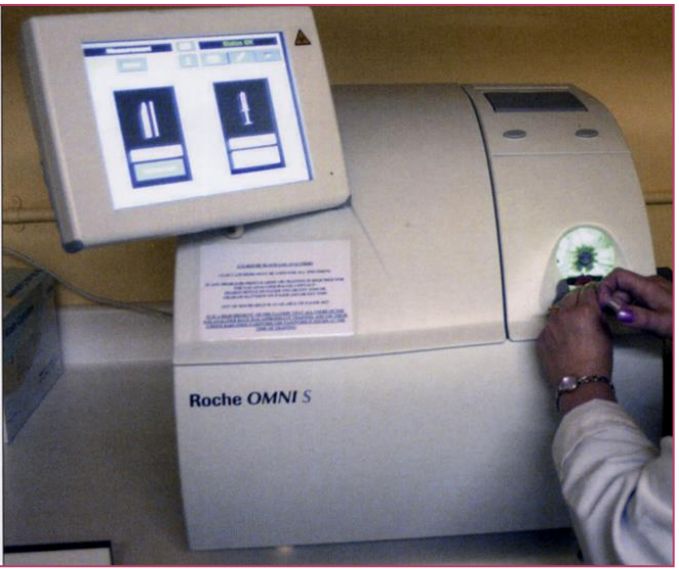


INVESTIGATING ACID-BASE BALANCE

- يتم تقييم حالة الحمض-أساس لدى المريض بشكل كامل من خلال قياس تركيز H+ و PCO2 في عينات الدم الشرياني أو الشعري, ومن ثم يتم حساب تركيز HCO3- من العلاقة:

$$[H^+] = 180 \times [P_{CO_2}]/[HCO_3^-]$$

- **جمع العينات:**
  - إن عينات الدم الشرياني هي الأنسب لتقييم حالة الحمض-أساس. إلا أنه نظرا لصعوبة الحصول على هذه العينات وخاصة في حالة التقييم المتكرر للمرضى الذين تتغير حالتهم السريرية بسرعة, تستخدم عينات الدم الشعري الشريانية "arterialized" capillary blood على نطاق واسع، خاصة عند الرضع والأطفال.
  - من الضروري أن يتدفق الدم الشعري بحرية، وقد يكون جمع عينات كافية أمرا مستحيلًا إذا كان هناك تضيق في الأوعية المحيطية أو كان تدفق الدم بطيئًا.



Blood gas analyser

- يجب أن يكون المريض مسترخيا, ويجب أن يكون نمط التنفس قد استقر بعد أي اضطراب مؤقت قبل جمع العينات (على سبيل المثال بسبب إدخال القنية الشريانية, كما قد يصاب بعض المرضى بإفراط في التهوية بشكل مؤقت نتيجة الخوف من سحب الدم).
- يتم جمع الدم في المحاقن أو الأنابيب الشعرية التي تحتوي على الهيبارين بشكل كاف للعمل كمضاد للتخثر. يجب تجنب إضافة هيبارين بشكل زائد نظرا لكونه حمضيا.
- يجب أن تكون العينات خالية من فقاعات الهواء، لأن هذه الفقاعات سوف تتوازن مع العينة مما يسبب ارتفاع في PO_2 وانخفاض في PCO_2.
- يجب إجراء قياسات الحمض-أساس فور الحصول على العينة, وإلا يجب أن يتم تبريدها في الماء المثلج حتى إجراء التحليل (يفضل ان يتم التحليل خلال 4 ساعات بعد جمع العينة مع التبريد). إن ترك العينة لفترة طويلة سيغير من مكونات الحمض -أساس فيها. فعلى سبيل المثال إن عملية استقلاب السكر لاهوائيا ضمن الكريات الحمراء تؤدي إلى إنتاج حمض اللبن الذي يغير درجة حموضة العينة.
- يتم إجراء قياسات الأحماض دائمًا عند 37 درجة مئوية تقريبًا.

DISTURBANCES OF ACID-BASE STATUS

Acid-base disorders fall into two main categories:

1) ***Respiratory disorders:***

✓ **A primary defect in ventilation that affects the *PCO2*.**

a) **Respiratory acidosis:** increased *P*CO2.

b) **Respiratory alkalosis:** decreased *P*CO2.

2) ***Metabolic disorders:***

✓ The primary defect may be **the production of nonvolatile acids,** or ingestion of substances that give rise to them, in excess of the excretion ability of kidneys.

✓ Alternatively, the primary defect may be **loss or retention of H+ from the body**, or it may be the **loss or retention of HCO3−.**

a) **Metabolic acidosis:** decrease in bicarbonate.

b) **Metabolic alkalosis:** increase in bicarbonate.

المعاوضة COMPENSATION

❖ **يقصد بعملية المعاوضة الآلية الفيزيولوجية التي يستخدمها الجسم لمحاولة إعادة تركيز شوارد الهيدروجين [H+] المضطربة إلى المستوى الطبيعي.**

✓ **عندما يكون السبب المؤدي لاضطراب توازن حمض-أساس تنفسي,** فإن الجسم يميل إلى تعديل تركيز شوارد H+ من خلال تعديل إطراحها الكلوي. تدعى هذه الحالة بالمعاوضة الكلوية للاضطراب التنفسي الأولي. **تكون المعاوضة الكلوية بطيئة الحدوث.**

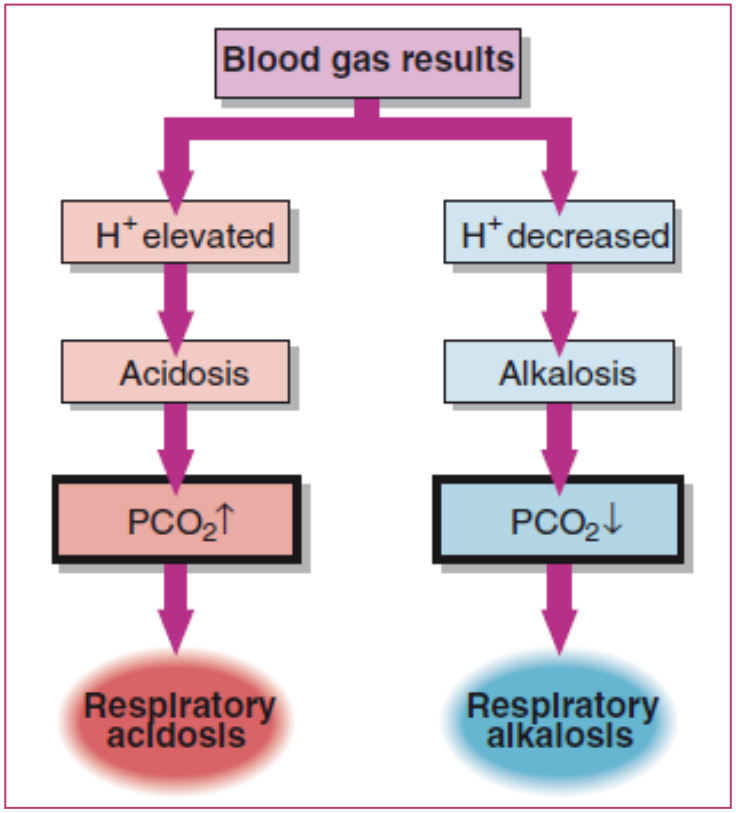
✓ **عندما يكون سبب اضطراب توازن حمض-أساس استقلابي,** يمكن حدوث معاوضة تنفسية عن طريق الرئتين. تدعى هذه الحالة بالمعاوضة التنفسية للاضطراب الاستقلابي الأولي. **تكون المعاوضة التنفسية سريعة الحدوث.**

❖ في حال كانت المعاوضة كاملة (غالباً ماتكون جزئية), ستعود مستويات [H+] إلى المجال الطبيعي, بالرغم من بقاء *PCO2* و [HCO3-] غير طبيعية.

اضطرابات حمض-أساس التنفسية
RESPIRATORY ACID-BASE DISORDERS

- ✓يعود السبب الاولي للاضطراب إلى حدوث تغيرات في الضغط الجزئي لثاني أكسيد الكربون الشرياني arterial PCO_2.
- ✓ترتبط الاضطرابات التنفسية بالتغيرات إما في مقدار الهواء الذي يتحرك إلى داخل الرئتين أو خارجها (التهوية Ventilation)، أو في قدرة الغازات على الانتشار عبر الغشاء السنخي (تبادل الغاز Gas exchange).
- ✓**<u>في كلا الحالتين سيتغير PCO_2 مما سيؤدي إلى ازدياد أو تناقص تركيز حمض الكربون اللاسمي.</u>**

$$[H^+] \text{ is proportional to } \frac{PCO_2}{[HCO_3^-]}$$



a) الحماض التنفسي Respiratory acidosis:

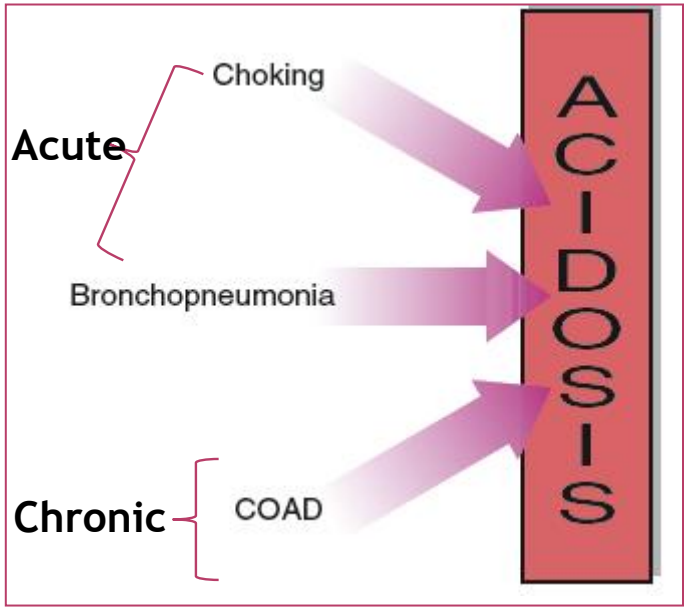
❖ قد يحدث نتيجة مرض رئوي داخلي, أو عيوب في التحكم بعملية التهوية, أو الأمراض التي تؤثر على الإمداد العصبي أو عضلات جدار الصدر أو الحجاب الحاجز, أو الاضطرابات التي تؤثر على القفص الصدري.

❖ **قد يكون الحماض التنفسي حادًا acute أو مزمنًا chronic:**

1. **الحماض التنفسي الحاد:**

- تحدث الحالات الحادة في غضون دقائق أو ساعات.
لا يتم تعويض حالة الحماض الحاد (حيث يحتاج التعويض عن طريق الكلى إلى حوالي 48-72 ساعة لتعديل إعادة امتصاص HCO3-).
- **يعود السبب الأساسي للحماض التنفسي الحاد إلى نقص التهوية السنخية alveolar hypoventilation.**
- إذا انخفض تدفق الهواء كليًا أو جزئيًا، سيرتفع *PCO2* في الدم على الفور مما يتسبب في تحول التوازن نحو تكوين [H +](الذي سيرتفع بسرعة) و [HCO3–] (التي سيكون تغيرها النسبي صغيراً مقارنة بكميتها الكبيرة في البلاسما) .

❖إن انخفاض الضغط الجزئي للأوكسيجن low *PO2* وارتفاع الضغط الجزئي لثاني أكسيد الكربون high *PCO2* سيتسبب بحالة غيبوبة, وقد يؤدي إلى الوفاة إذا لم يتم تدبيره بشكل سريع.



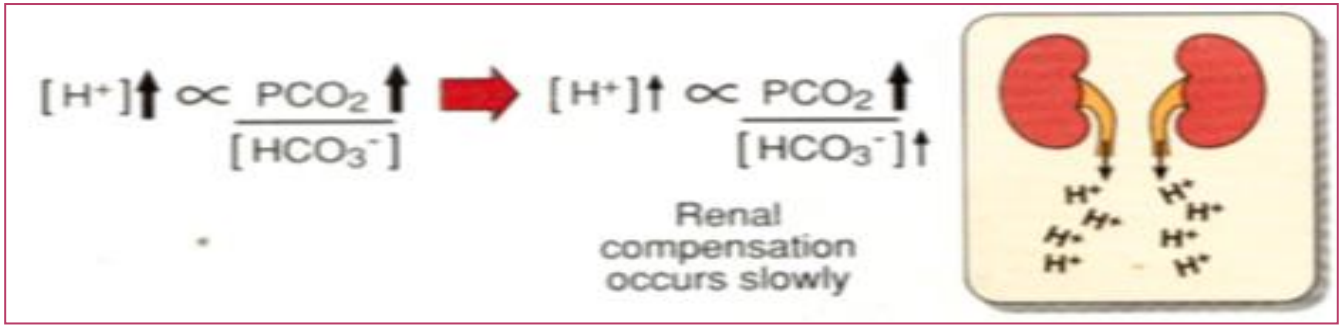
❖**من أمثلة الحماض التنفسي الحاد غير المعاوض:**

1. حالة الخناق choking.
2. ذات الرئة القصبي bronchopneumonia.
3. تفاقم الربو الحاد Acute exacerbation of asthma.

2. الحماض التنفسي المزمن:

وهي عبارة عن حالة طويلة الأمد, ترافق مع معاوضة كلوية قصوى.

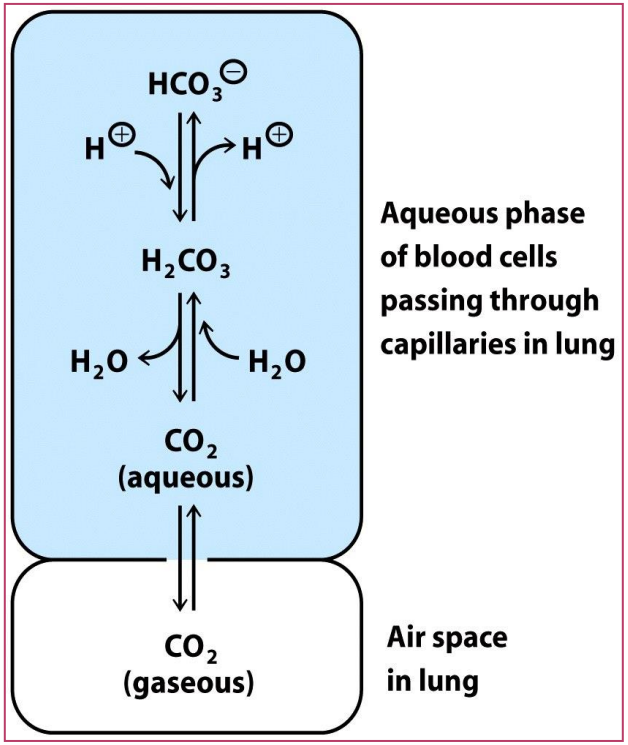
- **تحدث هذه الحالة عادةً كنتيجة لمرض انسدادي مزمن في السبل الهوائية Chronic obstructive airways disease (COAD).**
- تكون المعاوضة الكلوية جزئية أو كلية, وتؤدي إلى احتجاز البيكربونات وإطراح H^+, مما يؤدي إلى **عودة [H+] إلى الحد الطبيعي, مقابل ازدياد مستويات البيكربونات البلاسمية.**



- عادة مايكون الضغط الجزئي للأوكسجين *PO2* منخفضاً, ويزداد الوضع سوءاً باستمرار الأذيات الرئوية.
- **أهم أمثلة** الحماض التنفسي المزمن: **التهاب الشعب الهوائية المزمن chronic bronchitis, والنفاخ الرئوي emphysema.**

b) القلونة التنفسية Respiratory alkalosis:

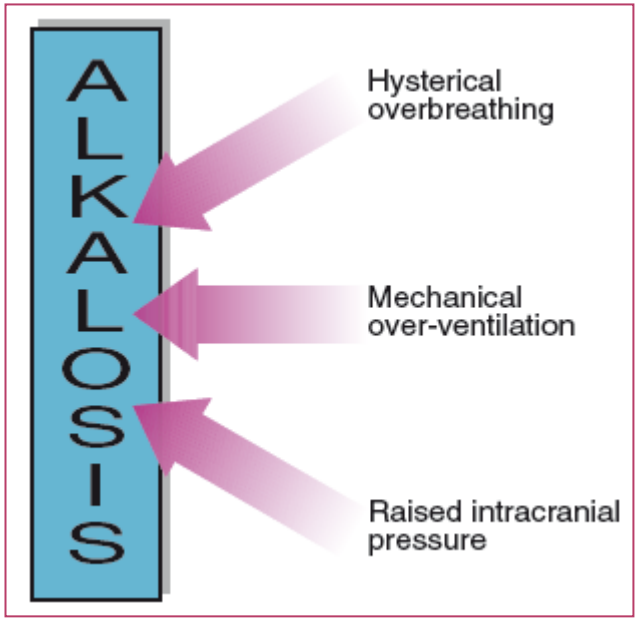
- تعتبر القلونة التنفسية أقل شيوعاً بكثير من الحماض التنفسي.
- تحدث غالباً **نتيجة حدوث فرط تهوية hyperventilation.** حيث أن انخفاض *PCO2* الناتج سيؤدي إلى انزياح التوازن باتجاه تفكك حمض الكربون إلى CO2 و H2O. يؤدي ذلك إلى تناقص المستويات البلاسمية لكل من H+ و-HCO3. مما يؤدي إلى حالة قلونة نظراً لأن انخفاض مستويات البيكربونات يعتبر قليل جداً بالمقارنة مع الكميات البلاسمية منه.



- **بعض أمثلة القلونة التنفسية:**
  - ✓ **فرط التنفس الهستيري.**
  - ✓ **فرط التهوية الميكانيكية لدى مرضى العناية المركزة.**
  - ✓ **ارتفاع الضغط داخل الجمجمة أو حالات نقص الأكسجة, التي تؤدي إلى تحفيز مركز التنفس الدماغي.**

- **عادة ماتكون الحالات السابقة حادة**, وبالتالي لن يحدث معاوضة كلوية سريعة.
- **إذا استمر انخفاض *PCO2* لأكثر من عدة ساعات**, فإن المعاوضة الكلوية ستبدأ من خلال زيادة إطراح البيكربونات وإنقاص إطراح شوارد الهيدروجين. وبالتالي فإن المستويات البلاسمية ل H+ ستتجه باتجاه القيم السوية, في حين أن مستويات البيكربونات ستستمر بالانخفاض.

- يتم علاج حالة القلونة التنفسية من خلال إزالة العامل المسبب لفرط التهوية, كما يجب إعادة توازن حمض-أساس إلى الطبيعي.

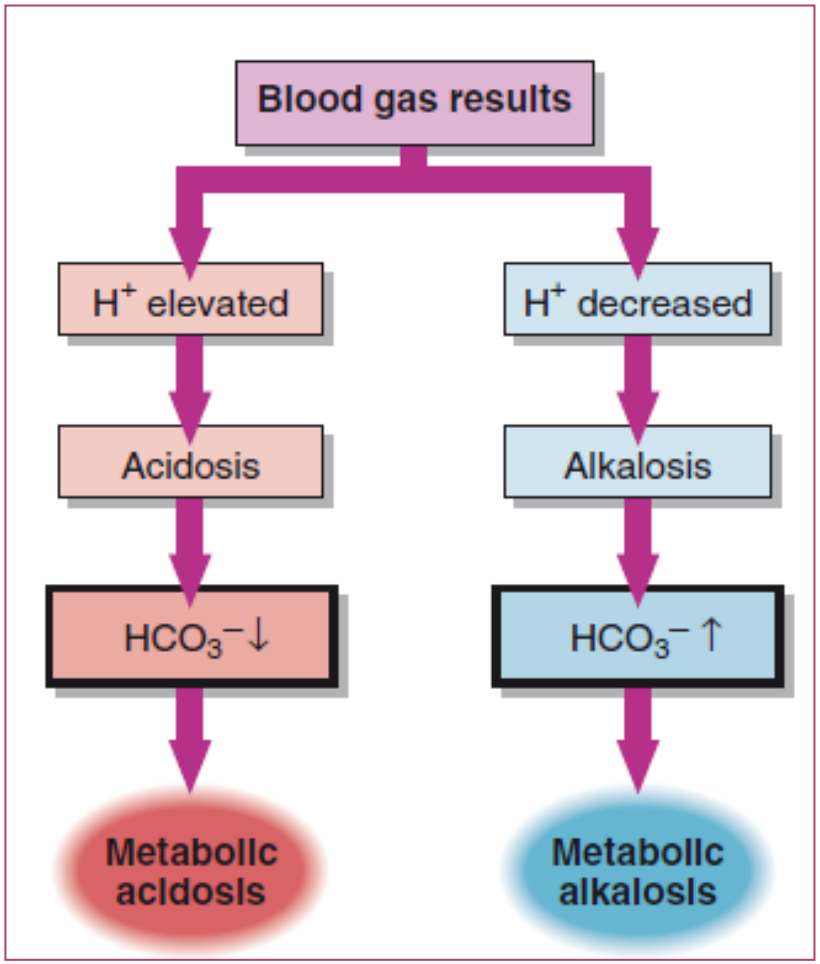


SUMMARY

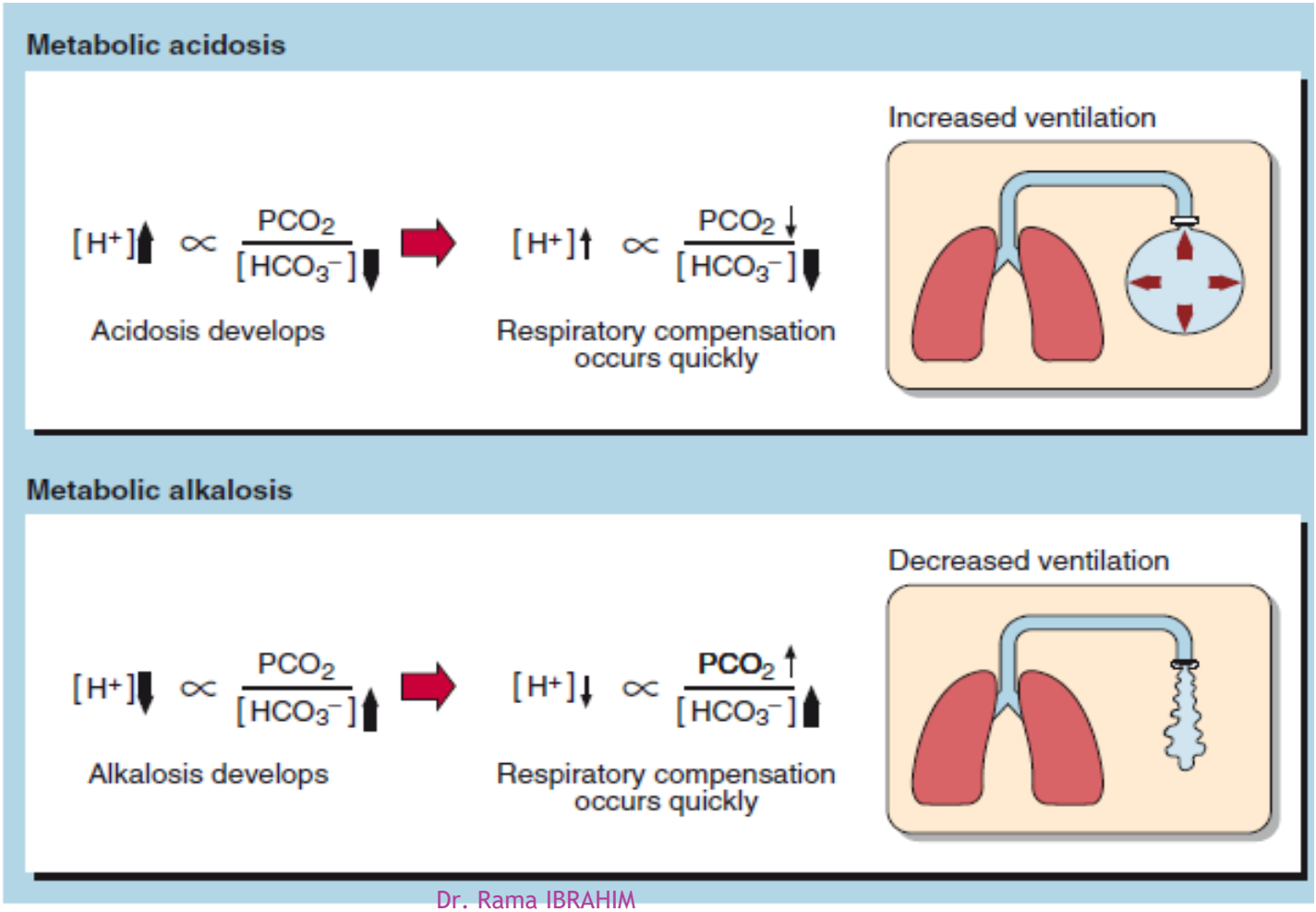
- In respiratory acidosis the blood [H+] is usually high, but may be within the reference interval.
- The PCO2 is always raised. In compensated conditions, [HCO3−] is also raised.
- Acute respiratory acidosis is a medical emergency and needs to be dealt with by removing the source of the respiratory problem.
- In contrast to respiratory compensation in metabolic disorders, the renal compensating mechanisms are much slower to take effect.
- In chronic respiratory disorders the [H+] often settles at a new steady state, within the reference interval, at which compensation is maximal.
- Respiratory alkalosis is uncommon and can be a result of mechanical over-ventilation or hysterical overbreathing.

اضطرابات حمض-أساس الاستقلابية
METABOLIC ACID-BASE DISORDERS

- تحدث اضطرابات حمض-أساس الاستقلابية غالباً نتيجة تغير بإنتاج شوارد الهيدروجين أو بعملية إطراحها, حيث ستنعكس هذه الاضطرابات على تغير تراكيز البيكربونات في السائل خارج الخلوي ECF.



تحدث المعاوضة التنفسية بسرعة، وبالتالي فإن المرضى الذين يعانون من اضطرابات حمض-أساس استقلابية سيظهرون عادة بعض التغيير في *PCO2* بسبب فرط التهوية المعاوضة **hyperventilation** أو نقصها **hypoventilation**.



a) الحماض الاستقلابي Metabolic acidosis:

- **السبب الرئيسي:** زيادة إنتاج أو تناقص إطراح H+ التي تؤدي إلى تراكمه في السائل خارج الخلوي.
- ترتبط شوارد H+ الزائدة مع البيكربونات لتشكيل حمض الكربون H2CO3, مما سيؤدي إلى انزياح التوازن باتجاه تشكل CO2. إلا أنه نظراً لكون التهوية طبيعية لدى المريض, سيتم إطراح CO2 الزائدة مباشرة عن طريق الرئتين, وبالتالي سيكون ارتفاع H2CO3 مؤقتاً فقط.
- نتيجة لهذه الآلية, سيكون ارتفاع التراكيز البلاسمية ل H+ محدوداً, وبالمقابل سيحدث انخفاض في [HCO3-] التي تم استهلاكها أثناء تشكل حمض الكربون. **تنخفض مستوياتها عادة إلى أقل من 10 ميلي مول/ل.**
- في حال كانت وظيفة الكلية طبيعية, **سيتم إطراح H+ مع البول.**
- **من الأسباب الأخرى للحماض الاستقلابي:** بشكل أقل شيوعاً, يمكن أن يحدث الحماض الاستقلابي نتيجة إطراح البيكربونات عن طريق الكلية أو عن طريق الأنبوب الهضمي **(في هذه الحالة لاتنخفض [HCO3-] عادةً إلى أقل من 15 ميلي مول/ل).**

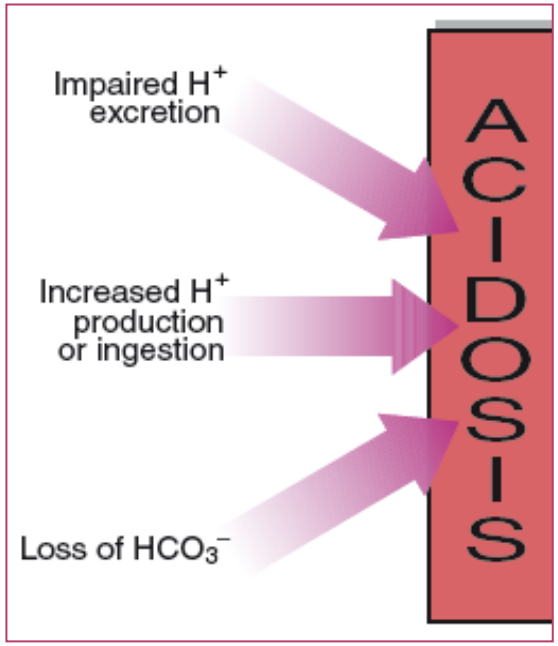
أهم أسباب الحماض الاستقلابي

1) **أمراض الكلى Renal disease:** التي تمنع إطراح شوارد +H.

2) **الحماض الكيتوني السكري Diabetic ketoacidosis:** نتيجة للتبدلات الحاصلة في استقلاب الشحم لدى مرضى السكري, يتم إنتاج الأجسام الكيتونية بشكل أحماض الأسيتوأسيتيك و β-هيدروكسي بوتيريك.

3) **الحماض اللبني Lactic acidosis:** يحدث في حالات نقص الأكسجة الشديد في الأنسجة, أو في بعض أمراض الكبد.

4) **بعض حالات زيادة الجرعة Over dosage أو التسمم Poisoning:** حيث يتم في هذه الحالات تشكل مستقلبات حمضية, **<u>مثالها:</u>** زيادة جرعة الساليسيلات التي تؤدي إلى تشكل حمض اللبن, أو التسمم بالميتانول الذي يؤدي إلى تراكم حمض الفورميك.



الآثار السريرية للحماض الاستقلابي

a) نتيجة لحالة الحماض الاستقلابي, تحدث آلية معاوضة تنفسية تتميز بحدوث **حالة فرط تهوية/تنفس hyperventilation:** تتميز فرط التهوية بسرعة حدوثها نظراً لأن ارتفاع تراكيز H+ سيعمل على تنبيه مركز التنفس في الدماغ بشكل فعال. تعرف حالة فرط التهوية هذه والتي تتميز بحدوث تنفس عميق وسريع ولاهث **بتنفس كوسماول Kussmaul breathing.**

b) يؤدي ارتفاع تراكيز H+ إلى زيادة التهيج العصبي العضلي.

c) هناك خطر حدوث **لانظميات قلبية Arrhythmias, قد يتطور إلى سكتة قلبية cardiac arrest**, ويعود ذلك على الأرجح لحدوث حالة فرط بوتاسيوم الدم التي ترافق حالة الحماض لدى المريض.

d) **نقصان الوعي الذى يمكن أن يتطور إلى غيبوبة أو حتى موت المريض.**

b) القلونة الاستقلابية Metabolic alkalosis:

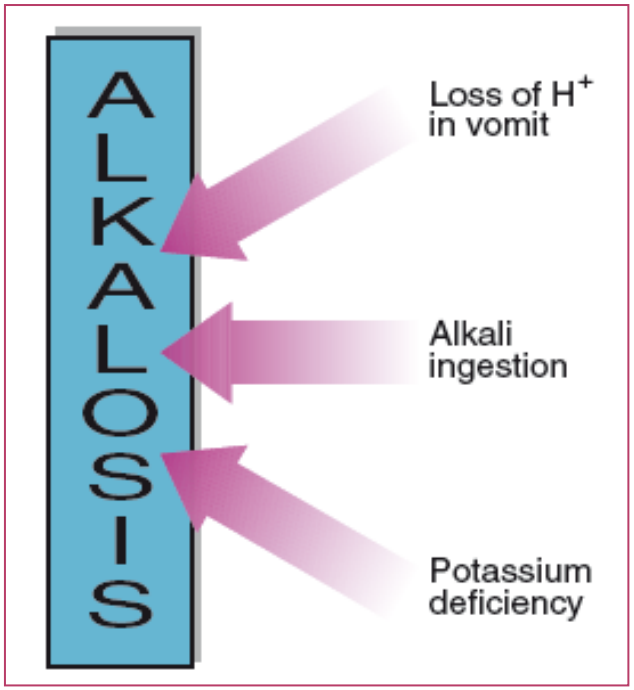
- تحدث غالباً نتيجة للإقياءات المطولة, وبعض الأسباب الأخرى.
- نتيجة لخسارة H+, سينزاح توازن وقاء البيكربونات باتجاه تفكك حمض الكربون H2CO3, مما سيؤدي إلى ارتفاع تركيز البيكربونات (**يكون التأثير النهائي لحالة القلونة الاستقلابية انخفاض [H+] البلاسمي وارتفاع [HCO3–].**

The net effect of metabolic alkalosis is that plasma [H+] falls and [HCO–3] rises.

- يتم إطراح الكميات الزائدة من البيكربونات عن طريق البول (تستطيع البيكربونات العبور بحرية عن طريق المرشحة الكبيبية), وهذا ماسيعطي فرصة لإعادة توازن حمض-أساس إلى الوضع الطبيعي, إلا أنه في معظم الحالات تبقى حالة القلونة في الدم بسبب عود امتصاص البيكربونات عن طريق النبيبات البولية.

أهم أسباب القلونة الاستقلابية

1) **خسارة شوارد الهيدروجين:** مع السوائل المعدية أثناء الاقياء.
2) **تناول كميات كبيرة من القلويات** مثل بيكربونات الصوديوم.
3) **حالات نقص البوتاسيوم:** في حالات النقص الشديدة للبوتاسيوم, سيتم احتجاز شوارد الهيدروجين داخل الخلايا لتعويض نقص الشحنة الموجبة للبوتاسيوم. في هذه الحالة سيتم أيضاً على مستوى النبيبات البولية إطراح H+ بدلا من K+ أثناء عملية المبادلة مع Na+ المعاد امتصاصه. ولذلك فإنه وبالرغم من حالة القلونة سيتم إطراح بول حمضي, تدعى هذه الحالة بالبول الحمضي المتناقض 'paradoxical acid urine'.



الآثار السريرية للقلونة الاستقلابية

a) **نقص معدل التهوية Hypoventilation, ارتباك** و**غيبوبة** في المراحل المتقدمة.

b) قد يحدث **تشنج عضلي Muscle cramps, تكزز tetany أو خدران paraesthesia** بسبب انخفاض الجزء غير المرتبط من الكالسيوم كنتيجة لحالة القلونة (تحرض القلونة على ارتباط الكالسيوم بالالبومين ضمن البلاسما, مما يؤدي إلى انخفاض الجزء غير المرتبط من الكالسيوم).

TABLE 17-1	ARTERIAL BLOOD GAS REFERENCE RANGE AT 37°C
pH	7.35–7.45
pCO_2 (mm Hg)	35–45
HCO_3^- (mmol/L)	22–26
Total CO_2 content (mmol/L)	23–27
pO_2 (mmol/L)	80–110
SO_2 (%)	>95
O_2Hb (%)	>95

يتم تقسيم حالة توازن الحمض-أساس لدى المريض ومدى حدة الإصابة من خلال قياس مستويات مكونات نظام وقاء البكربونات.

يبين الجدول التالي بعض الحالات السريرية لمرضى يعانون من اضطراب بسيط في توازن حمض-أساس.

Table 3.1 Illustrative data for patients with simple disturbances of acid–base balance.

	$[H^+]$ (nmol/L)	P_{CO_2} (kPa)	Plasma $[HCO_3]$ (mmol/L)	Plasma [total CO_2] (mmol/L)
Reference ranges	36–44	4.4–6.1	21.0–27.5	24–30
Respiratory acidosis	58	9.3	29	32
Respiratory alkalosis	29	3.2	20	22
Metabolic acidosis	72	3.2	8	11
Metabolic alkalosis	28	6.0	39	43

معالجة اضطرابات توازن حمض-أساس

- في معظم الحالات يكون اضطراب توازن حمض-أساس نتيجة ثانوية لاضطراب أولي آخر, وبالتالي يتطلب علاجه تصحيح الاضطراب الأولي بشكل مبدئي, مثل:

a) تعويض السوائل وإعطاء الأنسولين في حالة الحماض الكيتوني السكري.
b) إجراء تهوية اصطناعية عن طريق التهوية بالضغط الإيجابي المتقطع intermittent positive pressure ventilation (IPPV) في حالات الربو الحادة.
c) تحسين معدل الرشح الكبيبي GFR من خلال تعويض حجم الدم في المرضى الذين لديهم خسارة دم حادة.

- في الحالات التي يكون فيها حالة الحماض مهددة للحياة (مثلا [H+] أعلى من 100 نانو مول/ل), يمكن إجراء تسريب للبيكربونات (كما في حالة الحماض الكيتوني الشديدة على سبيل المثال).
- تعطى بيكربونات الصوديوم بحذر, كما يجب إجراء مراقبة مستمرة للمريض من خلال قياس غازات الدم باستمرار.

SUMMARY

- In metabolic acidosis, the blood [H+] may be high or normal, but the [HCO3−] is always low.
- Respiratory compensation results in an lowered PCO2.
- The commonest causes of metabolic acidosis are renal disease, diabetic ketoacidosis and lactic acidosis.
- In metabolic alkalosis, the [H+] is depressed and the [HCO3−] is always raised.
- Respiratory compensation results in an elevated PCO2.
- The commonest causes of a metabolic alkalosis are diuretic therapy and prolonged vomiting.

CLINICAL CASE (1)

A young woman was admitted in a confused and restless condition. History taking was not easy, but it seemed that she had been becoming progressively unwell over the preceding week or two. Acid–base analysis was performed and results were as follows:

Blood gas analysis	Result	Reference range
H^+	78	37–45 nmol/L
P_{CO_2}	3.2	4.5–6.0 kPa
HCO_3^-	6	21–29 mmol/L
P_{O_2}	11.8	12–15 kPa

What is her acid–base disorder? What are the most likely causes, and what investigations could narrow this down?

CLINICAL CASE (2)

A 70-year-old man was admitted to a hospital as an emergency. He gave a history of dyspepsia and epigastric pain extending over many years. He had never sought medical attention for this. One week prior to admission, he had started to vomit, and had since vomited frequently, being unable to keep down any food. He was clinically dehydrated, and had marked epigastric tenderness, but no sign of abdominal rigidity. Analysis of venous and arterial blood specimens gave the following results:

Serum	Result	Reference range
Urea	17.3	2.5–6.6 mmol/L
Na^+	131	135–145 mmol/L
K^+	2.2	3.6–5.0 mmol/L
Creatinine	250	60–120 µmol/L

Blood gas analysis	Result	Reference range
H^+	26	37–45 nmol/L
P_{CO_2}	6.2	4.5–6.0 kPa
HCO_3^-	44	21–29 mmol/L
P_{O_2}	9.5	12–15 kPa

How would you describe this patient's acid–base status? What might have caused the various abnormalities revealed by these results? Why is the plasma [K^+] so low?

CLINICAL CASES

A 42-year-old man was admitted with a 2-day history of severe diarrhoea with some nausea and vomiting. During this period his only intake was water. He was weak, unable to stand and when recumbent his pulse was 104/minute and blood pressure was 100/55 mmHg. On admission, his biochemistry results were:

Na^+	K^+	Cl^-	HCO_3^-	Urea	Creatinine
		mmol/L			μmol/L
131	3.0	86	19	17.8	150

- What is the most appropriate treatment for this patient?

A 76-year-old man with depression and very severe incapacitating disease was admitted as an acute emergency. He was clinically dehydrated. His skin was lax and his lips and tongue were dry and shrivelled looking. His pulse was 104/min, and his blood pressure was 95/65 mmHg. The following biochemical results were obtained on admission:

Na^+	K^+	Cl^-	HCO_3^-	Urea	Creatinine
		mmol/L			μmol/L
172	3.6	140	18	22.9	155

- Comment on these biochemical findings.
- What is the diagnosis?