

KISLINSKO-BAZNO RAVNOVESJE IN PLINSKA ANALIZA ARTERIJSKE KRVI

Helena Lenasi, Iztok Potočnik

UVOD

Vzdrževanje kislinsko-baznega (acido-baznega) ravnovesja je temeljna fiziološka zahteva za vzdrževanje homeostaze: produkcija (v presnovnih reakcijah) ter privzem kislin in baz (s hrano iz prebavil) morata biti enaka izločanju. Izločanje kislin poteka z ventilacijo v obliki ogljikovega dioksida (CO_2) preko pljuč (t. i. hlapne kisline) in preko ledvic, kjer se vodik (H^+) izloča v obliki titrabilnih in netitrabilnih kislin ob hkratni reabsorpciji bikarbonatnega iona (HCO_3^-), glej enačbo (1). Homeostaza kislin in baz ter sistemi, ki jo omogočajo, so prikazani na sliki 1, fiziološke vrednosti omenjenih spremenljivk pa v tabeli 1.

Encimske reakcije in celična presnova so izjemno občutljive na spremembe koncentracije vodikovih ionov $[\text{H}^+]$. Ker je pH logaritemski izraz $[\text{H}^+]$, že majhna odstopanja od normalnega območja pH (7,35–7,45) pomenijo pomembne spremembe v $[\text{H}^+]$, ki lahko bistveno spremenijo hitrost encimskih

reakcij, prepustnost celičnih membran in delovanje membranskih prenašalcev, afiniteto hemoglobina za kisik in porazdelitev elektrolitov med zunajceličnim in znotrajceličnim prostorom.

Organizem zato vzdržuje pH v zelo ozkem območju s pomočjo treh glavnih sistemov:

1. pufrov

2. **z uravnavanjem ventilacije:** prilagajanje izločanja CO_2 preko dihal glede na spremembe pH

3. **z ledvično kompenzacijo:** prilagajanje izločanja kislin ali baz – pretežno HCO_3^- glede na odstopanja pH

Kratkoročno ravnovesje zagotavljajo kemijski pufri: predvsem bikarbonatni (glavni zunajcelični puferski sistem), fosfatni (glavni znotrajcelični puferski sistem) in proteinski sistem (tako zunaj- kot znotrajcelični) – to je tudi puferski sistem z največjo kapaciteto. Uravnavanje kislinsko-baznega ravnovesja preko dihal, še bolj pa ledvic, pa poteka počasneje, a ima večjo kapaciteto.

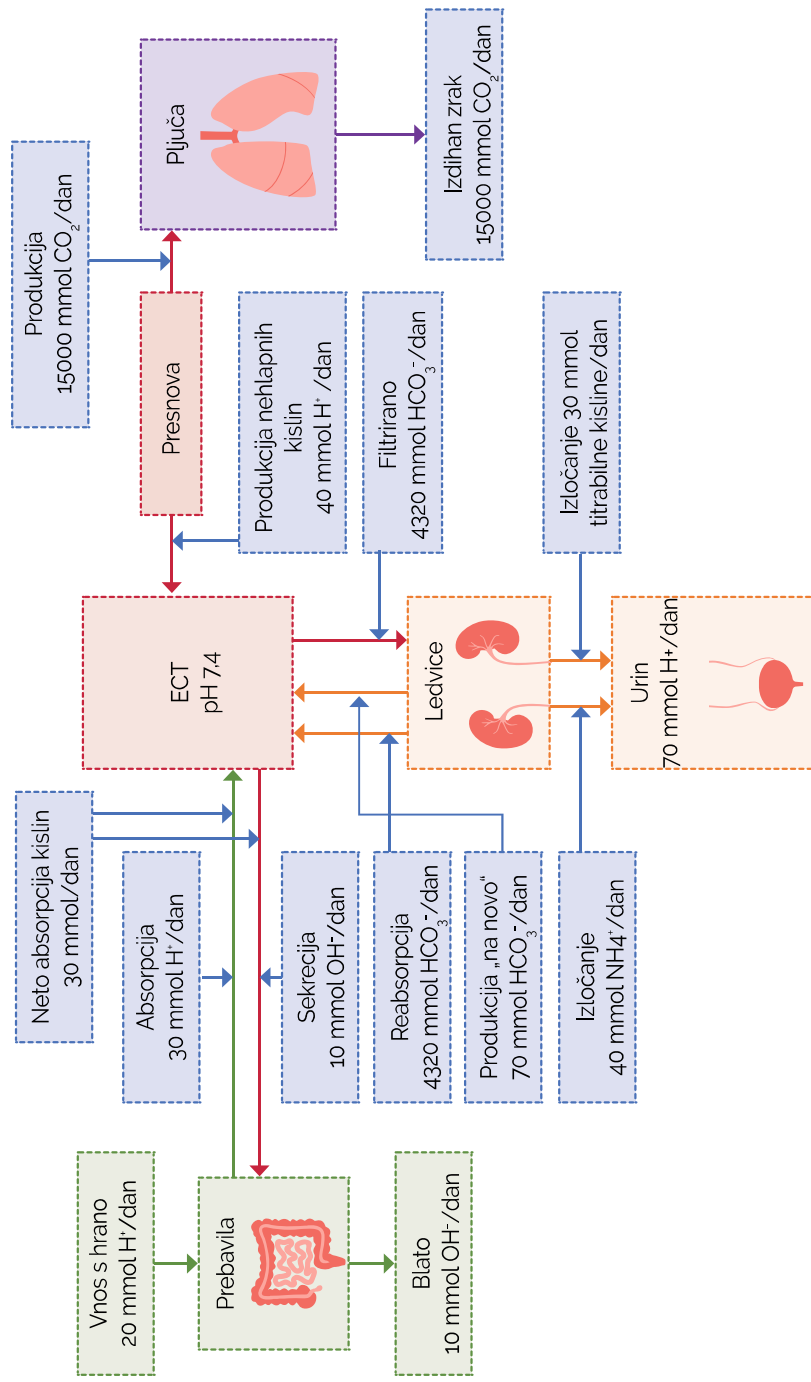
Že majhna odstopanja pH imajo drastične posledice za vse organske sisteme, ki so lahko usodne predvsem za delovanje srčno-žilnega sistema in centralnega živčevja. Acidemija (znižanje pH krvi) zmanjšuje kontraktilnost miokarda, zmanjšuje občutljivost adrenergičnih receptorjev in povzroči kompenzatorno vazodilatacijo (z lokalnimi presnovki), kar lahko vodi v hipotenzijo. Alkalemija nasprotno povečuje vzdražnost živčnega sistema, povzroča vazokonstrikcijo možganskih žil (pa tudi žil v drugih organih, stopnja vazokonstrikcije je odvisna od organa) in povečuje tveganje za srčne aritmije.

Za natančno kvali- in kvantitativno opredelitev acido-baznih motenj je ključno poznavanje Henderson-Hasselbalchove enačbe (H-H), ki opisuje odnos med pH, plazemsko koncentracijo HCO_3^- [HCO_3^-] in delnim (parcialnim) tlakom ogljikovega dioksida v krvi (pCO_2). pH določata konstanta disociacije v kemijski reakciji (enačba 1) ter razmerje med [HCO_3^-], ki ga uravnavajo ledvice, in pCO_2 , ki ga uravnavajo pljuča (enačba 3).

Slika 1. Promet kislin in baz v telesu in mehanizmi, ki omogočajo homeostazo pH.

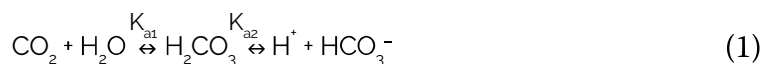
Prirejeno po Boron in Boulpaep.





FIZIOLOGIJA BIKARBONATNEGA PUFERSKEGA SISTEMA IN KISLINSKO-BAZNE MOTNJE

Za vzdrževanje homeostaze mora organizem izločiti ves CO_2 , ki nastaja v procesih presnove, sicer se spremeni pH telesnih tekočin. CO_2 namreč pod vplivom encima karbonska anhidraza v vodni raztopini reagira z vodo, pri čemer nastaja ogljikovodikova kislina (H_2CO_3), ki je šibka kislina in v vodi disociira na proton, H^+ , in HCO_3^- . H_2CO_3 je organska kislina, ki ima potencial za oddajanje H^+ (ravnotežje reakcije je pogojeno s konstanto disociacije ($K_{\text{H}_2\text{CO}_3}$) in razmerami v raztopini, torej s pH vrednostjo raztopine), HCO_3^- pa deluje kot baza in lahko, glede na pH tekočine, H^+ sprejema (1).



Ravnotežno konstanto ($K_{\text{H}_2\text{CO}_3}$) celokupne reakcije (ki vključuje konstanti K_{a1} in K_{a2} iz enačbe 1) lahko zapišemo z enačbo (2) kot:

$$K_{\text{H}_2\text{CO}_3} = [\text{H}^+] \times [\text{HCO}_3^-] / [\text{CO}_2], \quad (2)$$

pri čemer lahko koncentracijo $[\text{CO}_2]$ v arterijski krvi po Henryjevem zakonu upoštevaje topnost CO_2 v plazmi opredelimo tudi kot pCO_2 .

Po logaritmiranju in prerazporeditvi členov iz enačbe (2) dobimo H-H enačbo (3).

Henderson-Hasselbalchova enačba

$$\text{pH} = 6,1 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{0,03 \text{ pCO}_2}, \text{ kjer je:} \quad (3)$$

6,1 je pKa (desetiški logaritem $K_{\text{H}_2\text{CO}_3}$) ogljikove kisline H_2CO_3 pri $T = 37^\circ\text{C}$,
0,03 je topnostni koeficient CO_2 v plazmi, izražen v mmol/L/mmHg,
 $[\text{HCO}_3^-]$ je koncentracija bikarbonata, izražena v mmol/L,
 pCO_2 je delni tlak CO_2 , izražen v mmHg.

Enačba pokaže, da je pH odvisen od razmerja med $[\text{HCO}_3^-]$ in pCO_2 :

povečanje $[\text{HCO}_3^-]$ ali znižanje $\text{pCO}_2 \rightarrow$ **alkaloza**,
znižanje $[\text{HCO}_3^-]$ ali povečanje $\text{pCO}_2 \rightarrow$ **acidoza**.

Ker se CO_2 izloča preko pljuč, HCO_3^- pa reabsorbira preko ledvic, lahko v grobem približno predpostavimo, da enačba odraža učinkovitost uravnavanja pH preko ledvic oziroma pljuč. Ob vsakršni spremembi pH izven fizioloških meja se aktivirajo kompenzatorni mehanizmi, ki skušajo motnjo odpraviti in s tem omogočiti homeostazo. Zdrav organizem vzdržuje pH s kompenzacijo preko pljuč (ob povečanem nastanku CO_2 v presnovi se poveča ventilacija) ter s kompenzacijo preko ledvic (ob povečanem nastanku CO_2 se poveča reabsorpcija HCO_3^- preko ledvic).

Acido-bazne motnje, katerih primarna posledica je **spmemba pCO_2** zaradi spremenjene ventilacije, uvrščamo med t. i. **respiratorne motnje**, medtem ko motnje, katerih primarna posledica je **spmemba $[\text{HCO}_3^-]$** , imenujemo **metabolne** (četudi bi se zdel izraz nerespiratorne ustrežnejši, saj je lahko vzrok v ledvični disfunkciji ali pa v spremenjenem metabolizmu, kot denimo pri sladkorni bolezni, npr. ob diabetični ketoacidozi). Če je **pCO_2 povišan**, gre za **respiratorno acidozo**, če je znižan, gre za **respiratorno alkalozo**. Kadar v telesnih tekočinah obstaja presežek kislin ali primanjkljaj baz pri **nespremenjeni vrednosti pCO_2** , to pomeni **metabolno acidozo**. Primanjkljaj kislin in presežek baz pri nespremenjeni vrednosti pCO_2 pa pomeni **metabolno alkalozo**. Ponovimo, da so za blaženje sprememb pH poleg bikarbonatnega sistema pomembni tudi drugi puferski sistemi, ki jih lahko skupno opredelimo kot nebikarbonatne pufre. Grafično razmerje med komponentami bikarbonatnega in nebikarbonatnih puferskih sistemov ponazarja t. i. Davenportov diagram, iz katerega lahko ocenimo, za katero motnjo kislinsko-baznega ravnovesja gre ter kako uspešna je kompenzacija. Prav tako lahko iz vrednosti teh parametrov sklepamo, ali gre za akutno ali kronično motnjo. Omenjeni diagram presega okvir pričujočega poglavja.

Uporaba Henderson-Hasselbalchove enačbe za oceno acido-baznega statusa v praksi

Enačba omogoča razumevanje mehanizmov nastanka motnje in njene kompenzacije:

- Respiratorna kompenzacija: sprememba ventilacije spreminja pCO_2 : ob hiperventilaciji se iz pljuč v okolico izloči več pCO_2 , zato se pCO_2 v krvi zniža.

- Metabolna kompenzacija: ledvice spreminjajo količino izločenega H^+ (v obliki t. i. titrabilnih in netitrabilnih kislin) z uravnavanjem reabsorpcije in »novo« nastalega HCO_3^- .

Poenostavljeni primeri osnovnih motenj (glej tudi tabelo 2):

- Če pH pade (acidoza) zaradi povišanega $pCO_2 \rightarrow$ respiratorna acidoza.
- Če pH pade zaradi zmanjšane $HCO_3^- \rightarrow$ metabolna acidoza.
- Če je pH zvišan zaradi zmanjšane $pCO_2 \rightarrow$ respiratorna alkalozna.
- Če je pH zvišan zaradi povečanja $HCO_3^- \rightarrow$ metabolna alkalozna.

Najpogosteje gre za mešane motnje kislinsko-baznega ravnovesja.

PLINSKA ANALIZA ARTERIJSKE KRVI

Plinska analiza arterijske krvi (ABG, iz angl. *Arterial blood gas analysis*) je ena od najpomembnejših diagnostičnih metod v klinični medicini. Omogoča hitro in natančno meritev pH, delnih tlakov plinov (kisika, O_2 , in CO_2) in koncentracije HCO_3^- v arterijski krvi, kar nam omogoča oceno oksigenacije ter presnovnega (metabolnega) in respiratornega prispevka h kislinsko-baznemu ravnovesju. Rezultati ABG odražajo trenutno učinkovitost ventilacije (in perfuzije) ter kompenzatornih mehanizmov, ki omogočajo vzdrževanje homeostaze pH. Fiziološke vrednosti ABG so prikazane v tabeli 1.

Plinska analiza arterijske krvi torej omogoča posredno oceno:

- oksigenacije: preko meritev pO_2 in nasičenja hemoglobina z O_2 , »saturacije« (SaO_2),
- ventilacije: preko pCO_2 , ki odraža učinkovitost alveolne ventilacije,
- metabolne komponente: preko $[HCO_3^-]$ in vrednosti BE (glej spodaj) in pH
- ter s tem celovito oceno acido-baznega statusa organizma.

Odvzem vzorca za plinsko analizo

Vzorčenje se opravi iz arterije, najpogosteje a. radialis, redkeje iz a. femoralis ali a. brachialis. Pred punkcijo a. radialis je priporočljivo opraviti t. i. Allenov test, s katerim preverimo zadostnost kolateralnega obtoka preko a. ulnaris. Vzorec se odvzame v »heparinizirano« epruveto (žargonski izraz, saj je

heparin predrag, zato so v epruvetah drugi kelatorji kalcija, denimo EDTA, ki preprečujejo aktivacijo procesov koagulacije), in ga je treba analizirati v nekaj minutah po odvzemu, saj lahko izmenjava plinov z zrakom in presnova v eritrocitih hitro spremenita izmerjene vrednosti (zlasti pO_2 in pCO_2). Pri hipoksemičnih bolnikih, predvsem tistih, ki jih umetno (mehansko) predihavamo z visokim deležem kisika v zraku (visok pretok O_2), sta za interpretacijo rezultatov bistvena natančen čas odvzema in koncentracija vdihanega O_2 oziroma delež O_2 v vdihanem zraku (FiO_2).

Tabela 1. Fiziološke vrednosti nekaterih parametrov, pomembne za opredelitev kislinsko-baznega statusa.

Parameter	Fiziološka vrednost v arterijski krvi	Fiziološka vrednost v venski krvi	Razpon referenčnih (normalnih) vrednosti
pH	7,4	7,37	7,35–7,45
pCO_2	40 mmHg	46 mm Hg	35–46 mmHg
$[HCO_3^-]$	24 mmol/L	26 mmol/L	22–26 mmol/L
BE	~ 0	~ 0	-2 do +2 mmol/L
pO_2	100 mmHg	40 mmHg	80–100 mmHg
SaO_2	98 %	75 %	> 95 %

pCO_2 , delni tlak ogljikovega dioksida v krvi; $[HCO_3^-]$, koncentracija bikarbonatnega iona v krvi; pO_2 , delni tlak kisika v krvi; SaO_2 , saturacija hemoglobina s kisikom; BE, presežek baz; ~, približno/okoli.

Analiza v plinskem analizatorju

Vzorec se analizira v plinskem analizatorju, ki meri vrednosti pri standardni telesni temperaturi 37 °C. Instrument z uporabo elektrod neposredno meri: pH, pCO_2 in pO_2 (Clarkova elektroda za O_2 , Severinghausova elektroda za CO_2 , steklena elektroda za pH). Iz teh osnovnih meritev računalniški sistem na podlagi H-H enačbe in izmerjenega pO_2 določi:

- koncentracijo bikarbonata – $[HCO_3^-]$,
- presežek baz/bazni presežek (BE, iz angl. *Base excess*),
- oksigenacijo – SaO_2 – nekateri plinski analizatorji pa neposredno izmerijo SaO_2 s pomočjo t. i. CO-oksimetrije
- in včasih tudi vsebnost celotnega CO_2 ($tcCO_2$, iz angl. *Total content*).

Nekateri sodobni analizatorji omogočajo tudi korekcijo rezultatov glede na bolnikovo dejansko telesno temperaturo, kar je posebej pomembno pri hipotermičnih bolnikih (npr. med kardiokirurškimi posegi ali med hipotermično terapijo).

Interpretacija rezultatov plinske analize po korakih

Interpretacija ABG mora biti vedno kontekstualna – v povezavi s kliničnim stanjem, anamnezo in spremljajočimi laboratorijskimi parametri (npr. ali gre za respiratorno odpoved, šok, sepsa, dehidracijo, hipoventilacijo ipd.) Pristop običajno sledi naslednjim korakom (glej tudi tabele 1, 2 in 4):

1. Določimo pH in opredelimo, ali gre za acidozo ali alkalozo:
 - $\text{pH} < 7,35 \rightarrow$ acidoza
 - $\text{pH} > 7,45 \rightarrow$ alkaloz
2. Iz vrednosti pCO_2 in $[\text{HCO}_3^-]$ določimo, ali je motnja primarno respiratorna ali metabolna:
 - $\text{pCO}_2 \uparrow \rightarrow$ respiratorna acidoza
 - $\text{pCO}_2 \downarrow \rightarrow$ respiratorna alkaloz
 - $\text{HCO}_3^- \downarrow \rightarrow$ metabolna acidoza
 - $\text{HCO}_3^- \uparrow \rightarrow$ metabolna alkaloz
3. Ocenimo kompenzacijo glede na znane fiziološke odnose med pCO_2 in $[\text{HCO}_3^-]$ (po H-H enačbi):
 - Pri akutnih motnjah je kompenzacija delna.
 - Pri kroničnih je popolnejša (ledvice imajo čas za prilagoditev).
4. Analiziramo oksigenacijo (pO_2 , SaO_2) in po potrebi izračunamo alveolo(A)-arterijsko(a) razliko za kisik (A–a gradient O_2).
 - Hipoksemija lahko povzroča sekundarne motnje (hiperventilacija)
 - Ocenimo presežek baz (BE) kot kvantitativno merilo metabolne komponente.

A–a gradient O_2 je dobra mera za oceno ravni motnje/okvare. Pri motnjah, kjer so vzrok spremenjene (patološke) razmere na ravni pljučnega parenhima (denimo zadebeljena alveolo-kapilarna membrana) ali neujemanje ventilacije

s perfuzijo v pljučih, bo A–a gradient O₂ povišan, če pa je vzrok motnje drugje kot v pljučih, gradienta ni: kar pomeni, da sta delna tlaka pO₂ v arterijski krvi in alveolu enaka (uravnovežena), torej da difuzija O₂ preko alveolo-kapilarne membrane ni motena.

Presežek baz je razlika med izmerjeno in fiziološko koncentracijo baz in pove, kakšna količina baze ali kisline je potrebna, da se pH vrne na fiziološko vrednost pri normalnem pCO₂. Ocena BE omogoča opredelitev metabolnih motenj. BE, ki je večji od 2, kaže na metabolno alkalozo (presežek baz), BE, manjši od –2, pa metabolno acidozo (primanjkljaj baz).

Mnemonična pravila, ki nam pomagajo opredeliti tip ter trajanje acido-bazne motnje in učinkovitost kompenzatornih mehanizmov, prikazuje tabela 2.

Tabela 2. Mnemonik za prepoznavanje in opredelitev acido-baznih motenj.

Primarna motnja	Pričakovana kompenzacija
Metabolna acidoza	↓ pCO ₂ ≈ 1,2 × ↓ [HCO ₃ ⁻]
Metabolna alkaloz	↑ pCO ₂ ≈ 0,7 × ↑ [HCO ₃ ⁻]
Respiratorna acidoza	↑ [HCO ₃ ⁻] ≈ +1 mmol/L (akutno) ali +4 mmol/L (kronično) na vsakih +10 mmHg pCO ₂
Respiratorna alkaloz	↓ [HCO ₃ ⁻] ≈ -2 mmol/L (akutno) ali -5 mmol/L (kronično) na vsakih -10 mmHg pCO ₂

pCO₂, delni tlak ogljikovega dioksida v krvi; [HCO₃⁻], koncentracija bikarbonatnega iona v krvi.

Pri natančnejši predelitvi acido-bazne motnje so nam v pomoč še nekateri drugi kazalniki:

Anionska vrzel

Anionska vrzel (AG, iz angl. *Anion gap*) je izračunan parameter, ki predstavlja razliko med glavnimi kationi in anion(i), ki jih rutinsko merimo v serumu. Uporablja se za oceno vzroka metabolne acidoze, saj odraža prisotnost ali odsotnost neizmerjenih (skritih) anionov v krvi.

Osnovna enačba je (4):

$$AG = [Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-]) \quad (4)$$

Normalne vrednosti:

Običajno: 8–12 mmol/L (odvisno od laboratorija in metode).

Če laboratorij meri tudi kalij (K^+), se lahko uporabi razširjena oblika (5)

$$AG = ([NA^+] + [K^+]) - ([Cl^-] + [HCO_3^-]) \quad (5)$$

Ker je vpliv K^+ zaradi njegove razmeroma nizke plazemske koncentracije minimalen (približno 4 mmol/L), se pogosto izpusti.

V plazmi velja načelo elektronevtralnosti – skupni pozitivni naboj (kationi) mora biti enak skupnemu negativnemu naboju (anioni). Ker v rutinskih laboratorijskih preiskavah merimo le plazemsko koncentracijo Na^+ , Cl^- , HCO_3^- in K^+ , vse druge anione (npr. fosfate, sulfate, organske kisline, albumin, laktat, ketonske spojine) združimo pod skupnim izrazom »neizmerjeni anioni«. Anionska vrzel tako predstavlja oceno količine teh neizmerjenih anionov v serumu.

Pri metabolni acidozi se vrednost $[HCO_3^-]$ zniža. Če se ob tem poveča AG, to pomeni, da se je v krvi pojavila dodatna količina kislin, katerih anioni nadomeščajo bikarbonat (npr. laktat, ketonska telesa, toksini), kar pomaga pri opredelitvi možnih vzrokov acido-bazne motnje (tabela 3).

Na tej osnovi ločimo dve glavni skupini metabolne acidoze: acidoza z zvišano AG in acidoza z normalno AC, ki ji rečemo tudi hiperkloremična acidoza (primanjkljaj HCO_3^- ob acidozi za ohranjanje elektronevtralnosti nadomesti Cl^- (tabela 3).

Albumin in korigirana anionska vrzel

Ker je albumin najpomembnejši neizmerjeni anion v plazmi, hipoalbuminemija znižuje izračunano AG. Za natančnejšo oceno lahko uporabimo korigirano AG:

$$AG_{\text{korr}} = AG + 2,5 \times (4,0 - [\text{albumin v g/dL}]) \quad (6)$$

Tako pri nizki plazemski koncentraciji albumina (npr. 2,0 g/dL) k izračunani AG dodamo približno 5 mmol/L.

Tabela 3. Tipi metabolne acidoze glede na vrednost anionske vrzeli.

Tip metabolne acidoze	Anionska vrzel (AG)	Tipični vzroki
Z zvišano AG	> 12 mmol/L	Laktacidoza, ketoacidoza (diabetična, alkoholna), uremija, zastrupitev z metanolom, etilenglikolom ali salicilati
Z normalno AG (»hiperkloremična acidoza«)	8–12 mmol/L	Driska, ledvična tubulna acidoza, izguba HCO ₃ ⁻ , kompenzacija respiratorne alkaloze

V tabeli 4 so prikazani tipi osnovnih acido-baznih motenj, primarna sprememba parametra H-H enačbe, kompenzacija, nekateri najpogostejši vzroki in izvid/rezultat ABG.

Tabela 4. Razdelitev acido-baznih motenj, vzroki in izvid plinske analize.

Motnja	Primarni vzrok	Respiratorna kompenzacija	Renalna (metabolna) kompenzacija	Najpogostejši klinični vzroki	Izvid ABG
Respiratorna acidoza ↓ pH	↑ pCO ₂	↔	↑ reabsorpcija HCO ₃ ⁻	↓ alveolna ventilacija ↓ difuzijska kapaciteta pljuč neujemanje ventilacije/perfuzija	↓ pH, ↑↑ pCO ₂ ↓ HCO ₃ ⁻
Respiratorna alkaloz ↑ pH	↓ pCO ₂	↔	↓ reabsorpcija HCO ₃ ⁻	↑ alveolna ventilacija (lahko kot odziv na hipoksemijo!)	↑ pH, ↓↓ pCO ₂ ↑ HCO ₃ ⁻
Metabolna acidoza ↓ pH	↓ HCO ₃ ⁻ Presežek kislin (drugih kot H ₂ CO ₃ pri fiksnem pCO ₂); primanjkljaj baz	hiperventilacija	↑ reabsorpcija HCO ₃ ⁻	↓ sekrecija H ⁺ preko ledvic (ledvična odpoved) Ketoacidoza, laktacidoza, izguba baz (HCO ₃ ⁻); huda driska, zastrupitve	↓ pH, ↓↓ HCO ₃ ⁻ ↔ do ↑ pCO ₂
Metabolna alkaloz ↑ pH	↑ HCO ₃ ⁻ ; Presežek baz; primanjkljaj kislin (drugih kot H ₂ CO ₃ pri fiksnem pCO ₂)	hipoventilacija	↓ reabsorpcija HCO ₃ ⁻	Presežek HCO ₃ ⁻ (npr. terapija z NaHCO ₃ ⁻) Izguba H ⁺ : bruhanje, nekateri diuretiki, hipokaliemija	↑ pH ↑↑ HCO ₃ ⁻ ↔ do ↓ pCO ₂

↑ povišan; ↑↑ močno povišan; ↓ znižan; ↓↓ močno znižan; ↔ ni spremembe.

ACIDOZA, POVEZANA Z UPORABO ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE SLADKORNE BOLEZNI, PRI ONKOLOŠKIH BOLNIKI

V zadnjih letih so nove skupine »antidiabetikov« (zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni) pomembno spremenile obravnavo bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, med katerimi je vse več tudi onkoloških. Zdravila, kot so **zaviralci natrij-glukoze kotransporterja 2 (SGLT2)**, npr. **metformin**, ter v manjši meri **agonisti receptorja za glukagonu podoben peptid-1 (GLP-1)** in **zaviralci dipeptidilpeptidaze-4 (DPP-4)**, delujejo z različnimi mehanizmi, a imajo skupno lastnost: posegajo v energijski metabolizem. Pri oslabiljenih, dehidriranih ali sistemsko obremenjenih bolnikih, kakršni so pogosto onkološki, se lahko ti mehanizmi porušijo in povzročijo resne motnje kislinsko-baznega ravnovesja.

Eden najbolj značilnih zapletov novejših zdravil je **evglikemična diabetična ketoacidoza (EDKA)**, ki se pojavlja ob zdravljenju z zaviralci SGLT2 (dapagliflozin, empagliflozin, kanagliflozin). Klasična diabetična ketoacidoza je povezana z izrazito hiperglikemijo, medtem ko je pri EDKA plazemska koncentracija glukoze pogosto normalna ali le rahlo povišana. Bistvo motnje je povečano nastajanje ketonskih kislin (β -hidroksibutirat, acetoacetat) ob sočasno zmanjšani ravni inzulina in povečani ravni glukagona. Zaviralci SGLT2 namreč zavirajo reabsorpcijo glukoze v ledvičnih tubulih in povzročajo glukozurijo, s tem znižajo plazemsko glukozo in zmanjšajo sproščanje inzulina. V jetrih se zato povečata lipoliza in ketogeneza, kar vodi v metabolno acidozo s povišano anionsko vrzeljo, kljub normalni glikemiji.

Pri onkoloških bolnikih je tveganje za EDKA še večje. Pogosto so v kataboličnem stanju, z zmanjšanim vnosom hrane, intermitentnimi postnimi obdobji zaradi terapije, slabosti ali radiokemoterapije. Poleg tega so izpostavljeni dehidraciji, okužbam in uporabi glukokortikoidov, kar dodatno spodbuja lipolizo in ketogenezo. Zaradi utrujenosti in znižane presnovne rezerve se lahko EDKA pri teh bolnikih razvije tiho in postopno, brez izrazitih opozorilnih znakov. Tipično se pokaže z nespecifičnimi simptomi: slabostjo, bruhanjem, bolečinami v trebuhu, tahipnejo in splošno utrujenostjo. Laboratorijski izvid pokaže nizek pH (pod 7,3), znižan $[\text{HCO}_3^-]$ (pod 18 mmol/L), zvišano

anionsko vrzel in pozitivne ketone v krvi ali urinu. Glukoza je pogosto v mejah normale (5–11 mmol/L), kar lahko vodi v napačno diagnozo.

Drugi pomemben »antidiabetik«, ki lahko povzroči acidozo, je **metformin**, ki ostaja temelj zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2, tudi pri bolnikih z rakom. Deluje predvsem z zmanjšanjem jetrne glukoneogeneze in izboljšanjem občutljivosti tkiv za inzulin. Lahko pa metformin v določenih okoliščinah, zlasti pri hipoksiji, jetrni okvari ali ledvični insuficienci, povzroči **laktacidozo** – stanje, v katerem se v krvi kopiči mlečna kislina, ker je motena oksidativna presnova. Metforminska laktacidoza je redka, a izjemno nevarna. Pri onkoloških bolnikih jo lahko sprožijo sepsa, hipovolemija, napredovala jetrna infiltracija ali uporaba kontrastnih sredstev med diagnostičnimi postopki. V laboratoriju jo prepoznamo po izrazito zvišani koncentraciji laktata (nad 5 mmol/L), znižanem pH (pod 7,25) in visoki anionski vrzeli.

Zdravljenje obeh oblik acidoze zahteva hitro prepoznavo in odločnost. Pri evglikemični ketoacidozi je ključno takoj prenehati z jemanjem zaviralca SGLT2, zagotoviti ustrezno hidracijo z izotonično raztopino, začeti infuzijo inzulina z dodatkom glukoze ter natančno spremljati elektrolite, predvsem kalij. Pri metforminski laktacidozi je poleg prenehanja zdravila pogosto potrebna hemodializa, zlasti če je pH nižji od 7,1 ali če laktat preseže 10 mmol/L.

Preprečevanje teh zapletov temelji na previdni presoji indikacij in stalnem spremljanju. Zaviralce SGLT2 je treba začasno ukiniti pred večjimi operacijami, ob akutnih okužbah ali dehidraciji. Onkološki bolniki, ki prejemajo kemoterapijo ali glukokortikoide, naj bodo posebej poučeni, da ob bruhanju, zmanjšanjem vnosa hrane ali postu zdravilo izpustijo. Pri metforminu sta nujna redno spremljanje ledvične funkcije in opustitev zdravila v času kontrastnih preiskav ali ob hipoksiji.

Za zdravnika, ki obravnava onkološke bolnike, je pomembno, da ob vsaki nepojasnjeni acidozi pomisli tudi na možnost **z zdravili povzročene motnje**, zlasti kadar je glikemija normalna ali le rahlo spremenjena. Pravočasno opravljena **ABG**, določitev **anionske vrzeli** in meritev **ketonov** so odločilni koraki za postavitve diagnoze.

Sodobna antidiabetična zdravila prinašajo veliko koristi, vendar zahtevajo visoko stopnjo klinične pozornosti – še posebej pri onkoloških bolnikih, kjer je

metabolno ravnovesje že samo po sebi krhko. Razumevanje teh mehanizmov omogoča pravočasno ukrepanje in preprečuje, da bi zdravila, namenjena zaščiti, postala vir življenjsko nevarnega neravnovesja.

ZAKLJUČEK

Poenostavljeno lahko celotno acido-bazno ravnovesje razumemo kot dinamično razmerje med proizvodnjo in izločanjem ogljikove kisline, ki nastaja v presnovi in se odstranjuje z dihanjem, ter med uravnalnimi procesi izločanja H^+ in reabsorpcije HCO_3^- v ledvicah. Kislinsko-bazne motnje so pri onkoloških bolnikih pogoste, lahko nastanejo tudi kot posledica nekaterih zdravil ali pri umetnem predihavanju z visoko koncentracijo kisika. Kvalitativno in kvantitativno opredelitev acido-baznih motenj nam omogoča Henderson-Hasselbalchova enačba, ki pove, da je pH v telesu odvisen od razmerja med $[HCO_3^-]$ (metabolno komponento) in pCO_2 (respiratorno komponento). Za uravnavanje motenj so pomembni puferski sistemi v telesu, pljuča z ventilacijo, ki omogoča izločanje CO_2 , in ledvice, ki uravnavajo izločanje H^+ in reabsorpcijo HCO_3^- . Osnovno orodje za prepoznavo motenj je plinska analiza arterijske krvi. Najpogostejše motnje – metabolne in respiratorne acidoze in alkaloze – so odraz porušene homeostaze; iz izvida ABG lahko sklepamo o tipu motnje in ustreznosti kompenzatornih mehanizmov. Najpogostejše so mešane motnje kislinsko-baznega ravnovesja.

Literatura

- Bhandari R, Ekladius A, Javaid MM, et al. Demystifying normal-anion-gap metabolic acidosis: pathophysiology, aetiology, evaluation and diagnosis. *Intern Med J.* 2024;54(7):1056–65. doi:10.1111/imj.16418.
- Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology.* 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2026. ISBN: 9780323794862.
- Fioretto P, Janež A. SGLT2 inhibitors and the clinical implications of associated weight loss in type 2 diabetes: a narrative review. *Diabetes Ther.* 2021;12(8):2249–61. doi:10.1007/s13300-021-01104-z.
- Gutowski Ł, Gutowska K, Brożek A, et al. ABG Assistant—Towards an Understanding of Complex Acid-Base Disorders. *J Clin Med.* 2021;10(7):1516. doi:10.3390/jcm10071516.
- Higgins C. Oxygen saturation – better measured than calculated [Internet]. Dostopno na: <https://acutecaretesting.org/-/media/acutecaretesting/files/pdf/oxygen-saturation--better-measured-than-calculated.pdf>.
- Janić M, Volčanšek Š, Lunder M, et al. Metformin: od mehanizmov delovanja do napredne klinične uporabe. *Zdrav Vestn.* 2017;86:138–57.
- Kozjek Rotovnik N, Skvarča A, Potočnik M, et al. Perioperativno vodenje prehrane in presnove pri onkoloških bolnikih. *Zdrav Vestn.* 2020;89(3–4):153–60. doi:10.6016/ZdravVestn.2920.
- Lunder M, Janić M, Šabovič M, et al. Zaviralci SGLT-2: novost v zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2. *Zdrav Vestn.* 2018;87(9–10):493–505. doi:10.6016/ZdravVestn.2705.
- Pučnik T, Lunder M, Janić M, et al. Diabetična ketoacidoza: redke, a resen zaplet zdravljenja z zaviralci SGLT-2 – pregled literature in prikaz serije primerov. *Zdrav Vestn.* 2023;92(11–12):468–75. doi:10.6016/ZdravVestn.3457.
- Shaw I, Gregory K. Acid-base balance: a review of normal physiology. *BJA Educ.* 2022;22(10):396–401. doi:10.1016/j.bjae.2022.06.003.
- Stožer A, Slak Rupnik M. Akutna respiracijska acidoza in alkalozna – sodobna kvantitativna interpretacija. *Zdrav Vestn.* 2014;83:147–57.
- Šimic D, Kozjek Rotovnik N, Kocjan T, et al. Presnovni zapleti anti-diabetične terapije pri onkoloških bolnikih: izzivi v paliativni medicini. *Onkologija.* 2022;26(2):85–92.
- West JB, Luks AM. *West's Respiratory Physiology.* 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016.