

Chương 9

Rối loạn cân bằng acid - Base

I. Đại cương

1. Ý nghĩa của pH máu

Hầu hết các phản ứng chuyển hóa xảy ra trong cơ thể luôn đòi hỏi một pH thích hợp, trong khi đó phần lớn các sản phẩm chuyển hóa của nó lại có tính acid làm cho pH có khuynh hướng giảm xuống. Ví dụ: Sự oxy hóa hoàn toàn chất hydrat carbon và mỡ, mỗi ngày sinh ra khoảng 22.000 mEq CO₂. CO₂ hòa hợp với nước hình thành acid carbonic (H₂CO₃). Mặt khác còn có khoảng 70 mEq chất axid cố định (acid không bay hơi) hình thành từ các nguồn chuyển hóa khác: các axid hữu cơ (acid lactic, acid pyruvic, aceton) sinh ra từ sự oxy hóa không hoàn toàn chất hydrat carbon và mỡ và các acid cố định dưới dạng sulfat (từ oxy hóa các acid amin có chứa sulfua), nitrat và photphat (từ oxy hóa các phosphoprotein).

Tuy các chất chuyển hóa acid được hình thành một cách liên tục như vậy nhưng pH của các dịch hữu cơ vẫn ít thay đổi là nhờ cơ thể tự duy trì pH bằng các hệ đệm trong và ngoài tế bào, sự đào thải acid của phổi và thận:

- Bằng hệ thống đệm huyết tương: Bao gồm hệ đệm HCO₃⁻/H₂CO₃, hệ đệm proteine/proteinat và hệ đệm H₂PO₄⁻/HPO₄²⁻. Các hệ đệm này đảm nhiệm 47% khả năng đệm của toàn cơ thể.

- Bằng hệ thống đệm của hồng cầu: Bao gồm hệ đệm Hemoglobinat/ Hemoglobine, hệ đệm HCO₃⁻/H₂CO₃ và hệ đệm phosphate hữu cơ. Các hệ đệm này đảm nhiệm 53 % khả năng đệm còn lại của toàn cơ thể.

- Đào thải acid bay hơi (CO₂) qua phổi

- Đào thải acid không bay hơi qua thận

Bởi vậy pH huyết tương tương đối hằng định và bằng $7,4 \pm 0,05$.

2. Khái niệm về pH và ion H⁺

Trong Y học và Sinh học người ta mô tả sự trao đổi chất acid và base theo khái niệm của Bronstedt. Acid được định nghĩa như là một chất có thể giải phóng ion H⁺, còn chất base là chất có thể tiếp nhận ion H⁺. Độ acid của một dung dịch được biểu thị bằng giá trị pH và bằng nghịch đảo logarit của hoạt tính proton:

$$\text{pH} = -\log H^+$$

Sự duy trì cân bằng acid-base trong giới hạn bình thường cũng chính là sự duy trì nồng độ ion H^+ trong giới hạn bình thường. Dung dịch acid chứa một lượng ion H^+ cao hơn so với lượng ion OH^- , dung dịch base thì ngược lại, còn dung dịch trung tính lượng ion H^+ và OH^- tương đương nhau và bằng 10^{-7} . Chỉ số nồng độ ion H^+ và OH^- trong dung dịch là một hằng số: $[H^+]. [OH^-] = 10^{-14}$

Đối với nước nguyên chất, mức phân ly của ion H^+ và OH^- bằng nhau. Nồng độ ion H^+ tính ra mEq/L là bằng 10^{-7} ở nhiệt độ $23^\circ C$. Vậy pH của nước nguyên chất hay của các dung dịch trung tính bằng 7.

Tuy nhiên trong y học, thuật ngữ acid-base không được hiểu theo nghĩa hóa học tuyệt đối vì các dịch của cơ thể đều hơi kiềm. Nồng độ ion H^+ (aH^+) trong huyết tương khoảng $0,0004 \text{ mEq/L} = 4.10^{-5} \text{ mEq/L} = 4.10^{-8} \text{ Eq/L}$.

Suy ra: $pH \text{ máu} = -\log [H^+] = -(\log 4.10^{-8}) = 7,398$

hay theo phương trình Henderson-Haselbach:

$$pH = pK + \log [HCO_3^-/H_2CO_3] = 6,1 + \log 20/1 \approx 6,1 + 1,3 \approx 7,4$$

Trong cơ thể ion H^+ tuần hoàn dưới hai hình thức:

- Các ion H^+ liên kết với các anion bay hơi (HCO_3^-) chịu trách nhiệm chính về những rối loạn cân bằng acid-base kiểu hô hấp.

- Các ion H^+ liên kết với các anion cố định, không bay hơi (SO_4^{2-} , PO_4^{3-} , lactat,...) chịu trách nhiệm chính về những rối loạn cân bằng acid-base kiểu chuyển hóa.

3. Khái niệm về kiềm dư (BE: base excess)

Là lượng kiềm chênh lệch giữa kiềm đệm mà chúng ta đo được và kiềm đệm bình thường. Nó đặc trưng cho lượng kiềm thừa hoặc thiếu để máu bệnh nhân có thể trở về trạng thái cân bằng acid - base bình thường.

BE máu là nồng độ base của máu toàn phần được đo bởi chuẩn độ đối với một acid mạnh để pH bằng 7,4 ở PCO_2 40mmHg và nhiệt độ $37^\circ C$. Đối với một chuẩn độ có giá trị âm thì được thực hiện với một base mạnh. BE được tính bằng mmol/l (hoặc mEq/l), nhằm để đo sự thừa hoặc thiếu H_2CO_3 . Giá trị bình thường từ -1 đến +2 mmol/l và nó biểu thị cho khả năng cặn của đệm và được tính bằng:

$$BE = (HCO_3^- - 24,2) + 16,2 (pH - 7,4)$$

Khi giá trị pH của một mẫu máu ở nhiệt độ $37^\circ C$ có PCO_2 là 40 mmHg bằng 7,4 và HCO_3^- bằng 24,2 mmol/l thì giá trị tham khảo của BE bằng 0 mmol/l. Khi giá trị pH của kết quả này dưới 7,4 thì BE sẽ âm và trên 7,4 thì BE sẽ dương.

16,2 mmol/l là khả năng đệm của đệm không phải bicarbonat trong dịch ngoại bào. BE là một chỉ số quan trọng trong rối loạn cân bằng acid-base. BE dương trong nhiễm toan hô hấp và nhiễm kiềm chuyển hóa. BE âm trong nhiễm toan chuyển hóa và nhiễm kiềm hô hấp.

4. Khái niệm về khoảng trống anion.

4.1. Khoảng trống anion máu (Anion Gap: AG).

Khoảng trống anion máu được coi là những anion không định lượng của huyết tương, bình thường khoảng 12-18mmol/l. Các anion không được định lượng bao gồm: anion Protein, các phosphat, các sulfat, các anion hữu cơ.

Công thức đơn giản để tính: $AG = [Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)]$

Khi các anion acid như acetoacetat và các lactat gia tăng trong dịch ngoại bào, khoảng trống anion tăng gây nhiễm toan với AG tăng.

- Tăng AG: thường do tăng anion không định lượng được và rất ít gặp do giảm các cation không định lượng được (Ca^{++} , Mg^{++} , K^+). AG cũng có thể tăng với tăng anion albumin, hoặc do tăng nồng độ albumin, hoặc do nhiễm kiềm làm thay đổi điện tích albumin.

- Giảm AG: có thể do :

- + Tăng các cation không định lượng được
- + Hiện diện trong máu các cation bất thường như lithium (nhiễm độc lithium) hoặc cation immunoglobulin (gặp trong bệnh loạn tương bào)
- + Giảm trong huyết tương anion albumin (hội chứng thận hư)
- + Giảm điện tích hiệu quả anion của albumin bởi nhiễm toan
- + Bệnh nhầy nhót và tăng lipid máu nặng

Khi albumin máu bình thường, AG tăng thường là do sự hiện diện của acid không chứa Cl^- như các anion: không phải hữu cơ (photphat, sulfat), hữu cơ: ketosis, lactate, các anion hữu cơ urê, ngoại sinh(salicylat hoặc nhiễm độc những sản phẩm acid hữu cơ) hoặc không xác định được.

Theo định nghĩa nhiễm toan AG tăng có 2 đặc tính: HCO_3^- giảm và AG tăng

4.2. Khái niệm về khoảng trống anion niệu(UAG: Urine Anion Gap).

Khoảng trống anion niệu được tính bằng:

$UAG = [(Na^+ + K^+) / \text{niệu} - (Cl^-) / \text{niệu}]$.

Khoảng trống anion niệu cho phép người ta ước tính được nồng độ NH_4^+ niệu. NH_4^+ có thể xem như một chất << kiềm hữu cơ >> có khả

năng trung hòa acid mà không cần tới Na^+ , K^+ . Vì vậy nồng độ NH_4^+ niệu nói lên khả năng đệm của thận. Khi $(\text{Cl}^-)/\text{niệu} > (\text{Na}^+ + \text{K}^+)/\text{niệu}$ thì NH_3^+ niệu sẽ được tăng lên theo phương thức thích hợp, gợi ý một nguyên nhân nhiễm toan ngoài thận. Thật vậy trong ỉa lỏng, do mất HCO_3^- qua phân nên đưa đến nhiễm toan chuyển hóa. Thay vì pH nước tiểu acid (như trong nhiễm toan hệ thống), pH nước tiểu acid thường chung quanh 6 vì nhiễm toan chuyển hóa và giảm K^+ máu làm tăng tổng hợp và bài tiết NH_4^+ qua thận; như thế gây ra một đệm nước tiểu làm tăng pH nước tiểu. Như vậy sự bài tiết NH_4^+ qua nước tiểu tăng cao trong ỉa lỏng và thấp trong nhiễm toan do ống thận (RTA: renal tubular acidosis). Những bất thường trong nhiễm toan do ống thận xa cổ điển (type I) là giảm K^+ máu, nhiễm toan tăng Cl^- , giảm bài tiết NH_4^+ qua nước tiểu (UAG +, NH_4^+ niệu giảm) và pH niệu tăng theo phương thức không thích hợp ($\text{pH} > 5,5$). Bệnh nhân này không có khả năng toan hóa nước tiểu của họ xuống dưới 5,5. Thường có giảm citrat niệu, tăng calci niệu đưa đến rỗng xương. Trong RTA type IV, tăng K^+ máu không tỷ lệ với so với giảm GFR do cùng tồn tại rối loạn chức năng bài tiết K^+ và acid.

5. Các hệ thống điều hòa pH

5.1. Điều hòa do hệ thống đệm

5.1.1. Nguyên tắc hoạt động

Một hệ thống có khả năng giữ cho pH của dung dịch ít thay đổi khi cho thêm vào dung dịch ion H^+ hoặc OH^- thì gọi là hệ thống đệm. Hệ thống này bao giờ cũng có đủ hai thành phần: một acid yếu và một muối của base mạnh hoặc một base yếu với muối của nó với một acid mạnh. Ví dụ hệ đệm bicarbonat gồm $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{NaHCO}_3$ (acid yếu: H_2CO_3) /muối của base mạnh: NaOH), hệ đệm $\text{NH}_4\text{OH}/\text{NH}_4\text{Cl}$ (base yếu: NH_4OH /muối của acid mạnh: HCl).

Tính chất hoạt động của hệ đệm phụ thuộc vào mức độ phân ly của nó trong dung dịch. Mỗi hệ thống đệm đều có một hằng số phân ly riêng và được thể hiện bằng logarit trái dấu tức pK. PK càng nhỏ thì càng dễ phân ly và ngược lại, hệ đệm nào có pK càng gần pH thì hoạt động càng có hiệu quả.

Trong một hệ thống đệm nhất định khi lượng ion H^+ phân ly và lượng ion H^+ kết hợp bằng nhau và bằng 50% thì người ta nhận thấy pH của hệ đệm không thay đổi nên gọi là pK của hệ thống ấy (tức $\text{pH} = \text{pK}$).

Theo phương trình Henderson - Hassenbach:

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \left[\frac{\text{A}^-}{\text{A}^- \text{H}^+} \right]$$

A- là hình thái kết hợp, A- H+ là hình thái phân ly của hệ đệm.

5.1.2. Các hệ thống đệm chính

- *Hệ đệm bicarbonat*: $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{CO}_3 = \text{HCO}_3^- / \text{HCO}_3^- \text{H}^+$

Hệ đệm này đảm nhiệm 43% khả năng đệm của toàn cơ thể, trong đó ngoại bào 33% và nội bào 10%. Đây là một hệ đệm rất quan trọng và rất linh hoạt, là hệ đệm chính của ngoại bào vì:

+ Nồng độ ion bicarbonat dưới hình thái kết hợp NaHCO_3 trong huyết tương cao. Bình thường nó được thận đào thải hoặc tái hấp thu thường xuyên để có nồng độ ổn định trong huyết tương là 27 mEq/L (còn gọi là dự trữ kiềm).

+ Acid carbonic là một acid bay hơi có thể tăng giảm nồng độ một cách nhanh chóng nhờ hoạt động của phổi (tăng hoặc giảm thông khí) để có nồng độ ổn định trong huyết tương là 1,35 mEq/L.

Theo phương trình Henderson-Haselbach:

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

$$= 6,1 + \log 27/1,25 = 6,1 + \log 20 \approx 6,1 + 1,3 \approx 7,4$$

Như vậy, sau khi hệ bicarbonat đã đệm rồi thì pH của dịch ngoại bào cũng chỉ giao động chung quanh 7,4 mà thôi.

- *Hệ đệm photphat*: $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4 = \text{NaHPO}_4^-/\text{NaHPO}_4^- \text{H}^+$

Đảm nhiệm 7% khả năng đệm của cơ thể, là một hệ đệm của nội bào (PO_4^{3-} nội bào = 140 mEq/L) và của nước tiểu, có hiệu suất lớn vì pK bằng 6,8 gần với pH sinh lý.

- Hệ đệm proteine/proteinate.

Đây cũng là một hệ thống đệm của huyết tương, đảm nhiệm 12% khả năng đệm của cơ thể. Hệ đệm proteinat bằng các gốc amin và gốc carboxyl của nó ($\text{NH}_3^+ - \text{R} - \text{COO}^-$).

Ở điểm đẳng điện, số điện tích dương và âm bằng nhau. Thêm ion H^+ , protein sẽ tích điện dương và chuyển sang phía acid của điểm đẳng điện. Khi mất H^+ , protein tích điện âm và chuyển sang phía base của điểm đẳng điện. Như vậy trong môi trường acid, protein thể hiện tính kiềm và ngược lại.

- *Hệ đệm Hemoglobinate/ Hemoglobine*

Gồm hệ hemoglobinat $\text{Hb}/\text{Hb}^- \text{H}^+$ và Oxy hemoglobinat $\text{HbO}^-/\text{HbO}^- \text{H}^+$

Đây là hệ đệm của hồng cầu, có hàm lượng rất lớn nên chúng có vai trò quan trọng trong điều hòa pH máu qua sự bắt giữ và đào thải CO_2 ở phổi. Hệ đệm này đảm nhiệm 36% khả năng đệm của toàn cơ thể.

Bảng 9.1: Hoạt tính của các hệ đệm (%) trong điều hòa cân bằng acid- base

<i>Hệ đệm huyết tương:</i>	
-H ₂ CO ₃ /HCO ₃ ⁻	33%
- proteine/proteinate	12%
- H ₂ PO ₄ ⁻ /HPO ₄ ²⁻	2%
<i>Hệ đệm hồng cầu:</i>	
-Hemoglobinate/ Hemoglobine	36%
- H ₂ CO ₃ / HCO ₃ ⁻	10%
- Phosphat hữu cơ	7%

Tóm lại, các hệ thống đệm của cơ thể can thiệp rất sớm vào việc duy trì cân bằng acid - base trong giới hạn bình thường mà hiệu quả đệm phụ thuộc chủ yếu vào hệ đệm bicarbonat (qua hệ đệm này, hiệu lực của các hệ đệm khác cũng được phản ánh đúng, vì vậy các tính toán chủ yếu là suy luận trên hệ đệm bicarbonat). Các thành phần của hệ đệm bị hao hụt do tác dụng trung hòa sẽ được tái phục hồi nhờ vào những hoạt động tích cực của phổi và thận.

5.2. Điều hòa do hô hấp

Khi cơ thể tích nhiều CO₂ sẽ làm pH giảm, pH giảm tới 7,33 là trung tâm hô hấp(TTHH) bị kích thích mạnh dẫn tới tăng thông khí, nhờ vậy CO₂ được đào thải ra ngoài cho tới khi tỉ lệ H₂CO₃ trên NaHCO₃ trở về giá trị 1/20. Ngược lại khi H₂CO₃ giảm hoặc NaHCO₃ tăng, pH sẽ có xu hướng tăng thì TTHH sẽ bị ức chế dẫn tới thở chậm, CO₂ tích lại cho đến khi tỷ số nâng lên đến 1/20. Dĩ nhiên để bảo đảm đào thải CO₂ được tốt thì không những hoạt động của TTHH mà cả hệ hô hấp và tuần hoàn cũng như số lượng và chất lượng Hb cũng phải bình thường.

Trung tâm hô hấp rất nhạy cảm với nồng độ CO₂ trong máu: một sự gia tăng 0,3% pCO₂ trong máu động mạch sẽ làm tăng tần số hô hấp lên gấp đôi và ngược lại nếu pCO₂ giảm thì tần số hô hấp giảm. Điều hòa hô hấp là bảo vệ đầu tiên của cơ thể nhằm hạn chế các biến thiên của pH máu bằng cách thay đổi tỷ lệ acid carbonic trong máu qua sự tăng hay giảm thông khí phổi được điều khiển bởi trung tâm hô hấp và bởi các thụ thể hoá học.

Cần lưu ý rằng áp lực riêng phần của CO₂ trong phế nang bằng với áp lực riêng phần của nó trong máu động mạch vì CO₂ từ máu tĩnh mạch đến phổi khuếch tán rất nhanh qua màng phế nang và có xu hướng cân bằng áp lực ở hai bên màng. Người ta còn dùng pCO₂ để biểu thị cho nồng độ H₂CO₃ trong máu vì khi CO₂ vào máu ngay lập tức sẽ bị hydrat

hóa thành acid carbonic: $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \Rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3(\text{mmol/L}) = a \cdot \text{pCO}_2$
(mmHg)

a là hệ số hòa tan và bằng 0,0308

Từ phương trình Henderson-Hasselbach ($\text{pH} = 6,1 + \log [\text{HCO}_3^- / a \cdot \text{pCO}_2]$)

ta thấy pH phụ thuộc vào tỷ lệ $\text{HCO}_3^- / a \cdot \text{pCO}_2$

- Trong nhiễm acid chuyển hóa, NaHCO_3 giảm; để hạn chế sự dao động của pH, hô hấp sẽ điều hòa bằng cách tăng thông khí để tăng thải CO_2 với mục đích giảm H_2CO_3 trong máu để giữ tỷ $\text{HCO}_3^- / \text{H}_2\text{CO}_3$ không đổi (20/1), điều này có nghĩa là sẽ giữ được pH không đổi.

- Trong nhiễm base chuyển hóa, NaHCO_3 tăng. Hô hấp sẽ điều hòa bằng cách giảm thông khí nhằm giữ CO_2 để tăng H_2CO_3 trong máu nhằm giữ tỷ $\text{HCO}_3^- / \text{H}_2\text{CO}_3$ không đổi (20/1). Như thế sẽ giữ pH ít bị thay đổi.

Lượng CO_2 do tế bào sinh ra khoảng 800-900g mỗi ngày cùng với lượng H_2CO_3 sinh ra do phản ứng đệm sẽ được hệ thống đệm Hb của hồng cầu phối hợp với hệ bicarbonat làm trung hòa và đem thải qua phổi.

Cơ chế kết hợp và phân ly của CO_2 và O_2 với Hb dựa vào tính chất acid của HHb, H_2CO_3 và HHbO₂ không được ngang bằng với nhau, trong đó HHb < H_2CO_3 < HHbO₂ về tính acid. Do vậy, then chốt trong sự đệm này là tính acid mạnh của HHbO₂ làm cho nó có thể đẩy được H_2CO_3 ra khỏi muối kiềm của nó (KHCO_3) do hồng cầu mang từ tổ chức đến phổi và phân ly thành CO_2 đào thải qua phế nang. Từ đó HHbO₂ dưới dạng muối kiềm (KHbO_2) sẽ được hồng cầu mang đến tổ chức và ở đó, do pCO_2 giảm nên phân ly thành KHb và O_2 . O_2 đi vào tế bào đồng thời CO_2 từ tổ chức vào hồng cầu tạo H_2CO_3 kết hợp với KHb thành HHb và KHCO_3 , chất này phân ly cho HCO_3^- ra huyết tương và nhận Cl^- vào hồng cầu làm pH máu tăng (ở phổi quá trình này diễn tiến ngược lại).

Sự điều hòa của hô hấp là tiền đề bước đầu nhưng về sau là sự điều hòa hiệu quả của thận.

5.3. Điều hòa do thận

Thận không tham gia chống lại tình trạng rối loạn cân bằng acid - base ngay từ lúc ban đầu mà chỉ sau nhiều giờ thận mới tự điều chỉnh. pH chỉ thực sự trở về sinh lý bình thường sau khi đã có sự điều chỉnh của thận. Bình thường thận có thể bài xuất hoặc giữ một cách rất uyển chuyển ion H^+ cũng như các ion khác. Ta biết một chế độ ăn bình thường sẽ sản xuất các acid thừa (thừa ion H^+) làm tăng độ acid của nước tiểu lên một cách nguy hiểm. Mặt khác, nếu lượng acid thừa này được bài xuất dưới dạng muối natri trung tính thì cơ thể sẽ mất nhanh chóng cation chính của

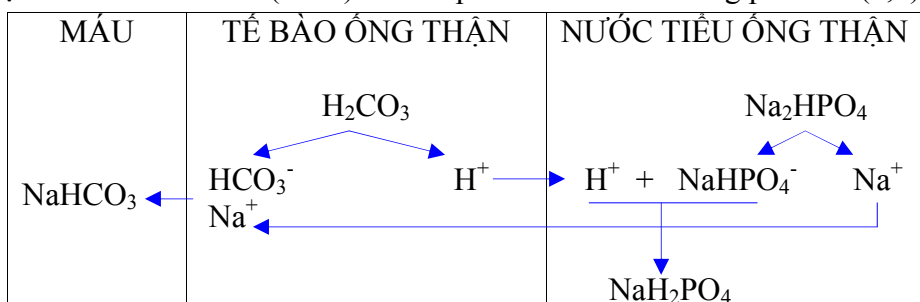
dịch ngoại bào hệ quả sẽ làm giảm thể tích ngoại bào. Vì vậy, thận phải nhờ các cơ chế ưu việt khác để bài xuất các acid thừa ra khỏi cơ thể.

5.3.1. Thận thải chất acid thừa

Khi nhiễm acid thận điều hòa bằng cách bài xuất ion H^+ , giữ lại các cation kiềm (K^+ , Na^+) và anion đệm ($H_2CO_3^-$). Trong những điều kiện bình thường thận có thể bài xuất từ 50-70 mEq H^+ trong 24 giờ và làm cho pH của nước tiểu giảm xuống đến 4,5 bằng cách:

- *Thải H^+ dưới dạng acid chuẩn độ*

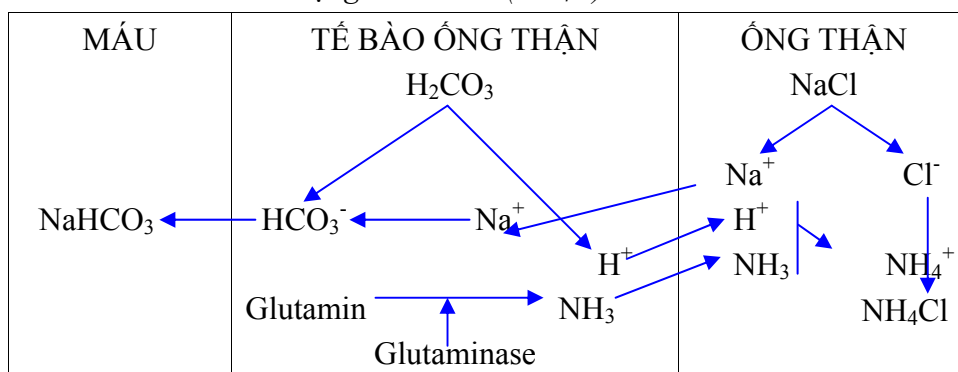
Thận thay thế các ion Na^+ bằng các ion H^+ của phân tử Na_2HPO_4 thành NaH_2PO_4 tức bài xuất photphat dưới dạng trạng thái nhiễm acid (monosodic phosphate) thay cho photphat dưới dạng kiềm (disodic phosphate). Tính acid chuẩn độ là số lượng ion H^+ đã bài xuất thay cho Na^+ từ Na_2HPO_4 và đo lường theo cách chuẩn độ nước tiểu bằng dung dịch natri dextrinoman (N/10) và đưa pH nước tiểu lên bằng pH máu (7,4).



Hình 9.1: Thận thải H^+ dưới dạng axit chuẩn độ

Lượng ion H^+ bài xuất dưới dạng này chiếm khoảng 1/3 lượng H^+ cần đào thải.

- *Thải H^+ dưới dạng ion amoni (NH_4^+)*



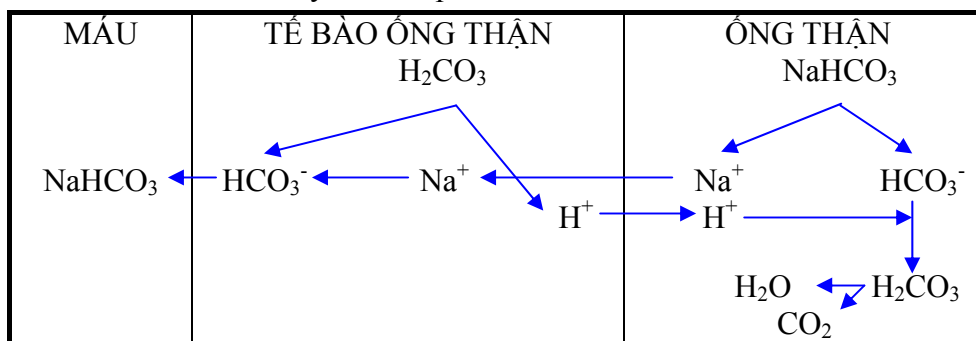
Hình 9.2: Thận thải H^+ dưới dạng ion amoni

Ở các tế bào ống góp và ống xa tạo ra 30-50 mEq NH₃ mỗi ngày từ glutamine, alanin, histidin. Amoniac khuếch tán vào trong nước tiểu acid, tại đây NH₃ biến đổi thành ion NH₄⁺ nhờ kết hợp với một ion H⁺. Do ion NH₄⁺ không khuếch tán qua màng sinh học nên chúng không thể khuếch tán ngược trở lại vào tế bào ống thận và được bài xuất thay thế cho các ion Na⁺, K⁺.

Lượng H⁺ được bài xuất dưới dạng này chiếm đến 2/3 lượng H⁺ cần đào thải.

- *Tái hấp thu hoàn toàn Natri bicarbonat:*

Số lượng ion HCO₃⁻ do cầu thận lọc ra được hấp thu vào các ống thận đạt tới khoảng 28 mEq/l. Trong các tế bào ống thận, acid carbonic bị ion hóa thành H⁺ và HCO₃⁻. H⁺ được đào thải qua nước tiểu trao đổi với Na⁺ theo cơ chế một đổi một nhờ vậy mà tái lập được dự trữ kiềm cho cơ thể.



Hình 9.3: Thận tái hấp thu hoàn toàn Natri bicarbonat

Enzym carbonic anhydrase có vai trò quyết định sự hydrat hóa CO₂ thành H₂CO₃ trong tế bào ống thận. Trong nước tiểu thì ngược lại, H₂CO₃ bị phân ly thành CO₂ và H₂O, nhờ phản ứng này nên cản trở được sự tích lũy H⁺ trong nước tiểu ống lượn gần tạo điều kiện cho sự trao đổi giữa các ion H⁺ và giữa các gradient thấp của H⁺. Ở cuối ống lượn gần, NaHCO₃ được hấp thu với tỷ lệ 90% so với NaHCO₃ được lọc và ở ống lượn xa, lượng NaHCO₃ đã bị hạ thấp này lại còn được tiếp tục tái hấp thu nữa.

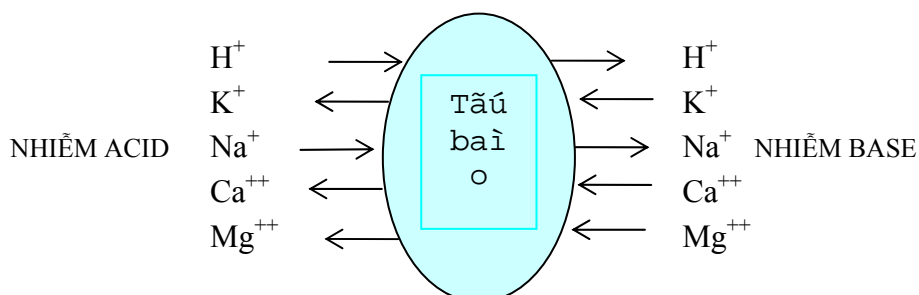
5.3.2. Thận thải chất base thừa

Thận có xu hướng sửa chữa trạng thái nhiễm base bằng cách bài xuất ion HCO₃⁻ làm cho pH của nước tiểu kiềm hóa đến mức 7,8 bằng cách:

- Ức chế hiện tượng tái hấp thu NaHCO₃ ở ống thận
- Thải phophat dưới dạng Na₂HPO₄
- Giảm tạo ion NH₄⁺

5.4. Điều hòa do trao đổi ion giữa nội và ngoại bào

5.4.1. Các cation



Hình 9.4: Trao đổi ion giữa nội và ngoại bào để điều hoà pH.

Sự quá tải ion H^+ của dịch ngoại bào có xu hướng được bù bởi sự di chuyển của H^+ từ khu vực ngoại bào sang khu vực nội bào, ở đây H^+ được bắt giữ bởi các chất đệm, đồng thời hoán đổi với Na^+ và K^+ từ nội ra ngoại bào làm tăng K^+ máu do chuyển vận. Cứ 3 ion K^+ giải phóng từ tế bào ra sẽ được thay thế bằng 2 ion Na^+ và 1 ion H^+ . Ngược lại, khi bị nhiễm base, H^+ ra khỏi nội bào hoán đổi với Na^+ và K^+ làm giảm K^+ máu. Những trao đổi ion này rất nghiêm ngặt thể hiện qua mối tương quan rõ rệt giữa những thay đổi nồng độ K^+ và biến đổi pH của ngoại bào. Mọi sự gia tăng pH thêm 0,1 đơn vị kéo theo một sự sút giảm từ 0,5-0,7 mEq/L kali và ngược lại.

5.4.2. Các anion

Việc CO_2 vào hồng cầu có kèm sự di chuyển của HCO_3^- từ hồng cầu sang huyết tương còn Cl^- thì từ huyết tương đi vào hồng cầu (hiện tượng Hamburger). Cơ chế là do CO_2 khi vào hồng cầu nhờ enzym carbonic anhydrase hydrat hóa thành H_2CO_3 rồi phân ly thành H^+ và HCO_3^- . Ion H^+ được Hb đệm, trong khi HCO_3^- ra lại huyết tương (70%) do sự chênh lệch về nồng độ nhưng vì gặp phải sức hút của những cation trong hồng cầu nên nó chỉ được ra khỏi hồng cầu khi có một số lượng tương đương Cl^- từ huyết tương vào thay thế cho nó để cân bằng điện tích. Điều này giải thích tại sao Cl^- máu tĩnh mạch thấp và hồng cầu ở tĩnh mạch lại to hơn (do có nhiều ion nên hồng cầu tăng giữ nước và trương lên).

II. Rối loạn cân bằng Acid-Base

Khi có rối loạn cân bằng giữa hai quá trình acid hóa và base hóa trong cơ thể, sẽ dẫn đến nhiễm độc acid hoặc nhiễm độc base

1. Nhiễm độc acid

1.1. Định nghĩa

Nhiễm độc acid hay nhiễm toan là một quá trình bệnh lý có khả năng làm giảm pH máu xuống dưới mức bình thường. Khi $\text{pH} < 7,36$ gọi là nhiễm toan mất bù.

1.2. Phân loại. Gồm hai loại: nhiễm toan chuyển hóa và nhiễm toan hô hấp

1.2.1. Nhiễm toan chuyển hóa

Là hậu quả của sự tích tụ các acid cố định hoặc của sự mất chất base

1.2.1.1. Phân loại nhiễm toan chuyển hóa.

Phân nhiễm toan chuyển hóa thành hai thể tùy thuộc vào AG tăng hay AG bình thường. Công thức tính: $\text{AG} = [\text{Na}^+ - (\text{HCO}_3^- + \text{Cl}^-)] = 13 - 18 \text{ mEq/L}$ (giá trị bình thường)

* Nhiễm toan chuyển hóa có tăng khoảng trống anion (>18mEq/l)

Bốn nguyên nhân chính của nhiễm toan chuyển hóa tăng AG là: nhiễm toan ketone, nhiễm toan lactic, ngộ độc và suy thận mạn hoặc cấp.

- Nhiễm toan ketone:

+ Đái đường ketone: thường xảy ra ở ĐTĐ thể lệ thuộc insulin, do tăng chuyển hóa acid béo và tăng ketone (aceton, acid acetylacetic, acid beta hydroxybutyric)

+ Nhịn đói kéo dài

+ Ngộ độc ethylic cấp với nhiễm mỡ gan

- Nhiễm toan do thận:

+ Do cầu thận giảm lọc các anion đặc biệt là sulfat, phosphat ứ lại hình thành các acid mạnh gặp trong suy thận cấp hoặc suy thận mạn giai đoạn cuối.

+ Do rối loạn chức năng ống thận bẩm sinh hoặc mắc phải ảnh hưởng bài tiết H^+ .

- Nhiễm toan lactic:

+ Thiếu oxy cấp và nặng, tình trạng sốc (có thể ứ đọng trên 1500mEq/ngày).

+ Động kinh, luyện tập cơ bắp quá sức

+ Xơ gan, bệnh bạch cầu cấp

+ Thiếu hụt enzyme tân sinh đường

+ Thuốc Isoniazide, Biguanide, AZT...

- Một số nhiễm toan khác:

- + Nhiễm toan formic: Do dùng rượu Methylc
- + Nhiễm toan oxalic: Do glycol ethylen
- + Nhiễm toan acetic: Do paraldehyde
- + Nhiễm toan salicylic: Do salicylate (hiếm)

* Nhiễm toan chuyển hóa không tăng khoảng trống anion.

Nguyên nhân:

- Mất bicarbonate qua đường tiêu hóa:

+ Hoặc do mất HCO_3^- trực tiếp như ỉa lỏng cấp và nặng, dò tụy tạng, dẫn lưu tá tràng, toan máu ống thận,...

+ Dùng cholestyramine

- Nhiễm toan do ống thận:

+ Nhiễm toan do ống thận xa type I (RTA: renal tubular acidosis): Biểu hiện giảm kali máu, nhiễm toan tăng Cl^- , giảm bài tiết NH_4^+ qua nước tiểu(khoảng trống anion niệu +, NH_4^+ niệu giảm) và pH niệu tăng theo phương thức không thích hợp (pH > 5,5). Bệnh nhân này không có khả năng toan hóa nước tiểu của họ xuống dưới 5,5.

+ Nhiễm toan do ống lượng gần (typII): Do rối loạn chung tại ống lượng gần, biểu hiện Glucose niệu, acid amine niệu và phosphat niệu(hội chứng Fanconi). HCO_3^- huyết tương giảm, pH nước tiểu < 5,5. Vì HCO_3^- không được tái hấp thu một cách bình thường trong ống lượng gần nên khi điều trị bằng NaHCO_3 sẽ dẫn đến mất Kali qua thận và giảm Kali máu.

+ Nhiễm toan do ống thận typ IV: Tăng kali máu không tỷ lệ so với giảm lọc cầu thận(GFR) do cùng tồn tại rối loạn chức năng bài tiết kali và acid, giảm bài tiết NH_4^+

+ Nhiễm toan ống thận do giảm bài tiết phosphat

Chú ý: Trong nhiễm toan chuyển hóa không tăng khoảng trống anion do mất kiềm bởi ỉa lỏng và bởi bệnh lý nhiễm toan do ống thận(RTA) có sự thay đổi đối nghịch nồng độ Cl^- và nồng độ HCO_3^- do đó AG bình thường. Như vậy trong nhiễm toan tăng Cl^- thuần khiết sự tăng Cl^- trên giá trị bình thường là gần bằng sự giảm HCO_3^- . Nếu thiếu vắng một tương quan như thế này sẽ gợi ý một rối loạn hỗn hợp. Có nghĩa rằng nhiễm toan chuyển hóa không tăng khoảng trống anion thường là nhiễm toan tăng Cl^- .

1.2.1.2. Biểu hiện

- pH < 7.36 (máu bù)

- HCO_3^- giảm

- BE âm
- Tăng glucose máu (tăng tân sinh đường, giảm thủy phân glucose)
- Tăng kali máu cùng với những rối loạn dẫn truyền và kích thích
- Giảm sức co của cơ tim
- Giảm hiệu lực của Adrenalin và Noradrenalin lên tế bào thành mạch (làm nặng tình trạng sốc)

1.2.2. Nhiễm toan hô hấp

1.2.2.1. Nguyên nhân. Giảm thông khí phế nang do:

- Rối loạn chức năng bộ máy hô hấp: rối loạn thông khí giới hạn và tắc nghẽn, rối loạn khuếch tán phổi, bệnh lý thần kinh cơ
- Rối loạn trung tâm hô hấp: tăng áp sọ não, các bệnh lý não, bệnh bại liệt, suy nhược trung tâm hô hấp do thuốc (do Barbiturate, các dẫn xuất của Morphin...)

1.2.2.2. Biểu hiện:

- pH < 7,36 (mất bù)
- HCO₃⁻ tăng, pCO₂ tăng
- BE dương
- Tăng CO₂ máu đưa đến tăng máu não, đau cơ, nhịp tim nhanh, tăng không khí; trường hợp nặng: rung cơ, giảm phản xạ, đau đầu, giới hạn hoạt động cơ tim và dẫn đến suy tuần hoàn
- Tăng glucose máu, tăng kali máu

Chú ý:

- Trong nhiễm toan hô hấp cấp : có một sự tăng bù trừ tức khắc HCO₃⁻ (do cơ chế đệm tế bào), H CO₃⁻ tăng 1 mmol/l đối với mỗi tăng 10mmHg PaCO₂.

- Trong nhiễm toan hô hấp mãn (24 giờ), thích ứng của thận sẽ làm tăng HCO₃⁻ 4mmol/l đối với mỗi thay đổi 10 mmHg PaCO₂ . HCO₃⁻ huyết thanh bình thường không vượt quá 38 mmol/ l.

- Nhiễm toan hô hấp sẽ ảnh hưởng lên sự trao đổi điện giải: Trong nhiễm toan hô hấp cấp sẽ có tăng K⁺ máu còn trong nhiễm toan hô hấp mãn sẽ có giảm Cl⁻.

Đặc tính lâm sàng thay đổi theo thời gian và mức độ nhiễm toan hô hấp, theo tình trạng bệnh lý nền bên dưới và có phối hợp hoặc không của giảm oxy máu.

2. Nhiễm độc base

2.1. Định nghĩa

Nhiễm độc base hay nhiễm kiềm là một quá trình bệnh lý có khả năng làm tăng pH máu trên mức bình thường. Khi $\text{pH} > 7,5$ gọi là nhiễm kiềm mất bù.

2.2. Phân loại: Bao gồm nhiễm kiềm chuyển hóa và nhiễm kiềm hô hấp

2.2.1. Nhiễm kiềm chuyển hóa:

Biểu hiện bởi tăng pH động mạch, tăng HCO_3^- huyết thanh và tăng PaCO_2 ; thường phối hợp với giảm Cl^- máu và giảm K^+ máu.

2.2.1.1. Nguyên nhân:

- Tăng base và HCO_3^- : do truyền hoặc uống quá nhiều chất kiềm ngoại sinh, do tăng base bù trừ trong mất anion nguyên phát trước hết do Cl^- (của dịch vị)

- Mất acid không bay hơi (thường là HCl do nôn) bởi khu vực ngoại bào: mất dịch vị dạ dày do nôn mửa, mất ion H^+ trong trường hợp tăng Aldosteron, thiếu kali (sự di chuyển ion H^+), thuốc lợi tiểu ... Ở dịch dạ dày, nồng độ Cl^- (150mEq/L) nhiều hơn nồng độ Na^+ (20mEq/L) và Cl^- dưới dạng HCl sẽ mất theo H^+ trong chất nôn dẫn đến giảm Cl^- máu. Khi nồng độ Cl^- máu giảm sẽ được bù bởi sự gia tăng nồng độ HCO_3^- để giữ cân bằng anion do đó gây nhiễm kiềm giảm Cl^- . Đây là nguyên nhân thường gặp nhất của nhiễm base chuyển hóa. Mất ion H^+ trong trường hợp tăng Aldosteron, thiếu kali (sự di chuyển ion H^+), thuốc lợi tiểu: K^+ bị giảm nên 1 phần H^+ đi vào nội bào (Cứ 3K^+ đi ra thì có 2Na^+ và 1H^+ đi vào) để duy trì sự trung hòa điện tích, một phần H^+ bị tăng đào thải qua ống thận (trao đổi với Na^+ và K^+) làm tăng dự trữ kiềm và gây giảm Cl^- phản ứng.

Trong điều kiện bình thường thận có khả năng quan trọng để bài tiết HCO_3^- . Vì vậy đưa đến một nhiễm kiềm chuyển hóa là thể hiện sự thất bại của thận về bài tiết HCO_3^- . HCO_3^- tăng ở dịch ngoại bào hoặc theo phương thức từ ngoại sinh hoặc được tổng hợp theo phương thức nội sinh từng phần hay toàn bộ bởi thận. Thận sẽ giữ lại nhiều hơn bài tiết và đưa đến nhiễm kiềm nếu:

+ Có một thiếu hụt thể tích, thiếu hụt Cl^- và thiếu hụt K^+ khi phối hợp với giảm GFR sẽ làm tăng bài tiết H^+ trong ống lượng xa. hoặc:

+ Có một giảm K^+ máu do tăng aldosteron tự trị. Trong trường hợp đầu tiên, nhiễm kiềm sẽ được chữa khỏi khi dùng NaCl và KCl trong khi ở trường hợp thứ hai để chữa khỏi nhiễm kiềm thì cần thiết dùng thuốc hay phẫu thuật nhưng không dùng các dung dịch muối

2.2.1.2. Phân loại

** Nhiễm kiềm chuyển hóa phối hợp với thu hẹp thể tích ngoại bào, mất kali và cường renin tăng aldosteron thứ phát*

Bệnh nguyên:

- Nguồn gốc từ ống tiêu hóa: Mất H^+ do nôn hoặc hút dịch vi dạ dày gây giữ HCO_3^- . Mất dịch và NaCl do nôn hoặc hút dịch vi gây giảm thể tích ngoại bào và tăng tiết renin và aldosteron. Giảm thể tích gây giảm GFR và tăng khả năng tái hấp thu HCO_3^- qua ống thận. Trong nôn chủ động có một sự bổ sung thường xuyên HCO_3^- vào huyết tương vượt quá khả năng tái hấp thu của ống lượng gần. Do giảm thể tích ngoại bào và giảm Cl^- máu mà Cl^- bị giữ lại bởi thận. Chữa khỏi giảm thể tích ngoại bào bởi NaCl và thiếu hụt K^+ thì sẽ điều chỉnh được rối loạn toan kiềm.

- Nguồn gốc từ thận. Lợi tiểu: Thuốc lợi gây mất Cl^- qua nước tiểu như Thiazid hoặc Furoseme... làm giảm thể tích ngoại bào mà không làm thay đổi tổng lượng bicarbonate của cơ thể, do đó HCO_3^- huyết thanh tăng. Dùng kéo dài thuốc lợi tiểu khuynh hướng gây nhiễm kiềm do tăng giải phóng muối ở ống lượng xa bằng cách kích thích bài tiết K^+ , H^+ . Nhiễm kiềm sẽ kéo dài do thu hẹp dai dẳng thể tích ngoại bào, do tăng aldosteron thứ phát, do thiếu hụt K^+ , do hiệu lực trực tiếp của thuốc lợi tiểu sẽ điều chỉnh được nhiễm kiềm bằng cách cho dung dịch muối đẳng trương để chữa khỏi thiếu hụt thể tích ngoại bào.

- Thiếu hụt anion không tái hấp thu được và thiếu Mg^{++} : Uống một lượng lớn anion không tái hấp thu như Penicilline, Carbenicilline có thể làm tăng acid hóa ở ống lượng xa và tăng bài tiết K^+ do ưu thế khác biệt tiềm năng qua biểu mô (lòng ống âm). Thiếu hụt Mg^{++} gây nhiễm kiềm, giảm K^+ máu do tăng acid hóa ở ống lượng xa bởi kích thích của renine cũng như của bài tiết aldosteron.

- Thiếu hụt kali: Thiếu hụt kali mãn có thể dẫn đến nhiễm kiềm chuyển hóa do tăng bài tiết acid qua nước tiểu. Sự sản xuất và hấp thụ NH_4^+ thì tăng và sự tái hấp thu HCO_3^- sẽ được kích thích. Thiếu hụt kali mãn tính sẽ gây điều hòa dương lên H^+ - K^+ -ATPase để tăng hấp thu K^+ và bài tiết song song H^+ . Nhiễm kiềm phối hợp với thiếu hụt nặng K^+ thì đề kháng với việc dùng muối nhưng chữa lành thiếu hụt K^+ thì sẽ chữa khỏi nhiễm kiềm.

** Nhiễm kiềm chuyển hóa phối hợp với tăng thể tích ngoại bào, tăng huyết áp và tăng aldosteron*

Bệnh nguyên

- Do dùng corticoid khoáng

- Do tăng sản xuất corticoid khoáng nguyên phát bởi adenome hoặc thứ phát do cường sản xuất renin của thận: Trong 2 trường hợp này cơ chế phản hồi (feedback) bình thường của thể tích ngoại bào lên sự sản xuất aldosteron bị mất hiệu lực và tăng huyết áp do giữ muối nước .

- Hội chứng Liddle: gây tăng hoạt tính kênh Na^+ của kênh ống góp, phối hợp với tăng huyết áp do tăng thể tích, nhiễm kiềm, giảm kali máu, có các trị số bình thường về aldosteron. Đây là một bệnh lý di truyền ít gặp,

2.2.1.3. Biểu hiện:

- $\text{pH} > 7,44$ (mất bù)
- Tăng HCO_3^-
- BE dương
- Cơn Tetanie nhưng có calci máu bình thường do giảm calci ion hóa
- Hạ kali máu

2.2.2.. Nhiễm kiềm hô hấp:

2.2.2.1. Nguyên nhân:

- Tăng không khí phế nang đưa đến tăng thải CO_2
- Ảnh hưởng tâm thần kinh
- Rối loạn não với sự kích thích của trung tâm hô hấp: viêm não, bệnh lý não.
- Xơ gan: Kích thích trung tâm hô hấp do tăng hàm lượng NH_3 trong máu.
- Nhiễm khuẩn gram âm.
- Do thuốc kích thích trung tâm hô hấp: Salicylate, theophyllin, estrogen, progesteron.

2.2.2.2. Biểu hiện

- $\text{pH} > 7,44$ (mất bù)
- HCO_3^- giảm, pCO_2 giảm
- BE âm
- Giảm CO_2 máu dẫn đến giảm tưới máu não với biểu hiện chóng mặt, lo lắng...
- Cơn Tetanie với calci máu bình thường
- Giảm kali máu

Chú ý:

- Trong nhiễm kiềm hô hấp cấp: HCO_3^- giảm 2 mmol/l trên mỗi 10 mmHg giảm PaCO_2

- Trong nhiễm kiềm hô hấp mạn: HCO_3^- giảm 4 mmol/l trên mỗi 10 mmHg giảm PaCO_2

III. Cân bằng Acid- Base và cân bằng Kali

- Kali có thể trao đổi với ion H^+ qua màng tế bào, vì vậy tình trạng nhiễm toan hay nhiễm kiềm sẽ kéo theo tình trạng tăng hoặc giảm kali máu và ngược lại.

- Trường hợp tăng Kali máu: Kali đi vào tế bào, H^+ đi ra khỏi tế bào. Do đó tăng kali máu sẽ đưa đến nhiễm toan chuyển hóa.

- Trường hợp nhiễm toan chuyển hóa: H^+ đi vào tế bào, K^+ đi ra khỏi tế bào. Do đó nhiễm toan chuyển hóa sẽ đưa đến tăng kali máu.

- Trường hợp giảm kali máu: K^+ đi ra khỏi tế bào, H^+ đi vào tế bào. Do đó hạ kali máu sẽ đưa đến nhiễm kiềm chuyển hóa.

- Trường hợp nhiễm kiềm chuyển hóa: H^+ đi ra khỏi tế bào, K^+ đi vào tế bào. Do đó nhiễm kiềm chuyển hóa sẽ đưa đến hạ kali máu.

IV. Cơ chế bù trừ trong nhiễm Acid - Base

1. Nhiễm toan chuyển hóa

- Phổi: tăng thải CO_2 đưa đến nhịp thở Kussmaul

- Thận: tăng bài tiết ion H^+ đưa đến nước tiểu acid và NaHCO_3 biến mất khỏi nước tiểu.

- Bù do hệ đệm và trao đổi ion: một phần H_2CO_3 được chuyển đổi thành HCO_3^- , một phần H^+ quá tải ở ngoại bào di chuyển vào nội bào để được đệm bởi các hệ đệm nội bào.

2. Nhiễm toan hô hấp

- Thận giảm bài tiết HCO_3^-

- Thận tăng bài tiết ion H^+

- Sự di chuyển của Cl^- từ huyết tương vào trong hồng cầu và HCO_3^- từ hồng cầu ra huyết tương do CO_2 tăng lên ở tổ chức (hiện tượng Hamberger).

3. Nhiễm kiềm chuyển hóa:

- Phổi: giảm thông khí

- Thận: giảm bài tiết ion H^+ . Ngoài ra tùy nguyên nhân và mức độ mà thận có thể tăng bài xuất NaHCO_3 , giảm xuất Cl^- , giảm sản xuất NH_3 , giảm bài xuất các acid hữu cơ.

- Bù do hệ đệm và trao đổi ion: một phần bicarbonat chuyển đổi thành H_2CO_3 , một phần H^+ từ nội di chuyển ra ngoại bào.

4. Nhiễm kiềm hô hấp:

- Thận tăng bài tiết HCO_3^-
- Thận giảm bài tiết ion H^+

Có sự điều chỉnh bằng cách HCO_3^- vào trong hồng cầu đổi lấy ion Cl^- ra lại huyết tương do HCO_3^- thừa nhiều so với pCO_2 do đó dự trữ kiềm giảm

V. Các chỉ số cơ bản trong rối loạn cân bằng Acid - Base

1. Các chỉ số cần theo dõi. (Giá trị bình thường)

- $\text{pH} = 7,36 - 7,45$
 $\text{PaCO}_2 = 35 - 45 \text{ mmHg}$
 $\text{HCO}_3^- = 22 - 27 \text{ mmol/l}$
 $\text{BE} = (-1) \text{ đến } (+2) \text{ mmol/l}$

2. Thay đổi bệnh lý.

Bảng 9.2: Thay đổi bệnh lý trong rối loạn thăng bằng kiềm toan.

Tình trạng		Chỉ số base		PaCO_2 (mmHg)	pH
		HCO_3^- (mmol/l)	BE (ECF) (mmol/l)		
Toan máu					pH < 7,30
Kiềm máu					pH > 7,50
Nhiễm toan hô hấp	<i>Cấp</i>	↑	Bình thường	> 50	↓↓↓
	<i>Mãn</i>	↑↑↑	↑ (++)	> 50	↓
Nhiễm kiềm hô hấp		↓↓	↓ (- -)	< 30	↑↑
Nhiễm toan chuyển hóa		< 20	↓↓ (- -)	↓	↓↓
Nhiễm kiềm chuyển hóa		> 28	↑ (++)	↑	↑↑

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Thị Chính. Rối loạn thăng bằng acid-base. 111-121. Sinh lý bệnh học. Nhà xuất bản Y học. 2002
2. Phan Thanh Sơn. Rối loạn cân bằng acid-base. 62. Sinh lý bệnh học. Bộ môn Sinh lý bệnh- Miễn dịch. Huế 1999
3. Gary G. Singer/ Barry M. Brenner. 2002. Fluid and Electrolyte Disturbances. 271. Principles of Internal Medicine. Harrison, 15 th Edition. Volume 1. International Edition.
4. G. Wambach. Azidose- Alkalose. 1006. Internistische Differentialdiagnostik. W. Kaufmann. 1993. Schattauer.

5. H.M. Hackenberg. 1987. Pathophysiologie Pathobiochemie. Salz-, Wasser-und Saure-Basen Haushalt. 66. Jungohann Verlagsgessellschaft.
6. H.M. Hackenberg. 1987. Pathophysiologie Pathobiochemie. Niere.74. Jungohann Verlagsgessellschaft.
7. Sheila M Willatte. 1986. Lecture Notes on Fluid and Electrolyte Balance. PG Asian Economy Edition.
8. Thomas D. Dubose, Jr. 2002. Acidosis and Alkalosis. 283. Principles of Internal Medicine. Harrison, 15 th Edition. Volume 1. International Edition.
9. Von. O. Muller-Plathe. 470. Wasser- und Elektrolytstoffwechsel. Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie. 1996.
10. Von. O. Muller-Plathe. 501. Saure- Base-Stoffwechsel und Blutgas. Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie. 1996.