

اختلالات ترکیبی اسید- باز و الکترولیتی در بیماران وبایی

دکتر کتابیون وحدت،^۱ دکتر مهرناز رسولی نژاد،^۲ دکتر ایرج نبی پور^۳

^۱ - استادیار گروه عفونی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

^۲ استادیار گروه عفونی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

^۳ استادیار گروه داخلی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

طب جنوب / سال سوم؛ شماره اول / شهریور ۱۳۷۹

چکیده:

وجود اسیدوز متابولیک همراه با افزایش شکاف آنیونی در وبای شناخته شده می باشد؛ اما اشاره‌ای به اختلالات ترکیبی اسید و باز در این بیماران نشده است. ما برای نخستین بار برای مطالعه اختلالات ترکیبی اسید و باز در وبای، ۵۶ بیمار بستری شده در بخش اورژانس مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره) تهران در طی اپیدمی تابستان سال ۱۳۷۷ را بررسی کردیم. اندازه‌گیری الکترولیت‌ها، فعالیت کلیوی، سنجش فشار شریانی گازهای اکسیژن و دی‌اکسید کربن، PH و بیکربنات سدیم و سرم همه بیماران که در مدفوع آنان ویبریوکلراسروتیپ اوگاوا جدا گردیده بود هنگام پذیرش در بخش اورژانس و ۲۴ ساعت بعد از رهیدراسیون انجام یافت. در هنگام پذیرش، میانگین سدیم سرم ۱۳۶/۶ میلی‌اکی‌والان در لیتر، پتاسیم ۳/۴۷ میلی‌اکی‌والان در لیتر، BUN برابر ۵۸/۱ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و تمام بیماران نیز دچار اسیدوز متابولیک با میانگین PH و بیکربنات، $11/33 \pm 3/13$ میلی‌مول در لیتر، $7/19 \pm 0/08$ بودند که بعد از ۲۴ ساعت از هیدراسیون به ترتیب به $14/0 \pm 2/7$ میلی‌مول در لیتر و $7/28 \pm 0/06$ تغییر یافتند ($P < 0/05$). تعداد (۳۳٪/۵۸/۹) نفر از بیماران در کنار اسیدوز متابولیک، اسیدوز تنفسی را بصورت اختلال ترکیبی اسید و باز داشتند؛ این گروه در مقایسه با گروهی که اسیدوز متابولیک خالص داشتند از اسیدوز شدیدتری برخوردار بوده و میانگین لگاریتم فشار شریانی گاز کربنیک PCO_2 نیز در آنان بالاتر بود ($P < 0/05$). یافته مطالعه ما نشانگر آن است که عمدتاً اسیدوز وبای بصورت ترکیبی از اسیدوز متابولیک و اسیدوز تنفسی است و پارادوکس وجود عدم همخوانی شدت اسیدوز با میزان از دست رفتن بیکربنات در مدفوع بیماران وبایی ناشی از پدیده اسیدوز تنفسی است که پژوهشگران در مطالعات خود به آن توجه نشان نداده‌اند.

واژگان کلیدی: وبای، اسیدوز متابولیک، اسیدوز تنفسی، هیپوکلمی.

مقدمه:

وبا از شدیدترین انواع بیماریهای اسهالی است که ممکن است در این بیماری چندین لیتر از مایعات بدن ظرف چند ساعت از دست رفته و شوک ایجاد شود. از این رو چنانچه درمان ناکافی باشد، میزان مرگومیر بیماران بستری در بیمارستان ممکن است حتی بالغ بر ۵۰٪ شود. شوک؛ اسیدوز متابولیک و اورمی از علت‌های مهم مرگومیر این بیماران می‌باشند (۱ و ۲).

مدفوع آبیکی بیماران وبایی ایزوتونیک بوده و با هر لیتر آن حدود ۵۰ میلی مول بیکربنات دفع می‌گردد که این فرآیند موجب اسیدوز متابولیک در این بیماران می‌شود؛ اسیدوز متابولیک و با از نوع اسیدوز با افزایش شکاف آنیونی (*Anion gap*) است (۳-۵). متأسفانه مطالعات بالینی در مورد اسیدوز متابولیک و با انگشت شمار بوده و تنها در یک مطالعه به چرایی ایجاد افزایش در شکاف آنیونی در اسیدوز متابولیک وبایی اشاره شده است (۵) و همچنین با کمال شگفتی، هیچ گزارشی نیز از اختلالات ترکیبی اسید و باز در بیماری و با در گستره بانک‌های اطلاعاتی پزشکی به چشم نمی‌خورد.

شناخت اختلالات پیچیده اسید و باز الکترولیتی و با می‌تواند گستره قلمرو دانش ما را در رهیافت بالینی این بیماری افزایش داده و در نهایت در تدوین الگوی گام به گام درمانی آن کمک شایانی کند؛ از این رو با کندوکاو در یافته‌های بالینی و بیوشیمیایی و آنالیز فشارگازهای شریانی این بیماران سعی خواهیم کرد که برای نخستین بار اختلالات ترکیبی و پیچیده اسید و باز و با را کاوش کنیم.

بیماران و روش کار:

تهران در طول مرداد و شهریور سال ۱۳۷۷ درگیر اپیدمی و با شد. بخش اورژانس مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره) دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی تهران، یکی از مکان‌های مراجعه این بیماران تعیین گردید. تمام بیماران با اسهال شدید که بدلیل استفراغ قادر به

استفاده از محلول رهیدراسیون خوراکی (*ORS*) نبودند و یا بدلیل دهیدراسیون بالاتر از ۵٪ و یا دارای اختلال در آزمایشهای بیوشیمیایی سرم بودند در بخش اورژانس بستری می‌شدند. ما مدفوع این بیماران را بر اساس دستورالعمل پیشنهادی توسط *WHO* جهت جداسازی ویریوکلا (۶) در آزمایشگاه میکروب شناسی بیمارستان امام خمینی (ره) کشت دادیم. سیر بالینی شامل علائم و نشانه‌های حیاتی، میزان مایع دریافتی و خروجی، اختلالات اسید و باز الکترولیتی یک گروه ۵۶ نفری از بیمارانی که در کشت مدفوع آنان ویریوکلا جدا کرده بودیم را مورد بررسی قرار دادیم. سدیم، پتاسیم، *BUN* کراتینین [*Na* , *K* , *BUN* , *Cr*] و هماتوکریت، *PH*، بیکربنات، فشار شریانی گازهای خونی شامل اکسیژن و گاز کربنیک *PO₂* [*Hct* , *PH* , *Po₂* , *C*] بیماران را در هنگام بستری در بخش اورژانس (پیش از آغاز دهیدراسیون) و ۲۴ ساعت بعد از دهیدراسیون مورد ارزیابی قرار دادیم. در محاسبات اختلالات ترکیبی اسید و باز، مقادیر *PCO₂* بدست آمده از معادله زیر بعنوان خروج حد فشار گازکربنیک شریانی از حد جبرانی در نظر گرفته شد (۷).

$$PCO_2 = (HCO_3 \times 1.5) + 8 \pm 2$$

مقایسه میانگین مقادیر بیوشیمیایی و فشار گازهای شریانی را در گروههای مستقل با *Student's t - Test* مقایسه مقادیر فوق‌الذکر را در هنگام پذیرش و ۲۴ ساعت بعد از پذیرش با *Student's paired t-Test* و جهت جستجوی رابطه بین دو متغیر کیفی از آزمون مربع‌کای (*Chi - Square*) استفاده گردید. مقادیری از *P* که کمتر از ۰/۰۵ بود بعنوان معنی‌دار در نظر گرفته شد. تجربه و تحلیل داده‌ها با بسته نرم افزاری *SPSS.V.9.1* انجام گردید.

نتایج:

تابلوی بالینی بیماران:

همه ۵۶ بیمار (۳۶ زن و ۲۰ مرد با میانگین سنی $۱۸/۱ \pm ۴۰/۶$ سال) مورد مطالعه در این پژوهش دچار اسهال شدید و بایی بوده و ۳۰ نفر از استفراغ همزمان با اسهال شکایت داشتند. میانگین فشار خون شریانی متوسط در این بیماران $۹۵/۹۴ \pm ۱۵/۷۸$ میلی‌متر جیوه بود. میانگین میزان مایع دریافتی و مجموع ادرار و مدفوع در ۲۴ ساعت اول بستری در بخش اورژانس به ترتیب $۷/۲ \pm ۲/۹$ و $۳/۷ \pm ۱/۹$ لیتر اندازه‌گیری شد. مدت بستری بیماران در بخش اورژانس، $۱/۳ \pm ۰/۸$ روز بود. از مدفوع تمام بیماران مورد مطالعه *Vibrio cholerae* بیوتیپ التور و سروتیپ *Ogawa* جدا گردید.

نمای الکترولیتی و بیوشیمیایی بیماران:

میزان *BUN* بیماران در بدو ورود به اورژانس و در ۲۴ ساعت بعد از بستری به ترتیب $۵۸/۱ \pm ۳۲/۲$ و $۳۵ \pm ۱۸/۱$ میلی‌گرم در دسی لیتر بود ($P < ۰/۰۵$) جدول (۱). اما ۲۵ نفر از بیماران در هنگام پذیرش در بخش اورژانس هیپوکالمیک (پتاسیم کمتر از $۳/۵$ میلی‌اکی‌والان در لیتر) و ۱۵ نفر نیز دارای پتاسیم زیر ۳ میلی‌اکی‌والان در لیتر بودند. گروه بیماران با هیپوکالمی با بیماران با پتاسیم طبیعی از لحاظ وجود استفراغ در تظاهرات بالینی و اختلالات همودینامیک (فشار خون شریانی متوسط، *BUN*، هماتوکریت، فشار شریانی گاز اکسیژن، سدیم سرم و اسیدوز) تفاوتی نداشتند ($P > ۰/۰۵$)

جدول شماره ۱) انحراف معیار سرمی الکترولیت‌ها، *PH* و فعالیت کلیوی بیماران و بایی بستری شده در هنگام پذیرش

و ۲۴ ساعت بعد از هیدراسیون

بی‌کربنات	<i>PH</i>	کراتینین	<i>BUN</i>	پتاسیم	سدیم	
mmol/L		(mg/dl)	(mg/dl)	(meq/L)	(meq/L)	
۱۱/۳۳(۳/۱۳)	۷/۱۹(۰/۰۸)	۲/۲(۱/۲)	۸۵/۱(۳۲/۲)	۳/۴۷(۰/۱۸)	۱۳۶/۶(۵/۱)	هنگام پذیرش
۱۴/۰(۲/۷)	۷/۲۸(۰/۰۶)	۱/۲(۰/۱۶)	۳۵/۰(۱۸/۱)	۳/۵۴(۰/۰۵)	۱۳۷/۱(۵/۱)	۲۴ ساعت بعد از هیدراسیون

گروهی که دچار اختلال ترکیبی اسیدوز متابولیک-اسیدوز تنفسی بودند در مقایسه با گروهی که اسیدوز متابولیک محض داشتند از لحاظ وجود استفراغ در تظاهرات بالینی، اختلالات همودینامیک (فشار خون شریانی متوسط، *BUN*-هماتوکریت-فشار شریانی گاز اکسیژن، سدیم سرم) و الکترولیتی (سدیم و پتاسیم سرم) تفاوتی نداشتند ($P > ۰/۰۵$)؛ اما اسیدوز $PH=۷/۱۹$ در مقابل $PH=۷/۲۶$ شدیدتری داشتند ($P=۰/۰۰۲$ ؛ جدول ۲).

در هنگام بستری در بخش اورژانس، تمام بیماران دچار اسیدوز متابولیک با میانگین بی‌کربنات و *PH* $۱۱/۳۳ \pm ۳/۱۳$ میلی‌مول در لیتر، $۷/۱۹ \pm ۰/۰۸$ که این مقادیر بعد از ۲۴ ساعت از هیدراسیون به ترتیب به $۱۴ \pm ۲/۷$ میلی‌مول در لیتر و $۷/۲۸ \pm ۰/۰۶$ تغییر یافتند. میزان بی‌کربنات در ۳۶ نفر از بیماران زیر ۱۴ میلی‌مول در لیتر بود. تعداد ۳۳ نفر از بیماران در کنار اسیدوز متابولیک، از اسیدوز تنفسی بصورت اختلال ترکیبی اسیدوباز برخوردار بودند.

جدول شماره ۲) میانگین غلظت (انحراف معیار) سرمی، الکترولیتها، PH و فشار شریانی، گازهای خونی در بیماران و بایی با اختلال ترکیبی اسید و باز در مقایسه با گروه بیماران با اسیدوز متابولیک محض

سدیوم	پتاسیم	PH	فشارخون	BUN	هماتوکریت	فشار شریانی
meq/L	meq/L		شریانی متوسط	mg/dl	(%)	گاز اکسیژن
			mmHg			mm/Hg
۱۳۶/۹(۴/۶)	۳/۴(۰/۷)	۷/۲۶(۰/۰۶)	۹۴/۲(۱۱/۹)	۶۲/۰(۳۲/۹)	۴۸/۰(۵/۷)	۸۱/۰(۱۹/۲)
۱۳۶/۵(۷/۰)	۳/۴(۰/۸)	۷/۱۹(۰/۰۹)	۹۶/۶(۱۸/۱)	۵۶/۳(۳۱/۲)	۴۵/۹(۶/۶)	۷۷/۳(۲۴/۴)

و تنفسی

بحث:

برخلاف انتظار اکثر بیماریهای اسهالی که شکاف آنیونی طبیعی دارند، بیماران و بایی در کنار اسیدوز متابولیک، افزایش شکاف آنیونی دارند (۸). واتن (۱۹۵۹) و پیرس (۱۹۶۹) و همکارانشان افزایش در شکاف آنیونی را ۲۱ تا ۲۸ میلی مول در لیتر گزارش کرده اند (۳ و ۴). سپس وانگ و همکاران (۱۹۸۶) نیز در پژوهش عالمانه و دقیق خود نشان دادند که افزایش شکاف آنیونی در و با در نتیجه وجود هیپرپروتئینمی، اسیدوز لاکتیک و هیپرفسفاتمی در این بیماری است (۵). اما هیچ گروهی از پژوهشگران، به اختلاف ترکیبی اسید و باز در و با اشاره نکرده اند، در این مطالعه، ما پی بردیم (۵۸/۹) ۳۳ نفر از بیماران دچار اختلالات ترکیبی اسید و باز بصورت اسیدوز متابولیک همراه با اسیدوز تنفسی بودند.

وانگ در یک فراگرد تحلیلی به این نکته بسیار حائز اهمیت اشاره کرده است که اسیدوز در و بای شدید، بسیار بیشتر از آن است که تنها حاصل از دست دادن بیکربنات از راه مدفوع باشد، وی معتقد است که این عدم انطباق بدلیل رخداد اسیدوز لاکتیک و نارسایی کلیوی در این بیماران است که موجب افت بیش از حد انتظار در بیکربنات (بیش از آنچه از دست رفتن آن از مدفوع مورد توقع است) در سرم می شوند (۵). اما نه تنها وی، بلکه هیچیک از پژوهشگران، به تأثیر و یا وجود اسیدوز تنفسی در این بیماران اشاره

نکرده اند. از این رو باید گفت که چنانچه این عامل اثرگذار مهم را نیز در محاسبات اختلالات اسید و باز و با در نظر بگیریم می توان وجود اسیدوز شدیدتر و خلاف انتظار (ر اساس محاسبه از دست دادن بیکربنات در مدفوع) در و با را درک نمائیم.

در سری بیماران مورد مطالعه ما، بیماران با اختلال ترکیبی اسید و باز، در مقایسه با گروهی که تنها اسیدوز متابولیک داشتند از اسیدوز شدیدتری برخوردار بودند ($P < 0/05$). اما این دو گروه از لحاظ میانگین BUN و کراتینین تفاوتی نداشتند ($P > 0/05$); بنابر این نارسایی کلیوی نمی تواند عامل تفاوت اسیدوز در این دو گروه باشد. هر چند که در این بیماران نیز از لحاظ فشار شریانی گاز اکسیژن و فشار خون متوسط شریانی اختلافی نداشتند؛ از این رو، تفاوت این دو گروه در شدت اسیدوز نیز نمی تواند به پدیده اسیدوز لاکتیک ناشی از پرفیوژن ناکافی بافتها مربوط باشد. مایع دفعی از راه استفراغ که حاوی هیدروژن است می تواند تا حدی اسیدوز و با را تقلیل دهد (۹)، اما کسانی که اختلال ترکیبی اسید و باز داشتند از لحاظ وجود استفراغ در تابلوی بالینی خود با گروه بیماران دچار اسیدوز متابولیک اختلافی نداشتند، بنابر این پدیده استفراغ هم نمی تواند دلیل وجود اختلاف مشاهده شده در شدت اسیدوز این دو گروه باشد. در حالی که لگاریتم فشار گاز کربنیک شریانی (PCO_2) در بیماران، با اختلال ترکیبی

پتاسیم سرم ۵/۶ میلی اکی والان در لیتر و در بیماران گزارش شده توسط واتن و وانگ به ترتیب ۴/۸ و ۴/۵ میلی اکی والان در لیتر بوده است (۱، ۲ و ۵). از این رو چنین بیان شده است که هیپوکالمی در سیر بیماری و با نادر است. اما در سری بیماران ما، میانگین پتاسیم سرم ۳/۴۷ میلی اکی والان در لیتر بوده و ۴۶/۶ درصد از بیماران دچار هیپوکالمی (پتاسیم کمتر از ۳/۵ میلی اکی والان در لیتر) و نیز ۲۶/۸ درصد پتاسیم کمتر از ۳ میلی اکی والان در لیتر داشته‌اند. هر چند که در مایعات معده‌ای کمتر از ۱۰-۵ میلی اکی والان در لیتر پتاسیم وجود دارد (۱۲)، اما دفع یون هیدروژن از راه استفراغ می‌تواند موجب دفع پتاسیم از راه کلیوی شود و بیماران را دچار افت پتاسیم کند، اما در سیر بالینی بیماران با پتاسیم کمتر از ۳ میلی اکی والان در لیتر و بیماران با پتاسیم طبیعی، از لحاظ وجود استفراغ تفاوتی مشاهده نگردید ($P > 0/05$).

همچنین دهیدراسیون و هیپوولمی می‌تواند با ایجاد هیپرالڈوسترونسم ثانویه موجب دفع پتاسیم از راه کلیه شود و هیپوکالمی ایجاد کند (۱۳). اما میانگین فشار خون شریانی، غلظت سدیم سرم، *BUN*، کراتینین و هماتوکریت در هر دو گروه بیماران (با پتاسیم طبیعی و غیر طبیعی) یکسان بود.

بنابراین وجود اختلال همودینامیک و دهیدراسیون و در نتیجه هیپرالڈوسترونسم ثانویه هم نمی‌تواند موجب هیپوکالمی مشاهده شده در بیماران باشد. بنابر این وجود هیپوکالمی در این بیماران می‌بایست بدلیل دفع شدید پتاسیم از راه مدفوع باشد که با وجود اسیدوز متابولیک و نارسایی گذرا در فعالیت کلیوی در زمان پذیرش در اورژانس نمایان بوده است.

هر چند که پتاسیم دفعی مدفوع بیماران و بایستی مورد مطالعه در این پژوهش مورد اندازه‌گیری قرار نگرفته بود، اما بدلیل وجود شیوع بالای هیپوکالمی در این بیماران، شاید ما واقعاً با یک بیوتیپ خاصی از ویریوکلرا روبرو بوده‌ایم

اسید و باز از بیماران دیگر بیشتر بود ($P < 0/05$). در نتیجه، وجود اسیدوز شدید در این گروه دچار اختلال ترکیبی اسید و باز که اکثر بیماران و بایستی بستری شده در بخش اورژانس بیمارستان امام خمینی (ره) را شامل می‌شدند، بدلیل اسیدوز حاصل از اسیدوز تنفسی است. یافته مطالعه ما نشانگر آن است که عمدتاً اسیدوز و با بصورت ترکیبی از اسیدوز متابولیک و اسیدوز تنفسی است و پارادوکس وجود عدم همخوانی شدت اسیدوز با میزان از دست رفتن بیکربنات در مدفوع ناشی از پدیده اسیدوز تنفسی در این بیماران است که پژوهشگران در مطالعات خود به آن توجه نشان نداده‌اند.

با دانش کنونی، نمی‌توان در چرایی و مکانیزم پاتوفیزیولوژیک پدیده اسیدوز تنفسی این بیماران نظر داد. زیرا همانگونه که اشاره گردید، بیماران با اختلالات ترکیبی اسید و باز از لحاظ همودینامیک با گروه بیماران با اسیدوز متابولیک محض، تفاوتی نداشتند، همچنین بین این دو گروه از لحاظ غلظت پتاسیم سرم نیز با یکدیگر اختلافی نداشتند، بنابر این نمی‌توان بروز پدیده اسیدوز تنفسی را بدلیل اثر دپراسیون ماهیچه‌های تنفسی در نتیجه تجمع اسیدلاکتیک و یا هیپوکالمی توجیه کرد (۱۰ و ۱۱).

در مقایسه با پلاسما، غلظت سدیم و کلراید در مدفوع بیماران و بایستی مقدار ناچیزی کمتر است ولی غلظت بیکربنات تا دو برابر پلاسما می‌باشد و غلظت پتاسیم نیز به دو تا سه برابر پلاسما می‌رسد. واتن و همکاران (۱۹۵۹) در تحقیق دقیق خود مقدار غلظت پتاسیم در یک لیتر مدفوع بیماران و بایستی با کمتر از سه لیتر دفع مدفوع در ۲۴ ساعت را ۱۶/۱ میلی اکی والان در لیتر و بیماران با بیش از سه لیتر دفع مدفوع در ۲۴ ساعت را ۲۶/۴ میلی اکی والان در لیتر گزارش کردند (۳). اما با وجود این، در و با بدلیل اسیدوز و جابجایی پتاسیم بدرون فضای خارج سلولی، مقدار غلظت سرمی پتاسیم طبیعی و یا افزایش یافته مشاهده می‌گردد. در سری بیمارانی که کارپتر گزارش کرده است، مقدار میانگین

مولکولی (۱۴) بر روی نمونه‌های جدا شده در این
اپیدمی پیشنهاد می‌شود.

که در تظاهر بالینی خود با دفع شدید پتاسیم از راه مدفوع
همراه بوده است. از این رو مطالعات بیولوژیک و ژنتیک

REFERENCES:

- 1- Carpentra CCJ, Mitra RP, Sack RB. *Clinical studies in Asiatic cholera. Bull Johns Hopkins Hosp* 1966; 118:165-73.
- 2- Carpenter CCJ. *Cholera. In: Carpenter CCJ. Infectious diseases. 4th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1989, 724-28.*
- 3- Watten RH, Morgan FM, Songkhla Y, et al. *Water & electerolyte studies in cholera. J Clin Invest* 1959; 38: 1879-89.
- 4- Pierce NF, Sack RB, Mitra RC, et al. *Replacement of water and electerolyte losses in cholera by an oral glucose - electerolyte solution. Ann Intern Med* 1969; 70: 1173 - 81.
- 5- Wang F , Buttler T , Rubbini GH , et al .*The acidosis of cholera contritoutions of hyperproteinemia, lactic acidosis and hyperphos phatemia to an increased serum anion gap. New Engl J Med* 1986; 315:1591-95.
- 6- *World Health Organization. Guidelines for cholera control. Geneva, 1992: WHO/CDD/SER/80.4 REV. 4.*
- 7- Pierce NF, Fedson DS, Brighan KI, et al. *The ventilatory response to acute base deficit in humans. The time course during developement and correction of metabolic acidois. Ann Intern Med* 1970; 72: 633-36.
- 8- Perez Go, Oster JR, Rogress A. *Acid - base disturbances in gastro - intestinal disease. Dig Dis Sci* 1983; 32: 1033 - 43.
- 9- Agarwal R, Affzalpurkar. R, Fordtran JS. *Pathophysiology of potassium absorption and secretion by human intestine: Gastroenterol* 1994; 107: 548-71.
- 10- Rousses C, Makkem PT. *Clinical implications of respiratory muscle fatigue. In: Fishman AP. Pulmonary diseases and disorders. 2nd ed. New York: McGraw Hill, 1988, 2275-88.*
- 11- Kreisberg RA. *Lactate hemostasis and lactic acidosis. Ann Intern Med* 1980; 92: 227-37.
- 12- Rose BD. *Clinical physiology of acid - base and electerolyte disorder. 4th ed. New York: Mc Graw - Hill, 1994 , 776-99.*
- 13- Young DB. *Quantitative analysis of aldosterones role in potassium regulation. Am J Physiol* 1988 ; 255 : 811-22.
- 14- Drasar BS. *Problems of the epidemiology of cholera and the ecology of vibrio cholera. In: Drasar BS, Forrest BD. Cholera and the ecology of vibrio cholera. London. Chapman and Hall, 1996, 333-43.*