

Review article

doi: 10.5385/jksn.2010.17.2.155
pISSN 1226-1513 • eISSN 2093-7849

신생아의 산-염기 균형과 대사성 산증

울산대학교 의과대학 서울아산병원 신생아과
이병섭

Acid-base Balance and Metabolic Acidosis in Neonates

Byong Sop Lee, M.D., Ph.D.

Division of Neonatology, Department of Pediatrics, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

Metabolic acidosis is commonly encountered issues in the management of critically ill neonates and especially of preterm infants during early neonatal days. In extremely premature infants, low glomerular filtration rate and immaturity of renal tubules to produce new bicarbonate causes renal bicarbonate loss. Higher intake of amino acids, relatively greater contribution of protein to the energy metabolism and mineralization process in growing bones are also responsible for higher acid load in premature infant than in adult. Despite widespread use of sodium bicarbonate in the management of severe metabolic acidosis, use of sodium bicarbonate in premature infants should be restricted to a reasonable but unproven exception such as ongoing renal loss. Despite concern about the low pH value (<7.2) which can compromise cellular metabolic function, no treatment guideline has been established regarding the management of metabolic acidosis in premature infants. Appropriately powered randomized controlled trials of base therapy to treat metabolic acidosis in critically ill newborn infants are demanding.

Key Words: Acid-base imbalance, Metabolic acidosis, Sodium bicarbonate, Premature infant

서론

1. 완충계(Buffering system)

완충용액(buffer)이란 약산(weak acid) 또는 약염기(weak base)와 이에 각각 대응되는 음이온(conjugate anion) 또는 양이온(conjugate cation)으로 구성된 혼합물을 말한다. 대사성 산증에서 완충용액은 새롭게 외부에서 공급된 수소이온을 비이온화된 형태로 변환시키는 방향으로 산-염기 반응을 진행시킴으로써 한정된 시스템에서 수소이온 농도의 상승을 억제하는 역할을 한다. 우리 몸의 완충계(buffering system)는 크게 중탄산염 완충계(bicarbonate buffer system, BBS)와 비중탄산염

완충계(non-bicarbonate buffer system, NBBS)로 구분되는데 후자에는 혈색소(hemoglobin), 골격계가 수소이온을 완충하는 가장 큰 역할을 하며, 그 외에 혈장 단백질이나 인산 등이 나머지 완충계를 담당한다. BBS는 세포 외액 완충계의 약 86%를, NBBS는 세포 내액 완충계의 약 60%의 역할을 담당한다. 완충용액이 효과적으로 작용하기 위해서는 용액의 pKa의 값이 특정 시스템의 pH와 유사하여야 하며 대체적으로 pH는 pKa의 ±1의 범위 내에 있어야 하고 ±2를 벗어나는 경우 첨가된 산 또는 염기에 대한 완충의 효과는 미미한 것으로 판단한다. 생체 BBS의 pKa는 6.1이므로 정상 pH 7.4와는 거리가 있다. 그럼에도 불구하고 BBS가 가장 효과적인 완충계인 이유는 첫째, 완충반응

Received: 25 October 2010, Accepted: 18 November 2010

Correspondence to Byong Sop Lee, M.D., Ph.D.

Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Asan Medical Center, 388-1 Poongnap-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Tel: +82-2-3010-3929, Fax: +82-2-3010-6978, E-mail: mdleeb@amc.seoul.kr

에 의해 생성되는 CO₂를 호흡기계를 통하여 지속적으로 배출시킴으로써 농도를 일정하게 유지하는 점, 둘째, BBS의 총량인 CO₂의 및 약염기인 중탄산이온(HCO₃⁻)의 농도의 합이 각각 1.2 mmol/L 및 24 mmol/L로서 수소이온 농도인 40 nmol/L에 비하여 현저하게 높은 점, 셋째, 신세뇨관의 중탄산염 재흡수 기능이 있는 점 등으로 설명할 수 있다. 다만 세포내의 기능은 세포 외액의 pH 7.4 보다 낮은 7.0에서 작동하고 있는데 이것은 세포 막 내외의 이온 농도에 따라 계산되는 세포내액 pH 값인 6.4 보다 높은 것이다. 이런 낮은 세포내 pH는 NBBS 등의 세포내 완충계와 Na⁺-H⁺ exchanger를 통한 수소이온의 능동적 배출 등에 기인한다¹⁾.

2. 산 염기 균형

인체에서 발생하는 종합적 산-염기 반응의 결과의 총합은 산의 생산이다. 성인은 1 mEq/kg/일, 신생아는 이에 비하여 많은 2-3 mEq/kg/일의 수소이온을 생성한다. 이를 내재적 산 생산(endogenous acid production)이라고 하는데 이는 대사적 산 생산(metabolic acid production)과 위장관 산 생산(gastro-intestinal acid production)의 합이다. 대사적 산 생산은 섭취된 음식물의 대사 과정에서 생기며 탄수화물과 지방은 완전 산화되어 CO₂와 물로 변환되는 반면 아미노산 대사 과정은 수소이온의 농도가 증가하는 반응이다. 특히 염기성 아미노산이나 황(sulfur)을 포함한 아미노산의 대사가 이에 기여한다. 위장관은 유문을 기준으로 하여 산, 염기의 배설이 양상이 다른데 상부 장관인 위에서는 위벽에서 수소이온을 분비하는 만큼 혈액으로는 중탄산이온을 공급하는 반면 유문 이하인 췌장, 담낭 및 십이지장 이하 장관에서는 내강으로 중탄산이온을 분비하는 만큼 혈액으로 수소이온을 공급한다. 전체적으로 보아 장관 내강으로 더 많은 중탄산이온이 분비되므로 혈액으로는 더 많은 수소이온이 분비, 즉 산이 생성되는 셈이다¹⁾.

이처럼 인체에서는 지속적으로 혈액 내로 산이 공급됨에도 불구하고 수소이온 농도가 일정하게 유지되는 이유는 신장에서 혈액 내로 중탄산이온(bicarbonate)을 공급하기 때문이다. 신세뇨관 세포는 carbonic anhydrase를 촉매로 하여 내강에서 확산을 통해 흡수된 CO₂와 물로부터 수소이온과 중탄산을 발생시켜 각각 세뇨관 내강과 혈액으로 분비한다. 이 과정에는 Na⁺-K⁺ ATPase, Na⁺-HCO₃⁻ co-transporter, Na⁺-H⁺ exchanger 및 H⁺ pump 등이 관여한다. 세뇨관 내강으로 수소이온을 분비하게 하는 원동력은 근위 세뇨관에서는 사구체에서 여과된 중탄산이온이며, 원위 세뇨관에서는 인산염의 완충계인 적정가능산

(titratable acidity) 및 신수질 순환을 통해 공급된 암모니아이다. 근위 세뇨관에서의 중탄산이온과 수소이온의 결합은 결국 여과되는 중탄산이온이 다시 흡수되는 것과 같으므로 혈액내로의 추가적인 염기의 공급은 없는 셈이지만 원위 세뇨관의 A형 사이 세포(type A intercalated cell)에서 분비되는 수소이온과 중탄산이온이 아닌 기타 완충계와의 결합은 혈액으로의 추가적인 염기 공급을 의미한다. 특히 원위 세뇨관에서 수소이온과 결합하는 암모니아는 글루타민의 대사를 통해 근위세뇨관에서 생성되는데 이를 촉매하는 효소는 glutaminase로 전신적 산증 상황에서 활성도가 최대 10배까지 증가한다(Fig. 1, 2)²⁾.

본론

1. 미숙아의 대사성 산증

대사성 산증은 미숙아, 특히 초극소 저체중 출생아에서 생후 첫 1-2주 동안 흔히 관찰되는 문제로 신장기능의 미숙함이 원인이다. 신장 기능의 미숙은 크게 사구체 여과율(glomerular filtration rate)의 감소와 신세뇨관 산배설 기능의 미숙으로 구분할 수 있다. 생후 첫 수일간 34주 미만 미숙아의 사구체 여과율은 성인의 약 10% 미만에서부터 시작하여 이후 서서히 증가하며 생후 3주경에야 만삭아와 비슷한 수준에 도달한다³⁾. 낮은 사구체 여과율은 암모니아 및 적정가능산 배설의 감소 및 중탄산이온 재흡수의 감소를 초래하여 대사성 산증의 발생에 기여한다. 신세뇨관의 미숙은 앞서 언급된 근위 신세뇨관에서의 이온

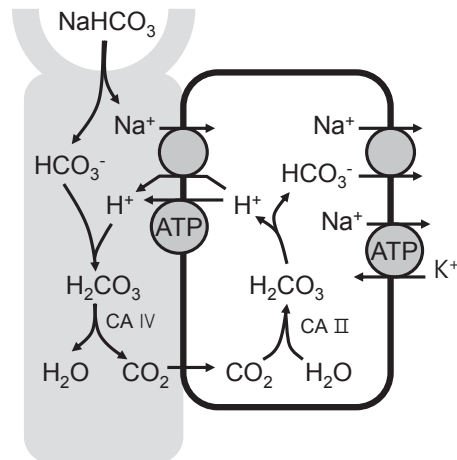


Fig. 1. Mechanism of proximal tubular bicarbonate regeneration. In premature infant, activity of Na⁺-H⁺ exchanger, Na⁺-HCO₃⁻ co-transporter and Na⁺-K⁺ ATPase is decreased and H⁺-ATPase activity is not found. However, enzyme activities of carbonic anhydrase II and IV are comparable to those of adult.

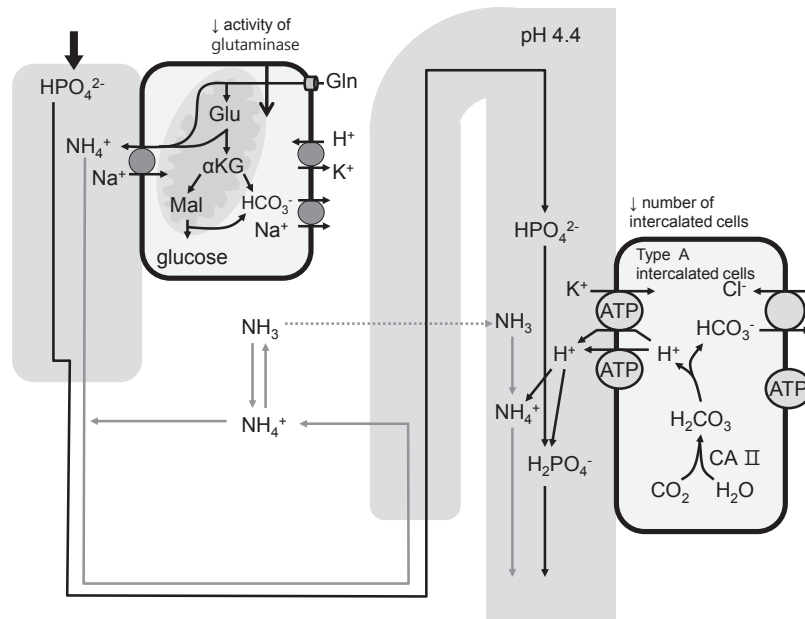


Fig. 2. Mechanism of distal tubular bicarbonate regeneration. In premature infant, the number of type A intercalated cell is decreased to about a half numbers of adult. Increased activity of glutaminase in response to metabolic acidosis is blunted. Thus, while the adult kidney can increase ammonia production by 10-fold during acidosis, the neonate cannot. These lead to decreased excretion of proton generated within the distal tubular cells and in turn, decreased supplement of bicarbonate into blood.

통로들의 발현 저하, glutaminase의 활성도 저하와 원위세뇨관의 A형 사이 세포 수의 감소 등으로 설명된다. 다만 carbonic anhydrase의 활성도는 생후 26주의 초극소 저체중출생아에서도 성인과 비슷하다고 알려졌다⁴⁾. 이러한 신세뇨관 기능의 미숙은 낮은 신장 중탄산 역치(renal bicarbonate threshold)로 나타나며 생후 첫 수일간 미숙아에서는 혈청 중탄산 농도가 18 mEq/L, 초극소 미숙아에서는 14 mEq/L 까지도 나타날 수 있다⁵⁾. 미숙아에서 소변의 산성화 능력은 점차로 호전되어 생후 6주경이 되면 만삭아나 성인과 유사한 수준에 도달한다⁶⁾. 또한 미숙아에서는 단백질 대사 이용률이 영아기의 5-6%보다 높아져 약 20%의 에너지가 단백질 대사에 의하여 공급되므로 산의 부하가 증가되는 원인이 된다⁷⁾. 골성장의 과정에서 생기는 hydroxyapatite의 생성 또한 산부하 증가의 원인이다.

미숙아에서 대사성 산증은 뇌실주위 백질연화증의 증가⁸⁾, 뇌혈류속도의 증가⁹⁾, 뇌실내 출혈의 증가¹⁰⁾ 등과 연관이 있으며 이는 장기적인 신경학적 발달에 좋지 않은 영향이 있다^{11, 12)}. 그러나 아직 미숙아에서 대사성 산증의 확실한 치료방침은 정해져 있지 않다. 1992년 "A Joint Working Group of the British Association of Perinatal Medicine and the Research Unit of the Royal College of Physicians"의 보고서는 pH가 7.2미만인 경우 세포의 대사기능을 손상시키므로 pH를 7.25 이상 유지하

도록 권장하였다. 또한 pH가 7.25 이상인 경우 PaCO₂의 농도보다는 pH가 더 중요하다고 하여 소위 "permissive hypercapnea"의 개념을 동시에 기술하고 있다¹³⁾. 그러나 임상적으로 생후 초기의 미숙아에서 낮은 pH는 대부분 대사성 산증 뿐 아니라 호흡성 산증에 의해서 함께 변화하므로 pH값만을 기준으로 치료 방침을 결정하기는 쉽지 않은 문제이다. 실제로 대사성 산증이 뇌실내 출혈과 연관이 있다는 연구를 살펴보면 뇌실내 출혈군에서 대조군에 비하여 pH나 base excess의 차이가 있을 뿐만 아니라 PaCO₂ 증가 또한 관찰되는 것을 알 수 있다¹⁰⁾. 극소 저체중 출생아에서 PaCO₂가 증가할수록 뇌혈류량이 증가하며 성인이나 만삭아에 비하여 뇌혈관의 자동조절범위의 폭이 좁으므로 혈압의 변화에 따른 뇌혈류의 변화폭이 큰 것은 잘 알려져 있다¹⁴⁾. 따라서 뇌실내 출혈이 산혈증에 의한 것인지, 과탄산혈증에 의한 것인지 감별하는 것은 쉽지 않다. 다만 신생 자돈(newborn piglet)에 염산(HCl)을 주입하여 대사성 산증을 유발한 경우 오히려 뇌백질 및 회색질의 혈류가 약 12% 정도 감소하였으며 추후 6% 이산화탄소를 이용한 환기로 호흡성 산증을 유발한 후에야 뇌혈류가 현저하게 증가하였다는 보고가 있다¹⁵⁾. 또한 염산 주입시 pH와 중탄산이온의 농도의 변화 폭이 동맥혈에 비하여 뇌척수액에서 현저하게 적어서 뇌척수장벽은 중탄산이온이나 수소이온의 형태에 대해서는 비교적 투과 저항성을 보

이는 것으로 판단하였다. 따라서 뇌혈관의 직접적인 확장 및 이에 따른 혈류 증가는 이산화탄소가 뇌척수장벽을 통과하여 혈관주위 조직에서 이차적 산혈증을 유발하는 것에 기인하는 것으로 생각된다. 한편, 초미숙아의 치료 초기에 흔히 대면하는 상황인 대사성 산증과 호흡성 산증이 혼합된 경우 pH를 정상화하기 위하여 보상적인 과호흡을 유발할 경우 자칫 과도한 알칼리혈증을 유발하여 뇌혈류량의 감소는 물론 혈색소-산소포화도 곡선을 좌측 편위시키는 Bohr 효과에 의하여 조직의 산소 유리가 저하되어 허혈성 뇌손상을 악화시킬 수 있음에 유의해야 한다¹⁶⁾.

2. 신생아 대사성 산증의 진단 및 치료

대사성 산증을 감별하기 위한 첫 단계는 혈중 음이온차(anion gap)를 확인하는 것이다. 새로운 수소이온의 공급은 동량의 비휘발성(non-volatile)산의 음이온이 공급되는 것이므로(예, lactate) 혈중 음이온차는 증가하는 반면, 중탄산이온의 소실은 소실되는 농도만큼 염소이온의 농도가 증가하므로 음이온차는 정상이다. 다만, 신생아 중환자에서 정상 음이온차는 8-16 mEq/L이며 미숙아에서는 18 mEq/L까지도 정상 음이온차의 범위로 볼 수 있다¹⁷⁾. 신생아에서 대사성 산증의 원인을 정리하면 Table 1과 같다.

대사성 산증의 치료 원칙은 원인을 교정하는 것이다. 즉, 신부전이나 과도한 아미노산의 투여 같이 산의 생성이 배설을 넘어서는 경우 원인이 되는 물질의 공급을 제한하며, 주산기 저산소증이나 패혈증 쇼크 등 불충분한 산소화로 인한 젖산혈증과 동

반된 대사성 산증이 있는 경우에는 순환부전을 개선시키고 산소를 공급하는 등의 치료가 필요하다. 아미노산이나 유기산 대사 이상 등 비정상적인 이화작용에 의한 대사성 산증인 경우 역시 원인 질환을 교정하면서 대사성 산물의 체외 배출을 위한 치료를 즉시 시작한다. 원칙적으로 신생아 중환자에서 중탄산염의 공급이 필요한 경우는 초미숙아에서의 신성 소실이나 장수술 후 또는 설사 등으로 인한 중탄산이온의 소실이 있는 경우에만 한한다. 다만, 교과서에서는 pH가 7.1 또는 7.0 미만인 심한 대사성 산증에서는 원인과 관계없이 NaHCO₃를 공급하는 것을 권장한다. 통상적인 NaHCO₃ 치료는 체중(kg)×염기 결핍량(base deficit, mEq/L)×0.3의 절반 정도 용량을 서서히 정주한 후 동맥혈 가스검사를 확인하고 이후 추가 투여 여부를 결정하도록 한다¹⁸⁾. 미숙아에서도 중탄산염의 투여는 교질용액에 비하여 대사성 산증을 교정하는 효과가 좋으며 호흡성 보상에 문제가 없는 미숙아에서라면 위의 용량의 투약은 pH를 대략 0.05, base excess를 대략 3 mEq/L 정도 증가시킨다^{19, 20)}. 그러나 NaHCO₃의 과다투여는 미숙아에서 체액과다, 고나트륨혈증, 과탄산혈증 등의 합병증을 유발할 수 있으므로 신중하게 사용해야 한다. 특히 생후 초기의 고장성 NaHCO₃의 급속 주입이 미숙아에서의 뇌실내 출혈과 관련이 있다는 보고가 있다^{21, 22)}. 폐표면활성제가 없었던 시기에 시행된 몇몇 연구에서 호흡곤란후후군이 있는 미숙아에게 NaHCO₃을 수액 100 mL당 5-15 mEq/L 정도로 투여하여 pH를 정상화시키기 위하여 노력을 한 실험군이 필요에 따라 간헐적으로 NaHCO₃를 보충한 대조군에 비하여 사망률과 뇌출혈이 감소하지 않았고 추후 연구에서는 오히려 증가하였다는 보고도 있으므로 현재 이러한 치료방침은 권장되지 않는다^{23, 24)}. 심한 대사성 산증은 심폐소생술의 상황에서 흔히 겪게 되지만 성인의 임상연구 및 동물실험에서 중탄산나트륨의 투여가 생존율을 증가시킨다는 증거는 없다. Levy 등²⁵⁾이 심폐소생술시의 NaHCO₃투여의 효과에 대하여 20개의 문헌을 고찰한 연구에서도 심폐소생술의 최종 결과에 이득을 준 연구는 없었으며 차이가 없다는 연구가 12개, 오히려 해롭다는 연구가 8개였다. 유일한 전향적, 무작위적, 이중 맹검법을 이용한 성인 연구에서도 심폐소생술시 염기성 완충용액의 투여는 생리식염수에 비하여 생존율을 향상시키지 못했다²⁶⁾. 그 기전은 분명하지 않지만 호흡부전이 동반된 상황에서의 중탄산이온의 투여는 이산화탄소 농도의 축적을 가져오고 이것은 심근 세포 내로 이산화탄소의 확산을 유발하여 오히려 세포 내 pH를 감소시킴으로써 심근의 기능을 저하시키는 것으로 이해된다²⁷⁾. 지속적인 중탄산이온의 공급은 추가적으로 NBBS의 완충계로부터 수소이온을 유리

Table 1. Common Causes of Metabolic Acidosis in Neonates

Pathogenesis	Causes
Loss of bicarbonate	Renal loss
	- immaturity, renal tubular acidosis, carbonic anhydrase inhibitors
	Gastrointestinal loss
	- small bowel drainage, diarrhea
Rare causes	- aldosterone deficiency, excessive Cl ⁻ in intravenous fluids
	Excess of excretory capacity of acids
	Renal failure
Abnormal metabolism	Toxins
	- benzyl alcohol etc.
	Amino acid metabolism
	- parenteral nutrition or preterm formula
Abnormal metabolism	Rapid catabolism
	- inborn errors of metabolism
	Incomplete oxygenation
	- lactic acidosis due to various causes

시키고 이와 반응하여 이산화탄소의 농도를 더욱 증가시킨다. 비록 세포내의 NBBS가 수소이온에 대한 일부 완충효과를 가지지만 전반적인 심근 세포내의 pH를 감소를 완화시키기에는 역부족이다. 실제 동물실험에 의하면 심정지 상황에서 심근내 PCO₂ 농도는 90-475 mmHg까지 상승하며 심근의 수축력은 세포 외액의 pH 감소보다는 심근내의 증가된 PCO₂ 농도에 의존하여 현저히 저하되는 것이 밝혀졌다²⁸⁾.

NaHCO₃의 공급 이외에 미숙아에서 대사성 산증을 교정하는 방법으로는 염기를 아세트산 나트륨(sodium acetate)의 형태로 공급하는 것이다. 이의 장점은 고염소혈증(hyperchloremia)으로 인한 산증을 감소시킬 수 있다는 것이지만 이 또한 결국 대사과정을 거쳐 이산화탄소 농도의 증가를 가져오므로 최대 6 mmol/kg/일 정도까지로 제한하는 것이 좋다²⁹⁾. 모유 수유의 양을 증가시키는 것 또한 대사성 산증을 감소시킬 수 있는 효과적인 대안이다. 모유의 pH는 초유에서는 7.4로 높다가 점차 감소하여 생후 1-2주 경에 최저치에 도달한 후 다시 서서히 증가하나 최저 pH가 7.0 이상으로 시판중인 미숙아 분유 또는 표준 분유의 pH 6.7 보다는 높게 유지된다³⁰⁾. 과거 후반기 대사성 산증(late metabolic acidosis)라고 불리던 문제들은 조제 분유의 단백질의 희석 비율 및 염기 조성에 대한 조절이 이루어지면서 현재는 임상적으로 큰 문제가 되지 않고 있다. 성장을 위해 자칫 단백질의 성분만을 증가시키는 경우 산 생성의 증가로 인하여 성장에 좋지 않은 영향을 미칠 수 있으므로 고단백의 분유를 조제할 경우에는 성분의 최대신장용질부하나 염기의 조성을 함께 고려해야 한다.

결론

신장 기능이 미숙한 미숙아에서 생후 초기의 대사성 산증은 흔한 문제이며 여러 신경학적 부작용과 관련이 있다. 그렇지만 아직 미숙아에서 적절한 치료 기준은 확립되지 않았다. 대사성 산증의 치료는 원인 교정이 원칙이지만 소실되는 중탄산이온의 보충은 뇌출혈과 관련된 부작용을 고려하여 신중히 이루어져야 한다. 결론적으로 대사성 산증이 신생아의 성장 및 발달에 미치는 영향을 고려할 때 이의 치료 방침에 대한 체계적인 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

References

- 1) Adroge HE, Adroge HJ. Acid-base physiology. *Respir Care* 2001;46:328-41.
- 2) Abelow B. Understanding acid-base. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.
- 3) Rose BD, Post TW. Clinical physiology of acid-base electrolytes disorders. 5th ed. New York: McGraw-Hill, 2001.
- 4) Vieux R, Hascoet JM, Merdarius D, Fresson J, Guillemin F. Glomerular filtration rate reference values in very preterm infants. *Pediatrics* 2010;125:e1186-92.
- 5) Day R, Franklin J. Renal carbonic anhydrase in premature and mature infants. *Pediatrics* 1951;7:182-5.
- 6) Drukker A, Guignard JP. Renal aspects of the term and preterm infant: a selective update. *Curr Opin Pediatr* 2002;14:175-82.
- 7) Sato T, Takahashi N, Komatsu Y, Wada M, Matsunaga M, Ito K, et al. Urinary acidification in extremely low birth weight infants. *Early Hum Dev* 2002;70:15-24.
- 8) Gudinchet F, Schutz Y, Micheli JL, Stettler E, Jequier E. Metabolic cost of growth in very low-birth-weight infants. *Pediatr Res* 1982;16:1025-30.
- 9) Low JA, Froese AF, Galbraith RS, Sauerbrei EE, McKinven JP, Karchmar EJ. The association of fetal and newborn metabolic acidosis with severe periventricular leukomalacia in the preterm newborn. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:977-81; discussion 81-2.
- 10) Weir FJ, Ohlsson A, Myhr TL, Fong K, Ryan ML. A patent ductus arteriosus is associated with reduced middle cerebral artery blood flow velocity. *Eur J Pediatr* 1999;158:484-7.
- 11) Cooke RW. Factors associated with periventricular haemorrhage in very low birthweight infants. *Arch Dis Child* 1981;56:425-31.
- 12) Goldstein RF, Thompson RJ Jr, Oehler JM, Brazy JE. Influence of acidosis, hypoxemia, and hypotension on neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants. *Pediatrics* 1995;95:238-43.
- 13) Aylward GP. Perinatal asphyxia: effects of biologic and environmental risks. *Clin Perinatol* 1993;20:433-49.
- 14) Development of audit measures and guidelines for good practice in the management of neonatal respiratory distress syndrome. Report of a Joint Working Group of the British Association of Perinatal Medicine and the Research Unit of the Royal College of Physicians. *Arch Dis Child* 1992;67:1221-7.
- 15) Kaiser JR, Gauss CH, Williams DK. The effects of hypercapnia on cerebral autoregulation in ventilated very low birth weight infants. *Pediatr Res* 2005;58:931-5.
- 16) Wagerle LC, Kumar SP, Belik J, Delivoria-Papadopoulos M. Blood-brain barrier to hydrogen ion during acute metabolic acidosis in piglets. *J Appl Physiol* 1988;65:776-81.
- 17) Hsia CC. Respiratory function of hemoglobin. *N Engl J Med* 1998;338:239-47.
- 18) Lorenz JM, Kleinman LI, Markarian K, Oliver M, Fernandez J. Serum anion gap in the differential diagnosis of metabolic acidosis in critically ill newborns. *J Pediatr* 1999;135:751-5.

- 19) Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA. *Avery's diseases of the newborn*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005.
- 20) Dixon H, Hawkins K, Stephenson T. Comparison of albumin versus bicarbonate treatment for neonatal metabolic acidosis. *Eur J Pediatr* 1999;158:414-5.
- 21) van Alfen-van der Velden AA, Hopman JC, Klaessens JH, Feuth T, Sengers RC, Liem KD. Effects of rapid versus slow infusion of sodium bicarbonate on cerebral hemodynamics and oxygenation in preterm infants. *Biol Neonate* 2006;90:122-7.
- 22) Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H, Koops B. Relationship of intravenous sodium bicarbonate infusions and cerebral intraventricular hemorrhage. *J Pediatr* 1978;93:834-6.
- 23) Usher R. Reduction of mortality from respiratory distress syndrome of prematurity with early administration of intravenous glucose and sodium bicarbonate. *Pediatrics* 1963;32:966-75.
- 24) Corbet AJ, Adams JM, Kenny JD, Kennedy J, Rudolph AJ. Controlled trial of bicarbonate therapy in high-risk premature newborn infants. *J Pediatr* 1977;91:771-6.
- 25) Levy MM. An evidence-based evaluation of the use of sodium bicarbonate during cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Clin* 1998;14:457-83.
- 26) Dybvik T, Strand T, Steen PA. Buffer therapy during out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 1995;29:89-95.
- 27) Levraut J, Giunti C, Ciebiera JP, de Sousa G, Ramhani R, Payan P, et al. Initial effect of sodium bicarbonate on intracellular pH depends on the extracellular nonbicarbonate buffering capacity. *Crit Care Med* 2001;29:1033-9.
- 28) Maldonado FA, Weil MH, Tang W, Bisera J, Gazmuri RJ, Johnson B, et al. Myocardial hypercarbic acidosis reduces cardiac resuscitability. *Anesthesiology* 1993;78:343-52.
- 29) Peters O, Ryan S, Matthew L, Cheng K, Lunn J. Randomised controlled trial of acetate in preterm neonates receiving parenteral nutrition. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;77:F12-5.
- 30) Morriss FH Jr, Brewer ED, Spedale SB, Riddle L, Temple DM, Caprioli RM, et al. Relationship of human milk pH during course of lactation to concentrations of citrate and fatty acids. *Pediatrics* 1986;78:458-64.