

# H<sup>+</sup>-HOMEOSTASE

H.B. Benestad og G. Nicolaysen. August 2000.

(h.b.benestad@basalmed.uio.no; gunnar.nicolaysen@basalmed.uio.no)

## Orientering om undervisningen

Reguleringen av organismens H<sup>+</sup>-homeostase (eller pH- eller syre-base-balanse) er et vanskelig kapittel i fysiologien. Dette kompendiet kan brukes i forberedelsene til og etter-arbeidet med plenumsundervisningen i 3. og 5. semester; - de 12 første sidene (til Bufferkonsentrasjoner i blod) i 3. semester. Det forutsettes:

1. At studentene forstår (evt. etter repetisjon) pH-begrepet, bufring, Henderson-Hasselbalchs likning, massevirkningsloven og enkel logaritmeregning. (Finn frem lærebøkene i kjemi og matematikk, om nødvendig!)
2. At studentene forbereder seg til plenumsundervisningen ved å studere dette kompendiet (evt. supplert med lærebøker).

Studentene anbefales å **kollokvare oppgavene** til slutt i kompendiet og skrive ned problemer og uklarheter fra oppgavene og fra stoffbehandlingen i kompendiet. Disse notatene leveres til læreren (via hans posthylle). Plenumsundervisningen vil konsentrere seg om å rydde av veien vanskelighetene studentene har erfart i forsøk på å tilegne seg stoffet, så sant tilbakemelding gis før siste forelesningstime.

Studentene får anledning til å vise at de mestrer stoffet og kan anvende det i PBL-sammenheng.

## Innledning

Hydrogenionkonsentrasjonen i en løsning av proteiner påvirker proteinenes ladning og konformasjon. Enzymer er proteiner, og de katalyserer biokjemiske reaksjoner i organismen vår. Dermed blir substratbinding til enzymer og katalytisk aktivitet pH-avhengige, og det blir helt essensielt for kontrollen av organismens biokjemiske reaksjoner at hydrogenionkonsentrasjonen holdes innen snevre grenser. H<sup>+</sup>-

konsentrasjonen kan også direkte påvirke kjemiske likevekter, jf. hemoglobins dissosiasjonskurve. Normalverdien for pH i arterielt blod settes gjerne til 7,40, som tilsvarer 40 nmol/l  $H^+$  (1 nanomol =  $10^{-9}$  mol) eller 0,00004 mmol/l, - sammenlikn med de bufferkonsentrasjoner som vi opererer med seinere - de ligger i området millimol pr. liter! Blir blodet surere, slik at vi kommer under det normale variasjonsområdet som kan regnes fra pH 7,39 til pH 7,43, sier vi det foreligger en **acidose**. Tilsvarende får vi en **alkalose** på den basiske siden. Begrepene acidose og alkalose angir altså bare forandringer i  $[H^+]$  i arterieblod uten hensyn til hvordan disse har oppstått. Den laveste pH i arterieblod forenlig med liv er ca. 6,8 ( $[H^+] = 160$  nmol/l), mens den høyeste er ca. 7,8 ( $[H^+] = 16$  nmol/l). Ved svær acidose er de mest påfallende symptomer forstyrrelser i sentralnervøse funksjoner: desorientering og evt. koma. Blodsirkulasjonsforstyrrelser kan også opptre, f.eks. i form av nedsatt hjerteslagkraft, tendens til hjertearytmier (ekstraslag, etc.) og dårlige arteriolekonstriksjonsresponses. Så sant respirasjonsforstyrrelser ikke er årsak til acidosen (se seinere), vil lungeventilasjonen gjerne være påfallende økt i frekvens og dybde. Ved svær alkalose er både det sentrale og perifere nervesystem hypereksitabelt; symptomene kan være lokaliserte eller generaliserte muskelkramper.

Hittil er bare nevnt pH i arterieblod (egentlig i plasma), den kan vi nokså lett måle i klinikken. pH i interstitiell væske er oftest lik arteriell pH. Minst like viktig er selvfølgelig den intracellulære pH, men den lar seg vanskeligere måle og er trolig mer variabel. I skjelettmuskelceller i hvile angis pH å være ca. 6,9. Ut fra hvilemembranpotensialet skulle vi ventet et enda surere intracellulært miljø. Det foreligger altså en utadrettet protonpumping i muskelcellemembranen (utveksling med  $Na^+$ ). Akselerert metabolisme med økt  $CO_2$ - (og dermed karbonsyre-) dannelse vil rimeligvis senke pH intracellulært. Det samme vil relativ oksygenmangel, som fører til melkesyre-dannelse (anaerob glykolyse). Selv i en "hvilesituasjon" synes det som om intracellulær pH kan variere betydelig fra en cellype til en annen.

Hvert døgn produseres det normalt store mengder syre i organismen. Hos et voksent menneske kan det dreie seg om ca. 20.000 mmol  $CO_2$  (som tilsvarer  $H^+$ -mengden i 20 l 1 M saltsyre, jf. dissosiasjonslikningen for  $H_2CO_3$  seinere i kompendiet!) og 50-200 mmol ikke-flyktige syrer:  $H_2SO_4$  p.g.a. oksidasjon av S-holdige aminosyrer i kosten og  $H_3PO_4$  p.g.a. nedbrytning av DNA, RNA, fosfatider etc. Eventuelt kan metabolismen bidra med melkesyre, pyrodruesyre, aceteddisyre,  $\beta$ -hydroksysmørsyre, etc. - først og fremst i spesielle situasjoner der det foreligger oksygenmangel, faste eller sukkersyke. Visse medikamenter kan selv være sure eller basiske ("natron":  $NaHCO_3$ ) og tas disse i store mengder, bør vi regne med også dette syre- eller base-tilskuddet. Eller - og det er kanskje vanligere - medikamenter kan gripe inn i de normale pH-likevekts-mekanismene (visse urindrivende midler, acetylsalicylsyre, morfin, etc., - se

seinere). Spesielle kostvaner kan forandre den vanlige situasjonen, hvor altså forbrenningsproduktene samlet er sure (og fører til en litt sur urin for at pH-likevekt skal opprettholdes). Eksempler er stort inntak av lutefisk eller frukt og grønnsaker (som gir basiske nedbrytningsprodukter).

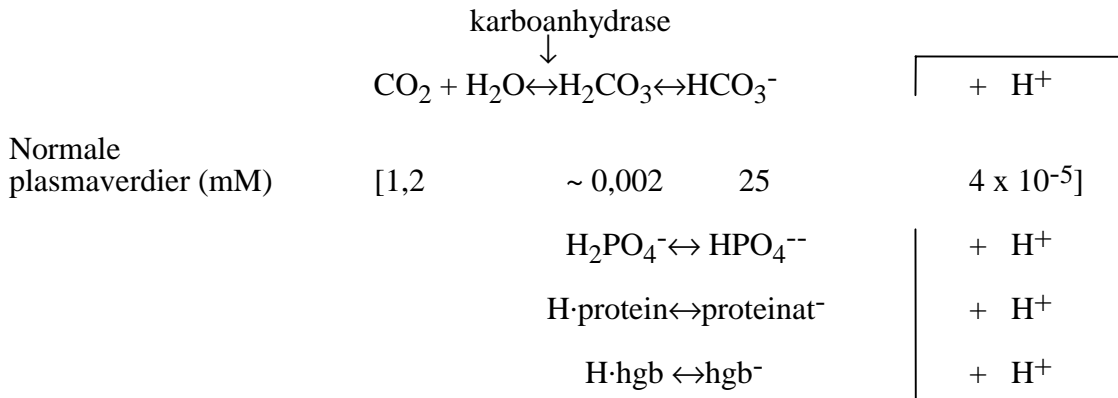
## **Bufring og renovasjon**

Ut fra tallene for normal syreproduksjon, de væskevolum i organismen som protonene kan fordele seg i og det snevre området for  $[H^+]$  som er forenlig med liv, blir det klart at organismen trenger raske og effektive mekanismer som kan motvirke pH-forandringer. Disse mekanismene kan deles i (i) **buffermekanismer** som minsker pH-utslaget av en viss syre- eller base-tilførsel, og (ii) **renovasjonsmekanismer**, som sørger for utskillelse av syre eller base fra kroppen. Renovasjonsmekanismene omfatter **lungeventilasjon**, som kan varieres slik at mer eller mindre  $CO_2$  (= syre) utskilles enn det som til enhver tid produseres i Krebs' syklus. "Ventilasjonsrenovasjonen" er en rask mekanisme; den trer normalt i kraft i løpet av sekunder etter at et pH-avvik har oppstått i arterieblodet. **Nyrene** står for den andre renovasjonsmekanismen. I løpet av timer og dager etter en pH-forstyrrelse kan nyrene ved å skille ut basisk urin ved alkaloser og sur urin ved acidoser (mer basisk eller surere enn i normalsituasjonen) justere kroppsvæskenes pH tilbake til det normale. Normal nyrefunksjon er derfor viktig både for den daglige  $H^+$ -balanse og for korreksjon av pH-forandringer. I denne forbindelse er det viktig å være oppmerksom på følgende: Farlige acidoser kan opptre ved opphopning av organiske syrer (melkesyre, aceteddiksyre etc.). Det er viktig å legge forholdene til rette for at syrene kan metaboliseres til bl.a.  $CO_2$ , hvorved syredelen kan fjernes hurtig via lungene. Fjerning av  $H^+$  via nyrene er en mye "langsommere" prosess.

Dette kompendiet beskriver buffer- og renovasjonsmekanismene. Det gjør videre rede for hvordan man ved hjelp av  $P_{CO_2}$ - og pH-måling i arterieblod kan finne årsaken(e) til og graden av en forstyrrelse i syre-base-balansen. Man kan også få gode holdepunkter for hvor meget syre eller base man skal infundere til en pasient for å korrigere en tilstedeværende alkalose eller acidose. Vi omtaler også noen kliniske eksempler på pH-forstyrrelser. Endelig beveger vi oss så vidt inn på ett vanskelig felt - sammenhengen mellom pH og elektrolytt-balansen.

## Fysiologisk viktige buffere

Følgende buffer-reaksjoner er de viktigste i organismen:



Tilføres akutt mer enn ca 15 mmol HCl intravenøst pr. kg legemsvekt (d.v.s. mer enn omtrent én liter 1-molar saltsyre til en voksen person), klarer ikke buffersystemene å holde pH innen grensene som er forenlige med fortsatt liv.

En **akutt** syrebelastning angis å bufres **omtrent** slik:

- ~ 55% v.hj.a. intracellulærbuffere (proteiner og fosfatforbindelser, i mindre grad bikarbonat)
- ~ 30% - " - interstitielle væskes buffere (bikarbonat, i mindre grad fosfat og proteiner)
- ~ 15% - " - blod-buffere (viktigst er bikarbonat og hemoglobin (i RBC)).

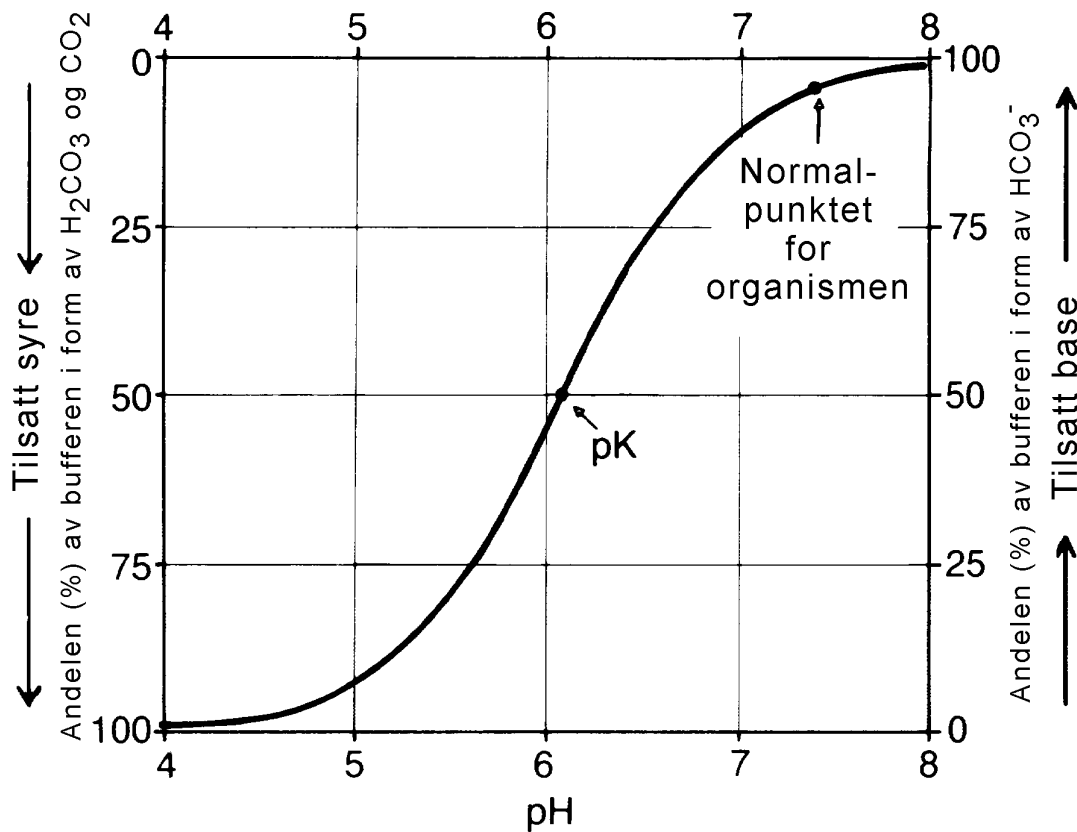
I denne forbindelse er det viktig å være klar over at blodbufringen skjer raskt - i løpet av få minutter - fordi røde blodceller i motsetning til andre celler er lett gjennomtrengelige for protoner og bikarbonationer. P.g.a. diffusjonsavstander og den beskjedne diffusjonsbarrieren som kapillærveggen utgjør, tar det vanligvis bare 1/2 - 2 timer før det er pH-likevekt mellom blod og interstitiell væske. Videre tar det 6-17 timer før det er likevekt med intracellulærvæskene. Disse tidsforløpene kan bety en del for tolkningen av blodanalyser, f.eks. slik at vi like etter en syre- eller base-injeksjon i blodet finner avvik fra normalverdiene som er meget større enn bare en halvtime seinere.

Innrammingen av H<sup>+</sup>-ionene i bufferlikningene ovenfor skal minne om at disse protonene er felles for alle buffersystemene. Det foreligger altså en slags "H<sup>+</sup>-kommunisme" (det isohydriske prinsipp). Opphoping av CO<sub>2</sub> fører til forskyvninger innen den første reaksjonslikningen (massevirkningsloven; jf. også Le Chateliers

prinsipp!) med dannelse av høyere  $H^+$ - og  $HCO_3^-$ -konsentrasjon og dermed forskyvninger innen alle de andre bufferlikningene (hvilke?).

Hvis derimot primærforstyrrelsen er økt  $H^+$  (f.eks. omsetting i kroppen av metanol til maursyre som så dissosierer), vil konsentrasjonene av alle de fire basene på høyre side av dobbelpilene reduseres. (Ved repetisjon: I sistnevnte tilfelle - men ikke ved en respiratorisk ( $CO_2$ ) acidose - reduseres altså konsentrasjonen av buffer base. Forklar!)

Hvis vi har karakterisert ett av buffersystemene, vet vi straks pga sammenhengen mellom de ulike buffersystemene mye om de andre buffere i det samme væskerom. I praksis er det gjerne  $H_2CO_3/HCO_3^-$ -buffersystemet i plasma vi analyserer. Dette gjør vi av måletekniske grunner og fordi det er en viktig blodbuffer. At det er viktig, kan virke pussig siden dets  $pK$  (= 6,1 i kroppsvæskene) ligger godt unna fysiologisk  $pH$ ; jf. figuren. Buffere bufrer nemlig best nær sin  $pK$ , når konsentrasjonen holdes konstant.



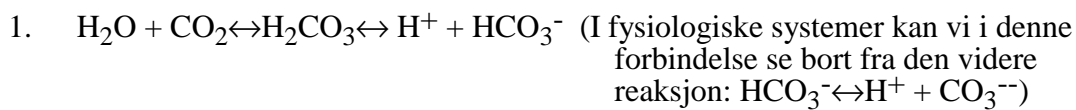
### REAKSJONSKURVE FOR BIKARBONAT-BUFFER SYSTEMET

Forklaringen ligger i at  $CO_2$ -( $H_2CO_3$ )-konsentrasjonen ikke først og fremst bestemmes av massevirkningsloven, men av lungeventilasjonen (egentlig sammen med cellenes  $CO_2$ -produksjonshastighet, men den kan vi regne konstant i denne sammenheng). Ved en syrebelastning vil ikke - som i et lukket system -  $CO_2$ -konsentrasjonen stige og

"venstreforskyvningen" (i reaksjonen, se også figuren ovenfor) derved stanses slik at  $H^+$ -konsentrasjonen forblir høy. Ventilasjonen vil nemlig ikke bare sørge for at den dannede  $CO_2$ -gass "luftes ut" - ventilasjonen vil til og med øke utover dette (forklaring følger seinere) og dermed føre til senket konsentrasjon av  $CO_2/H_2CO_3$  og derfor senket  $H^+$ -konsentrasjonen (massevirkning). I og med at "lungerenovasjonen" opererer ved hjelp av utlufning respektive tilbakeholdelse av den viktige bufferkomponenten  $CO_2$ , får vi en dobbelt gevinst ved å gjøre dette buffersystemet til gjenstand for analyse: Vi får både en oversikt over blodets generelle buffer- og pH-tilstand og i tillegg ved hjelp av  $P_{CO_2}$ -verdiene kunnskap om hvordan lungeventilasjonen fungerer.

### Henderson-Hasselbalchs likning

Ved hjelp av massevirkningsloven kan vi finne en matematisk sammenheng mellom konsentrasjonen av de tre viktige komponentene i "bikarbonat"-buffer-likningen. Denne sammenhengen ( gjerne kalt Henderson-Hasselbalchs likning) hjelper oss til å finne den tredje størrelsen når de to andre er bestemt v.h.j.a. blodanalyser. Utledning av Henderson-Hasselbalchs likning (innrammet nedenfor):



$$2. \quad \frac{[H_2CO_3]}{[H_2O][CO_2]} = K \quad \text{Fordi } [H_2O] = \text{konstant, følger:}$$

$$3. \quad \frac{[H_2CO_3]}{[CO_2]} = K' \quad 4. \quad [CO_2] = \alpha \cdot P_{CO_2} \quad (\alpha \text{ er løselighetskonst. for } CO_2)$$

$$5. \quad [H_2CO_3] = K' \cdot \alpha \cdot P_{CO_2} = K'' \cdot P_{CO_2}$$

$$6. \quad \frac{[H^+][HCO_3^-]}{[H_2CO_3]} = K_1$$

$$7. \quad \frac{[H^+][HCO_3^-]}{K'' \cdot P_{CO_2}} = K_1$$

$$8. \quad \frac{[H^+][HCO_3^-]}{P_{CO_2}} = K_1'$$

$$9. \quad \log[H^+] + \log[HCO_3^-] = \log K_1' + \log P_{CO_2} \quad ; \quad \text{videre: } -\log K_1' = pK_1'$$

$$10. \quad pH = pK_1' - \log P_{CO_2} + \log[HCO_3^-] \quad ; \quad \text{eller:}$$

$$10 \text{ b. } \text{pH} = \text{pK}'_1 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{P_{\text{CO}_2}}$$

$$11. \text{ alternativt til 10: } \text{pH} = 6.1 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{\alpha \cdot P_{\text{CO}_2}}$$

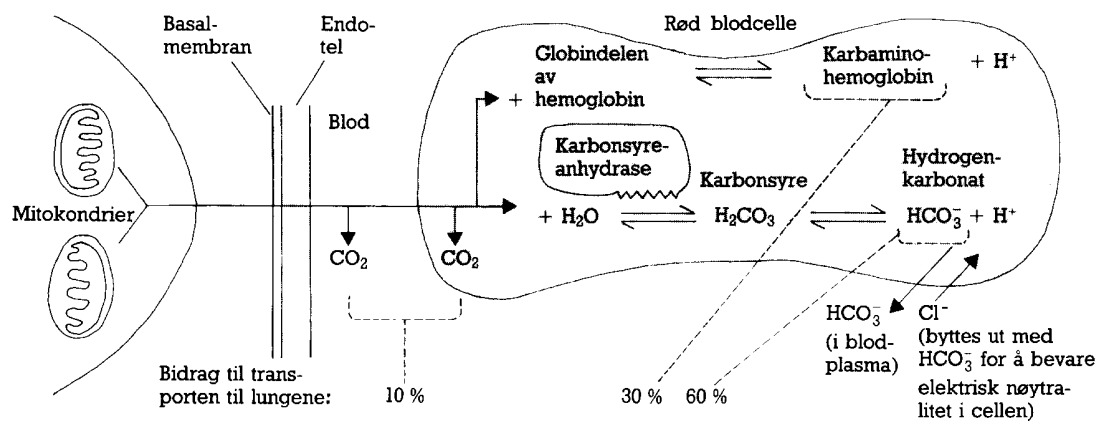
Her har vi valgt å la løselighetskonstanten for  $\text{CO}_2$  være med i det endelige uttrykk, og vi har satt inn den verdien for  $\text{pK}$  som gjelder i plasma.  $\alpha = 0,225$  hvis  $P_{\text{CO}_2}$  angis i kPa, ( $\alpha = 0,03$  hvis  $P_{\text{CO}_2}$  angis i mmHg)

Videre eventuelt (fra 10):

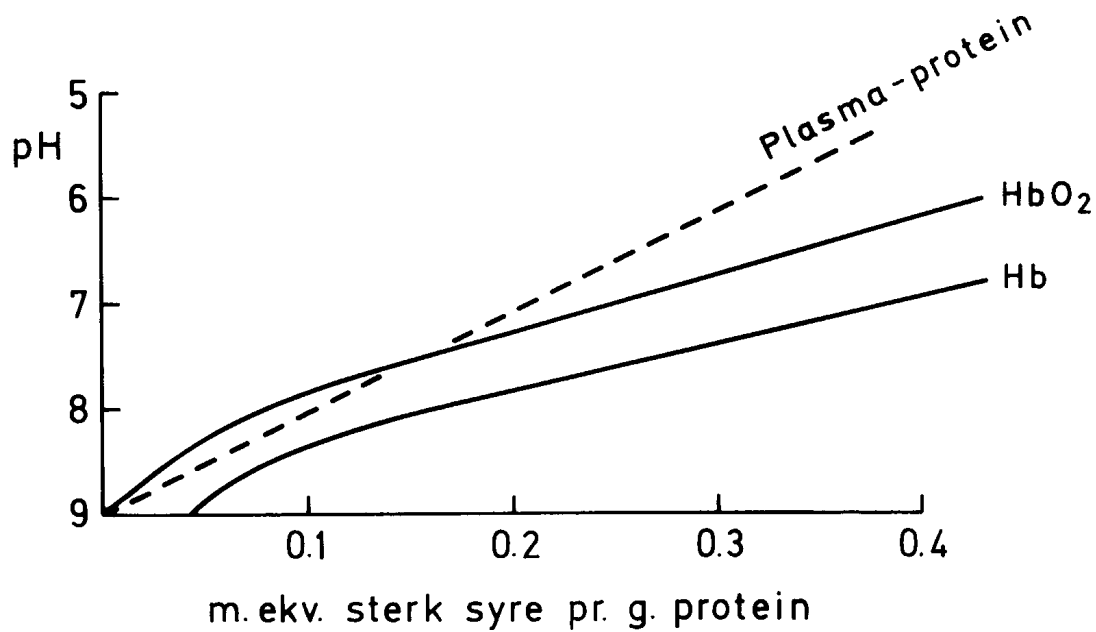
$$12. \log P_{\text{CO}_2} = \text{pK}'_1 + \log[\text{HCO}_3^-] - \text{pH}$$

Siden  $\text{pK}'_1$  er en konstant, ser vi at det er en lineær sammenheng mellom to og to av komponentene i likning 12 når den tredje holdes konstant. Dette kan vi utnytte seinere, når vi vil finne bikarbonatkonsentrasjonen som svarer til et eller annet punkt i diagrammet side 21. Vi legger da en rett hjelpelinje med stigning  $-1$  gjennom punktet og bestemmer dens skjæring med den horisontale bikarbonatskalaen.

Til sist, når det gjelder bufning, vil vi ved hjelp av figuren nedenfor minne om det delikate samspillet mellom "bikarbonat"- og "hemoglobin"-systemene, i vevs- og lungekapillærene ved gassvekslingen:



Figuren viser skjematisert  $\text{CO}_2$ -transporten i blodet. Likevekten der karbamino-hemoglobin inngår, høyreforskyves ved deoksygenering av hemoglobin (og vice versa) både ved at N-terminale globin-peptid-ende øker bindingsevnen for  $\text{CO}_2$  og ved at globinet blir en bedre buffer (svakere syre-egenskaper hos en heme-nær histidinrest).



Legg merke til hvor mye mer effektivt hemoglobinet er som buffer enn plasmaproteiner (pr. vektenhet.)

**Lungeventilasjonsreaksjoner på pH-forandringer.** Ventilasjonen stimuleres ved økt  $\text{CO}_2$ -trykk i arterieblod, både via perifere kjemoreseptorer (glomera aortic. og carotic.) og via de sentrale (nerveceller nær, men atskilt fra respirasjonssentret i den forlengede marg). Blod-hjernebarrieren er lett gjennomtrengelig for  $\text{CO}_2$ . Økt alveolær ventilasjon gir redusert  $\text{P}_{\text{CO}_2}$  i arterieblod. Enhver endring i arteriell  $\text{P}_{\text{CO}_2}$  medfører endring i arteriell pH.

Hvis  **$\text{H}^+$ -konsentrasjonen** i arterieblodet akutt øker, vil også ventilasjonen stimuleres, selv om  $\text{P}_{\text{CO}_2}$  skulle være uendret. Her vil det vesentlig være signaler fra de perifere kjemoreseptorer som gjør pusten hurtigere og dypere, siden blod-hjernebarrieren er lite gjennomtrengelig for protoner. De sentrale kjemoreseptorer er meget følsomme for endringer i  $[\text{H}^+]$ , men det vil ta tid før en endring i **arteriell pH** "når frem" til de sentrale kjemoreseptorer. Vi forutsetter her at den økte  $\text{H}^+$ -produksjonen som ligger til grunn for endringene i arterielt blod, har skjedd utenfor hjernen. En tydelig økt ventilasjon ved acidosen som foreligger hos en pasient som har sukkersykekoma, kalles "Kussmauls respirasjon" av klinikerne. Den økte alveolære ventilasjon vil her føre til senket  $\text{P}_{\text{CO}_2}$ , d.v.s. til lavere enn normale verdier. Dermed reduseres stimuleringen av de sentrale kjemoreseptorer noe, vi får en "kompromiss-pusting" (d.v.s. kompromiss mellom stimulering av perifere og hemning av sentrale kjemoreseptorer), som innebærer større ventilasjon enn normalt, men ikke stor nok til å gi normal pH, d.v.s. ikke full "kompensasjon". Ventilasjonen kan øke ytterligere en del



i løpet av et halvt døgn tid, men fortsatt ikke nok til fullt ut å normalisere pH. Denne siste økningen i ventilasjonen skyldes rimeligvis at  $H^+$ -konsentrasjonen gradvis øker i eller rundt de sentrale kjemoreseptor-cellene som følge av at blod-hjernebarrieren ikke er helt impermeabel for  $H^+$ . **Vi kan aldri få normal arteriell  $[H^+]$  i en slik situasjon ved respiratorisk kontroll alene:** Vi må hele tiden ha et stimulus til å opprettholde økt ventilasjon, og dette stimulus utgjøres av avviket i  $[H^+]$  (økt) i arterielt blod.

Av "bikarbonat-buffer-likningen" (se side 6) ser vi at pH holdes normal og konstant dersom  $[HCO_3^-]/0,225 P_{CO_2} \sim 20:1$ , siden logaritmen til 20 er 1,3 (pK = 6,1).

Reduksjon i  $P_{CO_2}$  gjennom økt lungeventilasjon øker verdien av uttrykket

**$[HCO_3^-]/0,225 P_{CO_2}$  i retning av 20** igjen, fra en redusert verdi i forbindelse med akutt tilførsel av  $H^+$ . Nedsatt  $[H^+]$  fører til motsatte forandringer.

Det er viktig å være klar over at ventilasjonsreaksjonene inntreffer raskt og kan føre til målbare effekter etter bare noen få pust. Videre at det ved metabolske pH-forstyrrelser (d.v.s. forstyrrelser som ikke skyldes ventilasjonen selv) vil oppstå "konflikt" mellom  $[H^+]$ - og  $CO_2$ -"pustedriften", som beskrevet ovenfor. Forstyrrelser som primært skyldes endringer i ventilasjonen, kalles **respiratoriske**, i motsetning til de **metabolske forstyrrelser**.

### Nyrereaksjoner på pH-forandringer

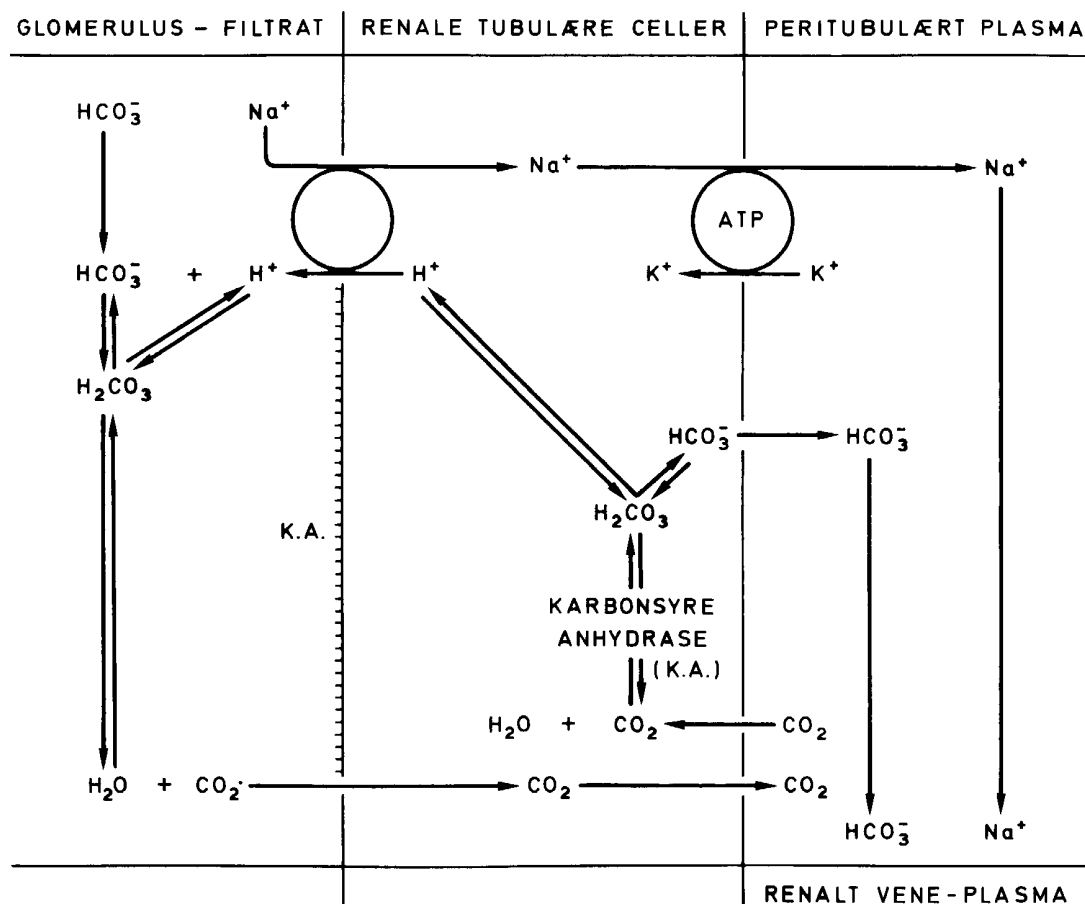
Nyrene opprettholder en nær konstant sammensetning av vårt indre miljø ved å filtrere fra blodet nesten 200 l væske (nemlig glomerulusfiltratet som har en sammensetning omtrent som plasma minus proteiner) pr. døgn hos voksne. I nyretubuli reabsorberes det organismen vil beholde (mesteparten av vannet, saltene, glukosen, aminosyrene, etc.). Dessuten foregår det utskillelse av visse ioner og andre substanser over tubulusveggen fra blod via interstitiell væske til preurinen, slik at denne kan få økt innhold av disse stoffene. Ved hjelp av slike mekanismer opprettholder nyrene konstant osmolaritet, ione-konsentrasjoner, pH, etc. i organismen. (Mer utførlig omtale under nyrefysiologien).

Vanligvis skiller vi ved acidose ut sur urin og alkalisk urin ved alkaloser. Nyrene svarer raskt ved pH-avvik, men det tar gjerne tid før effekten blir merkbar i organismen, fordi det væske-volum nyrene skiller ut som urin pr. tidsenhet er lite (se også nedenfor om  $NH_4^+$ ). Det kan ta flere dager å reparere en markert forstyrrelse, selv om årsaken til forstyrrelsen faller bort.

**$H^+$ -sekresjon** finner sted i hele nefronet. Den sureste verdi nyrene kan klare å skape i urinen, er en pH på ca. 4,5. Da er proton-konsentrasjonen nesten 1000 ganger høyere i urin enn i vevsvæskene, men fortsatt er konsentrasjonen lav, bare 0,04 mmol/l. I og med at vi bare utskiller 1/2 - 1 l urin pr. døgn, blir mengden **fri  $H^+$**  vi kan skille ut, meget

liten. Vi trenger derfor buffere i urinen; de kan øke utskilt mengde protoner i vesentlig grad, uten at pH trenger synke under 4,5.

Dersom de ca. 200 l glomerulusfiltrat pr. døgn ble konsentrert til ca. 1 l ferdig urin uten at bikarbonatmengden ble forandret, og  $P_{CO_2}$  holdt seg på 5,3 kPa (40 mm Hg), er det klart at urinen ville bli svært basisk, jf. massevirkningsloven og "bikarbonat-likningen". Nå er det slik at bikarbonat vanligvis fjernes nesten fullstendig fra preurinen ved at protoner som pumpes aktivt inn i tubuli, reagerer med bikarbonat til karbonsyre. Denne dissosierer til karbondioksid og vann. Karbondioksid diffunderer lett over cellemembranen og forlater tubuluslumen fordi partialtrykket er blitt høyere. Figuren nedenfor viser denne prosessen. Siden  $CO_2$  har en helt annen molekylær konformasjon enn  $H_2CO_3$ , har  $H_2CO_3 \leftrightarrow CO_2 + H_2O$ -reaksjonene høy aktiveringsenergi. Disse går derfor langsomt uten katalysering, men katalysatoren karboanhydrase (K.A.) finnes faktisk i alle celler der reaksjonene bør kunne gå fort (eks. røde blodceller, ventrikkelenes parietalceller, pancreas' utførselsganger, nyretubulusceller). Enzymet finnes også i proksimale nyretubulis cellemembran på pre-urin-siden.



Forbrenningsproduktene fra vårt "vanlige" kosthold er som nevnt sure, og vi ville ha blitt acidotiske om vi ikke skilte ut en sur urin. I denne situasjonen secernerer normalt så mange  $H^+$  at ikke bare "alle" bikarbonat-ionene blir reabsorbert, men det blir også

secernert protoner som hovedsakelig bindes til buffere i urinen (se nedenfor), mens en liten fraksjon forblir fri i preurinen. Ved alkalose secernerer ikke mer  $H^+$  enn at en del bikarbonat blir værende i urinen, som blir alkalisk. Hva er det så som regulerer mengden utskilt  $H^+$ ? Vi forstår ikke disse prosessene i detalj, men vet at intracellulær pH og  $P_{CO_2}$  i vevene er viktige faktorer. Økt  $P_{CO_2}$  gir økt proton-sekresjon og omvendt. Dersom vi har en respiratorisk acidose, f.eks. som følge av lungesvikt, vil både  $HCO_3^-$ -filtrasjonen øke (fordi  $[HCO_3^-]$  i plasma er økt) og  $H^+$ -sekresjonen vil være økt.  $H^+$ -sekresjonen øker relativt sett mest og urinen bli ekstra sur. Tilsvarende "ad hoc" forklaring må vi bruke ved de metabolske acidoser. Acidosen medfører her **senket**  $[HCO_3^-]$  i kroppsvæskene, men den økte lungeventilasjon (som inntreer raskt, se ovenfor) har også senket  $P_{CO_2}$  til under normalverdien. Derved blir  $H^+$ -sekresjonen i nyretubuli faktisk mindre enn normal, men  $HCO_3^-$  mengden som filtreres, er enda mer nedsatt, og dermed blir det likevel et overskudd av  $H^+$ . Et eksempel anskueliggjør dette:

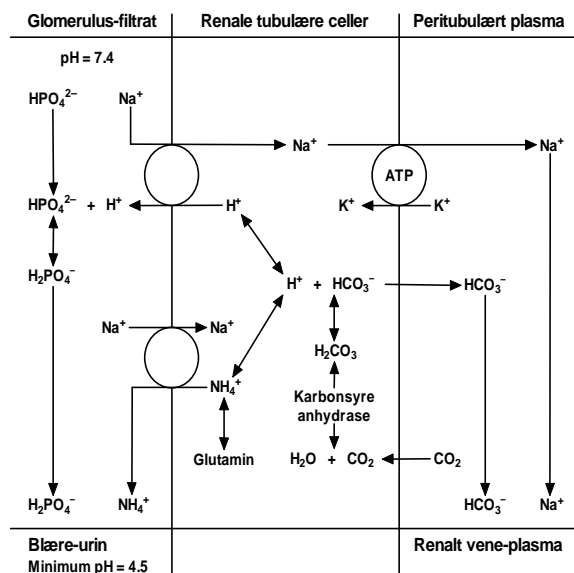
**Nyrebehandling av bikarbonat og av syre i en normalperson og i en pasient med delvis kompensert metabolsk acidose.**

(Glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) antas normal hos begge.)

	Normal	Metabolsk acidose
GFR, l/døgn	180	180
$[HCO_3^-]$ i plasma, mmol/l	24	12
$HCO_3^-$ filtrert, mmol/døgn	4320	2160
$HCO_3^-$ reabsorbert, mmol/døgn	4315	2160
Titrerbar syre (se side 14) pluss $NH_4^+$ i urinen, mmol/døgn	60	200
$H^+$ utskilt av nyretubuli, mmol/døgn: til reabsorpsjon av $HCO_3^-$ :	4315	2160
til utskillelse i urinen:	60	200
totalt pr. døgn:	4375	2360
Urin pH	6	4,5

De to viktigste **buffersystemene i urinen** er fosfat- og ammoniakksystemene.  $H^+$ -sekresjonsprosessen er felles, og bufringsreaksjonene i urinen er vist i figuren nedenfor.

**Fosfatbuffersystemet** betyr ikke så meget i blodet p.g.a. lav konsentrasjon, men som følge av den større væske- enn fosfatreabsorpsjon i nyretubuli blir det viktig i nyrene. For  $\text{HPO}_4^{2-} + \text{H}^+ \leftrightarrow \text{H}_2\text{PO}_4^-$  - reaksjonen er  $\text{pK} = 6,8$ . I glomerulusfiltratet er derfor forholdet mellom  $[\text{HPO}_4^{2-}]$  og  $[\text{H}_2\text{PO}_4^-]$  omtrent 4:1 ved normal pH (7,4).



**$\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ -systemet.** Dette buffersystemet skiller seg fra fosfatbuffer-systemet ved at bufferen produseres i nyren selv og ved at mengden av buffer påvirkes av syre/base-situasjonen i organismen.  $\text{NH}_4^+$  produseres i nyretubulus-cellene vesentlig ved deaminering av glutamin. I prosessen dannes også  $\text{HCO}_3^-$ . Den vanlige forestillingen er nå at  $\text{NH}_4^+$  transporteres til preurin ved hjelp av

sekundær aktiv transport, muligens en  $\text{Na}^+ / \text{NH}_4^+$ -utveksler.  $\text{HCO}_3^-$  transporteres til interstitiet og så til blod.

På vanlig kost er  $\text{NH}_4^+$ -produksjonen liten. Inntre det en acidose i organismen, øker  $\text{NH}_4^+$ -produksjonen kraftig i løpet av et par-tre dager, og  $\text{NH}_4^+$  blir en meget betydelig faktor for utskillelse av  $\text{H}^+$  gjennom urinen og for dannelse av  $\text{HCO}_3^-$ . Mekanismen bak den økte  $\text{NH}_4^+$ -produksjon under acidosen er ikke fullstendig kjent, men økt intracellulær  $[\text{H}^+]$  er rimeligvis av betydning.

Man kan bestemme utskillelsen av  $\text{H}^+$  i urinen ved å titrere med base til 7,4 (mengden sterk base som medgår er lik **titrerbar syre i urinen**) og så bestemme  $\text{NH}_4^+$ -mengden separat. (Ved pH 7,4 er reaksjonen  $\text{NH}_3 + \text{H}^+ \leftrightarrow \text{NH}_4^+$  sterkt forskjøvet mot  $\text{NH}_4^+$  og vil dermed ikke affiseres av en titrering til pH 7,4. Man kan ikke bestemme  $\text{NH}_4^+$ -mengden ved bare å titrere videre mot basisk pH, fordi man da titrerer fosfatbuffersystemet for langt; det starter ut med ca. pH 7,40 i glomerulusfiltratet). Vi gjentar: Vær oppmerksom på at den **totale**  $\text{H}^+$ -sekresjonen er meget større enn dette, jf. tabellen ovenfor som antyder hvor meget  $\text{H}^+$  som trengs til titreringen av filtrert bikarbonat.

**$\text{HCO}_3^-$ -produksjon i nyrene.** Når nyrene produserer sur urin, produseres også bikarbonat-ioner som diffunderer til blod og bidrar som buffer her. Vi tenker nå ikke på at det filtrerte bikarbonat reabsorberes, men på det fenomen at for hvert  $\text{H}^+$ -ion som pumpes til preurin (som  $\text{H}^+$  eller som  $\text{NH}_4^+$ ) og som forbinder seg med preurinbufferen (fosfat o.a.), er det dannet et overskudd på ett  $\text{HCO}_3^-$ -ion i tubuluscellen, som

diffunderer til blodet (se figur side 12). (Repetisjon: Denne vil etter hvert som respiratoriske acidoser eller alkaloser kompenseres, føre til en hhv. base excess eller base deficit i blodet. Se figur side 20.)

### Bufferkonsentrasjonen i blod

De kvantitativt viktigste buffere i **helblod** er, som nevnt,  $\text{HCO}_3^-$ , plasma-proteinene og hgb.  $\text{H}^+$  utveksles raskt mellom plasma og røde blodceller og hgb deltar derfor på lik linje med plasmabufferne ved akutt tilførsel av syre eller base. **Buffer base** angir summen av konsentrasjonene av disse (i **anionform**). I normalsituasjonen er  $[\text{HCO}_3^-]$  24 mmol/l,  $[\text{plasmaprotein}^-]$  17 mmol/l og  $[\text{hgb}^-]$  6 mmol/l, tilsammen ca. **47** mmol/l. (Dette er **ikke** tall vi anser det er viktig å kunne.)

Tilsettes blodet  $\text{H}^+$ , vil det aller meste bindes til bufferne, og dermed synker [**buffer base**] i takt med tilført  $\text{H}^+$ . Motsatt stiger den ved tilførsel av base. "Tilførsel" brukes her igjen i vid forstand: buffer base-konsentrasjonen stiger f.eks. også hvis nyrene har økt sin  $\text{HCO}_3^-$ -produksjon, slik at  $[\text{HCO}_3^-]$  i plasma stiger.

### Inndeling av syre-base-forstyrrelser

Før vi starter på dette avsnittet, må vi presisere at vi må skille klart mellom 4 typer "grunn-forstyrrelser":

1. METABOLSK ACIDOSE
2. METABOLSK ALKALOSE
3. RESPIRATORISK ACIDOSE
4. RESPIRATORISK ALKALOSE

Definisjonene er her ganske greie: **Respiratoriske forstyrrelser** har vi når pH-forstyrrelsen skyldes at **arteriell**  $\text{P}_{\text{CO}_2}$  avviker fra det normale: **acidose** hvis  $\text{P}_{\text{CO}_2}$  er forhøyet og **alkalose** hvis den er redusert. **Metabolske forstyrrelser** har vi når pH-avviket startet med at organismen ble tilført eller selv produserte økt mengde henholdsvis syre (acidose) eller base (alkalose). Metabolske forstyrrelser kan også skyldes tap av syre eller base.

Blandingsformer av metabolske og respiratoriske forstyrrelser kan selvsagt forekomme (f.eks. ved sirkulasjons- og respirasjonsstans).

Vi skiller også mellom **akutte** og **kroniske** forstyrrelser. Her er ikke grensene klare. Med **akutte** forstyrrelser menes forstyrrelser av kort varighet og som vanligvis er

reversible. **Kroniske** blir **respiratoriske forstyrrelser** når det har gått så lang tid (4-5 døgn) at nyrene har kompensert dem så langt de kan; kroniske blir **metabolske forstyrrelser** når det foreligger likevekt mellom de ulike kroppsvæsker for bufferkomponenter som diffunderer langsomt gjennom cellemembraner (f.eks.  $\text{HCO}_3^-$ ), og når den respiratoriske kompensasjon er blitt maksimal (6-12 timer).

### Kvantifisering av syre-base-forstyrrelser

Vi vil nesten alltid være interessert i både å **klargjøre hva slags syre-base-forstyrrelse** en pasient har og **hvilken grad den har**.

Ved **reine respiratoriske forstyrrelser** vil **graden av avvik i arteriell  $\text{P}_{\text{CO}_2}$**  være en svært god rettesnor. (Vi skal seinere forsøke å klargjøre hvordan man kan skille mellom "reine" og "ikke reine" forstyrrelser.)

Ved en metabolsk forstyrrelse vil det inntre forandringer i "buffer base" slik som forklart ovenfor. Det er da nærliggende å tenke seg at **endringen i "buffer base" er et brukbart mål på graden av en metabolsk forstyrrelse**. Vi bruker her i landet de engelske termene "**base excess**" eller "**base deficit**" til å uttrykke graden av avvik. Begge brukes, men mest **base excess** og da med positivt eller negativt fortegn avhengig av om det er  $\text{H}^+$ -overskudd (**negativ** base excess) eller  $\text{OH}^-$ -overskudd, =  $\text{H}^+$ -underskudd (**positiv** base excess).

**Definisjonen på "base excess" (eller "base deficit") i blod er: det antall mmol sterk syre eller base som må til pr. liter blod for å titrere blodet til pH 7,400, når blodet er ekvilibrert med en gass hvor  $\text{P}_{\text{CO}_2}$  holdes på 5,3 kPa (40 mm Hg) og  $\text{P}_{\text{O}_2}$  holdes på det nivå det hadde i blodet da dette ble tatt.**

Hemoglobins syre-egenskaper avhenger av  $\text{P}_{\text{O}_2}$ , så derfor må også denne fastlegges. Man har valgt å sette  $\text{P}_{\text{CO}_2}$  til 5,3 kPa fordi dette er normalverdien i arterielt blod. Skal man vurdere en pasients syre-base-forhold, må man bruke arterielt blod. (Blod tatt fra kutt/stikk i godt gjennomblødd fingertupp vil gi nesten de samme verdier. Hvorfor?)

Heldigvis slipper vi i det daglige liv å virkelig titrere blodprøvene! Vi baserer oss på en empirisk likning som bygger på et stort antall virkelige titreringer. Det er nemlig ikke helt enkel buffer-regning dette, siden vi har å gjøre med **tre hovedbufferer samtidig** (bikarbonat-, protein- og hgb-bufferne). I moderne syre-base-måleutstyr **måles** blodets pH,  $\text{P}_{\text{O}_2}$  og  $\text{P}_{\text{CO}_2}$  ved hjelp av 3 ulike elektroder. (Bakerst i kompendiet finner du litt om hvordan elektrodene virker.) Ut fra verdiene for pH og  $\text{P}_{\text{CO}_2}$ , samt informasjon om pasientens hgb-konsentrasjon, regnes så  $[\text{HCO}_3^-]$  og **base excess** ut i

maskinens regne-enhet, og vi får en papirstripe som gir oss alle tallene. ( $P_{O_2}$  brukes som mål på lungenes gassvekslerfunksjon og ikke i syre-base-sammenheng.)

Hensikten med å måle graden av en syre-base-forstyrrelse er selvsagt å skape grunnlag for effektiv behandling. Har vi målt base excess i arterielt blod, så har vi et stykke på vei grunnlaget. Som vi tidligere har gjort rede for, vil en tilført syre eller base ikke bare "befinne" seg i blod, men også i interstitiell væske og eventuelt intracellulært. Siden utvekslingen mellom blod og interstitiell væske er rimelig rask, vil det ved behandling av pasientene være hensiktsmessig å kunne bestemme hvor mye syre eller base som må tilføres for å bringe både blodet og den interstitielle væsken tilbake til nær normaltstand. Blodet sammen med interstitiell væske vil ha bufferegenskaper som blod med en hgb-konsentrasjon på omtrent 1/3 av blodets, siden interstitielt volum ( $[hgb] = 0$ ) er omtrent dobbelt så stort som blodvolumet. Våre moderne syre-base-maskiners regne-enhet regner også ut base excess for denne væsken ut fra de samme bufferlikninger som for blod, men altså med en 67% lavere  $[hgb]$ . Vi skiller altså mellom:

**Base excess i blodet, BE-blod, og  
Base excess i ekstracellulærvæsken, BE-ECF.**

Nomogrammet som er vist på side 18, illustrerer hvordan man uten regne-enhet i blodgass-maskinen kan finne base excess og andre parametre: man legger en rett linje mellom de målte verdier for arteriell pH og  $P_{CO_2}$  og kan så lese av  $[HCO_3^-]$  og base excess. I nomogrammet er det også lagt inn mulighet for avlesning av base excess basert på pasientens hgb-konsentrasjon. Vær oppmerksom på at molekylvekten for hgb her er satt til 16.000 (subenhetens mol.vekt) slik at 150 g/l svarer til omtrent 9 mmol/l. Nomogrammet er basert på de samme titreringer som nevnt ovenfor.

Enkelte steder vil dere støte på uttrykket "**standard bikarbonat**". Pr. definisjon er denne  $[HCO_3^-]$  i arterielt plasma når  $P_{CO_2}$  er 5,3 kPa. Fordi  $HCO_3^-$  er en kvantitativt svært viktig buffer base i blod, vil endringen i dens konsentrasjon nesten avspeile graden av en acidose eller alkalose i ekstracellulærvæsken. Til dels av tekniske grunner var standard bikarbonat tidligere lettere tilgjengelig enn base excess og derfor mye brukt ved kvantifisering av syre-base-forstyrrelser.

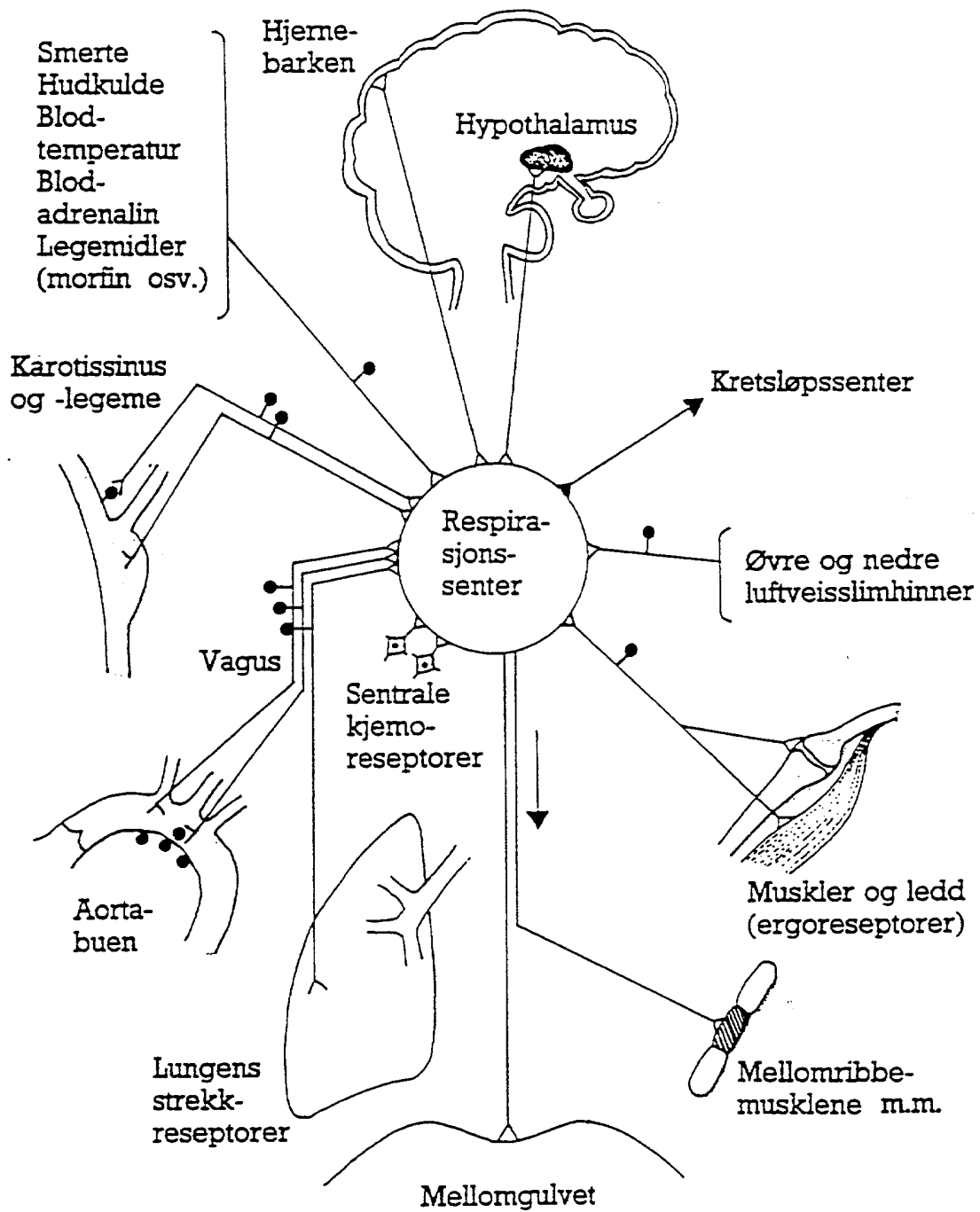
Vær klar over at utregningen av verdiene nevnt ovenfor er basert på en **temperatur** i blodet på **37° C** og at **plasmaproteinkonsentrasjonen** forutsettes **normal**. Blodets bufferegenskaper endres med temperaturen. I visse spesielle tilfelle hvor pasientens temperatur avviker atskillig fra det normale, må denne tas i betraktning. I og med at

plasmaproteinene inngår i plasmabufferne, vil en endring i konsentrasjonen av disse påvirke den beregnede base excess. Så store endringer i plasmaproteinkonsentrasjon at det påvirker base excess vesentlig, er imidlertid nokså sjeldne. I disse tilfelle kan man korrigere den avleste base excess-verdien.

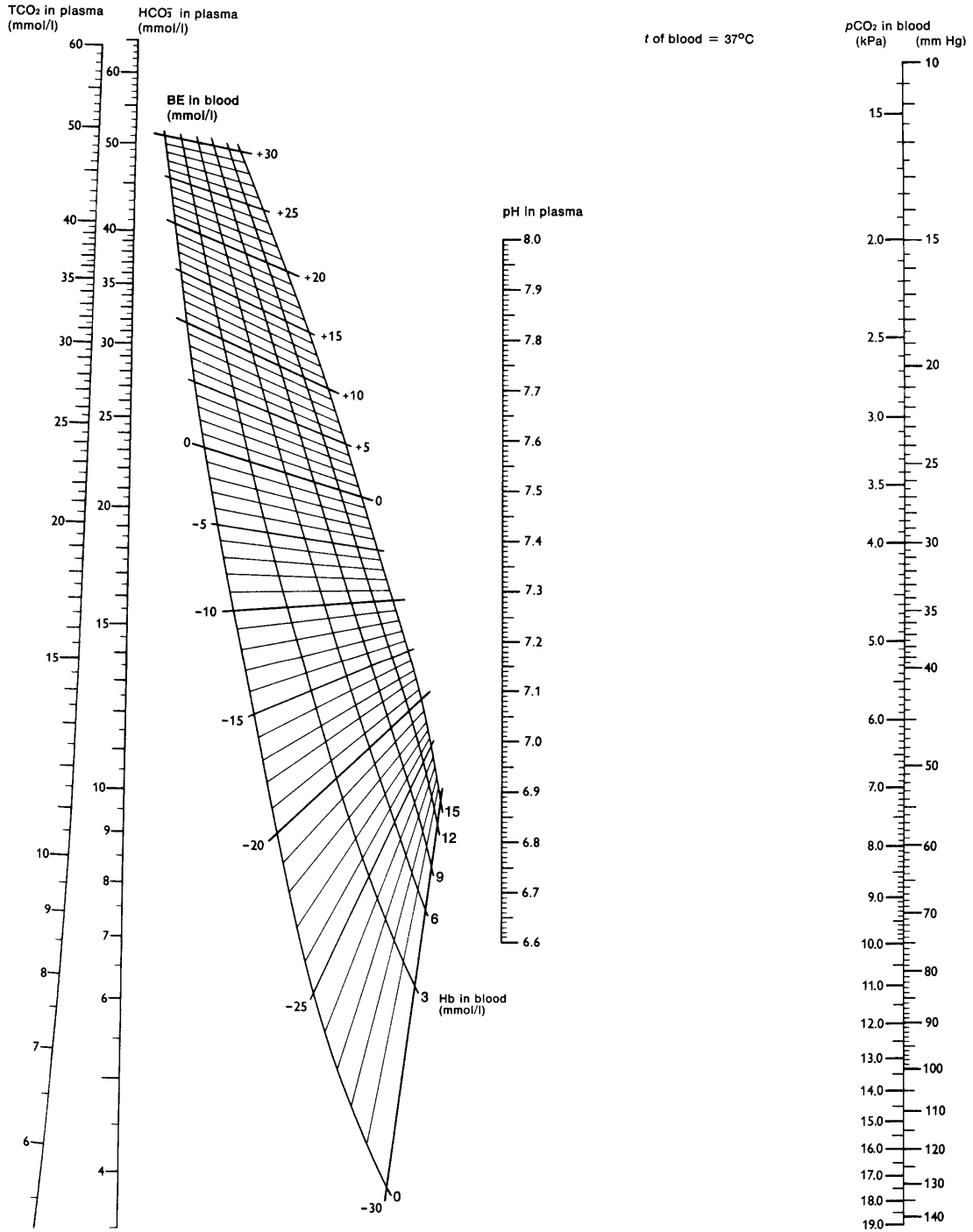
Vi må nå understreke at en base excess forskjellig fra null **trenger** ikke innebære at vi har for oss en primært metabolsk forstyrrelse:

Ved respiratoriske forstyrrelser som varer utover noen timer, vil det gradvis inntre i hvert fall delvis "metabolsk" kompensasjon: Vi har tidligere beskrevet hvordan nyrene ved respiratorisk acidose produserer  $\text{HCO}_3^-$ , mens de ved resp. alkalose fjerner dette ionet fra organismen. Dermed øker respektive avtar buffer base-mengden i blod og altså også "base excess". Det tar noen dager før nyre-kompensasjonen er blitt maksimal ved en vedvarende respiratorisk forstyrrelse.





**SIGGAARD-ANDERSEN ALIGNMENT NOMOGRAM**



## Litt klinikk

**Respiratorisk acidose** kan ses ved thorax-skader, lungesykdommer, skade perifert eller sentralt av innervasjonen til respirasjonsmuskulaturen, morfinforgiftning, barbiturat-forgiftning (de to siste skyldes hemning av respirasjonssentret).

**Respiratorisk alkalose** ses i lett grad i graviditeten, der endrede hormonkonsentrasjoner muligens fører til stimulering av respirasjonssentret, slik at arteriell  $P_{CO_2}$  synker til omtrent 4,4 kPa (33 mmHg). Dette må vi kalle en fysiologisk respiratorisk alkalose. Hypoksi i store høyder gir respiratorisk alkalose, igjen en fysiologisk alkalose. Respiratorisk alkalose kan ses ved hjerneblødninger (høy  $[H^+]$  i området hvor kjemoreseptorene sitter) og i begynnelsen av en acetylsalicylsyre-forgiftning (acetylsalicylsyre stimulerer respirasjonssentret). Videre kan tilstanden opptre som et ledd i noen hysteriforme og nevrotiske reaksjoner. (En digresjon: kjente mennesker som Charles Darwin og Florence Nightingale fikk arbeidsro i en årrekke ved at omgivelsene tok hensyn til deres "hjertesykdom", som trolig var en angstnevrose, med hyperventilasjon (resp. alkalose), hjertebank, precordiale smerter pga muskelstramninger, etc.) Noen av symptomene under kortvarig hyperventilasjon kan trolig forklares ut fra den lave  $P_{CO_2}$ : besvimelsestendens kan skyldes hjernekar-konstriksjon og stikking og prikking i huden ("parestesier") kan skyldes alkalosen, idet  $Ca^{2+}$  da bindes mer effektivt til plasmaproteiner og lav  $[Ca^{2+}]$  gir hypereksitabile nervecelle-membraner (til og med kramper kan oppstå).

**Metabolsk acidose** forekommer i form av melkesyreacidose ved oksygenmangel og p.g.a. opphopning av aceteddik- og andre syrer ved ubehandlet sukkersyke. Store mengder alkaliske diaréer medfører også metabolsk acidose (husker du hvorfor?). Det samme får vi ved nyresvikt ( $H^+$  -sekresjonssvikt og opphopning av ikke-flyktige syrer) og ved metanolforgiftning (forbrenning til maursyre).

**Metabolsk alkalose** kan vi se etter oppkastninger (hvorfor?). Dessuten kan angivelig overdrevet inntak av lutfisk eller i hvert fall av  $NaHCO_3$  (som ventrikkelsyre-nøytraliserende middel) gi metabolsk alkalose.

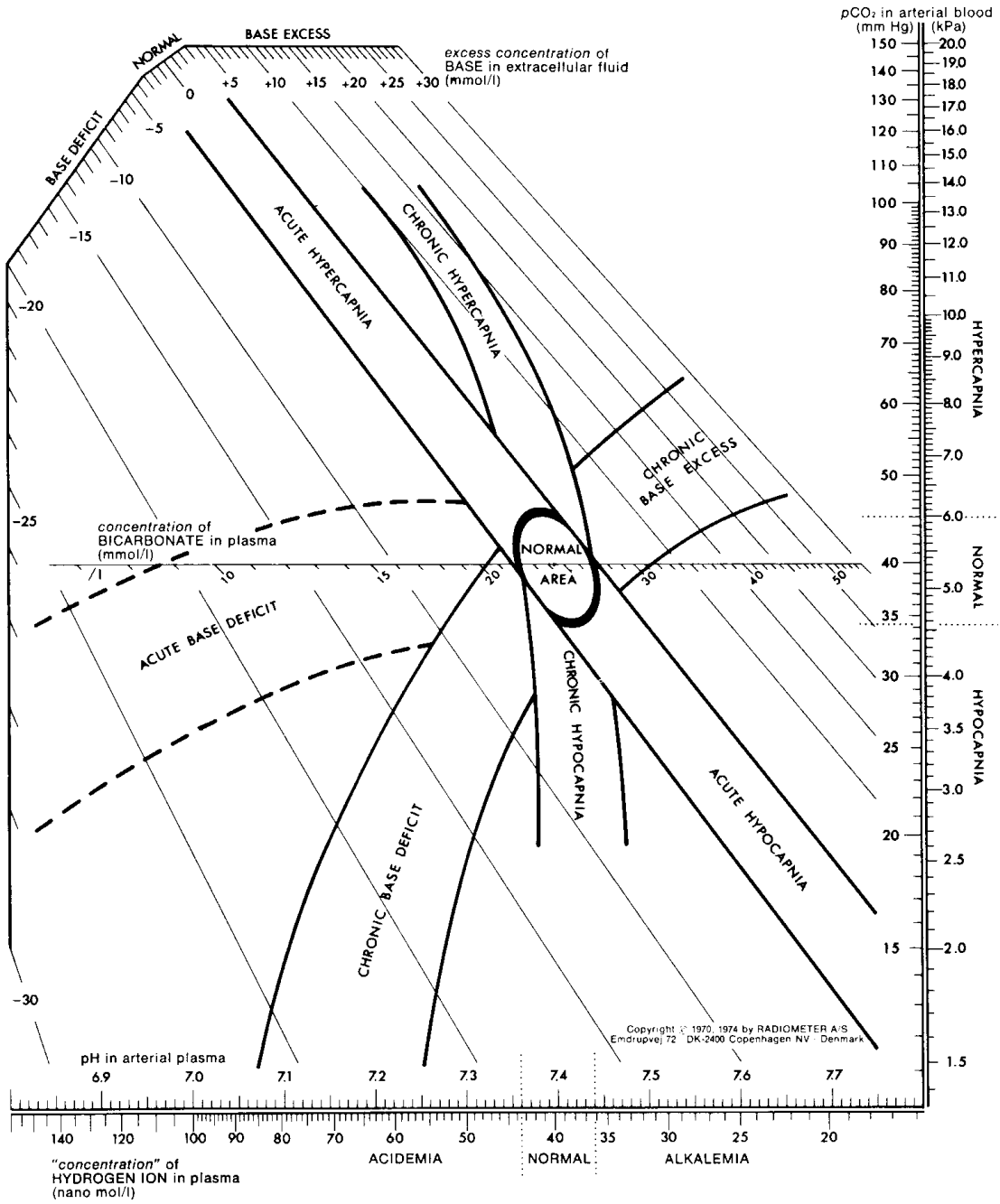
**Blandingstilstander** kan selvsagt også forekomme, f.eks. sukkersyke hos en astmatiker, blandet respiratorisk ( $CO_2$ ) og metabolsk (melkesyre) acidose ved hjertestans, drukning eller fødsel (barnet). Hvordan kan vi få holdepunkter for at det foreligger blandingstilstander? Vi skal bare gi noen antydninger: Har pasienten høy arteriell  $P_{CO_2}$ , lav pH og en base excess som er klart negativ, vil det sterkt tale for kombinasjon av respiratorisk og metabolsk acidose. Har pasienten lav  $P_{CO_2}$ , nær normal pH (f.eks. 7,34), men negativ base excess på 10 mmol/l, så er det sannsynlig at det dreier seg om en kombinert respiratorisk alkalose og metabolsk acidose (ikke kompensatorisk).

Argumentet her er at selv om base excess blir negativ ved metabolsk kompensasjon av en respiratorisk alkalose, så blir slike endringer i base excess sjelden så uttalte.

Skjemaet og figuren nedenfor kan også være til hjelp i å skille mellom forskjellige typer syre-base-forstyrrelser.

pH	PaCO <sub>2</sub>	BE =0	Respiratorisk!
↓ ACIDOSE	↑ Respiratorisk	↑	Delvis metabolsk kompensert
	↓ Metabolsk	↓	Blandings-acidose
	↑ Metabolsk	↑	Mer eller mindre respiratorisk kompensert
	↓ Respiratorisk	↓	Mer eller mindre respiratorisk kompensert
↑ ALKALOSE	↑ Metabolsk	↑	Blandingsalkalose*
	↓ Respiratorisk	↓	Delvis metabolsk kompensert
		0	Respiratorisk!

\* forekommer svært sjelden

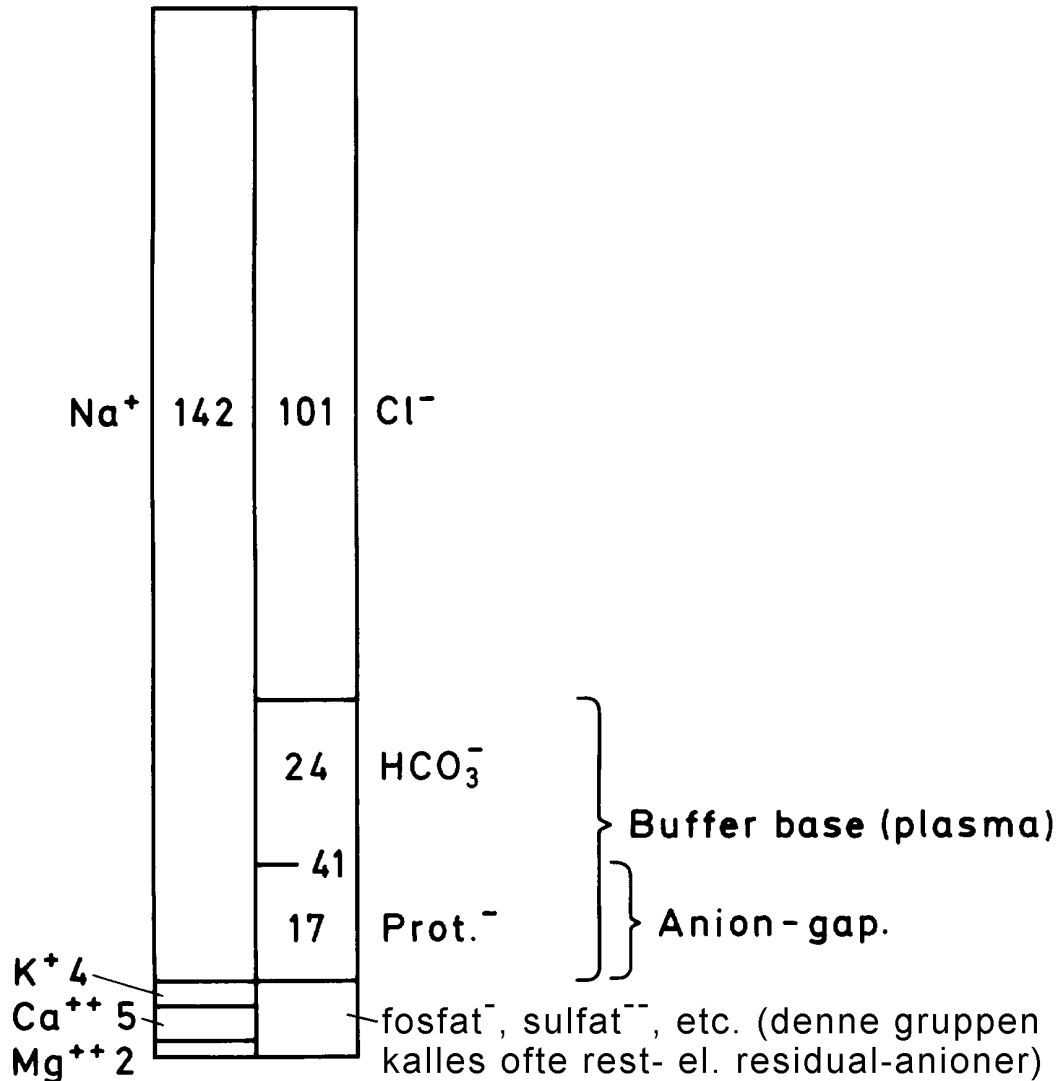


## Elektrolytter og pH

**Plasmaets** elektrolytt-konsentrasjoner kan fremstilles i et såkalt ionogram, eller Gamble- (han som "fant det opp") diagram:

**TOTALT** (mmol/l ladning = mekv/l)

kationer: 153 153 : anioner



Det vil alltid være **elektronøytralitet** i kroppsvæskene, så antall kationladninger må være lik antall anion-ladninger i den enkelte kroppsvæske. Dessuten må det foreligge **iso-osmolaritet** i organismen (bortsett fra spesielle forhold i deler av nyrene og tarmtottene, etc.).

Dersom vi infunderer isotont saltvann (0,9% NaCl), "fortynner" vi ekstracellulær-væsken med hensyn på alle ioner unntatt Na<sup>+</sup> og Cl<sup>-</sup>. Også [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] må synke. Av bufferlikningen hvor bikarbonat inngår (s. 4), ser vi at massevirkning - ved konstant

konsentrasjon av  $\text{CO}_2$ , som altså hele tiden produseres og ikke fortynnes - da vil føre til øket dissosiasjon av  $\text{H}_2\text{CO}_3$  og dermed til en acidose, en såkalt **hyperkloremisk acidose** (hyperkloremisk fordi  $[\text{Cl}^-]$  må øke når vi tilfører isotont  $\text{NaCl}$ ; - vær sikker på at du skjønner det). Det motsatte, **hypokloremisk alkalose**, kan vi få ikke bare om vi taper  $\text{HCl}$  ved brekninger, men også om pasienten blir "uttørret" ved at han taper  $\text{Na}^+$  og  $\text{Cl}^-$  i like mengder.

En tredje pH-forstyrrelse som følge av elektrolytt-forstyrrelse er den såkalte **hypokalemiske alkalose** hvor urinen samtidig er sur (paradoksal aciduri): Ved  $\text{K}^+$ -mangel i organismen utskilles  $\text{H}^+$  i stedet for  $\text{K}^+$ , i utveksling med  $\text{Na}^+$  i distale tubuli i nyrene. Dette  $\text{H}^+$ -tapet via urin fører til en metabolsk alkalose. Ved bruk av flere av de moderne urindrivende midler får de distale nyretubuli et økt tilbud av  $\text{Na}^+$ . Dette synes å øke  $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{H}^+$ -utskiftningen og dermed  $\text{K}^+$ -tapet, så pasienten etter hvert kan få en hypokalemisk alkalose om han ikke er nøye med  $\text{K}^+$ -inntaket i kosten.

## Anion-gapet

**Metabolske acidoser** kan inndeles på flere måter. Én slik måte er å angi om aniongapet er forøket eller ikke. Hva er **anion-gapet**? Vi ser av Gamble-diagrammet at summen av kation-ladninger utenom  $\text{Na}^+$ s (d.v.s. "rest-kationer") er nesten lik ladningene på det vi kaller residuale (rest) anioner (begge 11 mmol/l). Rest-anionene er slike som fosfat, sulfat og enkelte organiske syrer. **Disse rest-kationene og rest-anionene forandrer seg lite i forhold til hverandre også under sykdom. Anion-gapet er definert som  $[\text{Na}^+] - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-])$  i plasma. Under normale forhold svarer dette omtrent til proteinladningene. Et poeng her er at  $[\text{Na}^+]$ ,  $[\text{Cl}^-]$  og  $[\text{HCO}_3^-]$  lett kan måles i plasma. Selve navnet "anion-gapet" er uheldig idet det gir assosiasjonen at noe "mangler", hvilket ikke er tilfellet.**

Hvis det skjer en opphopning av syrer, bortsett fra saltsyre ( $\text{HCl}$ ) (altså økning i forhold til normal-forholdene), må anion-gapet øke (fordi ca. 80% av syrebelastningen ekstracellulært bufres av bikarbonat, hvis konsentrasjon altså synker, mens syre-anionet "sørger for" elektronøytraliteten). På den annen side vil anion-gapet være uendret når vi har en metabolsk acidose uten opphopning av syre-anioner. Et eksempel har vi i alkaliske diaréer; her vil blodet **fra** tarmkanalen være litt surere enn blodet som kommer **til** tarmen - det vil tilføre hele organismen  $\text{HCl}$  (slik at  $[\text{Cl}^-]$  stiger omtrent like meget som  $[\text{HCO}_3^-]$  synker).

En "fysiologisk" metabolsk acidose med økt anion-gap får vi under hardt fysisk arbeid hvor melkesyrekonsentrasjonen i blodet kan bli temmelig høy. **Økt anion-gap** sees også ved f.eks. sukkersyke-acidose, hypoksi (melkesyreopphopning) og

metanolforgiftning. **Normalt anion-gap** under acidose sees ved f.eks. diaréer (tap av  $\text{HCO}_3^-$ ), overdosering av isotont NaCl og ved tidlig nyresvikt ( $\text{H}^+$ -sekresjonsdefekt).

Vi må forutsette eller vite noe om **protein-anion-konsentrasjonen** for å kunne tolke en oppgitt verdi for anion-gapet. Kan vi forvente at proteinkonsentrasjonen er betydelig endret, må den måles og tas med i regnskapet.

### Osmolalt gap

Metabolsk acidose med økt aniongap kan skyldes forgiftning med metanol eller etylen glykol (frostvæske til biler), som forbrenner til henholdsvis maursyre og glykolsyre (+ noe oksalsyre). Analyser på disse alkoholene og deres metabolitter er ikke i rutinemessig bruk. En alternativ analyse som kan gi gode holdepunkter for disse forgiftningene, hvis sykehistorien etterlater tvil om diagnosen, er å finne det osmolale gap, definert som differansen mellom beregnet og målt (ved frysepunkts-depresjonsmetoden) osmolalitet i blodserum. Dette gapet er større enn normalt med alkoholer eller aceton, etc. i blodet. Beregningen av osmolaliteten bygger på antakelsen av at det er Na-salter, glukose og urea som utgjør det alt vesentlige av serums normale osmolalitet. Man regner videre med at serums vannkonsentrasjon er 0,93 og at bare 93% (2 ioner gir faktor 1,86) av natriumsaltene foreligger dissosiert (slik det er når klorid er det korresponderende anion). Det osmolale gap blir da:

$$\text{målt osmolalitet} - \{(1,86[\text{Na}^+] + [\text{glukose}] + [\text{urea}])/0,93\}.$$

Normal serumosmolalitet er ca. 290 mosmol/L. Metanol i konsentrasjonen 0,1% i blod vil utgjøre ca. 34 mosmol/L.

## OPPGAVER TIL KOLLOKVERING

1. Følgende arterielle blodverdier måles hos en person: pH 7,50;  $\text{P}_{\text{CO}_2}$ : 3,6 kPa (27 mmHg).
  - a) Hvilken tilstand kan enklest forklare disse blodverdiene, og under hvilke forhold kan en slik tilstand oppstå?
  - b) Hvilke mekanismer er ansvarlige for de endringer i blodverdiene som kan forventes i løpet av et døgn dersom pasientens tilstand vedvarte ?
  
- 2) En 55 år gammel mann som har røkt meget i hele sitt voksne liv, innlegges i en lungeavdeling under diagnosen emfysem ("lungesvinn", reduserer lungefunksjonen).  $\text{P}_{\text{CO}_2}$  i arterieblodet var da 7,3 kPa (55 mm Hg), pH var 7,38.
 

Hva var bikarbonatkonsentrasjon i arterieblodet?

(Løsningstips: bruk Henderson-Hasselbalch-likningen).

Hvordan kan avvikene fra referanseverdiene forklares?



(Referanseverdier: se nedenfor, oppg. 6).

- 3) En 24 år gammel mannlig medisinsk student gjør et syre-base-eksperiment som går ut på å spise fjorten 0,6-grams  $\text{NaHCO}_3$ -tabletter (d.v.s. 100 mmol) to på hverandre følgende dager. Kosten hans er for øvrig nokså rik på grønnsaker, så vi kan anta at den er nøytral m.h.t. syre-base-balansen. **Uten respiratoriske og renale responser** beregner vi at det totale bikarbonat-inntak ville ha hevet  $[\text{HCO}_3^-]$  i arterieplasma ca. 5 mmol/l. Har **vi** regnet riktig? (I regnestykket forutsettes: 45% av tilført bikarbonat fordeles ekstracellulært, ekstracellulærvæsken (ECF) utgjør 20% av kroppsvekten og 20% av bikarbonatet "bufres" (reagerer med  $\text{H}^+$  til  $\text{H}_2\text{CO}_3$  etc.) i ECF ved hjelp av  $\text{H}^+$  fra de andre buffersystemene.) Hva ville arterieblodets pH da ha vært? Hvordan tror du det gikk i virkeligheten (studenten er frisk)?
- 4) En annen medisinsk student spiste 10 gram  $\text{NH}_4\text{Cl}$  daglig i 3 dager, hvilket ga en belastning med  $\text{H}^+$  på 185 mmol pr. dag ( $\text{NH}_4^+$  metaboliseres i leveren til urinstoff (urea) og  $\text{H}^+$ ). Denne syrebelastningen kunne under de samme forutsetninger som i oppgaven ovenfor, ha senket  $[\text{HCO}_3^-]$  i arterieplasma med 14 mmol/l (**kontrollregn**), om det ikke hadde inntrådt et ventilatorisk svar som senket  $\text{P}_{\text{CO}_2}$  til 3,6 kPa (27 mmHg) og hevet pH til 7,37 fra de henholdsvis høyere og lavere verdier vi ellers ville ha målt. Hvis vi i tillegg regner med en normal nyrerespons, gjenvinner studenten - men først etter flere dager - hydrogenionbalansen, med normale pH-,  $\text{P}_{\text{CO}_2}$ - og  $[\text{HCO}_3^-]$ -verdier i arterieblod. Hva har skjedd i nyrene?
- 5) En ung mann fraktes med helikopter raskt opp til en meteorologisk stasjon 4.000 m.o.h. P.g.a. fallet i oksygenpartialtrykket i luften, øker han ventilasjonen og  $\text{P}_{\text{CO}_2}$  reduseres til 4,0 kPa (30 mm Hg). Anslå hva hans arterielle pH da kan være - her må du bruke et nomogram (se side 18) og anta at han er frisk og at buffer base-konsentrasjonen er normal (d.v.s.  $\text{BE} = 0$ ). Hvordan vil nyrene reagere på denne pH-forstyrrelsen?
- 6) Du undersøker arteriell blodprøve av følgende personer:
- Medisinsk student like etter 5 min. hard ergometersykling.
  - Pasient med kronisk lungesvikt som av og til forverres av astmaanfall eller akutte lungeinfeksjoner.

Du oppnår to sett av laboratorieresultater:

	pH	$\text{pCO}_2$ (kPa)	BE-blod
1	7,26	8,00	- 2
2	7,25	3,33	-15
Referanseverdier	7,36-7,42	4,76-6,20	-3-+3

- (i) Hvilke personer og sett av laboratorieresultater hører sammen?  
(ii) Forklar kortfattet hvilke mekanismer som kan ha ledet til de unormale resultatene.
- 7) En pike får akutt gastroenteritt (mage-tarm-betennelse), som domineres av rikelige, alkaliske diaréer. Piken blir dehydrert (uttørret) og ekstracellulærvæskens pH blir unormal. Forklar hvordan du vil undersøke syre-base-status. Hva venter du å finne? Hvorfor? Væsketapet blir korrigert. Pasienten virker kjekkere. Hvordan vil organismen nå forsøke å motvirke pH-forstyrrelsen?
- 8) En voksen mann blir forvirret og ustø og begynner å se dårlig, kaster opp og får vondt i magen omtrent 9 timer etter at han har drukket brennevin som han kjøpte på gaten. Han oppsøker sykehusets poliklinikk, og man får mistanke om at brennevinet inneholdt metanol. En syre-base-status viser at blodets  $\text{pH} = 7,17$ ;  $[\text{HCO}_3^-] = 5,5 \text{ mmol/l}$  og  $\text{P}_{\text{CO}_2}$  er  $2,1 \text{ kPa}$  ( $15,5 \text{ mmHg}$ ).
- Hvilken type syre-base-forstyrrelse foreligger?
  - Omtrent hvor stor er base excess? (Bruk nomogrammet.)
  - Hvordan kan forstyrrelsen ha oppstått?
  - Kan du tenke deg hvorfor det tok så lang tid før symptomene meldte seg?
  - Hvilke terapi-muligheter kan du tenke deg? (Tenk generelt og logisk.)
- 9) Ved visse angstnevroser ses timelange anfall med hyperventilering. Samtidig kan pasientene føle svimmelhet og tro at de skal besvime.
- Tegn inn på et  $\log\text{P}_{\text{CO}_2}/\text{pH}$ -diagram (se figur side 21) forventede  $\text{CO}_2$ - og pH-verdier i arterieblod under nevnte hyperventilering. Forklar disse hyperventilasjonsverdiene. Hva er fysiologisk rimelig behandling av hyperventileringen?
  - Hvordan forklarer du at hjernen får for lite blod under hyperventileringen (jf. svimmelheten og besvimelsestendensen) ?
10. Tabellen nedenfor viser resultatene av blodanalyser for 4 personer, A-D. Hvilke av de følgende tilstander eller sykdommer kan de 4 personene ha hatt? Legg merke til at det er flere "diagnoser" på listen enn det er personer som skal bli diagnostisert.
- Mannlig student, 20 år, like etter trafikkulykke med blodtap på 1 liter.
  - 30 år gammel mann med kronisk nyresvikt p.g.a. betennelse i nyrene.
  - Kvinne, 25 år, med trombocytopeni (for få blodplater i blodet).
  - Gravid 25-åring med jernmangelanemi.
  - 21 år gammel mann, pollenallergiker ("straks-allergi") med astma.
  - 70 år gammel mann med langvarig beinmargsaplasi (skade på stamcellene i beinmargen).



## APPENDIX

**Litt om "syre-base-maskinens" arbeidsmåte**

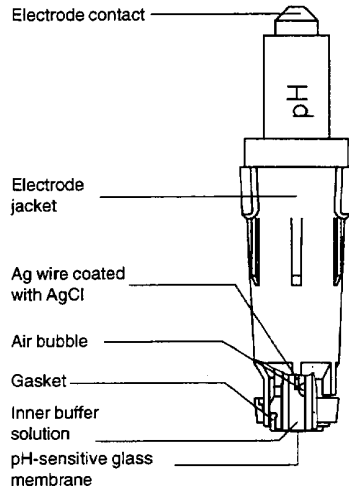
I maskinen måles blodets pH,  $P_{CO_2}$  og  $P_{O_2}$ . Vi bruker fullblod i prøvene. Det er viktig å være klar over at vi da måler verdiene i **plasma** som er i **likevekt med blodcellene**. Intracellulær pH er forskjellig fra plasma-pH - hvordan forholder dette seg for  $P_{O_2}$  og  $P_{CO_2}$ ?

**pH-elektroden** er en "standard" glass-elektrode. Prinsippet i denne er at en glass-membran skiller mellom blodet og et kammer med buffer som har en bestemt pH. Det kan oppstå et potensial over glasset fordi  $H^+$  skiftes ut med metall-ioner på begge overflater av glasset. Utskiftningsgraden avhenger av  $H^+$ -konsentrasjonen på hver side. Skiftes det ut like mye, så oppstår ikke noe potensial. Potensialet måles ved hjelp av en Ag-AgCl-elektrode som er i bufferen i det indre kammer. En kalomel-referanse-elektrode hører med i systemet. Figuren side 29 viser oppbyggingen av elektroden.

**$P_{CO_2}$ -elektroden** er i hovedsak bygget som en pH-elektrode hvor man har spent opp en membran mellom væsken vi skal måle og elektrodens glass. Membranen er av teflon som bare tillater uladete molekyler å passere.  $CO_2$  vil kunne diffundere gjennom membranen og inn i et tynt væskesjikt foran glasset. Denne væsken foran glasset er en bikarbonatbuffer. pH i denne væsken vil være avhengig av  $P_{CO_2}$  (se bikarbonat-likningen tidligere i kompendiet). På denne måten skaffer vi oss en væske, atskilt fra vår prøve, men hvis pH avhenger av  $P_{CO_2}$  i prøven, og så måles pH i denne væsken. Elektrodesignalet oversettes til  $P_{CO_2}$  ved hjelp av kalibreringskurver. Figuren side 31 og 32 viser oppbyggingen.

**$P_{O_2}$ -elektroden** kalles ofte en Clark-elektrode etter sin opphavsmann. Prinsippet her er: En Ag-anode og en platinum-katode er i kontakt gjennom en elektrolytt-løsning. Platinum-elektroden kan gjøres "spesifikk" for  $O_2$  ved å legge en bestemt spenning mellom de to elektrodene.  $O_2$  vil bli redusert på katoden og Ag vil bli oksydert på anoden. Dermed oppstår en strøm og denne måles. Strømmen er proporsjonal med  $P_{O_2}$  så lenge polariseringsspenningen holdes konstant. Clarks hovedbidrag var å fjerne et problem ved elektroden: Platinum-katoden vil i blod få et protein-belegg, og dermed hindres reaksjonene. Clark bygget et elektrode-oppsett hvor blodet ble atskilt fra selve elektroden ved hjelp av en membran av polypropylen som er permeabel for  $O_2$ , men ikke for protein. Figuren side 30 viser elektrode-oppbyggingen.

## pH electrode

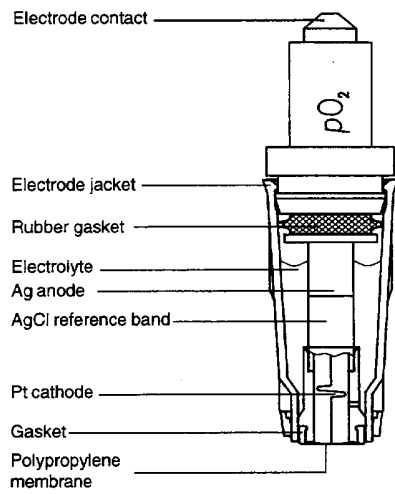
**THE pH ELECTRODE (G707)**

**Construction** The G707 pH Electrode is a pH sensitive glass electrode. The pH-sensitive glass membrane is located at the tip and seals an inner buffer solution with a constant and known pH.

A silver wire (Ag), which is coated with silver chloride (AgCl), is immersed in the inner buffer solution and connected, via the gold plated electrode contact, to the electrode preamplifier.

The air bubble inside the electrode allows for temperature expansion of the inner buffer solution when the electrode is mounted in the analyzer and heated to 37 °C.

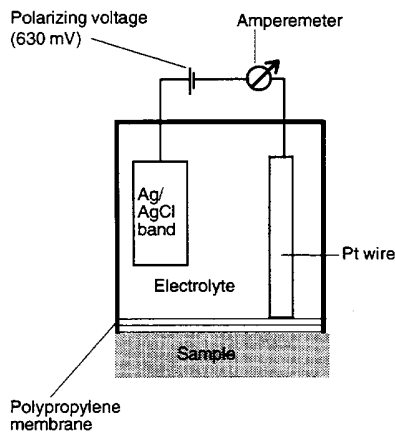
The electrode is protected by the electrode jacket.

**pO<sub>2</sub> electrode****CONSTRUCTION**

The E909 pO<sub>2</sub> electrode is an amperometric Clark electrode consisting of:

- a 20 μm thick platinum wire (cathode).
- a silver/silver chloride reference band (anode).

The platinum wire and the silver/silver chloride reference band are mounted together in a removable electrode jacket with an oxygen permeable polypropylene membrane. The membrane protects the cathode from protein contamination from the blood sample. The inner side of the membrane is coated with platinum black (Danish pat. no. 151394; US pat. nos. 4780192, 4874501; European pat. no. 212126). The electrode jacket holds the chloride electrolyte solution with a phosphate buffer.

**MEASURING PRINCIPLE****Electrical chain**

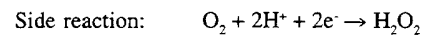
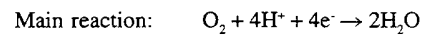
In the pO<sub>2</sub> electrode, an electrical chain is established between the platinum wire and the silver/silver chloride reference band via the electrolyte.

A polarization voltage of 630 mV is applied to the electronic chain and the current through the chain is measured by an amperemeter.

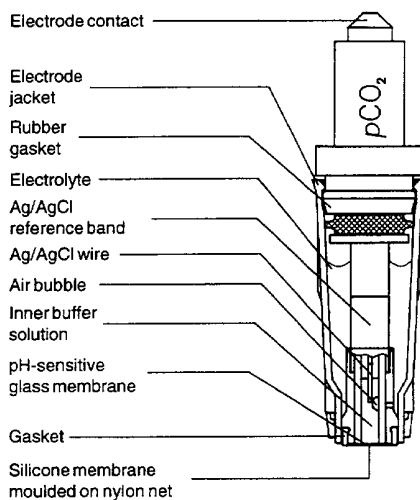
The current is obtained from electrons freed at the silver/silver chloride reference band, and used at the platinum wire. Therefore, the reference band and the platinum wire are called an anode/cathode couple.

**Cathode**

The oxygen in a sample will diffuse across the polypropylene membrane and will cause two reactions at the cathode, both of which require extra electrons:



The use of extra electrons is directly proportional to the availability of oxygen, and therefore the oxygen tension of the sample (pO<sub>2</sub>).

**pCO<sub>2</sub> electrode****CONSTRUCTION**

The E808 pCO<sub>2</sub> electrode is a Severinghaus electrode. It consists of two electrodes in one:

- A pH electrode made of a silver wire coated with silver chloride. The pH electrode is immersed in an inner buffer solution, enclosed by the pH-sensitive glass membrane.
- A silver/silver chloride reference band.

The pH electrode and the reference band are mounted together in a removable electrode jacket which is filled with a bicarbonate electrolyte. The electrolyte contains glycerol to prevent collection of air bubbles in the electrode jacket, thus improving electrode stability.

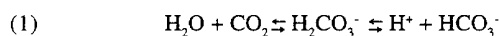
The tip of the jacket is covered by a 20 μm silicone membrane moulded on a 50 μm nylon net. The nylon net both reinforces the silicone membrane and serves as a spacer, trapping a layer of the bicarbonate electrolyte between the silicone membrane and the glass membrane of the pH electrode.

**MEASURING PRINCIPLE**

The silicone membrane is only permeable to uncharged molecules such as CO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub> and N<sub>2</sub>. As charged ions such as H<sup>+</sup> do not pass, the electrode is insensitive to the pH of the sample.

During a measurement, CO<sub>2</sub> diffuses through the membrane into the thin layer of bicarbonate electrolyte until an equilibrium is reached.

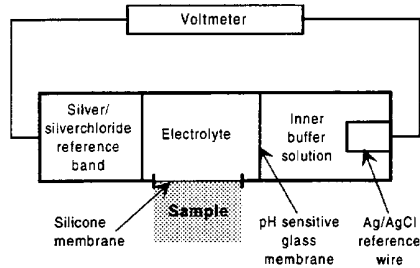
The pH of the electrolyte will change as more CO<sub>2</sub> gas is dissolved in the electrolyte according to the equation:



or

$$(1) \quad \frac{[\text{H}^+] \times [\text{HCO}_3^-]}{[\text{CO}_2]} = K_a$$

The more CO<sub>2</sub> that is present, the more the first equation is displaced to the right and the more the pH of the bicarbonate electrolyte will decrease.

**pCO<sub>2</sub> electrode****Electrical chain**

O<sub>2</sub> and N<sub>2</sub> do not influence the pH of the electrolyte and, therefore, do not influence the pCO<sub>2</sub> measurement.

The pH of the electrolyte is measured by an electrode chain similar to that used in the pH/reference electrode system.

As the pH in the electrolyte changes, the voltage over the pH-sensitive glass membrane changes. This gives a potential difference between the silver/silver chloride wire, inside the pH sub-electrode, and the silver/silver chloride reference band.

**pH change converted to pCO<sub>2</sub>**

The pH change is converted to a pCO<sub>2</sub> reading according to the Henderson-Hasselbalch equation:

$$(2) \quad \text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{\text{pCO}_2 \times \alpha}$$

where:

$\text{pK}_a$  = Equilibrium constant  
 $\alpha$  = Solubility coefficient for CO<sub>2</sub> in water

Since the bicarbonate concentration of the electrolyte is constant and the solubility coefficient of CO<sub>2</sub> in water is constant at constant temperatures, the equation may be written as:

$$(3) \quad \text{pH} = \text{K} - \log \text{pCO}_2$$

where:

$\text{K}$  = A constant defined from the equilibrium constant of the electrode, the bicarbonate concentration in the electrolyte and the solubility of CO<sub>2</sub> in water.

Combining the above equation with the equation for the potential of the pH electrode chain will give the equation for the theoretical pCO<sub>2</sub> electrode potential at 37 °C:

$$(4) \quad E = E'_0 - 61.5 \times \text{pH} = E_0 + 61.5 \times \log \text{pCO}_2$$