

# Akutna respiracijska acidoza in alkaloz – Sodobna kvantitativna interpretacija

Acute respiratory acidosis and alkalosis –  
A modern quantitative interpretation

Andraž Stožer,<sup>1,2</sup> Marjan Slak Rupnik<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Inštitut za fiziologijo,  
Medicinska fakulteta,  
Univerza v Mariboru,  
Taborska ulica 8, 2000  
Maribor, Slovenija

<sup>2</sup> Center za odprte  
inovacije in raziskave  
Univerze v Mariboru,  
Slomškovo trg 15, 2000  
Maribor, Slovenija

## Korespondenca/ Correspondence:

doc. dr. Andraž Stožer,  
dr.med.,  
e: andraz.stozer@um.si,  
t: 02 330 58 56

## Ključne besede:

Davenportov; Gamblov  
diagram; kislinsko-bazna  
motnja.

## Key words:

Davenport; Gamble  
diagram; acid-base  
disturbance

## Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2014;  
83: 147–57

Prispelo: 25. mar. 2013,  
Sprejeto: 4. avg. 2013

## Izvleček

**Izhodišče:** Obstajajo trije različni pristopi k oceni kislinsko-baznega stanja bolnika: bostonski, kopenhagenski in Stewartov, ki temeljijo na različnih izmerjenih parametrih. Poleg vnetih debat o tem, kateri od pristopov je boljši, vnaša med študente, raziskovalce in klinike zmedo dejstvo, da med svojim študijem tipično osvojijo le enega od omenjenih pristopov in zato ne morejo v celoti razumeti virov, ki uporabljajo katerega od drugih pristopov, poleg tega pa ne morejo kritično oceniti prednosti in omejitev določenega pristopa. Avtorja v članku predstaviva in opredeliva osnovne parametre, značilne za posamezne pristope, in poudariva razlike in podobnosti med njimi. Posebno pozornost namenjava vprašanju, kako posamezni pristopi ocenjujejo spremembo v koncentraciji plazemskega bikarbonata, do katere pride med primarnimi respiracijskimi spremembami in katerih ustrezno razumevanje je potrebno za pravilno interpretiranje kroničnih respiracijskih in metaboličnih kislinsko-baznih sprememb.

**Zaključek:** Med akutno respiracijsko acidozo se koncentracija bikarbonata zviša in med akutno respiracijsko alkalozo zniža v odvisnosti od moči nebikarbonatnih pufrov. Med akutnimi respiracijskimi motnjami se koncentracija pufrske baze (uporablja jo kopenhagenski pristop), navidezna razlika močnih ionov, efektivna razlika močnih ionov in vrzel močnih ionov (uporablja jih Stewartov pristop) ne spremenijo, anionska vrzel (uporabljata jo bostonski in kopenhagenski pristop) pa se med akutno respiracijsko acidozo zmanjša, med akutno respiracijsko alkalozo pa zveča.

## Abstract

**Background:** Three different approaches for assessing the acid-base status of a patient exist, i.e. the Boston, Copenhagen, and Stewart's approach, and they employ different parameters to assess a given acid-base disturbance. Students, researchers, and clinicians are getting confused by heated debates about which of these performs best and by the fact that during their curricula, they typically get acquainted with one of the approaches only, which prevents them to understand sources employing other approaches and to critically evaluate the advantages and drawbacks of each approach. In this paper, the authors introduce and define the basic parameters characterizing each of the approaches and point out differences and similarities between them. Special attention is devoted to how the different approaches assess the degree of change in the concentration of plasma bicarbonate that occurs during primary respiratory changes; proper understanding of these is necessary to correctly interpret chronic respiratory and metabolic acid-base changes.

**Conclusion:** During acute respiratory acidosis the concentration of bicarbonate rises and during acute respiratory alkalosis it falls, depending on the buffering strength of non-bicarbonate buffers. During acute respiratory acid-base disturbances, buffer base (employed by the Copenhagen approach), apparent and effective strong ion difference, as well as strong ion gap (employed by the Stewart approach) remain unchanged; the anion gap (employed by the Boston and Copenhagen approach) falls during acute respiratory acidosis and rises during acute respiratory alkalosis.

## 1. Uvod

Ohranjanje koncentracije vodikovih ionov v ozkem intervalu okrog 40 nanomolov na liter (nM) je osrednjega pomena za stabilnost notranjega okolja v človeškem telesu. Struktura in funkcija beljakovin sta značilno občutljivi na spremembe vrednosti pH. Akutne spremembe pH telesnih raztopin sprožijo močne regulacijske odzive.<sup>1</sup> V zadnjem stoletju so se za pomoč študentom, raziskovalcem in klinikom pri konceptualizaciji normalne kislinsko-bazne fiziologije in pri diagnosticiranju ter zdravljenju njenih motenj oblikovali trije različni problemsko naravnani pristopi, najpogosteje poimenovani kot bostonski, kopenhagenski in Stewartov pristop.<sup>2</sup>

Kislinsko-bazna motnja je lahko bodisi povsem respiracijska, bodisi povsem metabolična, bodisi je kombinacija obeh. Vsi trije prej omenjeni pristopi ocenjujejo respiracijsko komponento določene kislinsko-bazne motnje s pomočjo določanja parcialnega tlaka ogljikovega dioksida v krvi ( $p_{\text{CO}_2}$ ). Kadar je  $p_{\text{CO}_2}$  zvišan, obstaja komponenta respiracijske acidoze, kadar je znižan, pa komponenta respiracijske alkalozе, ne glede na to, ali je sprememba primarna ali kompenzacijska. Pristopi pa se razlikujejo po tem, kako razlagajo zvišanje in znižanje koncentracije plazemskega bikarbonata ( $[\text{HCO}_3^-]$ ), ki spremlja akutno respiracijsko acidozo oziroma alkalozo, in kako razumejo primarni oziroma kompenzacijski metabolični prispevek h kislinsko-bazni motnji.

Bostonska šola za oceno spremembe  $[\text{HCO}_3^-]$ , ki spremlja akutne respiracijske motnje, in za oceno metaboličnega prispev-

ka uporablja empirično določena praktična pravila.<sup>3-5</sup>

Kopenhagenska šola je analitično zahtevnejša in za razlago kislinsko-baznih motenj uporablja Henderson-Hasselbalchovo in Van Slykovo enačbo in predvidi oziroma oceni metabolični prispevek k acidozi ali alkalozii s pomočjo parametra, imenovanega sprememba pufrske baze (*angl.* buffer base change), ki je lahko pozitivna oziroma presežek baze (*angl.* base excess) ali negativna oziroma primanjkljaj baze (*angl.* base deficit).<sup>6-10</sup>

Tretji in najsodobnejši Stewartov pristop prav tako uporablja Henderson-Hasselbalchovo in Van Slykovo enačbo, metabolični prispevek k določeni acidobazni motnji pa ocenjuje s pomočjo parametra imenovanega razlika močnih ionov (*angl.* strong ion difference).<sup>11,12</sup> Osnovne značilnosti posameznih pristopov povzema Tabela 1.

Uvajanju novih pristopov in zanje značilnih parametrov so v literaturi sledile razprave o tem, katera od metod je najprimernejša in daje najbolj točne in zanesljive rezultate, kar med študente, raziskovalce in klinike vnaša veliko zmede, še posebno zato, ker se različni predklinični in klinični učbeniki odločajo za različne pristope, pri tem pa praktično nobeden od njih ne omenja podobnosti in razlik med različnimi pristopi oziroma ne ponuja razlage ali navodila, kako vrednosti parametrov pretvoriti, tako da bi različne metode postale med seboj primerljive.<sup>3,13-19</sup> Študije v zadnjem desetletju pa kažejo, da so pravila, ki jih uporabljajo različni pristopi, matematično enakovredna in da se parametri določenega pristopa dajo

**Tabela 1:** Osnovne značilnosti pristopov, ki se uporabljajo za oceno kislinsko-baznega stanja bolnika.

Kraj izvora	Boston, ZDA	Kopenhagen, Danska	Providence, ZDA
Predstavniki	Schwartz	Siggaard-Andersen	Stewart
Referenca	3-5	6-10	11,12
Zgodovinska oznaka	tradicionalen	tradicionalen	sodoben
Kvantitativnost	semikvantitativen	kvantitativen	kvantitativen
Ocena resp. prispevka	$P_{\text{CO}_2}$	$P_{\text{CO}_2}$	$P_{\text{CO}_2}$
Ocena met. prispevka	empirična pravila	pufrska baza	razlika močnih ionov
Etiologija	anionska vrzel	anionska vrzel	vrzel močnih ionov

pretvoriti oziroma razumeti v kontekstu drugih dveh pristopov.<sup>20-22</sup>

V tem članku bomo s pomočjo Davenportovih in Gamblovih diagramov pokazali, kako se vsi trije pristopi lahko razumejo znotraj istega miselnega okvira, in tako odpravili zmedo, ki vlada na področju bazične in aplikativne kislinsko-bazne fiziologije.<sup>23-25</sup>

## 2. Fizikalno-kemične osnove in opredelitve

Za raztopine v človeškem telesu velja načelo elektronevtralnosti, ki pravi, da je v vsaki vodni raztopini vsota pozitivnih nabojev enaka vsoti negativnih nabojev. Nekatere od ionov v telesnih raztopinah imenujemo močni ioni, ker so pri fizioloških vrednostih pH popolnoma disociirani, ne morejo sprejeti ali oddati vodikovih ionov in zato ne delujejo kot kisline ali baze ter zato ne sodelujejo pri pufranju.<sup>8</sup> Med močnimi ioni so  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$  in laktatni anion, kakor tudi nekateri drugi navadno ne(iz)merjeni anioni, npr. sulfati in ketoni.\* V normalnih razmerah je število nabojev, ki jih skupno prispevajo močni kationi, večje od števila nabojev, ki jih skupno prispevajo močni anioni. Razlika v številu nabojev na močnih kationih in anionih je razlika močnih ionov (*angl.* strong ion difference, SID).<sup>11</sup> Klinično se SID izračuna tako, da od vsote koncentracij močnih kationov odštejemo vsoto koncentracij kloridnih in laktatnih anionov. Ta način ocenjevanja SID ne upošteva ionov, ki se ne določajo rutinsko, zaradi česar tako določeno SID imenujemo tudi navidezna SID ( $\text{SID}_n$ ):<sup>†</sup>

$$\text{SID}_n = ([\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + 2 \cdot [\text{Ca}^{2+}] + 2 \cdot [\text{Mg}^{2+}]) - ([\text{Cl}^-] + [\text{Lac}^-]) \quad (1)$$

Praktično vsi negativni naboji, ki zapolnjujejo vrzel med močnimi kationi in anioni, pridejo iz dveh glavnih šibkih ionskih virov: 1. hidrogenkarbonatnega aniona ( $\text{HCO}_3^-$ ), imenovanega tudi bikarbonat, in

\* Razlikovanje med močnimi in šibkimi ioni je sporno. Laktatni anion je šibek anion pri pH okrog 3.6, a popolnoma disociiran in postane zato močni anion pri pH okrog 6.8.

† Koncentraciji  $\text{Ca}^{2+}$  in  $\text{Mg}^{2+}$  se zaradi dvovalentnosti upoštevata dvojno.

2. drugih ne bikarbonatnih disociiranih šibkih kislin. Za razliko od močnih ionov šibki ioni pri fiziološkem pH obstajajo v disociirani in nedisociirani obliki in sodelujejo pri pufranju vodikovih ionov. Vsota koncentracije hidrogenkarbonata in ne bikarbonatnih pufrov se imenuje pufrska baza (*angl.* buffer base, BB)<sup>6</sup> ali efektivna razlika močnih ionov ( $\text{SID}_e$ )<sup>26</sup> in predstavlja drugi način za oceno SID:

$$[\text{BB}] = \text{SID}_e = [\text{HCO}_3^-] + [\text{NC}^-] \quad (2)$$

Pri tem je [BB] koncentracija pufrske baze,  $[\text{HCO}_3^-]$  koncentracija bikarbonata in  $[\text{NC}^-]$  koncentracija ne bikarbonatnih pufrov.<sup>20,23,27</sup>

V normalnih razmerah je koncentracija pufrske baze, to je  $\text{SID}_e$ , za 4–8 mM nižja od  $\text{SID}_n$ , saj nekateri ioni, prisotni v plazmi (npr. sulfati in ketoni) v enačbi 2 niso upoštevani. Razlika med  $\text{SID}_n$  in  $\text{SID}_e$  je opredeljena kot vrzel močnih ionov (*angl.* strong ion gap, SIG):

$$\text{SIG} = \text{SID}_n - \text{SID}_e \quad (3)$$

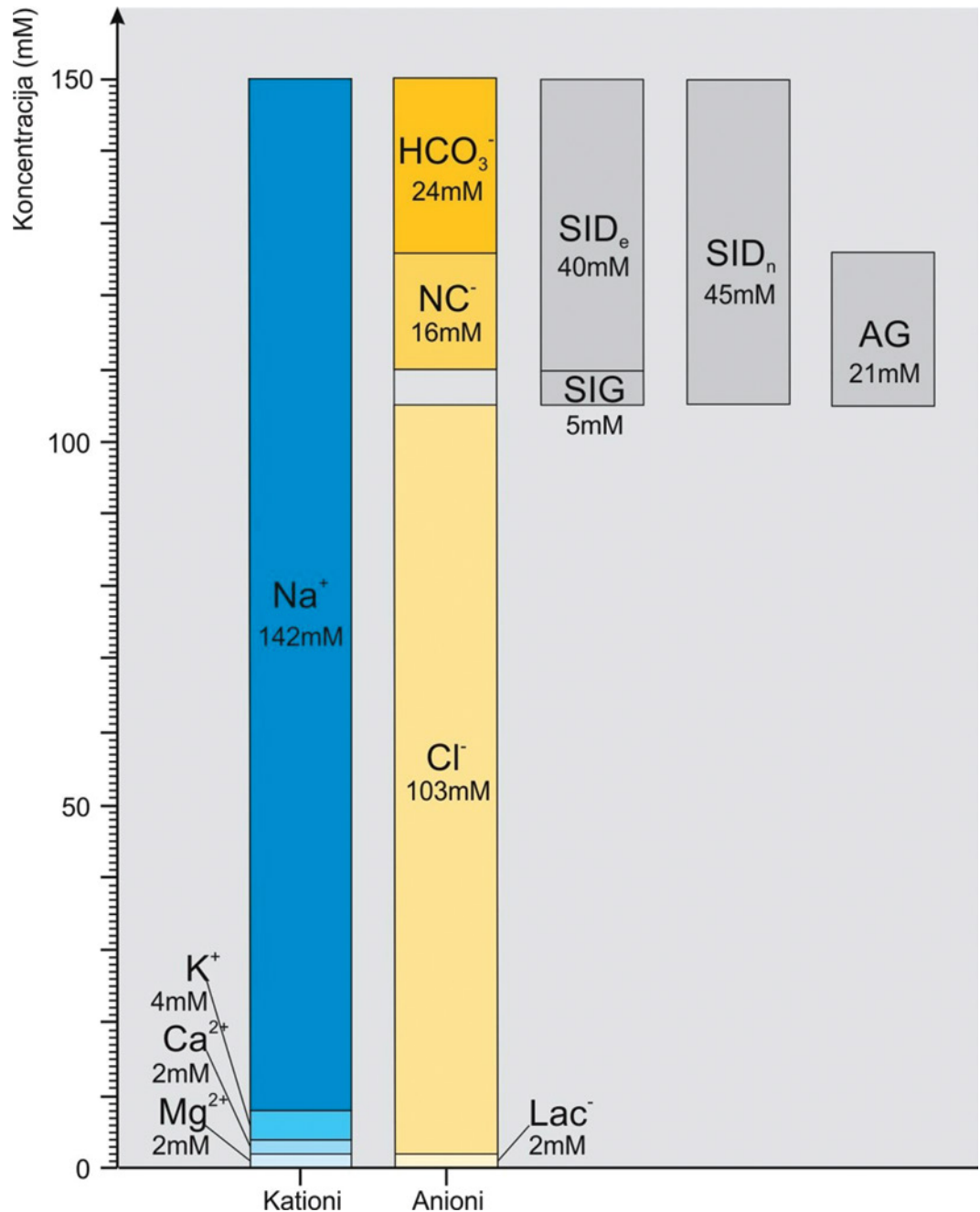
SIG je parameter, ki ga Stewartov pristop uporablja za določitev etiologije metabolične komponente acidobazne motnje. SIG se namreč pri določenih metaboličnih acidozah in alkalozah značilno spremeni. SIG analogen klinični parameter, ki ga za določitev etiologije uporabljata bostonski in kopenhagenski pristop, je anionska vrzel (*angl.* anion gap, AG), ki je vsota SIG in  $[\text{NC}^-]$  (Slika 1):

$$\text{AG} = \text{SIG} + [\text{NC}^-] \quad (4)$$

## 3. Kaj se zgodi, ko v telo dodamo ali iz njega odstranimo vodikove ione?

Vodikovi ioni se vežejo na 1. akceptorska mesta na bikarbonatnih anionih, na 2. akceptorska mesta na ne bikarbonatnih pufrih ( $\text{NC}^-$ ) in 3. nekateri od njih ostanejo prosto v raztopini, kar zniža pH plazme. V primeru odstranjevanja vodikovih ionov iz plazme se zgodi obratno. Vodikovi ioni se ne morejo vezati na močne ione ali sproščati iz njih. Če želimo kvantitativno določiti delež vo-

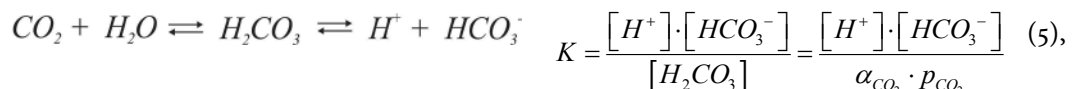
**Slika 1:** Opredelitev značilnih parametrov z Gamblovim diagramom. *NC* – ne bikarbonatni pufri, *SID<sub>e</sub>* – efektivna razlika močnih ionov, *SID<sub>n</sub>* – navidezna razlika močnih ionov, *SIG* – vrzel močnih ionov, *AG* – anionska vrzel, *Lac* – laktatni anion.



dikovih ionov, ki sledijo vsaki od zgornjih poti, moramo natančno razumeti delovanje bikarbonatnega in ne bikarbonatnega pufrskega sistema.

#### 4. Izolirani bikarbonatni puferski sistem med akutnimi respiracijskimi motnjami

Koncentracije komponent bikarbonatnega pufrskega sistema lahko določimo z ravnotežno enačbo za reakcijo na Sliki 2:



oziroma z njeno preurejeno obliko, znano kot Henderson-Hasselbalchova enačba:

**Slika 2:** Raztapljanje ogljikovega dioksida v vodi in disociacija ogljikove kisline.

$$pH = pK + \log \frac{[HCO_3^-]}{\alpha_{CO_2} \cdot p_{CO_2}} \quad (6),$$

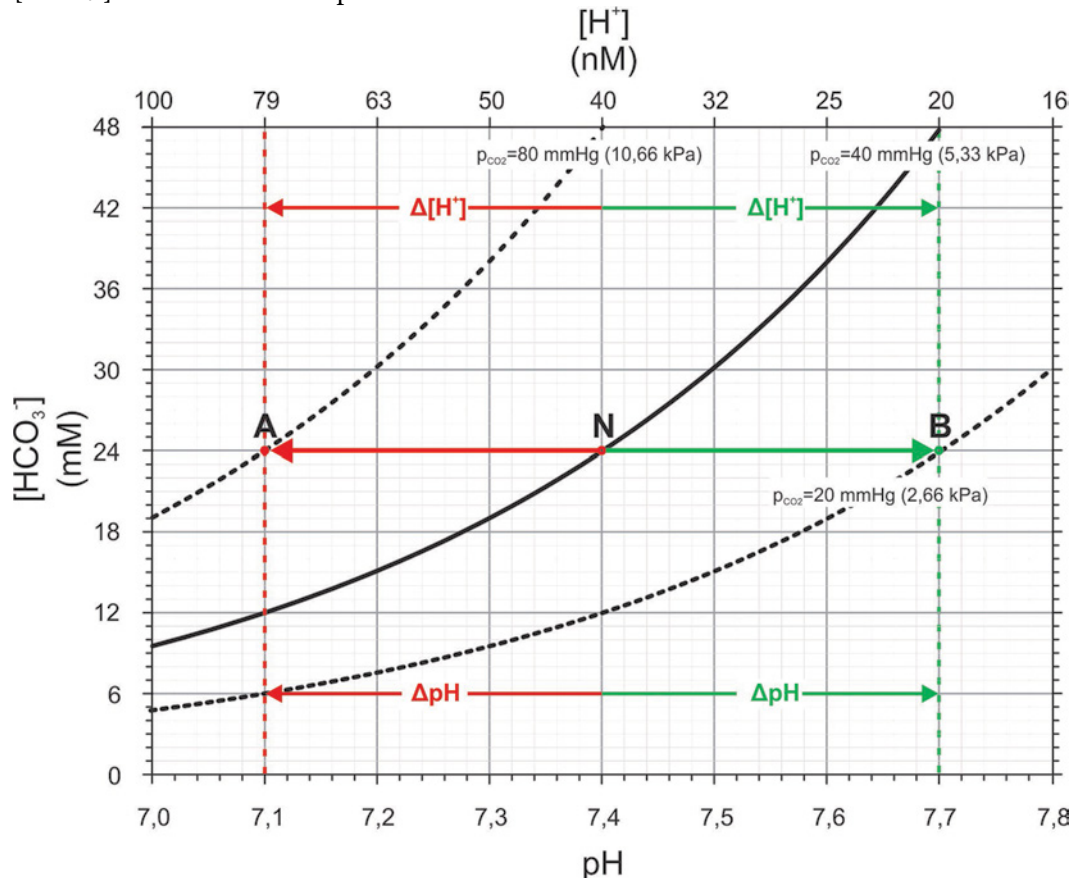
pri čemer velja  $pH = -\log[H^+]$  in  $pK = -\log K$ ,  $[H_2CO_3]$  je koncentracija ogljikove kisline,  $[HCO_3^-]$  koncentracija hidrogenkarbonata,  $[H^+]$  koncentracija vodikovih ionov,  $p_{CO_2}$  je delni tlak ogljikovega dioksida,  $\alpha_{CO_2}$  pa topnostni koeficient  $CO_2$  v plazmi. Enačbo 6 lahko preuredimo tako, da je  $[HCO_3^-]$  odvisna in  $pH$  neodvisna spremenljivka:

$$[HCO_3^-] = \alpha_{CO_2} \cdot p_{CO_2} \cdot 10^{pH-pK} \quad (7).$$

Ravnovesne koncentracije lahko zdaj določimo grafično s t.i. Davenportovim diagramom, prikazanim na Sliki 3. Ker je  $[HCO_3^-]$  odvisna tako od  $pH$  kot tudi od

$p_{CO_2}$ , moramo odvisnost  $[HCO_3^-]$  od  $pH$  predstaviti za vsak  $p_{CO_2}$  posebej.<sup>25</sup> Slika 3 lahko uporabimo za grafično določitev sprememb koncentracije posameznih komponent bikarbonatnega pufrskega sistema po zvišanju oziroma znižanju  $p_{CO_2}$ , to je v primeru akutne respiracijske acidoze in alkaloze.

Če se  $p_{CO_2}$  zviša z normalne vrednosti  $p_{CO_2} = 40$  mmHg (5,33 kPa) na vrednost  $p_{CO_2} = 80$  mmHg (10,66 kPa), to je v primeru respiracijske acidoze, se koncentracija  $H_2CO_3$  ( $[H_2CO_3]$ ) podvoji<sup>‡</sup> in  $H_2CO_3$  disociira na ekvimolarno množino  $H^+$  in  $HCO_3^-$ . Ker je začetna koncentracija  $HCO_3^-$  enaka  $[HCO_3^-] = 24$  mM in začetna koncentracija  $H^+$  enaka  $[H^+] = 40$  nM, na poti do novega ravnovesnega stanja relativno gledano



**Slika 3:** Davenportov diagram s spremembami  $pH$ ,  $[H^+]$ , in  $[HCO_3^-]$  po spremembi  $p_{CO_2}$  za izolirani bikarbonatni pufrski sistem.

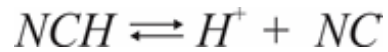
Vse točke z enako vrednostjo  $p_{CO_2}$  oblikujejo krivuljo, imenovano izobara. Po zvišanju  $p_{CO_2}$  na vrednost  $p_{CO_2} = 80$  mmHg (10,66 kPa), se sistem premakne iz točke N v točko A. Na tej poti se  $pH$  zniža na vrednost  $pH = 7,1$  in  $[H^+]$  se praktično podvoji (zviša za 39 nM). Tudi  $[HCO_3^-]$ , se zviša za 39 nM, vendar ta porast glede na začetno koncentracijo (24 mM) ni značilen in pri dani ločljivosti na ordinati ni viden. Po znižanju  $p_{CO_2}$  na vrednost  $p_{CO_2} = 20$  mmHg (2,66 kPa) se sistem premakne iz točke N v točko B. Na tej poti se  $pH$  zviša na vrednost  $pH = 7,7$  in  $[H^+]$  se praktično razpolovi (zniža za 20 nM). Tudi  $[HCO_3^-]$  se zniža za 20 nM, vendar ta padec glede na začetno koncentracijo (24 mM) ni značilen in pri dani ločljivosti na ordinati ni viden.

<sup>‡</sup> V skladu z  $[H_2CO_3] = \alpha_{CO_2} \cdot p_{CO_2}$ .

$[\text{HCO}_3^-]$  raste veliko počasneje kot  $[\text{H}^+]$ . Natančneje povedano, iz enačbe 5 sledi, da se v primeru podvojitve  $[\text{H}_2\text{CO}_3]$  novo ravnovesno stanje doseže, ko se podvoji vrednost imenovalca (produkta  $[\text{H}^+]\cdot[\text{HCO}_3^-]$ ). Ker se  $[\text{H}^+]$  zvišuje veliko hitreje, ima večji vpliv na vrednost imenovalca. Novo ravnovesno stanje se vzpostavi pri praktično nespremenjeni  $[\text{HCO}_3^-]$  in dvakrat zvišani  $[\text{H}^+]$  (Slika 3, rdeča barva). Dogajanje med obratno spremembo, to je akutno respiracijsko alkalozo, je podrobno povzeto pod Sliko 3 (zeleno barva). Poudarimo, da med akutnimi respiracijskimi motnjami izolirani bikarbonatni sistem ne deluje kot pufer, saj se nič med disociacijo nastalih vodikovih ionov ne pufrira. V razmerah *in vivo* med akutnimi respiracijskimi spremembami vodikove ione pufrirajo nebikarbonatni pufrji. Spoznajmo zato najprej obnašanje izoliranih nebikarbo-

natnih pufrrov, nato pa še sistema, ki vsebuje oba pufrska sistema.

## 5. Izolirani nebikarbonatni pufrji med kislinso-baznimi motnjami

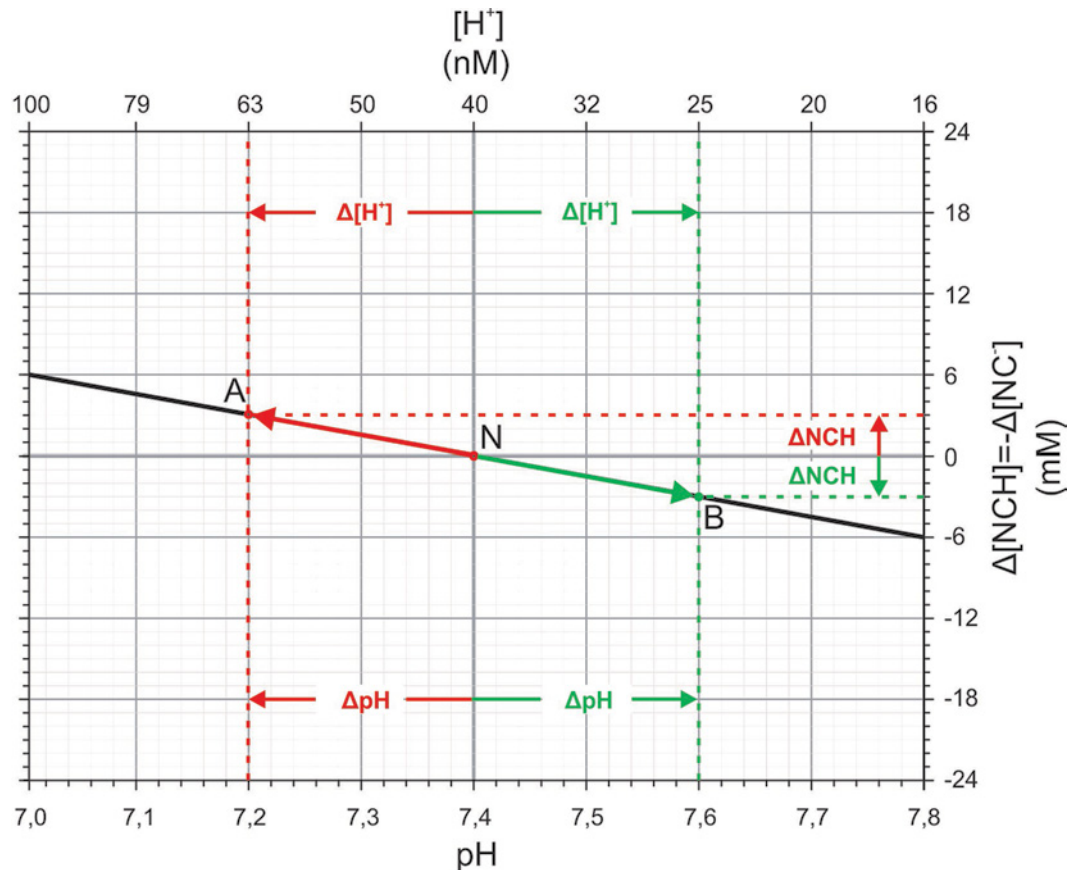


**Slika 4:** Disociacija nebikarbonatnih pufrrov.

Nebikarbonatne pufrre shematsko prikazuje Slika 4.

Po dodatku vodikovih ionov se ta pufrski sistem obnaša v skladu s t. i. Van Slykovo enačbo, ki pravi, da je koncentracija bazične oblike nebikarbonatnih pufrrov,  $\text{NC}^-$ , linearno odvisna od pH oziroma je sprememba koncentracije bazične oblike linearno odvisna od spremembe pH.<sup>8,10,21</sup>

$$\Delta[\text{NC}^-] = \beta \cdot \Delta\text{pH} \quad (8).$$

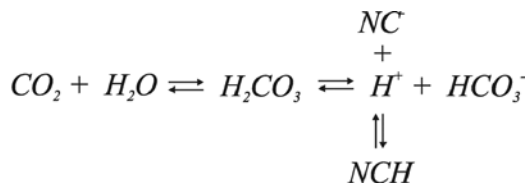


**Slika 5:** Davenportov diagram s spremembami koncentracije nebikarbonatnih pufrrov v odvisnosti od pH. Po dodatku 3 mM vodikovih ionov praktično vse vodikove ione pufrirajo molekule  $\text{NC}^-$  [ $\text{NCH}$ ] poraste praktično za 3 mM. Manjšina vodikovih ionov ostane nepufriranih in zviša  $[\text{H}^+]$  na 63 nM (za 23 nM), kar zniža pH na vrednost  $\text{pH}=7,2$ . Po odvzemu 3 mM vodikovih ionov [ $\text{NCH}$ ] pade za praktično 3 mM,  $[\text{H}^+]$  pa se zniža na 25 nM (za 15 nM), kar zviša pH na vrednost  $\text{pH}=7,6$ .

Najpomembnejše komponente nebikarbonatnega pufrskega sistema v razmerah *in vivo* so 1. albumin in 2. anorganski fosfat v plazmi ter 3. hemoglobin in 4. 2,3-bisfosfoglicerat v eritrocitih. Ocena vrednosti koeficienta  $\beta$  je odvisna od tega, ali obravna-

$$\beta = [1 - 0,33 \cdot Ht] \cdot 0,12 \cdot [Alb] + [1 - 0,33 \cdot Ht] \cdot 0,3 \cdot [Pi] + 0,053 \cdot [Hb] + 0,23 \cdot Ht \cdot [BPG] \quad (9),$$

vamo izolirano plazmo (brez eritrocitov),<sup>20</sup> dejansko krvno plazmo (ki komunicira z eritrocitno frakcijo krvi),<sup>27</sup> ali kot velja za

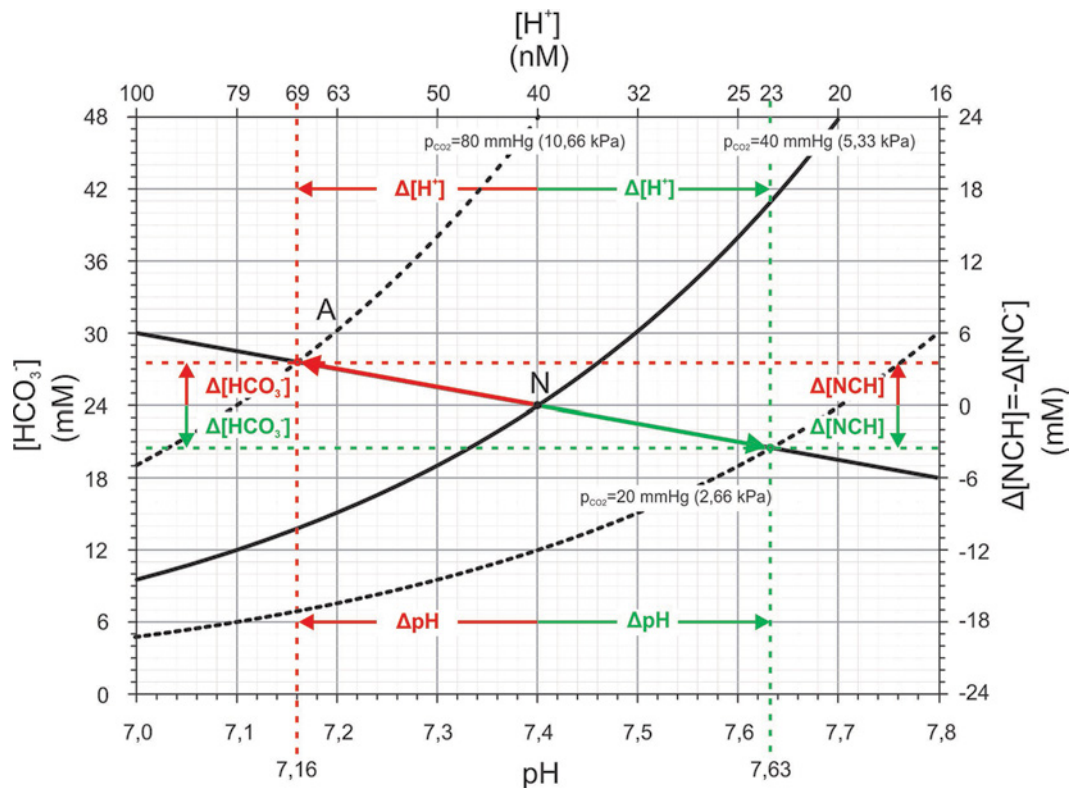


razmere *in vivo*, celoten zunajcelični prostor (znotrajcelični prostor lahko pri akutnih respiratornih motnjah zaradi razmeroma počasne vzpostavitve ravnovesja med zunaj- in znotrajceličnim prostorom zanemarimo)<sup>21</sup> Za razmere *in vivo* je koeficient  $\beta$  enak:

pri čemer je Ht hematokrit, [Alb] koncentracija albumina v plazmi v g/l, [Pi] koncentracija anorganskega fosfata v plazmi v mmol/l (mM), [Hb] koncentracija hemoglobina v krvi v g/l, in [BPG] koncentracija 2,3-bisfosfoglicerata v eritrocitih (normalno 6 mM).

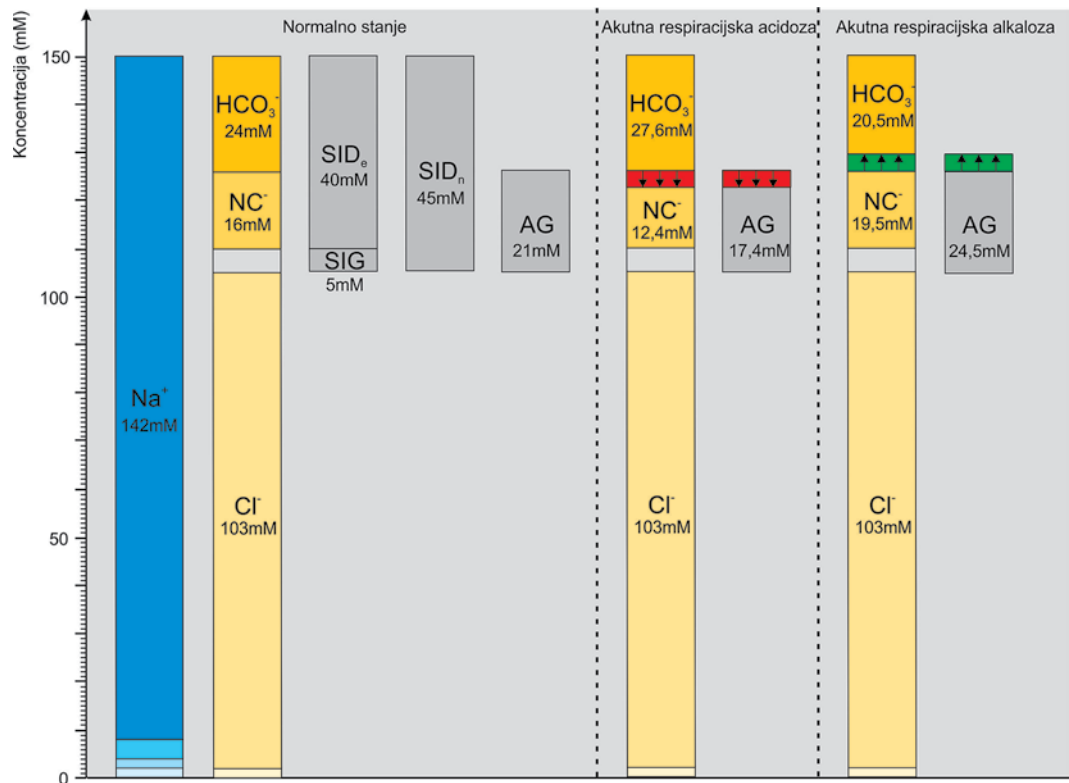
Pri bolniku z vrednostmi pH = 7,4, pCO<sub>2</sub> = 40 mmHg (5,33 kPa), Ht = 0,48, [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] = 24 mM, [Alb] = 55 g/l, [Pi] = 1,39 mM, in [Hb] = 158 g/l, lahko odnos, ki ga

Slika 6: Prikaz načela izohidričnosti.



Slika 7: Davenportov diagram s spremembami v bikarbonatnem in nebikarbonatnem sistemu po spremembi pCO<sub>2</sub>.

Po zvišanju pCO<sub>2</sub> na vrednost pCO<sub>2</sub> = 80 mmHg (10,66 kPa) se sistem premakne iz točke N na izobari pCO<sub>2</sub> = 40 mmHg (5,33 kPa) v točko A na izobari pCO<sub>2</sub> = 80 mmHg (10,66 kPa) po Van Slykovi premici, pri čemer se [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] in [NCH] zvišata za praktično enako vrednost, to je za 3,6 mM. [H<sup>+</sup>] pri tem poraste na 69 nM, kar zniža pH na pH=7,16. V primerjavi s spremembo v izoliranem bikarbonatnem sistemu (Slika 3) je padec pH manjši za 0,06 enote, kar ustreza za 10 nM manjšemu zvišanju [H<sup>+</sup>]. Po znižanju pCO<sub>2</sub> na vrednost pCO<sub>2</sub> = 20 mmHg (2,66 kPa) se sistem premakne iz točke N v točko B, pri čemer se [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] in [NCH] znižata za 3,5 mM. [H<sup>+</sup>] se zniža na 23 nM, kar zviša vrednost pH na vrednost pH=7,63. V primerjavi s spremembo v izoliranem bikarbonatnem sistemu (Slika 3) je porast pH manjši za 0,07 enote, kar ustreza za 3 nM manjšemu znižanju [H<sup>+</sup>].



**Slika 8:** Gamblov diagram s spremembami vrednosti značilnih parametrov v primeru akutnih motenj dihanja kislinno-baznega ravnovesja. V primeru akutne respiracijske acidoze se zviša [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>], [NC<sup>-</sup>] pa zniža za isto vrednost. V našem primeru zvišanja p<sub>CO<sub>2</sub></sub> na vrednost p<sub>CO<sub>2</sub></sub>=80 mmHg (10,66 kPa) se [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] zviša in [NC<sup>-</sup>] zniža za 3,6 mM (puščice navzdol na rdečem polju). Razliki in vrzel močnih ionov se ne spremenijo, anionska vrzel pa se zmanjša, v našem primeru za 3,6 mM. Pri akutni respiracijski alkalozni se [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] zniža, [NC<sup>-</sup>] pa zviša za isto vrednost. V našem primeru znižanja p<sub>CO<sub>2</sub></sub> na vrednost p<sub>CO<sub>2</sub></sub>=20 mmHg (2,66 kPa) se [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] zniža in [NC<sup>-</sup>] zviša za 3,5 mM (puščice navzgor na zelenem polju). Razliki in vrzel močnih ionov se ne spremenijo, anionska vrzel pa se zveča, v našem primeru za 3,5 mM. NC<sup>-</sup> – ne bikarbonatni pufri, SID<sub>e</sub> – efektivna razlika močnih ionov, SID<sub>n</sub> – navidezna razlika močnih ionov, SIG – vrzel močnih ionov, AG – anionska vrzel, Lac<sup>-</sup> – laktatni anion.

opredeljuje Van Slykova enačba, upodobimo s premico skozi točko N z naklonom β = 15 mM.<sup>§</sup> S pomočjo te premice lahko kvantificiramo delovanje ne bikarbonatnih pufrov med dodajanjem in odstranjevanjem vodikovih ionov, tako da upodobimo spreminjanje koncentracije protonirane oblike ne bikarbonatnih pufrov (Δ[NCH]) v odvisnosti od pH, kot kaže Slika 5. Pri tem za ne bikarbonatni pufriški sistem seveda velja:

$$\Delta[NCH] = -\Delta[NC^-] \quad (10).$$

Če v zunajceličnino, ki vsebuje le ne bikarbonatne komponente, dodamo 3 milimole vodikovih ionov na liter zunajceličnine, jih pufra NC<sup>-</sup>, kar zviša [NCH]. Nekaj

<sup>§</sup> 15 mM na enoto pH.

vodikovih ionov ostane prosto raztopljenih, kar zviša [H<sup>+</sup>] in s tem zniža pH. V grafičnem smislu se sistem na Sliki 5 pomakne iz točke N v točko A. V novem ravnovesnem stanju v točki A je [NCH] glede na točko N višja za praktično 3 mM, [H<sup>+</sup>] pa za 23 nM, kar zniža pH na pH = 7,2. Praktično vsi od 3 mM dodanih vodikovih ionov, razen 23 nM, ki ostanejo prosto raztopljeni, se torej pufrajo z NC<sup>-</sup>.

## 6. Akutne motnje dihanja v razmerah *in vivo*

V razmerah *in vivo* pri pufranju sodelujeta bikarbonatni in ne bikarbonatni pufriški sistem. Ključno za razumevanje vseh razlag, ki sledijo, je načelo izohidričnosti, ki pravi,



da različne pufrske sisteme povezuje skupen reagent, v tem primeru vodikovi ioni. To pomeni, da se koncentracija vodikovih ionov in pH od nekega začetnega do novega ravnovesnega stanja spremenita enako za vsak v pufranju udeleženi pufrski sistem. Shematsko to načelo ponazarja Slika 6, na kateri je bikarbonatni sistem predstavljen v vodoravni, nebikarbonatni pa v navpični smeri. Oba sistema povezuje skupna  $[H^+]$ .

Poglejmo zdaj, kako se sistem obeh pufov obnaša v kvantitativnem smislu, s pomočjo Slike 7, na kateri sta hkrati upodobljena odnos med  $[HCO_3^-]$  in pH ter odnos med  $\Delta[NCH]$  in pH.

Če se  $p_{CO_2}$  podvoji v tem sistemu, se podvoji tudi  $[H_2CO_3]$  in na novo nastali  $H_2CO_3$  dissociira na ekvimolarno množino  $H^+$  in  $HCO_3^-$ , kot prej v primeru obravnave izoliranega bikarbonatnega pufrja. Nastali  $HCO_3^-$  ne more vstopiti v nobeno drugo reakcijo in preprosto zviša  $[HCO_3^-]$ . Pomembna razlika med izoliranim bikarbonatnim sistemom in razmerami *in vivo* pa je v obsegu zvišanja  $[HCO_3^-]$ . Za razliko od izoliranega bikarbonatnega sistema se namreč nastali  $H^+$  v tem primeru vežejo na molekule  $NC^-$ . Tako nastane NCH. Pravimo tudi, da  $NC^-$  pufrja nastale  $H^+$ . Brez nebikarbonatnih pufov se je novo ravnovesno stanje doseglo zelo hitro, potem ko sta se  $[H^+]$  in  $[HCO_3^-]$  zvišala za samo 39 nM. Ob prisotnosti nebikarbonatnih pufov pa se  $[HCO_3^-]$  zviša veliko bolj, ker  $NC^-$  sproti odstranjuje nastale  $H^+$ , zaradi česar disociacija  $H_2CO_3$  poteka dalje. Zato v novem ravnovesnem stanju porast  $[HCO_3^-]$  ni zanemarljiv, ampak pomembno prispeva k podvojitvi produkta  $[H^+]\cdot[HCO_3^-]$ , porast  $[H^+]$  in znižanje pH pa sta zato manj izrazita, kot če ne bi bilo nebikarbonatnih pufov. V tem je tudi fiziološki pomen nebikarbonatnih pufov oziroma pufranja.

V kvantitativnem smislu praktično vse vodikove ione, ki nastanejo pri disociaciji  $H_2CO_3$ , pufrajo molekule  $NC^-$  (nekaj milimolov na liter). Zgolj zelo majhen delež nastalih vodikovih ionov ostane prosto raztopljenih (nekaj nanomolov na liter) in znižajo pH. Povedano drugače,  $\Delta[NCH]$ , je po velikosti praktično natančno enaka  $\Delta[HCO_3^-]$  (slednja je višja za  $\Delta[H^+]$ ). To pa pomeni, da Van Slykova premica opisuje tako  $\Delta[NCH]$

kot  $\Delta[HCO_3^-]$ . V grafičnem smislu se po zvišanju  $p_{CO_2}$  sistem pomakne iz točke N na normalni izobari  $p_{CO_2} = 40$  mmHg (5,33 kPa) v točko A na izobari  $p_{CO_2} = 80$  mmHg (10,66 kPa) vzdolž Van Slykove premice. Po znižanju  $p_{CO_2}$  na vrednost  $p_{CO_2} = 20$  mmHg (2,66 kPa) se sistem pomakne v točko B, kot je označeno na Sliki 7. Pomembno je poudariti, da je opisano spreminjanje  $[HCO_3^-]$  pri akutnih motnjah dihanja posledica kemijskega ravnovesja in ne posledica kakršnega koli sistemskega kompenzacijskega odziva.

## 7. Kako se med akutnimi motnjami dihanja spremenijo značilni diagnostični parametri?

Primarna hiper- in hipobikarbonatemija, ki se razvijeta med respiracijsko acidozo oziroma alkalozo, sta posledici pufranja nebikarbonatnih pufov in dosežeta ravnovesno vrednost tipično v roku 5 do 10 minut od nastanka motnje dihanja oziroma spremembe  $p_{CO_2}$ , nato pa ostaneta na doseženi ravni nekaj ur, dokler se ne začeta razvijati sekundarna hiperbikarbonatemija pri acidozi dihanja in hipobikarbonatemija pri respiracijski alkalozii, ki sta posledici kompenzacijskega odziva ledvic.<sup>28</sup> To prehodno obdobje med nekaj minutami in nekaj urami po akutni motnji dihanja je znano tudi kot akutno ravnovesno stanje.<sup>29</sup> Za klinično oceno primernosti akutnih sprememb  $[HCO_3^-]$  oziroma izključitev možnosti dodatne metabolične komponente je ključnega pomena razumeti, da je obseg zvišanja med acidozo oziroma znižanja med alkalozo odvisen samo od velikosti koeficienta  $\beta$ , to je od moči nebikarbonatnih pufov.<sup>4</sup> Omejitev empiričnega pristopa bostonske šole, ki se najpogosteje uporablja tudi pri nas, je, da za vse bolnike uporablja enako vrednost koeficienta  $\beta$ . Na ta način lahko pri bolnikih z vrednostmi koncentracije hemoglobina, albumina ali fosfatov, ki precej odstopajo od

<sup>4</sup> V klinični praksi se pri akutnih respiratornih motnjah pričakovana koncentracija  $[HCO_3^-]$  lahko oceni s sledečo enačbo:

$$\left[ HCO_3^- \right]_{\text{pričakovan}} = 24 \text{ mM} + \beta \cdot \Delta pH$$

pri čemer se vrednost parametra  $\beta$  oceni z enačbo 9.

normalnih, pride do napačne ocene acido-bazne motnje. V skladu z bostonsko šolo je pričakovano zvišanje  $[\text{HCO}_3^-]$  pri primarni respiracijski acidozi 0,1 mM/mmHg (0,75 mM/kPa)<sup>3,28</sup> in znižanje  $[\text{HCO}_3^-]$  pri primarni respiracijski alkalozii 0,2 mM/mmHg (1,5 mM/kPa).<sup>29</sup> Pri prej predstavljenem bolniku je naklon Van Slykove premice takšen, da je po obeh teoretičnih modelih predvideno zvišanje  $[\text{HCO}_3^-]$  podobno. Pri bolniku z znižanimi vrednostmi ene ali več nebikarbonatnih komponent pa bi po bostonskem modelu predvideno zvišanje  $[\text{HCO}_3^-]$  bilo previsoko, saj je naklon Van Slykove premice pri takšnem bolniku zaradi manjše moči nebikarbonatnih pufrov v resnici manjši.

Ker se med akutnimi motnjami dihanja  $[\text{HCO}_3^-]$  in  $[\text{NC}^-]$  spreminjata nasprotno enako, se koncentracija pufrske baze ne spremeni. V jeziku kopenhagenske šole je sprememba pufrske baze enaka nič. Presežka ali primanjkljaja baz ni. V jeziku Ste-

wartovega pristopa lahko rečemo, da se niti navidezna niti učinkovita razlika močnih ionov ne spremeni, prav tako se ne spremeni vrzel močnih ionov. Anionska vrzel se na račun spremembe  $[\text{NC}^-]$  med akutno respiracijsko acidozo zmanjša, med akutno respiracijsko alkalozo pa zveča. Spremembe vrednosti značilnih parametrov povzema Slika 8.

## 8. Zaključek

Predklinični in klinični učbeniki pri opisu acidobazne fiziologije sledijo le enemu od v članku opisanih pristopov in tipično ne izpostavljajo podobnosti in razlik med različnimi pristopi. Članek ponuja razumevanje vseh treh pristopov znotraj istega miselnega okvira, ki so ga omogočile novejšje študije, ki kažejo na matematično enakovrednost uporabljenih pravil in možnost pretvorbe med konteksti.

## Literatura

- Kellum JA. The modern concept of homeostasis. *Minerva anesthesiologica*. 2002; 68: 3–11.
- Deetjen P, Lichtwarck-Aschoff M. Praktische Diagnostik des Säure-Base-Haushalts. *Der Anaesthetist* 2012; 61: 989–1000.
- DuBose TD. Acidos and Alkalosis. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al., editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. New York: McGraw Hill; 2008. p. 287–96.
- Schwartz WB, Brackett NC, Jr., Cohen JJ. The Response of Extracellular Hydrogen Ion Concentration to Graded Degrees of Chronic Hypercapnia: The Physiologic Limits of the Defense of pH. *J Clin Invest* 1965; 44: 291–301.
- Brackett NC, Jr., Cohen JJ, Schwartz WB. Carbon dioxide Titration Curve of Normal Man. Effect of Increasing Degrees of Acute Hypercapnia on Acid-Base Equilibrium *The New England journal of medicine* 1965; 272: 6–12.
- Singer RB, Hastings AB. An Improved Clinical Method for the Estimation of Disturbances of the Acid-Base Balance of Human Blood *Medicine* 1948; 27: 223–42.
- Astrup F, Siggaard-Andersen O, Jorgensen K, Engel K. The Acid Base Metabolism: A New Approach *The Lancet* 1960; 275: 1035–9.
- Siggaard-Andersen O, Fogh-Andersen N. Base excess or buffer base (strong ion difference) as measure of a non-respiratory acid-base disturbance. *Acta anaesthesiologica Scandinavica Supplementum* 1995; 107: 123–8.
- Siggaard-Andersen O, Engel K. A New Acid-Base Nomogram an Improved Method for the Calculation of the Relevant Blood Acid-Base Data. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation* 1960; 12: 177–86.
- Siggaard-Andersen O. The Van Slyke Equation. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation* 1977; 37: 15–20.
- Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Canadian journal of physiology and pharmacology* 1983; 61: 1444–61.
- Wooten EW. Science review: Quantitative acid-base physiology using the Stewart model. *Critical Care* 2004; 8: 448–52.
- Severinghaus JW. Siggaard-Andersen and the „Great Trans-Atlantic Acid-Base Debate“. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation Supplementum* 1993; 214: 99–104.
- Kurtz I, Kraut J, Ornekian V, Nguyen MK. Acid-base analysis: a critique of the Stewart and bicarbonate-centered approaches. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 2008; 294: F1009–F31.
- Severinghaus J. Editorial introduction. *J Clin Monitor Comput* 1991; 7: 274–5.
- Severinghaus JW. Acid-Base Balance Nomogram-A Boston-Copenhagen Detente. *Anesthesiology* 1976; 45: 542–4.
- Severinghaus J. Case for standard-base excess as the measure of nonrespiratory acid-base imbalance. *J Clin Monitor Comput* 1991; 7: 276–7.
- Ribarič S. Motnje acidobaznega ravnovesja. In: Ribarič S, editor. *Seminarji iz patološke fiziologije*. 1. izdaja ed. Ljubljana: Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; 2008. p. 27–37.
- Nefrologija 2007: Obravnava motenj elektrolitskega, vodnega in acidobaznega ravnotežja. *Kandus*

- A, Buturović Ponikvar J, Grego K, Bren AF, editors. Ljubljana: Klinični center Ljubljana; 2007.
20. Wooten EW. Analytic calculation of physiological acid-base parameters in plasma. *Journal of Applied Physiology*. 1999; 86: 326–34.
  21. Wooten EW. The standard strong ion difference, standard total titratable base, and their relationship to the Boston compensation rules and the Van Slyke equation for extracellular fluid. *J Clin Monit Compu*. 2010; 24: 177–88.
  22. Kellum JA. Clinical review: reunification of acid-base physiology. *Crit Care* 2005; 9: 500–7. Epub 2005/11/10.
  23. Corey HE. Bench-to-bedside review: Fundamental principles of acid-base physiology. *Crit Care*. 2005; 9: 184–92.
  24. Gamble JL. *Chemical anatomy, physiology and pathology of extracellular fluid: a lecture syllabus*: Harvard University Press; 1954.
  25. Davenport HW. *The ABC of Acid-Base Chemistry: The Elements of Physiological Blood-Gas Chemistry for Medical Students and Physicians*: University of Chicago Press; 1974.
  26. Morgan TJ. The Stewart approach—one clinician's perspective. *The Clinical biochemist Reviews / Australian Association of Clinical Biochemists*. 2009; 30: 41–54.
  27. Wooten EW. Calculation of physiological acid-base parameters in multicompartiment systems with application to human blood. *Journal of Applied Physiology*. 2003; 95: 2333–44.
  28. Adrogue HJ, Madias NE. Secondary Responses to Altered Acid-Base Status: The Rules of Engagement. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2010; 21: 920–3.
  29. Madias NE. Renal acidification responses to respiratory acid-base disorders. *Journal of nephrology*. 2010; 23 Suppl 16:S85–91.