

Syra-bas och laktat hos kolikhästar

Malin Eriksson

Handledare: Johan Bröjer
Inst. för kirurgi och medicin stordjur

Bitr. handledare: Anna Edner
Inst. för kirurgi och medicin stordjur

Examensarbete 2004:51
Veterinärprogrammet
Veterinärmedicinska fakulteten
SLU
ISSN 1650-7045

Innehållsförteckning:

Abstract	2
Inledning	3
Faktabakgrund	4
Syra-basbalans	4
Henderson-Hasselbalchs ekvation	4
”The strong ion model”	5
Anion gap	6
Strong ion gap	7
Material och Metoder	7
Hästar	7
Anestesi	7
Provtagningar	8
Beräkningar	8
Statistisk presentation	8
Resultat	9
Syra-bas och laktatförändringar före, under och efter anestesi	9
Korrelation mellan base excess, AG och SIG	13
Diskussion	15
Prognostiska indikatorer	15
Förändringar i syra-bas och laktat under och efter anestesi	16
<i>pH</i>	16
<i>Base excess</i>	17
<i>Laktat</i>	17
Falldiskussion	17
Korrelation mellan base excess, AG, SIG och laktat	18
Sammanfattning	20
Referenser	21

Abstract

Eriksson, M. 2004. Acid-base and lactate in horses with colic.

Ten colic horses and seven healthy horses were included in a prospective study aiming to evaluate acid-base disturbances in colic horses. Traditional acid-base methods and measurements of lactate were used to study prognosis and changes before, during and after surgery. Strong ion gap, anion gap and base excess were compared to evaluate their ability to predict lactate.

Of the ten colic horses that went through surgery, seven survived, two were euthanised and one died. Significant differences in plasma lactate levels were seen between the group of survivals and non-survivals, $p=0,000025$. No differences were seen in pH and base excess between the two groups. These results suggest that lactate is a better indicator than pH and base excess to predict survival in colic horses. The rise in lactate during anaesthesia was likely the effects of sedatives, anaesthetics and hypovolemia. A drop in pH was seen during the first part of the anaesthesia, probably as a result from failure of the respiratory mechanisms to compensate.

Strong ion gap was a better method than base excess and anion gap to predict lactate and thereby prognosis in colic horses. Strong ion gap, anion gap and base excess compared to lactate gave $r^2 = 0,83$, $r^2 = 0,77$ and $r^2 = 0,68$ respectively.

Inledning

En tillförlitlig prognostisk bedömning är viktig för att undvika onödigt lidande och ekonomiska förluster vid behandling av hästar med kolik. För att göra bedömningen säkrare har flera studier utförts för att hitta värdefulla prognostiska parametrar. Kardiovaskulära parametrar är ofta bra indikatorer (Parry et al., 1983) och en förhöjning av hjärtfrekvens, kapillär återfyllnadstid och hematokrit indikerar en sämre prognos för överlevnad (Grulke et al., 2001). Bedömning av peritonealvätska för att uppskatta tarmskada är också prognostisk användbar (Reeves et al., 1989). För att kunna bedöma prognosen med större exakthet kan ett flertal faktorer beaktas samtidigt genom logistisk regression (Grulke et al., 2001). Syra-basparametrar såsom pH, bikarbonat och base excess används i dag rutinmässigt för att bedöma prognosen för kolikhästar. Blod-pH har dock i flera studier visat sig vara en dålig prognostisk indikator (van der Linden et al., 2003; Nappert & Johnson, 2001), medan base excess verkar vara en tillförlitlig parameter (Thoefner, Ersboll & Hesselholt, 2000).

Laktat har visat sig vara en säker överlevnadsindikator hos människa (Iberti, 1990) och hund (Brasmer, 1984) men även hos kolikhästar (Parry et al. 1983; Svendsen, Hjortkjaer & Hesselholt, 1979; Moore, Owen & Lumsden, 1976).

Vid hypoxi i vävnaden bildas laktat genom anaerob glykolys. Laktat är den största bidragande faktorn till den metaboliska acidosis som är ett vanligt problem i samband med gastrointestinala störningar hos häst. Mätning av laktatnivåer ger en uppfattning om hur bra syreförsörjningen till vävnaden är och därigenom är det möjligt att bedöma graden av kardiovaskulära och respiratoriska problem. Med denna information kan sedan vägledning om prognos och behandlingsresultat erhållas (Iberti, 1990).

En uppskattning av mängden starka joner och därmed plasmakoncentrationen av laktat fås genom beräkning av base excess, anion gap (Bristol, 1982; Gossett, Cleghorn & Martin, 1987), eller strong ion gap (Constable, Hinchcliff & Muir, 1998). Den sistnämnda studien visar att både strong ion gap och anion gap korrelerar mycket väl med laktat hos friska hästar ($r^2 > 0,9$).

Syftet med den här studien var att studera hur laktat och traditionella syra-basparametrar kan användas som prognostisk indikator hos kolikhästar, samt hur nivåerna av dessa värden förändras under anestesi och under den postoperativa fasen. Syftet var också att jämföra hur väl base excess, anion gap och strong ion gap överensstämmer med laktatnivåer under praktiska förhållanden hos hästar med kolik.

Faktabakgrund

Syra-basbalans

Reglering av syra-basbalansen är ett av kroppens viktiga homeostassystem. Syra-basmekanismerna ser till att vätejonkoncentrationen i kroppen hålls på rätt nivå, vilket är essentiellt för många metaboliska processer. Vätejonkoncentrationen påverkar proteinernas konfiguration, vilket i sin tur påverkar deras funktion. Kroppens enzymssystem är mycket känsliga för förändringar i vätejonkoncentrationen och det är bara inom ett smalt spektrum de arbetar optimalt (Carlson, 1997). Syra-bas homeostasen upprätthålls av lungorna via koldioxidavgivning, av njurarna via vätejonexkretion och av levern genom proteinmetabolism (Lumb & Jones, 1996). I följande text ska olika metoder för att beräkna och förklara syra-basbalans beskrivas.

Henderson-Hasselbalchs ekvation

Traditionellt har syra-basbalansen beskrivits med fokus på hur det partiella koldioxidtrycket (P_{aCO_2}), bikarbonatkoncentrationen ($[HCO_3^-]$), jämviktskonstanten (pK) och koldioxids löslighet i plasma (S) interagerar för att bestämma pH. Detta kan beskrivas med Henderson-Hasselbalchs ekvation (Henderson, 1908; Hasselbalch, 1916).

$$pH = pK + \log \frac{[HCO_3^-]}{S P_{aCO_2}}$$

När denna ekvation tolkas kliniskt används pH som ett övergripande mått på syra-basbalansen, P_{aCO_2} som ett mått på den respiratoriska komponenten och $[HCO_3^-]$ som ett mått på den metaboliska komponenten i syra-basbalansen (Guyton & Hall, 1997). Med Henderson-Hasselbalchs metod kan fyra olika primära störningar i syra-bas balansen beskrivas (tabell 1) (Lumb & Jones, 1996):

Tabell 1. Primära (enkla) syra-basrubbingar (Lumb & Jones, 1996).

Rubbing	pH	$[H^+]$	Primär rubbing	Kompensatoriskt svar
Metabolisk acidosis	↓	↑	↓ $[HCO_3^-]$	↓ $[P_{aCO_2}]$
Metabolisk alkalosis	↑	↓	↑ $[HCO_3^-]$	↑ $[P_{aCO_2}]$
Respiratorisk acidosis	↓	↑	↑ $[P_{aCO_2}]$	↑ $[HCO_3^-]$
Respiratorisk alkalosis	↑	↓	↓ $[P_{aCO_2}]$	↓ $[HCO_3^-]$

Henderson-Hasselbalchs principer har dock visat sig ha flera nackdelar. Kritiken som framförts är att den är mest beskrivande och misslyckas med att förklara orsakerna till syra-basrubbingarna vid olika sjukdomstillstånd (Constable 1997).

Dessa brister beror bland annat på att Henderson-Hasselbalchs modell inte tar hänsyn till förändringar i proteinkoncentrationen, eller till förändringar i koncentrationen av starka joner (Constable 1999). Dessa brister minskar användbarheten av Henderson-Hasselbalchs synsätt för att beskriva syra-basrubbingar hos sjuka individer. Metoden stämmer bäst under förhållanden där normal kroppstemperatur och normala plasmakoncentrationer av protein och natrium föreligger, vilket sällan är fallet hos sjuka djur (Constable, 1999). Dessa brister ledde fram till utvecklandet av Stewarts "strong ion model" (Stewart, 1981).

Base excess är en vidareutveckling av Henderson-Hasselbalchs synsätt och representerar den metabola komponenten i syra-basbalansen. Basöverskottet dvs base excess definieras som den mängd syra som behövs för att titrera blodets pH till 7,40 då kroppstemperaturen standardiserats till 37°C och PaCO₂ till 40 mmHg (Constable, 1999). Vid metabolisk acidosis finns inget överskott av bas, utan istället uppkommer ett base deficit, dvs base excess antar ett negativt värde. Base excess är ett praktiskt mått som används rutinemässigt i klinisk verksamhet. Nackdelen med base excess är att värdet varierar beroende på hemoglobin-, plasmaprotein- och fosfatkoncentrationen, samt på jonstyrkan (Siggaard-Andersen, 1963).

“The strong ion model”

Stewarts teori bygger på att pH bestäms av tre oberoende variabler: partiella koldioxidtrycket (PaCO₂), nettoladdningen av starka joner [SID⁺] (strong ion difference) och plasmakoncentrationen av icke flyktiga svaga syror ([A_{tot}]) (Stewart, 1983).

Starka joner är helt dissocierade vid fysiologiskt pH och deltar inte i några kemiska reaktioner. Stewart har därför valt att samla dessa joner till en enhet som han benämner strong ion difference, vilket betyder skillnaden mellan starka katjoner och starka anjoner (Stewart, 1981). Natrium, kalium och kloridjoner är de kvantitativt viktigaste starka jonerna i plasma och dessa får därför representera [SID⁺] på följande sätt: [SID⁺] (mEq/L) = [Na⁺] + [K⁺] - [Cl⁻] (Carlson, 1997). En ökning i strong ion difference ger en metabolisk alkalos och en minskning ger en metabolisk acidosis. Förändringar i [SID⁺] är ekvivalent till förändringar i base excess, vilket är ett mått på den metabola komponenten i syra-basbalansen enligt traditionellt synsätt (Carlson, 1997).

Förändringar i PaCO₂ tolkas likadant med Stewarts teori som med det traditionella synsättet på syra-basbalansen: en ökning i PaCO₂ ger en respiratorisk acidosis och en minskning ger en respiratorisk alkalos (Carlson, 1997).

Den tredje oberoende variabeln för bestämning av pH är den totala koncentrationen av icke flyktiga, svaga syror, [A_{tot}], vilken består av plasmaproteiner samt fosfat. I praktiken är fosfat <5 % av [A_{tot}] och tas därför inte alltid med i beräkningarna. [A_{tot}] förekommer i både odissocierad [HA] och dissocierad form [A⁻]. En hypoproteinemi ger en alkalos med ökning av bikarbonatkoncentrationen och en hyperproteinemi ger motsatsen (Carlson, 1997).

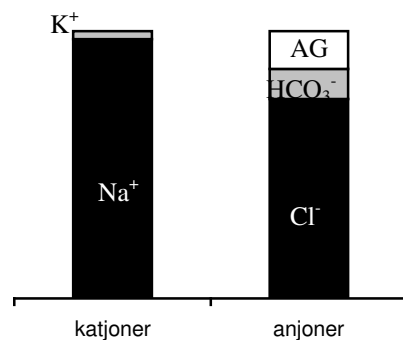
Stewart utvecklade en elektroneutralitetsekvation, som sedan modifierades av Constable till en mer praktisk tillämpbar ekvation med vilken pH kan beräknas om

värdena för $[SID^+]$, $PaCO_2$ och $[A_{tot}]$ är kända (Constable, 1999). Med Stewarts icke traditionella synsätt kan sex olika syra-basrubbningsbeskrivningar beskrivas: respiratorisk acidosis och alkalos, icke respiratorisk acidosis och alkalos pga avvikelser i $[A_{tot}]$ eller avvikelser i $[SID^+]$. En primär rubbning i $PaCO_2$ ger en kompensatorisk förändring i $[SID^+]$ och vice versa. Proteinrubbningsbeskrivningar med förändringar i $[A_{tot}]$ kompenseras dock inte av $[SID^+]$ eller $PaCO_2$ (Lumb & Jones, 1996).

Anion gap

Anion gap (AG) uppkom från begreppet elektroneutralitet, dvs att summan av laddningen hos alla katjoner är lika med summan av laddningen hos alla anjoner. Anion gap definieras som skillnaden i laddning mellan ej uppmätta anjoner och ej uppmätta katjoner i serum, och kan beräknas enligt följande ekvation (Oh & Carroll, 1977):

$$AG \text{ (mEq/L)} = [Na^+] + [K^+] - [Cl^-] - [HCO_3^-] \text{ (Figur 1)}$$



Figur 1. Gamblegram över de kvantitativt viktigaste jonerna i plasma inklusive anion gap (AG).

En ökning av AG kan förklaras av en ökning av ej uppmätta anjoner, en minskning av ej uppmätta katjoner eller kombinationer därav. Exempel på ej uppmätta anjoner är proteiner, laktat, sulfat, β -OH butyrat, acetoacetat, samt joner som ökar vid uremi (Constable, 1997). Magnesium och kalcium är exempel på ej uppmätta katjoner. Förhöjt AG leder till en acidosis och vice versa. En "high anion gap acidosis" uppkommer vid t ex uremi, laktatacidosis vid dålig syresättning och ketoacidosis i samband med sjukdomar som t ex diabetes. Proteiner är svaga syror och en hypoproteinemi ger en alkalos med sänkt AG och en hyperproteinemi ger en acidosis med förhöjt AG (Lumb & Jones, 1996). I en studie av Gossett et al. (1987) som jämförde hur olika starka joner bidrog till AG på häst, visades att laktat är den dominerande jonen och de övriga ofta är försumbara i jämförelse. På humansidan är variationen av starka anjoner större varför korrelation mellan AG och laktat är sämre (Iberti, 1990; Gabow et al., 1980). Även hos nöt är orsakerna till ett högt AG mer varierat än hos häst (Constable et al. 1997). Anion gap är användbar för att bestämma orsaken till metabolisk acidosis på häst. Är AG förhöjd kan en laktatacidosis misstänkas men för att vara säker bör även proteinvärdena

mätas så att inte höjningen beror på en hyperproteinemi. Samma sak gäller vid normala värden på AG eftersom en laktatacidos kan döljas av en hypoproteinemi (Johnson, 1995).

Strong ion gap

Constable (1997) vidareutvecklade Stewarts strong ion model till sin ”simplified strong ion model” och därifrån kommer begreppet strong ion gap, (SIG). Strong ion gap har många likheter med AG. Skillnaden är att SIG är ett mått på skillnaden mellan ej uppmätta *starka katjoner och anjoner* i plasma, medan AG är ett mått på skillnaden mellan *alla* ej uppmätta *anjoner och katjoner* i plasma (Constable, 1999). Fördelen med SIG är att den tar hänsyn till proteinnivåerna och man kan därför få ett mer korrekt värde än AG på ej uppmätta starka joner (Constable et al., 1999). Den dominerande ej uppmätta starka jonen hos häst är laktat (Gossett et al., 1987) och således kan man förvänta sig en bra överensstämmelse mellan SIG och laktat. Strong ion gap kan antas vara särskilt fördelaktig för att uppskatta laktat hos sjuka individer där proteinrubbnings kan förekomma.

Material och metoder

Hästar

I studien ingick 10 patienter och 7 kontrollhästar. Patienterna var hästar som bukopererades på hästkliniken vid Sveriges lantbruksuniversitet i Uppsala under perioden februari till juli 2002. Samtliga patienter opererades pga akut kolik. Av de sjuka hästarna var 5 ston, 3 valacker och 2 hingstar i åldern 2 till 17 år (tabell 2).

Kontrollhästarna utgjordes av kliniskt friska varmblodiga travhästar ägda av Institutionen för kirurgi och medicin, stordjur, SLU som sövdes under 3-4 timmar i ryggläge. Dessa bestod av 4 ston och 3 valacker i åldern 5 till 20 år.

Anestesi

Kolikpatienterna premedicerades med antingen xylazin (Rompun® vet., 20 mg/ml), acepromazin (Plegicil vet., 10 mg/ml), butorphanol (Torbugesic®) eller detomidin, (Domosedan® vet., 10mg/ml). Ibland kombinerades butorphanol och detomidin eller butorphanol och acepromazin. Nio av de sjuka hästarna fick guaifenicin (Myolaxin® vet., 15%), symptomatiskt intravenöst och tiopentalnatrium (Pentotal® Natrium 12,5%) som induktion, och en häst fick ketamin och guaifenisin. Samtliga kontrollhästar fick detomidin som premedicering och guaifenisin och tiopentalnatrium som induktion. Både sjuka och friska hästar fick isofluraninhalation (Isoflo® vet.) som underhållsanestesi. Hälften av patienterna spontanandades och andra hälften ventilerades mekaniskt. Av kontrollhästarna var det fyra stycken som ventilerades mekaniskt under hela anestesi. Tre kontrollhästar bytte ventilationsform efter halva tiden från spontanandning till mekanisk ventilation eller vice versa.

Provtagningar

Venöst blod från jugularvenen samlades upp anaerobt i hepariniserade sprutor, förvarades på is och analyserades för partiellt tryck av koldioxid och syre (PaCO_2 och PaO_2) och pH inom tio minuter efter provtagning med standard elektrontechnik (ABLTM 5¹). Bikarbonat (HCO_3^-) och base excess kalkylerades och värdena korrigerades för aktuell blodtemperatur. Venöst blod samlades även i hepariniserade provrör samt i rör utan tillsats, centrifugerades och surfaktanten förvarades i -80°C fram tills analys. Elektrolyter (K^+ , Na^+ , Cl^-) analyserades på serum med en Cobas Mira² och plasmalaktat analyserades med en laktatanalysator, Analox GM7³. Totalprotein i serum uppmättes med en Krüss refraktometer⁴. Tidpunkterna för provtagning var före anestesi, en gång per timme under anestesi, 15 minuter och en timme efter avslutad anestesi, 15 minuter, en, två, tre och fyra timmar efter att hästarna rest sig. Anestesitiden varierade mellan tre och fyra timmar.

Beräkningar

Anion gap (AG) kalkylerades som differensen mellan de huvudsakliga katjonerna (natrium och kalium) och anjonerna (klorid och bikarbonat) i plasma (Carlson, 1997):

$$\text{AG (mEq/L)} = ([\text{Na}^+] + [\text{K}^+]) - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-])$$

Strong ion gap (SIG) beräknades enligt följande ekvation (Constable, 1999):

$$\text{SIG (mEq/L)} = \frac{1}{1 + 10^{(\text{pKa} - \text{pH})}} A_{\text{tot}} - \text{AG}$$

A_{tot} beräknades enligt följande ekvation:

$$A_{\text{tot}} \text{ (mEq/L)} = 0,211 \times [\text{total protein}] \text{ g/L} \text{ och pKa värdet var } 6,67 \text{ (Stämpfli et al. 1999).}$$

Statistisk presentation

Bikarbonat, base excess, pH och laktatvärden före, under och efter operation har åskådliggjorts i grafer. Korrelationen mellan base excess, AG, SIG och laktat beräknades med linjär regressionsanalys i Microsoft® Excels® statistikverktyg. Laktat antogs vara den enda starka jonen, och sattes som oberoende variabel och base excess, AG och SIG sattes som beroende variabler. Skillnaden i plasmalaktatkoncentration mellan överlevande och icke överlevande kolikhästar beräknades med ett T-test.

Resultat

Mätvärden från 7 friska och 10 sjuka hästar vid 7 till 11 olika tillfällen per häst var tillgängliga för analys. Utgången av kolikoperationerna visas i tabell 2.

Tabell 2. Uppgifter om opererade hästar och resultat av operation av de tio kolikpatienter som ingick i studien.

Ras	Kön	Född år	Diagnos	Resultat
Varmblodig travare	Hingst	2000	Främre enterit	Överlevde
Svenskt halvblod	Sto	1998	Enterit	Överlevde
Svenskt halvblod	Sto	1985	Grovtarms-omvridning	Överlevde
Holländskt halvblod	Sto	1995	Mjältnjurligaments-upphängning	Överlevde
Svenskt halvblod	Valack	1988	Grovtarms-omvridning	Överlevde
Svenskt halvblod	Valack	1996	Tunntarms-inkarceration	Dog
Islandshäst	Sto	1989	Nekrotisk grovtarm	Avlivades
Svenskt halvblod	Valack	1994	Grovtarms-omvridning	Överlevde
Varmblodig travare	Hingst	1999	Grovtarms-omvridning	Överlevde
Svenskt halvblod	Sto	1989	Tunntarms-inkarceration och grovtarmsomvridning	Avlivades

Av de 7 hästar som överlevde operationen var det 4 som senare avlivades till följd av komplikationer (endokardit, peritonit, fång och kolit).

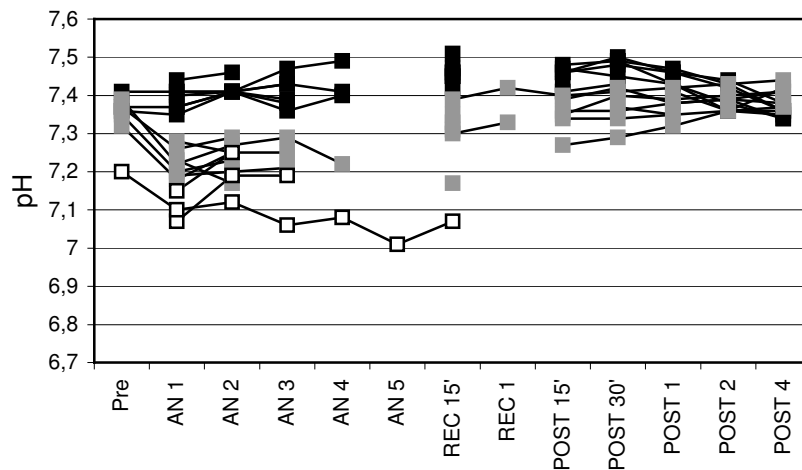
Syra-bas och laktatförändringar före under och efter anestesi

I figur 2-5 presenteras pH, base excess, bikarbonat och plasmalaktat för de 7 kontrollhästarna och de 10 patienterna. Före anestesi hade kontrollhästarna (tre mätpunkter tillgängliga) och de överlevande kolikhästarna (fyra mätpunkter tillgängliga) normala pH värden (7,35 - 7,45). Eftersom inte tillräckligt många mätpunkter innan operation fanns tillgängliga gjordes ingen statistisk jämförelse mellan överlevare och icke överlevare före anestesi. Efter en timmes anestesi hade kolikhästarnas pH sjunkit ner till ett medelvärde på 7,2 medan kontrollhästarnas medel var 7,4. Under återhämtningsfasen steg kolikhästarnas pH och återfick normala värden en till två timmar efter avslutad narkos (Figur 2).

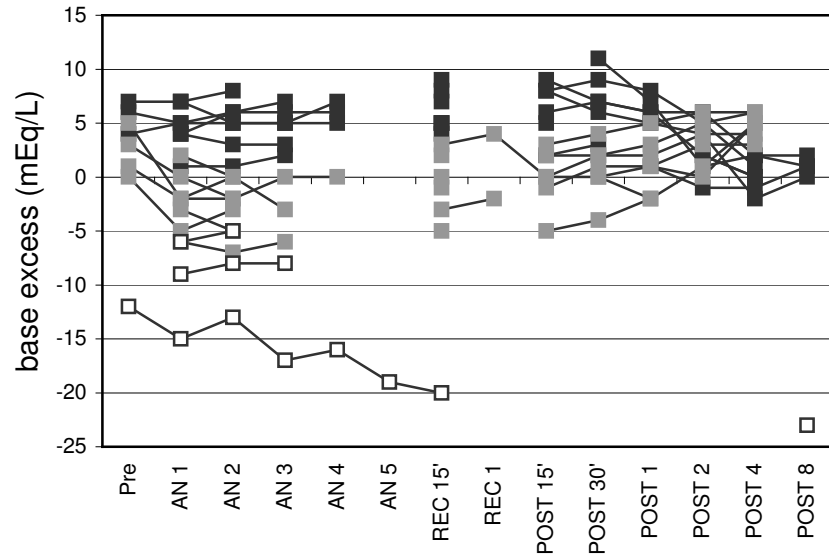
Base excess sjönk under narkosens första timme hos kolikhästarna, men stannade inom normala värden, (-3) – (+3) under hela narkosen med undantag för en överlevande och samtliga icke överlevande kolikhästar (figur 3). Även bikarbonat

koncentrationerna, $[HCO_3^-]$ tenderade att sjunka under anestesi, men endast en kolikhäst (icke överlevande) hade en kraftig sänkning (figur 4).

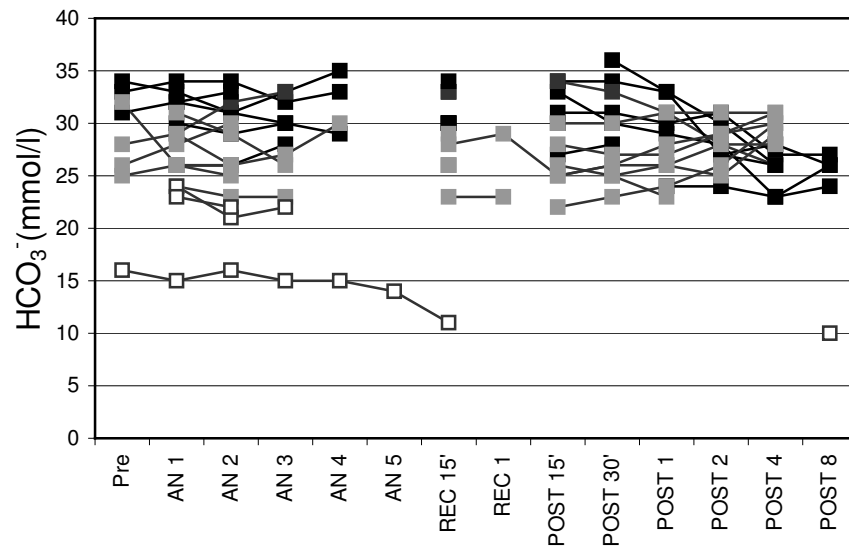
En signifikant skillnad i plasmalaktat innan operation mellan överlevare och icke överlevare föreligger med $p=0,000025$. Laktat värdena steg sedan under anestesi hos majoriteten av kolikhästarna. Under resningsfasen observerades ytterligare en höjning i laktatvärden hos framför allt kolikhästarna, men även hos vissa kontrollhästar. Laktatvärdena normaliserades efter cirka 8 till 12 timmar efter anestesi (figur 5).



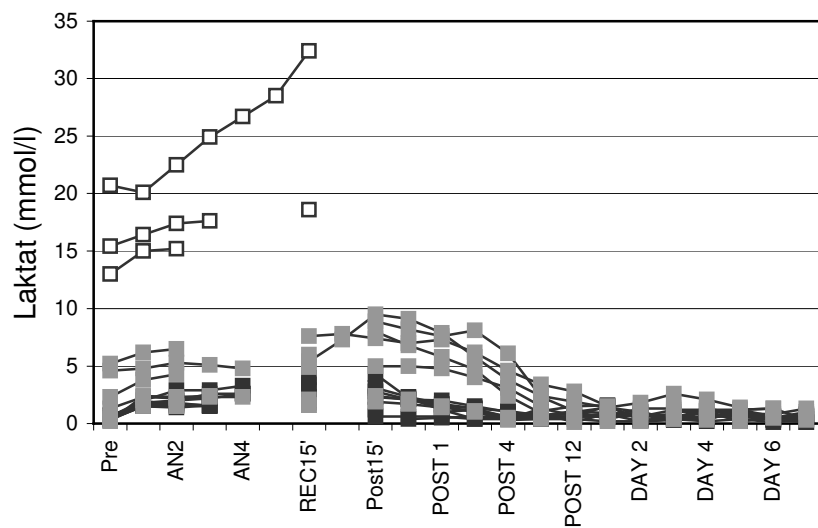
Figur 2. pH värden hos kontrollhästar (svarta punkter), patienter som överlevde (grå punkter) och patienter som dog/avlivades (ofyllda punkter). Proverna är tagna före, under och efter anestesi. REC representerar värden tagna när hästen fortfarande ligger ner i uppvaket, POST värdena är prover tagna efter resning.



Figur 3. Base excess i mEq/L. Förklaringar se figur 2.



Figur 4. Bikarbonat (HCO_3^-) i mmol/L. Förklaringar se figur 2.



Figur 5. Plasmalaktat i mmol/L. Förklaringar se figur 2. Proverna är tagna före under och upp till 7 dagar efter anestesi.

Korrelation mellan base excess, AG, SIG och laktat

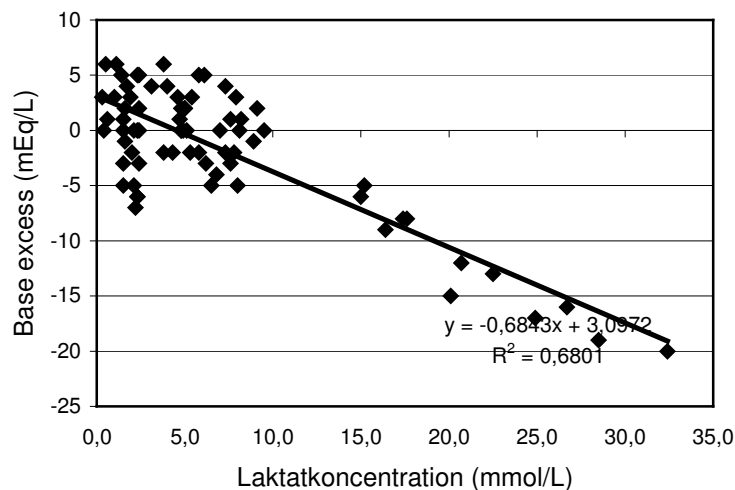
Resultaten för anion gap, strong ion gap, base excess och totalprotein för de olika försöksgrupperna presenteras i tabell 3.

Tabell 3. Medelvärden och spridning för prover tagna vid 7 tidpunkter före, under och upp till 4 timmar efter anestesi för anion gap, strong ion gap, base excess och totalprotein hos 10 patienter och 7 kontrollhästar.

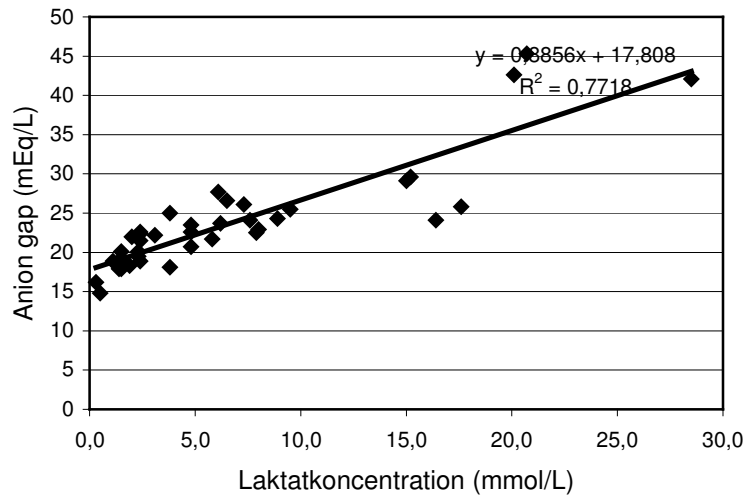
	Sjuka		Friska	
	X ± SD	Spridning	X ± SD	spridning
AG (mEq/l)	23,9 ± 6,5	14,8 – 45,3	19,5 ± 3,3	15,5 – 32,6
SIG (mEq/l)	-17,3 ± 7,2	-38,0 – -6,6	-10,7 ± 3,2	-23,2 – -7,4
BE (mmol/l)	-1,7 ± 6,0	-20 – 6	4,8 ± 3,3	-2 – 11
TP (g/L)	40,4 ± 9,1	20 – 78	49,5 ± 5,1	40 – 64

I figur 6 till 8 åskådliggörs korrelation mellan base excess, AG, SIG och laktat hos de sjuka hästarna. Fyrtio mätpunkter fanns tillgängliga för laktat korrelerat med AG och SIG. För laktat och base excess fanns 70 mätpunkter.

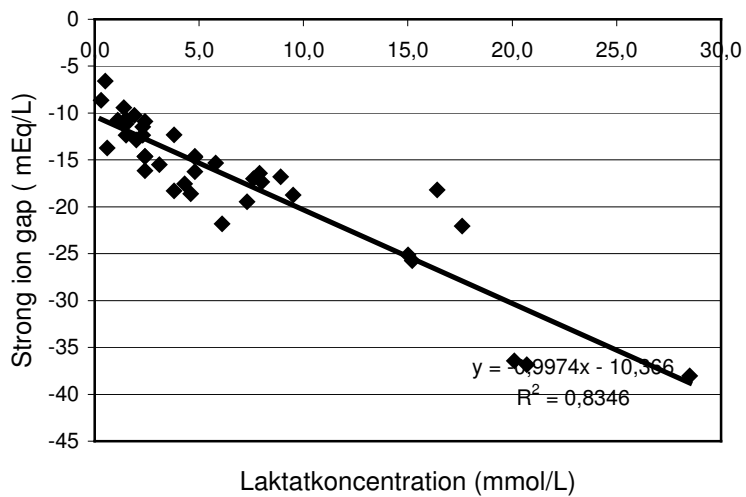
Korrelationskoefficienten för det linjära sambandet mellan SIG, AG, base excess och laktat var 0,91, 0,88 respektive 0,82.



Figur 6. Scatterplot som visar korrelationen mellan kalkylerat base excess och uppmätt plasmalaktatkoncentration hos 10 kolikpatienter. Värdena är tagna före, under och efter anestesi. Visar $r^2 = 0,68$ och lutningskoefficient $-0,68$.



Figur 7. Scatterplot som visar korrelationen mellan beräknat anion gap och uppmätt plasmalaktatkoncentration hos 10 kolikpatienter. Värdena är tagna före, under och efter anestesi. Visar $r^2 = 0,77$ och lutningskoefficient 0,88.



Figur 8. Scatterplot som visar korrelationen mellan beräknat strong ion gap och uppmätt plasmalaktatkoncentration hos 10 kolikpatienter. Värdena är tagna före, under och efter anestesi. Visar $r^2 = 0,83$ och lutningskoefficient -0,997.

Diskussion

Prognostiska indikatorer

Vid ett rutinmässigt syra-basblodprov erhålls värden på pH, bikarbonat och base excess, och dessa värden används för att bedöma grad av metabolisk acidosis hos kolikhästar. Laktatmätningar är en annan användbar metod för att få information om hur allvarlig metabolisk acidosis som föreligger. Då endast ett fåtal värden innan operation fanns tillgängliga gick det inte att göra någon statistisk jämförelse mellan överlevare och icke överlevare avseende pH, base excess och bikarbonat. I diagrammen med dessa värden åskådliggörs att skillnaden mellan överlevare och icke överlevare innan operation är störst för laktat. Således borde laktat vara en bättre parameter än pH, bikarbonat och base excess för att bedöma prognosen för kolikhästar.

Resultatet av plasmalaktatmätningarna i den här studien (figur 5) visar att hästarna med plasmalaktatvärden ≤ 5 mmol/l överlevde medan hästarna med plasmalaktat ≥ 13 mmol/l inte överlevde. Majoriteten av forskningen som gjorts inom samma område visar också en stark korrelation mellan laktatnivåer och överlevnad, men gränsvärdena för vid vilka plasmalaktatvärden prognosen är dålig skiljer sig åt. Gränsvärdet i olika studier varierar mellan 2,7 mmol/l och 7 mmol/l (Donawick et al., 1975; Kalsbeek, 1975; Svendsen, Hjortkjaer & Hesselholt, 1979; Parry, Anderson & Gay, 1983; Thoenes et al., 1989). Orsaker till att spridningen av gränsvärdet för överlevnad är så stor kan vara skillnad i patientmaterial, behandlingsmetoder och laktatmätningmetoder. Olika behandlingsmetoder skulle t ex kunna leda till att en häst med ett visst sjukdomstillstånd opereras och överlever vid en klinik, men vid en annan klinik skulle en häst med samma sjukdom avlivats.

Ett mer meningsfullt sätt att framställa resultat från studier på laktat som prognostisk indikator är att kalkylera sannolikhet för överlevnad vid olika plasmalaktatkoncentrationer. Moore, Owen & Lumsden (1976) visade att sannolikheten för överlevnad var 93 % vid laktatvärden under 8,3 mmol/l medan chansen för överlevnad minskade till mindre än 25 % vid värden över 11,2 mmol/L. I en studie av Parry, Anderson & Gay (1983), där 100 hästar ingick var sannolikheten för överlevnad vid laktatnivåerna 1,0, 4,0 och 8,0 mmol/l 0,88, 0,30 respektive 0,03.

Orsaken till att laktat är en bättre prognostisk indikator än traditionella syra-basparametrar är att det är ett direkt mått på hur bra vävnadsperfusion hästen har. Vid en metabolisk acidosis med ökad produktion av laktat normaliseras pH genom en respiratorisk kompensation och således är pH en ofördelaktig metod för att bedöma graden av metabolisk acidosis. Bikarbonatkoncentrationen, $[\text{HCO}_3^-]$ är en beroende variabel som påverkas av respirationen, varför inte heller den är ett bra mått på den metaboliska acidosen. Base excess ger en något rättvisare bild men har även det många brister. Felkällorna ligger i att värdet varierar med hemoglobin-, plasmaprotein- och fosfatkoncentrationen, samt av jonstyrkan (Siggaard-Andersen O, 1963). Beräkning av base excess är inte så väl studerat hos andra arter än människa. På grund av artvariationerna i plasmaprotein- och fosfatkoncentrationerna samt för att protein och hemoglobin har en buffrande

effekt kommer ett kalkylerat base excess vara oprecist. Hur stor betydelse dessa skillnader har kliniskt är osäkert (Constable, 1999).

Hästarna med högst laktatvärden i den här studien hade tunntarmsinkarceration och tunntarmsomvridning i kombination med grovtarmsomvridning. Hos friska hästar återfinns de högsta laktatkoncentrationerna i magsäck och tunntarm (Argenzio, Southworth and Stevens, 1974). Vid obstruktion av tunntarmen är det möjligt att laktat absorberas från mag-tarmkanalen till plasma. I plasman är laktatkoncentrationen redan hög pga cirkulationssvikt och hypoxi vilket medför att ytterligare absorption av laktat från magsäck och tunntarm därmed skulle förvärra den metaboliska acidosen.

Mätning av laktatnivåer i peritonealvätskan kan vara av betydelse för att bedöma prognosen för kolikhästar. Moore, Owen & Lumsden (1976) visade att tillstånd som leder till ischemi i tarmen (tromboemboliska infarkter, strangulationer och torsioner) ger högre laktatnivåer i peritonealvätskan än i blodet. Således skulle ett lågt blodlaktat/peritoneallaktat förhållande tyda på ett allvarligt tillstånd och sämre prognos. Blodlaktat/peritoneallaktatförhållandet speglar emellertid tillståndets svårighetsgrad sannolikt endast om det är tidigt i sjukdomsförloppet (Parry, Anderson & Gay, 1983). Om det gått så långt att hästen fått cirkulationssvikt pga hypovolemi eller endotoxinemi så är blodlaktat/peritoneallaktat förhållandet inte lika värdefullt eftersom blodlaktatvärdena kommer att gå upp pga anaerob glykolys ute i vävnaderna. Ett enskilt laktatratio är därför inte till så stor nytta men upprepade provtagningar kan ha ett potentiellt värde.

Förändringar i syra-bas och laktat under och efter anestesi

pH

I början av anestesi kunde en kraftig sänkning i pH-värdena observeras hos kolikhästarna och medelvärdet efter en timme i narkos var 7,2. pH 7,2 är en kritisk gräns och sjunker pH under det värdet kan hjärtmuskelns kontraktilitet påverkas negativt (*Rose & Hodgson, 1999*). Den tydliga pH sänkningen efter induktion hos kolikhästarna beror sannolikt på att hästarnas metaboliska acidosis före anestesi kompenserades respiratoriskt. Dessa respiratoriska kompensationsmekanismer reducerades under anestesi, vilket ledde till att pH då sjönk. En bidragande orsak till pH sänkningen var sannolikt narkosmedlens cirkulationsnedsättande effekt, vilken kan öka laktatproduktionen. Hos kontrollhästarna sågs dock ingen pH sänkning under anestesi varför den kompenserade metaboliska acidosen (laktat acidosen) antas vara den största orsaken till att pH sjönk under första delen av anestesi. Den respiratoriska kompensationen gör att ingen signifikant skillnad i pH mellan överlevare och icke överlevare kunde observeras före anestesi. Nappert & Johnson, 1999 visade inte några signifikanta skillnader i pH värden mellan kolikhästar och friska hästar och van der Linden et al., 2003 såg inga skillnader mellan överlevande och icke överlevande kolikhästar vilket stöder resultaten i den här studien.

Under återhämtningsfasen började kolikhästarnas pH återgå till normala värden, för att bli helt normaliserade hos alla överlevande kolikhästar en till två timmar efter resning. Vid tidpunkten för normalisering av pH var laktatvärdena fortfarande

förhöjda och syra-bas balansen hos kolikhästarna var sannolikt även här kompenserade respiratoriskt.

Base excess

Base excess var inom normala värden, (-3) – (+3) hos samtliga hästar med undantag för en överlevande och samtliga icke överlevande kolikhästar. Base excess är ett kalkylerat värde som eliminerar syra-bas förändringar orsakade av respiratoriska mekanismer varför detta värde inte sjunker i samma utsträckning som pH-värdet.

Laktat

De höga och stigande laktatnivåerna som observerades hos kolikhästarna berodde sannolikt på hypovolemi, hypoperfusion och brister i den preoperativa vätsketerapin. En adekvat vätsketerapi preoperativt hade kunnat leda till minskade laktatnivåer genom förbättrad cirkulation och perifer genomblödning. Narkosmedlens generellt cirkulationsnedsättande effekter, som ger sämre genomblödning i muskulaturen, antas också ha bidragit till laktathöjningen. Under resningsfasen sågs ytterligare en stigning i laktatnivåer, framför allt hos kolikhästarna. Resningen kräver hårt muskelarbete och det är sannolikt företrädesvis typ IIB muskelfibrer som är aktiva. Muskelnas arbete blir till viss del anaerobt med ökad laktatproduktion, dels eftersom generell hypoperfusion föreligger, dels på grund av kompression av musklerna under anestesi vilket ytterligare försämrar genomblödningen.

Falldiskussion

Ett fall som bör ges extra uppmärksamhet är en häst med både tunntarms-inkarceration och grovtarmsomvridning. Laktatvärdet preoperativt var 20,7 mmol/l och nådde 32,4 mmol/l efter operationen innan avlivning. De extremt höga laktatvärdena uppkom sannolikt pga en kraftig hypovolemi och hypoperfusion. Viva hade kraftigt nedsatt allmäntillstånd före operationen, slemhinnorna var bleka, hjärtfrekvensen var 80 slag/minut, hon var sval perifert och rektaltemperaturen var 35,4°C. Hästen var dessutom dräktig i nionde månaden. I det här fallet var det tydligt redan vid den kliniska undersökningen att hästen hade en uttalad hypovolemi och nedsatt cirkulation vilket laktat mätningen gav ytterligare bevis för. Operationen pågick i fem timmar vilket troligen bidrog till den kraftiga laktatacidosen. I efterhand kan man säga att det var fel att söva den här patienten och man borde försökt att stabilisera hästen med vätsketerapi innan operationen, alternativt avlivat den.

Korrelation mellan base excess, AG, SIG och laktat

Resultaten från den här studien tyder på att strong ion gap (SIG) är den bästa metoden för att uppskatta plasmalaktatkoncentrationen ($r^2 = 0,83$), följt av AG ($r^2 = 0,77$) och base excess ($r^2 = 0,68$). Orsaken till att SIG är en mer tillförlitlig metod i den här studien är troligen för att den tar hänsyn till koncentrationen av icke flyktiga svaga syror dvs plasmaproteiner. Vid beräkning av AG (Jones, 1990) samt vid beräkning av base excess antas däremot plasmakoncentrationen av icke flyktiga svaga syror vara konstant (Constable, 1997). Plasmaproteinkoncentrationen varierade kraftigt mellan kolikpatienterna, med en spridning på 20 g/L till 78 g/L jämfört med 40 g/L till 64 g/L hos de friska hästarna (tabell 3). Det är således viktigt att ta hänsyn till proteinkoncentrationen vid bedömning av syra-basbalans hos dessa patienter. Hos individer där proteinnivåerna inte avviker från det normala är däremot anion gap en lika bra metod som strong ion gap och lättare att använda (Constable, Hinchcliff & Muir, 1998). Kolikhästarna som inkluderats i studien har drabbats både av hyperproteinemi och hypoproteinemi. Hypoproteinemi kan förklaras av övervätskning och/eller läckage av proteiner via tarmen vid exempelvis allvarliga tarmskador (Corley & Marr, 1998). Hyperproteinemi kan uppkomma vid dehydrering.

En tidigare studie har studerat korrelationen mellan laktat och AG respektive laktat och SIG hos häst (Constable, Hinchcliff & Muir, 1998). I den studien var korrelationen mycket stark i båda jämförelserna med $r^2 > 0,9$. Där användes dock bara friska hästar och man kan förutsätta att inga betydande variationer i plasmaproteinnivåer förelåg. Gossett, Cleghorn & Martin (1987) jämförde korrelationen mellan AG och laktat på sjuka hästar och kom fram till $r^2 = 0,82$, där laktat utgjorde 82 % av anion gap medan 18 % var andra anjoner. Gossett et al., 1987 undersökte även vilka andra joner utöver laktat som bidrar till ett ökat anion gap, men inget entydigt svar kunde ges. Man undersökte förekomst av pyruvat, acetoacetat, 3- hydroxybutyrat, serumalbumin och fosfat, men ingen av dessa gav något signifikant bidrag till anion gap i den studien. Således finns det troligen en andel ej definierade anjoner som påverkar AG även hos hästar. I Gossetts studie var det endast en häst som hade avvikande proteinnivåer, medan spridningen i plasmaproteinnivåer hos kolikhästarna i den aktuella studien var betydande. Således kan man anta att variationerna i totalprotein bidrog till den sämre korrelationen mellan laktat och anion gap i den här studien.

Ytterligare en aspekt som måste beaktas är att cirka hälften av våra prover är tagna under anestesi. Fosfat och kreatinin nivåerna i serum stiger under narkos (Johnson et al., 1978), vilket skulle kunna bidra till avvikande värden på AG och SIG. Detsamma skulle kunna gälla för hästarna i den här studien och kan eventuellt förklara en sämre korrelation mellan laktat och AG hos sövda hästar jämfört med tidigare studier utförda på icke sövda hästar.

Medelvärde för AG i den här studien blev $19,5 \pm 3,3$ mEq/L hos de friska hästarna vilket avviker från tidigare publicerade referensvärden på 6,6 - 14,7 mEq/L (Shull, 1978). Medelvärdena för SIG stämmer också dåligt med andra publicerade referensvärden, $-10,7 \pm 3,2$ i den här studien jämfört med -2 till $+6$ (Constable, Hinchcliff & Muir, 1998). Dessa olikheter kan delvis förklaras med skillnader i analysmetoder för olika laboratorier (Constable, Hinchcliff & Muir,

1998). Som exempel kan ges att hästarna i den här studien har låga plasmaproteinvärden. Medelvärdet hos kontrollhästarna innan anestesi var 55 g/L och referensvärdet hos Inst. för klinisk kemi, SLU är 55 till 74 g/L. Förklaringen till de låga värdena är okänd men de resulterar i ett lågt värde på A_{tot} och således ett lågt värde på strong ion gap.

Sammanfattning

Tio kolikhästar och sju friska kontrollhästar inkluderades i en prospektiv studie för att studera syra-basrubbingar hos kolikhästar. Traditionella syra-basanalyser och laktatmätningar användes för att utvärdera prognos och studera förändringar före, under och efter anestesi. Strong ion gap jämfördes med anion gap och base excess som metoder för att uppskatta plasmalaktat.

Sju kolikhästar överlevde, två avlivades och en dog efter bukoperationerna. Stora skillnader i plasmalaktatnivåer sågs mellan överlevande och icke överlevande kolikhästar före operation. Hästar med plasmalaktatvärden ≤ 5 mmol/l överlevde och hästar med plasmalaktat ≥ 13 mmol/l överlevde inte. Inga markanta skillnader mellan de två grupperna med avseende på pH och base excess sågs, varför laktat bedömdes vara den mest tillförlitliga prognostiska indikatorn. Under anestesi sjönk pH värdena hos samtliga kolikhästar, medan pH låg på en jämn nivå hos de friska hästarna. Sänkningen i pH hos kolikhästarna berodde sannolikt på att den respiratoriska kompensationen reducerades under narkosen. Laktat värdena steg generellt hos kolikhästarna sannolikt pga narkosmedlens cirkulationsnedsättande effekter samt hypoperfusion och bristande preoperativ vätsketerapi.

Strong ion gap var den mest korrekta metoden, av de tre jämförda, för att uppskatta laktat hos hästar med gastrointestinala störningar ($r^2 = 0,83$), följt av anion gap ($r^2 = 0,77$) respektive ($r^2 = 0,68$).

Referenser

- Argenzio, R. A., Southworth, M. & Stevens, C.E. 1974. Sites of organic acid production and absorption in the equine gastrointestinal tract. *Am J Physiol* 226, 1043-1050.
- Bristol, D.G. 1982. The anion gap as a prognostic indicator in horses with abdominal pain. *JAVMA* 18, 63-65.
- Corley, K.T.T. & Marr, C.M. 1998. Pathophysiology, assessment and treatment of acid-base disturbances in the horse. *Equine veterinary education* 10, 5, 255-265.
- Carson, G.P. 1997. Fluid, electrolyte, and acid-base balance. *Clinical Biochemistry of Domestic animals*, 5th Ed. Academic Press, London, 485-513.
- Constable, P. D. 1999. Clinical assessment of acid-base status – strong ion difference theory. *The veterinary clinics of North America. Equine practice* 15, 491-514.
- Constable, P.D. 1997. A simplified strong ion model for acid-base equilibria: application to horse plasma. *J Applied Physiol* 83, 297-311.
- Constable, P.D., Streeter, R.N., Koenig, G.J., Perkins, N.R., Gohar, H.M. & Morin, D.E. 1997. Determinants and utility of the anion gap in predicting hyperlactemia in cattle. *J Vet Intern Med* 11, 71-79.
- Constable, P.D., Hinchcliff, K.W. & Muir, W.W. 1998. Comparison of anion gap and strong ion gap as predictor of unmeasured strong ion concentration in plasma and serum from horses. *Am J Vet Res* 59, 7, 881-887.
- Donawick, W. J., Ramberg, C. F., Paul, S. R. & Hiza, M. A. 1975. The diagnostic and prognostic value lactate determination in horses with acute abdominal crisis. *J S Afr Vet Ass* 46, 127.
- Gabow, P.A., Kaehny, W.D., Fennessey, P.V., Goodman, S.I., Gross, P.A., Schrier, R.W. 1980. Diagnostic importance of an increased serum anion gap. *New engl J med* 303, 854-858.
- Gossett, K.A. & French, D.D. 1983. Effect of age on anion gap in clinically normal Quarter horses. *Am J Vet Res* 44, 9, 1744-1745.
- Gossett, K.A., Cleghorn, B. & Martin, G. S. 1987. Correlation between anion gap, blood L-lactate concentration and survival in horses with metabolic acidosis. *Equine Vet J* 19, 29-30.
- Gossett, K.A., Cleghorn, B.S., Adams, R., Church, G.E., McCoy, D.J., Carakostas, M. C. & Flory, W. 1987. Contribution of whole blood L-lactate, pyruvate, D-lactate, acetoacetate, and 3-hydroxybutyrate concentrations to the plasma anion gap in horses with intestinal disorders. *Am J Vet Res* 48, 72-75.
- Grulke, S., Olle, E., Detilleux, J., Gangl, M., Caudron, I. & Serteyn, D. 2001. Determination of a gravity and chock score for prognosis in equine colic. *J Vet Med* 48, 465-473.
- Guyton, A. C. & Hall, J. E. 1997. Human Physiology and mechanisms of disease, 6th ed. USA: W. B. Saunders.
- Hasselbalch, K. A. 1916. Die Berechnung der wasserstoffzahl des blutes auf der freien und gebundenen kohlenstoffsäure desselben, und die sauerstoffbindung des blutes als funktion der wasserstoffzahl. *Biochemische Zeitschrift* 78, 112-144.
- Henderson, L.J. 1908. The theory of neutrality regulation in the animal organism. *Am J Physiol* 21, 427-428.

- Iberti, T.J., Leibowitz, A.B., Papadakos, P.J. & Fischer, E.P. 1990. Low sensitivity of the anion gap as a screen to detect hyperlactemia in critically ill patients. *Crit Care Med* 18, 275-277.
- Kalsbeek, H. C. 1975. Indications for surgical intervention in equine colic. *J S Afr Vet Ass* 46, 101-105.
- Lumb & Jones. 1996. *Veterinary Anesthesia*, 3:rd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins.
- Jones, N.L. 1990. A quantitative physicochemical approach to acid-base physiology. *Clin biochem* 23, 189-195.
- Johnson, B.D., Heath R.B., Bowman B., Philips, R.W., Rich, L.D. & Woss, J.L. 1978. Serum chemistry changes in horses during anesthesia: A pilot study investigating the possible causes of postanesthetic myositis in horses. *J of equine medicine and surgery* 2, 3, 109-123.
- Johnson, P. J. 1995. Electrolyte and acid-base disturbances in the horse. *The veterinary clinics of North America. Equine practice* 11, 491-514.
- Moore, J.N., Owen, R.R. & Lumsden, J.H. 1976. Clinical evaluation of blood lactate levels in equine colic. *Equine vet J* 8, 49-54.
- Nappert G. & Johnson P.J. 2001. Determination of the acid-base status in 50 horses admitted with colic between December 1998 and May 1999. *Can Vet J* 42, 703-707.
- Oh, M.S. & Carroll, H.J. 1977. The anion gap. *New engl J med* 297, 814-817.
- Parry, B.W., Anderson, G.A., & Gay, C.C. 1983. Prognosis in equine colic: a study of individual variables used in case assessment. *Equine vet J* 15, 337-344.
- Reeves, M.J., Curtis, C.R., Salman, M.D., & Hilbert, B.J. 1989. Prognosis in equine colic patients using multivariable analysis. *Can J Vet Res* 53, 87-94.
- Rose, R. & Hodgson, D. 1999. *Manual of equine practice*. 2:nd edition. Philadelphia: W. B. Saunders Company.
- Siggaard-Andersen, O. 1963. The acid-base status of the blood. *Scand J Clin Lab Invest* 15 (Suppl 70), 1-134.
- Stämpfli, H.R., Misiaszek, S., Lumsden, J.H., Carson, G.P. & Heigenhauser, J.F. 1999. Weak acid-concentration A_{tot} and dissociation constant K_a of plasma proteins in racehorses. *Equine vet J*, Suppl 30, 438-442.
- Shull, R.M. 1978. The value of anion gap and osmolal gap determination in veterinary medicine. *Vet clin pathol* 7, 12-14.
- Svensen, C.K., Hjortkjaer R. K. & Hesselholt, M. 1979. Colic in the horse. *Nord Vet Med* 31 (Suppl 1), 1-32.
- Thoefner, M.B., Ersboll, A.K. & Hesselholt, M. 2000. Prognostic indicators in a Danish hospital-based population of colic horses. *Equine vet J* (Suppl 32), 11-18.
- Van der Linden, M. A., Laffont C. M. & Sloet van Oldrutitenborgh-Oosterbaan, M. M. 2003. Prognosis in medical and surgical colic. *J Vet Intern Med* 17, 343-348.
- Van Slyke, D. D. 1921. Studies of acidosis: XVII The normal and abnormal variations in the acid-base balance of the blood. *J biol Chem* 48, 153-176.

Analysutrustningsföretag:

¹ Radiometer, Köpenhamn, Danmark

² Hoffmann-Laroch, Basel, Schweiz

³ Analox LTD, London, UK

⁴ Krüss optronic, Tyskland

Tack

Ett stort tack till mina engagerade handledare, Johan Bröjer och Anna Edner för all hjälp och inspiration. Tack också till personal och djursjukvårdare på hästkliniken, SLU. Ett speciellt tack till jag ge till mina huskompisar Anna och Ylva på Kungsängens gård som har piggat upp när den gått tungt. Slutligen vill jag tacka min familj för allt stöd under studietiden.

