

ECHILIBRUL ACIDO-BAZIC (I)

Dr. Adrian Roșca

Conform definiției dicționarului *Merriam-Webster* reprezintă nivelul de echilibru care se stabilește între activitatea donatorilor de H^+ și acceptorilor de H^+ aparținând sistemelor tampon sanguine, având ca și consecință menținerea în condiții normale a pH-ului sangelui arterial în intervalul 7.35-7.45.

Conform teoriei *Brønsted & Lowry* de la începutul secolului, *acizii* reprezintă substanțele care cedează protoni (H^+), acidifiind și scăzând pH-ul mediului în care se găsesc, iar *bazele* reprezintă substanțele capabile de a accepta protoni, alcalinizând și crescând pH-ul mediului respectiv.

Conform teoriei *Sørensen* tot de la începutul secolului, *pH-ul* unui mediu reprezintă „potențialul hidrogeni” („puterea hidrogenului”) sau „activitatea protonilor”, legată de concentrația „ H^+ ” din acel mediu.

Constanta de disociere (K) a unei substanțe reprezintă raportul dintre anionii și cationii rezultați în urma procesului de disociere și substanța de proveniență (nedisociată).

O substanță *acidă (AH)* prin disociere furnizează H^+ (proton) și A^- (anion, sau *bază conjugată* a acidului). A^- este o *bază* deoarece poate accepta H^+ și reface substanța acidă de proveniență ($AH \rightleftharpoons H^+ + A^-$).

Acizii puternici (HCl , H_2SO_4) disociază intens (până la 100%), acizii slabi (acid lactic, H_2CO_3) disociază puțin. Apa disociază foarte puțin, este neutră și are caracter amfoter (în mediu bazic se comportă ca acid, iar în mediu acid se comportă ca o bază).

Conform *ecuației Henderson*: $[H^+] = K \cdot [AH] / [A^-]$ (1)

pH-ul reprezintă așa cum s-a arătat „activitatea protonilor” și se poate scrie ca logaritmul negativ al concentrației molare a ionilor H^+ :

$$pH = -\log [H^+] = \log (1/[H^+]) \quad (2)$$

Prin coroborarea celor două ecuații (1 și 2) se obține *ecuația Henderson-Hasselbalch*:

$$pH = pK + \log ([A^-] / [AH]) = pK + \log ([BAZĂ] / [ACID])$$

pK - logaritmul constantei de disociere (= const)

In vitro, la t° standard ($25^\circ C$) pentru apă distilată: $[H^+] = [HO^-] = 10^{-7}$ mol/l \Rightarrow $pH = -\log 10^{-7} \Rightarrow pH = 7$ (neutr).

In vivo, datorită t° mai mari ($37^\circ C$), dar și datorită prezentei solvitilor, apă ionizează mai mult, astfel $[H^+] = 10^{-6.8}$ mol/l \Rightarrow $pH = 6.8$, aproape identic cu valoarea pH-ului intracelular (organismul prezervă neutralitatea intracelulară).

pH-ul plasmatic este ușor alcalin, fiind adaptat agresiunii predominente acide la care este expus constant organismul (prin aport exogen alimentar sau producție endogenă - metabolică de acizi). pH-ul diverselor alte lichide biologice variază larg (salivar 5-7.8, suc gastric 1-6, bila 6-8, LCR \approx 7.32, urinar 4.5-8.2 etc).

pH-ul plasmatic poate varia între 7.35-7.45, cu cel mult 0.1 unități între cele două valori extreme ale intervalului de normalitate, aceasta ilustrând că este un parametru al homeostaziei mediului intern strict controlat.

Termenii de „acidemie”, „alcalemie” fac referire la *variația pH-ului* sanguin. Unii dintre clinicieni restrâng această variație la intervalul valorilor normale, alții o extind și în afara domeniului valorilor fiziologice. Termenii de „acidoză” sau „alcaloza” se referă însă la *procesul sau condiția patologică care a condus* la modificările de pH, deci înțeleg *cauza* „acidemiei” sau „alcalinemiei”. În practică, de multe ori cei doi termeni sunt superpozabili. Există însă o situație particulară, în care diferențierea devine relevantă și necesară, atunci când cele două dezechilibre AB („acidoză” și

„alcaloza”) coexista. In aceasta situatie pH-ul poate reveni in limite normale (stare de izohidrie), poate ramane scazut (acidemie), sau crescut (alcalinemie), in functie de magnitudinea celor doua procese opozante simultane (acidoza, respectiv alcaloza).

Dezechilibrul acido-bazic poate atinge uneori cote dramatice. Se considera ca variatia pH-lui intre 6.8 si 7.8 (cu aproximatie) inca este compatibila cu supravietuirea. Daca insa injuria acida/alcalina persista si pH-ul depaseste aceste limite, atunci cu mare probabilitate anomalia AB va conduce la un deznodamant nefavorabil (coma si ulterior exitus).

Variatii fiziologice ale pH-lui plasmatic

- Ritmul circadian: CO_2 acumulat pe timpul noptii datorita hipoventilatiei se hidrateaza si formeaza H_2CO_3 , care disociaza $\Rightarrow \uparrow[\text{H}^+] \Rightarrow \downarrow\text{pH}$;
- Vârsta: nou-nascutii si copii - predomina procesele anabolice $\Rightarrow \uparrow\text{pH}$; la varstnici predomina procesele catabolice $\Rightarrow \downarrow\text{pH}$;
- Fazele digestiei: digestia gastrica - eliberarea H^+ in stomac $\Rightarrow \uparrow\text{pH}$ sanguin; digestia intestinala - eliberarea in lumenul intestinal a HCO_3^- $\Rightarrow \downarrow\text{pH}$ sanguin;
- Altitudinea: $\downarrow\text{O}_2$ (hipoxie) \Rightarrow Hiperventilatie $\Rightarrow \uparrow$ pierderile pulmonare de $\text{CO}_2 \Rightarrow \downarrow\text{CO}_2$ plasmatic si deci $\downarrow[\text{H}^+] \Rightarrow \uparrow\text{pH}$;
- Variatii termice: $\uparrow t^\circ \Rightarrow \downarrow\text{pH}$ si invers.

Tipuri, surse si cai de eliminare ale acizilor si bazelor

Acizii volatili se refera in speță la acidul carbonic, care se afla in echilibru permanent cu dioxidul de carbon dizolvat (in cantitati mici, acetona poate fi considerata de asemenea un acid volatil). Provin din dieta si metabolismul aerob al carbohidratilor si grasimilor si sunt indepartati prin ventilatie (reprezinta calea majoră a eliminarii rapide si eficiente a aciditatii carbonice plasmatic).

Acizii ficși (non volatili) provin de asemenea din dieta si metabolism (proteic: aminoacizi, acid uric, fosforic, sulfuric; glucidic: acid piruvic, succinic, lactic; lipidic: acizi grasi, cetoacizi - acetona atunci cand este prezenta in cantitati mari, acidul acetoacetic, acidul beta-hidroxi-butiric etc). Sunt indepartati majoritar prin excretie renala.

Principala baza (fixa) din organism este bicarbonatul, adusa prin dieta sau produsa in urma proceselor metabolice (hepatice - din citrat; la nivelul celulei tubulare renale - din glutamina etc). Nivelul bicarbonatului plasmatic nu este reglat direct prin ventilatie (intrucat nu este o baza volatila), ci doar indirect, prin generarea acidului carbonic in urma interventiei sistemelor tampon noncarbonice. Acidul carbonic la randul lui pune in libertate prin deshidratare CO_2 , a carui concentratie plasmatica poate fi ajustata prin mecanism ventilator (proces detaliat in sectiunile urmatoare). Practic, se admite ca nivelul bicarbonatului plasmatic este controlat doar renal, fiind economisit la nivel tubular (in acidoze), sau eliminat atunci cand este in exces (in alcaloze).

Sisteme majore de aparare impotriva agresiunii acido-bazice

1. Sistemele tampon (ST) (chimice) - reprezinta prima linie de actiune, ce intervine practic instantaneu (secunde sau fractiuni de secunda). Sunt clasificate in ST sanguine (plasmatic si eritrocitare), interstitiale (include si ST al limfei) si intracelulare. ST intracelular se prezinta ca o exceptie privind timpul de interventie impotriva agresiunii AB, manifestand o latentă in a atinge eficienta maxima (ore).

2. Aparatul respirator - reprezinta a doua linie de actiune (necesita un interval de timp mai mare pentru a corecta anomalile AB - minute, dar poate face fata unui dezechilibru AB mai amplu, comparativ cu ST chimice).

3. Rinichiul - reprezinta a treia linie de lupta impotriva agresiunii AB, cu cea mai mare eficienta, dar si cea mai mare latentă (ore-zile).

Diverse alte organe si sisteme sunt implicate de asemenea, in paralel in controlul EAB (sistemul muscular, sistemul osos, tractul gastrointestinal, ficatul, pancreasul, pielea etc). La nivel celular mecanismul de „transmineralizare” joaca un rol deosebit de important in ajustarea pH-lui de

la nivel extracelular. Toate aceste cai suplimentare de control a EAB enumerate mai sus vor fi discutate in detaliu intr-un capitol urmat.

ST acido-bazice (chimice) reprezinta cupluri de substante formate dintr-un acid slab si sarea lui cu o baza puternica (puternic dissociabila) si care se opun variatiilor pH-lui (un ex. de ST este cel al „bicarbonatilor”: $\text{H}_2\text{CO}_3 + \text{Na}^+ \text{HCO}_3^-$).

Beneficiile ST chimice: 1. intervin prompt; 2. schimba un acid tare cu unul mai slab (sau o bază tare cu una mai slabă) = efectul de „tamponare” => in final pH-ul mediului va mai ↑ (respectiv va mai ↓) => variatiile inițiale de pH sunt minimizate.

Dezavantajele ST chimice: 1. nu previn modificarile pH-lui, altfel nu ar mai exista dezechilibre AB manifeste; 2. nu indeparteaza excesul de H^+ din organism, ci doar il fixeaza tranzitor si atenuaza astfel injuria acida; 3. se „consume” in reactiile de tamponare (↓concentratia unuia dintre membrii perechii ST si ↑concentratia celuilalt membru al ST).

Luand ca exemplu interactiunea ST plasmatic al bicarbonatilor cu un acid mai puternic decat acidul carbonic (acidul lactic), reactia de „tamponare” va consuma componenta bazica a ST (bicarbonatul) si va conduce la formarea lactatului de sodiu si a acidului carbonic. In mod normal lactatul este in mod majoritar metabolizat la nivel hepatic (70%), puțin (25%) in tesuturile bogate in mitocondrii (cardiomiocite, celula tubulara renala etc), iar restul 5% din cantitatea totala este excretat la nivel renal. Acidul carbonic care se formeaza este un acid mai slab decat acidul lactic, pH-ul final al solutiei devine mai putin acid, atingandu-se astfel scopul reactiei de „tamponare”. H_2CO_3 in continuare se va deshidrata, furnizand CO_2 , care va fi eliminat pulmonar (prin intensificarea ventilatiei). Prin urmare, consecutiv procesului de „tamponare” concentratia unui component al ST va creste tranzitor (H_2CO_3), iar concentratia celuilalt component va scadea proportional (NaHCO_3). Asa cum s-a aratat anterior concentratia H_2CO_3 ($[\text{H}_2\text{CO}_3]$) poate fi readusa la normal prin eliminarea pulmonara a excesului de CO_2 , in timp ce $[\text{NaHCO}_3]$ se va normaliza prin economisirea HCO_3^- la nivel renal. In final, prin cele doua mecanisme ST este refacut complet.

In mod invers, atunci cand ST plasmatic al bicarbonatilor se confrunta cu o agresiune alcalină (ex. NaOH , o baza mai puternica decat bicarbonatul) atunci se va consuma componenta acida a ST (H_2CO_3). Va rezulta din reactia de „tamponare” o baza mai slaba ($\text{Na}^+\text{HCO}_3^-$) si apa (neutra), iar pH-ul solutiei va deveni mai putin alcalin. Excesul de HCO_3^- produs in reactie va fi eliminat la nivel renal, in timp ce deficitul de H_2CO_3 va fi corectat prin scaderea eliminarii CO_2 la nivel pulmonar (hipoventilatie). Astfel, in final concentratiile ambelor componente ale ST revin la normal.

Clasificare ST chimice in functie de eficienta include urmatoarele criterii:

1. „pK-ul” ST: cu cat pK-ul ST este mai apropiat de pH-ul mediului, cu atat ↑ eficacitatea ST;
2. Valoarea cantitativa a ST: cu cat ST are o concentratie mai ↑, cu atat este mai eficient;
3. Valoarea raportului concentratiilor celor doi membri ai cuplului ST (bază/acid): cu cat este mai apropiat de valoarea 1, cu atat ↑ eficacitatea ST;
4. Masa moleculara: cu cat este mai ↑, cu atat ↑ puterea ST.

Clasificare ST chimice in functie de distributia in organism include urmatoarele categorii:

- A. Sanguine
 - a. Plasmatice
 - b. Eritrocitare
- B. Interstitiale
- C. Intracelulare

Categoriile A. si B. pot fi compuse intr-una singura - *ST Extracelular*, care insa include si *ST urinar*.

A. ST Sanguine

- a. ST Plasmatice cuprind: 1. ST al Bicarbonatilor
- 2. ST al Fosfatilor

3. ST al Proteinelor

1. ST al Bicarbonatilor plasmatici ($\text{H}_2\text{CO}_3 + \text{NaHCO}_3$) este cel mai important ST plasmatic (extracelular). Asigura aproximativ 35% din capacitatea totala de tamponare a sangelui integral si mai mult de 75% din cea a plasmei, pentru acizi noncarbonici. Are cea mai mare concentratie plasmatica (25 mEq/l), o masa moleculara mare, $\text{pK} = 6.1$, iar valoarea raportului baza/acid = 20/1.

$$\text{pH} = \text{pK} + \log (\text{Baza/Acid}), \text{pH} = 6.1 + \log (20/1) = 6.1 + 1.3 = 7.40 \text{ (neutru)}$$

Dioxidul de carbon dizolvat in plasma prin hidratare genereaza acidul carbonic (reactie reversibila), iar acesta la randul lui disociaza in proton si anionul bicarbonic (reactie reversibila). Gradul de disociere al acidului carbonic (acid slab) este mai mic decat al acizilor tari (ex. acid clorhidric).

Cea mai mare calitate a ST al „bicarbonatilor” comparativ cu alte ST, este insa faptul ca nivelul plasmatic al ambelor componente ale acestuia poate fi ajustat prin mecanisme de reglare eficiente (asa cum s-a aratat, concentratia CO_2 plasmatic, aflata in echilibru cu cea a H_2CO_3 plasmatic, este controlata ventilator; iar concentratia plasmatica a HCO_3^- este controlata prin mecanismele de economisire sau eliminare de la nivel tubular renal).

2. ST al Fosfatilor plasmatici ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 + \text{Na}_2\text{HPO}_4$) are o importanta redusa, datorita concentratiei plasmatice f. mici (2mEq/l). Are un $\text{pK} = 6.8$, ceea ce face ca acest ST sa fie mai eficient din acest punct de vedere decat ST al bicarbonatilor (este mai apropiat de valoarea pH-lui plasmatic). Valoarea *pK-lui* confera importanta ST al fosfatilor la nivel intracelular (unde pH-ul este aproape similar cu acesta), sau in urina, al carei pH este mai acid decat cel plasmatic.

3. ST al Proteinelor plasmatice (Proteină · H^+ + Proteinat de Na) are o importanta redusa (7% din capacitatea totala de tamponare a sangelui integral; 10% din cea a plasmei). Proteinele au un caracter amfoter, adica in mediu acid se comporta ca baze, iar in mediu alcalin ca acizi. Albuminele sunt principalele proteine plasmatice care disociaza. Concentratia plasmatica a acestui ST este redusa (16 mEq/l), *pK-ul* este variabil (in medie 7.5 datorita contributiei majore a histidinei), valoarea raportului „baza/acid” = 1/1.

A. ST Sanguine

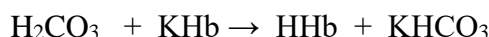
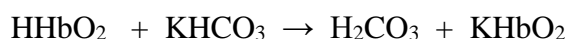
- b. ST Eritrocitare includ:
1. ST al Bicarbonatilor;
 2. ST al Fosfatilor
 3. ST al Hemoglobinatilor

1. ST al Bicarbonatilor eritrocitari ($\text{H}_2\text{CO}_3 + \text{KHCO}_3$) reprezinta aproximativ 18% din capacitatea totala de tamponare a sangelui integral. Acest ST are o concentratie eritrocitara de 15 mEq/l si are un rol important in tamponarea dezechilibrelor AB metabolice (ex. exces de acizi noncarbonici).

2. ST al Fosfatilor eritrocitari ($\text{KH}_2\text{PO}_4 + \text{K}_2\text{HPO}_4$) are o concentratie si o importanta redusa comparativ cu ST al hemoglobinei sau al bicarbonatilor eritrocitari.

3. ST al Hemoglobinei [$\text{HHb} + \text{KHb}$ (1) si $\text{HHbO}_2 + \text{KHbO}_2$ (2)] reprezinta principalul ST nonbicarbonic al sangelui (aproximativ 35% din capacitatea totala de tamponare a sangelui integral). Datorita difuziunii rapide a CO_2 prin membrana eritrocitara, acest ST are un rol important in „tamponarea” aciditatii extracelulare. Primul ST (1) are un $\text{pK} = 7.4$ si un rol mai important la nivelul capilarului sistemic, al doilea (2) are un $\text{pK} = 6.5$ si un rol mai important la nivelul capilarului pulmonar, participand la *fenomenul de membrana Hamburger*, respectiv *fenomenul de membrana Hamburger „inversat”*. ST al hemoglobinatilor are o concentratie 25-27 mEq/l, o masa moleculara mare si este de 10 ori mai activ decat ST al proteinelor plasmatice.

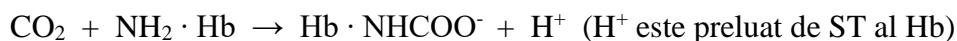
Ex. de tamponari implicand cele 2 ST ale Hemoglobinei (din care rezulta un acid mai slab):



Efectul modificarii pH-ului si presiunii partiale a CO₂ in sange (PCO₂) asupra afinitatii Hb pentru O₂

- ↑[H⁺] in sange => protonarea reziduurilor histidinice si grupărilor N-terminale ale Hb => ↑proportia punctilor saline => tensionarea, stabilizarea Hb (deoxiHb, Hb redusa) cu modificarea conformatiei tetramerice a Hb => ↓afinitatii Hb pentru O₂ => ↑cantitatii de O₂ disponibil pentru tesuturile sistemice avide, care îl reclamă.

- ↑PCO₂ in sange => fixare semnificativa doar pe cele 4 grupari "amino" terminale ale lanturilor globinice, sau pe reziduurile de valina => formarea carbaminHb => ↑ și mai mult proportia punctilor saline => ↓afinitatii Hb pentru O₂ => ↑cantitatii de O₂ disponibil pentru tesuturi.



Efectul Bohr

- *capilar sistemic*: ↑PCO₂ si/sau ↓pH-ului in sânge => ↑tendinta de formare a Hb·CO₂ si de tamponare a H⁺ de catre ST al Hb (→ deoxi-Hb) => ↓afinitatea Hb pentru O₂, ↓continutului in O₂ al sângelui;
- *capilar pulmonar*: ↓PCO₂ si/sau ↑pH-ului in sânge => ↓procesul de tamponare a Hb si de formare a carbamatilor (→ oxi-Hb) => ↑afinitatea Hb pentru O₂, ↑continutul in O₂ al sângelui.

Deviatia curbei de disociere a oxi-Hb: ↑PCO₂ la pH constant, normal (hipercapnia izohidrica), sau ↓pH la PCO₂ constant, normal (acidoza metabolica) => deviatia la dreapta a curbei.

Efectul Haldane

- *capilar pulmonar*: ↑presiunii partiale a O₂ in sânge (PO₂) => ↑afinitatea si legarea O₂ de Hb (→ oxi-Hb) => ↑eliberarii H⁺ de catre Hb, ↓tendinta de a forma Hb·CO₂ => ↑concentratia eritrocitara a CO₂, care va trece apoi din sange → alveole => ↓continutul in CO₂ al sângelui;
- *capilar sistemic*: ↓PO₂ din sange (↓afinitatea Hb pentru O₂, ↑eliberarea acestuia cu formarea deoxi-Hb, dar si preluarea lui continua de catre țesuturile avide de O₂) → prin mecanisme inverse decat cele de mai sus => ↑continutului in CO₂ al sângelui.

Deviatia „curbei de disociere” a CO₂: punctul „ \bar{v} ” corespunde unei PO₂ = 40 mmHg (saturatia in O₂ = S.O₂ = 75%) si PCO₂ = 46 mmHg in sangele venos; punctul „a” corespunde unei PO₂ = 100 mmHg (S.O₂ = 97.5%) si PCO₂ = 40 mmHg in sangele arterial; la nivelul *capilarului pulmonar* prin „arterializarea” sângelui (trecerea din punctul „ \bar{v} ” in punctul „a”), ↑PO₂ in sange determina ↓PCO₂ si ↓continutului total in CO₂ al sângelui; invers, la nivelul *capilarului sistemic* prin diminuarea cantitatii de O₂ din sange (trecerea din punctul „a” in punctul „ \bar{v} ”), ↓PO₂ conduce la ↑PCO₂ si ↑continutului total in CO₂ al sângelui.

Cele 2 efecte (*Bohr* si *Haldane*) pot fi ilustrate sugestiv abordand cele doua fenomene cheie care au loc in hematiile de la nivelul capilarului sistemic - *fen. Hamburger* (*fen. migrării Cl⁻*), sau de la nivelul capilarului pulmonar - *fen. Hamburger „inversat”*. Aceste doua fenomene pun in evidenta interrelatia existenta intre principalele 3 sisteme tampon eritrocitare (al bicarbonatilor si cele 2 ale hemoglobinei). La nivelul *capilarului sistemic* se desfasoara sinteza intra-eritrocitara de HCO₃⁻, in timp ce la nivelul *capilarului pulmonar* are loc sinteza intraeritrocitara de H₂CO₃, care prin deshidratare furnizeaza CO₂ (v. schema).

Transportul CO₂ in sânge

- sub formă de *Bicarbonat* (K⁺ HCO₃⁻, Na⁺HCO₃⁻) in procent de 69% (64% + 5%, in eritrocite + plasmă);
- sub formă de *CarbaminHb* (Hb · CO₂) in eritrocite - majoritar si mult mai putin sub forma de *Prot · CO₂* - in plasma, in procent total de 21% (21% + < 1%, in eritrocite + plasmă);
- sub formă *dizolvată* in procent de 10% (4% + 6%, in eritrocite + plasmă).

Forma dizolvata a CO_2 este in echilibru cu H_2CO_3 (reactie reversibila, catalizata de anhidraza carbonica (AC) (la nivel eritrocitar, pulmonar, renal etc), o enzima care poate creste viteza de reactie x 5000 ori). In lipsa AC (in plasmă) reactia decurge lent. O data generat, H_2CO_3 disociaza rapid in H^+ si HCO_3^- .

B. ST Interstitiale

1. ST al Bicarbonaților
2. ST al Fosfaților

1. ST al Bicarbonaților Interstitiați ($\text{H}_2\text{CO}_3 + \text{NaHCO}_3$) are rol important in tamponarea acizilor noncarbonici (volumul lichidului interstitial = x 3 volumul plasmatic => capacitatea totala de tamponare a acestora este consistent crescuta la nivel interstitial, comparativ cu sectorul sanguin). Concentratia ST al bicarbonatilor interstitiați este similara sau puțin ↑ fata de cea plasmatica (27 mEq/l).

2. ST al Fosfaților Interstitiați ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 + \text{Na}_2\text{HPO}_4$) are un rol minor, datorita concentratiei reduse in comparatie cu ST al bicarbonatilor ($\approx 2\text{mEq/l}$).

C. ST Intracelulare

1. ST al Bicarbonaților
2. ST al Fosfaților
2. ST al Proteinelor

1. ST al Bicarbonaților Intracelulari ($\text{H}_2\text{CO}_3 + \text{KHCO}_3$) are un rol important in tamponarea acizilor noncarbonici. Prezinta o concentratie redusa (ex. 12 mEq/l la nivelul miocitelor skeletice si cardiomiocitelor).

2. ST al Fosfaților Intracelulari ($\text{KH}_2\text{PO}_4 + \text{K}_2\text{HPO}_4$) prezinta un rol foarte important la acest nivel, poate la fel de important cum este cel al Bicarbonaților in plasma. Are o concentratie mult mai mare aici fata de sectorul plasmatic, iar valoarea pK (6.8) este optima, foarte apropiata de cea a pH-lui intracelular.

3. ST al Proteinelor Intracelulare (Proteină · H^+ + Proteinat de K) joaca de asemenea un rol foarte important la acest nivel. Are o concentratie mare, deoarece proteinele au in sectorul intracelular o concentratie maxima. Prezinta un $pK \approx 7.4$ (pentru cele mai multe tipuri de ST proteice) si o valoare a raportului „baza/acid” = 1.

Sistemele tampon Intracelulare

- reprezinta 60-70% din capacitatea tampon totala (chimica) a organismului.
- actioneaza foarte lent (ore); exceptie: ST eritrocitare, daca vom considera aceste ST ca fiind „intracelulare” → au un timp de reactie foarte scurt datorita difuziunii rapide a CO_2 prin membrana eritrocitara.
- pH extracel > pH intracel → ionii pozitivi (H^+) tind sa difuzeze incet prin membrana celulara datorita schimbului de H^+ , HCO_3^- , CO_2 , ST intracelulare au rol in atenuarea dezechilibrelor AB de la nivel extracelular (“preiau” si “reflecta” modificarile extracelulare ale pH-lui).

Principiul izohidriei

Toate sistemele tampon dintr-un compartiment sunt expuse in mod uniform agresiunii AB, raspund in functie de *constanta de disociere* (K) a perechii ST si de *raportul* $[\text{acid}]/[\text{baza}]$, se consuma proportional si se refac in lant dupa injuria AB, fiind in echilibru unele cu celelalte („coalitia” si „regenerarea” ST). Astfel, prin aplicarea acestui principiu, daca intr-un mediu cu mai multe ST se vor determina parametrii unuia dintre ele, atunci se va putea calcula cu usurinta statusul oricarui alt ST dintre cele ramase. In clinica, se determina uzual „pH-ul”, „ PCO_2 ” si „ $[\text{HCO}_3^-]$ ” pentru ST al „bicarbonatilor” plasmatici, acest lucru fiind suficient atat pentru aprecierea dezechilibrului AB al pacientului, cat si pentru determinarea statusului oricarui alt ST din compartimentul plasmatic. Calculand raportul „ $[\text{acid}]/[\text{baza}]$ ” actual (asa cum se prezinta el in acel

moment la pacientul respectiv) pentru ST al „bicarbonatilor” plasmatici, cunoscand constantele de disociere (K) ale ST componente si aplicand legea actiunii maselor pentru $[H^+]$ din mediul respectiv, se poate determina rapid raportul „[acid]/[baza]” pentru oricare alt ST:

$$[H^+] = K \cdot [AH]/[A^-] = K \cdot [\text{acid}]/[\text{baza}] \\ = K_1 \cdot [H_2CO_3]/[HCO_3^-] = K_2 \cdot [H_2PO_4^-]/[HPO_4^{2-}] = K_3 \cdot [\text{Proteină} \cdot H^+]/[\text{Proteinat}^-]$$

Concluzii - ST in general

- ST ale Carbonatilor si Hemoglobinei = cele mai eficiente din organism (ST al Hb poate chiar „mai eficiente”, pentru ca furnizeaza si Bicarbonat).
 - ST al Bicarbonatilor are cea mai mare concentratie de la nivel extracelular.
 - ST al Proteinelor are cea mai mare concentratie la nivel intracelular.
 - ST ale Proteinelor si Fosfatilor sunt cele mai importante ST intracelulare.
 - ST Extracelulare → au in componenta lor predominant ioni de sodiu; ST Intracelulare → au in componenta lor predominant ioni de potasiu.
- Anemia => ↓capacitatea tampon, deoarece ↓incarcarea cu Hb a hematiei, deci astfel se pierde contributia unuia dintre cele mai importante ST din organism.

Aparatul respirator reprezinta a doua linie importanta de aparare impotriva agresiunii acido-bazice.

- Plamanul dezvolta o putere tampon de pana la de 2 ori mai mare decat cea a tuturor ST chimice extracelulare insumate.
- ↑PCO₂, ↓pH => Hiperventilatie, iar ↓PCO₂, ↑pH, => Hipoventilatie - prin ↑, respectiv ↓ amplitudinii (A) si/sau frecventei respiratorii (f). Variatia PO₂ poate de asemenea conduce la modificari ventilatorii (ex. ↓PO₂ => Hiperventilatie).
- Totusi variatia presiunii partiale a O₂ in sange (notata „PO₂”, „P.O₂”) trebuie sa fie mai mare decat variatia presiunii partiale a CO₂ (notata „PCO₂”, „P.CO₂”), pentru a obtine acelasi raspuns ventilator. Spre exemplu, pentru dublarea ventilatiei este suficienta o variatie mica a P.CO₂, de doar 5 mmHg (de la 40 mmHg la 45 mmHg), comparativ cu variatia P.O₂ care trebuie sa fie consistenta, de aproape 50% (de la 95 mmHg la 47 mmHg).
- Hipercapnia izohidrica (↑P.CO₂, pH = constant, normal) determina un raspuns ventilator rapid, in timp ce acidoza metabolica (↓pH, P.CO₂ = constant, normal) unul lent.

Particularitatile de mai sus provin din „sensibilitatea” diferita a chemoreceptorilor la actiunea celor trei stimuli (P.CO₂, pH, P.O₂):

1. Variatia tuturor celor trei parametri (pH, P.CO₂, P.O₂) stimuleaza chemoreceptorii periferici (glomusul carotidian si aortic), desi acestia sunt mai sensibili la hipoxemie (↓P.O₂).

2. Chemoreceptorii centrali (medulla oblongata) sunt stimulati de variatia P.CO₂, fiind deci sensibili la hipercapnie (↑P.CO₂), dar nu sunt influentati de variatiile P.O₂. Modificarile pH-lui plasmatic pot influenta activitatea chemoreceptorilor centrali, dar tardiv si intr-o masura mult mai mica. Ventilatia indusa de stimularea chemoreceptorilor centrali se coreleaza de fapt strict cu pH-ul fluidului extracelular cerebral (fluidul cerebrospinal - FCS) din jurul acestor receptori. Explicatia acestui comportament particular al chemoreceptorilor centrali rezida in faptul ca bariera hematoencefalica este foarte slab permeabila pentru H⁺ si pentru HCO₃⁻, dar permeabila pentru CO₂, care trece cu mare usurinta din sange in FCS. Aici se hidrateaza sub actiunea anhidrazei carbonice, genereaza H₂CO₃, care disociind pune in libertate H⁺, care mai departe va stimula chemoreceptorii centrali. Acidoza metabolica (↓pH, P.CO₂ = normal) influenteaza cu mult mai putin si tardiv pH-ul FCS si deci raspunsul ventilator, comparativ cu acidoza respiratorie (↓pH, ↑P.CO₂).

Rinichii reprezinta cea de-a treia linie majora de aparare impotriva agresiunii acido-bazice. ST chimice discutate anterior intervin rapid, dar se consuma la fel de repede si corijeaza doar temporar anomalia A/B. Plamanul intervine destul de repede, dar are o capacitate oscilanta, limitata

de tamponare a agresiunii A/B. Spre deosebire de aceste doua sisteme, rinichii au o latentă mai mare (cateva zile uneori), dar și eficacitate sporită, conducând în final nu doar la „compensarea” dezechilibrului AB (readucerea pH-ului la normal), ci la „corectarea” acestuia („normalizarea” raportului „baza/acid”). Desigur, rinichiul nu mai este operant atunci când dezechilibrul AB este generat de o patologie renală. Rinichii furnizează calea primară de epurare a acizilor nonvolatili rezultati zilnic din metabolism (alți acizi decât H_2CO_3) și care practic nu sunt îndepărtați de către plămân (decat indirect și într-o mică măsură prin gener. H_2CO_3 , în urma acț. ST chimice noncarb.).

În timp ce numitorul din ecuația Henderson-Hasselbalch = [ACIDUL] este reglat pulmonar prin ajustarea ventilației, numărătorul = [BAZA] este reglat la nivel renal. Există în acest sens două mecanisme care se desfășoară simultan la nivelul celulei epiteliale tubulare (depinzând în mod esențial unul de celălalt):

1. *Reabsorbția HCO_3^-* , filtrat la nivel glomerular;

2. *Secretia de H^+* .

De asemenea, în condițiile existenței unui deficit de baze, sau a unui exces de acizi, sau chiar pentru eliminarea acidității provenind din producția zilnică de acizi nonvolatili, are loc:

3. *Sinteza „de novo” a HCO_3^- (cu eliminarea concomitentă, în raport stoichiometric a H^+)* la nivelul celulei epiteliale tubulare.

Pentru reabsorbția unui ion de HCO_3^- , în mod obligatoriu, la schimb este necesară secreția unui ion H^+ în lumenul tubular („titrarea” celor 2 substanțe).

Corectia anomaliilor AB are la bază tocmai „titrarea incompletă” a celor doi ioni, favorizând eliminarea în urină a uneia sau altuia, în funcție de tipul de dezechilibru AB (acidoză, sau alcaloză).

Mecanismele de corectie în *Acidoză* sunt:

- Reabsorbția completă a HCO_3^- și generarea unui „nou” HCO_3^- ;
- Excreția concomitentă a excesului de H^+ în urină prin intermediul ST al fosfatilor și NH_3 .

Mecanisme de corectie în *Alcaloză* (metabolica) sunt:

- Limitarea reabsorbției excesului de HCO_3^- (și deci în paralel limitarea eliminării H^+).

1, 2. *Reabsorbția HCO_3^- (Secretia H^+)* la nivelul celulei epiteliale tubulare renale

a. La nivelul tubului proximal, segmentului ascendent gros al ansei Henle (AH) și porțiunii inițiale a tubului distal se reabsoarbează aproximativ 95% din HCO_3^- filtrat glomerular. Următoarea secvență de procese are loc: CO_2 sintetizat la nivelul celulei tubulare, sau pătruns prin difuziune din interstitiu se hidratează (în prezența anhidrazei carbonice) și formează H_2CO_3 ; acesta disociază, iar H^+ rezultat pătrunde în celulă, la schimb cu Na^+ care intră, având la bază un mecanism pasiv de transport membranar („antiporterul” sau schimbătorul ionic H^+/Na^+ , care funcționează pe baza gradientului de concentrație al Na^+ , furnizat de către ATP-aza Na^+/K^+ - un mecanism activ de schimb localizat la polul bazolateral al celulei tubulare); H^+ din lumenul tubular, împreună cu HCO_3^- filtrat regenerează H_2CO_3 , care în prezența AC prezente la polul luminal al celulei tubulare, se deshidratează, CO_2 rezultat difuzând rapid în celulă epitelială tubulară, unde reia circuitul deja prezentat; HCO_3^- produs în urma disocierii H_2CO_3 în celulă tubulară, iese în interstitiu la polul bazolateral, fie utilizând un „symporter” sau „cotransporter” (HCO_3^-/Na^+ , prezent la nivelul tubului proximal), fie utilizând un schimbător ionic - „antiporter” (HCO_3^-/Cl^- , localizat în porțiunea finală a tubului proximal, segmentul ascendent gros al AH, precum și în tubii și ducturile colectoare).

b. La nivelul porțiunii finale a tubului distal, precum și în tubul colector (celulele epiteliale tubulare intercalare tip A) se reabsoarbează restul de 5% din cantitatea de HCO_3^- care a fost filtrat glomerular. Secvența proceselor care au loc este similară cu cea descrisă anterior, cu precizarea că transportul HCO_3^- către interstitiu la polul bazolateral al celulei tubulare se realizează doar prin intermediul „antiporterului” HCO_3^-/Cl^- , iar mecanismul de transport al H^+ în lumenul tubular este de această dată *activ* (ATP-aza H^+). Activitatea acestei pompe electrogenice poate fi ajustată în funcție de nivelul de secreție al Aldosteronului. Chiar dacă secreția H^+ la acest nivel al nefronului

inregistreaza doar 5% din total, mecanismul descris mai sus este foarte important, contribuind la acidifierea maximala a urinii finale din tubii colectori, prin excretia H^+ liber (pH-ul urinar poate cobori chiar pana la limita inferioara fiziologica de 4.5).

La nivelul celulelor epiteliale tubulare intercalare tip B exista si posibilitatea ca HCO_3^- sa fie transportat pasiv in lumenul tubular, proces mediat de „antiporterul” HCO_3^-/Cl^- existent la polul luminal al celulei. Acest mecanism este util in alcalozele metabolice, cand excesul de bicarbonat trebuie indepartat.

Precizari de ordin general referitoare la reabsorbția HCO_3^- (secretia H^+):

- Ioni HCO_3^- se filtreaza si apoi se reabsorb complet la nivel tubular;
- Polul luminal al celulei tubulare este practic impermeabil pentru HCO_3^- , „reabsorbția” HCO_3^- este de fapt reprezentata de formarea intratubulara a CO_2 din HCO_3^- , difuziunea lui in celula epiteliala tubulara si generarea la acest nivel a HCO_3^- ;
- Fiecare ion de HCO_3^- reabsorbit (transportat mai departe in interstitiu, iar de aici in sangele capilarului peritubular), provine intotdeauna dintr-un ion de HCO_3^- filtrat la nivel glomerular;
- Prin reabsorbția HCO_3^- (cantitate crescuta ≈ 4320 mEq/zi), rinichiul conserva cel mai important ST extracelular (plasmatic);
- Ioni H^+ nu se filtreaza, dar se secreta. Intratubular pot urma 3 cai:
 - 1) se combina cu HCO_3^- si genereaza H_2CO_3 ;
 - 2) interactioneaza cu alte ST urinare foarte eficiente (al fosfatilor, al NH_3);
 - 3) raman liberi in urina in cantitati mici, generand „aciditatea urinara”.
- Rata secretiei $H^+ \approx 4400$ mEq/zi, din care contributia acizilor nonvolatili este 80-100 mEq/zi.

3. Sinteza „de novo” a HCO_3^- (Secretia in paralel a H^+) la nivelul celulei epiteliale tubulare

Concentratia H^+ liber din tubii colectori este limitata la 0.03 mEq/l, corespunzand unui pH acid maximal de 4.5 (limita inferioara a pH-lui urinar ce poate fi normal atinsa). Deci intr-un litru de urina nu se pot regasi in mod fiziologic mai mult de 0.03 mEq de aciditate libera (H^+ liber). Totusi, zilnic organismul produce o cantitate de aproximativ 80-100 mEq de acizi nonvolatili care trebuie eliminati renal, ceea ce ar necesita, utilizand mecanismele de secretie a H^+ descrise mai sus, o diureza de 2667-3300l. Uneori, cantitatea de acizi nonvolatili care trebuie eliminata zilnic poate creste si pana la 500 mEq. Cu atat mai mult in aceasta situatie, este necesara prezenta unor mecanisme suplimentare de secretie a aciditatii, precum si de captare a H^+ liber din lumenul tubular (avand in vedere ca buna functionare a majoritatii mecanismelor de transport ionic si a reactiilor de la nivelul celulei epiteliale tubulare este conditionata de respectarea limitei de aciditate urinara de 4.5). In acest scop sunt prezente la nivelul nefronului doua mecanisme foarte eficiente de excretie a „aciditatii” din tubi („ST al fosfatilor” si „ST al amoniacului”). Alte ST urinare (ex. al uratilor, citratilor, creatininei, sulfatilor etc) au o eficienta mult mai redusa comparativ cu primele si din acest motiv nu vor fi detaliate. In paralel, prin generarea „de novo” a HCO_3^- la nivelul celulei tubulare, rinichiul contracareaza si mai mult aciditatea provenind din productia endogena zilnica de acizi nonvolatili, sau indusa de acidoza.

ST al Fosfatilor urinari (Aciditatea titrabilă) ($NaH_2PO_4 + Na_2HPO_4$)

- Termenul de „Aciditate titrabilă” se refera la NaH_2PO_4 , acidul slab din urina rezultat in urma fixarii H^+ secretat de tubi si care poate fi masurat prin titrarea urinii cu NaOH, până la atingerea pH-lui de 7.4. Desi exista si alti anioni noncarbonici care pot „sechestra” H^+ si-l pot elimina prin urina finala, contributia lor efectiva la valoarea „aciditatii titrabile” este foarte mica. NH_4^+ nu poate fi titrat cu NaOH.

- ST al fosfatilor urinari este mai eficient decat ST al fosfatilor extracelulari plasmatici sau interstitiali, pentru ca este mai concentrat (apa se reabsoarba mai mult, comparativ cu fosfatii) si

pentru ca $pK = 6.8$ este mai apropiat de valoarea pH-lui mediului urinar.

- O mare parte din fosfatul filtrat glomerular este reabsorbit.
- Tubul proximal este portiunea din nefron unde se genereaza majoritatea „aciditatii titrabile”.
- Beneficiu: pentru fiecare ion H^+ tamponat in tubi de ST al fosfatilor, un ion HCO_3^- este sintetizat „de novo” in celula epiteliala tubulara si trece in plasma.

a. La nivelul tubului proximal mecanismul de sinteza „de novo” a HCO_3^- (respectiv de secretie a excesului H^+) este: CO_2 in cantitati excesive de la nivelul interstitiului renal (in echilibru cu CO_2 din sangele capilarului peritubular) va difuza in celula epiteliala tubulara, unde va genera cantitati mari de H_2CO_3 , care va disocia; H^+ rezultat va trece pasiv in lumenul tubular, unde se va combina cu componenta bazica a ST al fosfatilor (Na_2HPO_4), formand NaH_2PO_4 si sub aceasta forma H^+ va fi eliminat din organism. La fiecare ciclu de secretie tubulara a H^+ , un ion de HCO_3^- se va sintetiza „de novo” la nivel celular si va trece in interstitiu, iar de aici in sangele capilarului peritubular (mecanismele de transport membranar sunt similare celor deja prezentate).

b. La nivelul portiunii finale a tubului distal si in tubul colector mecanismul de sinteza „de novo” a HCO_3^- (respectiv de secretie a excesului H^+) este similar celui descris in sectiunile anterioare, la fel si mecanismul „tamponarii” H^+ in lumenul tubular de catre ST al fosfatilor urinari.

ST al Amoniacului urinar ($NH_4^+ + NH_3$)

- In mod obisnuit, acest ST contribuie la excretarea de catre rinichi a 75% din „aciditatea noncarbonica” (restul de 25% se realizeaza prin intermediul „aciditatii titrabile”).
- Este mai bine reprezentat cantitativ decat ST al fosfatilor, dar $pK = 9.2$.
- NH_4^+ este sintetizat din glutamina majoritar in celulele tubului proximal (si intr-o mai mica masura in celulele segmentului ascendent gros al AH si in tubul distal).
- Membrana luminala a celulelor tubului colector este foarte putin permeabila pentru NH_4^+ .
- Beneficiu: pentru fiecare ion H^+ secretat intratubular, un ion HCO_3^- este sintetizat „de novo” in celula epiteliala tubulara si va trece in plasmă.
- Reprezinta mecanismul principal de excretie a „aciditatii” si de sinteza a bicarbonatului in acidoza cronică.

a. La nivelul tubului proximal mecanismul de sinteza „de novo” a HCO_3^- (respectiv de secretie a excesului H^+) este urmatorul: glutamina (sintetizata la nivel hepatic, cerebral) o data ajunsa in celula epiteliala tubulara este metabolizata, conducand in final la formarea a 2 ioni HCO_3^- care vor trece in interstitiu (iar ulterior in plasma) si 2 ioni amoniu (NH_4^+) (amonioogeneza); acestia din urma vor fi transportati in lumenul tubular la schimb cu Na^+ , folosind un mecanism pasiv („antiporterul” NH_4^+/Na^+ , care functionaza pe baza gradientului de concentratie al Na^+ , furnizat de catre ATP-aza Na^+/K^+ de la polul bazolateral al celulei tubulare).

NH_4^+ din lumenul tubular este preluat de fluxul intraductal si o mica parte din el va ajunge in tubul colector, restul insa se va reabsorbi la nivelul segmentului ascendent gros al AH (utilizand „cotransporterul” $Na^+/K^+/Cl^-$ si canalul de K^+ , prin substituirea K^+). In celula tubulara, NH_4^+ va disocia, iar NH_3 rezultat va trece apoi in interstiul renal, unde impreuna cu H^+ va reface NH_4^+ . NH_4^+ interstitial are 3 posibilitati: 1. va fi „spalat” (va trece in sangele peritubular) si va ajunge la nivelul ficatului, unde poate intra in procesul de detoxifiere hepatica; 2. va disocia in interstitiu, eliberand NH_3 , care la randul sau va difuza in celula epit. tubulara si apoi in lumenul tubului prox. distal, segmentului desc. al ansei Henle si ductului colector; 3. va intra ca atare in cel. tubulara a ductului colector medular, utilizand ATP-aza Na^+/K^+ (prin substituirea K^+), aici va disocia, iar NH_3 rezultat va trece in lumenul tubular. H^+ de la nivelul tubului prox. distal, segm. desc. al ansei Henle si ductului colector se va combina cu NH_3 si va forma NH_4^+ . Sub forma NH_4^+ , aciditatea urinara (H^+) de la nivelul tubilor colectori se va elimina din organism, asa cum se va arata in continuare.

b. La nivelul tubului colector mecanismul de sinteza „de novo” a HCO_3^- (respectiv de secretie a excesului H^+) este: H_2CO_3 nou sintetizat in celula tubulara din excesul de CO_2 , va disocia generand HCO_3^- (care trece in interstitiu si apoi in plasma) si H^+ , care va fi secretat in lumenul tubular prin

intermediul ATP-azei H^+ . Aici va „titra” NH_3 , difuzat din interstiul renal si celula epiteliala tubulara. NH_4^+ rezultat va forma impreuna cu Cl^- sarea cuaternară de amoniu $[NH_4^+]Cl^-$. Ionul amoniu este lipofob si nedifuzibil la nivelul tubului colector, deci se va elimina din organism o data cu urina finală, constituind o alta cale, chiar mai importanta decat cea a ST al fosfatilor, de a „sechestra” H^+ si de a indeparta excesul de aciditate urinară.