

ECHILIBRUL ACIDO-BAZIC (I)

Dr. Adrian Roșca

Conform definiției dictionarului *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 hidrogenic” („puterea hidrogenului”) sau „activitatea protonilor”, dependentă de concentrația „ H^+ ” din acel mediu ($pH = -\log_{10} [H^+]$).

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 *baza* conjugată a acidului). A^- este o *baza* 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 apa distilată: $[H^+] = [HO^-] = 10^{-7}$ mol/l \Rightarrow $pH = -\log 10^{-7} \Rightarrow pH = 7$ (neutru).

In vivo, datorită t° mai mari ($37^\circ C$), dar și datorită prezenței solvitilor, apa ionizează mai mult, astfel $[H^+] = 10^{-6.8}$ mol/l \Rightarrow $pH = 6.8$, aproape identic cu valoarea pH-ului intracelular (organismul prezerva 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). pH-ul diverselor alte lichide biologice variază larg (salivar 5-7.8, suc gastric 0.7-6, bila 6-8, LCR \approx 7.3, urinar 4.4-8.2 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 „*alcaloză*” se referă însă la *procesul sau condiția patologică care a condus* la modificările de pH, deci țintesc *cauza* „acidemiei” sau „alcalemiei”. 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 fi scazut (acidemie), sau crescut (alcalemie), 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 $\text{HCO}_3^- \Rightarrow \downarrow\text{pH}$ 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 oxidarea metab. a carbohidratilor, grasimilor, a-acizilor si sunt indepartati prin ventilatie (reprezinta calea majoră a elim. rapide a aciditatii carbonice plasmatice).

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 (aprox. 70 mEq/zi, sau 70 mmol/zi).

Principala baza (fixa) din organism este bicarbonatul, adusa prin dieta sau produsa in urma proceselor metabolice (ex. oxidarea a-acizilor organici - aspartat, glutamat, sau a anionilor organici - lactat, acetat etc). Bicarbonatul plasmatic nu este eliminat ca atare prin ventilatie (intrucat nu este o baza volatila), dar prin reactia lui cu sistemele tampon nonbicarbonice, se genereaza CO_2 , care poate fi indepartat la nivel pulmonar. Practic, se admite ca nivelul bicarbonatul plasmatic este controlat doar renal, fiind economisit (in acidoze), sau eliminat atunci cand este in exces (in alcaloze).

Sisteme majore de aparare impotriva agresiunii acido-bazice

1. Sistemele tampon (ST) (chimice) - sunt substante care consuma sau genereaza reversibil $[\text{H}^+]$ si reprezinta prima linie de actiune in confruntarea cu agresiunea acida sau bazica. Intervin practic instantaneu (secunde sau fractiuni de secunda). Sunt clasificate in ST sanguine (plasmatice si eritrocitare), interstitiale (include si ST al limfei) si intracelulare. ST intracelular se prezinta ca o exceptie privind timpul de interventie in agresiunea 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 urmatoar.

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” => variatiile inițiale de pH sunt minimizezate.

Dezavantajele ST chimice: 1. nu previn modificarile pH-lui, doar le minimizeaza, 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 (\downarrow concentratia unuia dintre membrii perechii ST si \uparrow 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 tesaturile bogate in mitocondrii (cardiomioците, 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 puțin 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). Așa cum s-a aratat anterior concentratia acidului carbonic ($[\text{H}_2\text{CO}_3]$) 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 alcalina (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 puțin 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 \uparrow eficacitatea ST;
2. Valoarea cantitativa a ST: cu cat ST are o concentratie mai \uparrow , 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 \uparrow eficacitatea ST;
4. Masa moleculara: cu cat este mai \uparrow , cu atat \uparrow puterea ST.

Clasificare ST chimice in functie de distributia lor 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 inasa 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 „noncarbonice”, este insa faptul ca este un ST „deschis” - ambele componente ale acestuia (CO_2 sau HCO_3^-) pot fi indepartate din organism, atunci cand sunt in exces. Asa cum s-a aratat anterior, concentratia CO_2 plasmatic (strans legata de cea a H_2CO_3) este controlata de nivelul ventilatiei pulmonare, iar concentratia plasmatica a HCO_3^- prin gradul de economisire sau eliminare a acestuia la nivel 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 eficace 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 are aproape aceeasi valoare), sau in urina, al carei pH este mai acid decat cel plasmatic.

3. ST al Proteinelor plasmatic (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 plasmatic 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

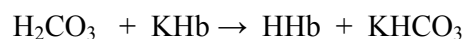
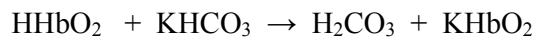
- b. ST Eritrocitare includ:
1. ST al Bicarbonatilor;
 2. ST al Fosfatilor;
 3. ST al Hemoglobinei.

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 (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 hemoglobinei are o concentratie 25-27 mEq/l, o masa moleculara mare si este de 10 ori mai activ decat ST al proteinelor plasmatic.

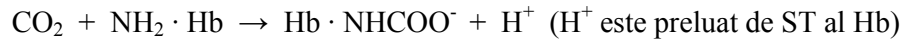
Urmatoarele constituie modele de tamponare implicand cele 2 ST ale Hemoglobinei:



Efectul modificării pH-ului și presiunii parțiale a CO₂ în sânge (PCO₂) asupra afinității Hb pentru O₂

- ↑[H⁺] în sânge => protonarea reziduurilor histidinice și grupărilor N-terminale ale Hb => ↑proportia punctilor saline => tensionarea, stabilizarea Hb (deoxiHb, Hb redusă) cu modificarea conformației tetramerice a Hb => ↓afinității Hb pentru O₂ => ↑cantității de O₂ disponibil pentru țesuturile sistemice care îl reclamă.

- ↑PCO₂ în sânge => fixare semnificativă doar pe cele 4 grupări "amino" terminale ale lanțurilor globinice, sau pe reziduurile de valină => formarea carbaminHb => ↑și mai mult proporția punctilor saline => ↓afinității Hb pentru O₂ => ↑cantității de O₂ disponibil pentru țesuturi.



Efectul Bohr

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

Deviația curbei de disociere a oxi-Hb: ↑PCO₂ la pH constant, normal (hipercapnia izohidrică), sau ↓pH la PCO₂ constant, normal (acidoză metabolică) => deviația la dreapta a curbei.

Efectul Haldane

- *capilar pulmonar*: ↑presiunii parțiale a O₂ în sânge (PO₂) => ↑afinitatea și legarea O₂ de Hb (→ oxi-Hb) => ↑eliberării H⁺ de către Hb, ↓tendința de a forma Hb·CO₂ => ↑concentrația eritrocitară a CO₂, care va trece apoi din sânge → alveole => ↓continutul în CO₂ al sângelui;
- *capilar sistemic*: ↓PO₂ din sânge (↓afinitatea Hb pentru O₂, ↑eliberarea acestuia cu formarea deoxi-Hb, dar și preluarea lui continuă de către țesuturile avidă de O₂) → prin mecanisme inverse decât cele de mai sus => ↑continutul în CO₂ al sângelui.

Deviația „curbei de disociere” a CO₂: punctul „ \bar{v} ” corespunde unei PO₂ = 40 mmHg (saturatia în O₂ = S.O₂ = 75%) și PCO₂ = 46 mmHg în sângele venos; punctul „a” corespunde unei PO₂ = 100 mmHg (S.O₂ = 97.5%) și PCO₂ = 40 mmHg în sângele arterial; la nivelul *capilarului pulmonar* prin „arterializarea” sângelui (trecerea din punctul „ \bar{v} ” în punctul „a”), ↑PO₂ în sânge determină ↓PCO₂ și ↓continutul total în CO₂ al sângelui; invers, la nivelul *capilarului sistemic* prin diminuarea cantității de O₂ din sânge (trecerea din punctul „a” în punctul „ \bar{v} ”), ↓PO₂ conduce la ↑PCO₂ și ↑continutul total în CO₂ al sângelui.

Cele 2 efecte (*Bohr* și *Haldane*) pot fi ilustrate de cele două fenomene cheie care au loc în hematiile de la nivelul capilarului sistemic - *fen. Hamburger* (*fen. migrării Cl*), sau de la nivelul capilarului pulmonar - *fen. Hamburger „inversat”*. Aceste două fenomene pun în evidență interrelația existentă între principalele 3 sisteme tampon eritrocitare (al bicarbonaților și cele 2 ale hemoglobinei). La nivelul *capilarului sistemic* se desfășoară sinteza intra-eritrocitară de HCO₃⁻, în timp ce la nivelul *capilarului pulmonar* are loc sinteza intraeritrocitară de H₂CO₃, care prin deshidratare furnizează CO₂ (v. schema).

Transportul CO₂ în sânge

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

1. ST al Bicarbonaților
2. ST al Fosfaților

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

2. ST al Fosfaților Interstițiali ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 + \text{Na}_2\text{HPO}_4$) 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 $\cdot \text{H}^+$ + Proteinat de K) joaca de asemenea un rol foarte important. Are o concentratie mare, deoarece proteinele au o concentratie maxima in sectorul intracelular. 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 totala tampon (chimica) a organismului;
- actioneaza foarte lent (ore); exceptie: ST eritrocitar, daca se considera acest ST ca fiind „intracelular” \rightarrow are un timp de reactie foarte scurt datorita difuziunii rapide a CO_2 prin membrana eritrocitara;
- pH extracel $>$ pH intracel \rightarrow 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 uniform agresiunii AB, desi 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 (principiul „coalitiei” si „regenerarii” 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 plasmatic:

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

Concluzii - ST

- ST ale Carbonatilor si Hemoglobinei = cele mai eficace din organism (ST al Hb poate chiar „mai eficace”, pentru ca furnizeaza si Bicarbonat).
 - ST al Bicarbonatilor are cea mai mare concentratie 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 tamponare, 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 tamponare 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 asemena 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 parametrii (pH, P.CO₂, P.O₂) stimuleaza chemoreceptorii periferici (glomusul carotidian si aortic), desi acestia sunt mai sensibili la hipoxemie (↓P.O₂).

2. Chemoreceptorii centrali (bulb ventro-lateral etc) sunt stimulati de variatia P.CO₂, fiind deci sensibili la hipercapnie (↑P.CO₂) si 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, 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 si eficacitate sporita, conducand in final nu doar la „compensarea” dezechilibrului AB (readucerea pH-lui la normal), ci si la „corectarea” acestuia („normalizarea” componentelor raportului „baza/acid”). Desigur, rinichiul nu mai este operant atunci cand dezechilibrul AB este generat de o patologie renala. Rinichii furnizeaza calea primara de epurare a acizilor nonvolatili rezultati zilnic din aport si metabolism (alti acizi decat H_2CO_3) si care practic nu sunt indepartati de catre plămân (decat indirect si intr-o mică masură, prin interacțiunea cu ST al carbonatilor, ce va conduce la generarea de H_2CO_3 si deci de CO_2).

In timp ce numitorul din ecuatia Henderson-Hasselbalch = [ACIDUL] este reglat pulmonar prin ajustarea ventilatiei, numaratorul = [BAZA] este reglat la nivel renal. Exista in acest sens doua mecanisme care se desfasoara simultan la nivelul celulei epiteliale tubulare (depinzand in mod esential unul de celalalt):

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

2. *Secretia in paralel a H^+* , necesar recuperarii (reabsorbției) HCO_3^- filtrat;

De asemenea, in conditiile existentei unui deficit de baze, sau a unui exces de acizi, sau chiar pentru eliminarea aciditatii provenind din productia zilnica de acizi nonvolatili, are loc:

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

Pentru reabsorbția unui ion de HCO_3^- , in mod obligatoriu, la schimb este necesara secretia unui ion H^+ in lumenul tubular („titrarea” celor 2 substante).

Corectia anomaliei AB are la baza „titrarea incompleta” a celor doi ioni, favorizand eliminarea in urină a unuia sau altuia, in functie de tipul de dezechilibru AB (acidoza, sau alcaloza).

Mecanismele de corectie in *Acidoza* sunt:

- Reabsorbția completa a HCO_3^- filtrat;

- Secretia excesului de H^+ in urina si generarea „de novo” a HCO_3^- , prin intermediul ST al fosfatilor si NH_3 .

Mecanisme de corectie in *Alcaloza* sunt:

- Diminuarea secretiei H^+ in urina si a generarii „de novo” a HCO_3^- ;

- Excesul de HCO_3^- nu va fi reabsorbit.

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

- Ionii HCO_3^- se filtreaza si apoi se reabsorb complet (>99.9%) 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);

- Ionii H^+ nu se filtreaza, dar se secreta. Intratubular pot urma 3 cai:

1) se combina cu HCO_3^- (interacț. cu ST al bicarbonatilor tubulari) si gener. H_2CO_3 ;

2) interactioneaza cu alte ST urinare foarte eficiente (al fosfatilor, al NH_3);

3) raman liberi in urină in cantitati mici, generand „aciditatea urinara”.

- Rata secretiei $H^+ \approx 4390$ mEq/zi, din care contributia acizilor nonvolatili este ≈ 70 mEq/l/zi.

1, 2. Reabsorbția HCO_3^- filtrat (Secretia in paralel a H^+) la nivelul cel. epit. tubulare renale

a. La nivelul tubului proximal, segmentului ascendent gros al ansei Henle (AH) si porțiunii inițiale a tubului distal se reabsoarbe aproximativ 95% din HCO_3^- filtrat glomerular. Urmatoarea secventa de procese are loc: CO_2 sintetizat la nivelul celulei tubulare, sau patruns prin difuziune din

interstitiu se hidrateaza (in prezenta anhidrazei carbonice) si formeaza H_2CO_3 ; acesta disociaza, iar H^+ rezultat paraseste celula, la schimb cu Na^+ care intra, avand la baza un mecanism pasiv de transport membranar („antiporterul” sau schimbatorul ionic H^+/Na^+ , care functionaza pe baza gradientului de concentratie al Na^+ , furnizat de catre ATP-aza Na^+/K^+ - un mecanism activ de schimb localizat la polul bazolateral al celulei tubulare); H^+ din lumenul tubular, impreuna cu HCO_3^- filtrat regenereaza H_2CO_3 , care in prezenta AC prezente la polul luminal al celulei tubulare, se deshidrateaza, CO_2 rezultat difuzand rapid in celula epiteliata tubulara, unde reia circuitul deja prezentat; HCO_3^- produs in urma disocierii H_2CO_3 in celula tubulara, iese in interstitiu la polul bazolateral, fie utilizand un „symporter” sau „cotransporter” (HCO_3^-/Na^+ , prezent la nivelul tubului proximal), fie utilizand un schimbator ionic - „antiporter” (HCO_3^-/Cl^- , localizat in portiunea finala a tubului proximal, segmentul ascendent gros al AH, precum si in tubii si ducturile colectoare).

b. La nivelul portiunii finale a tubului distal, precum si in tubul colector (celulele epiteliale tubulare intercalate tip α) se reabsoarbe restul de 5% din cantitatea de HCO_3^- care a fost filtrat glomerular. Secventa proceselor care au loc este similara cu cea descrisa anterior, cu precizarea ca transportul HCO_3^- catre interstitiu la polul bazolateral al celulei tubulare se realizeaza prin intermediul „antiporterului” HCO_3^-/Cl^- , iar mecanismul de transport al H^+ in lumenul tubular este *activ* (ATP-aza H^+). Activitatea acestei pompe electrogenice poate fi ajustata in functie de nivelul de secretie al aldosteronului, sau poate fi influentata de dezechilibrele acido-bazice (acidoza/alcaloza).

Alcaloza metabolica cu durata de cateva zile poate conduce la secretia pasiva a HCO_3^- in lumenul tubilor colector, proces mediat de „antiporterul” HCO_3^-/Cl^- la nivelul polului luminal al celulelor epiteliale intercalate tip β si ATP-aza H^+ la nivelul polului bazolateral celular.

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

Concentratia H^+ liber din tubii colector este limitata la 0.03 mEq/l, corespunzand unui pH acid maximal de 4.4 (limita inferioara a pH-lui urinar ce poate fi normal atinsa - pentru o buna functionare a majoritatii mecanismelor de transport ionic si a reactiilor de la nivelul celulei epiteliale tubulare). 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 fiziologic o cantitate de aproximativ 70 mEq de acizi nonvolatili care trebuie eliminati renal, ceea ce ar necesita, utilizand mecanismele de secretie a H^+ descrise mai sus, o diureza de aprox. 2333l. Uneori, cantitatea de acizi nonvolatili care trebuie eliminata zilnic poate creste si pana la 500 mEq (in acidoze). Deci este necesara prezenta unor cai de epurare a „aciditatii nonvolatile”, care sa realizeze pe de-o parte secretia H^+ in lumenul tubular si producerea in paralel „de novo” a HCO_3^- in celula epiteliata (care ulterior va trece in plasma), iar pe de alta parte sa capteze majoritatea H^+ din lumenul tubular (si astfel sa ramana putin „ H^+ liber” intratubular), nelasand sa coboare pH-ul urinar sub 4.4. Doua sisteme tampon sunt foarte eficiente pentru „excretia de acid” (indepartarea H^+ din tubi la exterior) - „ST al fosfatilor” si „ST al amoniacului”. Alte ST urinare (ex. al creatininei, uratiilor, citratilor, sulfatilor, lactatilor, piruvatilor etc) au o eficienta redusa comparativ cu primele si din acest motiv nu vor fi detaliate. In paralel cu secretia H^+ , prin generarea „de novo” a HCO_3^- la nivelul celulei tubulare, rinichiul contracareaza si mai mult aciditatea provenind din productia zilnica de acizi nonvolatili, sau determinata 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 se filtreaza si pot „sechestra” si elimina H^+ din organism prin urina finala (ex. creatinina, uratii), contributia lor efectiva la valoarea „aciditatii titrabile” este 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 reabsoarbe mai mult, comparativ cu fosfatii) si pentru ca $pK = 6.8$ este mai apropiat de valoarea pH-lui mediului urinar.

- Majoritatea fosfatului filtrat glomerular este reabsorbit (tubul proximal).
- 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 60% din „aciditatea noncarbonica” (restul de 40% 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 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^+ sau NH_4^+ 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); NH_4^+ din citosol are doua posibilitati: 1. disociaza in NH_3 si H^+ , primul difuzeaza apoi rapid in lumenul tubular, iar ultimul trece in lumen prin intermediul ATP-azei H^+ sau schimbatorul ionic H^+/Na^+ ; in lumenul tubului proximal NH_3 impreuna cu H^+ secretat astfel va reface NH_4^+ ; 2. va fi transportat direct in lumenul tubular la schimb cu Na^+ , prin intermediul „antiporterului” H^+/Na^+ (NH_4^+ ia locul H^+); antiporterul 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 subtire si gros (mai ales) al AH (utilizand la polul apical tubular „cotransporterul” $Na^+/K^+/2Cl^-$, respectiv canalul de K^+ , prin substituirea K^+). In celula tubulara, fie NH_4^+ va disocia, iar NH_3 rezultat va difuza apoi prin polul bazolateral al celulei catre interstițiul medular (unde impreuna cu H^+ va reface NH_4^+), fie NH_4^+ va trece direct prin polul bazolateral al celulei in interstitiu, utilizand calea schimbatorului ionic H^+/Na^+ (prin substituirea H^+).

NH_4^+ interstitial medular are 3 posibilitati: 1) va fi „spalat” (va trece in sangele peritubular) si va ajunge la nivelul ficatului, unde poate intra in procesul de generare a ureei (proces consumator de HCO_3^-) sau de generare a glutamatului; 2) va disocia in interstitiu, eliberand NH_3 , care la randul său va difuza in celula epit. tubulara si apoi in lumenul portiunii finale a tubului prox. si segmentului descendent al ansei Henle, unde va regenera NH_4^+ ; 3) va realiza un *bypass* al regiunii corticale cu scopul minimizarii patrunderii NH_3 toxic in circulatia sanguina, prin urmatoarele doua trasee: a. va

intra ca atare in cel. tubulara a ductului colector utilizand la polul bazolateral ATP-aza Na^+/K^+ (prin substituirea K^+), in celula va disocia, NH_3 rezultat va difuza in lumenul tubular, iar H^+ va fi expulzat in tub prin intermediul ATP-azei H^+ , iar aici se va combina cu NH_3 pentru a reforma NH_4^+ ; b. va disocia in interstitiu, eliberand NH_3 , care la randul său va difuza in celula epit. tubulara corticala si apoi in lumenul tubular, unde impreuna cu H^+ secretat (vezi mecanismul mai jos) va reface NH_4^+ , forma sub care se va elimina excesul de aciditate, avand ca vehicul urina finala.

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 interstitiul renal sau celula epiteliala tubulara. NH_4^+ rezultat va forma impreuna cu Cl^- sarea cuaternară de amoniu $[\text{NH}_4^+]\text{Cl}^-$. 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 din organism.